

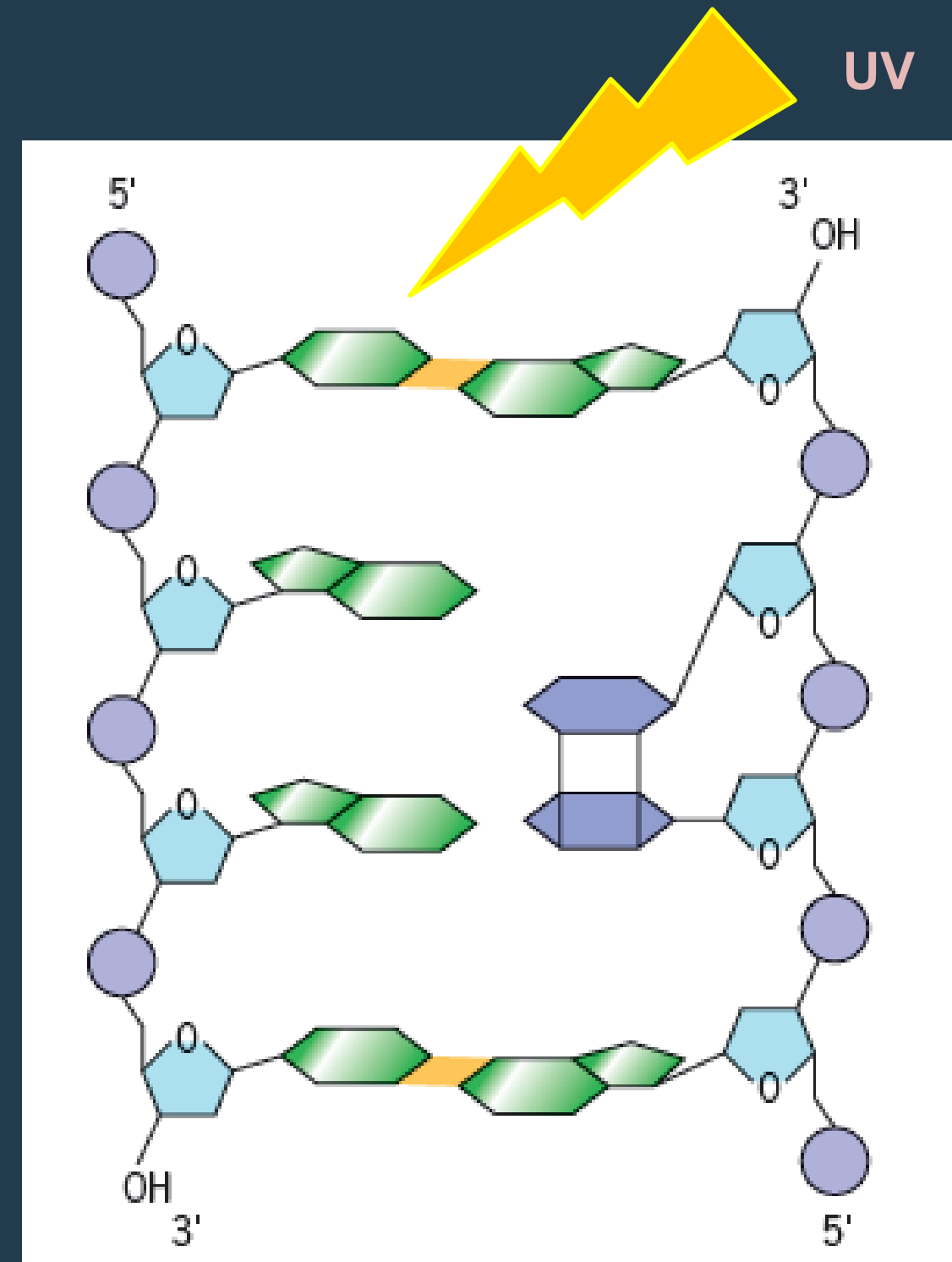
Daños en el ADN

Dímeros de pirimidina
dentro del DNA dúplex

Enlaces covalentes

Energía térmica x
metabolismo

Mamíferos: pierde 10 000
bases por día



Reparación del ADN

1. Escisión de nucleótidos y reparación

Reparación de la escisión nucleotídica (NER)

Elimina:

- Dímeros de pirimidina
- Nucleótidos en los que se han unido grupos químicos.

A. *vía acoplada a la transcripción*

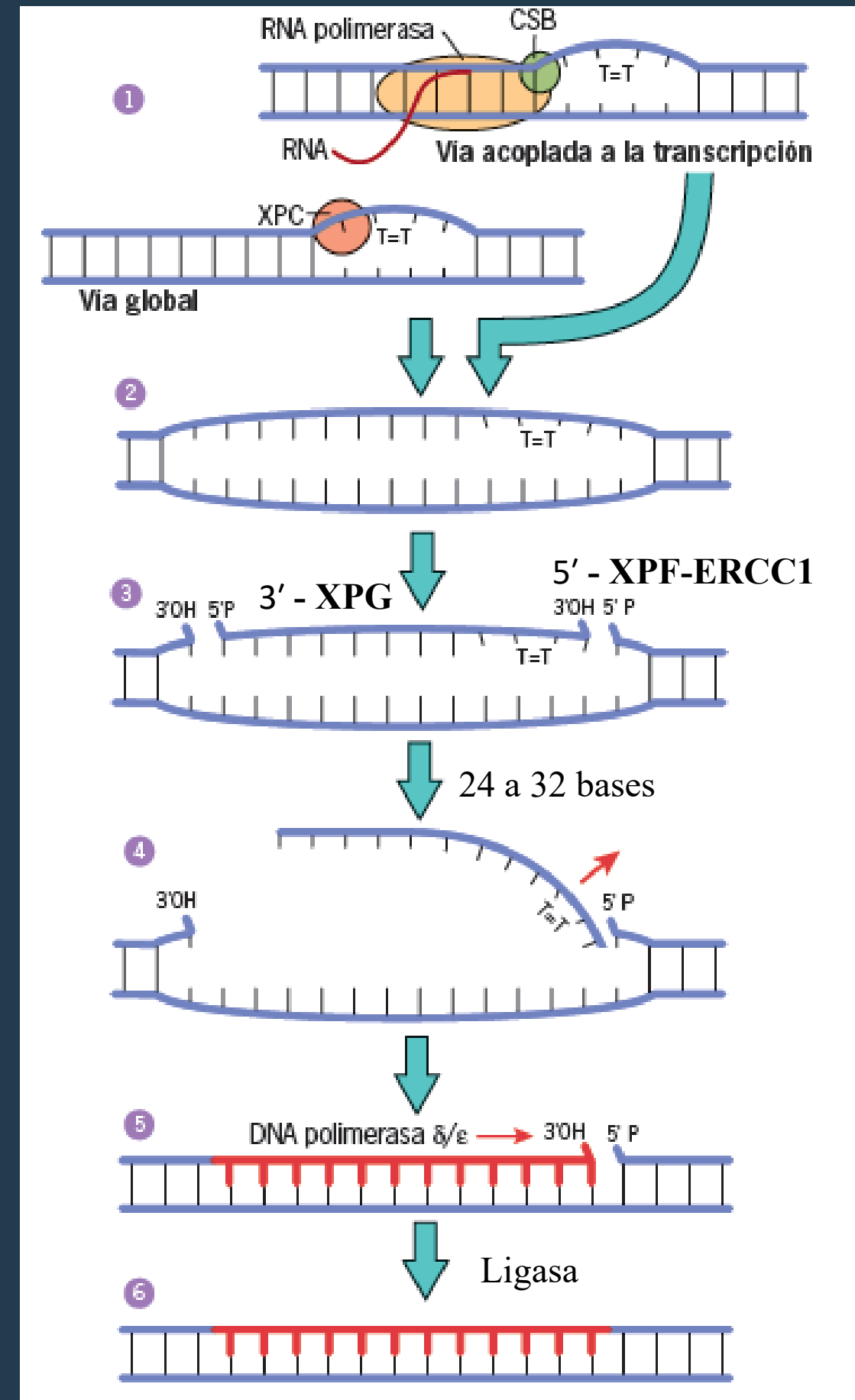
B. *vía genómica global*

Factor TFIIH → Inicio de la transcripción.

XPB y XPD → Helicasa

Humanos y otros mamíferos placentarios, no existe sistema de fotorreactivación (fotoliasa/utilizando la luz azul como fuente de energía), en cambio sólo presentan mecanismos de reparación por escisión.

proteína del grupo B de complementación del SC (CSB)



(Cockayne Syndrome B)
Gen ERCC6, 10q

Grupo de
complementación
C del xeroderma
pigmentoso
(XPC)

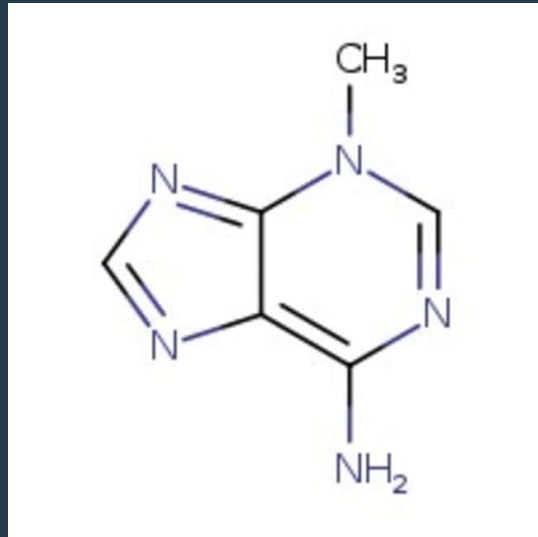
2. Reparación por escisión de bases

Reparación por escisión de bases (BER)

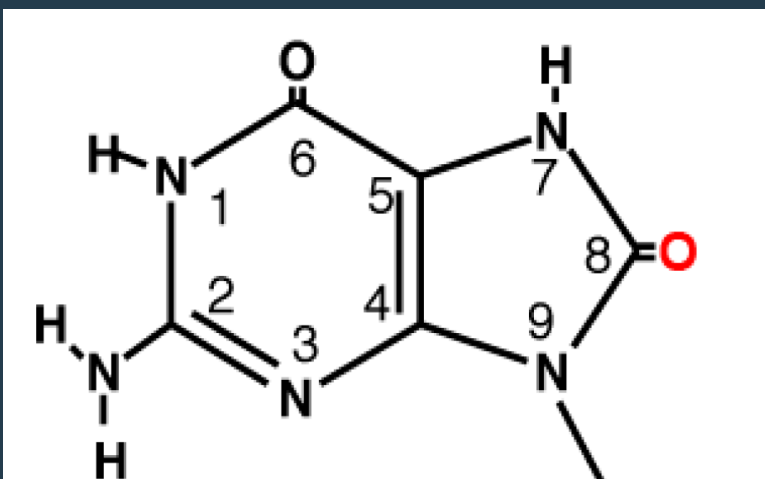
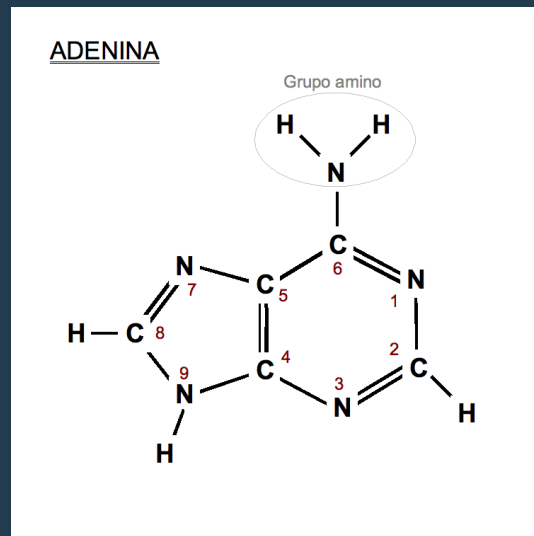
Elimina:

-Nucleótidos alterados generados por los reactivos químicos presentes en la dieta o por el metabolismo.

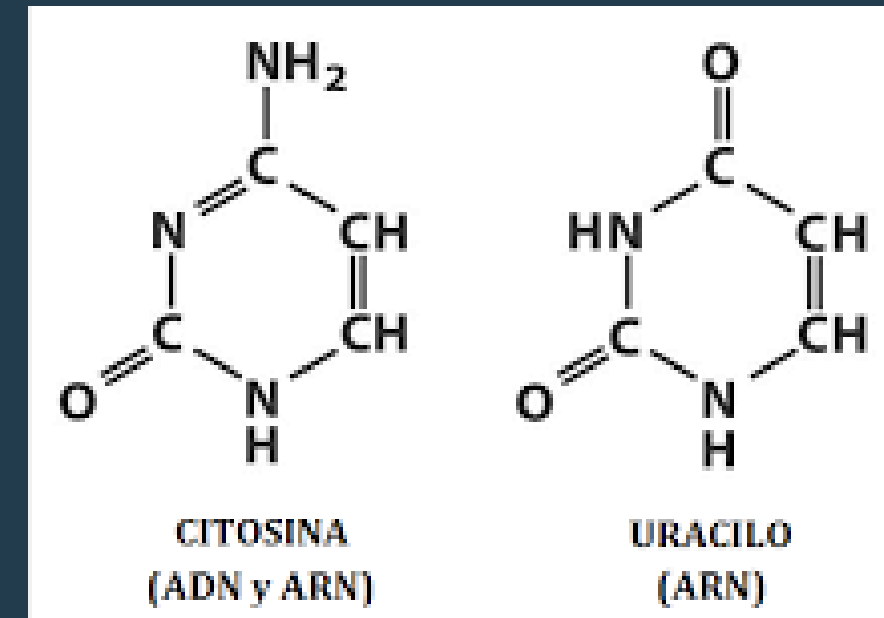
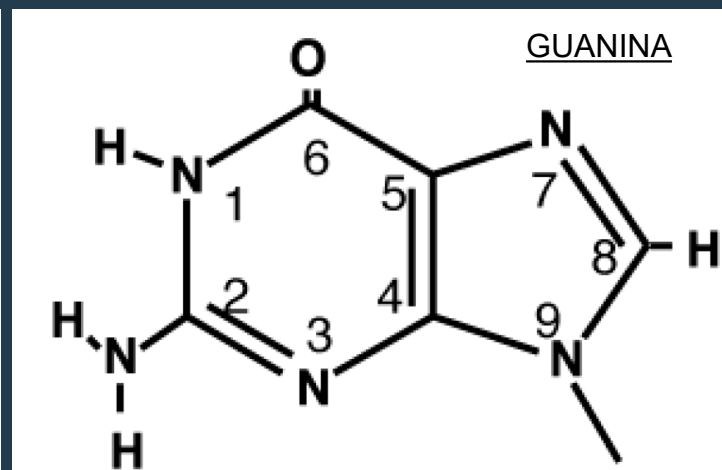
Inestabilidad química



3-metiladenina (agentes alquilantes)



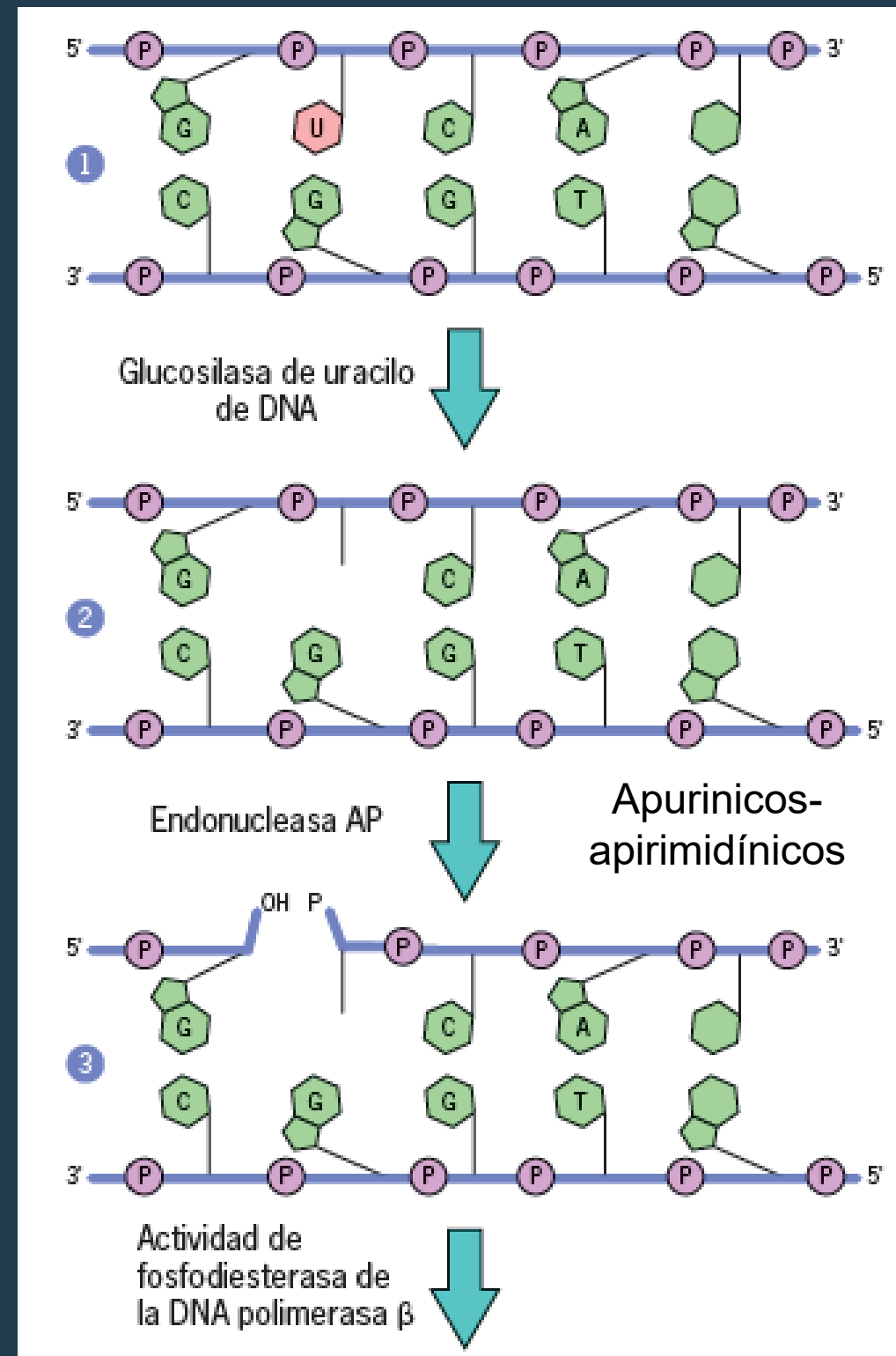
8-oxoguanina (daño oxidativo)



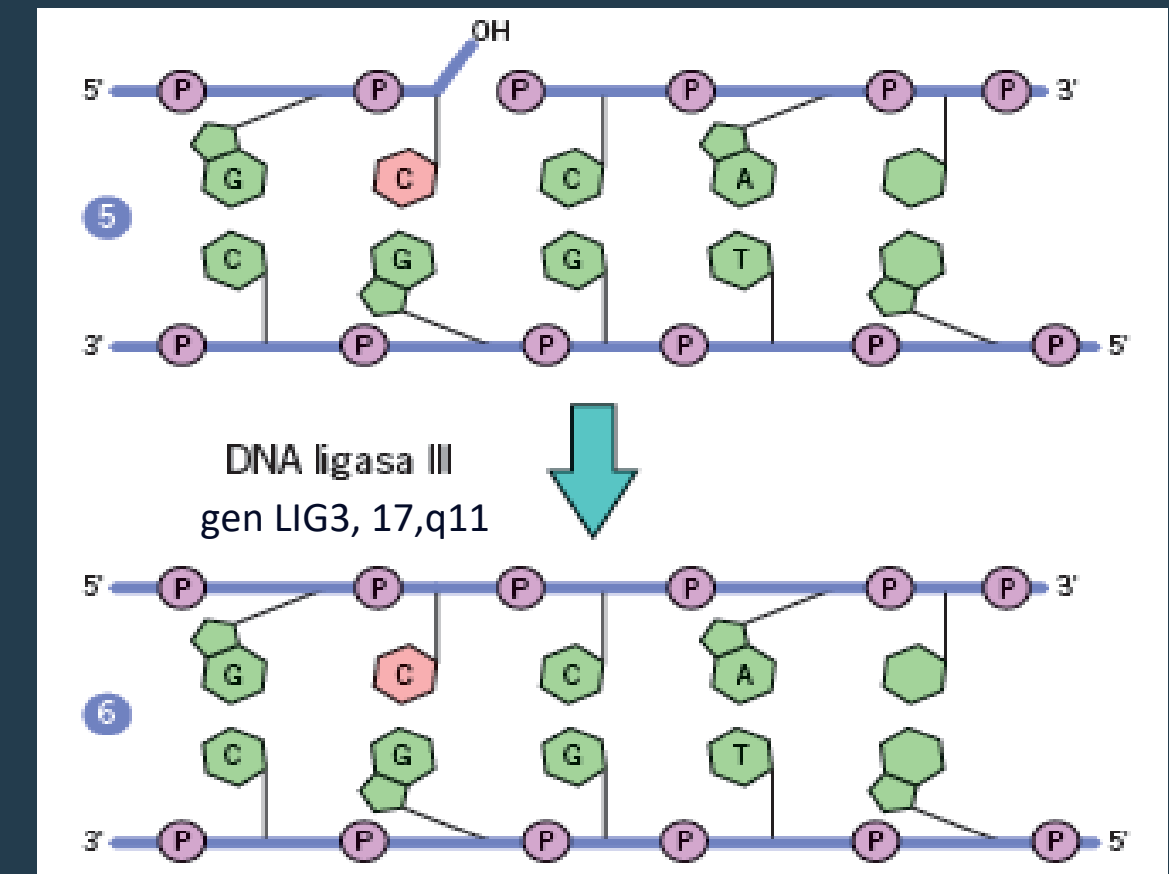
Uracilo (formado por la remoción hidrolítica del grupo amino de la citosina)

2. Reparación por escisión de bases

- Nucleótido rote 180° fuera de la hélice
- embonar en el sitio activo de la enzima
- Inserta una cadena lateral de a.a



Reparación por escisión de bases (BER)



El hecho de que la citosina pueda convertirse en uracilo puede explicar por que la selección natural favoreció el uso de la timina, mas que el uracilo, como una base del DNA

3. Reparación de la unión deficiente

ADN polimerasas – Sistema MMR (La reparación de desajustes del ADN - glucosilasa hOGG1)

4. Reparación de la rotura de doble cadena (DSB)

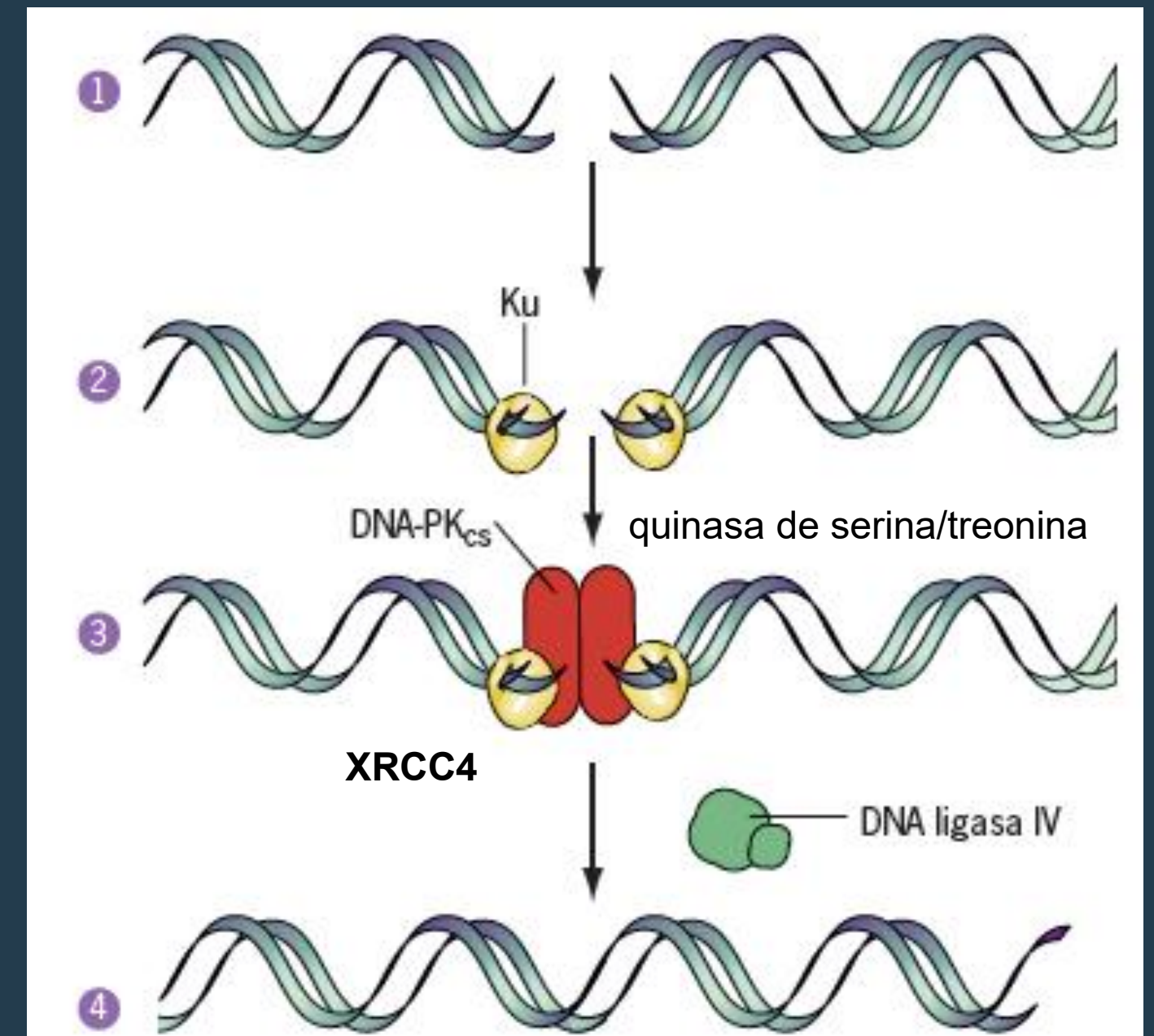
Radiación ionizante

Químicos

Radicales libres

La vía principal en las células de mamíferos se llama *unión de extremos no homólogos (NHEJ)*, en la cual un complejo de proteínas se une a los extremos rotos del dúplex de DNA y cataliza una serie de reacciones que de nueva cuenta une las cadenas rotas.

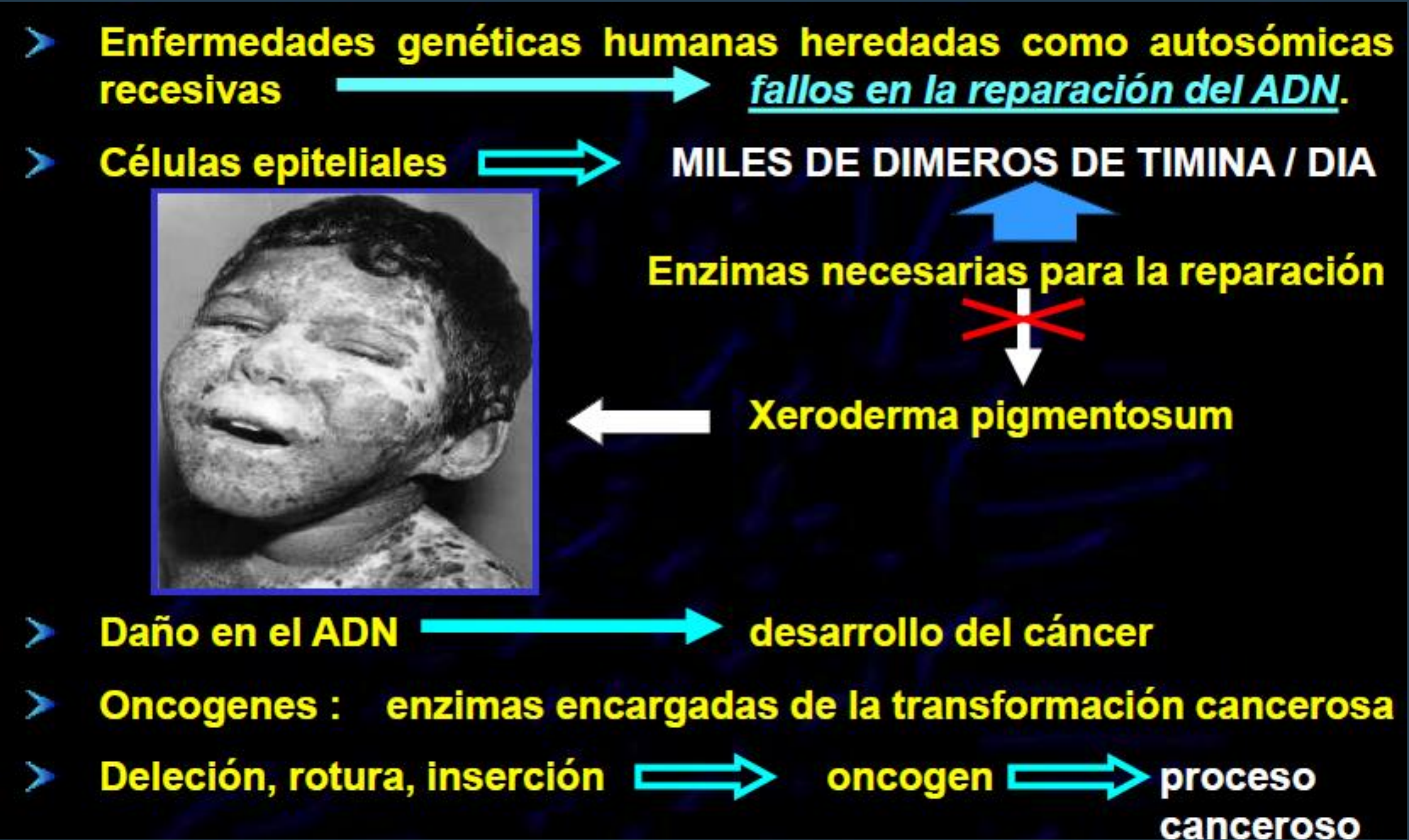
Activo durante G1 y fases tempranas de S.



Pacientes una incapacidad para reparar ciertas lesiones consecutivas a la exposición a la radiación ultravioleta.

Estos genes se designan como *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF* y *XPG*

Como se ha notado, los pacientes afectados con el XP-V tienen una mutación en el gen que codifica a la polimerasa η y tienen una dificultad para reparar los pasados dímeros de timidina.



Genes → **XPA –XPG**
XPV → **Pol *n* (*eta*)** (*Síntesis translesional, polimerasa delta*)

Transcripción

Traducción

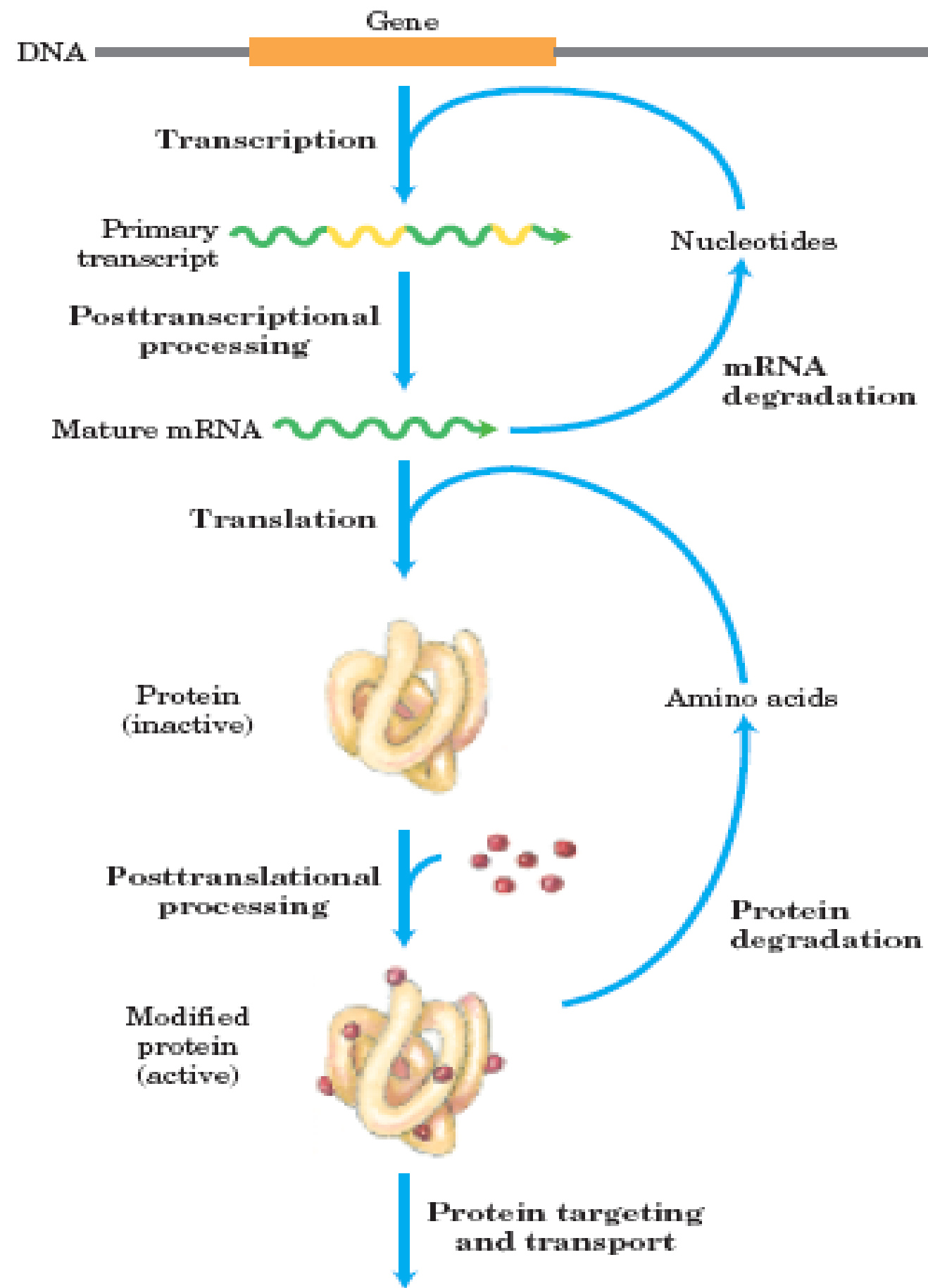
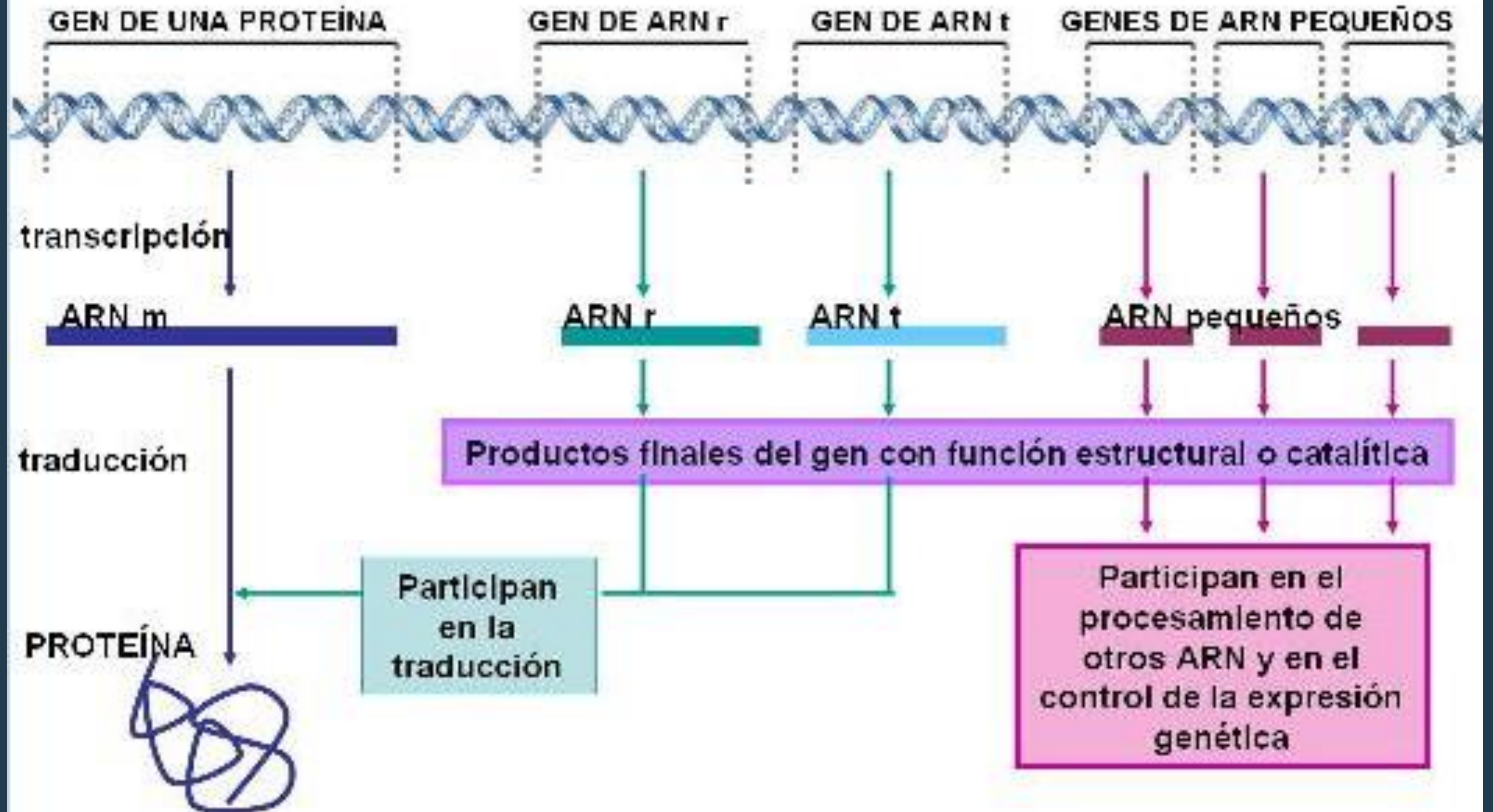


FIGURE 28-1 Seven processes that affect the steady-state concentration of a protein. Each process has several potential points of regulation.

1. Elementos de degradación en la secuencia:
Elementos ricos AU o AREs – *AU rich elements*
2. Modificaciones en las colas poli(A):
Longitud
3. Eliminación de la caperuza 5' (7metil guanosina)
4. Señales de estrés celular
5. Interacción con miARNs
6. Señales en el ciclo celular

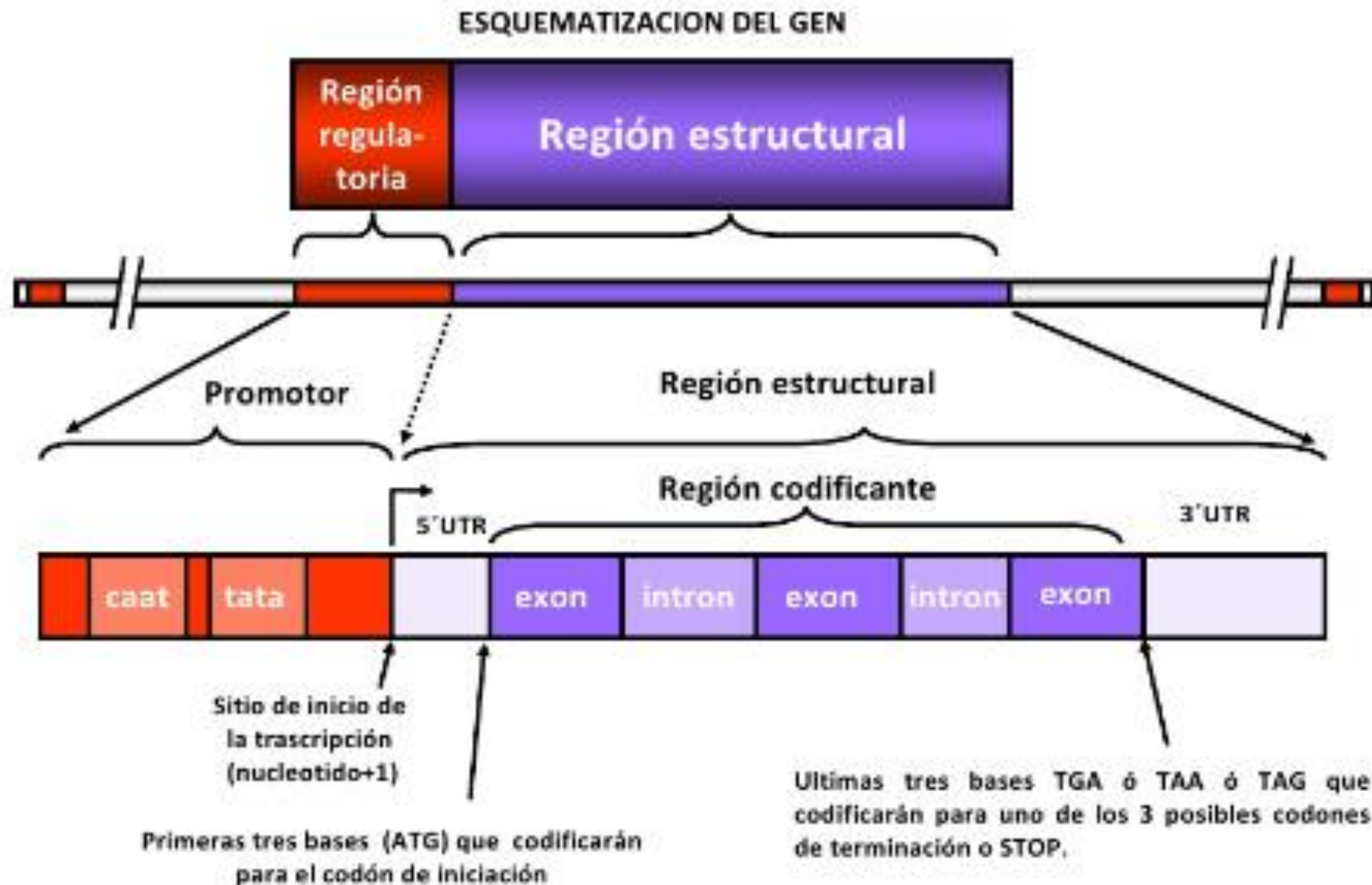
GENES



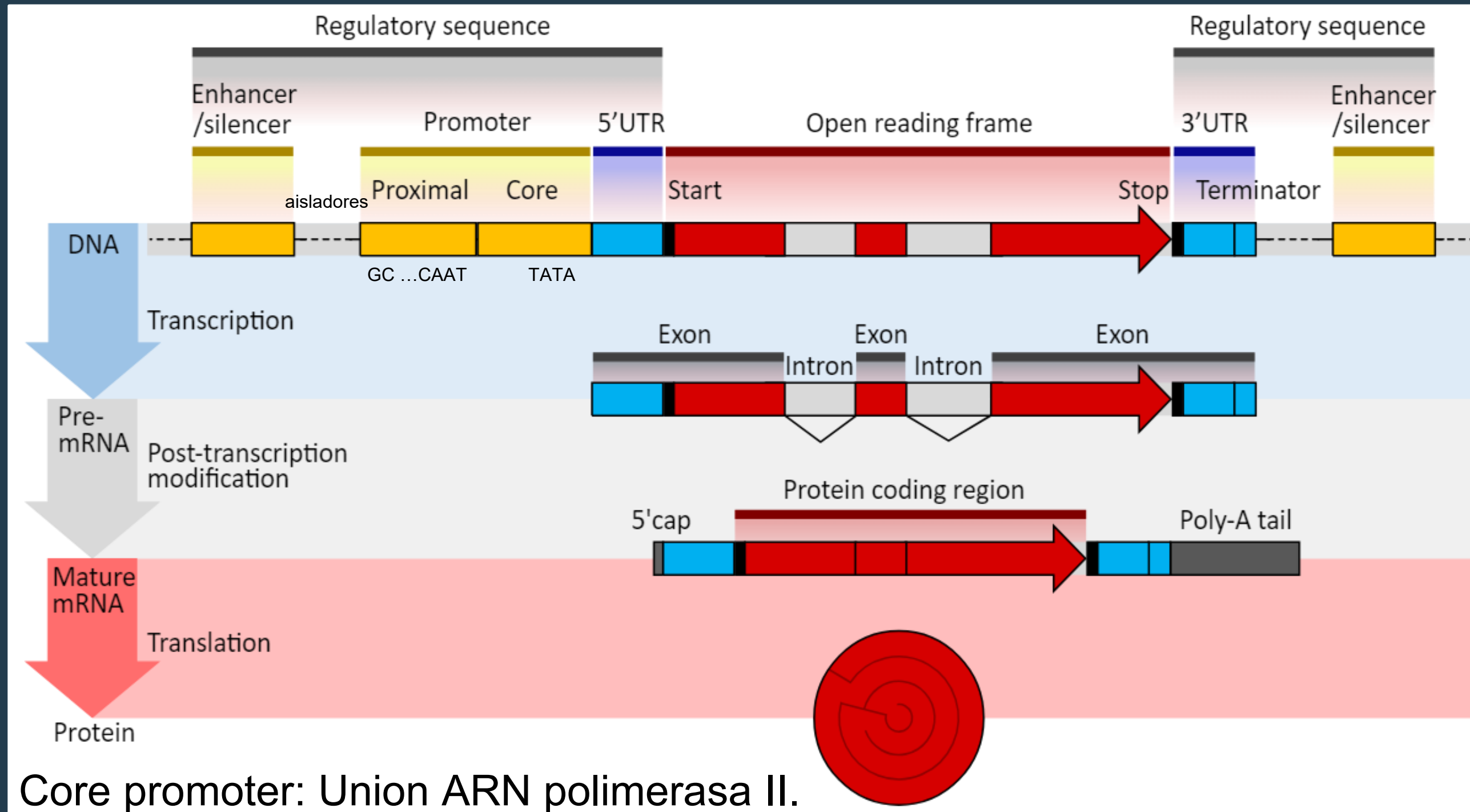
miARNs

Etapas	Lugar	Enzimas clave	Producto
Transcripción	Núcleo	ARN pol II	pri-miARN
Corte inicial	Núcleo	Drosha + DGCR8	pre-miARN
Exportación	Núcleo → Citoplasma	Exportina-5	pre-miARN
Corte final	Citoplasma	Dicer	Dúplex de miARN
Activación	Citoplasma	RISC + Argonauta	miARN funcional
Función	Citoplasma	RISC	Represión génica

Estructura de un Gen en Eucariotas



Estructura de un Gen en Eucariotas



Core promoter: Unión ARN polimerasa II.

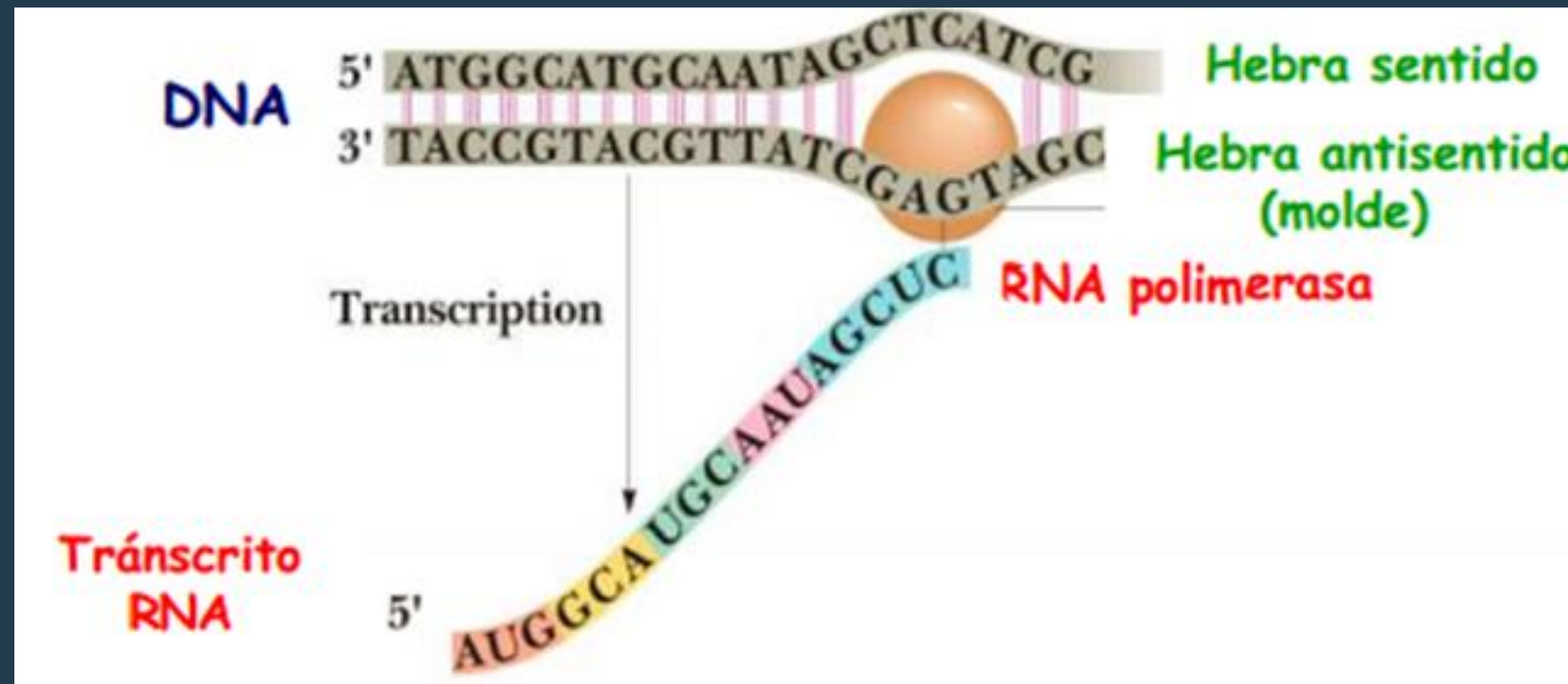
Caja TATA

Elementos iniciadores (Inr)

Reconocimiento de factores de transcripción

Proximal promoter: 200 – 1000 pb antes del sitio de inicio de la transcripción

- ✓ -25 -30 *caja TATA*, con la secuencia **TATAAAA**,
- ✓ -75 *caja CAAT* con la secuencia **GGCCAATCT**,
- ✓ -90 *caja GC* con la secuencia **GGGCGG**,
- ✓ Región iniciadora de la transcripción **Inr**, que abarca el sitio de inicio de la transcripción,



(5') CGCTATAGCGTTT(3')	DNA nontemplate (coding) strand
(3') GCGATATCGCAA(5')	DNA template strand
(5') CGCUAUAGCGUUU(3')	RNA transcript

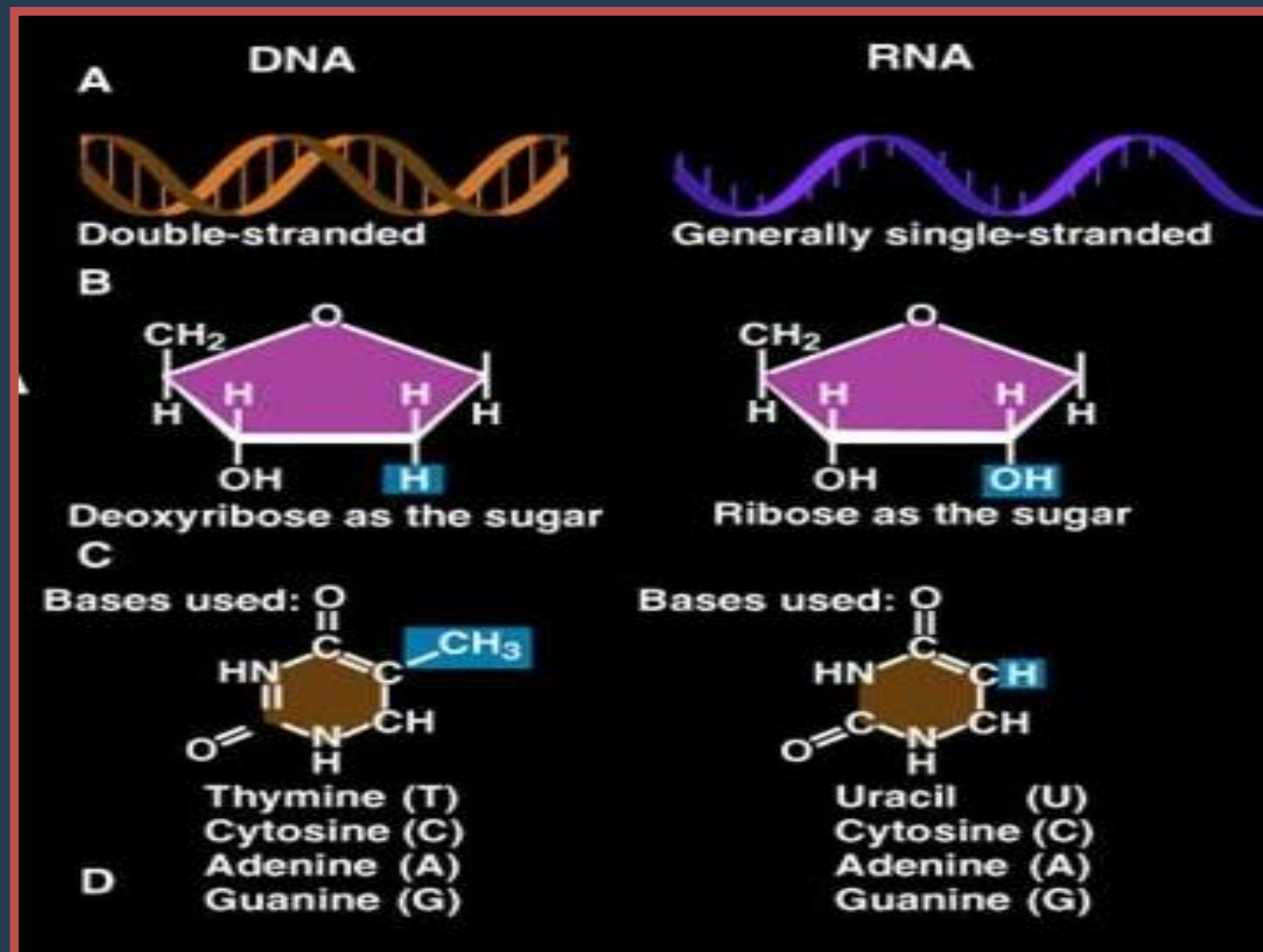
La hebra codificadora del DNA tiene la misma sec. del ARN transcrito.

Hebra codificadora = **hebra sentido (+)**

Hebra molde = **hebra antisentido (-)**

LA TRANSCRIPCIÓN:

- Formación de ARN tomando el DNA como molde.
- Enzima  **ARN POLIMERASA** (Transcriptasa)
- ARN POL**  Lee una hebra de DNA y polimeriza una hebra de ARN complementario.



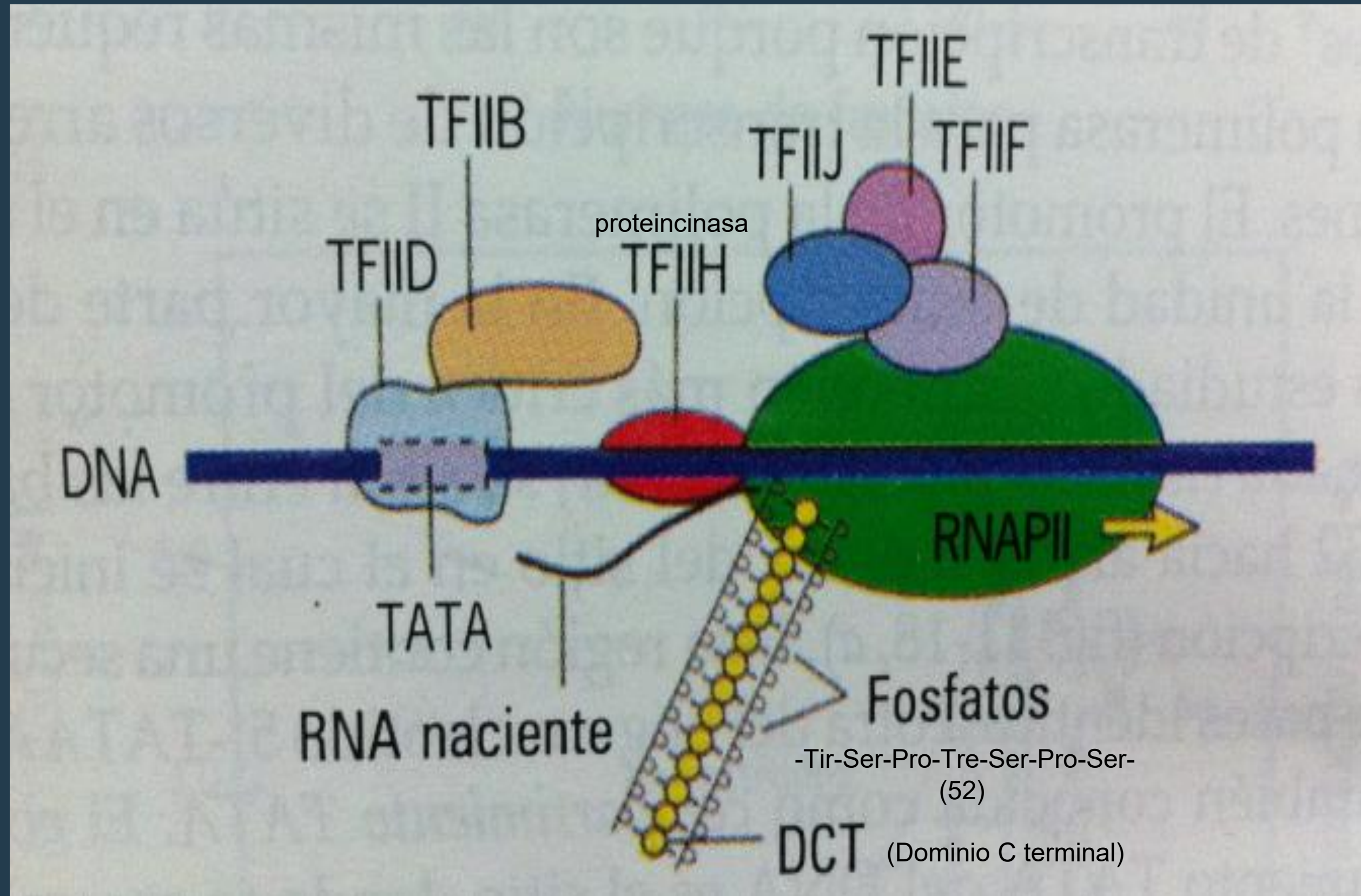
ARNpol I: ARN18S, 28S, 5.8

ARNpol II: ARNm, micro-ARNs, snARN/snoRNA, ARN-telomerasa

ARNpol III: ARNt, micro-ARNs, ARN 5S

Eucariotas Eje.: ARN pol II → ARNm

Factores generales de transcripción



≈1000 – 3000 nt x min

1 error cada 10 000 a
100 000 nt

Halle la secuencia de ADN:

5'- -3'

Halle la cadena complementaria:

3' - - 5'

ARNm :

5' – AUGGUUGCUUAUUGA - 3'



- Los puntos de empalme de los pre-mRNA están situados en los extremos de los intrones.

- Espliceosoma → Reconoce la sec. de los intrones

- Long. de los intrones es de 50 – 1000 nucleótidos.

- RNA nucleares pequeños (**snRNAs**, **U1-U6**) de los espliceosomas catalizan el empalme de los precursores de mRNA.

- **scRNA** → RNAs pequeños citoplasmáticos.

ESPLICEOSOMAS → **snRNPs** + **Pre - mRNA**

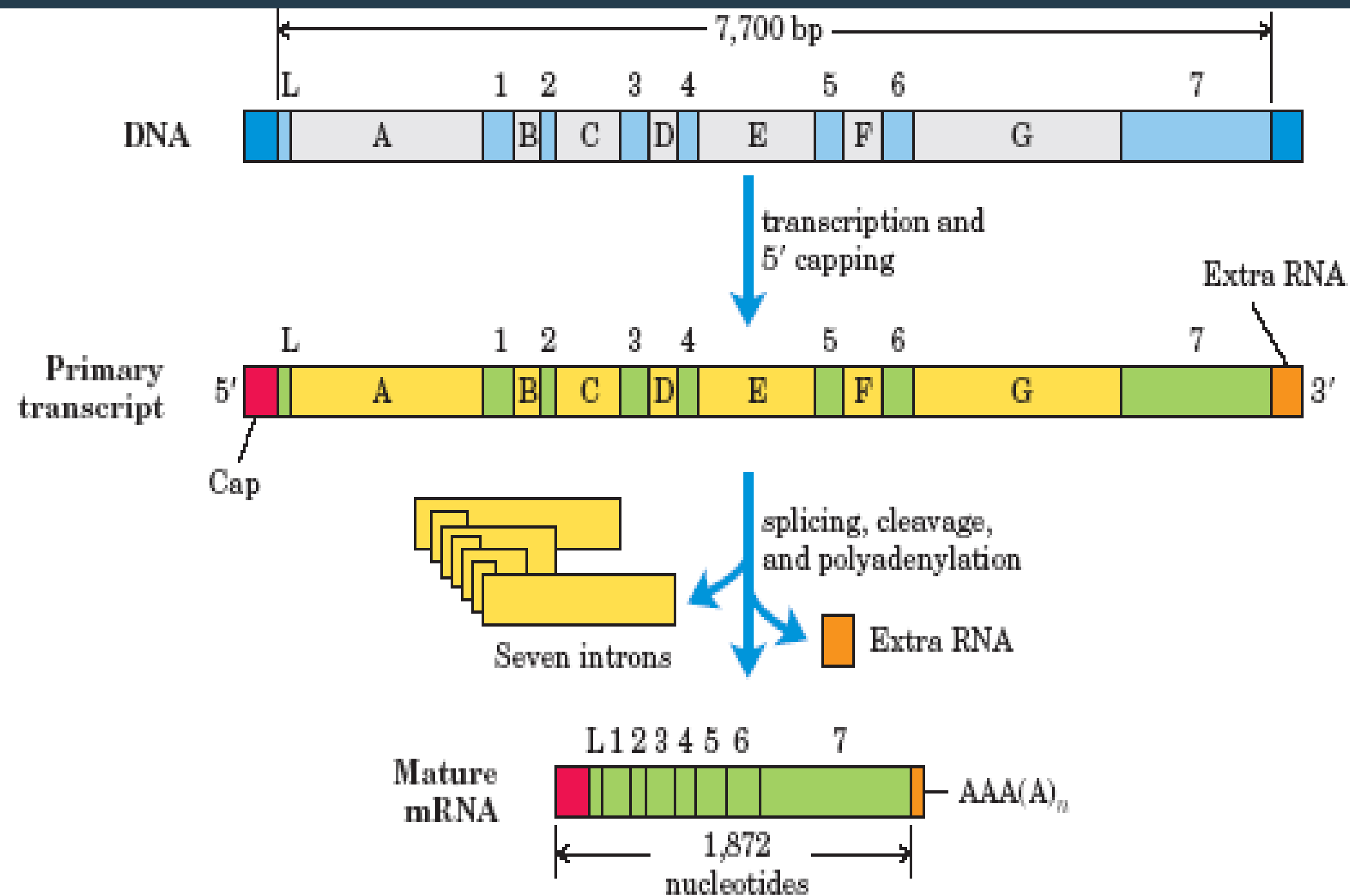


FIGURE 26-18 Overview of the processing of a eukaryotic mRNA. The ovalbumin gene, shown here, has introns A to G and exons 1 to 7 and L (L encodes a signal peptide sequence that targets the protein for export from the cell; see Fig. 27-34). About three-quarters of the

RNA is removed during processing. Pol II extends the primary transcript well beyond the cleavage and polyadenylation site ("extra RNA") before terminating transcription. Termination signals for Pol II have not yet been defined.

Splicing

Definición:

Remover segmentos (intrones) del transcripto primario y unir los segmentos codificantes (exones)

Categories

1. Cis – splicing (RNA –Splicing, Splicing)

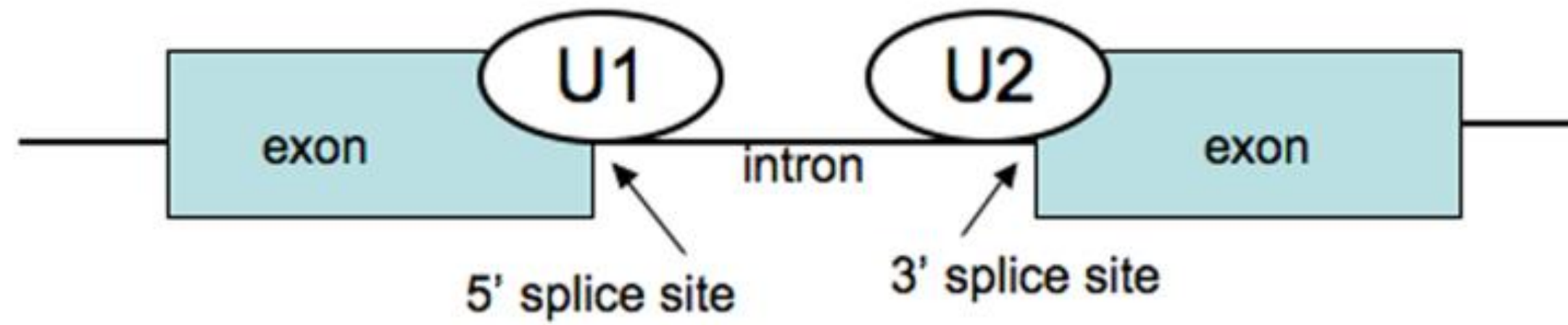
Segmentos (exones) de la misma molecula de RNA son unidos.

2. Trans – splicing

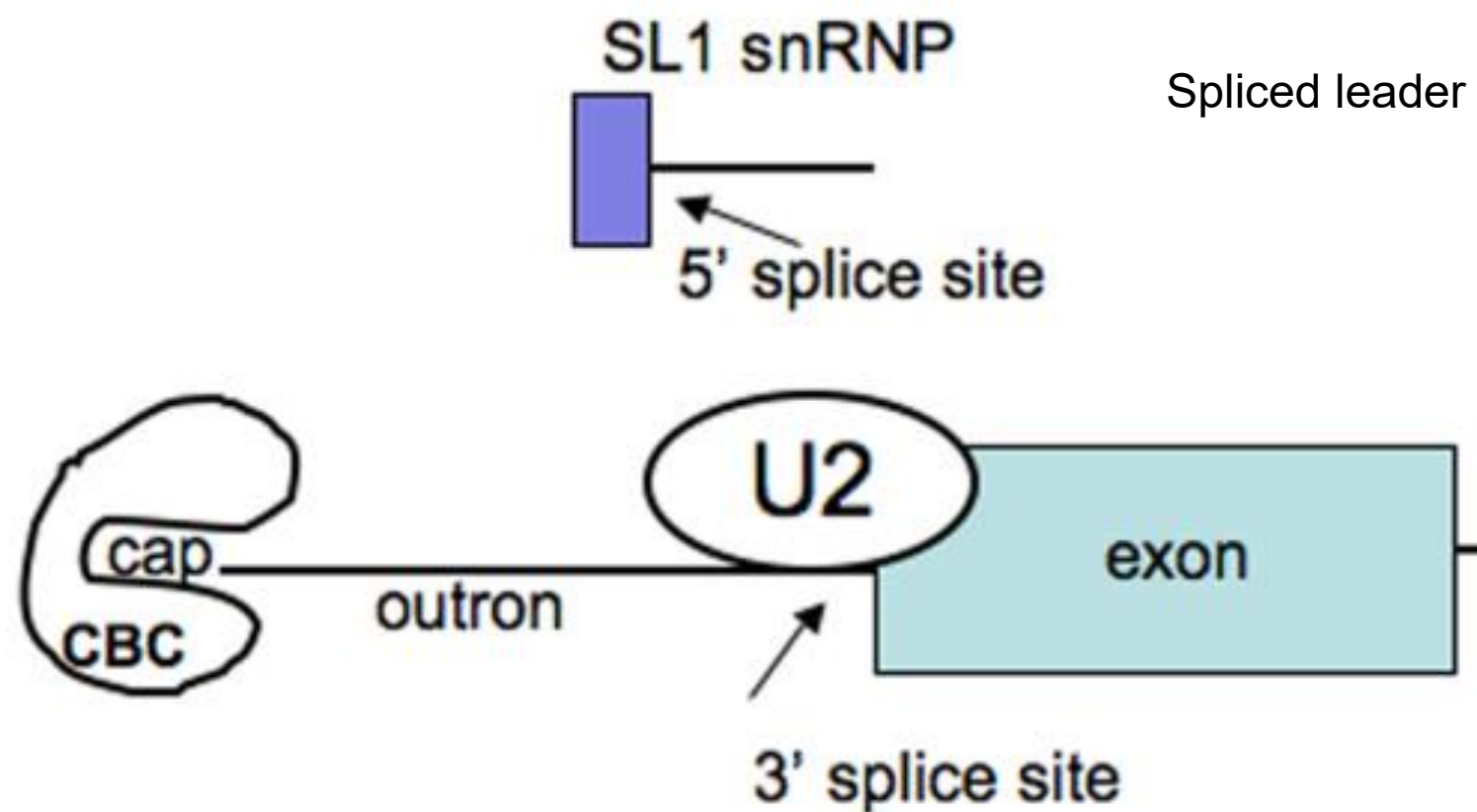
Un segmento (SL RNA) de una molecula de RNA es fusionado con otra moléculade RNA.

Ejemplo: *Trypanosomes, Leishmania*

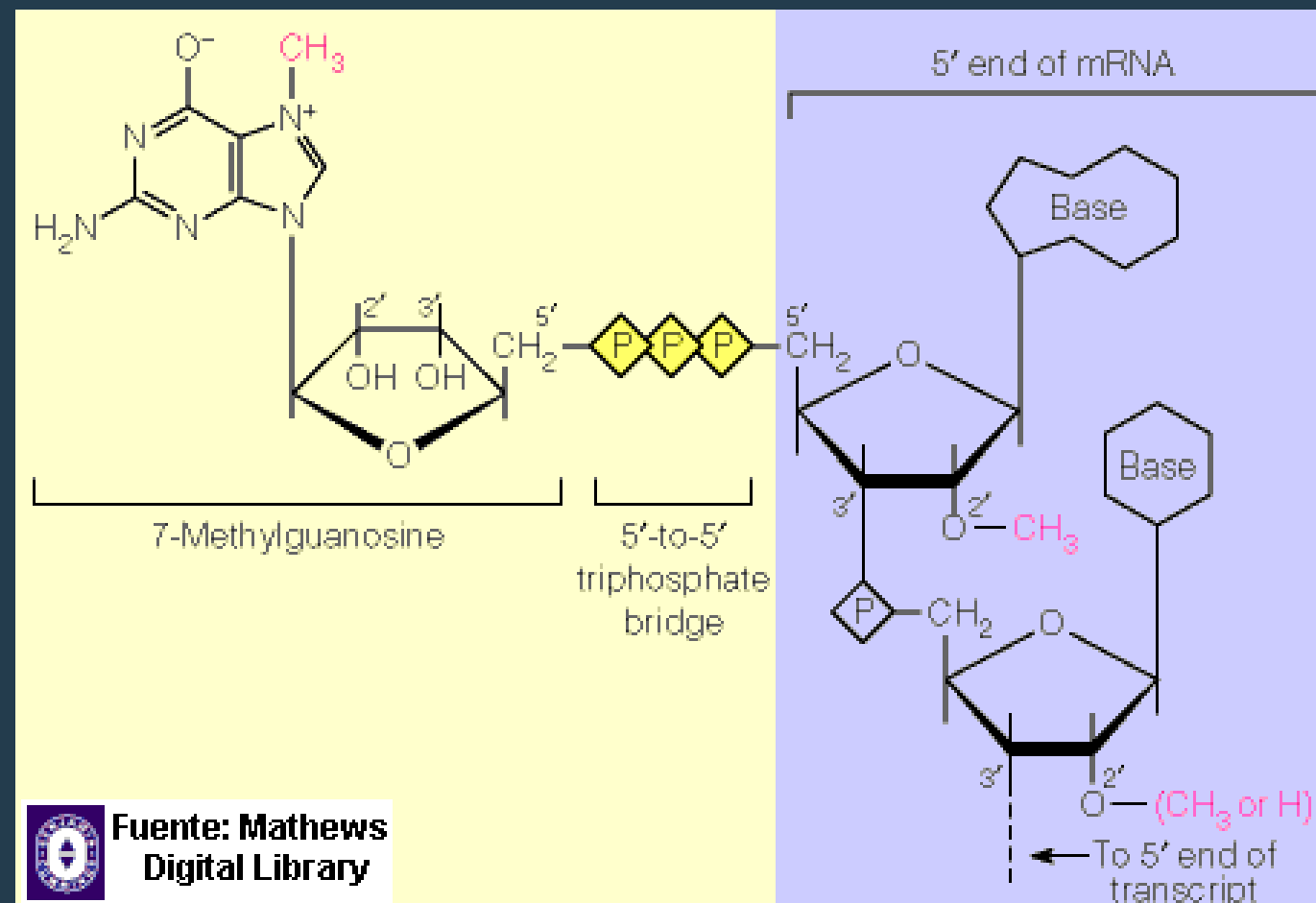
Cis-splicing



Trans-splicing

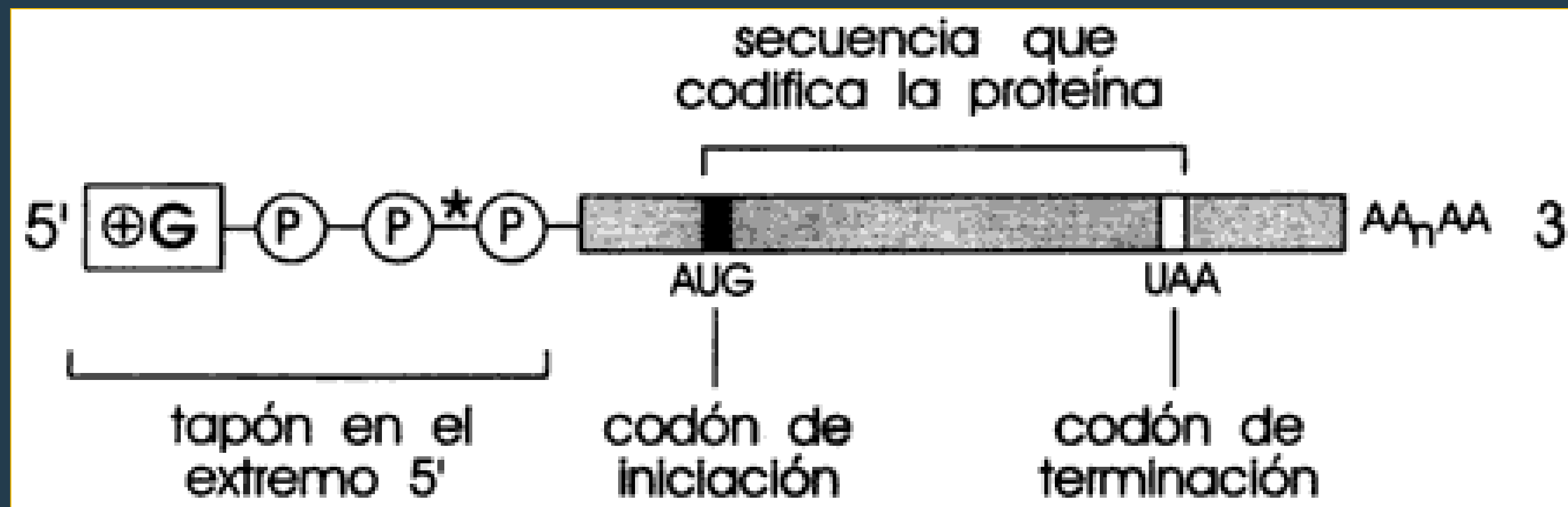


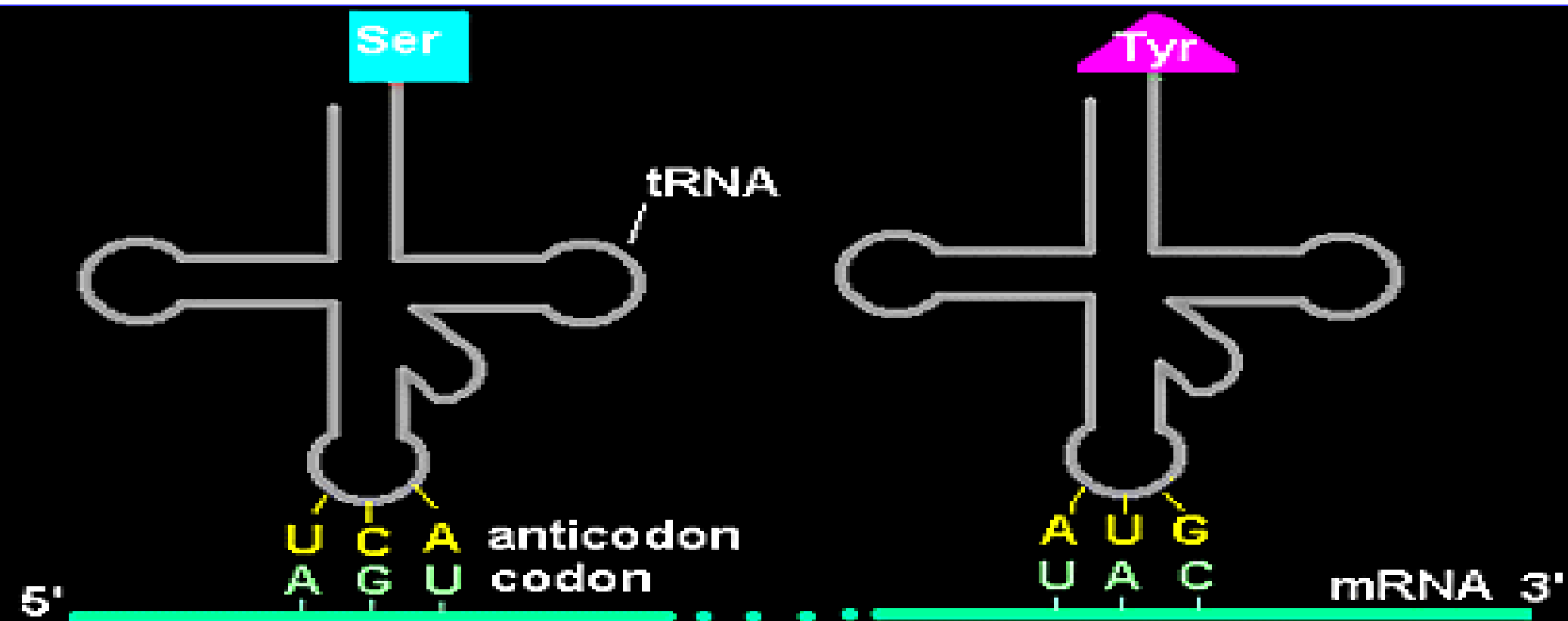
Acción enzimática de **7metil guanosina** → $m^7G(5')pppA = CAP$



Poli (A)-polimerasa añade AMP
(100 – 200)

No codificadas ADN – No traducción





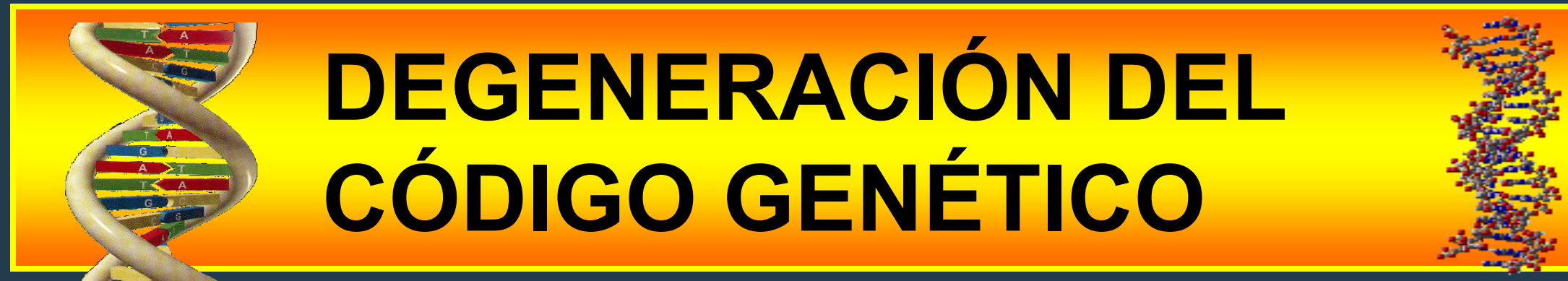
		2nd base in codon					
		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G	3rd base in codon
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G	
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G	
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G	

The Genetic Code

www.accessexcellence.org/AB/GG/genetic.html

Mitocondrias...

UGA	→	Triptófano (No stop)
AGA y AGG	→	Codones stop (No arg)
AUA	→	Met (No ile)



- Las 2 primeras bases son iguales.
- El reconocimiento de la tercera base es menos restrictivo que el de las dos primeras

Ej: El anticodón del tARN ^{Ala} → GCU, GCC y GCA

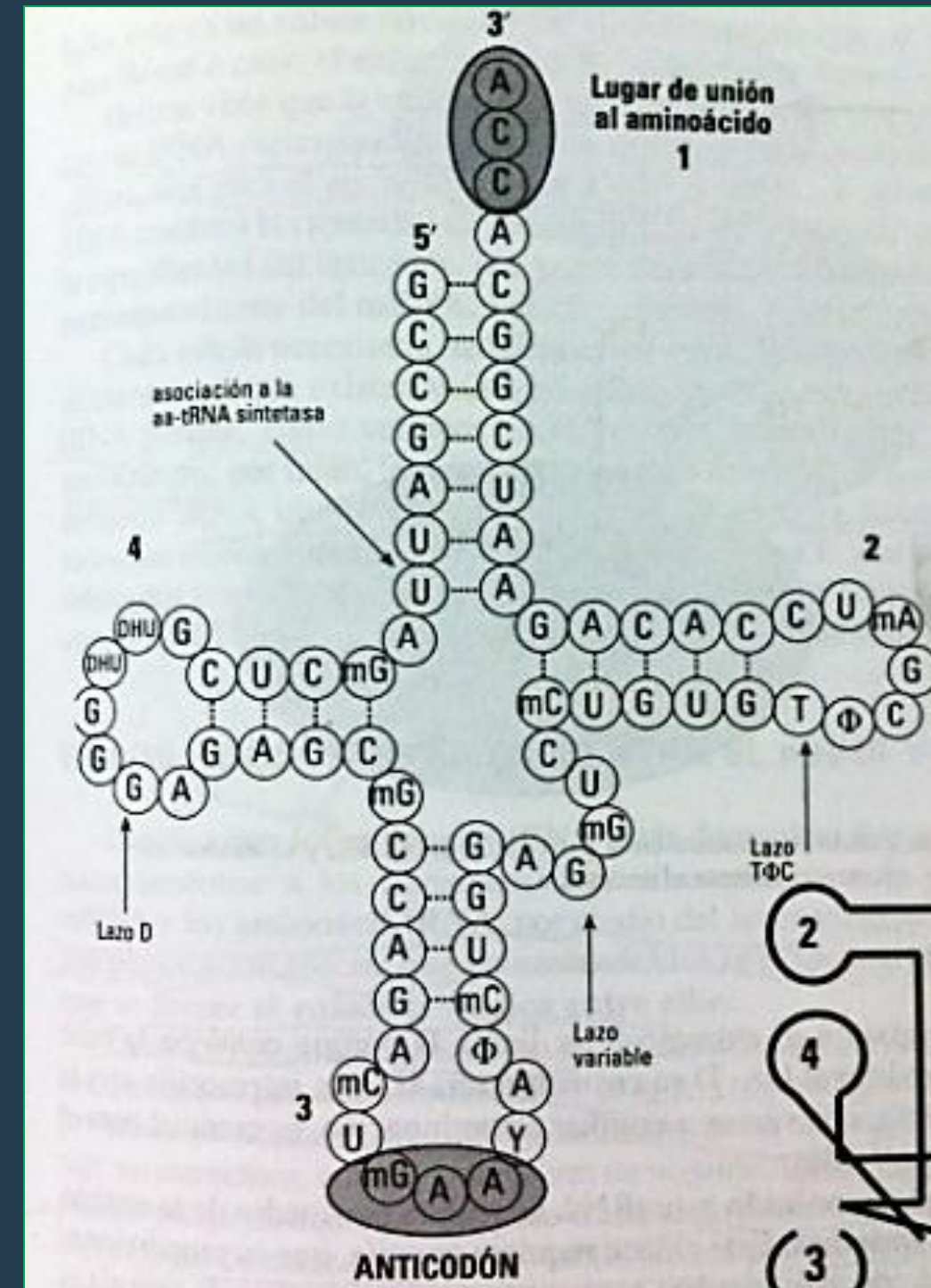
- El 5' de los tARNs está fosforilado

Enzima:

aminoasil.ARNt sintetasa

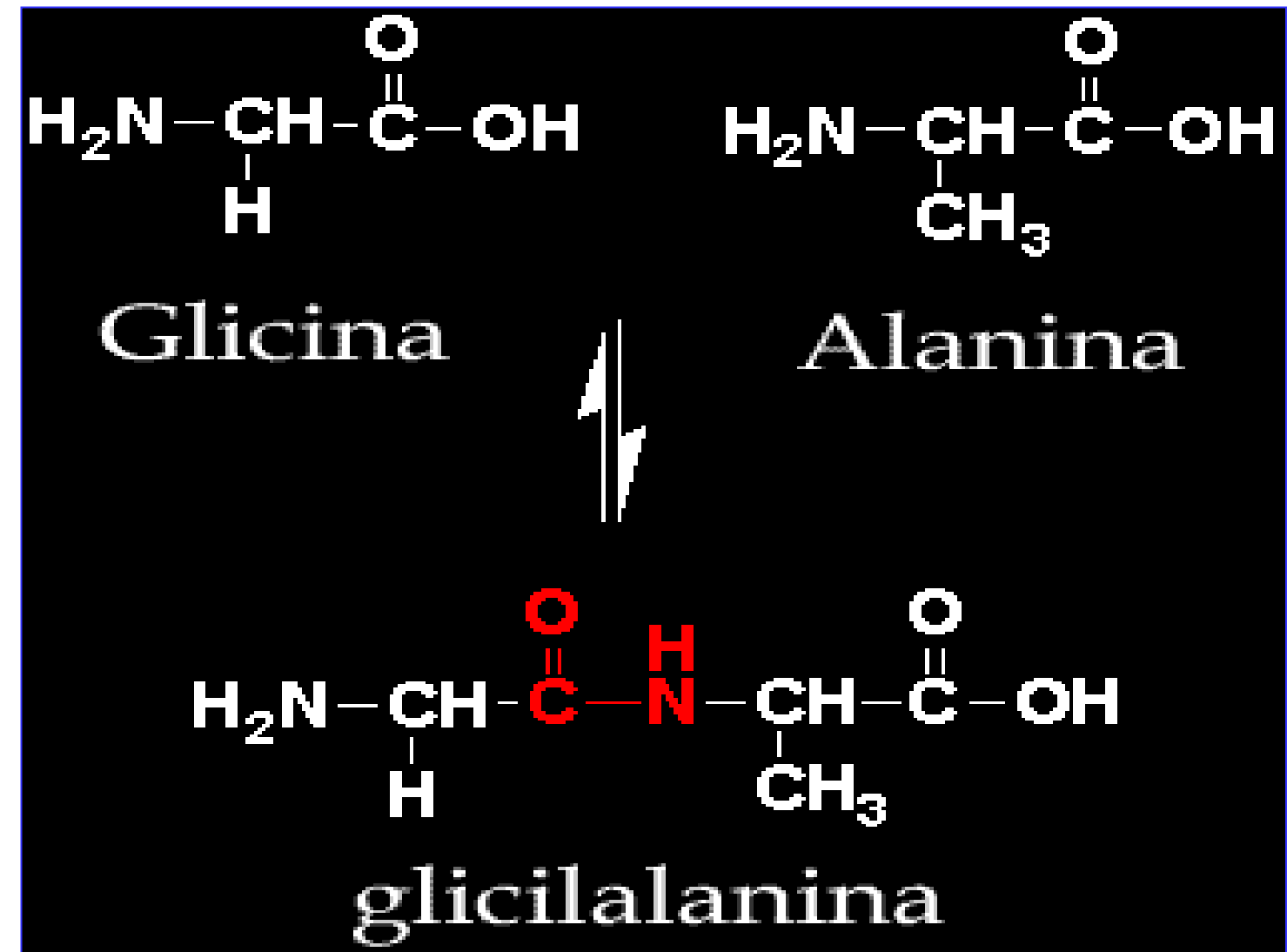
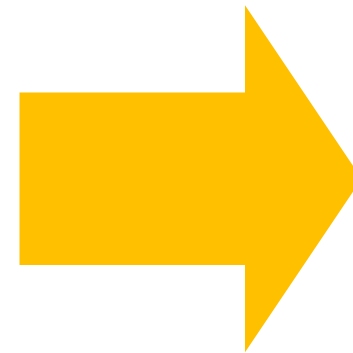
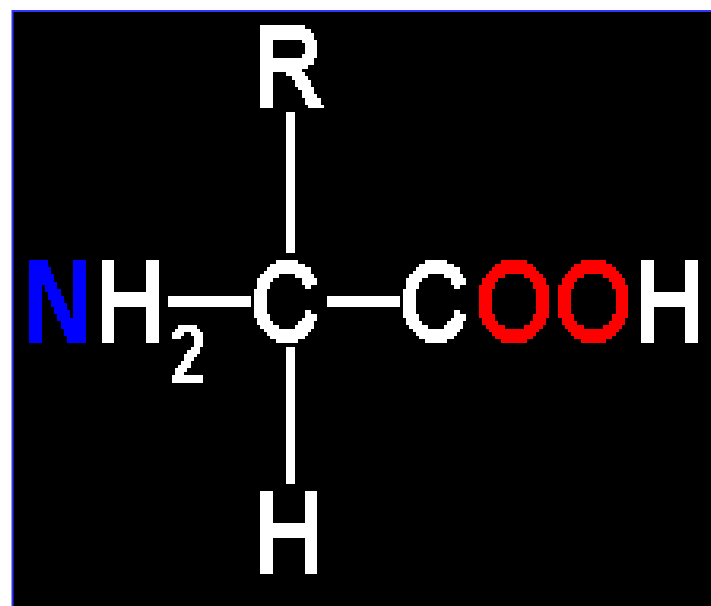


tARN + aa

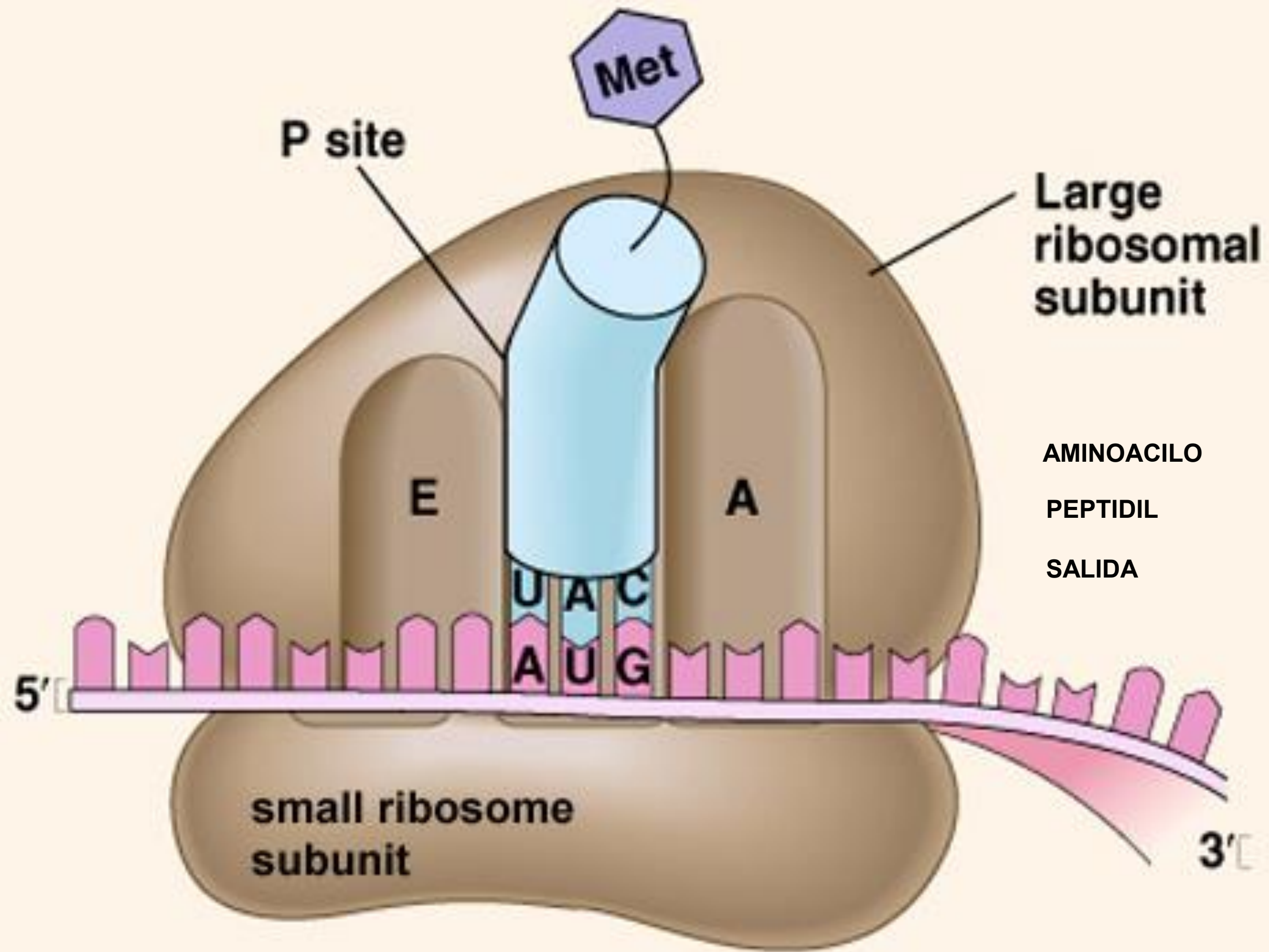


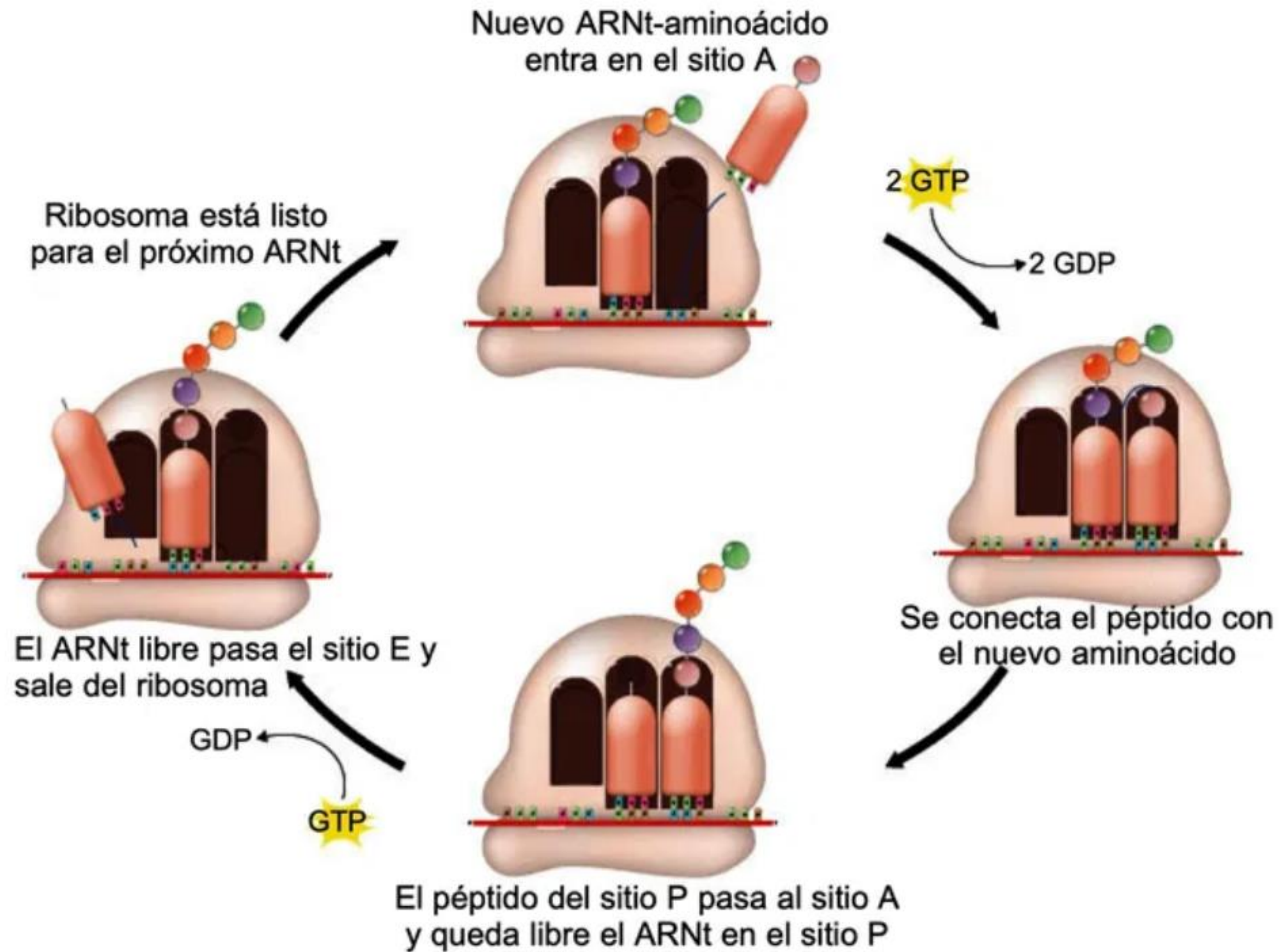
Características generales de todos los tARNs:

**Son cadenas sencillas que contienen entre 73 y 93 ribonucleótidos.
(Aprox. 25 kd)**



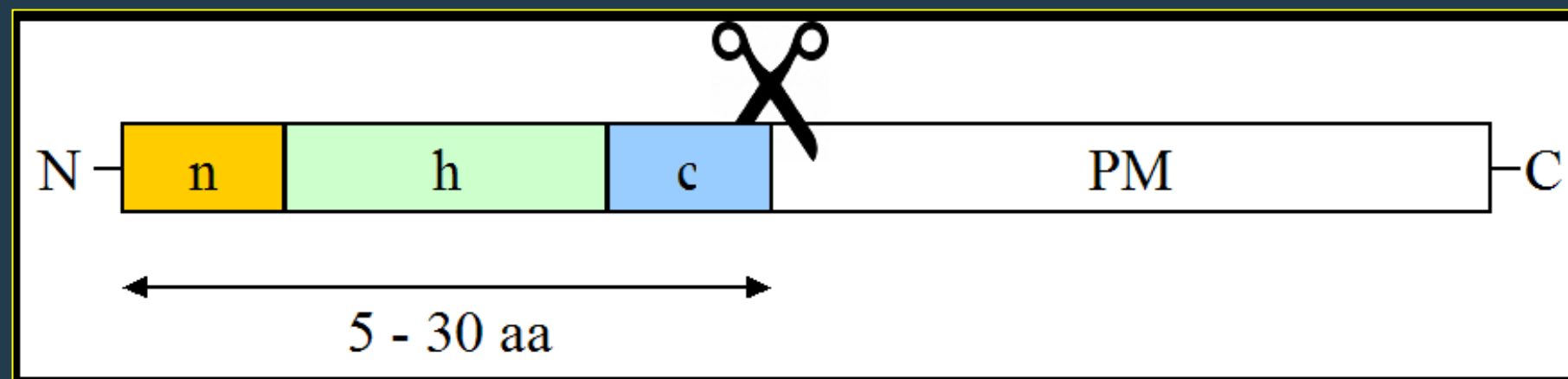
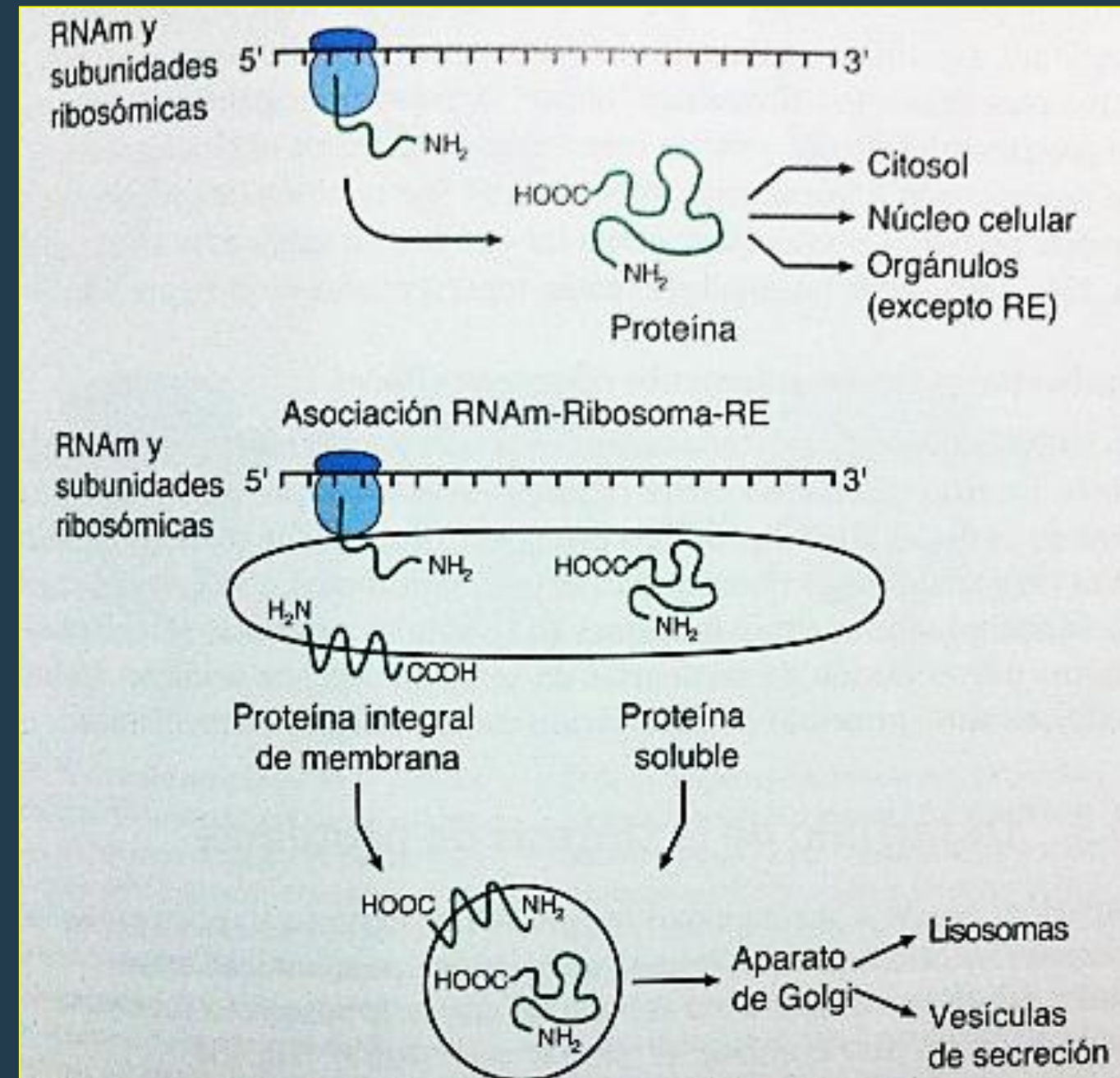
Para cada aa existe al menos un tipo de tARN y una enzima de activación.



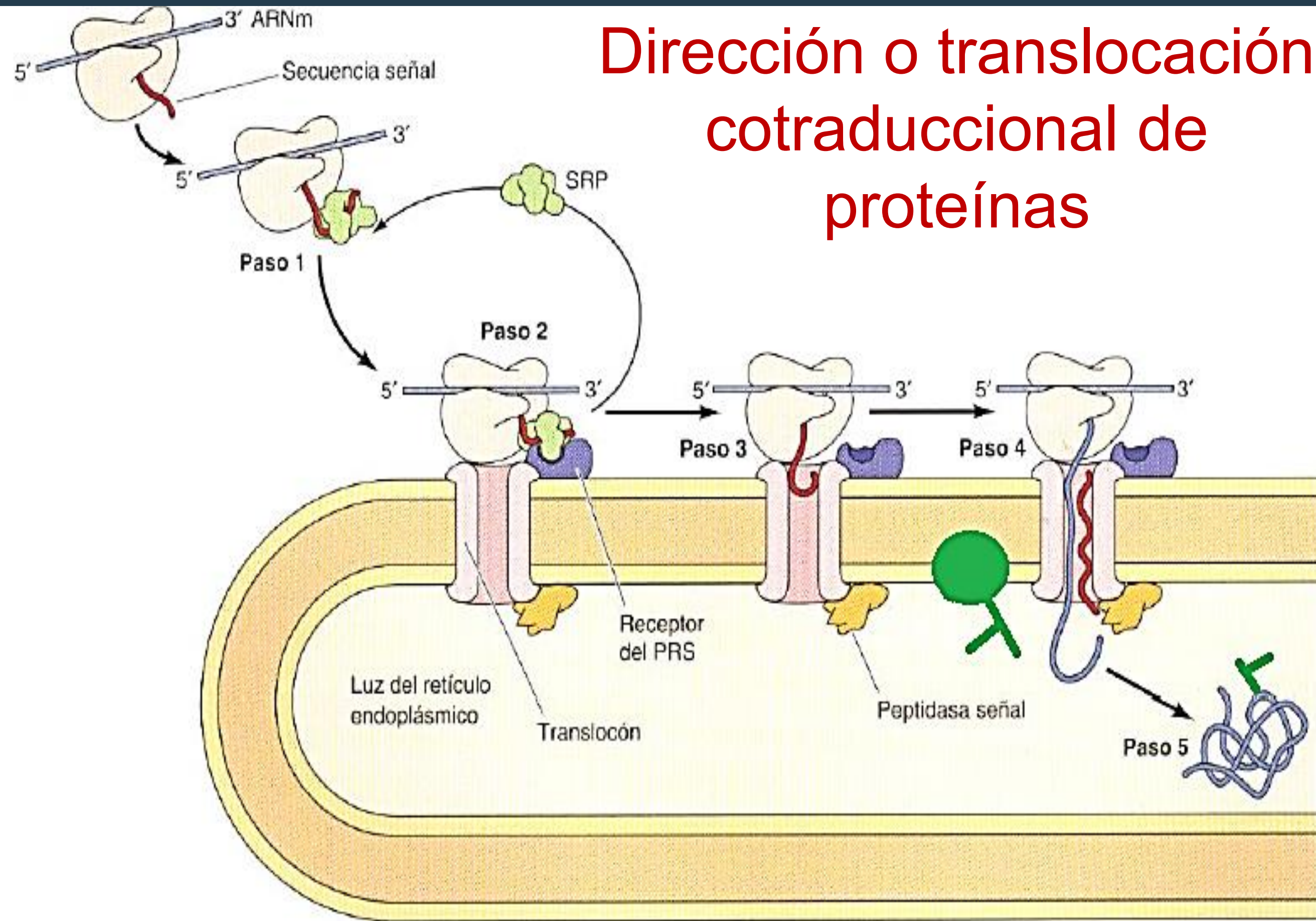


MPT	Función
Fosforilación	Señalización, activación
Acetilación	Estabilidad, interacción ADN
Metilación	Regulación génica
Acilación, modif. por ácidos grasos	Localización y señalización celular
Glicosilación	Proteínas excretadas, reconocimiento y señalización celular
Puentes S-S	Estabilidad de proteínas
Ubiquitinación	Señal de destrucción
Sulfatación	Modulador de interacciones

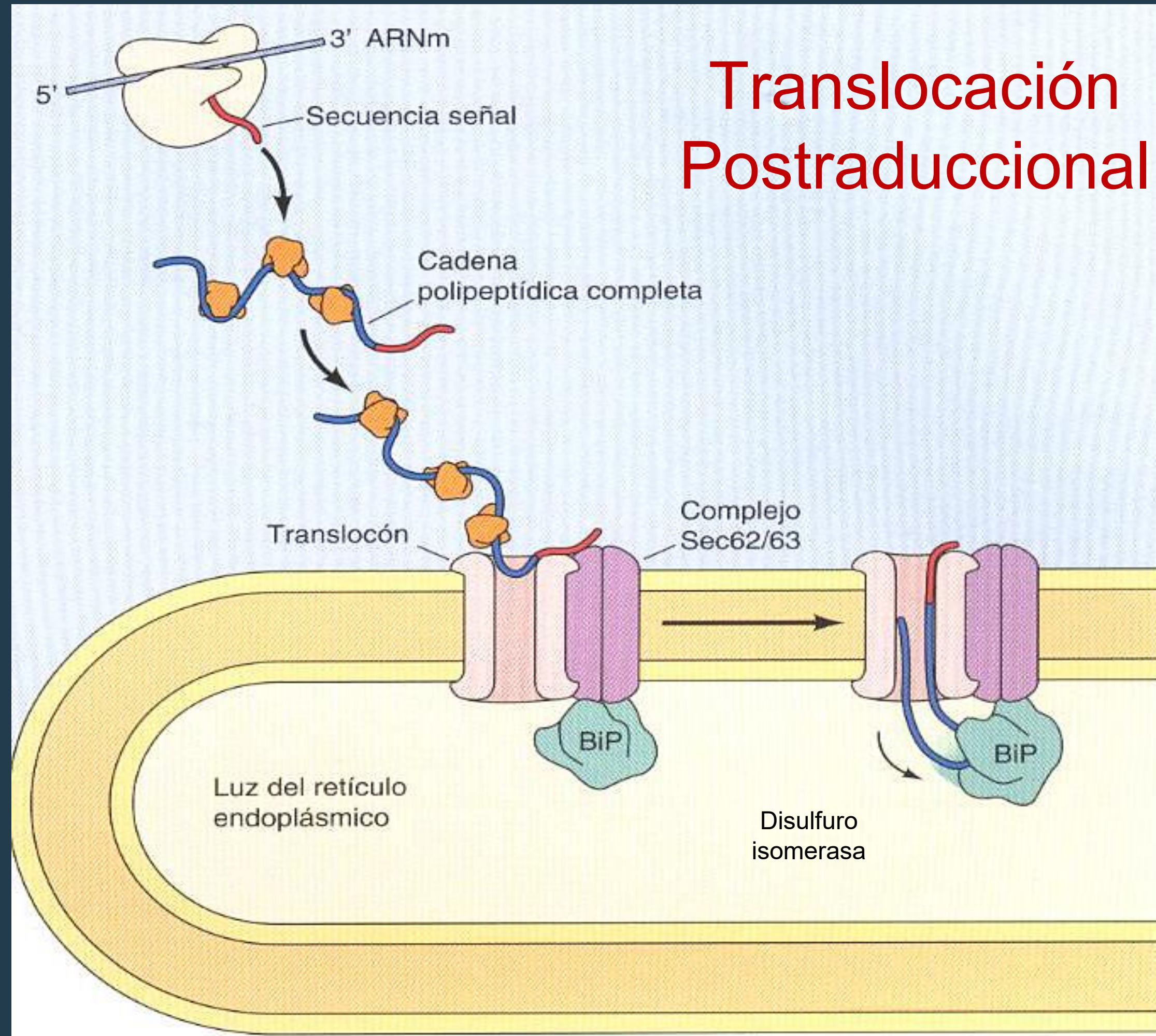
Síntesis y modificación postraduccional de Proteínas en el RE Rugoso



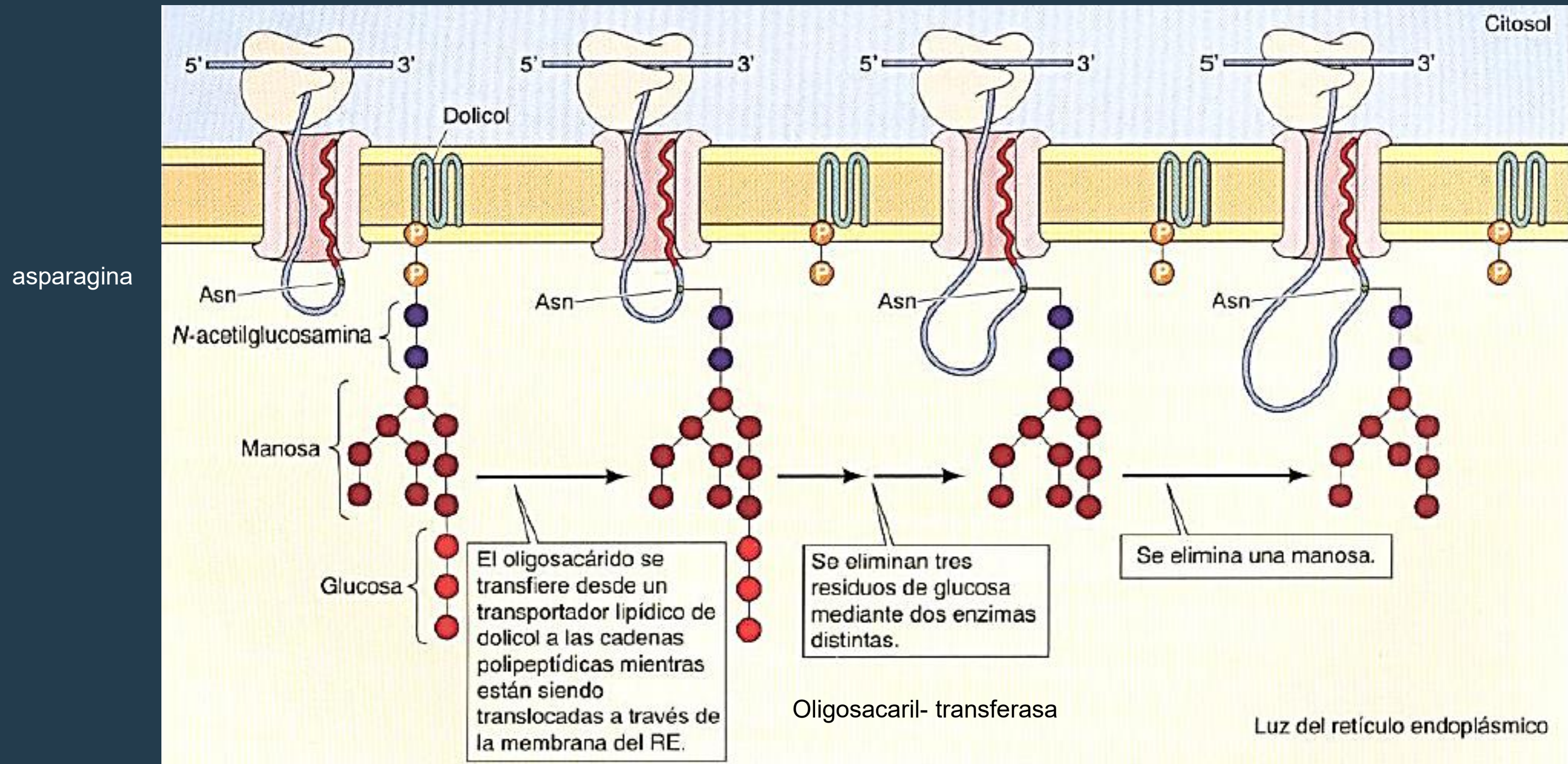
Dirección o translocación cotraduccional de proteínas



Translocación Postraduccional



Glicosilación de Proteínas den el R.E.R



Se ha aislado un gen eucariótico, cuya secuencia se indica a continuación. También se ha identificado y secuenciado el polipéptido codificado por dicho gen. Comparando ambas secuencias:

- Indicar las secuencias que componen dicho gen, indicando el papel o la función de cada una de ellas.
- Si se producen las siguientes mutaciones ¿cuáles serían las consecuencias en el polipéptido? – Sustitución de par de bases 77 (T-A) por el par A-T. – Deleción por el par de bases 100.

```

      10      20      30      40      50
3'GGAGTGGCCTTGATATTTTCGGCAGTTCGGTAAGCTTTCGGAAAGCCGGAA
5'CCTCACCGGA10ACTATAAAGCCGTCAAGCCATTTCGAAAGCCTTT CGGCCTT
      60      70      80      90      100
TTCGCGGAA60AATACCGGCGT70TAAAGATCTCACAAACGGTCTTCTCAGAAGG
AAGCGCCTTTT ATGGCCGCAATTTCTAGAGTGTTTGCCAGAAGAGTCTTCC
      110     120     130     140     150
TCCGGGCTA110AGGTCCTTCT120 CCGCTCG TA130ACCGCCGACCC140CATAAGGAAGCC150
AGGCCCCGATTCCAGGAAGAGGCGAGCATTGGCGGGCTGGGTATTCCTT CGG
      160     170     180     190
GTAGGCGGT160CTGAATAAT170GACATACTTATA180CTTT T190TCATTATCAAGTTGGA
CATCCGCC AGACTTATTACTGTATGAATATGAAAAAGTAATAGTTCAACCT
GGCCGGGTAGCGGCTCGTAGTTATTTGGCTA5'
CCGGCCCCATCGCCGAGCATCAATAAACCGAT3'
  
```

Secuencia polipeptídica

NH₂-met-ala-ala-ile-ser-arg-val-phe-ala-arg-arg-glu-glu-ala-ser-ile-gly-gly-trp-thr-tyr-tyr-cys-met-asn-met-lys-lys-COOH

Se ha aislado un gen eucariótico, cuya secuencia se indica a continuación. También se ha identificado y secuenciado el polipéptido codificado por dicho gen. Comparando ambas secuencias:

- Indicar las secuencias que componen dicho gen, indicando el papel o la función de cada una de ellas.
- Si se producen las siguientes mutaciones ¿cuáles serían las consecuencias en el polipéptido? – Sustitución de par de bases 77 (T-A) por el par A-T. –Delección por el par de bases 100.

```

      10      20      30      40      50
3'GGAGTGGCCTTGATATTTTCGGCAGTTCGGTAAGCTTTCGGAAAGCCGGAA
5'CCTCACCGGAACTATAAAGCCGTCAAGCCATTTCGAAAGCCTTT CGGCCTT
      60      70      80      90     100
TTCGCGGAAAATACCGGCGTTAAAGATCTCACAACGGTCTTCTCAGAAGG
AAGCGCCTTTTATGGCCGCAATTTCTAGAGTGTTTGCCAGAAGAGTCTTCC
      110     120     130     140     150
TCCGGGCTAAGGTCCTTCT CCGCTCG TAACCGCCGACCCATAAGGAAGCC
AGGCCCCGATTCCAGGAAGAGGCGAGCATTGGCGGGCTGGGTATTCCTT CGG
      160     170     180     190
GTAGGCGGTCTGAATAATGACATACTTATACTTT T TCATTATCAAGTTGGA
CATCCGCC AGACTTATTACTGTATGAATATGAAAAAGTAATAGTTCAACCT
GGCCGGGTAGCGGCTCGTAGTTATTTGGCTA5'
CCGGCCCATCGCCGAGCATCAATAAACCGAT3'

```

◆ Mutación sin sentido

Secuencia polipeptídica

NH₂-met-ala-ala-ile-ser-arg-val-phe-ala-arg-arg-glu-glu-ala-ser-ile-gly-gly-trp-thr-tyr-tyr-cys-met-asn-met-lys-lys-COOH