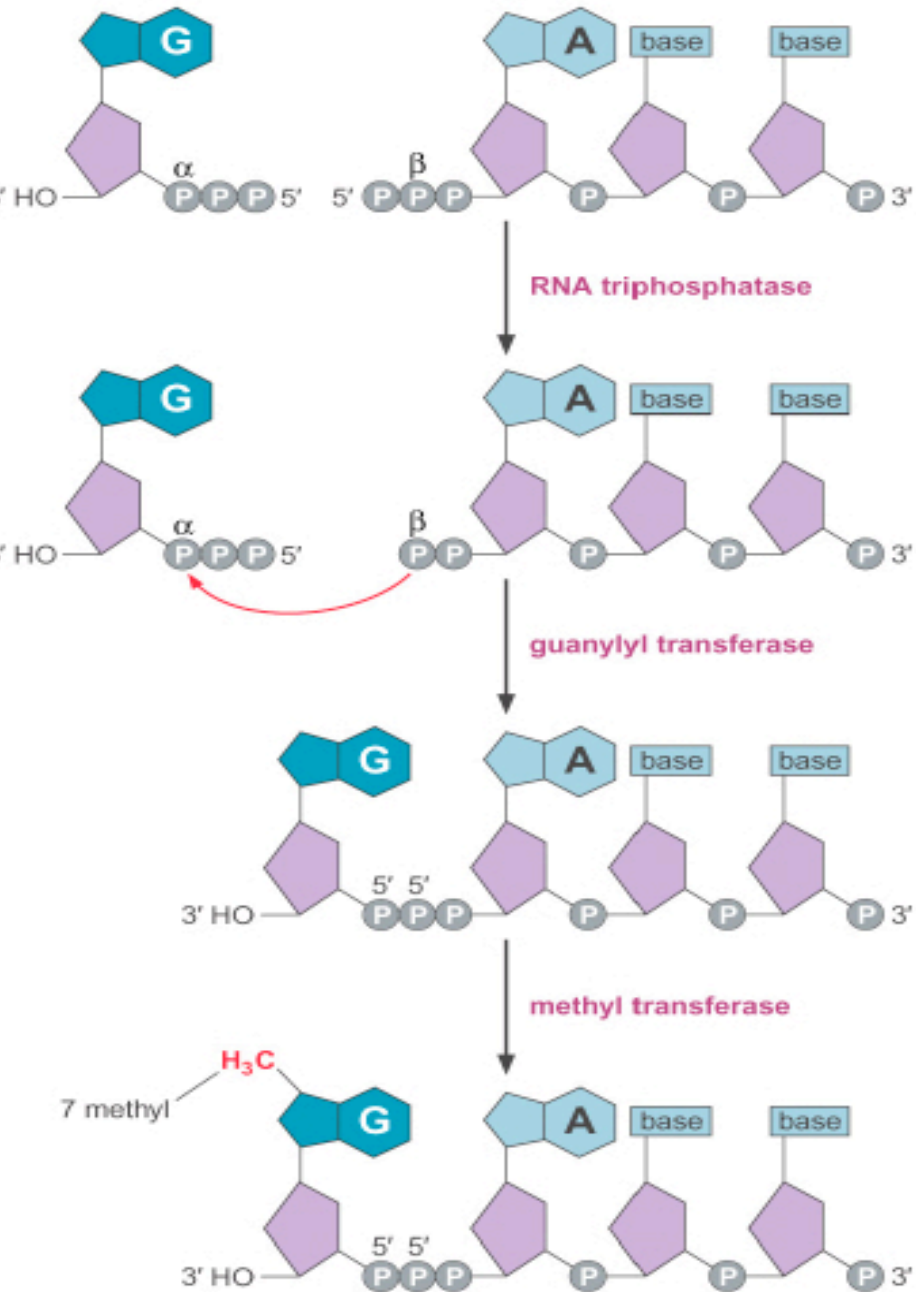


PROCESAMIENTO Y MADURACIÓN DE LOS ARNs

BIOSÍNTESIS DE MACROMOLÉCULAS,
GRADO BIOQUÍMICA

FORMACIÓN 5' CAP

- No codificado por la secuencia, es una modificación del ARN.
- Adición de una Guanina metilada al extremo 5' del ARN naciente mediante un enlace 5'-5'.
- Confiere estabilidad a exonucleasas y facilita la traducción mediante interacción con el ribosoma.
- Regulado por la CTD ARN polimerasa II (no presente en las otras polimerasas) mediante Ser-P (pos 5).
- Realizada conforme se transcribe el ARN (20-40ntdos).

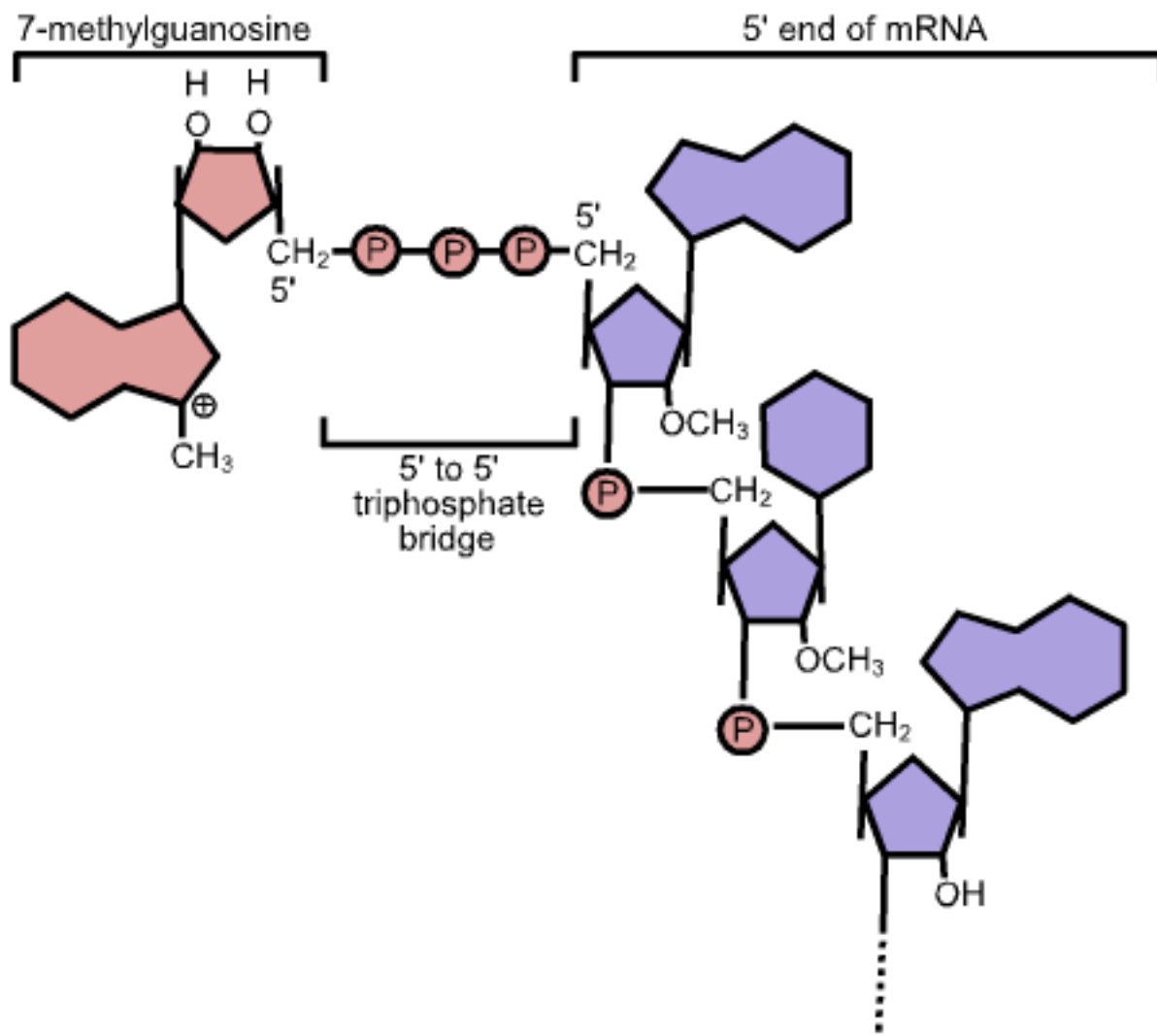


Tres fases:

Desfosforilación: elimina un grupo fosfato del 5' extremo terminal del ARN naciente.

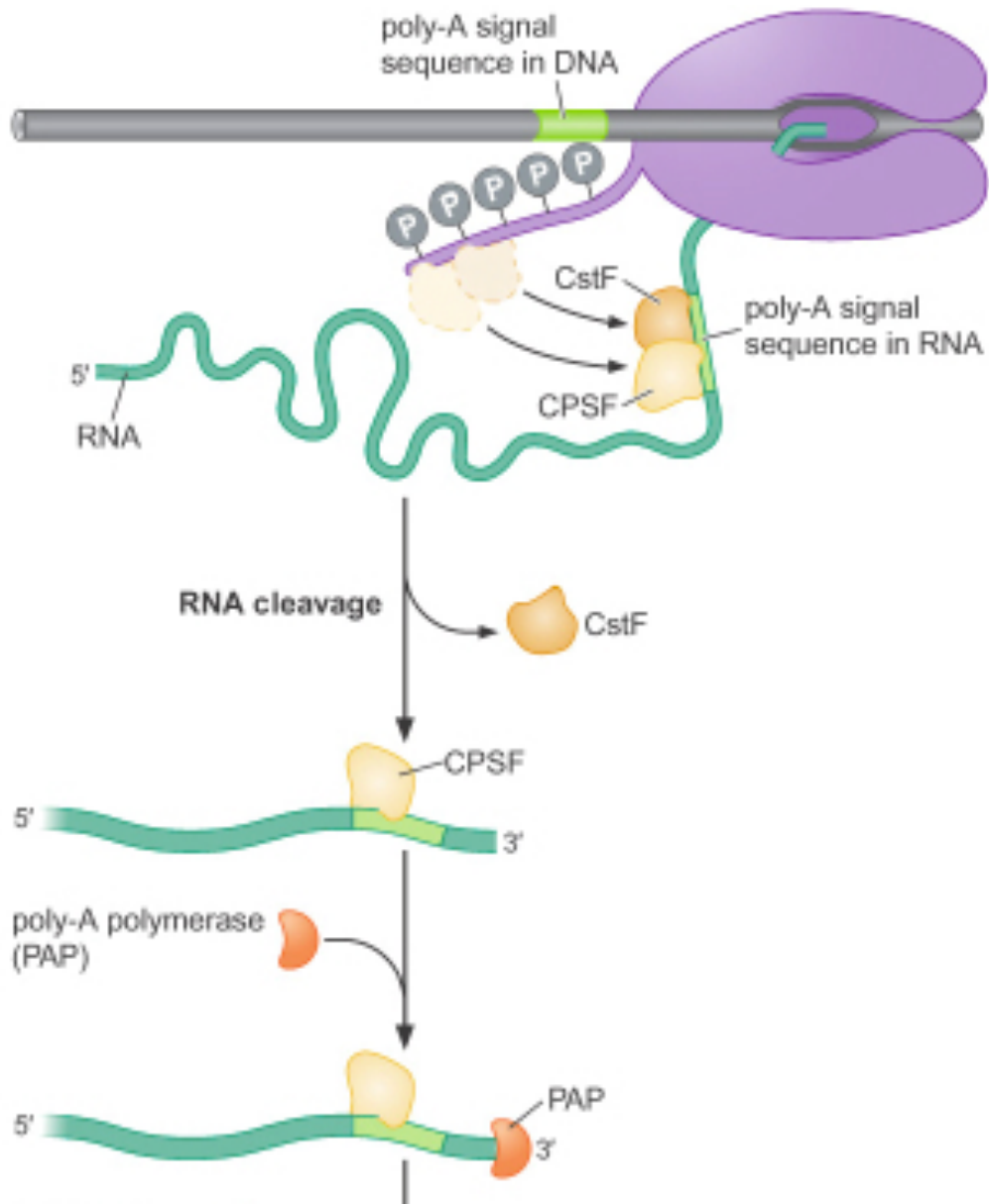
Transferencia de un GTP mediante enlace 5'5'

Metilación de la Guanina en posición 7.



TERMINACIÓN

- Codificada por la secuencia de ADN al final del gen, que una vez transcrita desencadena:
 - Transferencia de las enzimas de poliadenilación al ARN.
 - Corte del ARN.
 - Poliadenilación.
- La cola de la ARN polimerasa II y su estado en la fosforilación está también implicada en esta fase (no presentes en transcritos de otras polimerasas).



La cola CTD de la ARN pol II conforme se llega al final de la transcripción lleva dos complejos de proteínas:

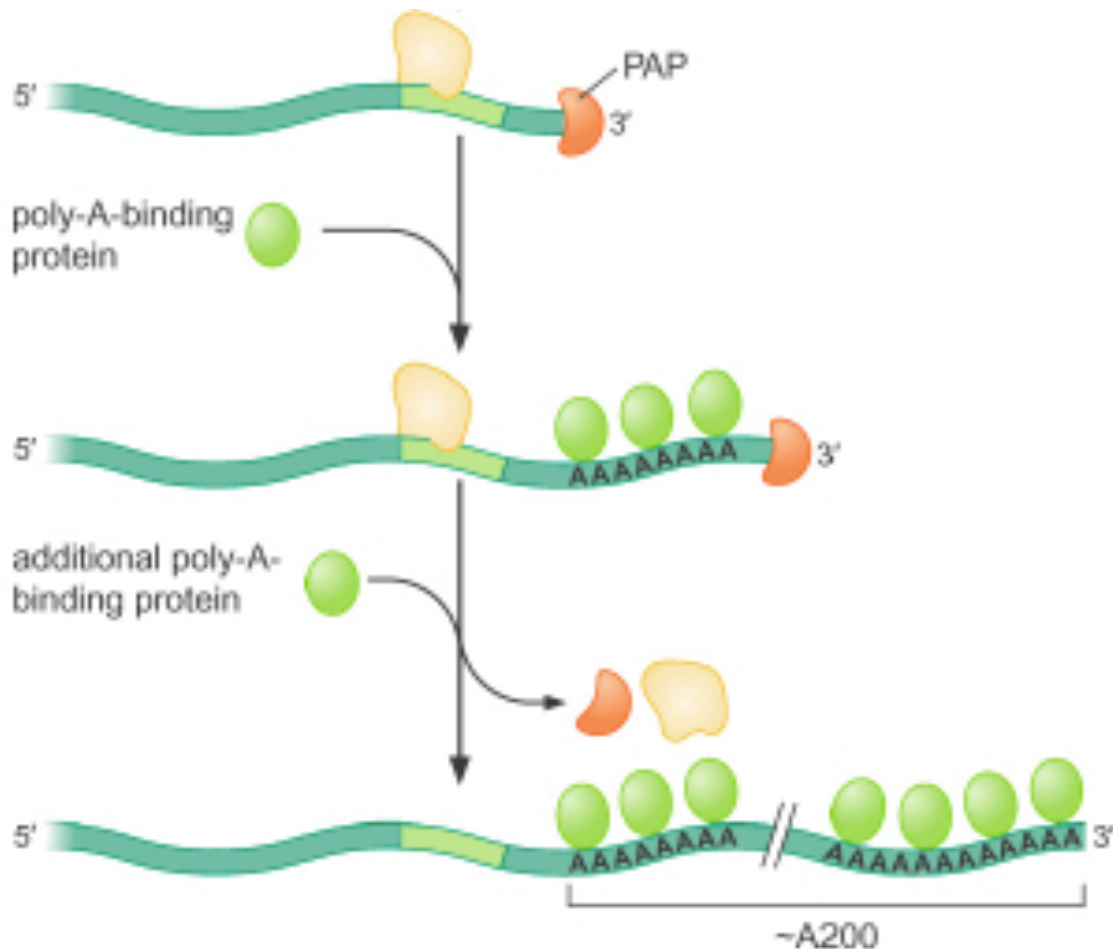
- Factor de corte y poliadenilación específico (CPSF).
- Factor estimulante de corte (CstF).

La transcripción de las señales de poliadenilación hace que se transfieran proteínas al ARN.

El ARN es cortado y liberado.

Se libera la proteína estimulante de corte y se recluta la polimerasa poli-A (PAP).

POLIADENILACIÓN



La PAP va añadiendo adeninas al extremo 3' (sin plantilla), a las que se van uniendo proteínas de unión a poli-A.

La secuencia poli A no está por lo tanto codificada en el ADN. Es específica de los transcritos por la ARN pol II.

EUKARYOTIC TRANSCRIPTION TERMINATION

Section 1 of 5

Introduction

science technologies

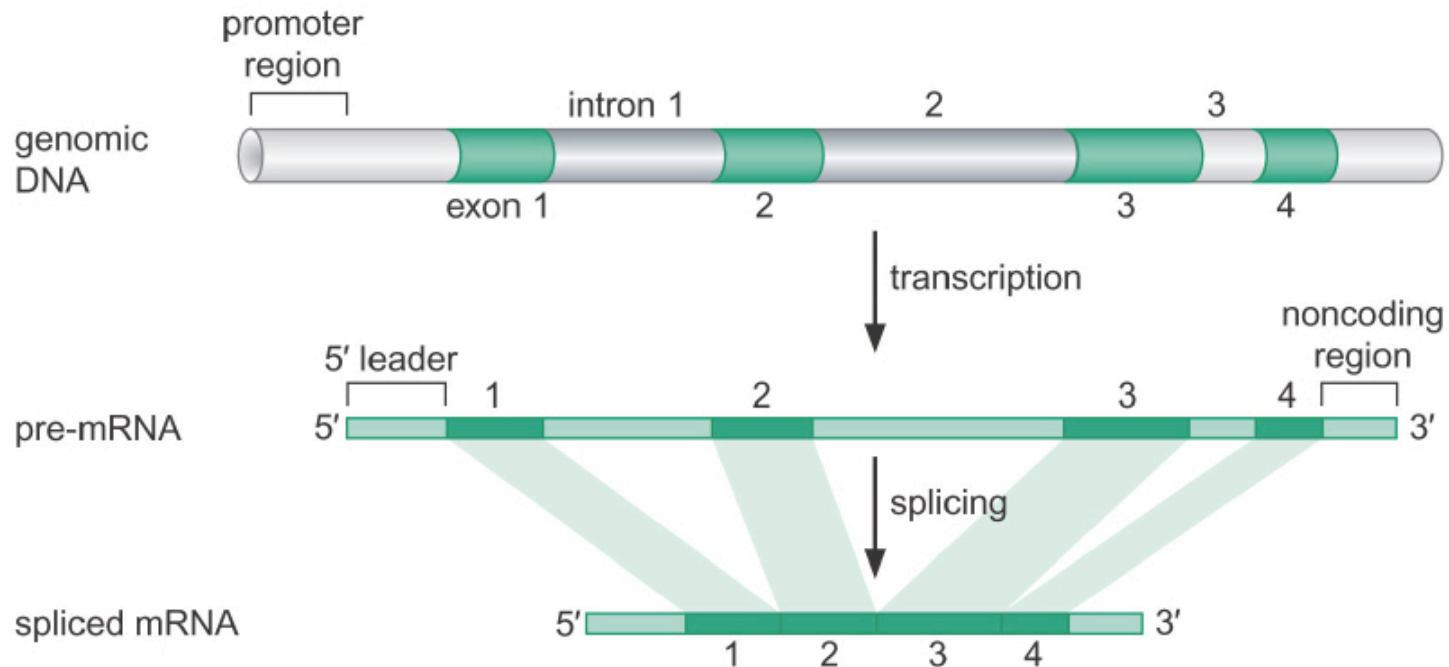


A Benjamin Cummings product
© 2003 Pearson Education, Inc.



CORTE Y EMPALME DE EXONES: SPLICING

- A diferencia de la inmensa mayoría de las bacterias, los genes eucariotas tienen material genético que no se traduce (intrones).



INTRONES

- Alta variabilidad en número y tamaño:
Depende de organismo:
 - Humanos:
 - Número: Cero (SOX 4, etc)
 - Más de 100 (Tintin).
 - Tamaño: desde pocas decenas a 800kb.
 - Levaduras:
 - Cortos y pocos (uno la mayoría).
- Incluso pueden variar según el gen: splicing alternativo.
- Consecuencia: un gen, múltiples proteínas.

SPLICING

- Tiene una maquinaria específica para eliminar intrones (spliciosome = ayustosoma).
- Ha de ser muy exacta, la maquinaria de síntesis de proteínas lee solo regiones codificantes y no puede discriminarla de las no codificantes, un solo error en el corte y empalme generaría un error en la pauta de lectura.

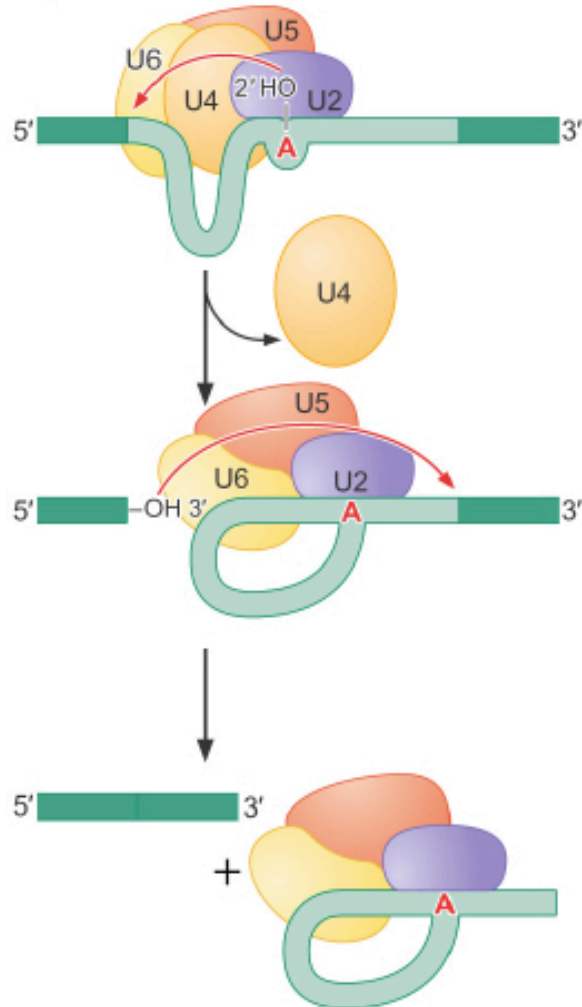
TIPOS DE SPLICING

Existen cuatro grupos:

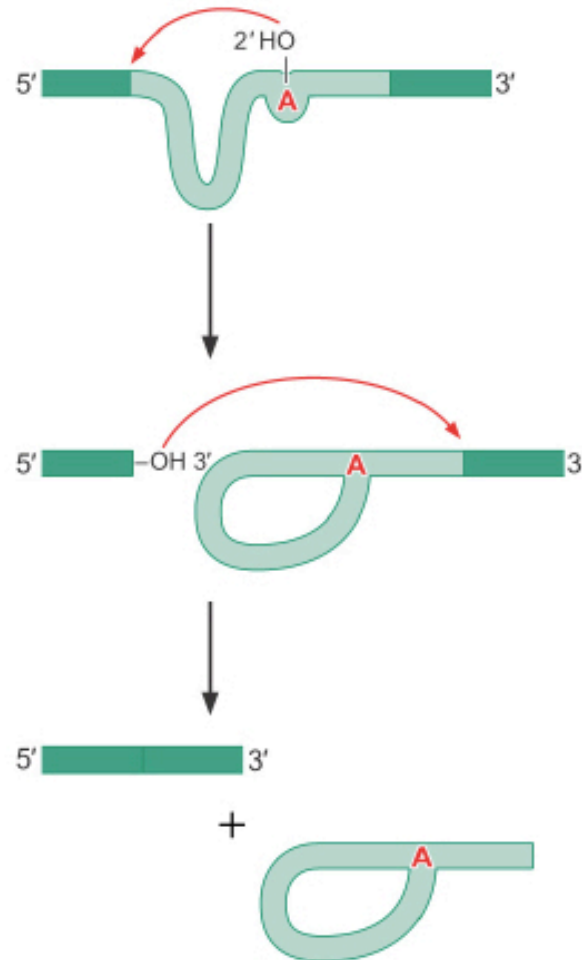
- **Grupo I:**
 - Autosplicing (ribozimas).
 - En pocos genes, Algunos ARNr.
 - Intrón liberado lineal.
- **Grupo II:**
 - Autosplicing (ribozimas).
 - En pocos genes, Genes de mitocondrias y cloroplastos (autocatálisis, ribozimas)
 - Intrón liberado en estructura de lazo, parecido a los del III.
- **Grupo III:** Requieren Spliceosoma. Mayoría genes, ARNm.
- **Grupo IV:** En pocos genes, ciertos ARNt, actúan ribonucleasas y ligasas.

Los Splicing del Grupo II y III generan el intrón con estructura de lazo, aunque los del grupo III necesitan el spliceosoma.

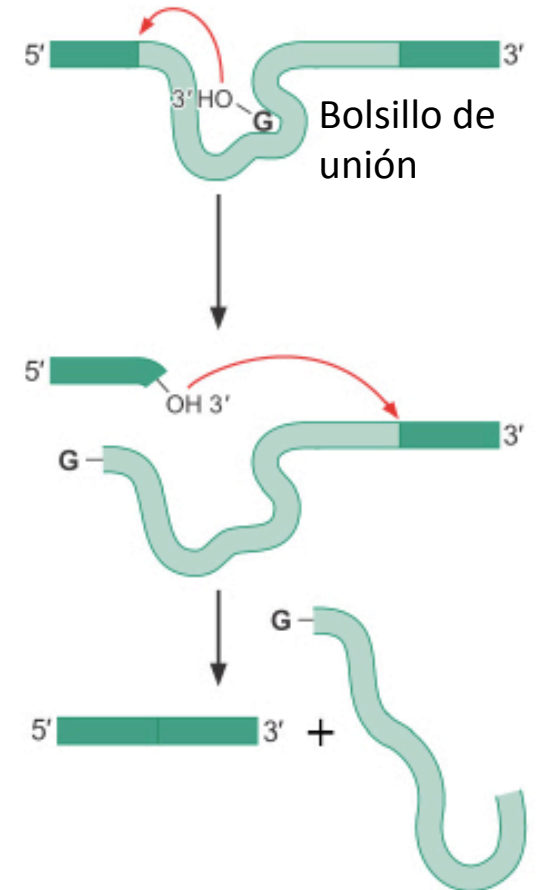
a pre-mRNA spliceosome



b group II self-splicing



c group I self-splicing



SPLICING TIPO I

GROUP I INTRONS

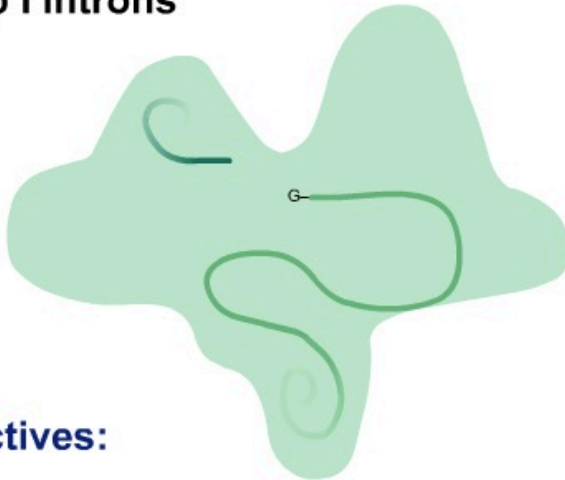
Introduction

Section 1 of 6

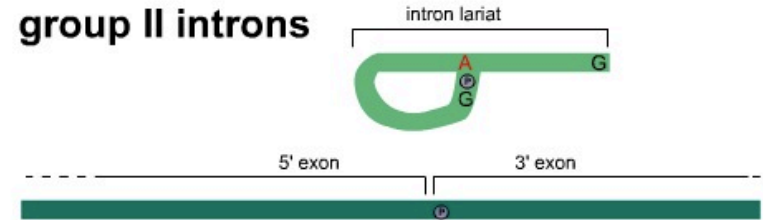
science technologies



group I introns

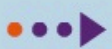


group II introns



Objectives:

- ▶ Understand the structure of group I introns
- ▶ Understand the mechanism of group I self-splicing
- ▶ Understand the cyclization of group I introns



SPLICING TIPO II



bacterial RNA: contiguous stretch of codons

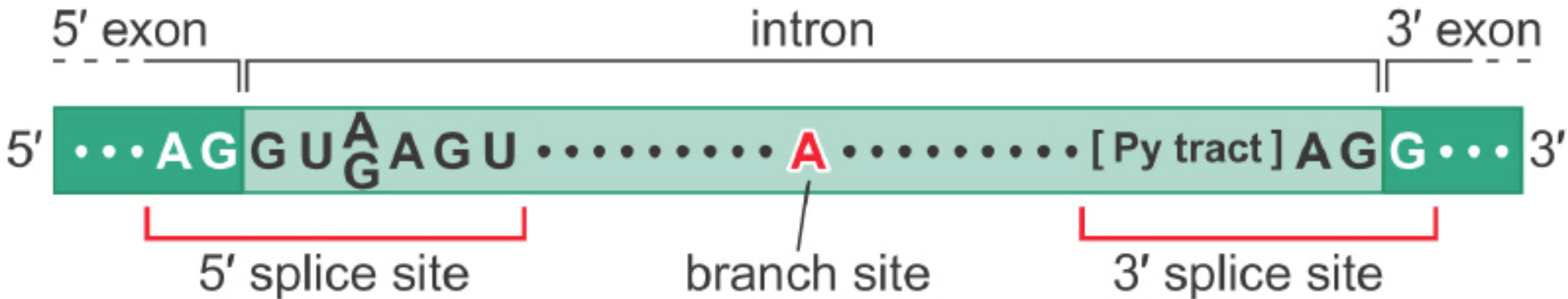
coding sequence



SPLICING TIPO III

- En la mayoría de los genes, ARNm.
- Requieren Spliceosoma.
- Intrones de tamaño medio de 3kb, siendo más largos que los de autosplicing que rondan 0.4-1kb en los que gran parte de su estructura es más conservada.
- Liberan el intrón en forma de lazo.

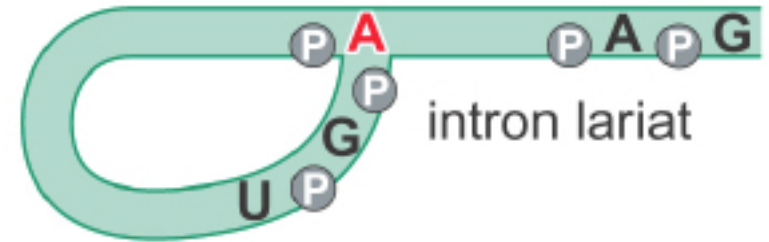
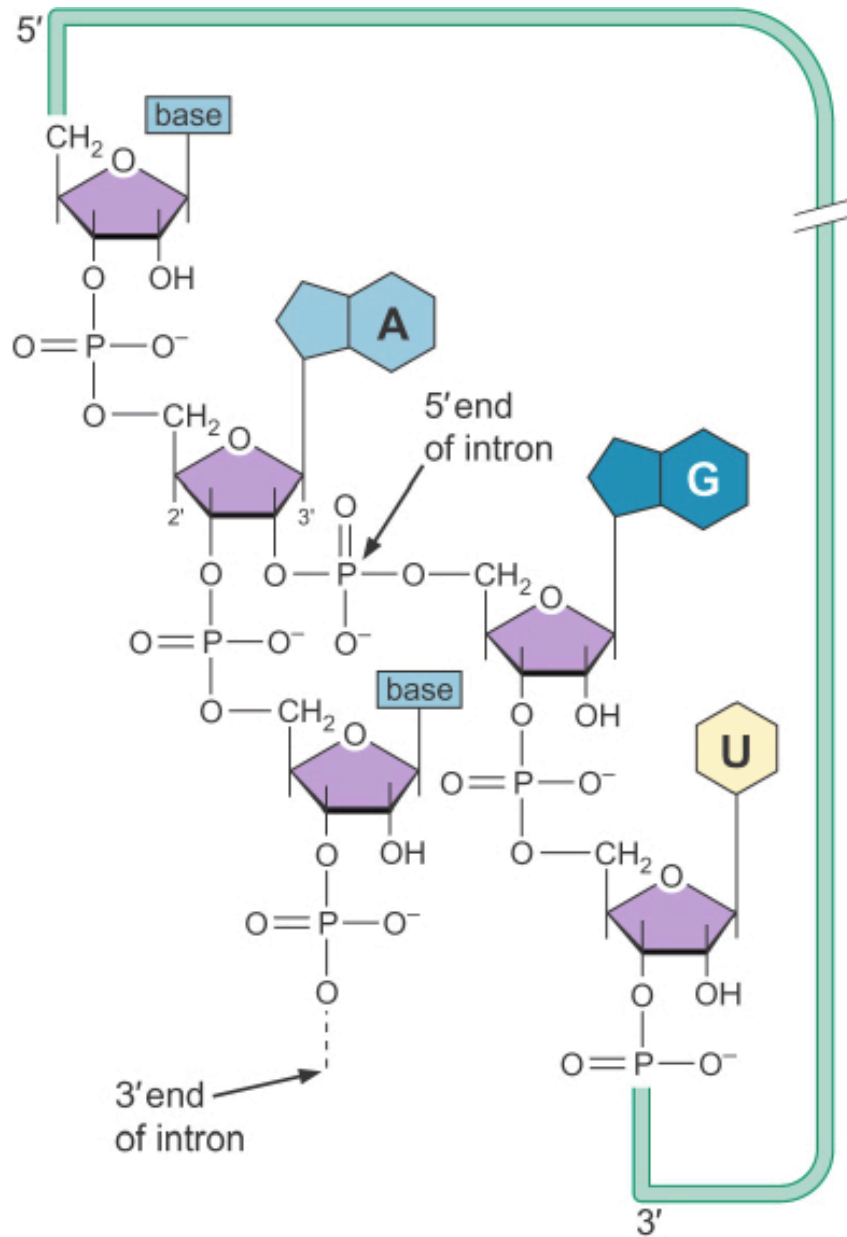
- Los bordes de las uniones exón-intrón están marcados por secuencias específicas.
- Sitio de Ramificación (intrón).
- Tracto de pirimidinas (C, U).



Secuencia consenso (no universal),

Las secuencias más conservadas de esta estructura se encuentran en el intrón:

5'GU ... A ... AG 3' del intrón son las más conservadas.



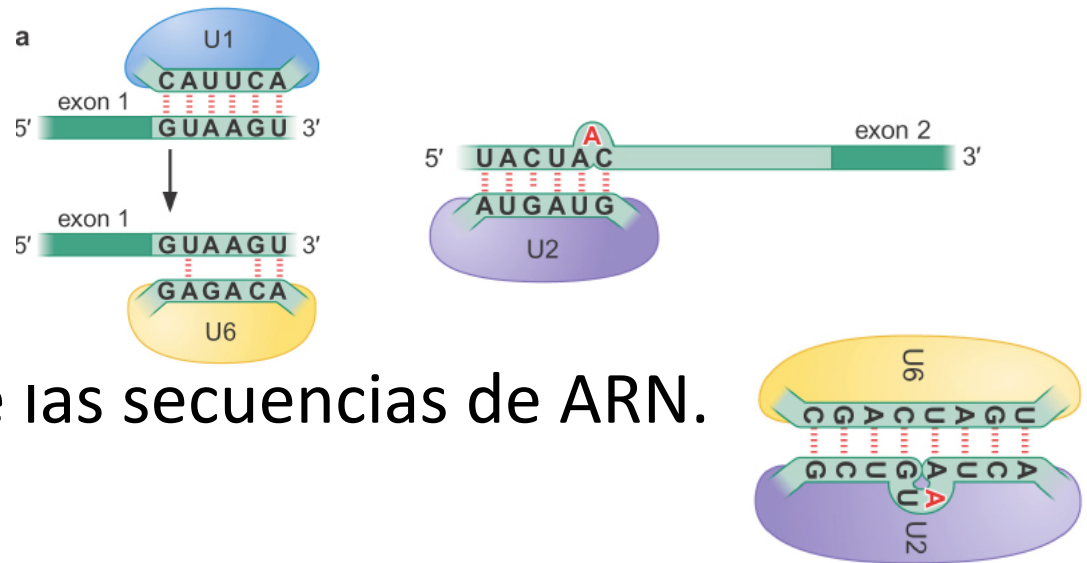
El intrón se libera en forma de lazo (Grupo II y III).
La adenina tiene 3 enlaces

SPLICEOSOMA (AYUSTOSOMA)

- Complejo formado por 150 proteínas y 5 ARNs (tamaño y modo de acción que recuerda a la del Ribosoma).
- Los ARNs ejercen funciones catalíticas, y se conocen como ARN pequeños nucleares (snRNA), 100-300 bases. U1, U2, U4, U5, U6.
- Los snRNA se unen a proteínas para formar las proteínas ribonucleares pequeñas (snRNPs), que se agrupan para formar la maquinaria del spliceosoma.

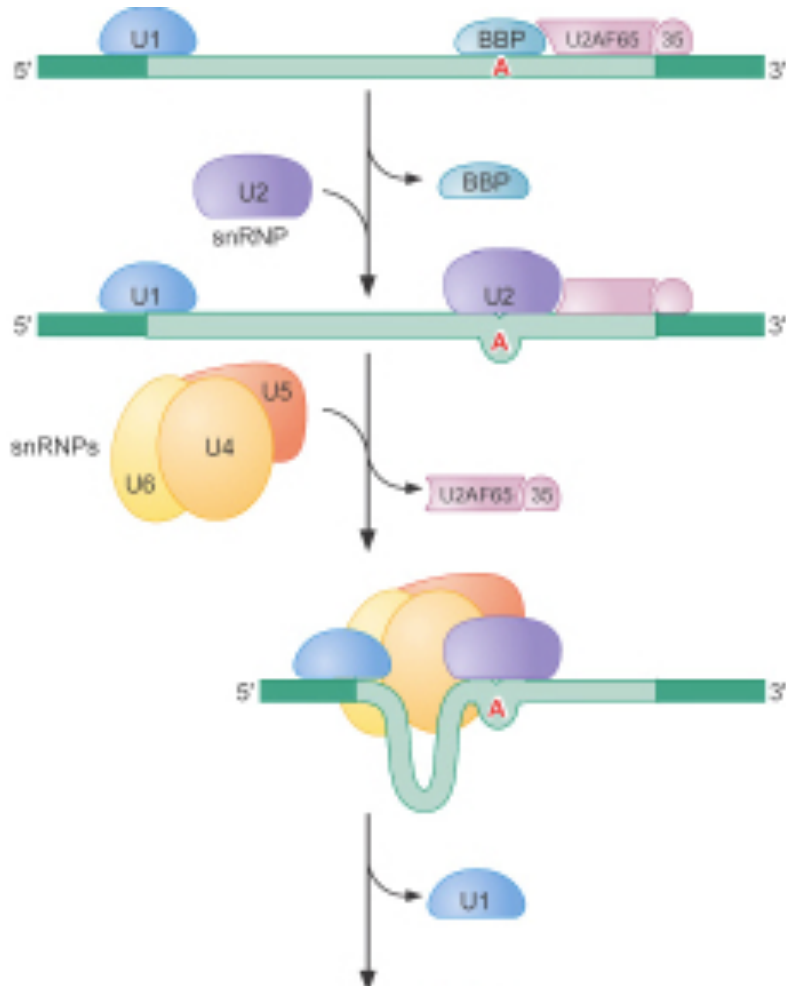
SPLICEOSOMA (AYUSTOSOMA)

- Las proteínas ribonucleares pequeñas (snRNAs) tienen principalmente tres papeles en el splicing:
 - Reconocimiento de la secuencia 5' y del sitio de ramificación.



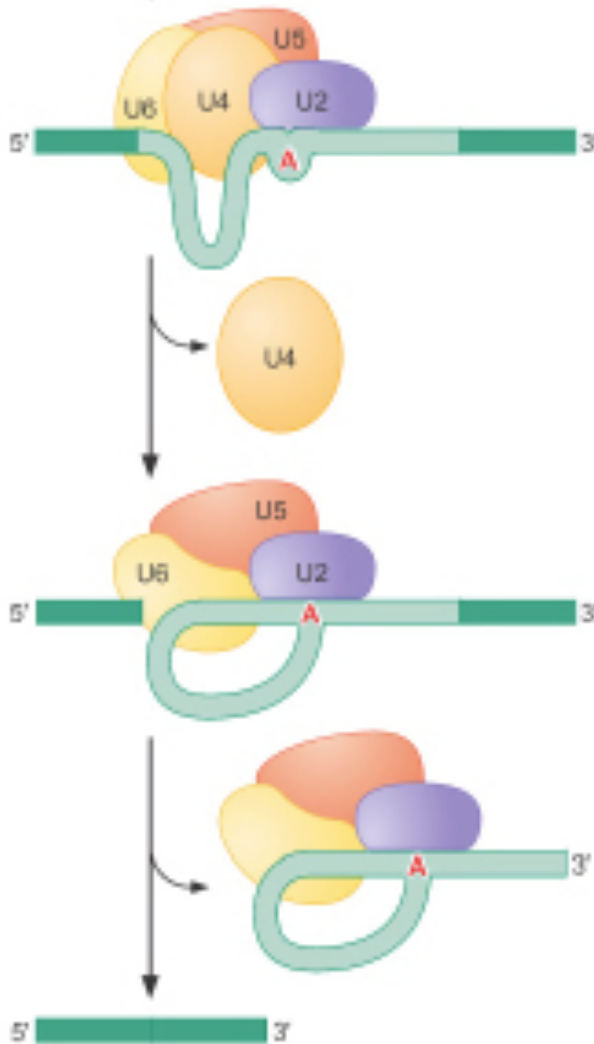
- Aproximación de las secuencias de ARN.
- Catalizan o ayudan a catalizar la reacción de corte y empalme.

RUTA DE SPLICING

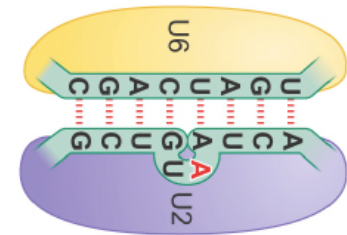


- Unión U1 al 5'
- U2AF se une al tracto de Pirimidinas y al extremo 3', interacciona con BBP (Branch Point Binding Protein).
- BBP es sustituida por U2.

RUTA DE SPLICING

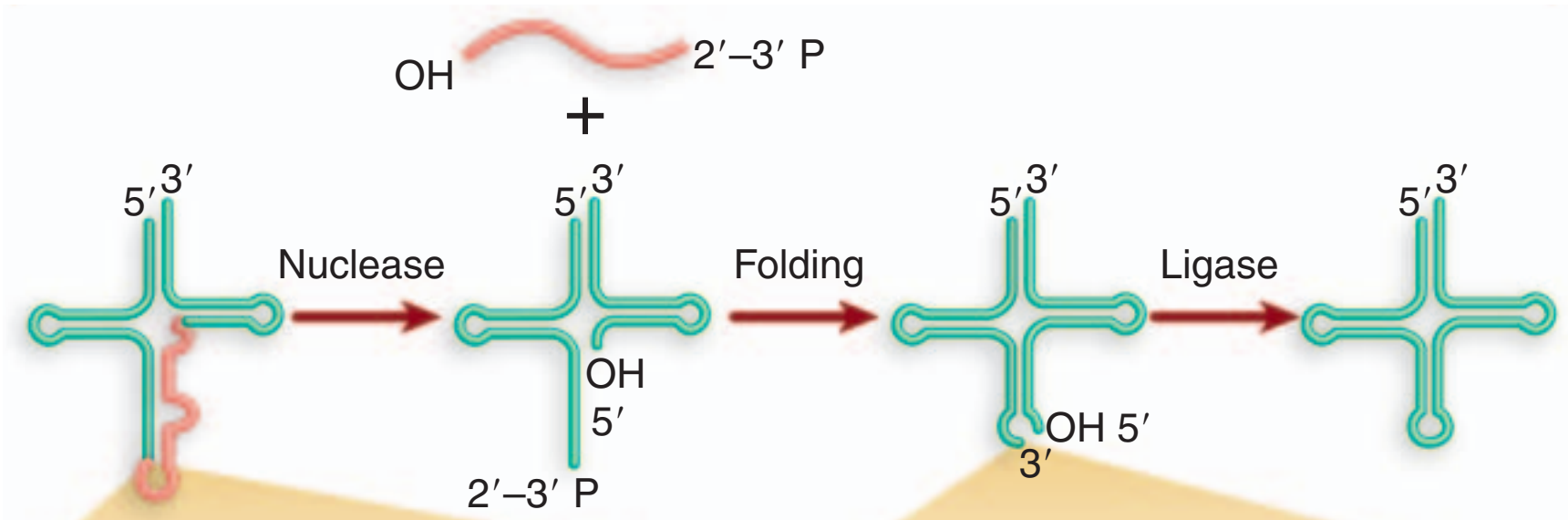


- Catálisis: U4 se libera del complejo, permitiendo ahora a U6 y U2 interactuar



- La siguiente reacción de unión de 5' 3' es ayudada por U5.

Intrones Grupo IV



Minoritaria, en algunos ARNt.

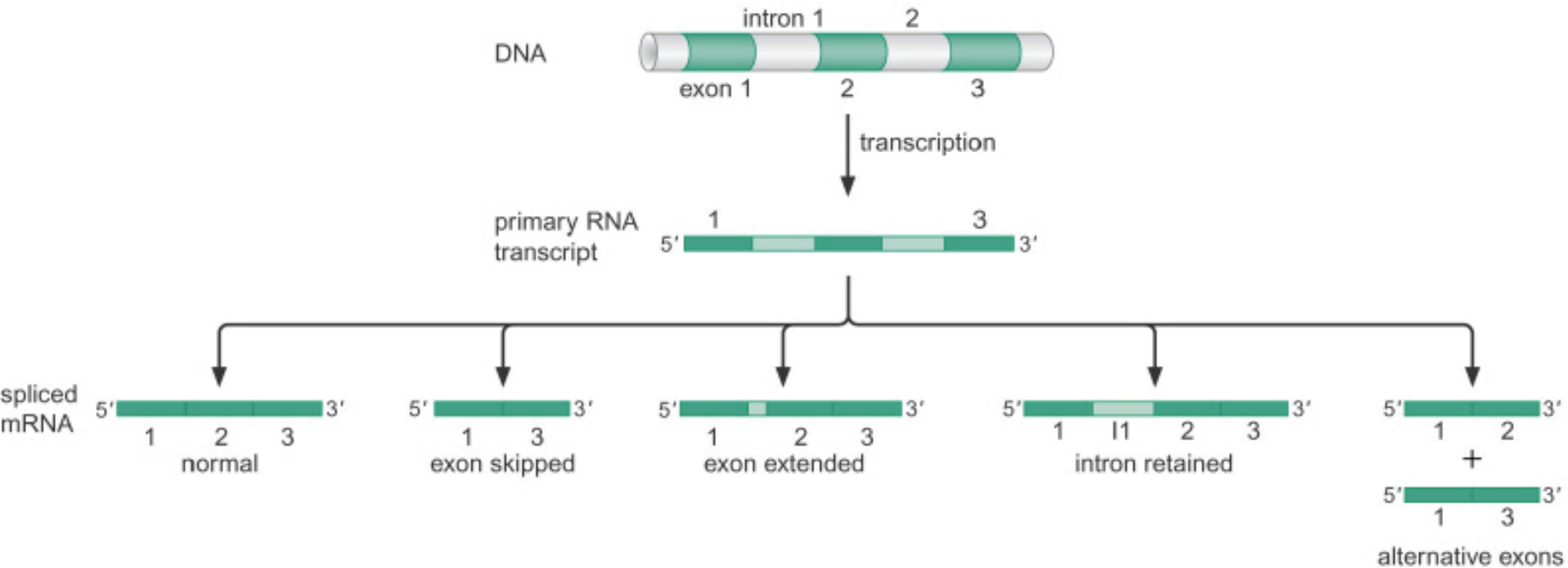
Eliminados mediante corte enzimático mediado por endonucleasa y empalme mediado por ligasas.

Esencial para la maduración de algunos ARNt que además sufren frecuentes modificaciones postranscripcionales.

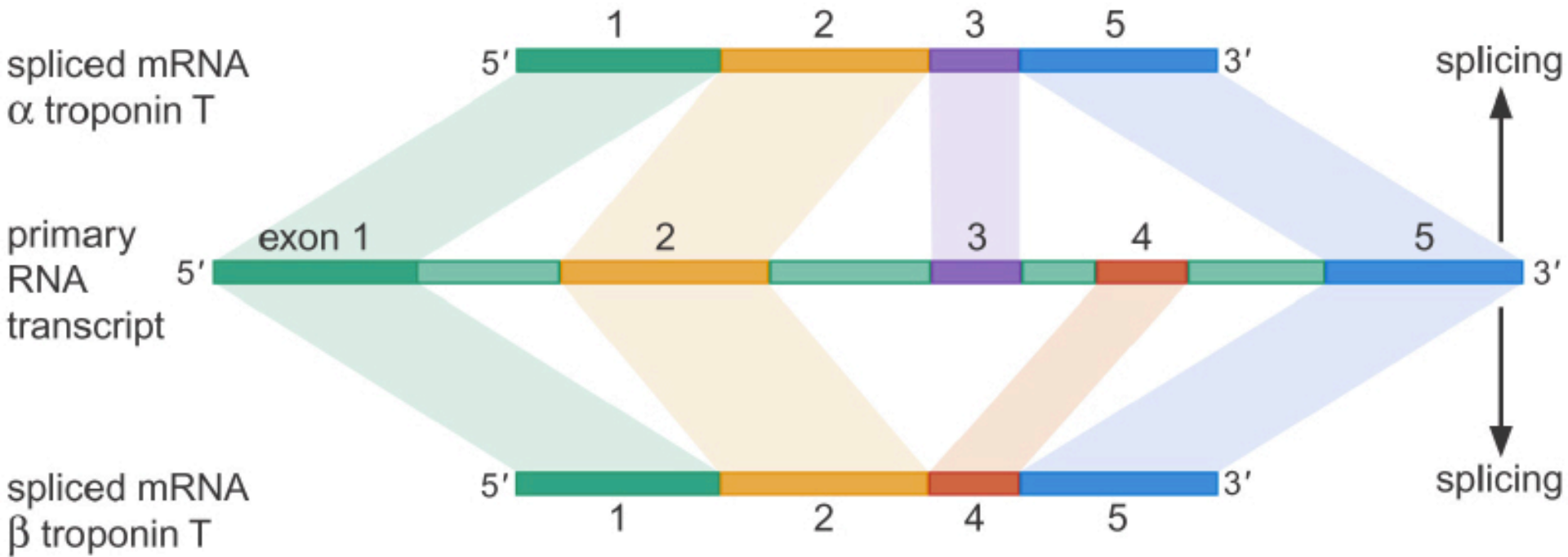
SPLICING ALTERNATIVO

- Un transcrito primario puede ser procesado por la maquinaria de splicing creándose diferentes grupos de ARN maduros, con una diferente combinación de exones.
- Utilidad: un gen puede dar lugar a múltiples proteínas.

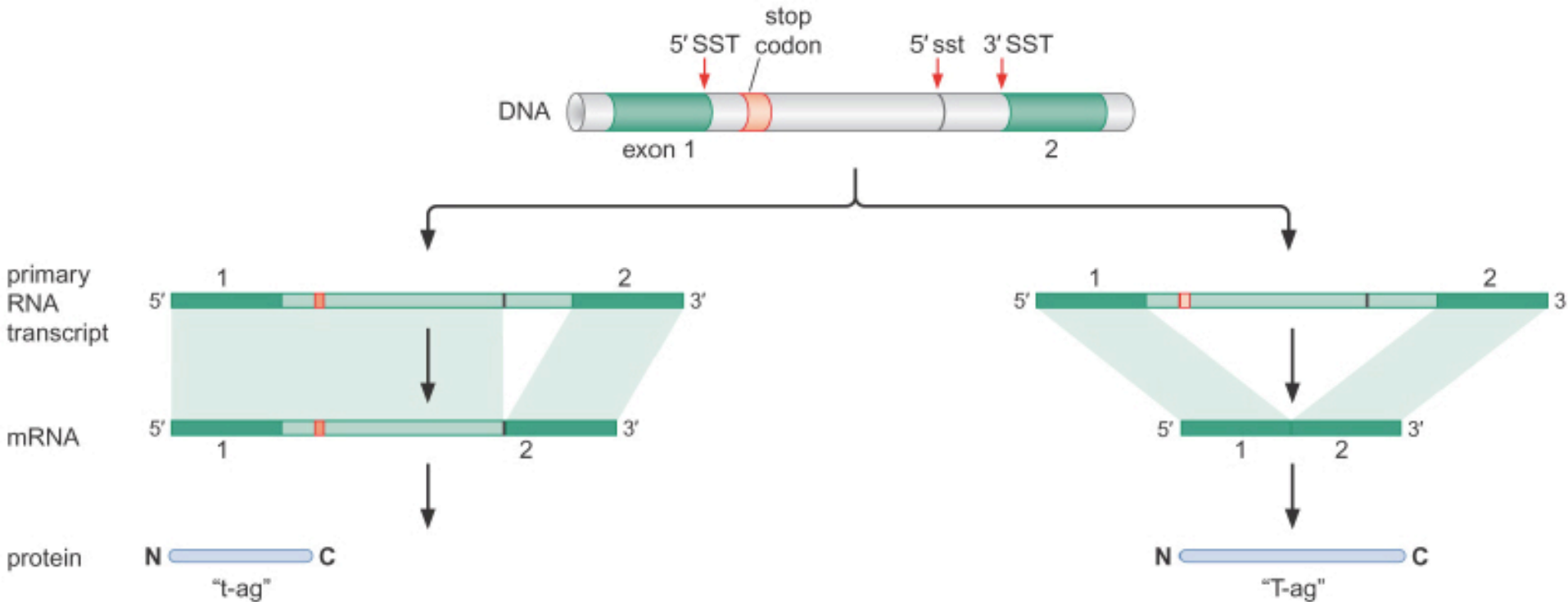
ALTERNATIVAS SPLICING ALTERNATIVO



EXON SKIPPING



EXTENDED EXON

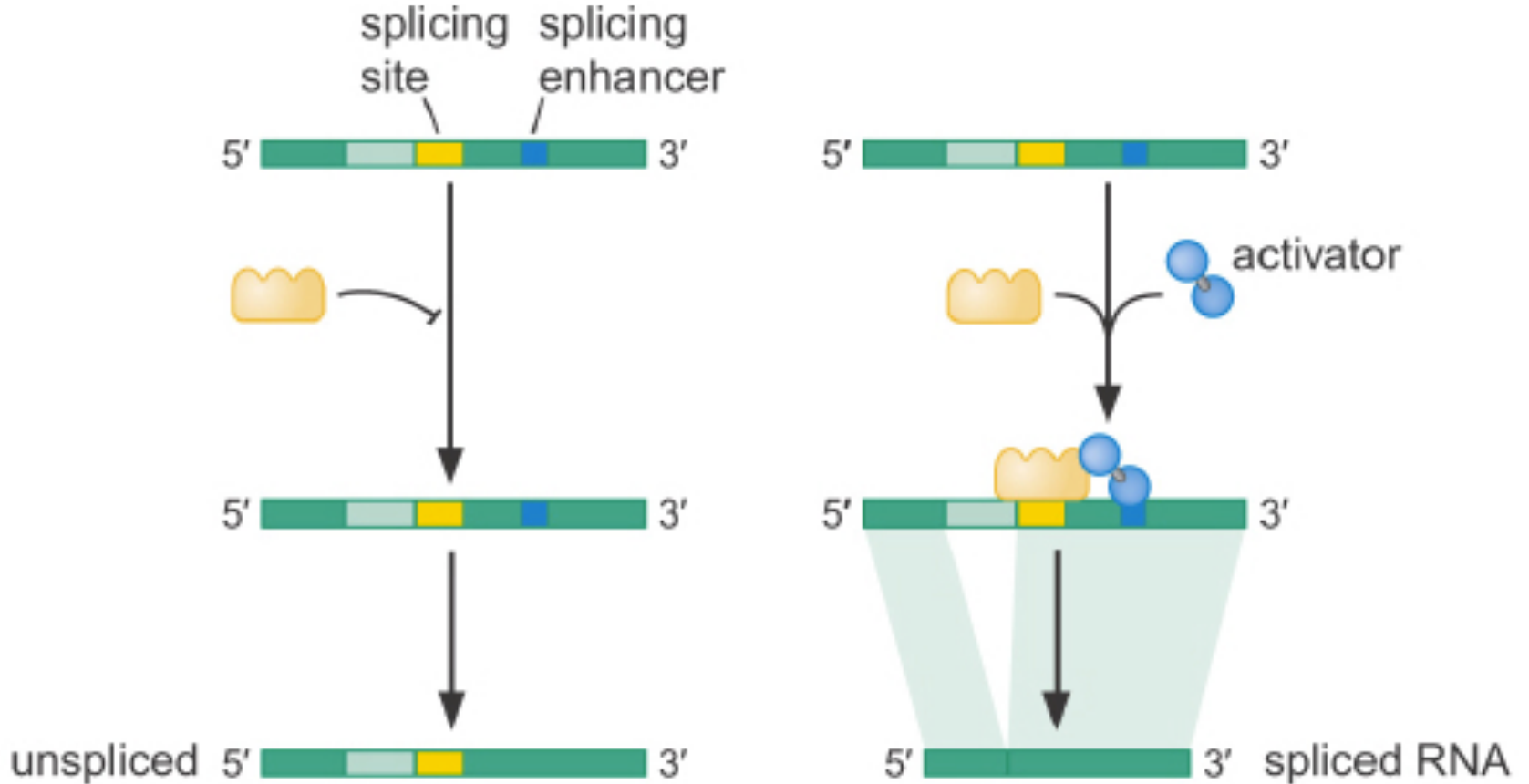


REGULACIÓN SPLICING ALTERNATIVO

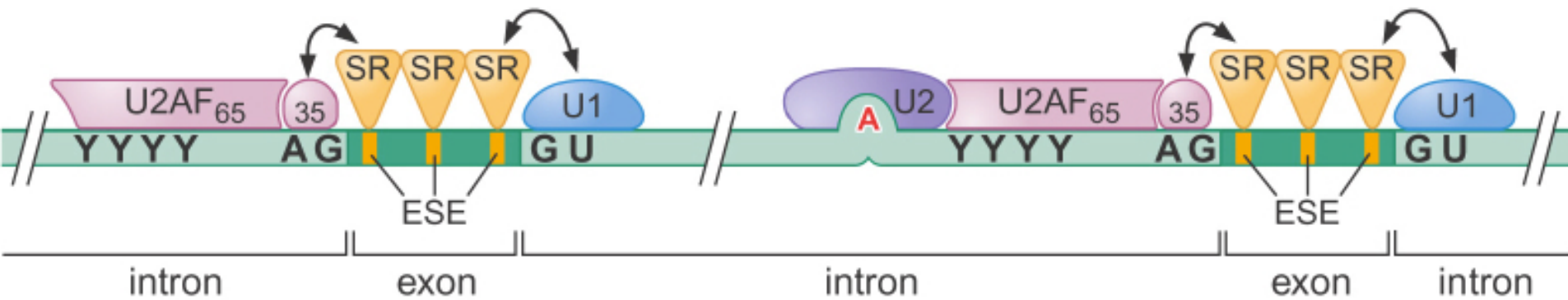
- El splicing alternativo está regulado por proteínas que se unen a regiones de ARN activadoras o represoras de splicings:
 - Exonic/intronic splicing enhancers (ESE o ISE).
 - Exonic/intronic splicing silencers (ESS y ISS).

REGULACIÓN SPLICING ALTERNATIVO

b



PROTEÍNAS RICAS EN SERINA- ARGININA (SR proteins)

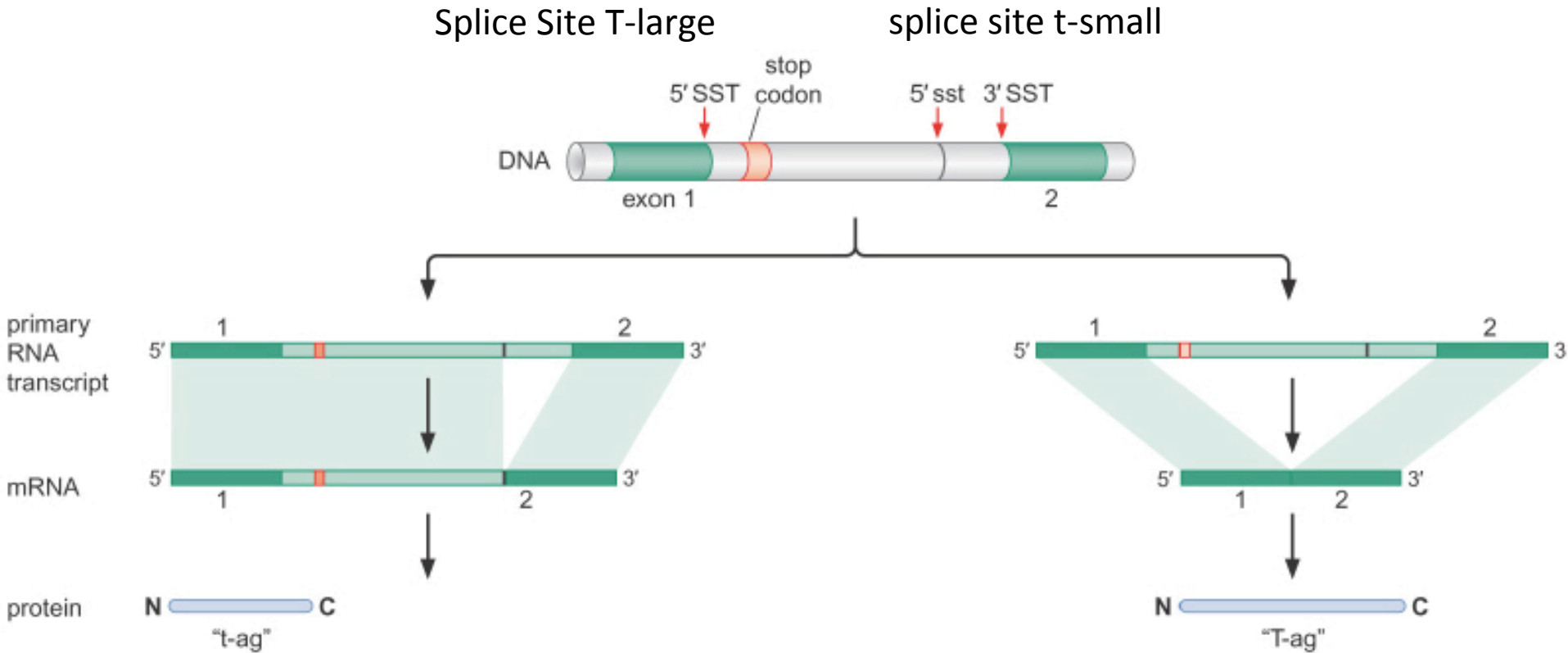


- Proteínas activadoras de Splicing, que se unen a regiones de ARN exónicas activadoras de Splicing (ESE).
- Reclutan a la maquinaria de Splicing a regiones de splicing 5' (U2AF) y 3' (U1).
- Su expresión varía en función del tipo celular o el momento fisiológico.

PROTEÍNAS RICAS EN SERINA- ARGININA (SR proteins)

- Presentan dos dominios:
 - Unión a RNA (RNA recognition motif), amino terminal.
 - Dominio Rico en Serina-Arginina (RS), carboxilo terminal: dominio de unión a la maquinaria de splicing.

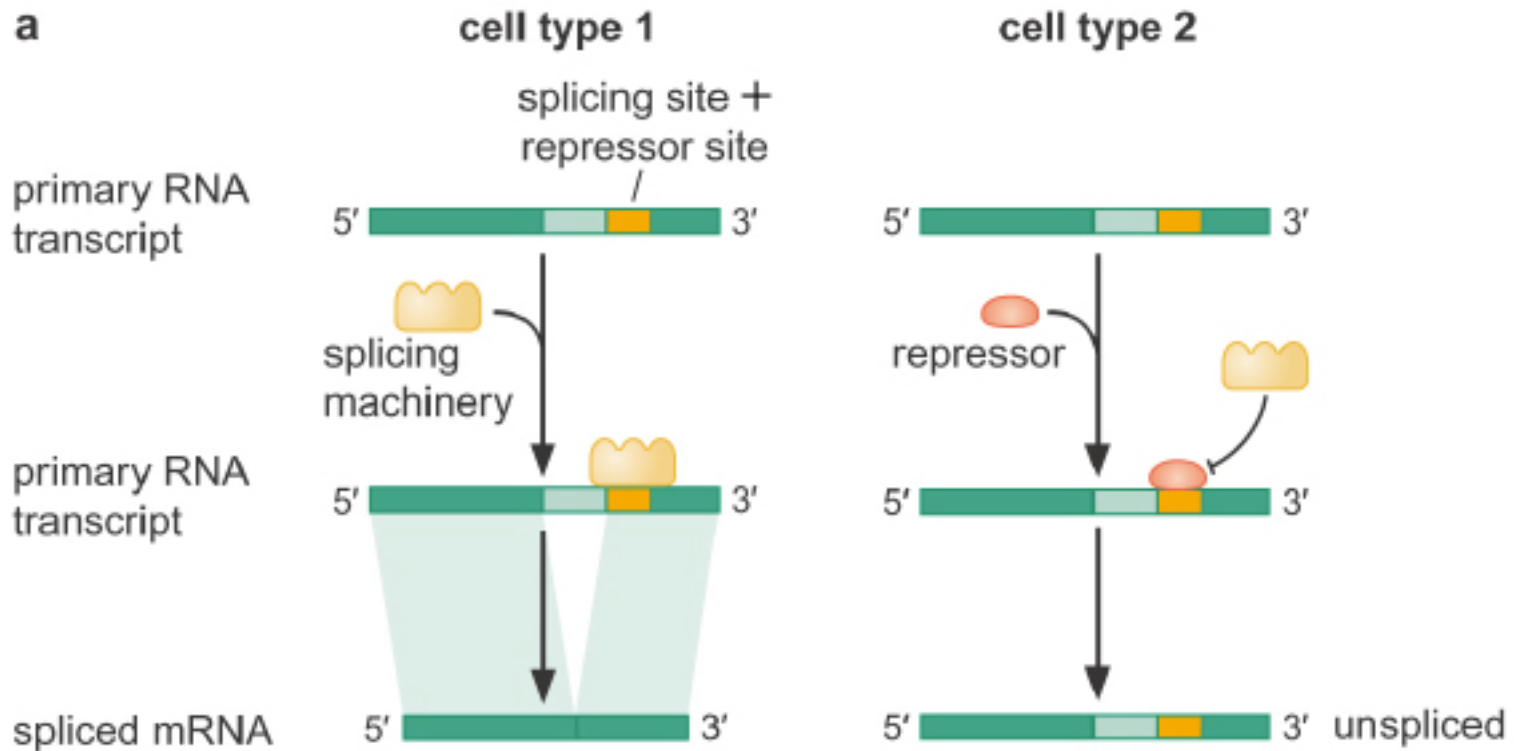
EXTENDED EXON



Monkey Virus SV40

5' sst es elegido frente a 5' SST cuando hay altos niveles de la proteína SR: SF2/ASF

REGULACIÓN SPLICING ALTERNATIVO

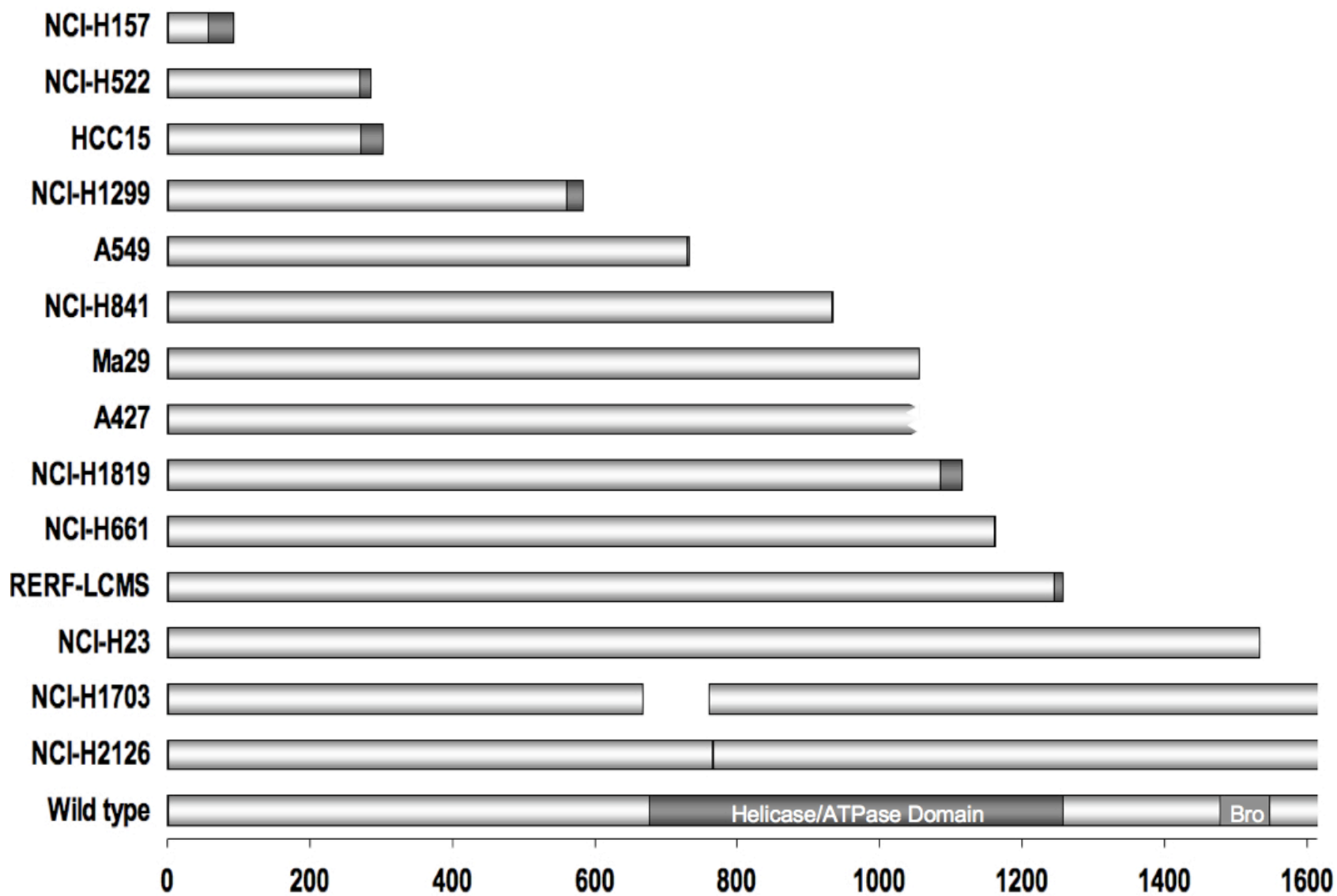


Grupo heterogéneo de ribonucleoproteínas nucleares (hnRNP).

Actúan interfiriendo

- Con la maquinaria de splicing (hnRNPI).
- Impidiendo la actividad de las proteínas activadoras de splicing (RS).

CONSECUENCIA EN LAS MUTACIONES



PROTEÍNA H1703

MSTPDPPLGGTTPRPGPSPGPGPSPGAMLGPSPGPSPGSAHSMGPPSPGPPSAGHP IPTQGGGYPQDNMHQMHKPMESMHEKGMSDDP
RYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSVPVPSGPPSSGPQMSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNO
LHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRPMGPMQMQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPPG
PSGVPPGMPGQPPGGPPKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLI PPQPTGRPSPAPPAVPPAASPVMPQPQTQSPGQPAQPAPMVLPHQKQSRI
TPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLNLFQRQLRQEVVCMRRDTALETALNAKAYK
RSKRQSLREARITEKLEKQOKIEQERKRRQKHQEYLN SILQHAKDFKEYHRSVTGKI QKLT KAVATYHANTEREQKKENERIEKEMR
RLMAEDEEGYRKLIDQKKDKRLAYLLQQTDEYVANLTELVRQHKAAQVAKEKKKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLP
VKVIHVESGKILTGTDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEE (EEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKKI PDPDSDDVSEVDA
RHI IENAKQDVDDEYGV SQALARGLQSYAVAHAVTERV DKQSALMVNGVLKQYQ) IKGLEWLVS LYNNNLNGILADEMGLGKTIQTI
ALITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSVVKVSYKGPSAARRAFVPQLRSGKFVLLTTEYI I KDKHILAKIRWKYM
IVDEGHRMKNHHCKLTQVLNTHYVAPRLLLLTGTPLQNKLP ELWALLN FLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIR
RLHKVLRPFLLRRLKKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAQGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQH
IEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRI LPKLRATNHKVLLFCQMTSLMTIMEDYFAYRGF KYLRLDGTTKAEDRGMLLKT
NEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSWNP HQDLQAQDRAHRIGQQNEVRVLR LCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQ
AGMFDQKSSSHERRAFLQAI LEHEEQDEEEDEVPDDET VNQMIARHEEEFDL FMRMDLDRRREEARNPKRKPRLMEEDELPSWIKDD
AEVERLTCEEEEEKMFGRGSRHRKEVDYSDSLTEKQWLKAI EEGTLEEIEEEV RQKKSSRKRKRDS DAGSSTPTTSTRSRDKDDESKK
QKKRGRPPAEKLS PNPPLTKMKKIVDAVIKYK DSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLNDLEK
DVMLLCQNAQT FNLEGLIYEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSEGESEEEEEEGEEGSESESRSVKVKIKLGRKEKAQDR LKGGRRR
PSRGSRAKPVVSDDDSEEEQEEDRSGSGSEED

(deleted)

ADN H1299 Y DUP45

```
35941 gattgccgtg tgaagggctg gtggcacggc acccgcggtga gctacgcgtg ccctcagtgc
36001 gcttctggat tgactggcca tgggtgctca cagacatgca cattgtgcca ccacattgca
36061 gtaacccccca tgcttttgta gGCTGAAGAT GAGGAGGGGT ACCGCAAGCT CATCGACCAG
E10 36121 AAGAAGGACA AGCGCCTGGC CTACCTCTTG CAGCAGACAG ACGAGTACGT GGCTAACCTC
36181 ACGGAGCTGG TGCGGCAGCA CAAGGCTGCC CAGGTCGCCA AGGAGAAAAA GAAGAAAAAG
36241 AAAAAGAAAg tgtgctgggc ctggcatggt gcccgccgcg ggtgggatgg gagcagccgt
36301 cttcacgtgt gtggcctcag cttgtgggt cagggcctga ccgtgtctct ctctatttcc
E11 36361 agAAGGCAGA AAATGCAGAA GGACAGACGC CTGCCATTGG GCCGGATGGC GAGgtgagga
36421 agcaggggtt cttgtggaag tatcaagcta gccctaaggc gttggtctgt ttcagacttt
(... )
42841 aagtgtttgg tctggaggcc ctgcaacctc agtgtcacac gaatgactct ttttcagCCT
42901 CTGGACGAGA CCAGCCAGAT GAGCGACCTC CCGGTGAAGG TGATCCACGT GGAGAGTGGG
E12 42961 AAGATCCTCA CAGGCACAGA TGCCCCAAA GCCGGGCAGC TGGAGGCCTG GCTCGAGATG
43021 AACCCGGGgt gagttgggcc ttgcattcca gatgcagtgg ggatccaagt cctcgggtggg
```

ARN H1299

ATGTCCACTCCAGACCACCCCTGGGCGAACTCCTCGGCCAGGTCCTTCCCCGGGCCCTGGCCCTTCCCTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCACAGCATGATGGGGCCAGCCAGGGC
CGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCAGGGGCTGGAGGTTACCTCAGGACAACATGCACCAGATGCACAAGCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTACAACCAGATGAAAGGAATGGG
GATGCGGTTCAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCATGGACCAGCACTCCAAGGTTACCCCTCGCCCTGGGTGGCTTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCAGCCAGTGGCCCGTCTTCGGGGCCAGATG
TCTTCCGGCCAGGAGGTGCCCGCTGGATGGTGTGACCCCCAGGCCCTGGGGCAGCAGAACCAGGGGCCAACCCATTTAACAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAGATCATGGCCTACAAGATGCTGGCCAGGGGG
AGCCCTCCCCGACCCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCAAGCGCCGATGCCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCGCAACAGGACCCGGCCCTGGCCCTGGCCCTGGCCCGGGTCC
CGCCCGGCACCTCCAATTACAGCAGGCCCTCATGGTATGGGAGGGCCCAACATGCCTCCCCAGGACCTCGGGCGTGCCTCCCGGGATGCCAGGCCAGCCCTCTGGAGGGCCTCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCG
AATGCTGCTGCCCCACGAGCACCCTCAGAAGCTGATTCCCCCGAGCCAACGGGCCGCCCTTCCCCCGCGCCCTGCCGTCCACCAGCCGCTCGCCCGTGCATGCCACCCGAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCAG
CCGCGCCATGGTGCCTGCACCAGAAGCAGAGCCGATCACCCTCCAGAAGCCGGGGCCCTCGACCTGTGGAGATCTGCAGGAGCCGAGTACAGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCCGAATTCAGGAATTTGAAA
CCTTCCCGGGTCCCTGGCCGGGATTTGCGAACCAAGCGACCATGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTTCCAGAGGCAGCTGCGCCAGGAGTGGTGGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAAT
GCTAAGGCCTACAAGCGCAGCAAGCGCCAGTCCCTGCGGAGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAGCAGGAGCGCAAGCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTTCTCCAGCATGCCA
AGGATTTCAAGGAATATCACAGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAACCGGAGCGGGAGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGC
TGAAGATGAGGAGGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCCTGGCCTACCTCTTGACGACAGACAGCACTACGCTGAGCAGACAGCACTACGCTGAGCAGCAGACAGCACTACGCTGAGCAGCAG
AAGAAGAAAAGAAAAGAACAGCCAGAAAATGCAGAAGGACAGACCCCTGCCATTTGGCCGGATGGCCGAGCCTTGAGCAGACACAAACGATCAATGGGCCCTTCCCTCATCATCGTGCCTCTCAACGCTGTCCAACTGGCGTACGAGTT
CAGGCACAGATGCCCCCAAAGCCGGGCGAGCTGGAGGCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGAAGTAGCTCCGAGGCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAGCAGCCGAGGCAGC
ACAGCTCCCACCCTGCCCGTGGAGGAGAAGAAGAGATTCAGATCCAGACAGCGATGACGTCTCTGAGGTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGTGTCCAGGCCCTTGCA
CGTGGCCTGCAGTCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCACTGAGAGAGTGGACAAGCAGTCAAGCCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAGTGGCTGGTGTCCCTGTACAACAACAACCTGA
ACGGCATCTTGGCCGACGAGATGGCCCTGGGGAAGACCATCCAGACCCTCGCGTTCATCACGTACCTCATGGAGCACAAACGATCAATGGGCCCTTCCCTCATCATCGTGCCTCTCTCAACGCTGTCCAACTGGCGTACGAGTT
TGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGCTTACAAGGGATCCCCAGCAGCAAGACGGGCCCTTGTCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGCTCTGCTGACGACGTACGAGTACATCATCAAAGACAAGCACATCCTC
GCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTTGTGACGAGGTCACCCGATGAAGAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACATATGTTGGCACCCCGCCGCTGCTGCTGACGGGCACACCCGCTGCAGAACAGCTTC
CCGAGCTCTGGGCGTGTCTCAACTCCTGCTGCCACCATCTTCAAGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAAACGACCCTTGGCCATGACCCGGGAAAAGGTGGACCTGAATGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCG
TCTCCACAAAAGTGTCTGCGGCCCTTCTGCTCCGACGACTCAAGAAGGAAGTTCGAGGCCAGTTGCCCGAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCAGACATGCTGCGCTGACGCGAGTGTCTTACCGCCACATGAGGCCAAGGGC
GTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAGAAGGACAAGAAGGGCAAAGGCCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCAACCACCCTACATGTTCAGCACATCGAGGAGTCTTTTCCGAGCACTTGG
GGTTCACTGCGCGCATGTGCCAAGGGCTGGACCTGTACCAGCCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTTCCCAAACCTCCGAGCAACCAACCACAAAGTGTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCTCATGACCATCAT
GGAAGATTACTTTGCGTATCGCGGCTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGCGGAGGACCCGGGCATGCTGCTGAAAACCTTCAACGAGCCCGGCTCTGAGTACTTTCATCTTCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGG
CTCGGCTGAACCTCCAGTCGCGACACTGTGATCATTTTGGACAGCAGTGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGCAGGACCCAGCCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCCTGTCACCCGCTCAACA
CGCTGGAGGAGAAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTTGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATGTTGACCAGAAGTCTCCAGCCATGAGCGGCGCCCTTCTGACGGCCATCTGGAGCACGAGGAGCAGGA
TGAGAGCAGACACTGCAGCAGCGGCAGCGGAGTGCAGCTTCGCCACACTGCCCTCCGCCAGCGGGGCTCAACCCGACTTGGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATG
ATCGCCCGGCACGAGGAGGAGTTGATCTGTTATGCGCATGGACCTGGACCCAGGCGGAGGAGGCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGCTCATGGAGGAGGACGAGCTCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGGAG
TGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAGAAGATGTTCCGGCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGTGGACTACAGCAGCACTACTGACGAGAAAGCAGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGA
GGAGGTCCGGCAGAAGAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCGGCTCCTCCACCCGACCACCAGCACCCGACGCGCACAAGGACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAAA
CTCTCCCTAACCCACCAACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTATCCAGCTGCCTCGGAAAGGAGCTGCCCGAGTACTACG
AGCTCATCCGCAAGCCCGTGGACTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTCGCAACCACAAGTACCAGCCCTCAACGACCTAGAGAAGGACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTA
TGAAGACTCCATCGTCTGACGTCGGTCTTACCAGCGTGCAGGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGCGGAGAGTGAAGGAGGAGGAAGAGGGCAGGAGGAAAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGTCAAAGT
AAGATCAAGCTTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGCCGGCGGCGGAGCCGAGGCTCCGAGCCAAAGCGGTGCTGAGTACGATGACAGTGAAGGAGGAACAAGAGGACCGCTCAGGAAGTGGCA
CGAAGAAGACTGA

PROTEÍNA H1299 Y DUP45

Proteína aberrante: 583aa

MSTPDPPLGGTPRPGSPGPGSPGAMLGPSGSPGSAHSMMGSPGPPSAGHPIPTQGPGGYQDNMHQMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQH
SQGYPSPLGGSEHASSPVPASGPSSGPMSSGGGAPLDGADPQALGQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRPMPGMQQMPTLPPPSVSATGPGP
GPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPPGPSGVPPGMPGQPPGGPPKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPPQPTGRPSAPPAPVPPAASPVMPPQTQSPGQPAQPAPMVPLHQB
QSRITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLNLFQRQLRQEVVVCMRDRTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQOKIEQ
ERKRRQKHQEYLNLSILQHAKDFKEYHRSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKRLAYLLQQTDE**RQKMQKDRRLPLGRMASLWTR**
PAR STOP

Aberrante

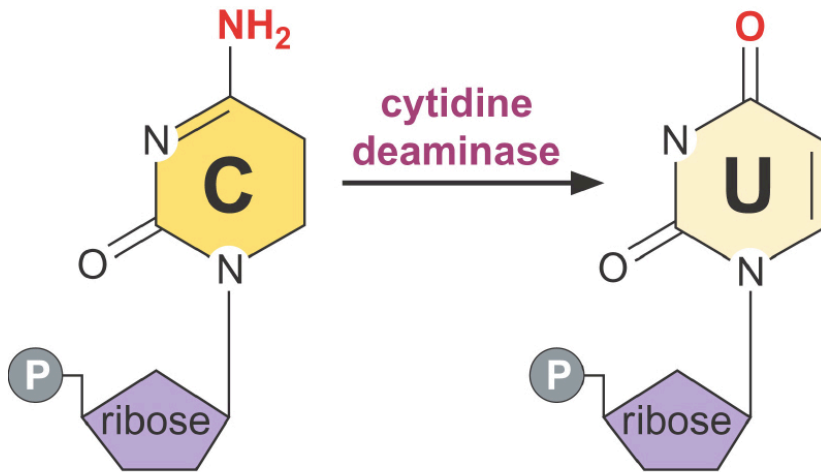
EDICIÓN DEL ARN

La secuencia del ARN puede alterado post-transcripcionalmente (además de por splicing) por diversos sistemas de edición de ARN.

Existen muchos ejemplos, estudiaremos dos de ellos:

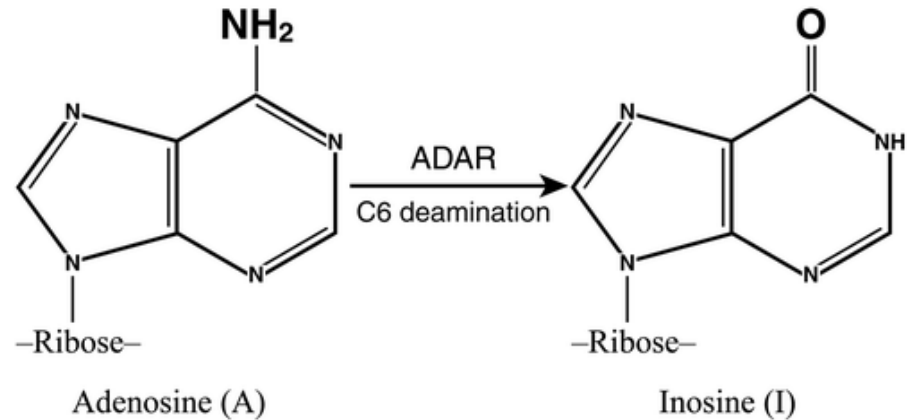
- Desaminación específica de sitio.
- Inserción/delección de Uridina dirigida por RNA de guía.

DESAMINACIÓN



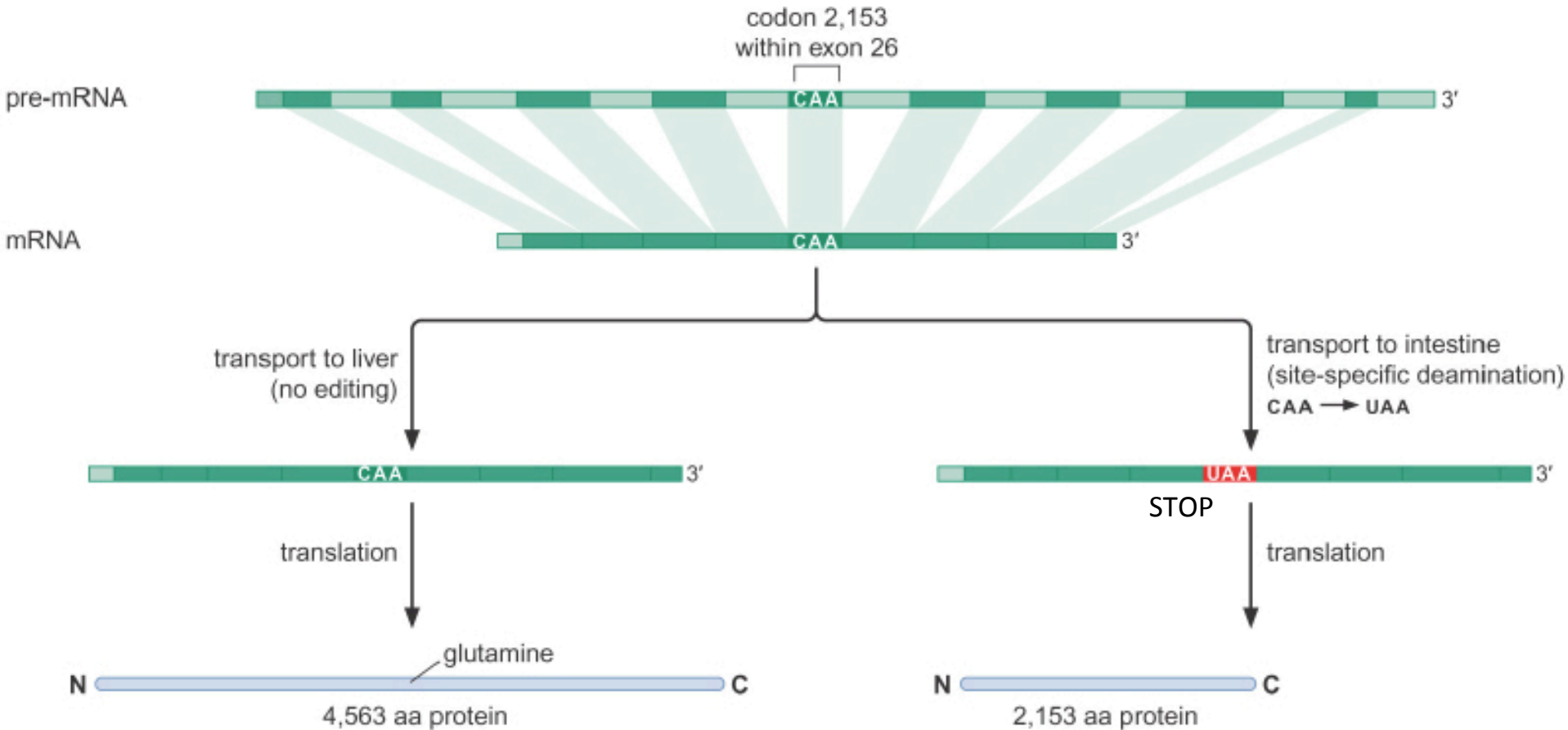
Es un proceso enzimático mediante el cual la Citosina se le quita un grupo amino y se convierte a Uracilo.

Adenosine Deaminasa Actin on RNA



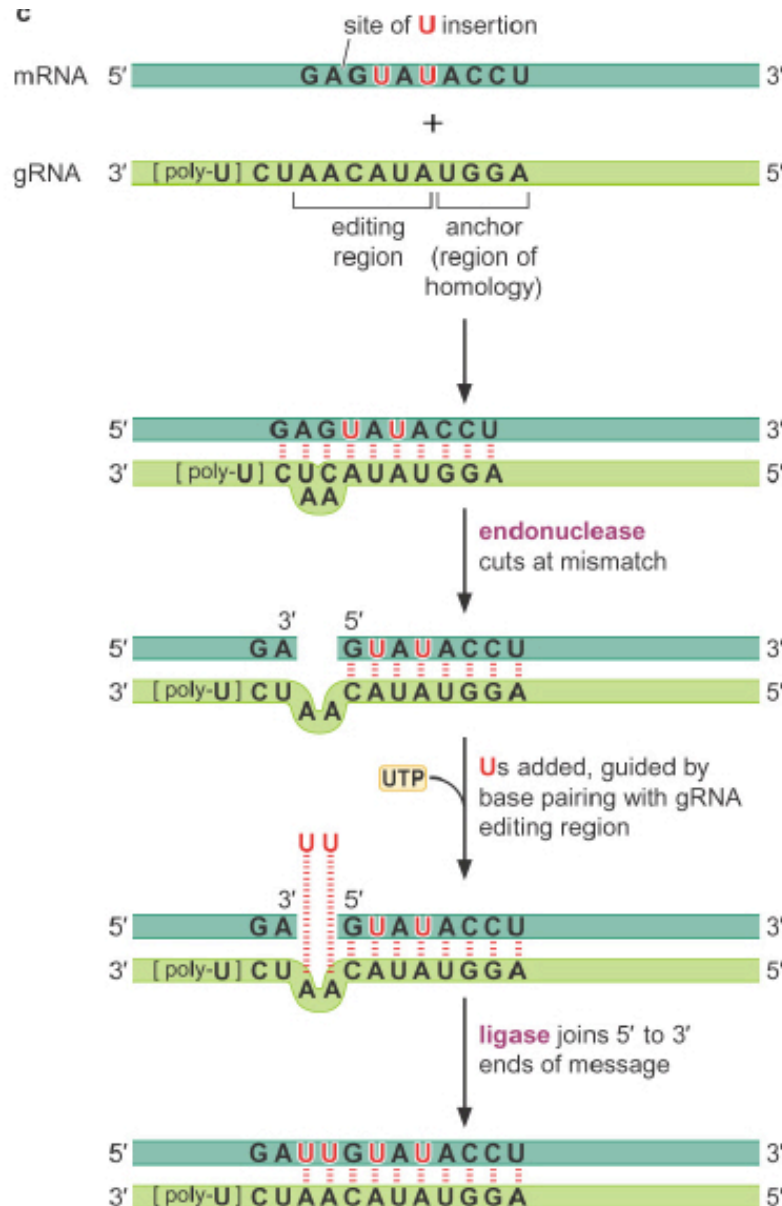
Es un proceso enzimático mediante el cual la Adenosina se le quita un grupo amino y se convierte a Inosina (parecida a G, se empareja con C).

DESAMINACIÓN de CITOSINA



Gen de la Apolipoproteína B (metabolismo de lípidos)
Específica de Tejido.

EDICIÓN POR RNA DE GUÍA

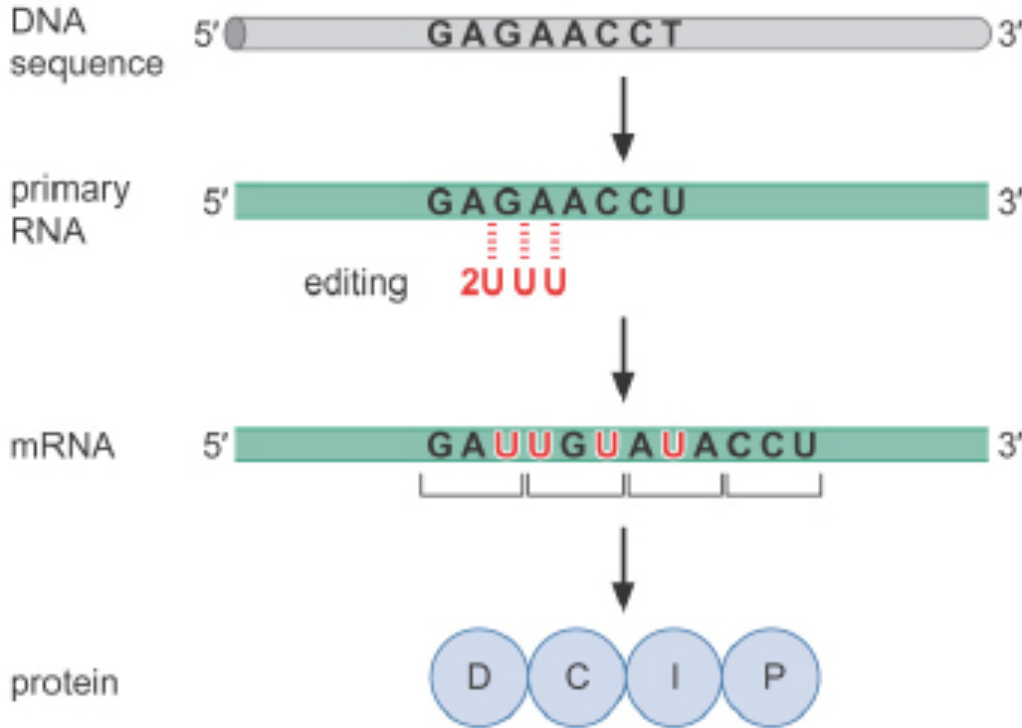


(añadido 2 U previamente por un proceso parecido)

Anillamiento de la secuencia, corte por una endonucleasa del ARNm opuesto a las A no apareadas

Adición de U mediante la 3' Terminal Uridil Transferasa (TUTase), una vez añadidas, los fragmentos se unen por la Ligasa.

EDICIÓN POR RNA DE GUÍA



La adición de 4 U cambia la pauta de lectura, a un nuevo marco que creará una proteína funcional cuando sea traducido.

Si no se edita el ARNm, no se formaría la proteína funcional.

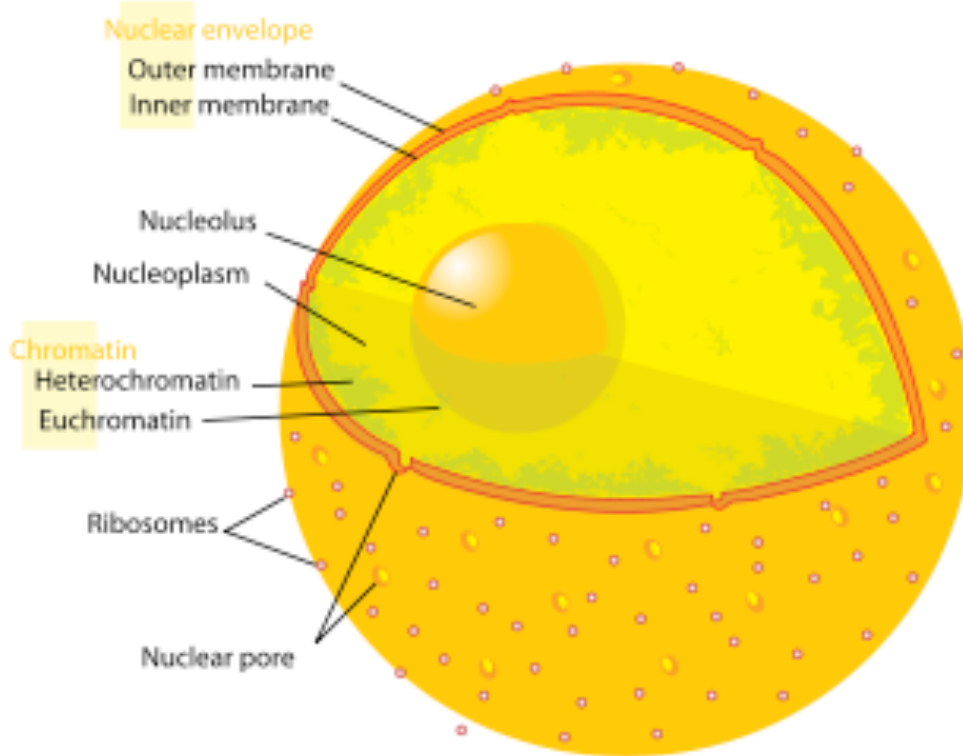
TRANSPORTE DE LOS ARNm AL CITOPLASMA

- Las moléculas pequeñas difunden entre el núcleo o el citoplasma.
- El transporte de compuestos de entidad (ARN o moléculas >50KDa) se realiza de forma activa y muy controlada a través de los poros nucleares.
- Evita que intrones y otros ARN inapropiados viajen al citoplasma.

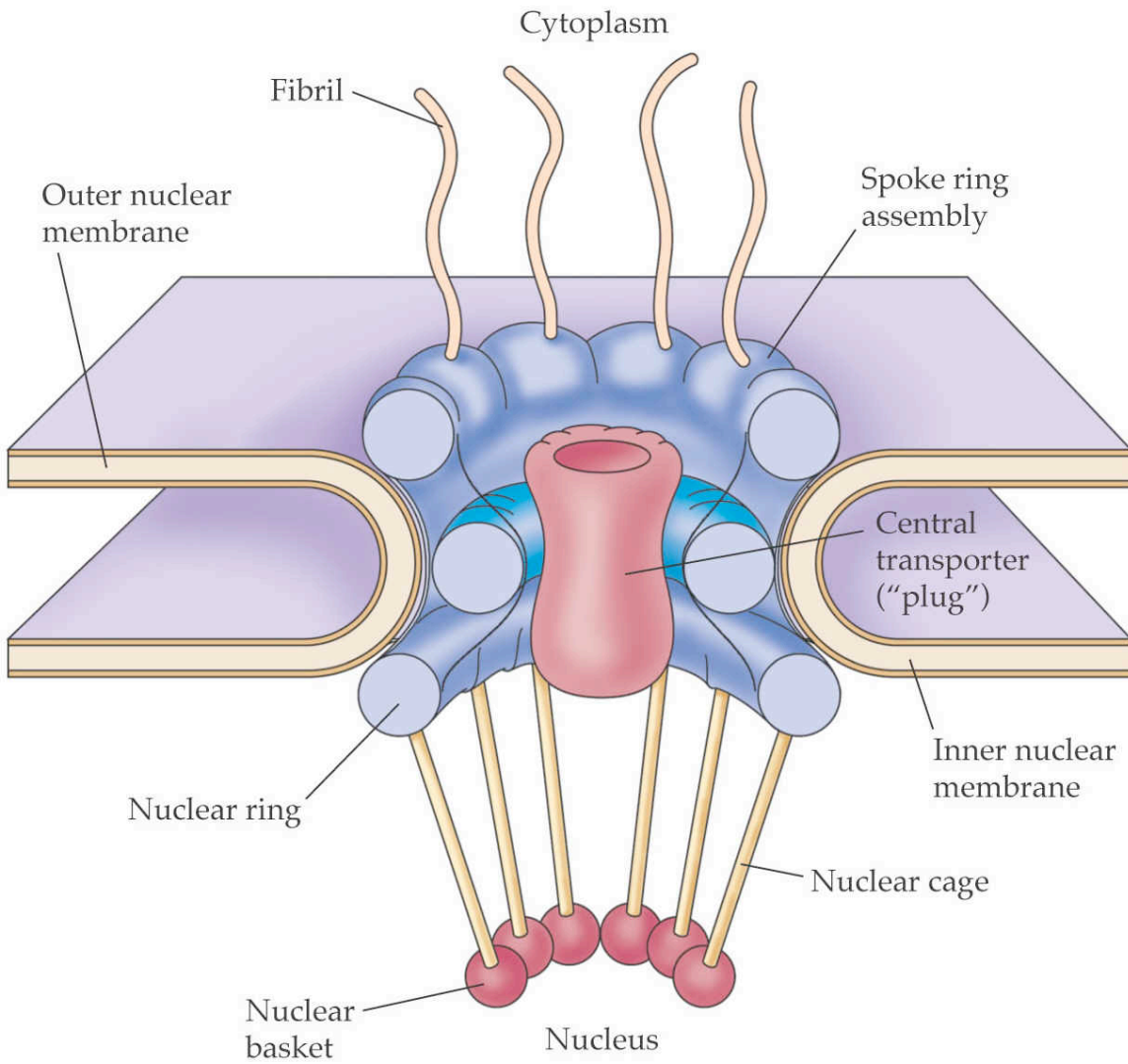
Hay alrededor de 2000 poros en el núcleo celular (media, depende del tipo celular y del estado fisiológico).

Apertura de 120nm.
Compuestos por 30 proteínas diferentes, en múltiples copias.

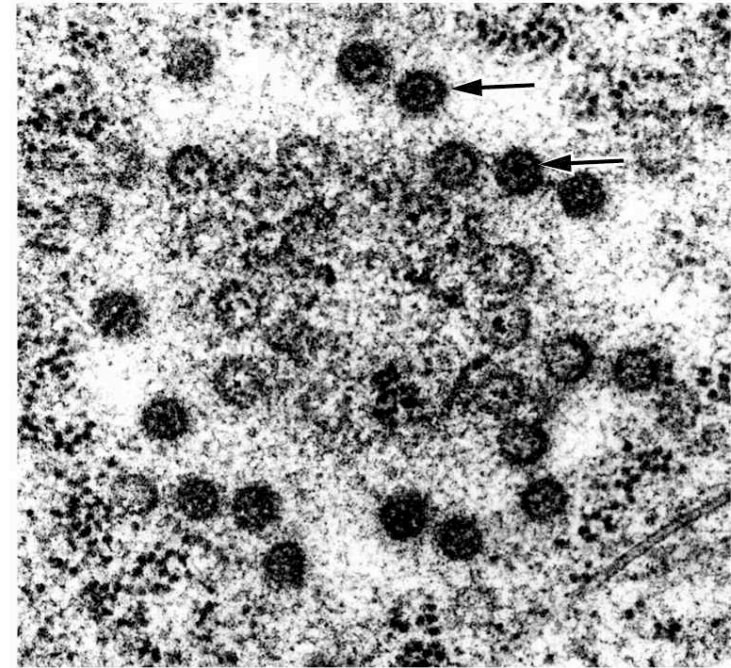
Ejercen un papel fundamental, permitiendo que los ARNm maduros puedan viajar al citoplasma donde son traducidos.



(A)



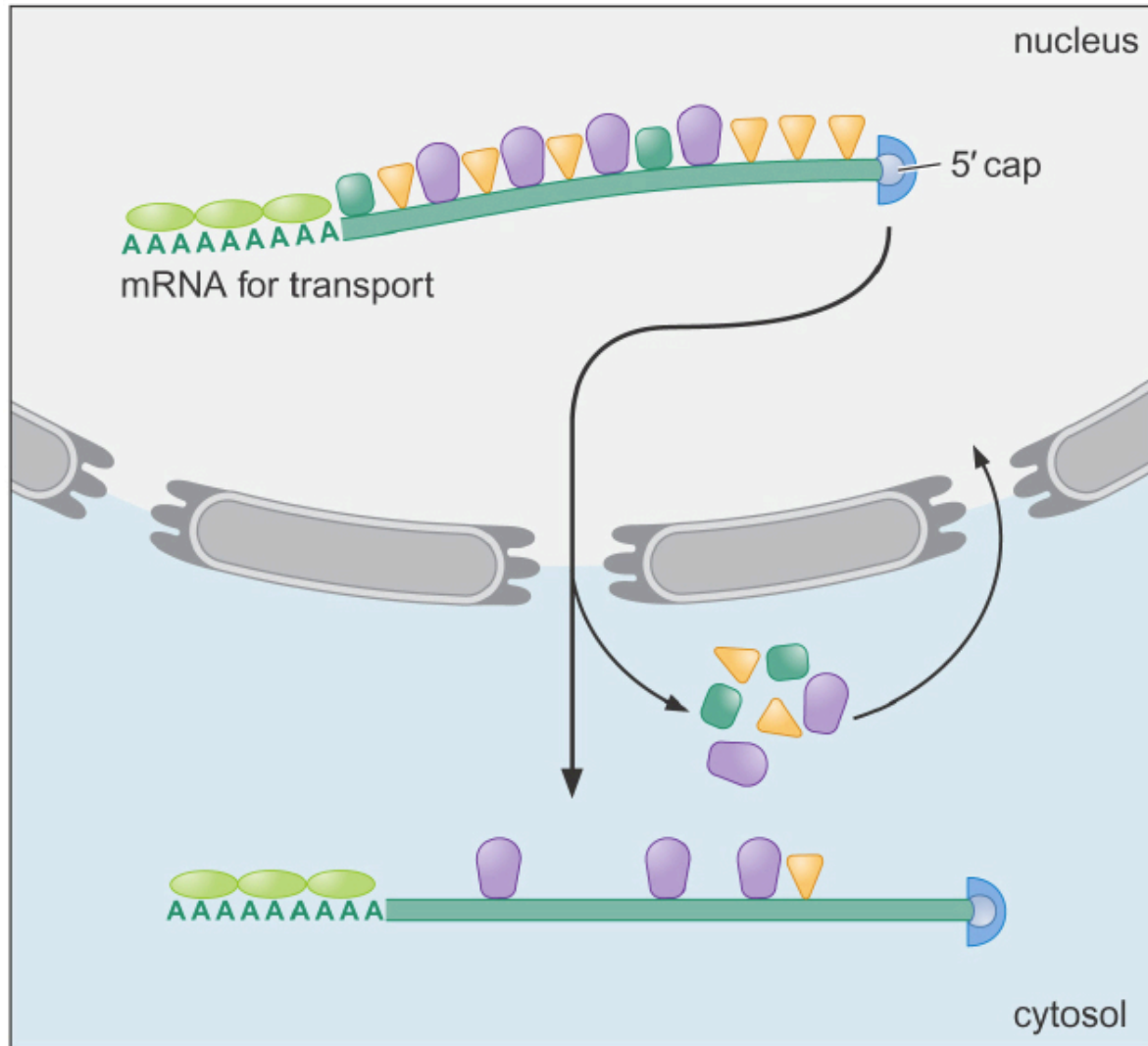
(B)



TRANSPORTE DE LOS ARNm AL CITOPLASMA

- Algunas de las proteínas que se unen a los ARNm durante el proceso de transcripción, elongación, terminación y splicing son retenidas formando complejos de riboproteínas.
- Existen proteínas que provocan preferencia en el transporte del ARN al citoplasma (SR) o la impiden (hnRPNs), pero la selección se hace en función del conjunto de proteínas a las que están acomplejadas a este.

TRANSPORTE DE LOS ARNm



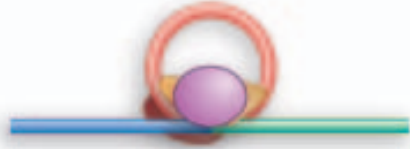
Splicing is required for mRNA export



Splicing



Protein binds splicing complex



Protein remains at exon–exon junction



Complex (EJC) assembles at exon–exon junction



EJC binds proteins involved in RNA export, localization, decay

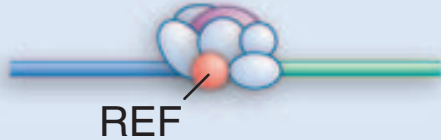
Las proteínas pertenecientes al complejo de unión a los empalmes de exones (Exon-Junction Complex, EJC), ejercen un papel fundamental en el transporte de los ARNm.

Cuando la maquinaria de splicing elimina un Intrón quedan proteínas en el sitio de empalme de exones, que reclutan a otras y constituyen el EJC.

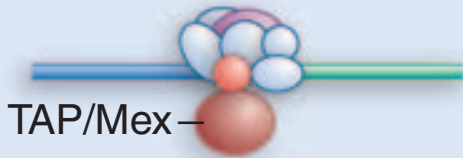
El complejo de EJC juega varias funciones, entre ellas el transporte de los mensajeros del núcleo al citoplasma.

REF and TAP are key proteins in mRNA export

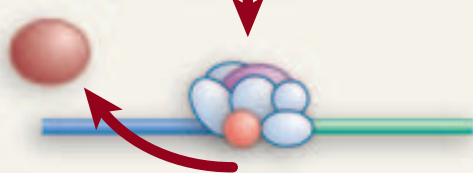
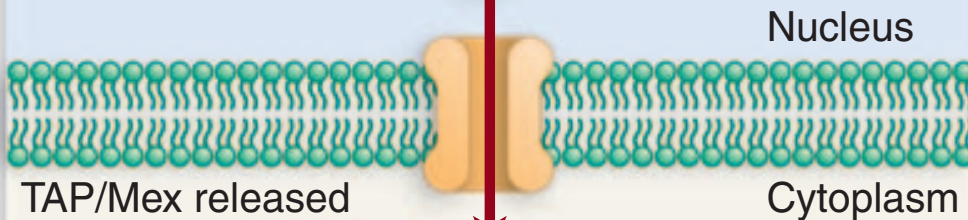
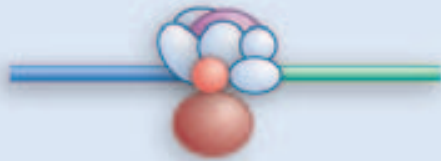
REF (Aly) protein is part of EJC



Transport factor TAP/Mex binds to REF



TAP/Mex takes mRNA through nuclear pore



Dentro del EJC, las proteínas REF/ Aly juegan un papel fundamental en el transporte de los ARNm al citoplasma.

Las proteínas REF interaccionan con las proteínas TAP/Mex que guían los ARNm al poro nuclear.

Los complejos ARNm-proteínas son transportados activamente por el complejo del poro nuclear.