

Biologie moléculaire

D- La synthèse des protéines.

I-Généralités

Au cours de la **transcription** d'un gène, la séquence d'ADN d'un brin dit **codant** contient l'**information génétique**. Elle est recopiée en séquence d'ARN grâce au **brin non codant** qui sert de **modèle** selon le **principe de complémentarité des bases**.

Au cours de l'étape de **traduction** de l'ARNm, la **suite de codons de l'ARNm** est convertie en une **suite d'acides aminés**.

Le matériel génétique ou génome contient les gènes.

Un **gène** contient une **information** sous la forme d'une **suite de nucléotides** et s'exprime lorsque cette information est utilisée.

| Genès Codants | Genès Non Codants |
|---|---|
| L'information sert à la synthèse de protéine | L'information sert a la synthèse des autres ARNs (ARNr, ARNt,...) |
| Transcrits en pré-ARNm puis mature en ARNm mature | Uniquement transcrit dans le noyau (non traduit) |
| L'ARNm rejoint le cytosol puis est traduite en suite d'Acide Aminée | Certain ARNs restent dans le noyau et d'autres rejoignent le cytosol Tous participent a l'expression des gènes codant |

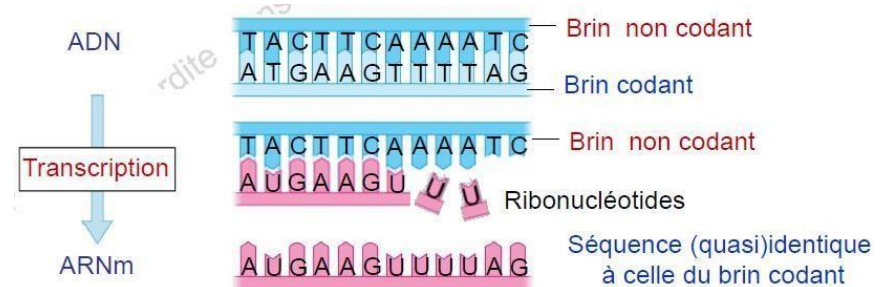
L'expression d'un gène codant **début**e par sa **transcription en ARNm** dans le **noyau** et **s'achève** par la **traduction** de l'ARNm en **protéine**.

Un gène est une séquence d'ADN **double brin**. L'un des brins contient l'**information du gène à retranscrire** dans l'ARNm (**brin codant**), l'autre brin ne contenant **pas d'information** (**brin non codant**).

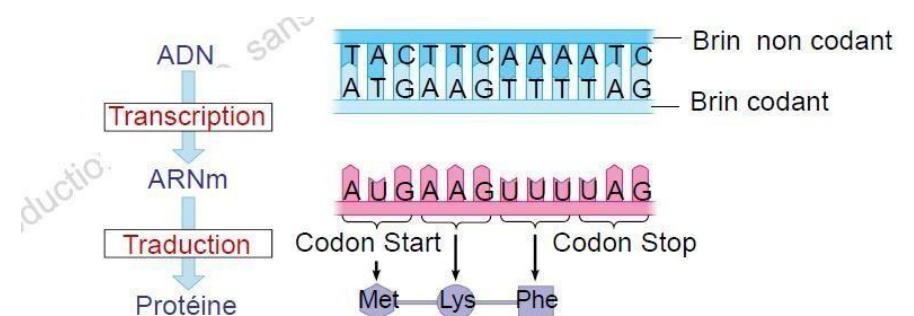
Comme la transcription repose sur le **principe de complémentarité**, le brin **non codant** sert de **matrice** pour former l'ARNm à partir de rNTPs.

L'information du **brin codant** est celle qui figure dans le **brin d'ARNm**.

C'est donc le **brin complémentaire non codant** qui sert de **matrice** pour la transcription selon le **principe de complémentarité**.



L'ARNm rejoint le **cytosol** où la **séquence de ribonucléotides** est **traduite** en une **séquence d'AA** pour former la **protéine**. Cette traduction repose sur le **code génétique**, qui **indique quel AA correspond chaque triplet de nucléotides (codons) de l'ARNm**.



ATTENTION : Le brin **codant** contient l'**information** mais le brin **non codant** sert de **matrice** lors de la **transcription**.

II- Le code génétique

Le **code génétique** assure la **correspondance codons / acides aminés.+++**

Il existe **$4^3= 64$ combinaisons de trois nucléotides** pour former un **codon**.

Parmi ces combinaisons :

-le **codon Start (AUG)** initie la traduction et code pour la **méthionine**

-**3 codons Stop** indiquent la fin de la traduction, **ils ne codent PAS pour un AA**

Il existe donc 64 combinaisons de nucléotides pour former un codon, mais seulement 61 combinaisons pour former un AA++

Code génétique

| 1 ^{er} nucléotide du codon | 2 ^{ème} nucléotide du codon | | | 3 ^{ème} nucléotide du codon | Acide aminé |
|-------------------------------------|---|--|--|---|---------------------------------------|
| | U | C | A | | |
| U | UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu | UCU Phe UCC Phe UCA Leu UCG Leu | UAU Tyr UAC Tyr UAA Stop UAG Stop | UGU Cys UGC Cys UGA Stop UGG Trp | U C A G C A G C A G C A G C A G C A G |
| C | CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu | CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro | CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln | CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg | C G C A G C A G C A G C A G C A G |
| A | AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met ou Start | ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr | AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys | AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg | A G C A G C A G C A G C A G C A G |
| G | GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val | GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala | GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu | GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly | G C G A G C A G C A G C A G C A G |

ADN → Transcription → ARNm → Traduction → Protéine

Le **code génétique** est : +++++

-**Quasi-universel** : Toutes les espèces vivantes utilisent la même correspondance codon-a.a. Rares exceptions (mitochondries...) reposant sur le sens de qqs codons.

-**Non chevauchant** : Chaque nucléotide de l'ARNm n'appartient qu'à un seul codon. L'ARNm est décodé selon un cadre de lecture fixe et précis

-**Non ambigu** : Un codon donné correspond toujours au même acide aminé.

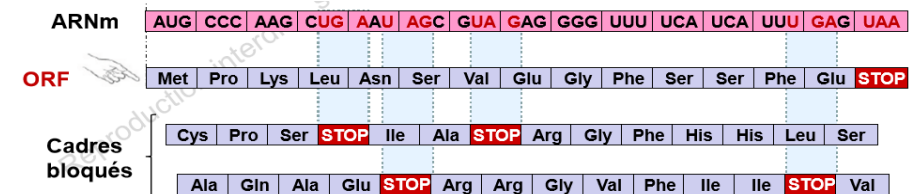
-**Dégénéré** : Plusieurs codons spécifient le même AA (sauf méthionine/tryptophane). Excès de codons par rapport au nombre d'a.a (61 codons pour 20 a.a).

Il existe trois cadres de lecture théoriques de l'ARNm.

Un seul cadre aboutit à la **synthèse de la protéine attendue**.

Il est appelé **cadre ouvert de lecture** ou **ORF** (Open Reading Frame) . C'est celui qui découle de l'utilisation du **codon initiateur AUG**, repéré grâce à une séquence appelée **séquence de Kozak** (5'-A/GCCA/GCCAUGA/G-3').

Les **deux autres cadres** sont dits **bloqués**. Le décodage est modifié, aboutissant à des **protéines anormales ou tronquées** car généralement **interrompues par un codon Stop prématuré**.



L'effet des mutations sur le code génétique est variable

Parmi les **substitutions** (changement d'un nucléotide), on distingue :

- 1-Les **mutations silencieuses (neutres)** ne changent pas l'acide aminé codé
- 2-Les **mutations faux sens** remplacent un acide aminé par un autre
- 3-Les **mutations non sens** introduisent un **codon Stop prématuré**

Les **insertions / délétions** modifient le nombre de nucléotides.

1-S'il s'agit d'un **multiple de trois**, on peut avoir insertion (ou délétion) d'acide(s) aminé(s) ou de codon(s) Stop **mais le cadre de lecture est respecté**.

2- Non multiple de trois, le **cadre de lecture en aval peut être décalé** avec présence de **faux sens multiples** voire **modification de la position du codon Stop**. Elles peuvent former d'emblée une **mutation non sens** avec absence totale de synthèse de la protéine

Le code est organisé en seize boîtes de quatre codons.++

Dans une boîte donnée, les codons ne diffèrent que par le 3ème nucléotide.

Dans la majorité des cas, les acides aminés d'une boîte sont identiques. Lorsqu'ils sont différents, ils sont de même polarité (couleur de la boîte).

L'organisation du code minimise l'effet des mutations.++

L'importance d'un nucléotide varie selon sa position dans le codon.

- Une mutation du 3ème nt est souvent **neutre**, sans conséquence sur la protéine.
- Une mutation du 1er nt induit le plus souvent un **faux sens conservatif**.
- Une mutation du 2nd nt induit le plus souvent un **faux sens non conservatif** dont les conséquences sur la fonction de la protéine seront plus sévères.

| | | 2 ^{ème} nucléotide du codon | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|-----|------|------|---|
| | | U | C | A | G | |
| 1 ^{er} nucléotide du codon | U | Phe | Ser | Tyr | Cys | U |
| | U | Phe | Ser | Tyr | Cys | C |
| | U | Leu | Ser | Stop | Stop | A |
| | U | Leu | Ser | Stop | Trp | G |
| | C | Leu | Pro | His | Arg | U |
| | C | Leu | Pro | His | Arg | C |
| | C | Leu | Pro | Gln | Arg | A |
| | C | Leu | Pro | Gln | Arg | G |
| | A | Ile | Thr | Asn | Ser | U |
| | A | Ile | Thr | Asn | Ser | C |
| | A | Ile | Thr | Lys | Arg | A |
| | A | Met | Thr | Lys | Arg | G |
| | G | Val | Ala | Asp | Gly | U |
| | G | Val | Ala | Asp | Gly | C |
| | G | Val | Ala | Glu | Gly | A |
| | G | Val | Ala | Glu | Gly | G |

Mutation faux sens conservative (saut de boîte dans la même colonne)

Mutations neutres (saut de codon dans la même boîte)

Mutation faux sens non conservative (saut de boîte sur la même ligne)

GAG ↔ GGG

La traduction fait intervenir différents acteurs :

-Certains jouent un rôle structural:

1-L'ARNm dont la structure primaire contient les instructions pour la synthèse de la protéine

2-Les ARNt sur lesquels sont attachés les **acides aminés** et dont l'anticodon se fixe à un codon complémentaire de l'ARN.

3-Les ARNr et les protéines associées qui forment les **ribosomes**

-D'autres jouent un rôle fonctionnel en tant qu'**enzymes**:

1-Les aminoacyl-ARNt synthétases qui fixent les acides aminés sur les ARNt

2-L'ARN ribosomal 28S qui joue le rôle d'**enzyme (ribozyme)** et relie entre eux les acides aminés par des **liaisons peptidiques** pour former la protéine.

-Les ARNt :

Les ARNs de transfert apportent les acides aminés.

Ils sont formés d'une **tige dite acceptrice** et de **trois boucles**.

Un ARNt peut être chargé avec un acide aminé à l'extrémité 3'-OH de la tige acceptrice. **Chaque ARNt est spécifique d'un unique acide aminé.** La boucle de l'anticodon contient l'anticodon, séquence spécifique de chaque ARNt et qui se fixe par complémentarité au codon de l'ARNm spécifiant cet acide aminé.

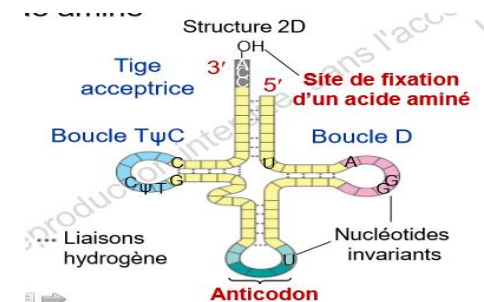
Les ARNt subissent une **maturation**. Ils sont d'abord **transcrits** sous la forme de précurseurs (pré-ARNt).

Le **pré-ARNt** subit de nombreuses **modifications de bases** (10-25%).

L'ARNt mature contient des bases

appelées **bases mineures** :

Inosine, pseudo-uridine, dihydrouridine (D), méthyluridine, Thymine (ribothymidine de la boucle T Ψ C), etc...



La fiabilité de la traduction repose sur deux mécanismes :

1-La liaison spécifique d'un acide aminé à son ARNt :

Elle est assurée par **20 enzymes, les aminoacyl-ARNt synthétases (aaRs)**
Chacune de ces enzymes est spécifique d'un seul acide aminé mais elle peut le fixer sur un ou plusieurs ARNt qui sont appelés **ARNt isoaccepteurs**
Ces ARNt isoaccepteurs ne doivent reconnaître que des codons synonymes.

2- L'appariement spécifique entre anticodon de l'ARNt et codon de l'ARNm :

Le principe de complémentarité des bases voudrait qu'il existe un ARNt et un anticodon spécifique pour chacun des codons spécifiant un acide aminé

Mais un **appariement flexible (Wobble)** permet à l'anticodon d'un ARNt de s'apparier avec plusieurs codons qui spécifient le même acide aminé.+
Le **Wobble** permet ainsi de réduire à **48** le nombre d'**ARNt** nécessaires chez l'homme pour la traduction au lieu de 61.

Les aminoacyl-ARNt synthétases fixent les a.a aux ARNt.

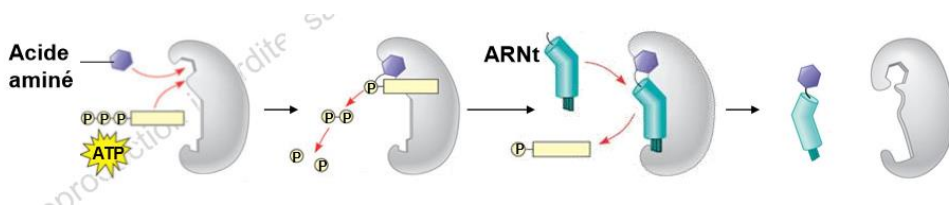
Chacune est spécifique d'un des 20 acides aminés « classiques » .

Pas de codon ou d'aaRs pour le 21ème a.a protéinogène (sélénocystéine).

Chacune peut fixer son a.a sur plusieurs ARNt appelés isoaccepteurs.

Elle active l'acide aminé grâce à l'ATP puis le fixe à ses ARNt isoaccepteurs . Elles possèdent une **activité de correction (proofreading)**.

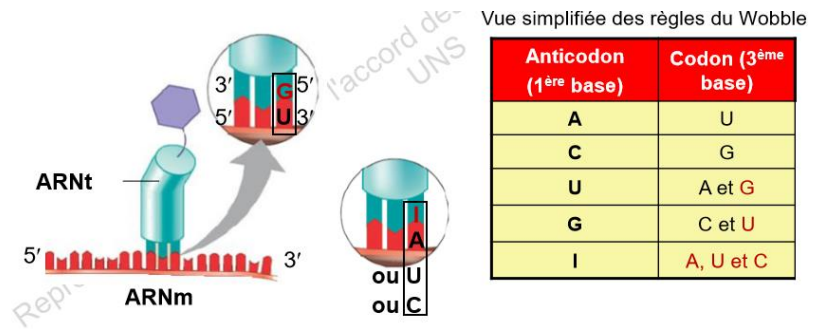
Cela leur permet d'éliminer un a.a fixé par erreur avant de libérer l'ARNt, ce qui constitue le premier mécanisme assurant la fidélité de la traduction.



Le déchiffrement du code utilise le Wobble

Cet appariement flexible ne respecte pas le principe de complémentarité. De nouvelles paires de bases peuvent se former entre l'uracile, la guanine ou l'inosine situées en 1ère position de l'anticodon et la 3ème base du codon.

Cependant, la règle de l'appariement purine-pyrimidine est le plus souvent respectée.



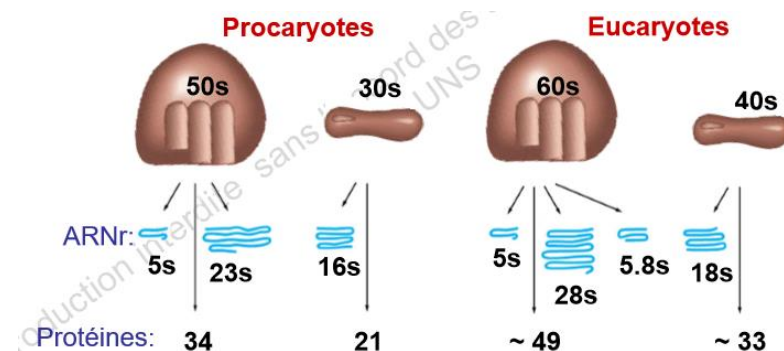
Le ribosome assure la traduction de l'ARNm.

Il comprend une **petite sous-unité** et une **grosse sous-unité**.

Elles diffèrent par leur contenu en ARNs ribosomiaux (ARNr) et en protéines.

La **grosse sous-unité** est appelée **50s (procaryotes)** ou **60s (eucaryotes)**.

La **petite sous-unité** est appelée **30s (procaryotes)** ou **40s (eucaryotes)**.



Chaque sous unité ribosomale assure une fonction précise :

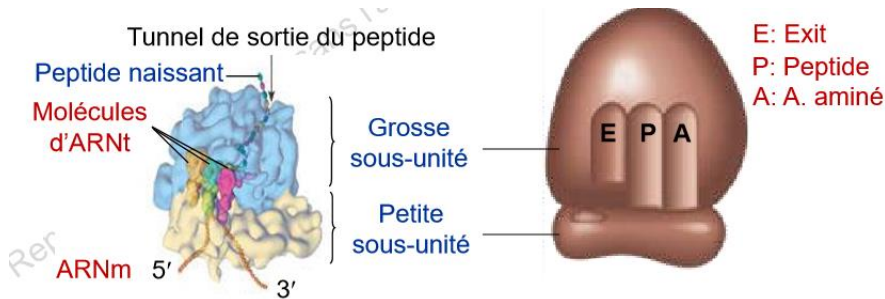
La **petite sous-unité** se lie à l'ARNm. Elle **décodes l'information** en assurant la **correspondance codon-anticodon**.

La **grosse sous-unité** du ribosome se fixe à la **petite sous unité**.

Elle possède un **rôle structurel et fonctionnel**.

Elle contient **trois sites (E, P, A)** accueillant les ARNt.

L'**ARNr 28s** est l'**enzyme** formant les **liaisons peptidiques entre acide aminés.++**



La traduction de l'ARNm en protéine

Elle comprend **trois étapes successives** :

1-L'initiation de la traduction :

Elle correspond à l'assemblage du ribosome complet sur l'ARNm.

2-L'élongation de la traduction :

Elle correspond au déplacement du ribosome de codon en codon selon le cadre de lecture avec **formation des liaisons peptidiques**.

3-La terminaison de la traduction qui libère la protéine

A chaque étape d'autres facteurs interviennent, ils sont appelés respectivement facteurs d'initiation, d'élongation, de terminaison.

La **phase d'initiation** de la traduction comprend **deux étapes** :

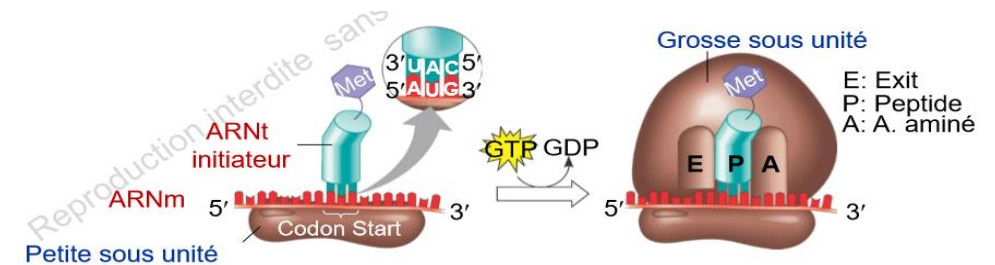
1-Un complexe de préinitiation se fixe à l'ARNm.

Il se fixe sur la **coiffe (eucaryotes)** ou au niveau du **codon AUG (procaryotes)**.

Le complexe de préinitiation comprend notamment l'**ARNt initiateur** portant la méthionine

2-Le complexe doit ensuite se déplacer sur l'ARNm chez les eucaryotes.

La grosse sous-unité vient se fixer lorsque l'ARN de transfert initiateur reconnaît le codon d'initiation AUG et la traduction de l'ARNm peut débuter.

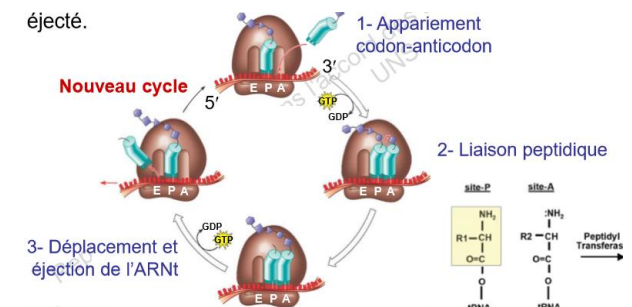


L'étape d'élongation est une succession de cycles :

A chaque codon, un ARNt chargé se positionne au niveau du site (A).

Si l'**appariement codon-anticodon est correct**, il y a formation de la **liaison peptidique** entre le peptide positionné au site (P) et l'acide aminé apporté.

Le ribosome se déplace d'un codon, l'**ARNt vide du site (P) passe au site (E) et est éjecté**.



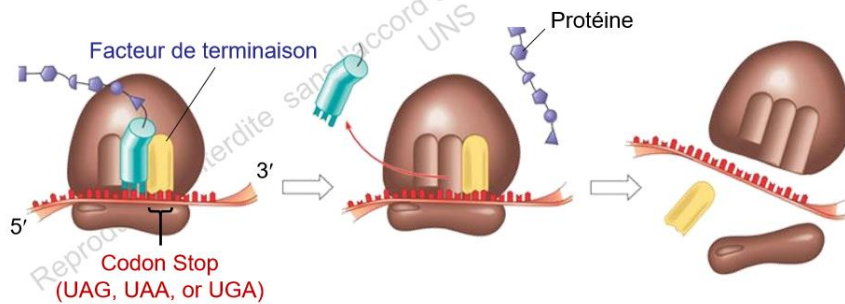
L'étape de terminaison correspond à l'arrêt de la traduction.

Elle s'achève lorsque le **ribosome rencontre un codon Stop**.

Il n'existe pas d'ARNt correspondant aux codons Stop.++++

Une protéine appelée **facteur de terminaison** se fixe à la place d'un ARNt.

La protéine est libérée et le ribosome se dissocie.

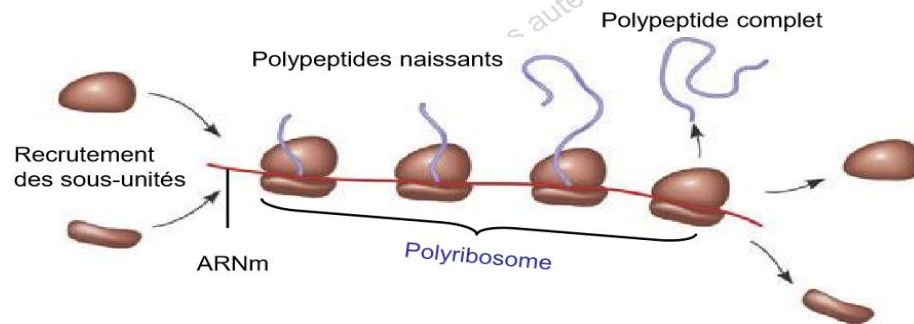


De nombreux ribosomes se fixent à un ARN messager.

Sa traduction est assurée simultanément par ces ribosomes.

L'ensemble ARNm-ribosomes fixés à l'ARNm forme un **polyribosome**.

Ainsi, l'efficacité et la rapidité de la traduction est accrue.



Chaque protéine subit ensuite une étape d'adressage.

Il s'agit du **tri sélectif de la protéine vers son site d'action**.

Ce tri repose sur la **présence ou l'absence dans la protéine de signaux** (protéiques ou non) **spécifiques d'un compartiment de destination**.

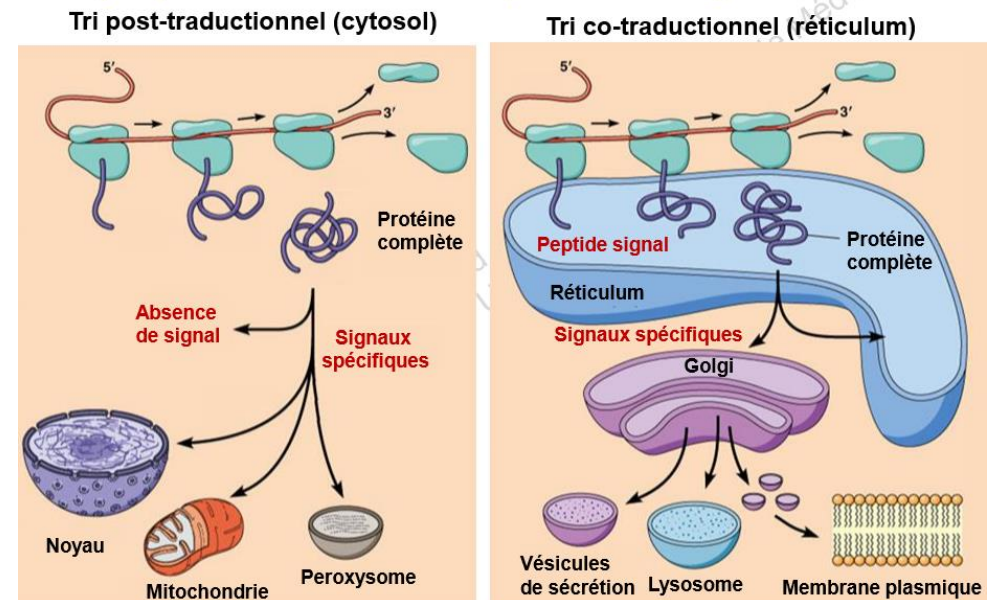
On distingue deux mécanismes de tri :

1-Un tri post-traductionnel cytosolique, effectué sur une **protéine achevée**. Elle restera dans le **cytosol** ou, si elle possède un signal spécifique, rejoint le **noyau**, les **mitochondries** ou les **peroxysomes**.

2- Un tri co-traductionnel d'une **protéine en cours de synthèse** par un **ribosome libre**.

En présence d'un signal appelé **peptide signal**, le ribosome se fixe alors au **réticulum endoplasmique granuleux** ou la synthèse de la protéine s'achève.

Elle pourra rester dans le **réticulum** ou en présence d'autres signaux gagner le **Golgi**, le **lysosome**, la **membrane plasmique** ou être **sécrétée**.

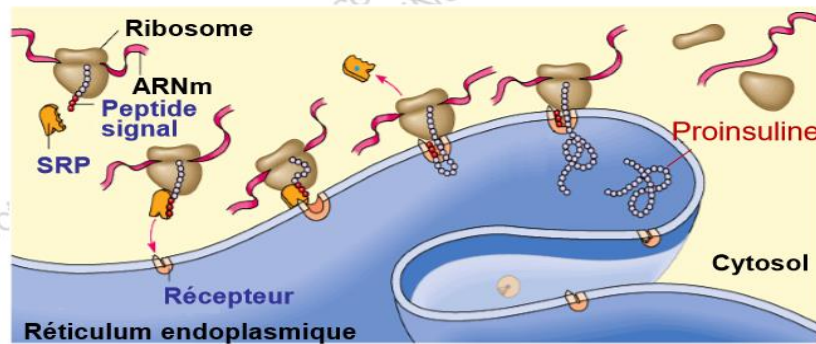


L'insuline possède un peptide signal et doit être sécrétée.

Sa **synthèse s'achève dans le réticulum endoplasmique granuleux (REG).**

En cours d'**élongation**, ribosome et ARNm viennent s'y fixer grâce au **peptide signal**, à sa **protéine de reconnaissance (SRP, Signal Recognition Particule)** et au récepteur de cette protéine qui forme **un canal membranaire**.

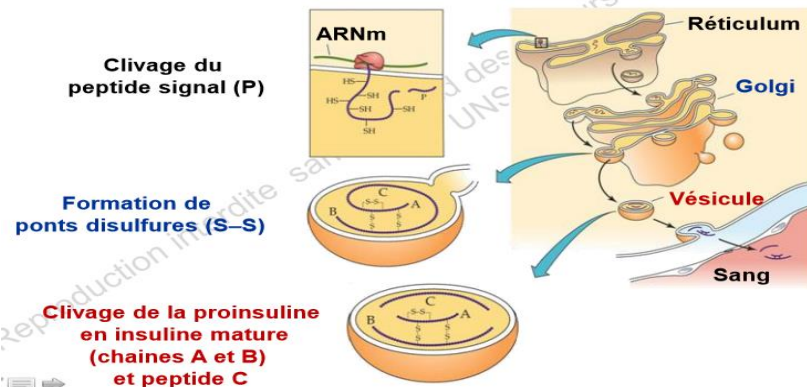
La synthèse s'achève au travers du canal jusqu'à formation de la proinsuline.



La proinsuline possède un autre signal pour le Golgi.

Elle est **empaquetée dans des vésicules** ou elle subit une **maturation**.

Après formation de **ponts disulfures et clivage**, l'insuline mature est **secrétée dans la circulation par exocytose**.



Points clés :

La traduction d'un ARNm en protéine repose sur le code génétique.

Il est quasi-universel, non ambigu, non chevauchant et dégénéré.

La traduction respecte le cadre de lecture spécifié par le codon AUG.

Les conséquences des mutations sur le code génétique sont variables.

Elle fait intervenir les ARN de transfert chargés et les ARN ribosomiaux.

Chaque aminoacyl-ARNt synthétase est spécifique d'un acide aminé.

Elle le fixe sur un ou plusieurs ARNts isoaccepteurs.

L'appariement de l'anticodon d'un ARNt est flexible en 5' (Wobble).

Le ribosome se fixe à l'ARNm et relie entre eux les acides aminés.

Chaque protéine subit une maturation et un tri sélectif.

Son tri repose sur la présence ou l'absence de signaux spécifiques.

Dédicaaaaaaaaces :

A Toinou qui m'a supporté pendant 2 superbes P1

A la team biomol : ma co-tut du love Annnnee <3, Hugo et Baptiste

A ma juju d'amour sans qui j'en serais pas là aujourd'hui ! <3

A mes petits pioux : Cécé (ma future majore pharma), Tess, Thomas, Elyas, Steven, Lila, vous allez tout niquer je crois en vous ! 😊

A Elsa ma gabonaise :p

A Mayou ma marraine officieuse du turfu, même si tu verras pas cette fiche !

Sur ce, courage à tous ça en vaut le coup, donnez touuu