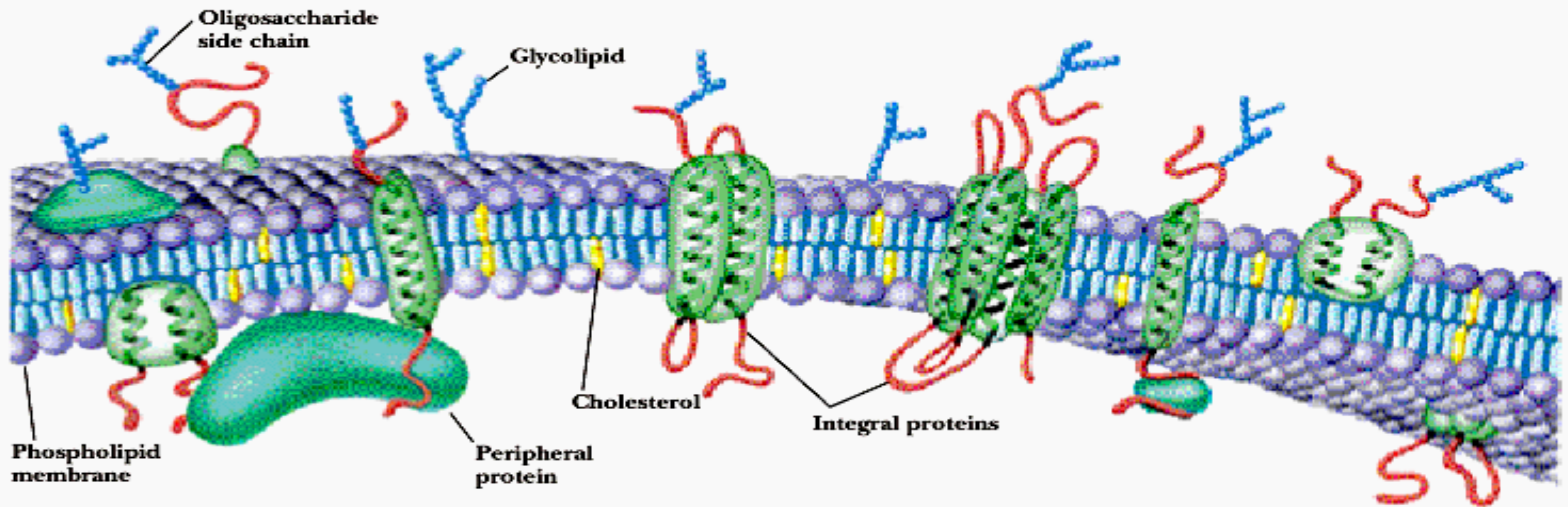
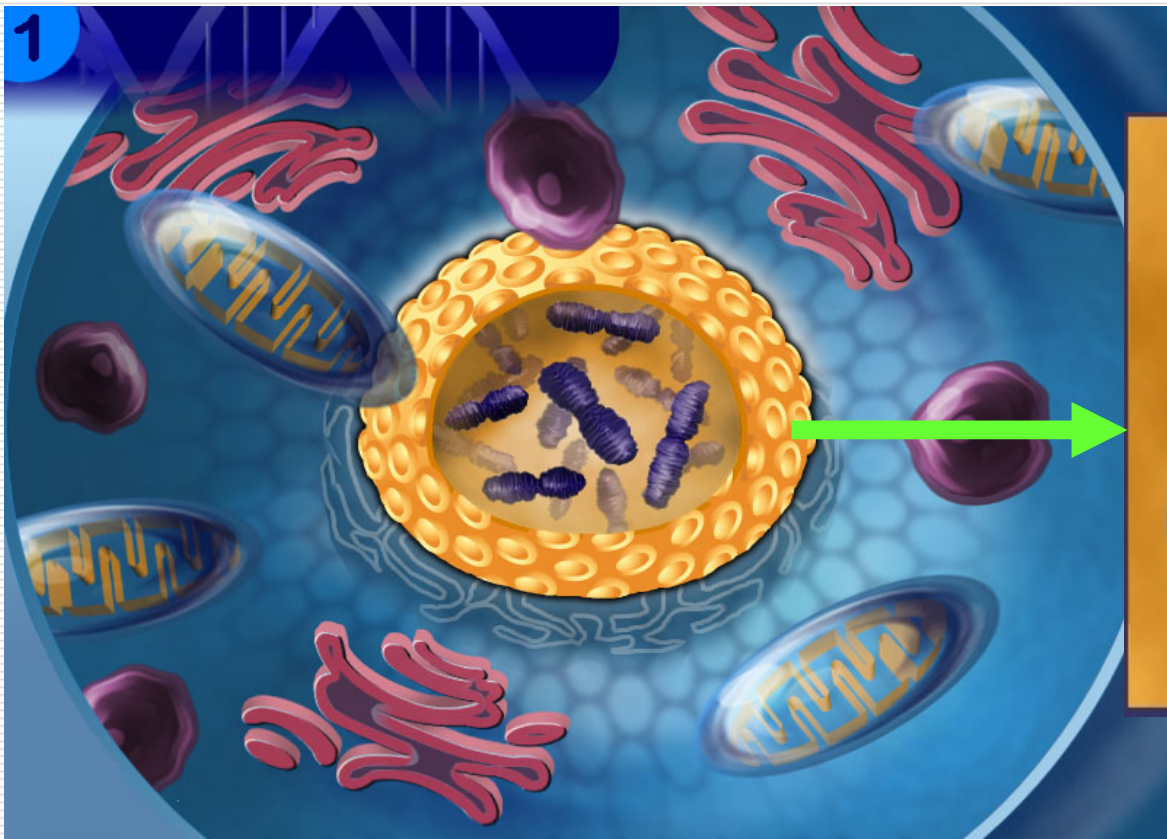


BIOLOGIA MOLECULAR DEL GLOBULO ROJO

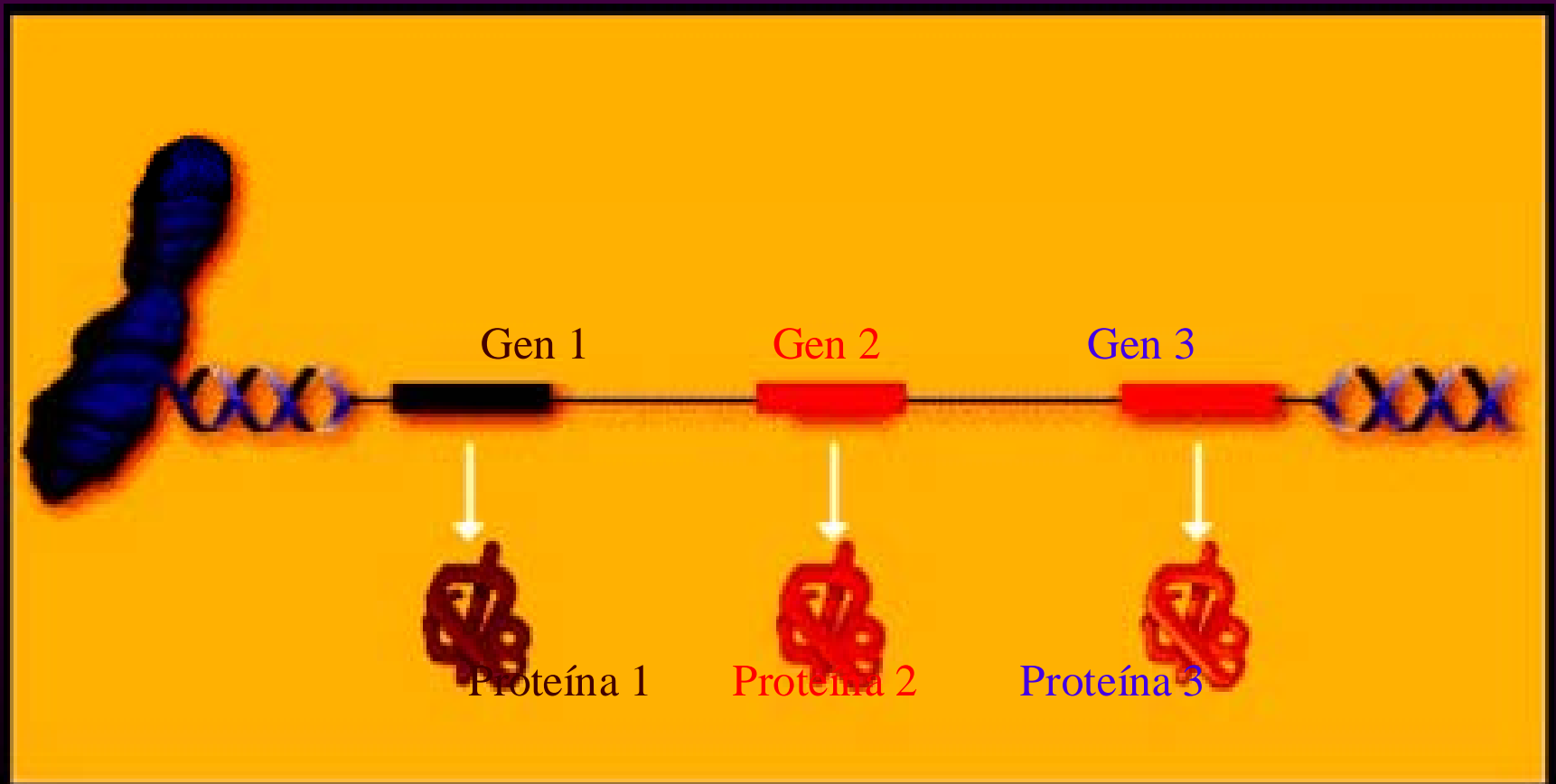
Lic. TM. Héctor Herrera Reynoso

Esp.: Citogenética y Biología Molecular

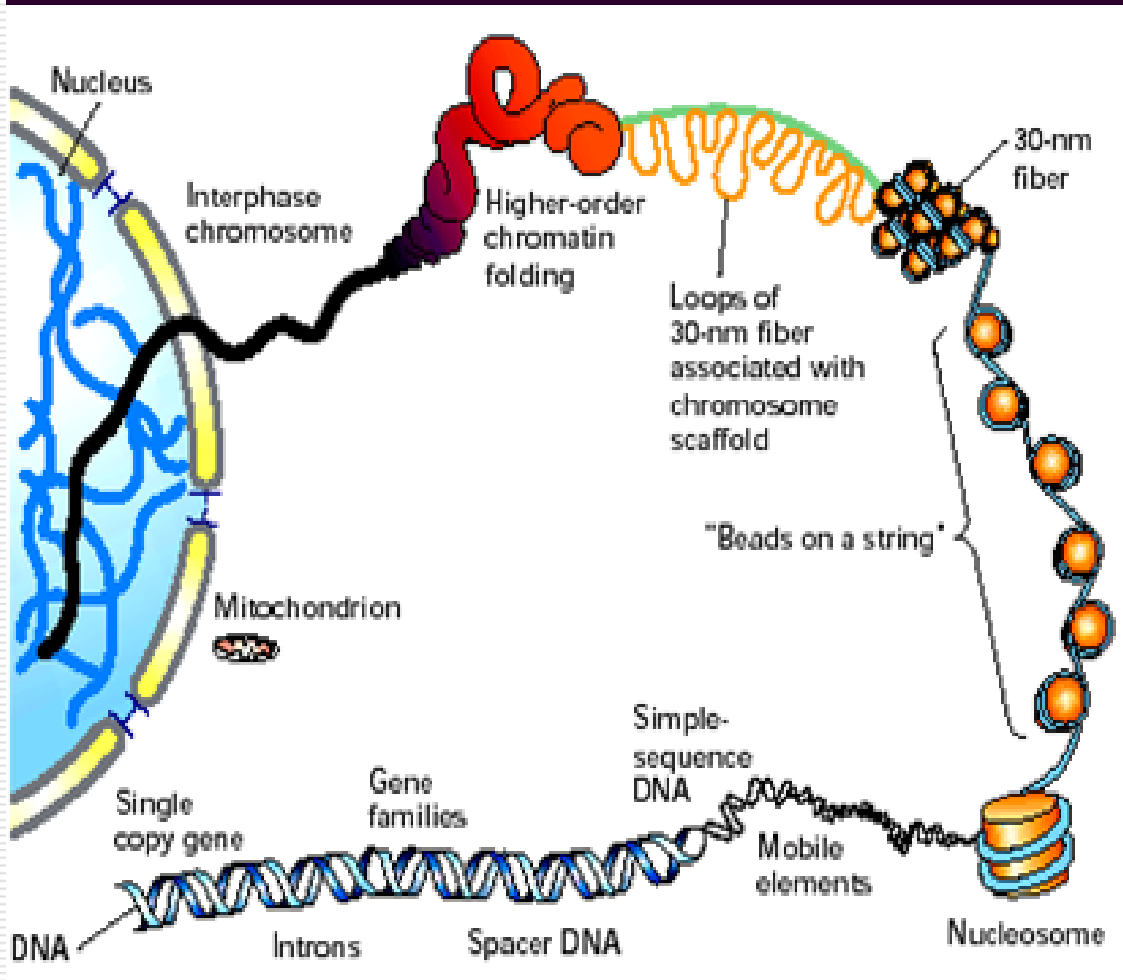


Los genes codifican proteínas

- Secuencias de nucleótidos que contienen información para codificar una proteína.

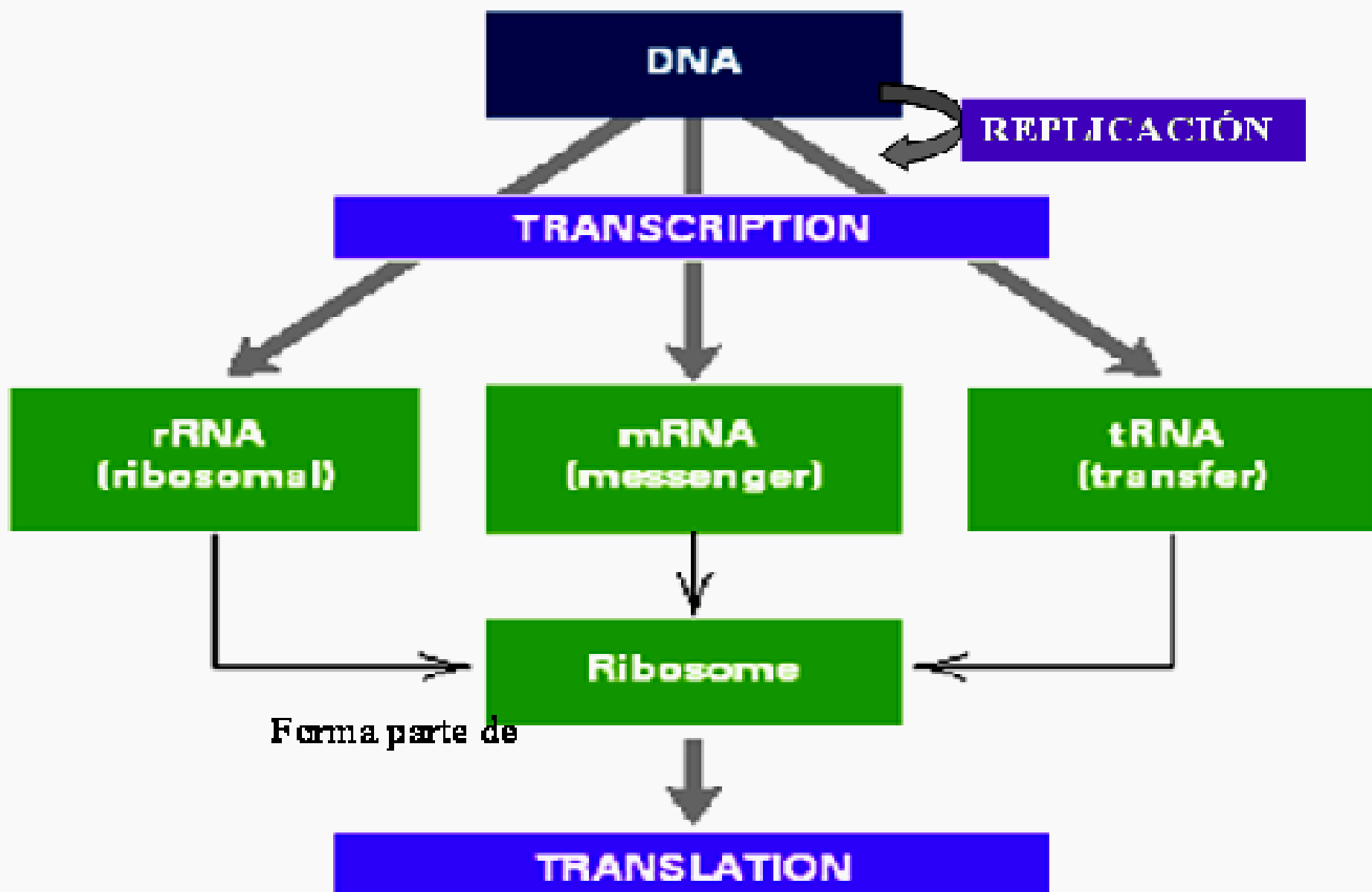


ADN: material genético

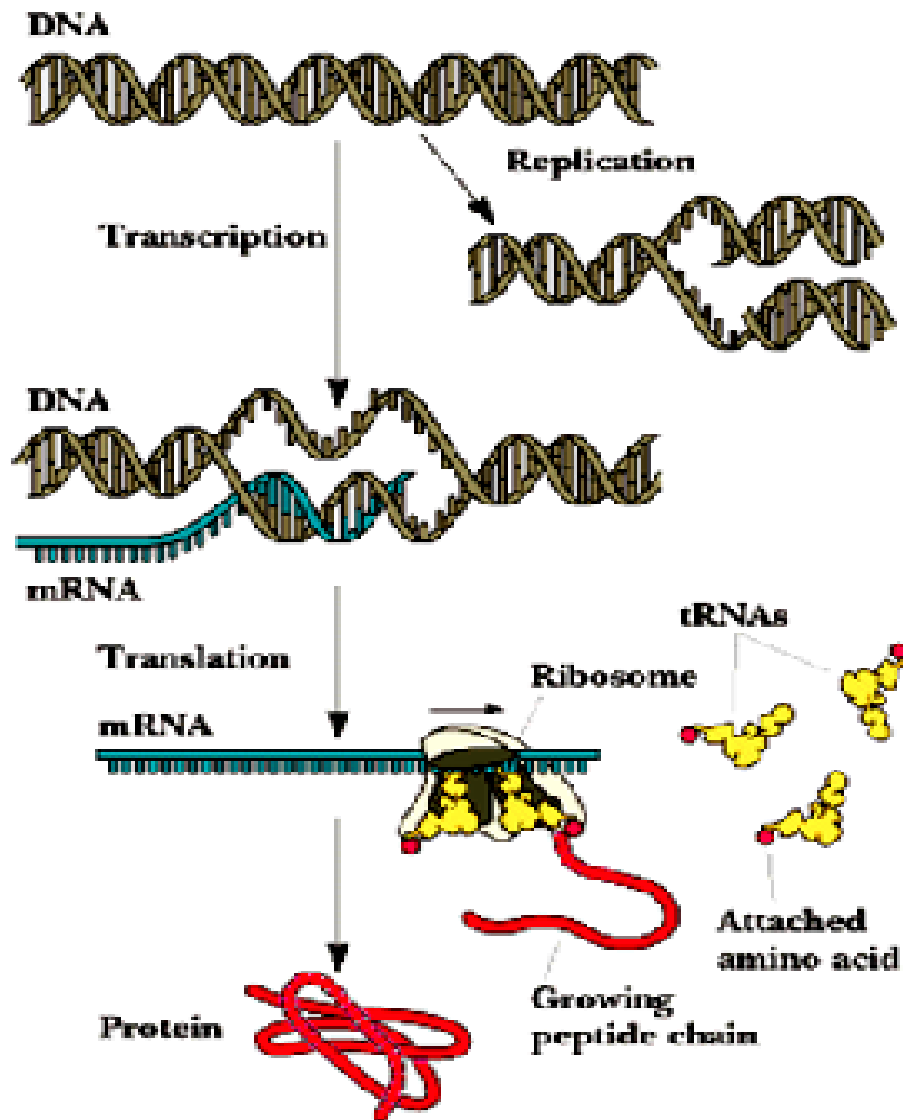


- Molécula bicatenaria **superenrollada** con proteínas ácidas (Histonas).
- Conforman **genes**: secciones de ADN que codifican proteínas y ARN.
- Sólo 5% de ADN humano: codifica proteínas.

Flujo de la información genética



DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGIA MOLECULAR



Replication

DNA replication yields two DNA molecules identical to the original one, ensuring transmission of genetic information to daughter cells with exceptional fidelity.

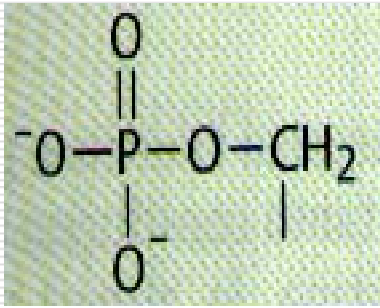
Transcription

The sequence of bases in DNA is recorded as a sequence of complementary bases in a single-stranded mRNA molecule.

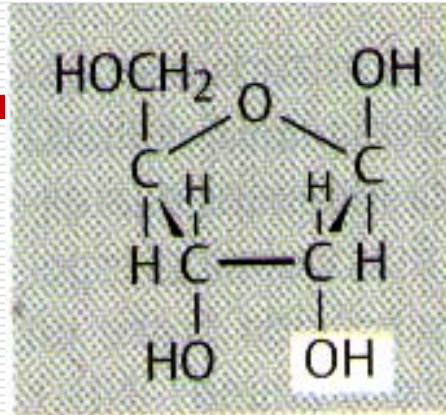
Translation

Three-base codons on the mRNA corresponding to specific amino acids direct the sequence of building a protein. These codons are recognized by tRNAs (transfer RNAs) carrying the appropriate amino acids. Ribosomes are the "machinery" for protein synthesis.

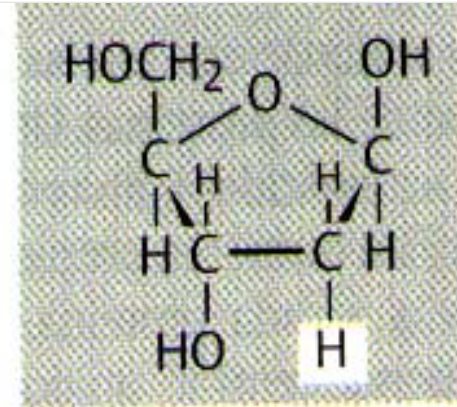
Estructura del ADN



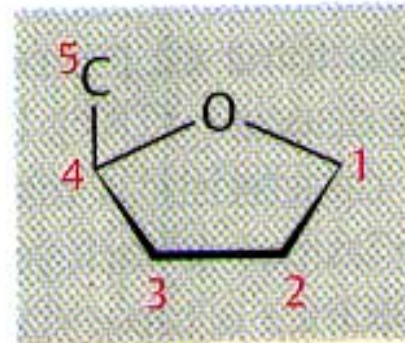
Grupos fosfato



β -D-ribosa



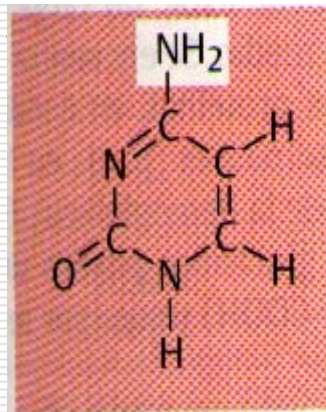
β -D-desoxirribosa



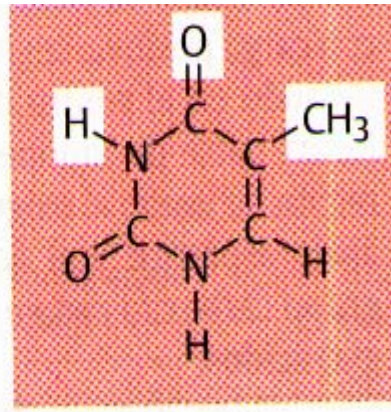
B. Residuos de azúcares (pentosa)

Estructura del ADN

□ Bases Nitrogenadas

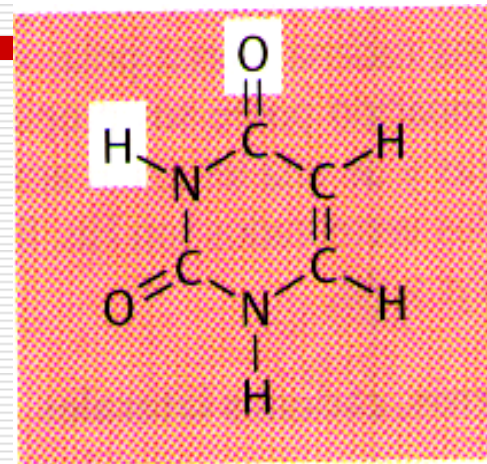


Citosina (C)

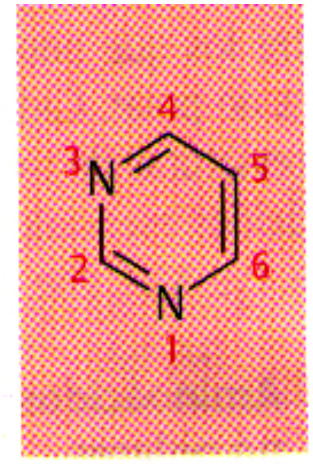


Timina (T)

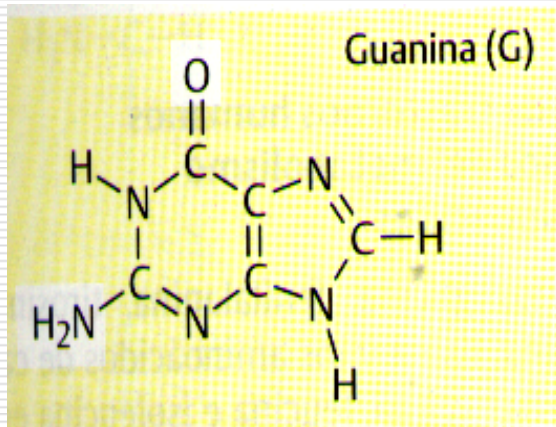
C. Bases nitrogenadas pirimidínicas



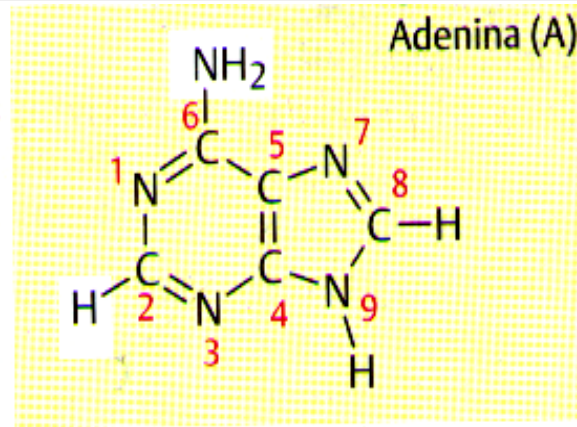
Uracilo (U)



Pirimidina

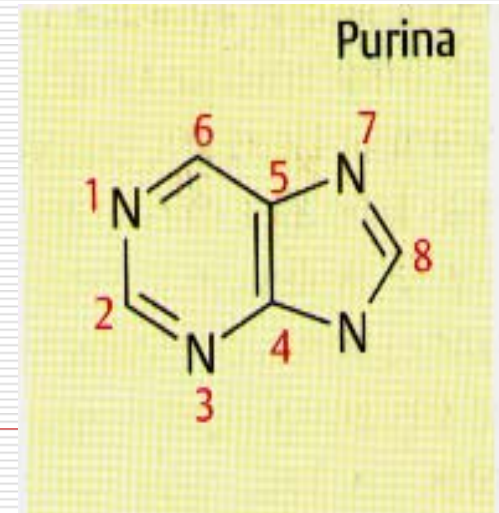


Guanina (G)



Adenina (A)

D. Bases nitrogenadas púricas



Purina

La formación de nucleótidos de DNA

Fosfato + desoxirribosa + base nitrogenada + nucleótido

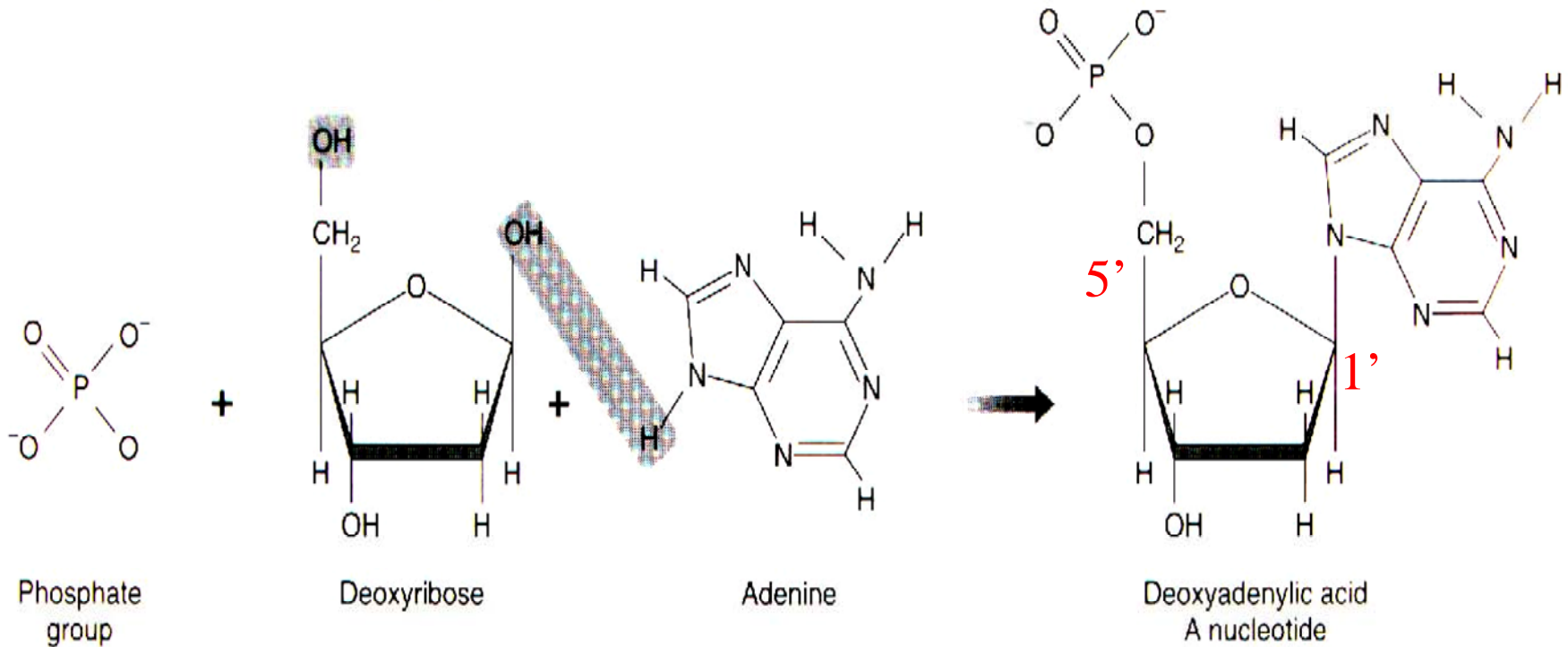
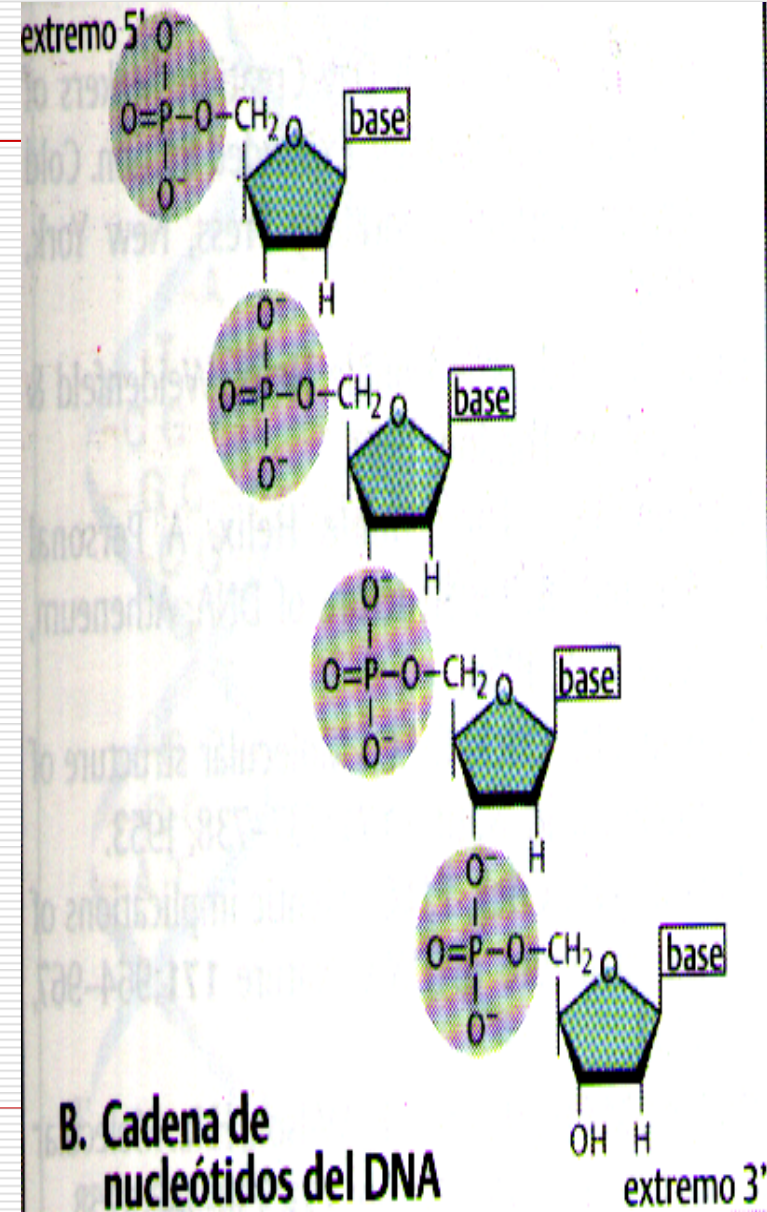
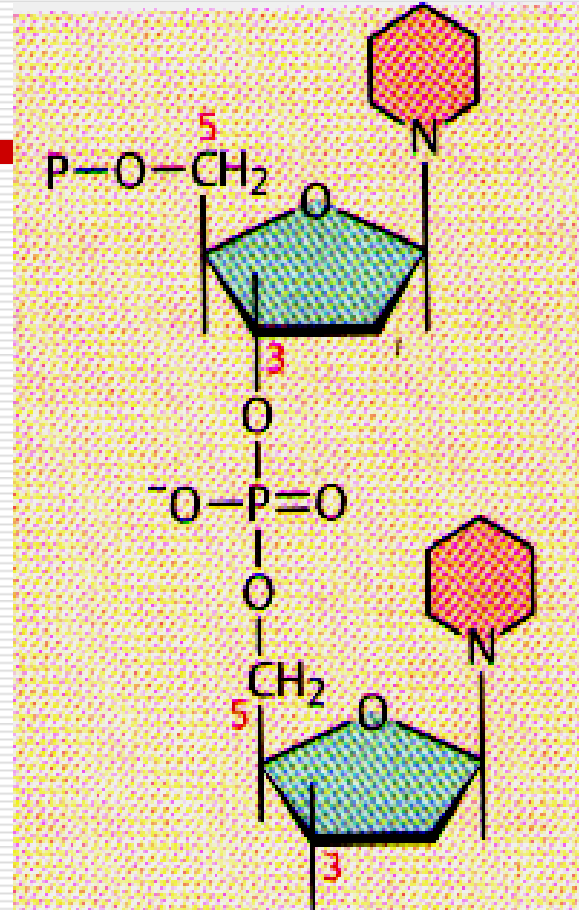
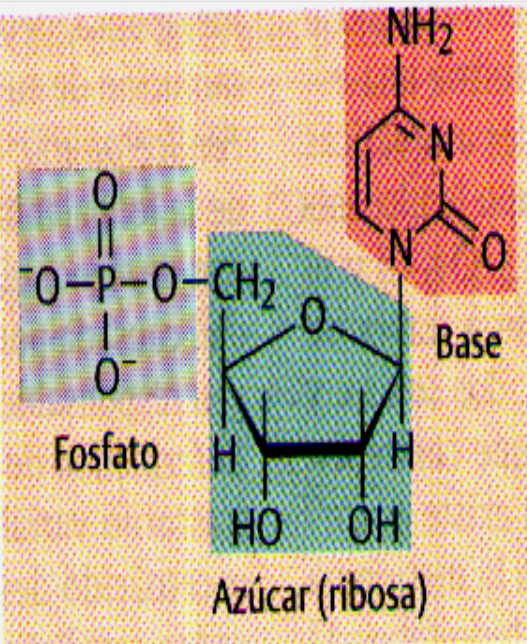


FIGURE 2.2 Construction of a nucleotide using a phosphate group, a deoxyribose molecule, and an adenine molecule. The shaded $-OH$ groups and $-H$ are lost during the synthesis of the nucleotide. The nucleotide so formed is called deoxyadenylic acid or adenosine-phosphate.

Estructura Primaria del ADN

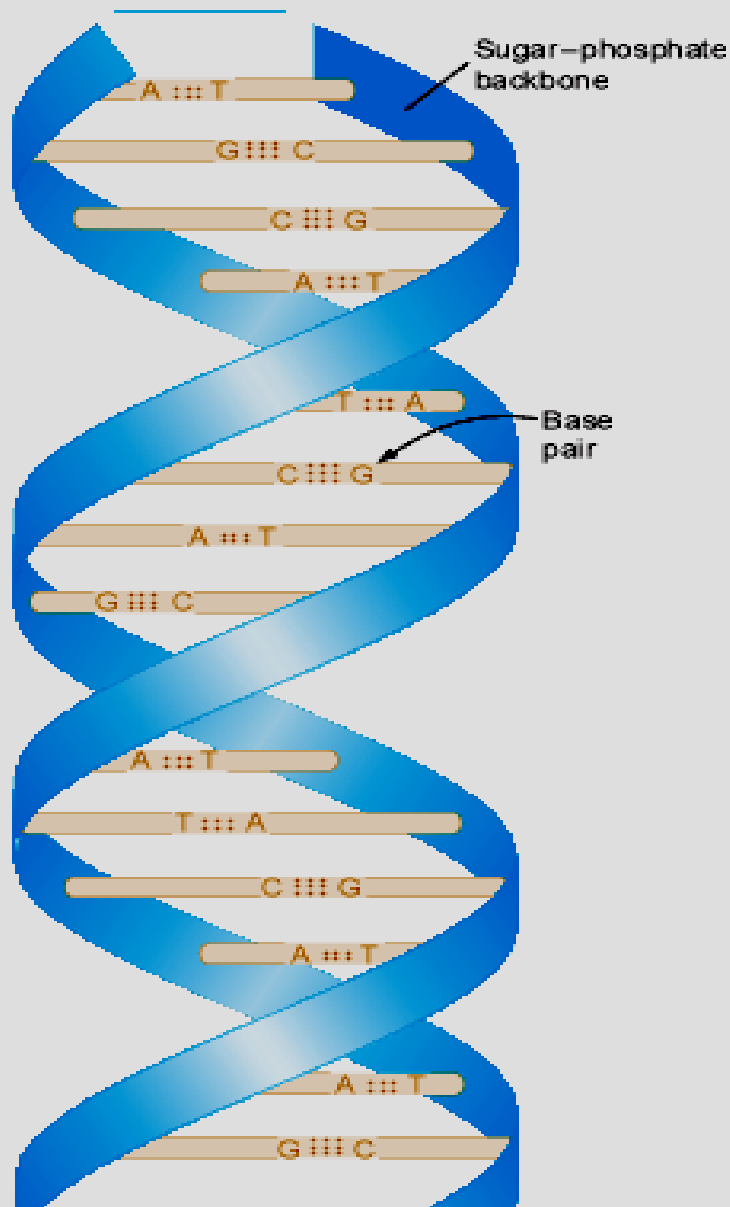


F. Nucleótido
(base + azúcar + fosfato)

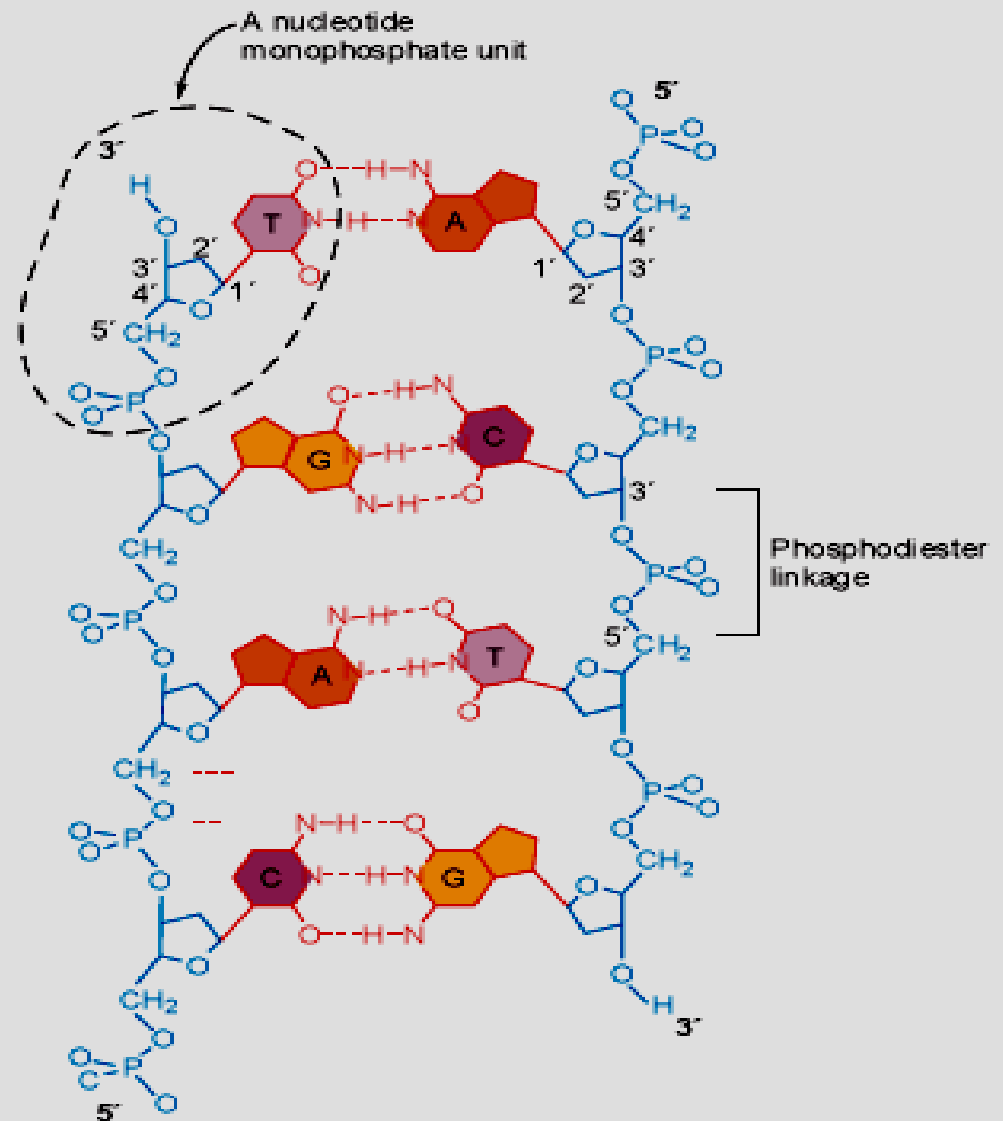
B. Cadena de
nucleótidos del DNA

extremo 3'

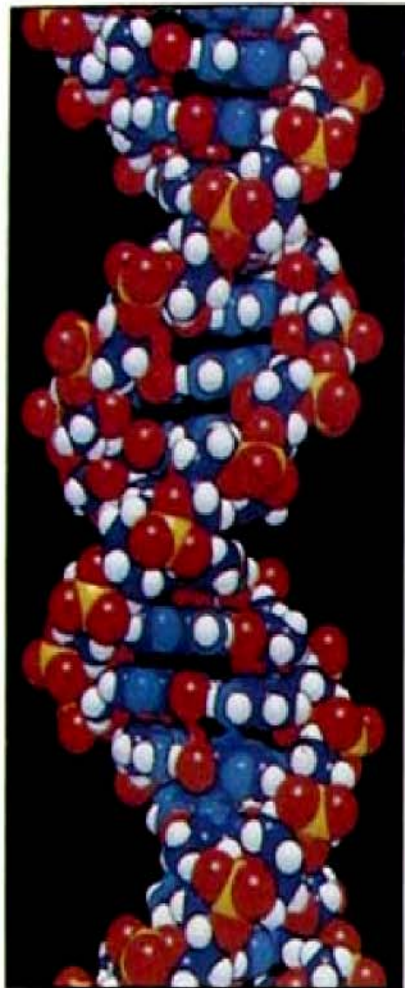
Estructura Secundaria del ADN



(a)

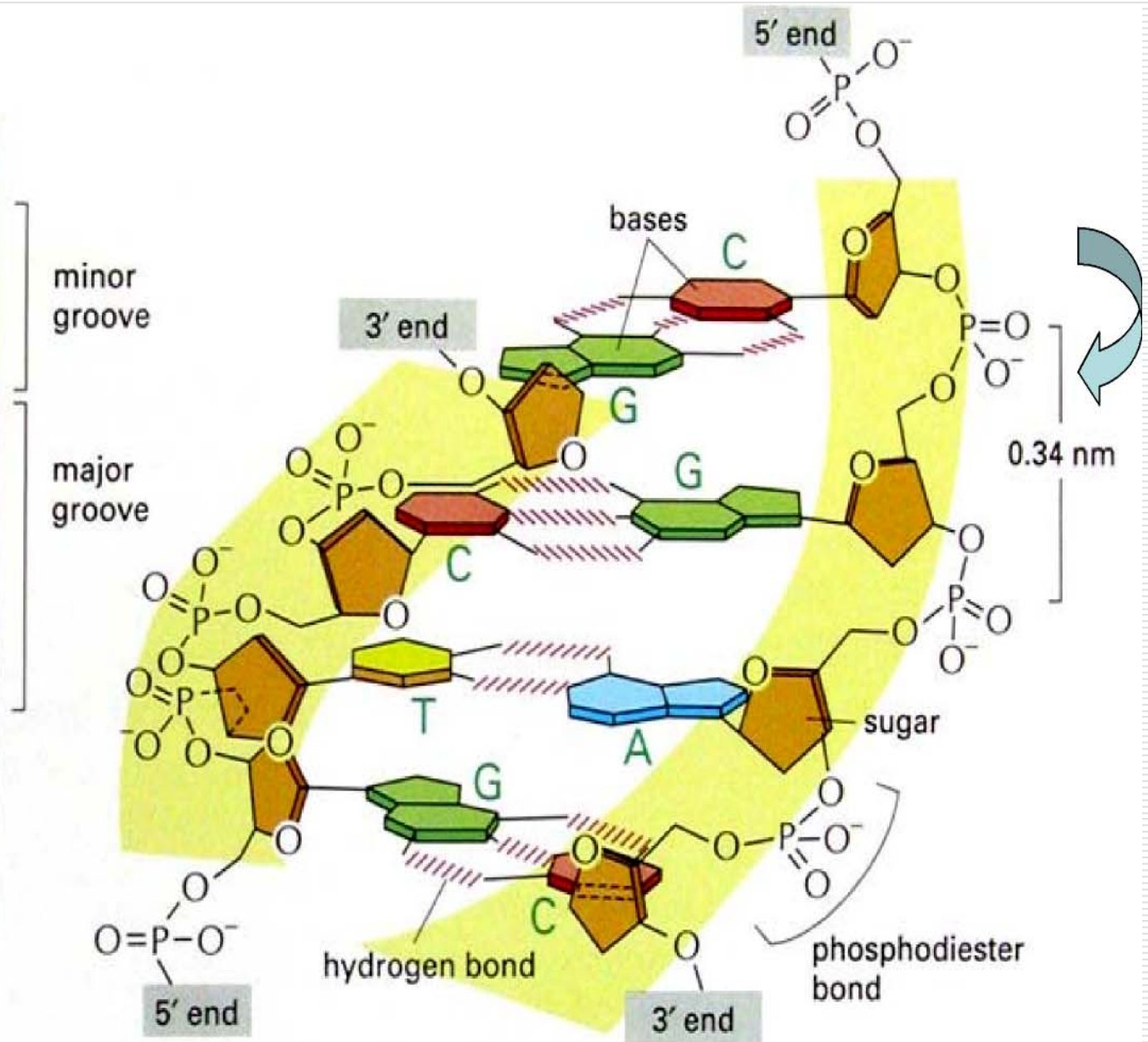


(b)

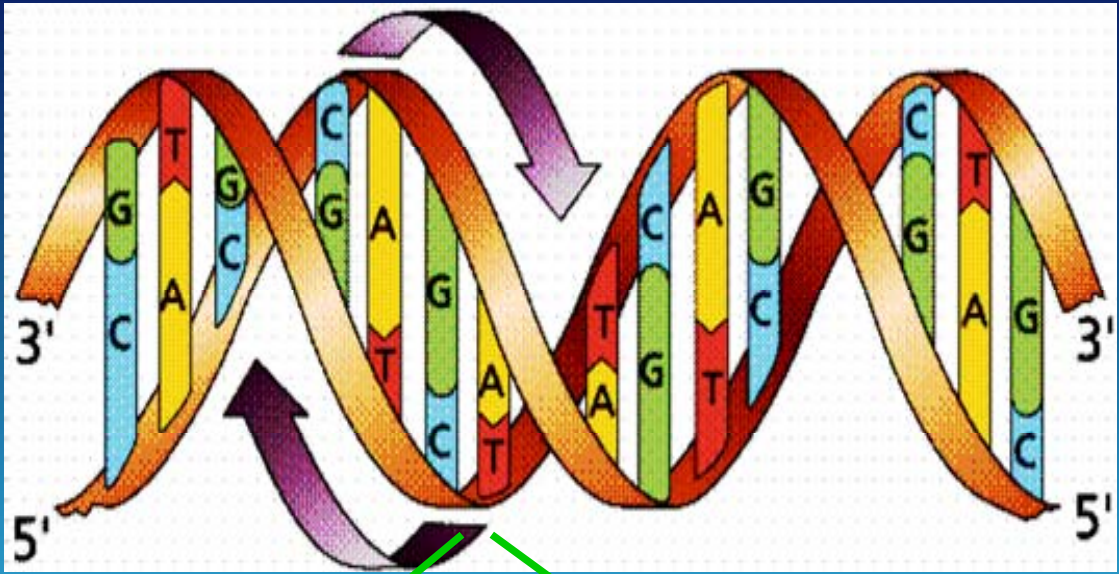


2 nm

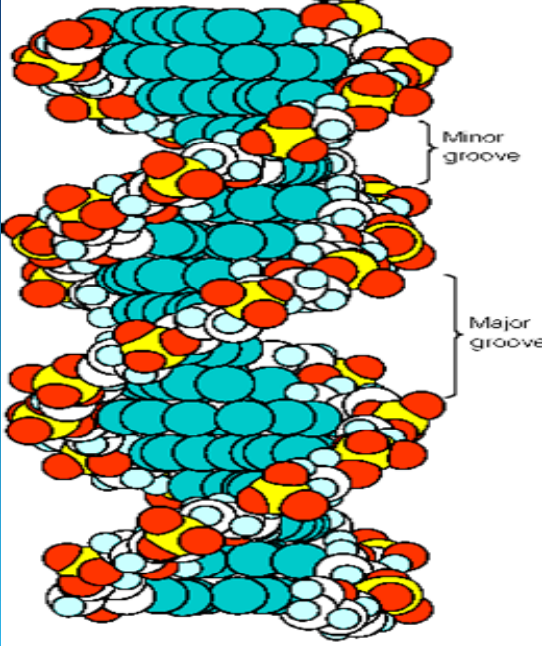
(A)



(B)

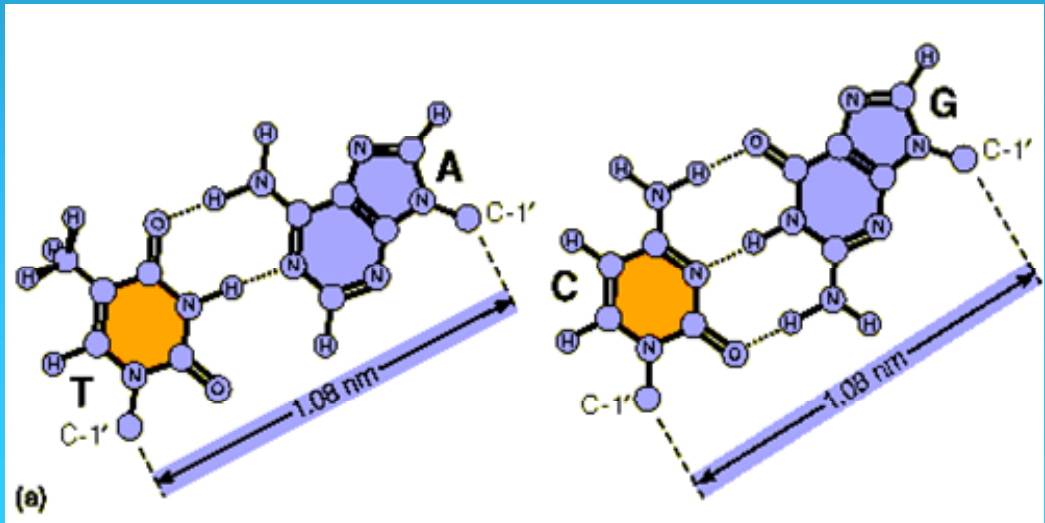


Interacciones débiles



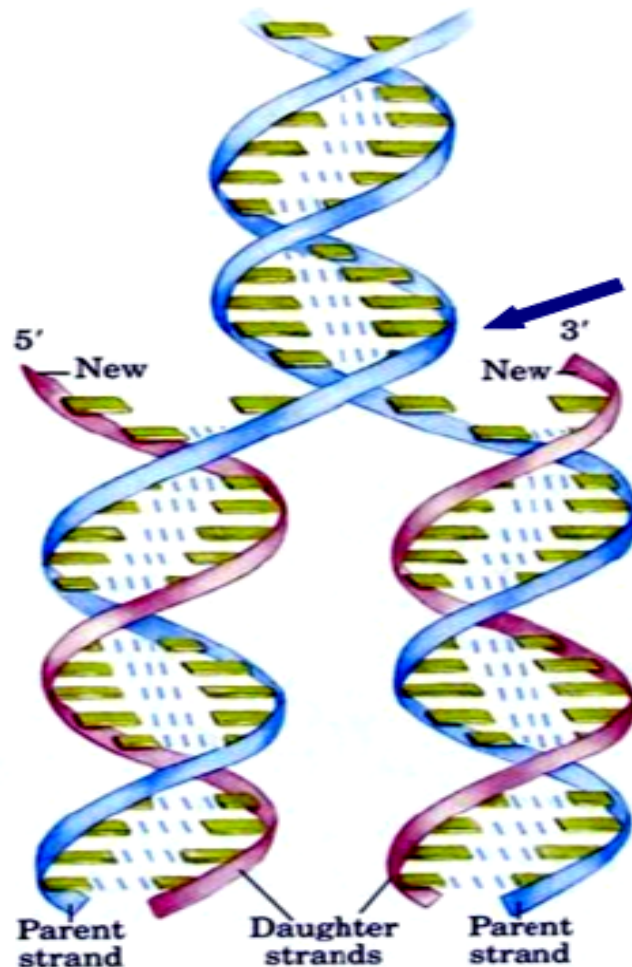
Key

- H
- O
- C in phosphate ester chain
- C and N in bases
- P



Replicación del ADN

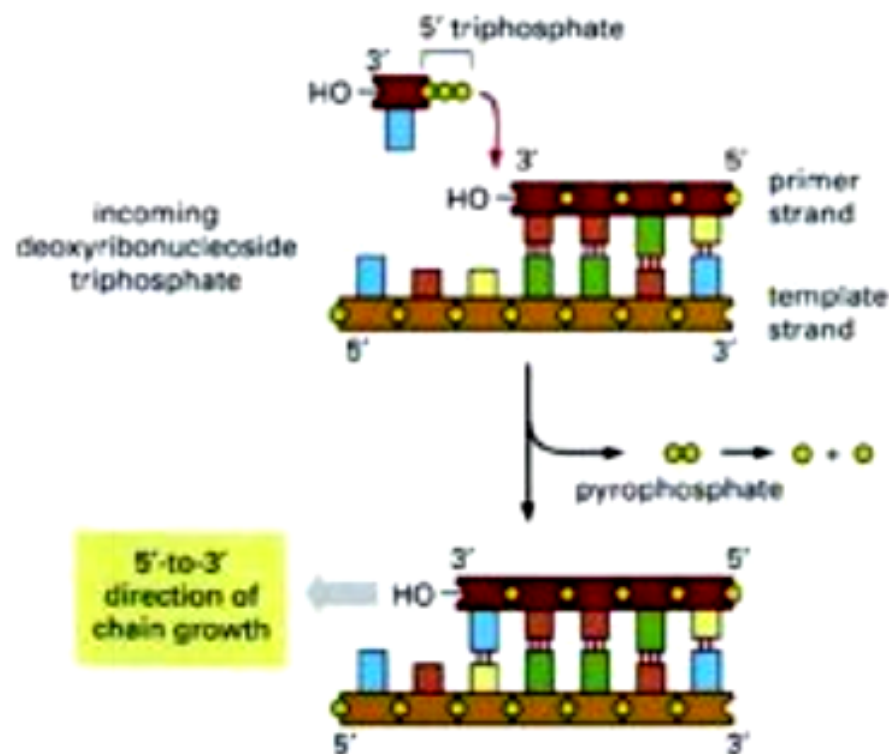
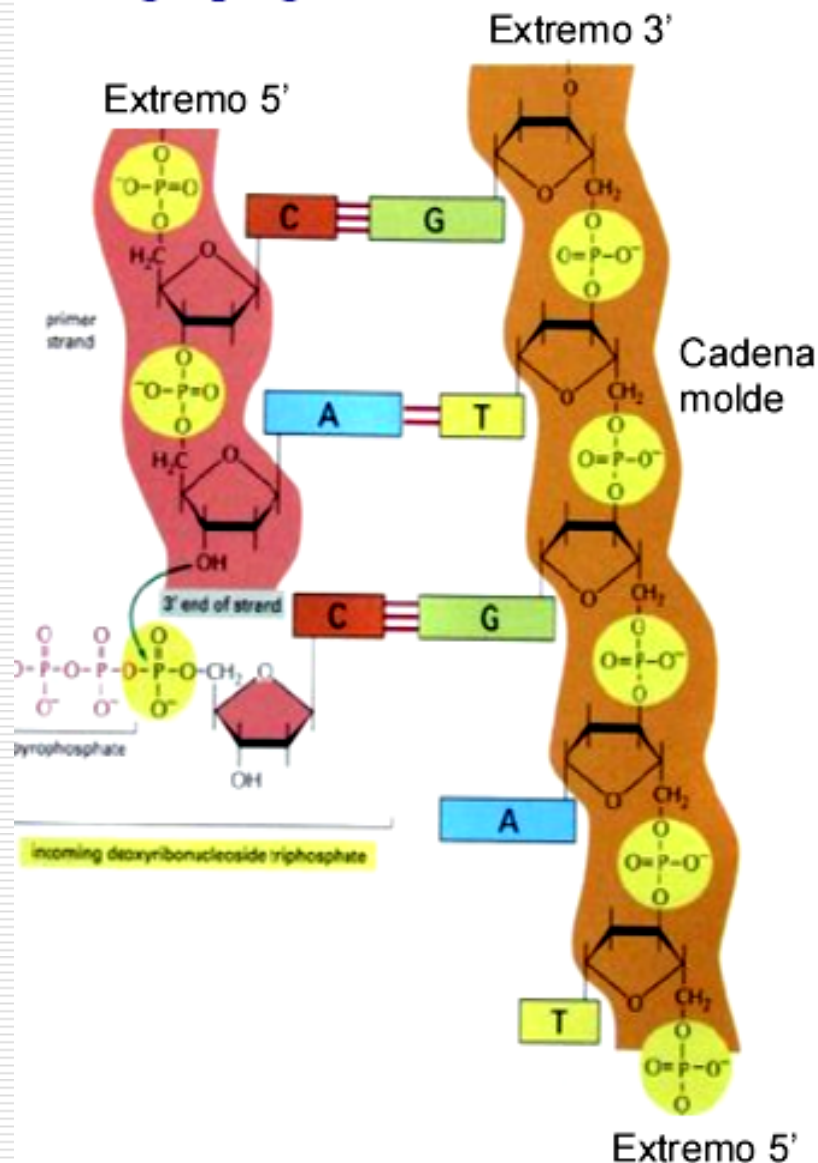
La síntesis del DNA ocurre simultáneamente en las dos cadenas: Horquilla de replicación



Horquilla replicación

Modificado de Lehninger

Dirección de síntesis: $5' \rightarrow 3'$

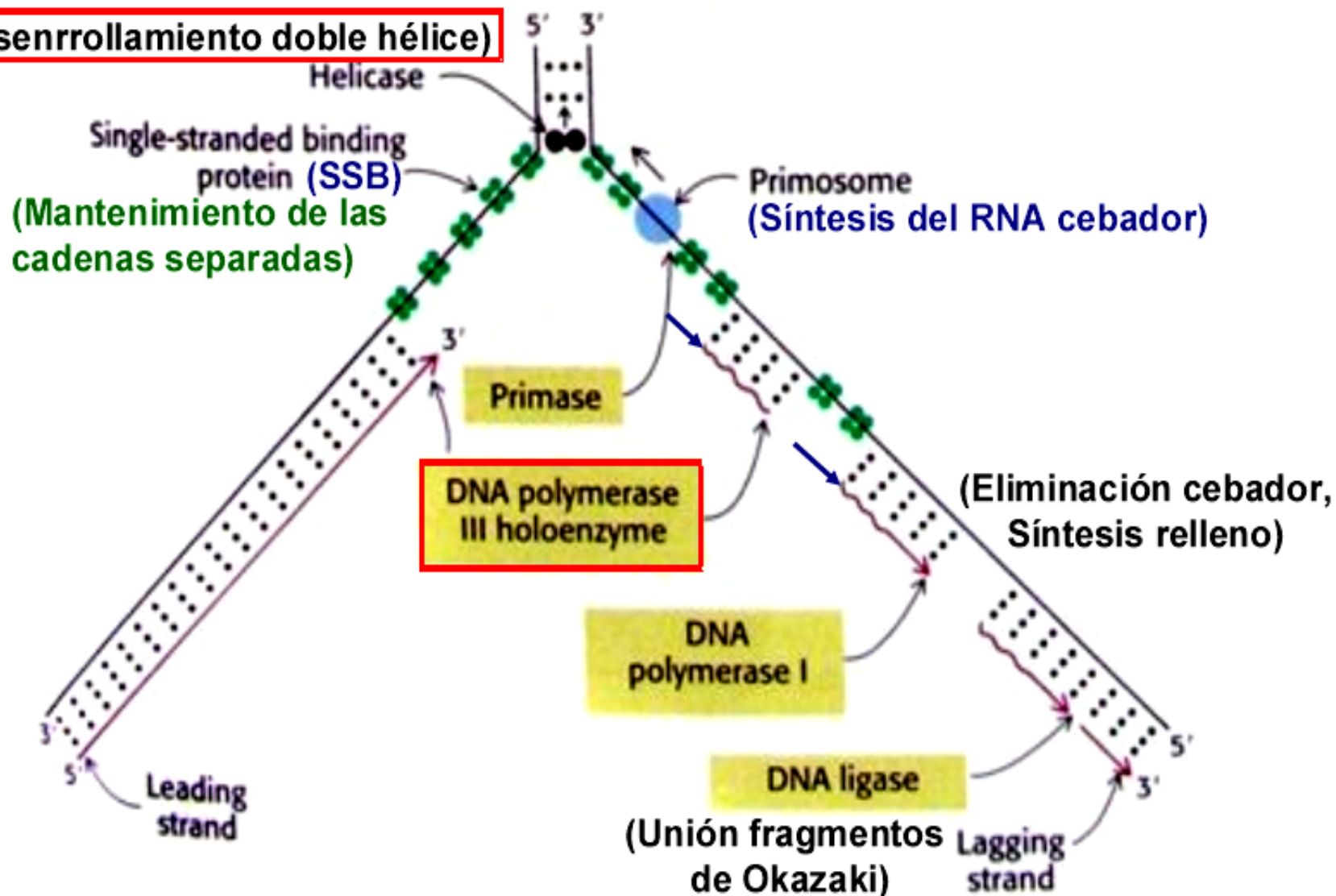


(A)

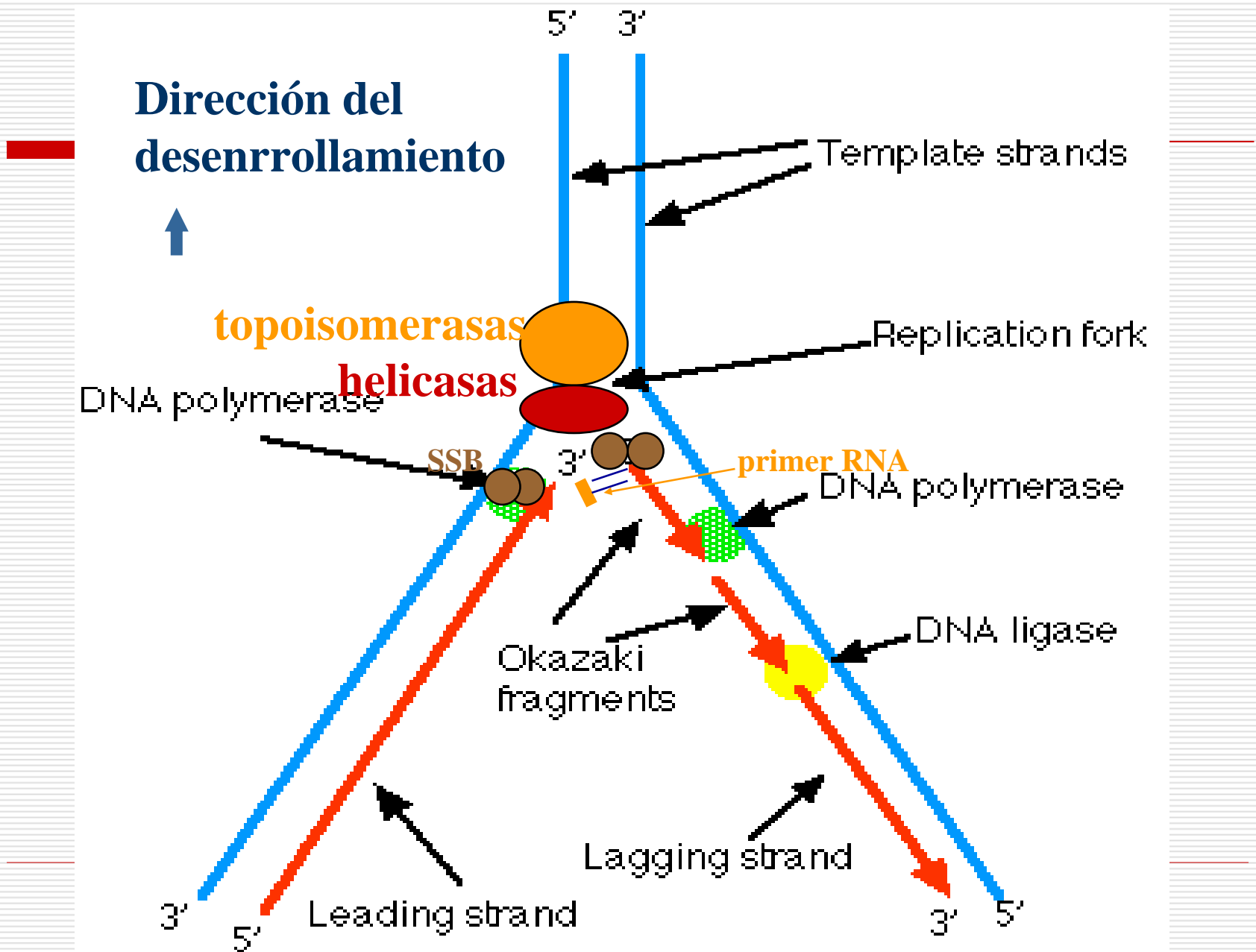
El dNTP entrante proporciona la energía necesaria para la formación del enlace fosfoéster

Horquilla de replicación: Actividades participantes

(Desenrollamiento doble hélice)



Esquema de la replicación del ADN



Componentes de la replicación

DNA Pol:

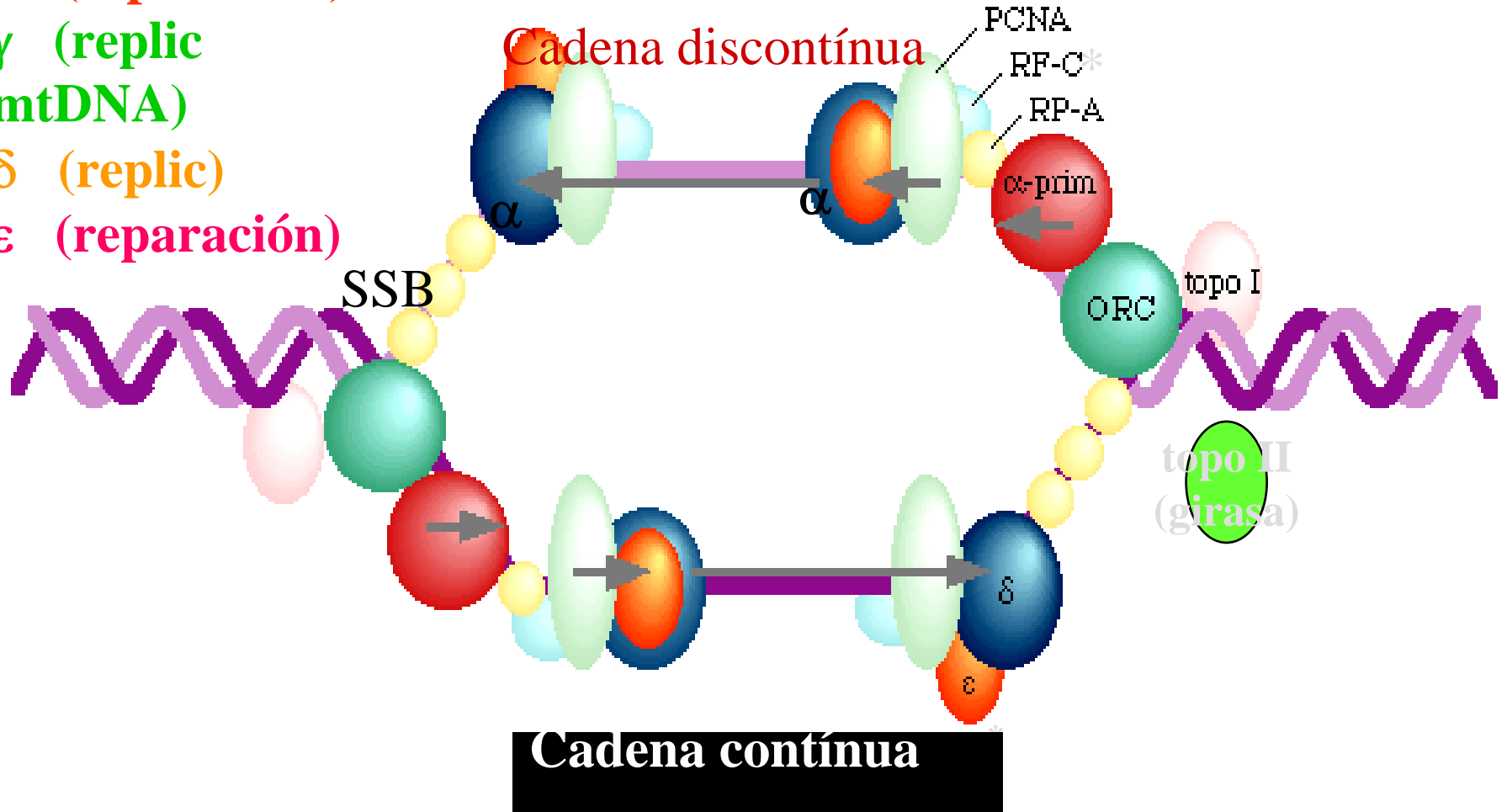
α (replic)

β (reparación)

γ (replic
mtDNA)

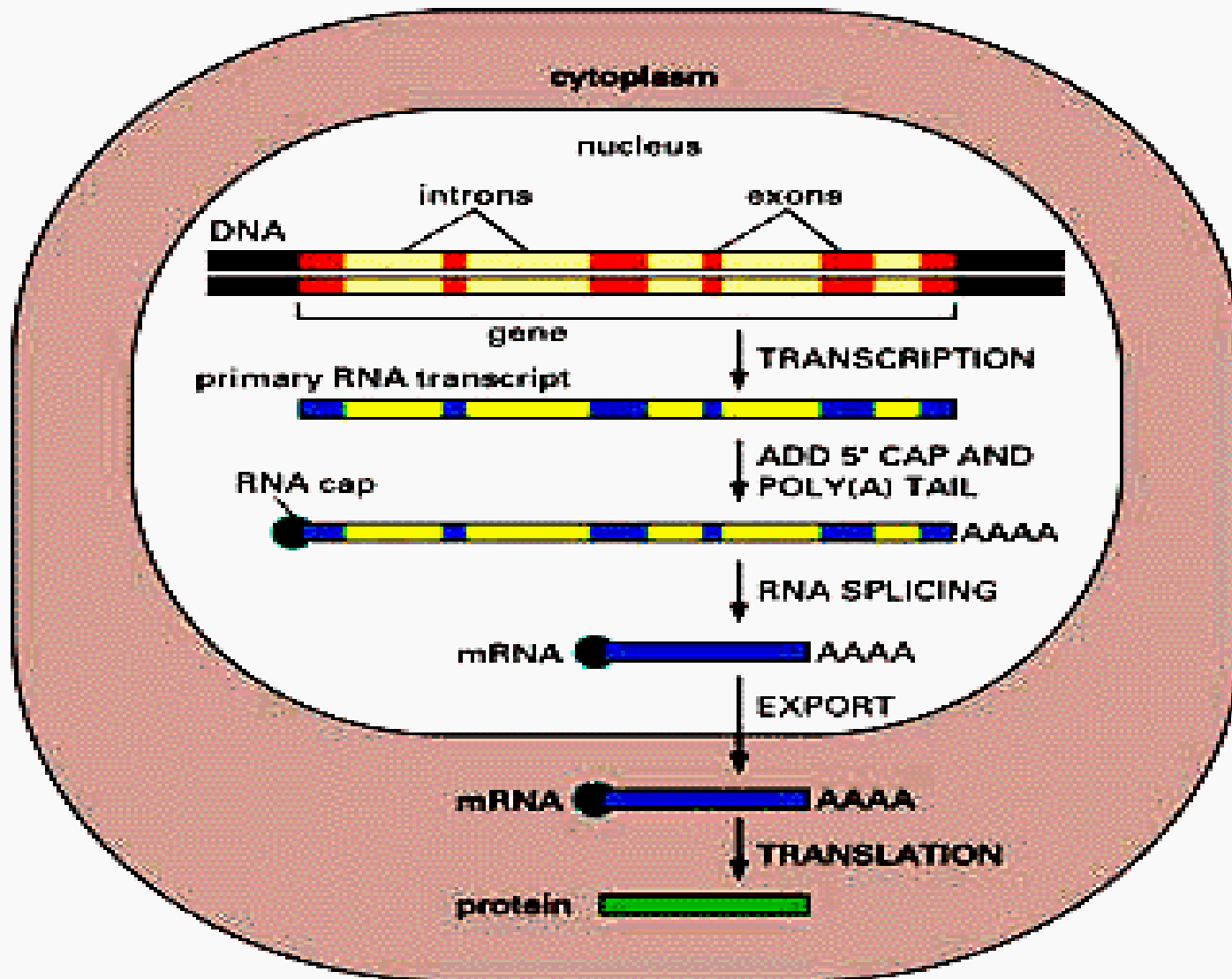
δ (replic)

ϵ (reparación)

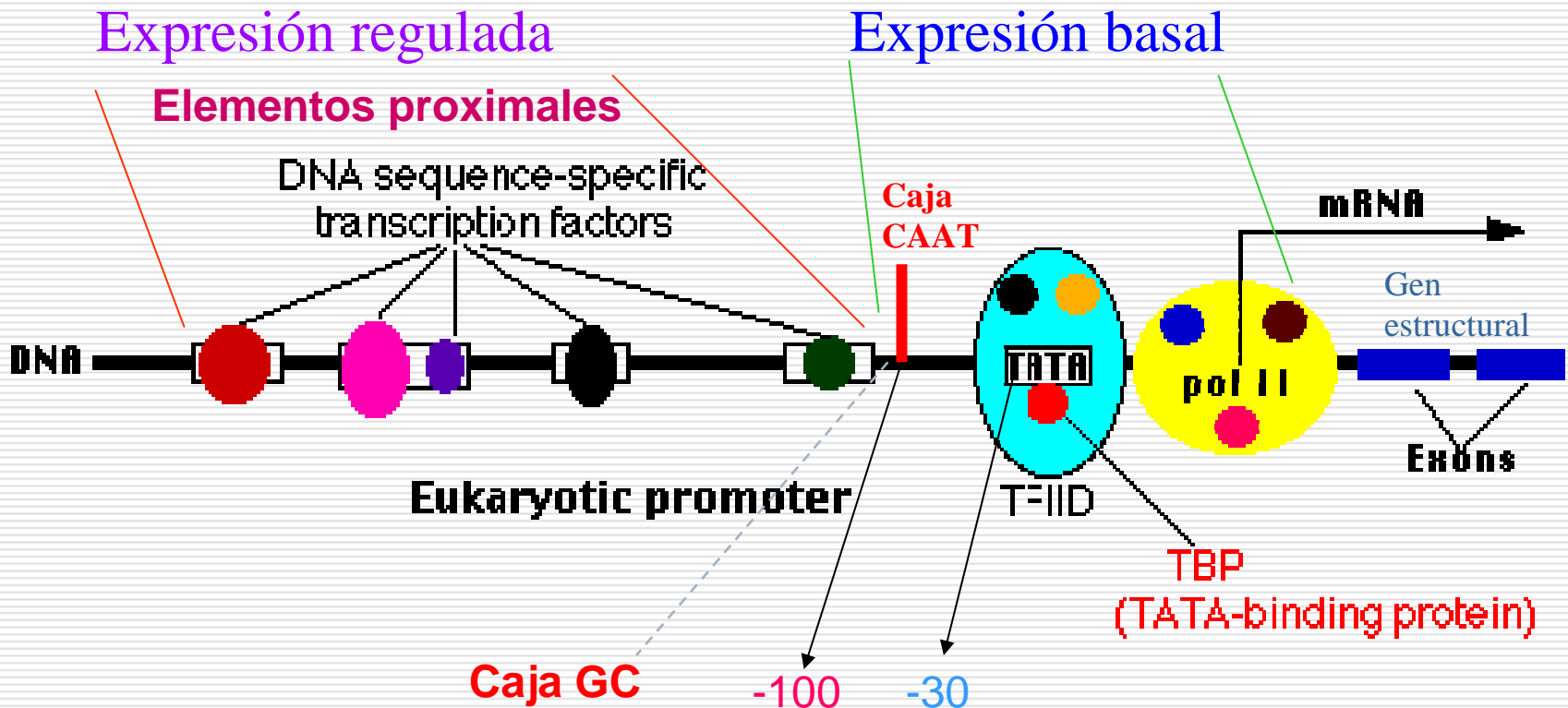


Transcripción

(DNA → RNA)



Sitio de inicio de la transcripción (eucariotes)

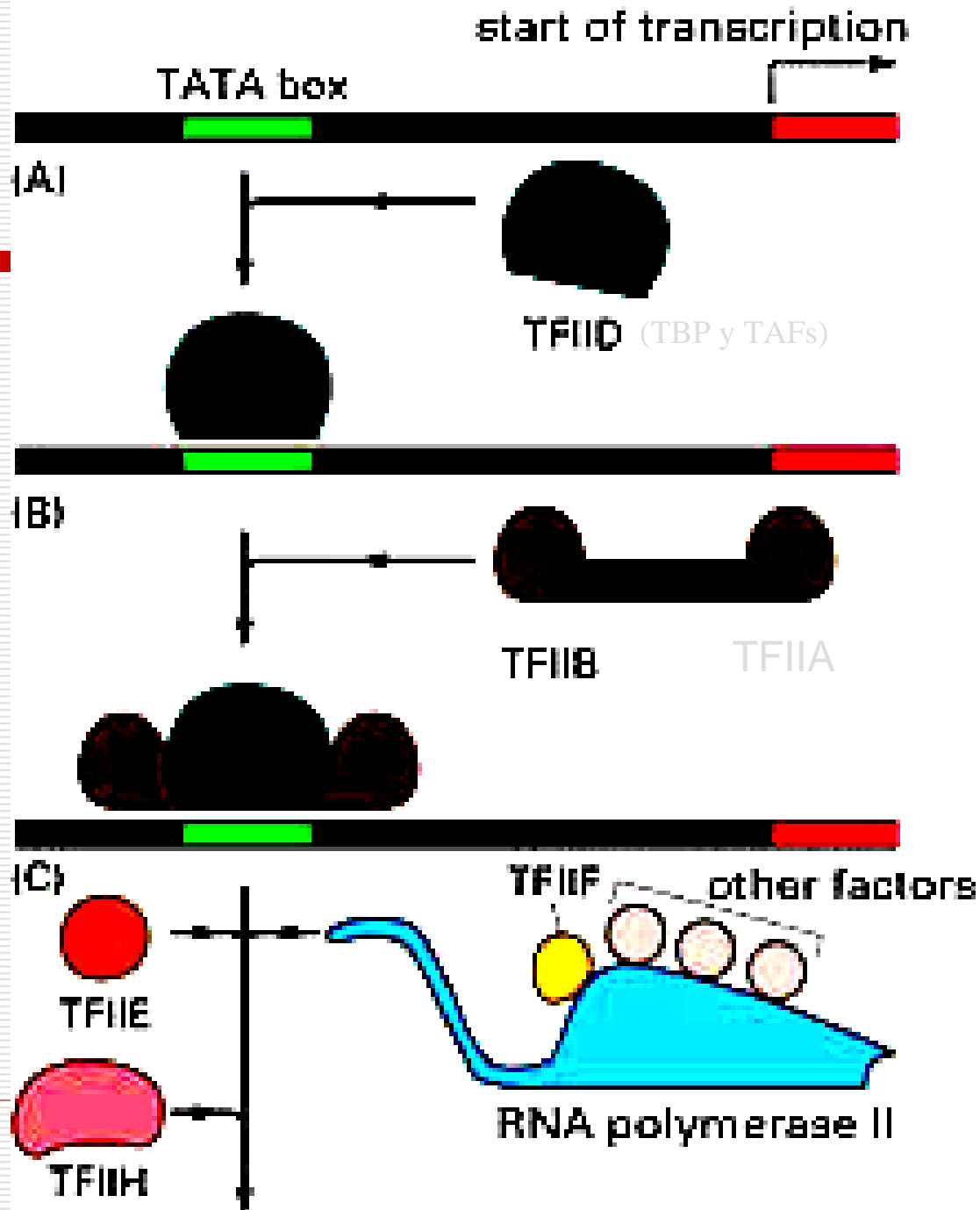


Ensamblaje del complejo de iniciación de RNA Pol II:

A) Reconocimiento del promotor por TBP

B) Estabilización con ayuda de TFIIB

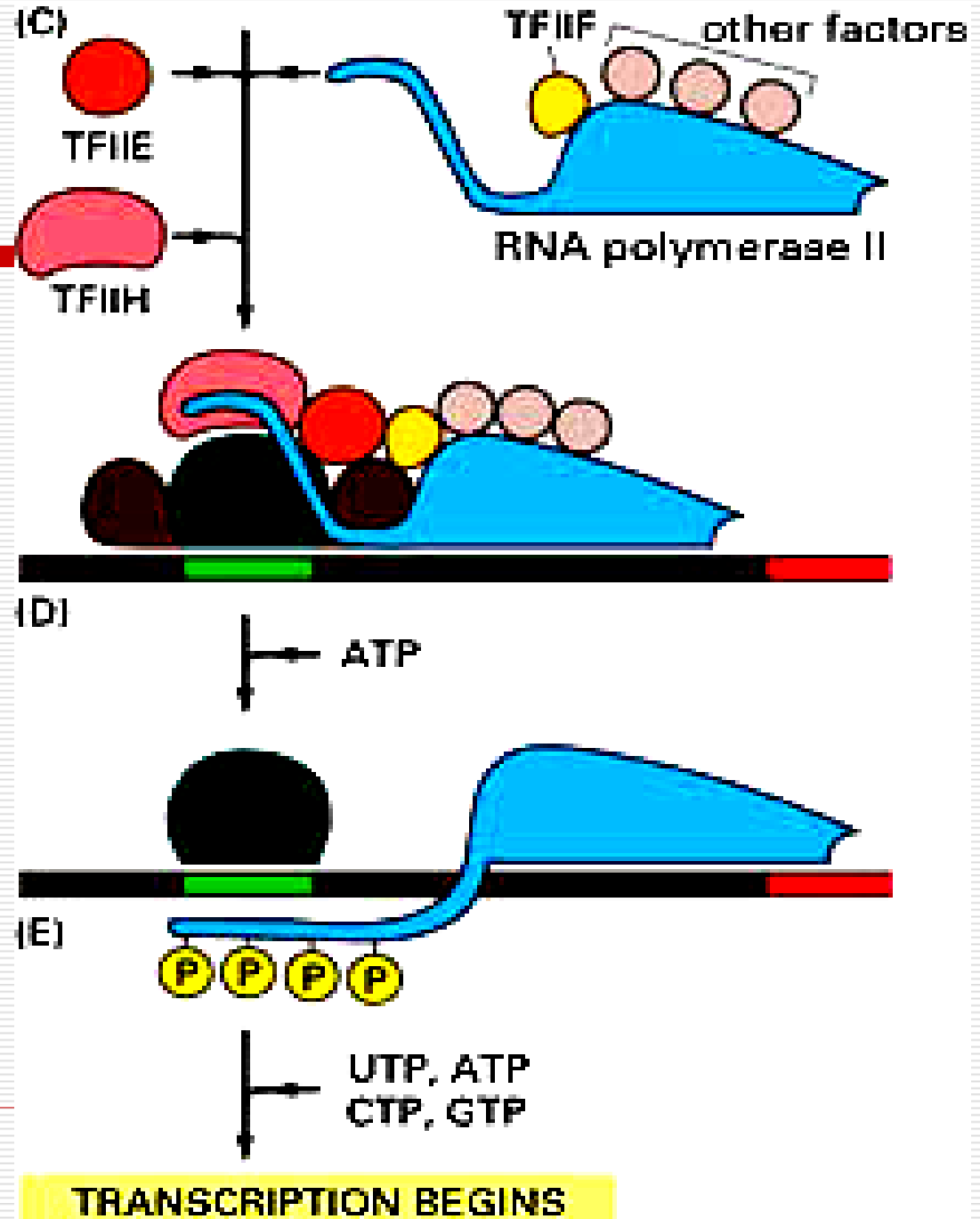
C) Reclutamiento de Holoenzima RNA Pol II + TFs



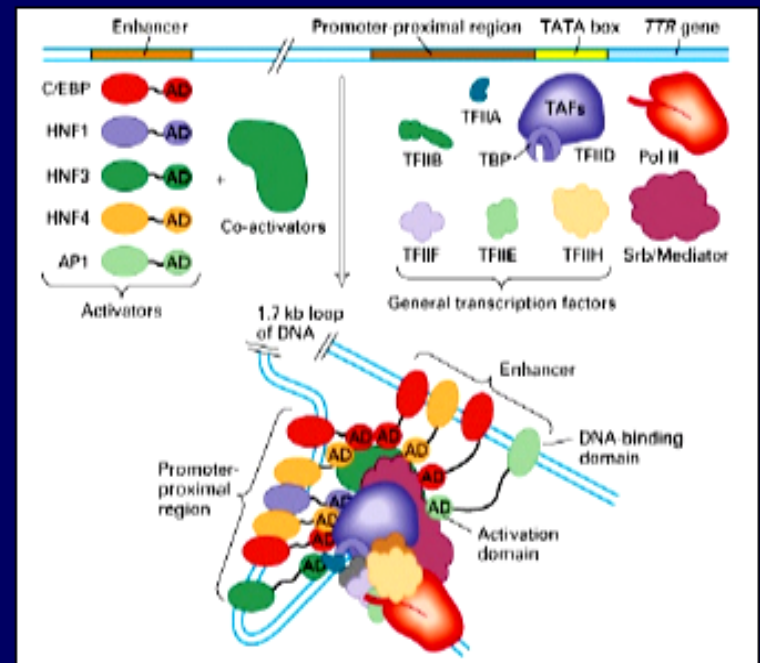
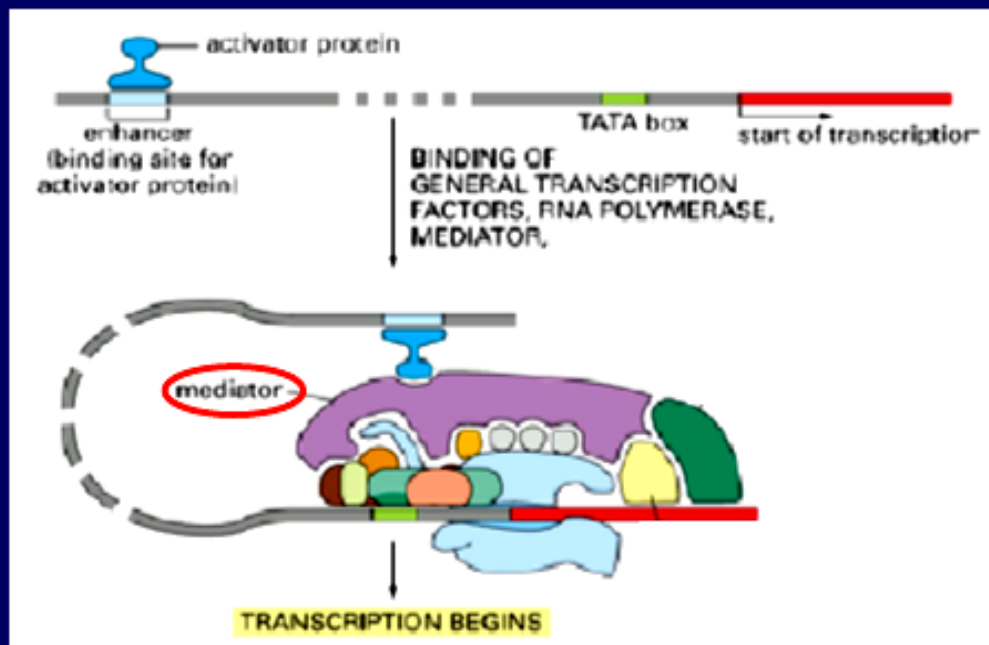
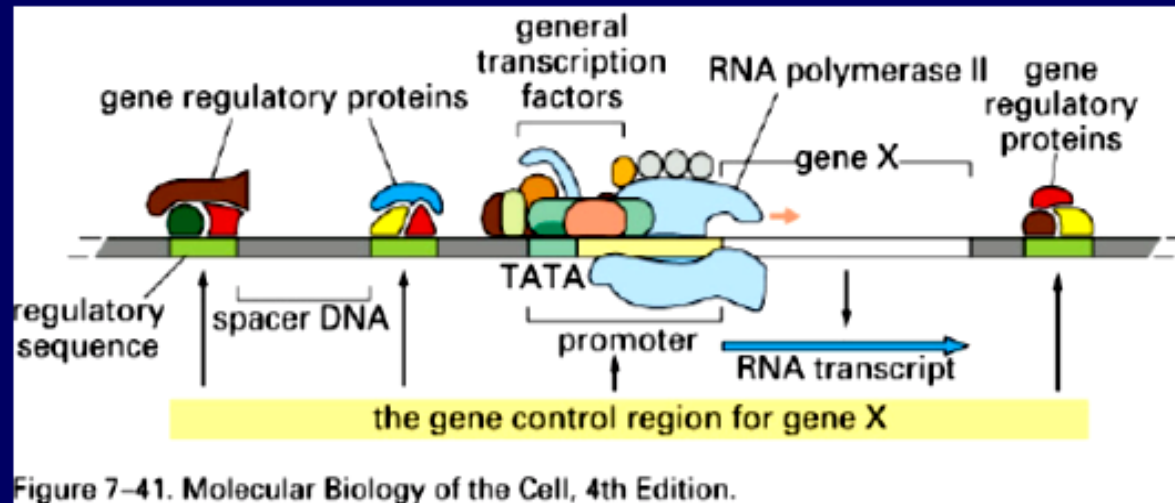
Continuación...

D) Unión de complejos, TFIIF fosforila a RNA Pol II.

E) Inicio de la transcripción, separación de TFs.



cooperative assembly of an activated transcription-initiation complex

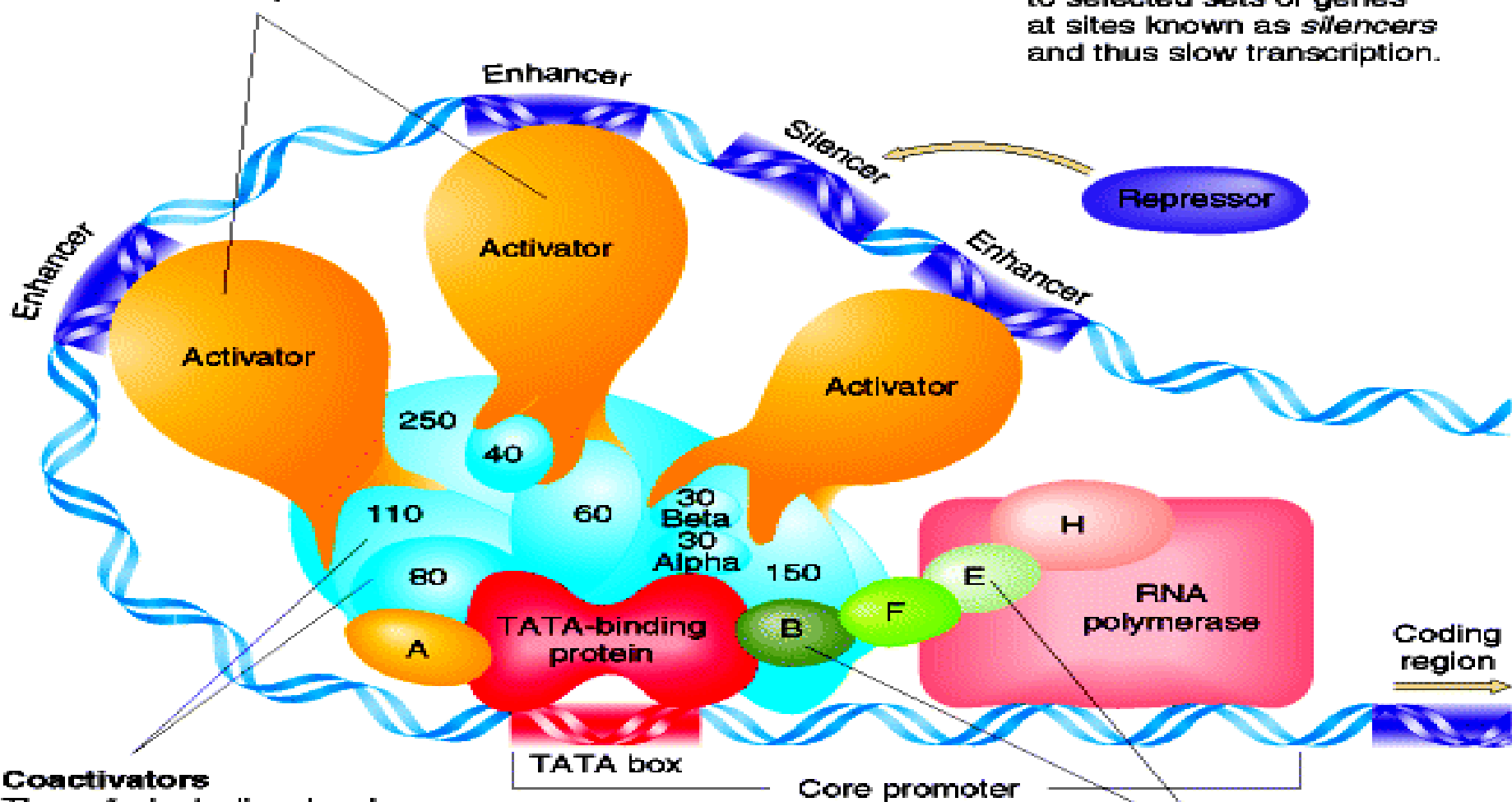


Activators

These proteins bind to genes at sites known as *enhancers* and speed the rate of transcription.

Repressors

These proteins bind to selected sets of genes at sites known as *silencers* and thus slow transcription.



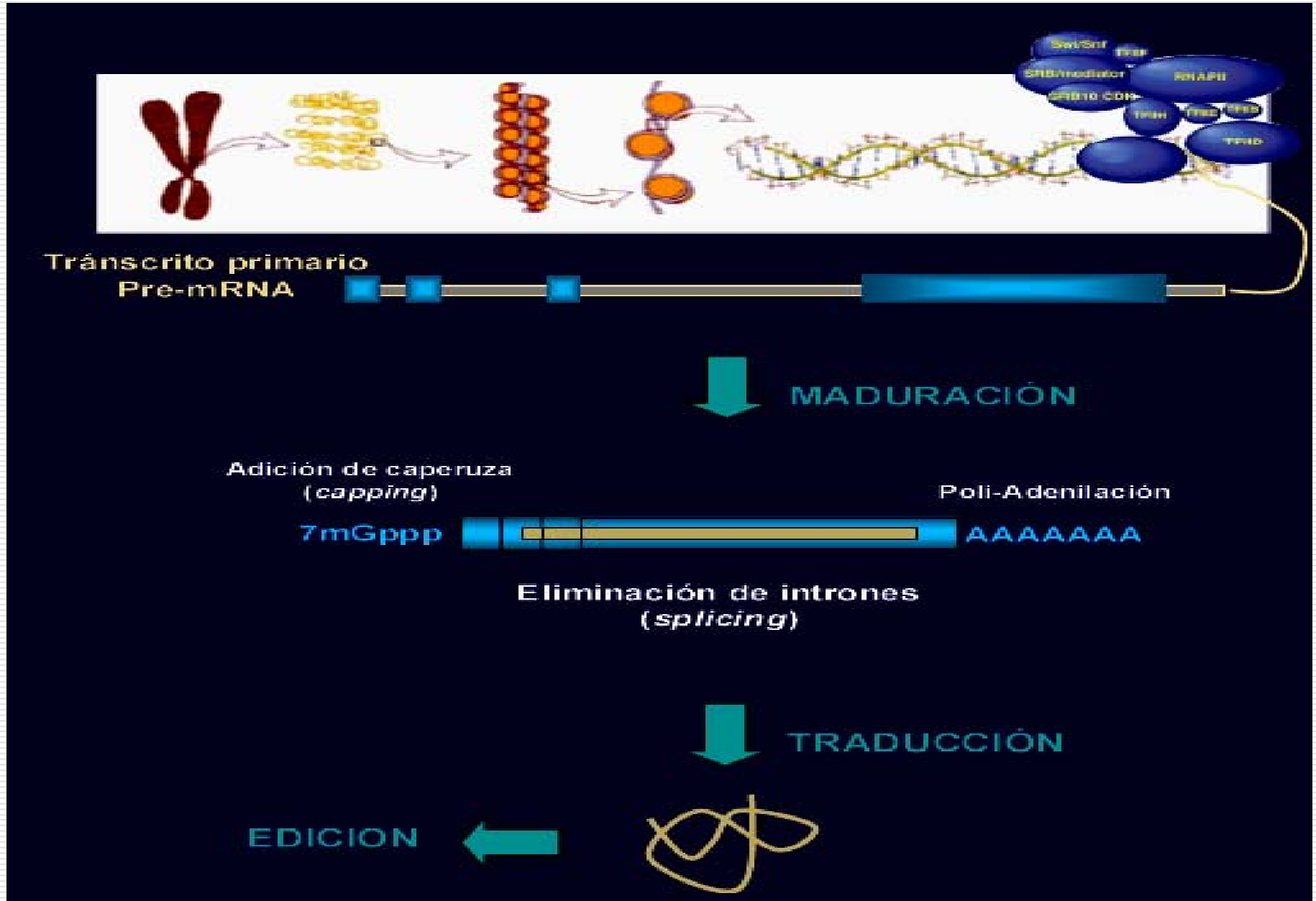
Coactivators

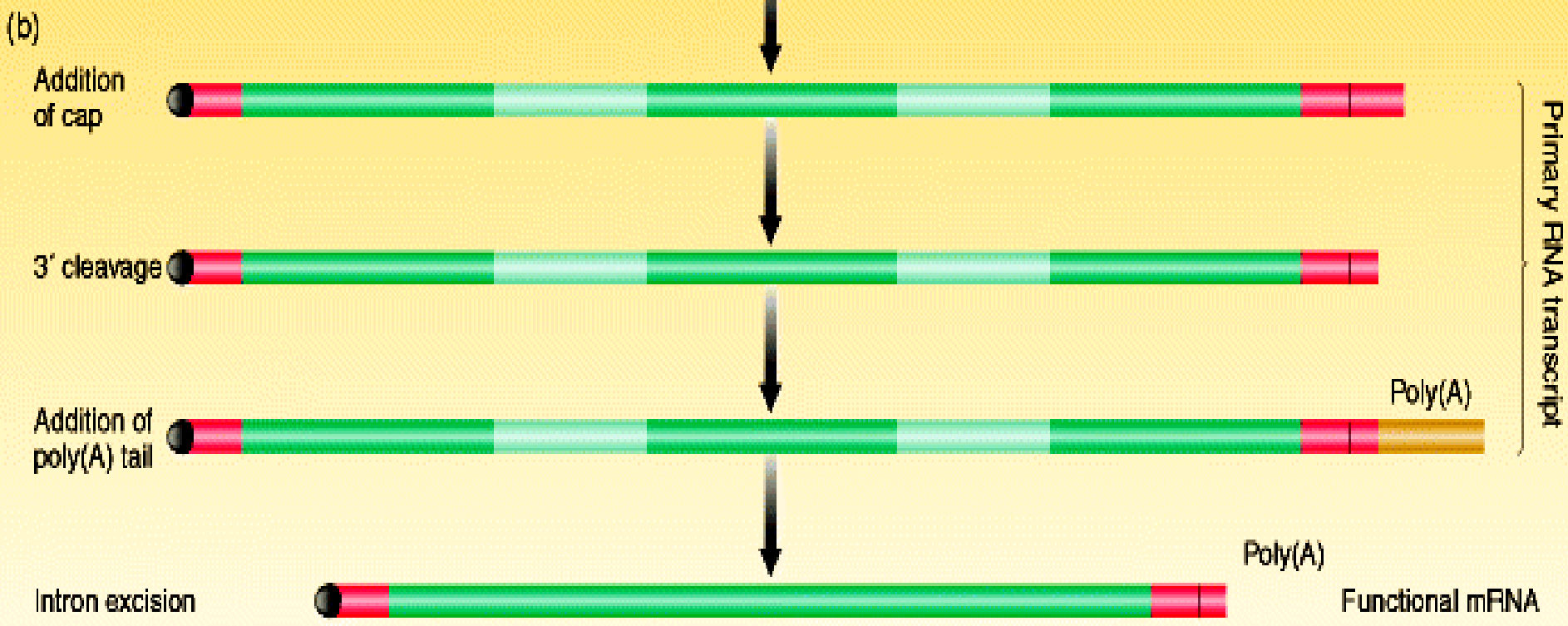
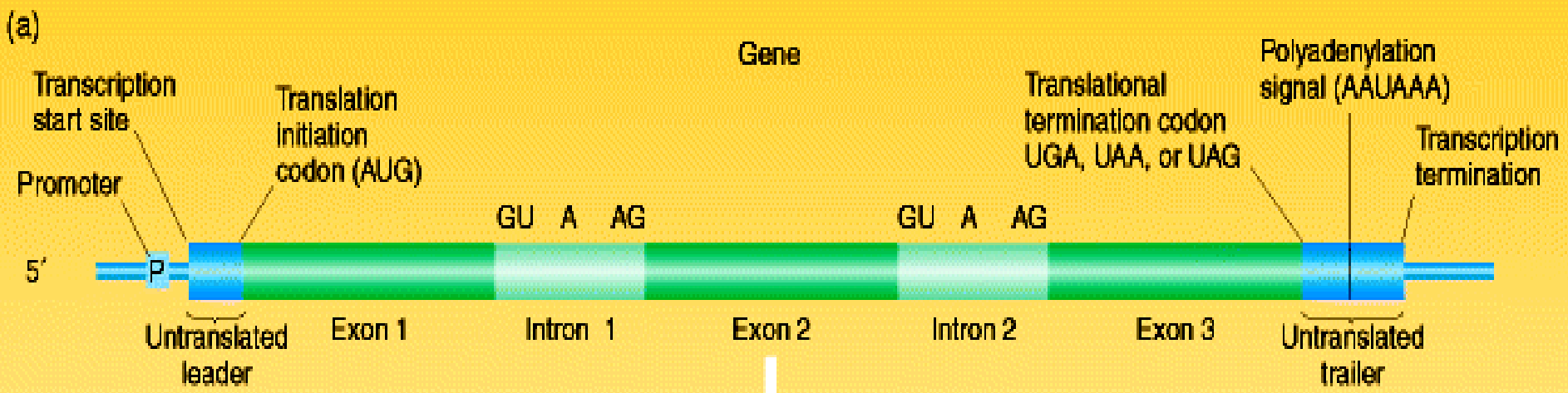
These "adapter" molecules integrate signals from activators and perhaps repressors.

Basal transcription factors

In response to injunctions from activators, these factors position RNA polymerase at the start of transcription and initiate the transcription process.

Organización Genómica y Flujo de Información Genética

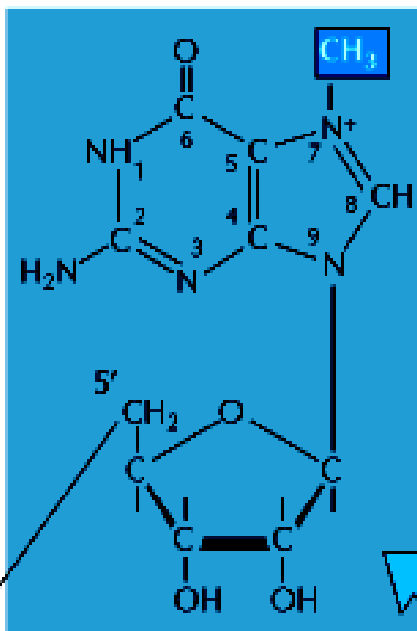




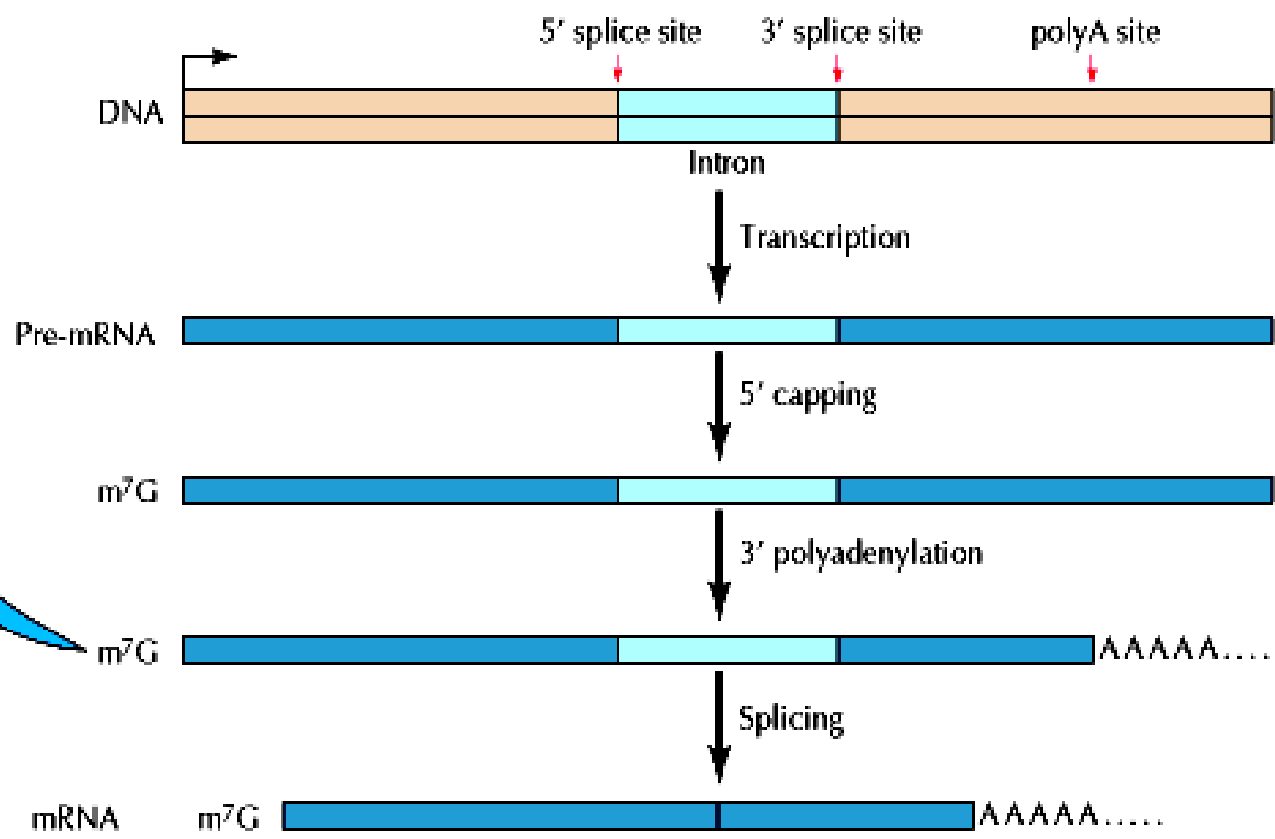
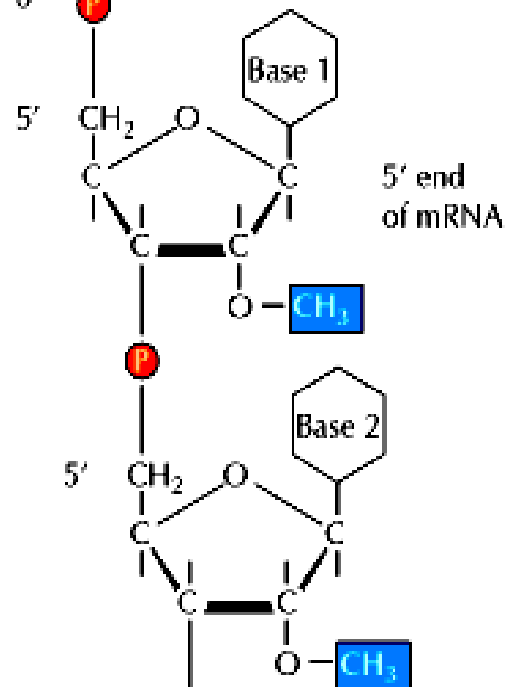
Procesamiento del precursor-mRNA

- Transcripción primaria de hnRNA (exones + intrones)
 - mRNA traducida a proteínas
 - **Modificaciones:**
 - CAP: (5' -m7G)
 - Splicing: empalme de exones
 - Poly (A) en extremo 3'
-

7-Methylguanosine



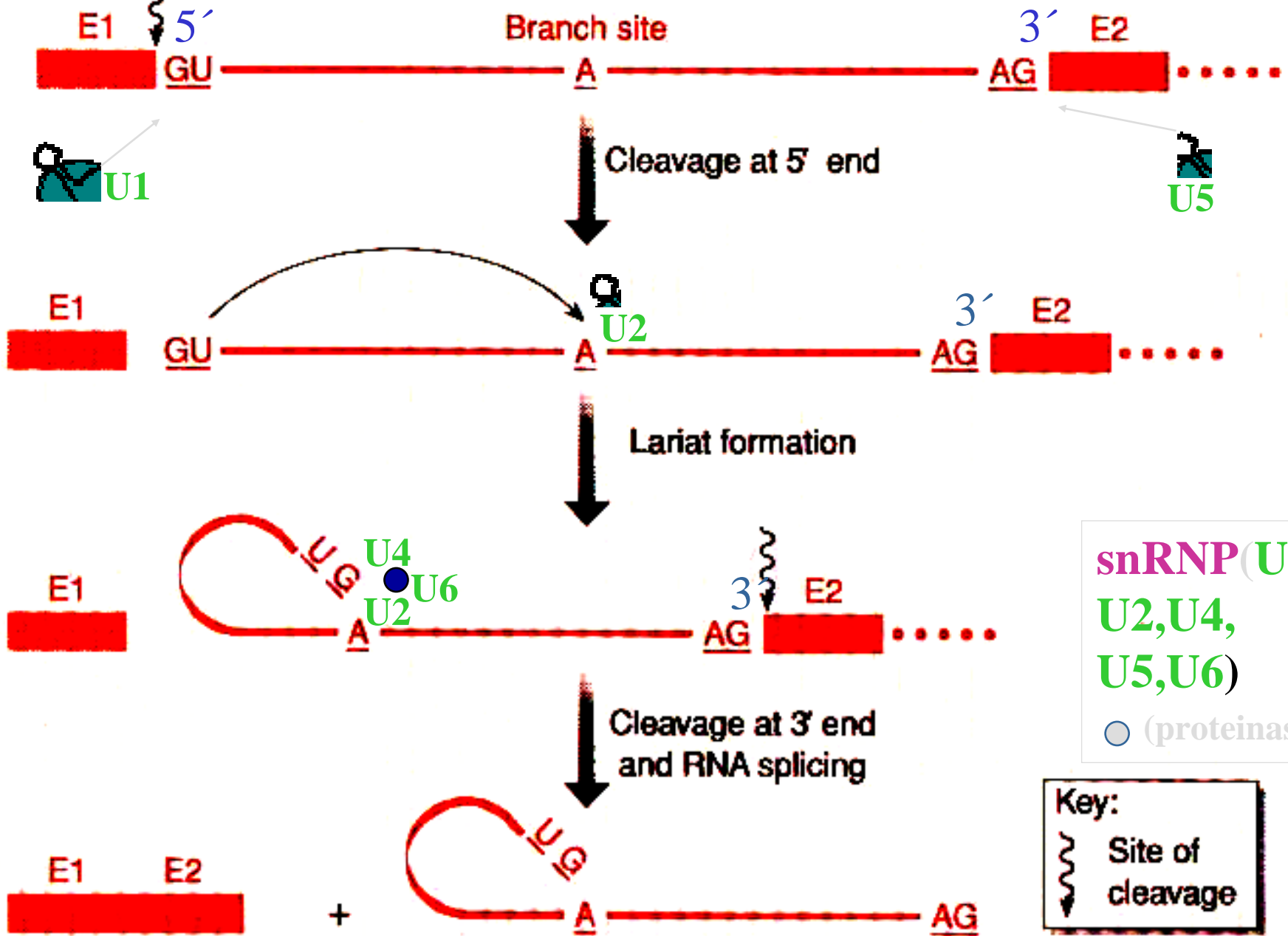
5'-to-5' linkage



Splicing (empalme)

- Genes eucariotes en forma de “mosaico”
 - Exón: secuencia codante
 - Intrón: secuencia interruptora, reguladora
 - Transcripción de unidad completa
(exón+intrón) = hnRNA ó transcripto primario
 - Eliminación de intrones dentro del núcleo
 - Spliceosome (empalmosoma) complejo de proteínas y RNAs (snRNP)
 - Transporte al citoplasma solo como **mRNA**
-

Mecanismo de Empalme (splicing)



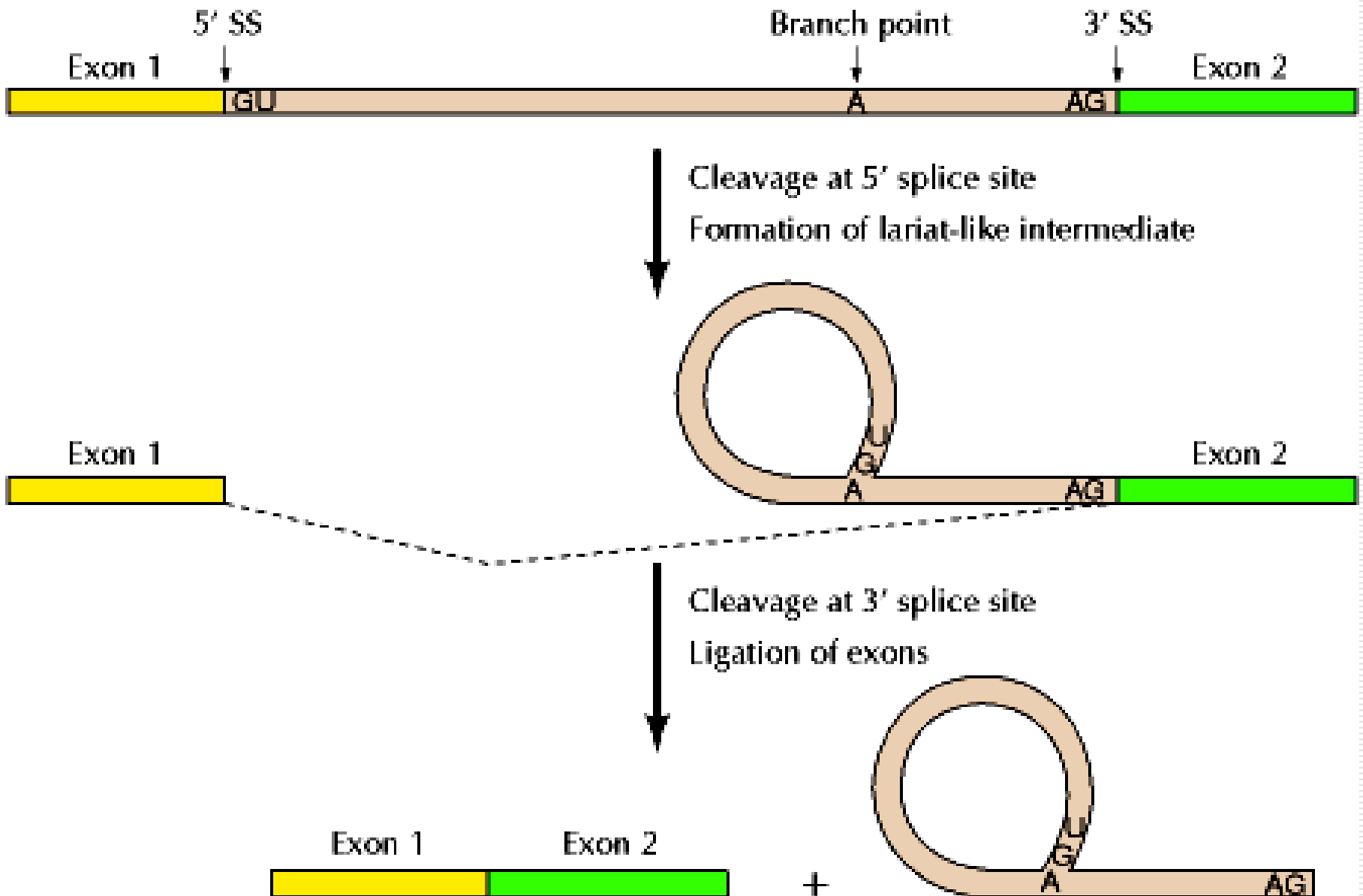
snRNP (U1, U2, U4, U5, U6)

○ (proteinas)

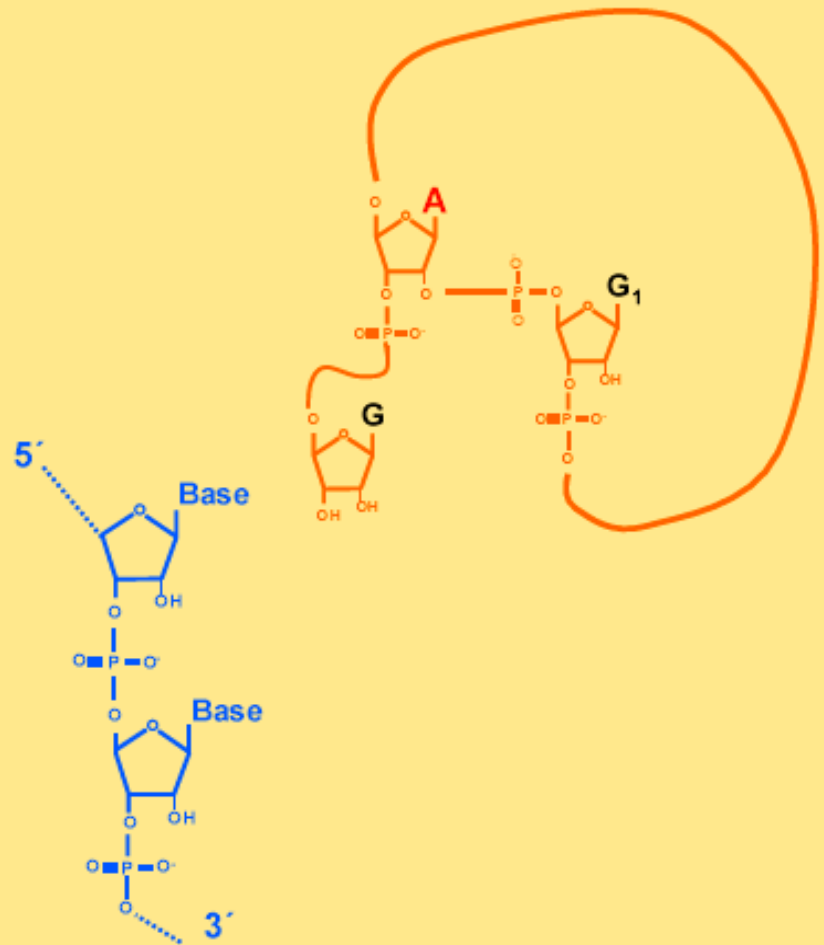
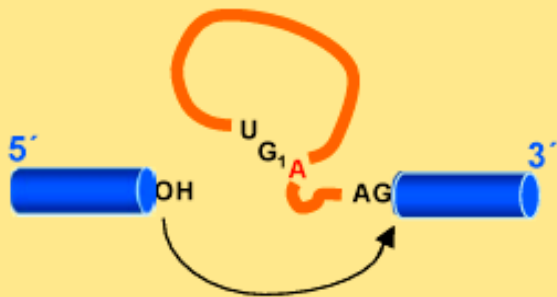
Key:

⤵ Site of cleavage

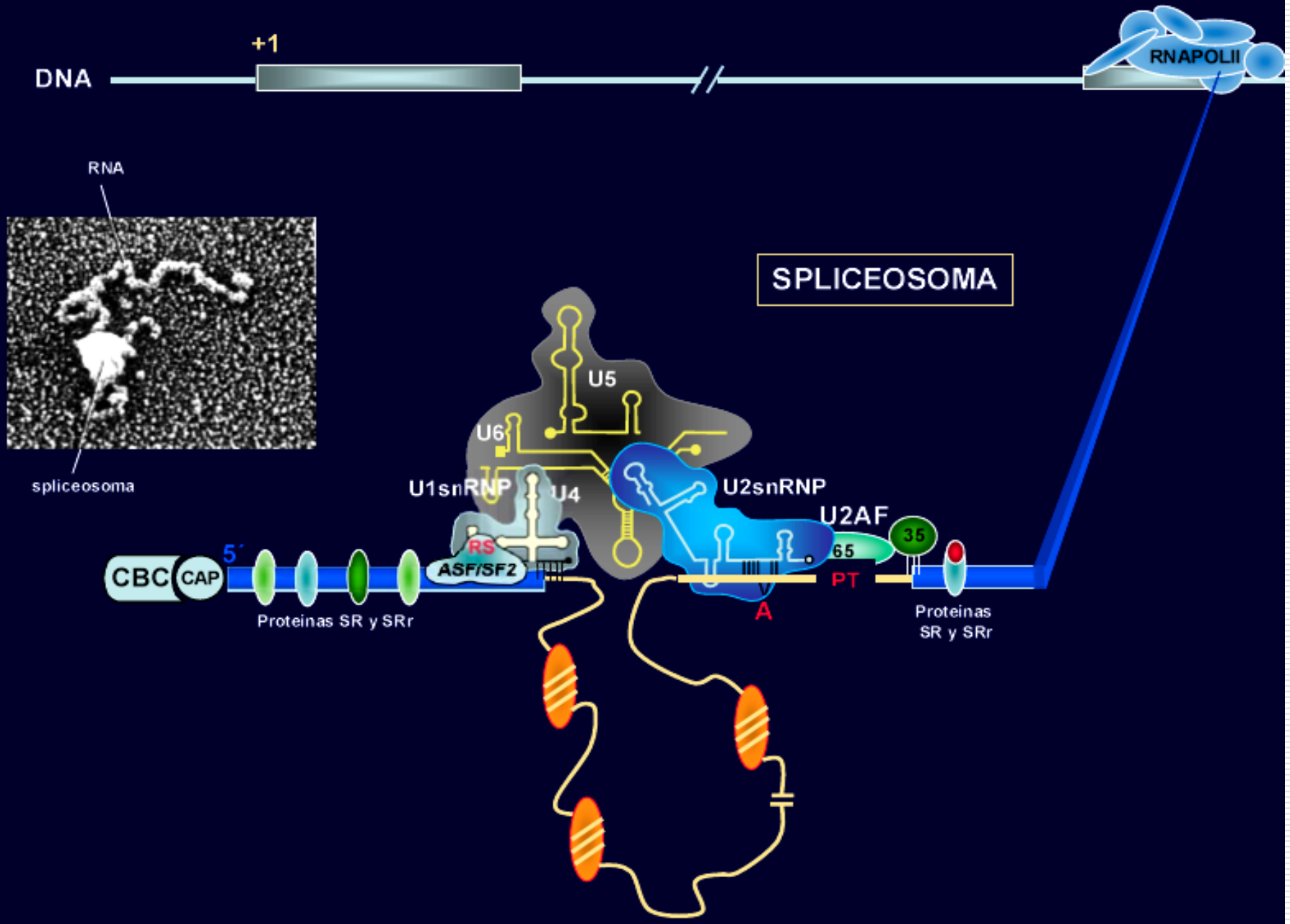
Splicing o procesamiento de corte y empalme



Los intrones se eliminan en forma de lazo



Mecánica del proceso

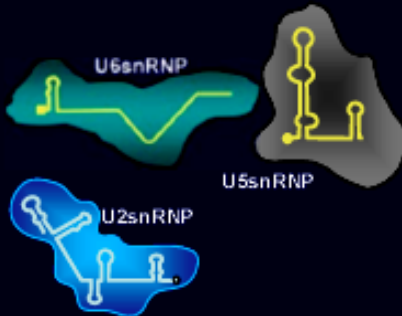


Consecuencias del proceso



+1

DNA

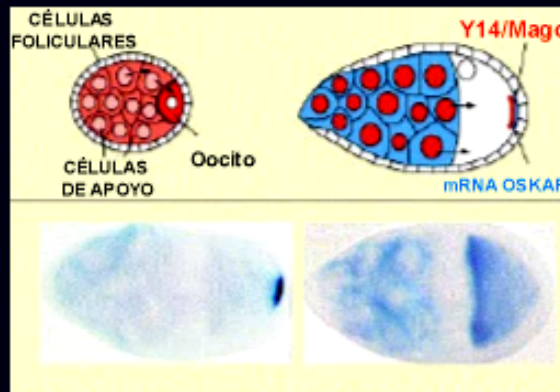
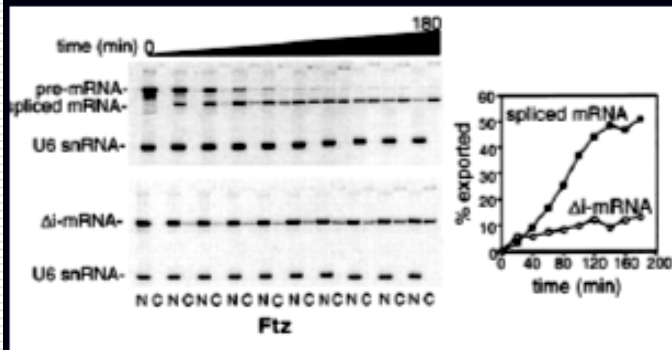


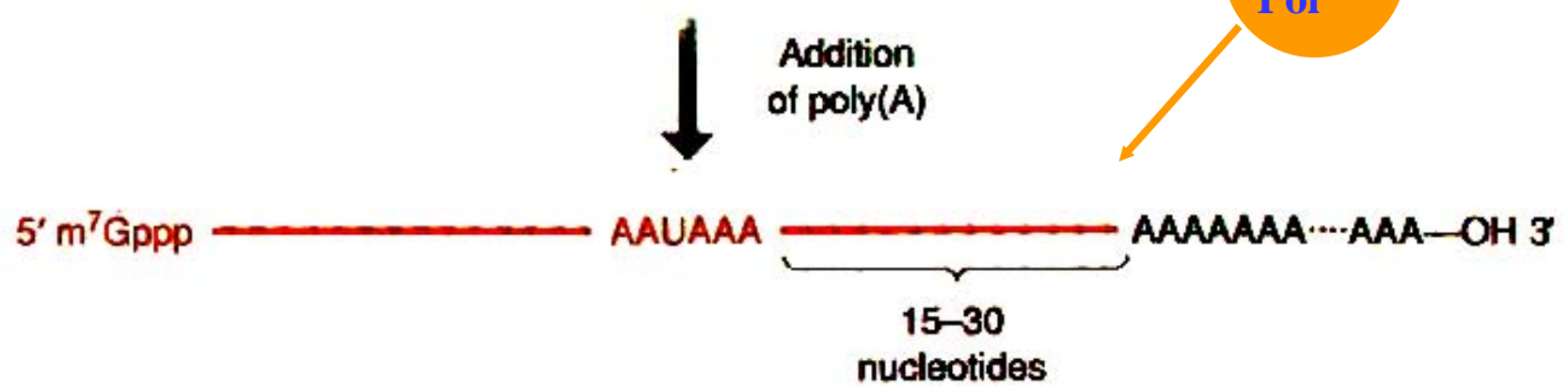
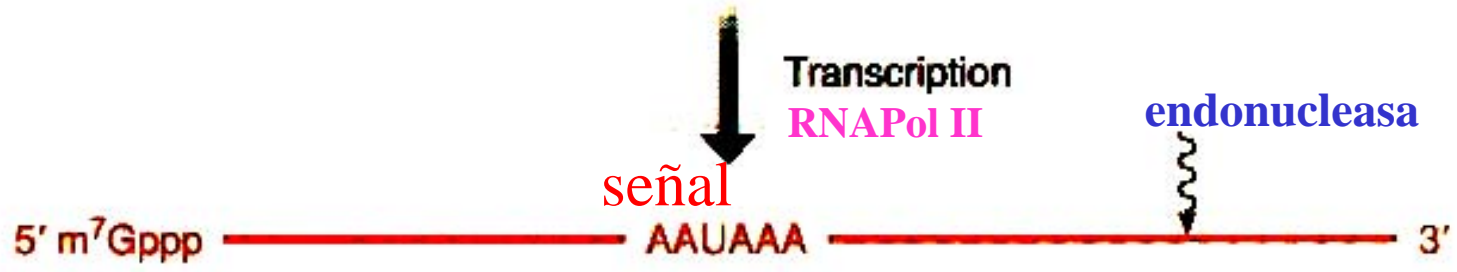
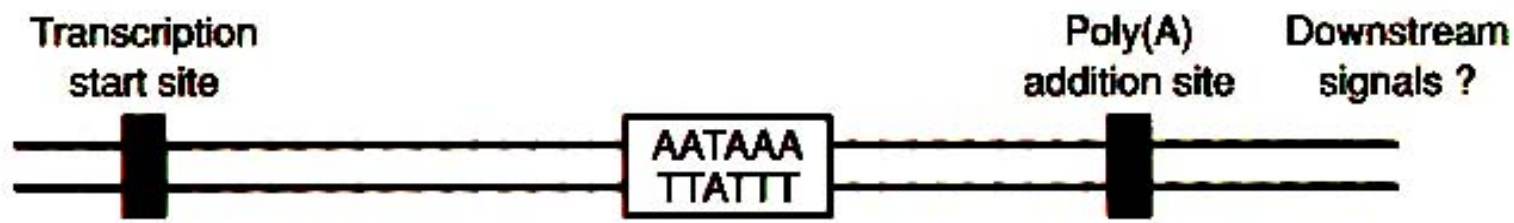
Exon-exon Junction Complex

Eficiencia de transporte

localización

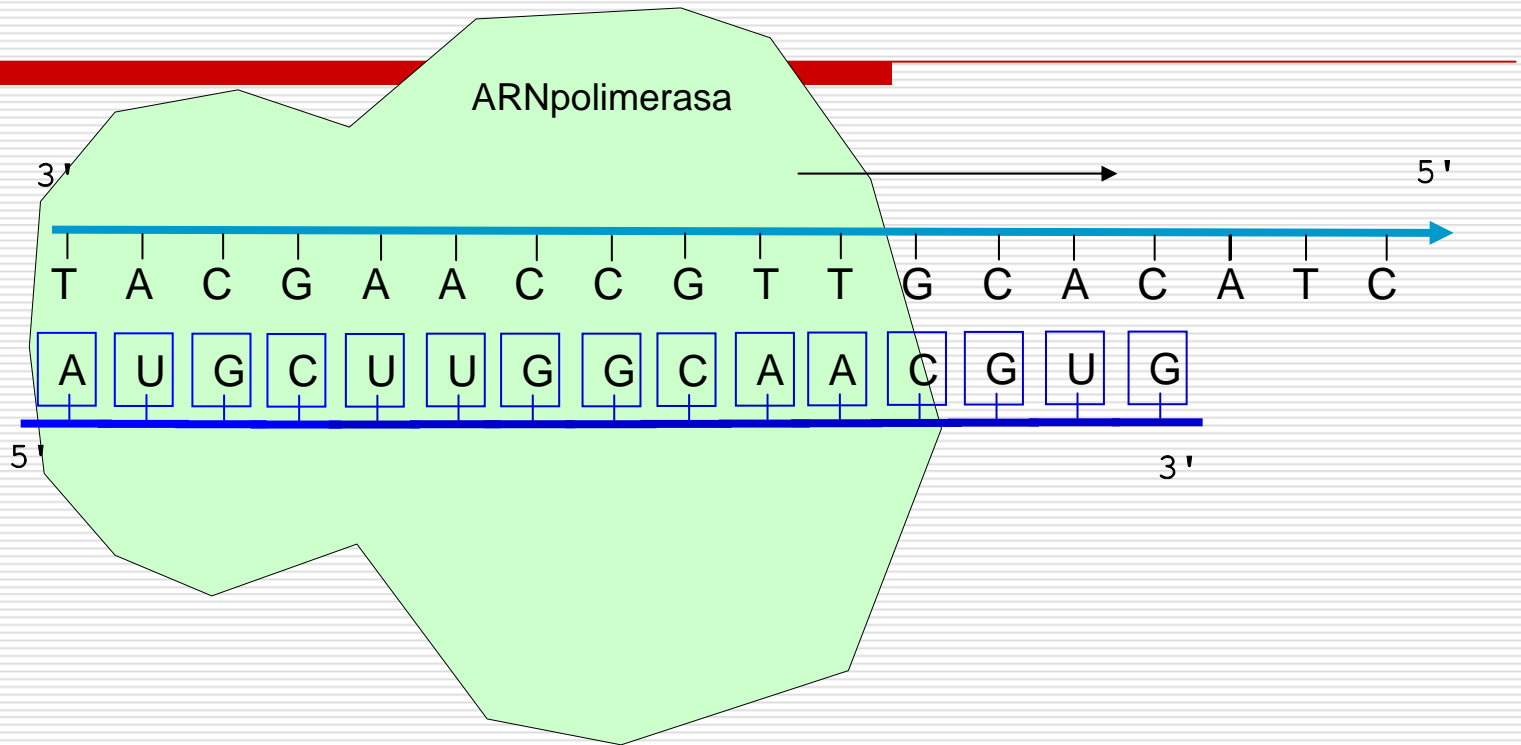
Viabilidad mutaciones Sin sentido





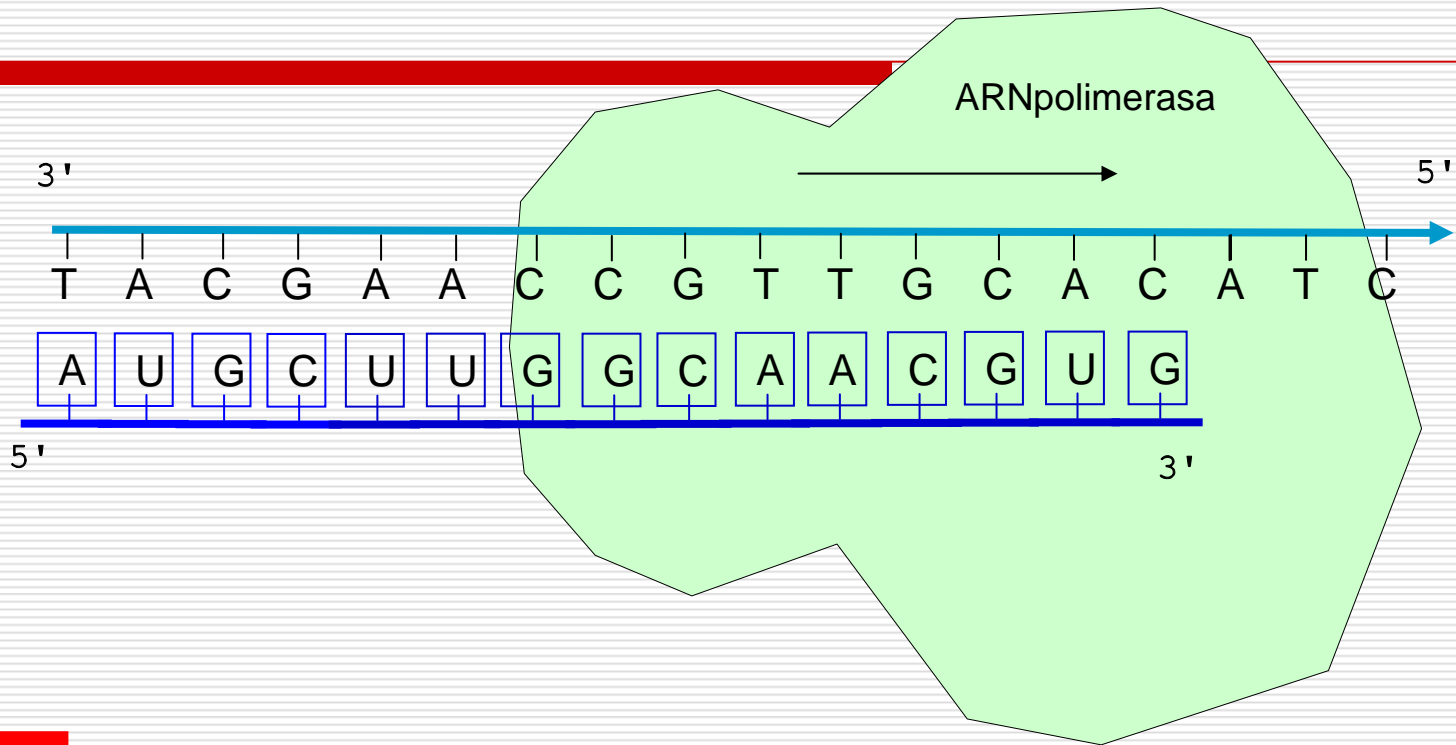
Transcripción:

1- Iniciación: Una ARN-polimerasa comienza la síntesis del precursor del ARN a partir de unas señales de iniciación "secuencias de consenso" que se encuentran en el ADN.



Transcripción:

2. **Alargamiento:** La síntesis de la cadena continúa en dirección 5'→3'. Después de 30 nucleótidos se le añade al ARN una **cabeza** (caperuza o líder) de metil-GTP en el extremo 5' con función protectora.

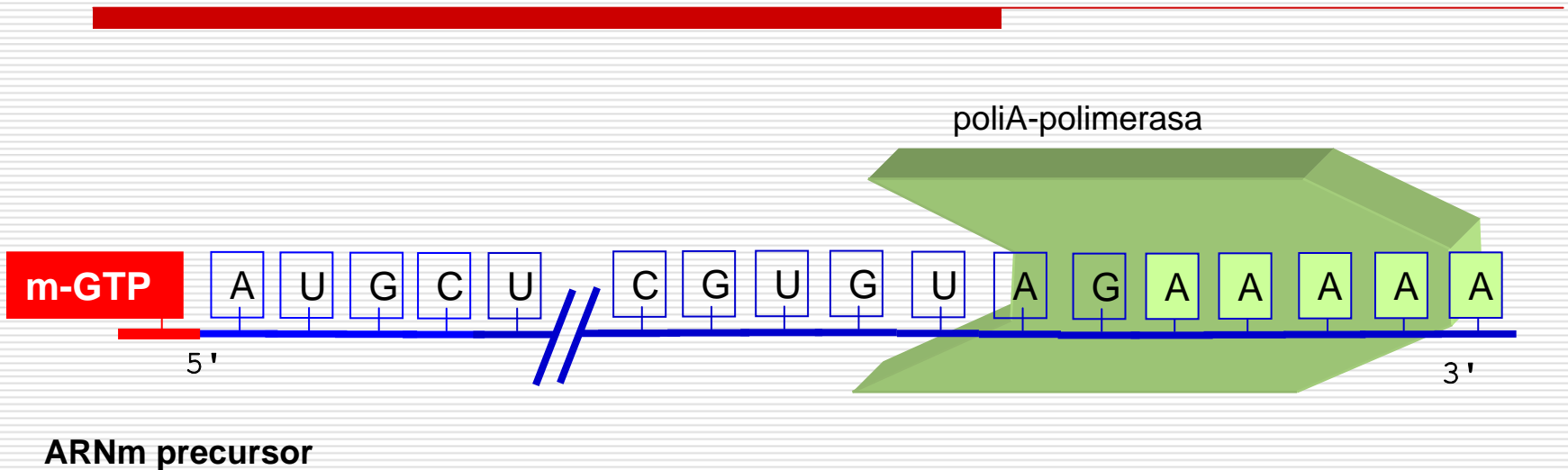


m-GTP

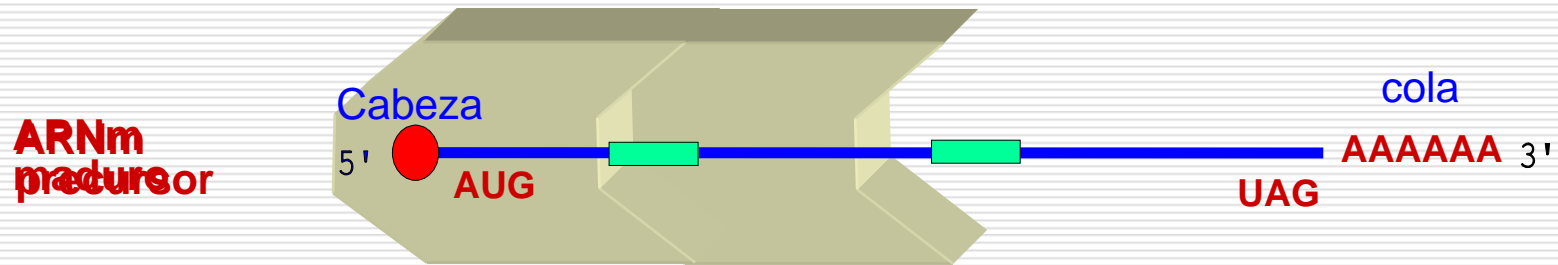


Transcripción:

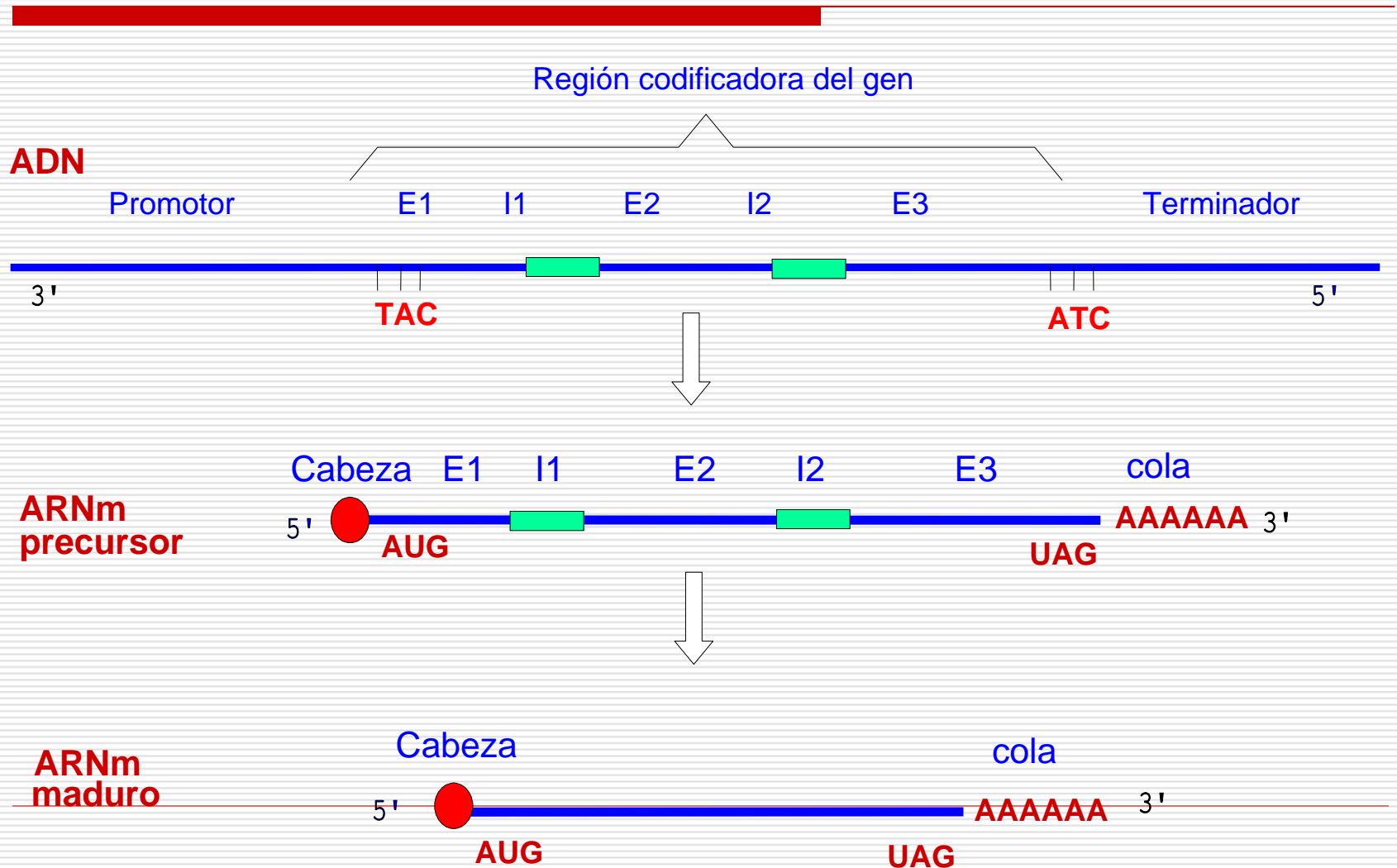
3- Finalización: Una vez que la enzima (ARN polimerasa) llega a la región terminadora del gen finaliza la síntesis del ARN. Entonces, una poliA-polimerasa añade una serie de nucleótidos con adenina, la **cola poliA**, y el ARN, llamado ahora **ARNm precursor**, se libera.

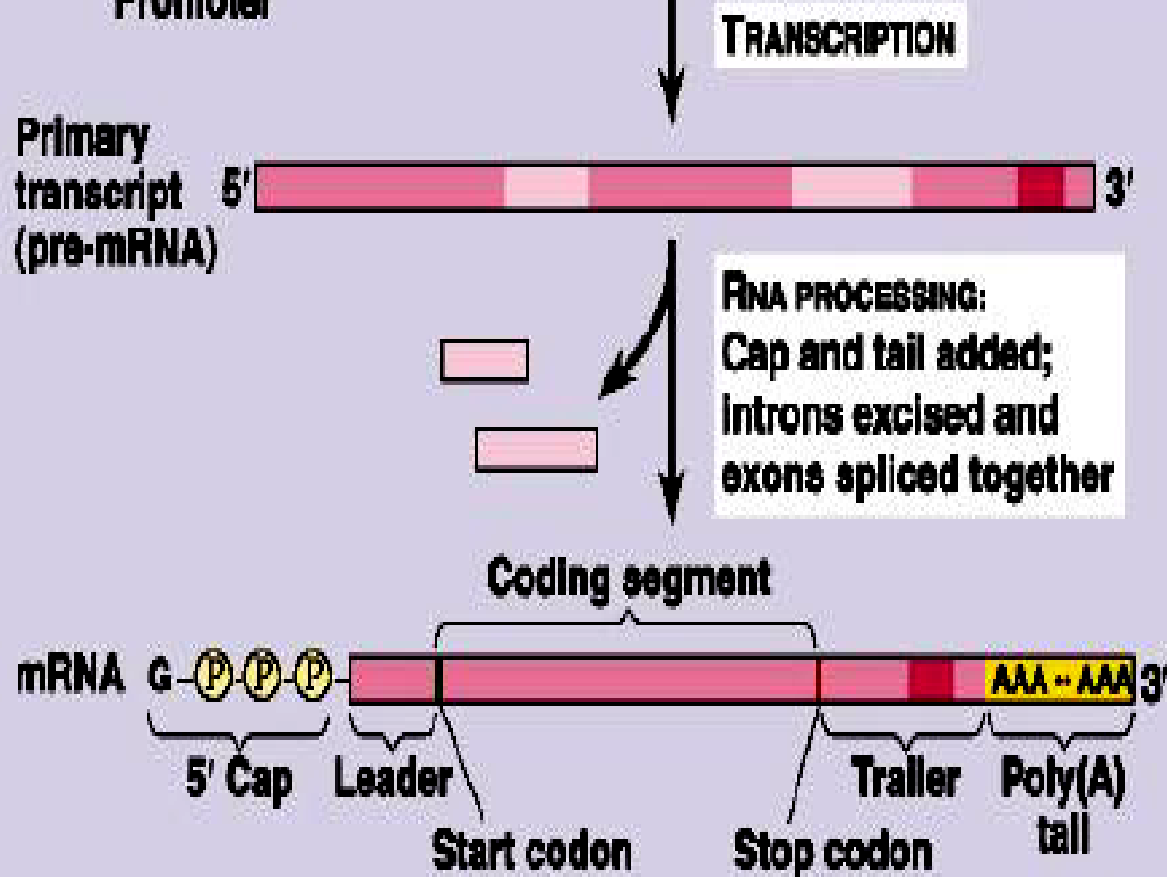
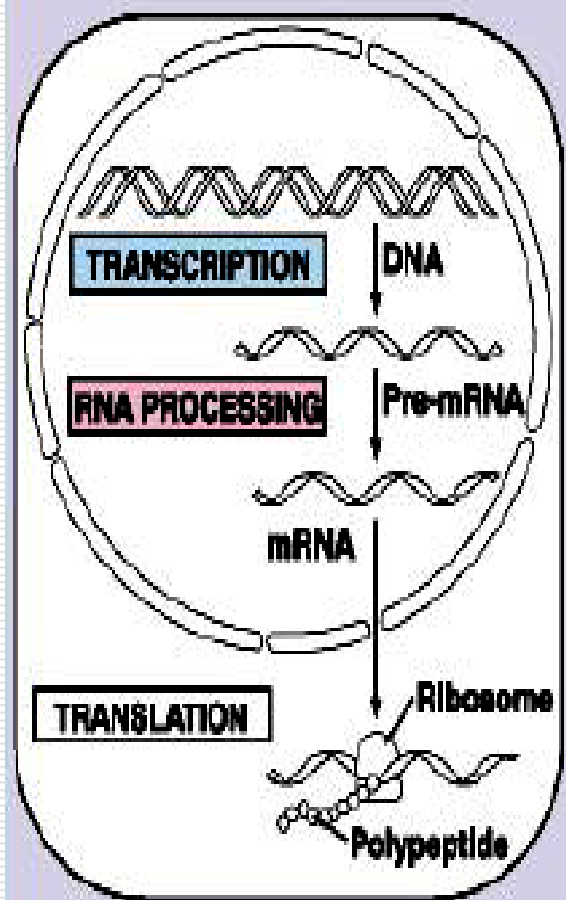
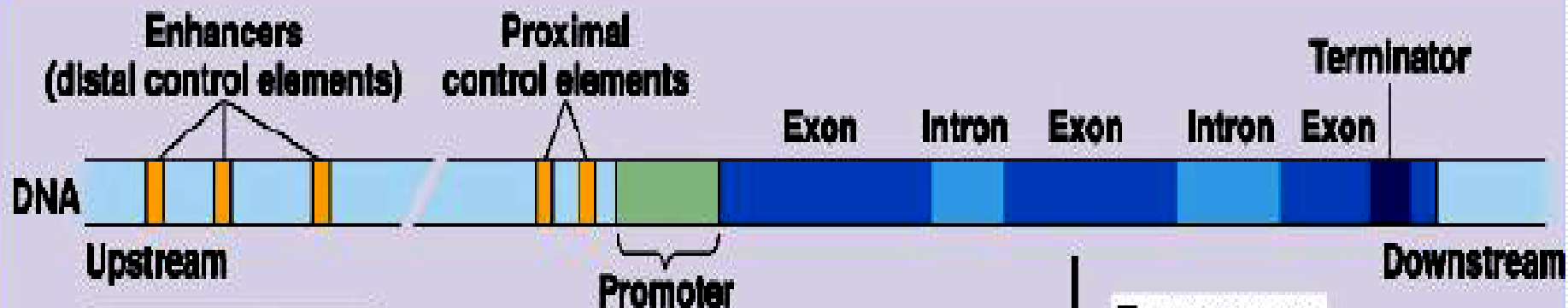


4. Maduración (cont.): El ARNm precursor contiene tanto exones como intrones. Se trata, por lo tanto, de un ARNm no apto para que la información que contiene sea traducida y se sintetice la correspondiente molécula proteica. En el proceso de maduración un sistema enzimático reconoce, corta y retira los intrones y las ARN-ligasas unen los exones, formándose el **ARNm maduro**.

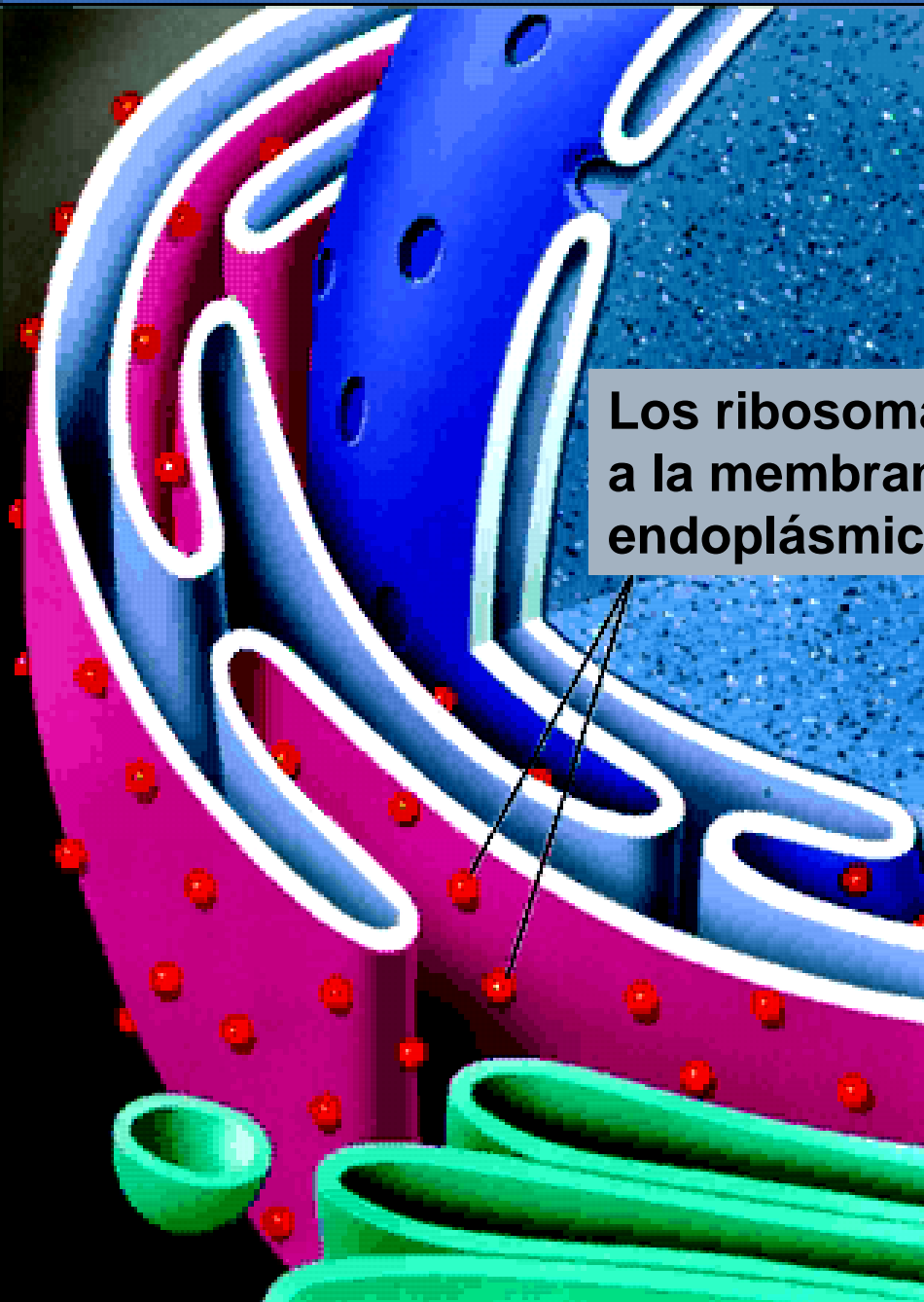


Maduración del ARNm (Visión de conjunto).





Membrane-bound

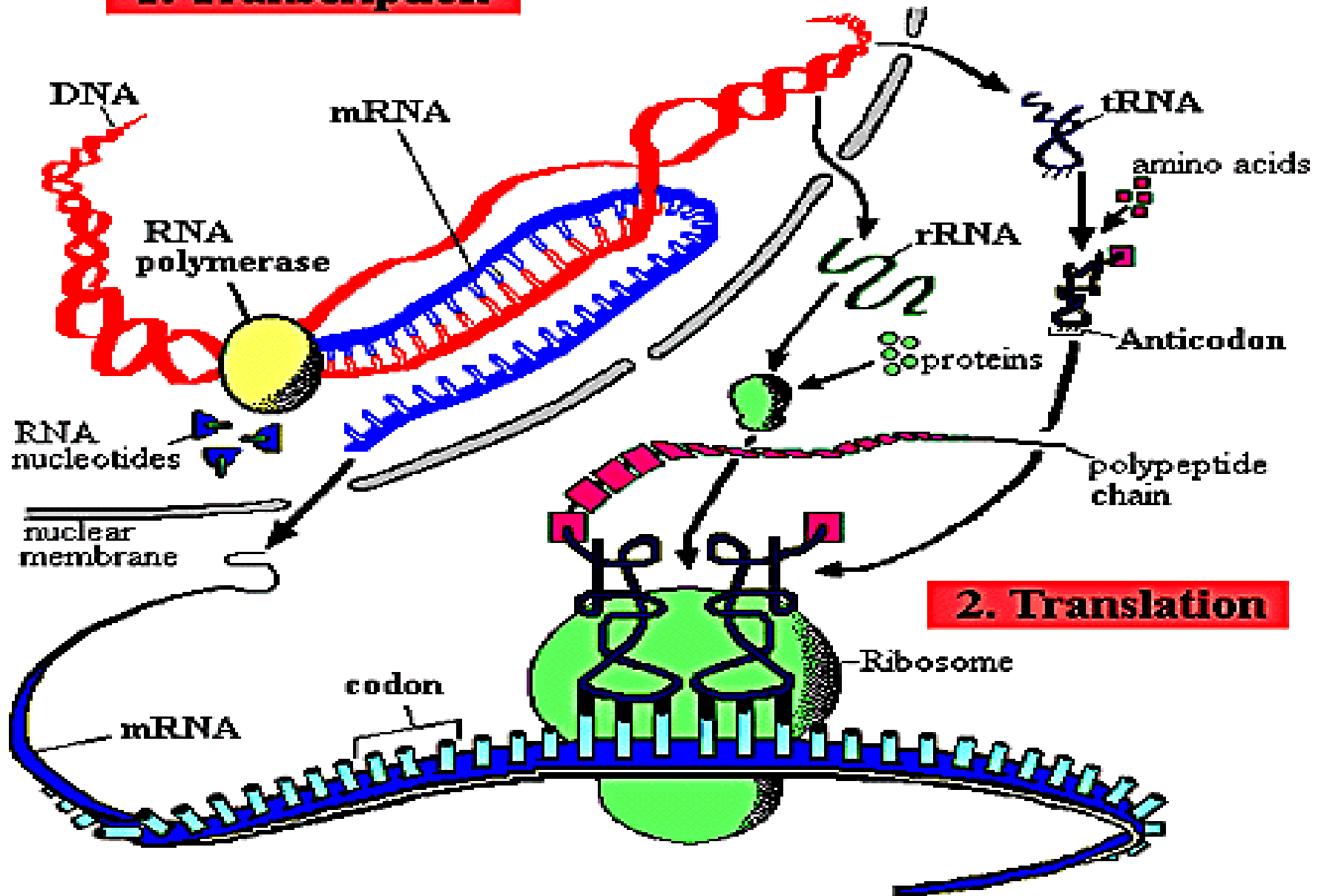


La replicación o duplicación
y la transcripción ocurren en
el núcleo

Los ribosomas están adosados
a la membrana del retículo
endoplásmico rugoso

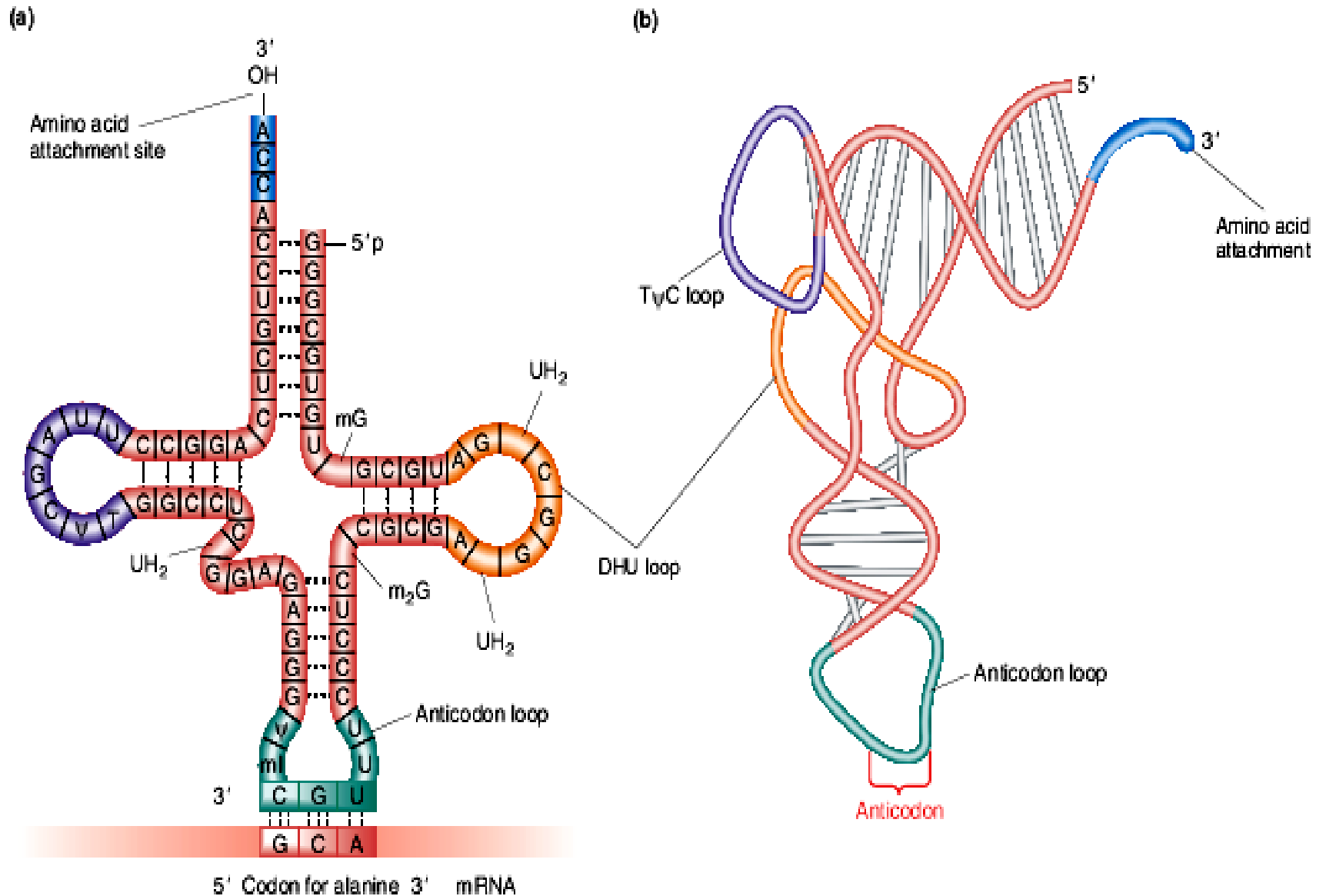
La traducción ocurre
en el citoplasma

1. Transcription

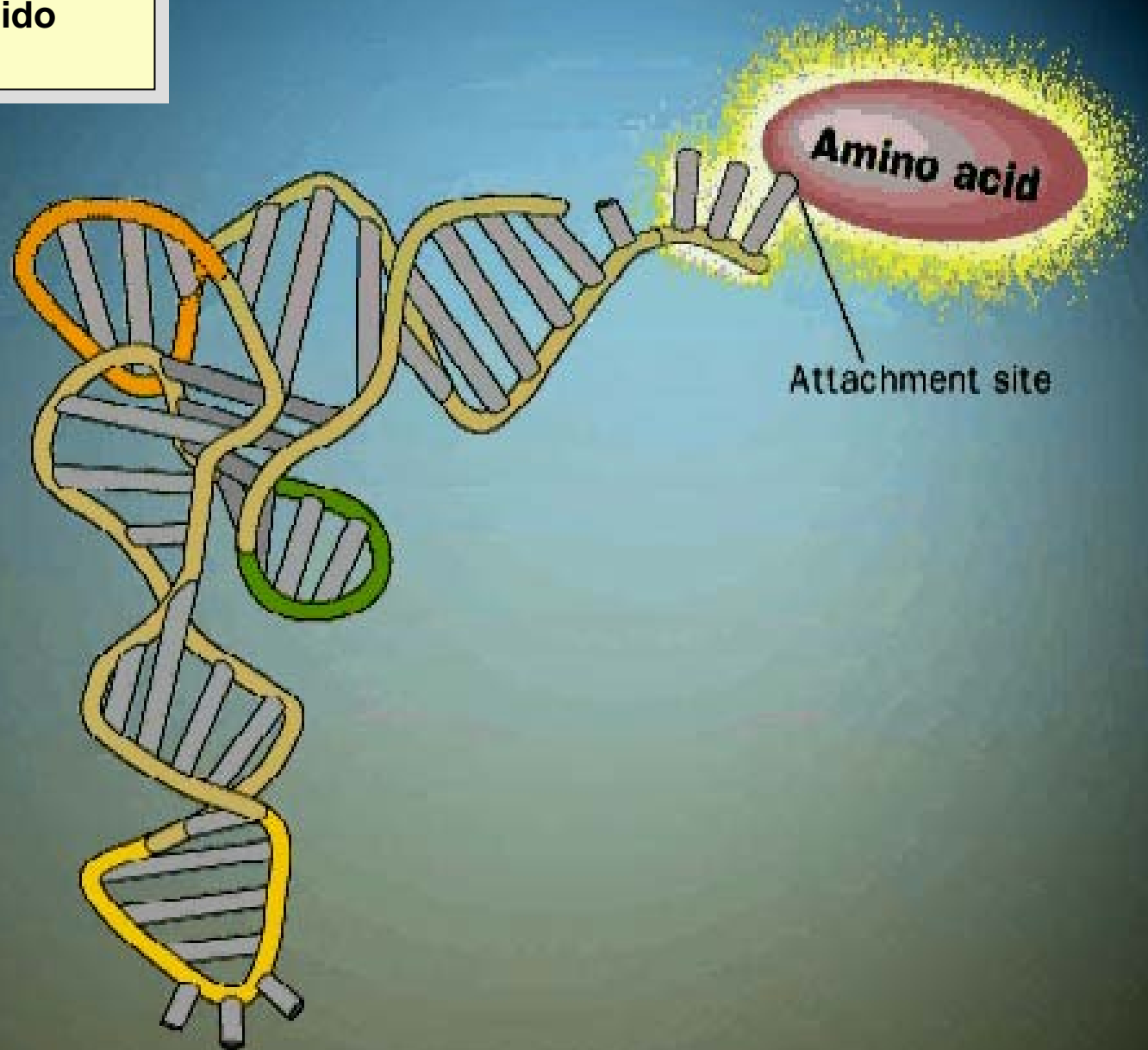


Protein synthesis

ARN de transferencia

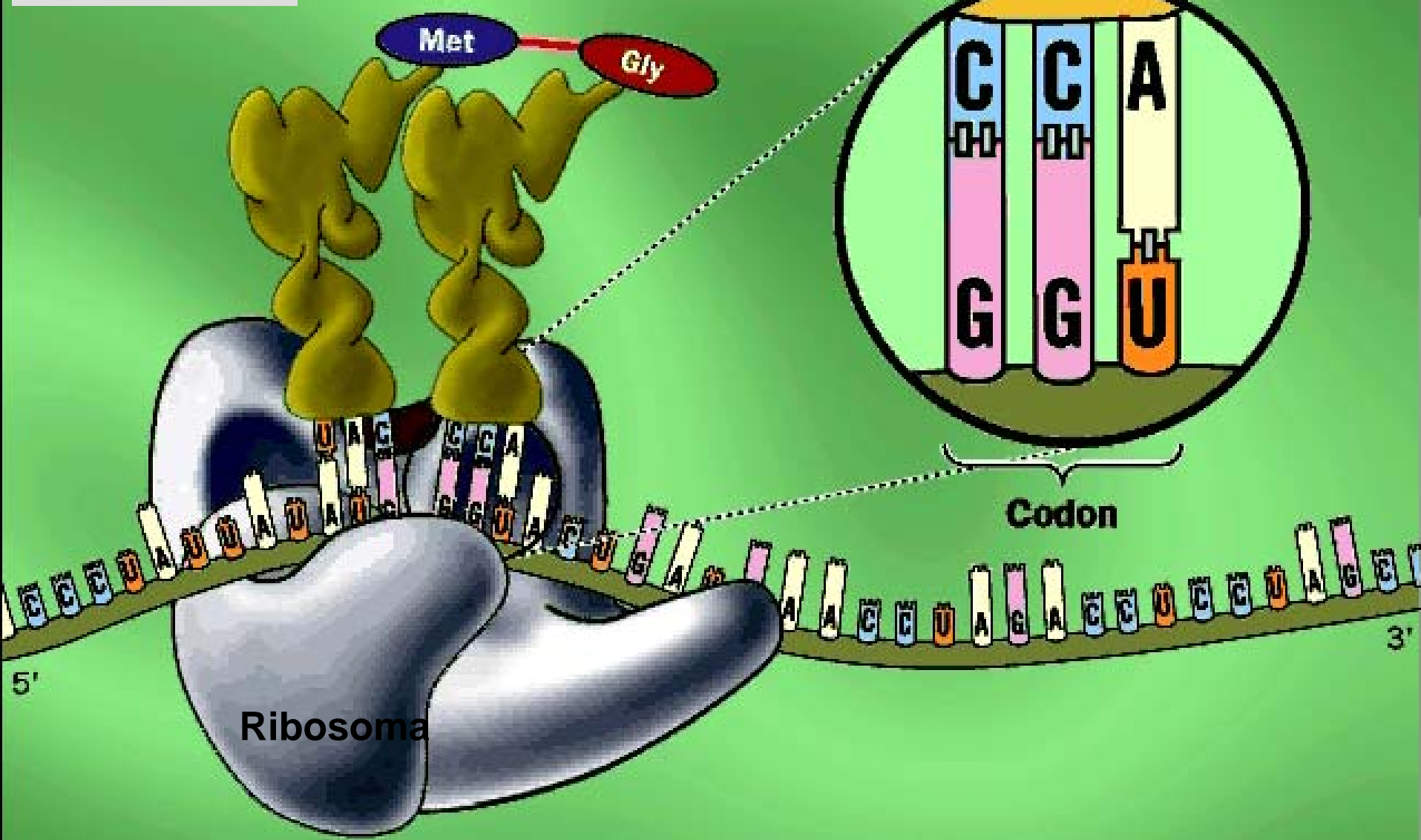


**ARN de transferencia activado:
cargado con el aminoácido
correspondiente**



ANTICODON

TRADUCCIÓN
ARN --- Proteína

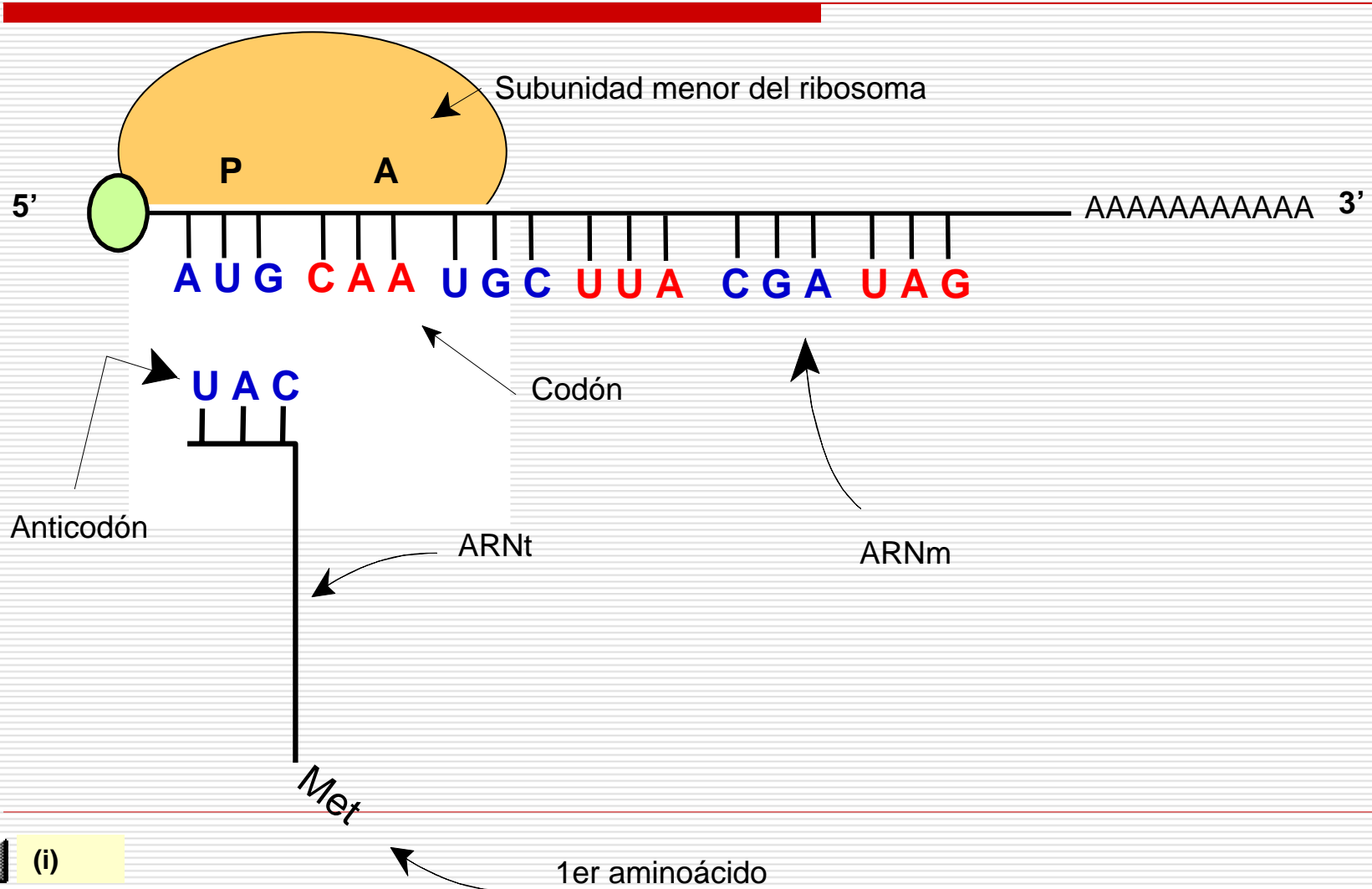


CODIGO GENETICO ARNm

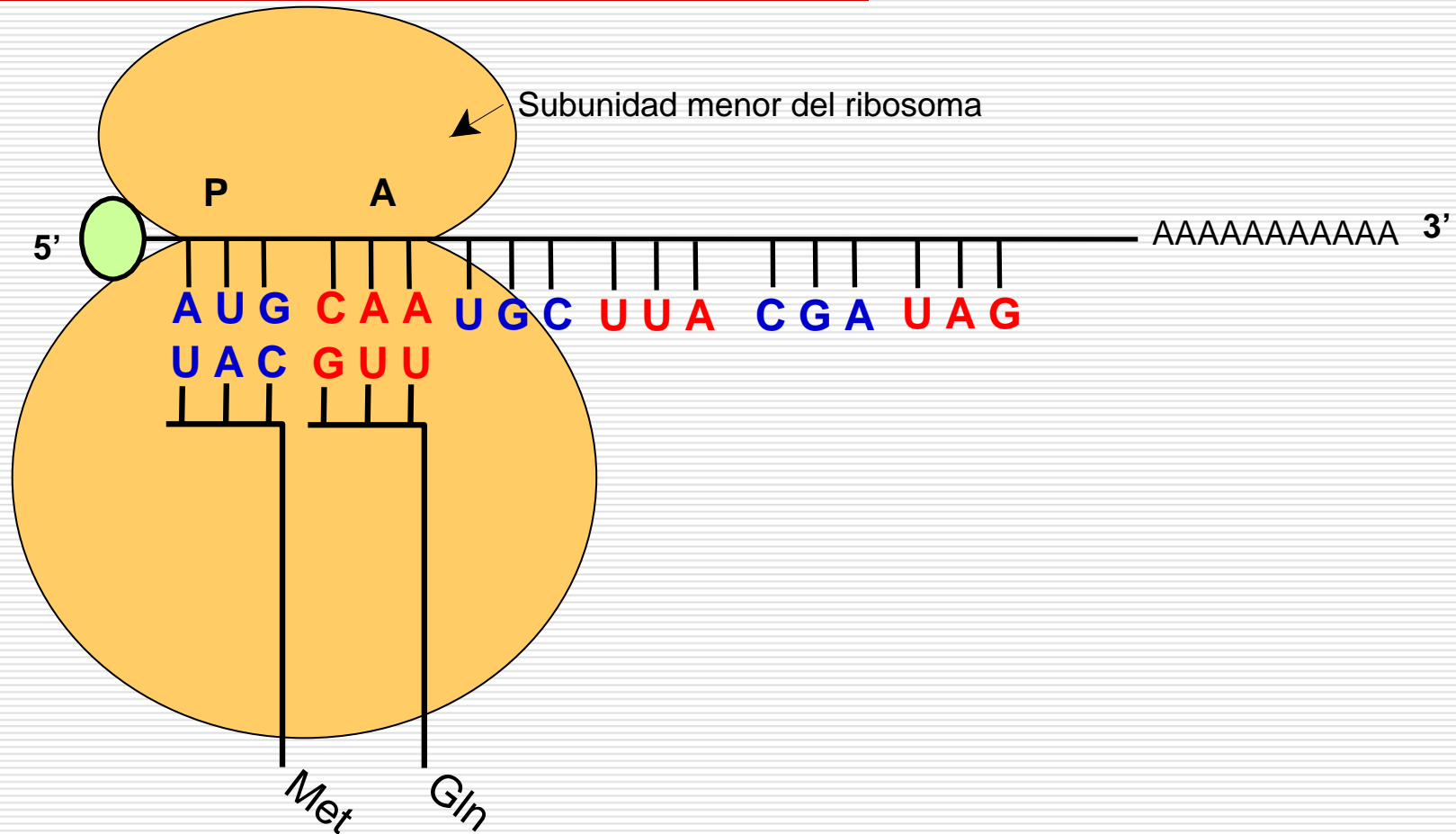
		Second base								
		U	C	A	G					
First base	U	UU	Phe	UCU		UAU	Tyr	UGU	Cys	U
		UC		UCC	Ser	UAC		UGC		C
		UUA	Leu	UCA		UAA Stop		UGA Stop		A
		UUG		UCG		UAG Stop		UGG	Trp	G
	C	CUU		CCU		CAU	His	CGU		U
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC		CGC	Arg	C
		CUA		CCA		CAA	Gln	CGA		A
		CUG		CCG		CAG		CGG		G
	A	AUU		ACU		AAU	Asn	AGU	Ser	U
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC		AGC		C
		AUA		ACA		AAA	Lys	AGA	Arg	A
		AUG Met / Start		ACG		AAG		AGG		G
	G	GUU		GCU		GAU	Asp	GGU		U
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC		GGC	Gly	C
		GUA		GCA		GAA	Glu	GGA		A
		GUG		GCG		GAG		GGG		G

Third base

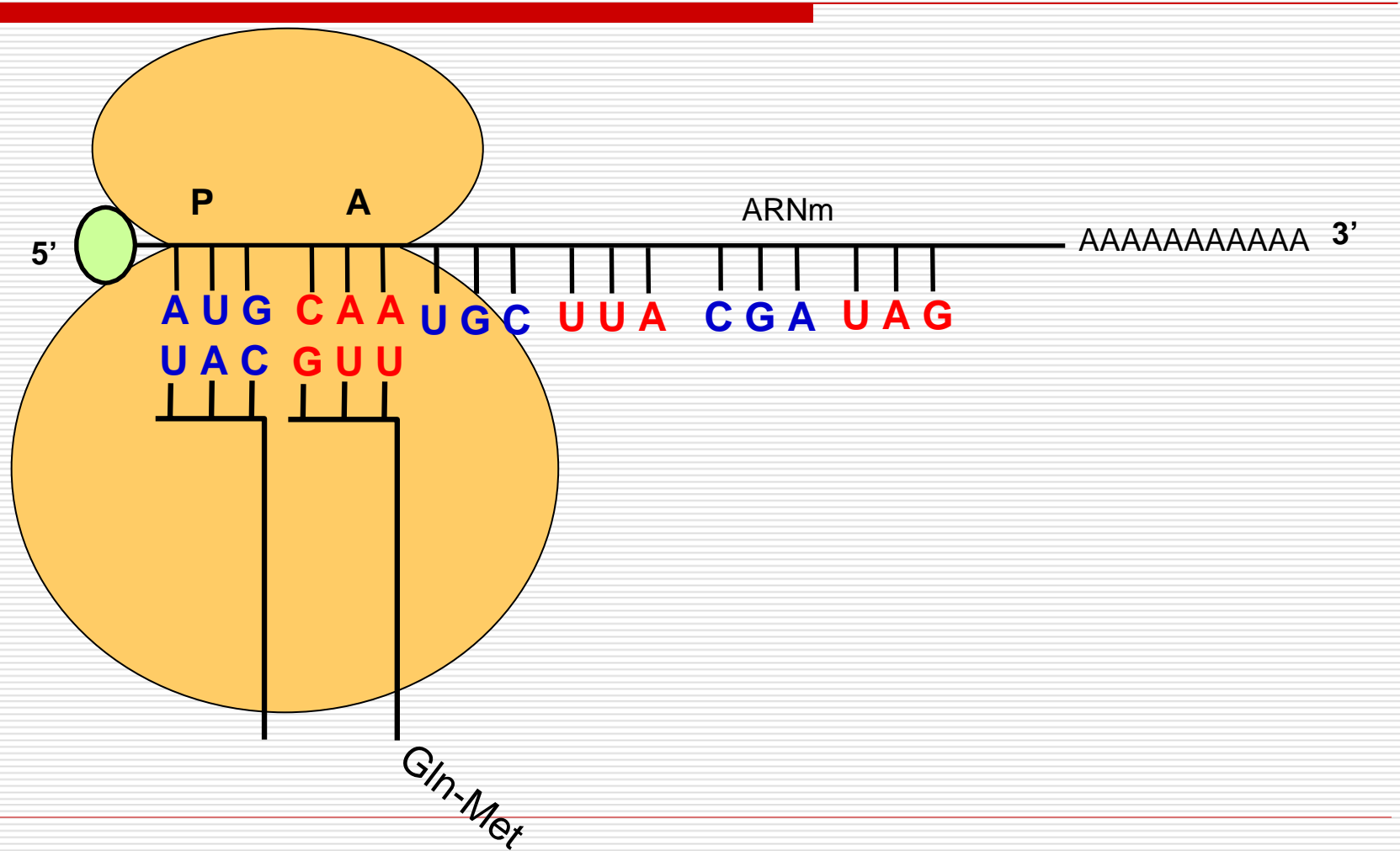
Iniciación: La subunidad pequeña del ribosoma se une a la región líder del ARNm y el ARNm se desplaza hasta llegar al codón AUG, que codifica el principio de la proteína. Se une entonces el complejo formado por el ARNt-metionina (Met). La unión se produce entre el codón del ARNm y el anticodón del ARNt que transporta la metionina (Met).



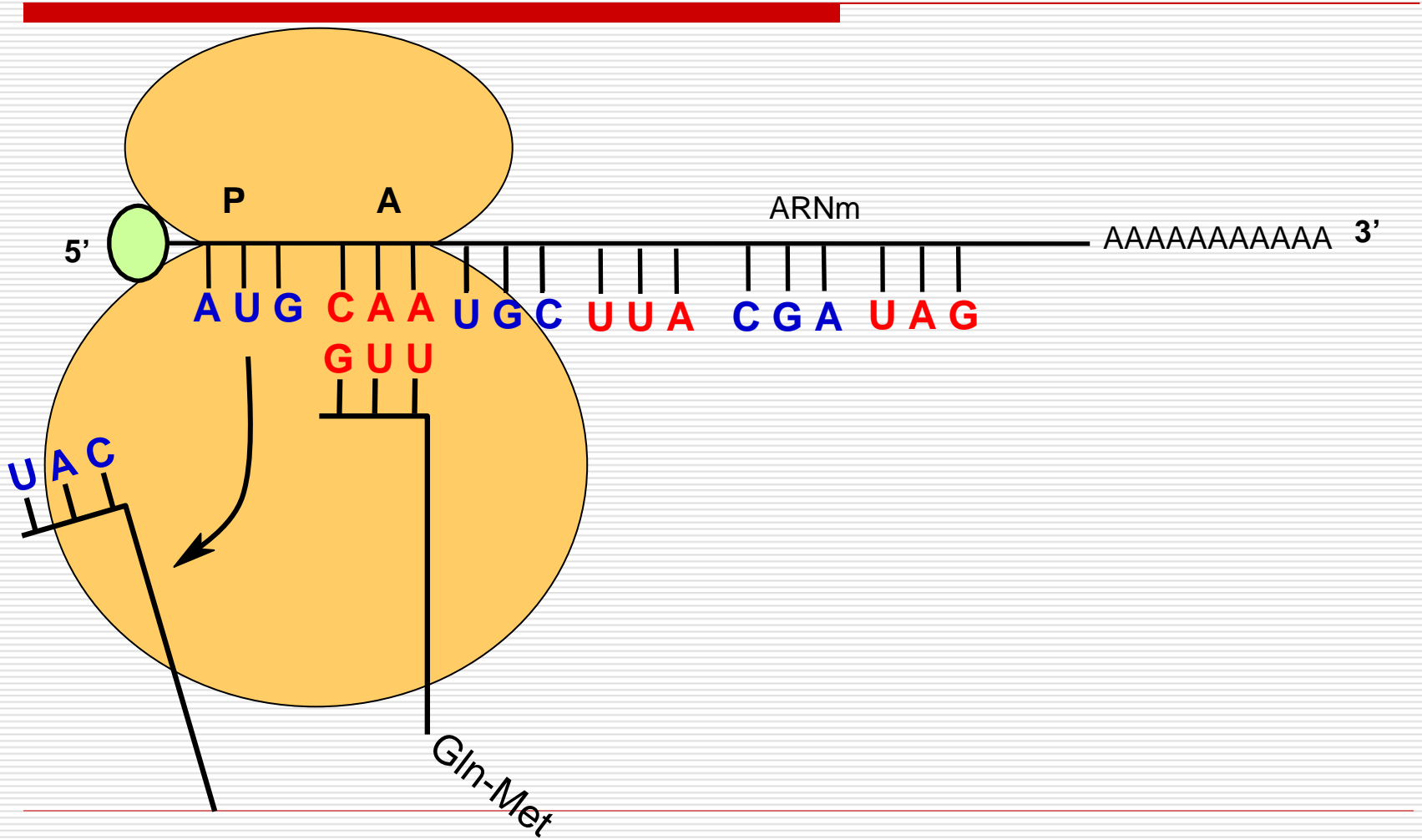
Elongación I: A continuación se une la subunidad mayor a la menor completándose el ribosoma. El complejo ARNt-aminoácido₂, la glutamima (Gln) [ARNt-Gln] se sitúa enfrente del codón correspondiente (CAA). La región del ribosoma a la que se une el complejo ARNt-Gln se le llama región aminoacil (A).



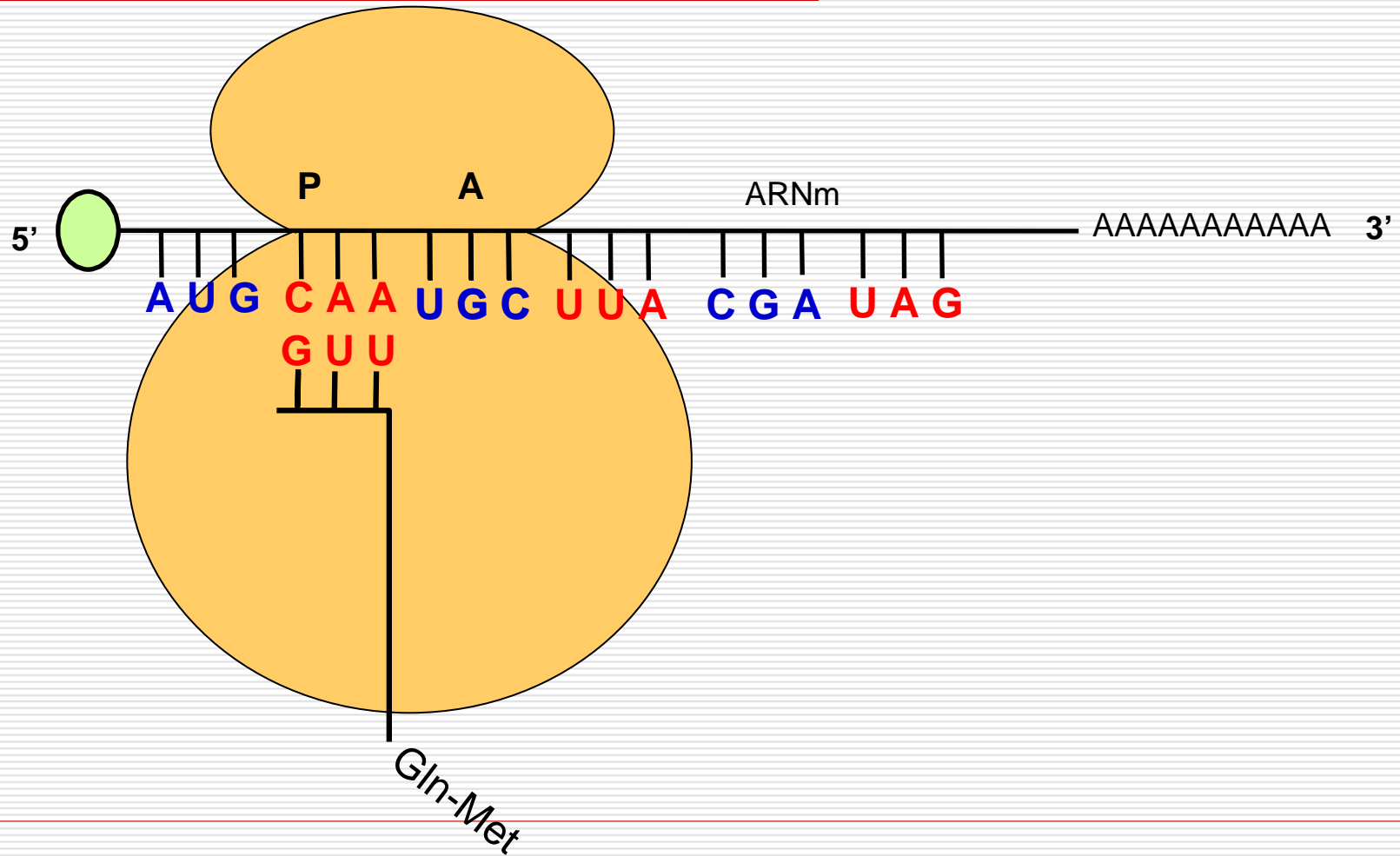
Elongación II: Se forma el enlace peptídico entre el grupo carboxilo de la metionina (Met) y el grupo amino del segundo aminoácido, la glutamina (Gln).



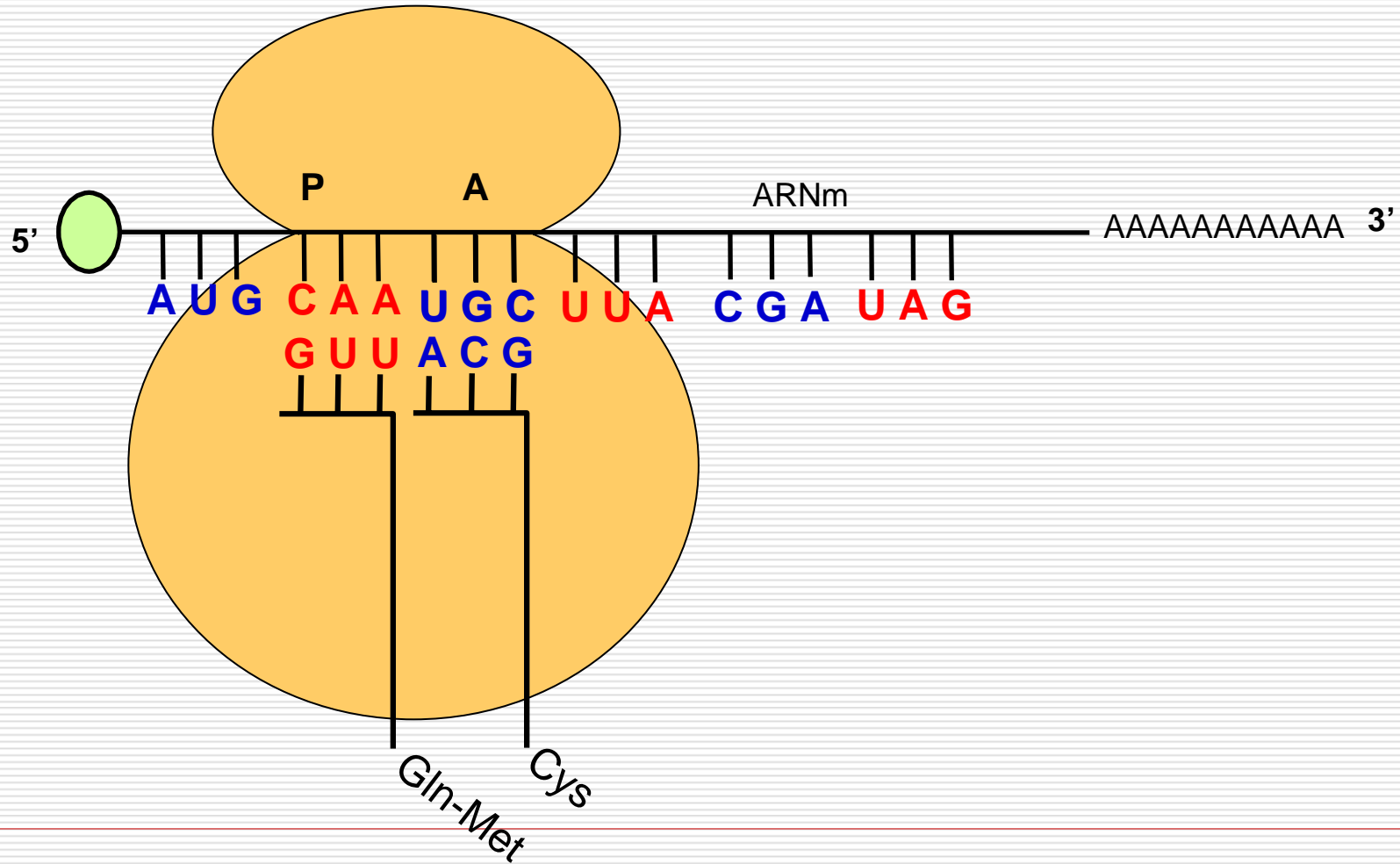
Elongación III: El ARNt del primer aminoácido, la metionina (Met) se libera.



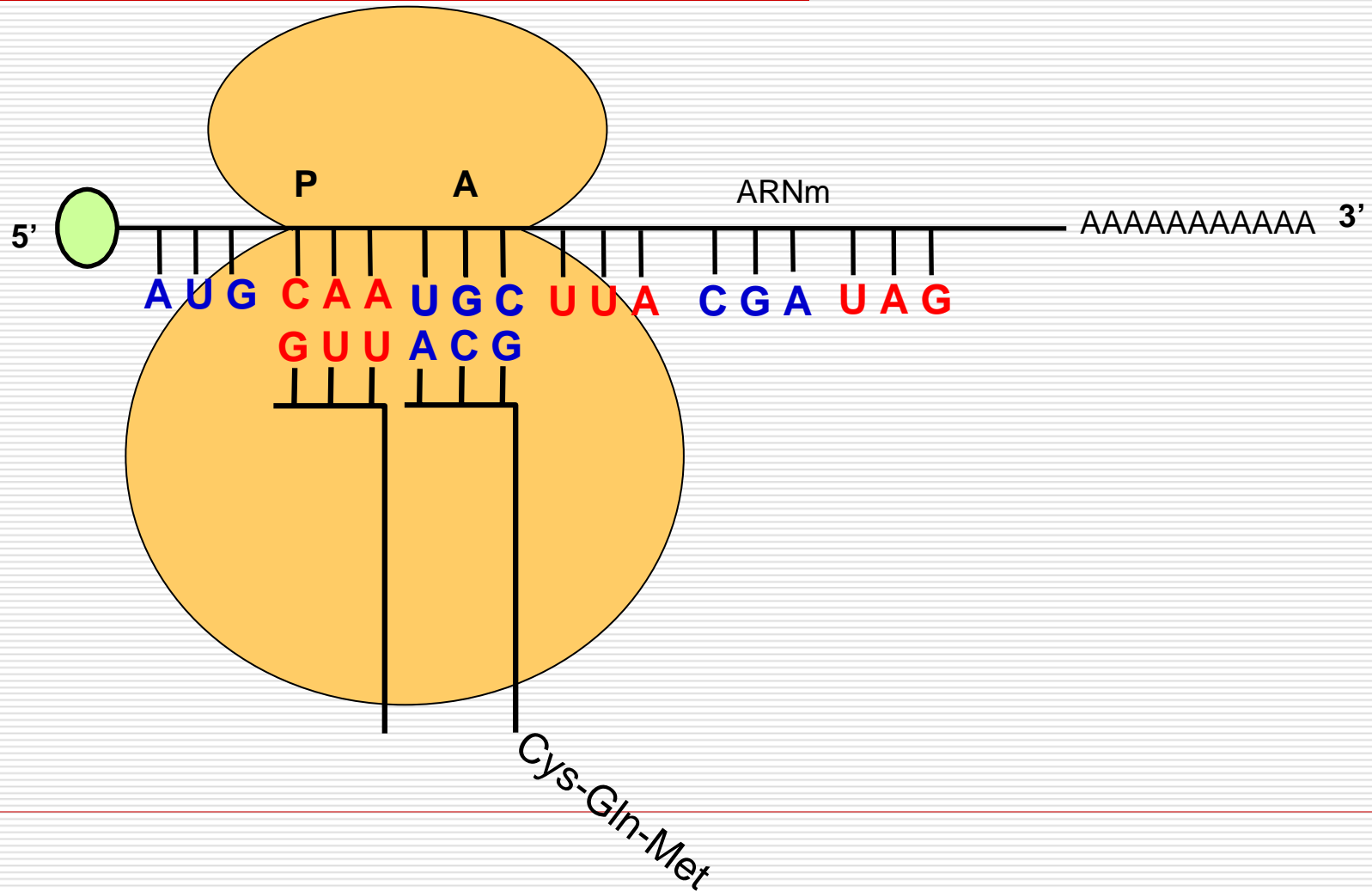
Elongación IV: El ARNm se traslada, de tal manera que el complejo ARNt-Gln-Met queda en la región peptidil del ribosoma, quedando ahora la región aminoacil (A) libre para la entrada del complejo ARNt-aa₃



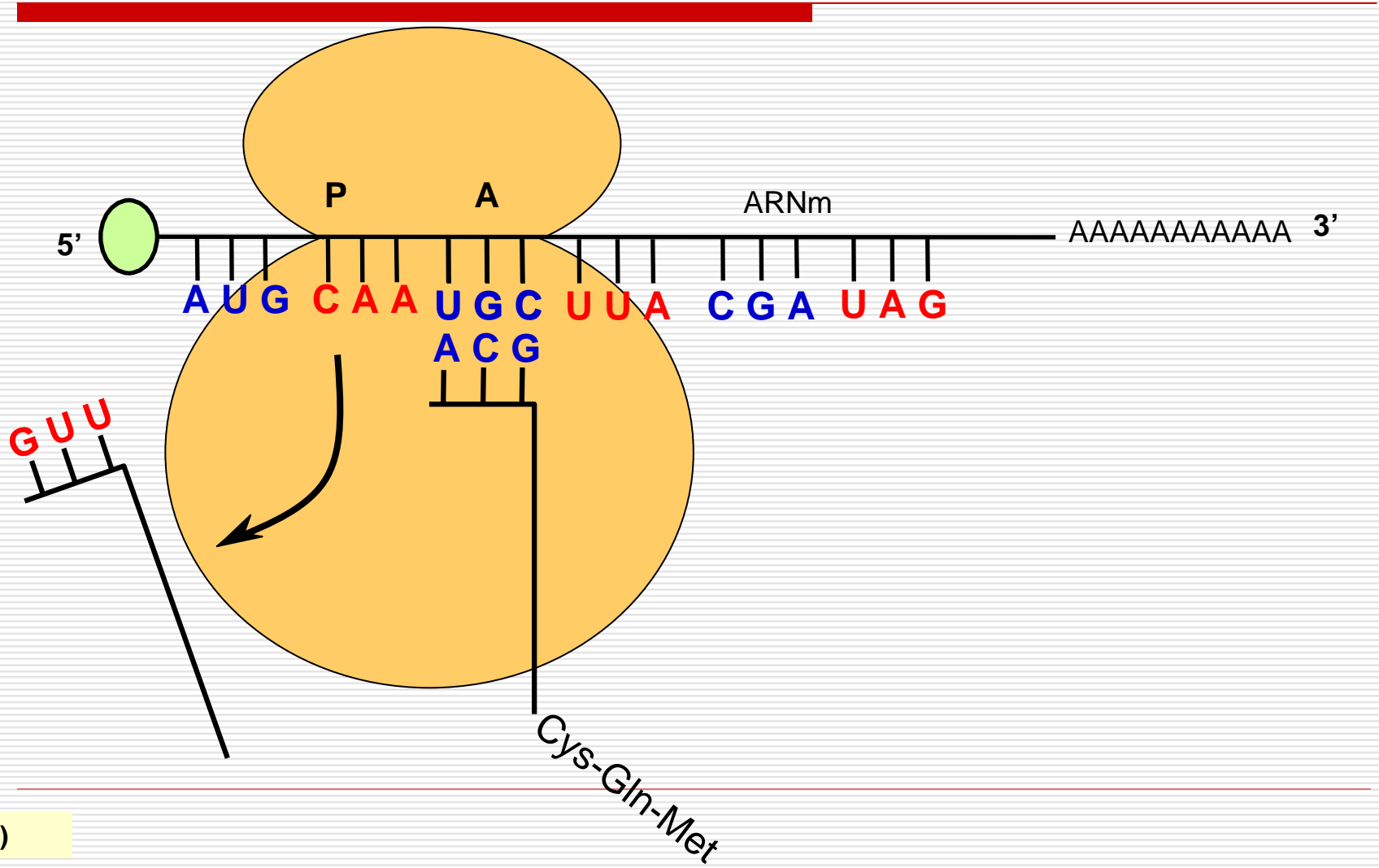
Elongación V: Entrada en la posición correspondiente a la región aminoacil (A) del complejo ARNt-Cys, correspondiente al tercer aminoácido, la cisteína (Cys).



Elongación VI: Unión del péptido Met-Gln (Metionina-Glutamina) a la cisteína (Cys).

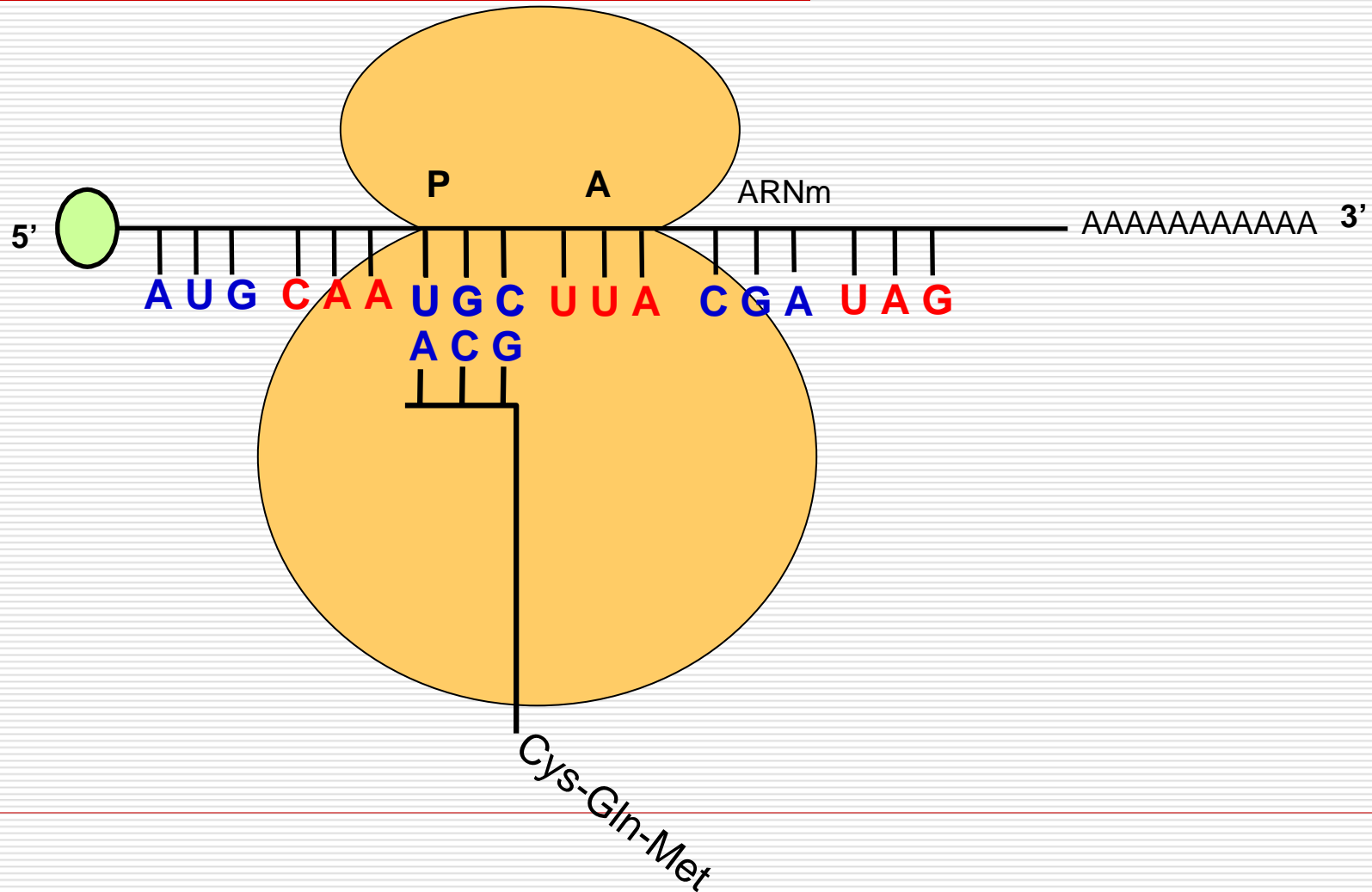


Elongación VII: Se libera el ARNt correspondiente al segundo aminoácido, la glutamina (Glu).

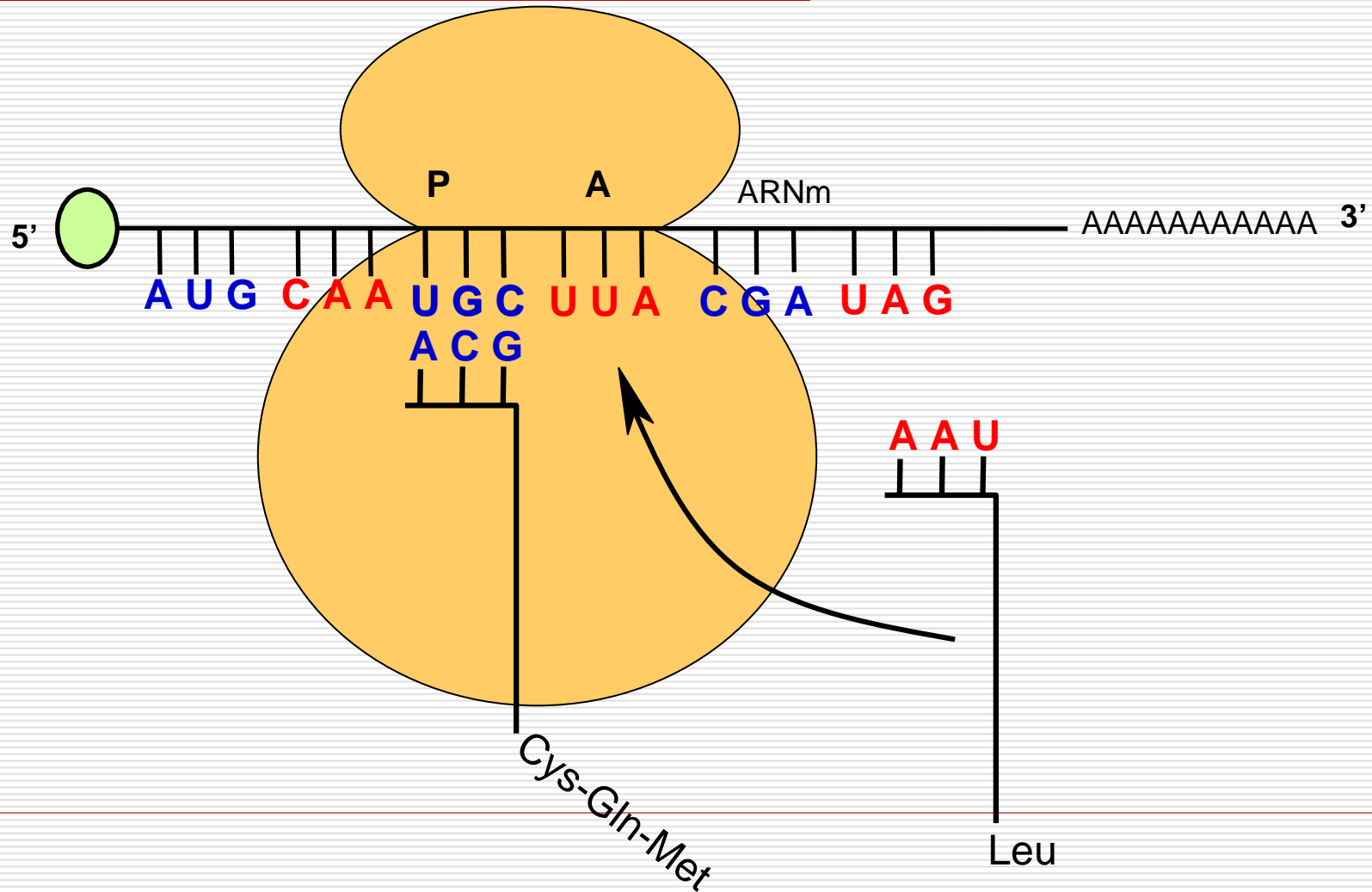


(i)

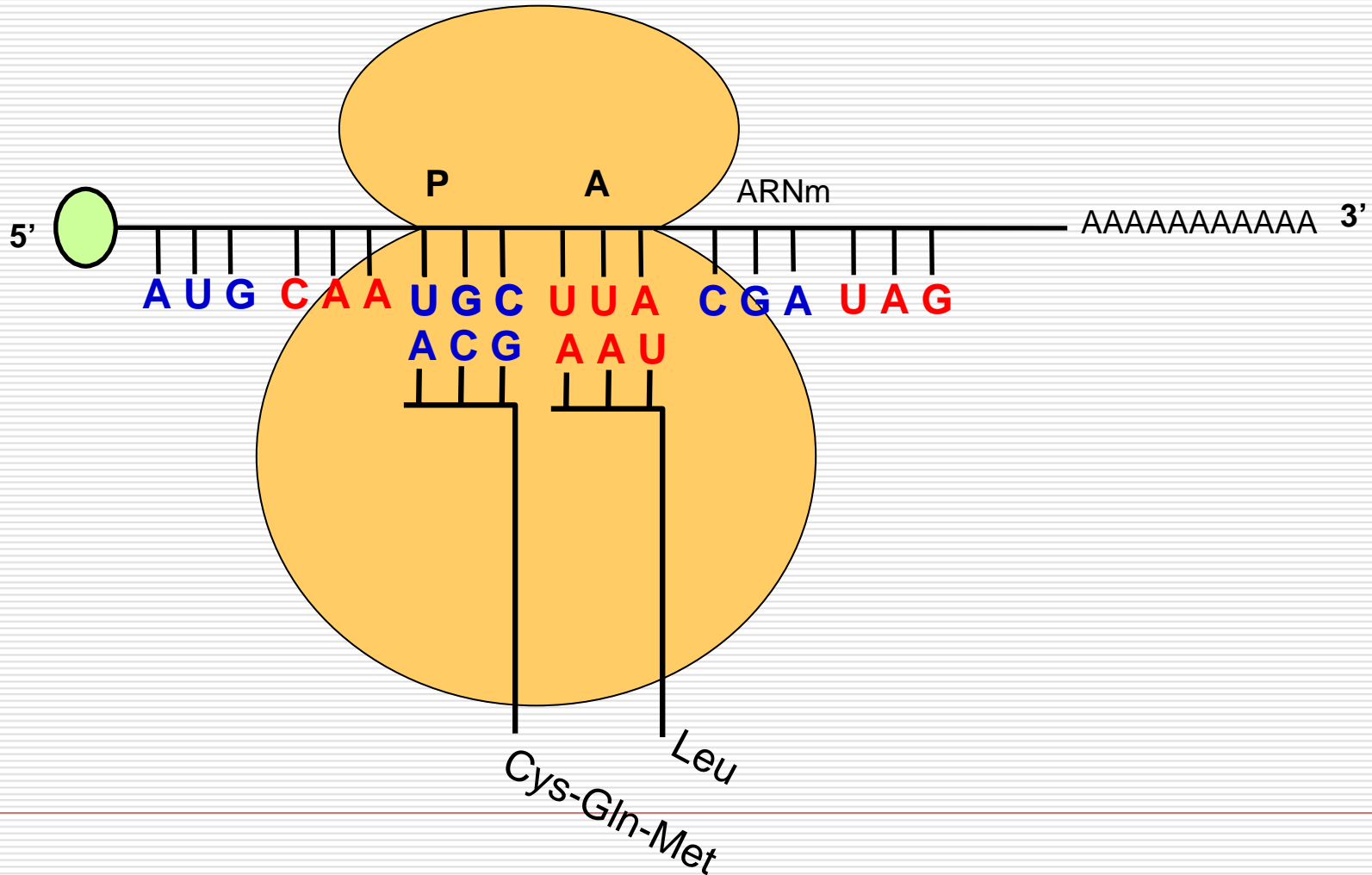
Elongación VIII: El ARNm corre hacia la otra posición, quedando el complejo ARN_{t3}-Cys-Glu-Met en la región peptidil del ribosoma.



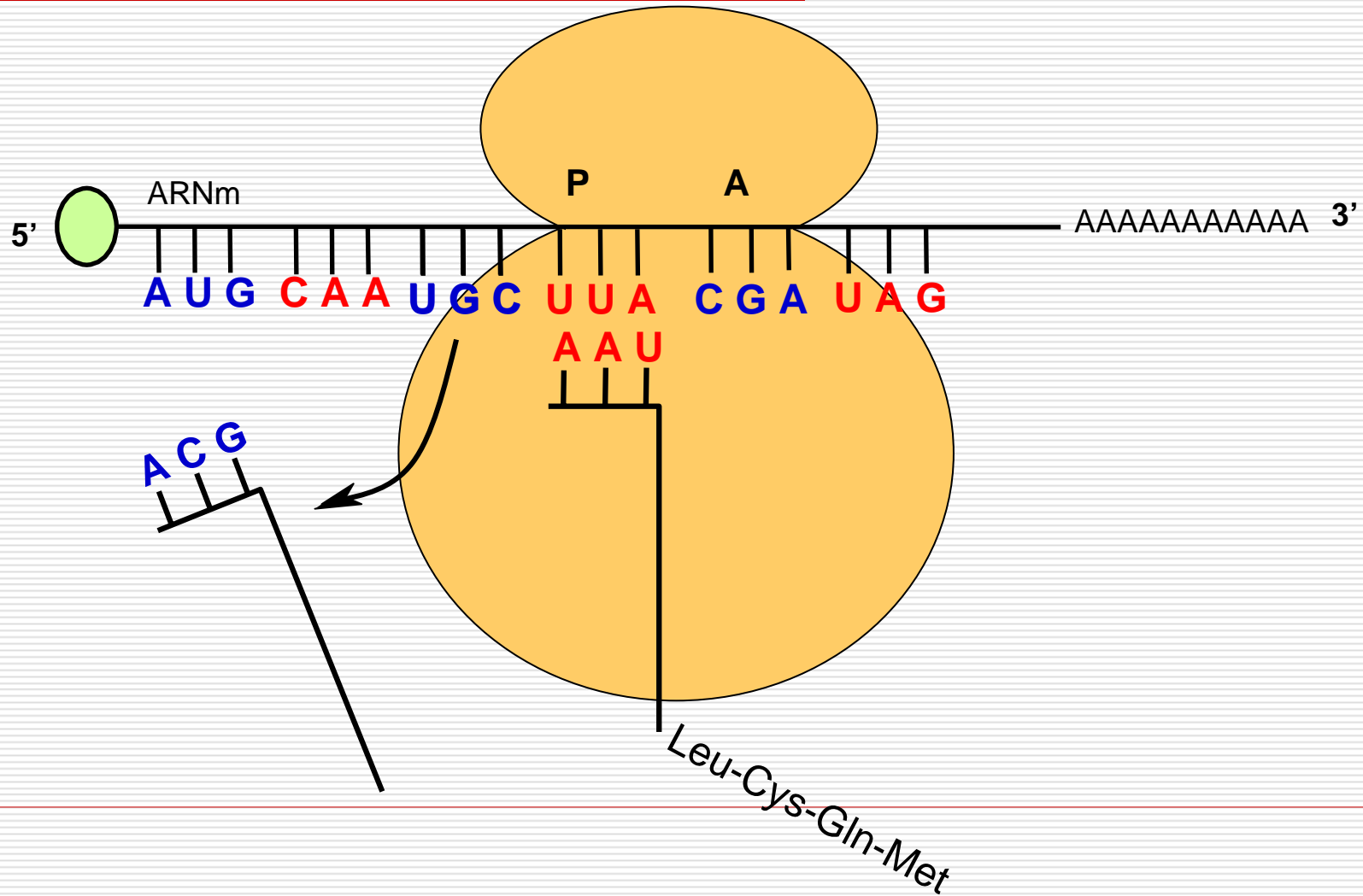
Elongación IX: Entrada del complejo ARNt-Leu correspondiente al 4º aminoácido, la leucina.



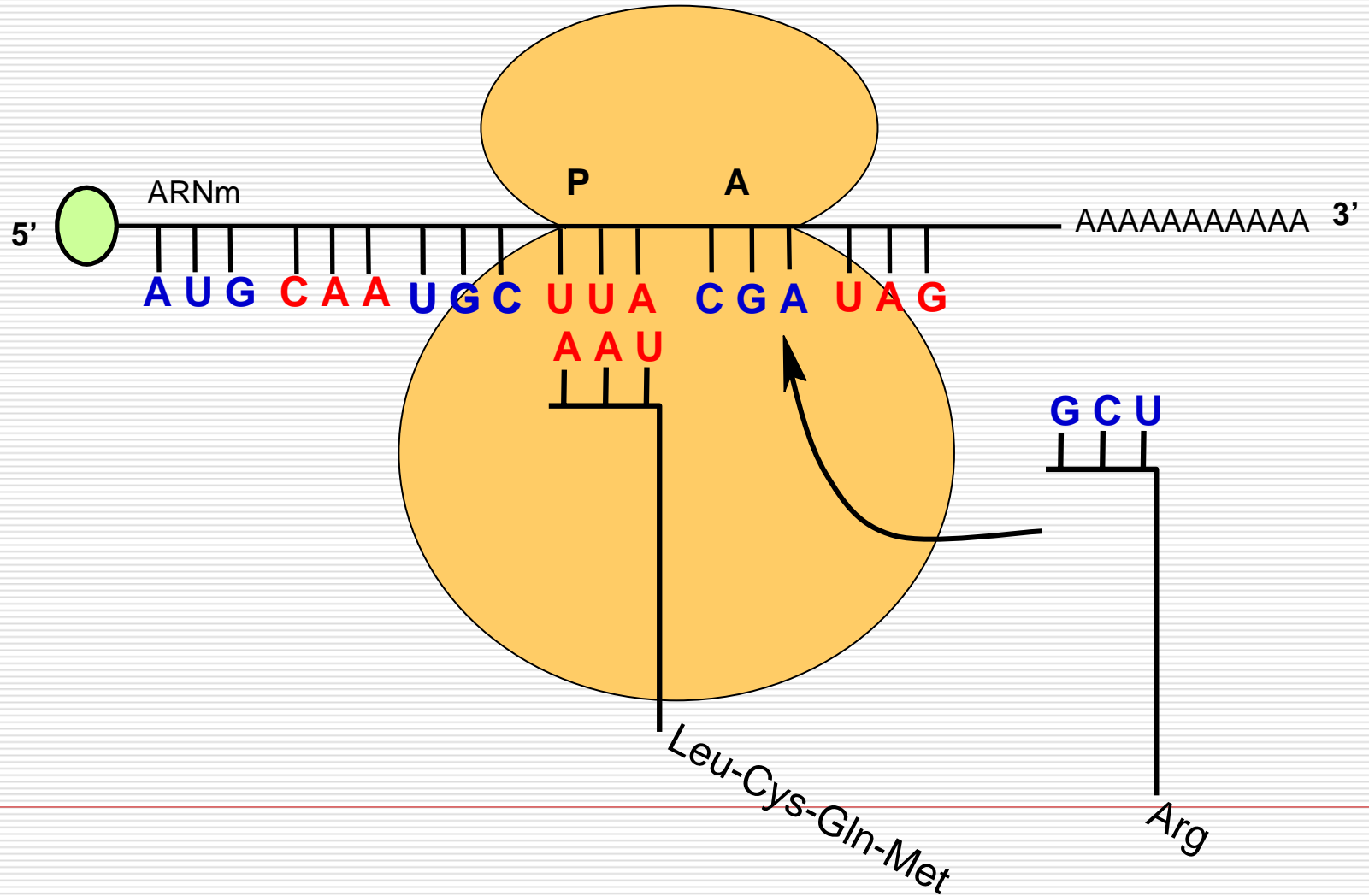
Elongación X: Este se sitúa en la región aminoacil (A).



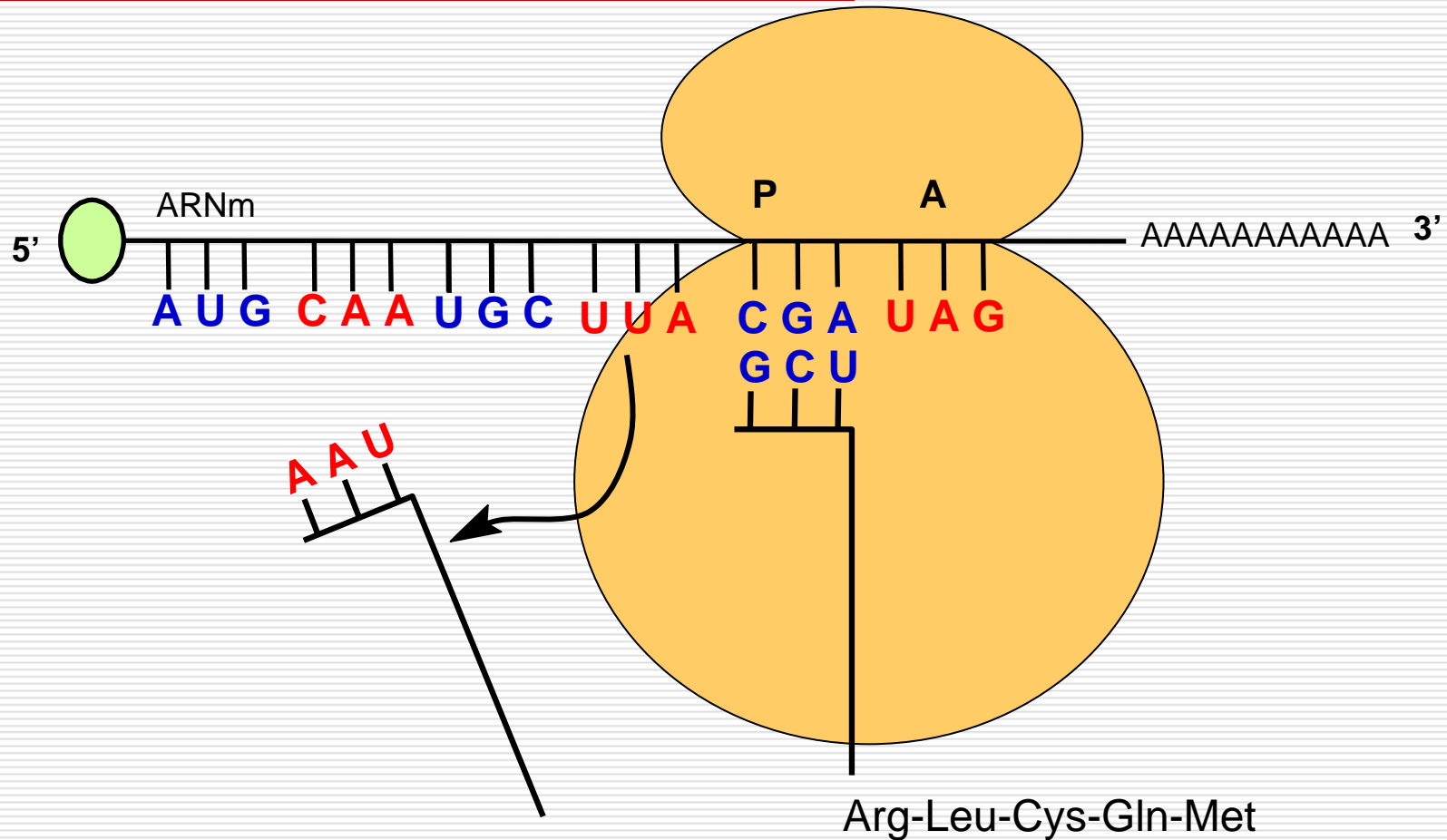
Elongación XI: Unión del péptido Met-Gln-Cys con el 4º aminoácido, la leucina (Leu).
Liberación del ARNt de la leucina. El ARNm se desplaza a la 5ª posición



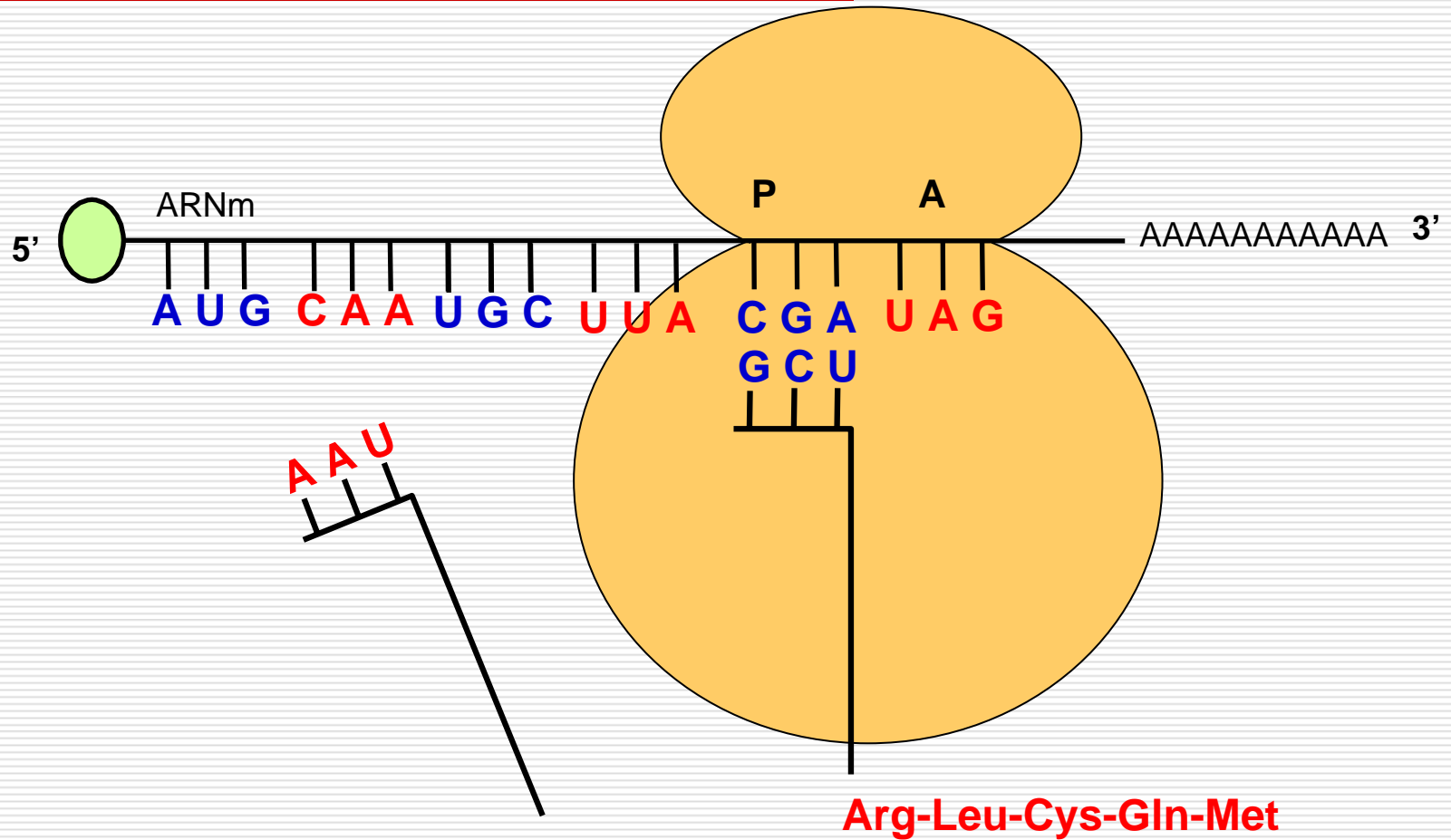
Elongación XII: Entrada del ARNt de la leucina, el 5º aminoácido, la arginina (ARNt-Arg).



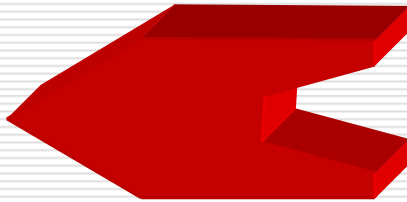
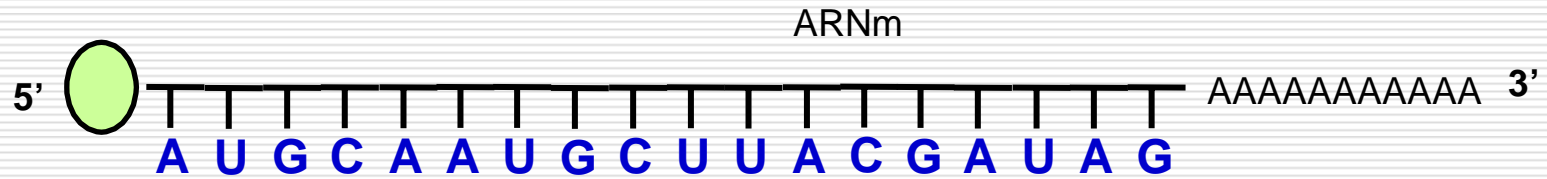
Elongación XIII: Unión del péptido Met-Gln-Cys-Leu con el 5º aminoácido, la arginina (Arg). Liberación del ARNt de la leucina (Leu). El ARNm se desplaza a la 6ª posición, se trata del un codón de finalización o de stop.

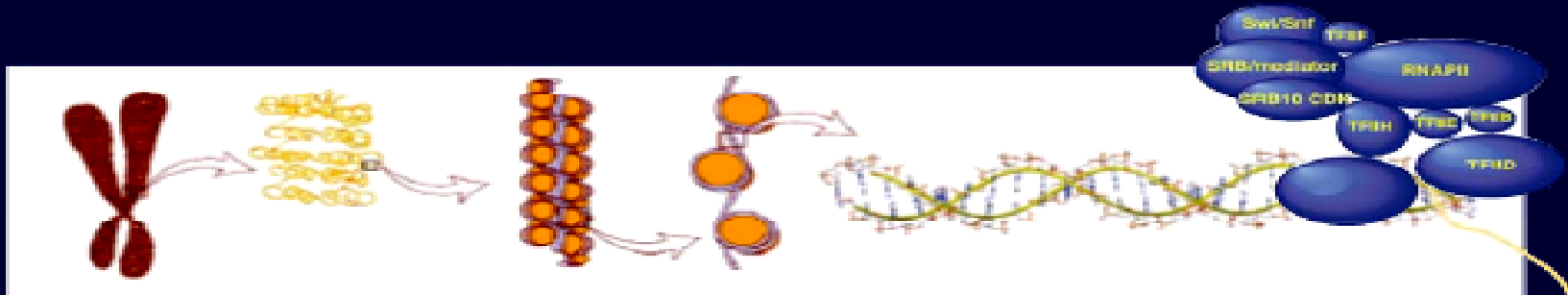


Finalización I: Liberación del péptido o proteína. Las subunidades del ribosoma se disocian y se separan del ARNm.



Finalización II: Después unos minutos los ARNm son digeridos por las enzimas del hialoplasma.





Tránsito primario
Pre-mRNA



MADURACIÓN

Adición de caperuza
(*capping*)

7mGppp



Poli-Adenilación

AAAAAAA

Eliminación de intrones
(*splicing*)



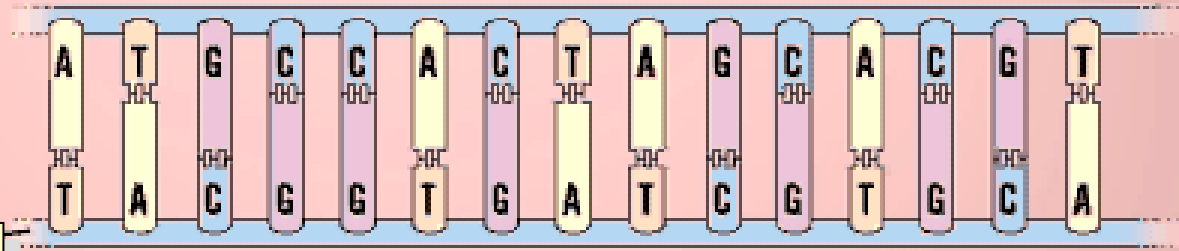
TRADUCCIÓN

EDICIÓN



DOGMA CENTRAL DE LA BIOLÒGIA MOLECULAR

DNA



Hebra molde

Transcripci3n

mRNA



Codon

Traducci3n

Protein
(amino acid chain)



Methionine Proline Leucine Alanine Arginine

Muchas proteínas tienen que sufrir modificaciones post-traduccionales

La cadena polipeptídica liberada, para ser funcional:

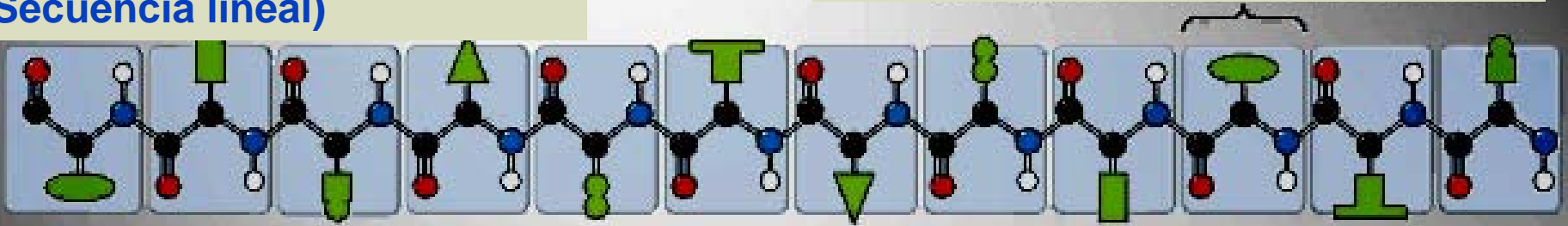
1. Debe plegarse para formar la estructura terciaria (o cuaternaria) correcta.
2. Algunas han de sufrir modificaciones químicas postraduccionales como formación de puentes disulfuros, hidroxilaciones, glucosilaciones, acetilación, etc.
3. Han de alcanzar también su localización final por medio de péptido señal o secuencias de tránsito: sufrir rupturas proteolíticas específicas.
4. Se recambian si son erróneas o si son muy "viejas".

Todos estos pueden ocurrir secuencialmente, pero habitualmente son simultáneos.

Estructura primaria

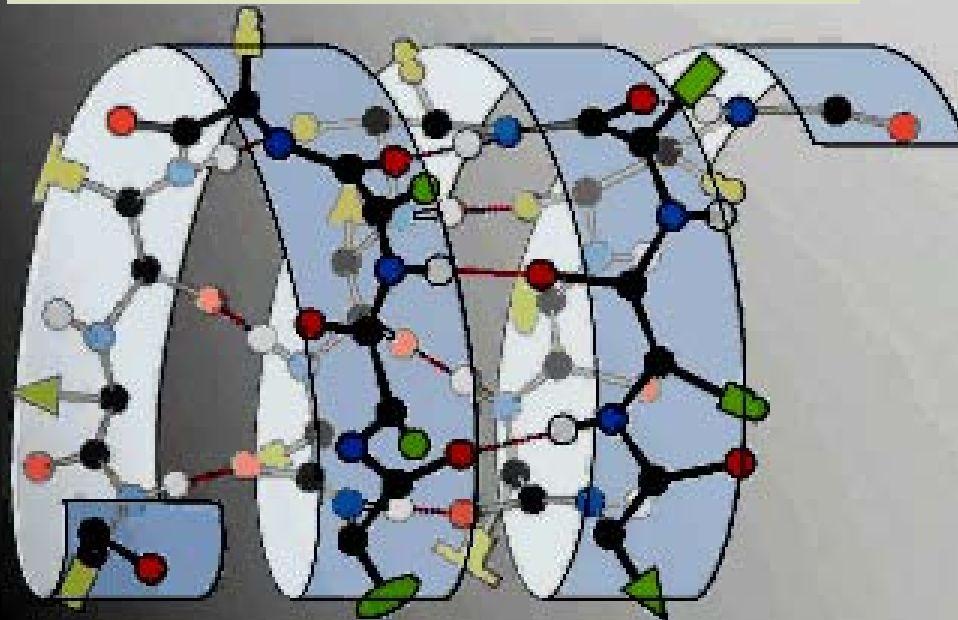
(Secuencia lineal)

Residuos de los distintos aminoácidos



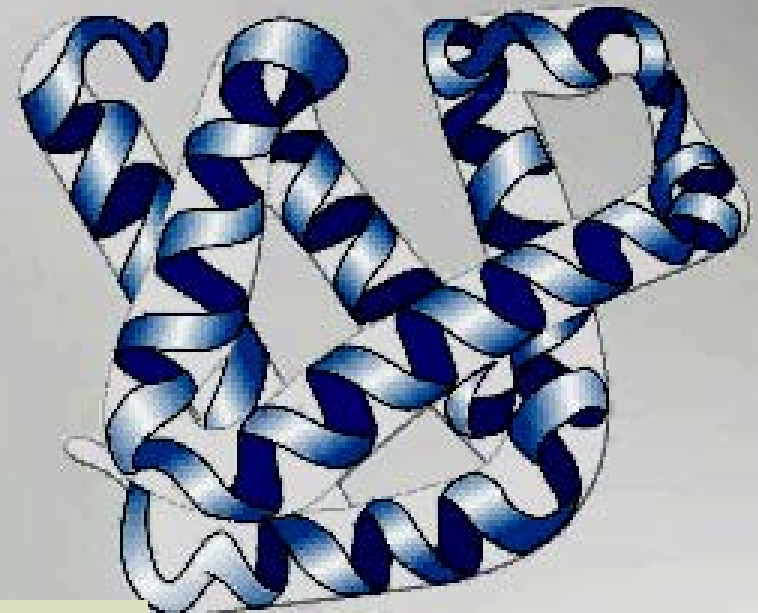
Estructura secundaria

(forma adoptada espontáneamente)

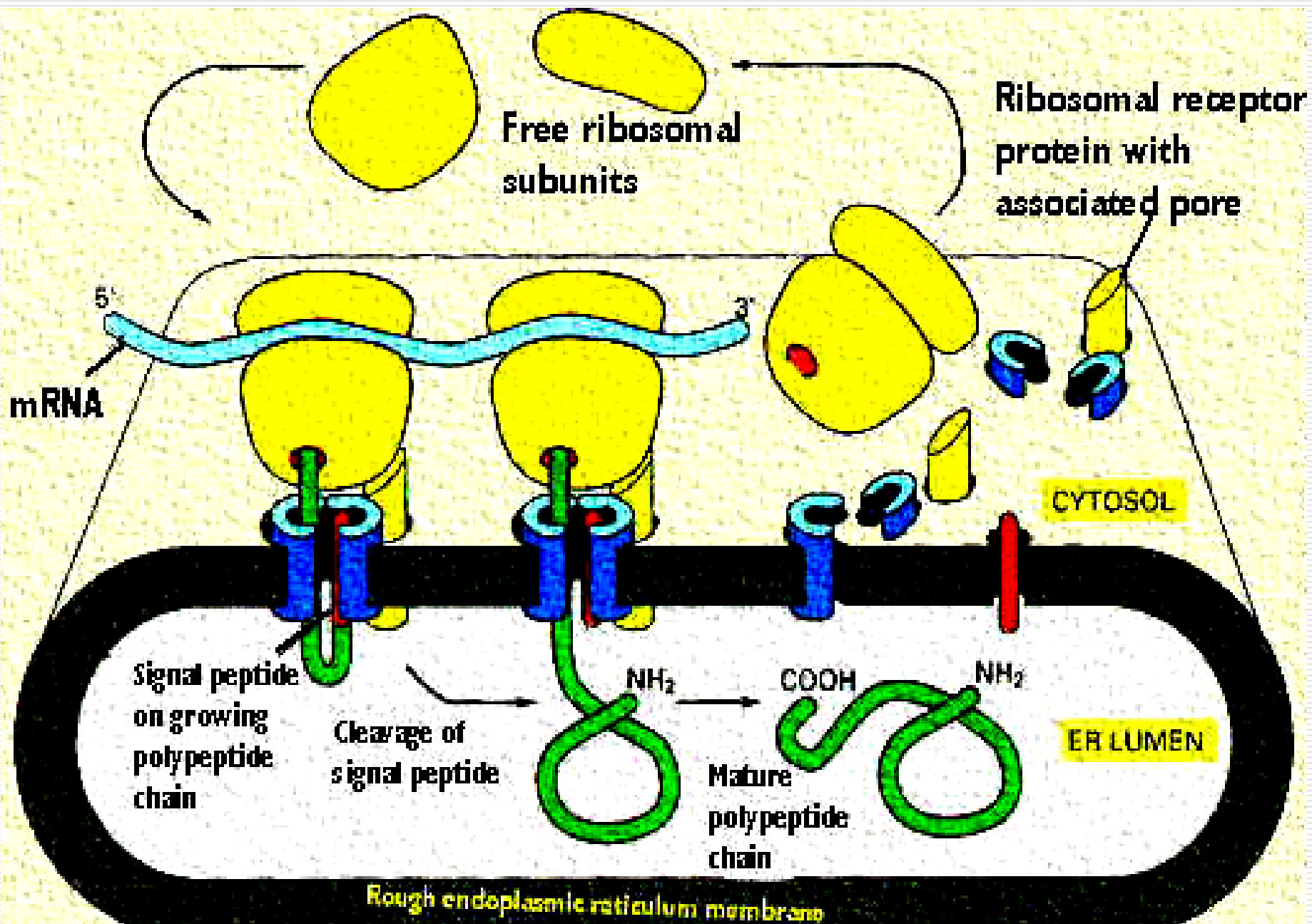


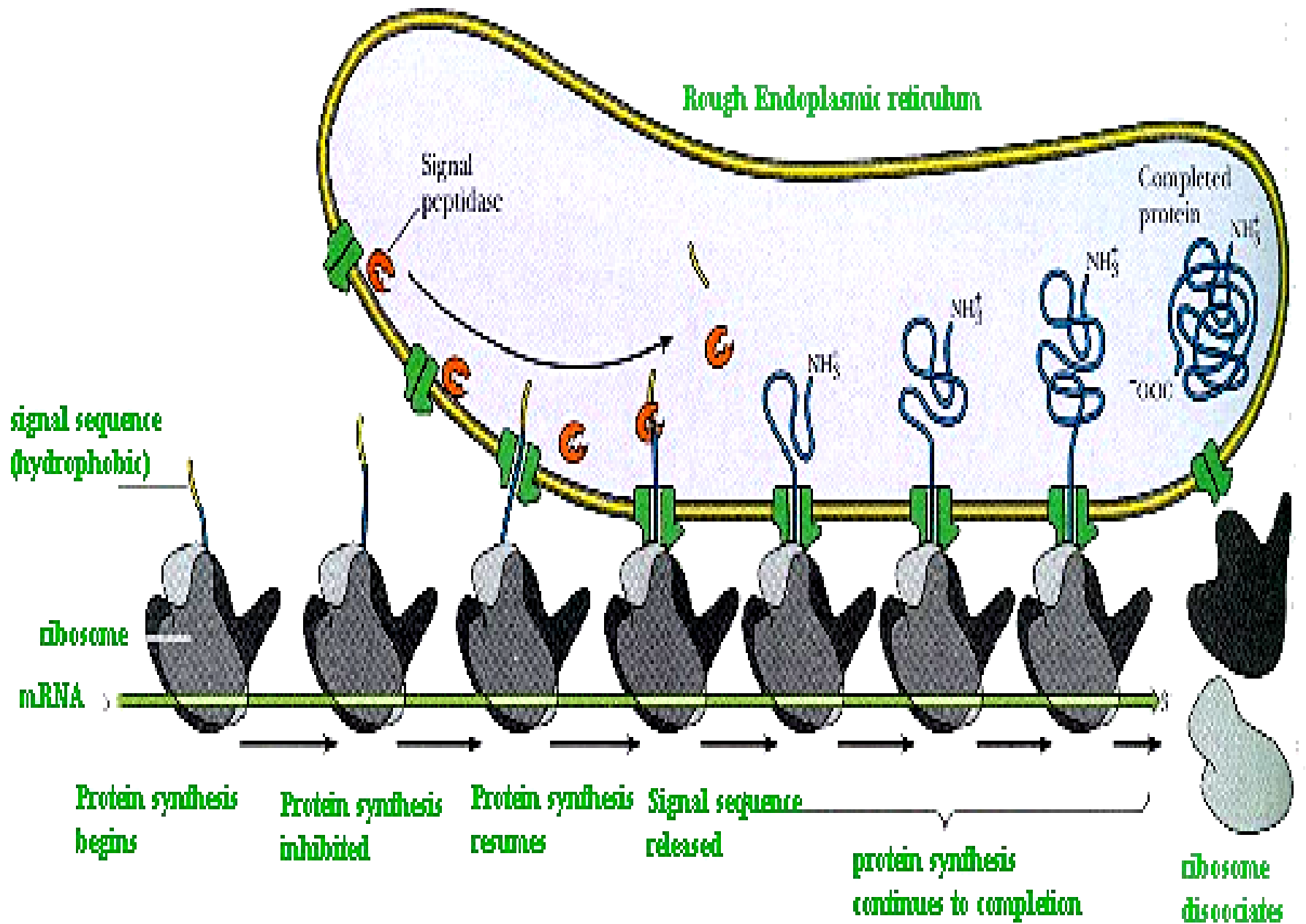
Estructura terciaria

(Forma tridimensional: globular, tubular, como una rueda, etc.)

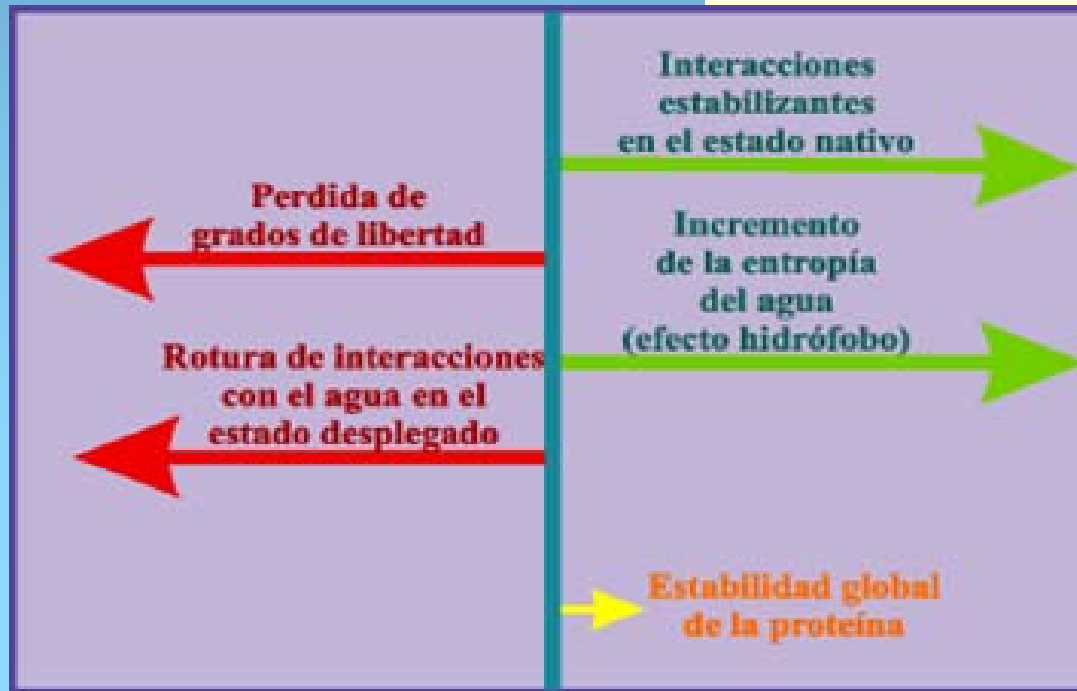
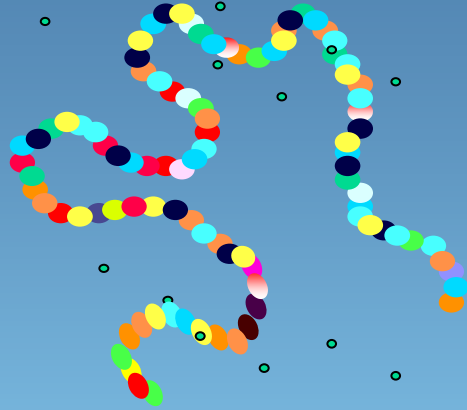


Las proteínas sufren transformaciones post-traduccionales

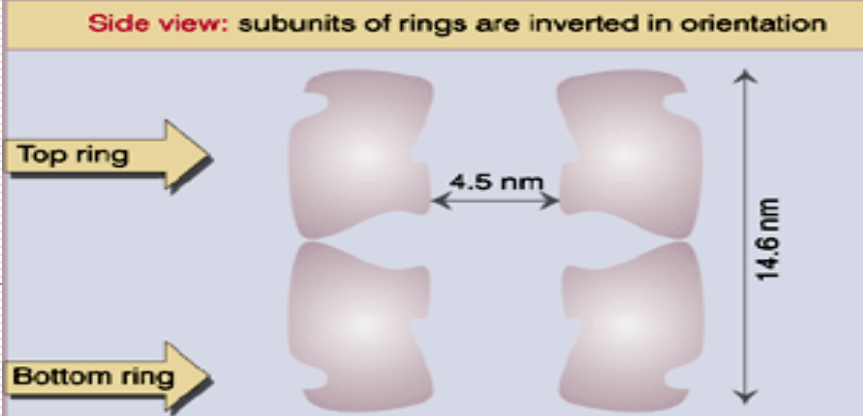
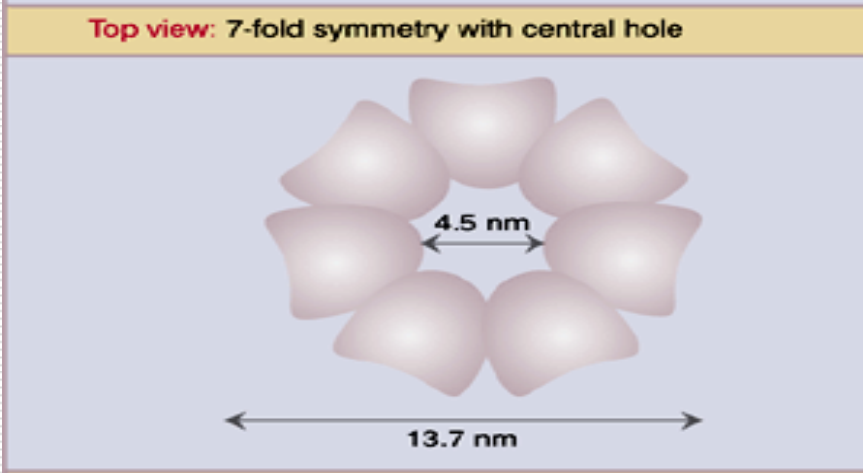
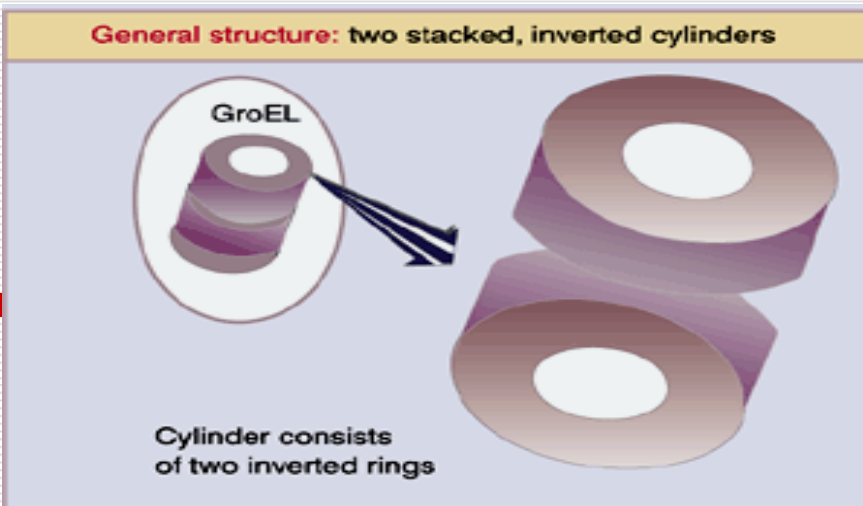
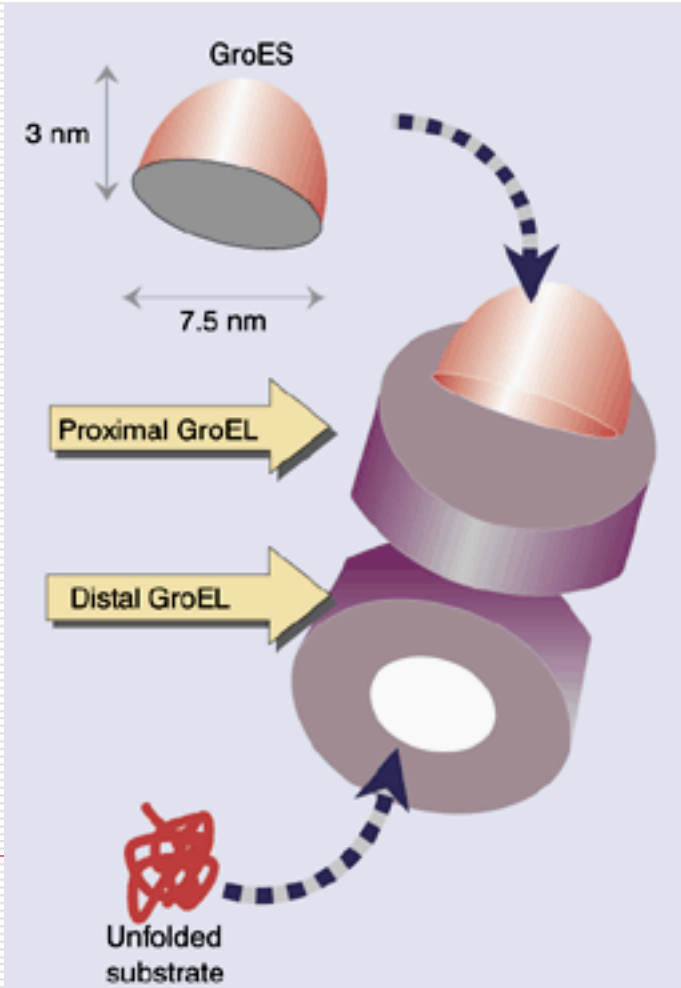




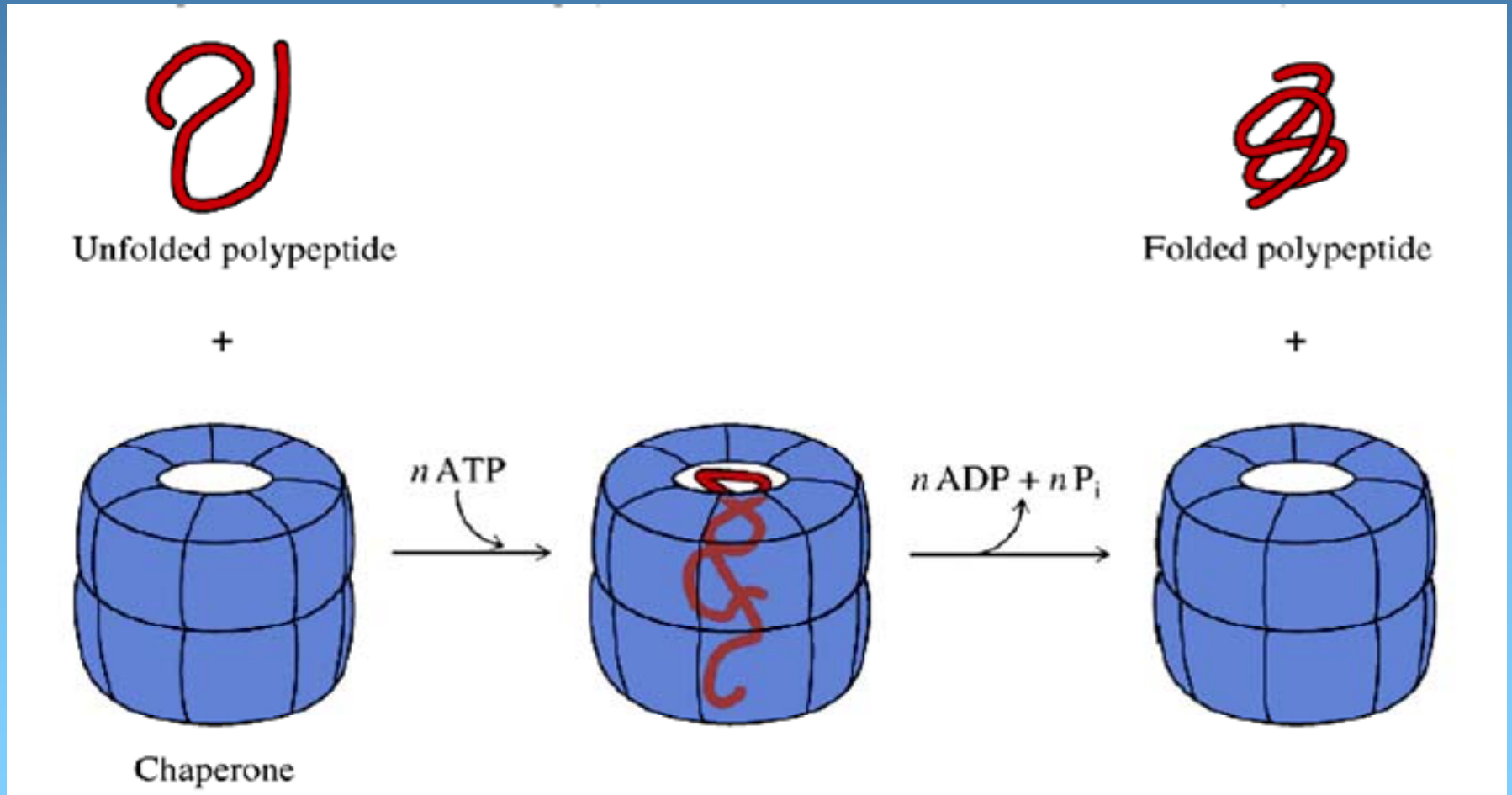
Plegamiento de proteínas

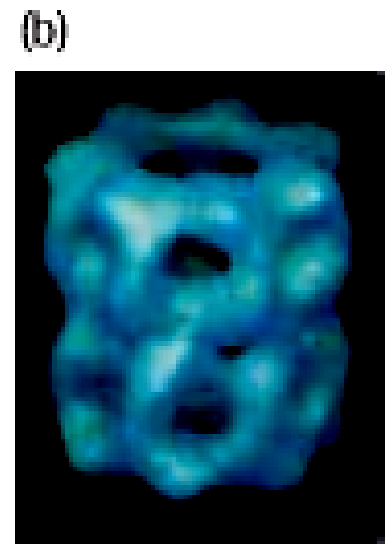
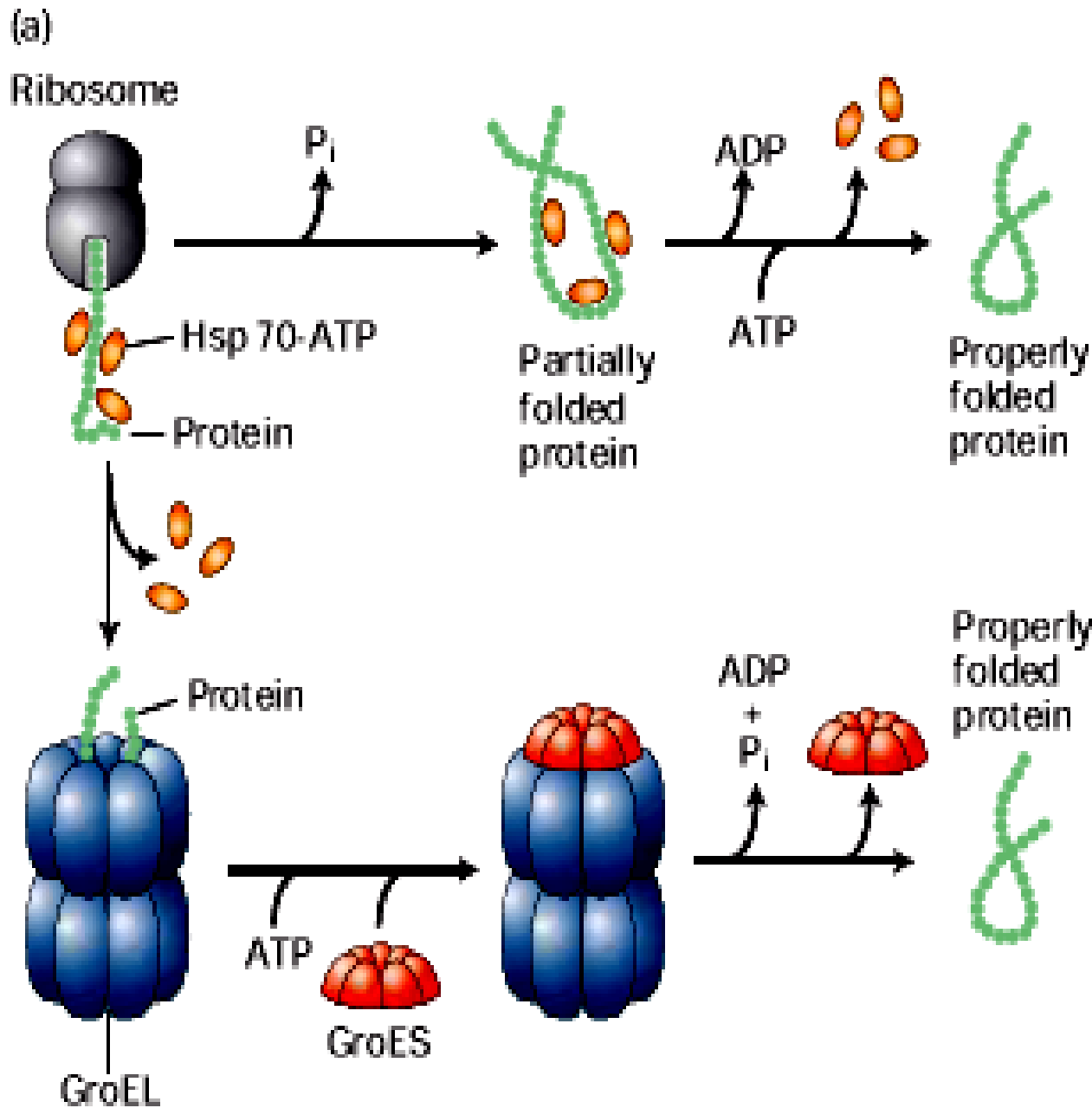


System	Function
Hsp70	
Hsp70 (DnaK)	ATPase
Hsp40 (DnaJ)	Stimulates ATPase
GrpE (GrpE)	Nucleotide exchange factor
Chaperonin	
Hsp60 (GroEL)	Forms two heptameric rings
Hsp10 (GroES)	Forms cap

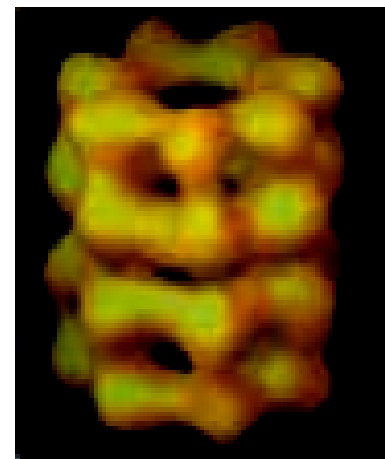


Chaperonas: asistencia al plegamiento



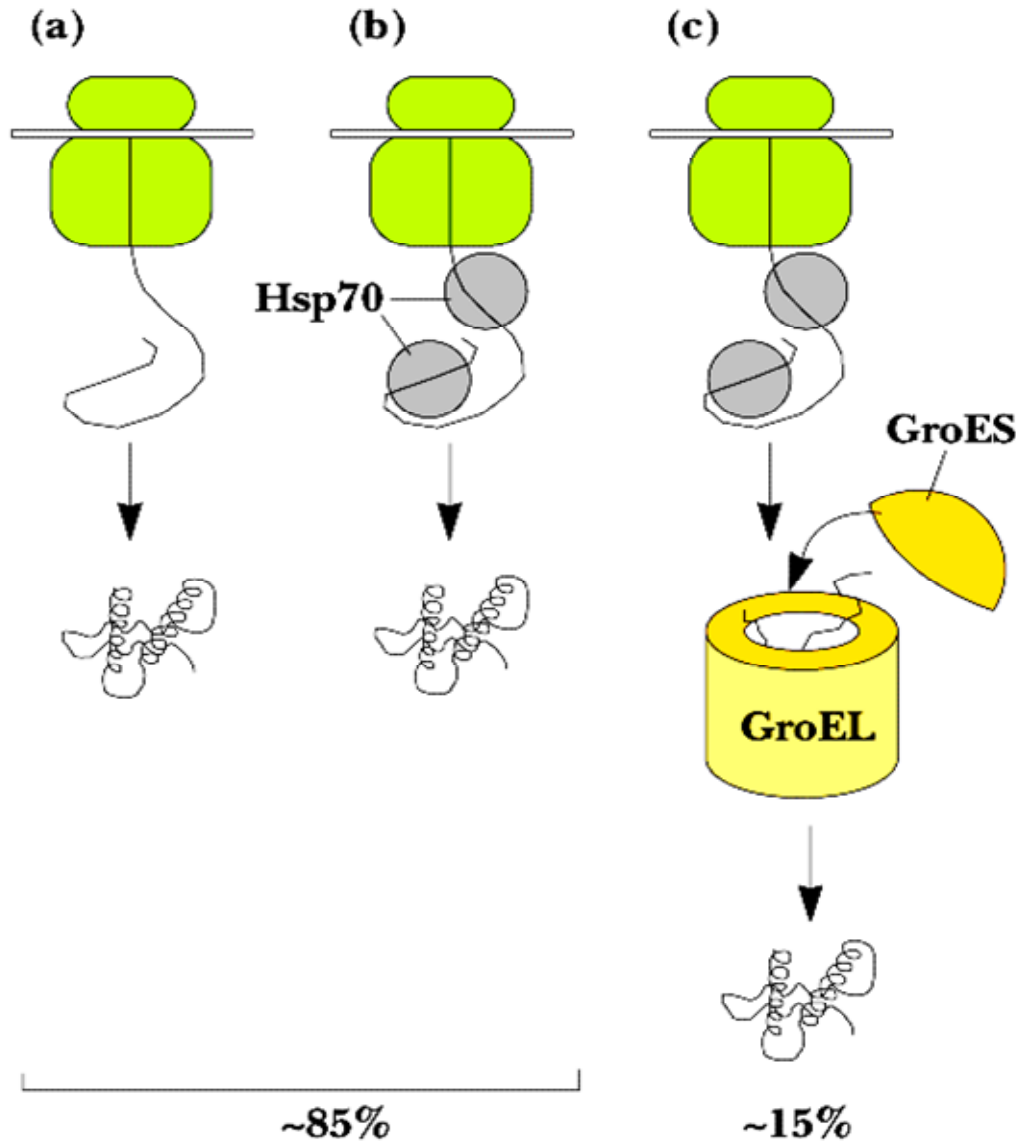


GroEL "tight" conformation



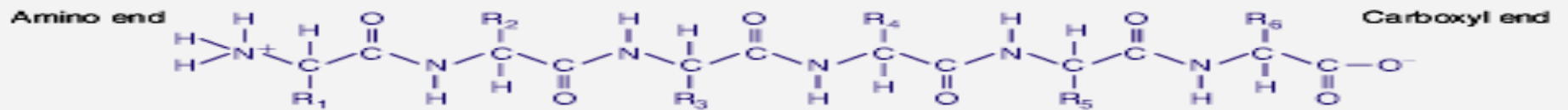
GroEL "relaxed" conformation

Plegamiento correcto de las proteínas

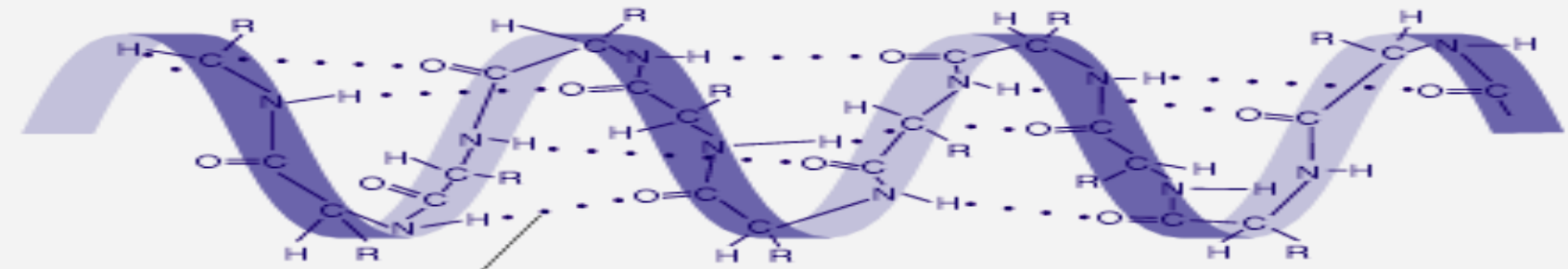


- Asistencia del plegamiento: chaperoninas.
- Hsp60 y Hsp70
- Rearregla cadena polipeptídica que exponía residuos apolares.

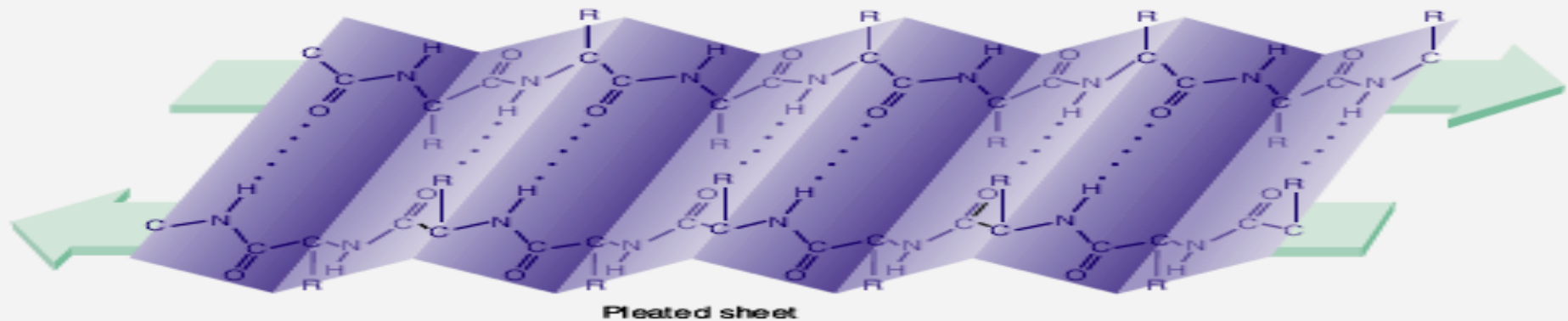
(a) Primary structure



(b) Secondary structure

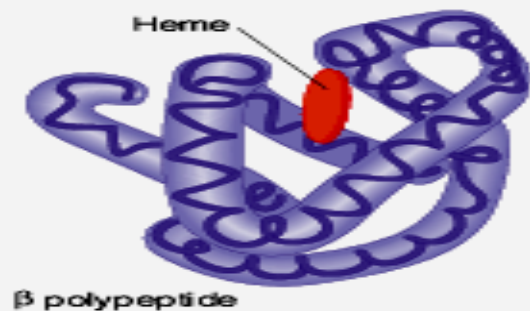


Hydrogen bonds between amino acids at different locations in polypeptide chain α helix



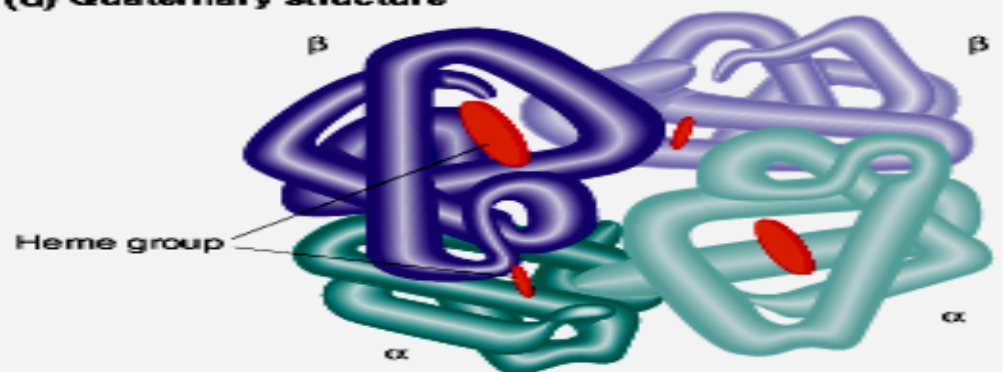
β sheet

(c) Tertiary structure



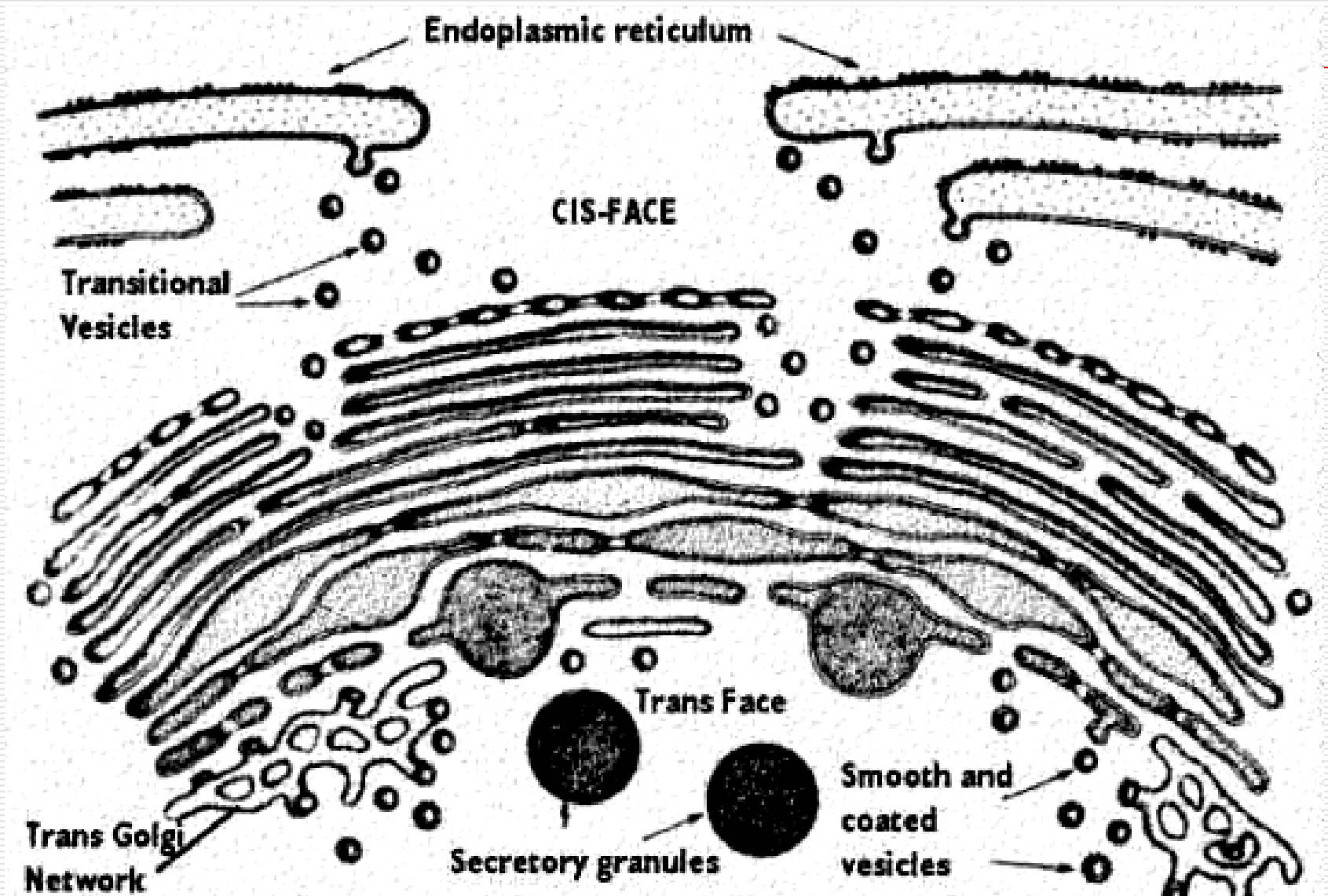
β polypeptide

(d) Quaternary structure



Heme group

La **cara cis** del AG recibe vesículas con **proteínas inmaduras**.
La **cara Trans** del AG produce vesículas con **proteínas maduras**.



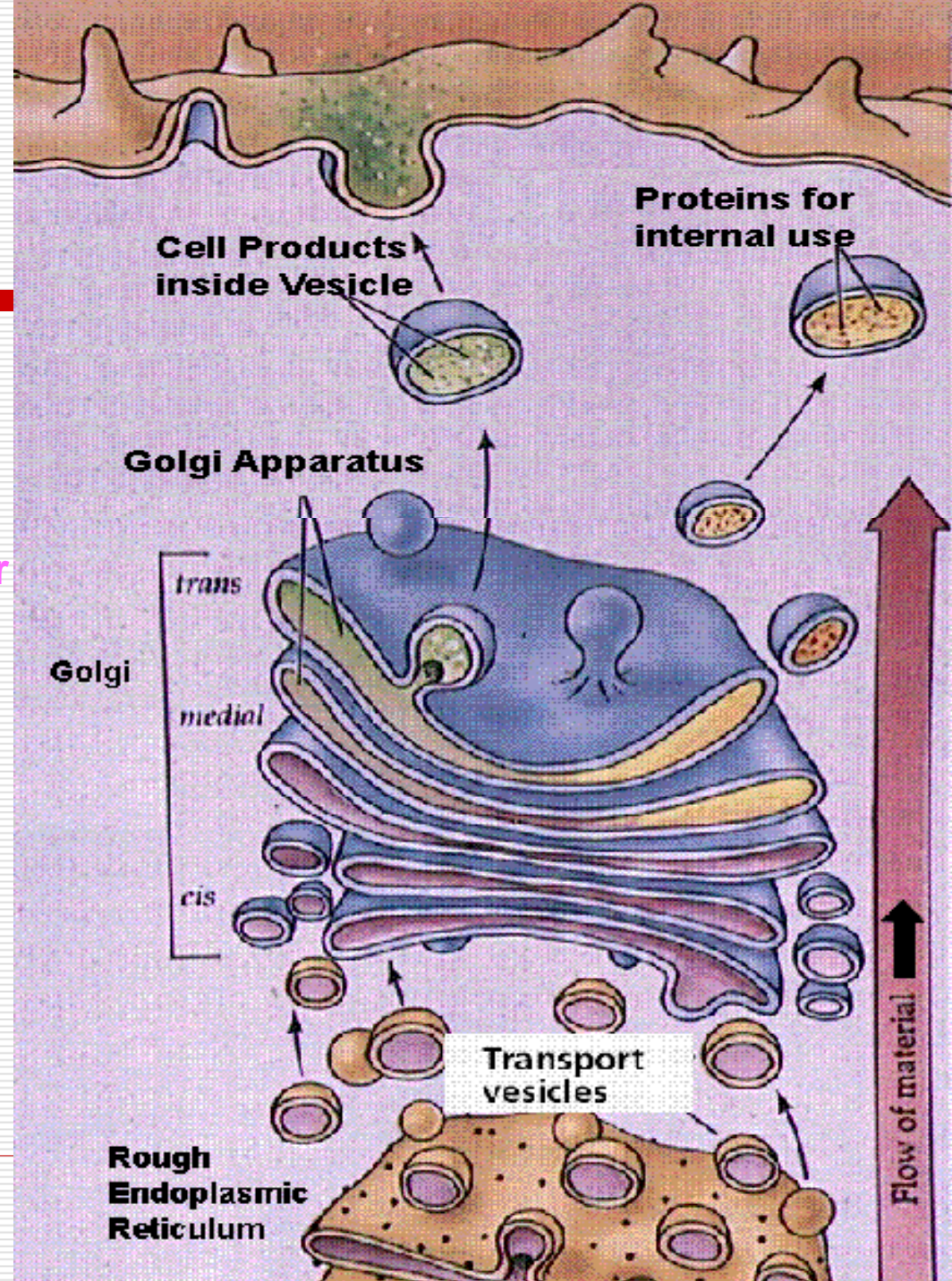
Aparato de golgi

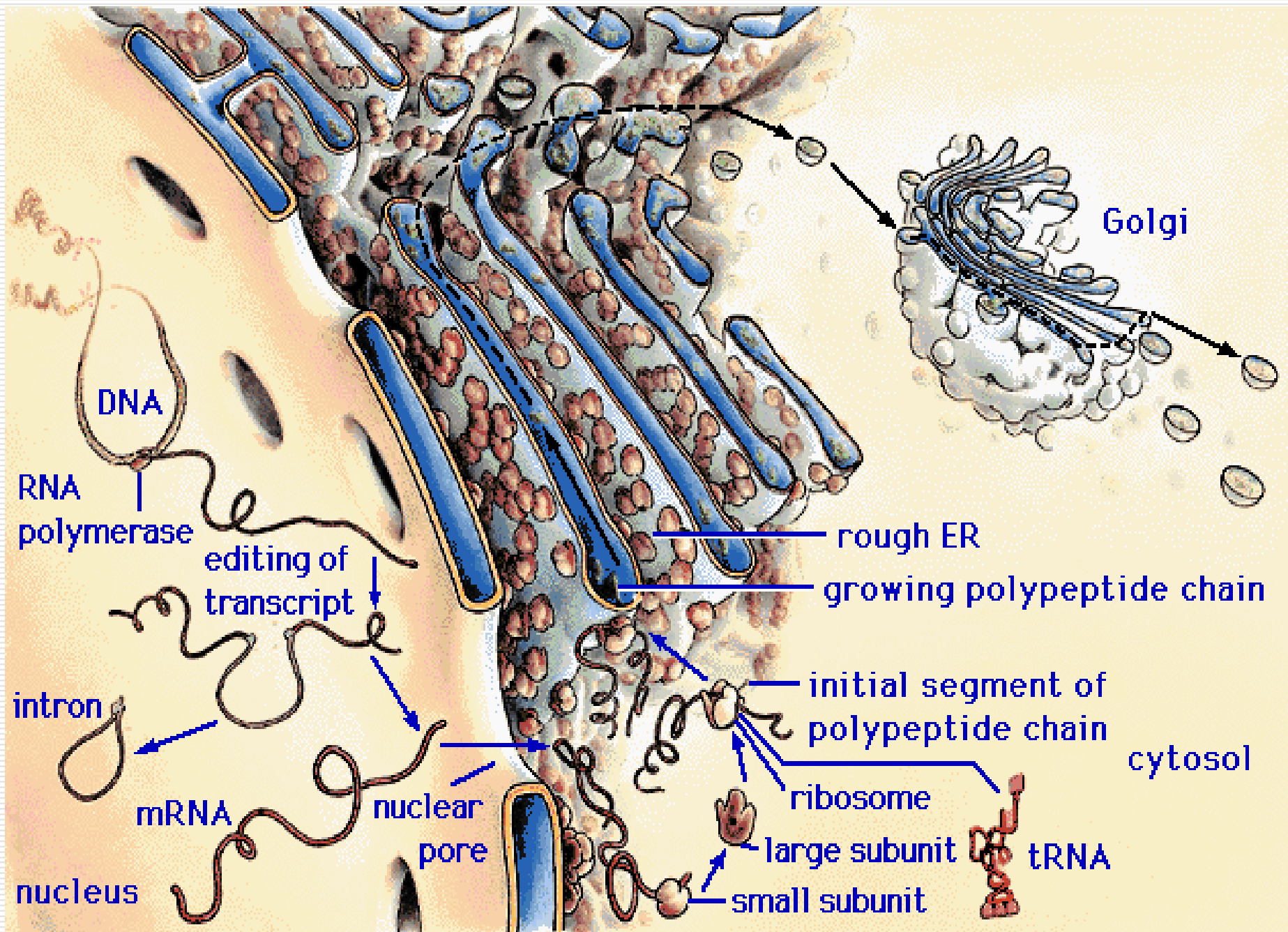
• Apilamiento de **vesículas o sacos** membranosos: cisternas.

• Empaquetamiento de macromoléculas:

RE ----> **Golgi** ----> **Transporte celular**
cis *medial* *trans*

Procesador, clasificador y modificador de proteínas: enzimas, glucoproteínas, proteínas de secreción, etc.





¿Cómo se mueven las proteínas al AG?

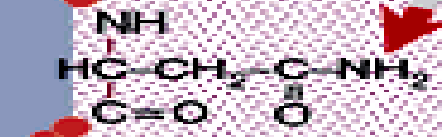
- ❑ Transporte de vesículas necesita aporte energético.
- ❑ Las vesículas que salen del RER pueden ser destinadas al AG o a otras organelas así como al exterior de la célula.
- ❑ En el AG (cis) se enlazan grupos de carbohidratos.
- ❑ Las subunidades de una proteína se enlazan también en AG (cis).
- ❑ En la cara trans la proteína se envuelve en vacuolas que son exportadas hacia distintos destinos.

N-acetyl-glucosamine
Mannose Glucose

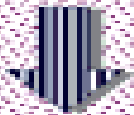
Dolichol

Glycosyl transferase

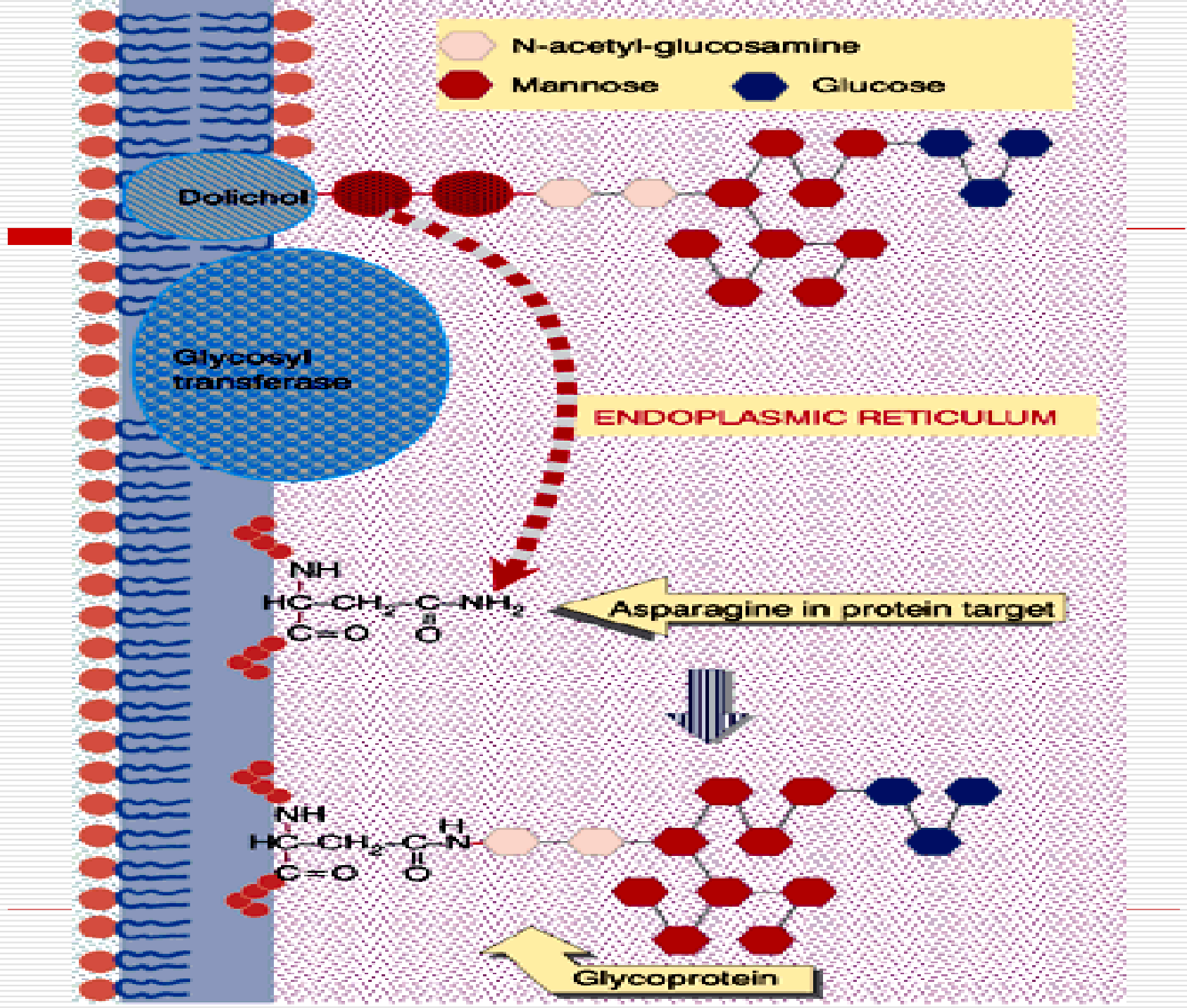
ENDOPLASMIC RETICULUM



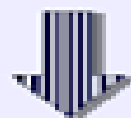
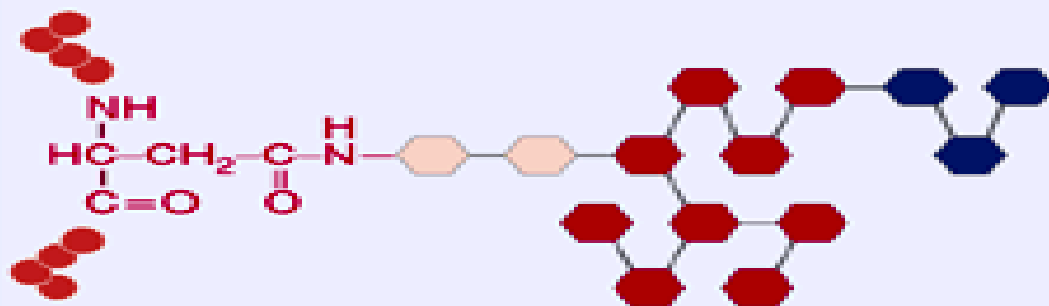
Asparagine in protein target



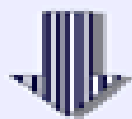
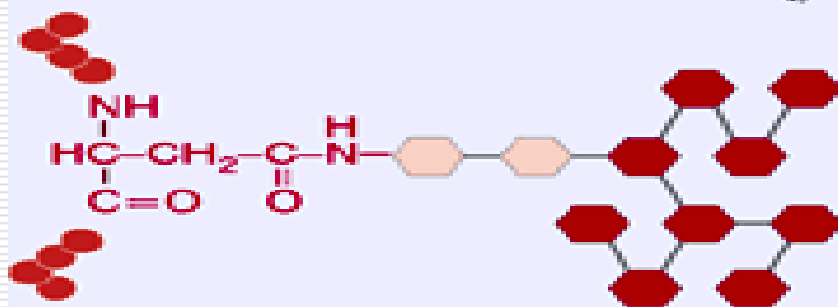
Glycoprotein



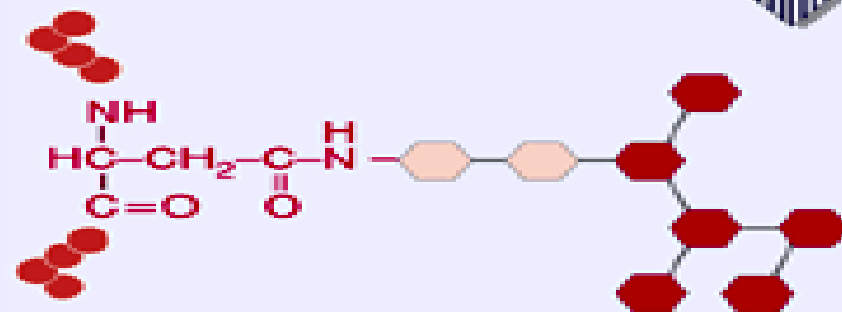
○ N-acetyl-glucosamine
● Mannose ● Glucose



ER glucosidases I & II

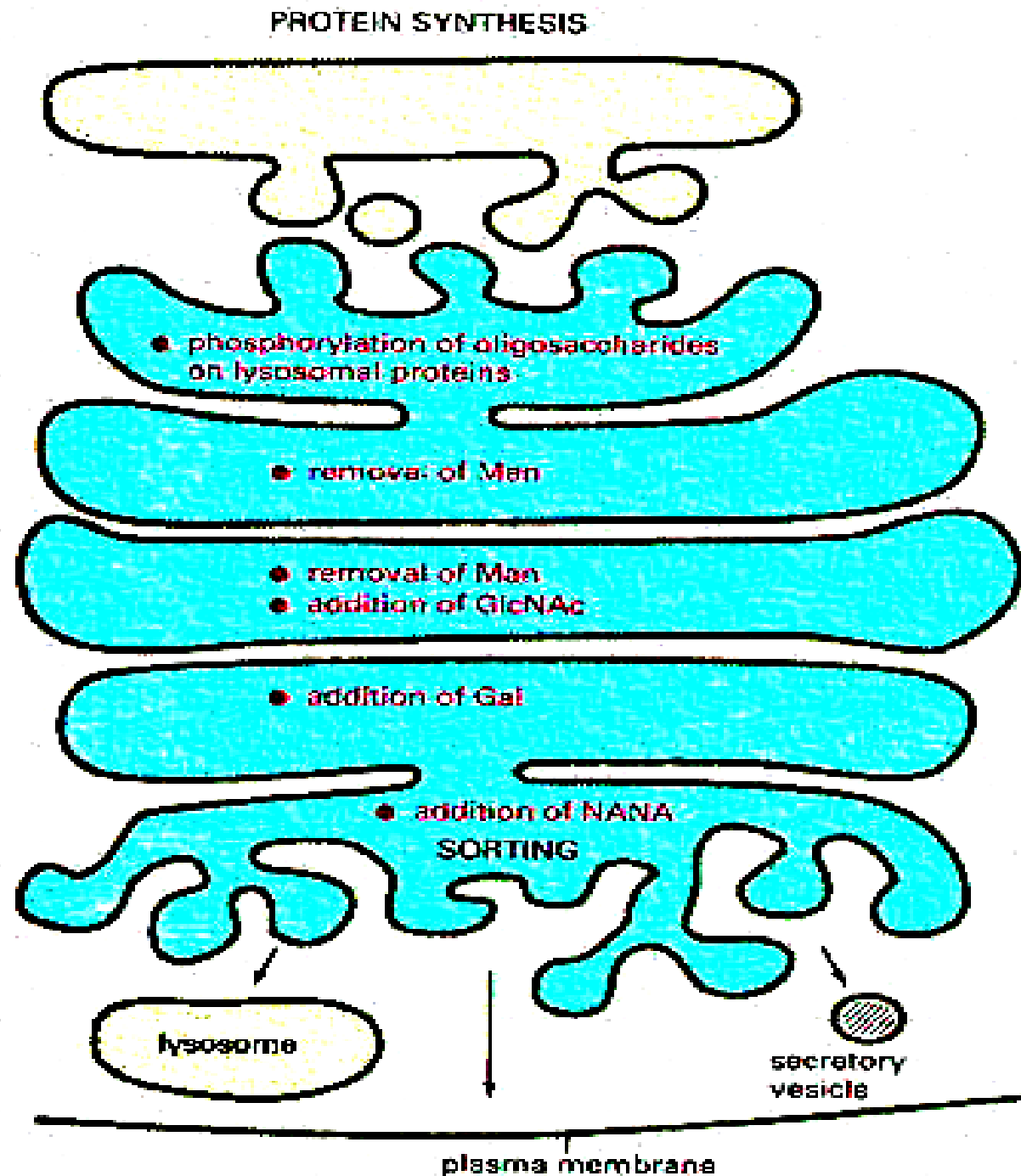


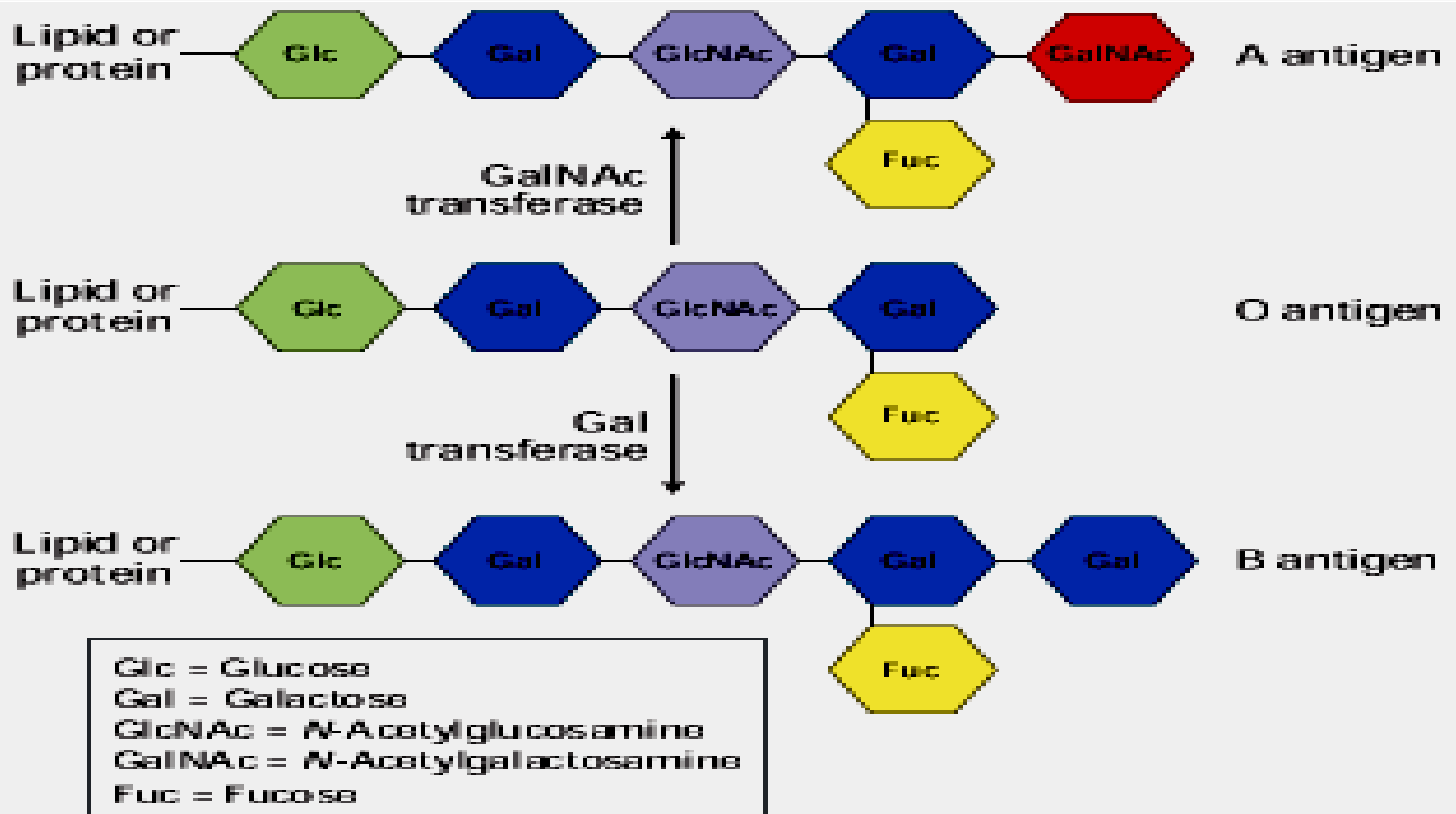
ER mannosidase



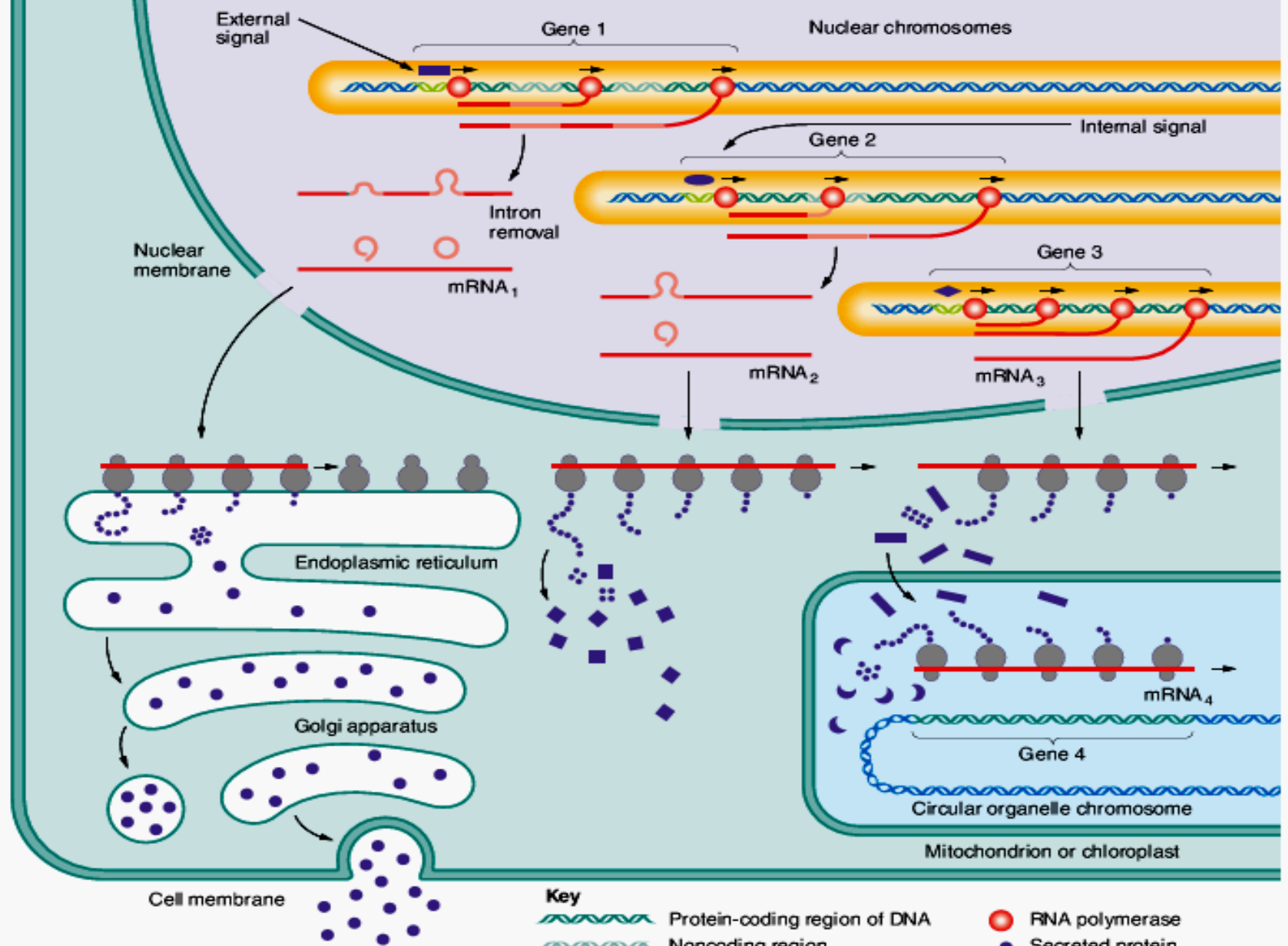
High mannose oligosaccharide

El AG añade
carbohidratos a
las glicoproteínas



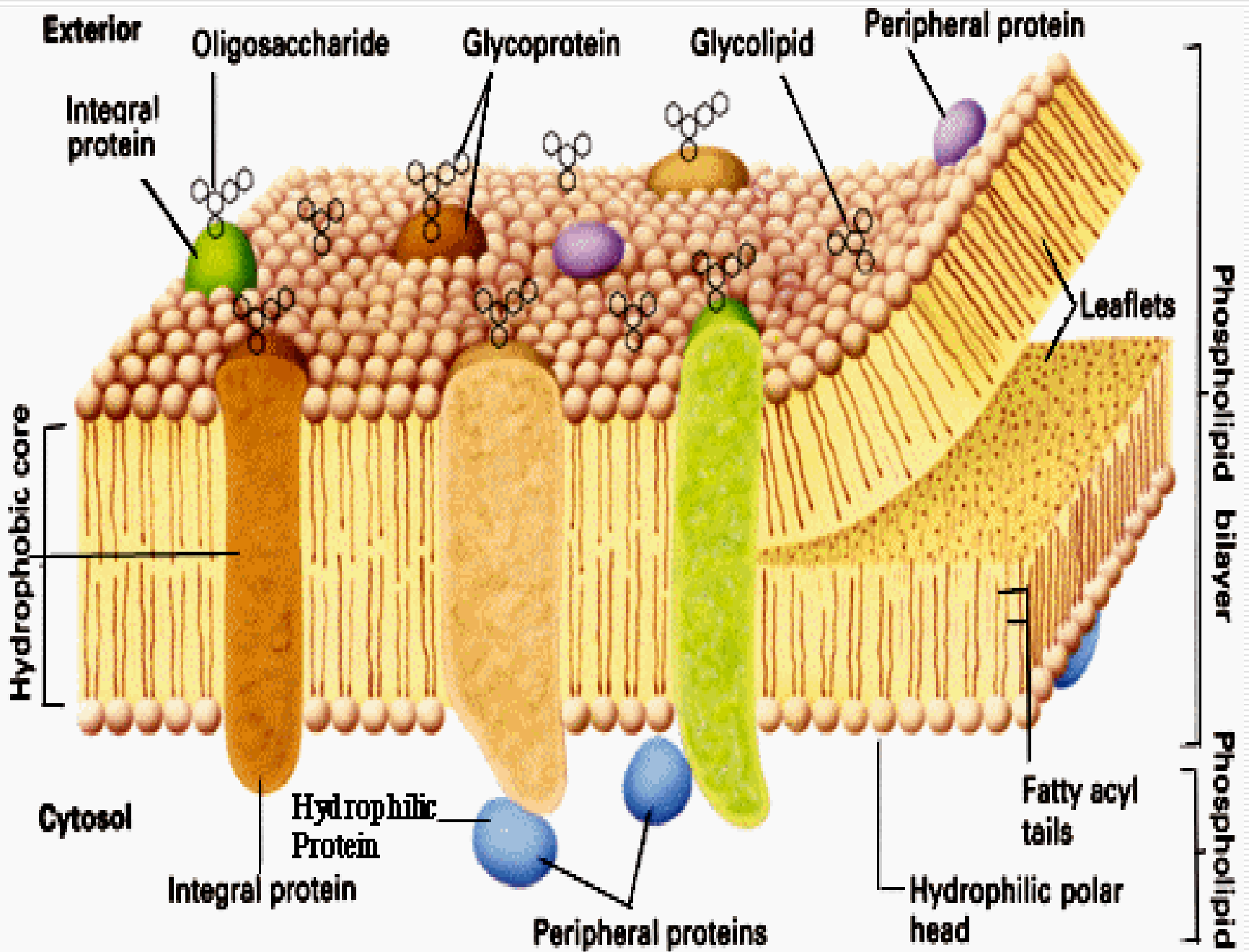


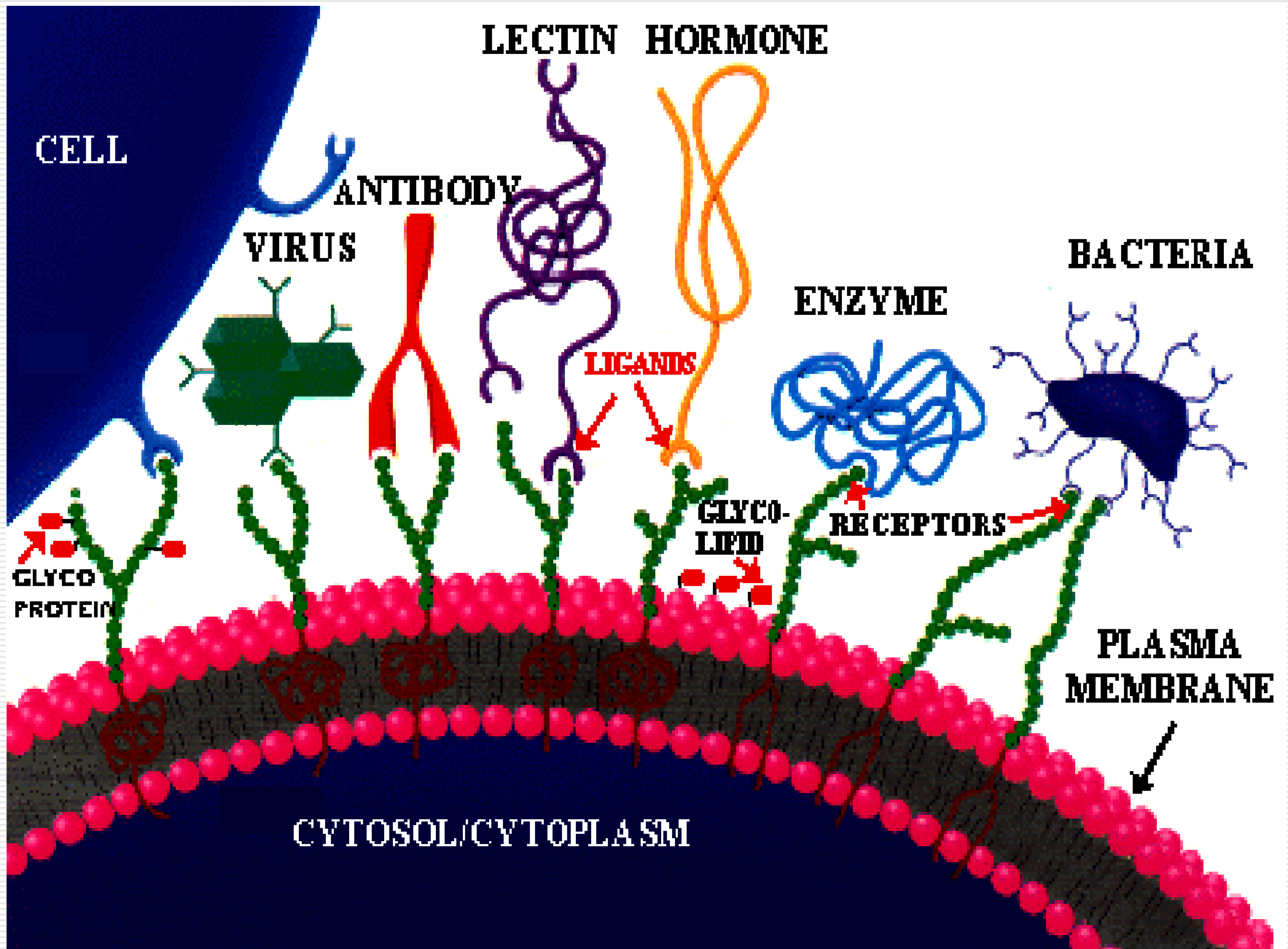
▲ FIGURE 5-16 Human ABO blood-group antigens. These antigens are oligosaccharide chains covalently attached to glycolipids or glycoproteins in the plasma membrane. The terminal oligosaccharide sugars distinguish the three antigens. The presence or absence of the glycosyltransferases that add galactose (Gal) or *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) to O antigen determine a person's blood type.



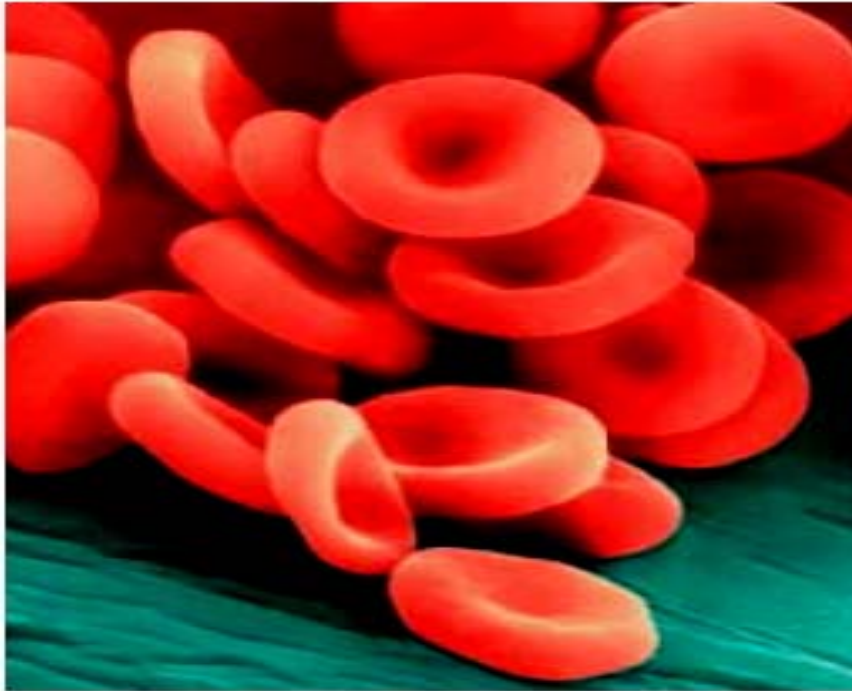
Key

- Protein-coding region of DNA
- Noncoding region
- Protein-coding region of RNA
- Noncoding region
- Promoter
- Regulatory proteins
- RNA polymerase
- Secreted protein
- Proteins used in cell
- Protein encoded by mitochondrion or chloroplast
- Amino acid chain
- Ribosome

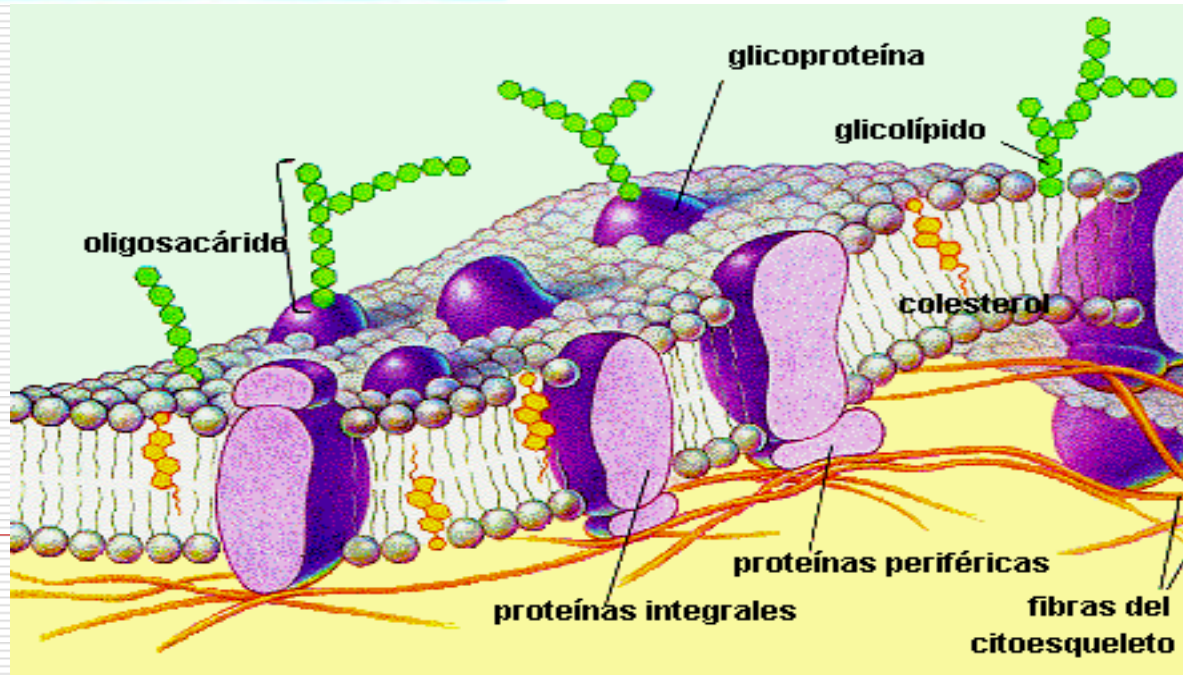
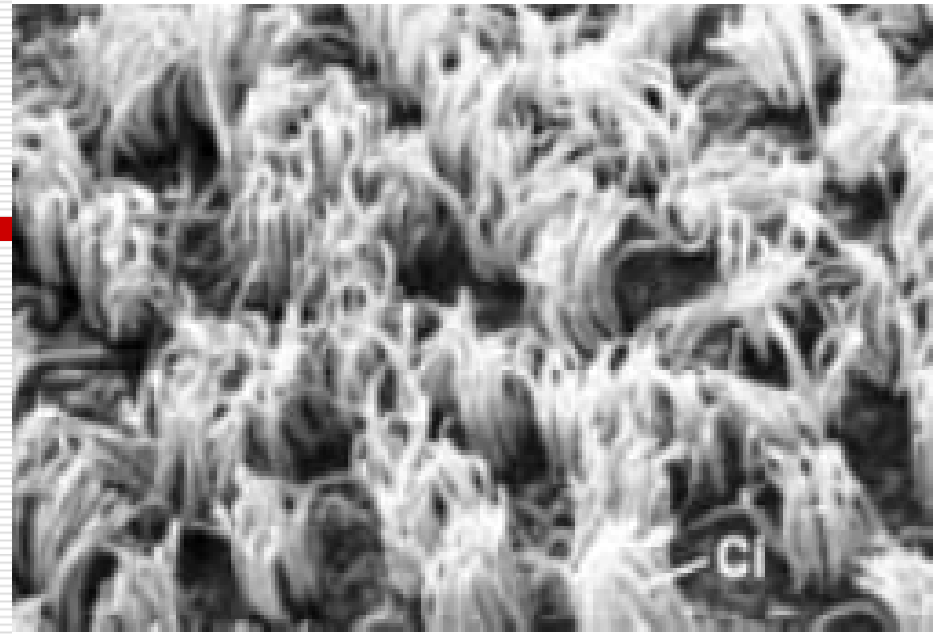


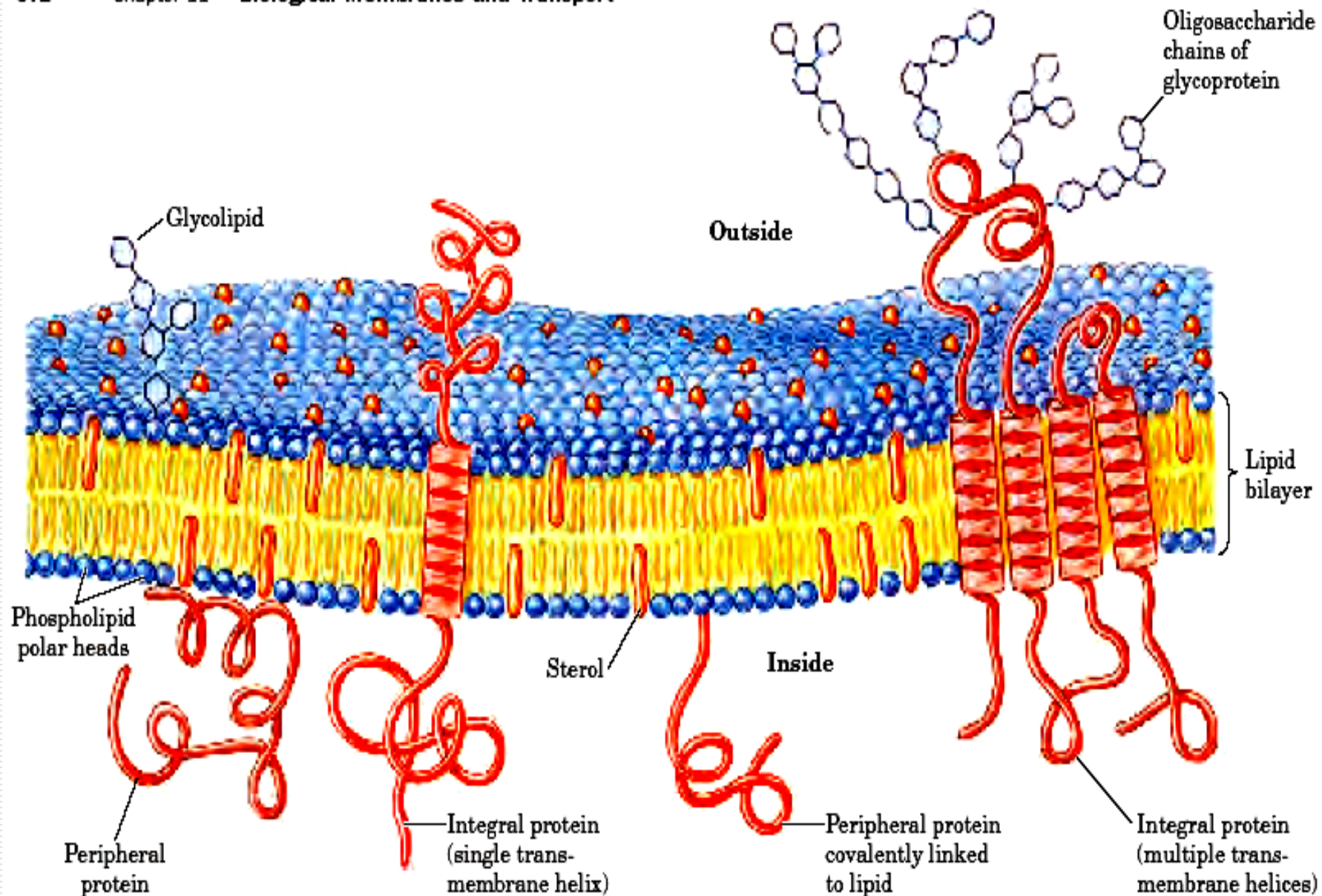


(a)

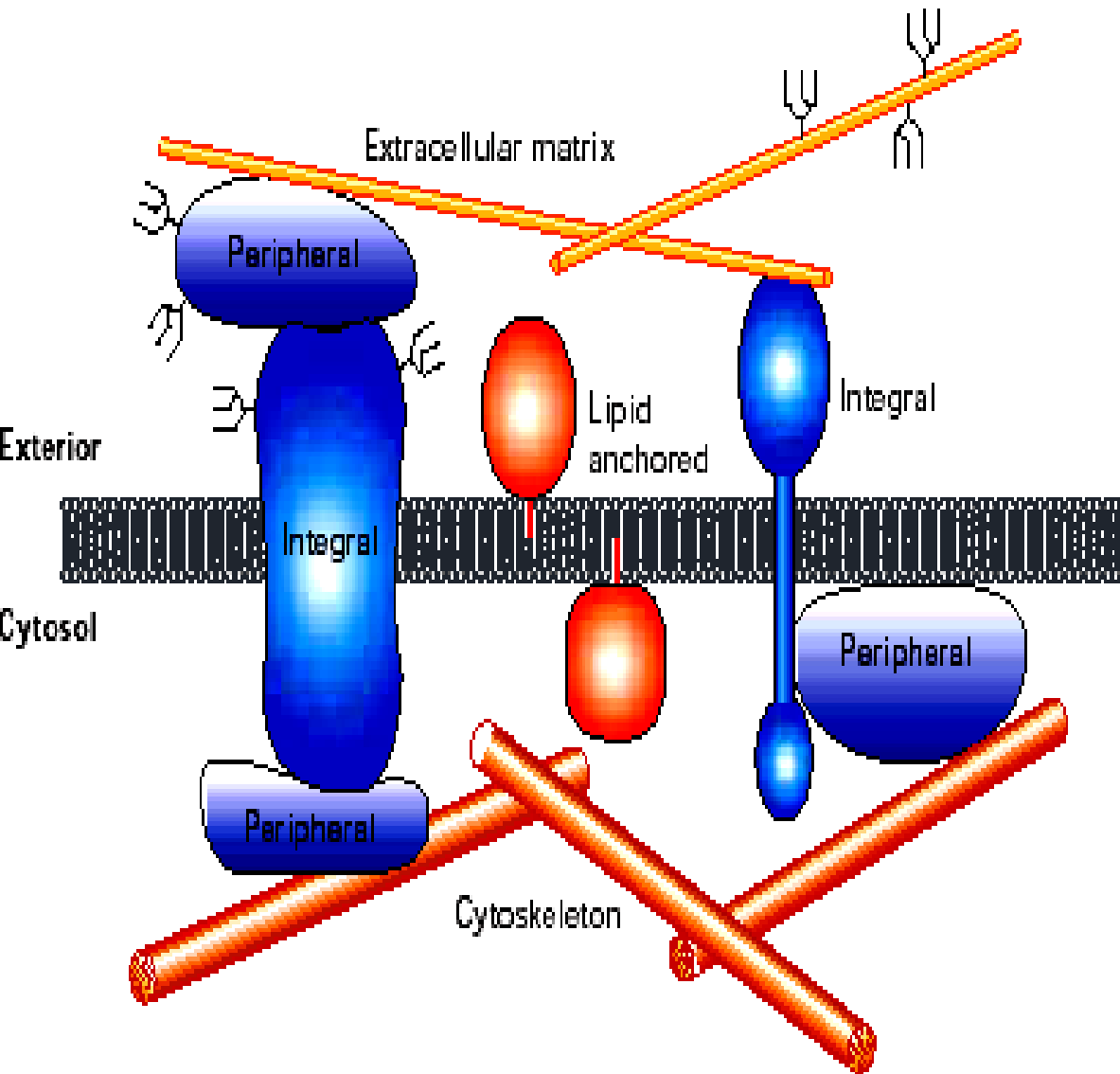


(b)





Proteínas de membrana



1. Ancladas a lípidos:

- Inter. covalentes: lípidos membrana.
- Exo o citoplasmáticas

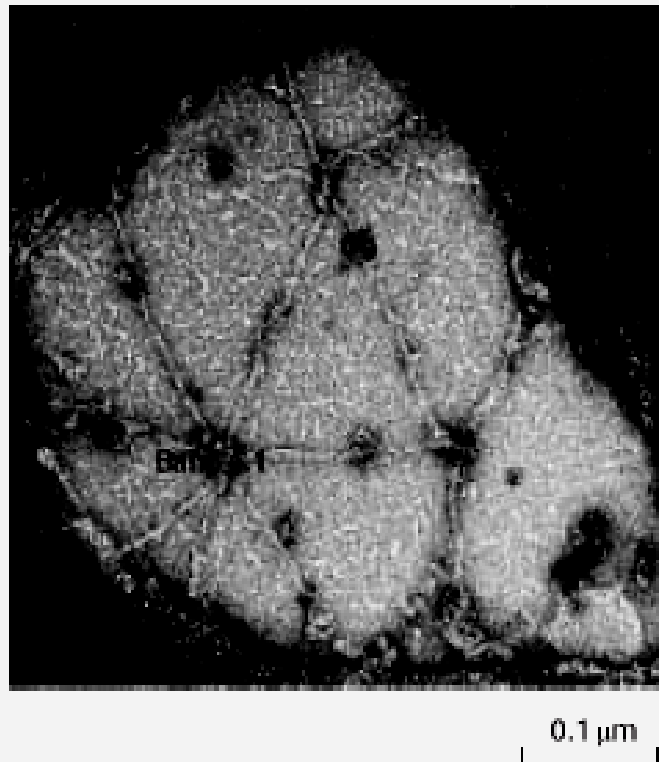
2. Periféricas

- Inter. débiles: regiones polares proteínas integrales y cabezas polares.
- Intra o extracelular.
- Restringe movimiento de proteínas integrales y citoesqueleto.

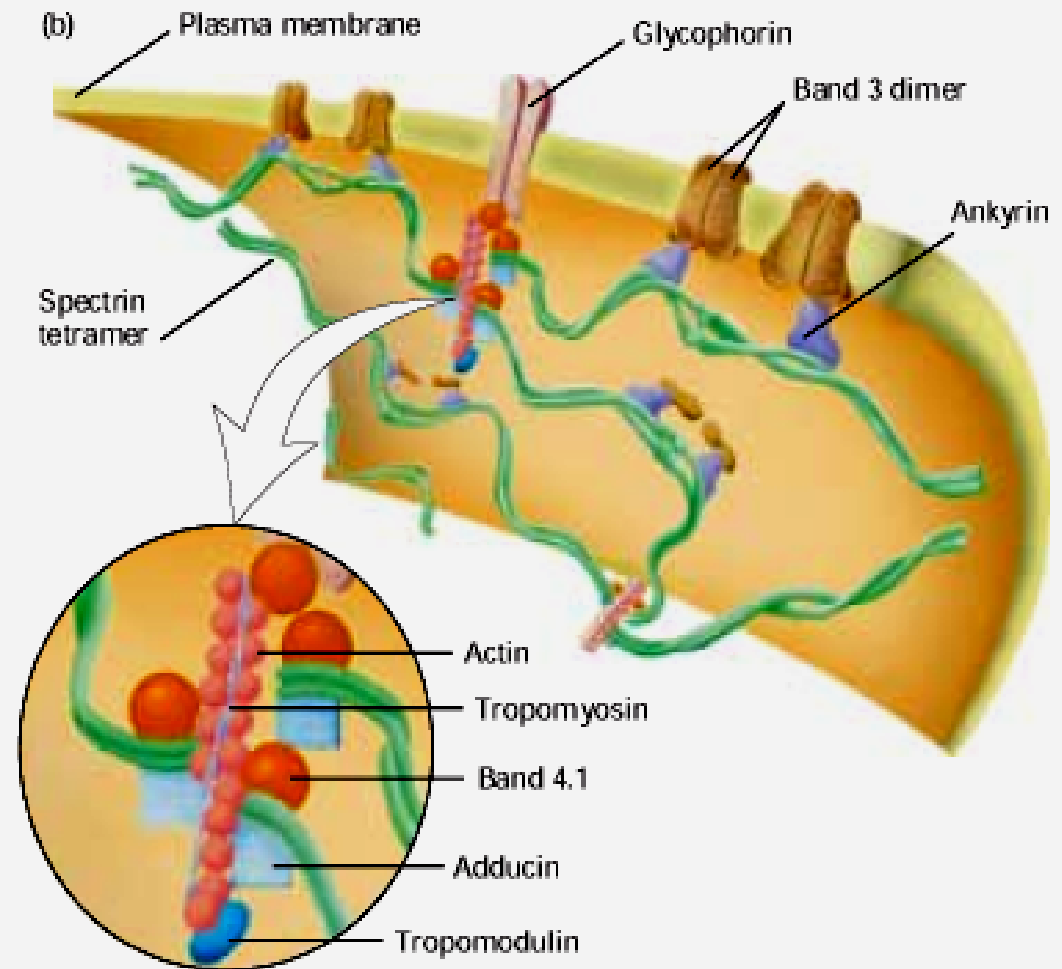
3. Integrales

- Unida firmemente a la membrana.
- Disociada con agentes desnaturizantes, solventes orgánicos, detergentes.

(a)

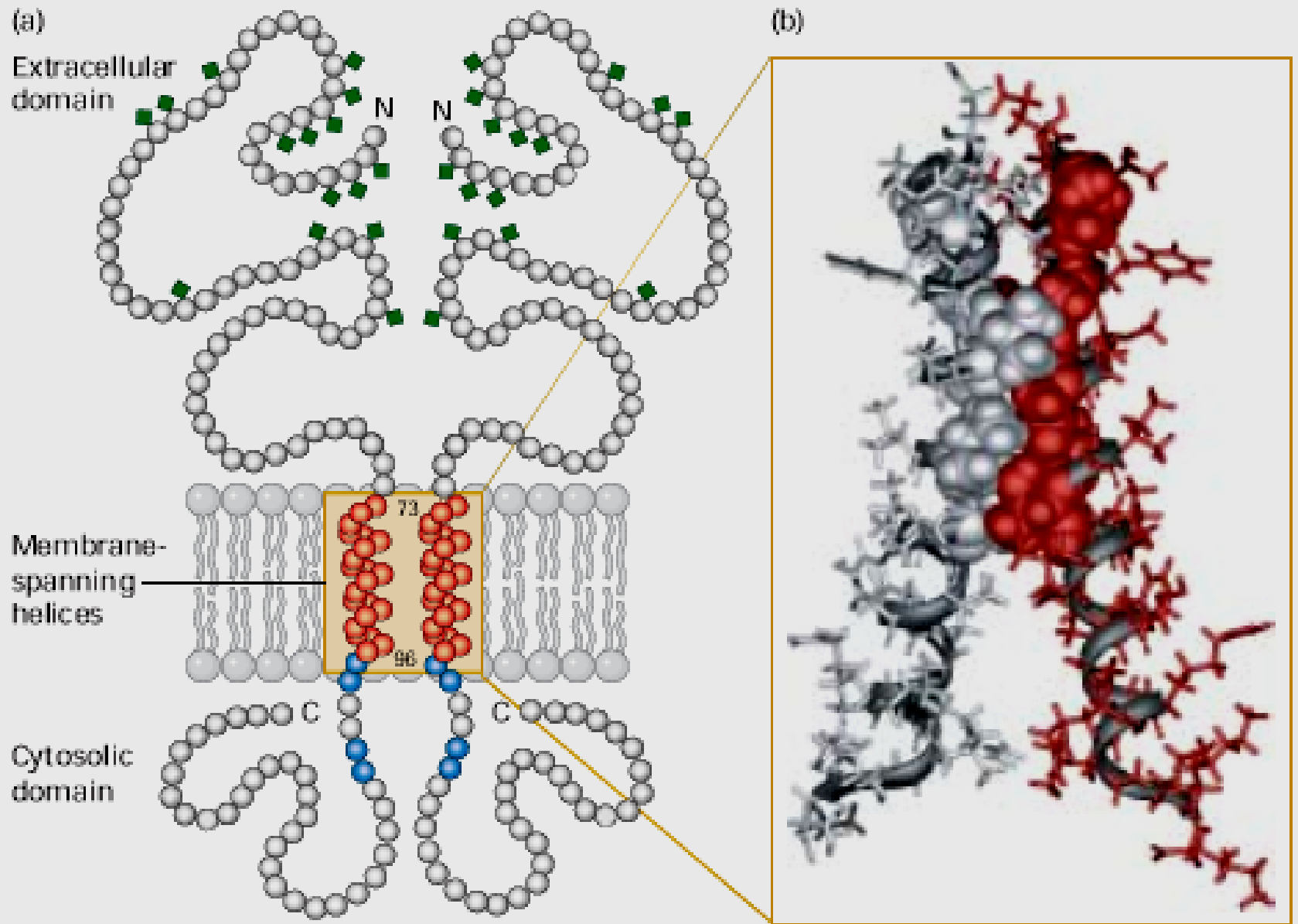


(b)



▲ **FIGURE 5-31 Cortical cytoskeleton supporting the plasma membrane in human erythrocytes.** (a) Electron micrograph of the erythrocyte membrane showing the spoke-and-hub organization of the cytoskeleton. The long spokes are composed mainly of spectrin and can be seen to intersect at the hubs, or membrane-attachment sites. The darker spots along the spokes are ankyrin molecules, which cross-link spectrin to

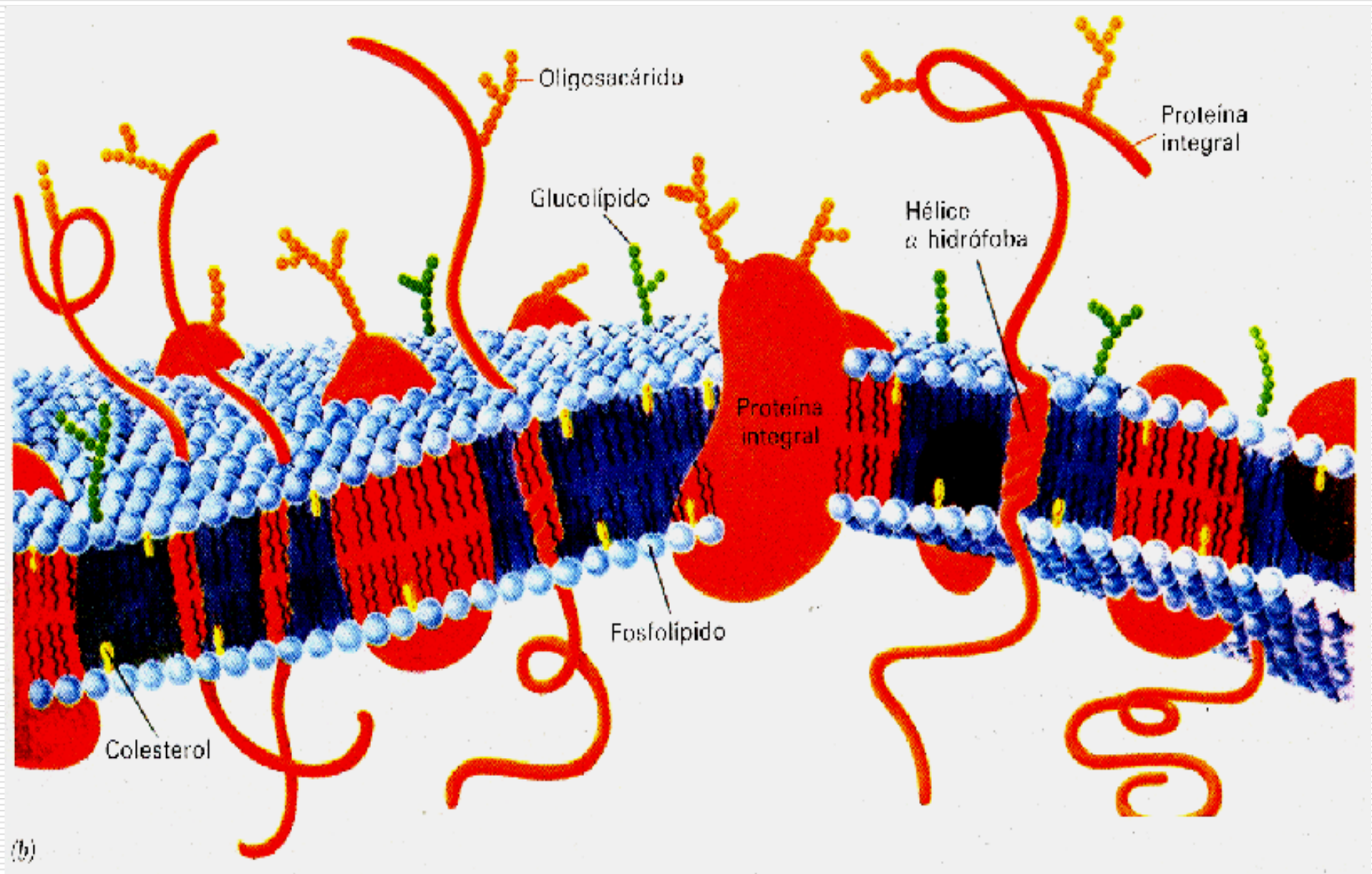
integral membrane proteins. (b) Diagram of the erythrocyte cytoskeleton showing the various components. See text for discussion. [Part (a) from T. J. Byers and D. Branton, 1985, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* **82**:6153. Courtesy of D. Branton. Part (b) adapted from S. E. Lux, 1979, *Nature* **281**:426, and E. J. Luna and A. L. Hill, 1992, *Science* **258**:955.]



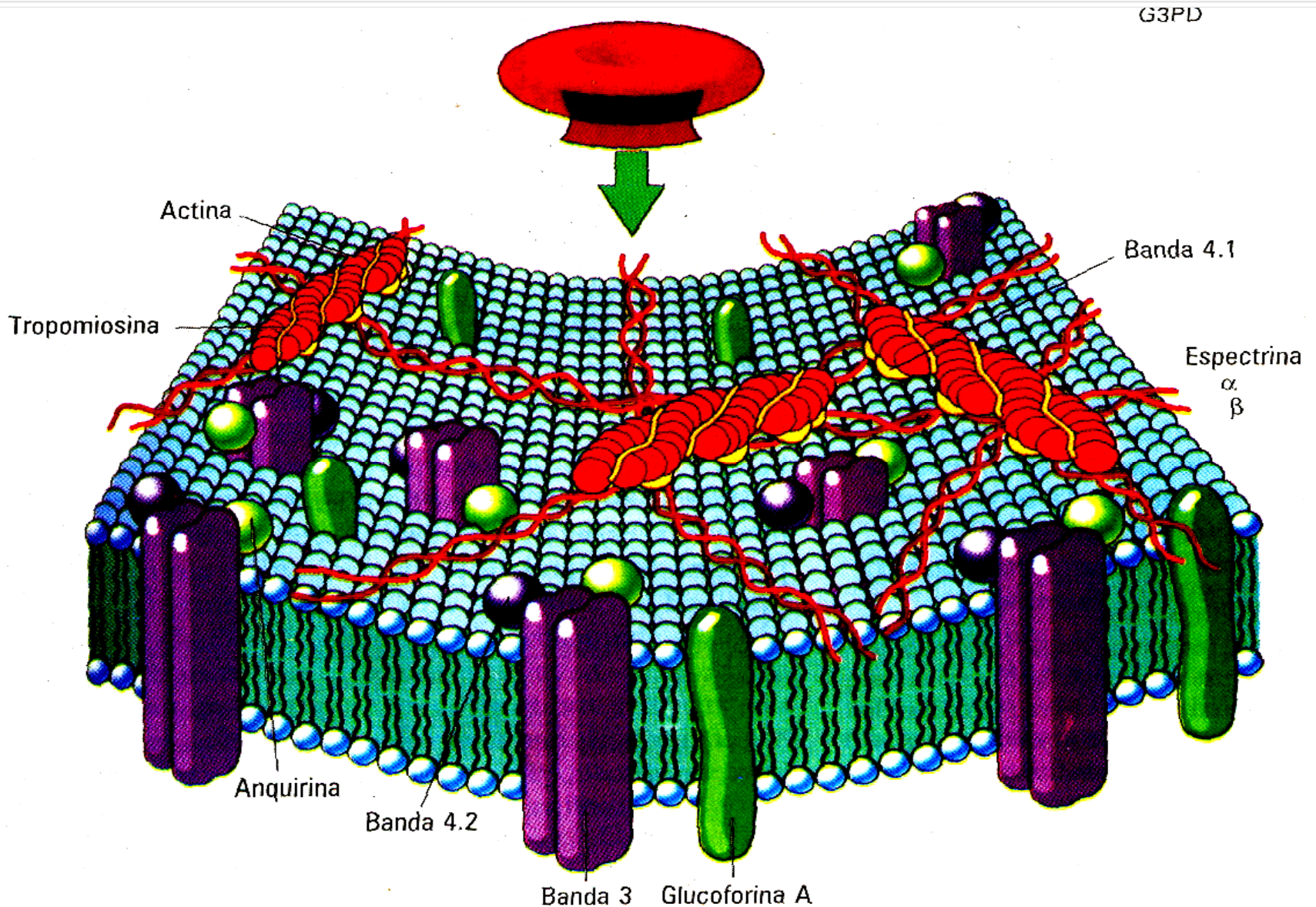
2 Structure of glycophorin A, a typical single-

residues and polar uncharged residues; the extra

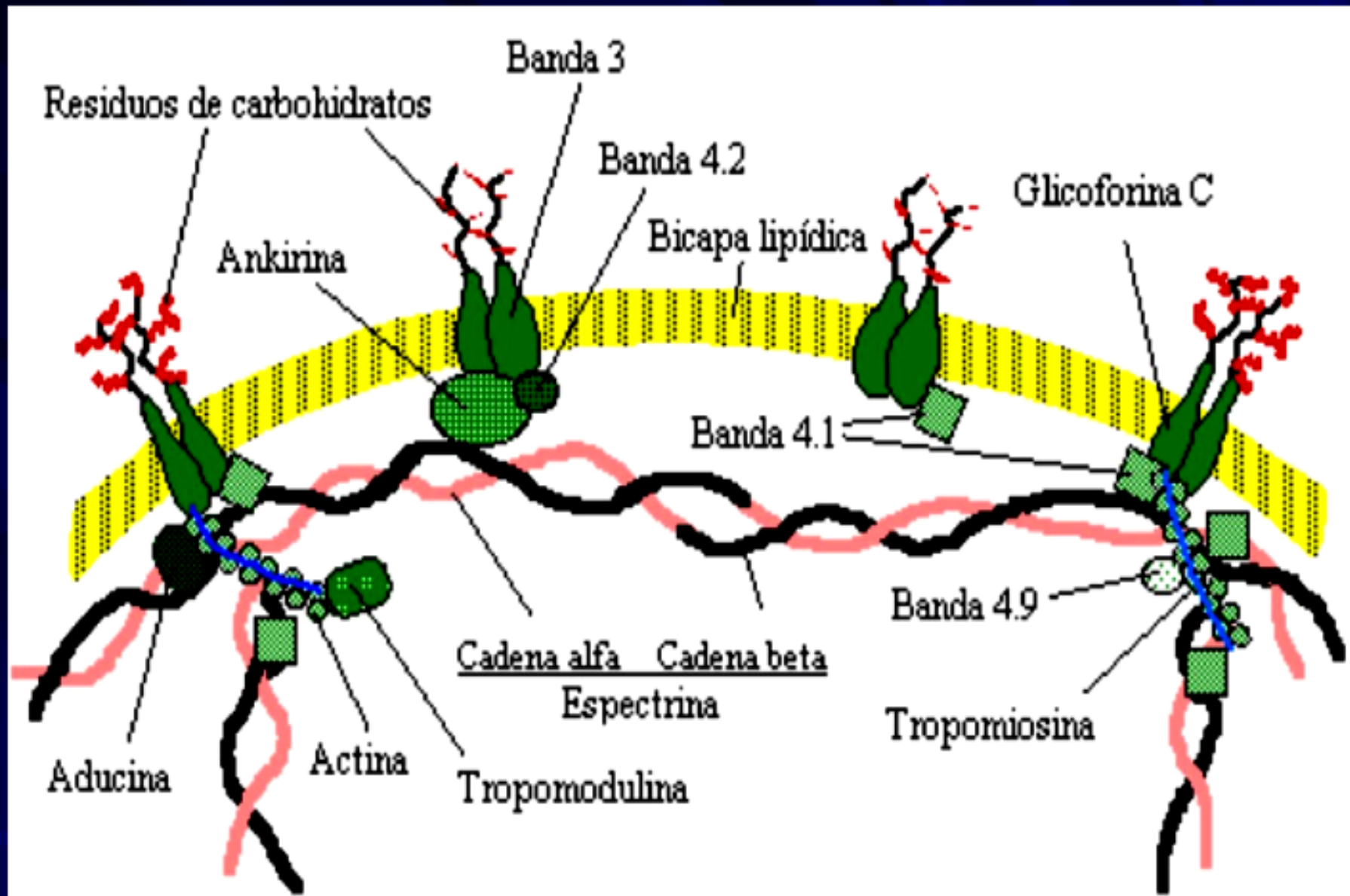
ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA MEMBRANA CELULAR DE LOS GLOGULOS ROJOS



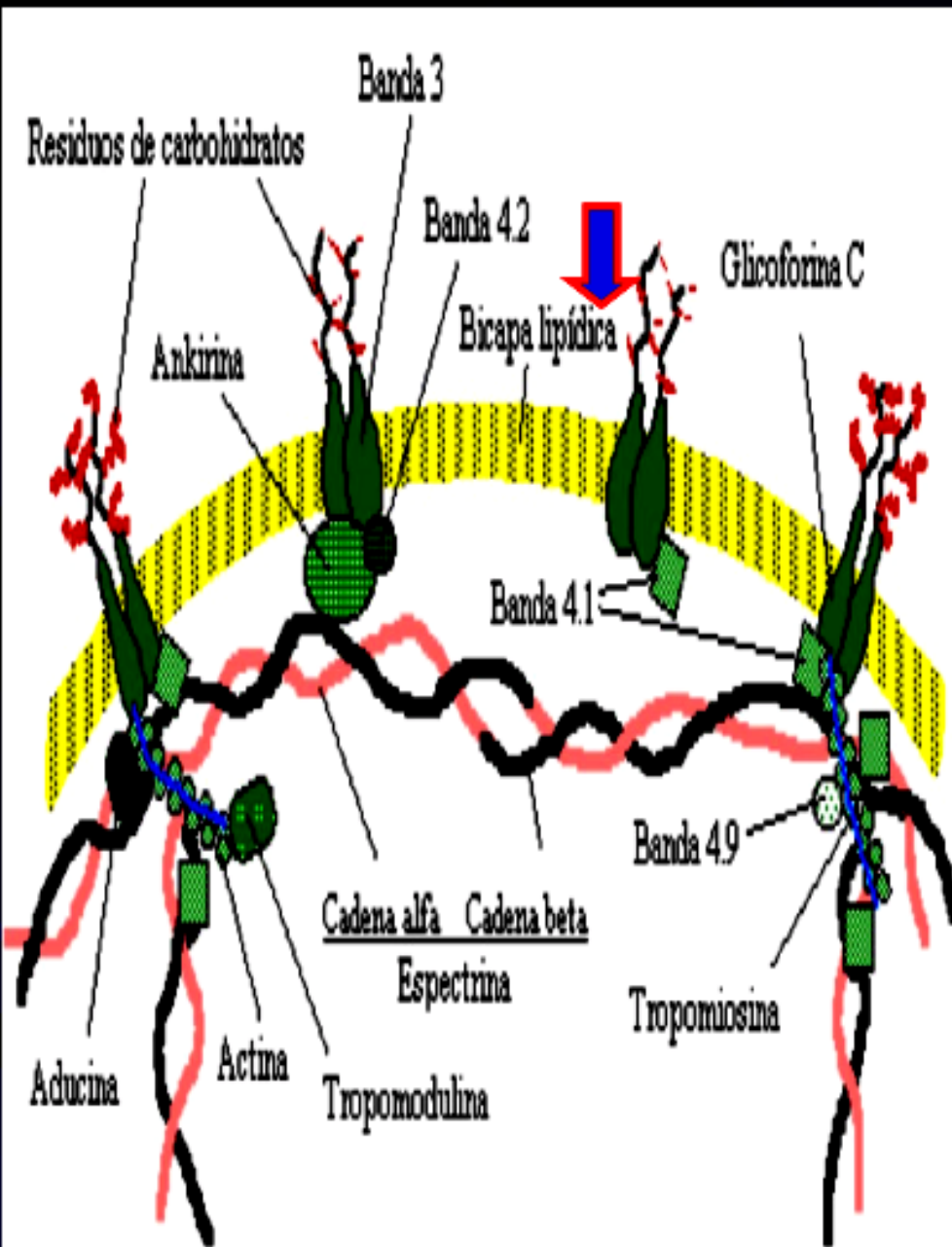
ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA MEMBRANA CELULAR DE LOS GLOGULOS ROJOS



Estructura Membrana Glóbulo Rojo



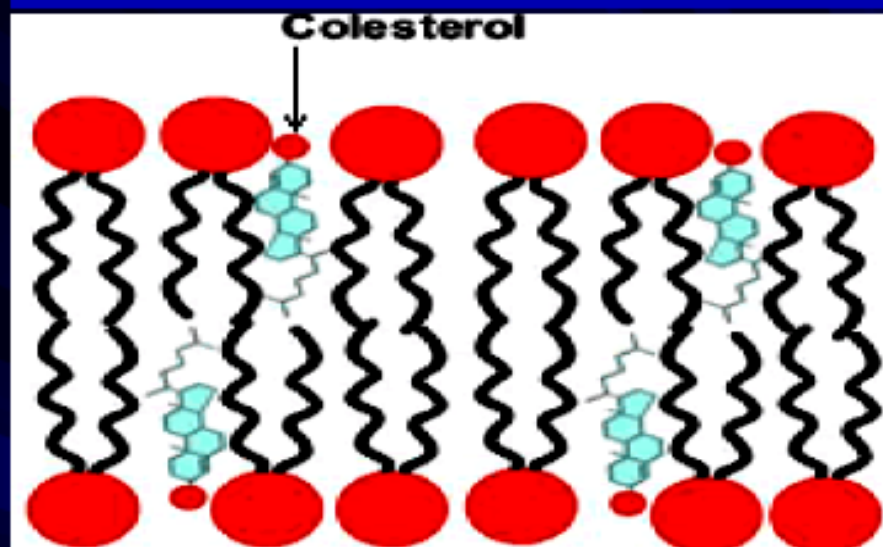
Estructura Membrana Glóbulo Rojo



Bicapa lipídica

80% fosfolípidos y colesterol

20% glicolípidos y aminolípidos

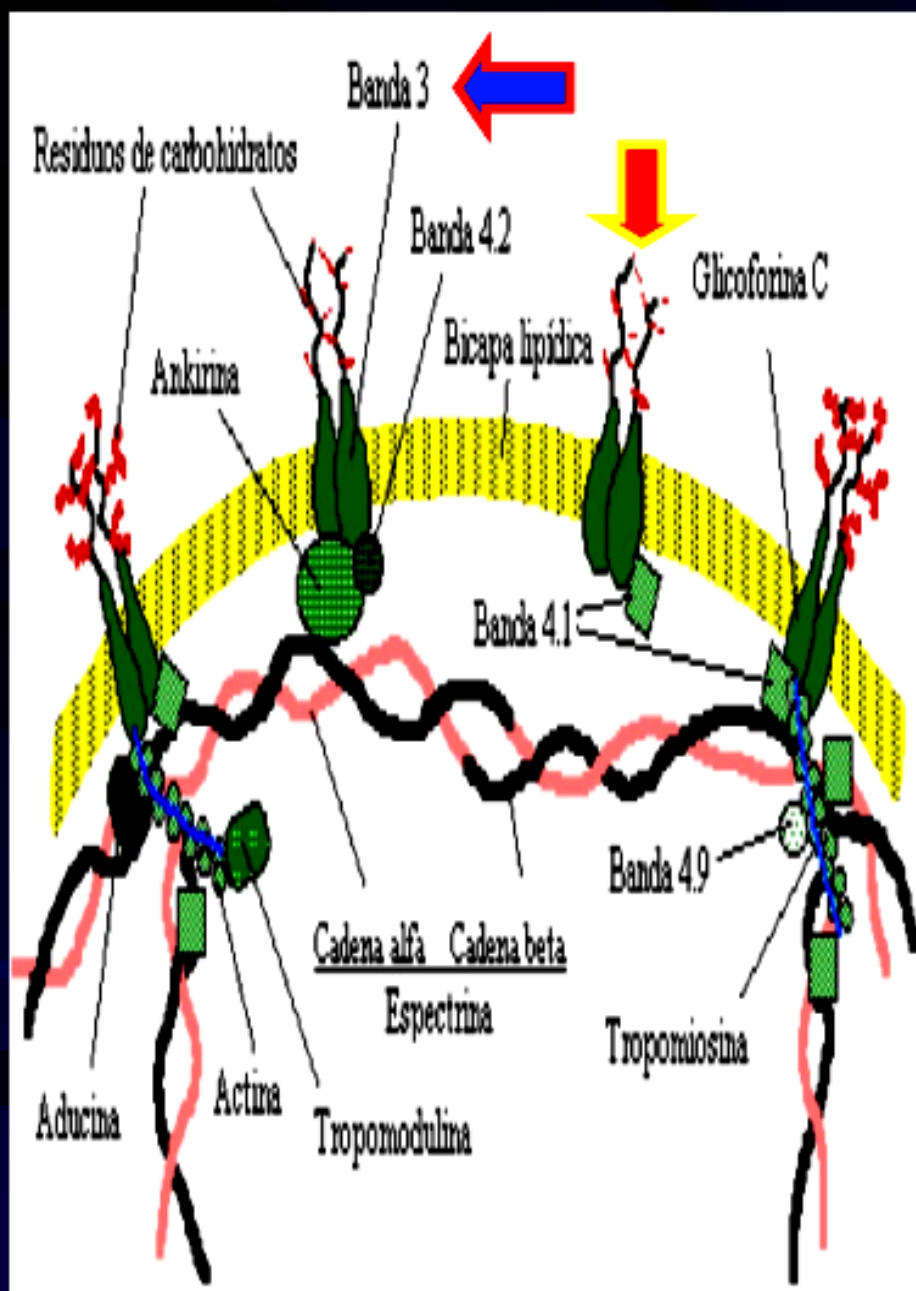


Proteínas membrana

Proteínas integrales de membrana

Proteínas periféricas de membrana

Estructura Membrana Glóbulo Rojo

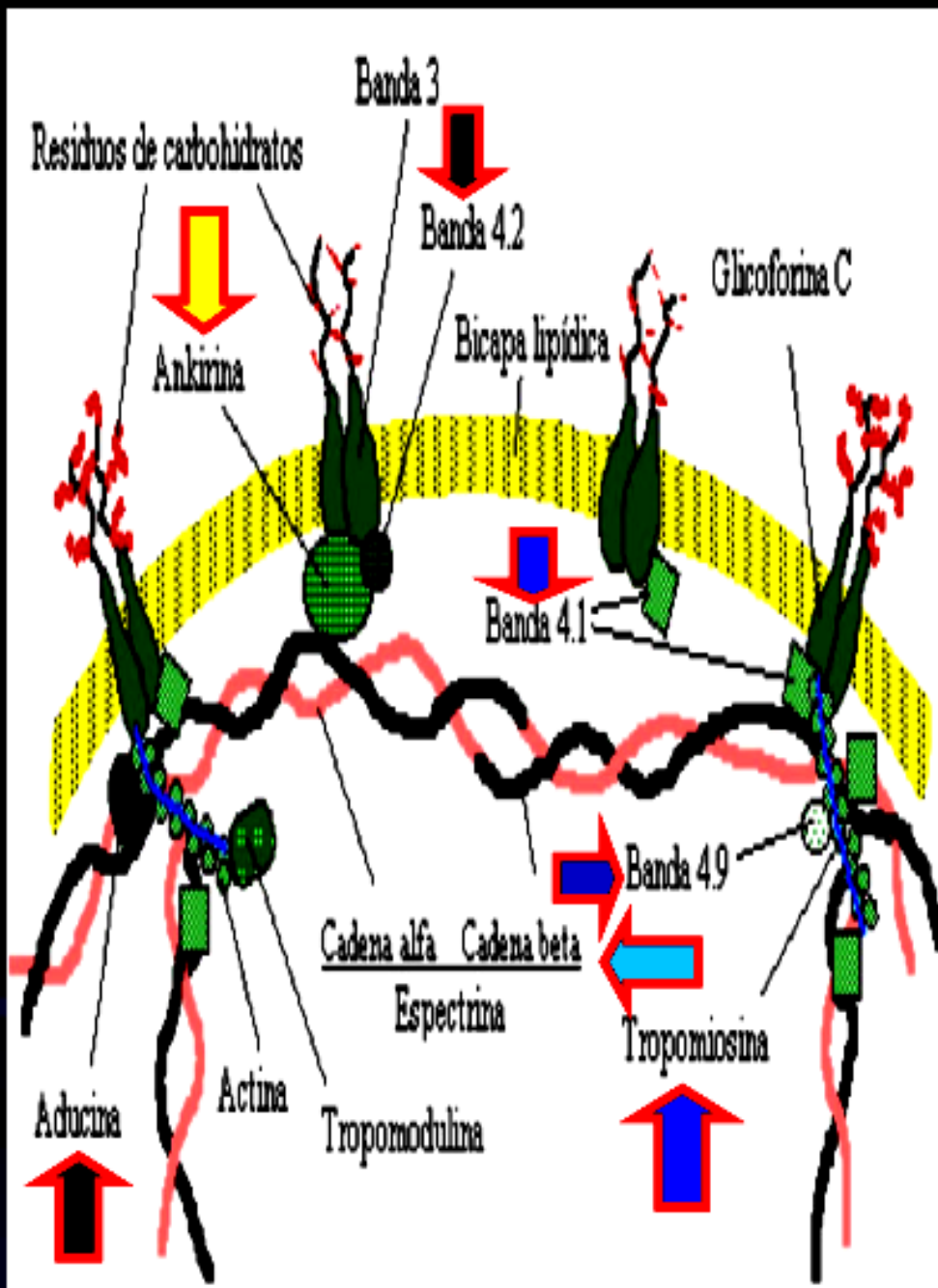


Proteínas integrales de membrana

Banda 3 (25% del total de las proteínas integrales) : 2 porciones : a) intracitoplasmática : unida a las proteínas del esqueleto, y b) transmembranoso : mantiene el contacto intra-extracelular, proporcionando canales para el transporte iónico HCO_3^- y Cl^- . Posee un sitio de glicosilación capaz de unir antígenos para I/i e interviene en la eliminación de eritrocitos envejecidos.

Glicoforinas A, B, C y D (ácido siálico) : constituyen los sustratos antigénicos de los grupos sanguíneos. La **Glicoforina C** contribuye a la estabilidad de la membrana por su interacción con proteínas periféricas, además de participar en el intercambio iónico transmembranoso.

Estructura Membrana Glóbulo Rojo

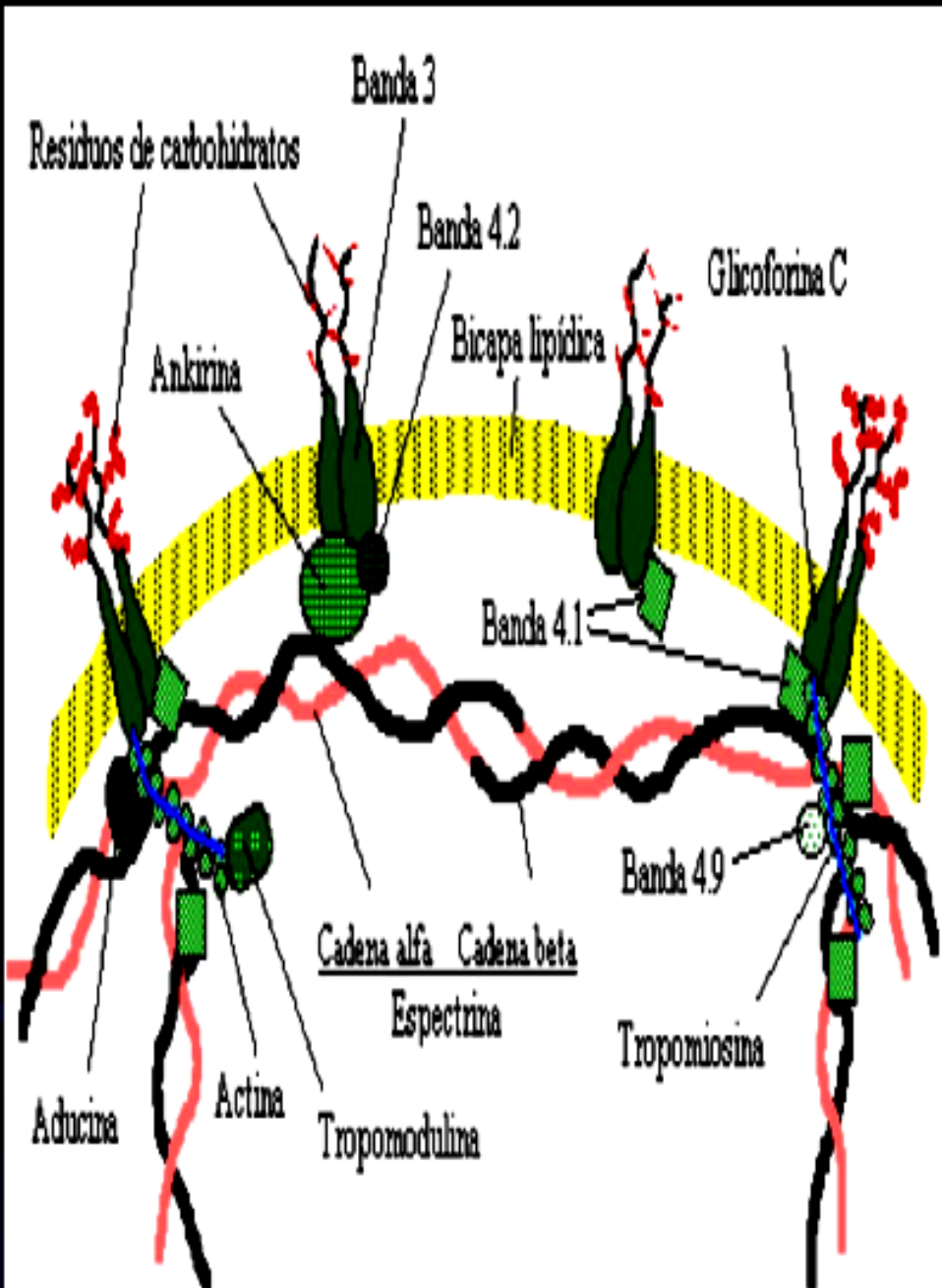


Proteínas Periféricas

Las proteínas periféricas inter-túan entre sí para formar una malla o enrejado q`recubre la cara interna de la doble capa de fosfolípidos y son las responsa bles de la estabilidad y las propiedades viscoelásticas de la membrana.

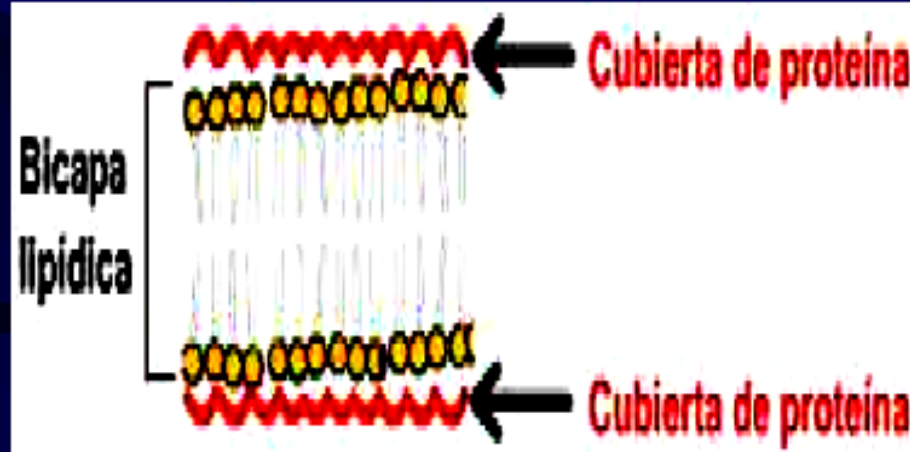
1. Espectrina
2. Ankirina
3. Banda 4.1
4. Banda 4.2
5. Banda 4.9
6. Aducina
7. Tropomiosina
8. Banda 7

Estructura Membrana Glóbulo Rojo

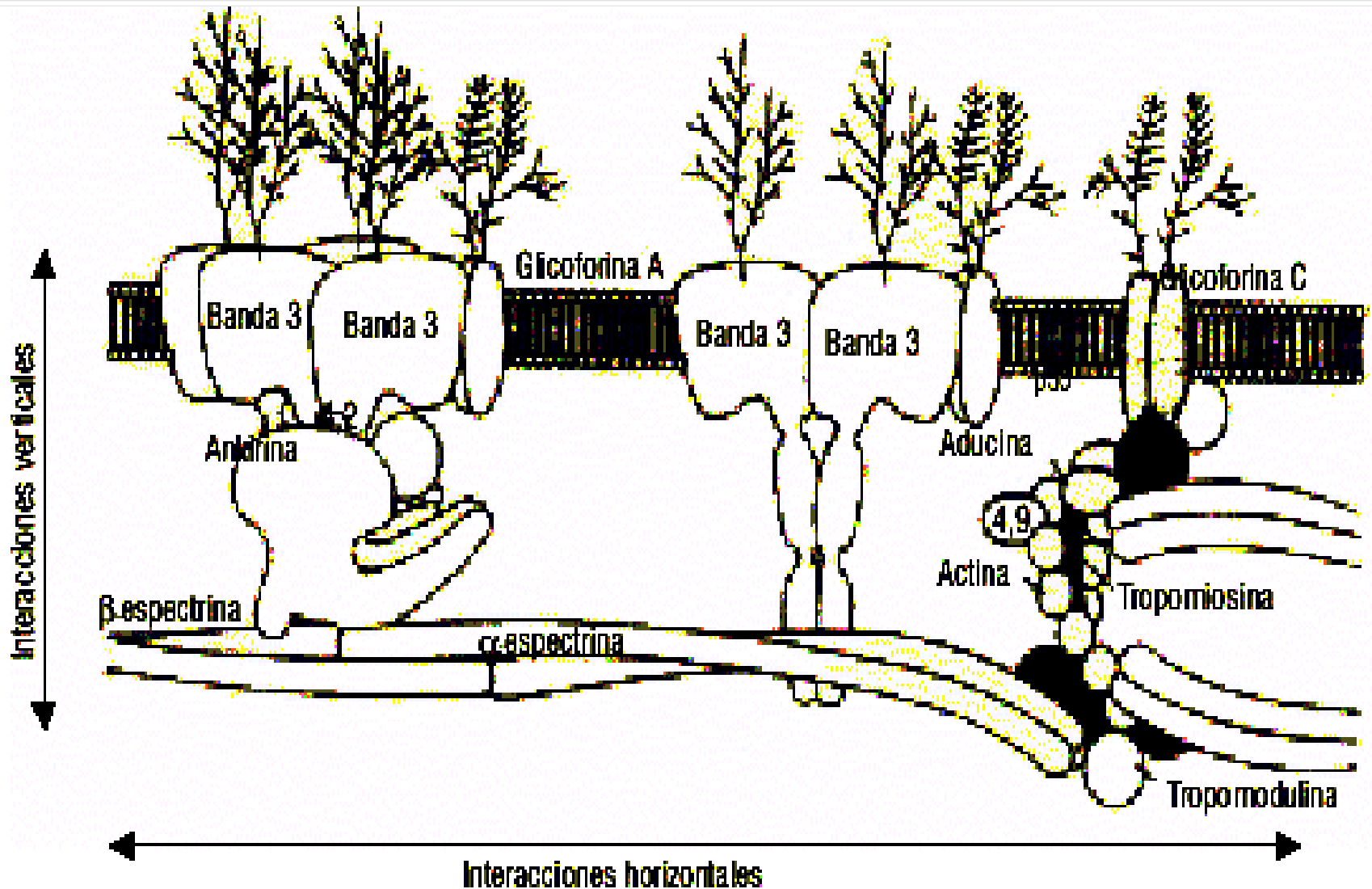


Proteínas Periféricas

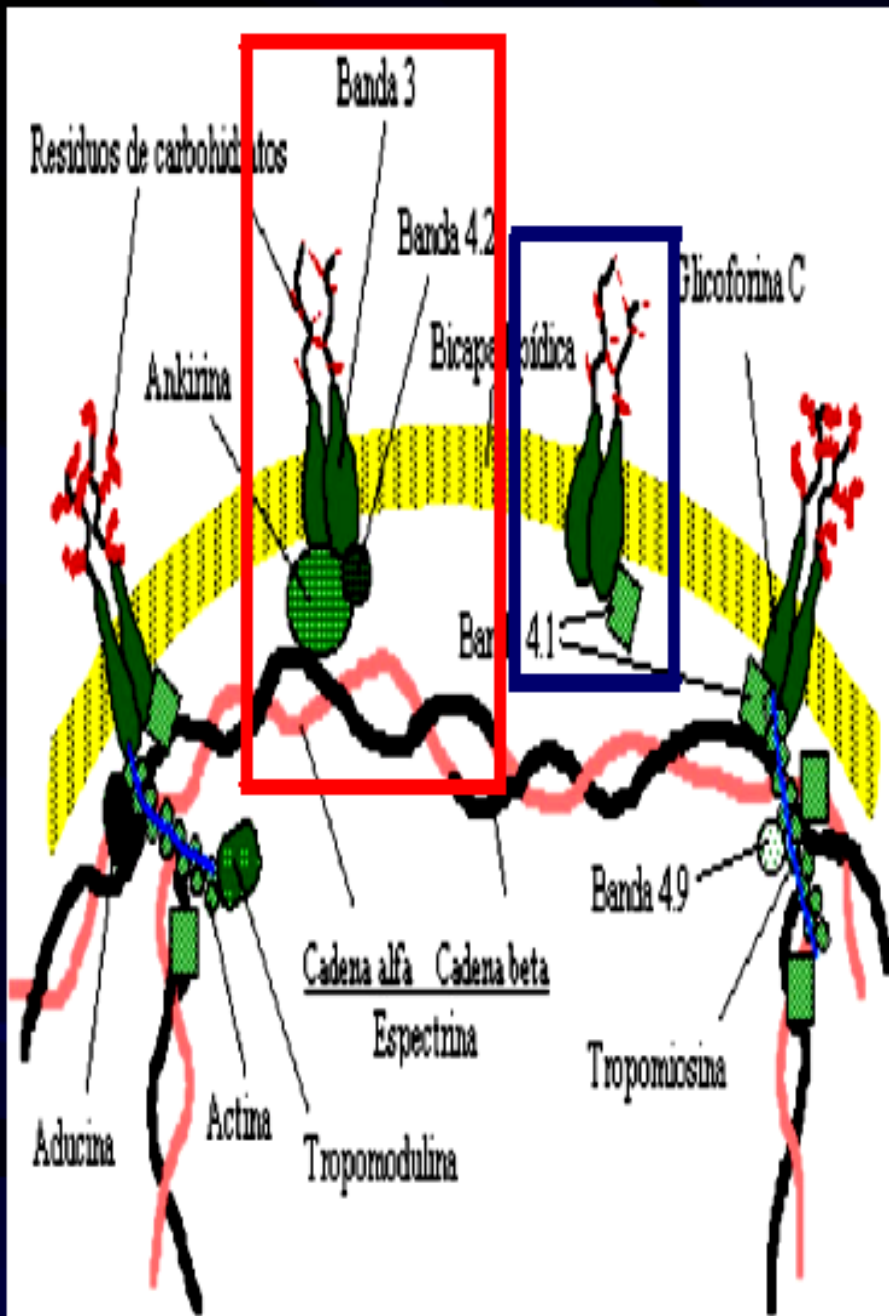
Otras proteínas periféricas se disponen hacia la cara exterior de la bicapa lipídica y son fundamentalmente antígenos de grupo sanguíneo.



ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA MEMBRANA CELULAR DE LOS GLOBULOS ROJOS



Estructura Membrana Glóbulo Rojo



Interacciones proteicas a) verticales, b) horizontales.

Interacciones verticales fijan el esqueleto a la doble capa lipídica.

a) Unión entre la Sp (β) y la banda 3, estabilizada por la ANK y modulada por la proteína 4.2.

b) Unión entre la proteína 4.1 y la banda 3

Tabla 1. Propiedades bioquímicas y moleculares de las proteínas de la membrana eritrocitaria

Bandas en gel PAGE-SDS	Proteína	Localización cromosómica	Tamaño del gen (Kb)	Número de exones	Número de aminoácidos	Peso molecular (aprox/deducido)	Símbolo del gen	Periférica (P) o Integral (I)
1	α espectrina	1q22-q25	80	52	2 429	240/281	SPTA1	P
2	β espectrina	14q23-q24.2	>100	32	2 137	220/246	SPTB	P
2.1	Ankirina	8q11.2	\approx 160	42	1 880	210/206	ANK1	P
2.9	α aducina	4p16.3	-	-	-	103/81	-	P
	β aducina	2?	-	-	-	97/80	-	P
3	AE1	17q12-q21	17	20	911	90-100/102	EPB3	I
4.1	Proteína 4.1	1p33-p34.2	>250	23	588	88+78/66	EL1	P
4.2	Palidina	15q15-q21	20	13	691	72/77	ELB42	P
4.9	Dematina	-	-	-	-	48/52/43+46	-	P
	p55	Xq28	> 4	6	466	55/53	MPP1	P
5	β actina	7pter-q22	-	-	-	43/42	ACTB	P
	Tropomodulina	9q22	-	-	-	43/41	TMOD	P
6	G3PD	12p13	-	-	-	35/36	G3PD	P
7	Estomatina	9q34.1	40	7	287	31/32	EPB72	I
	Tropomiosina	1q31	-	-	-	27 +29/28	TPM3	P
8	Proteína 8	-	-	-	-	23/-	-	P
PAS-1	Glicoforina A	4q31	-	7	131	36/14	GYPA	I
PAS-2	Glicoforina C	2q14-q21	14	4	128	32/14	GYPC	I
PAS-3	Glicoforina B	4q31	-	5	72	20/8	GYPB	I
	Glicoforina D	2q14-q21	14	4	106	23/11	GYPD	I

Esferocitosis Congénita

Etiología

Primaria	Defectos moleculares de las proteínas del esqueleto de la membrana eritrocitaria
Secundaria	Alteraciones del metabolismo celular Alteraciones del transporte catiónico transmembrana Alteraciones de la fosforilación de las proteínas Alteraciones de la composición de los fosfolípidos

Lesión de la membrana
con pérdida del área celular



- a) Pérdida física (fragmentación)
- b) Contracción de superficie de la membrana

Esferocitosis Congénita

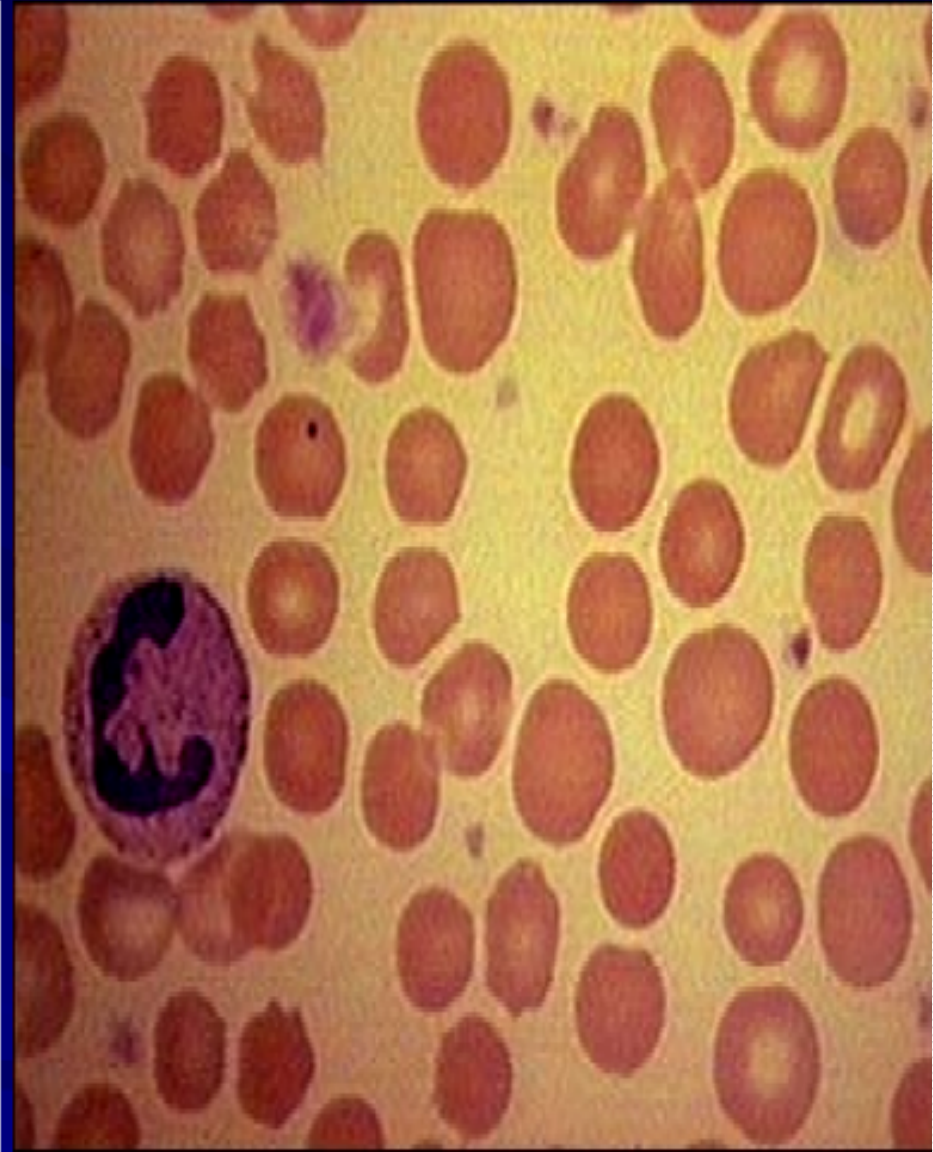
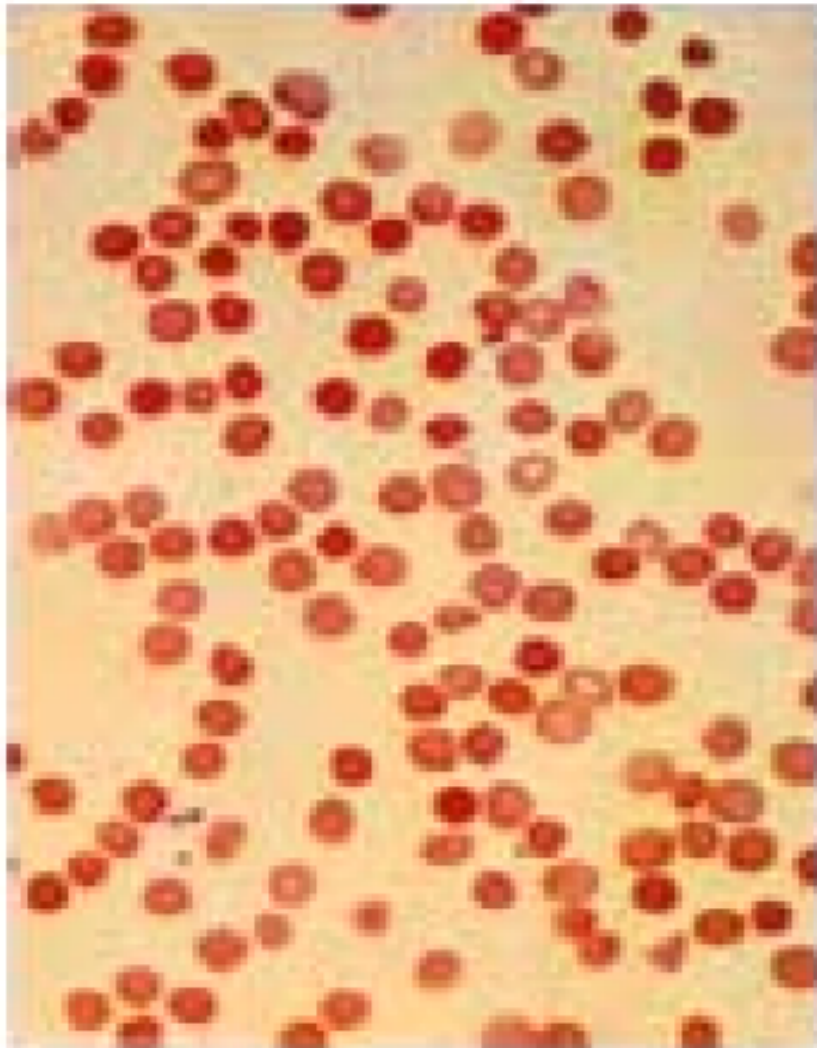
Etiología

La elasticidad y deformabilidad de la membrana están disminuidas, esto es proporcional a la densidad de espectrina de la membrana.

Los hematíes esferocíticos pierden membrana + rápidamente q' los normales cuando su metabolismo está deprimido.

La concentración de fosfolípidos y colesterol es 15-20% menor de lo normal, debido a la disminución de su superficie y pérdida de las proteínas integrales de membrana

Esferocitosis Congenita



Artículos de revisión

Instituto de hematología e Inmunología

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: ASPECTOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES

Lic. Mayelin Herrera García y Dra. Marianela Estrada del Cueto

TABLA 2. Alteraciones moleculares encontradas en la esferocitosis hereditaria (EH)

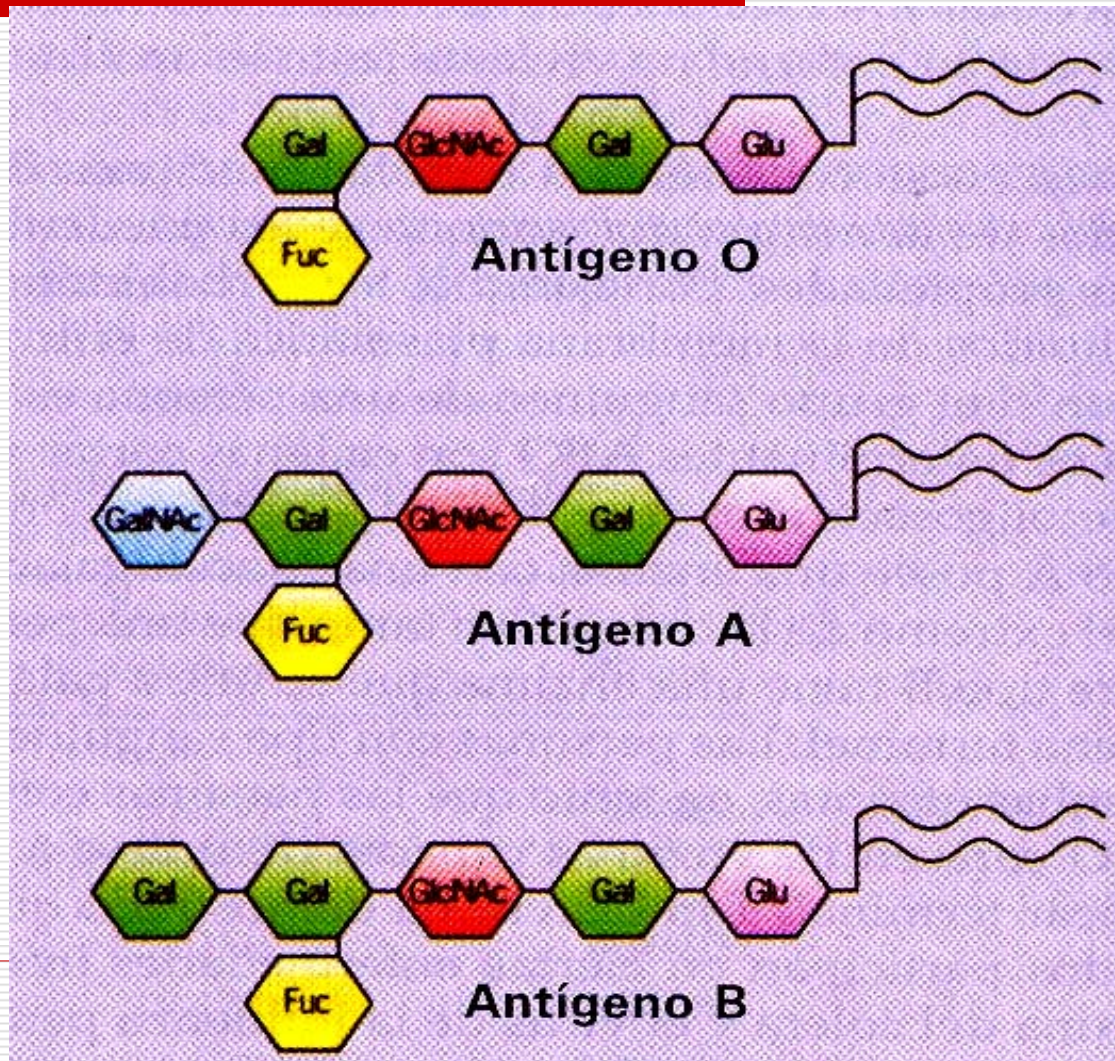
Proteína	Mutaciones que producen corrimiento del marco de lectura		Mutaciones sin sentido (codón de terminación)	Mutaciones puntiformes	Mutaciones en el sitio de empalme	Delecciones grandes del genoma	Total
	Delecciones	Inserciones					
Espectrina							
α Sp	1	-	1	2	1	-	5
β Sp	3	2	2	1	-	1	9
Ankirina	7	2	2	7	-	-	18
Banda 3	6	4	2	12	-	-	24
Proteína 4.2	2	-	1	2	-	-	5
Total	19	8	8	24	1	1	61



FIG. 5. Esquema de los dominios de banda 3, ankirina, α y β espectrina con la ubicación de las mutaciones conocidas que causan esferocitosis hereditaria (EH).

Biología Molecular del Grupo Sanguíneo ABO

- Tres alelos comunes (A, B y O) están en el locus ABO del cromosoma 9. Los genes A y B codifican **Glucosiltransferasas** que producen el Ag A y B. El gen O no codifica una enzima funcional.



Biología Molecular del Grupo Sanguíneo ABO

- Oligosacáridos que portan los Ags ABH pueden unirse a cualquier **proteína (glicoproteína), esfingolípido (glicoesfingolípido) ó lípido (Glicolípido).**

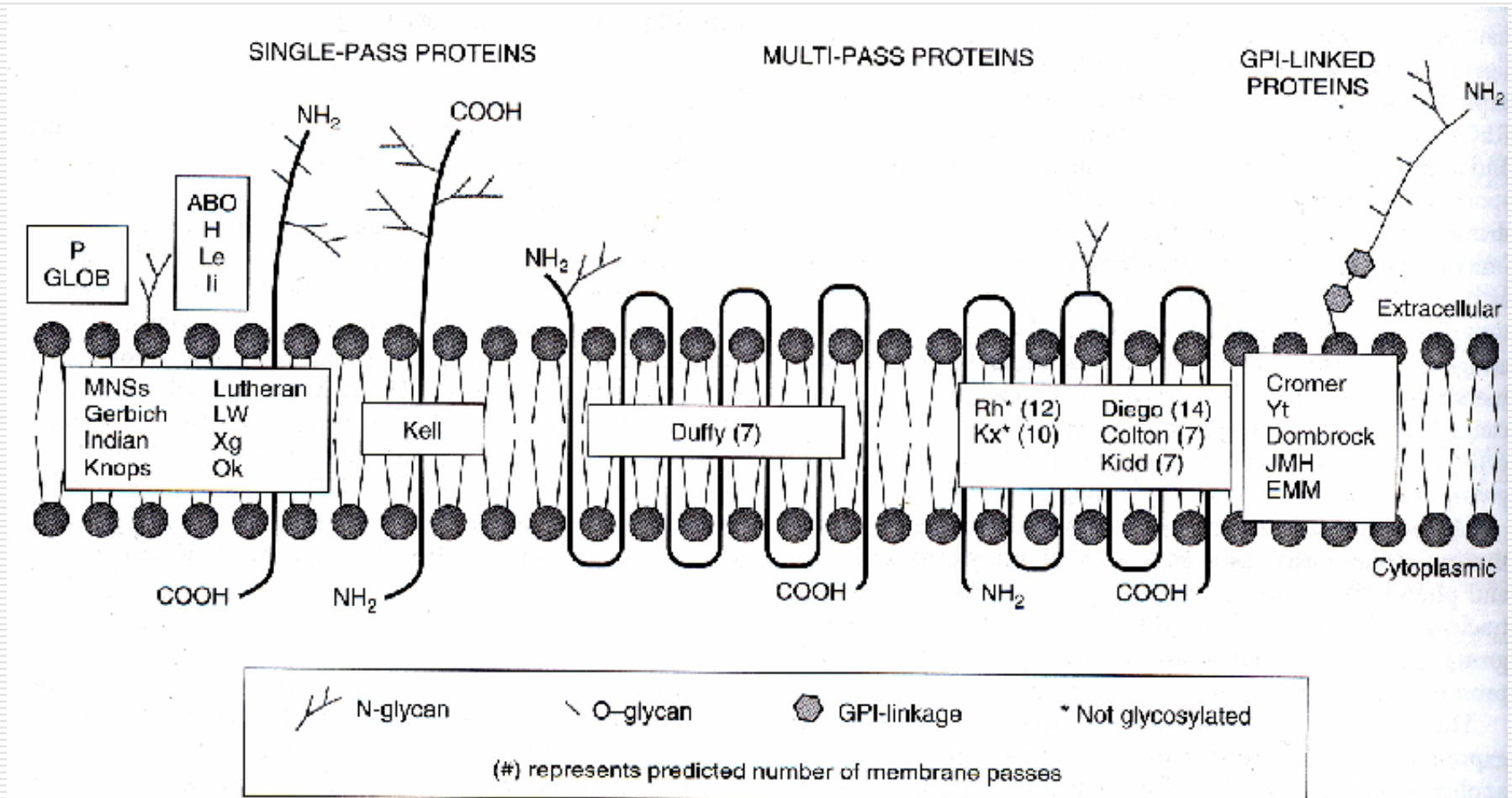
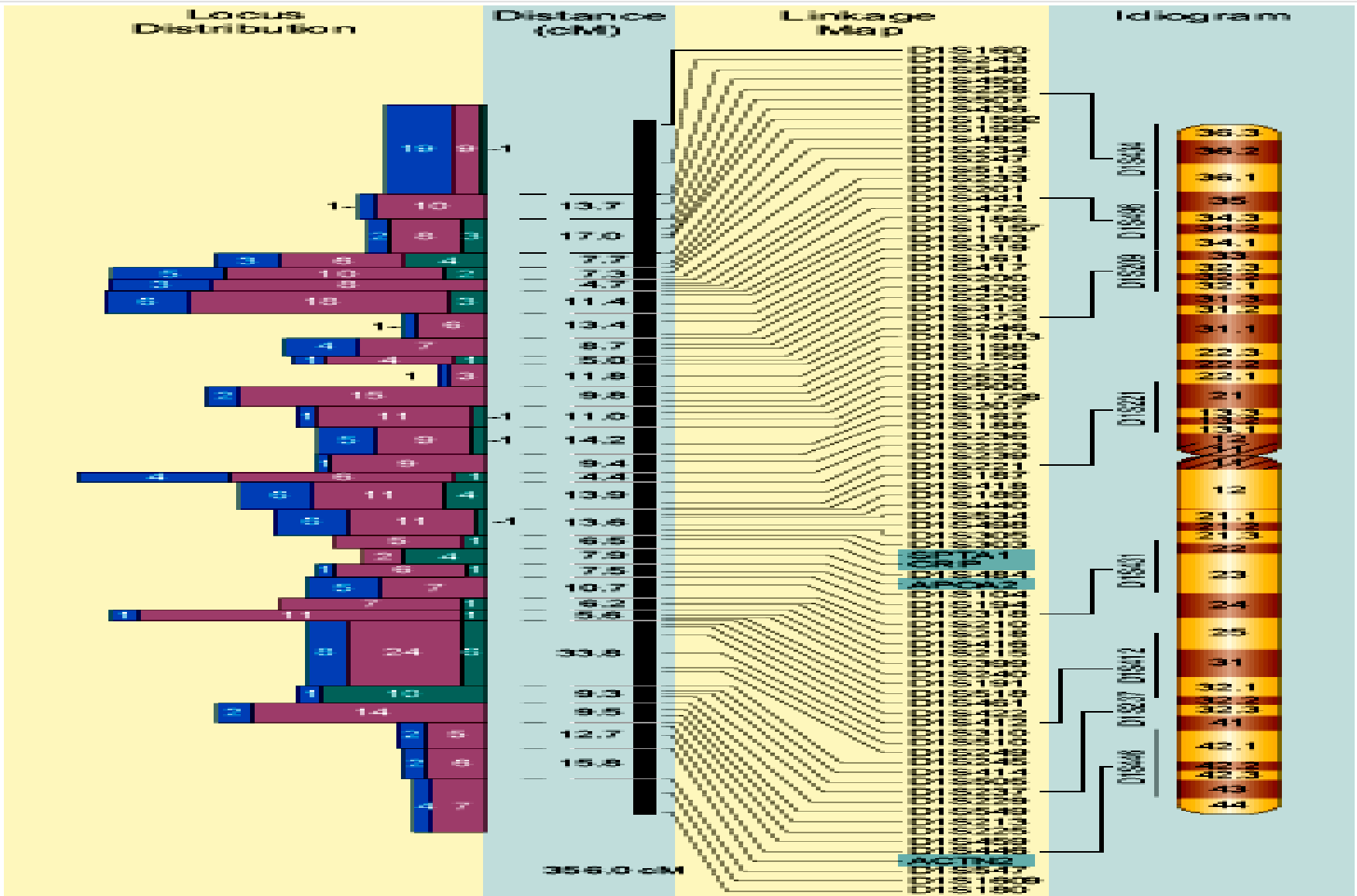


Figure 5-1 Diagram of a cross-section of the red blood cell membrane lipid bilayer and various membrane components that carry blood group antigens. GPI, glycosylphosphatidylinositol.

Biología Molecular del Grupo Sanguíneo ABO

- La **glucosiltransferasas A y B** adicionan azúcares específicos a las cadenas de **oligosacáridos** que han sido convertidos a H por la **fucosiltransferasa producido por el gen H**

 - Yamamoto y Hakomori mostraron que los genes A y B difieren en la sustitución de 7 pb: 4 de estas posición 176, 235, 266 y 268 de los aas de la transferasas A y B. La s sustituciones 266 y 268 son más significativas en determinar la especificidad del azúcar, aunque la sustitución en la posición 235 también tiene el mismo efecto.
 - Los alelos A y B que resultan en **disminución expresión de Ags A y B** puede ser producto de mutaciones que originan enzimas con **habilidad reducida para incorporar azúcares A y**
 - Una **delección de 1 pb** puede formar un gen **A2** ocultando al **carboxilo terminal de la secuencia que codifica a la transferasa A**.
La **glucosiltransferasa específica para A2**, posee un dominio extra de 21 aas, este dominio es el responsable para la **baja actividad transferasa** y el **reconocimiento restringido del sustrato** por esta enzima.
-



Key

- Short sequence length polymorphisms
 - Other DNA polymorphisms
 - Genes
 - Genes included on the linkage map
- } DNA markers

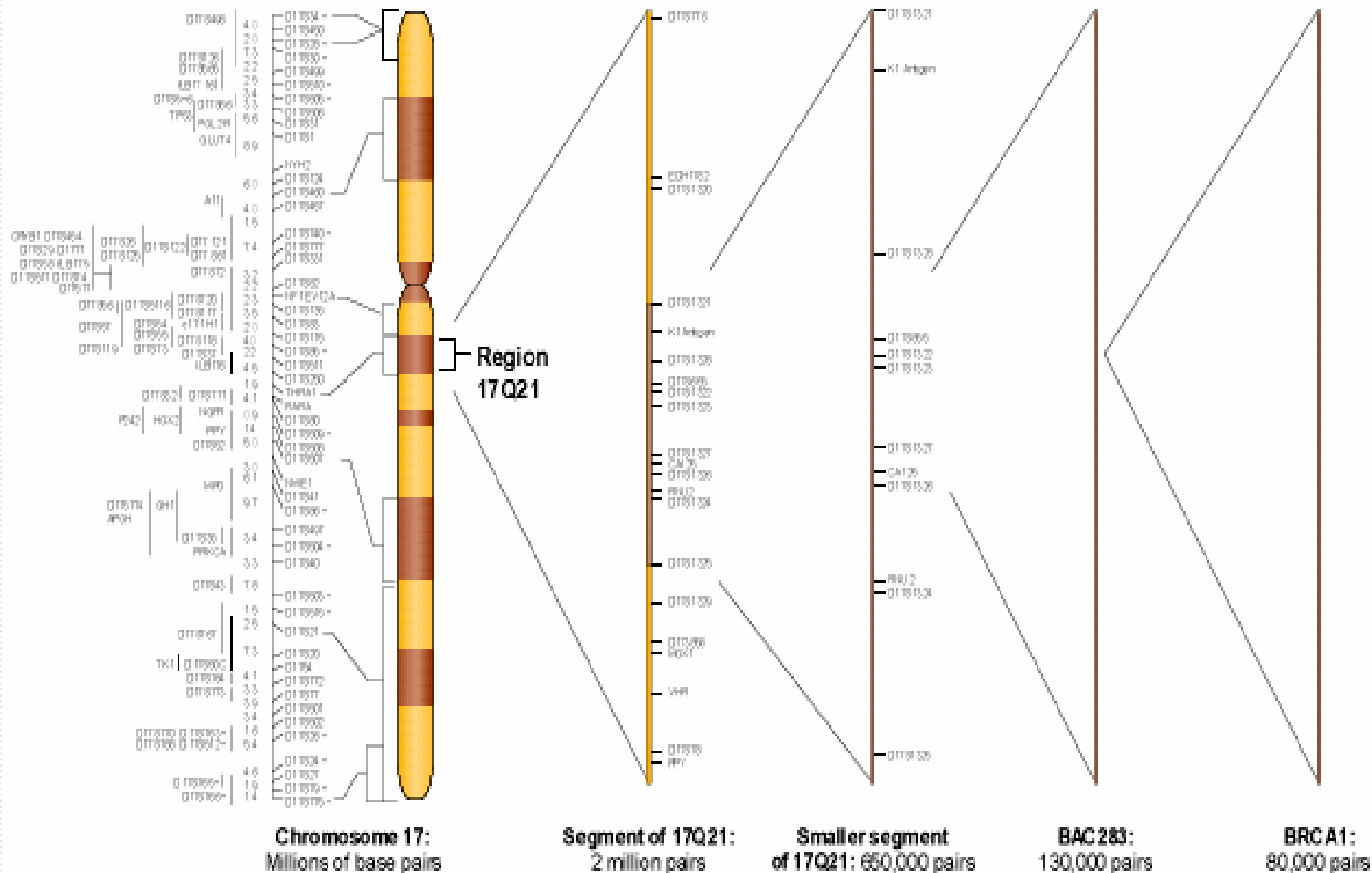


Figure 12-9 Finding a specific gene. A specific gene, the breast cancer gene BRCA1, was found by using the genomic map at increasing levels of resolution. [©1994 by the New York Times Company, Reprinted by permission.]

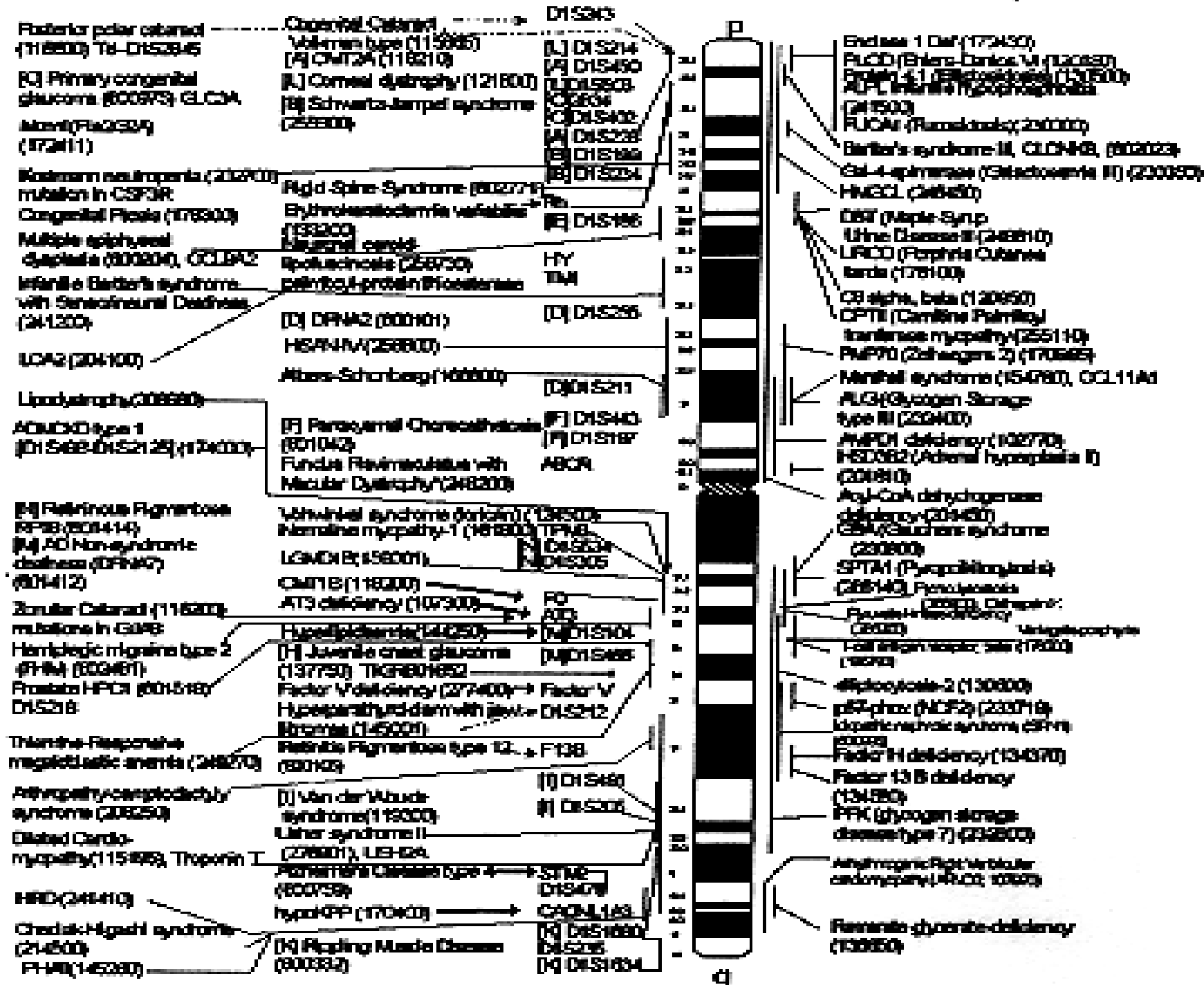
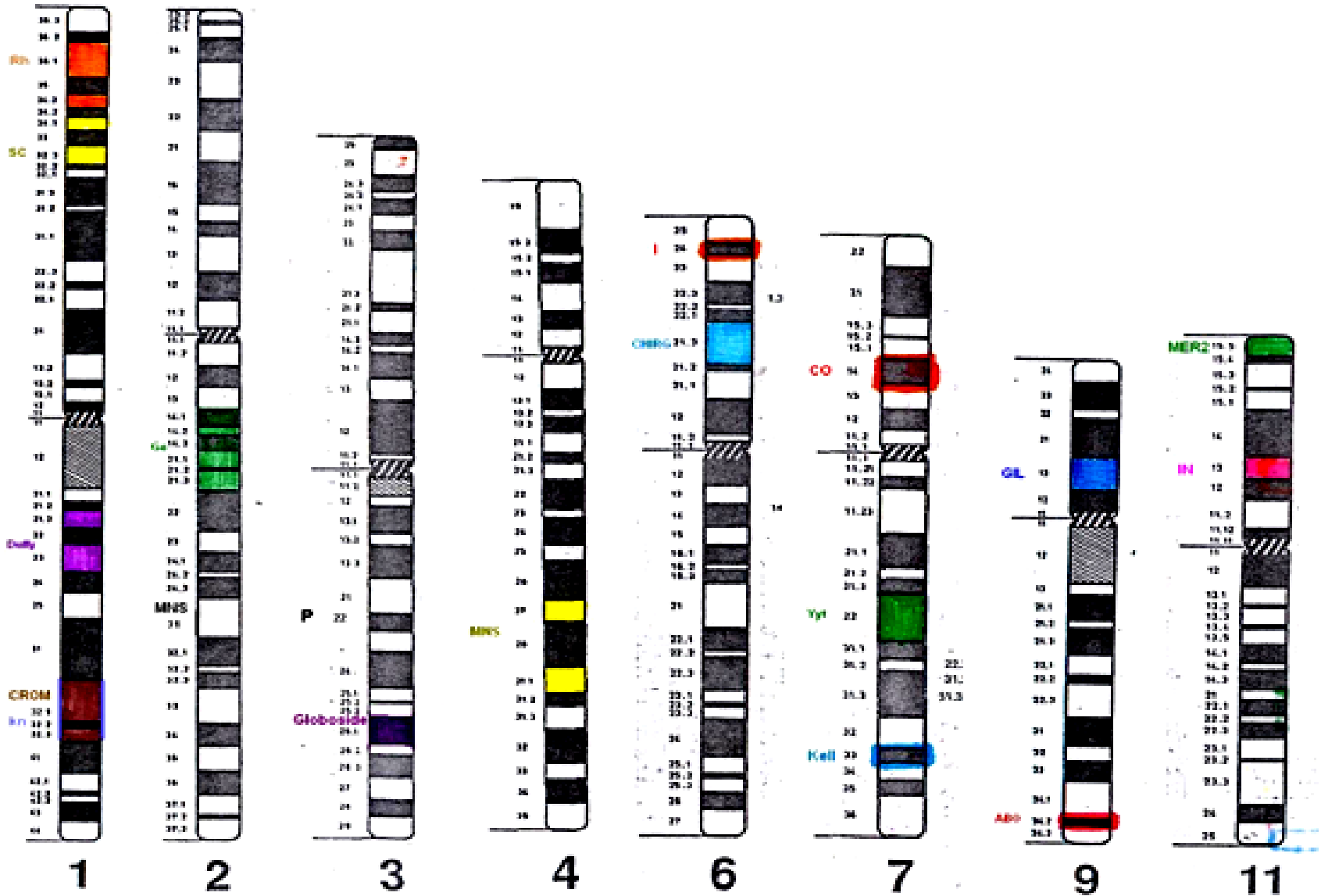


Table 5-3 Genetically Discrete Blood Group Systems

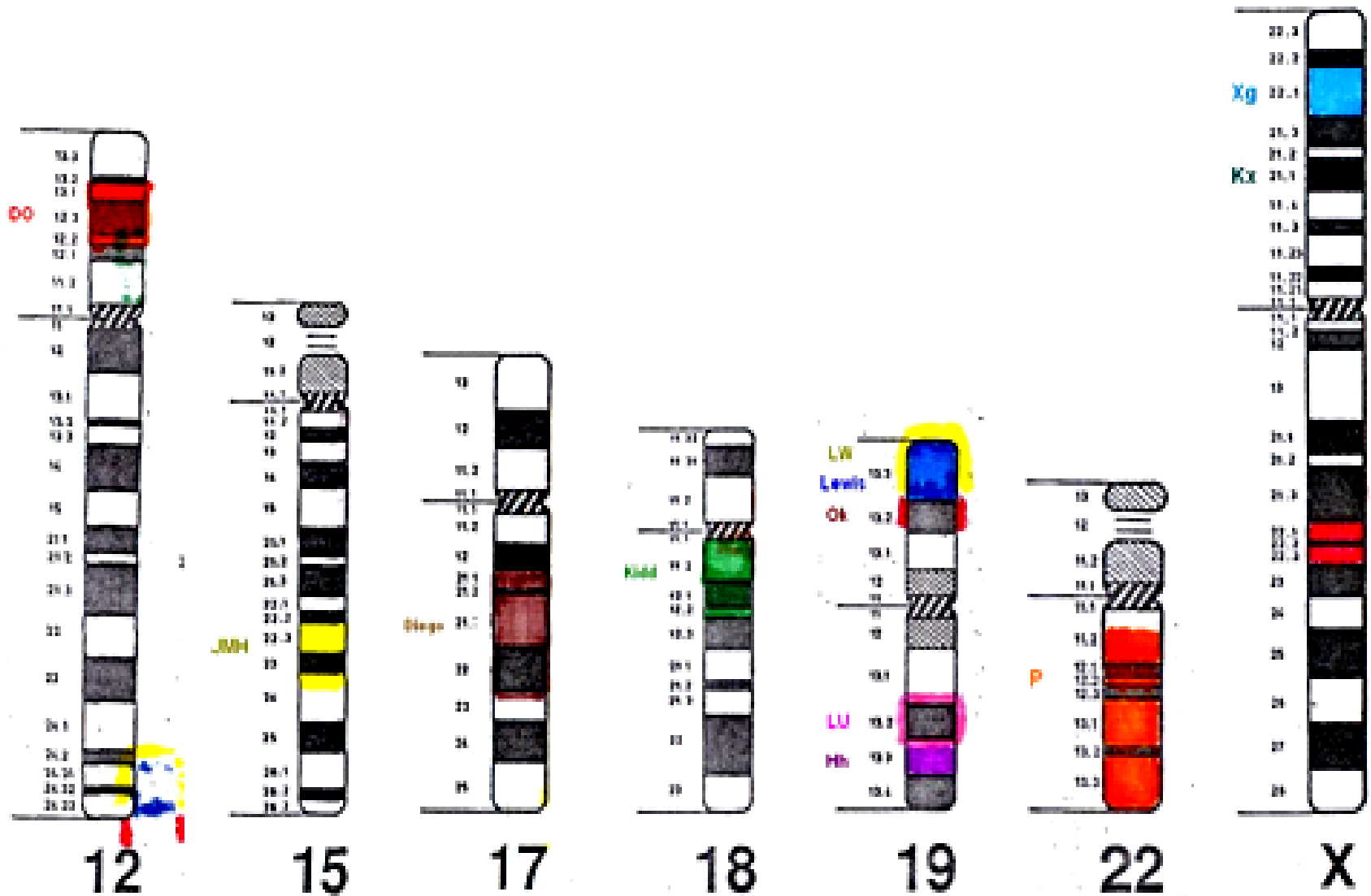
Name	ISBT Number	Chromosome Location	Gene Name		Associated Antigens	Component Name	Possible Function	
			ISBT	ISGN				
ABO	001	9q34.2	<i>ABO</i>	<i>ABO</i>	A, B, A,B, A ₁	Carbohydrate	Carrier of sialic acid	
MNS	002	4q28.2-q31.1	<i>MNS</i>	<i>GYP A, GYP B</i>	M, N, S, s, U, He Mi ^a , Vw +35 more	GPA; GPB		
P	003	22q11.2-qter	<i>P1</i>	<i>P1</i>	P1	Carbohydrate	Structural/Transport	
Rh	004	1p36.13-p34.3	<i>RH</i>	<i>RHD, RHCE</i>	D, C, E, c, e, f, C ^w and more	RhCE; RhD		
Lutheran	005	19q13.2	<i>LU</i>	<i>LU</i>	Lu ^a , Lu ^b , Lu3, Lu4 and more	Lutheran		
Kell	006	7q33	<i>KEL</i>	<i>KEL</i>	K, k, Kp ^a , Kp ^b , Ku, Js ^a and more	Kell glycoprotein	Enzymatic	
Lewis	007	19p13.3	<i>LE</i>	<i>FUT3</i>	Le ^a , Le ^b , Le ^{ab} , Le ^{bh} and more	Carbohydrate		
Duffy	008	1q22-q23	<i>FY</i>	<i>DARC</i>	Fy ^a , Fy ^b , Fy3, Fy4 and more	Fy glycoprotein	Chemokine receptor	
Kidd	009	18q11-q12	<i>JK</i>	<i>SLC14A1</i>	Jk ^a , Jk ^b , Jk3	Kidd glycoprotein		Urea transport
Diego	010	17q21-q22	<i>DI</i>	<i>SLC4A1</i>	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , Wr ^b , Wd ^a and more	Band 3		Anion transport
Yt	011	7q22	<i>YT</i>	<i>ACHE</i>	Yt ^a , Yt ^b	Acetylcho linesterase	Enzymatic	
Xg	012	Xp22.32	<i>XG</i>	<i>XG</i>	Xg ^a	Xg ^a glycoprotein	Adhesion	
Scianna	013	1p35-p32	<i>SC</i>	<i>SC</i>	Sc1, Sc2, Sc3	Sc glycoprotein	Enzymatic	
Dombrock	014	12p13.2-p12.1	<i>DO</i>	<i>DO</i>	Do ^a , Do ^b , Gy ^a , Hy, Jo ^a	Do glycoprotein CD297		
Colton	015	7p14	<i>CO</i>	<i>AQP1</i>	Co ^a , Co ^b , Co3	Channel-forming	Water transport	
Landsteiner-Wiener	016	19p13.3	<i>LW</i>	<i>LW</i>	LW ^a , LW ^{ab} , LW ^b	LW glycoprotein	Adhesion	
Chido-Rodgers	017	6p21.3	<i>CHIRG</i>	<i>C4A, C4B</i>	Ch1, Ch2, Rg1 and more	C4A; C4B	Complement	
Hh	018	19q13.3	<i>H</i>	<i>FUT1</i>	H	Carbohydrate	Transport	
Kx	019	Xp21.1	<i>XK</i>	<i>XK</i>	Kx	Kx glycoprotein		
Gerbich	020	2q14-q21	<i>GE</i>	<i>GYP C</i>	Ge2, Ge3, Ge4, Wb and more	GPC; GPD		Interacts with protein 4.1 and p55
Cromer	021	1q32	<i>CROM</i>	<i>DAF</i>	Cr ^a , Tc ^a , Tc ^b , Tc ^c and more	CD55 (DAF)	Complement	
Knops	022	1q32	<i>KN</i>	<i>CR1</i>	Kn ^a , Kn ^b , McC ^a , Sj ^a , Yk ^a	CD35 (CR1)	Complement	
Indian	023	11p13	<i>IN</i>	<i>CD44</i>	In ^a , In ^b	CD44	Adhesion	
Ok	024	19pter-p13.2	<i>OK</i>	<i>CD147</i>	OK ^a	CD147	Adhesion	
Raph	025	11p15.5	<i>MER2</i>	<i>MER2</i>	MER2	Tetraspanin (CD151)	Adhesion	
JMH	026	15p22.3-q23	<i>JMH</i>	<i>CD108</i>	JMH	CD108	Adhesion	
I	027	6p24.2	<i>IGNT</i>	<i>IGNT</i>	I	N-Acetylglucosaminyltransferase A	Glycocalyx	
Globoside	028	3q26.1	β <i>GalN Act1</i>	β <i>GALT</i>	P	N-Acetylgalactosaminyltransferase	Glycocalyx	
GIL	029	9p13.1	<i>GIL</i>	<i>AQP3</i>	GIL	AQP3	Glycerol/water/urea transport	

B-CAM, cell adhesion molecule; GP, glycophorin; ISBT, International Society of Blood Transfusion; ISGN, International Society for Gene Nomenclature.

Mapa Genómico de los Grupos Sanguíneos



Mapa Genómico de los Grupos Sanguíneos



BIENVENIDOS AL PERU



MUCHAS GRACIAS