



Mi Universidad

SUPERNOTA

NOMBRE DEL ALUMNO: JOSÉ MANUEL ARRIAGA NANDUCA

NOMBRE DEL DOCENTE: DR DANIEL JAVALOIS AMADOR

ASIGNATURA: BIOLOGIA MOLECULAR

ACTIVIDAD: SUPERNOTA - Transcripción y procesamiento de la información genética

Síntesis y degradación de proteínas - Tráfico intracelular de las proteínas

SEMESTRE: 4TO

INSTITUCIÓN: UDS

FECHA DE ENTREGA: 26/04/2025

TAPACHULA CÓRDOVA DE ORDOÑEZ

1. TRANSCRIPCION Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION GENETICA

La iniciación de la transcripción es crucial para determinar qué genes se pueden expresar, cuándo y dónde. Es importante descifrar la iniciación de la transcripción por todas las polimerasas de RNA a través de la identificación del sitio de inicio para la transcripción.

En las células eucariontes, la regulación del inicio de la transcripción ocurre a diferentes niveles: **Nivel promotor, Nivel estimulador, Nivel de la dinámica del nucleosoma, Nivel de condensación del cromosoma**. Los primeros dos niveles son utilizados por las células procariontes. El nivel promotor son señales del DNA que le indican al aparato de transcripción cómo debe iniciar una transcripción en un sitio específico cerca del promotor. La actividad del nivel promotor puede ser regulada por la unión de factores auxiliares en sitios disponibles y éstos a su vez se determinan por el posicionamiento del nucleosoma dependiente de la restructuración de la cromatina. Al condensarse inhibe la transcripción. El inicio transcripcional en un promotor determinado depende de la eficiencia con la cual éste se une y organiza el complejo de iniciación transcripcional. Todos los organismos tienen una **proteína** que abarca o une directamente la **polimerasa de RNA tipo I al DNA**. En células procariontes esta mediada por el **factor (sigma)** y en casos de la eucariontes existen diferentes complejos de factores transcripcionales que son los encargados para el posicionamiento de las **polimerasas de RNA I, II y III**.

Transcripción eucariota y procariota:

El mecanismo de transcripción inicia cuando la **polimerasa de RNA se une a la cadena molde de DNA y reconoce la primera base para copiarse**. La guanina en este sitio produce que dicha polimerasa seleccione un CTP de la mezcla de los cuatro diferentes tipos de nucleótidos de trifosfato existentes.

En la polimerasa ocurren cambios conformacionales, el cual permite la lectura de la siguiente base expuesta sobre la cadena molde del DNA la cual es adenina y la presencia de esta misma induce a que la enzima seleccione a un UTP y la formación de un enlace fosfodiéster en el carbón de la posición 3'-terminal del primer nucleótido.

Al ocurrir esta reacción permite **eliminar un pirofosfato del UTP** con liberación de grandes cantidades de energía necesarias para la **formación del enlace fosfodiéster**. El complejo de transcripción del cual forma parte la polimerasa de RNA **necesita factores de iniciación que se unen a secuencias específicas del DNA para reconocer el sitio donde la transcripción va iniciar y se sintetice el nuevo RNA**.

Las secuencias de DNA en las que se ensamblan los complejos de transcripción, es decir, en los **promotores** (tienen secuencias de nucleótidos definidas), estos se localizan en los **extremos 5'-terminales de los genes** (antes de iniciar la transcripción).

La **polimerasa de RNA** se une a las secuencias promotoras que incluyen la caja **TATAAT** y **TTGACA**. La secuencia promotora está formada por **70 pares de bases nitrogenadas**, que concuerda con el tamaño de la holoenzima polimerasa de RNA que es una esfera de unos 20 nm de diámetro.

La participación de las proteínas llamadas **factores σ** que tienen como fin guiar a la **polimerasa de RNA al promotor conveniente**. La polimerasa de RNA se une a una de las caras del **DNA bicatenario** y éste se enrolla en la enzima de forma similar a como lo hace con el nucleosoma.

La interacción entre la **polimerasa de RNA** y el **DNA** se estabiliza por varios tipos de enlaces débiles como **interacciones iónicas**, **interacciones de van der Waals** y **enlaces de hidrógeno**. La unión de polimerasas de **RNA** a **DNA** se llama **complejo cerrado**. La **burbuja de transcripción** es una abertura de DNA desnaturalizado de 18 pares de bases, donde **empieza a sintetizarse el RNA a partir del nucleótido número 10 del molde de DNA en la burbuja de transcripción**, llamado **complejo abierto**. Los **ribonucleótidos de trifosfato** se van uniendo al molde del **DNA** para formar el **RNA**. La **subunidad σ** abandona el **complejo de transcripción** cuando el **RNA** alcanza una longitud de **10 ribonucleótidos**. Una **cadena de RNA** se une por apareamiento de bases a la **cadena de DNA**, y para que se formen correctamente **los enlaces de hidrógeno** que determina el siguiente **nucleótido del molde de DNA**, el centro activo de esta polimerasa reconoce a los ribonucleótidos trifosfato entrantes. Cuando el nucleótido entra, la polimerasa cataliza la formación del enlace fosfodiéster que corresponde. Dando la segunda etapa de la **transcripción del RNA**. Al finalizar la **síntesis de RNA**, esta molécula ya se ha separado por completo del DNA (recupera su forma original) y también de la polimerasa de RNA terminando la transcripción.

2. SINTESIS Y DEGRADACION DE LAS PROTEINAS

La **síntesis de proteínas** o **traducción** tiene lugar en los **ribosomas del citoplasma celular**. Los **aminoácidos son transportados por el RNA de transferencia (RNAt)** y llevados hasta el **RNA mensajero (RNAm)**, donde se aparean el codón de **RNAm** y el anticodón del **RNAt**, por complementariedad de bases, y de esta manera se sitúan en la posición que les corresponde. Al terminar la síntesis de una proteína el **RNAm queda libre** y puede leerse de nuevo.

CARACTERÍSTICAS DEL RNAT:

- La síntesis del RNAt se realiza a través de la catálisis de la polimerasa del RNA III.
- Éste se encuentra disperso por todo el citoplasma; es el más pequeño de los tres tipos de RNA y su estructura tiene forma de hoja de trébol.
- Los RNAt se estructuran por alrededor de 80 nucleótidos con pesos moleculares de cerca de 25 000 daltones.
- Todos los RNAt tienen **pG en el extremo 5'** y **pCpCpA en el extremo 3'**. El extremo 3' se conoce como **brazo del aminoácido o también brazo de unión al aminoácido o "acceptor"**.
- Brazo del anticodón contiene el triplete anticodón, el cual **reconoce el codón del RNAm y se relaciona con éste por medio de formación de puentes de hidrógeno**, siguiendo las reglas de complementariedad de las bases.

AMINOACILSINTETASA

Es la enzima que cataliza la activación y la unión del aminoácido correcto al RNAt correcto:

- Para cada aminoácido: **reconocen propiedades de carga, hidrofobicidad y tamaño**.
- Para cada RNAt correspondiente: **interactúan específicamente con el brazo acceptor y con el brazo del anticodón**.
- Conocen e interpretan el código genético. Así mismo, **son capaces de corregir errores, pues contienen sitios especiales de "revisión"**; si el aminoácido es incorrecto, **se hidrolizan del RNAt y tienen alta fidelidad**. Existen **20 aminoacilsintetasas de RNAt** diferentes.

INICIACIÓN:

Se comienza con la **subunidad menor sola**. **IF-1 se une a la base del sitio A para forzar que el primer fMet-RNAt entre en el sitio P**. El IF-3 tiene una doble función, ya que se le necesita para **estabilizar la subunidad 30S** y para que el **RNA_m interactúe con dicha subunidad**. El **IF-2** (como otros muchos factores de traducción) es del tipo de **proteínas G** que sirve para depositar el **aminoacil-RNAt** (fMet-RNAt en este caso) en el **ribosoma**.

Los tres IF junto con el **RNA_m**, el **fMet-RNAt** y la **subunidad 30S** forman el complejo de **INICIACIÓN**.

El **RNAt iniciador** que reconoce el **AUG** presenta modificaciones postranscripcionales específicas; sólo puede usarse en iniciación, y es el **único capaz de entrar en el sitio P** (no el A) sin la subunidad mayor del ribosoma. **La hidrólisis de GTP y la interacción con la subunidad 50S permiten la liberación de los tres factores de iniciación**.

ELONGACIÓN:

El crecimiento de la cadena polipeptídica en el ribosoma es un proceso cíclico que se repite tantas veces como aminoácidos se incorporen. Cada ciclo consta de cuatro pasos: **ubicación del nuevo RNAt_{aa} - verificación o corrección del aminoácido introducido, formación del enlace peptídico y translocación**. Los sitios **E y A** cooperan negativamente, puesto que nunca se encuentran ocupados a la vez.

El **RNAt aminoacilado se dirige al sitio A con el factor de elongación EF-Tu (EF-1A), que, al igual que IF-2, lleva GTP**. Cuando el **aminoacil RNAt** se aloja en el **sitio A**, el **GTP se hidroliza y se libera EF-Tu/GDP**.

Corrección Para dejar el **RNAt_{aa} en su sitio**, **EF-Tu tiene que hidrolizar el GTP**. Esto es un proceso relativamente lento y que da tiempo a verificar el apareamiento **codón-anticodón**. El **GTP se hidroliza y se libera EF-Tu/ GDP**, ya que esta molécula ha cambiado su conformación y ahora no presenta afinidad por el **RNAt_{aa}** sino por el **GDP**.

Si el **apareamiento** codón-anticodón es incorrecto, el **aminoacil-RNAt se rechaza** y queda de nuevo **libre el sitio A para aceptar el aminoacil-RNAt correcto**. Cuanto más tarde EF-Tu en hidrolizar el GTP, menos errores se cometen en la traducción.

TRANSPEPTIDACIÓN:

La cadena polipeptídica enganchada al **RNA^t del sitio P** se transfiere sobre el **aminoácido transportado por el RNA^t del sitio A**. Esta transferencia la cataliza el sitio peptidiltransferasa de la **subunidad 50S**. Concretamente, **el RNA^r 23S alojado en este sitio catalítico es quien realiza la función catalítica fundamental, actuando como ribozima.**

El **sitio peptidiltransferasa** también impide que la cadena naciente se hidrolice del RNA^t al que va unida, evitando la terminación prematura.

TRANSLOCACIÓN:

El **RNA^t descargado del sitio P** se transfiere al **E**, y el **RNA^t que tiene el péptido en el sitio A** pasa al **P**. El desplazamiento hace que el **ribosoma avance tres nucleótidos por el RNA^m**. Ambas subunidades del ribosoma no se trasladan simultáneamente, sino que en primer lugar avanza la **subunidad mayor** y **luego la menor**. Para que esto ocurra se necesita el **factor EF-G (EF-2)** que también lleva un GTP unido que se consume con el movimiento.

Tras la **translocación**, la cooperación negativa entre **E** y **A** hace que no pueda entrar otro **RNA^t nuevo en A** hasta que el que hay en **E** no ha salido. En este momento, se ha **completado el ciclo**, con la diferencia de que ahora la **cadena polipeptídica ha crecido en un residuo** y el **ribosoma está desplazado tres nucleótidos en el RNA^m**.

3. TRAFICO INTRACELULAR DE LAS PROTEINAS

El tráfico intracelular de proteínas es un proceso esencial para la célula, que asegura que las **proteínas recién sintetizadas lleguen a su destino correcto dentro o fuera de la célula**. Este mecanismo incluye varias etapas clave:

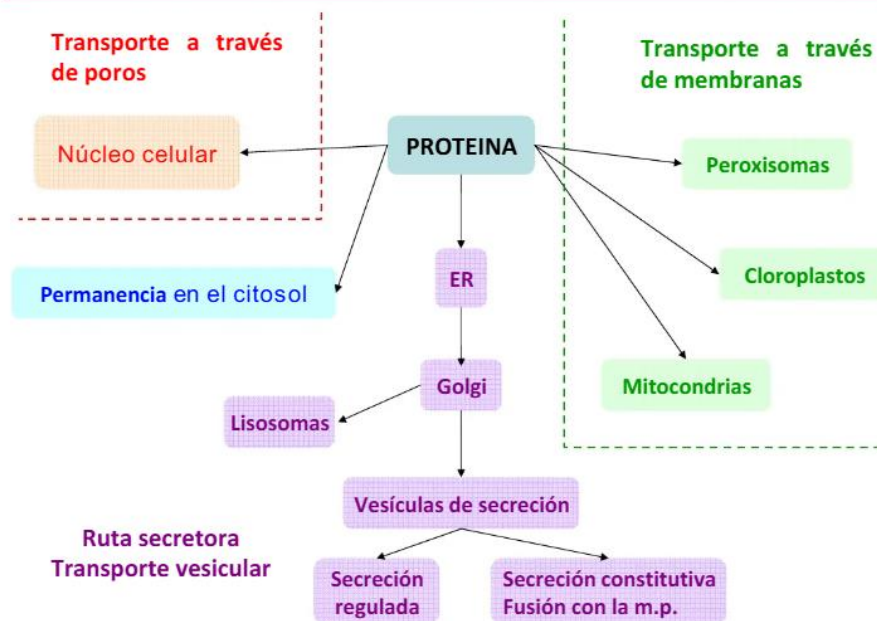
Síntesis y traslocación al retículo endoplásmico (ER): Las proteínas se sintetizan en los ribosomas y, si tienen una secuencia señal específica, son dirigidas al ER. Este proceso puede ser co-traducciona, es decir, ocurre mientras la proteína se está formando.

Modificaciones en el aparato de Golgi: Las proteínas pasan del ER al aparato de Golgi, donde se procesan y se les añaden modificaciones como la glicosilación. Esto ayuda a determinar su función y destino final.

Transporte vesicular: Las proteínas son empaquetadas en vesículas que las transportan hacia diferentes destinos, como la membrana celular, los lisosomas o el exterior de la célula.

Destino específico: Dependiendo de las señales en la proteína, estas pueden ser dirigidas al núcleo, mitocondrias, peroxisomas, cloroplastos (en células vegetales) o permanecer en el citoplasma.

POSIBLES DESTINOS INTRACELULARES DE UNA PROTEINA



Propiedades de las secuencias señal que indican el destino intracelular de una proteína (I)

Señales conservadas entre los distintos organismos

Retículo endoplasmático

Localización de la señal en la proteína: N-terminal

Eliminación de la señal tras entrar en el orgánulo: sí

Naturaleza de la señal: "Núcleo" de 6 – 12 $\alpha\alpha$ hidrofóbicos, generalmente precedido de 1 o más $\alpha\alpha$ básicos

Núcleo

Localización de la señal en la proteína: interna

Eliminación de la señal tras entrar en el orgánulo: no

Naturaleza de la señal: 1 grupo de 5 $\alpha\alpha$ básicos, o dos grupos más pequeños de $\alpha\alpha$ básicos, separados por ≈ 10 residuos

Propiedades de las secuencias señal que indican el destino intracelular de una proteína (II)

Peroxisoma

Localización de la señal en la proteína: C-terminal

Eliminación de la señal tras entrar en el orgánulo: no

Naturaleza de la señal: generalmente Ser-Lys-Leu en el extremo C-terminal)

Mitocondria

Localización de la señal en la proteína: N-terminal

Eliminación de la señal tras entrar en el orgánulo: sí

Naturaleza de la señal: 3 – 5 residuos de Arg o Lys no consecutivos, generalmente en combinación con Ser y Thr; sin residuos ácidos (Asp, Glu)

Propiedades de las secuencias señal que indican el destino intracelular de una proteína (III)

Cloroplasto

Localización de la señal en la proteína: N-terminal

Eliminación de la señal tras entrar en el orgánulo: sí

Naturaleza de la señal: No hay motivos comunes en las secuencia señal
Generalmente, señales ricas en Ser, Thr y $\alpha\alpha$ hidrofóbicos pequeños; pobre en $\alpha\alpha$ ácidos (Asp & Glu)

En el caso de las mitocondrias y los plastos, las secuencias señal anteriormente mencionadas dirigen hacia la matriz mitocondrial ó hacia el estroma del plasto. Otra serie de señales dirigen las proteínas hacia otros compartimentos de dichos orgánulos

Traslacion al ER (II)

Péptido señal N-terminal

Secuencia consenso → Predicción Bioinformática

Características del péptido señal

- 20 $\alpha\alpha$ de longitud
- residuo básico cerca del N-terminal
- núcleo hidrofóbico de 10-15 $\alpha\alpha$: Ala, Leu, Val, Ile, Phe
- punto de corte N-terminal con un $\alpha\alpha$ pequeño y neutro (Ala)
- se elimina por las peptidasas de la señal

Secuencia señal interna (ej. ovoalbúmina)

Proinsulina humana

Met-Ala-Leu-Trp-Met-Arg-Leu-Leu-Pro-Leu-Leu-Ala-Leu-Leu-Ala-Leu-Trp-Gly-Pro-Asp-Pro-Ala-Ala-Ala -- [ROTURA DEL PEPTIDO SEÑAL] --Phe-Val

TRASLOCACION AL ER (I)

ER rugoso (RER): ribosomas unidos a la membrana del ER

La traslocación al ER es un proceso co-traduccional

3 tipos de proteínas

Proteínas de secreción – fosfatasa alcalina, insulina ...

Proteínas lisosómicas – hidrolasas ácidas

Proteínas integrales de membrana – lipoproteínas, receptores de membrana

Proteínas del retículo endoplásmico, Golgi etc

Mecanismo de traslocación al ER (I)

1. Unión SRP # péptido señal

SRP = Partícula de reconocimiento de la señal (signal recognition particle)

Ribonucleoproteína: 7SL RNA (300nt) $\approx$ genes Alu + 6 polipéptidos distintos

Se une a la secuencia señal de una proteína que sobresale de un ribosoma (durante la traducción del mRNA)

El proceso de elongación de la traducción se hace más lento

→ se evita un plegamiento prematuro de la proteína

2. El complejo ribosoma # SRP difunde hacia la membrana del ER

3. SRP se une al receptor de SRP

Receptor de la SRP

Proteína de anclaje situada en la membrana del ER

Heterodímero (α - 68 KDa y β - 30 KDa) que une GTP-GDP (subunidad α)

TRANSPORTE DE PROTEINAS AL APARATO DE GOLGI (I)

Recibe los productos del ER en vesículas de transporte ó transferencia (50-100 nm de diámetro)

2 funciones principales del aparato de Golgi

Modificación y glicosilación de proteínas

- modificación de N-glicosilaciones
- O-glicosilación = Glicosilación terminal (vs. glicosilación interna en el ER)

Clasificación y distribución de proteínas: lisosomas

vesículas de secreción constitutiva
vesículas de secreción regulada
gránulos de secreción
membrana plasmática

Mecanismo de transporte vesicular en el aparato de Golgi

1. Formación de un revestimiento sobre la membrana donadora

coatómeros: proteínas de revestimiento

2. Unión de ARF-GTP

ARF = ADP ribosylation factor

3. Aumento de la curvatura de la membrana y formación de una vesícula

4. Llegada a la membrana de destino

ARF hidroliza GTP → GDP y los coatómeros se desprenden

5. Fusión de las dos membranas

Especificidad en la fusión

Interacción entre SNAPs y SNAREs (receptores de SNAPs)

Interacción entre v-SNARE (vesícula) y t-SNARE (membrana diana)

→ Formación de una partícula de fusión por reconocimiento de receptores

RECICLAJE DE PROTEINAS AL ER

Proteínas residentes en el ER

Secuencia **KDEL** en el extremo C-terminal

Señal de recuperación

1. Cuando las proteínas del ER llegan al Golgi (pH = 5), la secuencia KDEL es reconocida por unos receptores de membrana
2. Los complejos proteína # receptor se incorporan a las vesículas de reciclaje
3. Las vesículas de reciclaje realizan el transporte inverso: Golgi → ER
→ Las proteínas con secuencia KDEL son devueltas al ER
4. En el ER (pH = 7), las proteínas se separan del receptor, quedando libres en el lumen del ER

TRANSPORTE DE PROTEINAS AL INTERIOR MITOCONDRIAL (I)

La mayoría de las proteínas mitocondriales

- están codificadas por el DNA nuclear
- se sintetizan en el citosol
- han de ser transportadas al interior mitocondrial

4 destinos mitocondriales

- membrana mitocondrial externa (m.m.e)
- espacio intermembrana
- membrana mitocondrial interna (m.m.i.)
- matriz mitocondrial

Transporte de proteínas al interior mitocondrial (II)

Secuencias señal ó presecuencias

- envío de una proteína a la matriz mitocondrial
- 35 $\alpha\alpha$ en el extremo N-terminal
- rica en Q⁺, Ser y Thr
- estructura en α -hélice anfipática ó β -lámina residuos básicos y los hidroxilados en una cara, y los hidrofóbicos en la otra
- similares a las secuencias de localización en bacterias

Mecanismo de transporte de proteínas al interior mitocondrial (I)

Transporte postraducciona que no necesita ningún factor citosólico

1. La proteína es sintetizada en el citosol y se une a una chaperona HSP70
→ mantenimiento de la proteína en estado desplegado
2. La proteína HSP70 transfiere la cadena polipeptídica a un receptor para la importación en la m.m.e.
3. El receptor + precursor se traslada a un punto de contacto entre las dos membranas (m.m.e y m.m.i)
4. Conducto multiproteico que permite la traslocación de la proteína a la matriz
TOM en la m.m.e y TIM en la m.m.i.

Necesidad de aporte ϵ para este proceso

- hidrólisis de ATP
- potencial de membrana = gradiente electroquímico ($\Delta\Psi$)

TRANSPORTE DE PROTEINAS A LOS PEROXISOMAS

Funciones de los peroxisomas

- detoxificación
- orgánulo donde tienen lugar las dos primeras etapas de la síntesis de plasmalógenos
- β -oxidación de los ácidos grasos $> C18$
- síntesis de sales biliares

Los peroxisomas carecen de DNA $\rightarrow$ necesitan importar todas las proteínas a su interior

Secuencia señal SKF o SKL

- C-terminal
- no se elimina cuando la proteína llega al peroxisoma

TRANSPORTE DE PROTEINAS AL NUCLEO CELULAR

Todas las proteínas nucleares son sintetizadas en el citosol por los ribosomas

Paso al núcleo a través del **Complejo de Poro Nuclear**

- 9 nm de diámetro
- estructura muy compleja
- formada por nucleoporinas

El complejo de poro nuclear es una **barrera selectiva**

- permite el paso de proteínas pequeñas (< 15 Kda, p.ej. histonas) por difusión pasiva
- bloquea al paso de proteínas grandes $\rightarrow$ transporte activo y selectivo
- se permite el paso de proteínas completamente plegadas

Transporte de proteínas a través del complejo de poro nuclear (I)

Secuencia señal NLS (nuclear localization signal)

- secuencia de localización interna
- permite el paso de proteínas grandes y acelera el de las pequeñas
- rica en $\alpha\alpha$ básicos
- no se elimina tras pasar la proteína al núcleo

Mecanismo de transporte

1. La secuencia NLS es reconocida por receptores de exporte y de importe

Receptores de importe: α - y β -importinas

Receptores de exporte: exportinas

2. Unión a las nucleoporinas del poro y paso a través del poro nuclear

Transporte dependiente de GTP

Ran = GTPasa que dirige el transporte nuclear