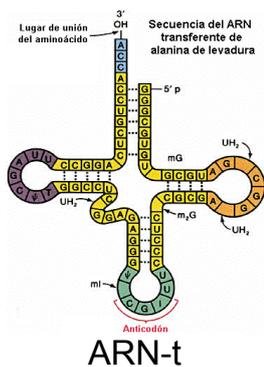
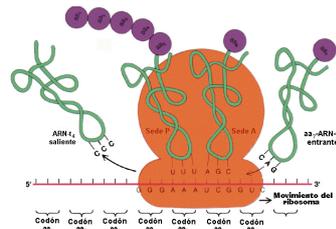


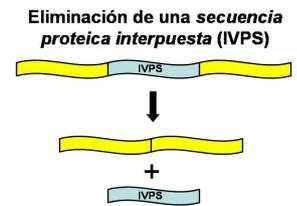
PROCESOS GENÉTICOS DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS: TRADUCCIÓN



R. W. Holley



Elongación



- [Estructura de los ARN transferentes \(ARN-t\).](#)
- [Los ribosomas \(ARN ribosómico y proteínas ribosomales\).](#)
- [Activación de los aminoácidos y formación de los complejos de transferencia.](#)
- [Incorporación de los aminoácidos a la cadena polipeptídica.](#)
 - [Iniciación de la cadena polipeptídica.](#)
 - [Elongación de la cadena polipeptídica.](#)
 - [Terminación de la cadena polipeptídica.](#)
- [Procesamiento de proteínas.](#)
- [Corte y unión de segmentos de proteínas.](#)

La traducción es el paso de la información transportada por el ARN-m a proteína. La especificidad funcional de los polipéptidos reside en su secuencia lineal de aminoácidos que determina su estructura primaria, secundaria y terciaria. De manera, que los aminoácidos libres que hay en el citoplasma tienen que unirse para formar los polipéptidos y la secuencia lineal de aminoácidos de un polipéptido depende de la secuencia lineal de ribonucleótidos en el ARN que a su vez está determinada por la secuencia lineal de bases nitrogenadas en el ADN.

Los elementos que intervienen en el proceso de traducción son fundamentalmente: los aminoácidos, los ARN-t (ARN transferentes), los ribosomas, ARN-r (ARN ribosómico y proteínas ribosomales), el ARN-m (ARN mensajero), enzimas, factores proteicos y nucleótidos trifosfato (ATP, GTP).

El primer paso que tiene que producirse es la activación de los aminoácidos y formación de los complejos de transferencia. Los aminoácidos por sí solos no son capaces de reconocer los tripletes del ARN-m de manera que necesitan unirse a un ARN de pequeño tamaño (constante de sedimentación 4S) llamado *ARN adaptador*, *ARN soluble* o *ARN transferente*. Crick (1958) postuló la necesidad de la existencia de un adaptador que acoplará cada aminoácido a su correspondiente codón.

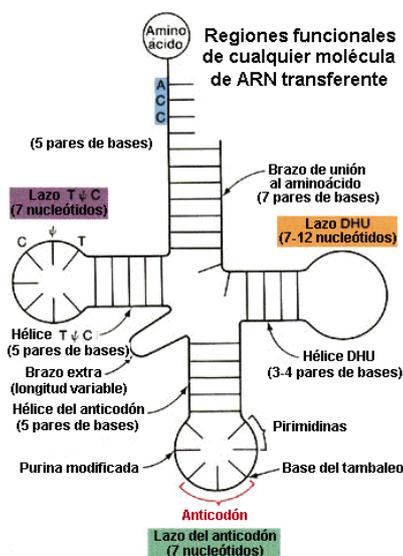
ESTRUCTURA DE LOS ARN TRANSFERENTES (ARN-t)

Los primeros estudios sobre la estructura de los ARN-t se realizaron por R. W. Holley y col. (1965) trabajando con el ARN-t de alanina de levaduras. A partir de sus trabajos se estableció el modelo general de estructura de los ARN-t y por estas investigaciones recibió el Premio Nobel en (1968).

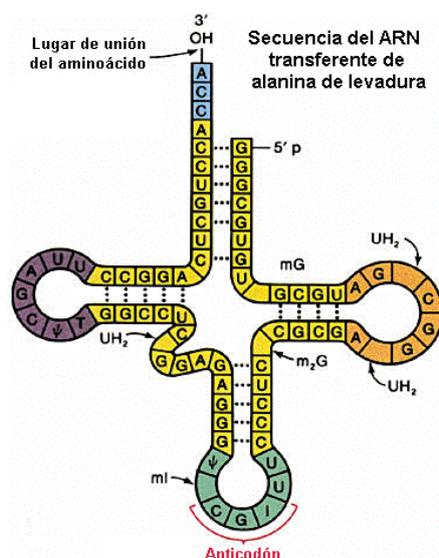
Las moléculas encargadas de transportar los aminoácidos hasta el ribosoma y de reconocer los codones del ARN mensajero durante el proceso de traducción son los ARN transferentes (ARN-t). Los ARN-t tienen una estructura en forma de hoja de trébol con varios sitios funcionales:

- Extremo 3': lugar de unión al aminoácido (contiene siempre la secuencia ACC).
- Lazo dihidrouracilo (DHU): lugar de unión a la aminoacil ARN-t sintetasa o enzimas encargadas de unir un aminoácido a su correspondiente ARN-t.
- Lazo de T ψ C: lugar de enlace al ribosoma.
- Lazo del anticodón: lugar de reconocimiento de los codones del mensajero.

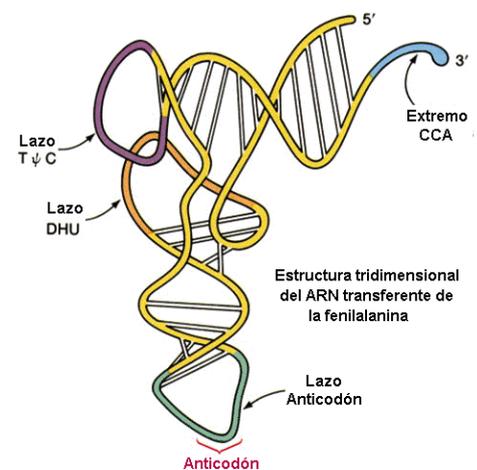
Normalmente el ARN-t adopta una estructura de hoja de trébol plegada en forma de L o forma de boomerang.



Estructura ARN transferente



Estructura ARN transferente



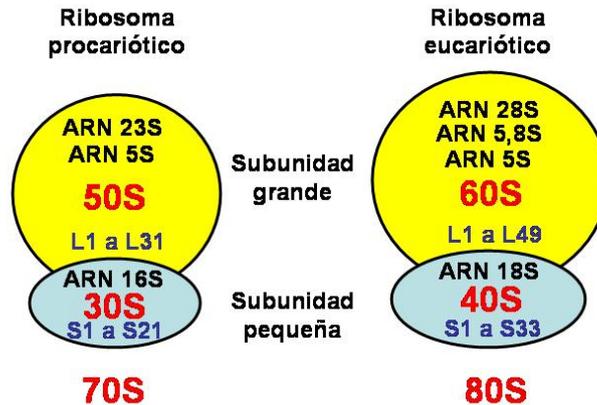
Estructura ARN transferente

Los ARN-t suelen presentar bases nitrogenadas poco frecuentes como son la pseudouridina (ψ), metilguanósina (mG), dimetilguanósina (m₂G), metilinosina (ml) y dihidrouridina (DHU, UH₂).

El que realiza el reconocimiento del codón correspondiente del ARN-m es el anticodón del ARN-t y no el aminoácido. Mediante un experimento se demostró que era posible transformar el cisteinil-ARN-t mediante tratamiento con hidruro de níquel en alanil-ARN-t. Este tratamiento convierte la cisteína en alanina. De esta manera se consiguió un ARN-t específico de cisteína que en lugar de llevar unida cisteína llevaba unida alanina. Cuando se empleó este ARN-t híbrido para sintetizar proteínas se pudo comprobar que en el lugar en el que debía aparecer cisteína en la secuencia del polipéptido aparecía alanina. Por tanto, el que llevaba a cabo el reconocimiento del codón del ARN-m era el anticodón del ARN-t y no el aminoácido.

LOS RIBOSOMAS (ARN RIBOSÓMICO Y PROTEÍNAS RIBOSOMALES)

El reconocimiento entre los tripletes del mensajero y los anticodones de los ARN-t cargados con su correspondiente aminoácido, así como el establecimiento de los enlaces peptídicos entre dos aminoácidos sucesivos tiene lugar en los ribosomas.



Subunidades de los ribosomas procarióticos y eucarióticos

Los ribosomas son unas estructuras o partículas citoplásmicas formadas por ribonucleoproteínas (unión de ARN ribosómicos con proteínas ribosomales). Los ribosomas en las células eucarióticas se encuentran en la membrana del retículo endoplasmático. La estructura general de los ribosomas procarióticos y eucarióticos consta de una subunidad pequeña, una subunidad grande y dos sedes, la sede aminoacídica (Sede A) lugar de entrada de los ARN-t cargados con un aminoácido (aminoacil-ARN-t) y la sede peptídica (Sede P) lugar en el que se encuentran los ARN-t cargados con un péptido (peptidil-ARN-t). Las constantes de sedimentación de cada subunidad, los tipos de ARN ribosómico (ARN-r) y las proteínas ribosomales que forman parte de ambas subunidades en los ribosomas eucarióticos y procarióticos se indican en la siguiente tabla:

Ribosomas	Subunidades	ARN-r	Proteínas ribosomales
Procarióticos: 70S 66% ARN, 34% proteínas	Grande: 50S	23S: 2.904 bases 5S: 120 bases	31 diferentes (L1-L31)
	Pequeña: 30S	16S: 1541 bases	
Eucarióticos: 80S 60% ARN, 40% proteínas	Grande: 60S	28S: 4718 bases	49 diferentes (L1-L49)
		5,8S: 160 bases	
		5S: 120 bases	
	Pequeña: 40S	18S: 1874 bases	33 diferentes (S1-S33)

Los genes (ADN-r) que codifican para los ARN-r 28S, 5,8S y 18S que forman parte de la subunidades grande y pequeña de los ribosomas eucarióticos se localizan en regiones concretas de los cromosomas, estas regiones reciben el nombre de Regiones organizadoras nucleolares (NOR). Además, en cada NOR hay centenares de copias repetidas en tandem de estos genes. Como se ha indicado en el capítulo de transcripción estos genes sufren un procesamiento, de manera que la copia recién transcrita o molécula precursora de los ARN-r tiene un tamaño mayor (constante de sedimentación 45S en mamíferos). Los genes que llevan la información para el ARN 5S se encuentran en otras regiones cromosómicas diferentes, no están en los NOR.

ACTIVACIÓN DE LOS AMINOÁCIDO Y FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE TRANSFERENCIA

La activación de los aminoácidos para formar los complejos de transferencia es el paso previo necesario para que pueda comenzar la traducción, y consiste en la unión de cada aminoácido a su ARN-t específico mediante la intervención de un enzima, la aminoacil-ARN-t sintetasa y el aporte de energía del ATP.



La unión del aminoácido al ARN-t tiene lugar por el extremo 3' del ARN-t. Todos los ARN-t en su extremo 3' contienen la secuencia 3' ACC 5'. Las aminoacil-ARN-t-sintetasas tienen tres sedes distintas, una para el reconocimiento del aminoácido, otra para el ARN-t y otra para el ATP. Debe existir al menos una aminoacil-ARN-t-sintetasa diferente por cada ARN-t distinto. El ARN-t se une a la aminoacil-ARN-t-sintetasa a través del lazo dihirouracilo (DHU).

Por último, la especificidad de reconocimiento de las aminoacil-ARN-t-sintetasas y el correspondiente aminoácido no reside en el anticodón del ARN-t. Esta especificidad es lo que se ha llamado el *Segundo Código Genético*. Esta especificidad reside en el par de bases G y U que ocupan las posiciones 3 y 70, respectivamente del ARN-t. La ausencia de este par impide que se una la alanina a su ARN-t y la introducción de dicho par en la misma posición en los ARN-t-cys y ARN-t-phe les confiere la capacidad de unirse al aminoácido alanina.



INCORPORACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS A LA CADENA POLIPEPTÍDICA

Una vez activados los aminoácidos y formados los complejos de transferencia (ARN-t cargados con el aminoácido correspondiente) ya puede comenzar la síntesis de la cadena polipeptídica y la incorporación de los aminoácidos. En este proceso se pueden distinguir tres fases diferentes:

- [Iniciación de la cadena polipeptídica.](#)
- [Elongación de la cadena polipeptídica.](#)
- [Terminación de la cadena polipeptídica.](#)

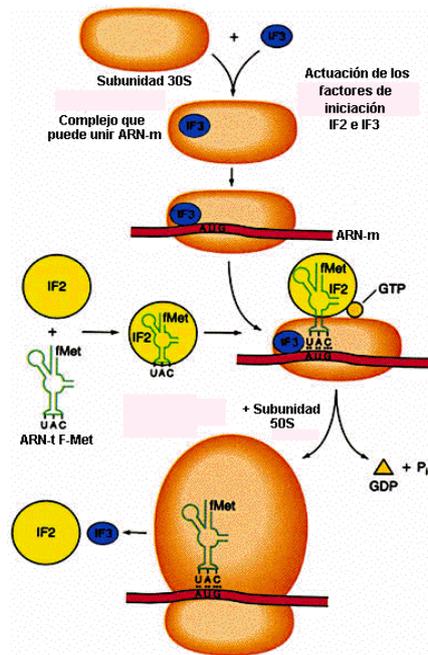


INICIACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

En la iniciación de la cadena polipeptídica intervienen el primer ARN-t, o *ARN-t iniciador* de la traducción que habitualmente es el ARN-t-Formilmetionina, las subunidades ribosomales, el ARN-m, enzimas, los factores de iniciación IF1, IF2 e IF3 y una fuente de energía como GTP. Las subunidades ribosomales están separadas cuando no están ocupadas en la síntesis de polipéptidos. Para poder iniciar la traducción es necesario que ambas subunidades se ensamblen. Se pueden distinguir tres fases en el proceso de iniciación:

- Fase 1: Unión del mensajero (ARN-m) a la subunidad pequeña 30S de los ribosomas estimulada por la acción del factor IF3.
- Fase 2: El ARN-t-iniciador (ARN-t-Formilmetionina) se une al factor IF2 y a GTP y se sitúa en la Sede P.

- Fase 3: Unión de las dos subunidades ribosomales 30S y 50S mediante la hidrólisis del GTP unido a IF2 catalizada por una proteína ribosomal. Una vez unidas ambas subunidades se sueltan o disocian los factores IF2 e IF3. La función de IF1 no se conoce con exactitud aunque se cree que interviene en el proceso del reciclado de los ribosomas.

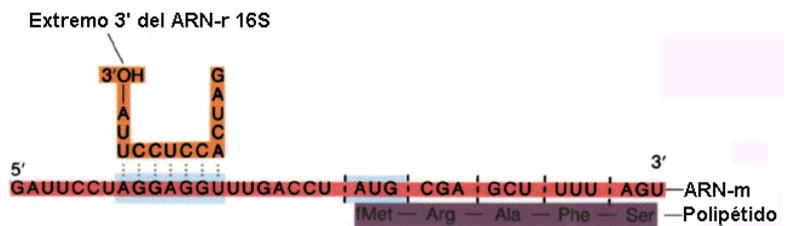


Esquema de las fases de la Iniciación de la traducción

lugar del mensajero (ARN-m) al que se debe unir el ribosoma para comenzar la traducción, o la selección de los codones de iniciación correctos del ARN-m en bacterias, parece llevarse a cabo gracias a la existencia de unas secuencias cortas que preceden a los codones de iniciación y que son complementarias de secuencias del extremo 3' del ARN-r 16S de la subunidad pequeña (30S) de los ribosomas. Dichas secuencias fueron detectadas por Shine y Dalgarno (1974) y se las ha denominado *secuencias Shine-Dalgarno*. En eucariontes no se han detectado estas secuencias en el ARN-r 18S y la traducción comienza siempre por el triplete AUG más cercano al extremo 5' del ARN-m. Se ha propuesto que el ribosoma se une al ARN-m por su extremo 5' con el tapón o cap y se movería hacia el extremo 3' hasta encontrar el primer AUG.

AGCACGAGGGAAUCUGAUGGAACGCUAC *E. coli trpA*
 UUUGGAUGGAGUGAAACGAUGGCGAUUGCA *E. coli araB*
 GGUAACCAGGUAACAACCAUGCGAGUGUUG *E. coli thrA*
 CAAUUCAGGGUGGUGAAUGUGAAACCAGUA *E. coli lacI*
 AAUCUUGGAGGCCUUUUUUGGUUCGUUCU *Fago φX174 proteína A*
 UAACUAAGGAUGAAAUGCAUGUCUAAGACA *Fago Qβ replicasa*
 UCCUAGGAGGUUUGACCUAUGCGAGCUUUU *Fago R17 proteína A*
 AUGUACUAAGGAGGUUGAUGGAACAACGC *Fago λ cro*

Empareja con el ARN-r 16S Empareja con el ARN-i iniciador



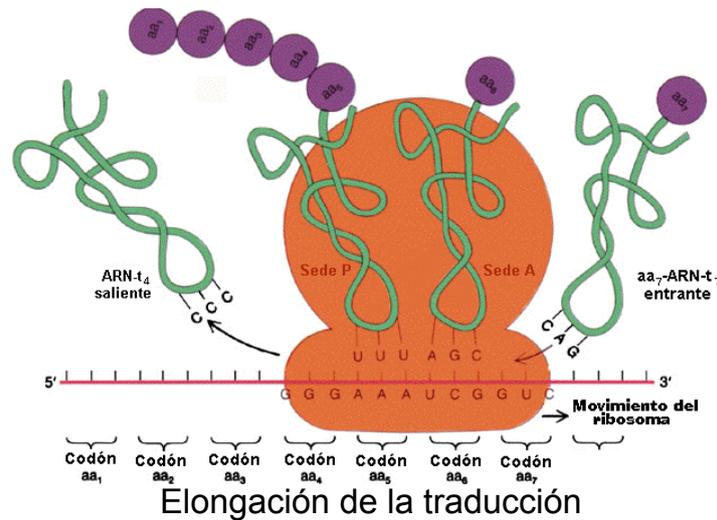
Secuencias consenso Shine-Dalgarno situadas entre 6 a 10 nucleótidos antes del codón AUG del ARN-m.

Secuencia del extremo final 3' del ARN-r 16S de la subunidad pequeña complementaria de la secuencias Shine-Dalgarno situadas antes del codón AUG.

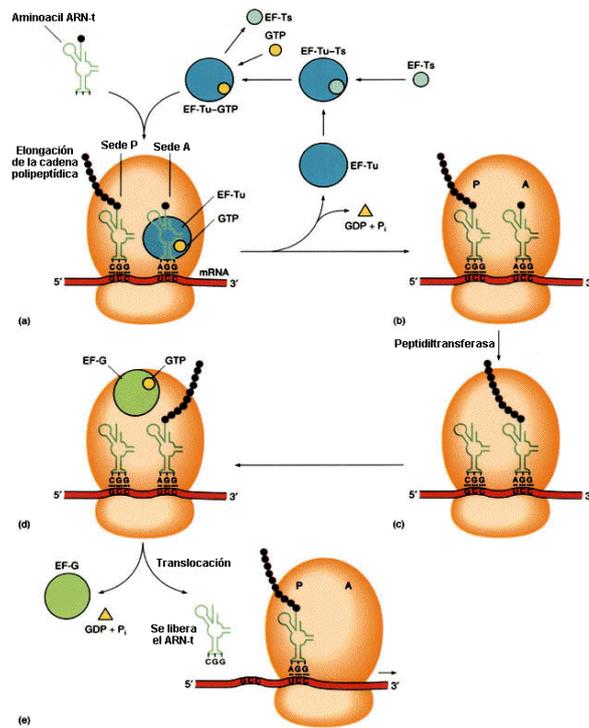


ELONGACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

Una vez formado el complejo de iniciación se puede comenzar la elongación del polipéptido. La elongación o crecimiento de la cadena polipeptídica tiene lugar en esencia mediante la formación de enlaces péptidos entre los aminoácidos sucesivos. Intervienen en este proceso, el peptidil-ARN-t, los aminoacil-ARN-t, ribosomas, ARN-m, enzimas, factores proteicos de elongación EF-Tu, EF-Ts y EF-G y fuentes de energía como GTP. Se pueden distinguir cuatro fases esenciales en el proceso de elongación:



- Fase 1: El aminoacil-ARN-t correspondiente al siguiente triplete del ARN-m entra en la sede A del ribosoma gracias a la intervención del factor EF-Tu. Para ello EF-Tu se une primero a GTP activándose y después el complejo activado (EF-Tu-GTP) se une al aminoacil-ARN-t. Después la hidrólisis de GTP a GDP favorece la entrada del aminoacil-ARN-t en la sede A y el complejo EF-Tu-GDP se libera.
- Fase 2: La liberación del ribosoma del complejo EF-Tu-GDP está mediada por la intervención del factor de elongación EF-Ts. Este factor, EF-Ts, también interviene en la regeneración y activación del factor EF-Tu.
- Fase 3: La transferencia de la cadena peptídica del peptidil-ARN-t que está en la Sede P al aminoacil-ARN-t nuevo que ha entrado en la sede A. Esta reacción está catalizada por un enzima que es la peptidil-transferasa. Después el ribosoma avanza un codón sobre el ARN-m en la dirección 5'→3' (se transloca). Este paso se realiza gracias a la intervención del factor EF-G activado por la hidrólisis de GTP. En esta fase se libera el ARN-t descargado que estaba en la sede P y al moverse el ribosoma el péptidil-ARN-t recién formado que estaba en la sede A pasa a ocupar la sede P.



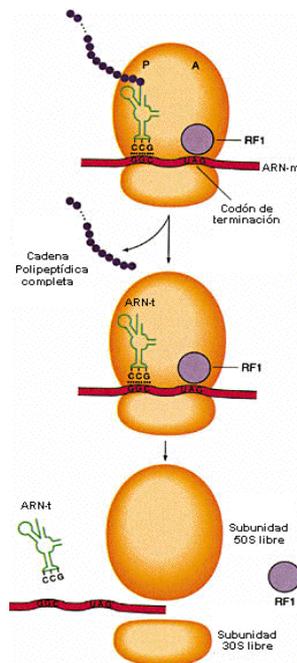
Esquema de elongación de la traducción

Estas tres fases del proceso de elongación se repiten tantas veces como aminoácidos posea el polipéptido sintetizado menos uno (excepto el primero, metionina).



TERMINACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

La terminación de la cadena polipeptídica en bacterias tiene lugar cuando los ribosomas en su avance a lo largo del ARN-m se encuentran con cualquiera de los siguientes tripletes de terminación o codones de fin: UAA, UAG y UGA. Además, durante la terminación intervienen los factores proteicos de terminación RF1, RF2 y RF3. No hay ningún ARN-t que reconozca a los tripletes de terminación, son los factores de terminación o liberación los que se encargan de reconocer los codones de STOP. El factor RF1 reconoce los codones UAA y UAG y el factor RF2 identifica a los codones UAA y UGA. El factor RF3 también colabora en la reacción de terminación. Cuando el peptidil-ARN-t está en la sede P los factores de terminación en respuesta a la existencia de un codón de terminación en el ARN-m entran en la sede A. Como consecuencia el polipéptido se libera de la sede P, se disocian las dos subunidades del ribosoma y se libera el ARN-t que estaba en la sede P. Esta reacción de terminación se lleva a cabo mediante la hidrólisis de GTP.



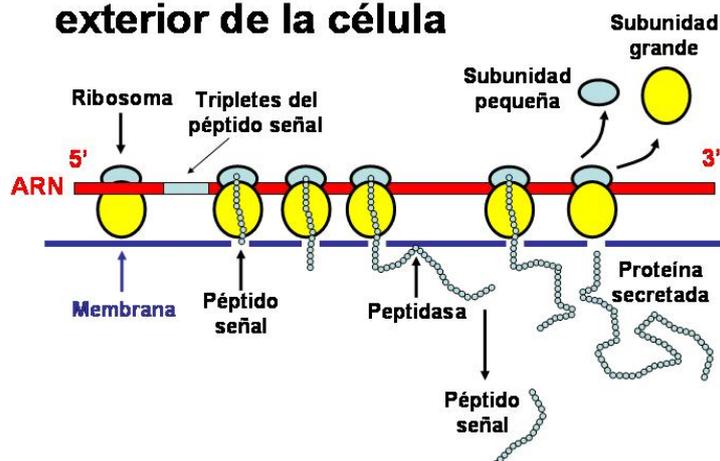
Esquema de terminación de la traducción



PROCESAMIENTO DE PROTEÍNAS

Los polipéptidos una vez sintetizados pueden ser procesados. Existen diferentes tipos de procesamiento posterior a la síntesis de los polipéptidos, uno de los más frecuentes es el que tiene lugar por el extremo amino (N-terminal). Muchas proteínas de membrana y proteínas secretadas por la célula contienen cuando se sintetizan una corta secuencia de aminoácidos (de 15 a 25) en el extremo N-terminal o péptido líder, denominada también péptido señal. La mayoría de los aminoácidos del péptido señal son hidrofóbicos y son reconocidos por factores y receptores proteicos que intervienen en el transporte del polipéptido a través de la membrana celular. Durante este proceso una peptidasa produce un corte que libera el péptido señal. En bacterias también se produce este procesamiento en proteínas que se secretan. Esta es la causa por que muchos polipéptidos maduros (ya procesados) no poseen el aminoácido metionina en el extremo N-terminal. Existen muchos ejemplos de procesamiento de polipéptidos, varias hormonas peptídicas pequeñas, como la corticotropina (ACTH), se producen tras el procesamiento de una proteína de mayor tamaño.

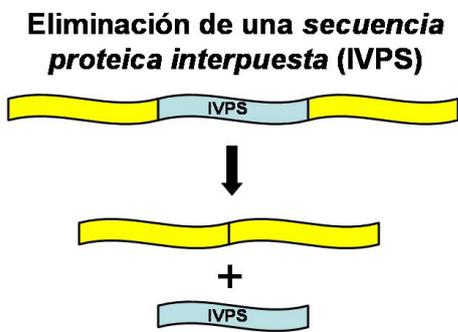
Proteínas secretadas al exterior de la célula



Proteínas secretadas por la célula: eliminación del *péptido señal*

CORTE Y UNIÓN DE SEGMENTOS DE PROTEÍNAS

En bacterias y en eucariontes se ha observado la eliminación de segmentos internos de los polipéptidos durante el procesamiento. Estos segmentos eliminados se denominan *secuencias proteicas interpuestas* (IVPS, del inglés *Intervening Protein Sequence*). Durante el procesamiento se produce un enlace peptídico entre las secuencias que flanquean la IVPS y su eliminación es autocatalítica, se realiza "in vitro". Todas las regiones IVPS estudiadas muestran actividad endonucleasas, aunque esta actividad no está relacionada con la de corte y unión de las IVPS.



Procesamiento de las proteínas mediante eliminación de secuencias proteicas interpuestas

