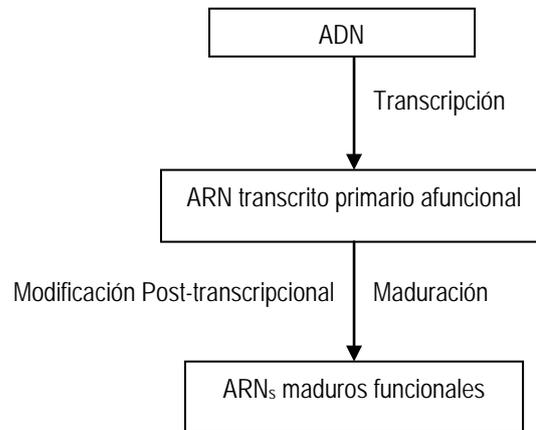


## Introducción

- ⇒ Modificación del ARN transcrito para ser un ARN<sub>m</sub> del que se puedan obtener proteínas.
  - ⇒ ARN transcrito primario sin función, a no ser que madure y se transforme en un ARN<sub>m</sub>
  - ⇒ Nunca un ARN<sub>r</sub> transcrito de un gen ribosómico puede dar un ARN<sub>m</sub>. La maduración no consiste en modificar el tipo de ARN. Las modificaciones que le ocurren al ARN dependen del gen que se haya transcrito



## Tipos de modificaciones

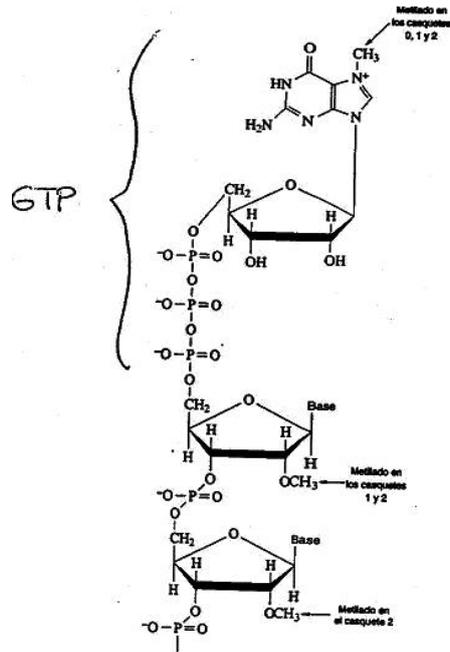
- ⇒ Acortamiento de las secuencias
- ⇒ Adición de secuencias
- ⇒ Modificación de las bases y los azúcares
- ⇒ Más frecuente en los eucariotas (algunas son exclusivas de ellos. P. Ej. Las modificaciones de un transcrito primario)
  - ⇒ En los procariotas el ARNO se transcribe y se traduce en el mismo espacio y tiempo (ribosomas libres en el citoplasma)
  - ⇒ En los eucariotas se sintetizan los ARN<sub>hn</sub> en el núcleo, alejados de los ribosomas, que se transformarán en ARN<sub>m</sub> finales los cuales se traducirán a proteínas en el citoplasma.

## Modificaciones covalentes de los ARN<sub>hn</sub>

- ⇒ **ARN<sub>hn</sub>**: ARN inmaduro que necesita sufrir una serie de modificaciones y editados para poder ser traducido por los ribosomas como ARN<sub>m</sub>.
- ⇒ Modificaciones:
  - ⇒ Adición de la **caperuza** (Cap) en el extremo 5'
  - ⇒ Adición de la **cola poli A** en el extremo 3'
  - ⇒ **Eliminación** de los **intrones** y **unión** de los **exones** (**splicing**)
  - ⇒ **Editado** del ARN

## Caperuza

- ⇒ Las modificaciones ocurren mientras se transcribe el ARN (modificaciones contrascriptivas: Cap, poli A y splicing)
- ⇒ Estructura de la caperuza
  - ⇒ Resto de GTP unido a los primeros nucleótidos del ARN.
  - ⇒ Enlace 5' → 5' con tres fosfatos. Resto metilado en el C7 de la guanina.



⇒ **Función:**

- ⇒ **Protege** el extremo 5' de la molécula de la acción exonucleásica de las enzimas celulares.
- ⇒ **Indica** a la célula **que es un ARN<sub>m</sub>** para traducir ribosomas.
- ⇒ **Punto de iniciación** de la traducción.
- ⇒ Ayuda para **salir del núcleo**.

## Cola poli A

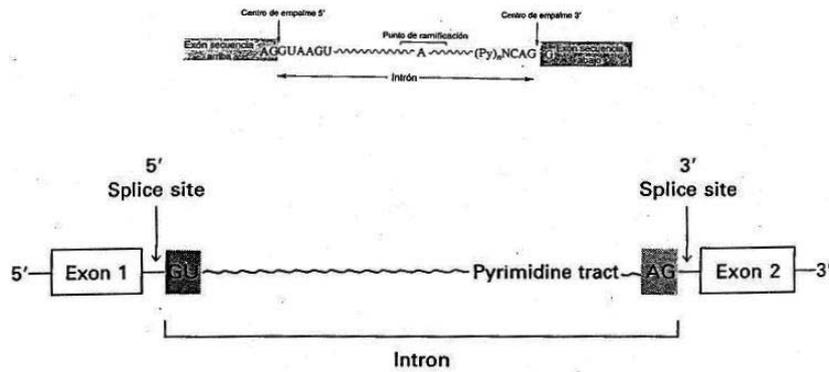
- ⇒ Adición de una **cola larga de nucleótidos de adenina** (200 nucleótidos)
- ⇒ Se colocan a través de un **sistema enzimático**. Deben existir unas secuencias en el ARN que aun se está transcribiendo (**AAUAAA**)
  - ⇒ Esta secuencia la reconoce una **endonucleasa** específica que va a **cortar** ese ARN conservando la secuencia hacia el extremo 3'; sin embargo, el entorno en el que se encuentra debe tener unas circunstancias específicas.
  - ⇒ La **poli-A-polimerasa** añadirá a partir de moléculas de ATP la **cola de poli A**.

⇒ **Funciones:**

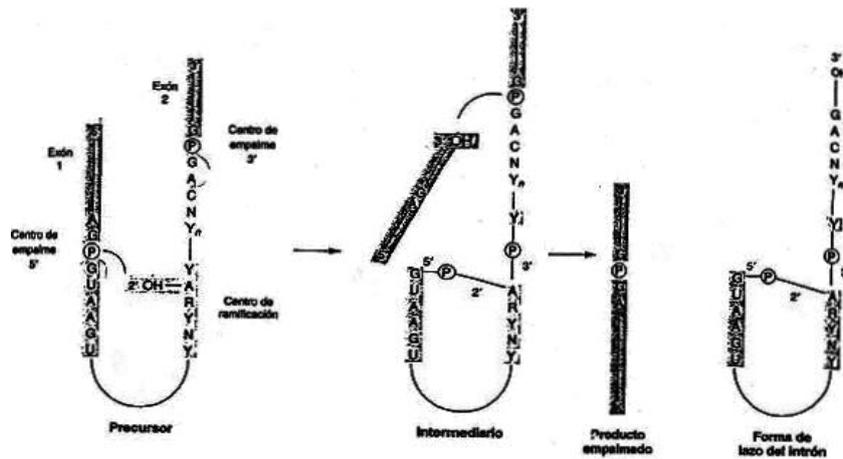
- ⇒ Protección del ARN (se une específicamente a unas proteínas con lo que se protege el extremo 3')
  - ⇒ La cola poli A se va **acortando** con el tiempo
  - ⇒ Existen algunos ARN<sub>m</sub> que no tienen cola poli A.
- ⇒ Salida del núcleo
  - ⇒ Si se le quita la cola poli A pueden salir del núcleo y traducirse.

## Eliminación de los intrones y unión de los exones. Splicing

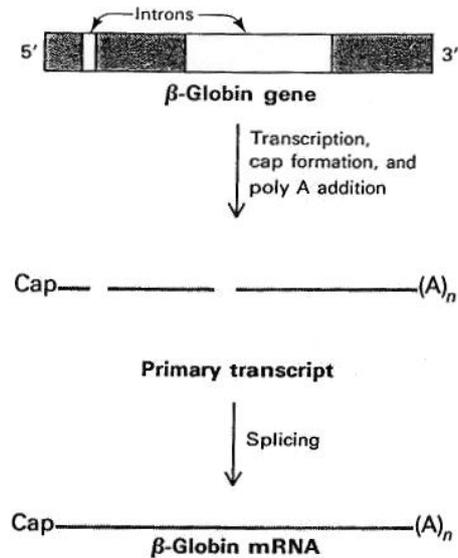
- ⇒ Debe existir una gran **precisión** en este proceso.
- ⇒ No se puede eliminar un nucleótido o realizar mal el empalme, con lo que los mensajeros cambiarán y darán una pauta de lectura distinta.
- ⇒ **Proceso autocatalítico** (exclusivo de los eucariotas). La secuencia del intrón son los que llevan la información para catalizar su propia degradación.
- ⇒ ¿Qué determina que el intrón se autoelimine?
  - ⇒ **Reacciones de transesterificación:** cambiar unos enlaces éster de unas posiciones por otros en otras posiciones concretas.



- ⇒ Los plegamientos se dan en los espliceosomas.
- ⇒ Espliceosoma:
  - ⇒ SNURPS:
    - ⇒ ARN<sub>sn</sub>: orienta los componentes de los exones e intrones.
    - ⇒ Proteínas
  - ⇒ ARN<sub>hn</sub>
- ⇒ Se tiene que unir el EX-1 con el EX-2
- ⇒ Dos enlaces éster de los EX-1 y EX-2 por enlaces EX-1~EX-2 e IN-IN
- ⇒ Los exones no tienen por qué unirse en el mismo orden en el que se transcribe, ni tampoco tienen que utilizarse todos los exones: **REORDENAMIENTO DIFERENCIAL DE LOS EXONES** → gran variedad de ARN<sub>m</sub> a partir de un solo transcrito primario.



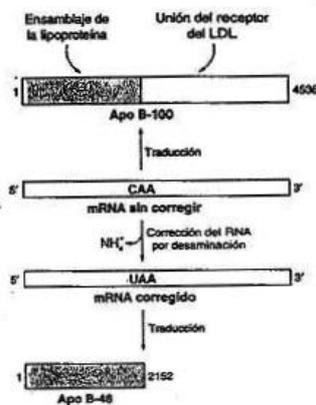
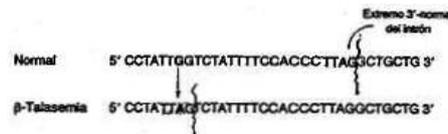
- ⇒ A partir de cada ARN<sub>m</sub> → una proteína. Da versatilidad a la vía de expresión génica.
- ⇒ Las mutaciones pueden aparecer también en los intrones.
  - ⇒ P.Ej. La β-talasemia, una enfermedad de la β-globina, se da por el corrimiento de la secuencia TTAG en la cadena mutada hacia el extremo 5'.



- ⇒ La reordenación diferencial de los exones depende de:
  - ⇒ El tipo de célula
  - ⇒ La maquinaria enzimática
  - ⇒ Las condiciones del medio

### Editado

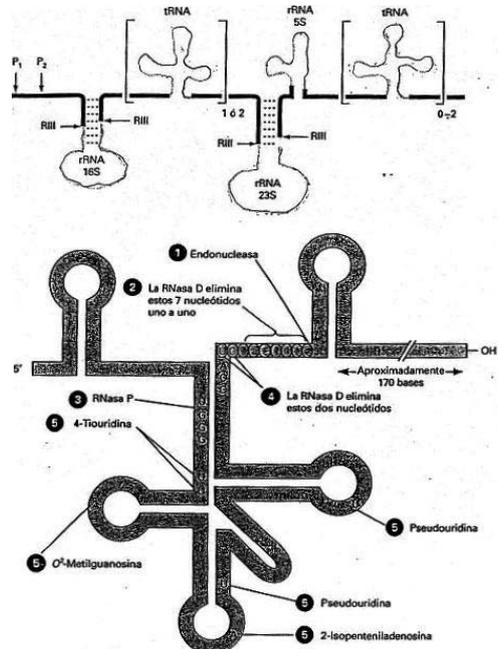
- ⇒ Se da la forma final al ARN<sub>m</sub>
- ⇒ Consisten en cambios de unos nucleótidos por otros o adición de secuencias de nucleótidos en diferentes posiciones.
- ⇒ Muy frecuentes en eucariotas inferiores (secuencias de Uracilo). Grandes adiciones de nucleótidos.
- ⇒ En los hombres frecuentan los editados de intercambio de un nucleótido por otro.
  - ⇒ La Apo B100 (en el hígado) y la Apo B48 (en el intestino) [ambas apoproteínas que forman las lipoproteínas]



- ⇒ Misión: formación de proteínas distintas a partir de un solo ARN<sub>m</sub>.

## Modificaciones en ARN<sub>i</sub> y ARN<sub>r</sub>

- ⇒ Los ARN<sub>i</sub> y ARN<sub>r</sub> se transcriben juntos (todos los genes) a partir de un promotor determinado. Se transcribe un **primario común** para todos ellos.
- ⇒ El **transcrito primario** se corta por **endonucleasas** para obtener posteriormente los ARN<sub>i</sub> y ARN<sub>r</sub>.
- ⇒ Hay transcritos que sólo llevan ARN<sub>i</sub>



## Tipos de ARN sintéticos

- ⇒ **ARN antisentido**: información complementaria del transcrito de la hebra que se traduce.
- ⇒ P.Ej. células tumorales → ARN<sub>as</sub> → inhibición del ARN<sub>m</sub> → NO se produce la proteína.
- ⇒ De esta forma, siempre se debería administrar el tratamiento para evitar la continua síntesis de proteínas.
- ⇒ **Solución**
  - ⇒ Manipulación genética:
    - ⇒ Se busca expresar el ARN<sub>as</sub> y el ARN<sub>m</sub>.
- ⇒ Utilización de ADN antisentido para crear una triple hélice y así bloquear la transcripción.
- ⇒ **ARN de interferencia**:
  - ⇒ Se produce una **doble hebra de ARN**: ARN<sub>as</sub> + ARN<sub>m</sub> que se desea inhibir. Se forma un **ARN bicatenario** y se introduce en la célula.
  - ⇒ **La célula responde** a este ARN **destruyéndolo**.
  - ⇒ Un agregado enzimático (**DICER**) se une al ARN<sub>i</sub> bicatenario y lo corta en fragmentos muy cortos de entre 21-24 nucleótidos.
  - ⇒ **Los fragmentos se recogen por el RISC** que al unirse al ARN separa las hebras (helicasa) y lleva los fragmentos al ARN<sub>m</sub> que se quiere inhibir.
  - ⇒ Mecanismo mucho **más potente y eficaz** que el ARN<sub>as</sub> ya que se trata de un **mecanismo natural** de defensa de la célula.
  - ⇒ Posteriormente lo corta y vuelve a reutilizar el fragmento para bloquear otro ARN<sub>m</sub>.