

Fra DNA til protein

Det er RNA sekvenser af kort DNA, der bliver brugt som templat til at lave syntese af proteiner. Fra DNA til RNA kaldes processen for **transskription**. RNA er også ligesom DNA en lineær polymer bestående af 4 nukleotider lænket sammen ved hjælp af phosphodiester bindinger. Det er forskellige fra DNA ved at det indeholder ribose i stedet deoxyribose. Det indeholder urasil U i stedet for thymine T, der også ligesom T danner hydrogen bindinger med A. Denthar –OH i 2 position. Det er enkelt strengen.

Når der sker transskriptionen vil RNA strengen være præcis komplementær til DNA strengen, hvor nukleotider enkeltvis bliver tilføjet komplementær til nukleotider på DNA.

RNA polymerasen kører langs DNA og løsner helixen fra hinanden forfra (en af DNA streng fungerer som templat) og afslører nukleotider til RNA subunits, der kommer på komplementær, men der dannes ikke hydrogen bindinger, da RNA polymerasen kører langs DNA, løsriver RNA-strengen fra DNA, og helixen samles igen bagfra. Derfor kan der dannes mange RNA sekvenser inden for kort tid på samme gen. RNA strengen er derfor heller ikke lang, gennemsnitlig ca. 1500 nucleotidpar, hvor DNA kan være op til 250 mil. nucleotidpar. RNA polymerase behøver ikke en primer til at starte en RNA kæde. RNA transskription er heller ikke helt korrekt, da konsekvenserne er mindre her. Det laver ca. fejlen hver 104 nucleotid hvor i DNA laves hver 107 nucleotid.

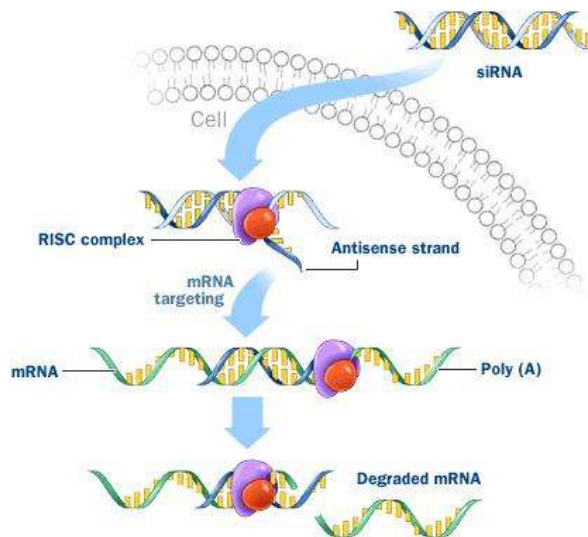
Der er forskellige RNA: **mRNA, messenger RNA**, der bærer informationer fra DNA om et gen og indeholder koden for et polypeptid, **tRNA, transfer RNA**, som er med til at oversætte mRNA til protein og **rRNA, ribosomal RNA**, der findes i ribosomerne (ribosomer er cellens proteinfabrik)

Promotor er det sted, hvor RNA polymerase kan binde til DNA. Den indeholder en sekvens af nukleotider der indikerer starten af syntese af proteinet. Kæden fortsætter til den møder en terminator, hvor polymerasen går af, og frigør DNA templat. RNA streng er lavet. Hos en bakterie, har den en subunit kaldes for sigma, som løsriver fra polymerasen ved transskriptionen, men når polymerasen møder en terminator, vil gå den af fra DNA og reassocierer igen med det frie sigma og starter processen igen et andet sted på DNA. Endeligt kan transskriptionen foregå to gange, da der er to DNA streng, men transskriptionen går kun fra 5'ende til 3'ende.

Før det lavede RNA skal ud af kernen for at indgå i proteinsyntese, skal det igennem nogle processer:

- **RNA capping** hvor der bliver tilføjet en guanine nucleotid med en methyl gruppe ved 5'ende (cap).
- **Polyadenylation** hvor den 3'ende bliver trimmet med et enzym og med et andet enzym sat gentagende serier af adenine nucleotider sammen (**a poly A-tail**)

Disse processer er med til at stabilisere RNA.



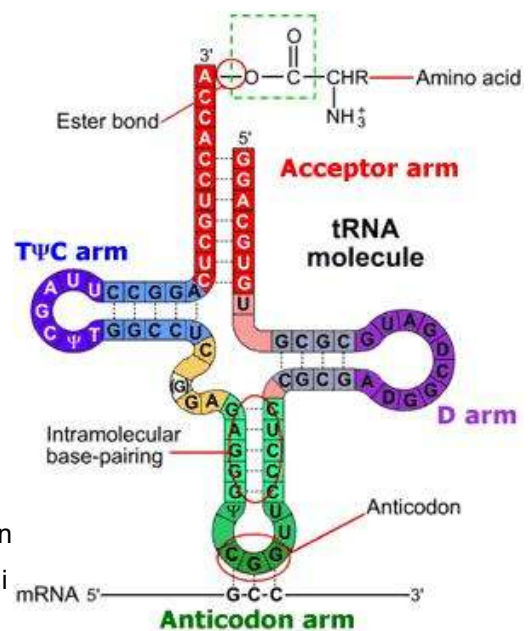
Men der skal også andre processer til. I mRNA er der nogle noncoding intervening sequences kaldes **introner**, og expressed sequences kaldes **exons** som normalt er kortere end introner, som kan være lange op til 80 til 10.000 nucleotider. Før man kan lave RNA til mRNA, skal intronerne fjernes og sætte exonerne sammen. I hver intron er der en bestemt nucleotid, som er mærket for sin fjernelse. Under splejsningen fjernes intron-stykker formidlet af et splejsningskompleks, betegnet **et spliceosom**. Der er small nuclear RNAs (snRNAs) der binder sig med nogle proteiner for at forme small nuclear ribonucleoprotein particles (snRNPs). SnRNPs er i stand til at finde det rigtige 3' og 5' sted for kløvning og herefter få forbundet enderne korrekt efter at intron-delen er klippet ud. At fjerne introner har sin fordel. Det gør muligt at rekombinere exonerne af forskellige gener, og dermed nye proteiner.

Den færdig mRNA skal ud til cytosol gennem nuclear pore complex som genkender og transporterer kun de færdige mRNA. mRNA binder sig til nuclear transport receptor som guider transporten gennem poren. De resterende RNA bliver destrueret i kernen til nukleotider af cellulær RNases. De forskellige mRNA har forskellige livstider. Det er bestemt af en bestemt region mellem 3'ende og poly A-tail.

Den nucleotid sekvens af mRNA bliver translateret ind til aminosyresekvens af et protein ved hjælp af genetisk kode. 3 nukleotider i RNA kaldes for en codon, og hver af dem koder for en bestemt aminosyre. Pga. 4 forskellige nukleotider er der $4 \times 4 \times 4 = 64$ forskellige codoner der koder for 20 aminosyrer.

Aminosyren kan genkende helt bestemte kombinationer af 3 baser ved hjælp af transfer RNA, der er ca. 80 nukleotider lang. Den har en kløverbladsstruktur.

Selvom de forskellige tRNA-molekyler har forskellige sekvenser, dannes de involverede baseparinger i alle tilfælde dette kløverblad. Der er 4 baseparings-områder. Det er i 3'ende at den respektive aminosyre bindes, mens anticodon-sekvensen findes i den anden ende. Anticodon er den sekvens, der kan baseparre med codon-sekvensen i mRNA.



Gruppen af enzymer der er med til at binde de forskellige aminosyrer til deres respektive tRNA-molekyler kaldes aminoacyl-tRNA-syntetaser. Der bliver brugt energien fra hydrolysen af ATP som så senere bliver brugt til at lænke aminosyrer sammen til voksende polypeptidkæden.

Ribosomerne udgør cellens proteinfabrik. Hvert ribosom er bygget op af forskellige ribosomale RNA og flere end 50 forskellige proteiner til to enheder, subunits. Der er en stor subunit og en lille. Den lille matcher tRNA til codon af mRNA mens den store syntetiserer polypeptidkæden. Hver ribosom indeholder 3 sites for tRNA: **A, E og P-sites**.

Der dannes først **et preinitieringskompleks** ved hjælp af den lille subunit. Dette kompleks skal så finde startcodon i mRNA. Denne genkendes af nogle proteiner der på denne måde hjælper til med at binde preinitieringskomplekset til mRNA. Herefter glider preinitierings-komplekset langs mRNA og stopper i de fleste tilfælde første gang der møder **AUG**. Når det ribosomale initieringskompleks er korrekt anbragt på mRNA, er det parat til den trinvis tilførsel af aminosyrer.

Som ved initiering af translationen kræver der også ved forlængelsen at en speciel gruppe af proteiner deltager. Det drejer sig her om de såkaldte **elongeringsfaktorer**. Den er også ligesom initieringen en energikrævende proces. Efter korrekt start på translationen er P-site besat af Met-tRNA der er bundet til AUG i mRNA. Det første trin i forlængelsen af polypeptidkæden er at den anden codon i mRNA som findes på A-site i ribosomer, bestemmer, hvilken tRNA der så skal bindes mRNA på dette sted. Hvis denne codon f.eks. er CGA, bindes Arg-tRNA. Dernæst skal der dannes en peptidbinding mellem Met og Arg. Det sker ved, at et enzym peptidyl transferase flytter Met fra dets tRNA i P-sites til Arg-tRNA i A-site og binder Met og Arg sammen. På P-site findes nu en tRNA uden en aminosyre bundet, mens der på A-site findes et dipeptid, der er bundet til en tRNA i dette tilfælde altså Met-Arg-tRNA.

I det næste trin, som ofte benævnes **translokering**, flyttes mRNA, så den del, der sidder på A-site og som er bundet til et tRNA med et dipeptid flyttes til P-site på ribosomet. Denne proces gentager sig selv igen og igen, indtil en stopcodon nås, og det sidste trin i polypeptid dannelsen er nået.

Det sidste trin i proteinsyntesen er **translationsstop** eller **translationsterminering**. Igen kræves der at specielle proteiner medvirker. Disse proteiner benævnes **release factors**, er med til at genkende stopcodons i mRNA og med til at frigøre den netop dannede polypeptidkæde fra tRNA. Desuden er faktorerne også med til at frigøre de ribosomale subunits mRNA og den sidste tRNA fra hinanden, så de alle er klar til en ny runde i proteinsyntesen.