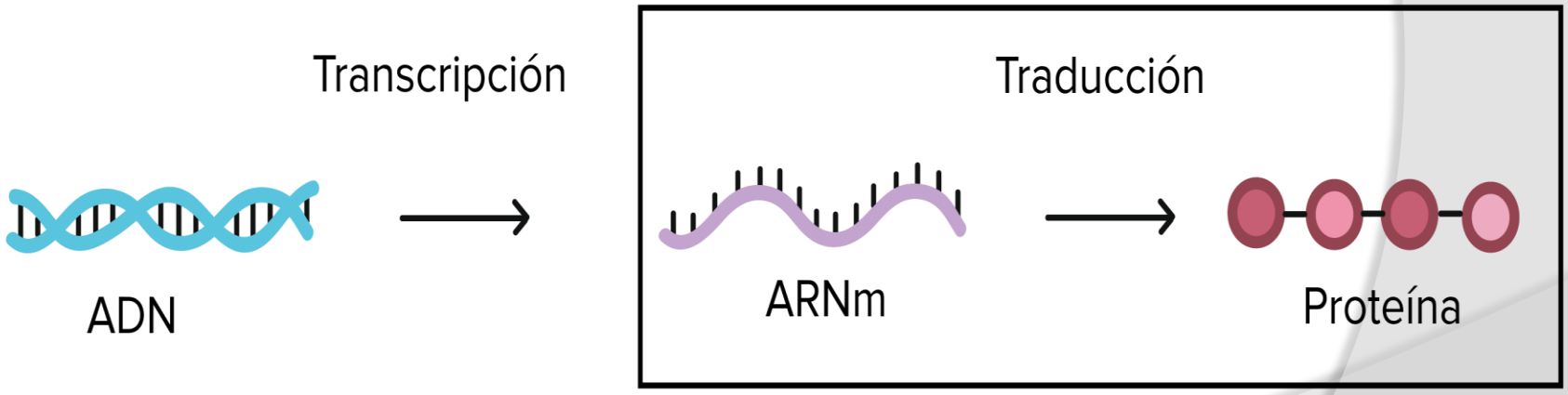
Genética Molecular
Clase XI Traducción

Dra. Silvina M. Richard

Gen → construir una proteína en un proceso de dos pasos:

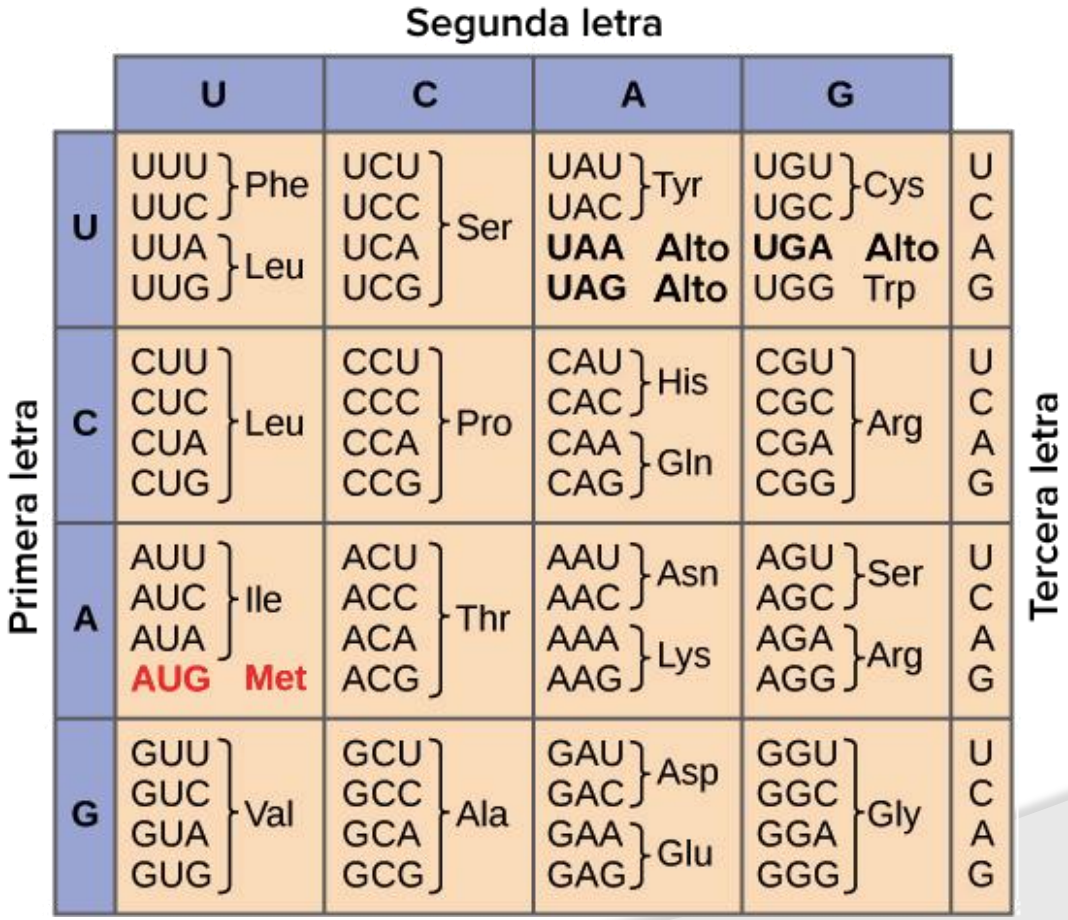
Paso 1: **transcripción**. DNA → RNA → mRNA.

Paso 2: **traducción**. mRNA → serie de aá → proteína



El código genético

Un mRNA no siempre codifica o proporciona las instrucciones para una proteína completa, sino que podemos decir que siempre codifica para un **polipéptido** o una cadena de aminoácidos.



Código genético

• El código está organizado en tripletes o codones: cada tres nucleótidos (triplete) determinan un aminoácido.

• El código genético es degenerado: existen más tripletes o codones que aminoácidos, de forma que un determinado aminoácido puede estar codificado por más de un triplete.

• El código genético nuclear es universal: el mismo triplete en diferentes especies codifica para el mismo aminoácido. La principal excepción a la universalidad es el código genético mitocondrial.

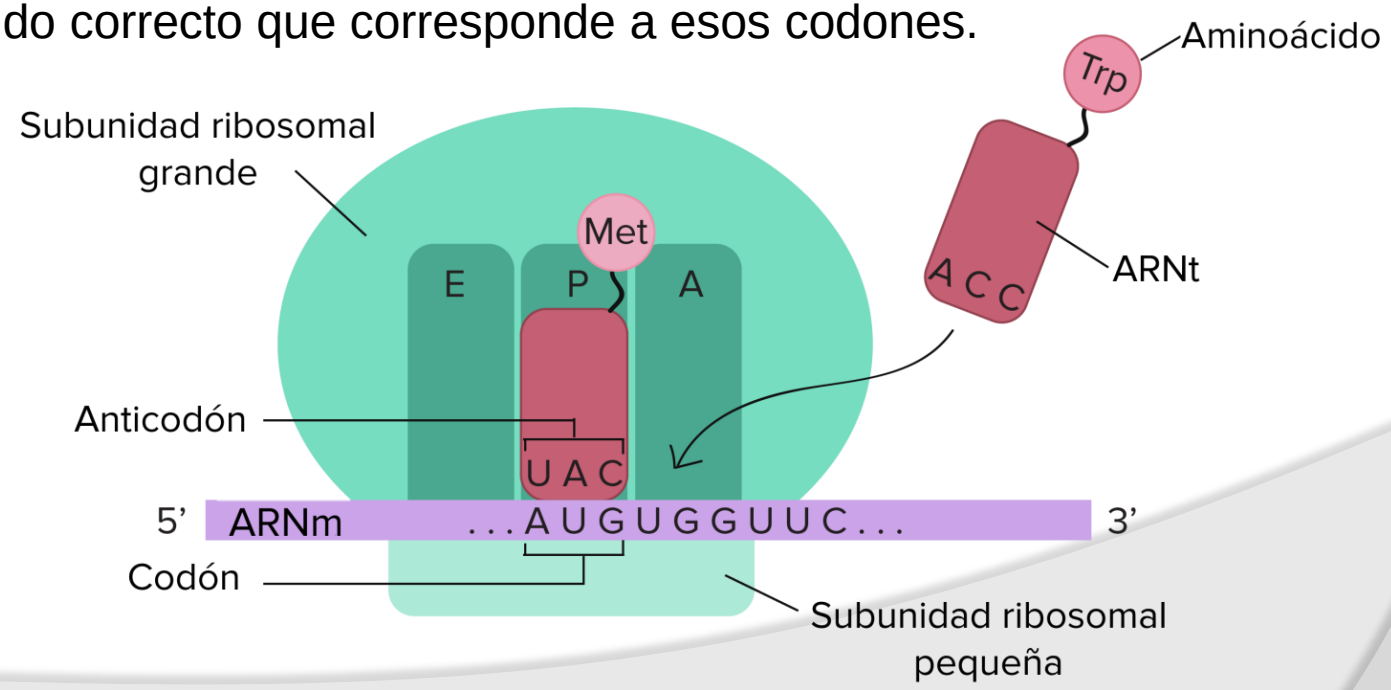
En un mRNA, las instrucciones para construir un polipéptido son los nucleótidos de RNA (A, U, C, y G), que se leen en grupos de tres. Estos grupos de tres se conocen como **codones**.
Hay **61** codones para los aminoácidos, y cada uno se "lee" para especificar un cierto aminoácido de los 20 que se encuentran comúnmente en las proteínas. Un codón, **AUG**, especifica el aminoácido **metionina** y también actúa como un **codón de inicio** para señalar el comienzo de la construcción de la proteína.

Hay **3** codones más que ***no*** especifican aminoácidos. Estos **codones de terminación**, **UAA, UAG y UGA**, le informan a la célula cuándo está completo un polipéptido.

Resumen de la Traducción

¿Cómo se "lee" un mRNA para formar un polipéptido? Dos tipos de molécula con papeles clave en la traducción son los tRNA y los ribosomas.

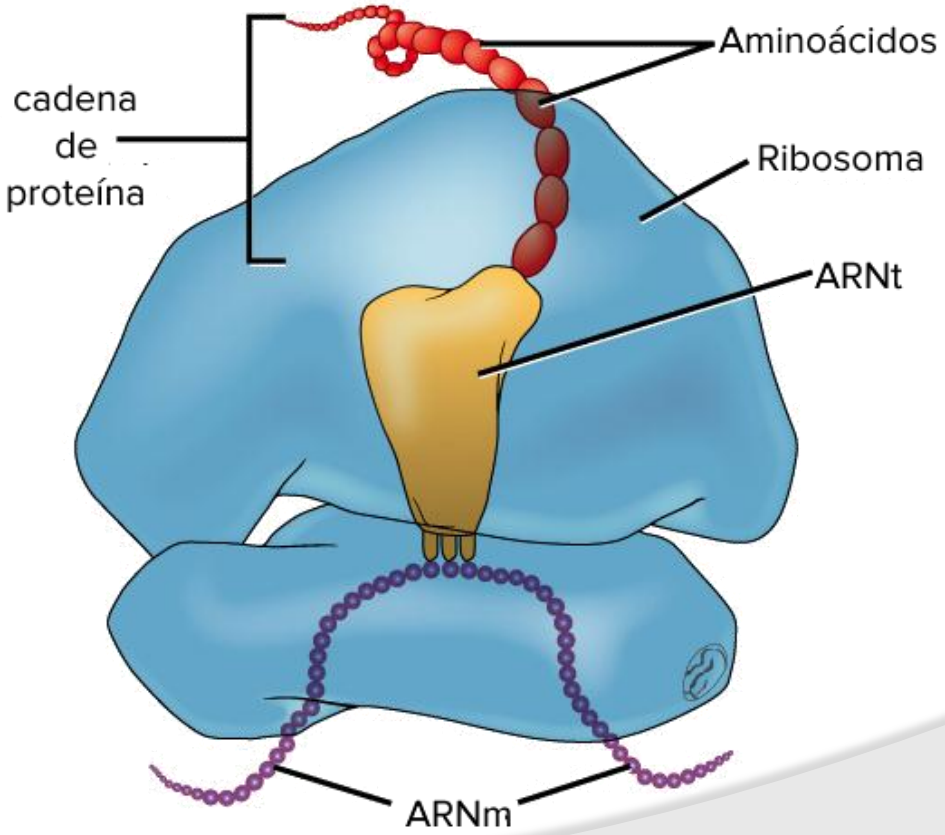
Los **RNAs de transferencia** o t**RNA**, son "puentes" moleculares que conectan los codones del RNA con los aminoácidos para los que codifican. Un extremo de cada tRNA tiene una secuencia de tres nucleótidos llamada **anticodón**, que se puede unir a codones del mRNA en específico. El otro extremo de tRNA lleva los aminoácidos que especifican los codones.
Hay muchos tipos de tRNA. Cada tipo lee uno o unos pocos codones y lleva el aminoácido correcto que corresponde a esos codones.



Ribosomas

- ✓ Los **ribosomas** son las estructuras donde se construyen los polipéptidos .
- ✓ Se componen de proteínas y RNA (**RNA ribosomal** o **rRNA**).
- ✓ Cada ribosoma tiene dos subunidades, una grande y una pequeña, que se reúnen alrededor de un mRNA.
- ✓ El ribosoma proporciona un conjunto de espacios útiles o huecos donde los tRNA pueden encontrar sus codones correspondientes en la plantilla del mRNA y entregar sus aminoácidos. Estos huecos se llaman los sitios **A, P y E**.
- ✓ Además el ribosoma actúa como una enzima que cataliza la reacción química que une los aminoácidos para formar una cadena.

- **Los ribosomas: organizan la traducción y catalizan la reacción que une los aminoácidos para hacer una cadena de polipeptídica.**

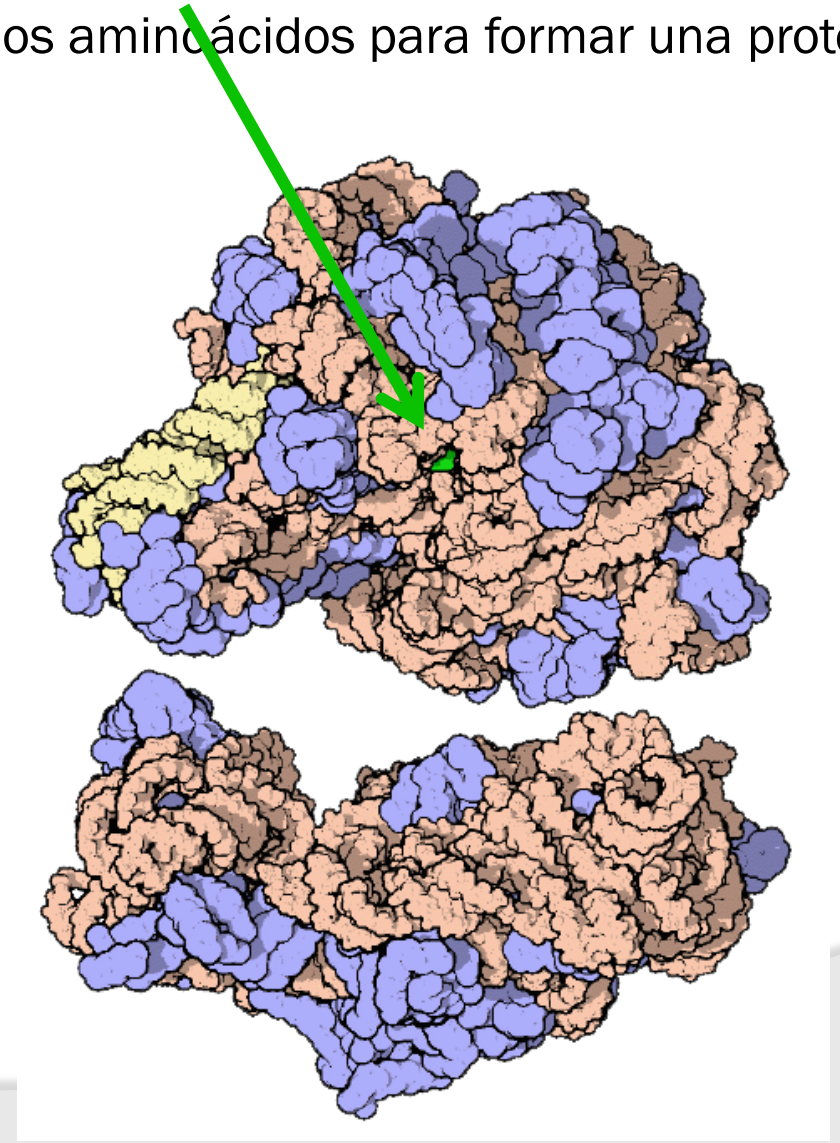


• La estructura del ribosoma

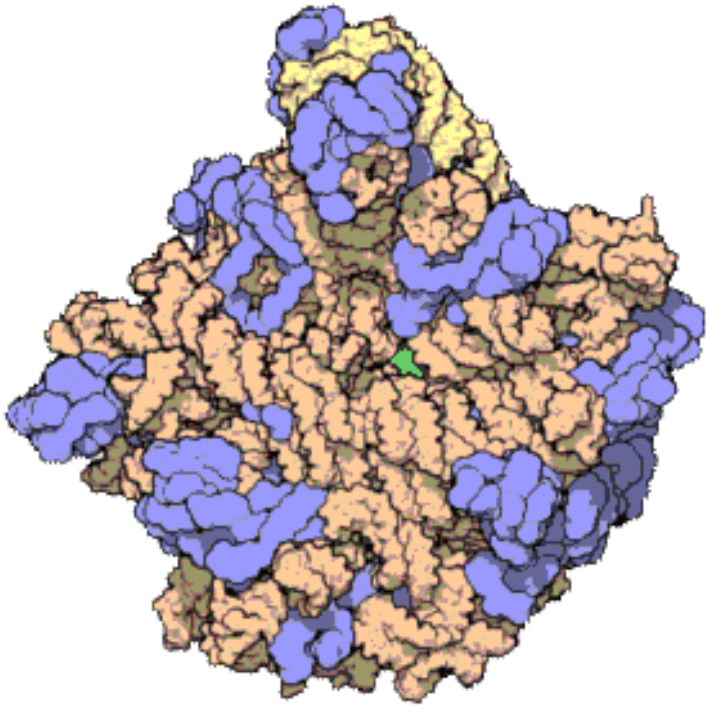
- Un ribosoma se compone de dos piezas básicas: una subunidad grande y una pequeña. Durante la traducción, estas dos subunidades se ensamblan alrededor de una molécula de RNA y forman un ribosoma completo. El ribosoma avanza por el mRNA, codón por codón, mientras es leído y traducido en un polipéptido. Entonces, una vez terminada la traducción, las dos piezas se separan y se pueden volver a utilizar.

- En general, el ribosoma es aproximadamente un tercio proteína y dos tercios **RNA ribosomal (rRNA)**. Parece que los rRNA son los responsables de la mayor parte de la estructura y función del ribosoma, mientras que las proteínas ayudan a que los rRNA cambien de forma cuando catalizan reacciones químicas.

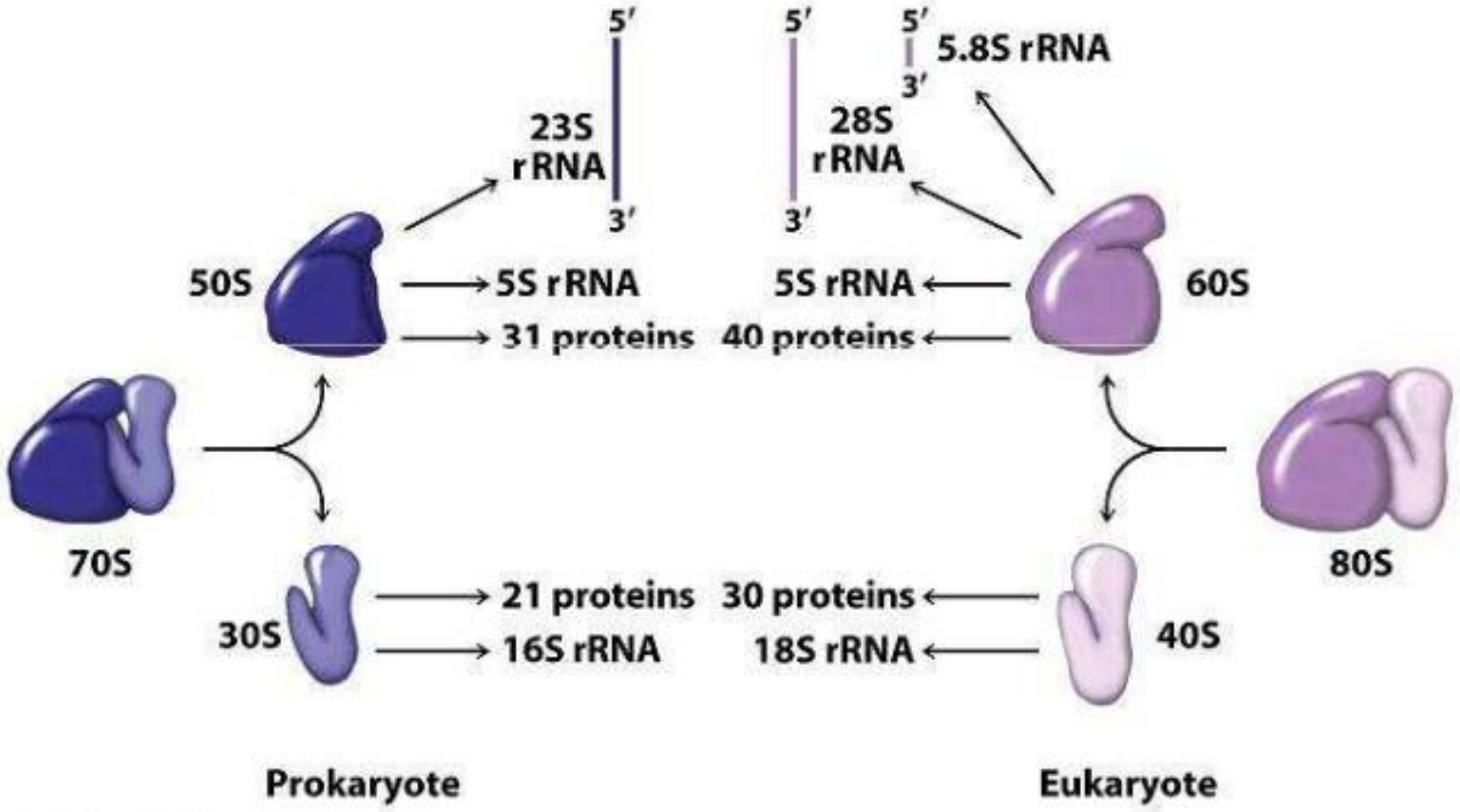
A continuación se puede ver un modelo tridimensional de un ribosoma. Las proteínas están en violeta, mientras que las hebras de rRNA están en color rosa y naranja. El punto verde marca el sitio activo que cataliza la reacción que une los aminoácidos para formar una proteína.



La siguiente animación muestra un modelo de la subunidad grande del ribosoma de un procariota llamado Haloarcula marismortui. En el modelo, las proteínas se muestran en violeta y las cadenas de rRNA son de color rosa y naranja. La mancha verde indica el sitio activo, que cataliza la adición de un nuevo aminoácido a la cadena polipeptídica.



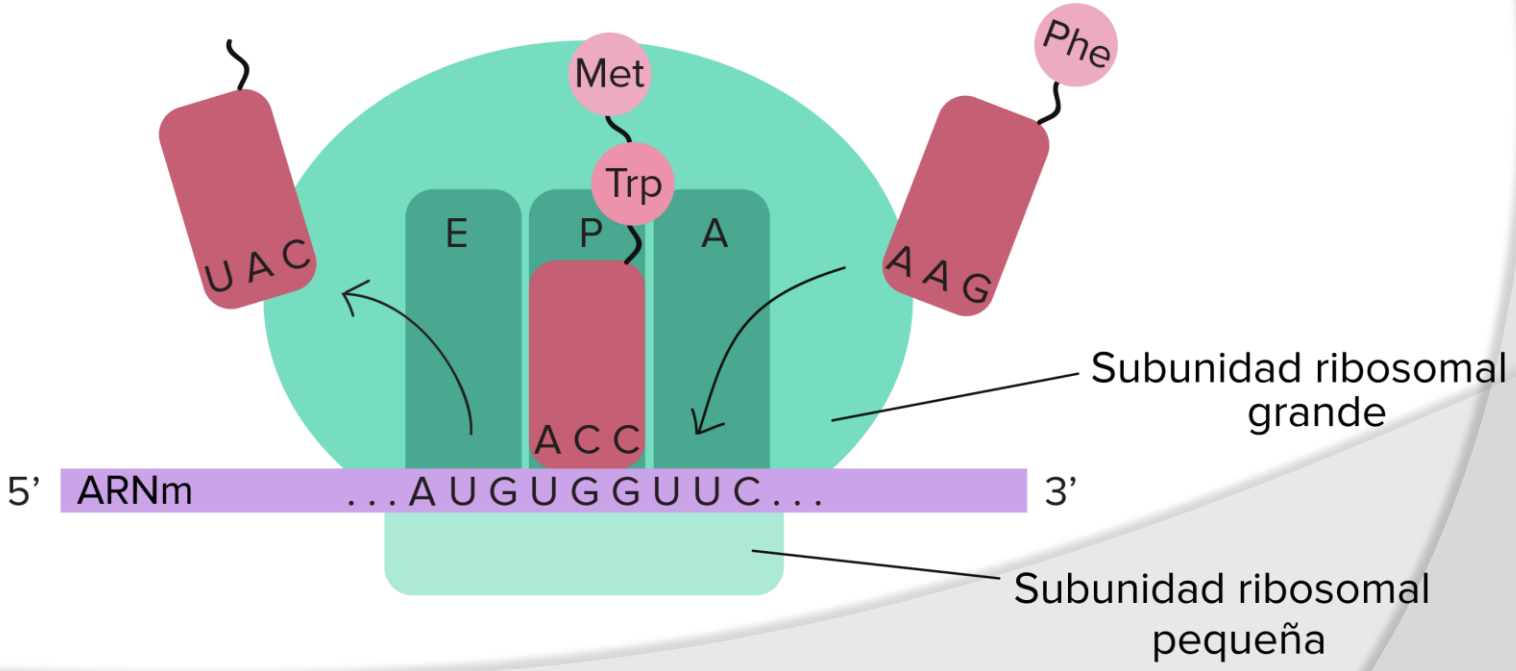
Componentes del aparato de traducción
Ribosomas



El ribosoma tiene ranuras para los tRNA

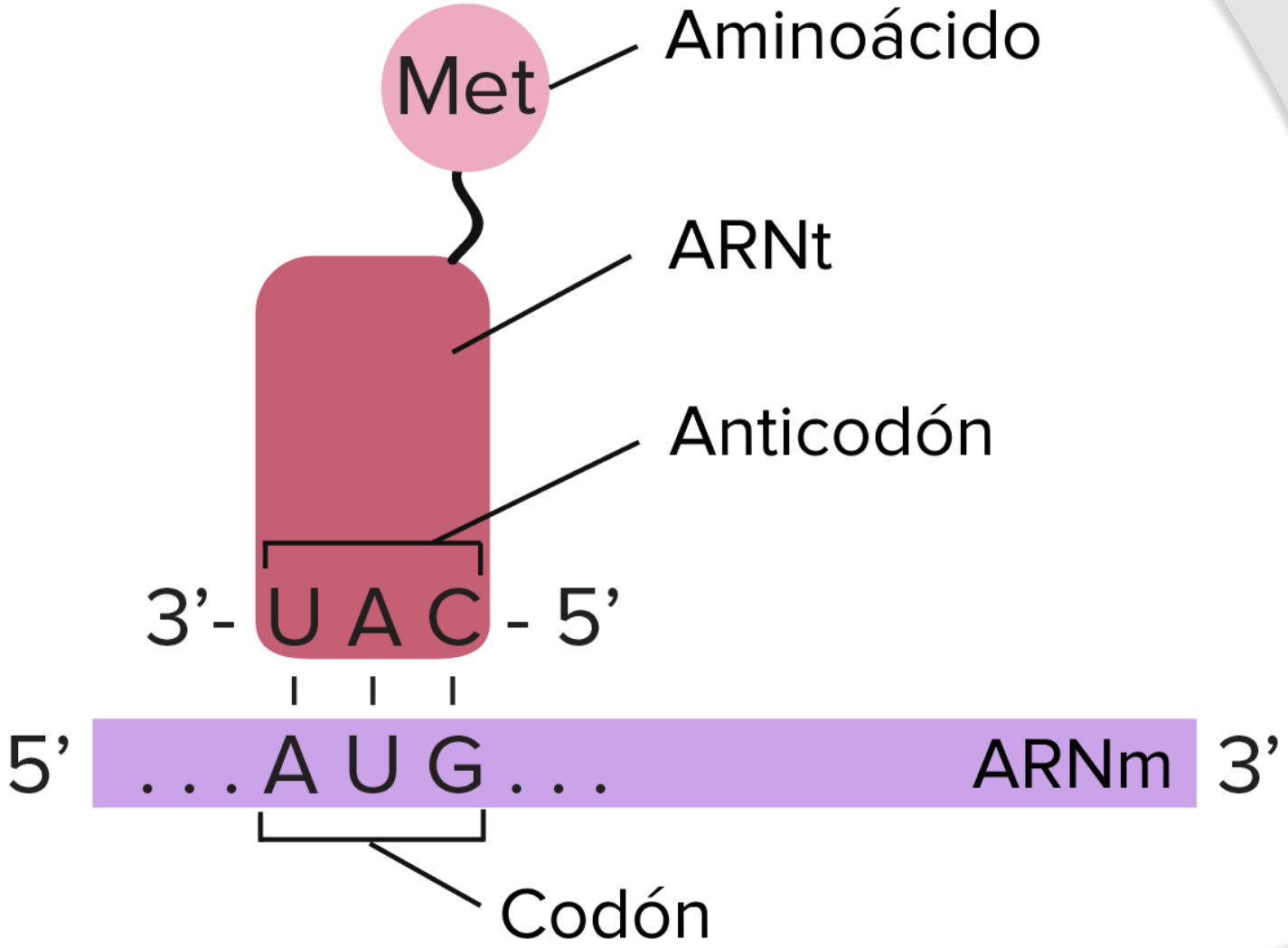
Los RNA de transferencia (tRNA) llevan los aminoácidos al ribosoma.

El ribosoma tiene tres zonas para los tRNA; el sitio A, el sitio P, y el sitio E. Los RNAt avanzan a través de estos sitios (A→P →E) conforme entregan los aminoácidos durante traducción.



Qué es exactamente un tRNA?

- Un **RNA de transferencia** (t**RNA**) es un tipo especial de molécula de RNA.
- Su función es hacer corresponder un codón del mRNA con el aminoácido para el cual codifica.
- Cada tRNA contiene un conjunto de tres nucloétidos conocido como **anticodón**.
- El anticodón de un tRNA puede unirse a uno o unos pocos codones específicos del mRNA.
- La molécula de RNA también lleva un aminoácido: concretamente, el que está codificado por los codones a los cuales se une el tRNA.



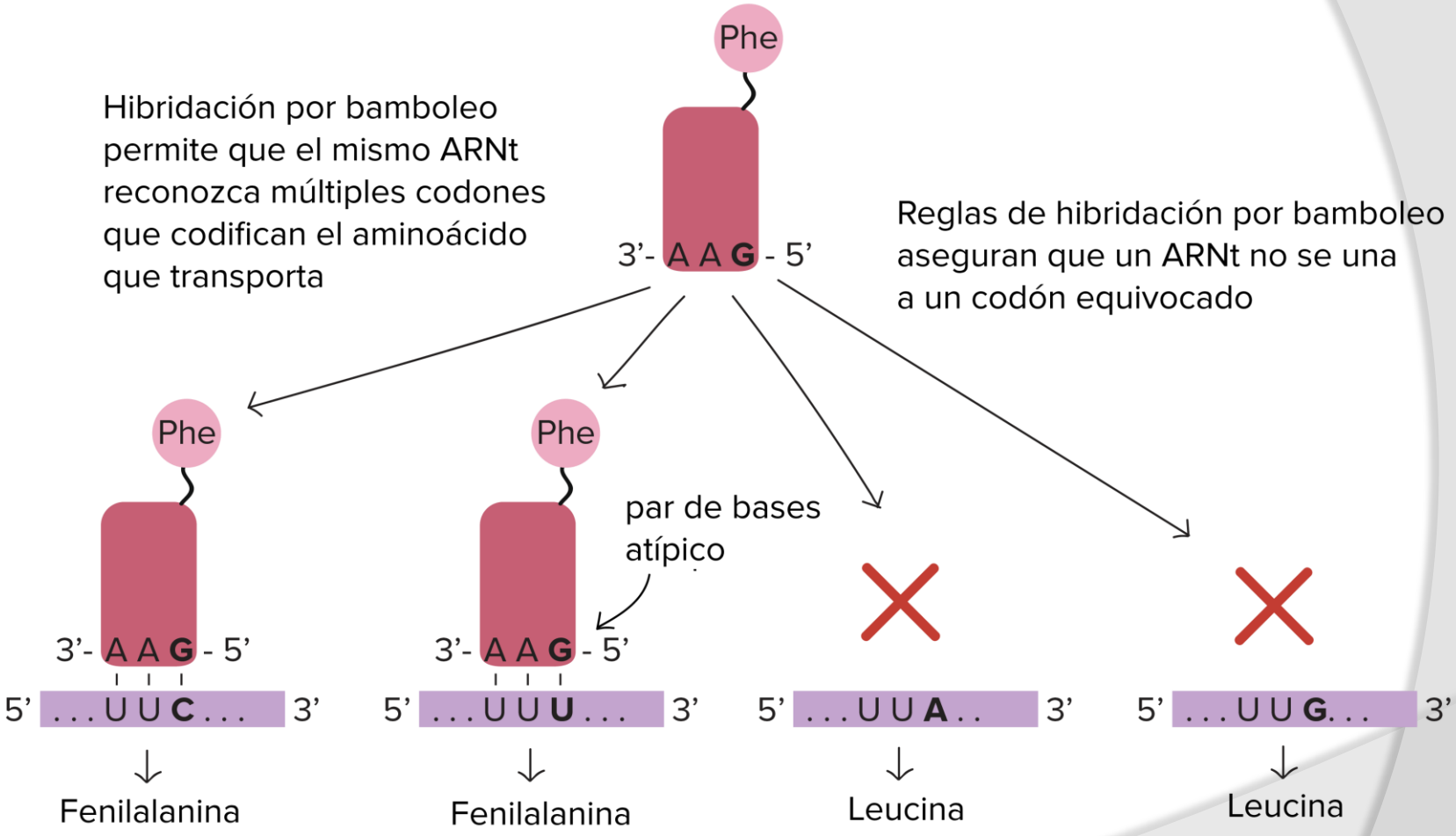
Hay muchos tipos de tRNA diferentes que flotan en una célula, cada uno con su propio anticodón y aminoácido correspondiente. De hecho, generalmente hay entre 40 y 60 tipos distintos, según la especie. Los tRNA se unen a los codones dentro del ribosoma, donde entregan aminoácidos para agregarlos a la cadena proteica.

Wobbling

Algunos tRNA se unen a múltiples codones

Se pueden formar pares de bases atípicos entre los nucloétidos que no son A-U y G-C, en la tercera posición de un codón. Este fenómeno se conoce como **wobbling**.

La formación de pares por Wobbling no sigue las reglas normales, pero sí tiene sus propias reglas.
Por ejemplo, una G en un anticodón se puede aparear con una C o U (pero no una A o G) en la tercera posición del codón, como se muestra a continuación.
Reglas como ésta aseguran que los codones se lean correctamente a pesar del bamboleo.



La respuesta podría ser que los pares de wobbling permiten cubrir todos los codones del código genético con menos tRNA, a la vez que siguen permitiendo que el código se lea correctamente.

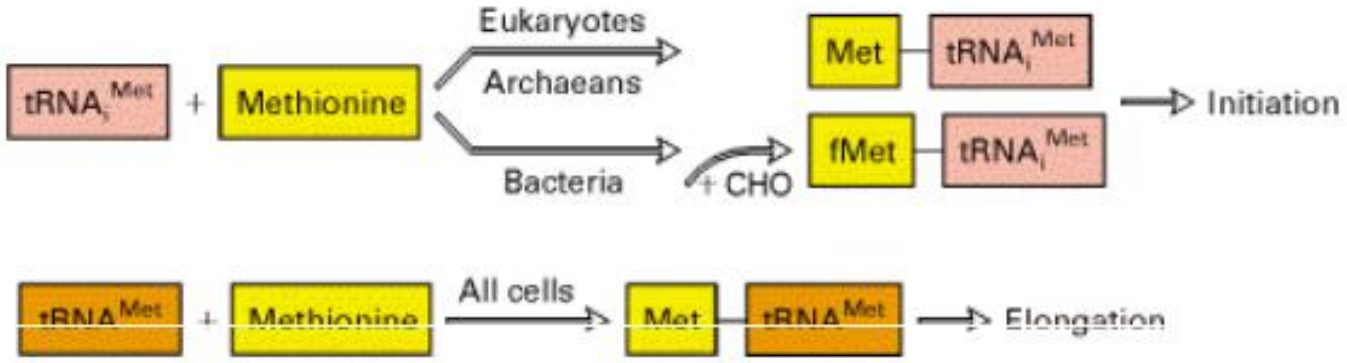
Hipótesis del bamboleo (Wobbling)

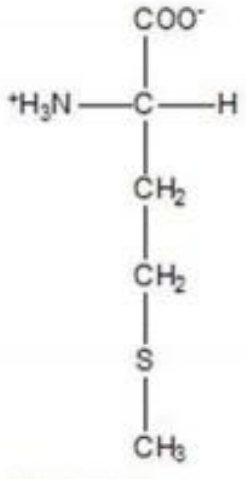
Emparejamientos codón-anticodón permitidos	
Extremo 5' del anticodón (ARN-t)	Extremo 3' del codón (ARN-m)
G	U o C
C	sólo G
A	sólo U
U	A o G
I	U, C o A

Marco de lectura
Corrimiento

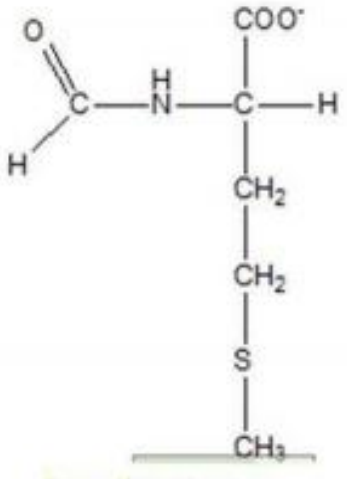
	AUG CCU GUU AAG GGU UCU AAG AUG AUU GAG ACA UUC…… Met Pro Val Asn Gli Ser Lis Met Ile Glu Tre Fen
+1 base G	AUG CCU GGU UAA Met Pro Gli STOP
+ 2 bases GG	AUG CCU GGG UUA AGG GUU CUA AGA UGA Met Pro Gli Leu Arg Val Leu Arg STOP
+ 3 bases GGG	AUG CCU GGG GUU AAG GGU UCU AAG AUG AUU GAG ACA UUC… Met Pro Gli Val Asn Gli Ser Lis Met Ile Glu Tre Fen

Marco de lectura
Dónde comienza?





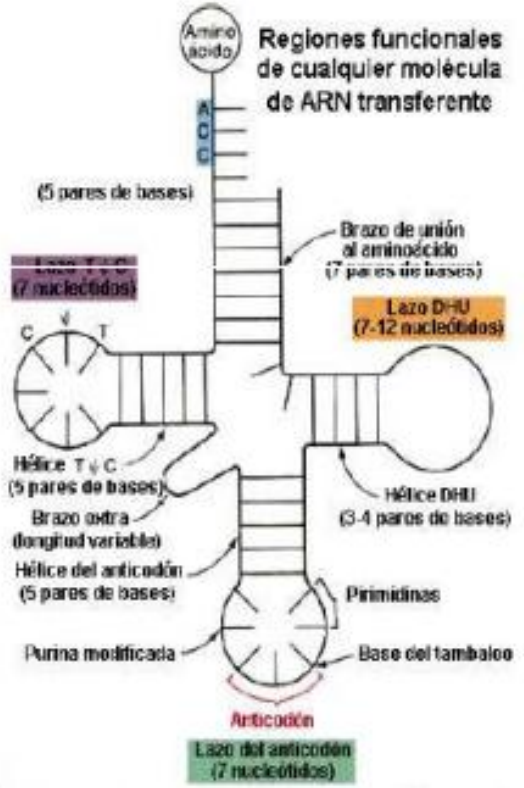
Metionina

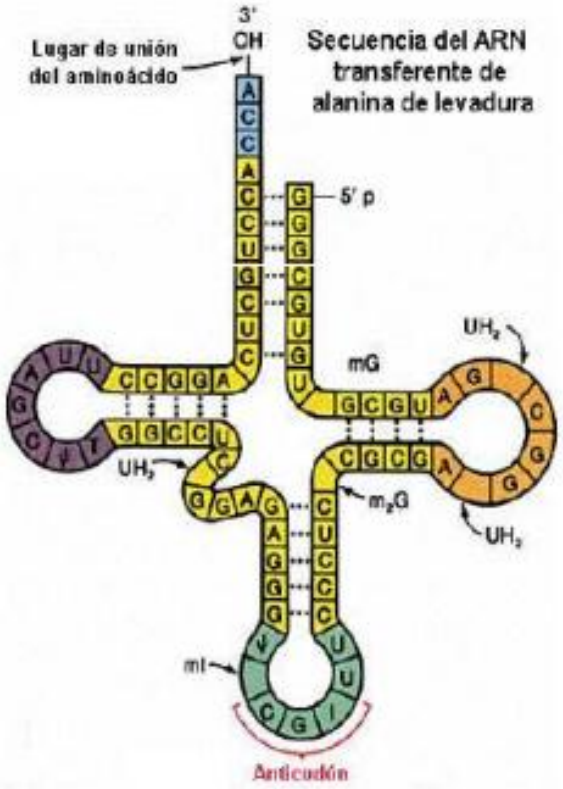


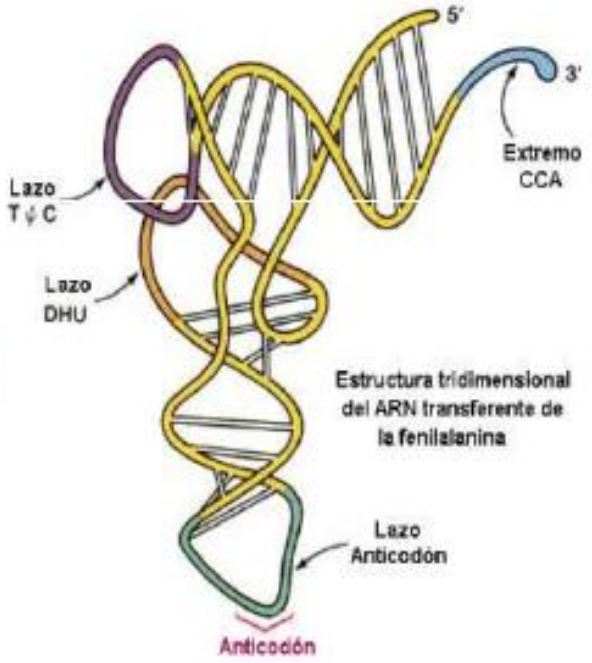
Formilmetionina

Componentes del aparato de traducción

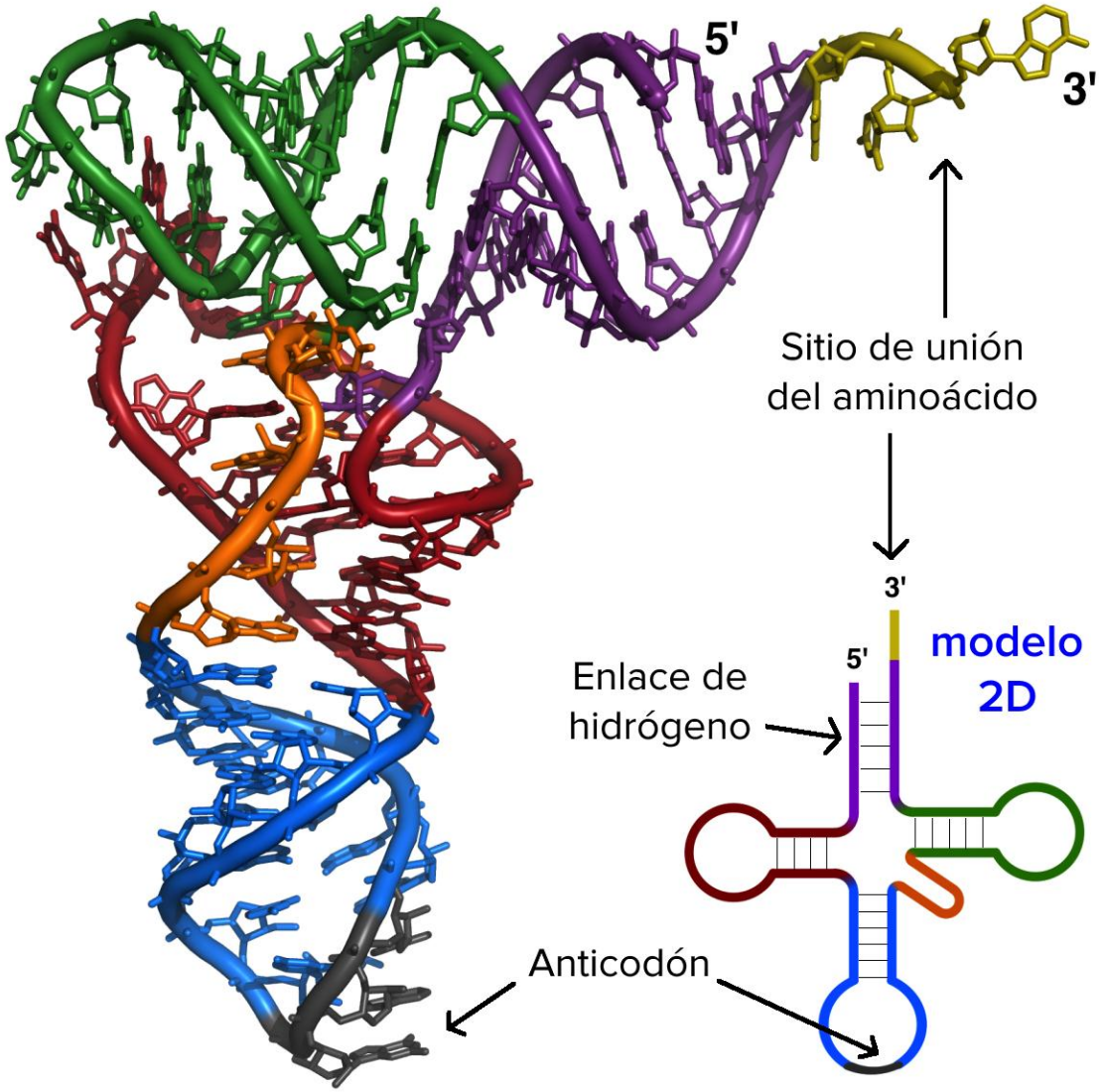
tRNA







La estructura 3D de un tRNA



Un tRNA, como el que se muestra, se conforma de una sola cadena de RNA (igual que un mRNA). Sin embargo, la cadena adopta una estructura tridimensional compleja porque se forman **pares de bases** entre los nucleótidos en diferentes partes de la molécula. Esto produce regiones de doble cadena y bucles, de manera que el tRNA se pliega en forma de L.

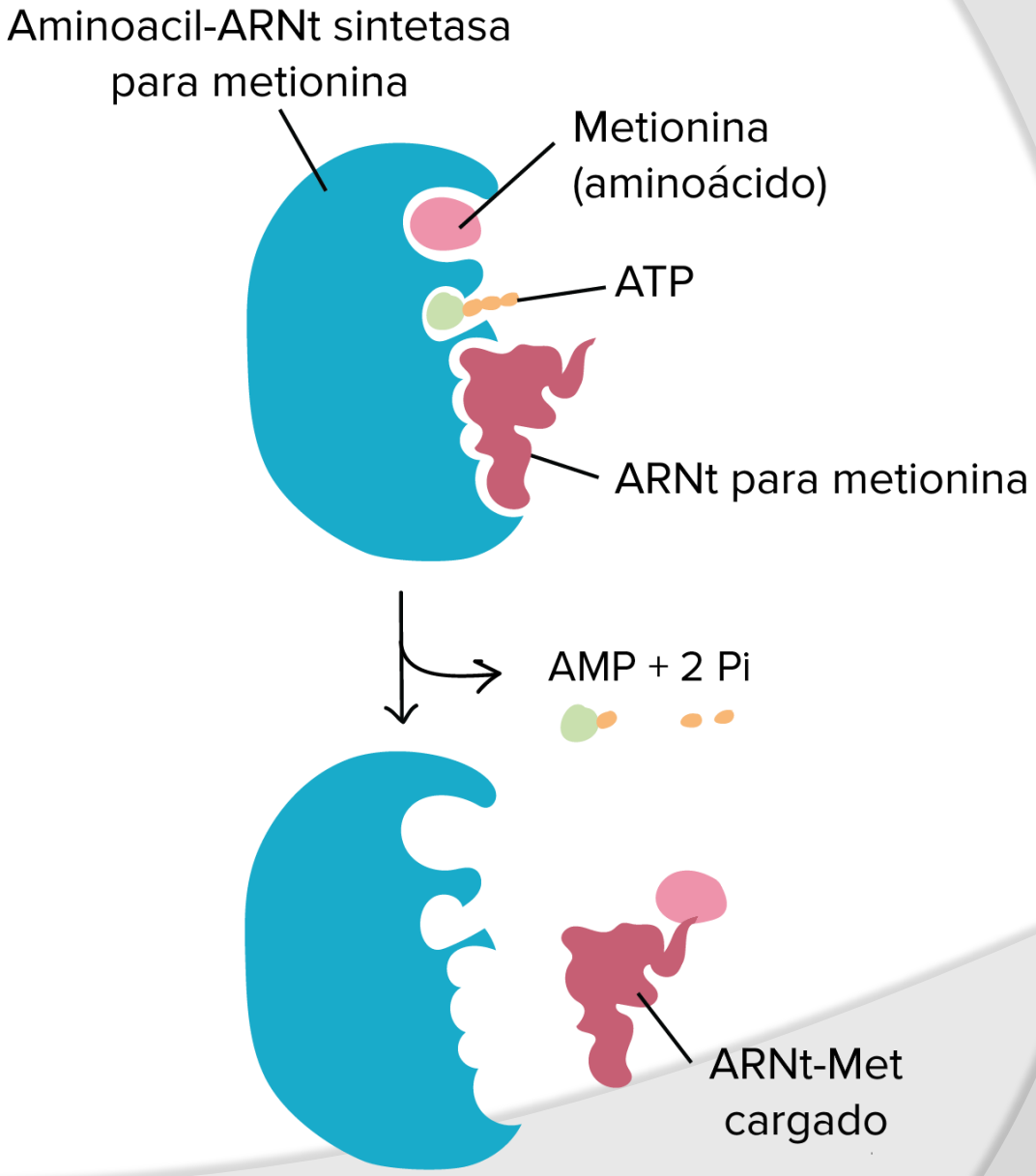
Un extremo de la forma de L tiene el anticodón, mientras que el otro tiene el sitio de unión para el aminoácido. Diferentes tRNA tienen estructuras ligeramente distintas y esto es importante para asegurar que se asocien con el aminoácido correcto.

Cargar un tRNA con un aminoácido

¿Cómo se une el aminoácido correcto con el tRNA correcto (y se asegura que los codones se lean correctamente)?

Las enzimas llamadas **aminoacil-tRNA sintetasas** tienen esta importante función. Hay una enzima sintetasa para cada aminoácido, una que sólo reconoce ese aminoácido y su tRNA (y ningún otro). Una vez que el aminoácido y su tRNA interactúan con la enzima, ésta los une, mediante ATP.

Ocasionalmente, una aminoacil-tRNA sintetasa se equivoca: se une al aminoácido equivocado (uno que "se parece" a su blanco correcto). Por ejemplo, la treonina sintetasa a veces toma serina por accidente y la une al tRNA de la treonina. Por suerte, la treonina sintetasa tiene un sitio de **corrección**, que quita el aminoácido del tRNA si es el incorrecto.

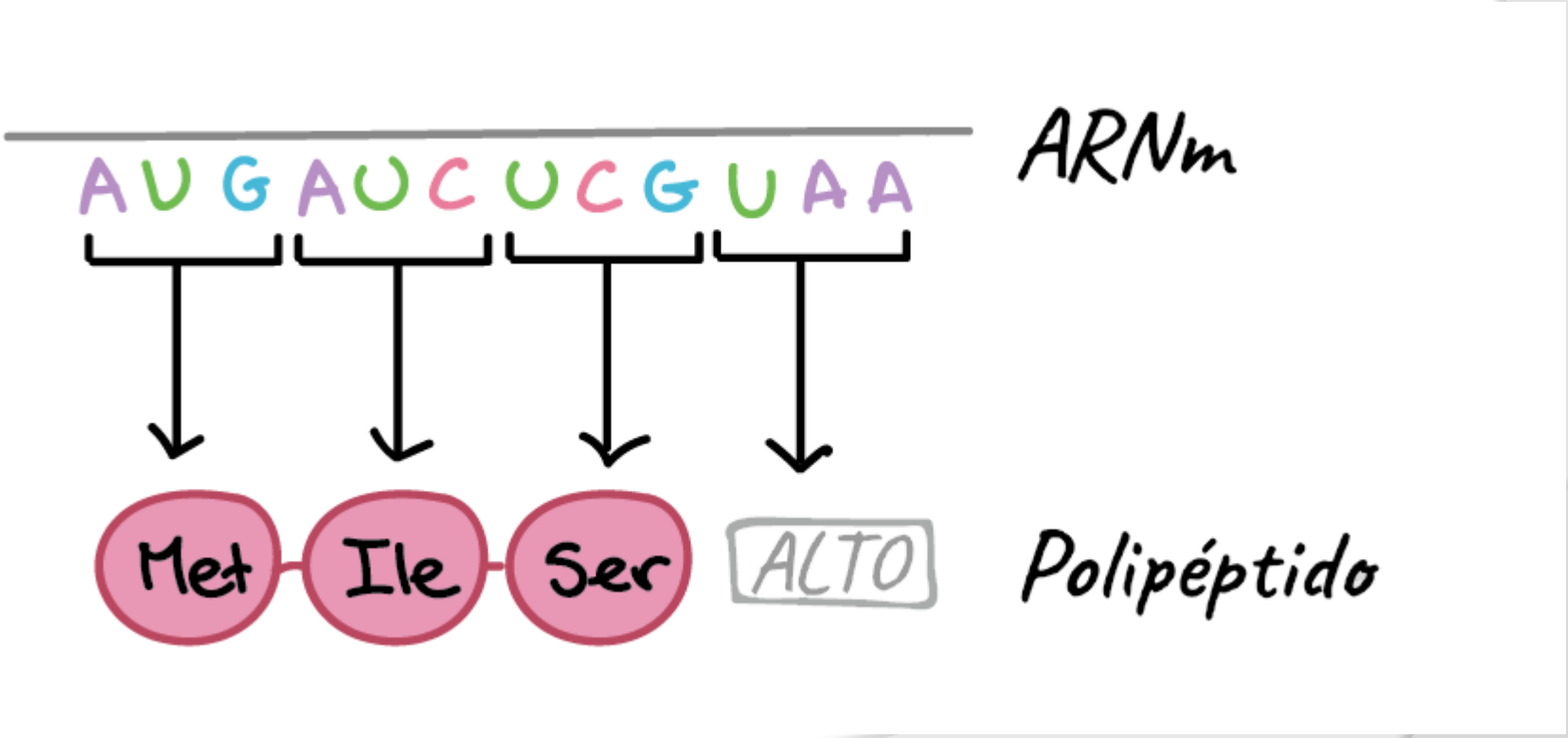


Unir todas las piezas

Ya que los tRNA están cargados con el aminoácido correcto, ¿cómo es que interactúan con los mRNA y el ribosoma para formar una proteína nueva?

Etapas de la traducción

Los tRNA se unen a los mRNA dentro del **ribosoma**. A medida que los tRNA entran a los espacios en el ribosoma y se unen a los codones, sus aminoácidos se unen a la cadena de polipéptidos creciente en una reacción química. El resultado final es un polipéptido cuya secuencia de aminoácidos refleja la secuencia de codones en el mRNA.

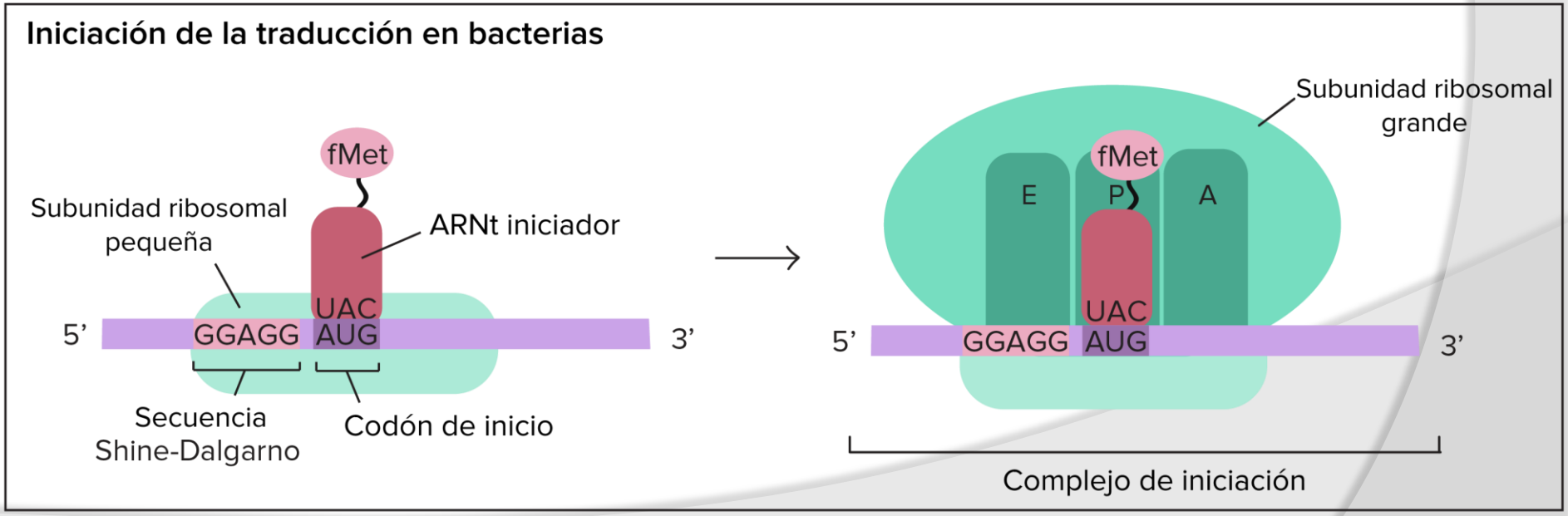


- **Iniciación** ("comienzo"): en esta etapa el ribosoma se reúne con el mRNA y el primer tRNA para que pueda comenzar la traducción.
- **Elongación** ("desarrollo"): en esta etapa los tRNA traen los aminoácidos al ribosoma y éstos se unen para formar una cadena.
- **Terminación** ("final"): en esta última etapa el polipéptido terminado es liberado para que vaya y realice su función en la célula.

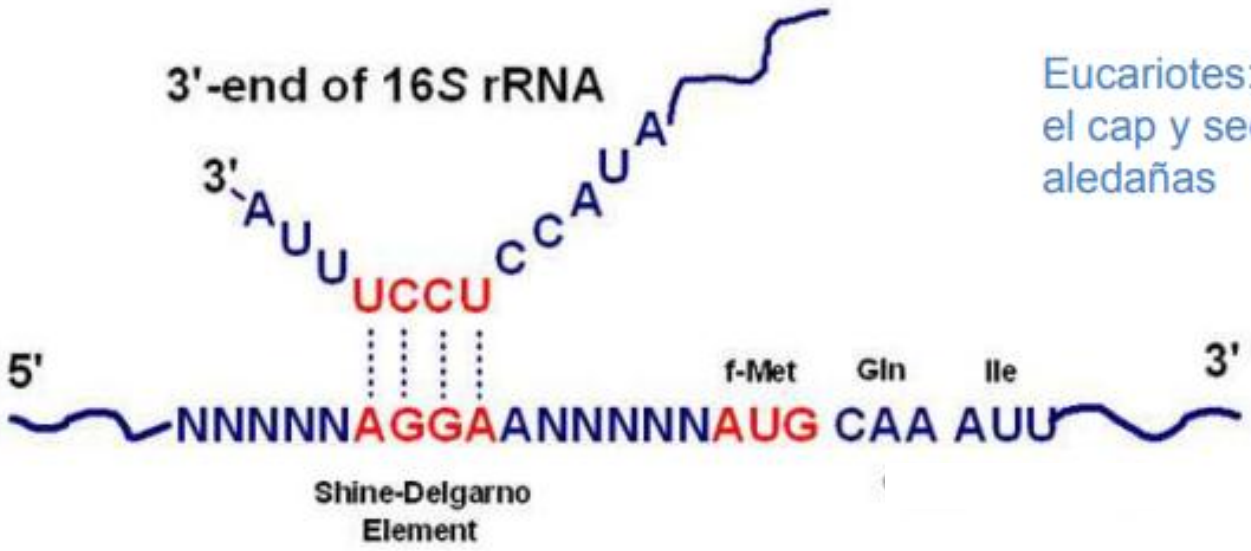
Elementos de la iniciación

- Un ribosoma (que viene en dos subunidades, grande y pequeña)
- Un mRNA con las instrucciones para la proteína que vamos a construir
- Un tRNA "de inicio" que lleva el primer aminoácido de la proteína, que casi siempre es metionina (Met)
- Durante la iniciación, estas piezas deben reunirse justo de la forma correcta. Juntas, forman el **complejo de iniciación**, el ensamblaje molecular para comenzar a fabricar una nueva proteína.

En bacterias:
la subunidad ribosomal pequeña no comienza en el extremo 5' del mRNA y viaja hacia el extremo 3'.
Se une directamente a las secuencias de **Shine-Delgarno** se encuentran justo antes de los codones de iniciación y "se los señalan" al ribosoma.
Una secuencia de Shine-Delgarno marca el inicio de cada secuencia codificante, lo que permite que el ribosoma encuentre el codón de inicio correcto para cada gen.

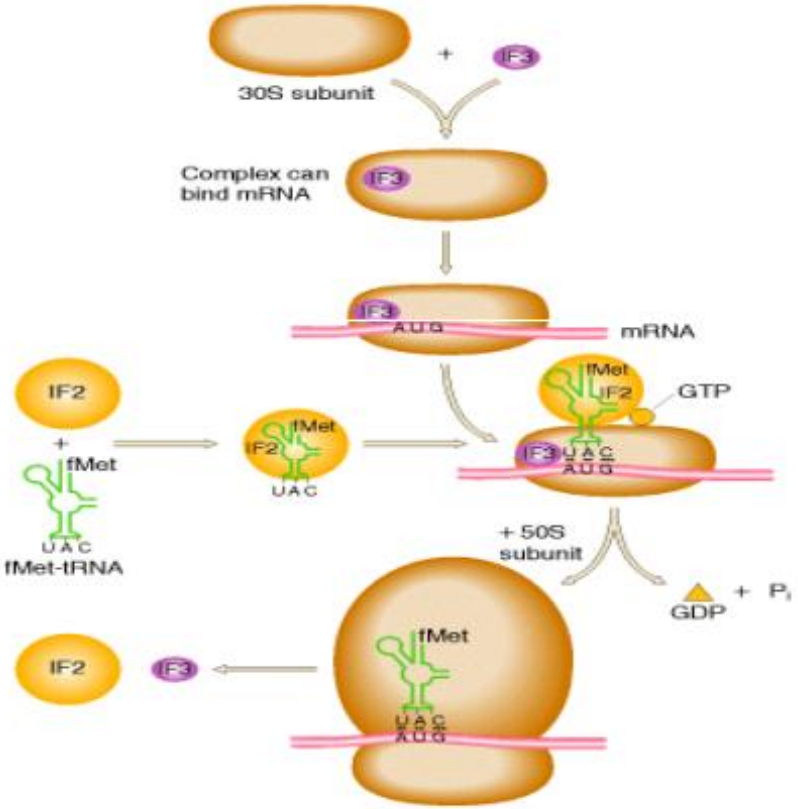


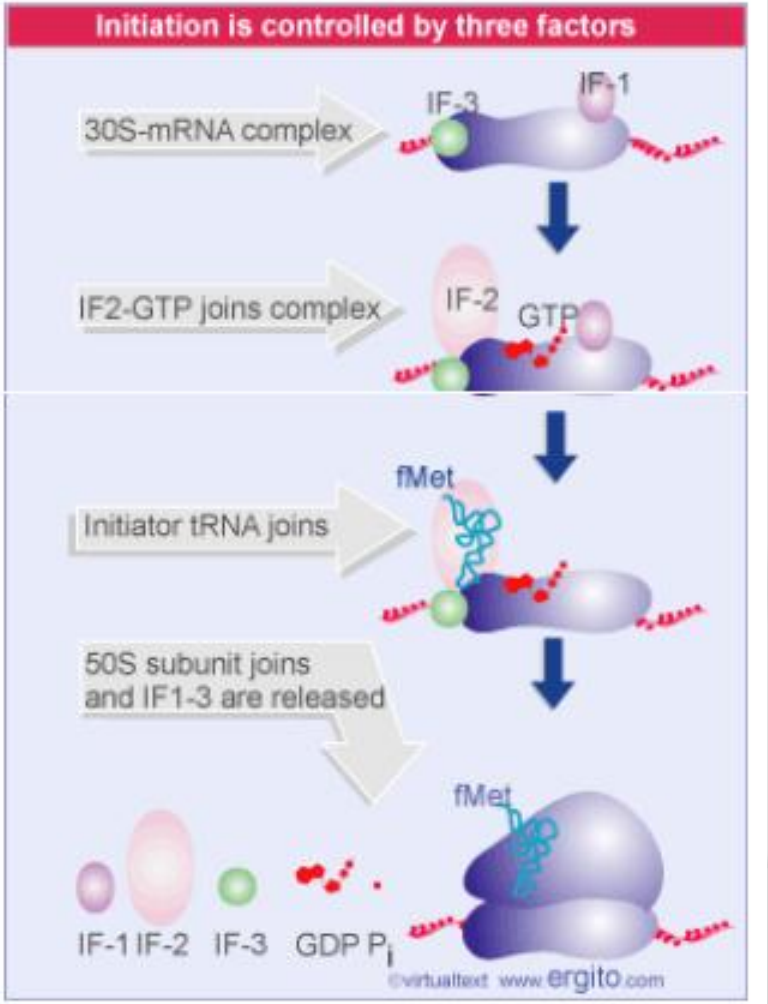
Inicio traducción
Procariotes



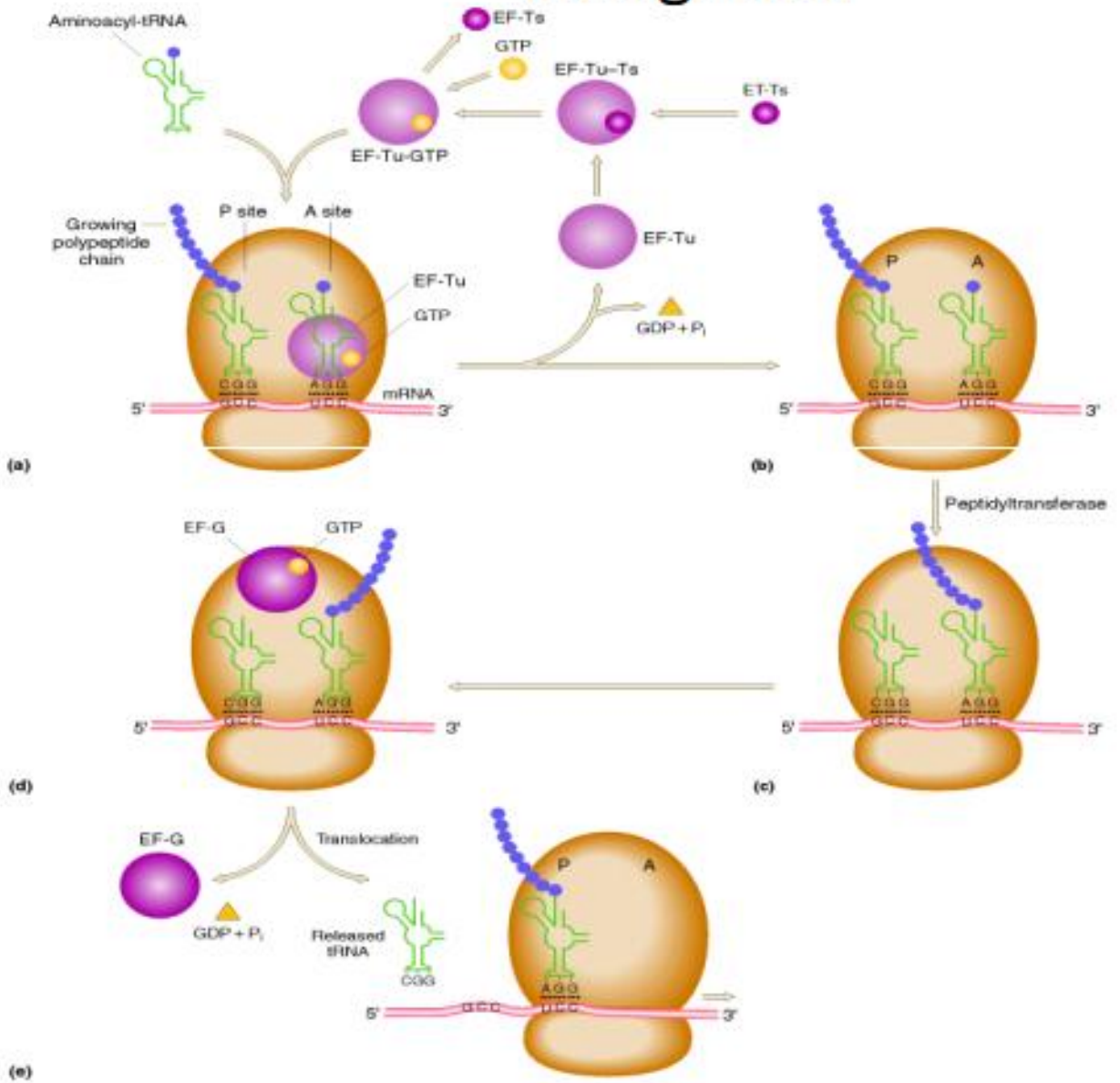
Eucariotes: se reconoce el cap y secuencias aledañas

Inicio traducción Procariotes





Elongación



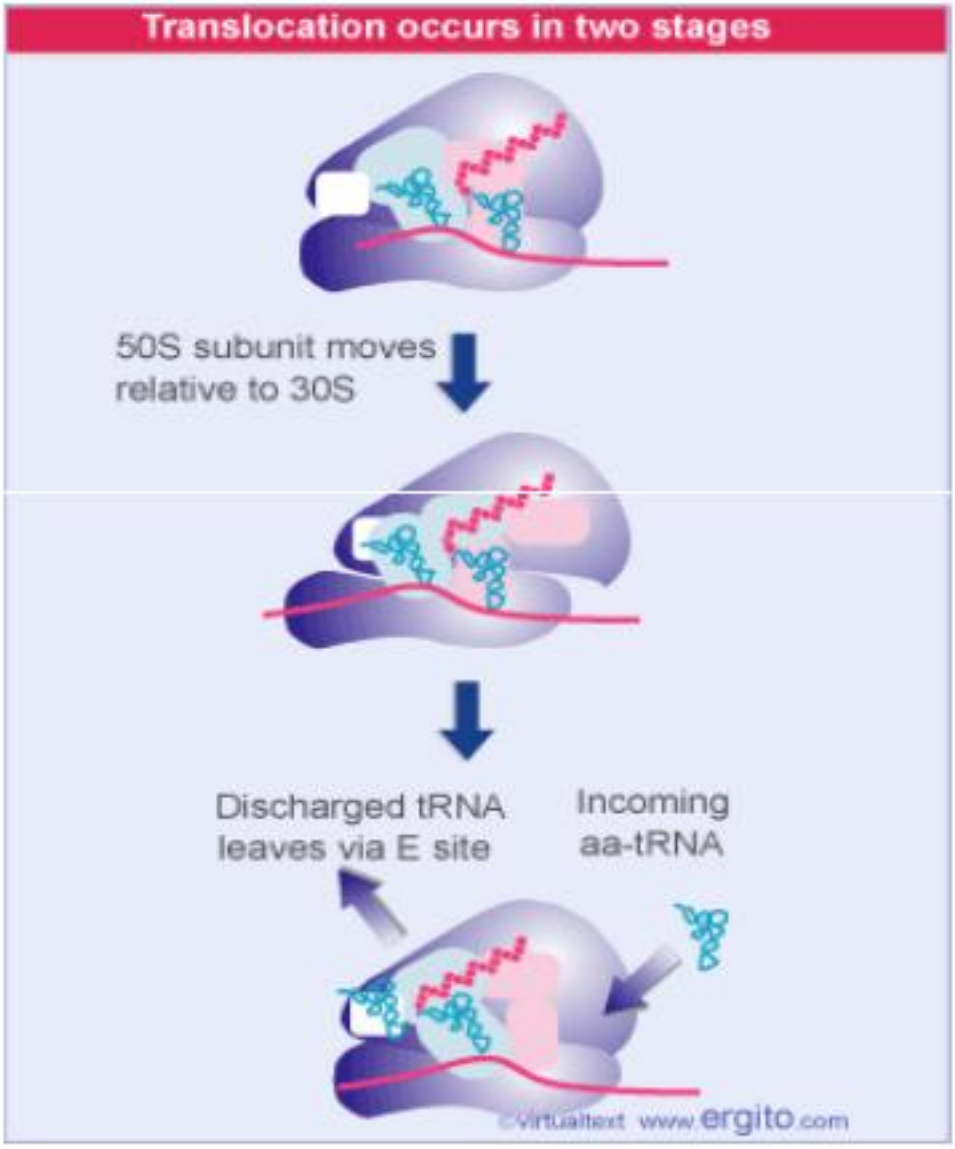
Factores de elongación

EF-Tu

EF-Ts

EF-G

Translocación



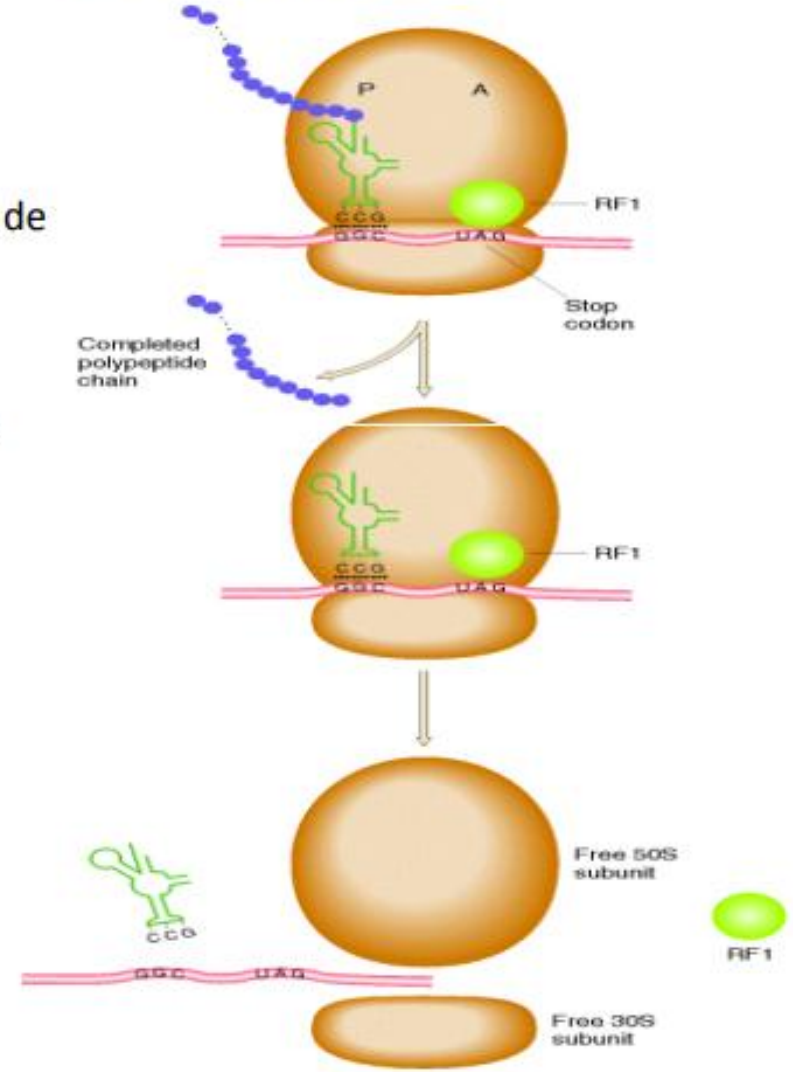
Terminación

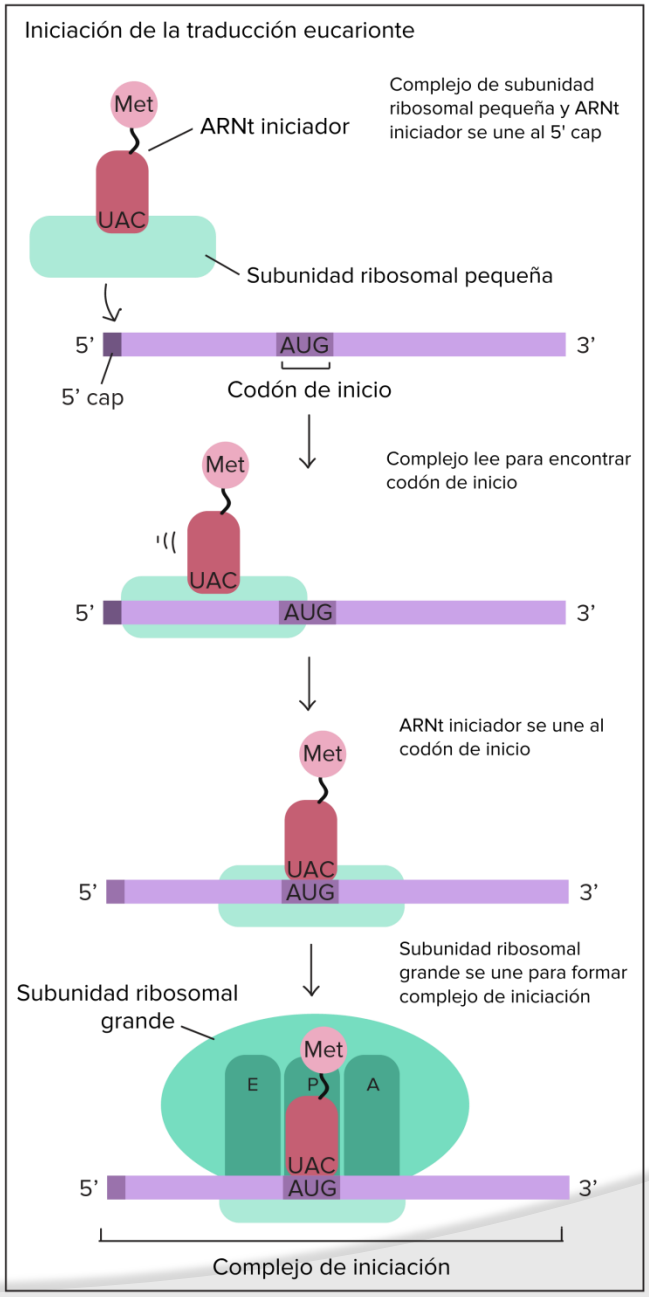
Factores de terminación

RF1 Reconoce los codones de paro UUA UAG

RF2 Reconoce los codones UUA UGA

RF3 Ayuda a catalizar la terminación dela cadena

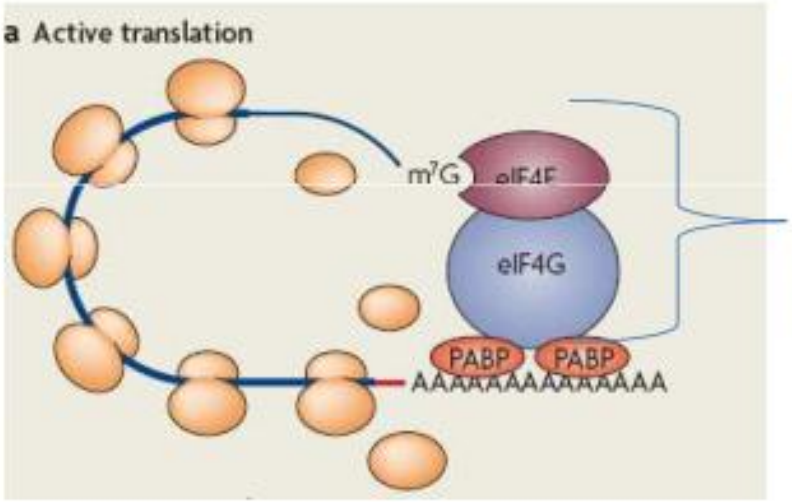



Iniciación de la traducción eucarionte
Met
ARNt iniciador
UAC
Subunidad ribosomal pequeña
Complejo de subunidad ribosomal pequeña y ARNt iniciador se une al 5' cap
5'
AUG
3'
5' cap
Codón de inicio
Met
UAC
Complejo lee para encontrar codón de inicio
5'
AUG
3'
Met
UAC
AUG
ARNt iniciador se une al codón de inicio
5'
3'
Subunidad ribosomal grande
Met
E
P
A
UAC
AUG
Subunidad ribosomal grande se une para formar complejo de iniciación
5'
3'
Complejo de iniciación

Eucariotas

Inicio de la traducción eucariotes

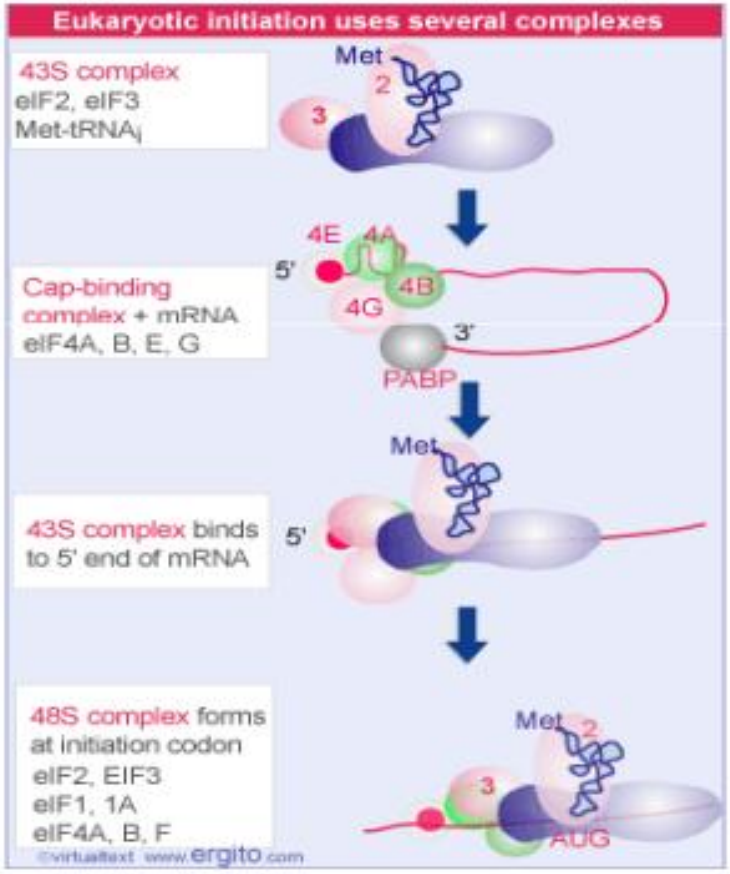
Formación de un complejo circular con los extremos 5´ y 3' del mRNA



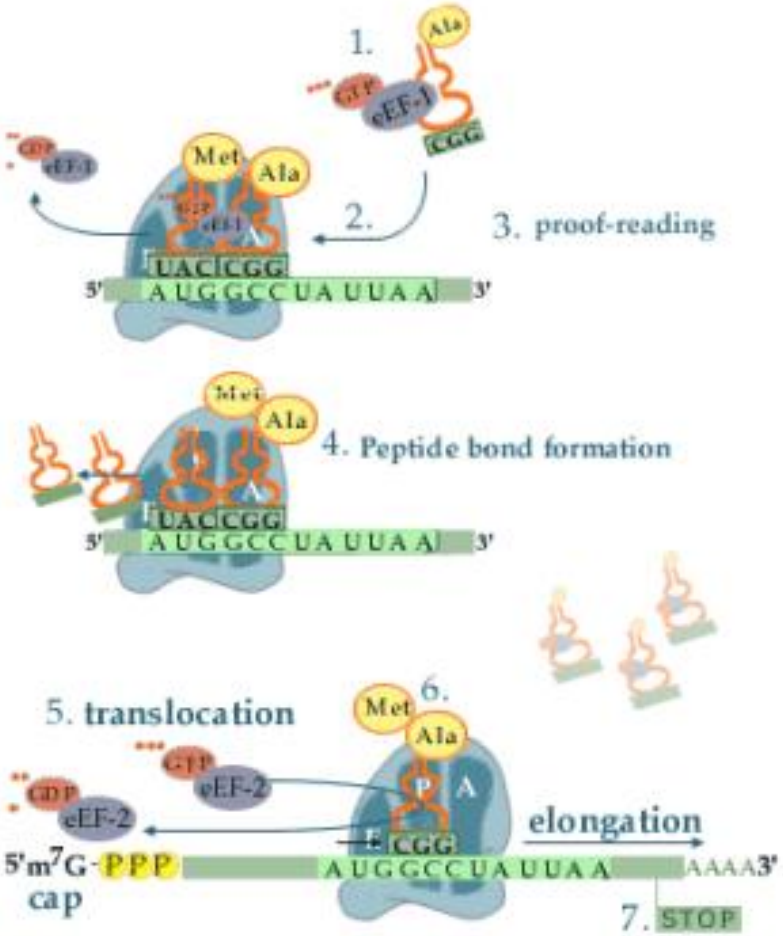
eIF4F
heterotrímero:

eIF4G
eIF4E
eIF4A

Inicio de la traducción eucariotes
Dependiente de cap



Elongación eucariotes



Factores de elongación

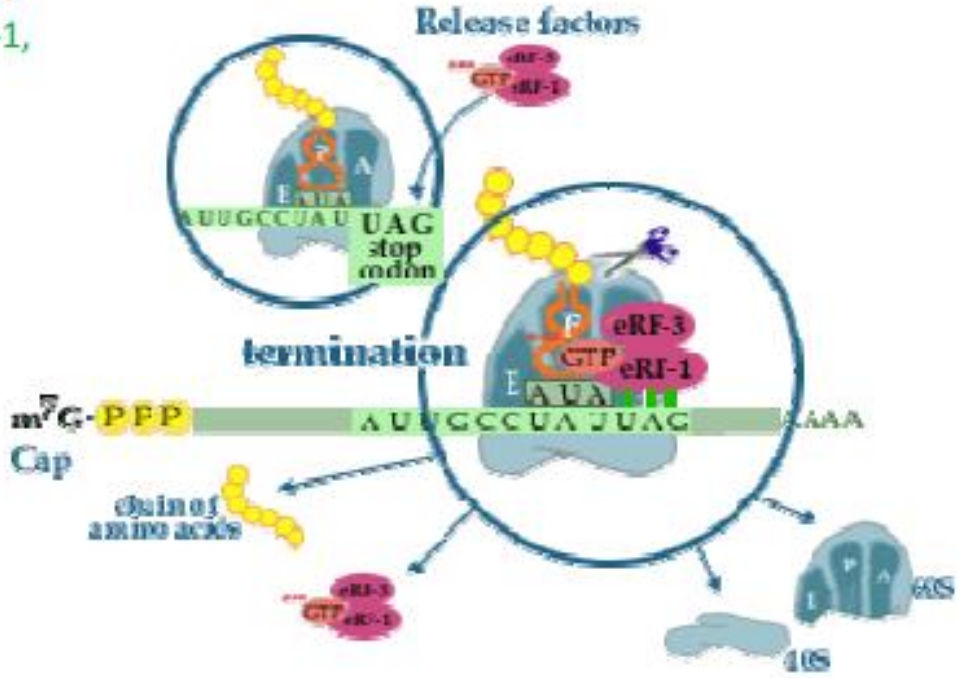
eEF-1α

eEF-1β

eEF-2

Terminación eucariotes

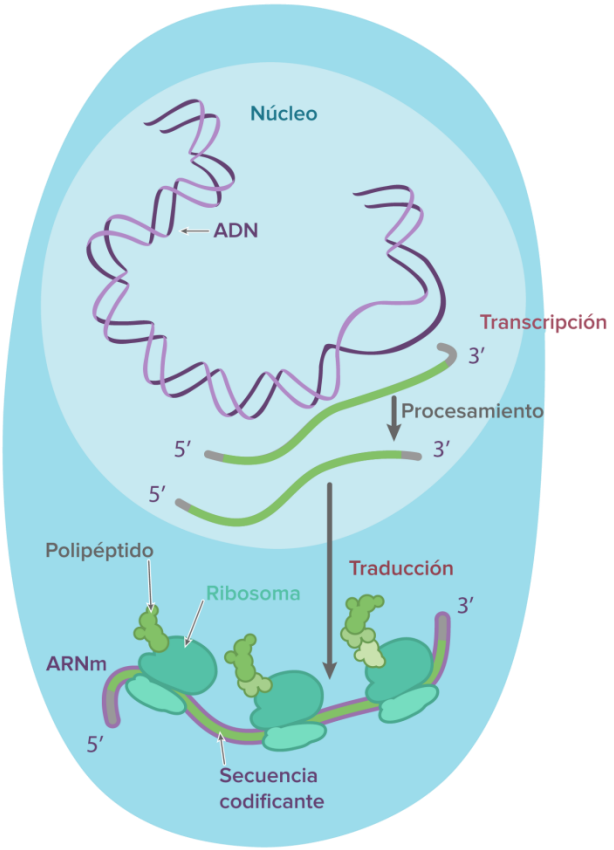
Se requieren factores de terminación eRF-1, eRF-3

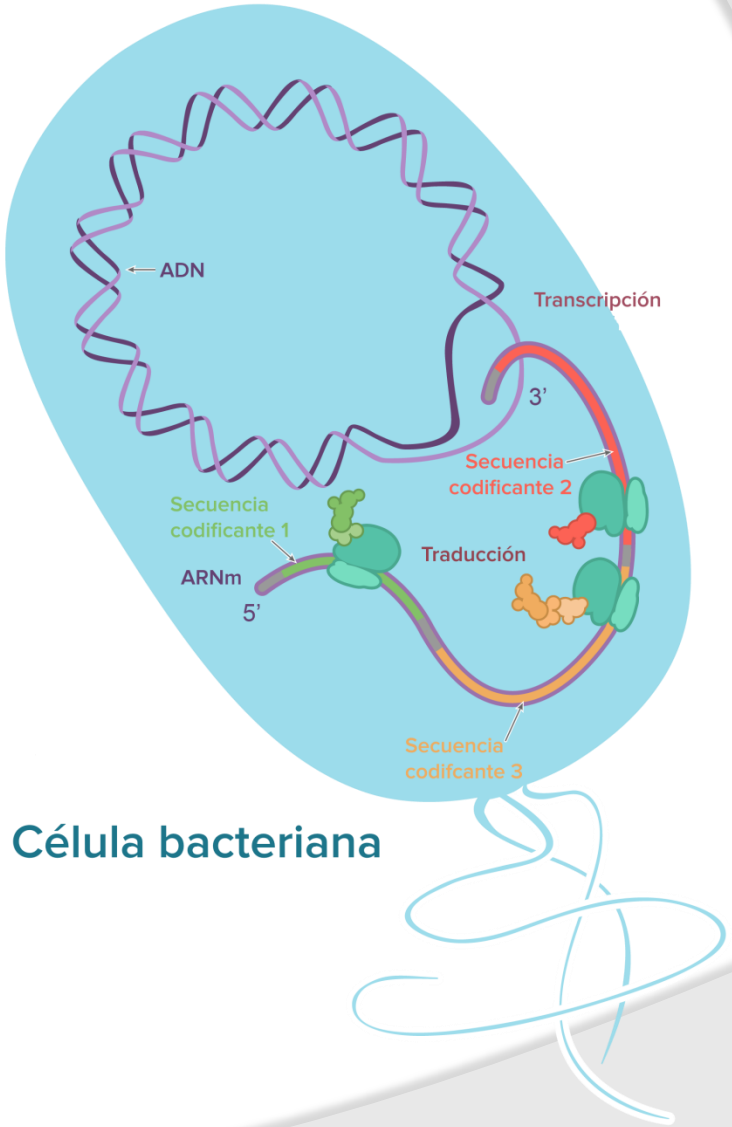


Elongación

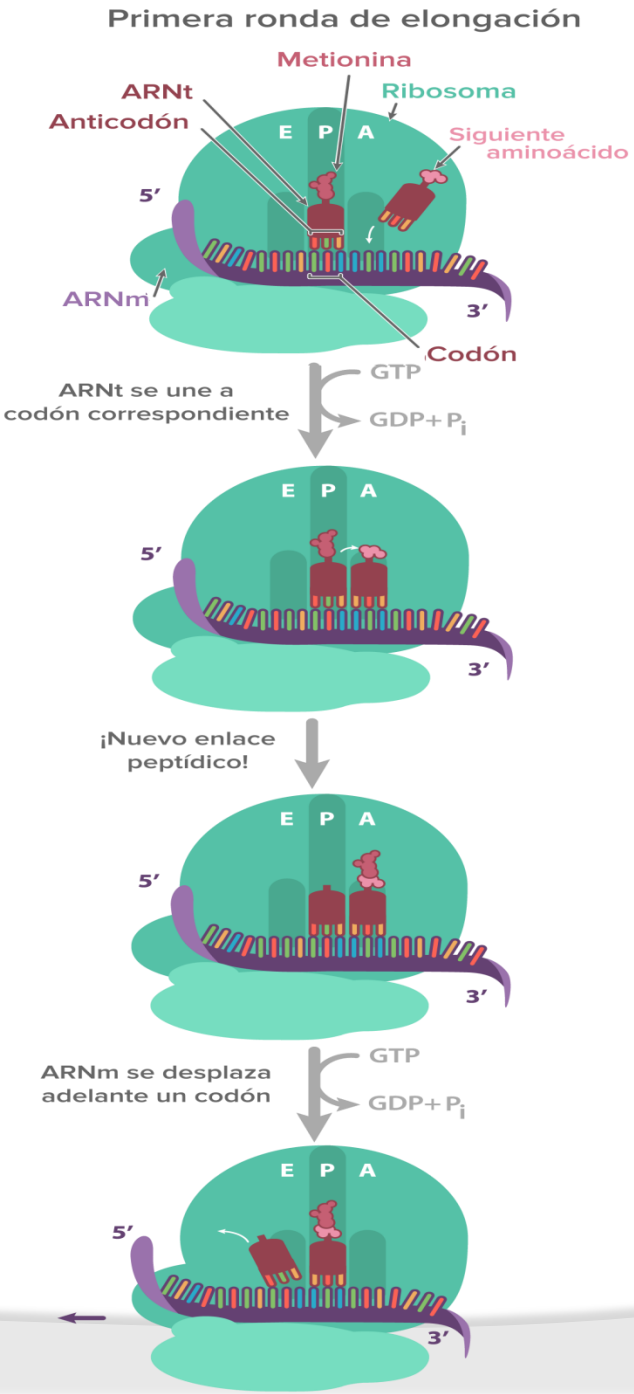
- El primer tRNA, que lleva metionina, comienza en el espacio del centro del ribosoma, el llamado sitio **P.** Junto a él, está expuesto un nuevo codón, en otro hueco llamado sitio **A**. El sitio A será el "lugar de aterrizaje" para el siguiente tRNA, cuyo condón es complementario del codón expuesto.

Célula eucarionte

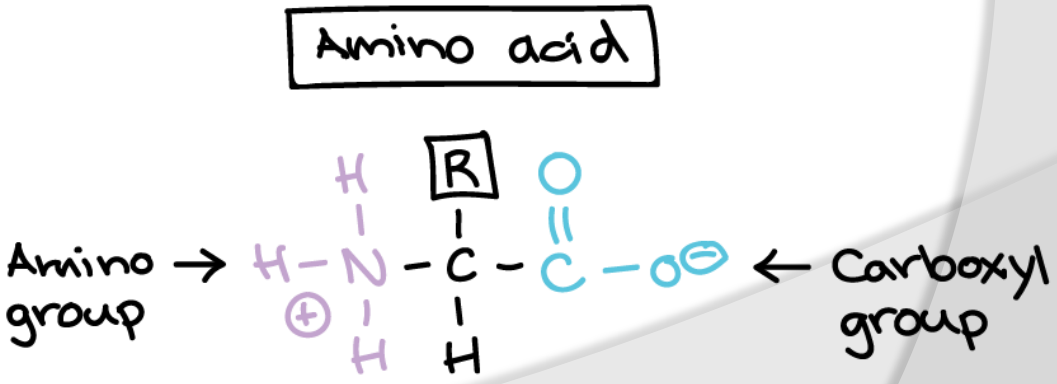




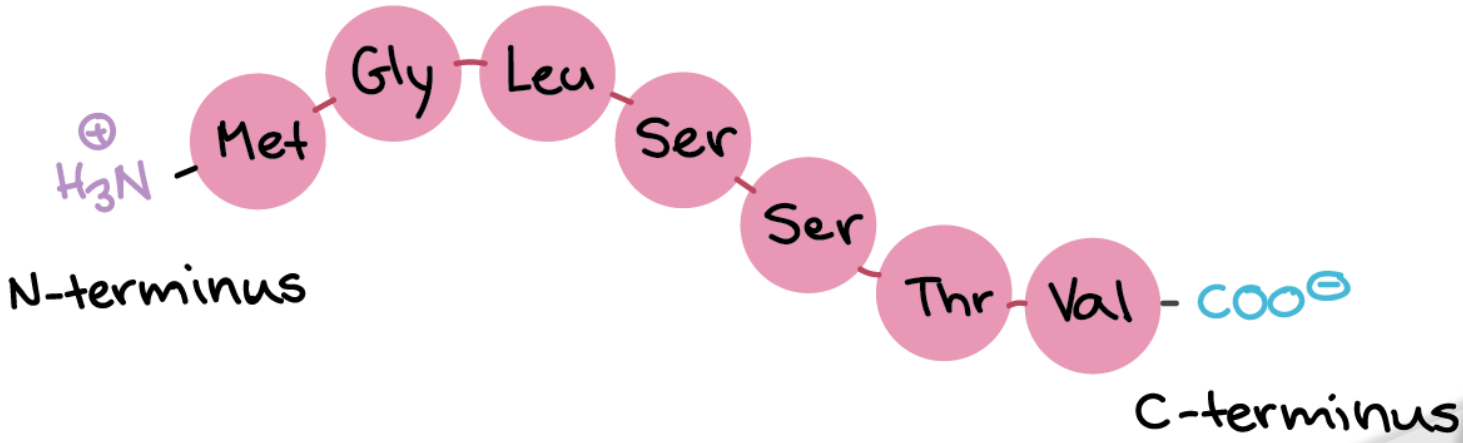
Célula bacteriana



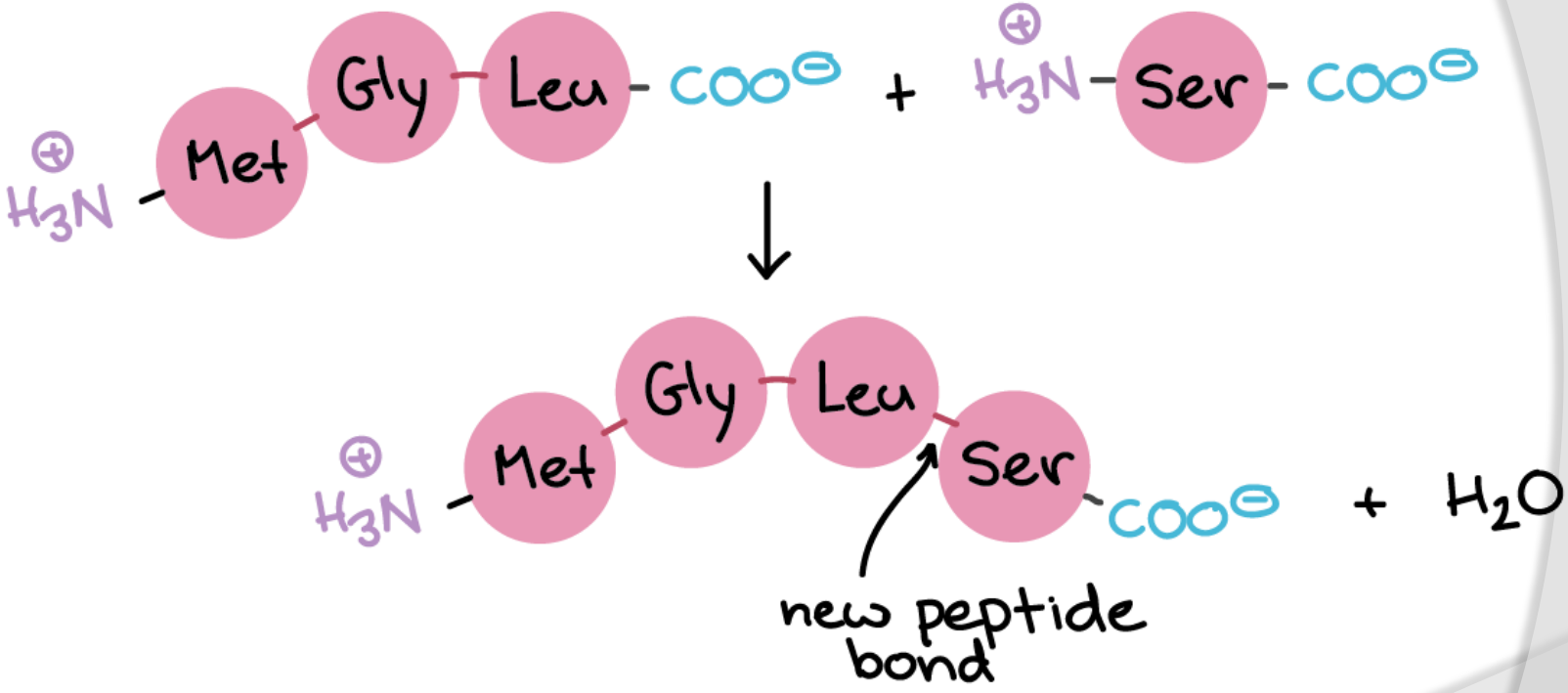
Una vez que el tRNA correspondiente se ha colocado en el sitio A, es hora de la acción: es decir, la formación del **enlace petídico** que conecta una aminoácido con otro. Este paso transfiere la metionina del primer tRNA al aminoácido en el segundo RNA en el sitio A. La metionina forma el **extremo-N** del polipéptido, y el otro aminoácido es el **extremo-C**.



•Uno de los extremos del polipéptido tiene un grupo amino expuesto. Este extremo se denomina **N-terminal**, por el átomo de nitrógeno del grupo amino.
El otro extremo del polipéptido tiene un grupo carboxilo expuesto. Este extremo se llama **C-terminal**, por el átomo de carbono del grupo carboxilo.



El primer aminoácido en un polipéptido (la metionina que lleva el primer tRNA) queda en el extremo-N, y los aminoácidos nuevos se agregan progresivamente en el extremo-C:



Una vez formado el enlace peptídico, el mRNA avanza a través del ribosoma exactamente un codón. Este avance permite que el primer tRNA, ahora vacío, salga a través del sitio E ("salida"). También expone un nuevo codón en el sitio A, de forma que todo el ciclo se pueda repetir.

Terminación

Sucede cuando un codón de stop en el mRNA (UAA, UAG, o AGA) entra en el sitio A. Proteínas llamadas **factores de liberación** reconocen los codones de terminación y caben perfectamente en el sitio P (aunque no sean tRNA).
Los factores de liberación interfieren con la enzima que normalmente forma los enlaces peptídicos: hacen que agregue una molécula de agua al último aminoácido de la cadena. Esta reacción separa la cadena del tRNA, y la proteína que se acaba de formar se libera.

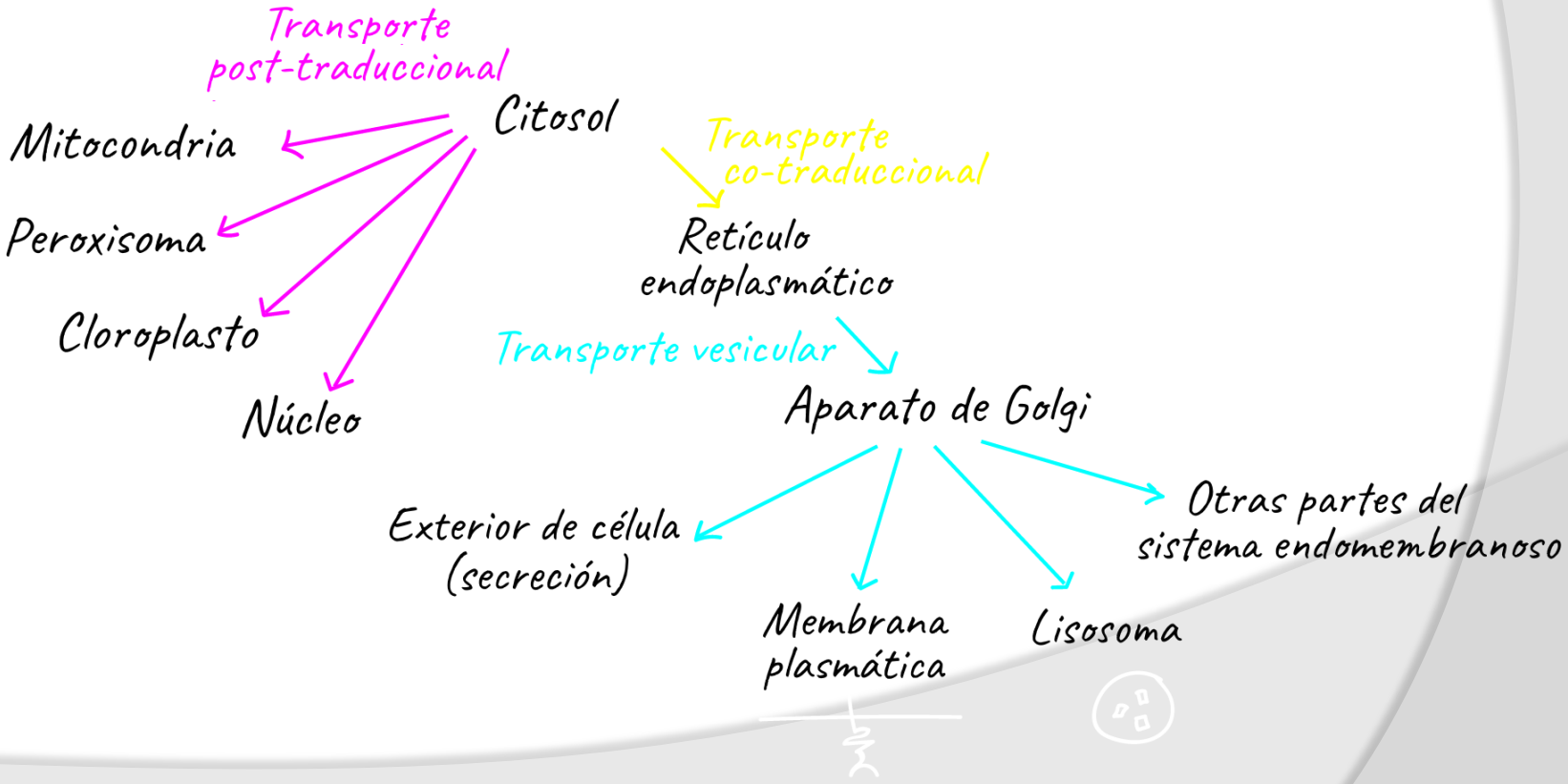
¿Qué sigue? Afortunadamente el "equipo" de la traducción es reutilizable. Después de que se separan las subunidades ribosomales grande y pequeña una de la otra y del mRNA, cada elemento puede participar en otra ronda de traducción.

Direccionamiento

- Diferentes proteínas necesitan ser enviadas a diferentes lugares de la célula eucarionte o, en algunos casos, exportadas al exterior de la célula hacia el espacio extracelular. ¿Cómo es que las proteínas correctas llegan a los lugares correctos?

- Las células tienen varios sistemas de envío para asegurarse que las proteínas lleguen a sus destinos correctos. En estos sistemas se utilizan etiquetas moleculares (frecuentemente, secuencias de aminoácidos) para enviar las proteínas hacia el lugar específico de "entrega".

La traducción de todas las proteínas en la célula eucariota comienza en el citosol (excepto por algunas proteínas producidas en la mitocondria y los cloroplastos). Conforme se produce una proteína, esta avanza paso a paso a través de un "árbol de decisiones". En cada etapa se revisan señales en particular de la proteína que indiquen si debe ser redirigida a una vía o ubicación específica.



Direccionamiento de Proteínas…
Próxima clase 6/6
Exposición Oral y Monografía.