Translation - things to know before going in

Purpose: interpret gene info in mARN (codons) to generate proteins.

Characteristics: (1) highly conserved process across organisms; (2) energetically costly (bacteria: takes up 80% of the cells energy and 50% of it's dry weight.); (3) synthesis of a single protein requires the coordinated action of over a 100 proteins and RNAs.

Challenges in translation: (1) it is harder to transfer genetic info during translation vs transcription; (2) aminoacids have little to no affinity for for nitrogen bases (no direct contact with the mRNA strand), especially if the amino acids are aromatic

Crick's Theory: There is a RNA molecule pasting AA (amino acids). Paul C. Zamecnik and Mahlon B. Hoagland proved that there is a certain type of ARN molecule to AA attach to before being transferred to the polypeptide chain (tARN)

Carga de los AA

- se cargan mediante las aminoacil-ARNt sintetasas y la hidrolisis de dos ATP (uno remueve el PPi y el segundo hidroliza el PPi a dos acidos fosforicos inorganicos con la ayuda de una pirofosfatasa)

- lo anterior permite que el AA se una a su ARNt especifico

- AA al cargarse al ARNt libera un AMP + 2Pi y a la enzima

- complejo aminoacil-ARNt formado

Binding of the ribosome

Prokaryotes:	*Eukaryotes*:
Shine-Dalgarno sequence (RBS)	5' cap

Because *prokaryotes* have mARN that codes for many proteins, it creates a phenomenon called **polirribosome**

IMAGE: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FA-Mechanistic-Model-of-Translational-Coupling-A-Translation-of-a-bi-cistronic_fig1_279299914&psig=AOvVaw3JghWDHE_Vhq8Ccdvtp0E3&ust=1684296451282000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwj96dWu-_j-AhXrXDABHcmNANcQr4kDegUIARDFAQ

Features that stimulate translation

Prokaryotes: (1) RBS (Shine-Dalgarno); (2) Kozak sequence	(1) 5'-AGGAGG-3'; (2) 5'-ANNAUGG-3': interacts with the initiator tARN instead of the ribosome (unlike eukaryotes.)

Features that stimulate translation (cont)

Eukaryotes: (1) 5' cap; (2) Kozak sequence; (3) poly-A tail	(1) connected to the 5' end of mARN through 3 phosphate groups. Unusual 5' to 5' linkage; (2) 5'-ANNAUGG-3': it's presence makes translation more effective although some mARNs lack it; (3) added enzymatically. enhances level of translation and prevents the lost of information.

Iniciacion - traduccion

(1) **union de la subunidad menor del ribosoma al ARNm** a traves del ARNr con ayuda de factores de iniciacion

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

Iniciacion - traduccion (cont)

(2) **el ARNt iniciador con una metionina o formil-metionina entra al sitio P** (el unico en poder hacerlo) y reconoce al codon AUG e inicia la traduccion. el reconocimiento del sitio P esta mediado por el IF-3 o eIF-4

(3) **el IF-2 se asocia con el GTP y estabiliza al ARNt con el complejo ribosomal** si el codon y anticodon es complementario, hidrolizando al GTP

union del ribosoma al ARNm

- **bacterias**: secuencia SHine--Dalgarno (RBS) en el ARNm

- **eucariotas**: secuencia Kozak en ARNm

Nota:
+ formil-metionina y IF-3 - pro
+ metionina y eIF-4 - eu
+ la fase esta se termina cuando se arma el complejo ribosoma y la union anticodon-codon

Enlongacion

Formacion de enlaces peptidicos: el radical carboxilo (-COOH) del AA iniciador se une con el radical amino (NH2) del siguiente AA

Enlongacion (cont)

Catalizador de enlaces peptidicos: enzima peptidil-transferasa

(1) **decodificacion del aminoacil-ARNt en el sitio A**

(2) **Transferencia del AA al peptidil-ARNt**

(3) **desplazamiento del ribosoma**

3 en 1: Se vuelve a hidrolizar un GTP originado en la proteina EF-G o EF-2 que permite la traslocación del ribosoma hacia el extremo 3' del ARNm el cual se da cuando el sitio P se encuentra ocupado por un ARNt sin AA lo cual provoca estre desplazamiento y su colocacion en el sitio E.

Notas
+ EF-G - bacterias
+ EF-2 - eucariotas
+ La enlongacion es un proceso ciclico en donde un ARNt sin AA se reemplaza por uno que este cargado y corresponda al siguiente codon del ARNm.

Terminacion

- Se da cuando se lee en el sitio A uno o mas tripletes sin sentido en el ARNm que no codifican para AA.

Terminacion (cont)

- los factores de liberacion reconocen al codon de terminacion y necesitan de una molecula de GTP para liberar a la cadena polipeptidica del complejo traduccional (ARNm + ribosoma) y se disocie la union entre ARNm y ARNr

{a} **Factores clase I**: especificos de codon (RFR-1 y 2 para pro, y eRF1 para eu)

{b} **Factores clase II**: no especificos que unen un nucleotido G (RF-3 en pro, eRF-3 en eu)

(1) **los Rf reconocen al codon de terminacion, el centro de transferencia del enlace pep** dentro del ribosoma llamado dominio V localizado en la subunidad mayor del ribosoma, lo que permite la liberacion de la cadena peptidica del ARNt

(2) el complejo traduccional se disocia por el factor de reciclaje del ribosoma que permite que el ribosoma, ARNt y factores de liberacion se vuelvan a usar en otra sintesis proteica. tambien el ARNm queda libre y se puede leer de nuevo.

Terminacion (cont)

- **eucariotas**: factor de liberacion (factor de reciclaje del ribosoma

- **bacterias**: RRF por sus siglas en ingles (factor de reciclaje del ribosoma)

Prenilacion (terpenos)- modificaciones con lipids

isoprenoides: geranilo (10C) y farnesil (15C) de la via del colesterol del met. se unen a residuos de C en el extremo C-terminal con un enlace tioeter (C-S-C)

secuencia concenso comun en el extremo C-terminal: CAAX (cisteina-aa-aa-aa C-terminal).

- para que la prenilacion ocurra se retiran los tres AA (AAX), se une el grupo prenilado y el carboxilato de la C se metila con SAM como donante.

grupos prenilados: geranilo (10C), farnesil (15C) y gerarilgenarnilo (20C)

- ellos se unen a proteinas receptoras unicamente

- proteinas de la respuesta inmune (motilidad, activacion y proliferacion de leucocitos)

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

Prenilacion (terpenos)- modificaciones con lipids (cont)

- *farnesilo*: proteinas ligadoras e hidrolizantes de GTP (RAS) y proteinas G (se unen e hidrolizan GTP en cascadas de señalizacion intracel.) base de las proteinas antiinflamatorias de farmacos INH de colesterol, disminuyen la sintesis de farnesil-piroP y genaril piroP, reduciendo episodios inflamatorios

INH de sintesis proteica

- las proteinas que INH son antibioticos en bacterias

Agrupaciones

(a) INH del reconocimiento de un aminoacil-ARNt en el sitio A del ribosoma: **tetraciclinas**

(b) Induccion de presencia de errores en la lectura del ARNm: **aminoglucosidos (estreptomicina)**

(c) INH de la formacion del enlace peptidico: **puromicina**

(d) INH de la traslocacion del peptidil-ARNt desde el sitio A al P: **Macrolidos y lincosamidas**

(e) Bloqueo de factores de elongacion: **cloranfenicol**

Terms - glossary

Polycistronic: more than one ORF in the mARN

Monocystronic: one ORF in the mARN

Translational coupling: can cause mutations when upsteam bases are not translated before downstream ones

ORFs - Open Reading Frames

It is a string of composed, contigous, non-overlapping codons

every mARN has them

cada ORF specifies an especific protein and ends inside of the mARN (the mARN can have more than one ORF)

va de codon de inicio hasta codon de terminacion y hay muchas maneras en las que puede acabar el reading frame dependiendo de donde este ubicado el codon de terminación

Functions of the start codon: (1) encorporates the first AA into the polypeptide chain; (2) it defines location of all the other codons in the sequence

ORFs - Open Reading Frames (cont)

Eucariots always start wit AUG, but bacteria may start with that or GUG/UUG.

Any stretch of mARN can be read in different ways due to the length of the codons and because they are not overlapping each other

trafico o destino de las proteinas - topogenesis

- ruta que siguen las proteinas en la celula hasta alcanzar su localizacion intra o extracelular donde ejercen su funcion.

- la topogenesis se realiza en el citosol donde participan varios organelos (RER, AG, Mt, peroxisomas y lisosomas)

- todas las proteinas que van a algun organelo o al mismo citosol van al citoplasma para recibir su secuencia señal de donde deben dirigirse

trafico o destino de las proteinas - topogenesis (cont)

- las peptido señales indican si la proteina es de membrana, lisosomal, de secrecion, etc. y las que no tienen ninguna señal se quedan en el citosol

- la peptido señal se sintetiza durante la sintesis de proteinas

- las peptido señales son secuencias cortas de AA normalmente ubicados en el extremo N-terminal que marca a la proteina recien sintetizada

- la peptido señal tiene tres secciones: uno o mas AA en el extremo N-termina, seis o siete AA hidrofobicos en la region central y la parte C-terminal hidrofila reconocida y cortada por una peptidasa del lider.

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

trafico o destino de las proteinas - topogenesis (cont)

Mecanismo de accion: (1) la sintesis de proteinas de secrecion inicia en ribosomas citosolicos. su secuencia señal sale del ribosoma y se une inmediatamente a la perticula de reconocimiento señal (SRP) que se encuentra en el RER e interrumpe momentaneamente la sintesis proteica, disociando al ribosoma y la sintesis se reinicia. este proceso requiere de GTP.

(2) la SRP es una ribonucleoproteina formada por seis polipeptidos y un scARN.

(3) la proteina TRAM (traslocacion a traves de la membrana) se une a la peptido señal y junto a las Sec (A, Y y E) forman el complejo de traslocacion que lleva a la proteina adentro del RER.

(4) la peptido señal es eliminada por escicion proteolica (peptidasa)

(5) se disocia el ribosoma de la membrana y se renueva el ciclo

trafico o destino de las proteinas - topogenesis (cont)

- algunas proteinas pueden atravesar la membrana del RER y mientras eso pasa se utilizan una o mas proteinas para mantenerla desnaturalizada (parcial o totalmente) mientras pasa

Trafico intracelular: las proteinas de secrecion se destacan mas aqui y ocurre a traves de la membrana del RE y el AG.

Acetilacion

- N-terminal normalmente

- metionina (indicador) es hidroxilada y un grupo acetilo se agrega al nuevo AA N-terminal

- ocurre en 50% de las proteinas eucariotas

- resistente a su degradacion

- acetilacion reversible de la histona H4, lo cual regula la condensacion de la cromatina

Donador Acetil-CoA y miristoil-CoA

- grupo miristoil de 14 C en N-terminal lo cual permite la asociacion de la proteina modificada con las membranas

Acetilacion (cont)

- subunidad catalitica de la proteincinasa dependiente del cAMP (PKA) miristoilado

Modificaciones post-traduc. - razones

DONDE OCCURREN: la mayoria ocurre en la N-terminal de la proteina

{1} **estabilidad**: las protege de la degradacion y desnaturalizacion

{2} **actividad enzimatica**: activa o desactiva enzimas debido a cambios aen la estructura tridimensional i interaccion con otros componentes celulares

{3} **localizacion subcelular o topogenesis** les dice a las proteinas si ir al nucleo o RER, por ejemplo

{4} **interacciones proteina-proteina**: afecta interacciones entre proteinas

{5} **activacion biologica**: union a sustratos o regulacion de las vias de señalizacion intracelular

Carboxilacion

Carboxilacion

- se añade un CH+2 a la cadena lateral de un AA del D (beta-carboxiaspartato) o del E (gamma-carboxiglutamato

- es esencial para la trombina como factor de coagulacion por su accion quelante hacia el Ca+2.

_ la vitamina K es cofactor de la carboxilacion del E, sin el se genera el sindrome hemorragico.

Metilacion

- ocurre en N (permanente en mamiferos) y O (reversible)

Donador: S-adenosilmetionina (SAM)

- **estabilidad**

Metilaciones comunes en N	**Metilaciones comunes en O**
- epsilon-amina de residuos de lisisna	- grupos R de E y D, formando esteres metilados
- anillo imidasolico de la histidina	- grupos R-tioles de la C en proteinas

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

Metilacion (cont)

- grupo guanino de la R	- metilacion de la H4 en histonas para la estructura de la cromatina y actividad transcripcional; K-20 de las H4 en miocitos (monometil y dimetil-K)
- grupos R de E y D	- metilacion de las H4 en el citocromo C (monometil y dimetil-K

Acilacion - modificaciones con lipids

- proteinas citosolicas insolubles sintetizadas en ribosom as libres
- afecta cadenas laterales y/o extremos del polipeptido
- aumento de hidrofobia
- proporciona punto de anclaje de la proteina

Acidos G usados_ miristato (14C), ´´almitato (16C), esterato u oleato (18C)

Acilacion - modificaciones con lipids (cont)

- ocurre en S y T, formando un enlace ester con el grupo -OH
- ocurre en C formando un enlace tioster con el SH

Recorte

- procesamiento proteolico
- mas comun de todas las modificaciones
- lamayoria de proteinas maduras passan por este proceso
- se les recorta el grupo metilo (o-M) despues de emerger del ribosoma para su activacion mediante la proteolisis limitada
- presursores inactivos ->proteolisis limitada->proteina funcional
- EJ: Tripsogeno-> tripsina

proteinas inactivas: proproteinas

proteinas activas/segmentos extraidos:propeptidos

Hipotesis de bamboleo

reglas

Hipotesis de bamboleo (cont)

(1) la segunda y terca base del anticodon se un a la primera y segunda del codon mediante puentes de hidrogeno lo cual genera la especificidad de la interaccion codon/anticodon

(2) el bamboleo o fluctuacion se da cuando la primera base del anticodon se orienta o gira de maneras ligeramente distintas

notas

- creada por Watson y Crick
- ocurre entre la tercera base del codon y la primera del codon
- las reglas surgen de la teoria de que el primer nucleotido del anticodon puede complementarse con mas de un nucleotido en la tercera posicion del codon (ej, U se une a A o G)
- si posee un ARNt una inosina en la posicion 3 puede reconocer codones que terminan con C, U o A
- una G en la posicion 3 se une a codones que terminen con U o A

Translation Machinery

1) mARN: template for translation

2) tARN: provides physical interface between mARN and AA

3) aminoacil sintetasa: montan a los AA a tARN especificos que reconocen a su AA montado encima

4) ribosome: (a) compuesto por mARN y proteina; (b) multimegalodalton machinery; (c) coordina el reconocimiento correcto de los codones de mARN hecho por cada ARNt; (d) cataliza la formacion de enlaces peptidicos entre la cadena peptidica creciente y el AA añadido en la secuencia

mARN

- contiene el orden especifico de cada AA en la cadena polipeptidica

Notas

- lleva info gen del nucleo a los ribosomas del citoplasma para la sintesis proteica
- esta estructurado por tripletes conformados por bases ribonucleicas

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

tARN

- There is a diffferent type for each AA as one type recognizes one AA
- 75 and 95 ribonucleotides in length
- ends with 5'-CCA-3' in the acceptor arm for an AA to join
- Presence of odd nitrogen bases (pseudouridine, dehydr-ouridine, etc)
- Variable loop is 3-21 nucleo-tides in length
- U loop: pseudouridine
- D loop: dihidrouridina
- Anticodon region: recognizes an mARN's codon secuence by base pairing (3'-purine; 5'-uracil)

Aminoacil transferasa

- es una enzima encargada de montar AA a los ARNt
- tARN isoaceptantes reconocen mas de un tipo de aminoacil transferasa.
- La mayoria de los organismos tienen mas de 20 aminoacil transferasas, pero no siempre. NOTA: algunas bacterias no tienen la sintetasa para cargar la glutamina y usan otro tipo de aminoacil sintetasa para hacerlo (Glu y Gln)

Aminoacil transferasa (cont)

-La especificidad del tARn al escoger aminoacil transferasas viene de dos lugares: el brazo aceptor (base discriminadora) y el blucle del anticodon.

- Tipicamente ocurren errores de carga de AA de 1 en 1000
- es facil enter diferencias entre el triptofano y cisteina, la fenila-lanina y tirosina,
- estas enzimas tienen una envaginación que las ayuda a proofread como las ADN pol y las usan para leer el producto de la adenillilacion llevando a cabo una hidrolisis del AA equivocado (rechazado) o tamb se rechaza cuando no cabe el AMP-AA y tiene un error rate de 0.01%

Clases de sintetasas: (1) Enzimas clase I - unen al AA al 2'-OH del tARN y son genera-lmente monomericos. (2) Enzimas clase II - uenen al AA al extremo 3'-OH del tARN y suelen ser dimericos o tetrad-imericos. (3) Ambos: una vez liberado el AA equilibra rapida-mente la union en el 3'-OH y 2'-OH

Aminoacil transferasa (cont)

- Estas enzimas estan encargadas de cargar a los tARN con sus respectivos AA.

Ribosome

- compuesto de mARN y proteina
- maquina multimegadalton
- coordina el reconocimiento correcto de los codones de mARN hecho por tARN
- cataliza la formacion de los enlaces peptidicos entre la cadena peptidica y los AA de los tARN seleccionados
- desventaja: no es especifico y si se cargan los AA incorrectos a los tARN los accepta si tienen una interaccion adecuada con el anticodon.

Eucariotas	Procariotas
28S (4800bn) + 5.8 (160bn) + 5 (120bn) + 50 L1, L2, L3 = subunidad mayor (60S)	23S (2900bn) y 5s (120bn) + L1, L2, L3 (31 de ellas) = subunidad mayor (50S)

Ribosome (cont)

18S (1900bn) + 33 S1, S2, S3 = subunidad menor (40S)	16S (1540 bn) + S1, S2, S3 (21 de ellas) = subunidad menor (30S)
60S + 40S = 80S	50S + 30S = 70S

Acetilacion

- N-terminal normalmente
- metionina (indicador) es hidroxilada y un grupo acetilo se agrega al nuevo AA N-terminal
- ocurre en 50% de las proteinas eucariotas
- resistente a su degradacion
- acetilacion reversible de la histona H4, lo cual regula la condensacion de la cromatina

Donador Acetil-CoA y miristoil-CoA

- grupo miristoil de 14 C en N-terminal lo cual permite la asociacion de la proteina modificada con las membranas
- subunidad catalitica de la proteincinasa dependiente del cAMP (PKA) miristoilado

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

Cheatography

Parcial 4 - biomol - traduccion y proteinas Cheat Sheet

by ilpatino2003 via cheatography.com/185342/cs/38731/

Sulfatacion

- modificacion del sulfato

- ocurre en residuos de Y en los fibrinogenos y algunas proteinas secretoras

Donador: 3'-fosfoadenosil-5'-f-osfosulfato (PAPS)

- permanente

- **actividad biologica no reguladora**

Glicosilacion

- glicanos (oligosacaridos) se unen de manera covalente con algunos AA

- no regula nada

- **solubiidad de proteinas y plegamiento correcto de los dominios**

- **estabilidad** estracell para que no se degrade

- proteinas de membrana, casi no en intracelulares

- eucariotas, virus, pero no procariotas

+ las azucares añadidas son hidrofilicas, por ende la proteina se vuelve soluble en un medio acuoso

Hidroxilacion

- la hidroxilacion es la funcion de las hidroxilasas presentes en el RE (catalizar grupos -OH a algunas proteinas)

- depende de *vitamina C (cofactor)*

- ocurre en K, P (50% de ellas presentes en colageno) y amidacion del C-terminal

enzimas: prolil hidroxilasa (P) y lisil hidroxilasa (K)

- **donante de la amidacion del C-terminal**: G

- colagenos; hormonas pep (oxitocina y vasopresina) amidadas en la C-terminal.

- mala hidroxilacion del colageno lleva a escorbuto junto a un deficit de vitamina C

Codigo genetico

http://ufq.unq.edu.ar/sbg/archivos/guias_talleres/Guia_Complementaria_Taller_Programacion_Biologia_2020.pdf

ver imagen porfi del codigo genetico

imagenes - explation below

Molecule's POV - Procariotas (cont)

- aminoacil-ARNt: llevan un AA especifico y se emparejan con el codon del ARNm

terminacion

- factores de liberacion especificos

- factores de liberacion no especificos

- se disocia el ribosoma del ARNm y ambos quedan libres

Molecule's POV - Eucariotas

Proceso - traduccion

Iniciacion:

eIF1, eIF1A, eIF2, eIF3 y eIF4F: ayudan a posicionar el ribosoma en el codón de inicio AUG del ARNm y promueven la unión del complejo de iniciación ribosomal.

aminoacil-ARNt iniciador: lleva un M al sitio P del ribosoma

Enlongacion:

dowload pdf and paste your favorite images of translation, because this things doesn't let me add them. You can add them in your ipad or phone in the files app, idk about samsung users, i'm sorry. this website doesnt let me add images anywhere, i've already tried countless of times.

Molecule's POV - Procariotas

Proceso - traduccion

iniciacion:

- ribosomas: encargados de la sintesis proteica

- ARNt iniciador: sitio P (peptidil-ARNt)

- factores de ini.: responsables de la formacion del complejo traduccional, colocacion del ARNm en el ribosoma y el ARNt iniciador en el sitio P

enlongacion:

- EF-Tu se une al aminoacil-ARNt y lo lleva al sitio A

- EF-G: desplazamiento del ribosoma a lo largo del ARNm

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com

Molecule's POV - Eucariotas (cont)

aminoacil-ARNt: llevan AA especificos al sitio A del ribosoma como lo vaya pidiendo el ARNm

eEF1A: se encarga de llevar los aminoacil-ARNt al sitio A del ribosoma

eEF2: promueve el desplazamiento del ribosoma a lo largo del ARNm durante la translocación.

Terminacion:

eRF1: se une al codón de terminación en el sitio A del ribosoma y promueve la liberación de la cadena polipeptídica completa

eRF3: actúa como un cofactor para eRF1

y los **ribosomas**

Ribosomas: se une al ARNm al principio y se separa de el al final de la sintesis proteica.

Fosforilacion

- muy comun en cells animales

- reversible (fosforilacion y desfosforilacion)

- mecanismo de **regulacion de la actividad biologica** de una proteina por modificacion covalente

- se pueden agregar uno o mas P

- EJ: sintesis de glucogeno, fosforliacion de glucogeno en hepatocitos en respuesta al glucagon del pancreas; puede inhibir su actividad a medida de que la actividad de las fosforilasas aumenta

- la fosforilacion de los grupos fosfato es un interruptor que apaga o prende el proceso de division celular, y si ocurre una mutacion en el material genetico que cambia a un AA por otro en una proteina de la division celular, hace que estas se multipliquen sin control ya que se pierde el sitio de union del P que bloquea su accion

- **proteinas que fosforilan**: cinasas (ATP + proteina <-->fosfoproteina + ADP)

- **proteinas que desfosforilan**: fosfatasas

Fosforilacion (cont)

cells animales: S, T y Y estan sujetas a la la fosforilacion que afecta a si gupo -OH

- el nivel de fosforilacion de la Y es menor, pero su fosforilacion es muy importante para la actividad de receptores del factor de crecimiento controlada por su fosforilacion.

Puentes disulfuro

- ocurre en el RE por la proteina disulfuro-isomerasa por su ambiente oxidante

- proteinas secretoras, lisosomales, y dominios exoplasmaticos de proteinas de mem.

- **excepciones**: proteinas citosolicas de emergencia cuando el potencial reductor de la cell falla, que funcionan como sensores de oxidacion por residuos de C uno contra otro y accionan mecanismos celulares en respuesta

- proteinas forman enlaces covalentes entre si mediante estos tipos de puentes de enlace entre la C de la misma cadena (intracaterina) o de otra cadena (intercaterina)

Puentes disulfuro (cont)

- ocurre mas en proteinas extracel que intracel

- favorece el plegamiento correcto, protegen a la conformacion nativa de proteina la degradacion

Sponsored by **Readable.com**
Measure your website readability!
https://readable.com