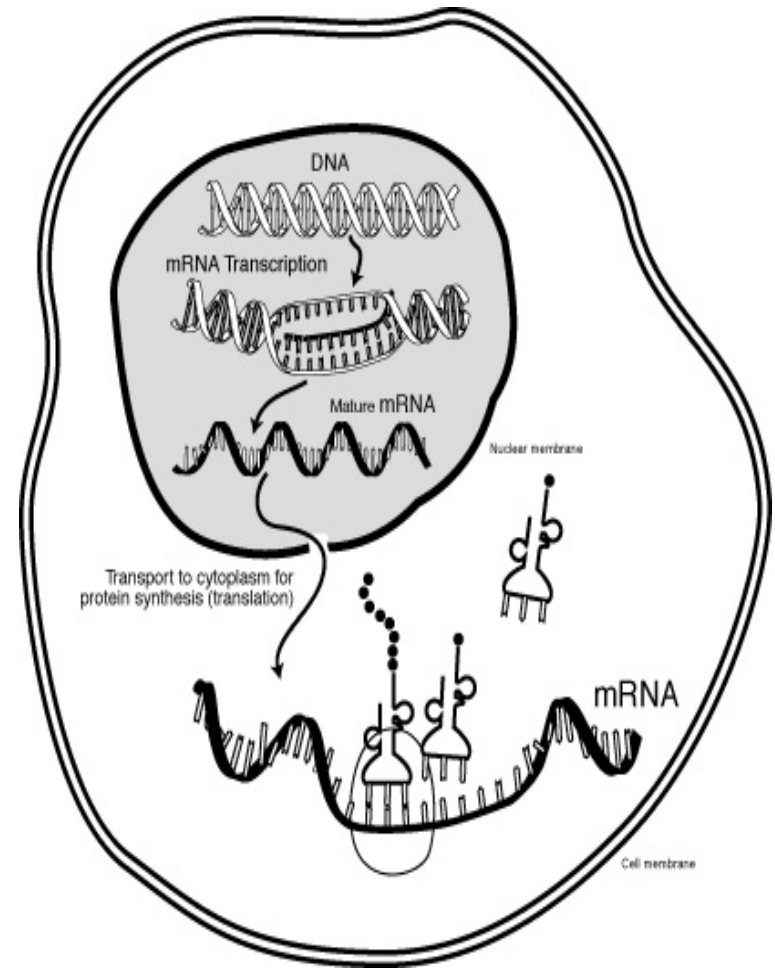


CODIGO GENETICO Y GENERALIDADES DE TRADUCCION



TRADUCCION

- Corresponde al proceso en la cadena de producción de una proteína donde tiene lugar la lectura de una combinación de bases nitrogenadas provenientes del RNAm.
- Por lo tanto, se define como mecanismo de traducción a la determinación de una secuencia aminoacídica.
- Procariontes = proceso “in toto”.
- Eucariontes = proceso citoplasmático.

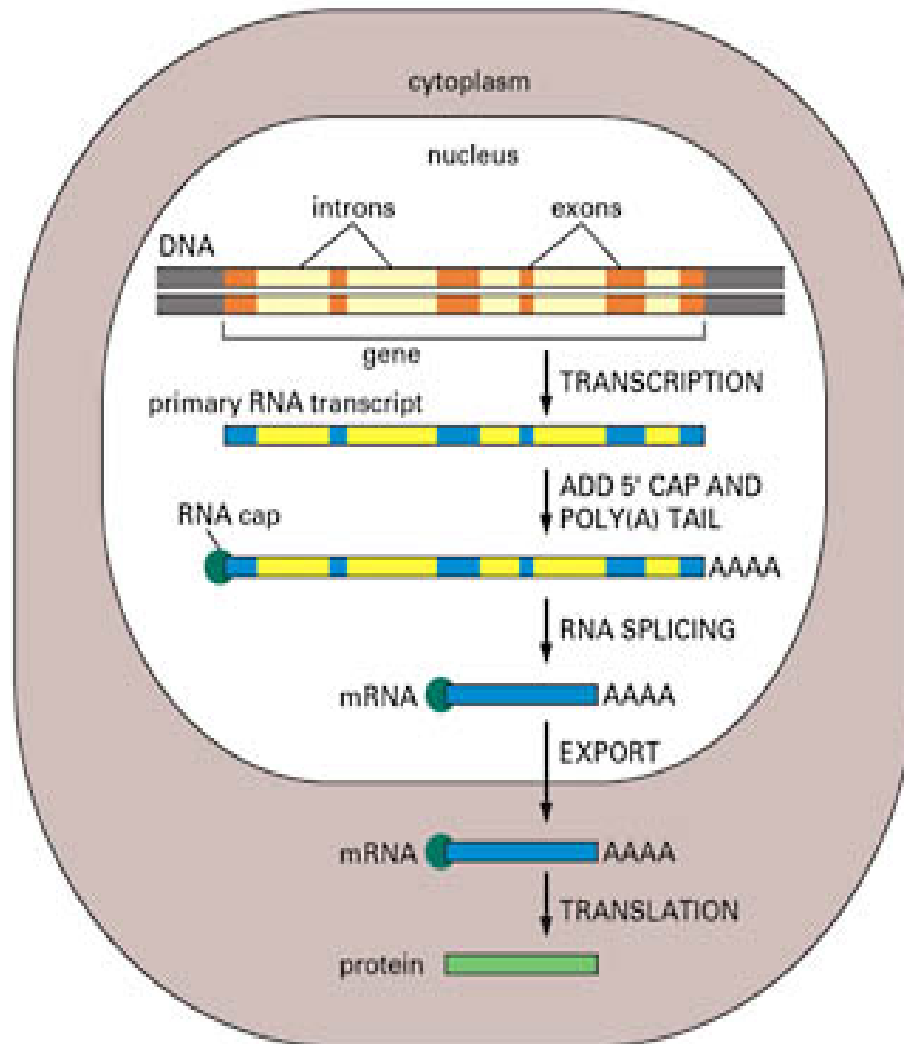


La traducción es el proceso RNA m dirigido de biosíntesis de polipéptidos.

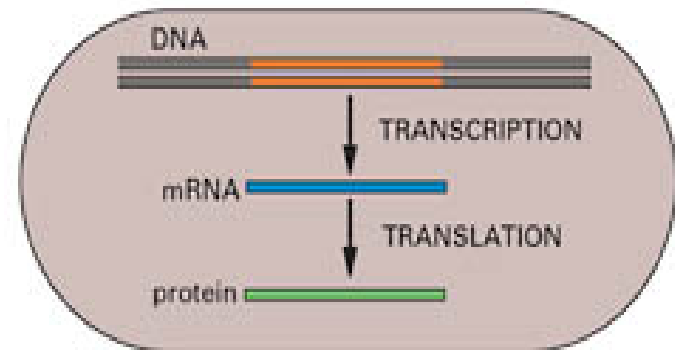
A pesar de que la formación del enlace peptídico es una reacción relativamente sencilla, la complejidad del proceso traduccional, que involucra la participación ordenada de más de 100 macromoléculas, está determinada por la necesidad de unir 20 diferentes aminoácidos en un orden específico determinado por un RNAm.

PROCESOS EN PROCARIONTES Y EUCARIONTES

(A) EUCARYOTES



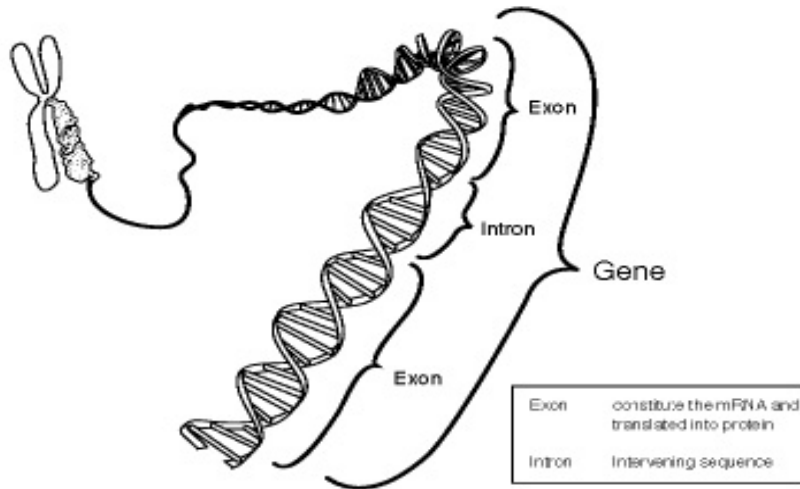
(B) PROCARYOTES



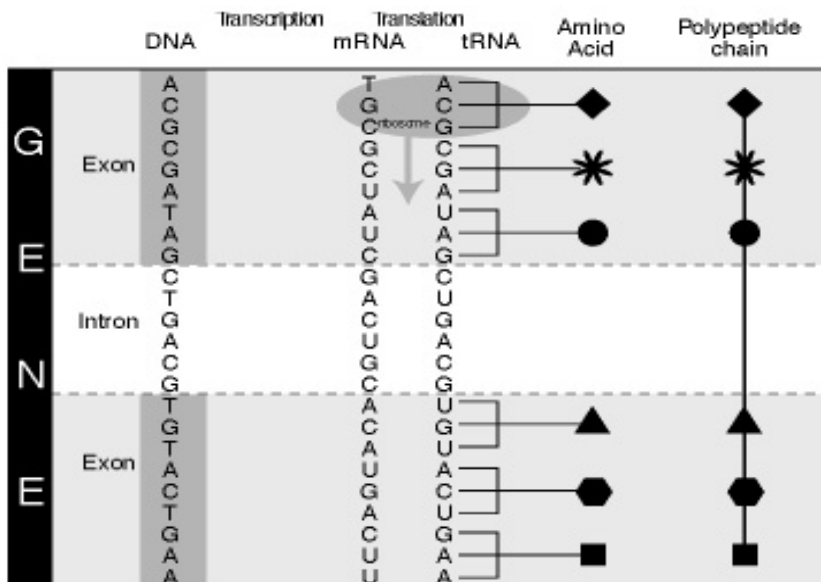
Cómo el DNA codifica la información?

- El mensaje genético contiene la secuencia de aminoácidos de las proteínas. La secuencia de bases en el DNA es el único elemento variable en este polímero monótonamente repetitivo, de tal suerte que la secuencia de aminoácidos en una proteína, está especificada por un segmento de DNA.
- Una secuencia de bases en el DNA puede especificar una secuencia de aminoácidos en muchas maneras.
- Con solamente 4 bases para codificar 20 aminoácidos, un grupo de muchas bases, denominado “codón”, es necesario para especificar un solo aminoácido.
- Un código de tripletes (3 bases por codon), es el mínimamente requerido:

CODIGO GENETICO



Corresponde al conjunto de reglas que relacionan la secuencia de nucleótidos , el correspondiente codón de mRNA y la secuencia de aminoácidos obtenida.



Tres aminoácidos: Arg, Leu y Ser, están especificados por seis codones, muchos de los demás están especificados por cuatro, tres o dos codones. Sólo Met y Trp se representan por un solo codon.

de bases por codon



$$4^3 = 64$$



bases



diferentes combinaciones

Con un código de tripletes, existen dos posibilidades:

- ✓ Existen 44 codones que no codifican para aminoácidos.
- ✓ Algunos aminoácidos son codificados por más de un codón.

Desde el punto de vista matemático, un código como el descrito en la opción b, se denomina como **redundante**.

HISTORIA

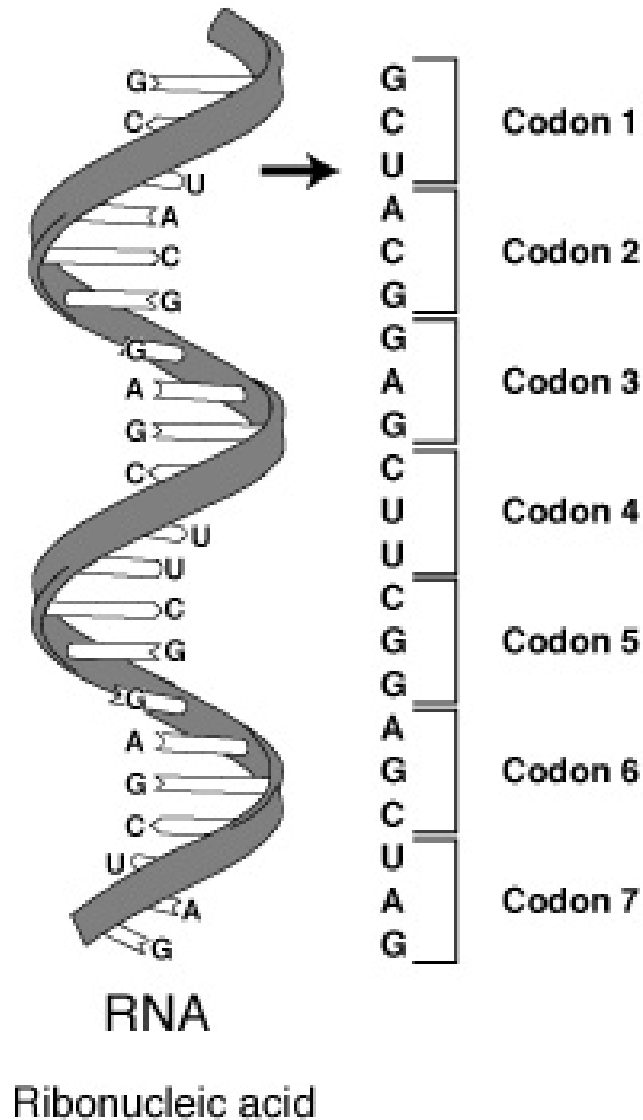
En 1961, al estudiar las mutaciones inducidas por la proflavina en el bacteriofago T4, Francis Crick y Sydney Brenner, determinaron el carácter de tripletes del código genético.

Las conclusiones a las que llegaron son las siguientes:

1.- El código genético es leído de forma secuencial, iniciando en un punto fijo en el gen. La inserción o supresión de un nucleótido modifica el marco de lectura en el cual los nucleótidos son leídos como codones (a estas mutaciones también se les denomina mutaciones de corrimiento del marco de lectura). Por lo tanto, el código no tiene puntuaciones internas que indiquen el marco de lectura. Esto significa que el código genético está libre de comas (o espacios).

2.- El código genético es un código de tripletes.

3.- Todos o casi todos los 64 codones codifican para un aminoácido; lo que significa que el código es redundante.



Charles Yanofsky, a principios de los años 60's demostró la colinealidad de los genes y los polipéptidos. Sus resultados fueron obtenidos a partir del aislamiento de varias mutantes de la triptofano sintasa (268 residuos especificados por el gen *trpA*) de *Escherichia coli*. Encontró que la posición de las mutaciones en el gen correspondían con los cambios en la secuencia de aminoácidos en la proteína.

Marcos de Lectura

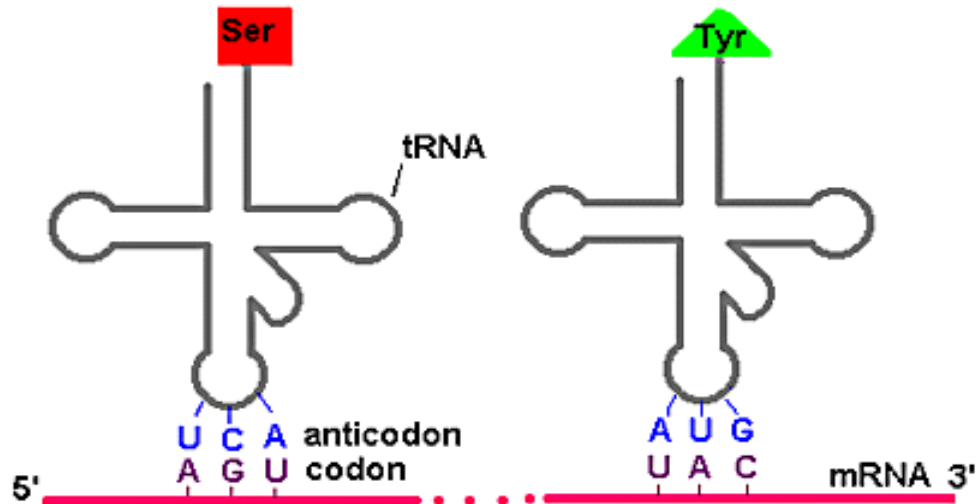
- Cada set de tres nucleótidos del RNAm se denomina codón.

AUG **CCA** **GGC** **AAA**
Met Pro Gly Lys

“reading frames”

A **UGC** **CAG** **GCA** **AA**
Cys Glu Ala

AUG **CAG** **GGC** **AAA**
mutación **U** **UAG** Stop codon



		2nd base in codon						
		U	C	A	G			
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G	3rd base in codon	
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G		
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G		
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G		

Cada tRNA contiene una secuencia trinucleotídica denominada anticodón que es complementaria con un codón en el mRNA para un aminoácido específico. Cada aminoácido es unido a su tRNA correspondiente a través de la acción de una enzima específica que reconoce ambas moléculas (el proceso se denomina "cargado").

The Genetic Code

EL CODIGO GENETICO ES DEGENERADO

- ✓ Muchos sinónimos ocupan el mismo bloque en la Tabla de codones, difieren solamente en su tercer nucleótido.
- ✓ Las únicas excepciones son Arg, Leu y Ser que tienen seis codones cada uno.
- ✓ Cambios en la primera posición del codón tienden a especificar aminoácidos similares, si no es que el mismo.
- ✓ Codones en los cuales la segunda posición es una pirimidina codifican principalmente para aminoácidos hidrofóbicos, aquellos cuya segunda posición es una purina codifican principalmente para aminoácidos con cadenas laterales polares no cargadas o cargadas.
- ✓ Aparentemente, esta característica existe para evitar el carácter deletéreo de las mutaciones.

Durante muchos años se pensó que el código genético estándar (mostrado en la Tabla de codones anterior), era universal. Esta observación se debió a que muchos genes de diferentes organismos (por ejemplo los de humano), pueden ser traducidos por *Escherichia coli*; este hecho es la base de la Ingeniería Genética.

En 1981 se describió que el código genético de ciertas mitocondrias (en las mitocondrias existe la maquinaria para sintetizar entre 10 y 20 proteínas mitocondriales, el resto proviene de información en el núcleo), es una variante de código genético estándar.

Por ejemplo en las mitocondrias de mamíferos, AUA así como AUG (en el código estándar) es el codón iniciación/Met; UGA especifica Trp en vez de la señal de terminación. AGA y AGG son señales de terminación en vez de Arg.

De esta manera las mitocondrias simplifican el código estándar incrementando la degeneración.

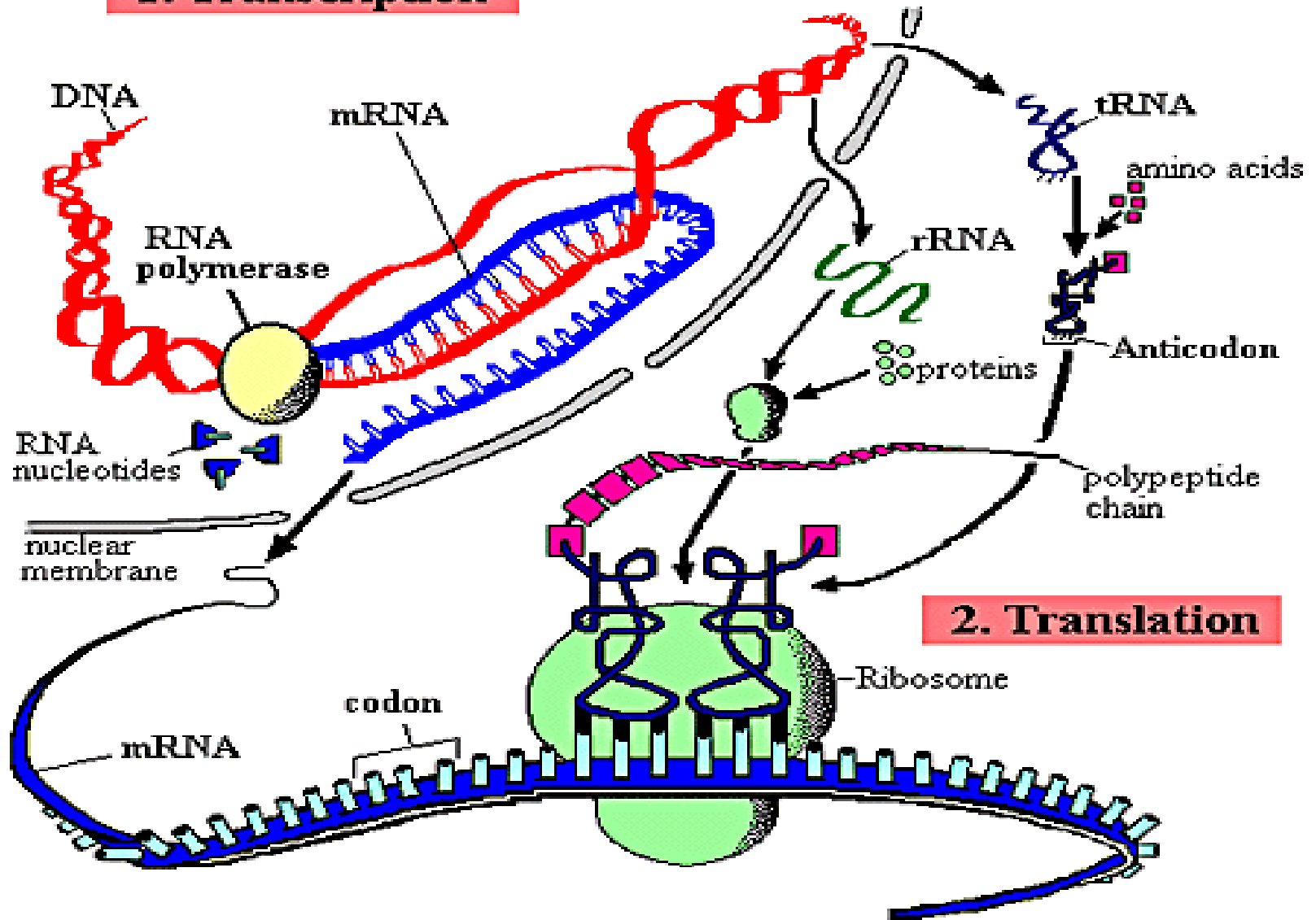
Función y Estructura de Ribosomas

- ✓ Los ribosomas se observaron por primera vez la década de los 30's por Albert Claude en homogenizados celulares utilizando microscopía de campo oscuro. Claude los denominó "microsomas".
- ✓ Fue hasta la década de los 50's cuando George Palade los observó por microscopía electrónica, pero pensó que eran artefactos de la técnica.
- ✓ El nombre de ribosomas deriva de que en *Escherichia coli*, están formados por aproximadamente 2/3 partes de RNA y 1/3 de proteína (los microsomas son en realidad las vesículas formadas por el retículo endoplásmico, son ricos en ribosomas y es posible aislarlos por centrifugación diferencial).

LOCALIZACION DE LA SINTESIS PROTEICA

- ✓ La correlación entre la cantidad de RNA en la célula y la velocidad a la cual se sintetizan las proteínas, llevó a la sospecha de que los ribosomas eran el sitio de la síntesis de proteínas.
- ✓ Esta hipótesis fue confirmada en 1955 por Paul Zamecnik, quien demostró que aminoácidos marcados con ^{14}C permanecen algún tiempo asociados a los ribosomas antes de aparecer en las proteínas libres.
- ✓ El análisis de la síntesis de proteínas muestra que consiste de tres fases: iniciación, elongación y terminación.

1. Transcription

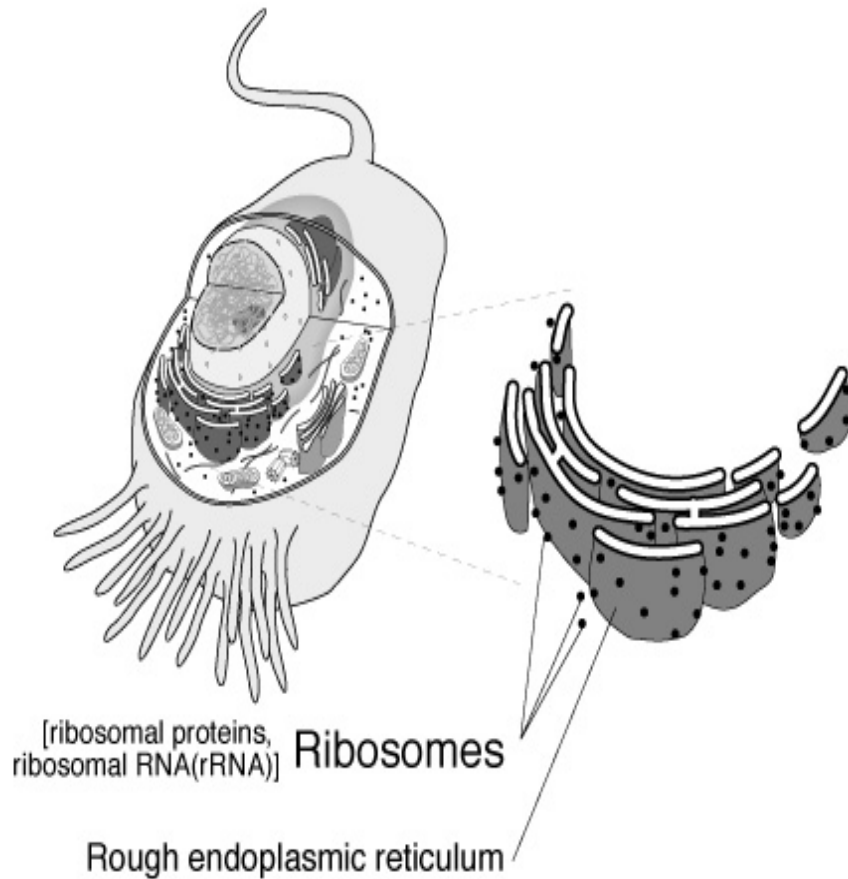


Protein synthesis

✓El RNAr 16S que fue secuenciado por Harry Noller, y consiste de 1542 nucleótidos. Una búsqueda computarizada de esta secuencia, señala que presenta una estructura de doble hélice, la comparación de las secuencias del RNAr 16S de varios procariontes, suponiendo que son evolutivamente conservados, ha permitido proponer a la estructura tridimensional que los conforma.

✓Esta estructura forma cuatro dominios.

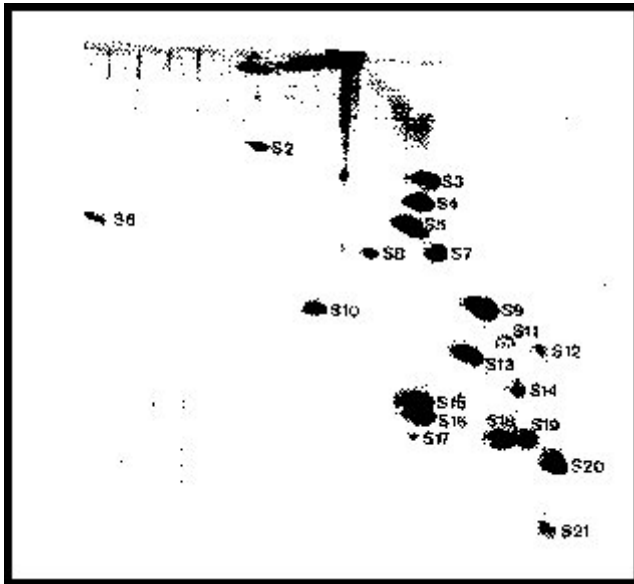
✓La subunidad grande también ha sido secuenciada y al parecer presenta al igual que la 16S, estructura secundaria.



Los ribosomas, no pueden reconocer directamente a los aminoácidos, reconocen diversas moléculas de tRNA que cada una de ellas carga un aminoácido específico.

Durante la traducción, el mRNA pasa a través del ribosoma, de tal forma que cada codon se une específicamente a su tRNA correspondiente

Las proteínas ribosomales son difíciles de separar por que muchas de ellas son insolubles en agua. Por convención las proteínas de la subunidad grande se denominan L y las de la pequeña S (de **L**arge y **S**mall en inglés), seguido de un número que indica su posición de arriba a la izquierda hacia abajo a la derecha en una electroforesis en gel de doble dimensión



Sólo las proteínas S20 y L26 son comunes a ambas subunidades, aparentemente se encuentran en la interfase. A la fecha se cuenta con la secuencia de aminoácidos de las 52 subunidades del ribosoma de *E. coli*, su tamaño varia desde 46 residuos en L34 hasta 557 en S1; estas subunidades que presentan una pequeña secuencia similar entre ellas son ricas en aminoácidos básicos (Lys y Arg) y contienen pocos residuos aromáticos, como se esperaría para proteínas que están asociadas a moléculas de ARN polianiónicas. A la fecha se tienen las estructuras por cristalografía de rayos X o por resonancia magnética nuclear (RMN) de siete de estas proteínas (S5, S6, S17, L6, L7/L12, L9 y L30).

Las subunidades ribosomales se forman, bajo las condiciones apropiadas a partir de mezclas de numerosos componentes macromoleculares, son entidades autoensamblables.

Esta observación la hizo Masayasu Nomura a través de experimentos de reconstitución parcial. Si un componente macromolecular falta en una mezcla de proteínas y RNA, los componentes que no puedan unirse a la subunidad parcialmente ensamblada, probablemente, interactúan con el componente omitido.

De tal forma que en la actualidad, se cuenta con el mapa de la subunidad pequeña.

Estructura Ribosomal

	Procarionte	Eucarionte
Peso (Kda)	2.500.000	4.200.000
Subunidades	50S y 30S	60S y 40S
Peso de cada subunidad	50S = 1.600.000 30S = 900.000	60S = 2.800.000 40S = 1.400.000
Nucleotidos	50S > 3000 30S = 1540	60S > 4900 40S = 1900
Proteínas	50S = 34 prot. 30S = 21 prot.	60S = 49 prot. 40S = 33 prot.

Comparación de Ribosomas

- ✓ Ambos son similares en diseño y función.
- ✓ En ambos ribosomas, la subunidad menor une al tRNA y al mRNA.
- ✓ En ambos casos la subunidad mayor corresponde a la entidad catalítica del complejo (enlace peptídico).
- ✓ > del 60% del peso del ribosoma es RNAr.
- ✓ El RNAr es uno de los más conservados en la naturaleza.

Comparación Transcripción vs Traducción

	Transcripción	Traducción
RNAm	Molde del DNA	Código específico para aa.
Unidades	4 nucleótidos	20 aminoácidos
Enzimas	RNA polimerasa	Aminoacil-tRNA, peptidil-tRNA y enzimas de activación.
Proteínas Estructurales	Ninguna	Ribosomas
Otros RNAs	tRNA, rRNA	RNAm
tRNA	Ninguno	Unión a los aa.
rRNA	Ninguno	Estructura ribosomal
Energía	ATP, GTP, CTP y UTP	ATP y GTP