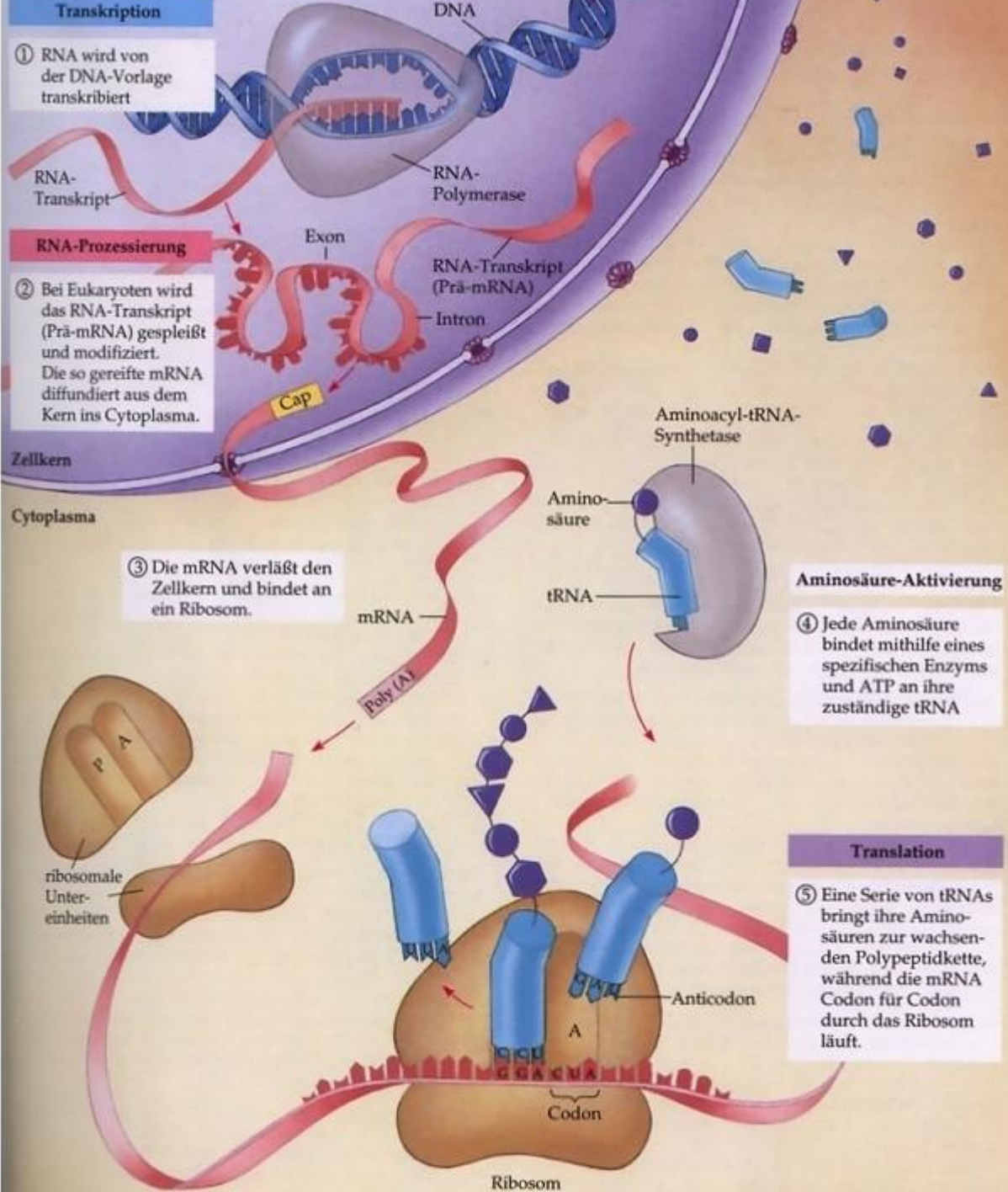


Proteinsynthese



Transkription

① RNA wird von der DNA-Vorlage transkribiert

RNA-Prozessierung

② Bei Eukaryoten wird das RNA-Transkript (Prä-mRNA) gespleißt und modifiziert. Die so gereifte mRNA diffundiert aus dem Kern ins Cytoplasma.

Aminosäure-Aktivierung

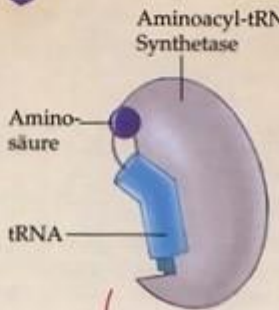
④ Jede Aminosäure bindet mithilfe eines spezifischen Enzyms und ATP an ihre zuständige tRNA

Translation

⑤ Eine Serie von tRNAs bringt ihre Aminosäuren zur wachsenden Polypeptidkette, während die mRNA Codon für Codon durch das Ribosom läuft.

Zellkern

Cytoplasma



mRNA

Poly (A)

Aminoacyl-tRNA-Synthetase

Aminosäure

tRNA

ribosomale Untereinheiten

Anticodon

A

Codon

Ribosom

RNA-Transkript

RNA-Polymerase

Exon

RNA-Transkript (Prä-mRNA)

Intron

Cap

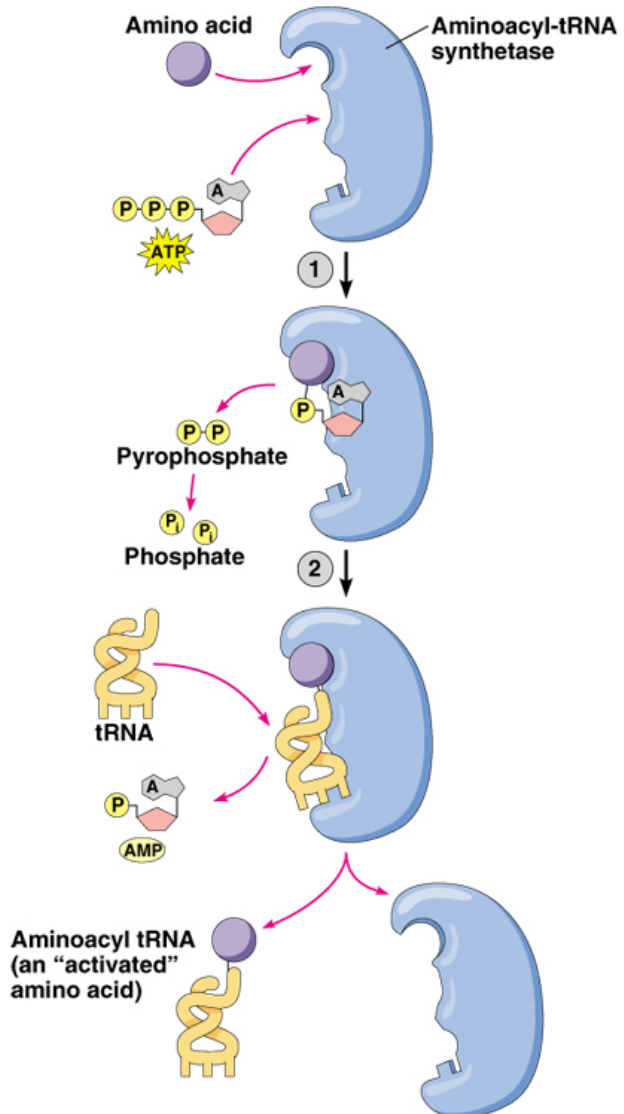


Von der RNA zum Protein: Translation

Benötigte Komponenten:

- Matrize: mRNA
- Syntheseapparat: Ribosom
(rRNA + rProteine)
- Adaptor: tRNA
Aminoacyl-tRNA-Synthetasen

Aminoacyl – tRNA - Synthethasen



1: Bildung von Aminoacyladenylat

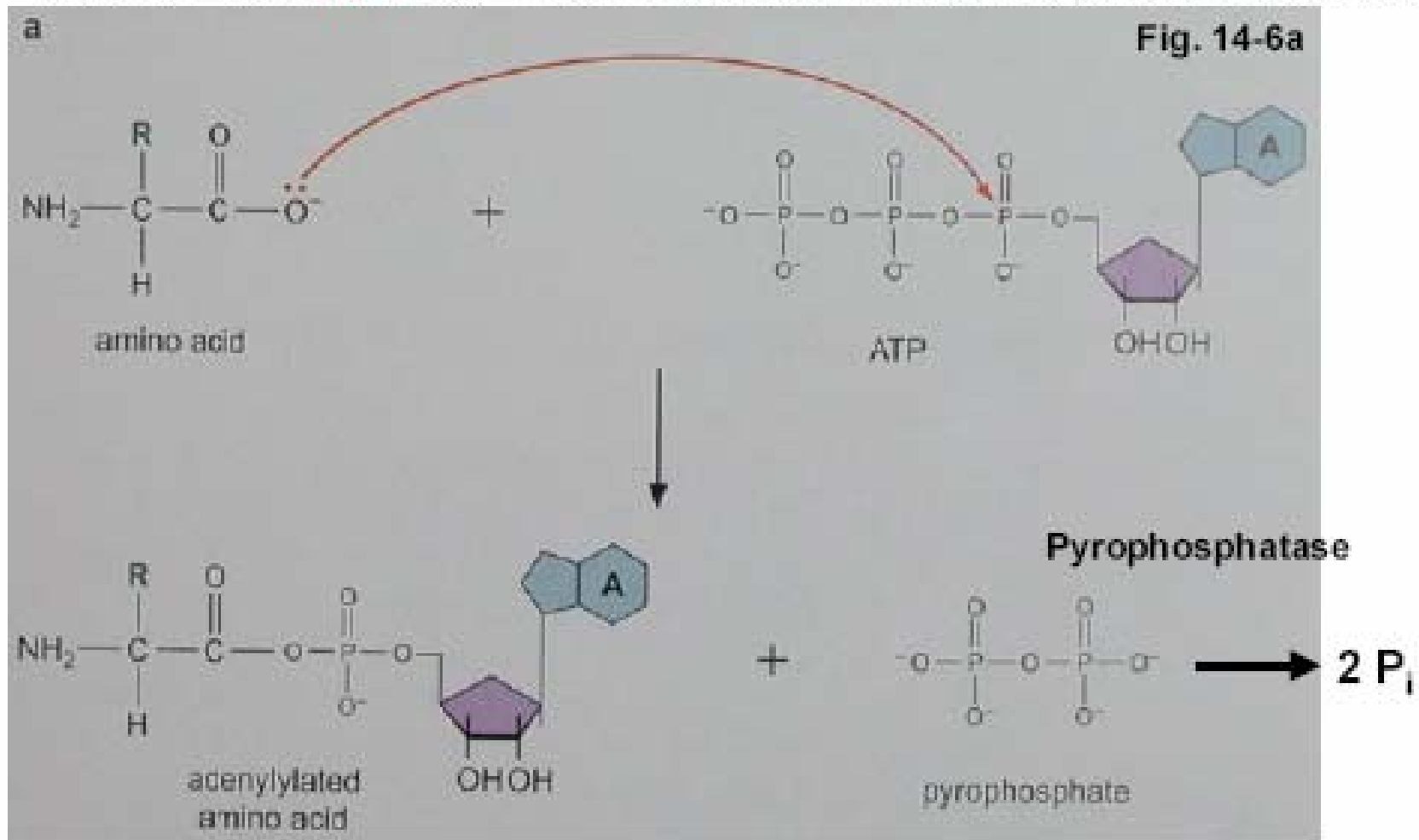
2: aktivierte AS wird auf tRNA
übertragen (Peptidbindung)

1. $aa + ATP \rightarrow aa-AMP + PP$, (pyrophosphate)

2. $aa-AMP + tRNA \rightarrow aa-tRNA + AMP$

A) 3. Aminoacyl-tRNA-Synthetasen

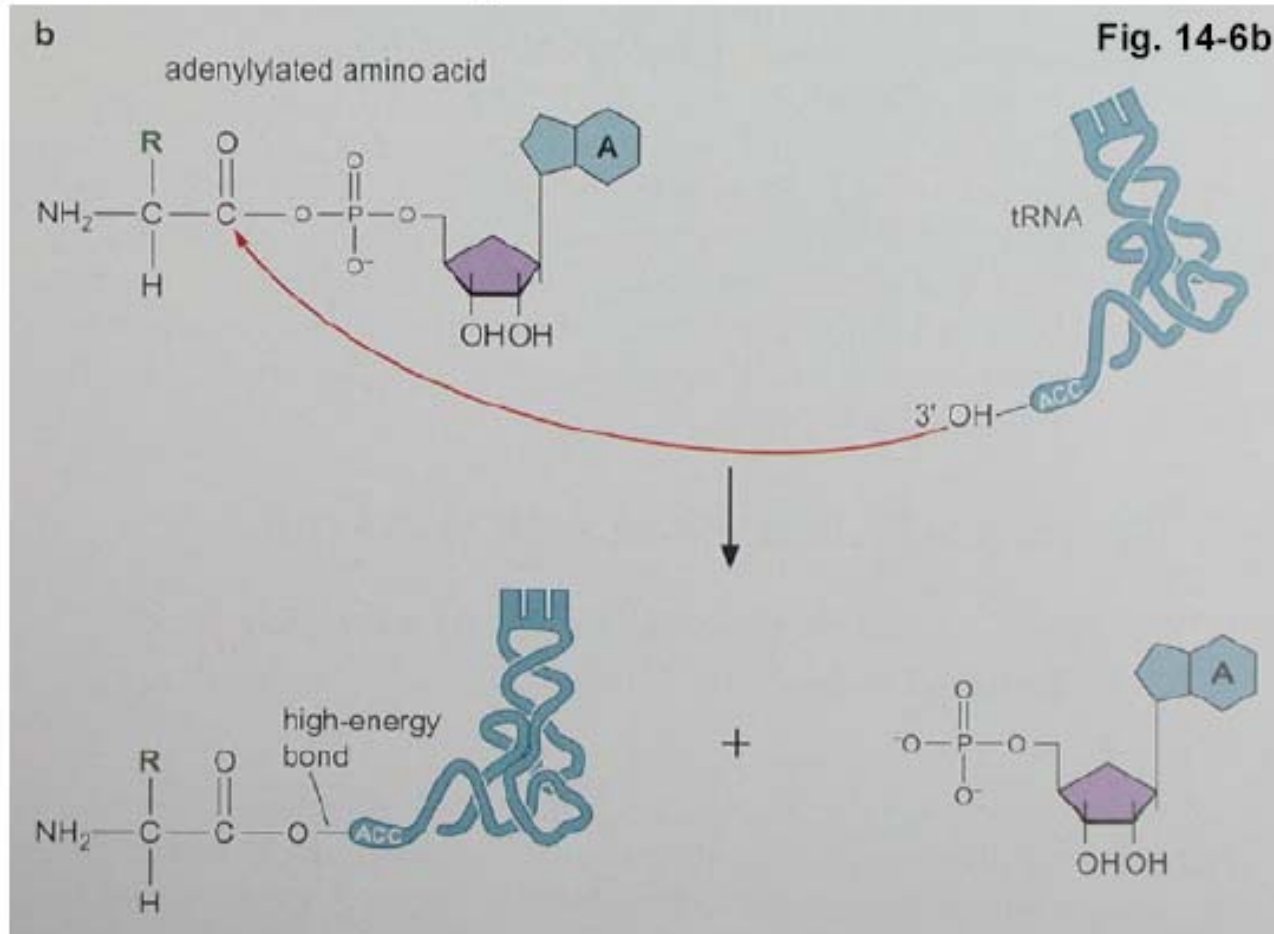
1. Schritt = Adenylierung = transfer von AMP (Adenylierung, transfer Adenine)



$\Delta G = -7 \text{ kcal/mol}$

A) 3. Aminoacyl-tRNA-Synthetasen

2. Schritt = tRNA-Beladung



Energie für die Peptidbindung

Translation verläuft in drei Schritten: Initiation-Elongation-Termination

Kurzer Überblick:

1. Bildung des Initiationskomplexes

2. Elongation der Polypeptidkette

(a) Bindung der Aminoacyl-tRNA

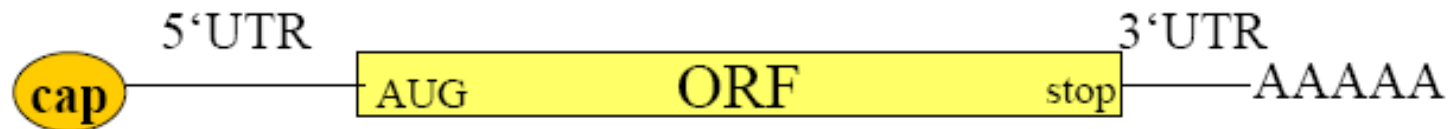
(b) Bildung der Peptidbindung

(c) Translokation

Wiederholung der Schritte a, b, und c für jede eingebaute Aminosäure

3. Termination

Aufbau eukaryontischer mRNA



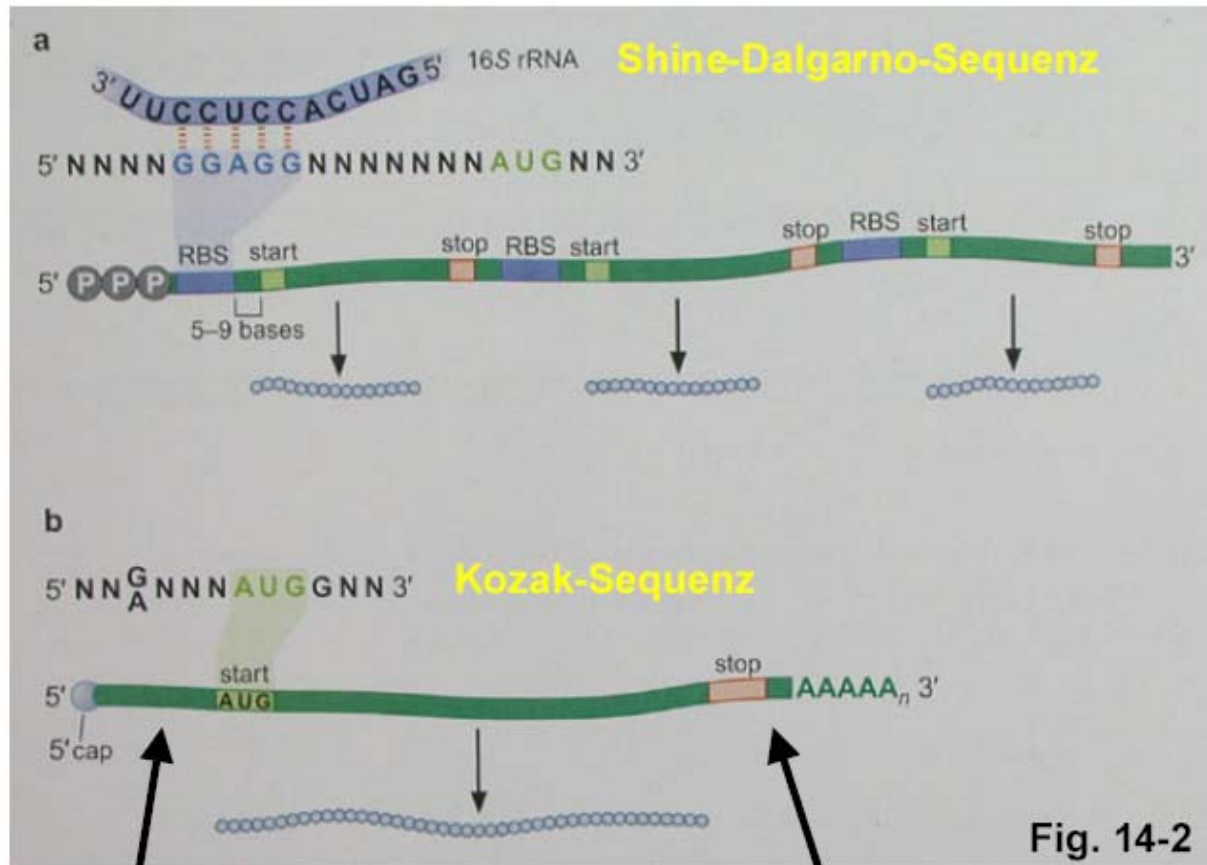
- 5'cap: Bindung von Initiationsfaktoren
- Kurze 5'UTR (50-100 nt)
- Monocistronisch: ein ORF
- 3'UTR, PolyA



Prokaryontische mRNA: polycistronisch

A) 1. mRNA-Struktur

Polycistronisch Prok



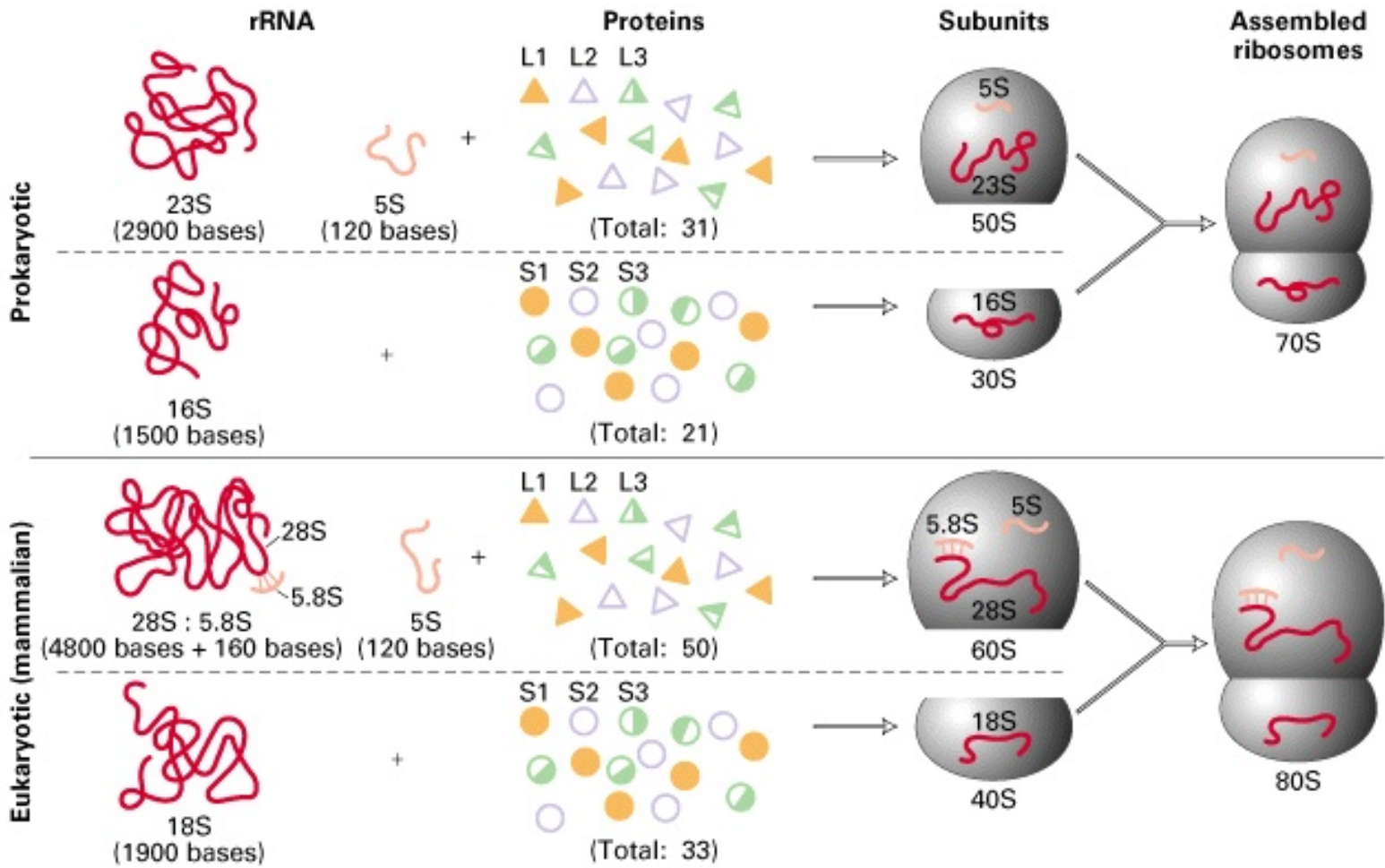
Monocistronisch Euk
Scanning

5' UTR
5' Untranslatierte Region

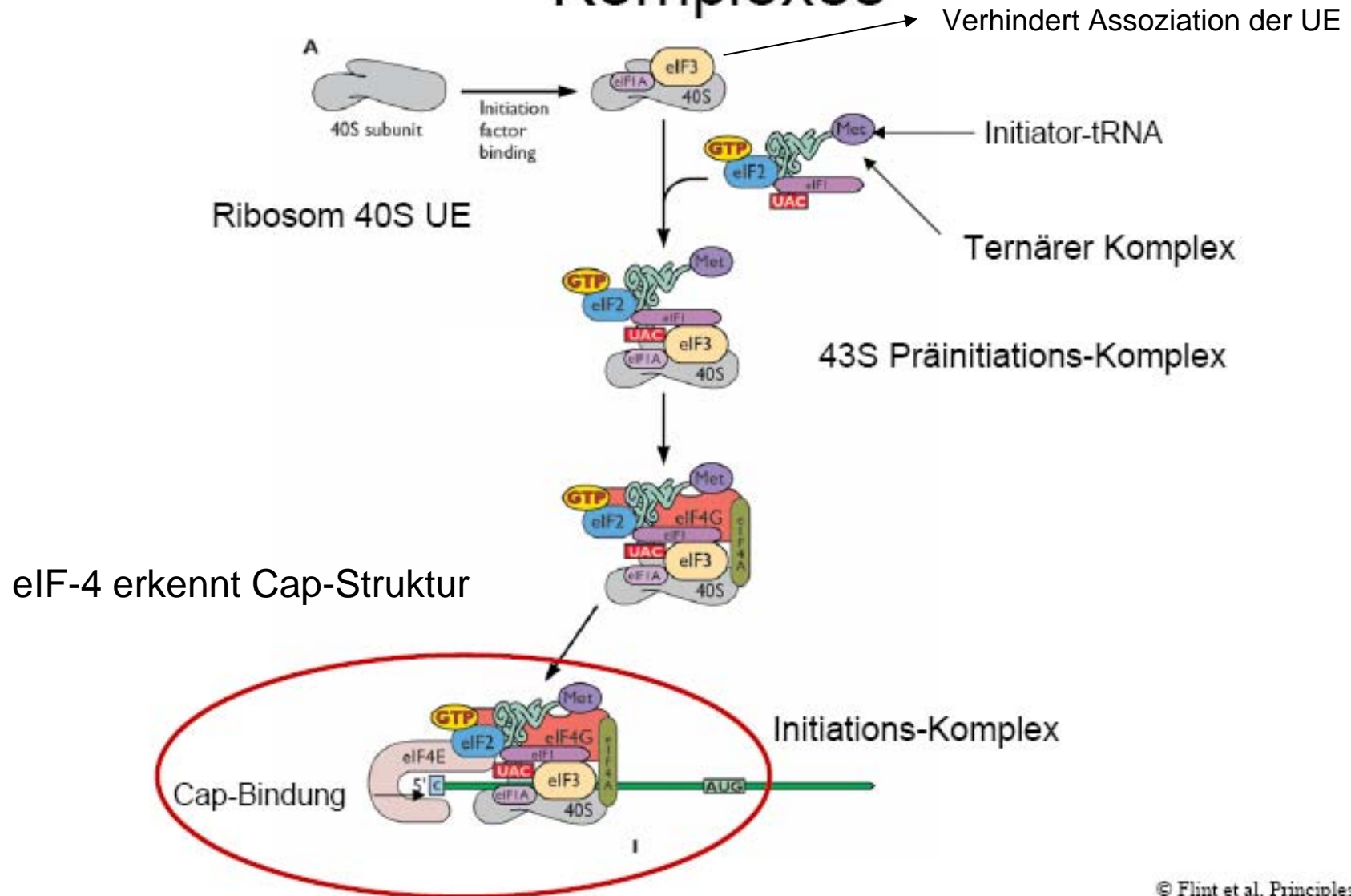
3' UTR
3' Untranslatierte Region

Fig. 14-2

Ribosomenuntereinheiten



Aufbau des Translations-Initiations Komplexes



Translations-Initiation

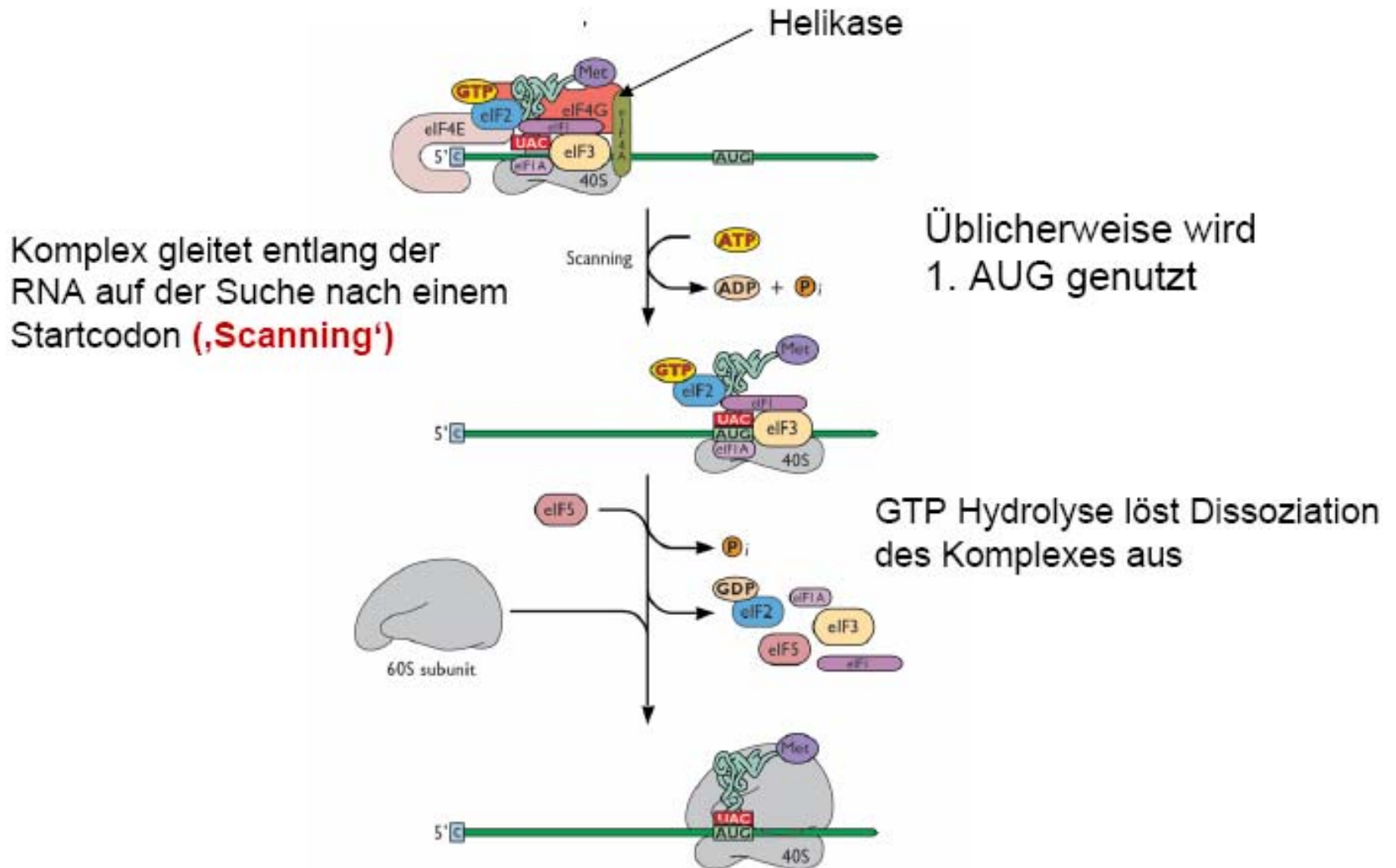


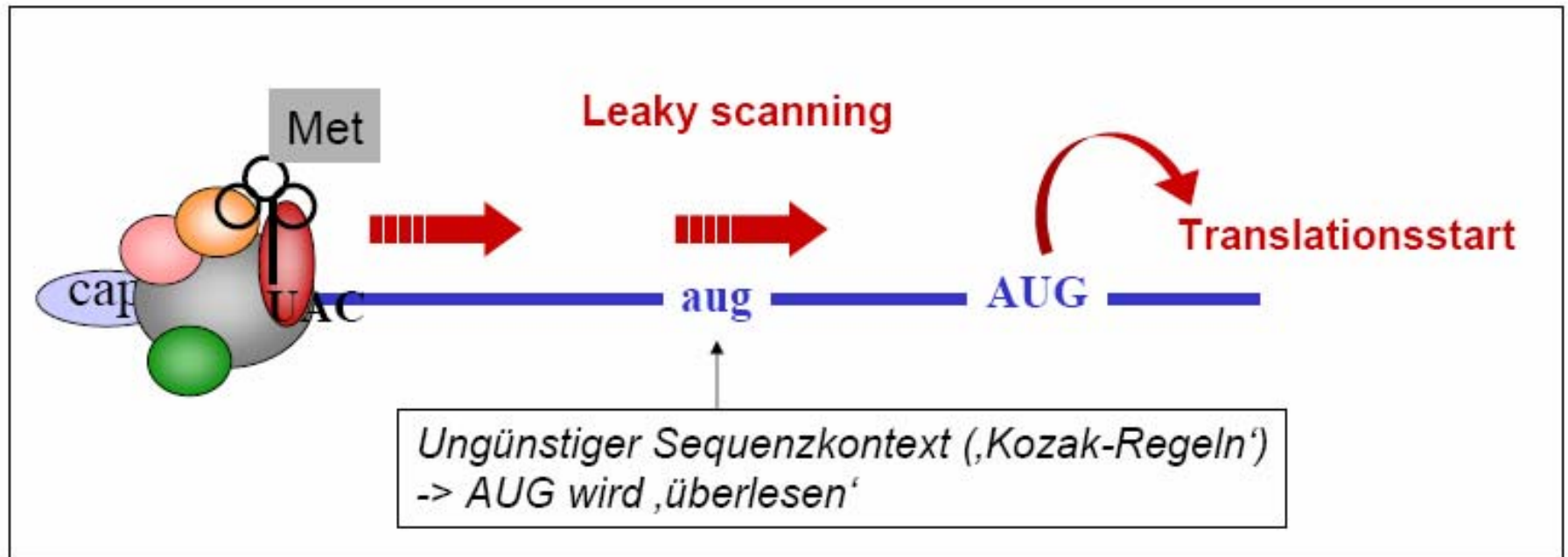
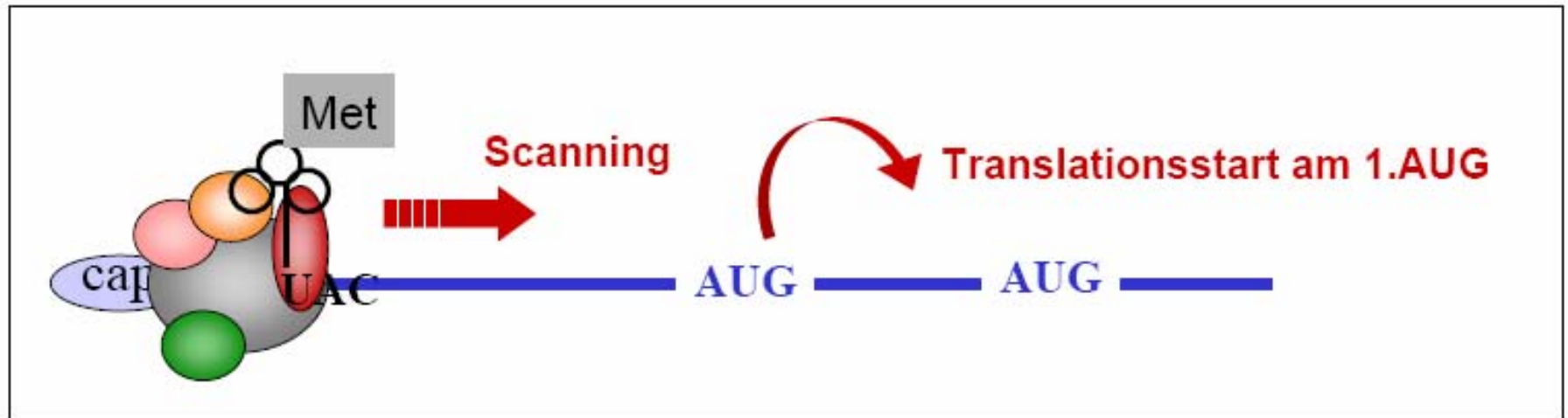
Table 1. *Characteristics of mammalian translation initiation factors*

Name	Subunits	Mass (kD)	Function
eIF1	1	12.6	Enables ribosomes to scan; destabilizes aberrant initiation complexes
eIF1A	1	16.5	Promotes binding of Met-tRNA to 40S subunit; promotes ribosomal scanning
eIF2	3	126	GTP-dependent binding of Met-tRNA to 40S subunit; GTPase
eIF2B	5	261	Guanine nucleotide exchange factor for eIF2
eIF3	11	~700	Ribosomal dissociation; promotes binding of mRNA and Met-tRNA to 40S subunit
eIF4A	1	44	RNA-dependent ATPase; RNA helicase
eIF4B	1	70	Promotes RNA helicase activity of eIF4A, eIF4F
eIF4E	1	26	m ⁷ G cap-binding subunit
eIF4G	1	154	Binds RNA, PABP, eIF4E, eIF4A, eIF3
eIF4F	3	223	eIF4E/4A/4G heterotrimer: binds m ⁷ G caps, RNA helicase
eIF5	1	49	Activates GTPase activity of eIF2
eIF5B	1	139	Ribosomal subunit joining; GTPase

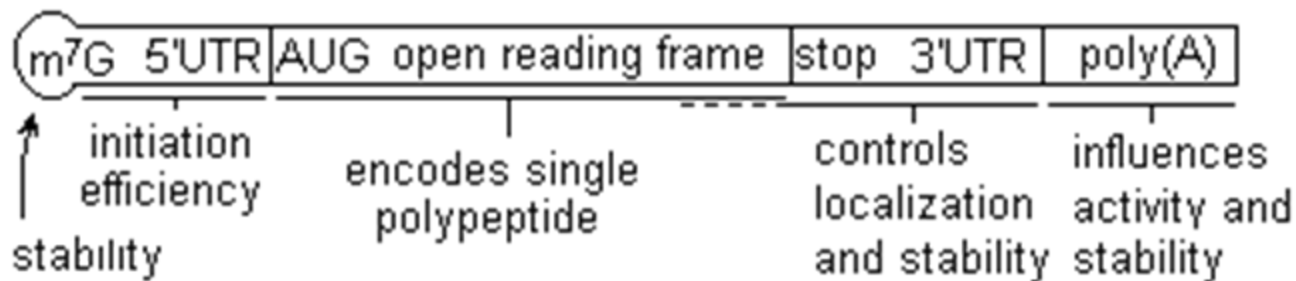
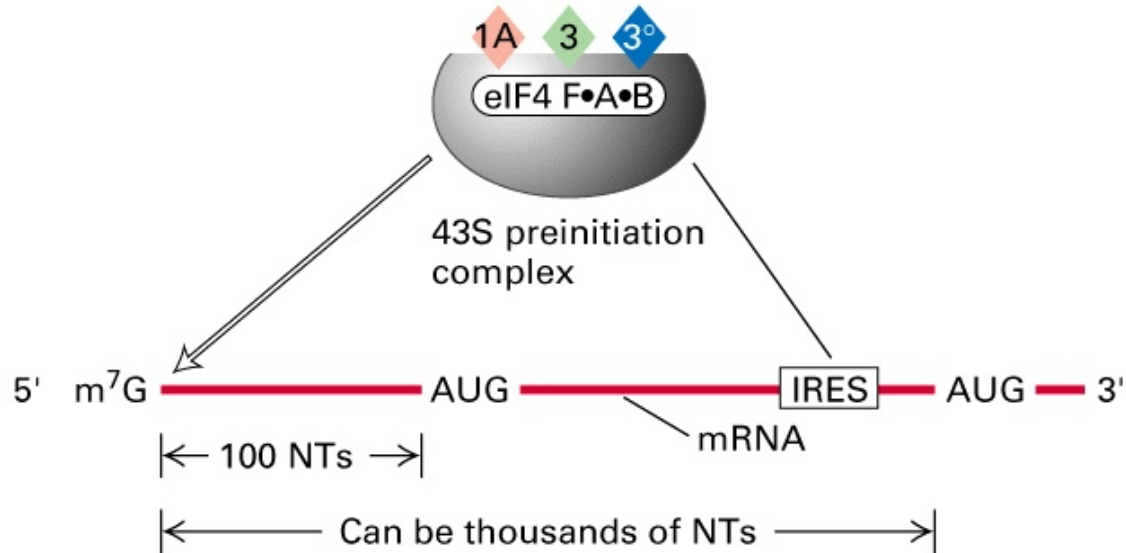
Translationshemmend wirken...

- Fehlen der cap-Struktur
- Ausgeprägte RNA-Sekundärstruktur (bes. 5'-Ende)
- Lange 5' UTR
- Schlechter Kontext des AUG (Kozak-Regel)
Optimal: **GCC**ACCAUG**G**
nur 5% der euk. mRNA haben optimalen Kontext
(Regulation)

Überlesen von Startcodons (leaky scanning)

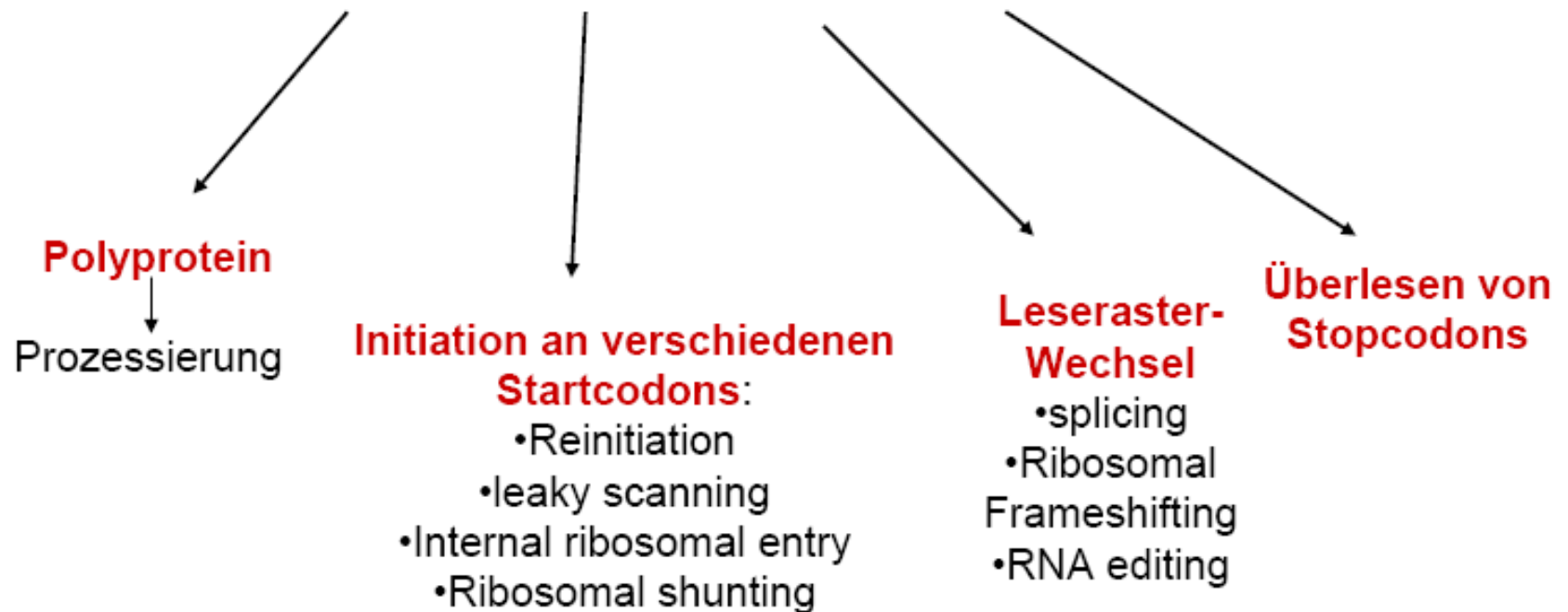


Initiation kann auch CAP-unabhängig sein: internal ribosomal entry sites (IRES)

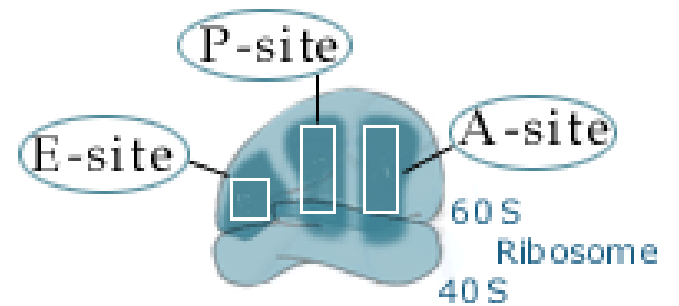
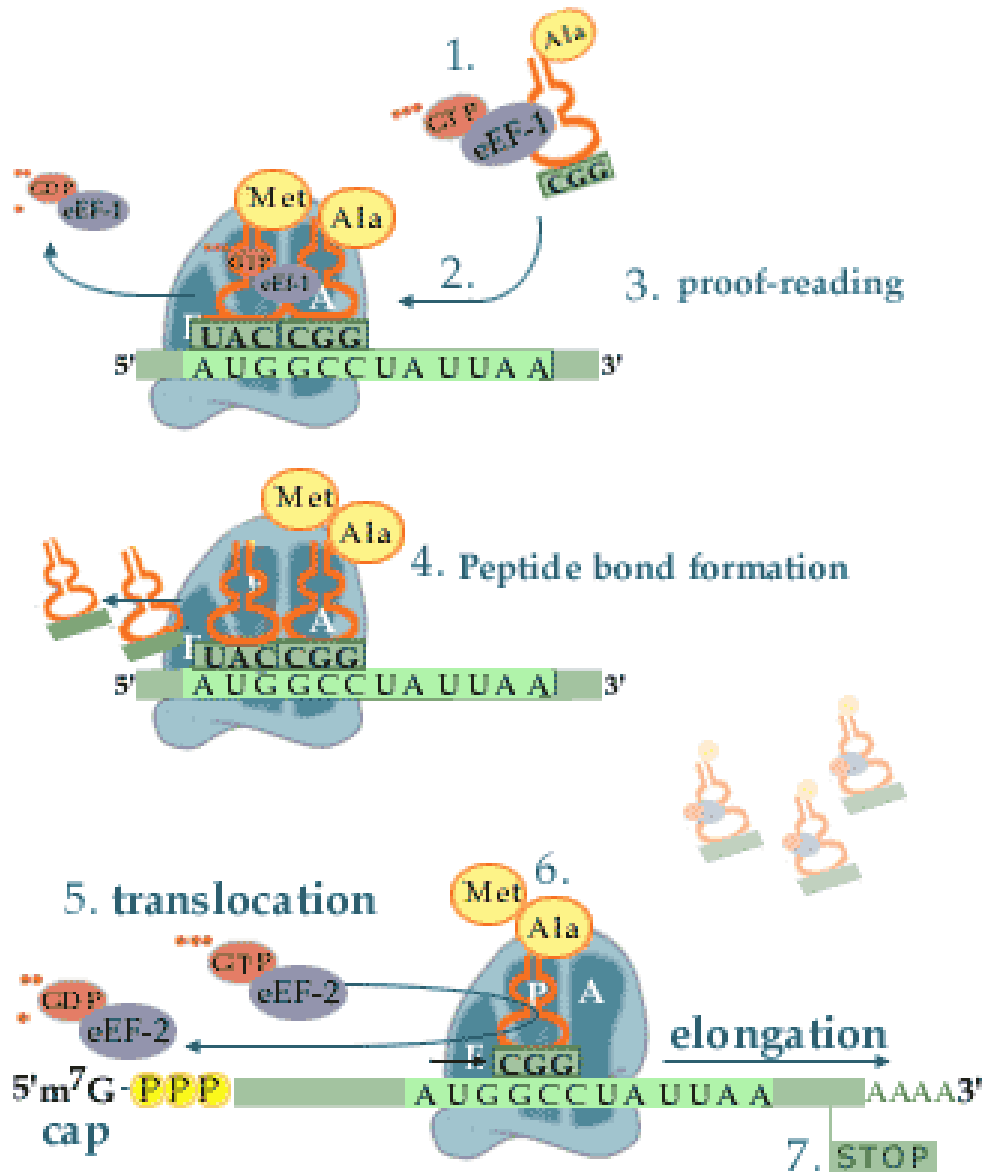


Ein Primärtranskript \Rightarrow mehrere Translationsprodukte Genetische Ökonomie

AAAA

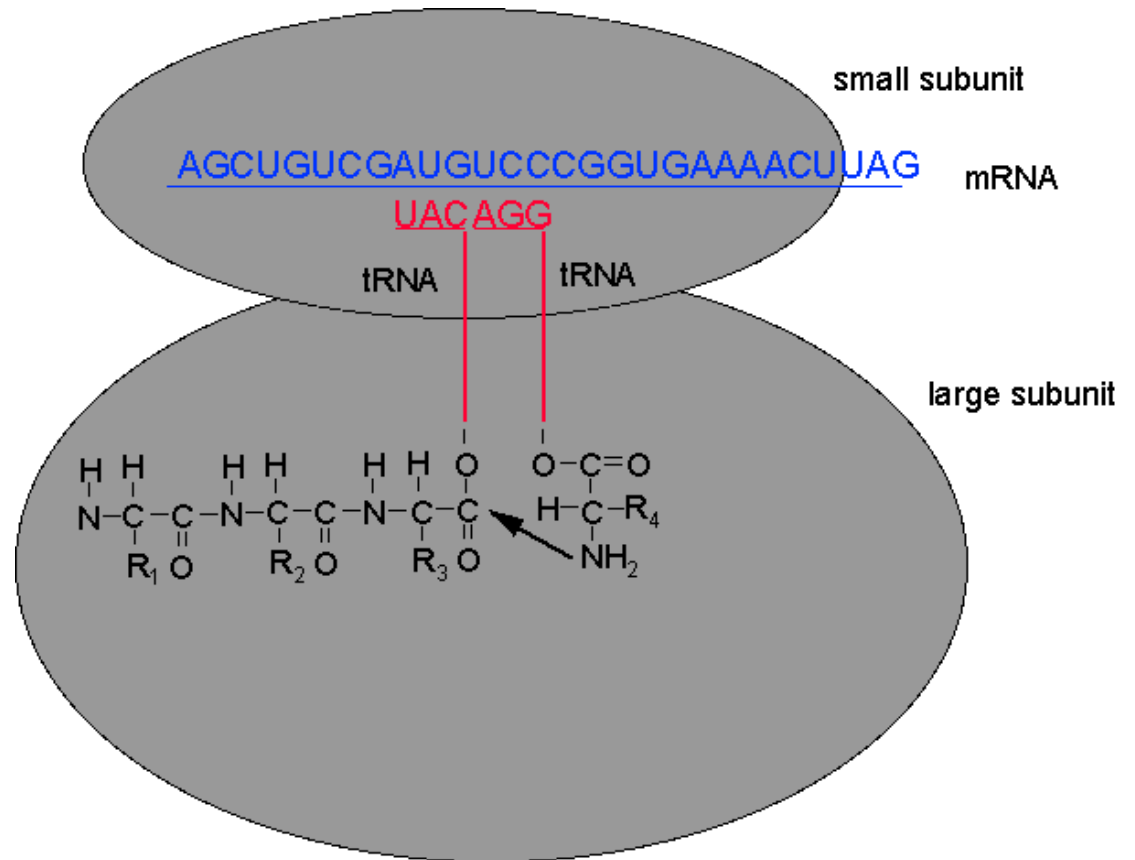


Translations - Elongation

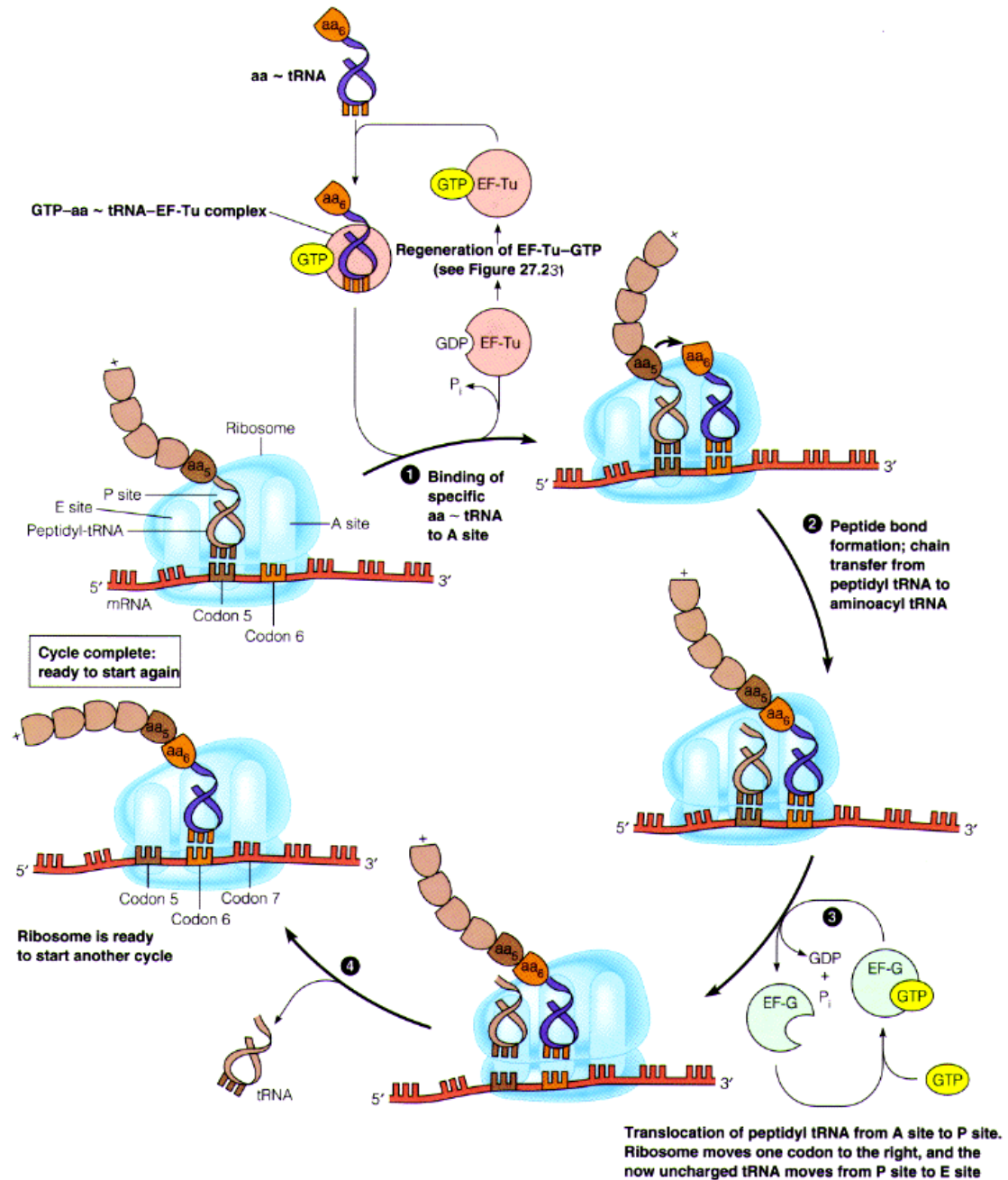


Kleine ribosomale Untereinheit: Codon-Anticodon Wechselwirkung

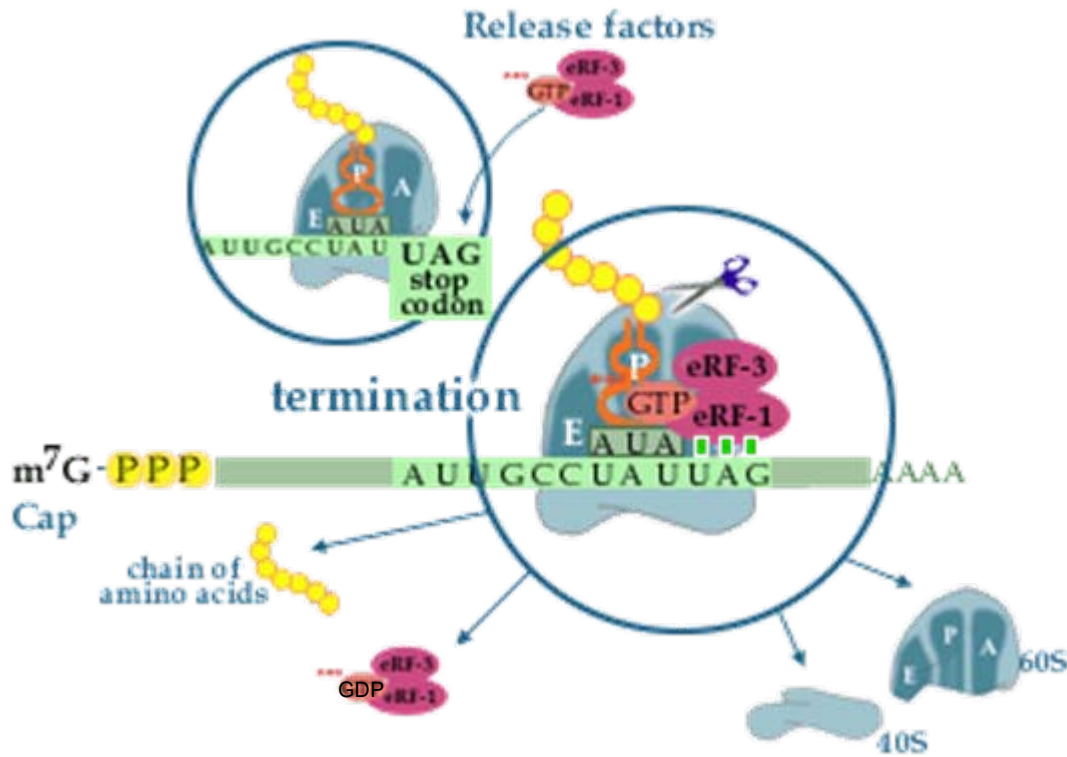
Grosse ribosomale Untereinheit: Peptidbindung



Recycling des eEF1



Translations - Termination



STOP Codons

UAA
UAG
UGA

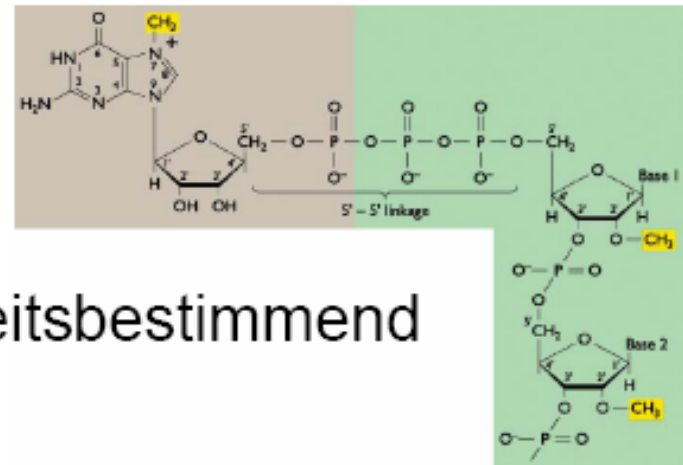
Translation

➤ Initiation

Cap abhängig
geschwindigkeitsbestimmend

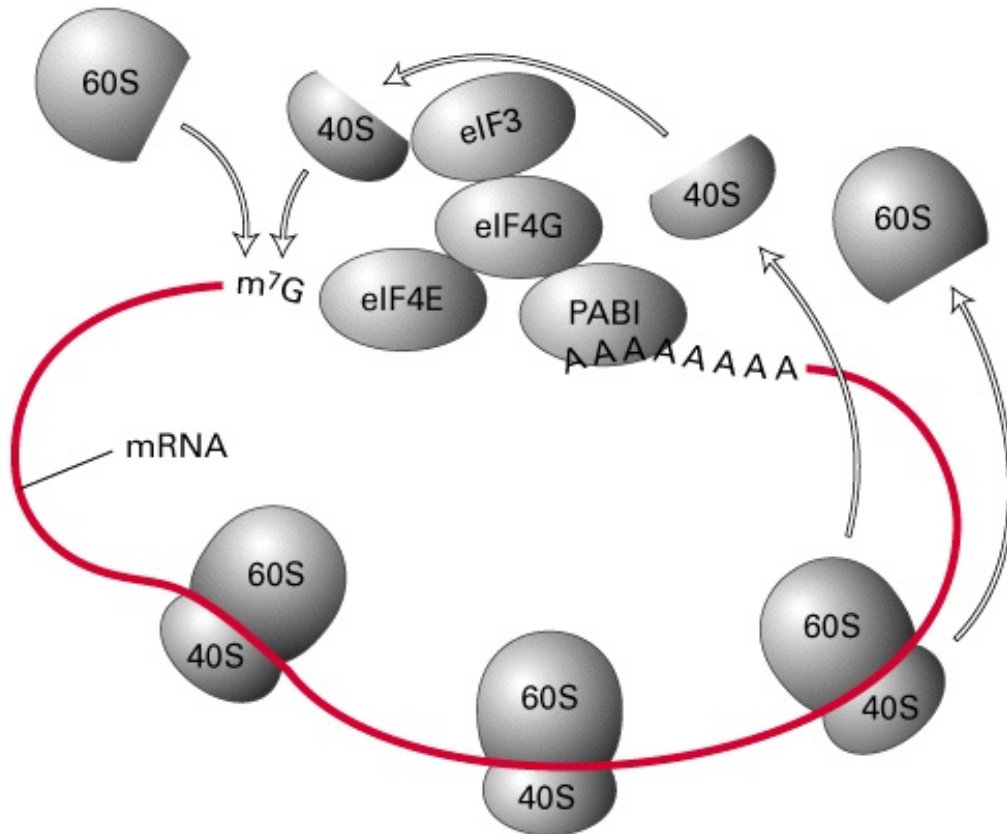
➤ Elongation

➤ Termination



Gesteuert von Translationsfaktoren

Normale Translationsrate
ca. 200 AS/30sec

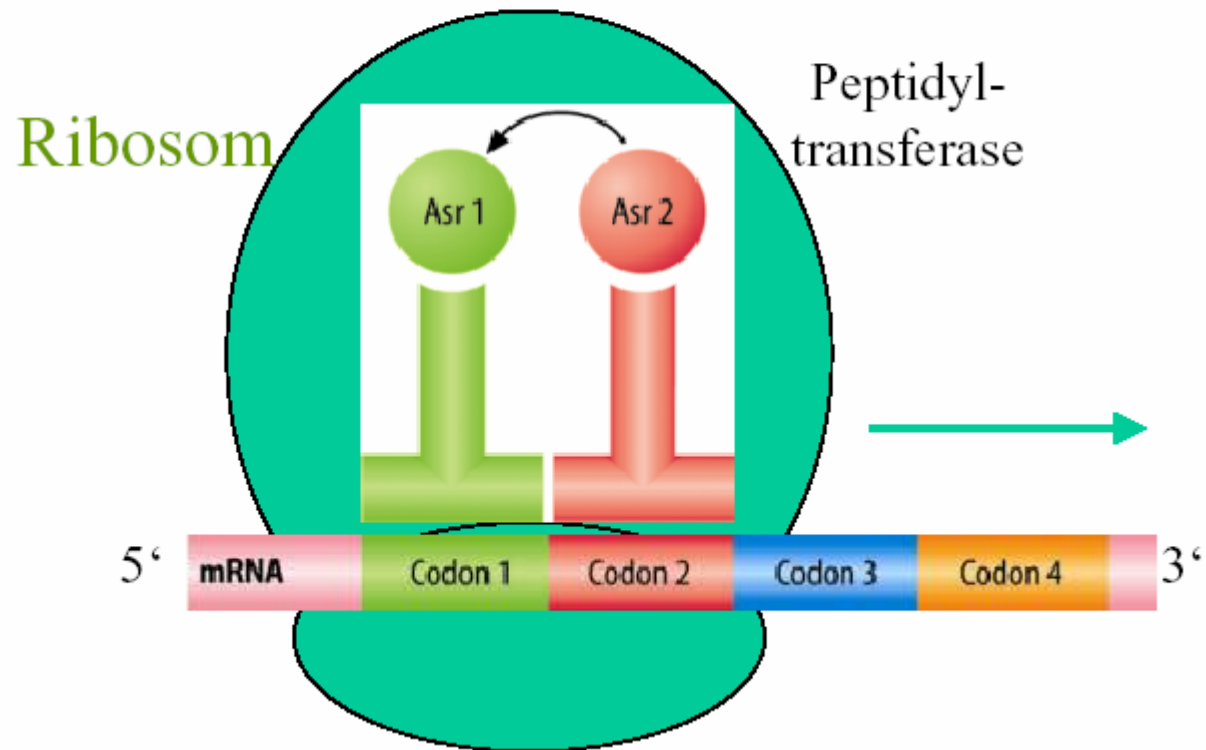


Simultane Translation durch
mehrere Ribosomenkomplexe
erhöht die Effizienz der
Proteinsynthese

Translation

Ableserichtung der mRNA: 5' → 3'

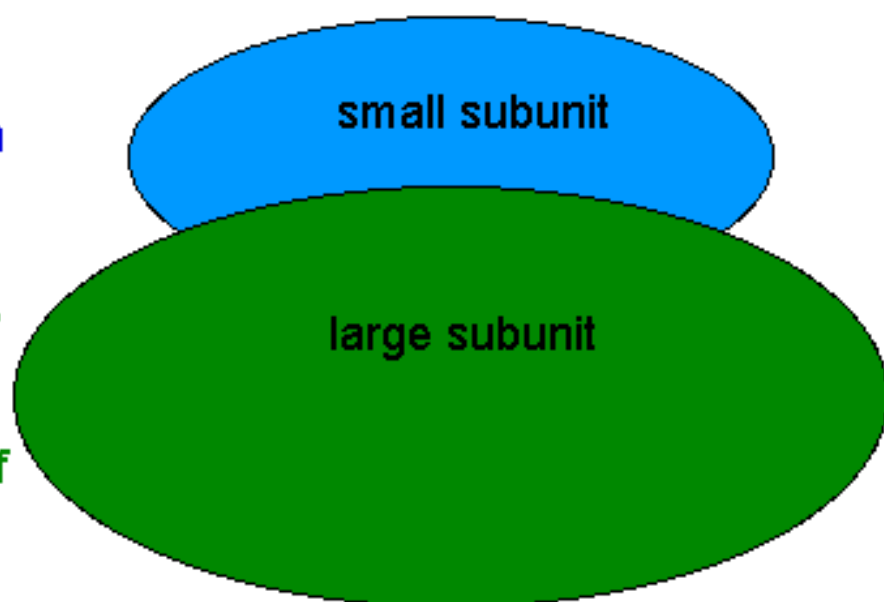
Protein-Syntheserichtung: N-Term. → C-Term.



The ribosome is the target of action of many antibiotics which inhibit protein synthesis. Antibiotics can affect the functions of either small or large ribosomal subunits.

Aminoglycosides (streptomycin, kanamycin, neomycin, etc.) act on the small subunit and affect codon-anticodon interaction.

Macrolides (erythromycin, azithromycin), streptogramins (quinupristin) and many other antibiotics act on the large ribosomal subunit and affect synthesis of the peptide bond, or growth of the peptide chain.



Translation: Zusammenfassung

- Die Proteinsynthese erfordert das koordinierte Zusammenspiel von mehr als 100 Makromolekülen
- sie beginnt mit der ATP-getriebenen Aktivierung der Aminosäuren durch Aminoacyl-tRNA-Synthetasen
- die mRNA erkennt das Anticodon einer tRNA, nicht die gebundene Aminosäure
- die Proteinsynthese erfolgt in den Ribosomen vom Amino (N)- zum Carboxyl (C)- Ende, wobei die mRNA in 5' → 3' Richtung übersetzt wird
- in Prokaryonten sind Transkription und Translation eng gekoppelt
- die Translation verläuft in 3 Phasen: Initiation, Elongation, Termination
- ein GTP/GDP-Zyklus treibt die Bildung des Initiationskomplexes, die Anlieferung der beladenen tRNAs und die Translokation an
- das Grundprinzip ist in Pro- und Eukaryonten ähnlich