

Código Genético e Tradução



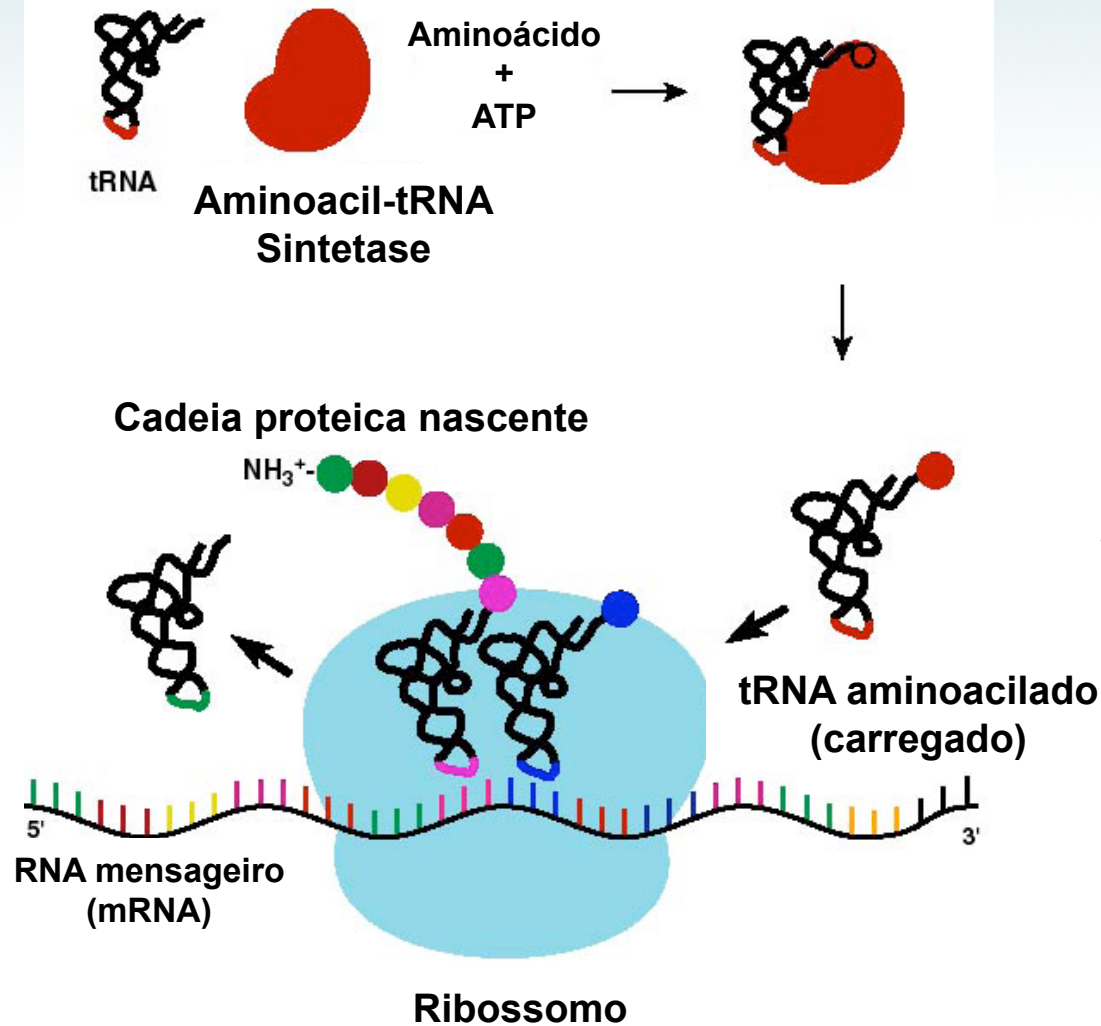
Bibliografia:

Capítulo 15: translation

Capítulo 16: the genetic code

Molecular Biology of the Gene. J.D. Watson, T.A. Baker, S. P. Bell, A. Gann, M. Levine, R. Losick. CSH Press, 7th edition (2013).

A Tradução do código Genético



Três idéias principais:

1. Código Genético
2. tRNAs e “carregamento”
3. O ribossomo

Pergunta: Como a informação genética contida no DNA (gene) dita a sequência da proteína (aminoácidos)?

A, C, G, T



A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y

Se o código for lido em unidades de dois nucleotídeos, o número possível de códons seria:

$$4 \times 4 = 16$$

Mas se o código for lido em unidades de 3 nucleotídeos, o número possível de códons seria:

$$4 \times 4 \times 4 = 64$$

Código genético é lido em trincas

O código genético é uma **linguagem** baseada em 4 "**letras**" = 4 bases dos **nucleotídeos**, que formam "**palavras**" de 3 letras = **códons** que, dependendo da maneira como são agrupados, formam "**sentenças**" = **proteínas**.

Um **códon** é uma sequência de 3 nucleotídeos que corresponde a um **aminoácido**.

Todos os 64 **códons** são usados.

61 **códons** especificam aminoácidos.

Os 3 remanescentes são **nonsense** ou **códons de parada (stop codons)**.

UGA, UAA e UAG

Portanto, o código genético é **degenerado**

O código é **degenerado**, sendo que a maioria dos aminoácidos é especificado por 2 ou mais códons sinônimos.

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

Tabela do código genético

		second position				
		U	C	A	G	
first position (5' end)	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 Pro CCC CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU Arg CGC CGA CGG	U C A G
	A	AUU Ile AUC AUA AUG† Met	ACU Thr ACC 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 Ala GCC GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU Gly GGC GGA GGG	U C A G

O código genético não é ambíguo = cada códon corresponde a apenas um aminoácido

E se o código genético não fosse degenerado?

		second position				
		U	C	A	G	
first position (5' end)	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 Pro CCC CCA CCG	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU Arg CGC CGA CGG	U C A G
	A	AUU Ile AUC AUA AUG† Met	ACU Thr ACC 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 Ala GCC GCA GCG	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU Gly GGC GGA GGG	U C A G

third position (3' end)

E se o código genético não fosse degenerado?

		second position								
		U	C	A	G					
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U	
	UUC	stop	UCC	stop	UAC	stop	UGC	stop	C	
	UUA	stop	UCA	stop	UAA*	stop	UGA*	stop	A	
	UUG	stop	UCG	stop	UAG*	stop	UGG	Trp	G	
		CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
		GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
		GUC	stop	GCC	stop	GAC	stop	GGC	stop	C
		GUA	stop	GCA	stop	GAA	Glu	GGA	stop	A
		GUG	stop	GCG	stop	GAG	stop	GGG	stop	G

Se o código não fosse degenerado, então 44 dos 64 códons seriam stop códons e a maioria das mutações causaria catástrofes na síntese proteica!

		AUG†	Met	ACG	stop	AAG	stop	AGG	stop	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
	GUC	stop	GCC	stop	GAC	stop	GGC	stop	C	
	GUA	stop	GCA	stop	GAA	Glu	GGA	stop	A	
	GUG	stop	GCG	stop	GAG	stop	GGG	stop	G	

O código genético é quase universal

Permitiu estudar a evolução de através da comparação de sequências codificadoras proteínas entre diferentes organismos.

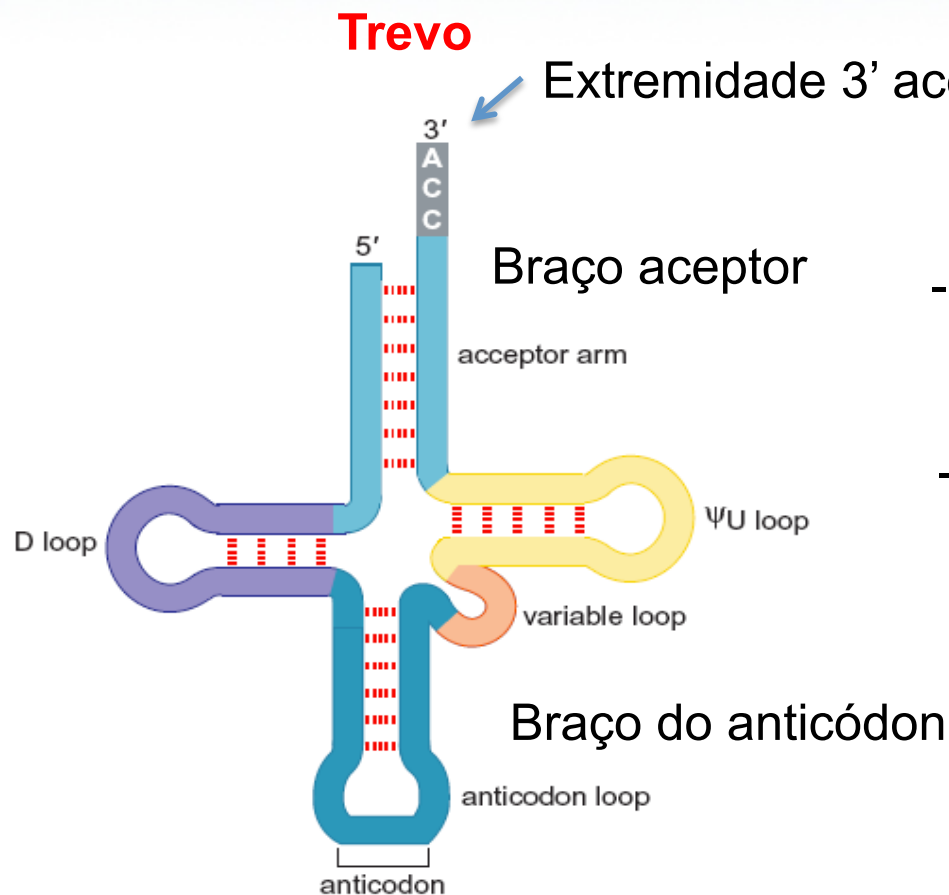
Ajudou a criar a área de engenharia genética, tornando possível expressar cópias clonadas de genes de proteínas úteis em organismos hospedeiros substitutos, já que o mRNA de uma espécie pode ser traduzido corretamente em outra espécie.

O código tem natureza conservativa, a maioria das mutações em tRNAs que alteram o codon por ele reconhecido são letais, principalmente em organismos haplóides. Ex: tRNA^{ser} reconhece UCU, se passase a reconhecer UUU, introduziria Ser aonde deveria ser Phe em muitas proteínas, além de não inserir Ser em muitas proteínas.

O código evoluiu cedo e se tornou tão complexo que sua evolução "congelou" porquê qualquer mudança no código pode afetar a tradução de proteínas existentes.

Como é feita a decodificação?

A decodificação é feita por moléculas adaptadoras - os tRNAs



- RNA de fita simples de ~75 nucleotídios

- Estrutura em forma de Trevo

- 4 braços:

Braço D – Dihidrouridina (D),

Braço ΨU - Pseudouridina (ΨU)

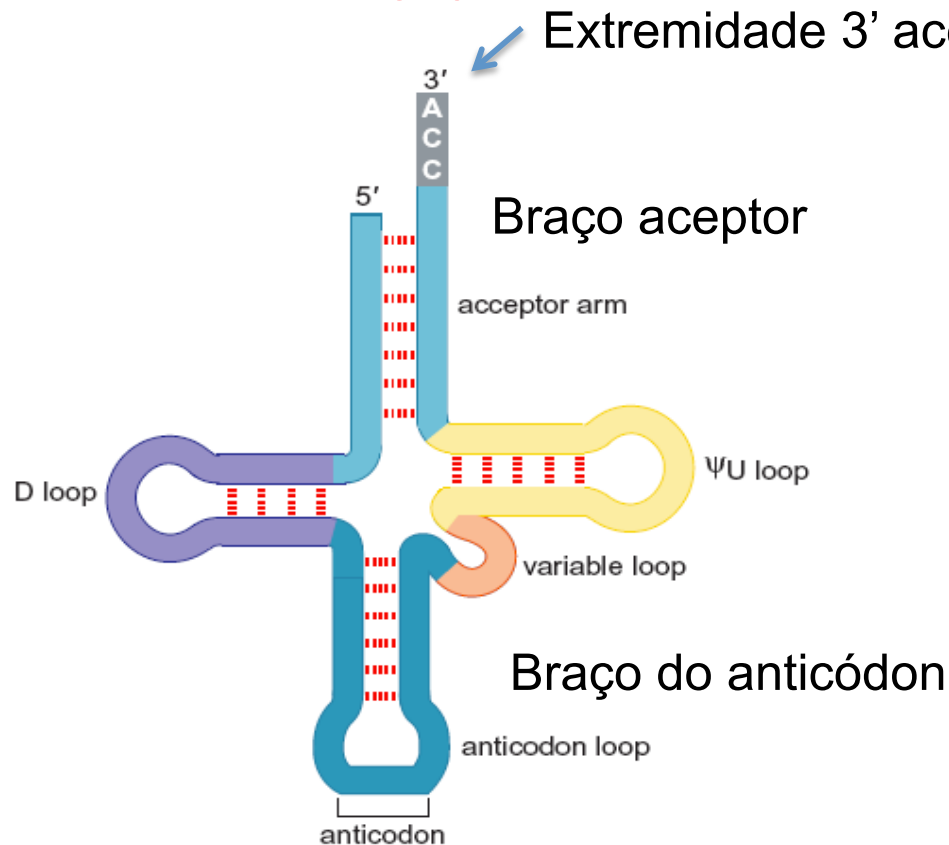
Braço do anticódon

Braço acceptor do aminoácido

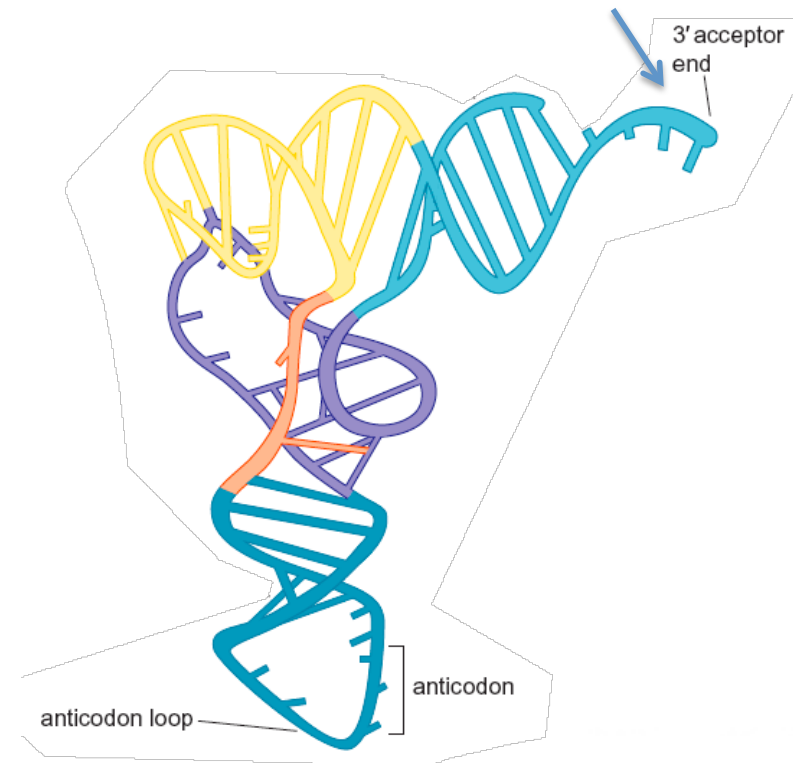
Como é feita a decodificação?

A decodificação é feita por moléculas adaptadoras - os tRNAs

Trevo

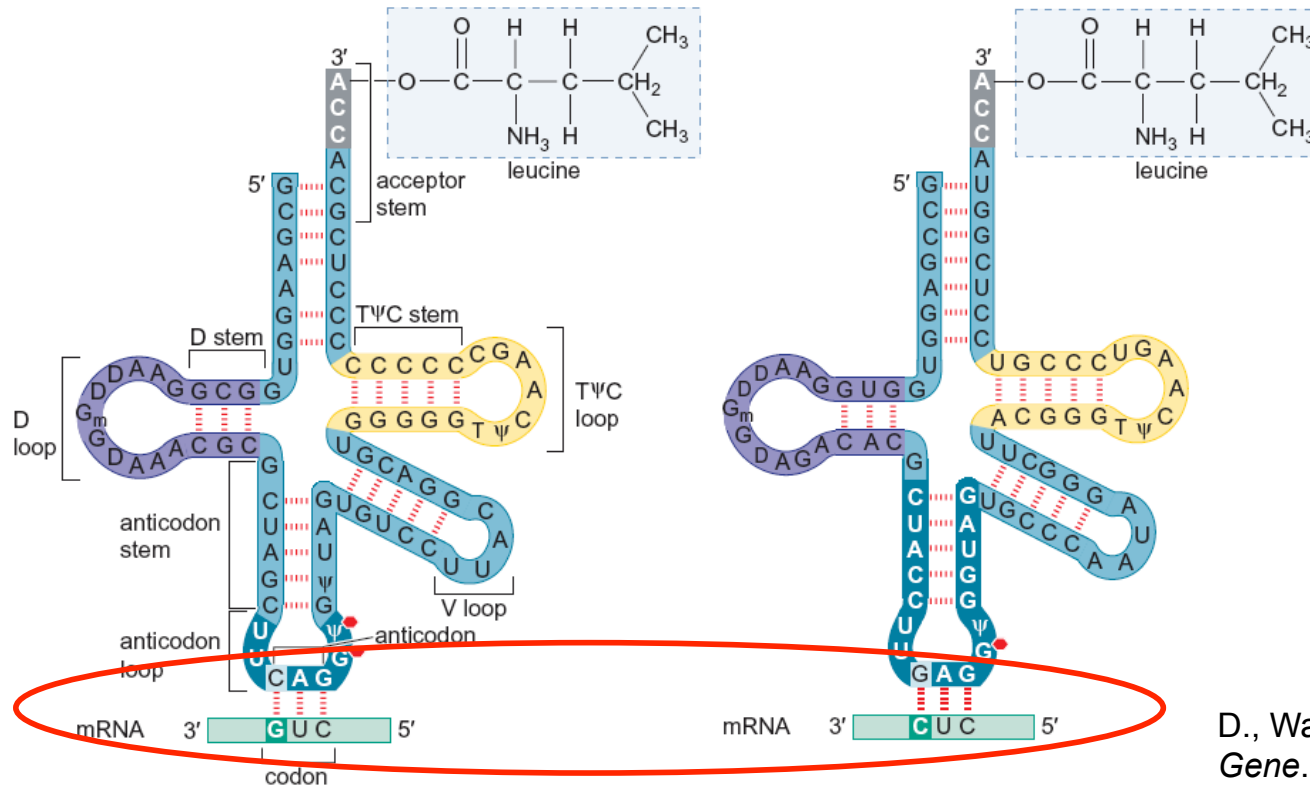


Terciária



Diferentes tRNAs para códons sinônimos

- No ser humano existem cerca de **50 tRNAs** diferentes
- Uma vez que há 20 aminoácidos e ~50 tRNAs, um **determinado** aminoácido pode ser transportado por **mais de uma molécula de tRNA**.



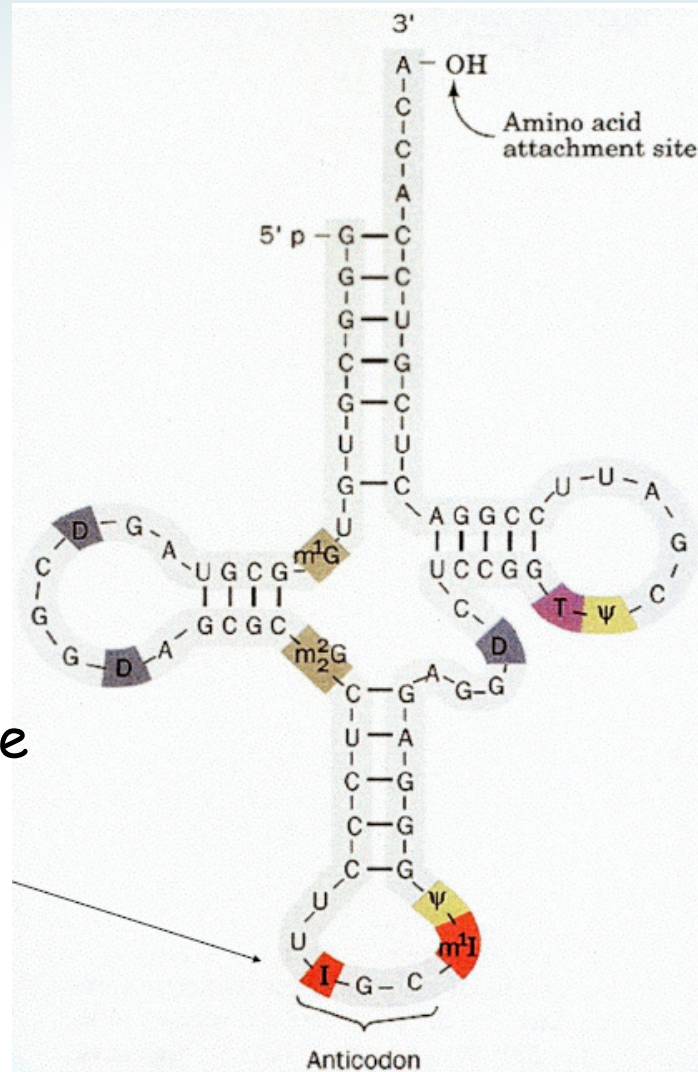
Dois tRNAs para leucina diferem na posição 5' do anticodon e reconhecem dois códons que variam na posição 3'.

D., Watson, James, et al. *Biologia Molecular do Gene*. Grupo A, 2015. [USP Minha Biblioteca].

Um tRNA para diferentes códons sinônimos

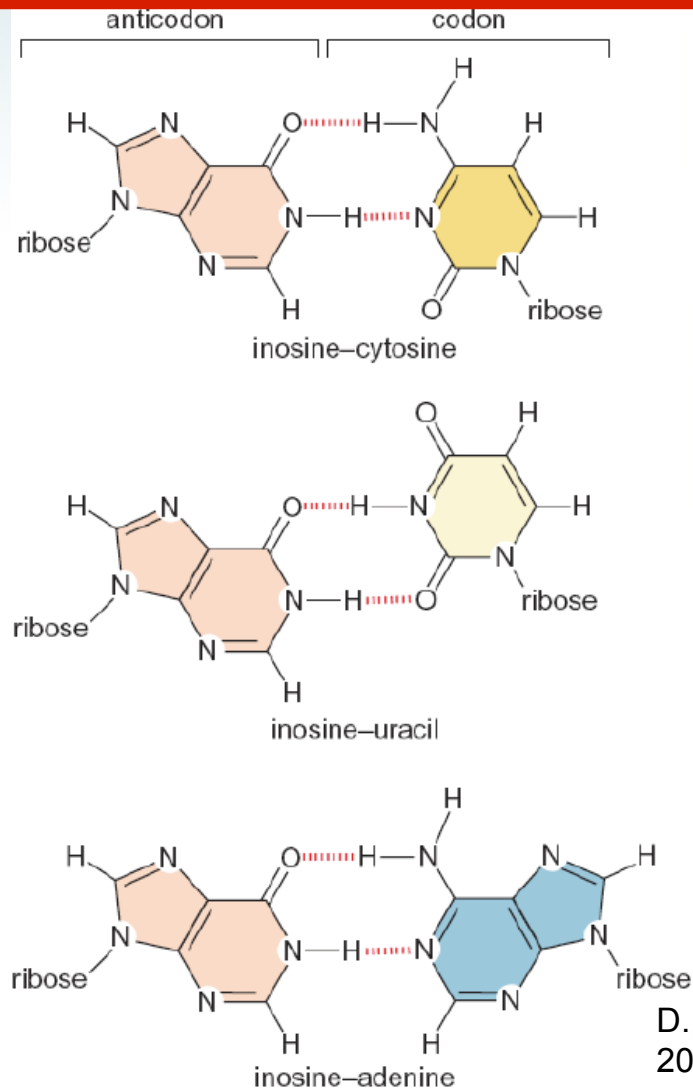
- No ser humano existem cerca de **50 tRNAs** diferentes
- Uma vez que há **61 códons** que especificam aminoácidos, alguns tRNAs irão reconhecer mais de um códon sinônimo.
- Isto foi uma surpresa para os biólogos moleculares.
- Como isto é possível? Não é uma violação do pareamento de bases de Watson-Crick?

Outra surpresa



Alguns tRNAs tem uma base purínica não usual, **inosina**, na posição 5' do anticodon.

Pareamentos da Inosina

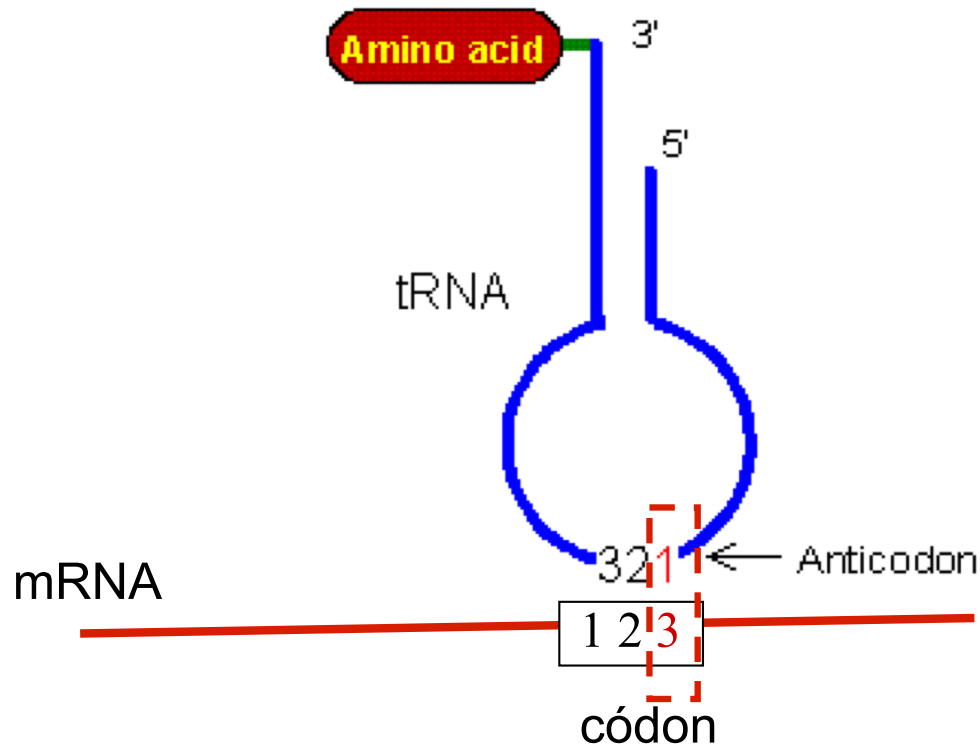


D., Watson, James, et al. *Biologia Molecular do Gene*. Grupo A, 2015. [USP Minha Biblioteca].

Hipótese da “oscilação” (“wobble”)

A hipótese da oscilação propõe que a extremidade 5' do anticodon não está tão espacialmente confinada como os outros nucleotídeos e está livre para formar pontes de hidrogênio com bases diferentes na posição 3' do códon.

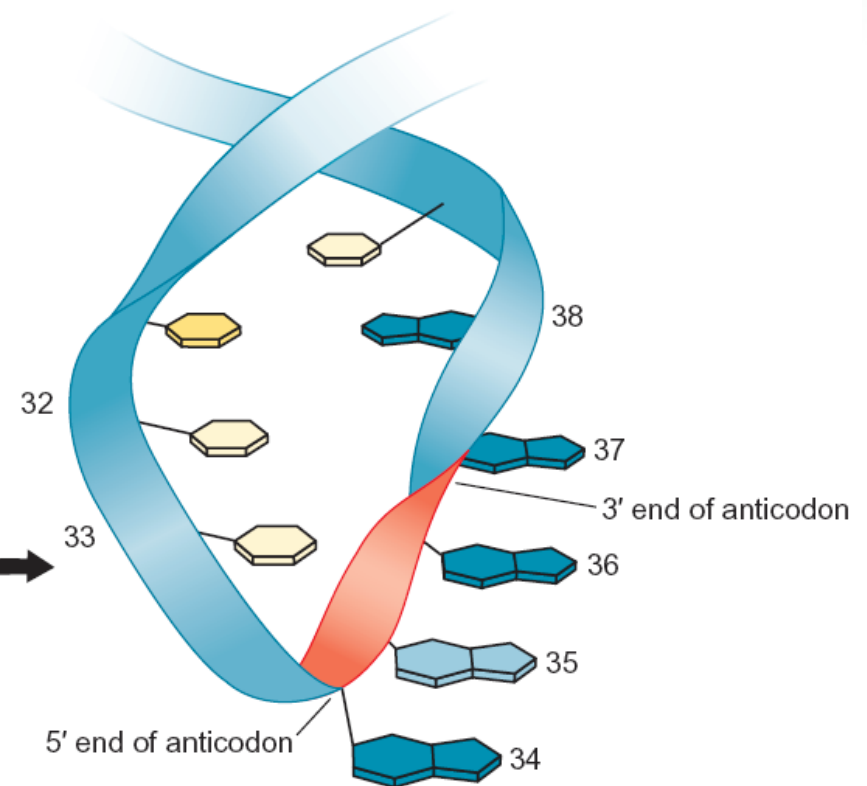
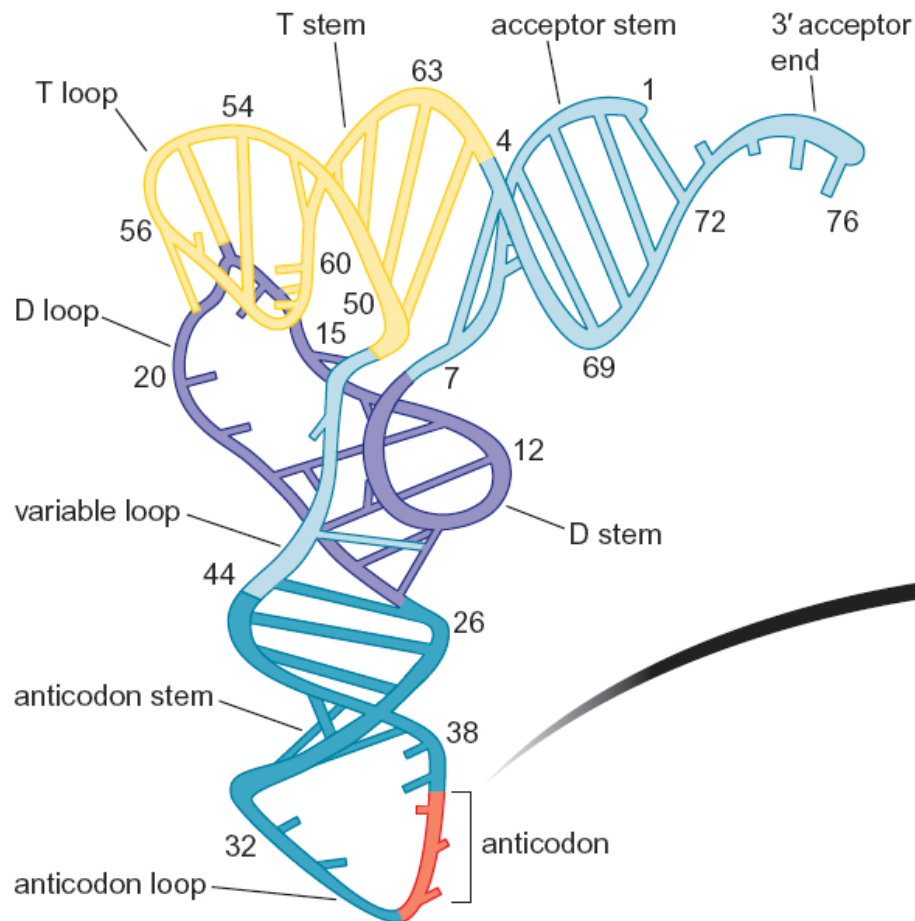
Explica como um tRNA pode reconhecer mais de um códon



1ª anticódon	3ª códon
U	A ou G
C	G
A	U
G	C ou U
I	A, U ou C

tRNA^{ser} anticódon 3'- AGG-5' liga-se aos códons 5'-UCU-3' e 5'-UCC-3'

A posição 5' do anticodon não sofre empilhamento e está livre para "oscilar".



D., Watson, James, et al. *Biologia Molecular do Gene*. Grupo A, 2015. [USP Minha Biblioteca].






O Reconhecimento Códon–Anticódon envolve pareamento oscilante

UUU	UCU	UAU	UGU
UUC	UCC	UAC	UGC
UUA	UCA	UAA	UGA
UUG	UCG	UAG	UGG
CUU	CCU	CAU	CGU
CUC	CCC	CAC	CGC
CUA	CCA	CAA	CGA
CUG	CCG	CAG	CGG
AUU	ACU	AAU	AGU
AUC	ACC	AAC	AGC
AUA	ACA	AAA	AGA
AUG	ACG	AAG	AGG
GUU	GCU	GAU	GGU
GUC	GCC	GAC	GGC
GUA	GCA	GAA	GGA
GUG	GCG	GAG	GGG

Third-base relationship

Third bases with same meaning

Codon Number

	Third base irrelevant	U, C, A, G	32
	Purines differ from pyrimidines	U, C, A	3
	Unique	A or G	14
		U or C	10
		G only	2

Códons múltiplos que representam o mesmo aminoácido diferem mais frequentemente na terceira base do códon (Apoia a **hipótese da oscilação**).

As bases na terceira posição têm a menor influência no significado do códon.

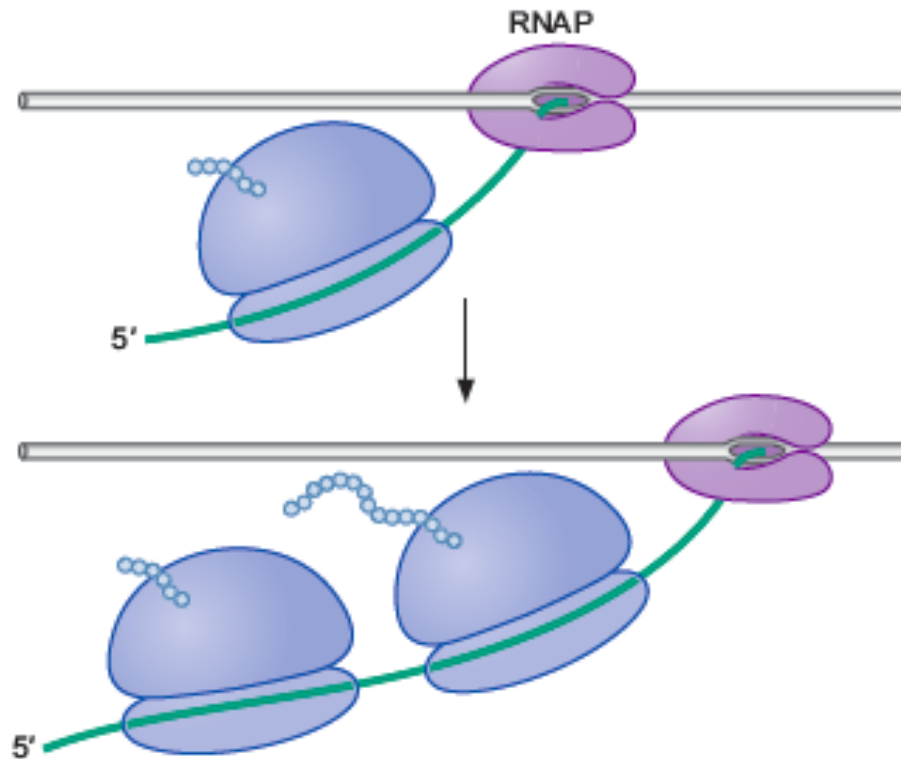
3 regras governam a leitura de códons em sequências codificadoras

I. Os códons são traduzidos na direção 5'-3' do mRNA.

II. Os códons não se sobrepõem (a leitura é consecutiva)

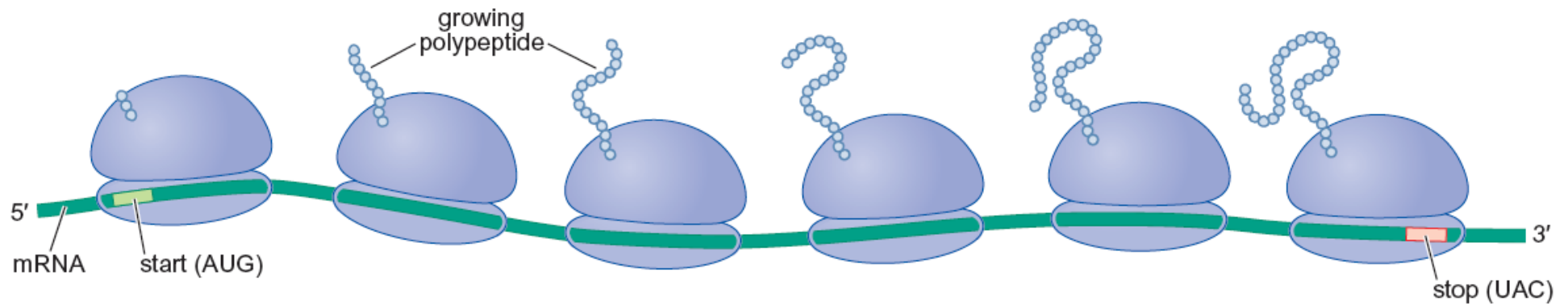
III. As sequências codificadoras são traduzidas em uma fase fixa de leitura que é determinada pelo códon de início da tradução.

Regra I: Os códonos são traduzidos na direção 5'-3' do mRNA.



D., Watson, James, et al. *Biologia Molecular do Gene*. Grupo A, 2015. [USP Minha Biblioteca].

Regra I: Os códons são traduzidos na direção 5'-3' do mRNA.



D., Watson, James, et al. *Biologia Molecular do Gene*. Grupo A, 2015. [USP Minha Biblioteca].

Regra II: Os códons não se sobrepõem

Leitura consecutiva A U A | C G A | G U C | _ _ _ _
1 2 3

Leitura sobreposta A U A | C G A G U C
1

 2

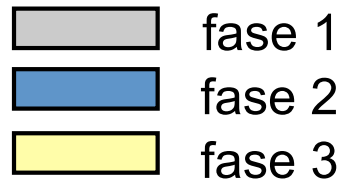
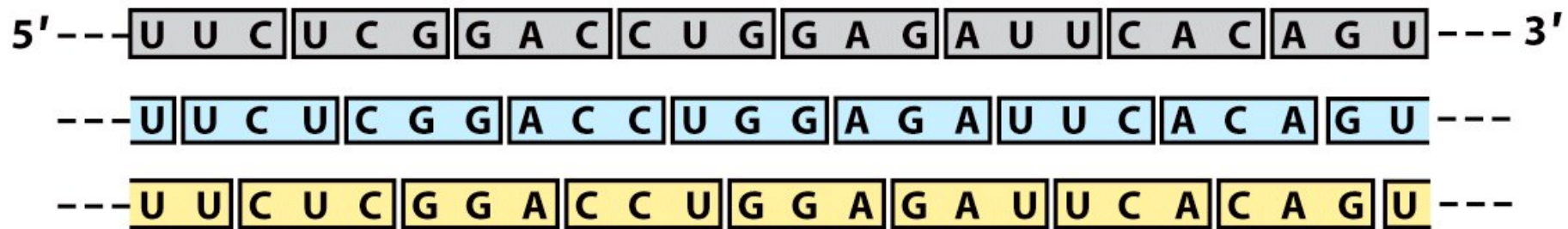
 3

Se a leitura fosse sobreposta:

A sequência do primeiro codon limitaria a sequência do segundo codon

A alteração de um único nucleotídeo afetaria 3 aminoácidos!!!

Um mesmo RNA pode ser lido em três “janelas” ou “fases”



cada fase gera uma proteína diferente!
apenas uma delas é a correta

a fase é definida na etapa de iniciação –
importante que seja precisa

Regra III: As sequências são traduzidas em uma fase fixa de leitura que é determinada pelo códon de início da tradução.

A mesma sequência pode ser lida em 3 fases diferentes.

.....ACGACGACGACGACGACGACGACGACGACG.....

Fase 1 ACG ACG ACG ACG ACG ACG ACG Thr

Fase 2 CGA CGA CGA CGA CGA CGA CGA Arg

Fase 3 GAC GAC GAC GAC GAC GAC GAC Asp

Regra III: As sequências são traduzidas em uma fase fixa de leitura que é determinada pelo códon de início da tradução.

O códon de início determina a fase de leitura.

Fase 1 AUG ACG ACG ACG ACG ACG ACG ACG **Thr**

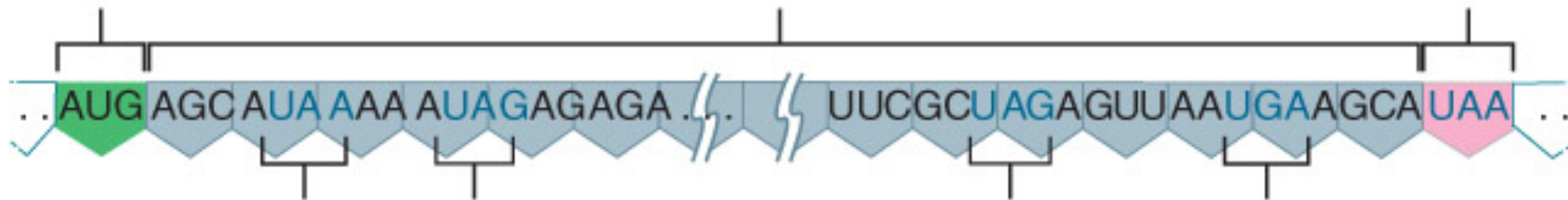
Fase 2 AUG CGA CGA CGA CGA CGA CGA CGA **Arg**

Fase 3 AUG GAC GAC GAC GAC GAC GAC GAC **Asp**

Fase de Leitura Aberta (ORF)

Em geral, somente uma **fase de leitura** é traduzida e as outras são bloqueadas pela ocorrência de códons de terminação (geralmente vários).

Iniciação **Apenas uma fase de leitura aberta** **Terminação**



Segunda fase de leitura fechada

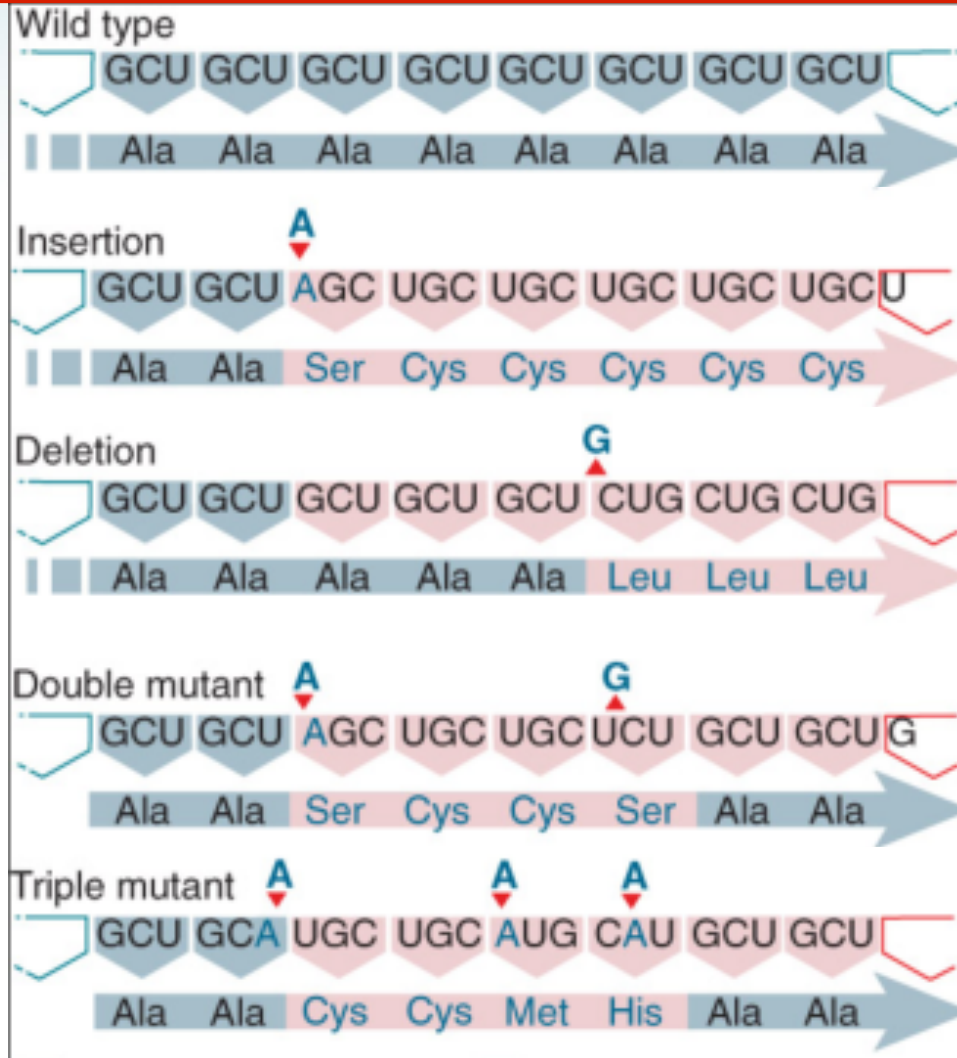
Terceira fase de leitura fechada

Uma ORF começa com AUG e continua em trincas até o códon de terminação sem ser interrompida por códons de terminação.

Os 3 tipos de mutações que alteram o código

1. Mutações "**missense**": mutações nas quais a substituição de uma base causa a transformação de um codon em outro, com consequente troca do aminoácido naquela posição.
2. Mutações "**nonsense**": mutações nas quais a substituição de uma base causa a transformação de um codon em um sinal de parada.
3. Mutações de alteração de fase ("**frameshift**"): mutações nas quais a inserção ou deleção de uma base altera a fase ou "janela" de leitura do mRNA.

Efeito de Inserções e deleções na Síntese Protéica



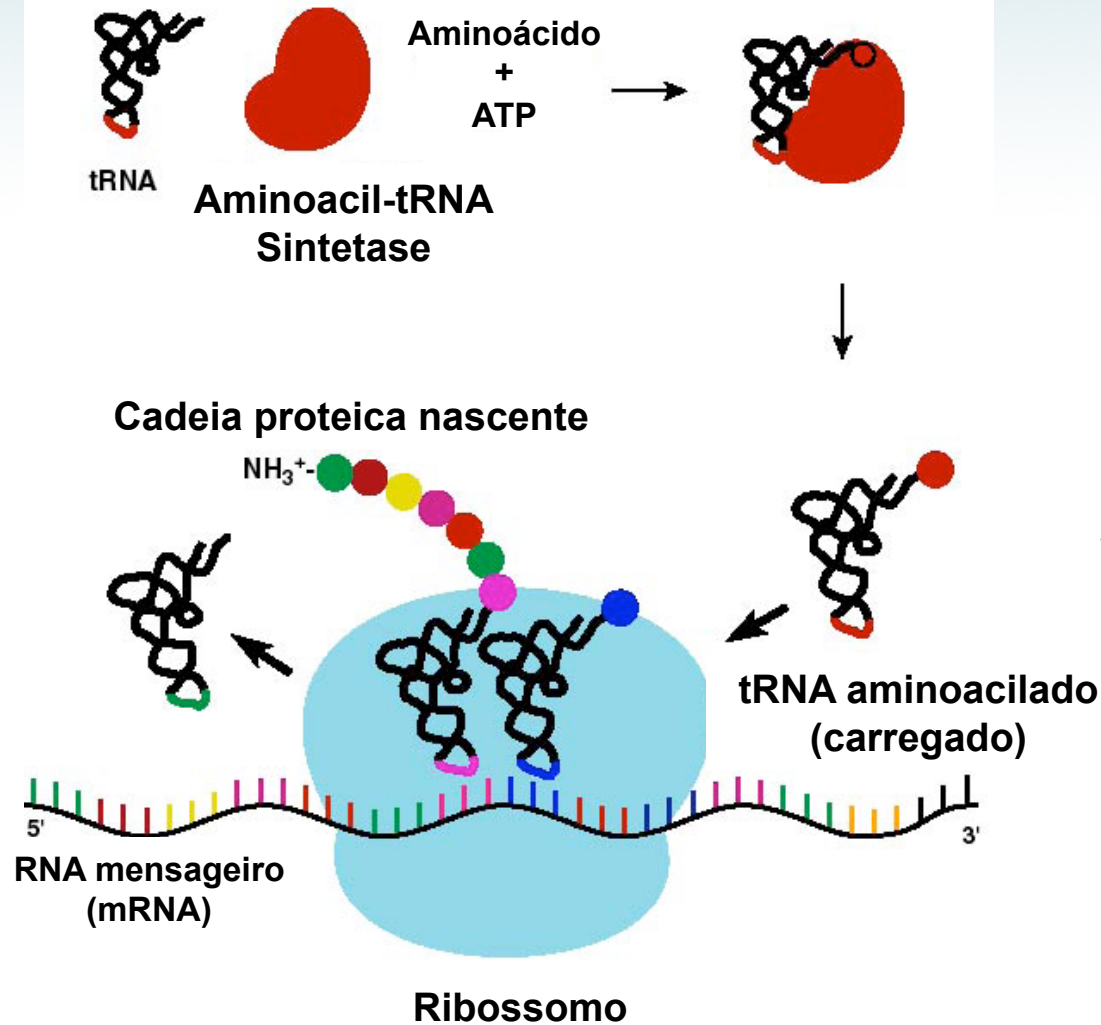
■ Wild-type sequence ■ Mutant sequence

As mutações que alteram a fase de leitura mostram que o código genético é lido em trincas a partir de um ponto inicial fixo.



Experimentos genéticos de Crick e Brenner em 1961 usando mutantes do gene rIIB do bacteriófago T4

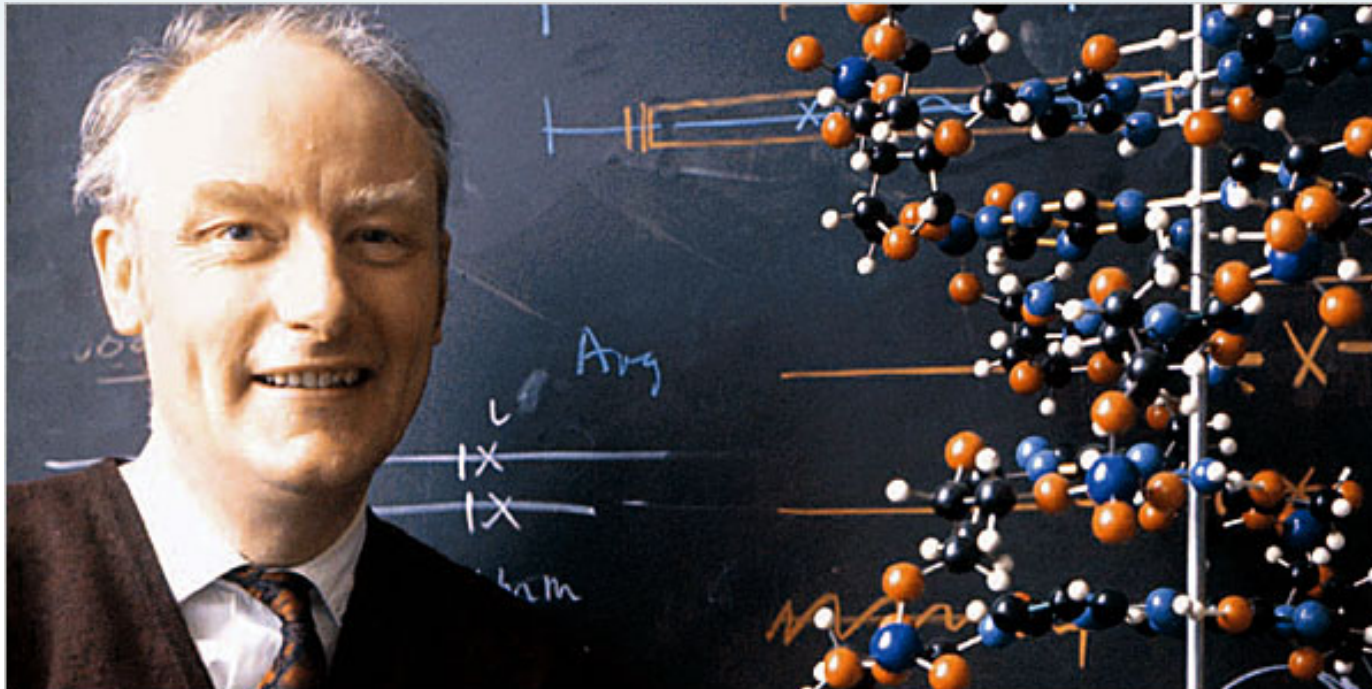
A Tradução do código Genético



Três idéias principais:

1. Código Genético
2. tRNAs e “carregamento”
3. O ribossomo

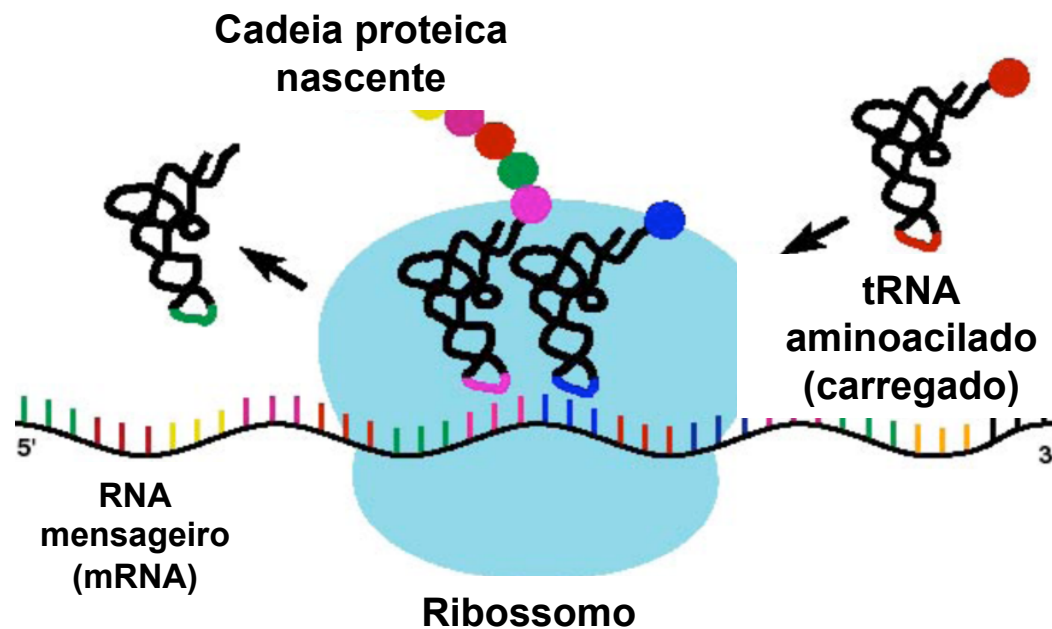
Francis Crick: Físico e bioquímico inglês, 1916-2004



Crick sugeriu a existência de moléculas adaptadoras para interagir com os aminoácidos e o mRNA.

tRNAs - A Hipótese do Adaptador

- I. Os tRNAs são adaptadores entre a linguagem de 4 letras do mRNA e a linguagem de 20 letras do polipeptídeo
- II. Eles transferem informação da linguagem nucleotídica para a linguagem de aminoácidos
- III. Cada molécula de tRNA é "carregada" com um aminoácido e reconhece trincas específicas



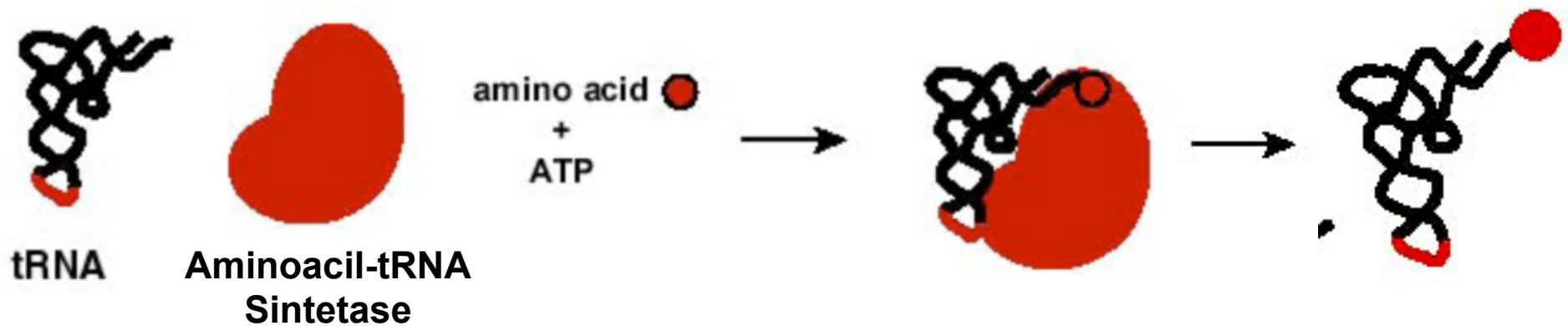
O Carregamento de tRNAs

A formação de aminoacil-tRNA é catalizada pela enzima **aminoacil tRNA sintetase**.

Requer a hidrólise de uma molécula de **ATP**.

A ligação acil possui alta energia e é a fonte da energia usada para formação da ligação peptídica.

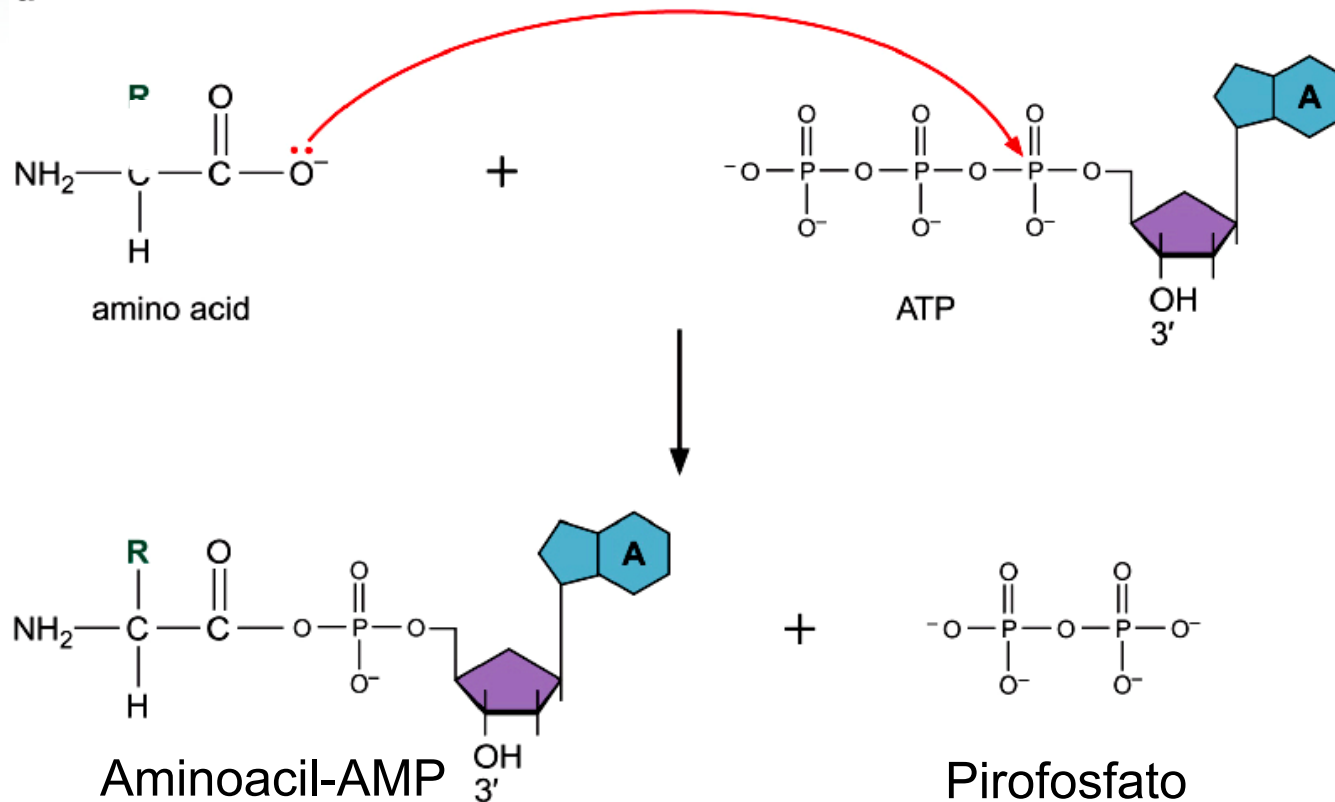
Nenhum gasto extra está envolvido na formação da ligação peptídica no ribossomo.



O Carregamento de tRNAs ocorre em duas etapas

Etapa 1: Ativação do aminoácido

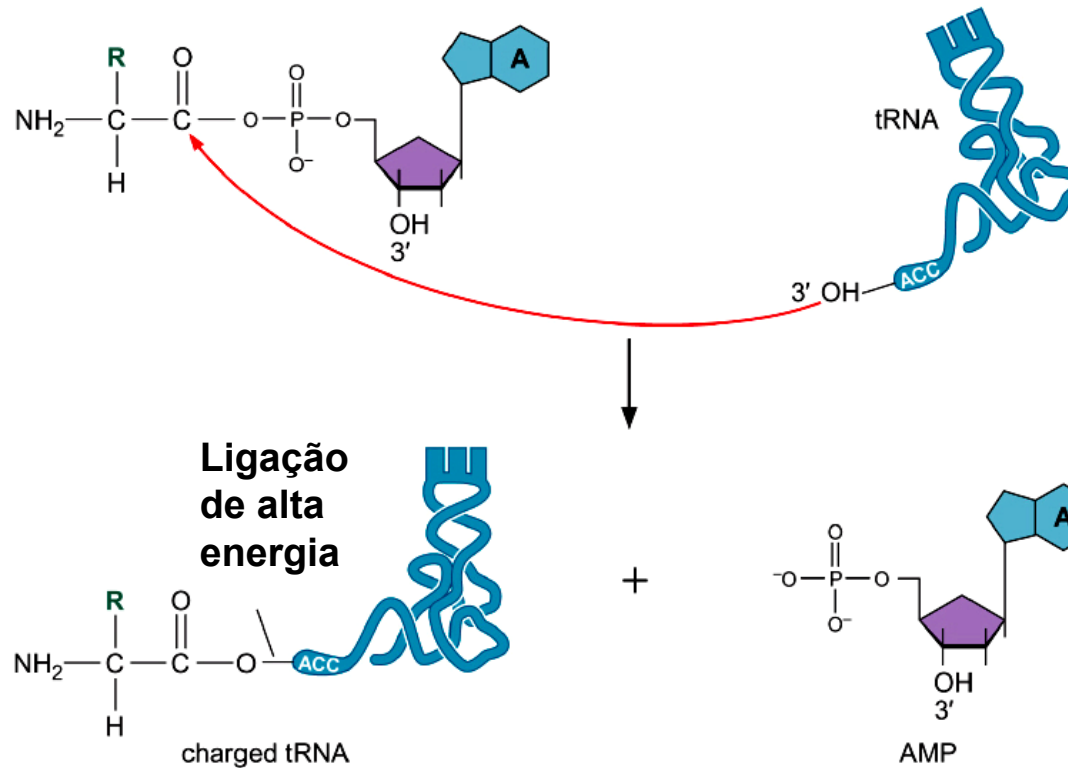
a



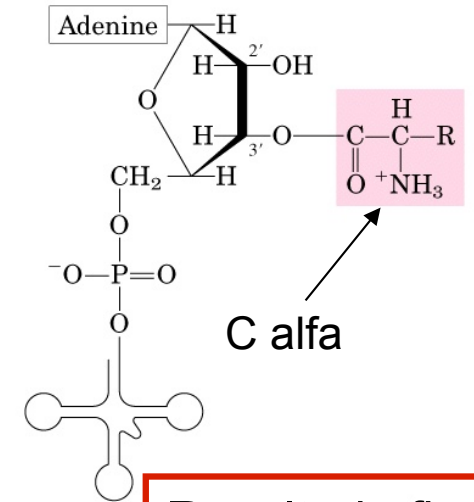
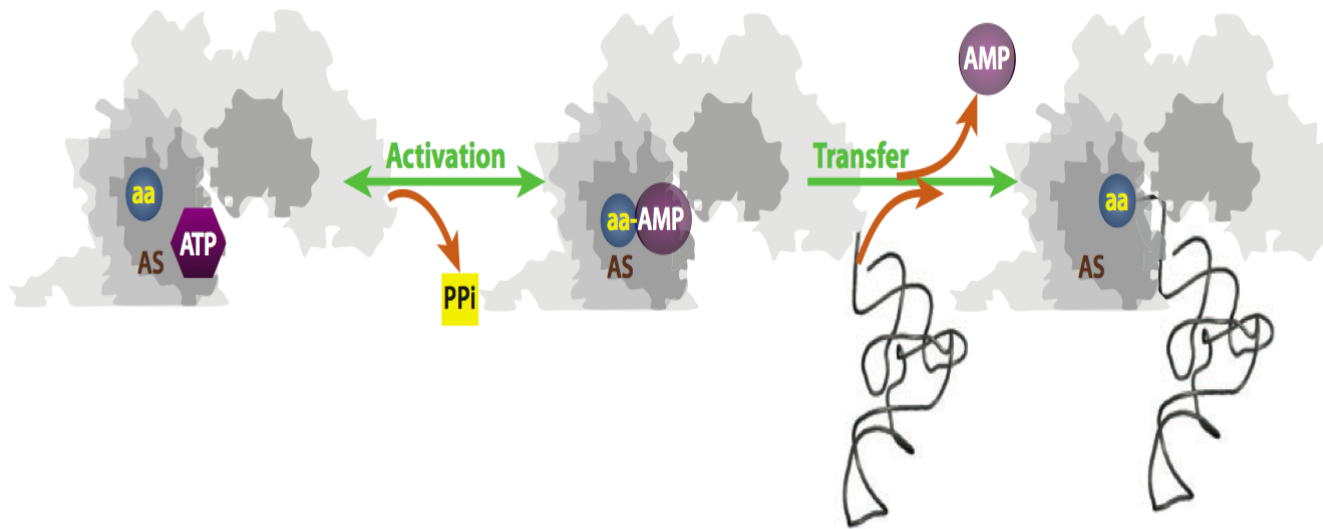
O Carregamento de tRNAs ocorre em duas etapas

Etapa 2: Transferência do grupo aminoacil para a extremidade 3' do tRNA

Aminoácido adenililado



As reações de carregamento ocorrem dentro da aminoacil-tRNA sintetase.



Resultado final

Notar

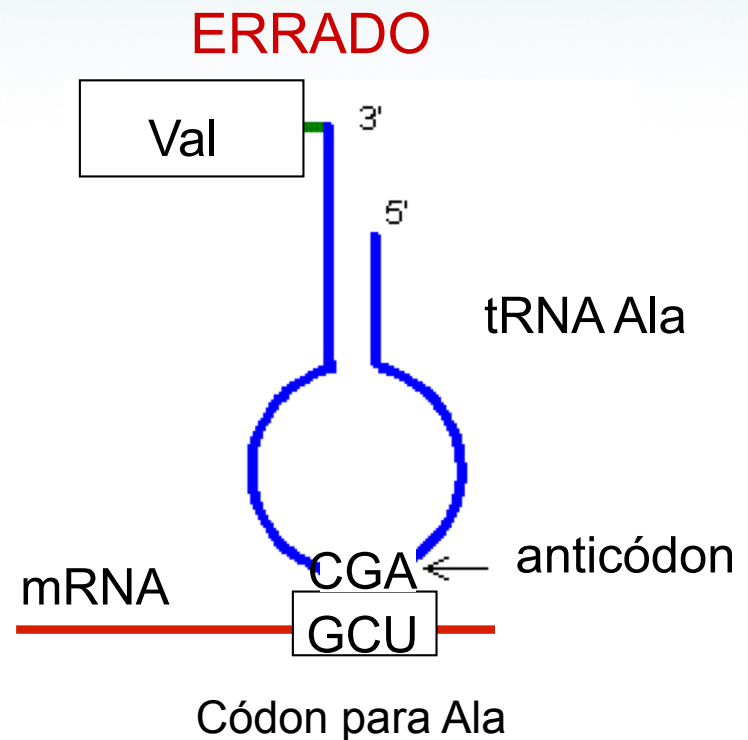
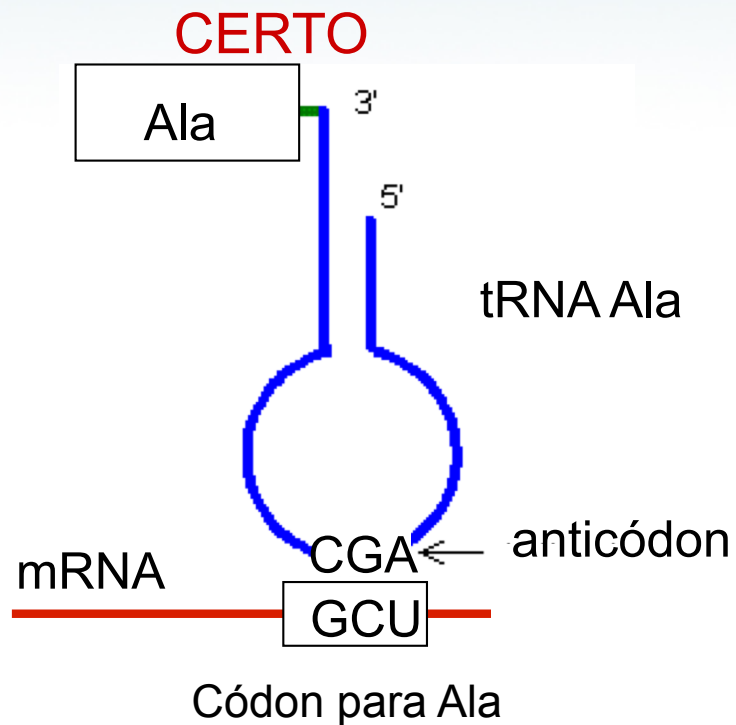
1- que o aminoácido está ligado à OH do C3' da ribose da Adenosina da extremidade 3' terminal do tRNA

2- que o aminoácido está ligado pela carboxila e que o **NH₃⁺ está livre**

Se o carregamento do tRNA for errado, o ribossomo sabe discriminar entre tRNAs ligados ao aminoácido correto de tRNAs ligados ao aminoácido incorreto?

NÃO!!!! O ribossomo aceita qualquer tRNA carregado desde que o pareamento códon-anticódon esteja correto.

Uma vez que o aminoácido está ligado ao tRNA, ele será incorporado na proteína com base no **reconhecimento códon-anticódon**. O aminoácido esterificado ao seu tRNA não contribui para a especificidade do aminoacil-tRNA



Se a alanil-tRNA sintetase carregar Valina no tRNA de Alanina, então Valina será incorporada na proteína **em todos os pontos** onde deveria haver uma Alanina.

Consequências ?

A etapa de carregamento do tRNA é determinante na fidelidade da tradução

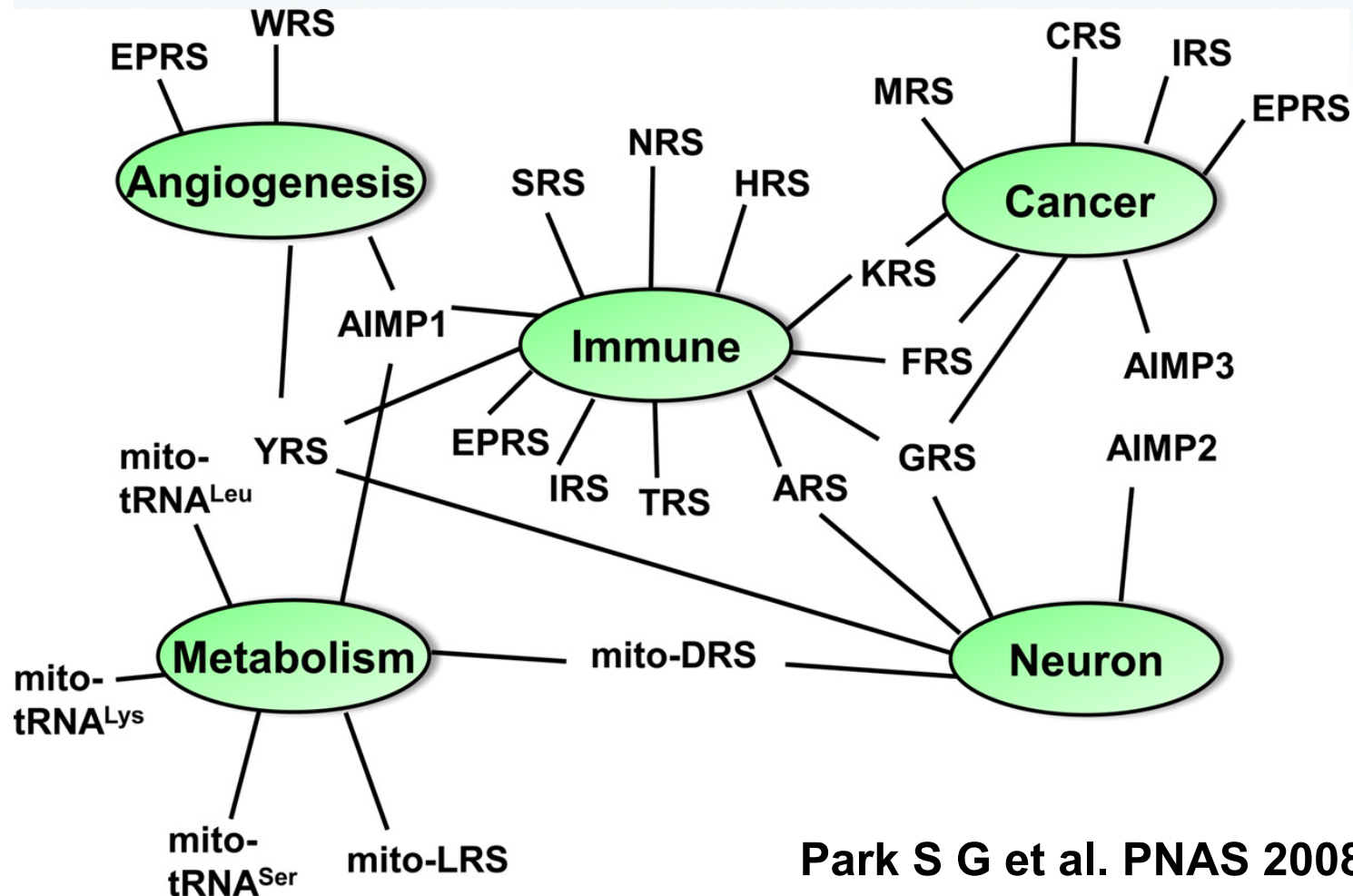
Como a especificidade de acoplamento é atingida?

A especificidade é atingida pela seleção dos **tRNAs** e **aminoácidos** pelas tRNA sintetases.

- I. Existem 20 aminoácidos.
- II. Existem 20 aminoacil tRNA sintetases.
- III. Cada sintetase é responsável por UM aminoácido.
- IV. Cada sintetase precisa reconhecer os tRNAs corretos

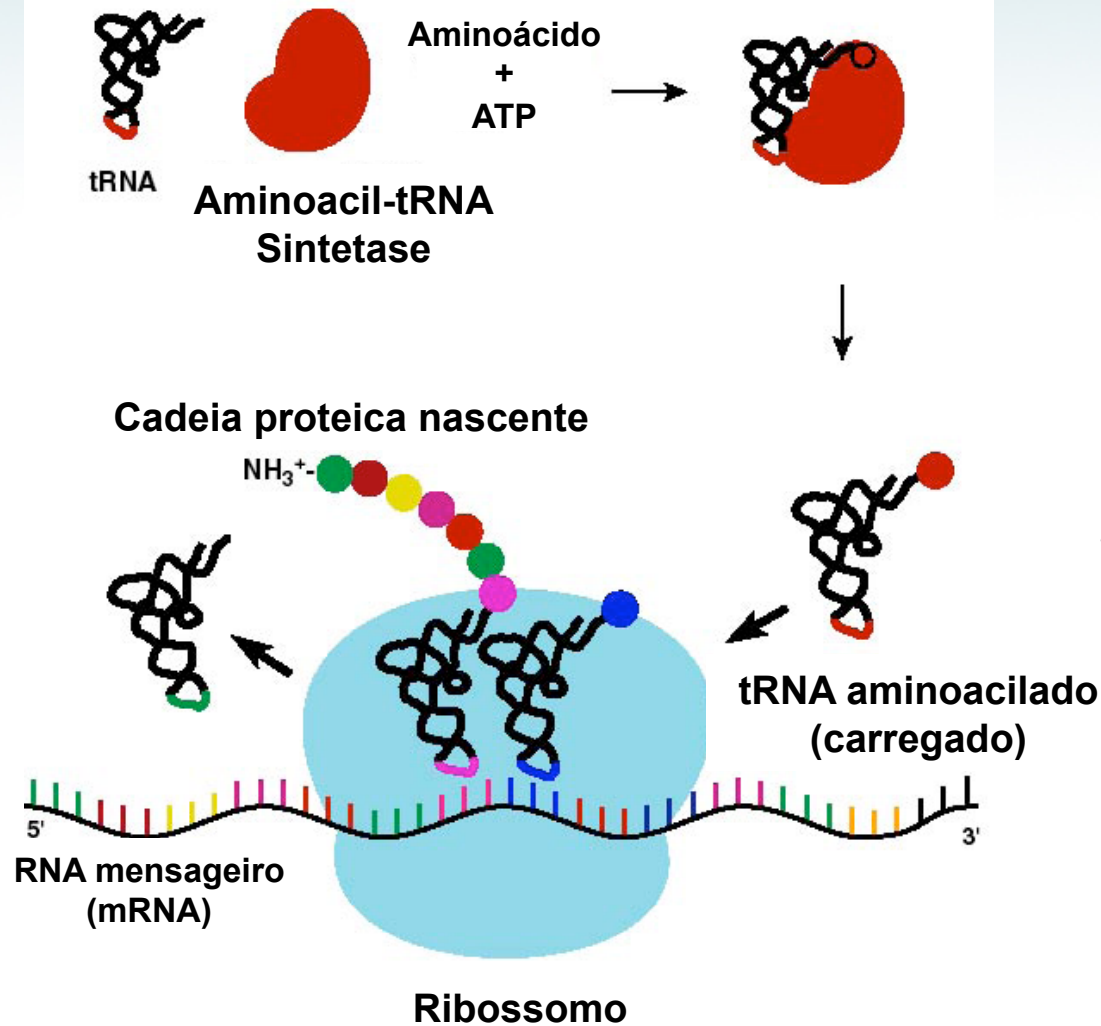
A taxa de erro é da ordem de 1 em 1000

Aminoacil tRNA sintetases e tRNAs estão associados com várias classes de doenças



Park S G et al. PNAS 2008;105:11043-11049

A Tradução do código Genético

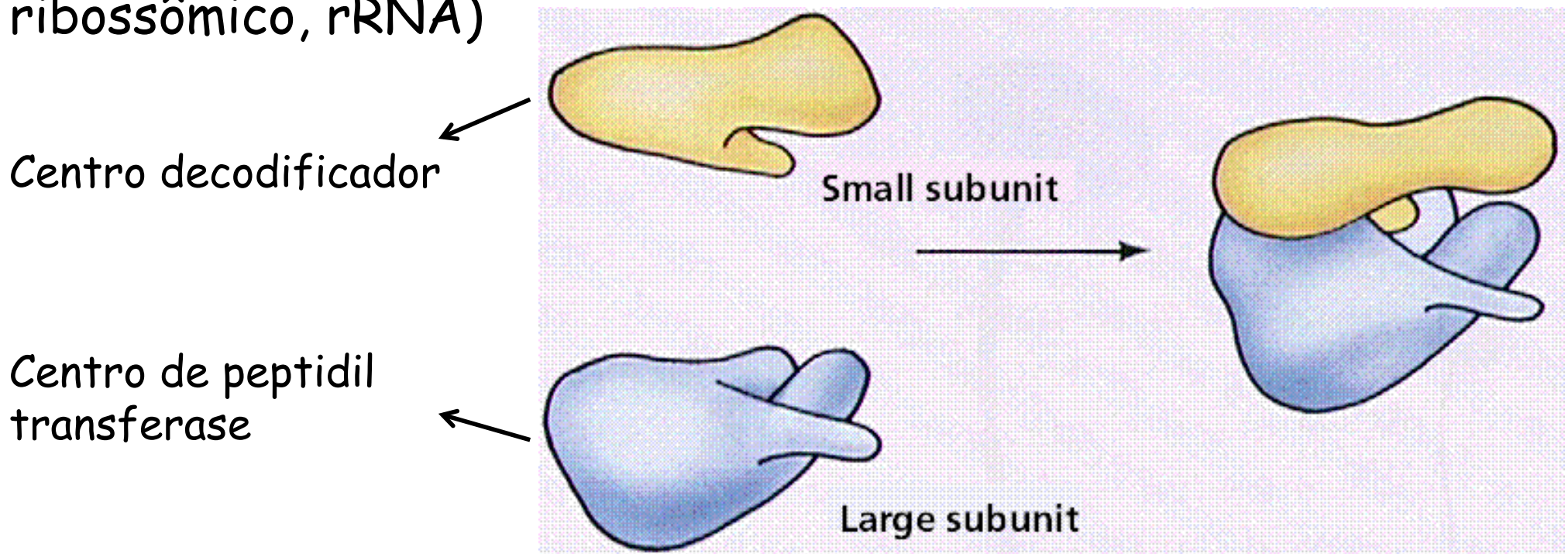


Três idéias principais:

1. Código Genético
2. tRNAs e “carregamento”
3. O ribossomo

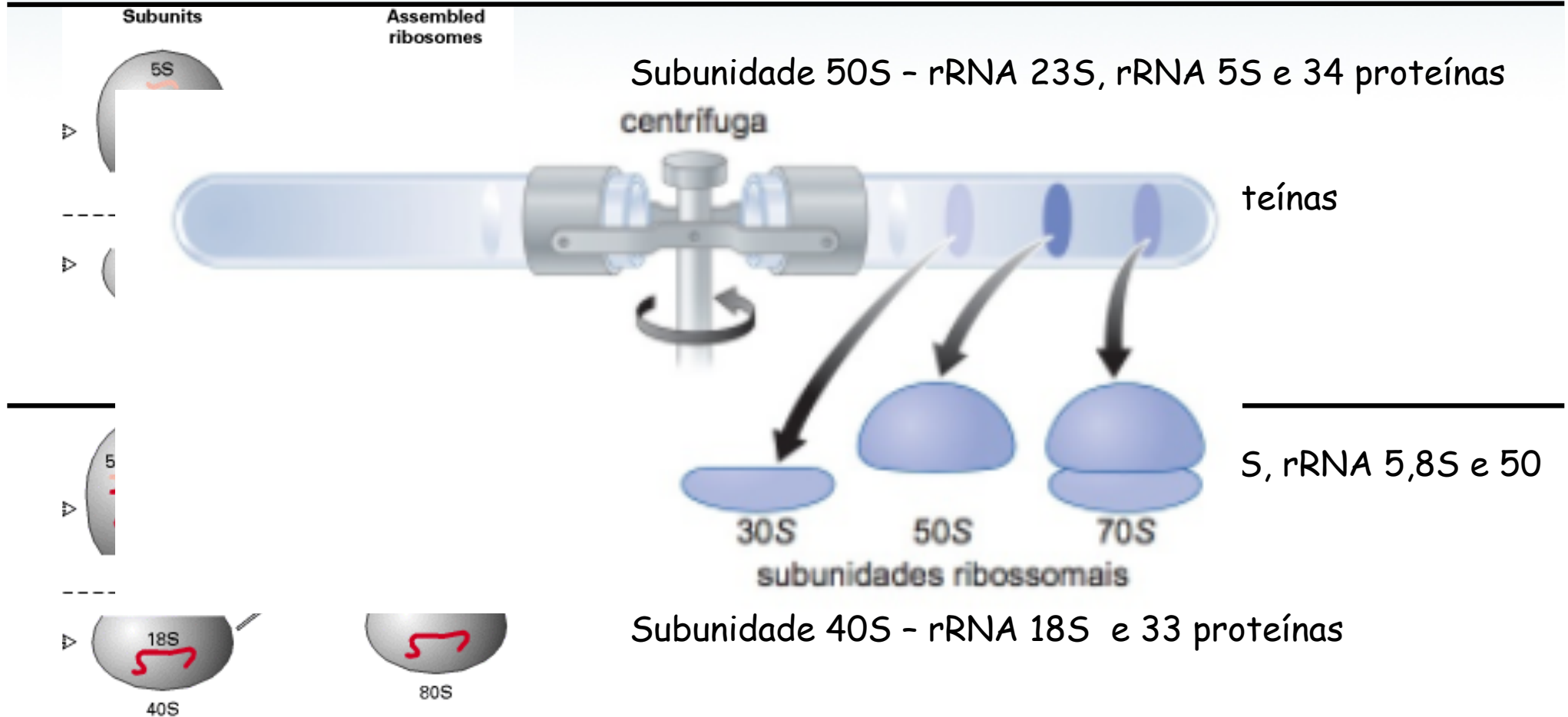
Os Ribossomos

- Nanomáquina evolutivamente conservada
- Composto por duas subunidades (grande e pequena)
- Composto por proteínas (35%) e RNA (65%) (RNA ribossômico, rRNA)

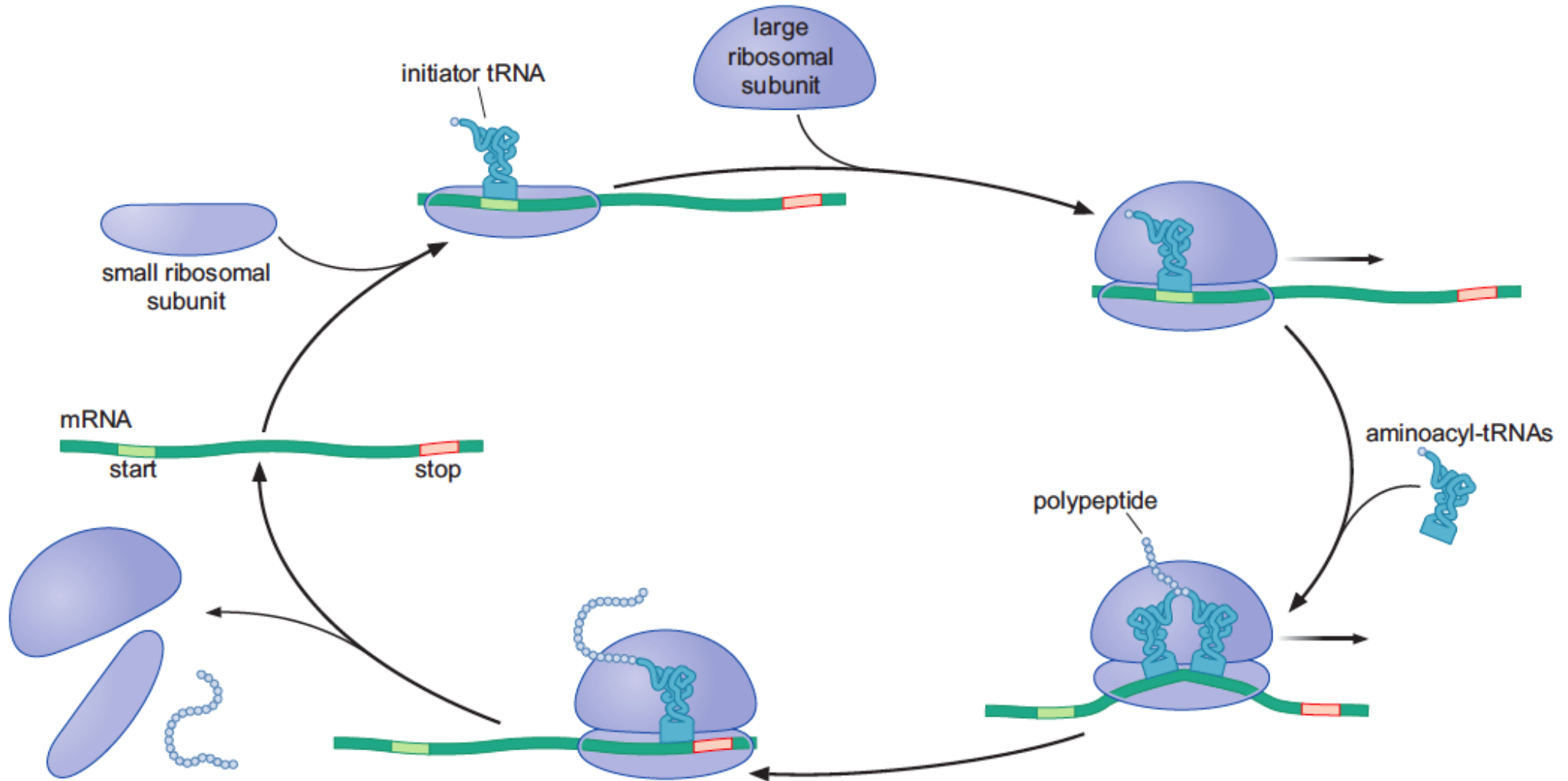


Ribossomo = rRNA + proteínas

PROCARIOTOS

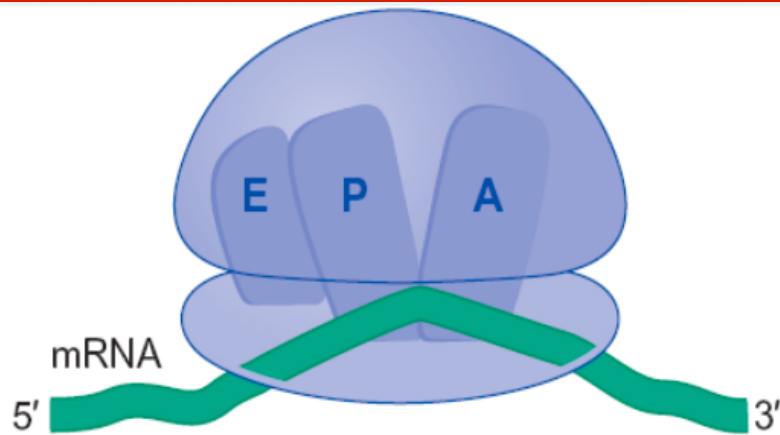


O ciclo ribossomal: visão geral



A tradução começa com a associação das subunidades pequena e grande no mRNA e termina com a dissociação do ribossomo nas suas

O Ribossomo tem 3 sítios de ligação a tRNAs



Os sítio "P" e "A" cobrem dois códon vizinhos

Na tradução, o sítio "A" - de aminoacil - é ocupado pelo **aminoacil-tRNA**

O sítio "P" - de peptidil - é ocupado pelo **peptidil-tRNA**, ligado à cadeia peptídica que está sendo sintetizada

Exceção

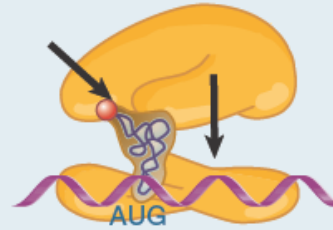
Na etapa de iniciação o **tRNA iniciador** (um aminoacil-tRNA especial) liga-se **diretamente ao sítio "P"**.

O Sítio "E" - de *exit* - é ocupado pelo **tRNA deacilado**

ETAPAS DA SÍNTESE PROTEICA

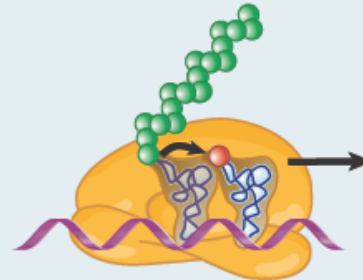
1. Iniciação

Initiation 30S subunit on mRNA binding site is joined by 50S subunit and aminoacyl-tRNA binds



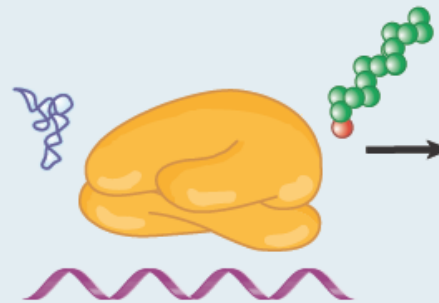
2. Elongação

Elongation Ribosome moves along mRNA, extending protein by transfer from peptidyl-tRNA to aminoacyl-tRNA



3. Terminação

Termination Polypeptide chain is released from tRNA, and ribosome dissociates from mRNA



INICIAÇÃO: Códon de iniciação e tRNA iniciador

Todas as proteínas têm sua síntese iniciada com o aminoácido Metionina que tem como **códon iniciador no mRNA - AUG**

Na fita codificadora do DNA este códon é ATG

Existem dois tRNAs para metionina: um tRNA especial usado na iniciação (tRNA_i) e o tRNA normal para metionina (tRNA_m) usado na elongação.

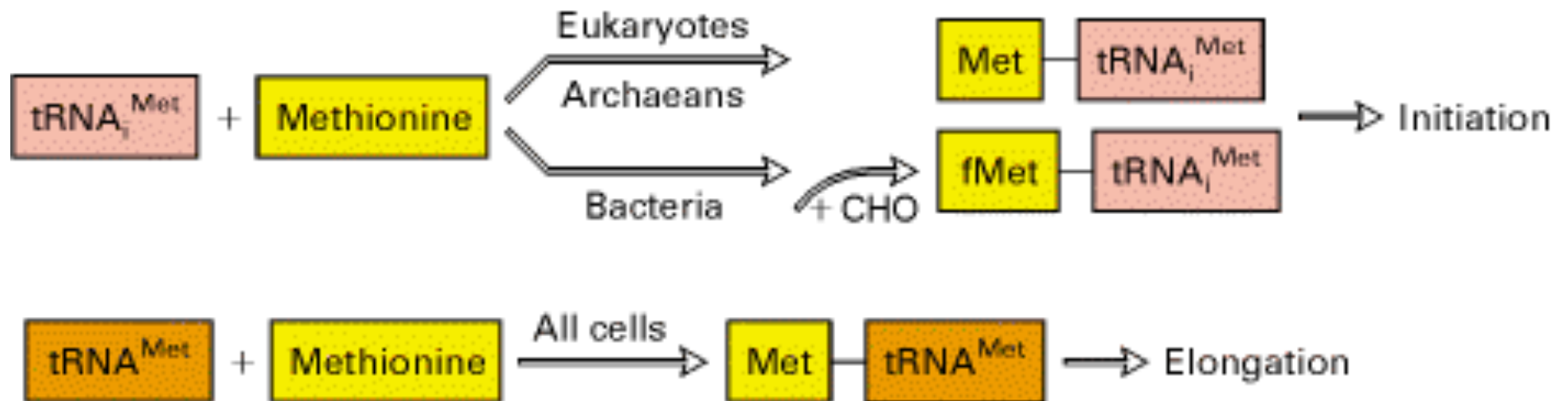
A Metionil-tRNA sintetase liga Metionina aos dois tRNAs.

Met-tRNA_i reconhece o **códon AUG** de iniciação

Met-tRNA_m reconhece **códons AUG** internos no mRNA

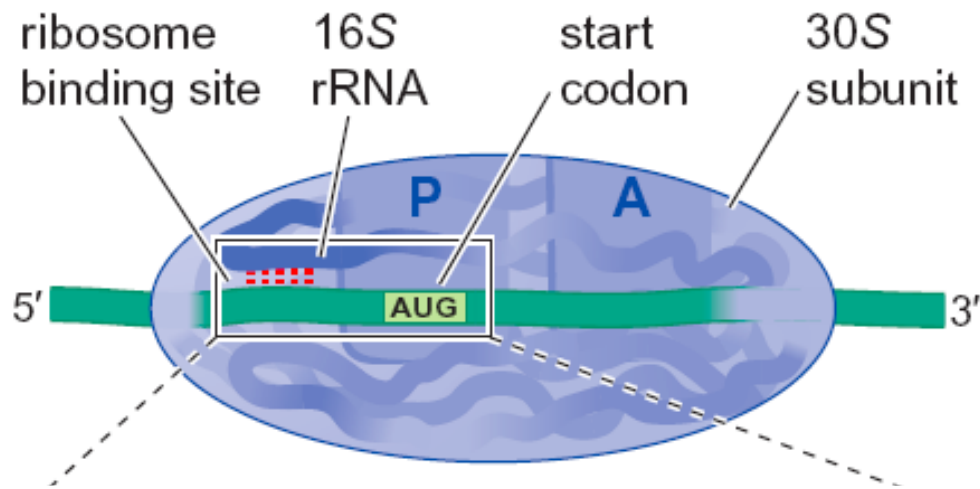
tRNA iniciadores também são encontrados em eucariotos

...mas em eucariotos a Metionina não é formilada

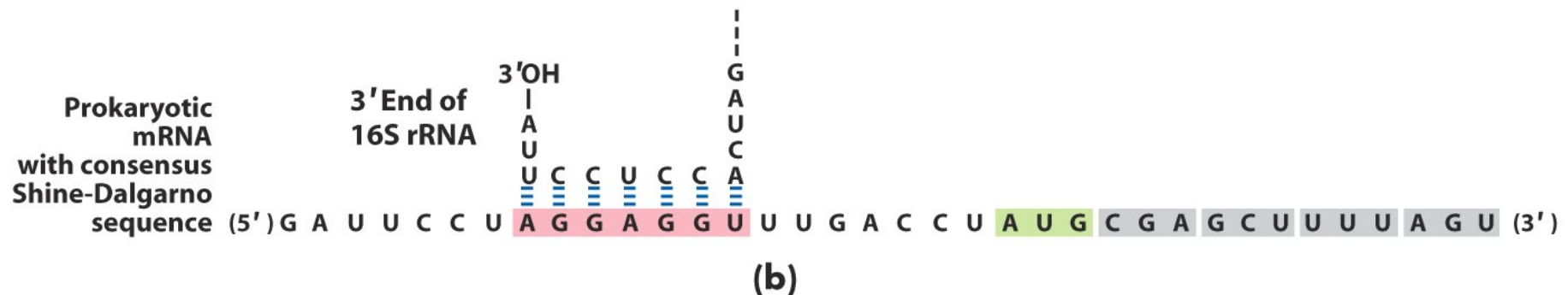
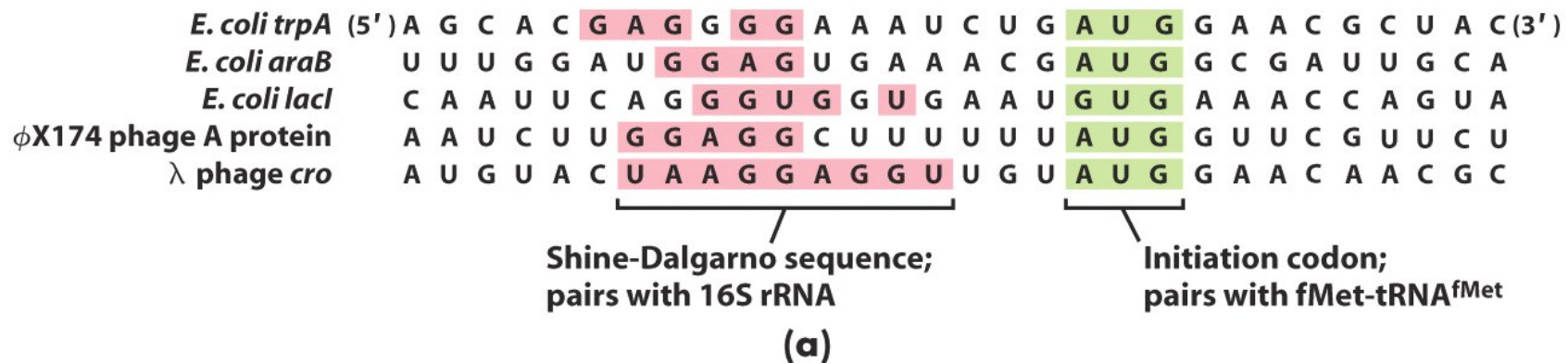


Iniciação da Tradução em bactérias-
como o ribossomo reconhece o códon
de iniciação?

Iniciação da Tradução em bactérias - pareamento de bases entre o RBS e o RNA 16S da subunidade pequena

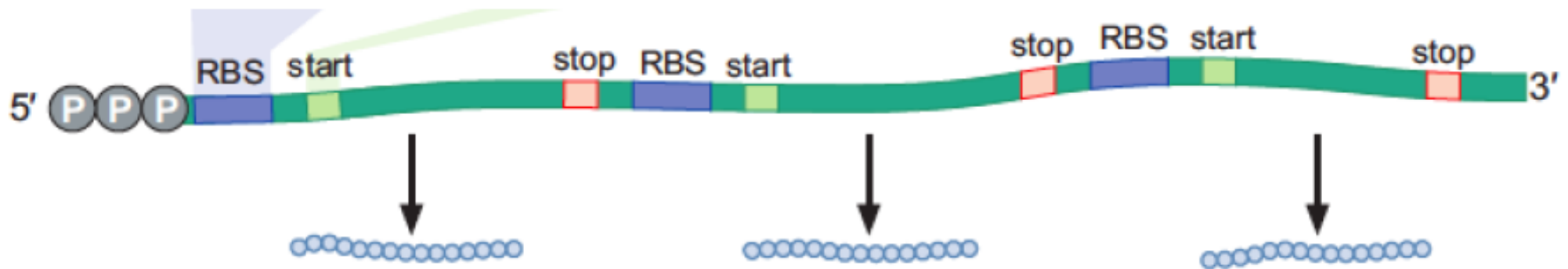


Como o codon de iniciação é alinhado no sítio P?



Promovido pelo pareamento de seqüências do mRNA (SD) e do rRNA 16S
Quanto melhor o pareamento, mais eficiente a tradução.

O reconhecimento do codon de início em bactérias explica a existência de RNAs policistrônicos



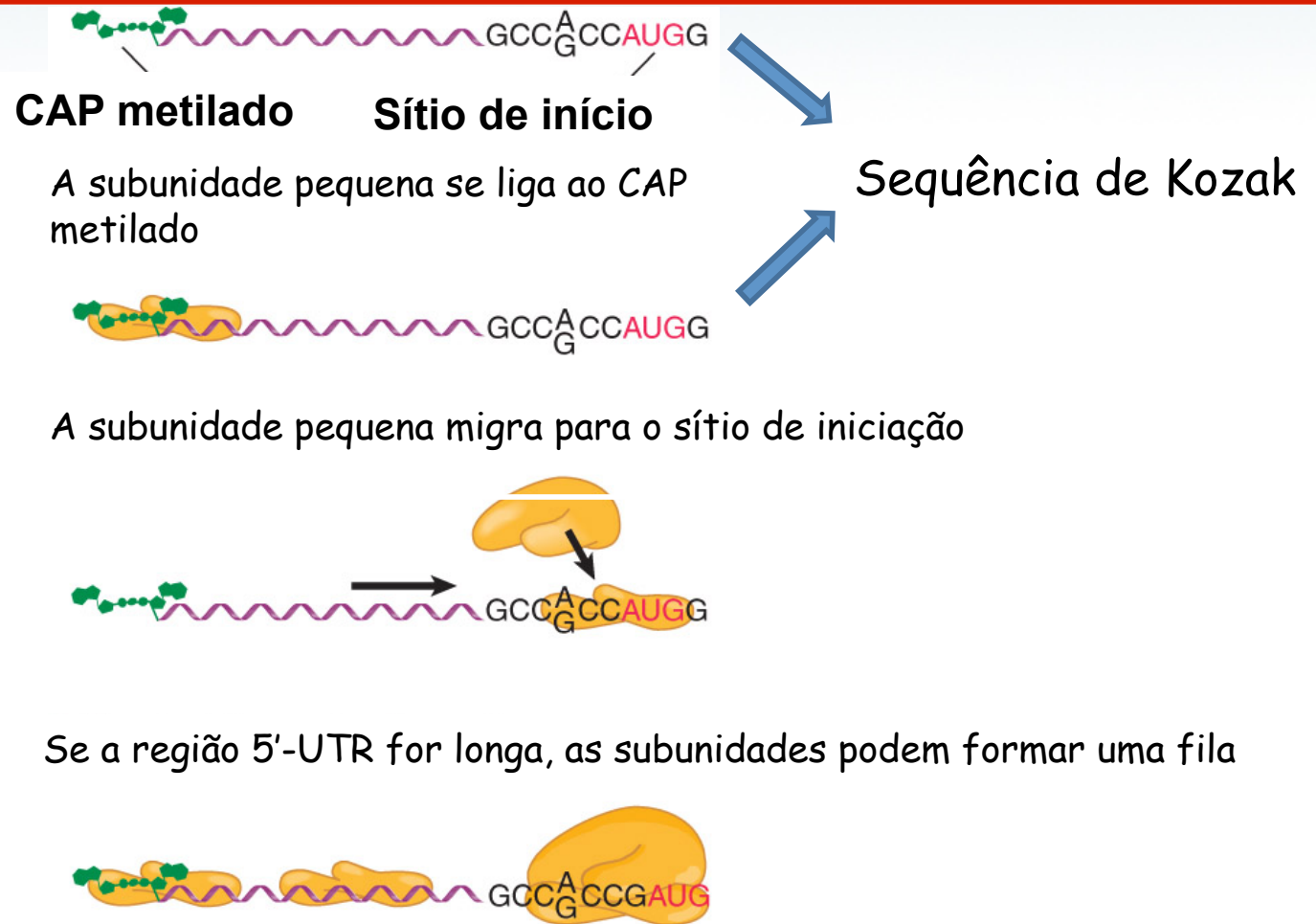
sítio de ligação ao ribossomo (RBS), localizado de 3-9 nts 5' do códon de iniciação recruta o ribossomo.

Um tRNA iniciador (tRNA_i) especial introduz **N-formil-metionina** no códon de início da tradução.

Iniciação da Tradução em eucariotos - Regras diferentes

A extremidade 5' **CAP** sinaliza o início da tradução, e o ribossomo percorre o mRNA até encontrar o **AUG** iniciador.

Em eucariotos, o tRNA iniciador incorpora metionina no códon de início (e não fMet).



O mRNA tem duas características reconhecidas pelos ribossomos

Iniciação da Tradução em eucariotos - Regras diferentes

O tRNA_i se associa à subunidade pequena antes do recrutamento pelo CAP

O tRNA_i participa do reconhecimento do codon de início

CAP metilado **Sítio de início**
GCC^A_GCC^{AUGG}

A subunidade pequena se liga ao CAP metilado

A subunidade pequena migra para o sítio de iniciação

A subunidade pequena migra para o sítio de iniciação

Se a região 5'-UTR for longa, as subunidades podem formar uma fila

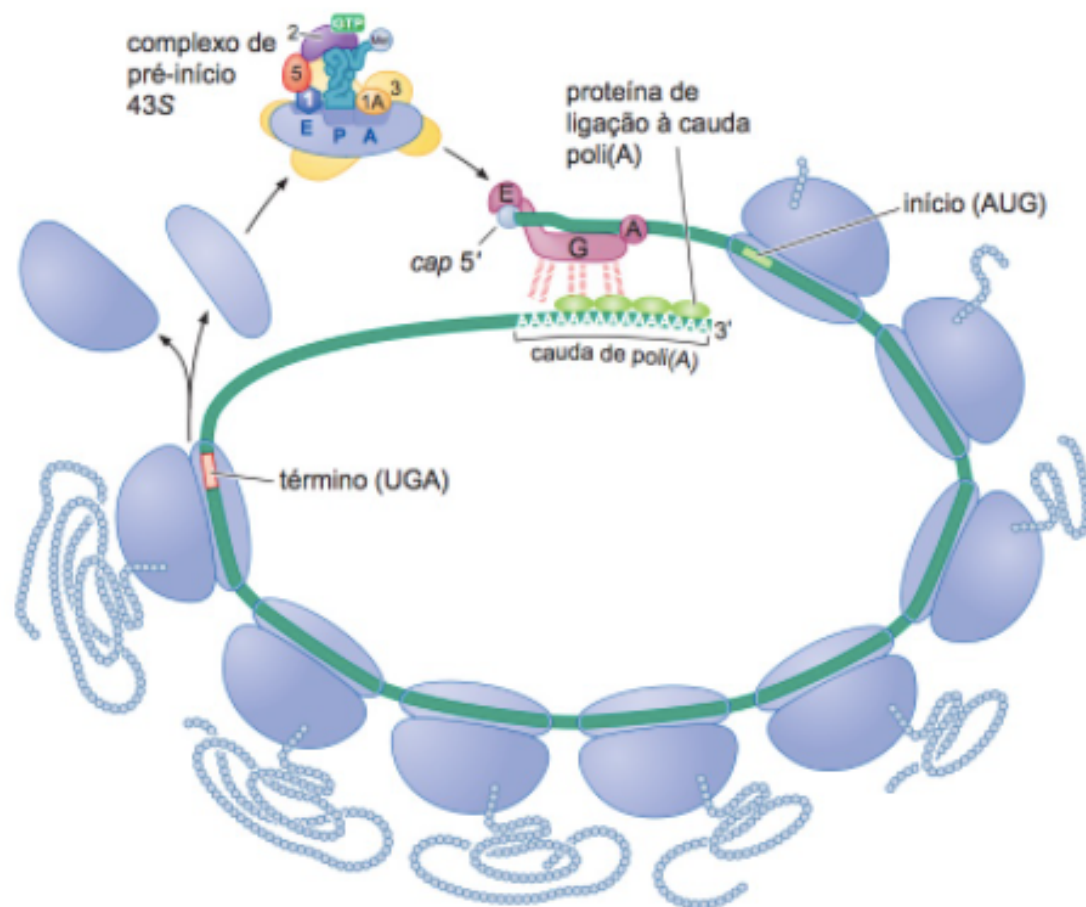
Se a região 5'-UTR for longa, as subunidades podem formar uma fila

Sequência de Kozak

Interage com o tRNA_i, não com o rRNA 18S

O mRNA tem duas características reconhecidas pelas ribossomos

Iniciação da Tradução em eucariotos - Papel da cauda Poli A



O fator de iniciação eIF4-G se liga à extremidade 5' e 3' do mRNA

Aumenta a eficiência de recrutamento do ribossomo

Facilita reiniciação

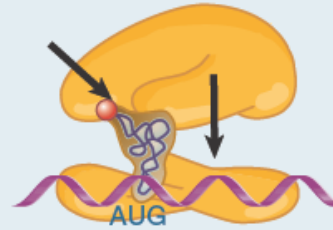
FIGURA 15-27 Modelo para a circularização do mRNA eucariótico. A circularização é mediada por interações entre eIF4G, proteína de ligação à cauda poli(A) e cauda poli(A).

O mRNA tem duas características reconhecidas pelos ribossomos

ETAPAS DA SÍNTESE PROTEICA

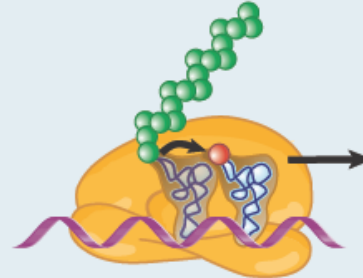
1. Iniciação

Initiation 30S subunit on mRNA binding site is joined by 50S subunit and aminoacyl-tRNA binds



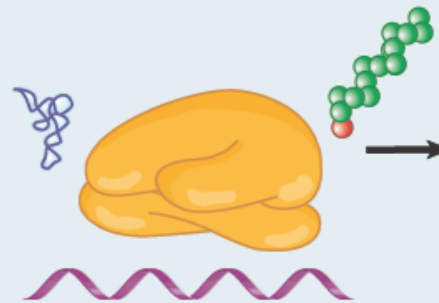
2. Elongação

Elongation Ribosome moves along mRNA, extending protein by transfer from peptidyl-tRNA to aminoacyl-tRNA



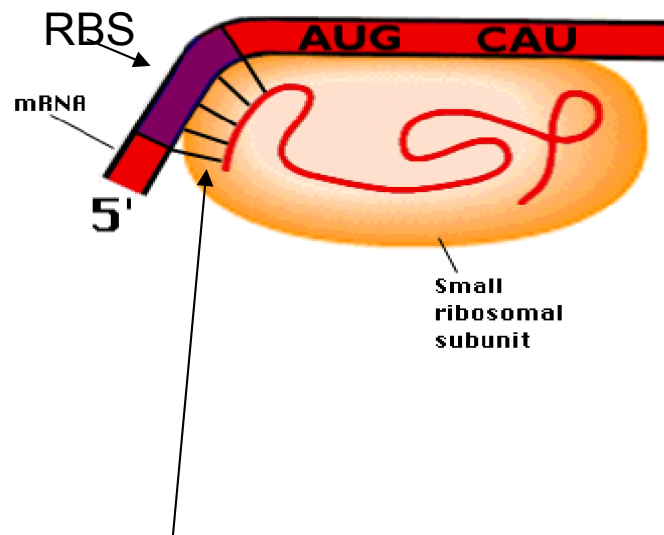
3. Terminação

Termination Polypeptide chain is released from tRNA, and ribosome dissociates from mRNA



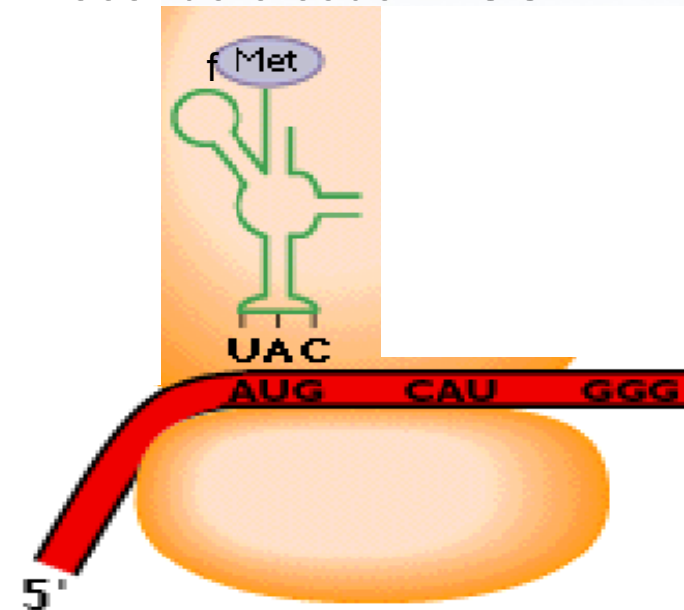
Etapas da iniciação (Procariotos)

mRNA liga-se à subunidade 30S



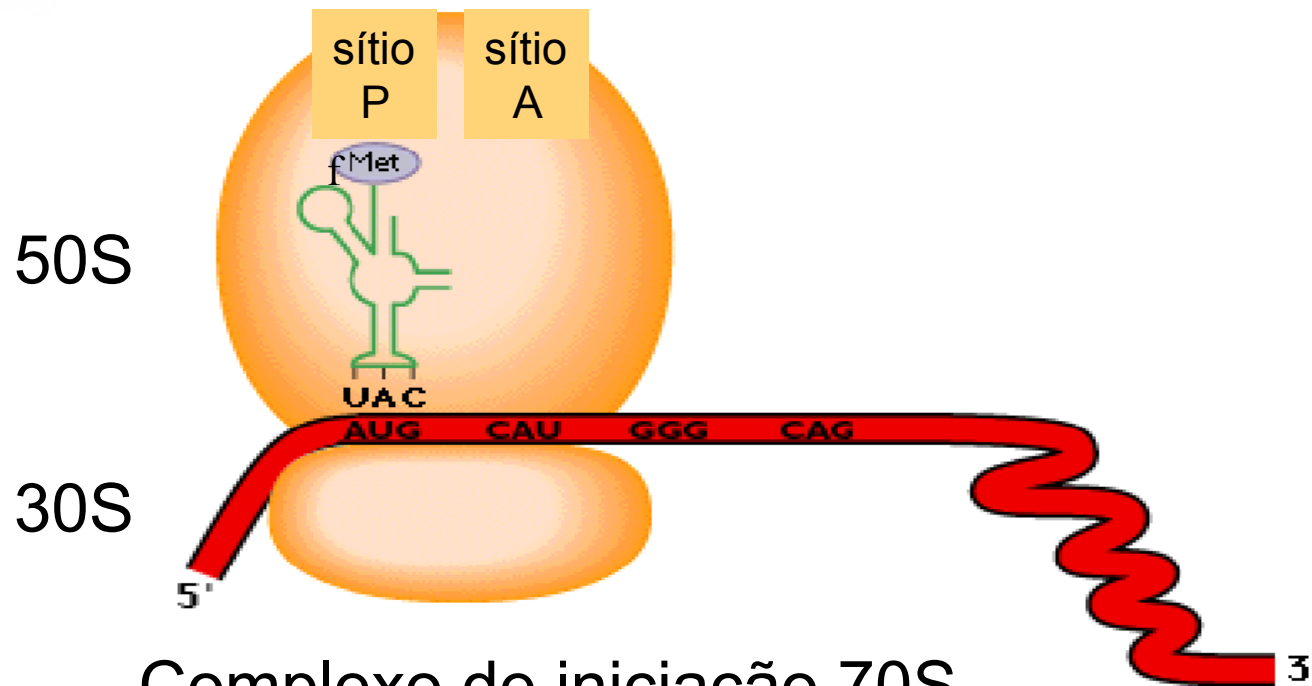
Ligação do mRNA com rRNA 16S

O fmet-tRNA liga-se ao complexo reconhecendo o códon AUG



Etapas da iniciação (Procariotos)

Subunidade 50S liga-se ao complexo. A síntese proteica ocorre dentro do ribossomo.



Complexo de iniciação 70S

Participam fatores de iniciação (IF) e **1 GTP**, que é hidrolisado a GDP + Pi (liberação de energia)

ELONGAÇÃO

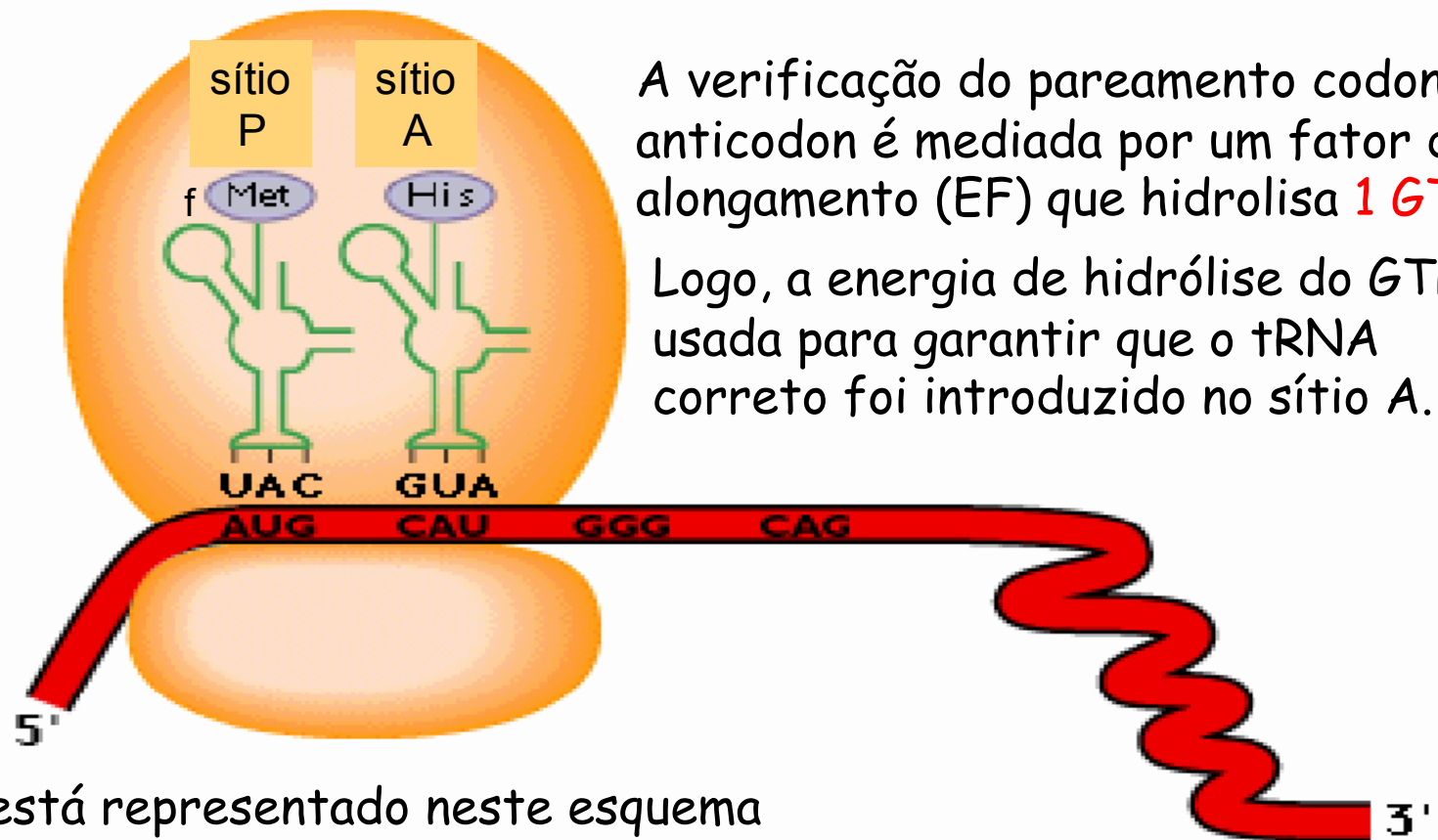
Pode ser dividida em 3 etapas que se repetem sucessivamente:

- 1) Entrada do aminoacil-tRNA correto no sítio A do ribossomo
- 2) Formação da ligação peptídica
- 3) Translocação do ribossomo para o codon seguinte no mRNA

ELONGAÇÃO - entrada do aminoacil-tRNA no sítio A

Entra o segundo aminoácido ligado a seu tRNA no sítio A

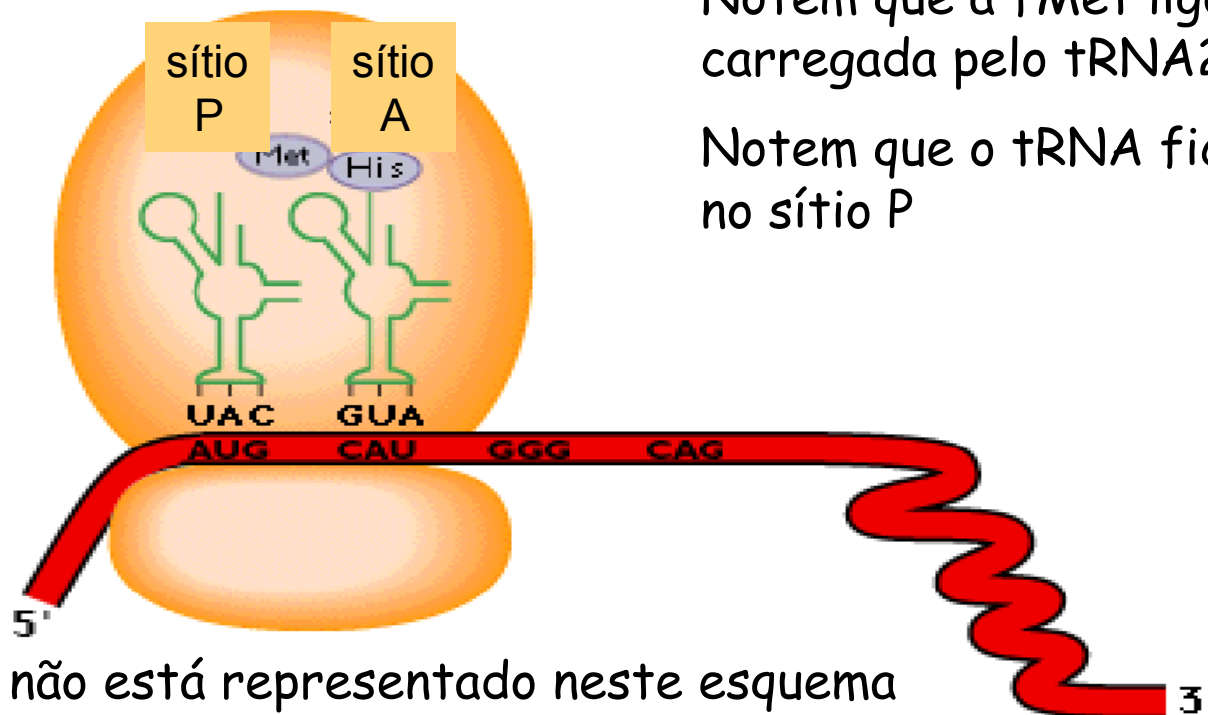
Vai permanecer no sítio A somente se o pareamento codon-anticodon for correto.



O sítio E não está representado neste esquema

ELONGAÇÃO - Formação da primeira ligação peptídica

Catalisada pela *Peptidil transferase*, que é um componente da subunidade 50S

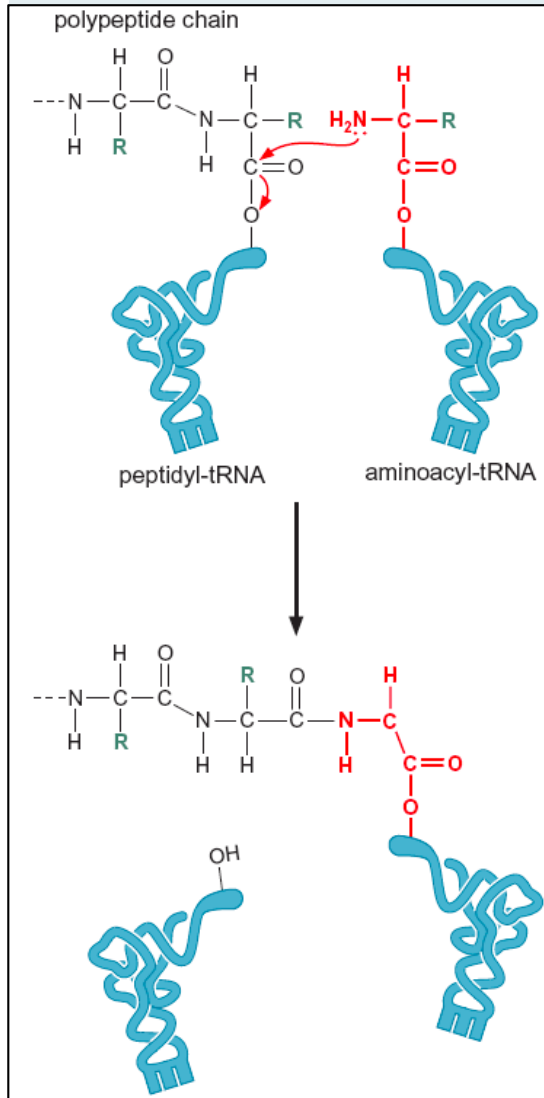


Notem que a fMet ligou-se à Histidina carregada pelo tRNA2.

Notem que o tRNA ficou descarregado no sítio P

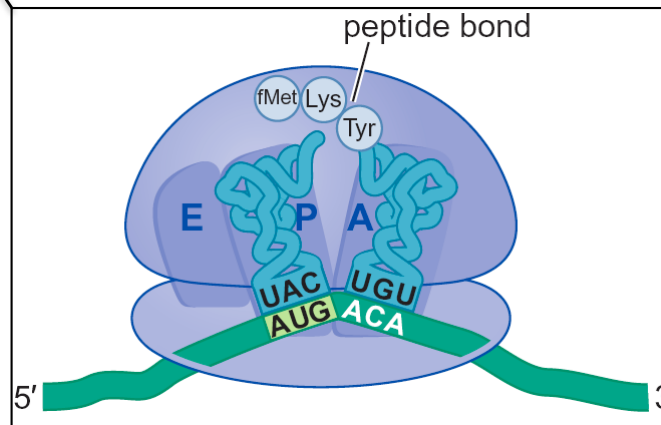
O sítio E não está representado neste esquema

FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO PEPTÍDICA



Notem que a cadeia proteica é sintetizada no sentido **amino-terminal (N)** para **carboxi-terminal (C)**

Formação da ligação peptídica pela “peptidil transferase”



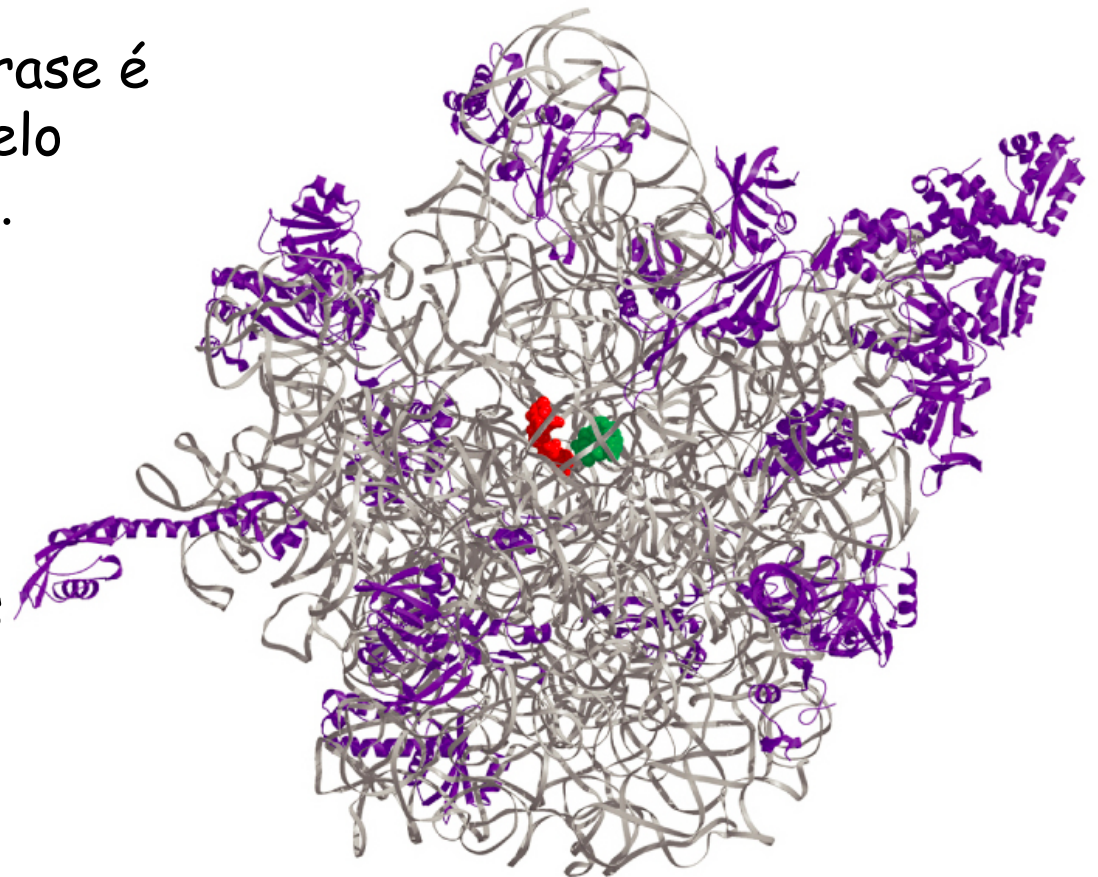
Guiada pela alta energia da ligação acil entre o aminoácido e o tRNA formado durante o carregamento.

FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO PEPTÍDICA

O Ribossomo é uma ribozima

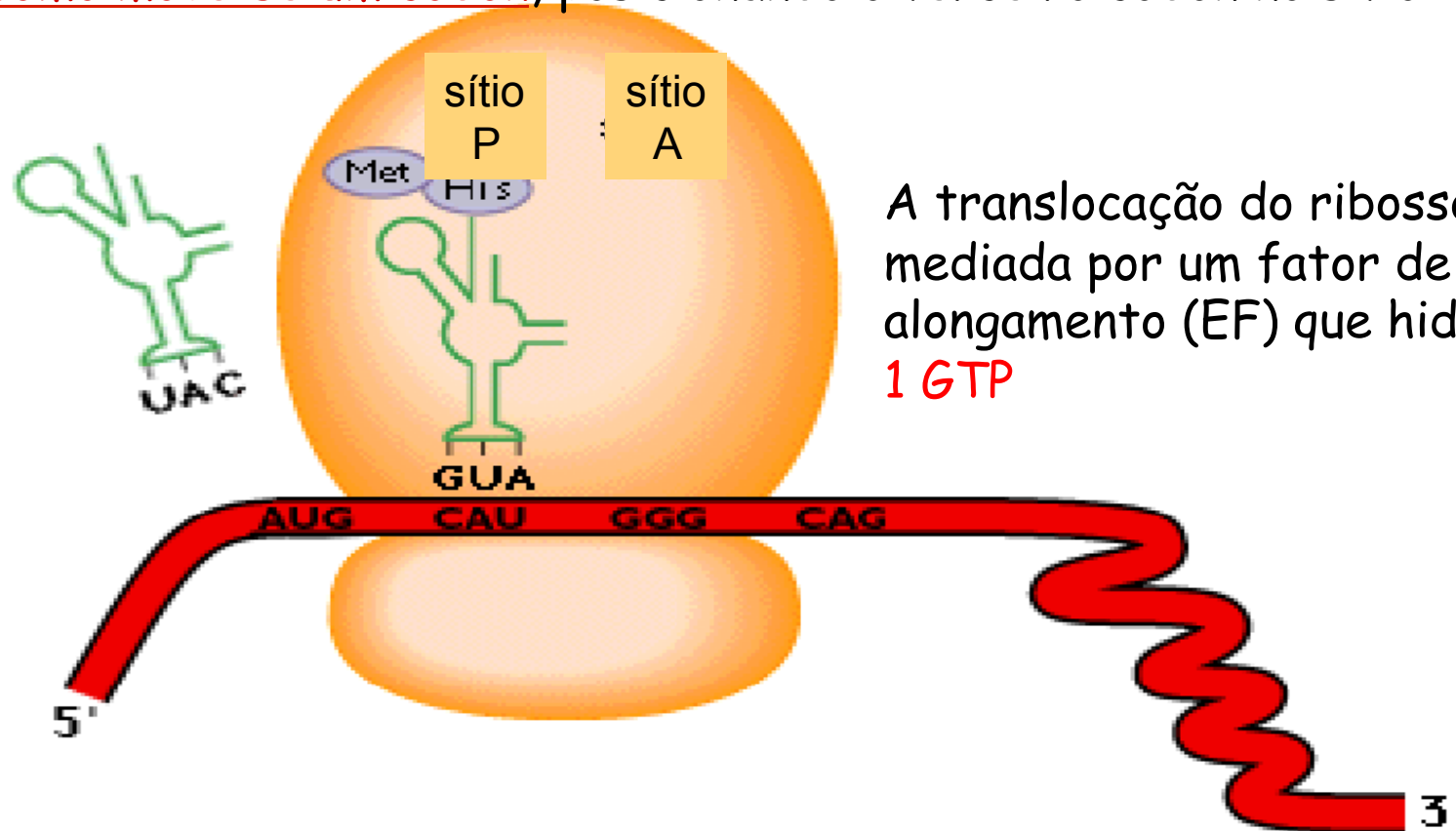
A atividade de peptidil transferase é desempenhada integralmente pelo rRNA 23S (28S em eucariotos).

- Não existem **proteínas** em proximidade ao sítio catalítico
- A ribozima aproxima as extremidades 3' dos tRNAs nos sítios **P** e **A** para catalisar a formação da ligação peptídica,



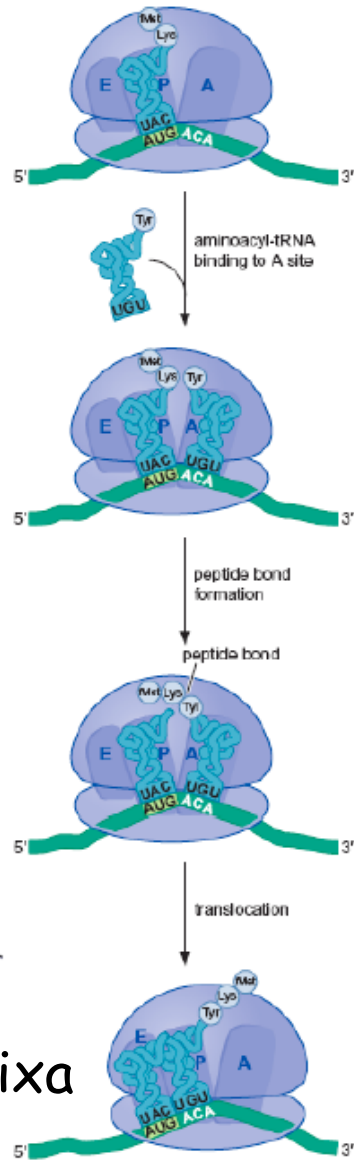
ELONGAÇÃO - Translocação do ribossomo

O tRNA livre move-se para o sítio E (não representado) e depois sai do complexo e o ribossomo move-se um códon, posicionando o terceiro códon no sítio A.



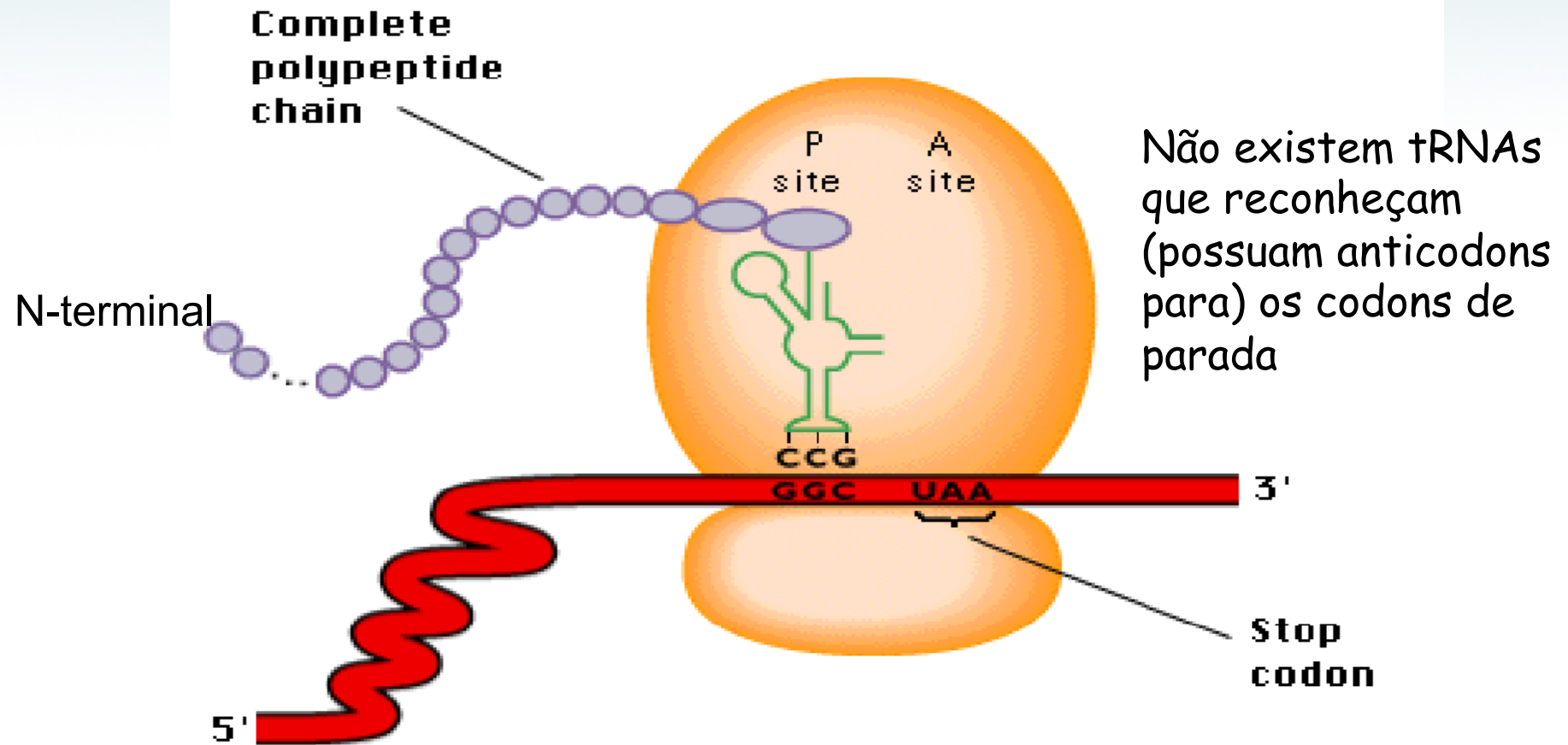
O sítio E não está representado neste esquema

O tRNA
descarregado deixa
o sítio E



O ciclo de
elongação se
repete!!

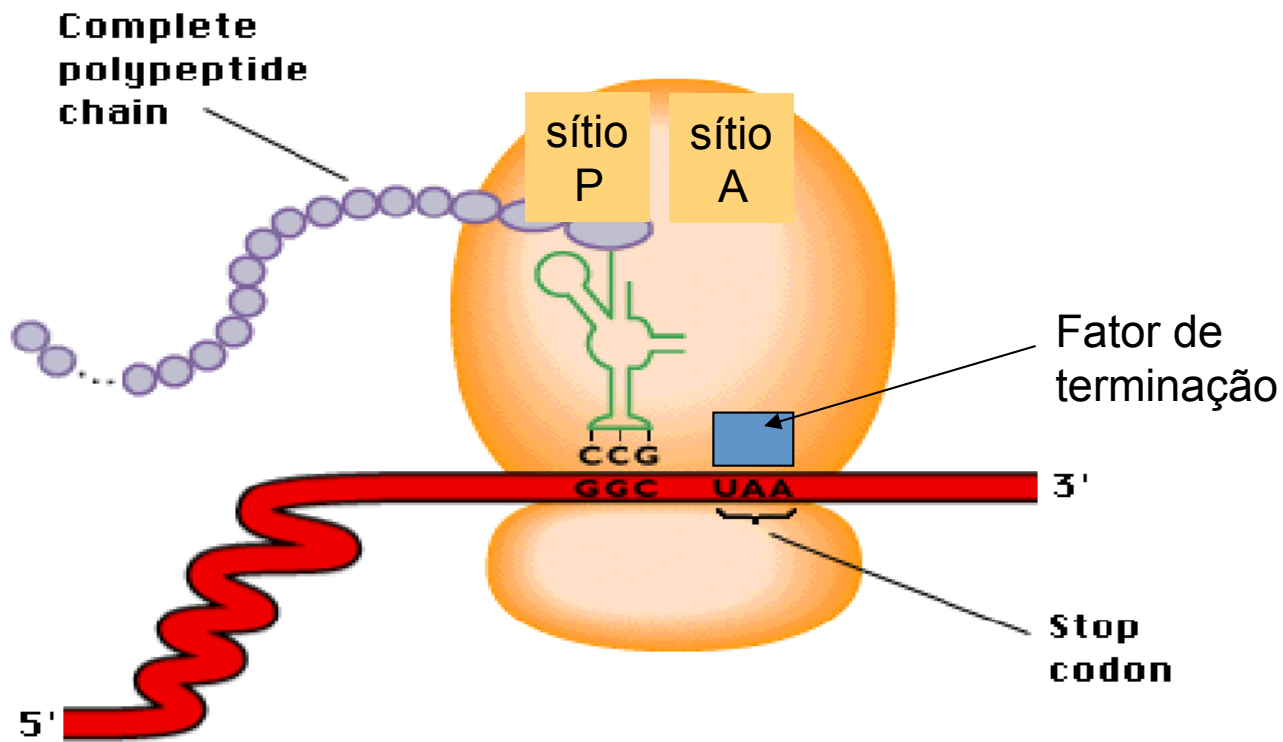
TERMINAÇÃO



O Processo de terminação é desencadeado quando o ribossomo é translocado para um codon de parada.

TERMINAÇÃO

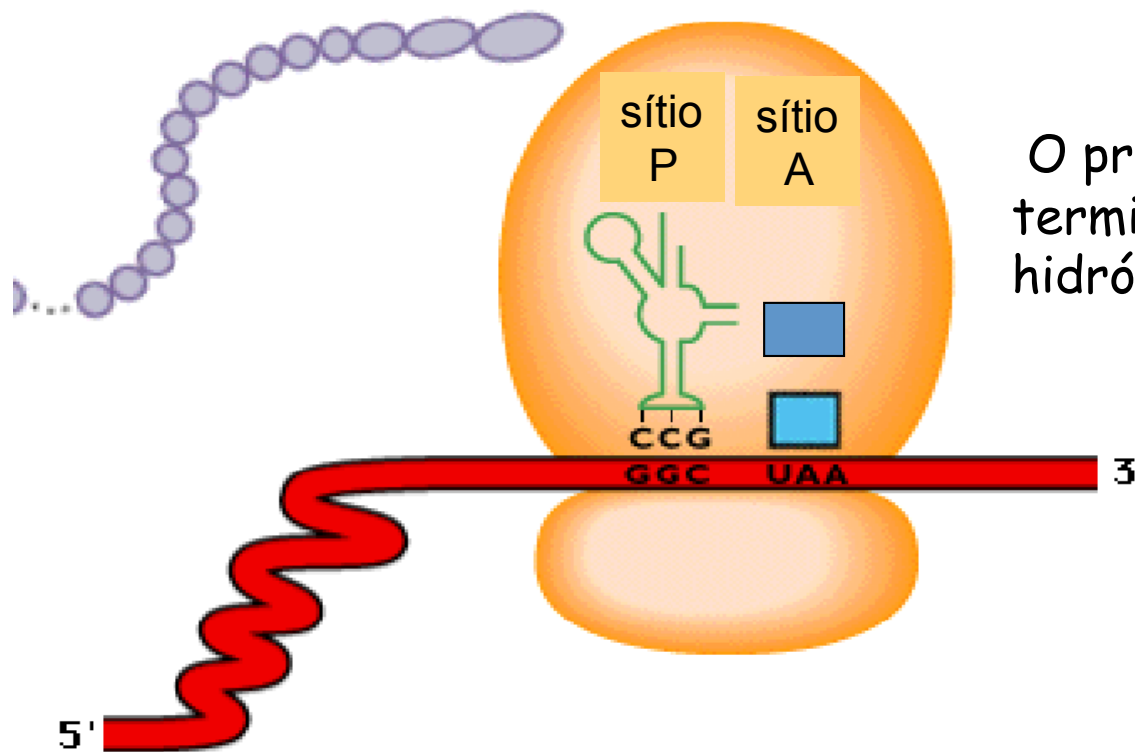
O surgimento de um códon de terminação - UAG, UGA ou UAA - determina a ligação de um "Fator de terminação", uma proteína.



TERMINAÇÃO

A ligação do fator de terminação no códon específico determina a quebra (hidrólise) da ligação entre o último AA e seu tRNA, fazendo com que a proteína recém-sintetizada se desligue do ribossomo

Em seguida o ribossomo se desliga do mRNA e as subunidades se separam



O processo de terminação envolve a hidrólise de **1 GTP**

Custo energético da síntese proteica

Iniciação

1 GTP por proteína

Elongação

1 GTP por aminoácido -1 (Verificação do pareamento codon-anticodon)

1 ATP por aminoácido (para formação da ligação peptídica/hidrólise final -
carregamento do tRNA)

1 GTP por aminoácido -1 (Translocação do ribossomo)

Terminação

1 GTP por proteína

Total de GTPs e ATPs

$2\text{GTP}(n) + 1\text{ATP}(n)$, onde n é o número de aas

Total de ligações de alta energia

$4(n)$, onde n é o número de aas

Antibióticos que atuam na síntese protéica

40% dos antibióticos existentes são inibidores da maquinaria de tradução

Exploram as diferenças estruturais e funcionais entre os ribossomos e fatores eucarióticos e bacterianos

Antibiótico	Células-alvo	Efeito
Estreptomicina	Procariótica	- Inibe a iniciação - Provoca erro na leitura do RNAm
Tetraciclina	Procariótica	- Inibe a ligação do aminoacil-RNAt ao sítio A do ribossoma
Cloranfenicol	Procariótica	- Inibe a actividade da peptidil transferase
Eritromicina	Procariótica	- Liga-se à subunidade 50S do ribossoma e inibe a translocação
Puromicina	Procariótica e Eucariótica	- Provoca a terminação prematura da cadeia, actuando como um análogo do aminoacil-RNAt
Cicloheximida	Eucariótica	- Inibe a actividade da peptidil transferase

Inibição da síntese proteica por toxinas

Toxinas proteicas que inibem a tradução em eucariotos:

Toxina da difteria: inativa o fator eEF2
(ADP-ribosila histidina)

Ricina : inativa a subunidade 60S (depurina uma adenosina do rRNA 28S)