

Biologie Moléculaire

Cours 2

I- LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

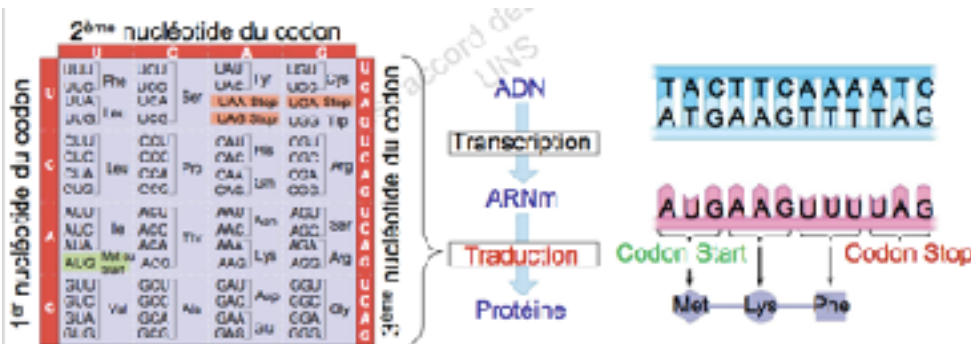
A- Généralités

Le code génétique assure la correspondance codon/ acide aminé. Il existe $4^3 = 64$ combinaisons de 3 nucléotides pour former un codon.

On retrouve 1 codon START (AUG) qui initie la traduction (code pour une méthionine) ; et 3 codons STOP (UAA /UAG/ UGA) qui terminent la traduction.

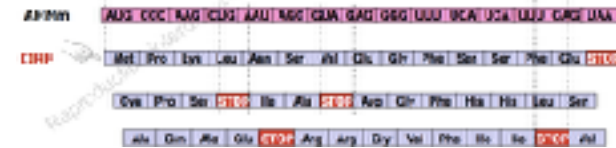
Caractéristiques du code génétique :

- **CASI-UNIVERSEL** : Toutes les espèces utilisent la même correspondance codon/AA ;
 - **NON-CHEVAUCHANT** : Chaque nucléotide de l'ARNm appartient à 1 seul codon ;
 - **NON-AMBIGU** : Un codon donné correspond toujours au même AA ;
 - **DÉGÉNÉRÉ** : Plusieurs codons spécifient le même AA
- Nb : il y a 61 combinaisons pour 20 AA.



Il existe 3 cadres de lecture de l'ARNm en théorie. Un seul aboutit à la synthèse de la protéine attendue : le **cadre ORF**, débutant au codon AUG repéré grâce à la séquence Kozak.

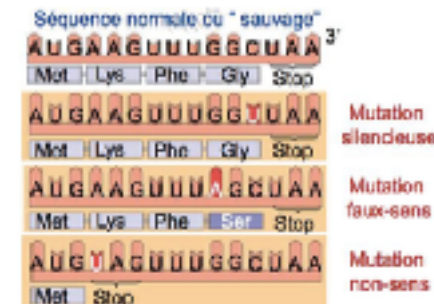
Les 2 autres sont décalés par rapport au cadre ORF, les protéines formées sont différentes et souvent stoppées par un STOP prématuré.



B- Mutations du code génétique

Certaines mutations de l'ADN modifient le code génétique. On trouve :

- **LES SUBSTITUTIONS** : remplacent une base ou un codon par un autre.
 - Silencieuses (ne changent pas l'AA)
 - Faux-sens (modifient l'AA)
 - Non-sens (introduisent un STOP prématuré)



- **LES INSERTIONS/ DÉLÉTIONS** : modifient le nombre de nucléotides.

Si c'est un multiple de 3, un AA est ajouté ou supprimé

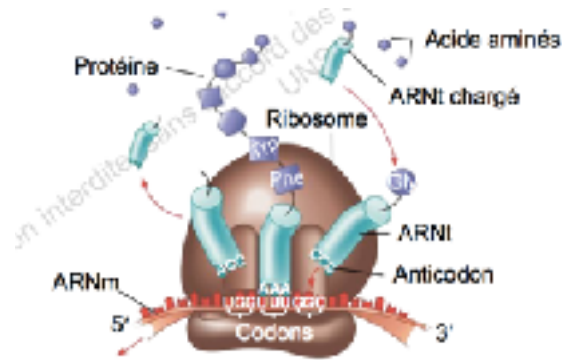
Si ce n'est pas un multiple de 3 cela entraîne des mutations non-sens et faux-sens.

Nb : le code génétique est organisé de façon à minimiser l'effet des mutations. Ainsi une mutation du 1er ou 2ème nucléotide est souvent conservative ; une mutation du 3ème nucléotide est souvent conservative ou neutre.

C- La synthèse des protéines

La synthèse des protéines nécessitent différents ARN :

- **L'ARN MESSAGER (ARNm)** : contient les instructions pour la synthèse des protéines.
- **L'ARN DE TRANSFERT (ARNt)** : se fixe sur l'ARNm par complémentarité de la séquence codon/anticodon et apporte les AA grâce à sa tige acceptrice
Nb : sa structure 2ndr est en feuille de trèfle.
- Les ARNt sont d'abord des pré ARNt qui subissent des modifications de bases.
- **L'ARN RIBOSOMAL (ARNr)** : s'associent avec des protéines pour former des ribosomes.



a- Spécificités du code génétique

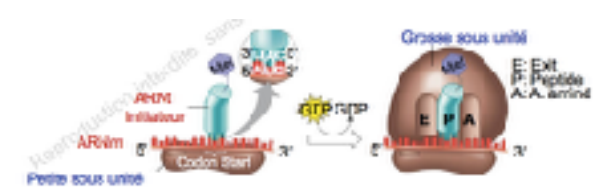
La fiabilité de la traduction est assurée par 2 mécanismes :

- La spécificité de l'appariement entre l'**anticodon de l'ARNt** et le **codon de l'ARNm**. C'est l'association inhabituelle de la 1ère base de l'anticodon et de la 3ème base du codon
Nb : il devrait exister 61 ARNt mais un appariement flexible en 5' (wooble) réduit ce nombre à 48 et permet de minimiser l'effet des mutations.
- La spécificité de l'appariement entre la **protéine** et son **ARNt**. Elle est assurée par des enzymes (20) les aminoacyls ARNt synthétase (aaRs). Chacun est spécifique d'un AA mais peut le fixer sur un ou plusieurs ARNt, ce sont les ARNt isoaccepteur
Nb : les aaRs possèdent une activité de proofreading qui permet d'éliminer un AA fixé par erreur

b- La traduction

Elle est assurée par le ribosome. Il est composé de 2 sous-unité ayant des fonctions spécifiques :

- **la petite sous-unité** : se lie à l'ARNm et décode l'information en assurant la correspondance codon/anticodon
 - **la grosse sous-unité** : se lie à la petite s.u et fabrique la protéine.
- Nb : elle est se divise en 3 sites : le A qui accueille l'ARNt avec l'AA ; le P qui forme le peptide ; et le E qui éjecte l'ARNt.



La traduction se fait en 3 étapes successives :

L'INITIATION en 2 étapes

1. Fixation du complexe de pré-initiation composé de la petite sous-unité et d'un ARNt initiateur (se fixe sur la coiffe pour les eucaryotes, sur le codon AUG pour les procaryotes) ;
2. Fixation de la grosse s.u sur la petite s.u après reconnaissance du codon initiateur par l'ARNt , formation du ribosome.

L'ÉLONGATION (succession de cycles), le ribosome se déplace de codon en codon.

LA TERMINAISON s'effectue lorsque le ribosome rencontre un codon STOP.

Nb : il n'y a pas d'ARNt correspondant au codon STOP, c'est un facteur de terminaison qui se fixe à la place. La protéine est libérée et le ribosome se dissocie.

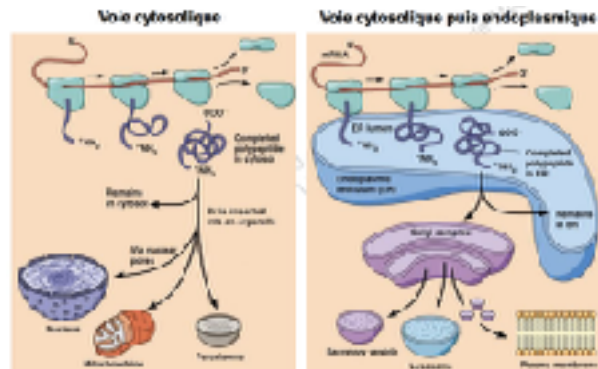


c- Adressage des protéines

C'est un tri sélectif de la protéine vers son site d'action. Il se fait grace à un fragment peptidique situé dans la séquence. Chaque compartiment possède un signal spécifique.

La traduction des protéines commence dans le cytosol, puis en fonction du signal, les protéines peuvent :

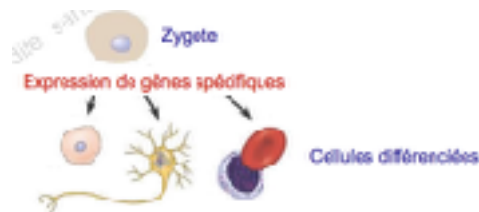
- rester dans le cytosol en cas d'absence du signal ;
- rejoindre les mitochondries, les péroxyosomes ou le noyau ;
- rejoindre le réticulum endoplasmique pour continuer leurs maturation et leurs adressages.



II- LA RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES

A- Généralités

Toutes les cellules de l'organisme proviennent de la même cellule originelle : le zygote. Elles ont donc toute le même patrimoine génétique. Mais à l'âge adulte certaines sont spécialisées (remplissent des fonctions spécifiques) et expriment seulement une partie de ce patrimoine. C'est la régulation précoce de l'expression des gènes (état d'embryon) qui permet la différenciation des diverses cellules de l'organisme. Elle est également nécessaire à la régulation de l'homéostasie chez l'adulte. La cellule peut donc analyser son environnement et répondre aux signaux extérieurs.



B- Régulation chez les procaryotes

Elle est uniquement transcriptionnelle.

L'opéron (unité d'expression et de régulations des gènes bactériens) lactose chez la bactérie E.Coli peut croître en présence de glucose ou de lactose.

Si elle est en présence des 2, elle choisit préférentiellement le glucose. Quand il est épuisé, après un temps de latence, la bactérie active les gènes du catabolisme du lactose : l'opéron lactose.

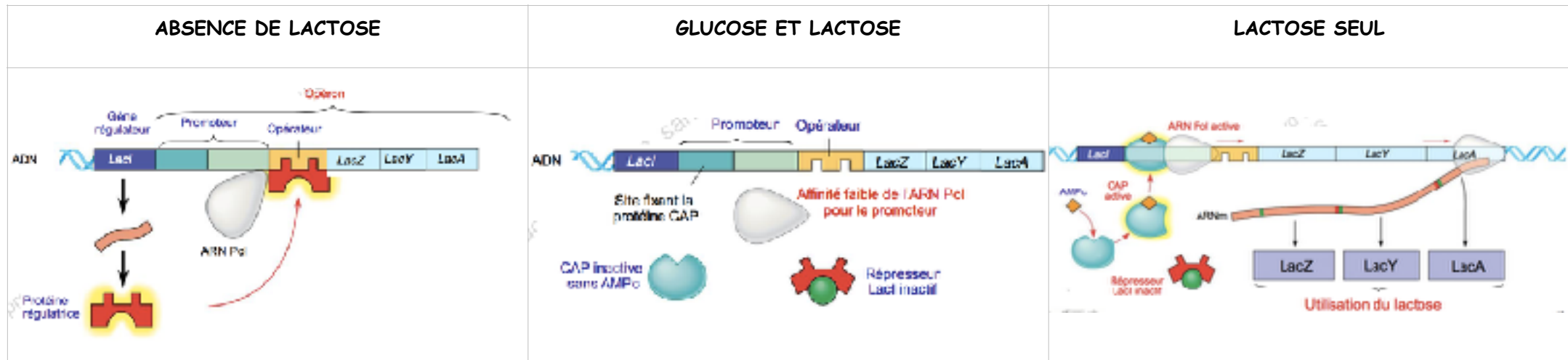
Cet opéron est inductible. Il comprend plusieurs éléments :

- Promoteur unique qui fixe l'ARN polymérase
- Gènes du catabolisme du lactose (LacZ LacY et LacA)
- Opérateur (composé de 3 séquences régulatrices) qui contrôle la transcription

Un gène régulateur LacI se situe en amont et possède son promoteur propre. Il code pour un répresseur capable de se lier à l'opérateur.

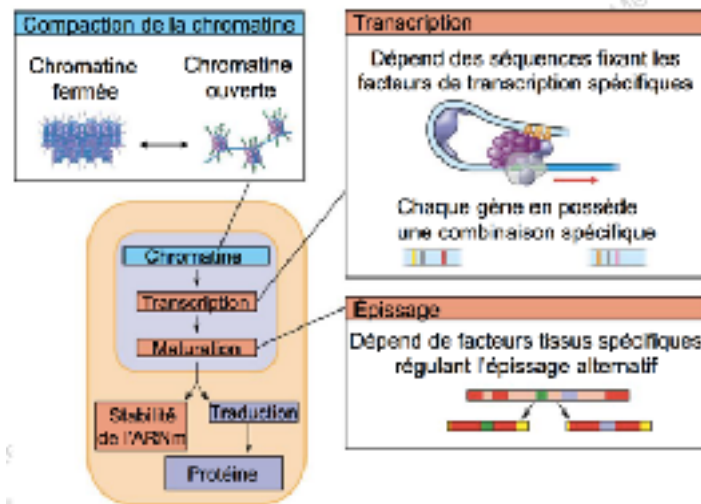
3 cas de figures sont possibles :

ABSENCE DE LACTOSE	GLUCOSE ET LACTOSE	LACTOSE SEUL
L'opéron est réprimé. LacI est libre et se fixe à l'opérateur empêchant ainsi le passage de l'ARN polymérase et bloque la transcription des gènes du catabolisme du lactose.	Le lactose joue un rôle permissif, se lie à LacI l'empêchant ainsi de se lier à l'opérateur. Mais le glucose joue un rôle inhibiteur en empêchant la production d'AMPc. La transcription des gènes du catabolisme est donc faible. Nb : l'AMPc est un ligand permettant la production de la protéine CAP, qui se lie au promoteur et stabilise l'ARN polymérase.	Les effets du lactose et de l'AMPc s'additionnent. La transcription est maximale.



C- Régulation chez les eucaryotes

La régulation se fait à différents niveaux :



a) Régulation de la chromatine

Elle dépend des modifications épigénétiques (modifications qui régulent l'expression des gènes mais pas les gènes eux même) :

Modifications post-traductionnelles des histones (nombreuses et réversibles). Elles se font surtout au niveau de la queue des histones et sont réalisées par des enzymes spécifiques d'un résidu.

Méthylation de l'ADN (fréquents dans les îlots CpG). Elle fait intervenir des ADN méthyltransférases (DNMTs) qui favorisent la formation d'hétérochromatine pouvant être transmises pendant la mitose.

b) Régulation au niveau de la transcription

Elle dépend de facteurs de transcription spécifiques qui se lient aux séquences régulatrices proximales et distales des gènes. Ces facteurs sont eux même régulés par des nombreux signaux (hormone etc...) qui peuvent être produits localement ou à distance.

c) Régulation au niveau de la traduction

Elle peut être régulée par les microARN (mécanisme d'inhibition spécifique de l'expression d'un gène). Les microARNs sont fabriqués à partir d'un précurseur qui subit une maturation où il sera fragmenté. Un des brins du microARN sera complémentaire d'une séquence de l'ARNm cible. Le complexe RISC s'associe à ce brin et le guide jusqu'à la cible, où il bloquera ou détruira sa traduction.

