

BIOSINTESIS DE PROTEINAS EN PROCARIOTES

Dr. Alberto Huberman

Departamento de Bioquímica

Instituto Nacional de la Nutrición

INTRODUCCION

El proceso de la biosíntesis de proteínas corresponde a la etapa de la traducción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), o sea, a la conversión de un mensaje codificado por ácidos ribonucleicos en una proteína formada por la polimerización ordenada de los 20 diferentes aminoácidos que entran en su composición.

El ARNm porta la información genética contenida en el ácido desoxirribonucleico (ADN), funcionando de esta manera como un intermediario entre un gen y el producto final de dicho gen, que en la mayor parte de los casos es un polipéptido.

En la traducción intervienen, además del ARNm, otros dos ácidos ribonucleicos: el de transferencia (ARNt) y los ribosómicos (ARNr). Estos últimos se encuentran incorporados en los orgánulos celulares llamados ribosomas, que constituyen el sustrato físico sobre el cual se realiza la biosíntesis de proteínas. Por otro lado, también intervienen en el proceso de biosíntesis las enzimas activadoras o aminoacil-ARNt-sintetasas, los 20 aminoácidos, las moléculas ricas en energía ATP y GTP, iones monovalentes y divalentes como K^+ y Mg^{2+} , y una serie de proteínas llamadas factores de iniciación, de alargamiento y de terminación.

Para que tenga lugar la biosíntesis de proteínas es necesario que los aminoácidos puedan reconocer a los codones del ARNm. Como esto no puede hacerse directamente, es necesaria la intervención de una molécula adaptadora, el ARNt, capaz de reconocer a un codón específico y también de portar en su extremo 3' un aminoácido activado. Para que se realice esta función de adaptación deben concurrir 3 condiciones: a) que existan por lo menos 20 moléculas adaptadoras diferentes (es decir, un número igual a los 20 aminoácidos que intervienen en la estructura primaria de las proteínas), b) la

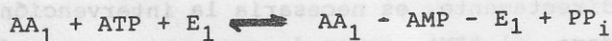
unión entre cada molécula adaptadora y el aminoácido correspondiente debe ser muy específica y esto se logra por medio de enzimas específicas, las aminoacil-ARNt-sintetasas, de las cuales deben existir por lo menos 20 especies diferentes, y c) el reconocimiento entre la molécula adaptadora y el codón del ARNm debe ser también muy específico. Cumplidos estos requisitos, puede esperarse que la colocación de los aminoácidos en la estructura primaria de un polipéptido dado, corresponda a las instrucciones contenidas en el gen (ADN) y en el ARNm correspondiente.

Como la biosíntesis de proteínas empezó a estudiarse en procariotes, el proceso es mucho mejor conocido en estos organismos que en eucariotes, por lo que en esta revisión nos limitaremos a los datos conocidos en los procariotes, y más específicamente, en *Escherichia coli*, ya que casi todos los estudios han sido hechos con este organismo y los datos obtenidos son los menos sujetos a controversia.

I. LAS AMINOACIL-ARNt-SINTETASAS Y LA ACTIVACION DE LOS AMINOACIDOS.

Las aminoacil-ARNt-sintetasas son las enzimas encargadas de activar el grupo carboxilo de los aminoácidos para después esterificarlos con los ARNt correspondientes. Por lo tanto, cada aminoacil-ARNt-sintetasa cataliza 2 reacciones experimentalmente distinguibles entre sí.

La primera reacción consiste en un ataque nucleofílico a la unión anhídrido entre los fosfatos alfa y beta del ATP, con la formación de un aminoacil-AMP y la liberación de pirofosfato inorgánico:



Esta reacción tiene las siguientes características: a) el producto aminoacil-AMP (adenilato de aminoácido) forma un complejo con la enzima que es estable; b) la reacción tiene lugar en presencia de Mg^{2+} , habiendo una relación Mg^{2+}/ATP óptima para cada aminoácido (1); c) la reacción es reversible. (Fig. 1)

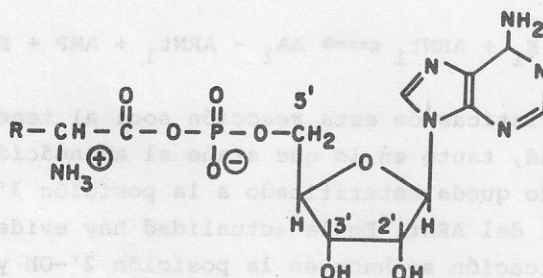


Fig. 1. Aminoacil-adenilato (R = cadena lateral del aminoácido).

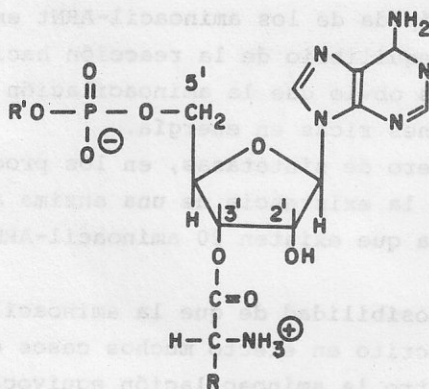
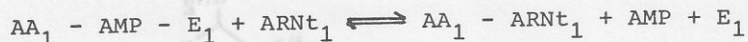


Fig. 2. Estructura del extremo 3' del aminoacil-ARNt (R = cadena lateral del aminoácido; R' = cadena del ARNt).

La segunda reacción catalizada por la aminoacil-ARNt-sintetasa es la transferencia del aminoácido, del adenilato al ARNt correspondiente:



Las características de esta reacción son: a) tener un alto grado de especificidad, tanto en lo que atañe al aminoácido como al ARNt; b) el aminoácido queda esterificado a la posición 3'-OH de la adenosina terminal del ARNt. En la actualidad hay evidencias (2) de que la esterificación se hace en la posición 2'-OH y que luego hay una migración interna hacia la posición 3'-OH; c) la energía libre de hidrólisis del aminoacil-ARNt es casi la misma que la del ATP (constante de equilibrio cercana a 1); d) como puede preverse, esta reacción se ve muy afectada por las variaciones del pH, de la fuerza iónica y de la concentración de Mg^{2+} (en este caso, probablemente como estabilizador del ARNt). (Fig. 2)

Como se ha visto, estas dos reacciones sucesivas catalizadas por la aminoacil-ARNt-sintetasa son esencialmente reversibles y sin embargo, esta reversibilidad no es observada in vivo. Esto se debe a dos razones: a) la presencia de pirofosfatasa en el sobrenadante impide que la primera parte de la reacción se invierta; b) la utilización rápida de los aminoacil-ARNt en la síntesis de proteína, lleva el equilibrio de la reacción hacia la derecha.

Por otro lado, es obvio que la aminoacilación de cada aminoácido consume 2 uniones ricas en energía.

En cuanto al número de sintetetas, en los procariotes sólo se ha podido demostrar la existencia de una enzima activadora por cada aminoácido, o sea que existen 20 aminoacil-ARNt-sintetasas en total (3).

En cuanto a la posibilidad de que la aminoacilación pudiera ser errónea, se han descrito en efecto muchos casos en los cuales se puede inducir in vitro la aminoacilación equivocada, pero parece ser que in vivo esto se puede evitar por cualquiera de los siguientes caminos: a) la velocidad de aminoacilación correcta es mucho mayor que la errónea; b) la constante de asociación de las sintetetas y de sus ARNt correspondientes son mucho mayores que cuando

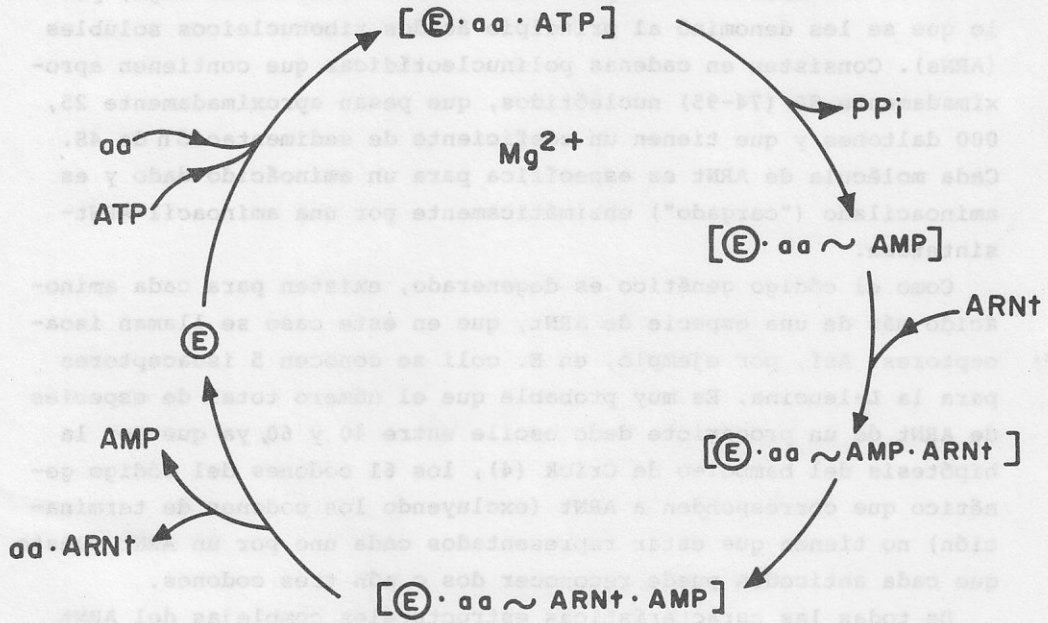


Fig. 3. Representación esquemática de la aminoacilación enzimática del ARNt.

no hay tal concordancia; c) las sintetasas catalizan la reacción inversa (hidrólisis) de un aminoácido esterificado a un ARNt incorrecto a mayor velocidad que en el caso del ARNt correctamente aminoacilado. (Fig. 3)

II. LOS ACIDOS RIBONUCLEICOS DE TRANSFERENCIA (ARNt).

Estas son moléculas de peso molecular relativamente bajo, por lo que se les denominó al principio ácidos ribonucleicos solubles (ARNs). Consisten en cadenas polinucleotídicas que contienen aproximadamente 80 (74-95) nucleótidos, que pesan aproximadamente 25,000 daltones y que tienen un coeficiente de sedimentación de 4S. Cada molécula de ARNt es específica para un aminoácido dado y es aminoacilado ("cargado") enzimáticamente por una aminoacil-ARNt-sintetasa.

Como el código genético es degenerado, existen para cada aminoácido más de una especie de ARNt, que en este caso se llaman isoaceptores. Así, por ejemplo, en *E. coli* se conocen 5 isoaceptores para la L-leucina. Es muy probable que el número total de especies de ARNt de un procariote dado oscile entre 40 y 60, ya que por la hipótesis del bamboleo de Crick (4), los 61 codones del código genético que corresponden a ARNt (excluyendo los codones de terminación) no tienen que estar representados cada uno por un ARNt, puesto que cada anticodón puede reconocer dos o aún tres codones.

De todas las características estructurales complejas del ARNt sólo nos interesan dos en este momento: a) el extremo 3' que acepta el aminoácido activado en una unión éster entre el carboxilo del aminoácido y el 3'-OH de la adenosina terminal, y b) existe aproximadamente a la mitad de la molécula una secuencia de 3 nucleótidos (anticodón) capaz de reconocer al codón correspondiente en el ARNm por apareamiento antiparalelo.

Debe quedar claro que la unión entre el aminoácido y el ARNt tiene el nivel energético necesario para reaccionar con un grupo amino de otro aminoácido (aminoacil-ARNt), de modo que la formación de una unión peptídica por condensación de dos aminoácidos no necesita de un aporte energético adicional al utilizado en su activación.

La función adaptadora del ARNt es demostrada en el hecho de que

cualquier aminoácido, una vez esterificado al ARNt, no participa para nada en la selección del codón en un ribosoma programado con ARNm (5).

III. EL ACIDO RIBONUCLEICO MENSAJERO (ARNm).

En la expresión génica, el ARNm tiene la función de llevar la información contenida en el ADN (en ciertos casos, en el ARN) a los ribosomas, donde servirá de matriz directa para la biosíntesis de un polipéptido. La imagen primitiva del ARNm, como una simple cadena de nucleótidos conteniendo los codones que van a dictar el orden de los aminoácidos en el polipéptido final, ha tenido que modificarse, puesto que en la actualidad sabemos que contiene además secuencias de nucleótidos que no se traducen y que contienen señales que los ribosomas, y quizás algunas proteínas, reconocen como sitios específicos de unión, que tiene elementos de estructura secundaria y terciaria y que muchos ARNm son modificados después de la transcripción.

Las características generales del ARNm de procariotes son: a) recambio rápido que obedece a una cinética exponencial, y una vida media de minutos a 37°; b) tienen pesos moleculares muy variables, según el gen al cual correspondan; c) es común que los mensajes correspondan a un operón, o sea que son policistrónicos. Ésta es la regla en los bacteriófagos y es conocida en *E. coli* (operón lac); d) todos los ARNm tienen secuencias no codificantes con sorprendentemente poca homología entre ellas; e) la degradación del ARNm ocurre independientemente de la edad del mensaje por mecanismos aún desconocidos. (Fig. 4)

IV. EL RIBOSOMA.

Es un orgánulo compuesto de ácido ribonucleico y proteína y con un coeficiente de sedimentación de 70S. En los procariotes, al igual que en todos los demás organismos conocidos, el ribosoma está constituido por 2 subunidades, una grande con un coeficiente de sedimentación de 50S y una pequeña con un coeficiente de sedimentación de 30S. (Fig. 5)

<u>ARNm</u>	<u>SECUENCIA CERCANA AL AUG</u>
R17, cubierta	--- ACC <u>GGG GUU</u> UGA AGC AUG ---
Q8, cubierta	--- UGG <u>GUC</u> AAU UUG AUC AUG ---
R17, replicasa	--- ACA <u>UGA GGA</u> UUA CCC AUG ---
Q8, replicasa	--- CUA <u>AGG AUG</u> AAA UGC AUG ---
Cistrón lac Z	--- ACA <u>CAG GAA</u> ACA GCU AUG ---
Cistrón gal E	--- CUA <u>AUG GAG</u> CGA AUU AUG ---
MS2, proteína A	--- UAG <u>GAG GUU</u> UGA CCU GUG ---

Fig. 4. Secuencias de nucleótidos cercanas al AUG iniciador de diversos ARNm. Todos contienen sectores ricos en purinas (subrayados), complementarios a la región 3' del ARN ribosómico 16S (---ACCUCUUA_{OH}).

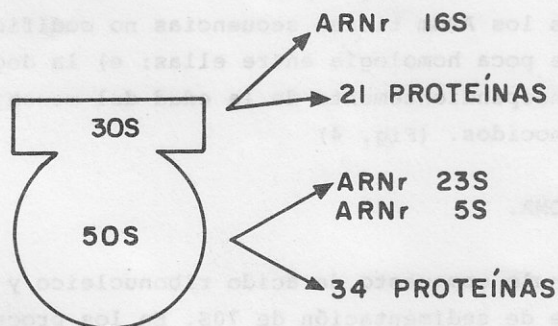


Fig. 5. Componentes de las subunidades del ribosoma de *E. coli*.

La subunidad 30S está formada por un ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) con un coeficiente de sedimentación de 16S y de 21 proteínas, mientras que la subunidad 50S está formada por dos ARNr con un coeficiente de sedimentación de 23S y 5S respectivamente, y 34 proteínas. Debido a que la proteína S20 de la subunidad pequeña y la proteína L26 de la subunidad grande son idénticas, el número total de proteínas del ribosoma 70S es de 54 (6). (Fig. 6)

Es importante notar que prácticamente todas estas proteínas están bien individualizadas y existe poca homología entre ellas, lo que significa que cada una tiene una función específica que cumplir en el ribosoma. Además, cada una de ellas se encuentra representada en el ribosoma por una sola copia, con la notable excepción de la proteína S20 y la L26 mencionadas arriba, y la proteína L7/L12, de la cual pueden existir 3 ó más copias por ribosoma.

V. EL PROCESO DE TRADUCCION (BIOSINTESIS DE PROTEINA).

Este proceso involucra 3 pasos básicos: a) iniciación; b) polimerización; y c) terminación. De estos, 2 son procesos bien individualizados, la iniciación y la terminación, mientras que el otro, la polimerización, es un proceso cíclico, repetitivo y no individualizado.

A. LA INICIACION.

Dado que el código genético carece de puntuación ("comas") que separe un codón de los inmediatamente anterior y posterior a él, sólo hay una posibilidad de asegurar que el marco de lectura del mensaje sea el correcto y esa es la iniciación correcta. Por esta razón podemos comprender el porqué de la complejidad de este paso.

La iniciación requiere de subunidades ribosómicas libres (30S y 50S), ARNm, GTP, de un ARNt iniciador y de tres factores proteínicos de iniciación.

a) EL ARNt INICIADOR

En *E. coli* existen 2 especies de metionil-ARNt. Las 2 son este-

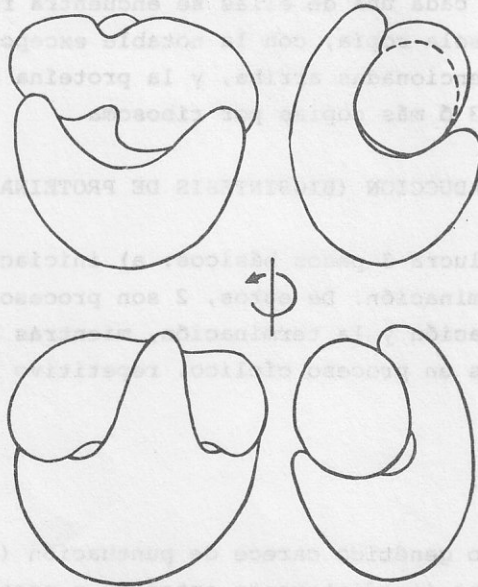


Fig. 6. El ribosoma 70S de *E. coli* visto al microscopio electrónico. Esquema compuesto del efecto de la rotación alrededor del eje vertical.

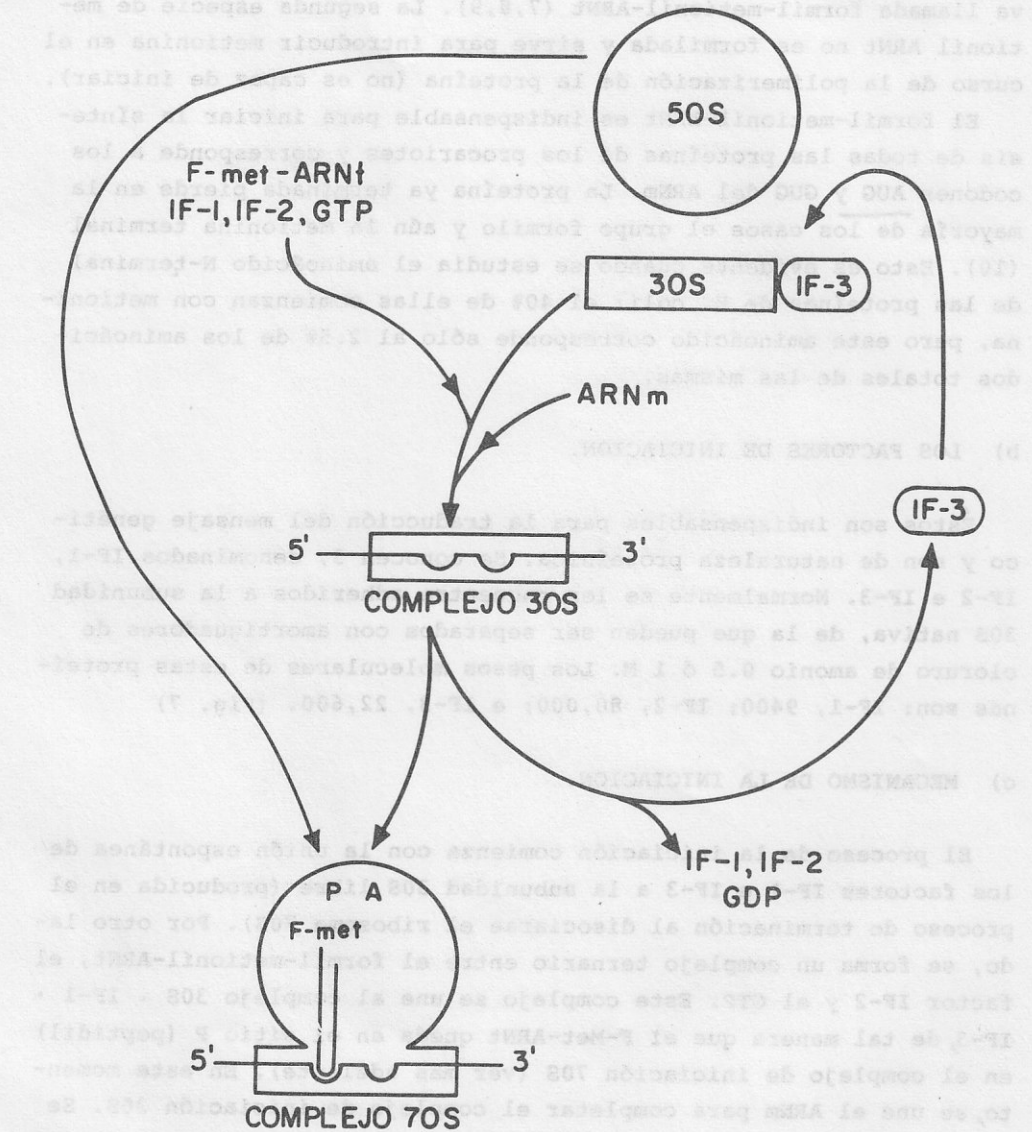


Fig. 7. Esquema del proceso de iniciación de la biosíntesis de proteína en *E. coli*.

rificadas por la misma metionil-ARNt-sintetasa, pero una de ellas es susceptible de ser formilada en el grupo amino de la metionina por la enzima metionil-ARNt-transformilasa, dando una especie nueva llamada formil-metionil-ARNt (7,8,9). La segunda especie de metionil ARNt no es formilada y sirve para introducir metionina en el curso de la polimerización de la proteína (no es capaz de iniciar).

El formil-metionil-ARNt es indispensable para iniciar la síntesis de todas las proteínas de los procariotes y corresponde a los codones AUG y GUG del ARNm. La proteína ya terminada pierde en la mayoría de los casos el grupo formilo y aún la metionina terminal (10). Esto es evidente cuando se estudia el aminoácido N-terminal de las proteínas de *E. coli*: el 40% de ellas comienzan con metionina, pero este aminoácido corresponde sólo al 2.5% de los aminoácidos totales de las mismas.

b) LOS FACTORES DE INICIACION.

Éstos son indispensables para la traducción del mensaje genético y son de naturaleza proteínica. Se conocen 3, denominados IF-1, IF-2 e IF-3. Normalmente se les encuentra adheridos a la subunidad 30S nativa, de la que pueden ser separados con amortiguadores de cloruro de amonio 0.5 ó 1 M. Los pesos moleculares de estas proteínas son: IF-1, 9400; IF-2, 80,000; e IF-3, 22,600. (Fig. 7)

c) MECANISMO DE LA INICIACION.

El proceso de la iniciación comienza con la unión espontánea de los factores IF-1 e IF-3 a la subunidad 30S libre (producida en el proceso de terminación al disociarse el ribosoma 70S). Por otro lado, se forma un complejo ternario entre el formil-metionil-ARNt, el factor IF-2 y el GTP. Este complejo se une al complejo 30S . IF-1 . IF-3, de tal manera que el F-Met-ARNt queda en el sitio P (peptidil) en el complejo de iniciación 70S (ver más adelante). En este momento, se une el ARNm para completar el complejo de iniciación 30S. Se sabe en la actualidad que el ARNm interacciona con varios de los componentes del complejo de iniciación 30S a saber: con el factor IF-3, con las proteínas ribosómicas S1, S7, S12 y S21, y con una región

del ARNr 16S cercana o correspondiente al extremo 3'. Esta región es rica en pirimidinas y es homóloga a una región rica en purinas que se encuentra del lado 5' del AUG iniciador. Esta interacción podría ser la clave de la discriminación entre un AUG iniciador y un AUG interno. El complejo de iniciación 30S se une entonces a una subunidad 50S para dar un complejo de iniciación 70S, con la liberación de los 3 factores de iniciación y la hidrólisis de un GTP (11, 12).

En resumen, los pasos de la iniciación son los siguientes:

- 1) $30S + IF-1 + IF-3 \longrightarrow (30S \cdot IF-1 \cdot IF-3)$
- 2) $F\text{-met-ARNt} + IF-2 + GTP \longrightarrow (F\text{-met-ARNt} \cdot IF-2 \cdot GTP)$
- 3) $\longrightarrow (30S \cdot IF-1 \cdot IF-3 \cdot F\text{-met-ARNt} \cdot IF-2 \cdot GTP)$
- 4) $+ ARNm \longrightarrow (30S \cdot IF-1 \cdot IF-3 \cdot F\text{-met-ARNt} \cdot IF-2 \cdot GTP \cdot ARNm)$
- 5) $+ 50S \longrightarrow (70S \cdot ARNm \cdot F\text{-met-ARNt}) + IF-1, IF-2, IF-3 + GDP + Pi$

d) LA POLIMERIZACION

La subunidad 50S del ribosoma tiene 2 sitios en los cuales se puede fijar el ARNt: el sitio P (peptidil) y el sitio A (aminoacil). Al terminar de formarse el complejo de iniciación 70S, el F-met-ARNt se encuentra en el sitio P. En este momento el ribosoma está listo para iniciar la síntesis de las uniones peptídicas entre aminoácido y aminoácido (polimerización). El proceso de polimerización de los aminoácidos para formar una cadena polipeptídica requiere de 3 factores proteínicos que se encuentran en el jugo celular y que son EF-G (72,000 a 84,000 de P.M.), EF-Tu (42,000 a 47,000 de P.M.) y EF-Ts (28,500 a 35,000 de P.M.). Los dos últimos son componentes del factor T, uno de los cuales, Tu, es termolábil, y el otro, Ts, es termoestable.

El proceso de la polimerización es cíclico e indiferenciado, y podemos dividirlo en los siguientes pasos:

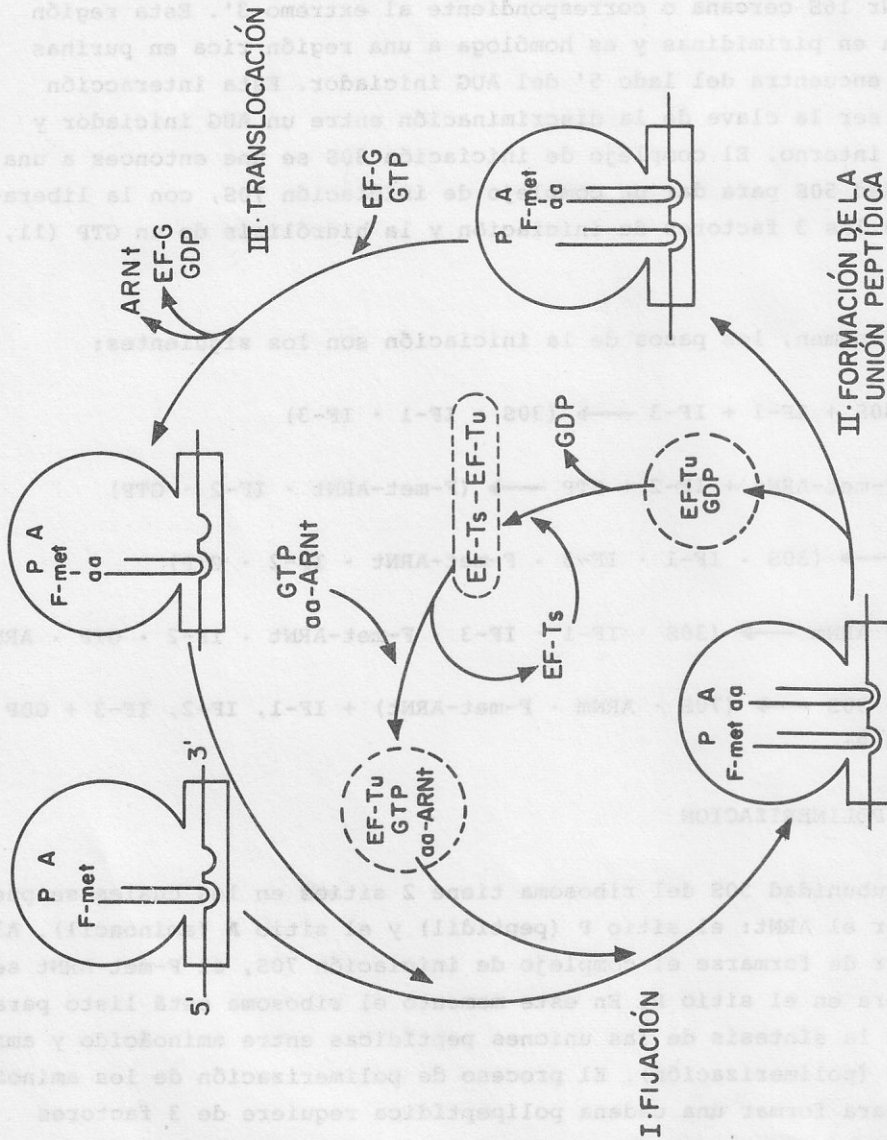


Fig. 8. Esquema del proceso de polimerización (o alargamiento) de la cadena polipeptídica.

i) FIJACION DEL AMINOACIL-ARNt.

El ARNt cargado con su correspondiente aminoácido (aminoacil-ARNt) forma un complejo ternario con el factor EF-Tu y GTP (obsérvese la analogía con el complejo ternario F-met-ARNt · IF-2 · GTP). Este complejo ternario aminoacil-ARNt · EF-Tu · GTP se fija al ribosoma en el sitio A (aminoacil) cuando el anticodón del ARNt corresponde al codón del ARNm que sigue al codón iniciador AUG.

Una vez fijado el complejo al sitio A, se hidroliza el GTP y se desprende el complejo binario EF-Tu · GDP y queda el aminoacil-ARNt en el ribosoma. (Fig. 8)

El complejo EF-Tu · GDP interacciona en el jugo celular con el factor EF-Ts, formándose un nuevo complejo EF-Tu · EF-Ts (correspondiente al antiguo factor T) y liberándose GDP. El complejo EF-Tu · EF-Ts está así listo para interaccionar con un nuevo aminoacil-ARNt y con GTP.

Podemos resumir el ciclo en que participa el aminoacil-ARNt de la siguiente manera:

- 1) aminoacil-ARNt · EF-Tu · GTP + ribosoma 70S + ARNm $\longrightarrow$
(aminoacil-ARNt · ARNm · ribosoma) + EF-Tu · GDP + P_i
- 2) EF-Tu · GDP + EF-Ts $\rightleftharpoons$ EF-Tu · EF-Ts + GDP
- 3) EF-Tu · EF-Ts + GTP + aminoacil-ARNt $\rightleftharpoons$ aminoacil-ARNt
EF-Tu · GTP + EF-Ts

ii) FORMACION DE LA UNION PEPTIDICA.

El aminoácido que ocupa el sitio A como aminoacil-ARNt tiene su grupo amino alfa libre y en capacidad de reaccionar con el carboxilo de la formil-metionina esterificada con el ARNt iniciador que se encuentra en el sitio P. La reacción es catalizada por la enzima peptidil-transferasa que forma parte integral de la subunidad 50S (13), y que está formada por varias proteínas ribosómicas. Esta reacción no necesita de aporte adicional de energía ni de factores proteínicos adicionales. (Fig. 9)

El ARNt cargado con su correspondiente aminoácido (aminoacil-ARNt) forma un complejo ternario con el factor EF-Tu y GTP (ob-
servarse la analogía con el complejo ternario F-met-ARNt - EF-Tu -
GTP). Este complejo ternario aminoacil-ARNt - EF-Tu - GTP se fija
al ribosoma en el sitio A (aminoacil) cuando el anticódon del ARNt
corresponde al códon del ARNm que sitúa al codón iniciador AUG.
Una vez fijado el complejo al sitio A, se hidroliza el GTP y se
desprende el complejo binario EF-Tu - GDP y queda el aminoacil-
ARNt en el ribosoma. (Fig. 9)

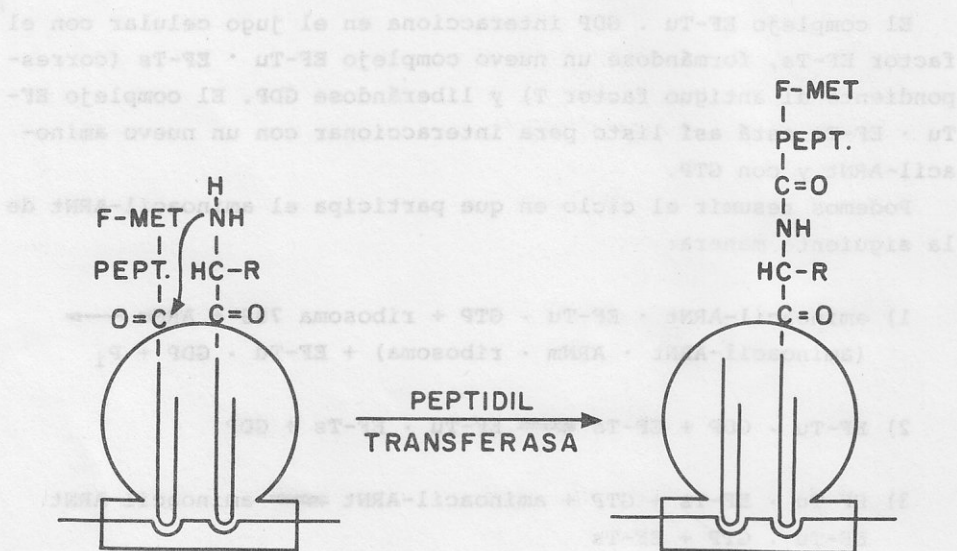


Fig. 9. El proceso de la formación de la unión peptídica, visto con mayor detalle.

El aminoácido que ocupa el sitio A como aminoacil-ARNt tiene su
grupo amino libre y en capacidad de reaccionar con el carboxi-
lo de la forma-nona esterificada con el ARNt iniciador que se
encuentra en el sitio E. La reacción es catalizada por la enzima
peptidil-transferasa que forma parte integral de la subunidad 50S
(ii). y que está formada por varias proteínas ribosómicas. Esta
reacción no necesita de aporte adicional de energía ni de factores
proteicos adicionales. (Fig. 9)

iii) LA TRANSLOCACION.

Una vez formada la unión peptídica, en el ribosoma hay dos ARNt, uno en el sitio P, desacilado o descargado, y otro en el sitio A que porta ahora un dipéptido formado por F-met-aminoacil-ARNt. En este momento, el sitio A está ocupado por un peptidil-ARNt y esta situación no permite que entre el siguiente aminoacil-ARNt dictado por el ARNm.

Entra en juego entonces el factor EF-G que cataliza la hidrólisis de un GTP y el ribosoma 70S avanza sobre al ARNm en dirección al extremo 3', una distancia correspondiente a un codón (un trinucleótido).

Simultáneamente, el peptidil-ARNt pasa a ocupar el sitio P y el ARNt descargado es expulsado del ribosoma. De este modo, al final de la translocación estamos en la misma situación que antes de comenzar el ciclo, con la diferencia que en el sitio P ahora hay un (di)peptidil-ARNt y que frente al sitio A se encuentra un nuevo codón. Este ciclo se repetirá hasta que todos los codones con sentido hayan sido traducidos.

e) LA TERMINACION.

El proceso de terminación de la biosíntesis de una proteína, a semejanza de la iniciación, está bien diferenciado e individualizado.

El código genético comprende 64 codones, 61 de los cuales corresponden a aminoácidos y 3, llamados codones sin sentido por no corresponder a ningún aminoácido, sirven como señal de terminación. Estos son UAG, UAA y UGA.

Para terminar la síntesis de un polipéptido, no es suficiente llegar a traducir el último codón con sentido del ARNm, sino que es preciso liberar el polipéptido de su unión éster con el ARNt (peptidil-ARNt).

Para que se efectúe la hidrólisis del éster, se necesita, además de un codón de terminación (se conocen casos en que hay 2 codones de terminación sucesivos, como en el ARN del bacteriófago R17 en que se encuentra la secuencia UAA - UAG), dos factores proteíni-

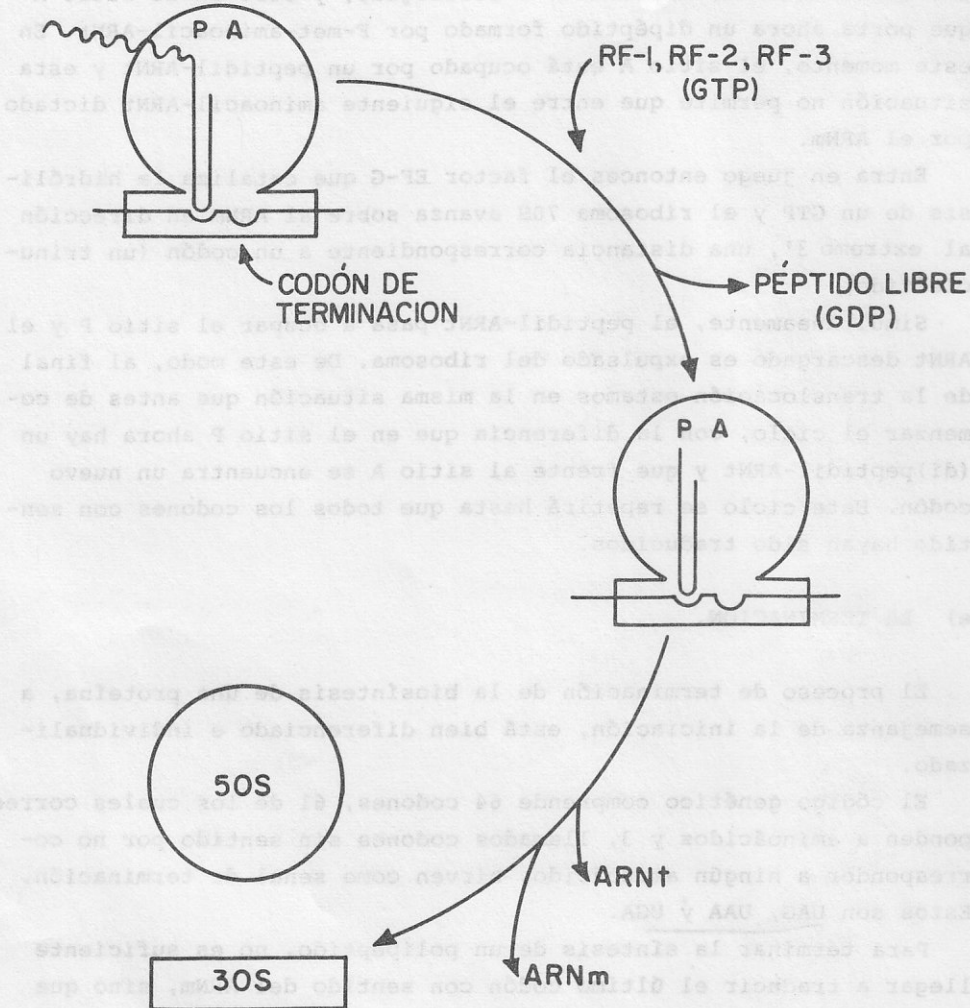


Fig. 10. Esquema del proceso de terminación en *E. coli*.

cos de terminación, RF-1 (44,000 d) y RF-2 (47,000 d) que difiere entre sí por los codones de terminación que son capaces de reconocer. El factor RF-1 reconoce a los codones UAA y UAG, mientras que el factor RF-2 reconoce a los codones UAA y UGA.

Se conoce un tercer factor, RF-3, que estimula la fijación y la liberación de los otros 2 factores de terminación, en presencia de GTP. Se propone que los factores de terminación, además de reconocer el codón de terminación, interaccionan con la peptidil-transferasa, convirtiéndola momentáneamente en peptidil-hidrolasa. El polipéptido queda libre, el GTP es hidrolizado y los factores regresan al jugo celular (14).

Los ribosomas 70S se separan entonces del ARNm y se disocian en subunidades, 50S y 30S, listas para volver a formar un complejo de iniciación. La unión del 30S con el factor de iniciación IF-3 impide que éste se vuelva a unir con el 50S por lo que se le identifica también con el factor de antiasociación. (Fig. 10)

f) GASTO ENERGETICO DE LA BIOSINTESIS DE PROTEINA.

El proceso de la biosíntesis de proteína requiere de una inversión energética sumamente alta, ya que por cada aminoácido que se añade a una cadena polipeptídica se requiere la hidrólisis de un mínimo de 4 uniones ricas en energía (ATP o GTP).

BIBLIOGRAFIA GENERAL.

Lucas-Lenard, J. y Lipmann, F. (1971) Annu. Rev. Biochem. 40, 409-448.

Haselkorn, R. y Rothman-Denes, L.B. (1973) Annu. Rev. Biochem. 42, 397-438.

Weissbach, H. y Pestka, S. (1977) "Molecular mechanisms of protein biosynthesis". Academic Press, Nueva York.

BIBLIOGRAFIA ESPECIAL.

1. Franco, R. y Huberman, A. (1975) Rev. Invest. Clín. (Méx.) 27, 11-22.
2. Sprinzl, M. y Cramer, F. (1973) Nature (London), New Biol. 245, 3-5.
3. Lotfield, R.B. (1971) En: "Protein synthesis" (E. H. McConkey, ed.), Vol. I, Dekker, Nueva York, pp. 1-88.
4. Crick, F.H.C. (1966) J. Mol. Biol. 19, 548-555.
5. Chapeville, F. et al. (1962) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 48, 1086-1092.
6. Wittmann, H.G. (1974) En: "Ribosomes" (M. Nomura, A. Tissières y P. Lengyel, eds.) Cold Spring Harbor Lab. Cold Spring Harbor, Nueva York, pp. 93-114.
7. Marcker, K. y Sanger, F. (1964) J. Mol. Biol. 8, 835-840.
8. Clark, B.F.C. y Marcker, K. (1966) J. Mol. Biol. 17, 394-406.
9. Marcker, K. (1965) J. Mol. Biol. 14, 63-70.
10. Takeda, M. y Webster, R.E. (1968) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 60, 1487-1494.
11. Noll, M. y Noll, H. (1974) J. Mol. Biol. 89, 477-494.
12. Jay, G. y Kaempfer, R. (1975) J. Biol. Chem. 250, 5742-5750.
13. Maden, B.E.H., Traut, R.R. y Monro, R.E. (1968) J. Mol. Biol. 35, 333-345.
14. Klein, H.A. y Capecchi, M.R. (1971) J. Biol. Chem. 246, 1055-1061.