

TRADUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El último paso en el flujo de la información genética es el proceso de síntesis de proteínas, denominado traducción. A través de este proceso la información almacenada en los ácidos nucleicos, específicamente en el ARN mensajero, permite la construcción de las proteínas.

En este complejo proceso biosintético intervienen más de 300 moléculas, muchas de ellas organizadas de manera precisa en el ribosoma. Su coordinación debe ser muy estrecha para poder desarrollar las correspondientes reacciones a una elevadísima velocidad (en *Escherichia coli*, un polipéptido de 100 aminoácidos se sintetiza en tan sólo 5 segundos). Debido a la gran variedad y al gran número (millares) de proteínas distintas que necesita la célula, se requiere una gran dotación de recursos materiales y energéticos para esta ruta metabólica. Se ha estimado que la síntesis proteica consume alrededor del 90% del total de energía que la célula destina a sus rutas biosintéticas, lo que da una idea de la magnitud e importancia de este proceso.

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

Genetic Code Chart (© NIH).

La secuencia de aminoácidos de una proteína ha de provenir de la información almacenada en la secuencia de bases de los ácidos nucleicos, en concreto en la secuencia del ARNm. Esta información escrita en un lenguaje de cuatro letras, las bases nitrogenadas (A, G, C, T), debe ser traducida a un lenguaje diferente, un lenguaje que se sustenta en 20 aminoácidos. La relación existente entre ambos lenguajes se conoce como **código genético**, y sirve, a manera de "diccionario" para pasar de uno a otro. La secuencia de bases del ARN mensajero es quien determina la secuencia aminoacídica, y la utilizada, por consiguiente, para la descripción del código.

CÓDIGO GENÉTICO

El Código está formado por un grupo de tres bases nitrogenadas (tripleto) o **codones** (unidades de codificación), cuya presencia en la cadena polinucleotídica del ARNm codifica o da lugar a la presencia de un aminoácido en la cadena polipeptídica. Si la correspondencia se estableciese entre una base y un aminoácido, o lo que es lo mismo, si cada base codificase un aminoácido, al existir sólo cuatro bases tan sólo podrían encontrarse cuatro aminoácidos; si se combinasen dos bases para cada aminoácido, se podría hacer una correspondencia entre las dieciséis combinaciones de bases (4^2) con dieciséis aminoácidos. La existencia de veinte aminoácidos indica que son necesarias al menos combinaciones de tres bases para codificar un aminoácido. Los experimentos genéticos confirmaron que un grupo de tres bases codifica un aminoácido, existiendo por lo tanto, 64 tripletes o codones (4^3 combinaciones posibles) que constituyen las palabras del ácido nucleico.

Características principales del Código Genético

La secuencia de codones y el ordenamiento de los mismos en la molécula de ARNm, es la clave de la organización de la información genética que especifica una proteína. Se hallan en el código una serie de cualidades, que justifican el procedimiento de lectura y traducción de la información escrita bajo la forma de secuencia de bases.

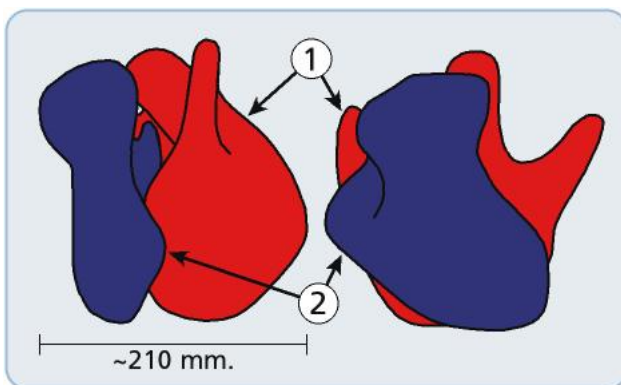
- 1) Existen **64 codones**, de los que 61 codifican aminoácidos y tres son señales para la terminación de la cadena. Comparados con el número existente de aminoácidos, que es bastante menor, se deduce que muchos aminoácidos están codificados por más de un tripleto. Basándose en esta característica, se dice que el código es **degenerado**. Un aminoácido concreto puede ser especificado por más de un codón. Existe una correlación directa entre el número de codones que tiene cada aminoácido con su frecuencia de aparición en las proteínas.
- 2) Los codones que especifican al mismo aminoácido se les denomina **sinónimos**. Normalmente los sinónimos comparten las dos primeras bases del tripleto o codón, siendo la tercera base del tripleto la menos importante (UC codifica serina, independientemente de cual sea la tercera base UCU, UCC, UCA, UCG).
- 3) Cada codón o tripleto sólo codifica un aminoácido, se dice que el código no presenta ambigüedad (UCU sólo codifica el aminoácido serina, ningún otro aminoácido dispone de este codón).
- 4) El código tiene codones que no codifican aminoácidos. Estos codones tienen funciones especiales, uno de ellos es el tripleto de iniciación, AUG. Este codón no sólo marca el inicio de la síntesis proteica, en eucariotas y en procariontes, sino que también codifica metionina cuando está situado en el interior de la secuencia polinucleotídica. En procariontes, esta señal de iniciación marca el primer aminoácido que es un derivado de la metionina, la formil-metionina. Existen, además, tres tripletes o codones de terminación, que son UAA, UAG y UGA, que marcan el final de la síntesis de la cadena peptídica. Son denominados codones de detención o codones "sin sentido".

- 5) El código es continuo, los tripletes son traducidos uno tras otro de forma secuencial y continua sin solaparse las bases de uno con otro, y sin dejar bases intermedias que no pertenezcan a ningún triplete. Se dice que no hay comas o huecos, ni yuxtaposiciones entre las bases. La dirección de lectura es fija del extremo 5' del ARNm al extremo 3'.
- 6) El código es prácticamente **universal**; desde virus y bacterias hasta organismos superiores utilizan el mismo código. Sin embargo, ha de puntualizarse que las mitocondrias presentan un código ligeramente distinto.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Para realizar el proceso biosintético se requiere que estén presentes en el citoplasma celular los veinte aminoácidos proteicos, el conjunto de 300 moléculas que se mencionaron en la introducción y el suministro energético adecuado en forma de ATP. De todos los elementos que participan, se van a detallar previamente dos de ellos; el primero es una agrupación de moléculas que forma un orgánulo celular: el ribosoma; y el segundo, es una molécula de ácido ribonucleico, el ARNt, que funciona como "adaptador" en el proceso de traducción.

Estudio del ribosoma

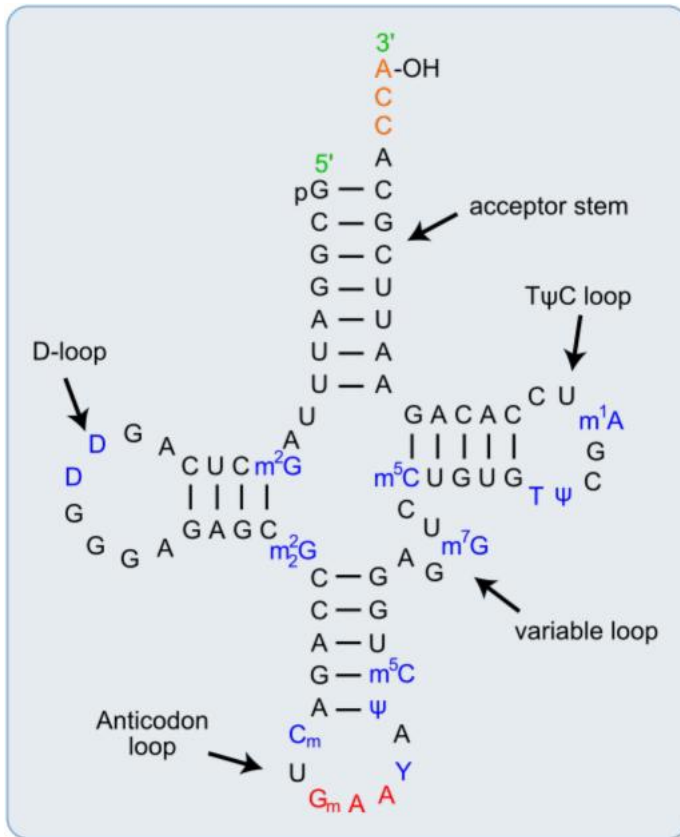


Una célula de *Escherichia coli* posee unos 15.000 o más ribosomas, formados por un 35% de proteínas y un 65% de ARNr. Las proteínas y el ARN ribosómico se ensamblan en dos subunidades de diferente tamaño, la mayor denominada 50S y la menor 30S, que forman conjuntamente un ribosoma de 70S. Las diferentes moléculas de ARN forman una estructura espacial a manera de armazón, sostenida por enlaces entre cadenas, en dicha estructura se asientan las distintas proteínas. Los ribosomas eucarióticos son más grandes 80S y más complejos que los descritos de procariontes. Están formados por dos subunidades de 60S y 40S.

Los ribosomas eucarióticos son más grandes 80S y más complejos que los descritos de procariontes. Están formados por dos subunidades de 60S y 40S.

Las dos subunidades ribosómicas presentan una extraña morfología, al acoplarse forman una hendidura a través de la cual pasa el ARNm según se desplaza el ribosoma a lo largo del mismo. De la hendidura se origina, también, la cadena polipeptídica recién sintetizada.

Estudio de los ARN transferentes



La estructura del ARNt determina su función de **adaptador** en el proceso de síntesis proteica. Por una región de su molécula se une a un codón específico de la molécula de ARNm, y por otra al aminoácido específico para este codón. De esta forma, los aminoácidos quedan alineados de acuerdo con la secuencia de codones del ARNm. Cada uno de los veinte aminoácidos tiene, como mínimo, un tipo de ARNt asignado aunque la mayoría de los aminoácidos tienen varios. Además de esta función de adaptador, también desarrolla una segunda función consistente en activar el aminoácido a través de un enlace rico en energía entre el extremo carboxilo del aminoácido y el ARNt.

Son moléculas pequeñas de las que existen al menos 32 variedades distintas, incluso en algunas células más, con una serie de características comunes:

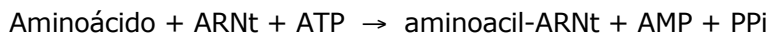
incluso en algunas células más, con una serie de características comunes:

- 1) Presentan bases modificadas en al menos ocho de sus nucleótidos.
- 2) Su extremo 5' suele llevar una guanina, mientras que su extremo 3' lleva una secuencia fija de CCA.
- 3) El brazo AA o aminoacídico es el punto de unión del aminoácido. A través del grupo carboxilo del aminoácido se forma un enlace éster con el C 2' o 3' de la adenosina situada en el extremo 3' del ARNt.
- 4) El brazo del **anticodón** contiene la secuencia de tres bases complementaria y antiparalela del codón. La interacción codón-anticodón se realiza por apareamiento antiparalelo, mediante la formación de puentes de hidrógeno entre las bases complementarias del ARNm y del ARNt. La relación codón-anticodón presenta una característica que se conoce con el nombre de hipótesis de balanceo. En esta relación se observa que la parte más específica del codón la forman las dos primeras bases, debido a que es a través de las mismas como se enlazan más fuertemente el triplete del codón con el del anticodón. La tercera base (de balanceo) del codón contribuye a la especificidad, pero al unirse más débilmente facilita la rápida separación entre ambos, incrementando la velocidad de la síntesis proteica. Para traducir los 61 codones no se necesitan 61 ARNt sino que es suficiente con un mínimo de 32.

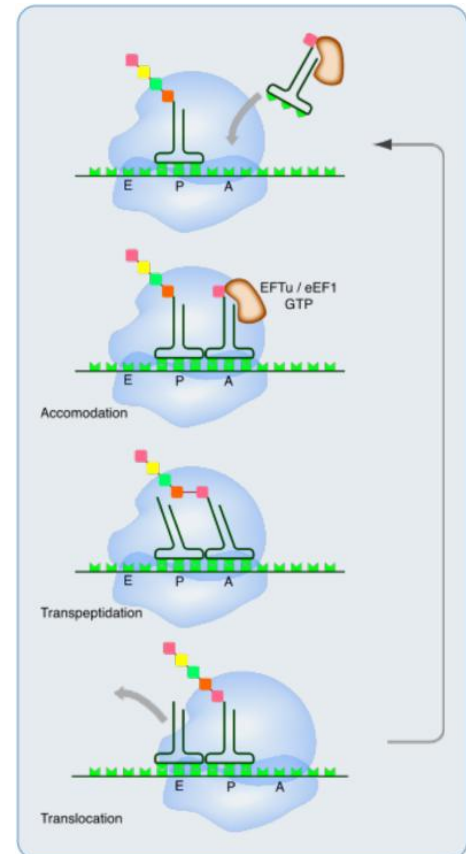
Fases de la síntesis proteica

1. Activación de los aminoácidos

Antes de comenzar la síntesis se necesita que los aminoácidos se unan a sus correspondiente ARNt, esta unión se realiza con consumo energético en el citoplasma celular. Las reacciones de unión están catalizadas por 20 enzimas activadoras dependientes de Mg^{++} , denominadas aminoacil-ARNt sintetetas, cada una de ellas es específica para un aminoácido exclusivo y su o sus correspondientes ARNt. La molécula formada se llama **aminoacil-ARNt** o **complejo de transferencia** y la reacción a través de la que se forma es:



Este paso es el más importante en la síntesis, ya que después de unido el aminoácido no se vuelve a comprobar que sea el correcto, y su identificación es ahora realizada únicamente por la secuencia anticodón que porta el ARNt.



Ribosome elongation cycle during protein translation (© Fdardel).

2. Fase de inicio

Para el inicio de la síntesis proteica en procariotas se necesitan los siguientes elementos: ARNm, el aminoacil-ARNt inicial o formilmetionina-ARNt ($fMet\text{-ARNt}^{fMet}$), subunidades ribosómicas disociadas, un grupo de proteínas denominadas factores de iniciación (IF-1, IF-2 y IF-3), energía en forma de GTP y Mg^{++} .

La secuencia de etapas que se suceden es la siguiente:

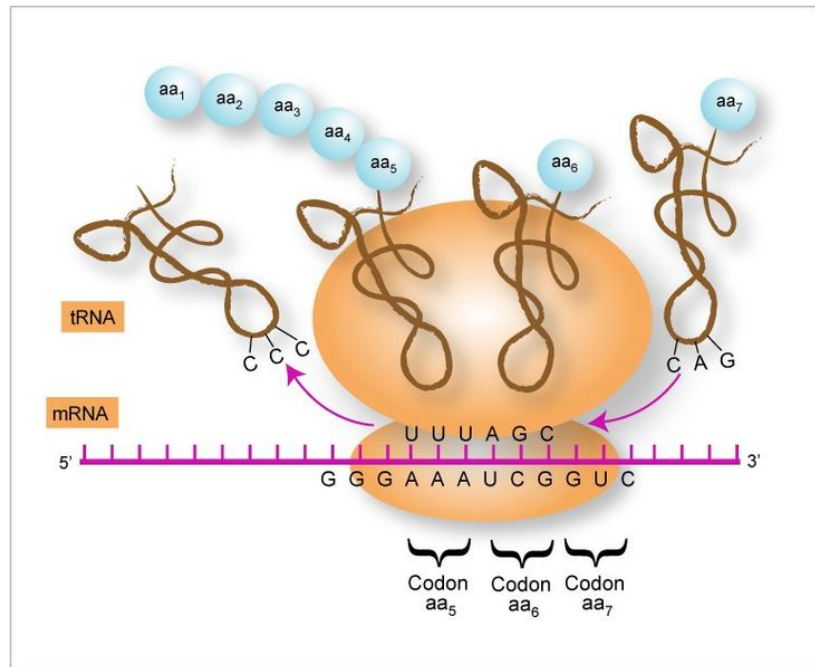
- El factor IF-3 se une a la subunidad pequeña del ribosoma impidiendo la incorporación inmediata de la subunidad grande.
- El ARNm, portador de la información para la construcción del polipéptido, se fija a la subunidad ribosómica menor; esta unión es posible por la existencia de una secuencia de nucleótidos en el extremo 5', "**secuencia líder**", de 8 a 13 pares de bases que no es traducida, pero que proporciona una correcta ubicación a la molécula de ARNm sobre el ribosoma. La molécula de ARNm es traducida desde su extremo 5' hasta el extremo 3', y el polipéptido formado se sintetiza desde el extremo amino del primer aminoácido hasta el carboxilo del último.
- A continuación se produce el ensamblamiento del aminoacil-ARNt iniciador que se coloca sobre el primer codón o AUG del ARNm. Dentro del ribosoma hay dos sitios denominados sitio A o aminoacilo y sitio P o peptidilo, el aminoacil-ARNt se sitúa en el sitio P. El factor IF-2 activado con GTP se acopla al mismo tiempo que el aminoacil-ARNt.

- La hidrólisis del GTP y la liberación de GDP y Pi da lugar a la liberación de los factores de iniciación y al simultáneo ensamblamiento de la subunidad grande, formándose el **complejo de iniciación**, que contiene el ribosoma completo, el ARNm y el fMet-ARNt^{Met}.

3. Fase de elongación

La cadena polipeptídica se alarga mediante la creación de uniones covalentes entre aminoácidos. La elongación requiere además del complejo de iniciación y los aminoacil-ARNt necesarios, un conjunto de tres proteínas citoplasmáticas denominadas factores de elongación (EF-Tu, EF-Ts y EF-G) y energía en forma de GTP.

El segundo aminoacil-ARNt penetra en el sitio A unido a EF-Tu-GTP, la hidrólisis del GTP libera el complejo EF-Tu-GDP que se recicla a través del factor EF-Ts.



Interaction of mRNA at the ribosomal level to produce strings of amino acids or proteins (© DNADude).

La actividad enzimática peptidil transferasa cataliza la formación del enlace peptídico. A continuación se produce la translocación del ribosoma que se desplaza la distancia de un codón sobre el ARNm. Para este movimiento se necesita la presencia del factor EF-G (o translocasa) que mediante la hidrólisis de otro enlace de alta energía proporcionado por el GTP permite el deslizamiento. El ARNt ya sin aminoácido se separa del sitio P, que ahora es ocupado por el dipeptidil-ARNt, dejando el lugar A vacío para permitir la entrada del 3º aminoácido y una nueva secuencia de elongación. El ribosoma se mueve de codón en codón a lo largo del ARNm, desde su extremo 5' hacia el extremo 3', añadiendo cada vez un aminoácido a la cadena en crecimiento. La cadena polipeptídica siempre se encuentra unida al último ARNt, y esta unión garantiza que el proceso de síntesis continúe y puedan seguirse adicionando aminoácidos.

4. Fase de terminación

La presencia de cualquiera de los codones de detención o terminación sobre la cadena de ARNm determina, que en ese punto, no entre ningún nuevo aminoacil-ARNt. El sitio A es ocupado por tres proteínas denominadas factores de terminación o de liberación (RF₁, RF₂ y RF₃), que se unen específicamente a cada uno de los codones de terminación. Esta unión provoca la hidrólisis del enlace entre el peptidil y el ARNt, la liberación del polipéptido libre y la disociación de las subunidades del ribosoma.

BALANCE DE LA SÍNTESIS PROTEICA

Si se analiza el balance energético, la incorporación de un aminoácido a una cadena peptídica se realiza con el siguiente consumo energético:

- 2 ATP en el proceso de la activación.
- 1 GTP en el proceso de inicio para colocar el aminoácido.
- 1 GTP para la translocación.

Se consumen cuatro enlaces de alta energía para formar un enlace peptídico, lo que supone un gasto muy elevado. Pero ha de observarse que la formación de un enlace peptídico no entre aminoácidos cualesquiera, sino entre aminoácidos específicos, y en secuencias que contienen no sólo moléculas, sino también información es un proceso costoso en energía.

La tasa de error en la traducción es ligeramente mayor que en la replicación (1 error por 10^4 aminoácidos adicionados), pero las consecuencias no son tan relevantes, ya que la proteína errónea puede degradarse y ser eliminada. Aún así, la fidelidad con que se realiza la síntesis proteica es suficientemente alta como para asegurar que en su mayoría las proteínas formadas no contengan errores.

La velocidad con que se efectúa la síntesis proteica es muy alta, permitiendo que la concentración de una proteína determinada pueda modificarse de forma muy rápida. Además, una misma cadena de ARNm puede ser traducida por múltiples ribosomas; éstos se organizan en unas estructuras denominadas polisomas formadas por conjuntos de 10 a 100 ribosomas unidos por la cadena de ARNm, que a modo de hebra conectora, es traducida simultáneamente por todos los ribosomas.

PLEGAMIENTO Y MADURACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

Esta podría ser considerada como la última fase de la síntesis proteica. La cadena polipeptídica se pliega adoptando espontáneamente su conformación nativa, debido a la formación de todos los enlaces de naturaleza débil que le permiten alcanzar su forma biológica activa. Este proceso puede transcurrir mientras la cadena está sin separar del ribosoma o bien una vez liberada. En algunos casos, para alcanzar su conformación definitiva necesitan pasar por una serie de cambios post-traducción. Estas modificaciones, de las cuales hay descritas más de cien, permitirán obtener una proteína madura.

- 1)** Cambios en los extremos de la cadena polipeptídica.
- 2)** Modificaciones de las cadenas laterales de los aminoácidos.
- 3)** Unión de diferentes moléculas orgánicas, glúcidos en las cadenas laterales de las glucoproteínas, grupos isoprenilo, grupos prostéticos de muy diversa naturaleza.
- 4)** Modificación proteolítica: La ruptura o separación de un segmento de la cadena polipeptídica permite que algunas proteínas se sinteticen en forma de precursores inactivos.
- 5)** Eliminación de las secuencias señal. Las proteínas citoplasmáticas permanecen en el lugar de síntesis; mientras que las proteínas que forman parte de las membranas, o están localizadas en los lisosomas, mitocondrias u otros orgánulos y las destinadas a la secreción celular, disponen de una secuencia de aminoácidos en el extremo amino denominada "secuencia señal". Las proteínas que no permanecen en el citoplasma se forman en ribosomas unidos al retículo endoplásmico. Cuando el péptido en crecimiento tiene una cadena de unos 70 aminoácidos y la secuencia señal, que oscila de 13 a 36 aminoácidos, está íntegramente formada, el ribosoma se fija a un complejo denominado "partícula de reconocimiento de la señal", formado por un ARN y varias proteínas. El complejo se une a un receptor específico para él, situado en la cara externa o citoplasmática del retículo, pasando el polipéptido a un complejo de translocación que con consumo de ATP le introduce en el interior del retículo. En la luz del retículo, una vez sintetizado completamente, se producen los correspondientes cambios de maduración entre los que se incluye la acción de una peptidasa que elimina la secuencia señal.

DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas sintetizadas además de llevar señales que determinan su destino geográfico, también transportan señales que determinan su vida media. En todas las células son degradadas de manera continua para que no se acumulen si no son necesarias y para eliminar las deterioradas o anormales, facilitando de esta forma la reserva de aminoácidos suficientes para la síntesis de novo y el recambio proteico.

La degradación es un proceso complejo y bien medido, ya que la vida media de las proteínas no es uniforme, pudiendo ir en células eucariotas desde tiempos inferiores al minuto hasta muchas horas e incluso días. Otro sistema que funciona en eucariotas es el marcaje de aquellas proteínas destinadas a la eliminación; este proceso se realiza uniéndoles una proteína de 76 aminoácidos, la ubiquitina, molécula presente en todos los eucariotas, que reconoce a través de los diferentes residuos amino terminales las proteínas que han de ser degradadas y las que no.

