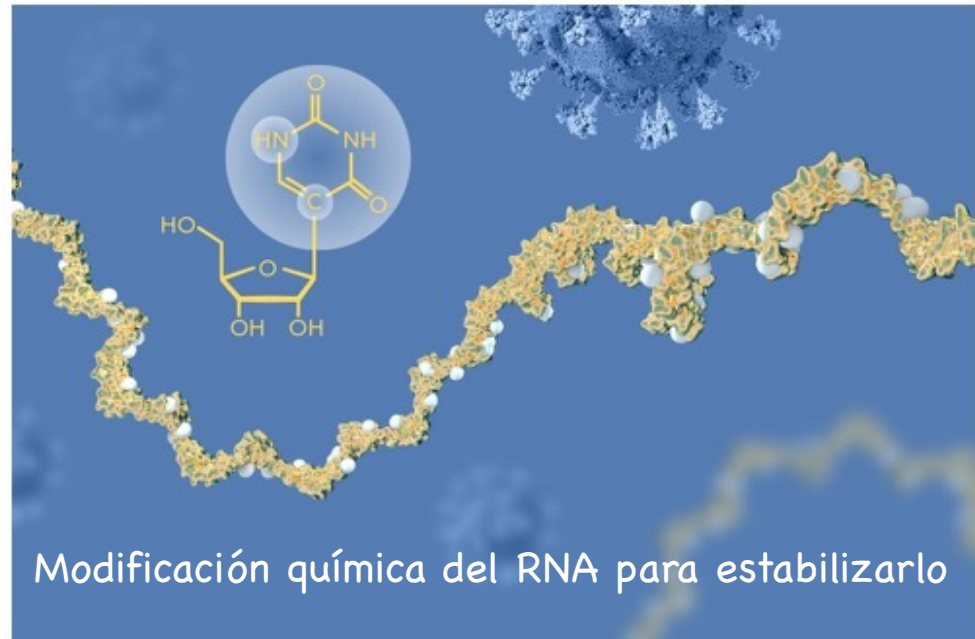


The 2023 medicine laureates

Katalin Karikó and
Drew Weissman



Procesamiento de RNA

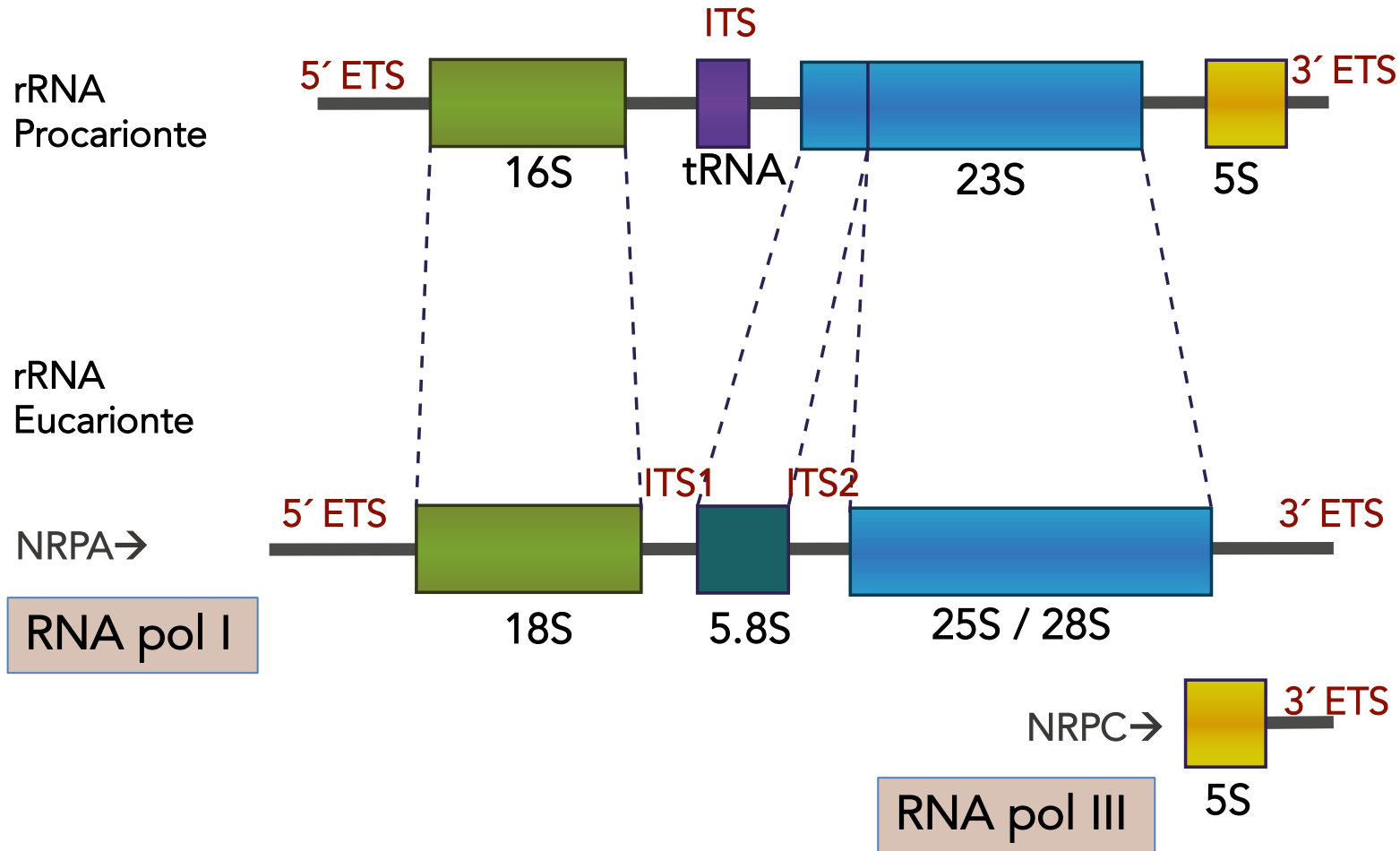
Para el RNA ribosomal:
procariontes y eucariontes

Para el RNA de transferencia:
procariontes y eucariontes

Para el RNA mensajero:
Eucariontes

Eliminación de Intrones
Modificación del extremo 5'
Modificación del extremo 3'

RNA ribosomal: organizado en unidades transcripcionales

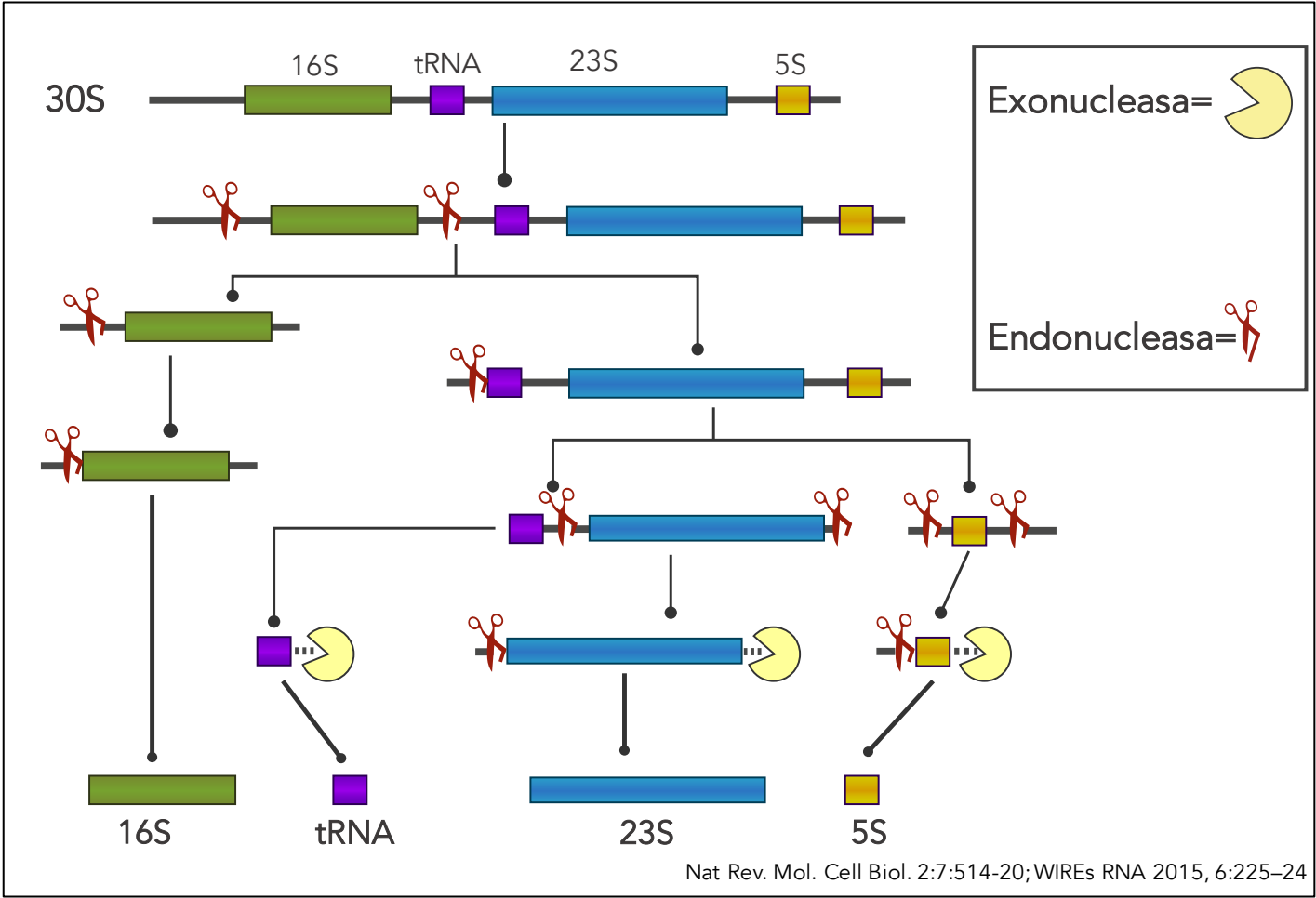


- La secuencia de los genes ribosomales es altamente conservada
- Hay regiones variables que se utilizan para clasificar bacterianas y hongos patógenos
- El procesamiento del transcrito primario requiere eliminar las ITS y ETS
- También hay modificaciones en la ribosa y bases nitrogenadas

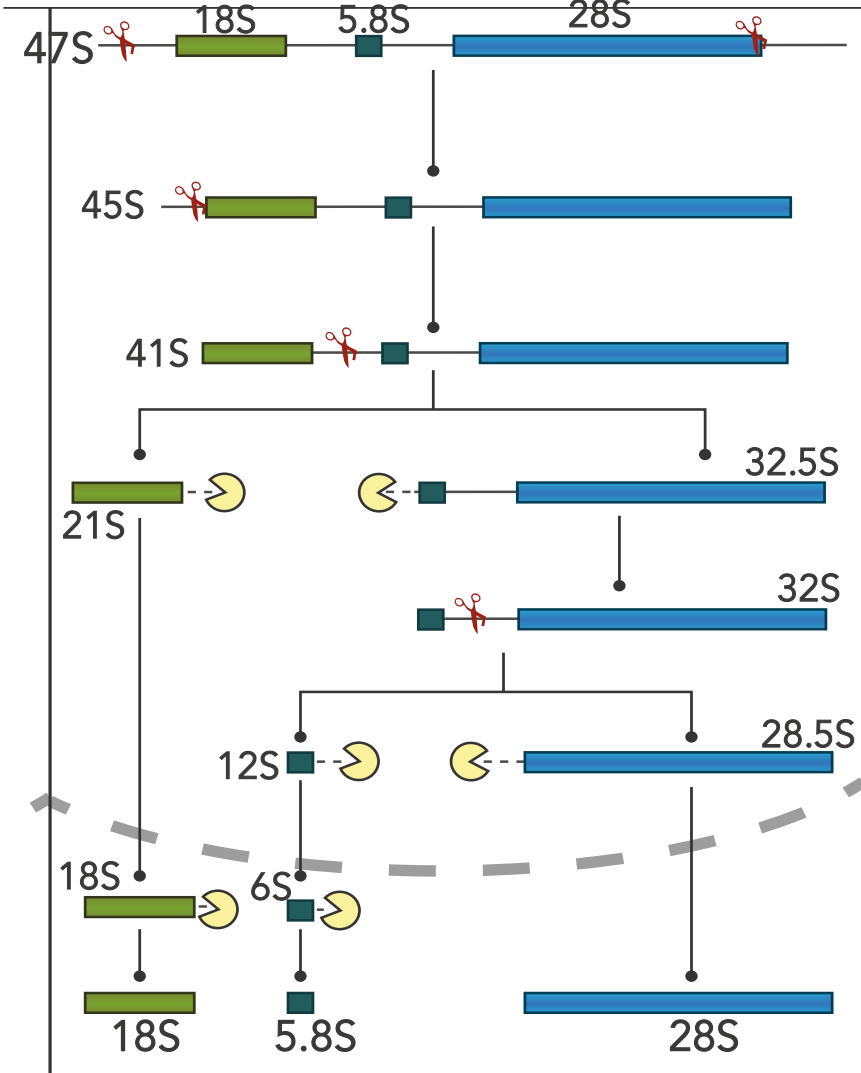
ETS: External transcribed spacer ITS: Internal Transcribed spacer

Procesamiento del RNA ribosomal

PROCARIONTES

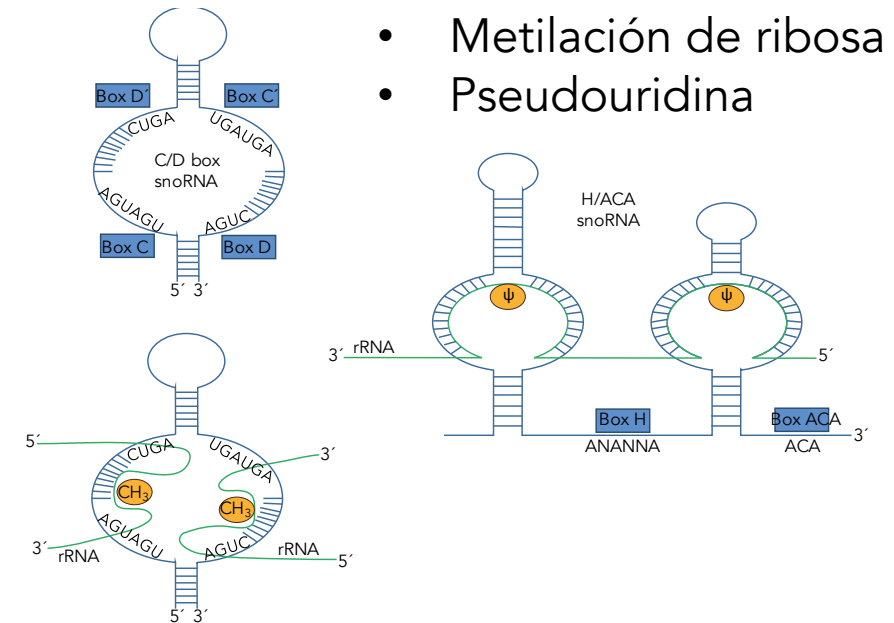
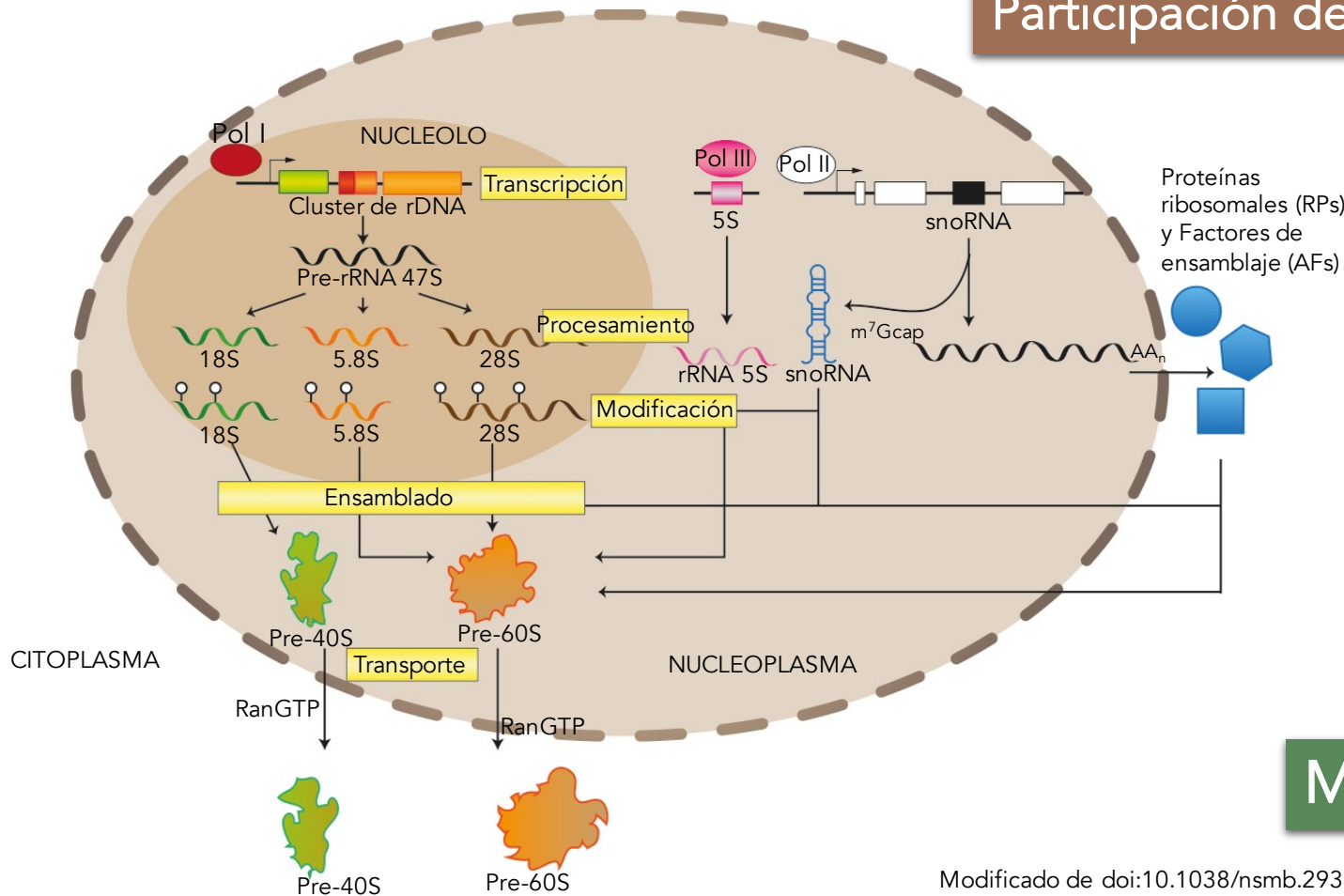


Mamíferos



En eucariontes la transcripción, el procesamiento de RNA ribosomal (rRNA) y ensamble de ribosomas ocurre en el nucléolo - núcleo

Participación de RNAs pequeños nucleolares (snoRNAs)

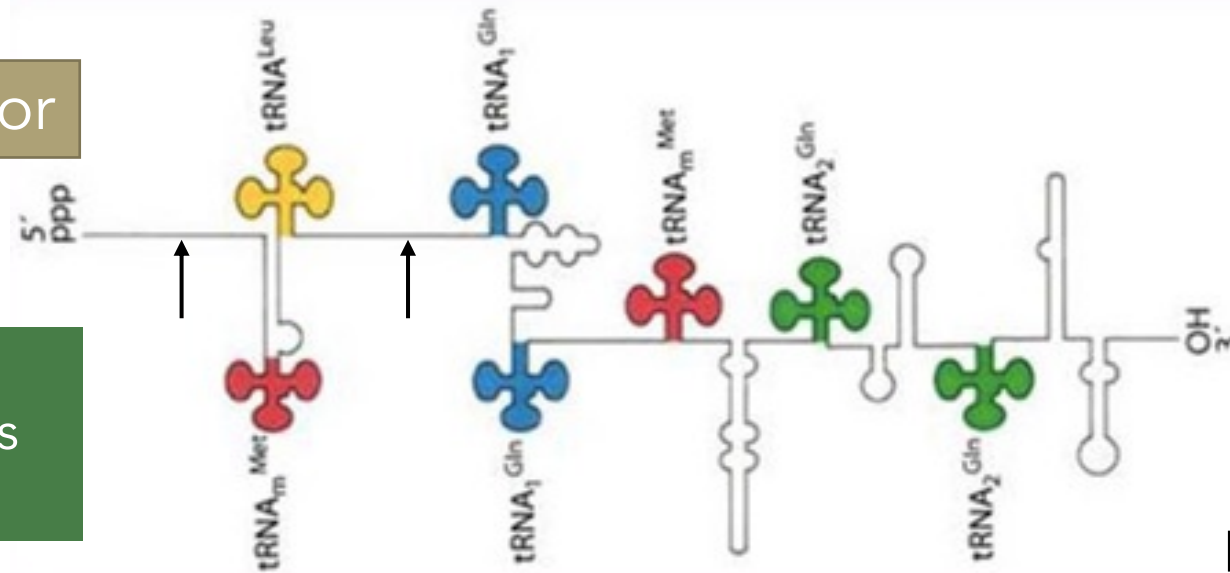


Modificaciones de bases en rRNA

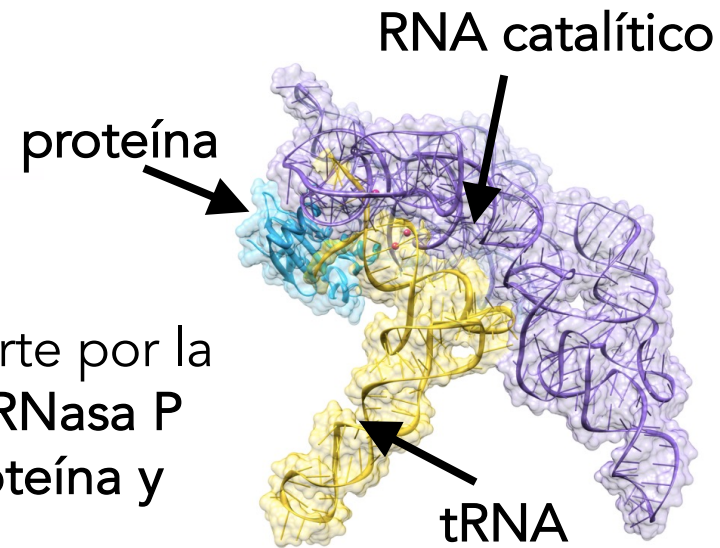
El RNA de transferencia (tRNA) también sufre procesamiento

Transcrito precursor

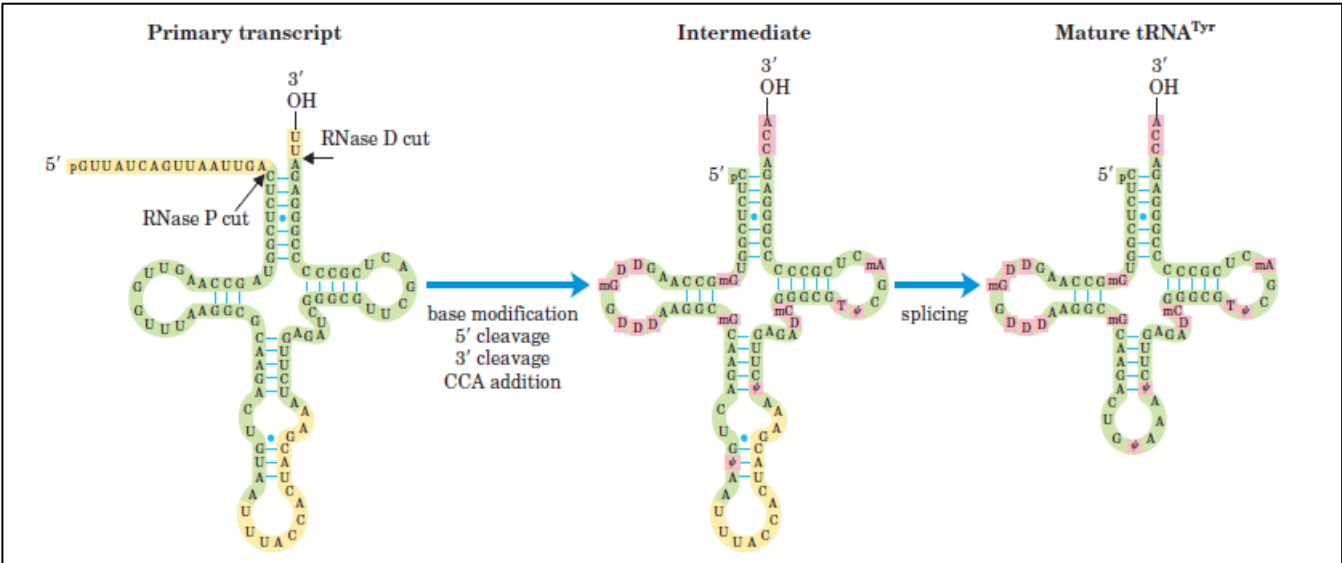
Una endonucleasa separa los precursores de tRNA individuales



RNasa P



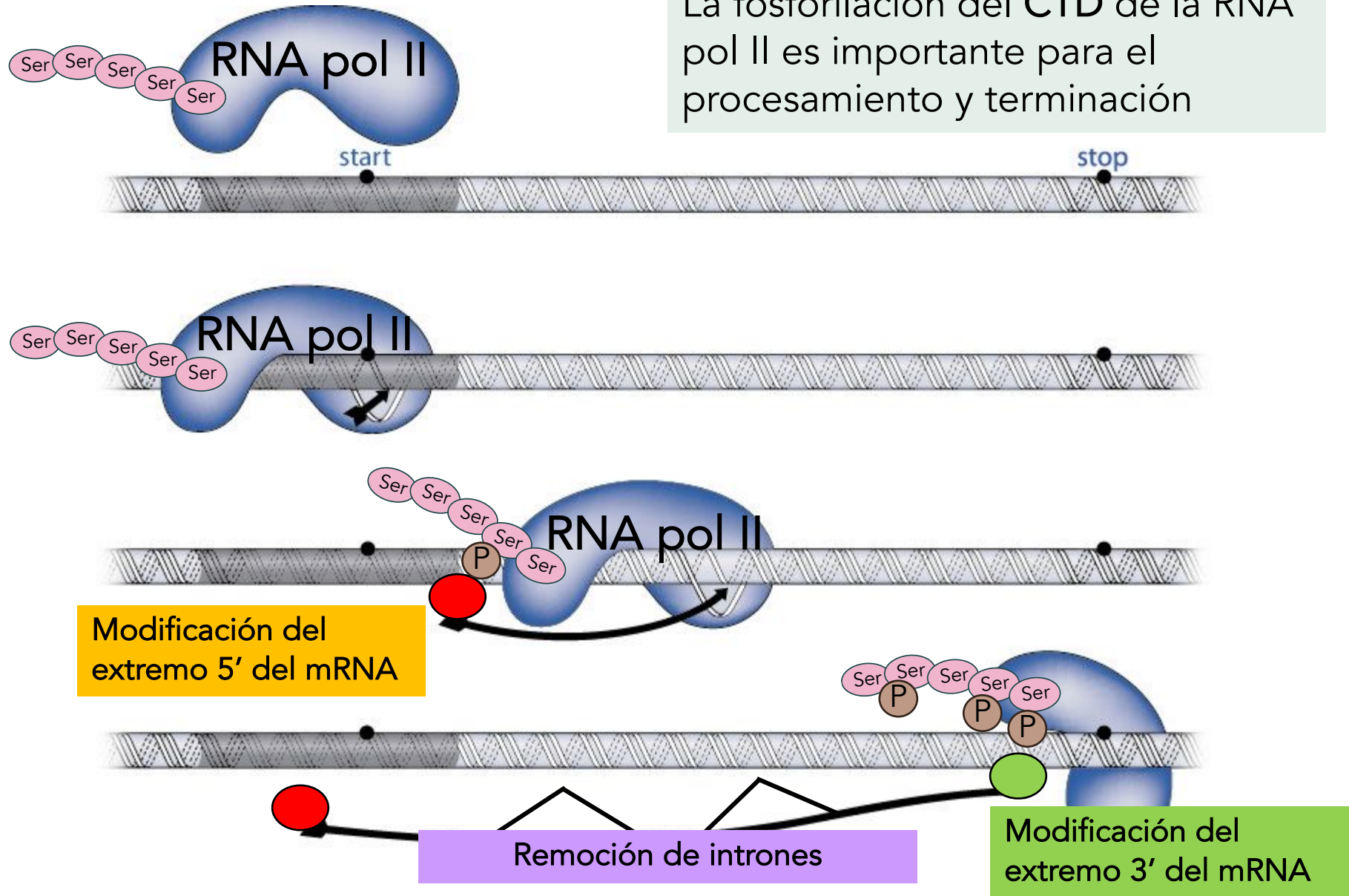
Procesamiento de tRNAs individuales (bacteria y eucariontes)



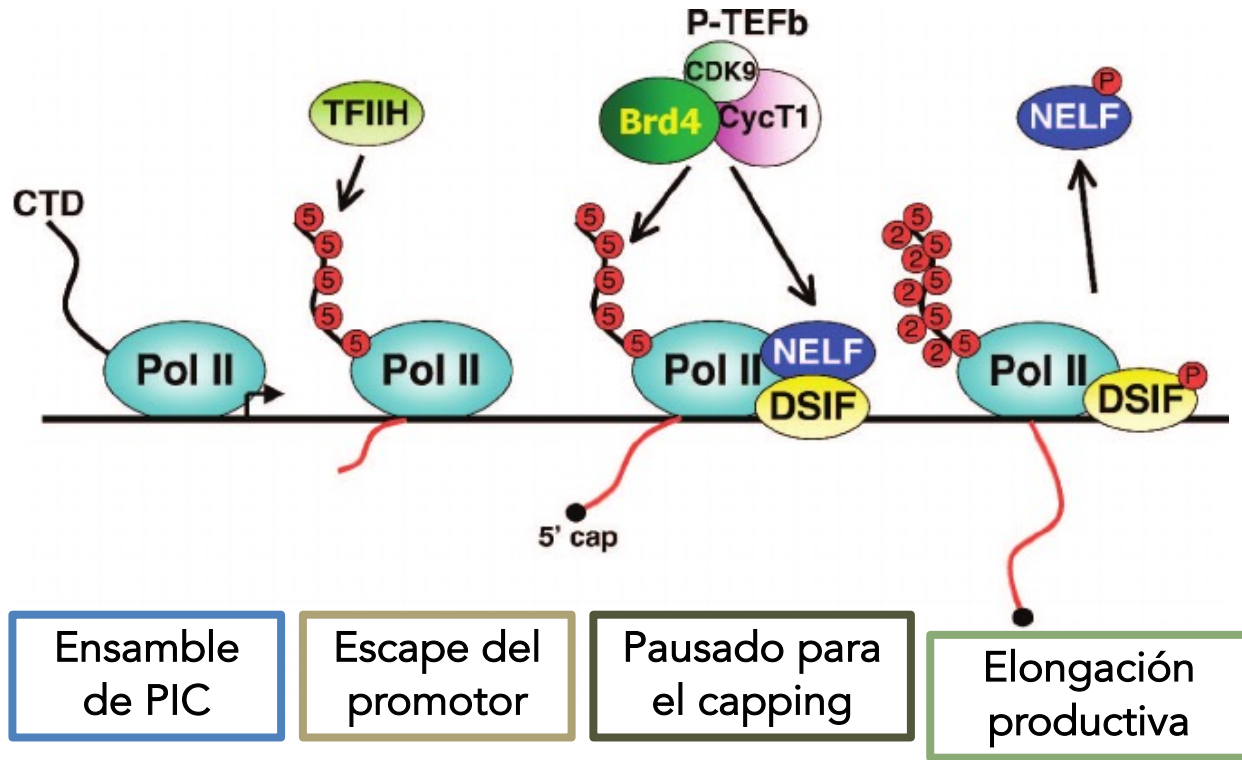
- Extremo 5': Corte por la endonucleasa RNasa P (Ribonucleoproteína y RIBOZIMA)
- Extremo 3': Corte por RNasa D (proteína) y adición de CCA
- Remoción de intrón
- Modificación de bases

Procesamiento CO-TRANSCRIPCIONAL del mRNA eucarionte

La fosforilación del CTD de la RNA pol II es importante para el procesamiento y terminación

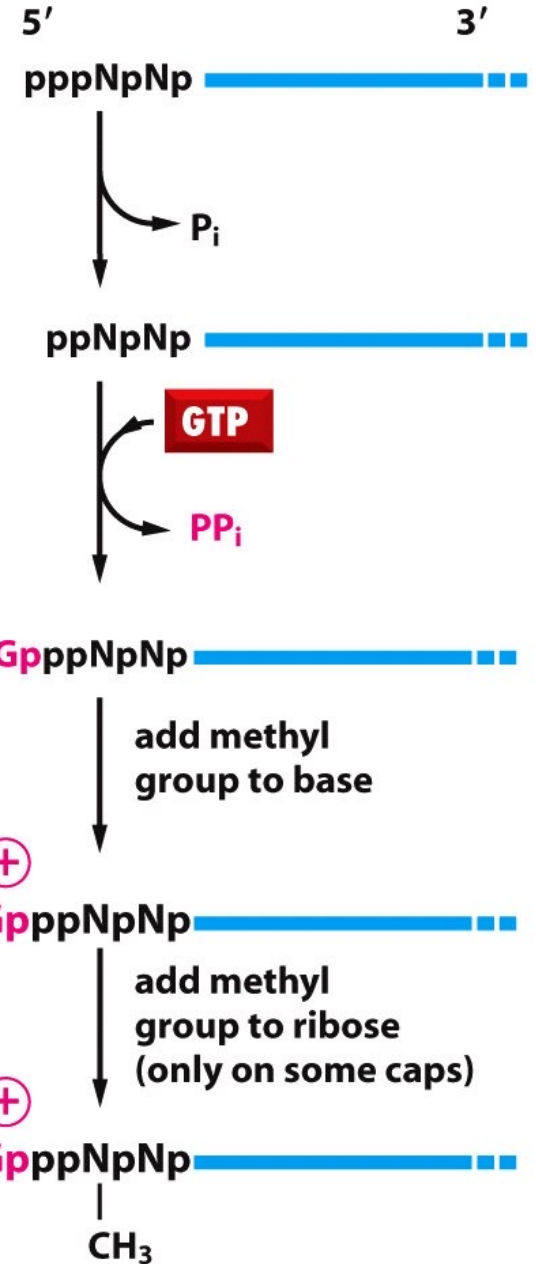


1. Adición del 5'Cap



- 1) La fosfatasa remueve un fosfato del 5'
- 2) Una guanil transferasa agrega GMP
- 3) Una metil transferasa agrega el grupo metilo

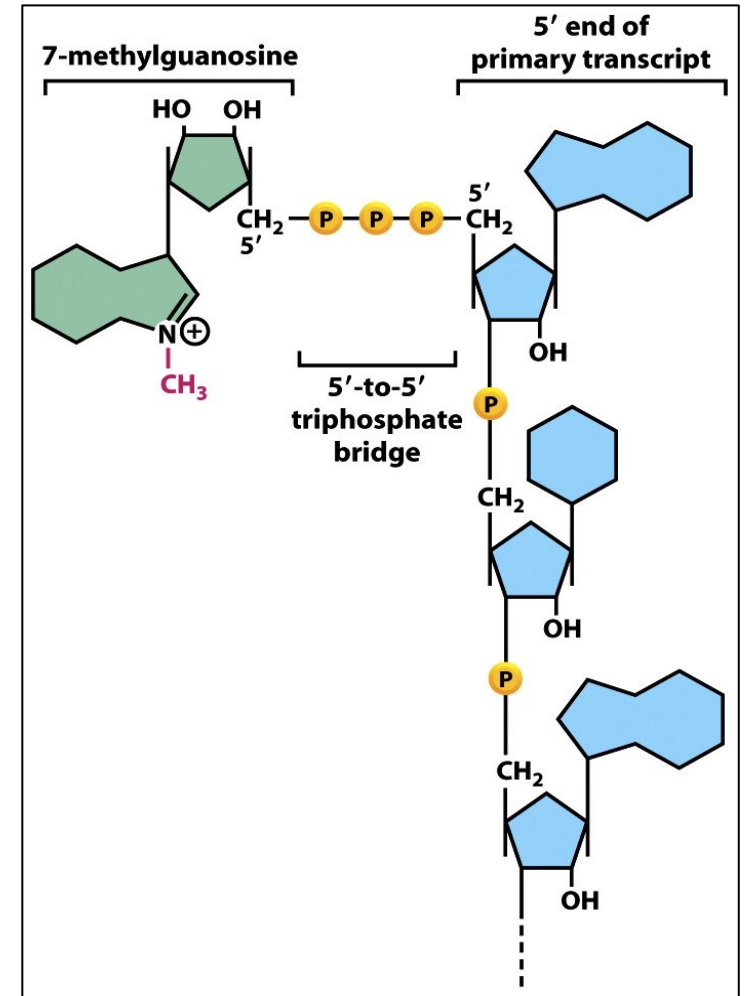
5' end of nascent RNA transcript



Función del 5'Cap en el mRNA eucarionte

1. Le da estabilidad al mRNA en el extremo 5' (evita corte por exonucleasas de RNA).
2. Permite la exportación nuclear del mRNA, o en su caso la retención en el núcleo.
3. Posibilita el inicio de la traducción en mRNAs eucariontes.
4. Promueve la degradación de los mRNAs cuando están las señales celulares apropiadas.

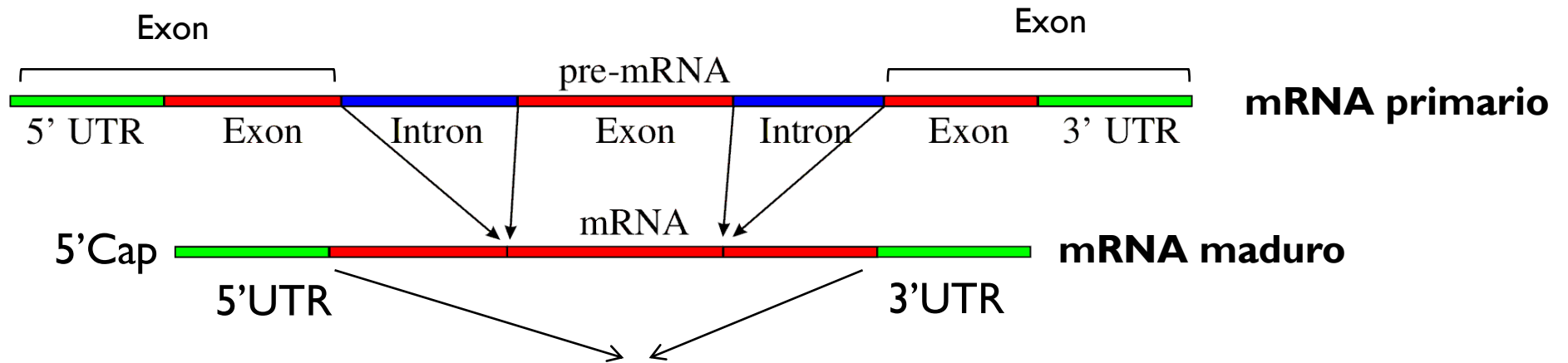
5'Cap: 7mGpppN



2. Remoción de intrones (Splicing)

Intrón: secuencia que **NO** está presente en el RNA mensajero maduro.

Exón: secuencia que **SI** permanece en el RNA mensajero maduro (puede incluir secuencias no codificantes de proteína como las regiones 5'UTR y 3' UTR).



ORF: marco abierto de lectura;
codificante para la proteína

Tipos de Splicing

Auto-splicing de intrones

Splicing catalizado por el SPLICEOSOMA

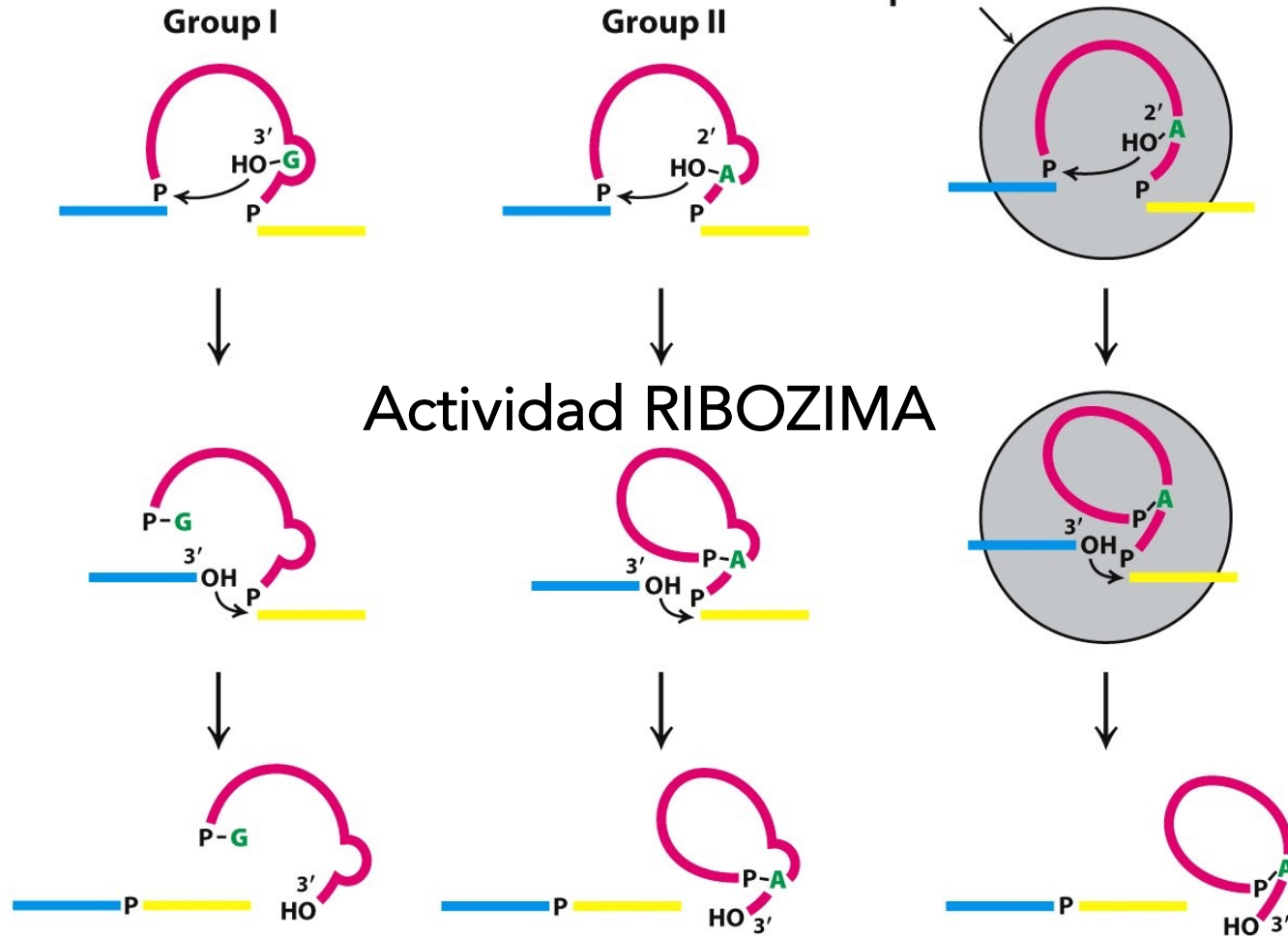
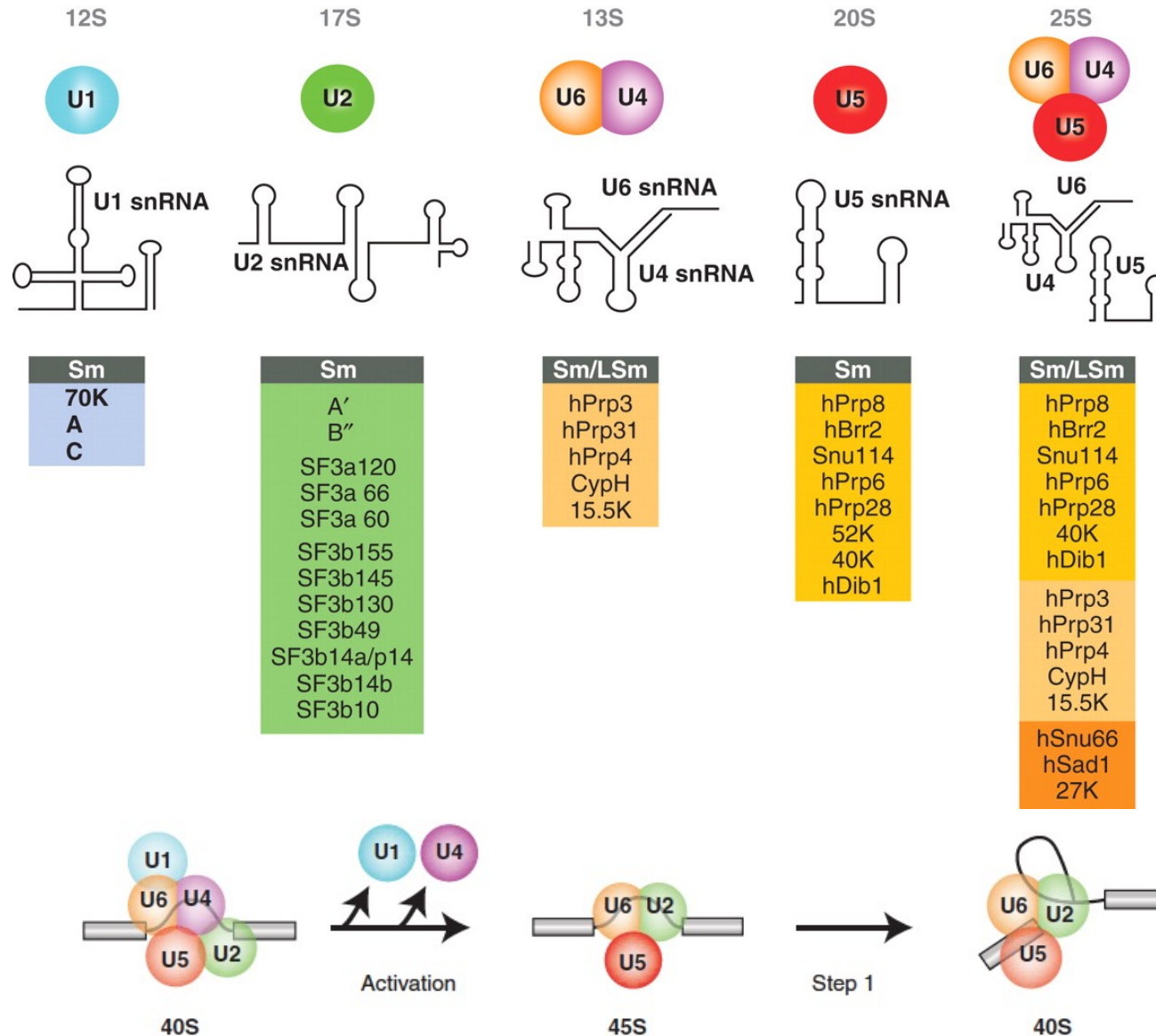


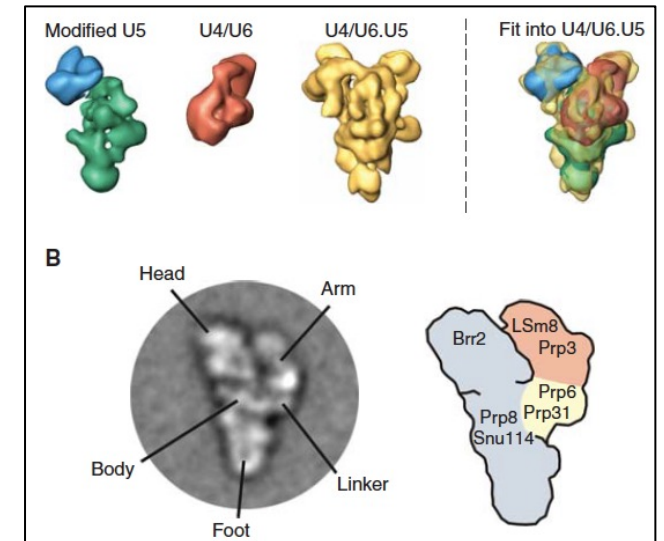
Figure 29.45
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

SPLICEOSOMA: snRNAs + proteínas (Ribonucleoproteína)



snRNAs: U1, U2, U4, U5 y U6

Los RNAs pequeños nucleares (snRNA) se transcriben por RNA pol II, pocos por RNA pol III.



Secuencias NECESARIAS para el Splicing

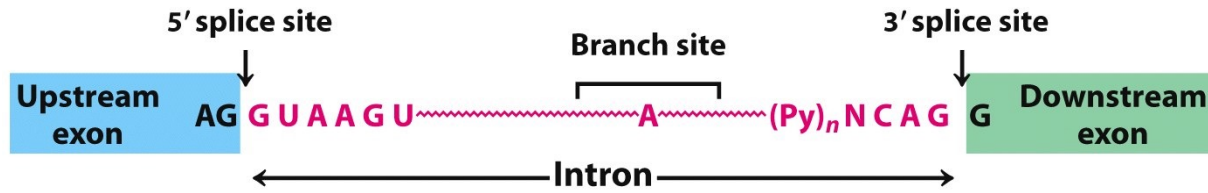
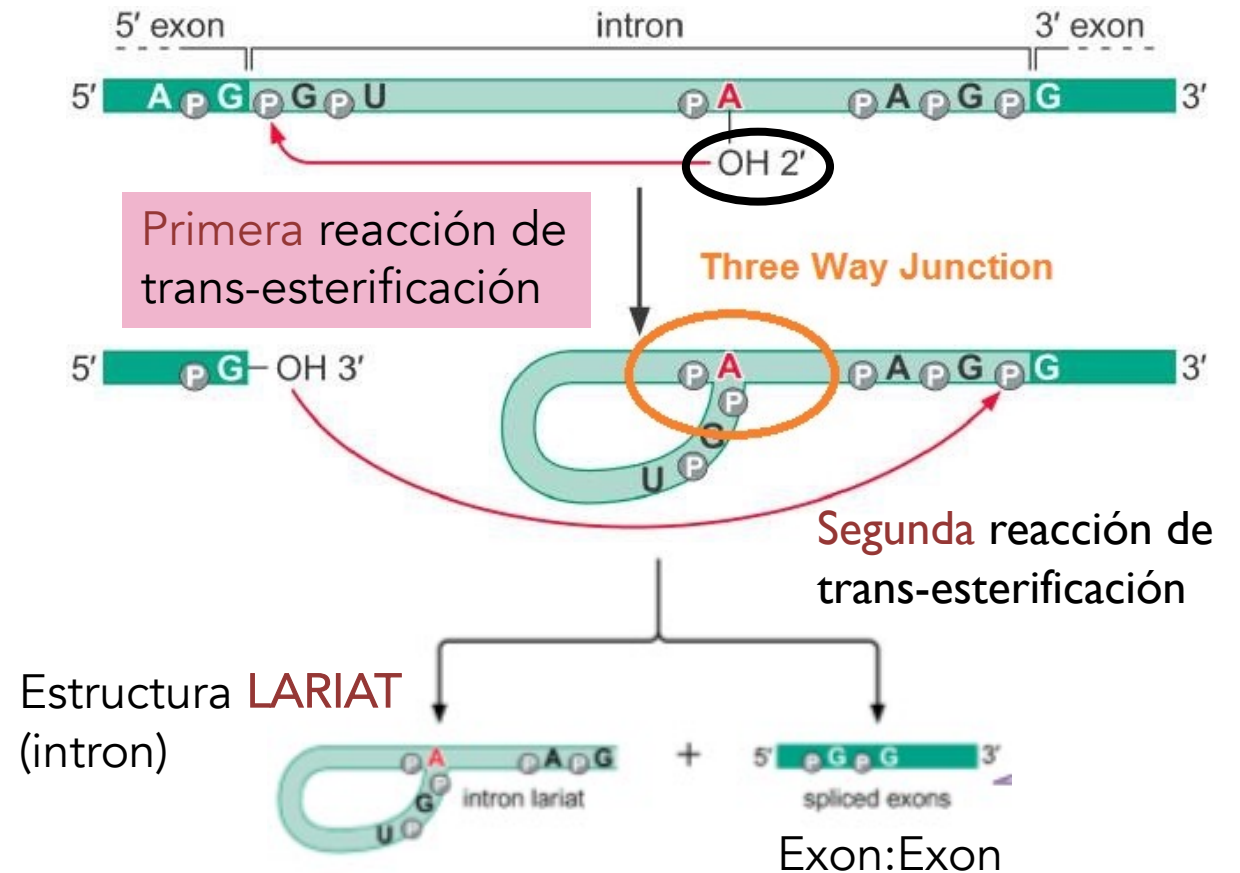


Figure 29.34
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

Las reacciones de splicing son promovidas por RNA (2'OH de la ribosa – RIBOZIMA)

Existen secuencias específicas en los límites exón-intrón (sitio 5' y sitio 3' para el splicing); así como una Adenina en contexto de secuencia (sitio de la rama) que promueve la catálisis.



Función del SPLICEOSOMA en el splicing de intrones

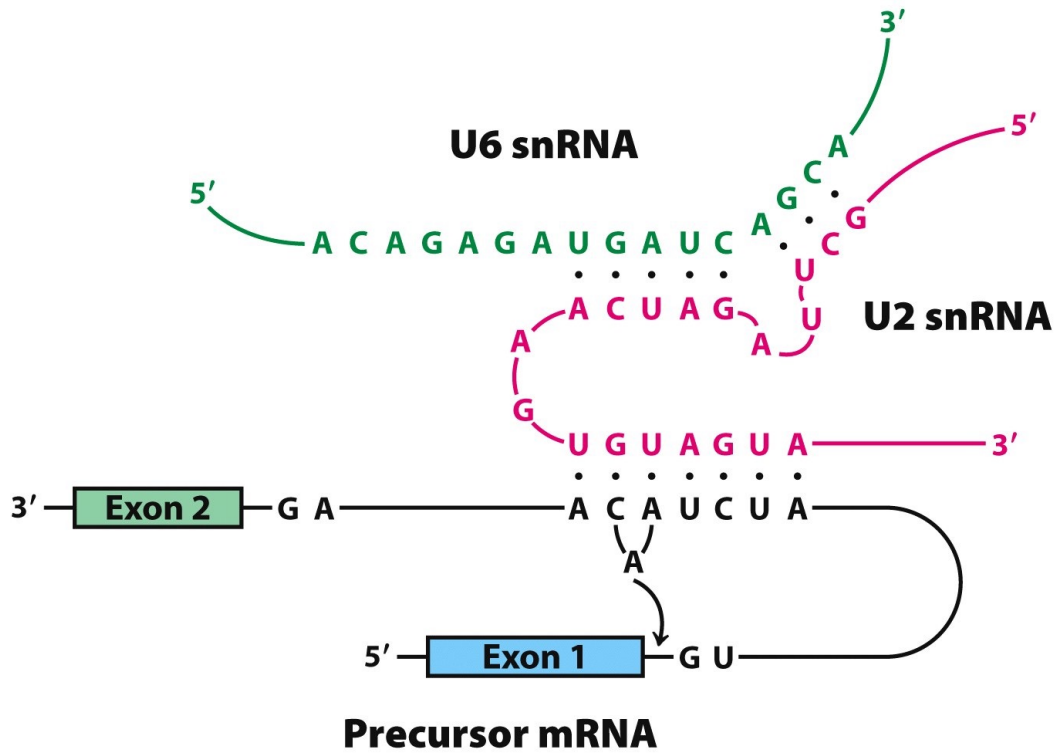
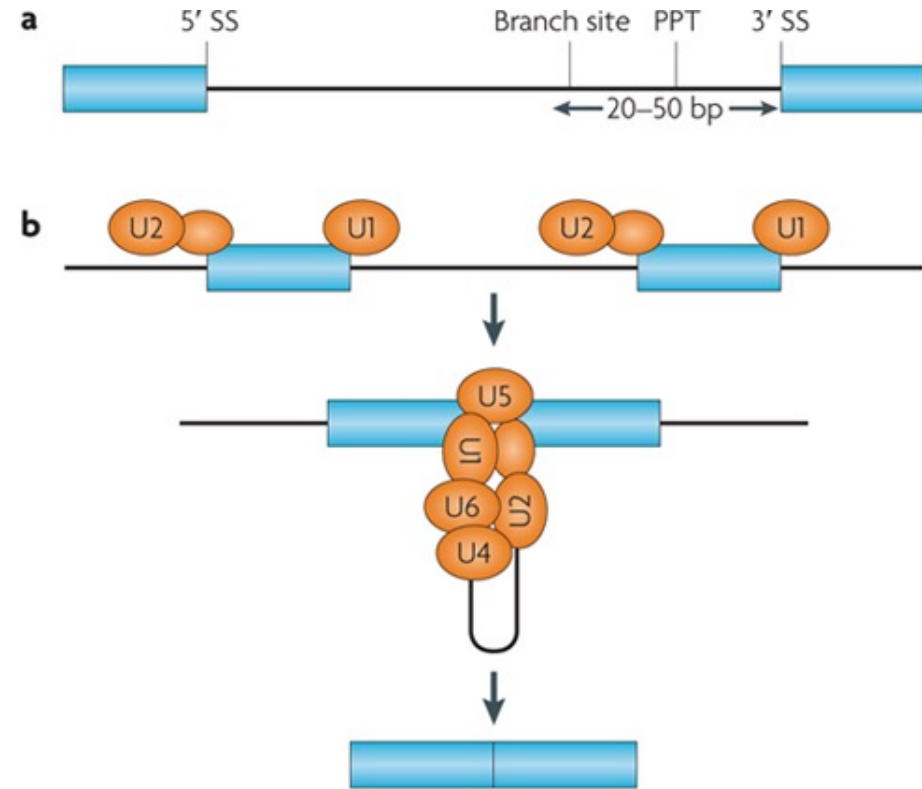


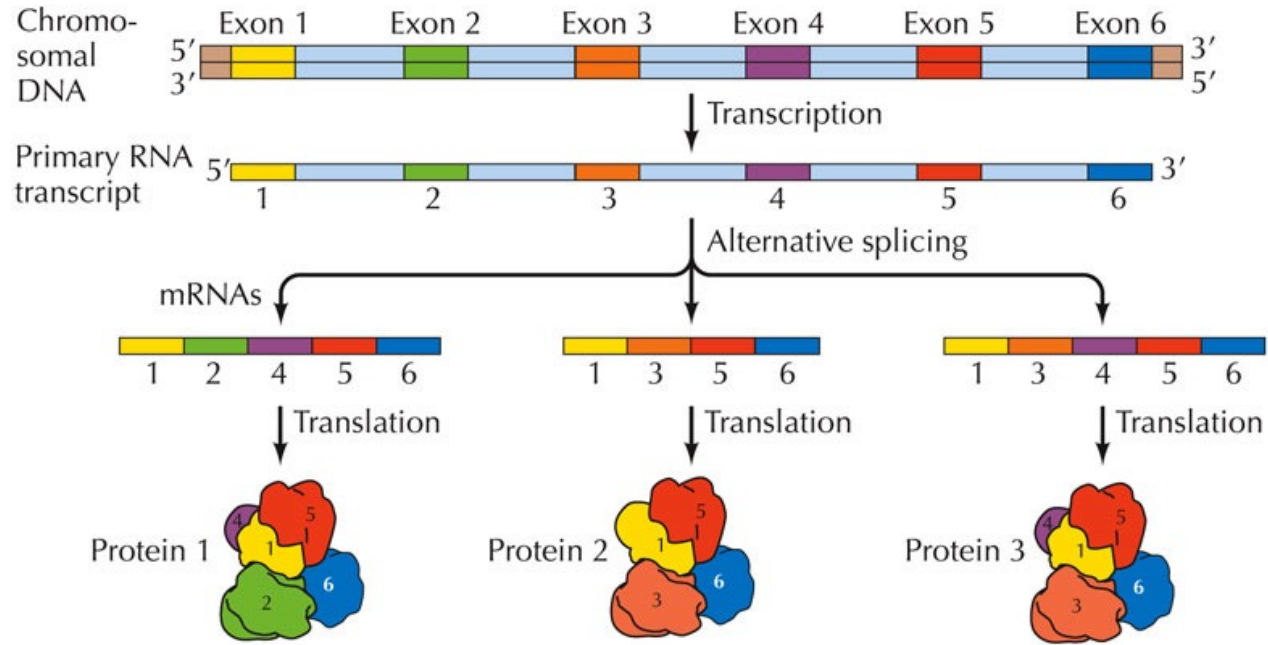
Figure 29.38
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company



El apareamiento U6 : U2 : sitio de la rama "aisla" a la adenina promoviendo su reactividad

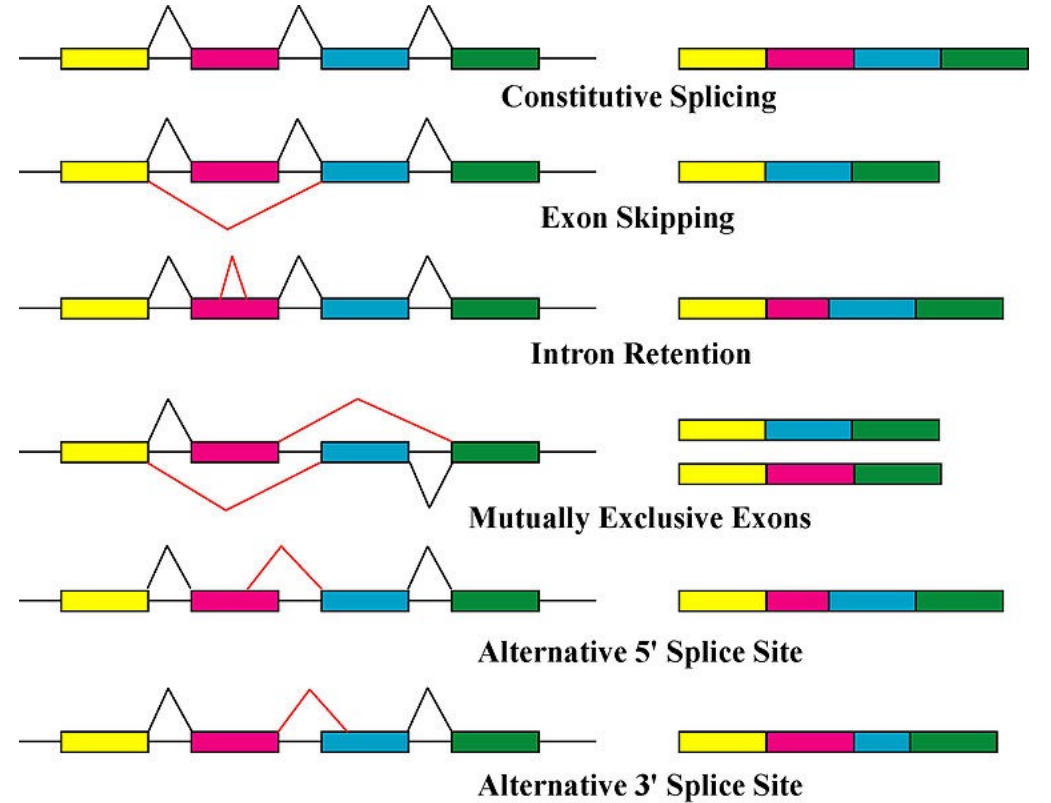
El acercamiento al borde Exón1/Intrón es promovido por U1 snRNP

Splicing alternativo



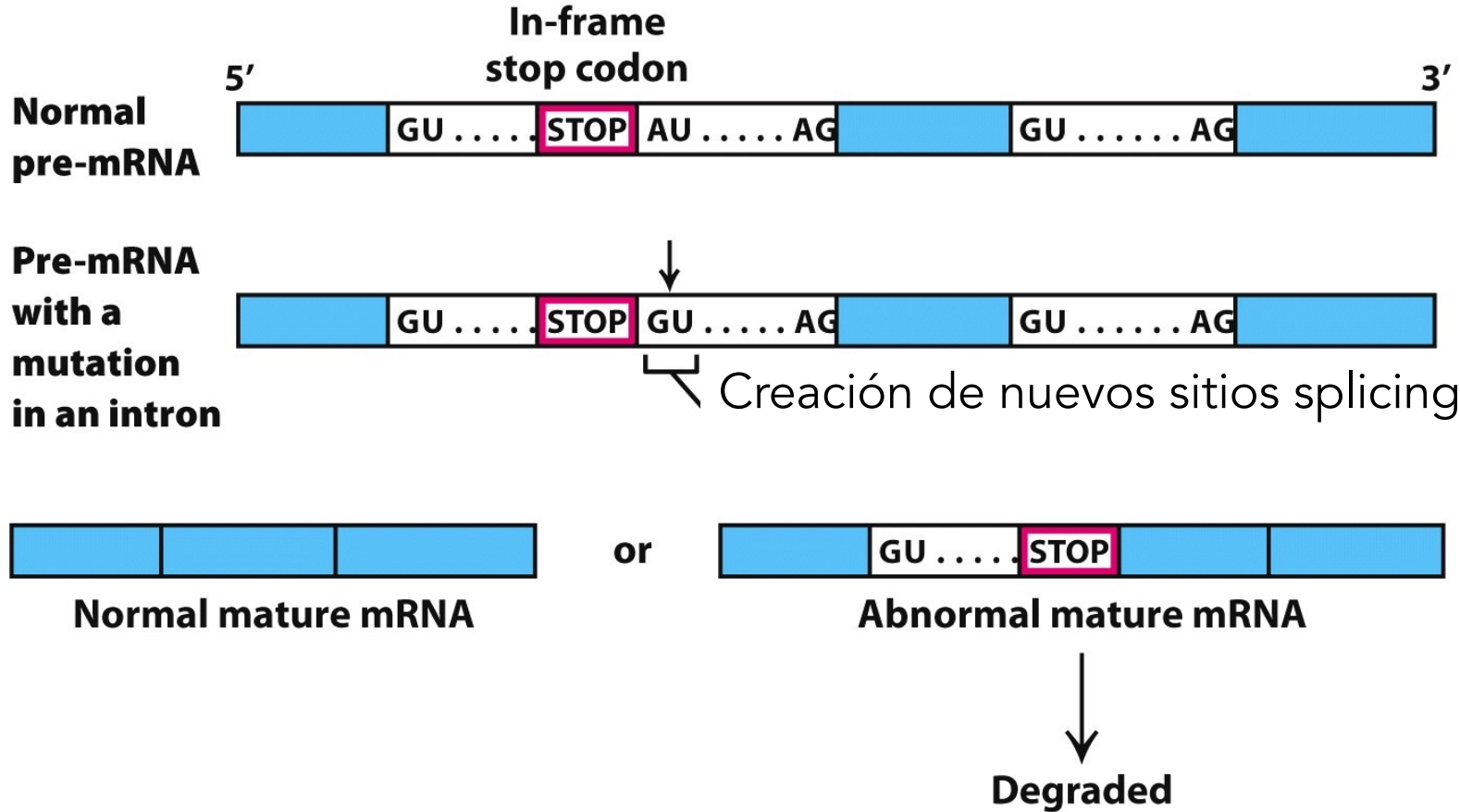
Permite obtener **DIFERENTES** proteínas a partir de un mismo gen

THE CELL, Fourth Edition, Figure 5.5 © 2006 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.



Omisión de exones
Retención de intrones
Sitios alternativos 5' o 3' para el splicing

Consecuencias de mutaciones en INTRONES



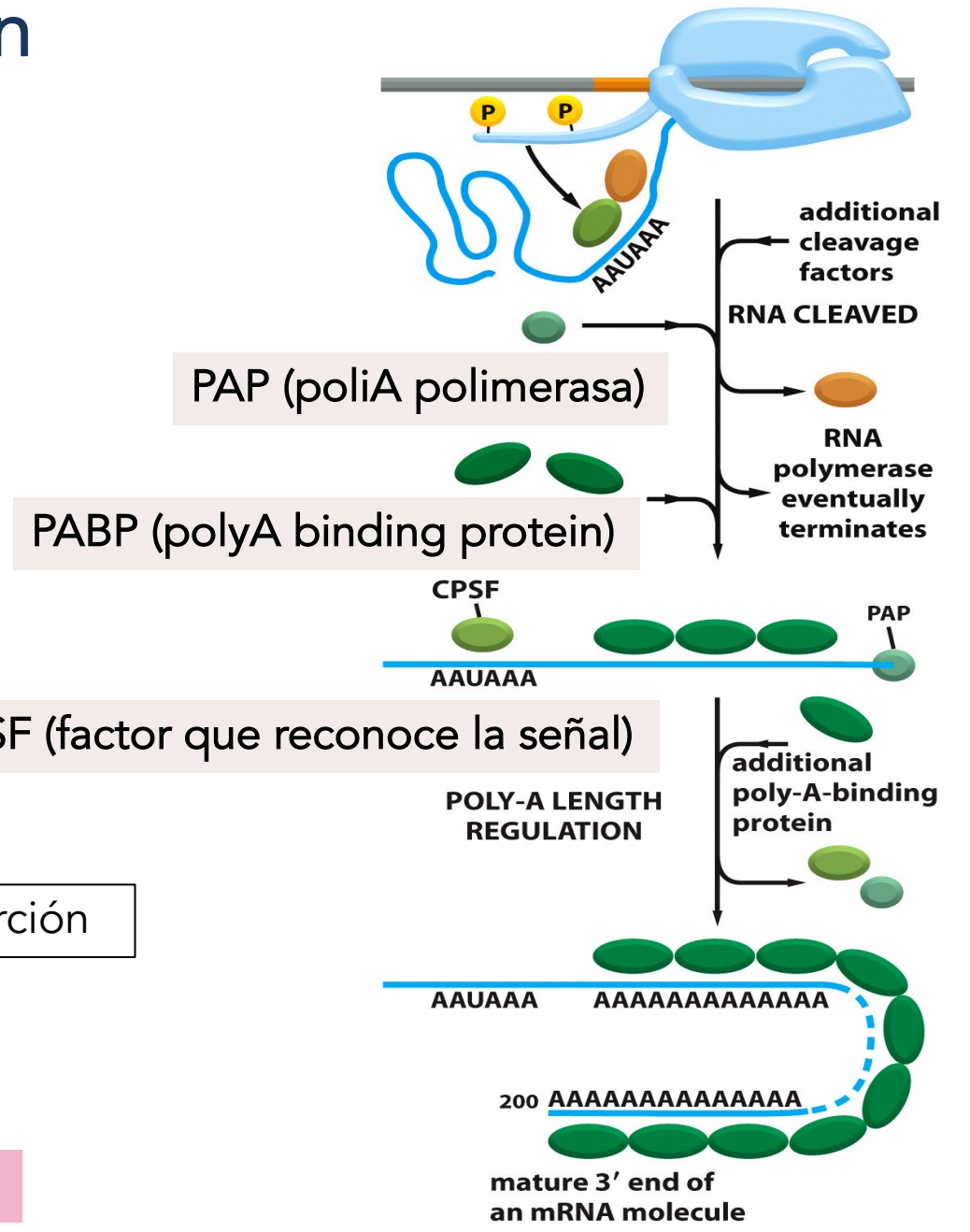
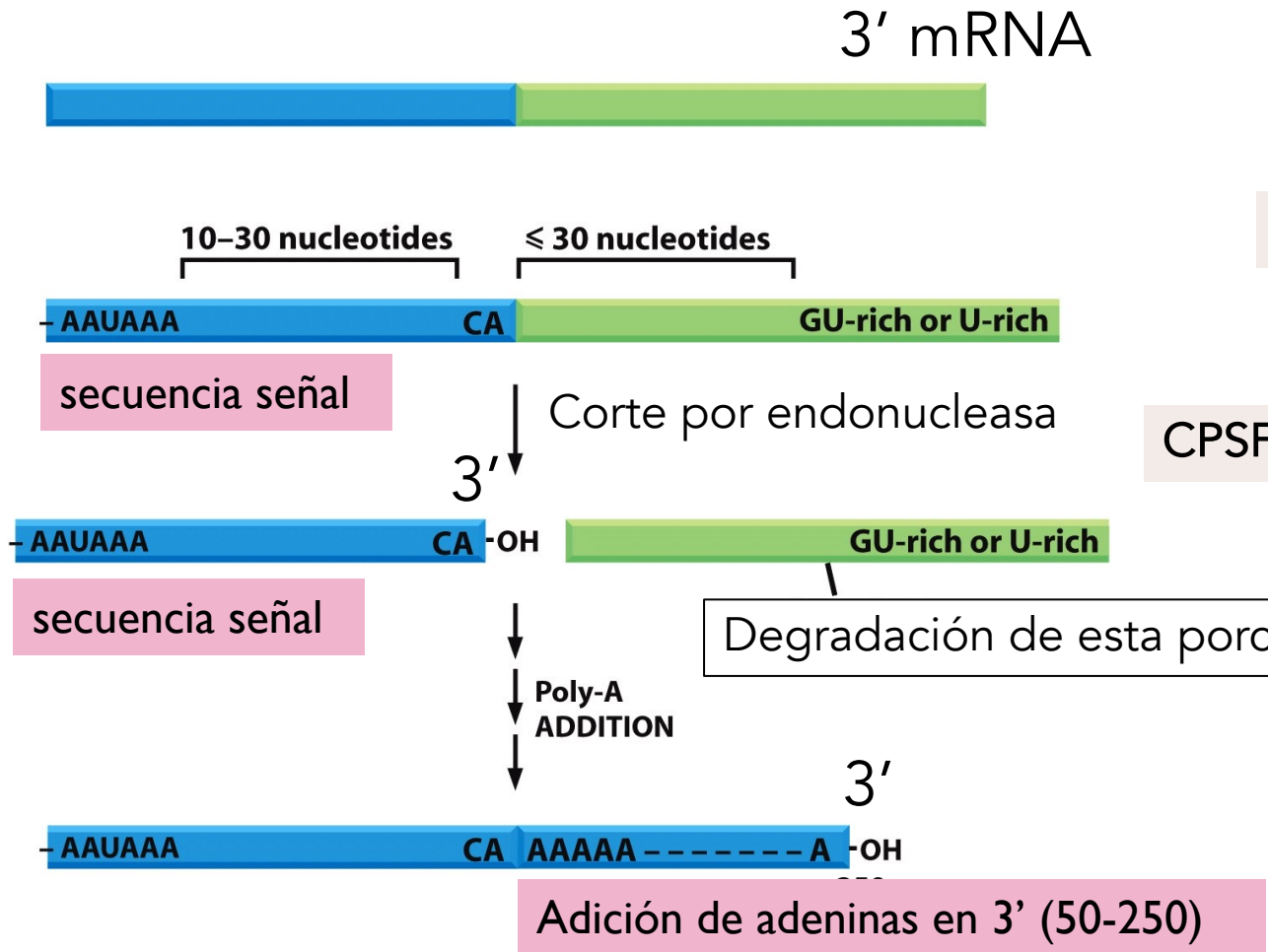
Aunque los intrones son secuencias no codificantes, mutaciones dentro de estos pueden resultar en sitios alternativos para el splicing

Resultado: mRNA con un codón de paro prematuro

Figure 29.40
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

- Las mutaciones se producen en el DNA
- La fidelidad de la Transcripción (10^{-6}) es menor a la Replicación (10^{-8})
- Se pueden producir RNAs con errores ocasionalmente (estos son degradados porque producen proteínas mal plegadas, inestables)

3. Terminación de la transcripción por RNA pol II y Poliadenilación del extremo 3' del mRNA

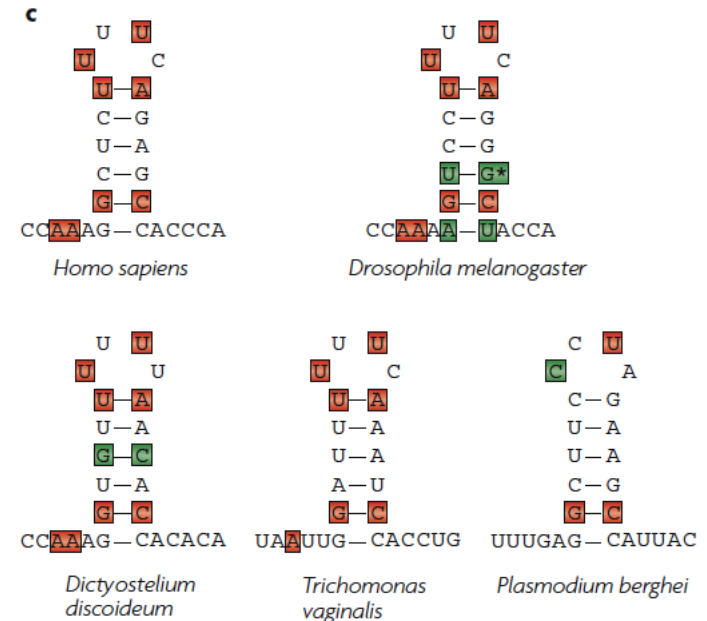


Función de la cola de polyA en el extremo 3' del mRNA

1. Protege al mRNA de degradación
2. Ayuda a su exportación a citoplasma
3. Promueve una traducción eficiente

Exepción:

Los mRNA de Histonas NO tienen señal de poliadenilación; en cambio, presentan tallo-asa conservado en 3' UTR



Resumen sobre Transcripción

Procariontes	Eucariontes
<p>1. Todas las especies de RNA son sintetizadas por la misma especie de RNA polimerasa.</p>	<p>1. Hay 3 diferentes RNA polimerasas responsables de la transcripción de diferentes moléculas de RNA</p>
<p>2. El mRNA se traduce durante la transcripción.</p>	<p>2. El mRNA es procesado antes de ser transportado a citoplasma (adición de CAP, cola de poliA, splicing</p>
<p>3. Los genes son segmentos contiguos de DNA alineados ininterrumpidamente con el RNA traducido a proteína.</p>	<p>3. Los genes frecuentemente se interrumpen por intrones.</p>
<p>4. Los mRNAs son frecuentemente policistrónicos (operones)</p>	<p>4. Los mRNAs son monocistrónicos</p>
<p>5. La RNA polimerasa solo requiere a sigma para reconocer el promotor</p>	<p>5. Las RNA polimerasas requieren múltiples factores de transcripción adicionales para reconocer el promotor.</p>
<p>6. No hay procesamiento co- transcripcional del mRNA.</p>	<p>6. El mRNA sufre procesamiento extenso durante la transcripción.</p>