

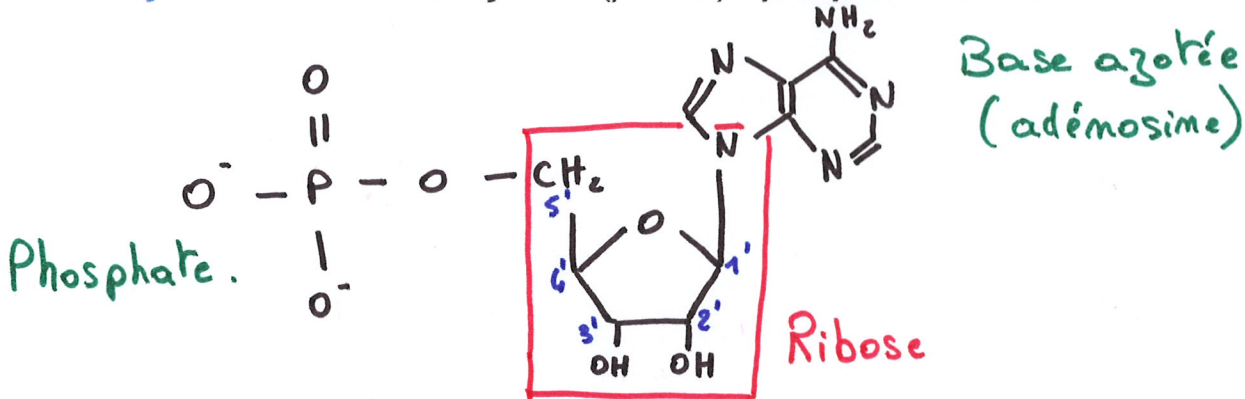
# LA NATURE CHIMIQUE DU GENE

Epoque de Mendel : **unité héréditaire** transmissible par la fécondation → futur gène  
 XX<sup>ème</sup> siècle : ces unités se trouvent sur les chromosomes

## Quelle est la nature du gène ?

Chromosomes constitués par la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique)  
 → Polymères constitués de monomères : les **désoxyribonucléotides**

**Désoxyribonucléotide** = désoxyribose (pentose) + phosphate + base azotée



Le désoxyribose est numéroté sur ses 5 carbones :

- Base azotée est reliée au carbone C<sub>1'</sub> par une liaison **N-glycosidique**
- Phosphate est reliée à C<sub>5'</sub> avec une liaison **ester** **N-glycosidique**

Base azotée + désoxyribose = **désoxyribose nucléoside**

4 bases azotées différentes, 2 types définis par leur noyau central :

⇒ **Base pyrimidique** (1 cycle)

2 azotes et 4 carbones

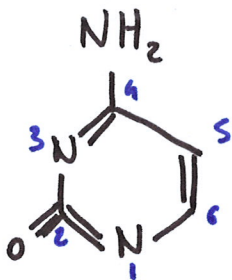
Jamais de substitution sur un azote

⇒ **Base purique** (2 cycles)

Cycle pyrimidique + cycle imidazole (2N)

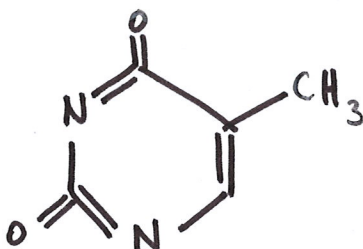
**Cytosine**

⇒ désoxycytidine



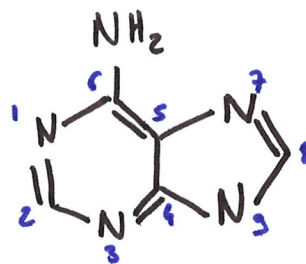
**Thymine**

⇒ désoxythymidine



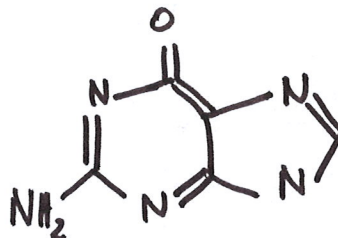
**Adénine**

⇒ désoxyadénine



**Guanine**

⇒ désoxyguanosine



**Attention** : préfixe désoxy pour l'ADN mais pas pour l'ARN

Base azotée : peut être mono, di, ou tri phosphate

→ dCMP ; dCDP ; dCTP (exemple de la cytosine)

Spécificité de la Thymine pour l'ADN : dans l'ARN remplacée par l'Uracile

Association de deux désoxyribonucléotides :

- Hydroxyle OH en C<sub>3</sub>' du 1<sup>er</sup>
- Phosphate en C<sub>5</sub>' du 2<sup>nd</sup>
- La liaison est de type phospho-diester 3' 5'

Donc on a deux extrémités :

- 5' avec un phosphate libre
- 3' avec un hydroxyle libre

→ L'ADN est une chaîne polarisée

## STRUCTURE DE L'ADN

Elucidée par Watson et Crick :

- ❖ 2 chaînes polydésoxyribonucléotidiques : *bicaténaire* et en *hélice*
- ❖ Enroulement dans le sens des aiguilles d'une montre et de haut en bas : *hélice droite*
- ❖ Orientations opposées : *antiparallèle*
- ❖ Partie désoxyribose phosphate de chaque chaîne à l'extérieur de la molécule car il reste une charge négative sur le phosphate de chaque nucléotide
- ❖ Bases azotées vers l'intérieur, unies entre elles par des *liaisons hydrogènes* dans le plan horizontal (inter chaîne) : nombre différent de liaisons selon les couples :
  - A-T : 2 liaisons
  - C-G : 3 liaisons
- ❖ Bases azotées d'une même chaîne unies par des *liaisons hydrophobes* ou de *Van der Waals* (*faibles*)
- ❖ On peut donc dire que l'ADN est très stable
- ❖ Rapport A/G différent selon les espèces :
  - Bacille tuberculeux : R= 0,4
  - **Homme** : R= 1,56
  - Le rapport ne varie pas au sein d'une même espèce

# ANATOMIE MOLECULAIRE DE L'ADN

- L'ADN ne correspond pas **que** aux gènes.
- Il faut une température très élevée pour **dénaturer** une molécule d'ADN ( $> 60^{\circ}\text{C}$ )
- Plus il y a de couples **C-G**, plus la température devra être élevée

Qu'est ce que la dénaturation ?

C'est la séparation des 2 chaînes composant l'ADN par rupture des liaisons hydrogènes. On peut aussi appeler ça la **fusion**.

Quand on refroidie l'ensemble, deux possibilités :

- Refroidissement lent : **Renaturation** → Réassemblage des 2 chaînes
- Refroidissement brutal : **Renaturation désordonnée**

Ce processus permet donc de multiplier l'ADN : dénaturation puis réplication grâce a une polymérase  
→ **La PCR**

ADN : plusieurs millions de *paires de bases* (pdb)

Pour en connaître la constitution on l'a coupé avec des enzymes de restriction à des endroits bien précis.

→ Ainsi on a pu classer les séquences suivant leur vitesse de renaturation.

## Renaturation très rapide

Ce sont des séquences **fortement répétées** = 10% de l'ADN

3 types (classés par longueur de séquence répétitive)

### ⇒ **ADN satellite**

5 à plusieurs centaines de pdb répétées plusieurs milliers de fois  
→ **Le centromère**

### ⇒ **ADN mini satellite**

15 pdb répétées 1000 à 3000 fois  
→ séquence instable  
(nb d'exemplaire  $\nearrow$  ou  $\searrow$  d'une génération a l'autre)  
→ **idéal pour empreinte génétique**

### ⇒ **ADN micro satellite**

2 à 5 pdb entre 50 et 100 exemplaires

## Renaturation rapide

Une **centaine a plusieurs milliers de copies** : 20 a 80% de l'ADN  
(homme presque = 80%)

2 catégories :

### ⇒ **Séquence a fonction codante**

- ARNr
- ARNt
- ARNm des histones

### ⇒ **Séquence a fonction non codante**

- (beaucoup plus répétées)
- séquence **SINE** :  $< 500$  pdb
  - séquence **LINE** :  $> 1000$  pdb

## Renaturation lente

**Séquences uniques**  
= 10% chez l'homme

ARNm (sauf histones)

On parle de « **super famille** » pour les gènes ayant une forte analogie entre eux et qui donneront des protéines qui diffèrent très peu.

# REPLICATION

Plus petit chromosome : 50M de pdb

Vitesse de la réplication : 50 bases / seconde

Si on s'en tient à cette vitesse le mécanisme entier de la réplication prendrait *plusieurs centaines d'heures*.  
Si une seule origine ce serait galère

Donc **plusieurs origines** de réplication :



La croissance des deux chaînes synthétisées se réalise **dans les 2 sens** à partir de l'origine de réplication.

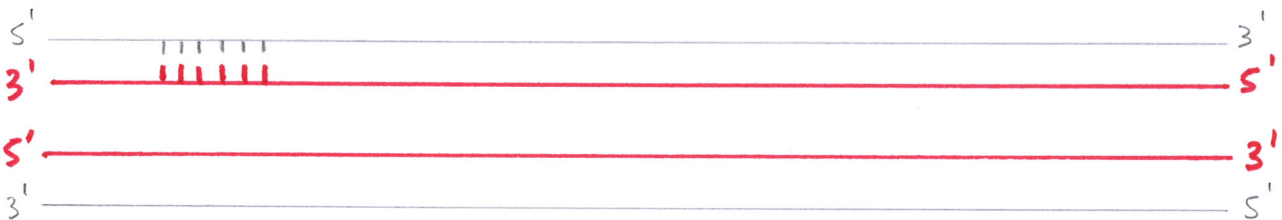
La réplication consiste à retrouver 2 molécules d'ADN identiques à la fin de la phase S.  
D'autre part la réplication se fait de manière simultanée sur les 2 chaînes : il y a donc point de convergence à mi distance des origines.



## En fin de réplication

Nouvelle chaîne **antiparallèle et complémentaire** à la parentale → 2 ADN bi caténaire filles à partir d'une seule ADN parentale

Les deux chaînes parentales sont chacune sur une molécule d'ADN



La réplication se réalise selon un **mode semi conservatif**

On dit que la chaîne parentale sert de **matrice** → c'est la chaîne parentale qui va induire l'ordre des nucléotides synthétisés

## Initiation de la réplication à partir de chaque origine

Au niveau de chaque origine on retrouve des configurations nucléotidiques (**séquences**) déterminant l'origine de la réplication. C'est au niveau de ces configurations que l'on va trouver un complexe de plusieurs protéines : **ORC** (complexe de reconnaissance de l'origine)

C'est ce complexe qui va **reconnaître** les configurations nucléotidiques particulières au niveau de l'origine de réplication.

Ce complexe est **toujours présent** quelque soit la phase du cycle cellulaire.

Au début de G1 va se constituer un **complexe de pré réplication** au niveau du complexe déjà présent c'est-à-dire **ORC**.

Ce nouveau complexe contient deux protéines différentes

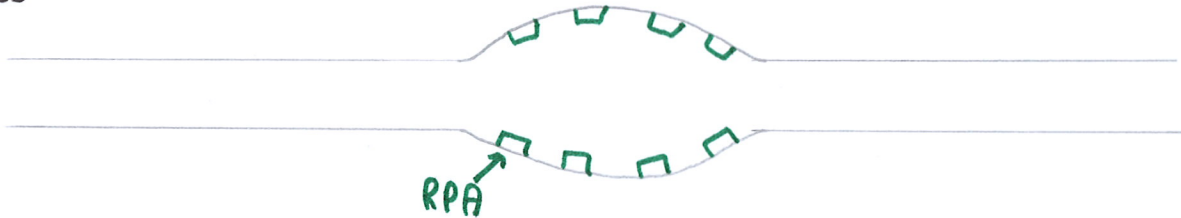
- **Mcm** (mini chromosome maintenance) qui est **hexamérique**
  - o **Activité hélicase** : chargée de dissocier les liaisons hydrogènes qui unissent les bases complémentaires d'un ADN bicaténaire  
→ Séparation des deux chaînes
- **Cdc 6** n'a pas d'activité propre, c'est une **protéine de recrutement** des **mcm**  
→ Elle les amène au niveau du complexe ORC
- **Cdc 28** avec son action **kinase** phosphoryle **Cdc 6** permettant ainsi la libération du complexe de pré réplication et permet d'éviter la réinitialisation dangereuse de la réplication.

Mcm va commencer à ouvrir l'origine de réplication

→ Création de **zones fragiles**

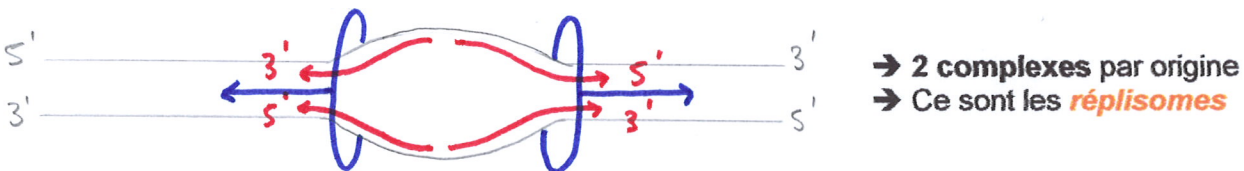
→ Intervention de la **topoisomérase II** pour éviter les **super enroulement** (coupe et ressoude)

Intervention aussi de la **RPA : protéine de liaison aux simples brins** : empêche la réassociation des deux chaînes



## La réplication

A partir de chaque origine il va y avoir positionnement d'un complexe de réplication



Il y a synthèses de 2 chaînes avec 2 polarités opposées synthétisées à partir de leur matrice. Les nucléotides sont placés par **l'ADN polymérase** de façon complémentaire et sont liés entre eux par des **liaisons di-ester 5' 3'**

3'5'

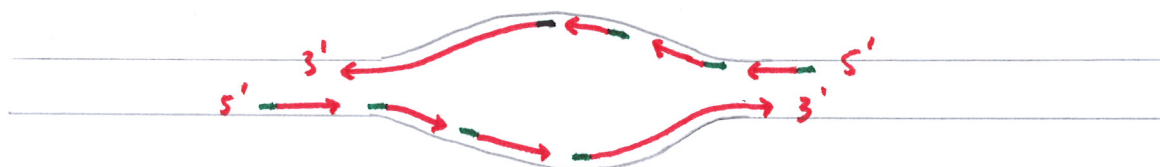
2 possibilités :

- 1 seul type d'ADN polymérase est capable de réaliser la réplication pour les deux polarités
- 2 types, une pour chaque sens.

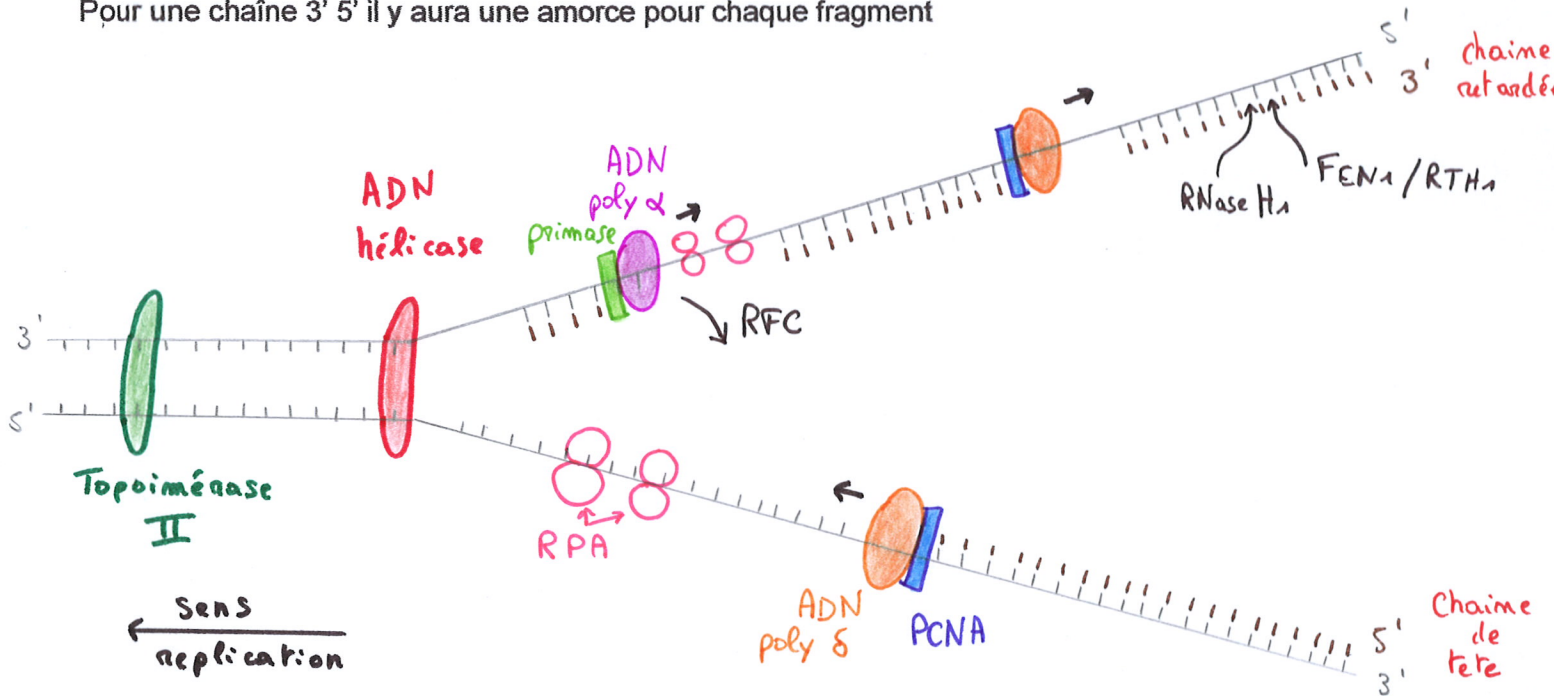
Aucune des deux n'est juste

Toutes les ADN polymérases que l'on a trouvé dont la réplication dans **le sens 5'-3'** (on parle de la polarité de la chaîne en cours de synthèse)

La chaîne ayant la « mauvaise polarité » sera synthétisée de manière discontinue donnant naissance aux **fragments d'OKAZAKI** : **100 à 200 nucléotides** (même taille que le nucléosome)



Une ADN polymérase ne peut démarrer la réplication  
 On a besoin d'amorces d'ARN (ou **primer**) qui sont courtes (**10ème de ribonucléotides**)  
 Pour une chaîne 5' 3' il y aura une amorce  
 Pour une chaîne 3' 5' il y aura une amorce pour chaque fragment



Au niveau de la chaîne de tête il y a une amorce puis après il y a synthèse de l'ADN  
 A l'opposé les petits fragments sont synthétisés avec plusieurs amorces, il s'agit de la chaîne retardée

⇒ **Au niveau de la chaîne retardée**

- 1<sup>er</sup> temps : la **primase** synthétise l'amorce
- 2<sup>ème</sup> temps : **ADN polymérase alpha** synthétise à la suite **une vingtaine de désoxyribonucléotides** en complémentarité avec la matrice

Lorsqu'il y a eu environ une trentaine de nucléotides de synthétisés, va intervenir le **facteur RFC**

- Il détache le complexe primase / ADN polymérase alpha (reste dans le réplisome)
- Il recrute une **protéine PCNA** qui vient fixer une **ADN polymérase delta**

Ce complexe va terminer la synthèse du brin d'Okasaki  
 On va avoir comme ceci pas plus de 2 à 3 fragments d'Okasaki.

L'ADN polymérase delta va buter sur le fragment d'Okasaki précédent : il faut éliminer l'amorce.  
 Pour cela 2 activités complémentaires qui sont des nucléases :

- La **RNase H1** (**endonucléase** = qui rompt un liaison di-ester dans la chaîne)
  - Elle coupe 9 nucléotides sur 10 de l'amorce
  - Il reste un nucléotide à l'amorce
- La **FEN 1 / RTH 1** (**exonucléase** = qui coupe a partir d'une extrémité)
  - Elle vient couper le dernier nucléotide

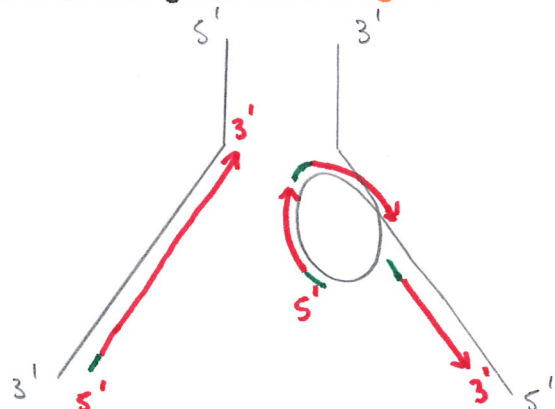
On a un vide → il est comblé par le 2<sup>nd</sup> fragment

La liaison du dernier ribonucléotide en cours d'élongation va se faire grâce à **l'ADN ligase**

La chaîne de la matrice fait une **boucle de 180°**

→ Ce qui permet d'expliquer la synthèse « a l'envers » du réplisome.

Cette boucle suit le déplacement du réplisome



## ⇒ Synthèse de la chaîne de tête

- Intervention du **complexe primase / ADN polymérase  $\alpha$**  qui synthétise l'amorce et qui positionne une 20ème de désoxyribonucléotides
- Le complexe **ADN polymérase  $\delta$  et PCNA** allonge le fragment

## Les ADN polymérases

Vitesse très rapide : **50 nucléotides / seconde**

→ Elle fait des erreurs  $\approx 1 / 10k \text{ bases}$  : c'est trop car génome =  $6E9$

L'ADN polymérase  $\delta$  peut se corriger elle même par **autocorrection** en revenant en arrière d'un nucléotide pour éliminer un mauvais par son activité exo nucléase

C'est le **PCNA** qui suit la chaîne et qui détecte les erreurs (dilatation de la chaîne)

→ On réduit la marge d'erreur a  $\approx 1 / 10M \text{ bases}$

Il existe aussi un système complémentaire qui répare les derniers mauvais appariements

→ Il s'agit du système **MMR** (miss match repair)

4 protéines dans ce système

- **MSH2** et **MSH6** (hétéro dimère) : un système détecteur des mauvais appariements
- **MLH1** et **PMS2** : deux activités nucléases qui vont couper au niveau des extrémités du mauvais appariement sur la nouvelle chaîne. Elles se fixent de part et d'autre.

→ On comble ensuite le manque avec l'ADN polymérase  $\delta$  (avec toujours la dernière liaison par la ligase)

# REPARATION DE L'ADN

La molécule d'ADN va être sujette à des agressions

- de l'extérieur : **exogènes** → Rayonnements (UV du soleil ++)
- de l'intérieur : **endogènes** → Essentiellement par présence d'oxydants dans l'organisme

## Les agressions endogènes

Principalement par les **peroxydes** :

- Substances chimiques (minérales ou organique) très enrichies en oxygène
- On peut les combattre en eux-mêmes
- Mais ils peuvent avoir le temps de déclencher la formation de **radicaux libres** (un e- surnuméraire)
- Celui-ci s'attaque à beaucoup de molécules biologiques (ADN, protéines, lipides)  
→ !! Réaction en chaîne !!

Le grand danger vient de leur production en excès → organisme dépassé

**Catabolisme** : oxydation des substrats

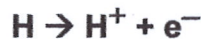
Les 2 seuls compartiments qui utilisent vraiment l'oxygène : **peroxysome** et **REL** : mono oxygénase  
= réaction accessoire

Dans la mitochondrie, une seule oxydase qui intervient en bout de course

→ **Cytochrome Oxydase**

Il y a prélèvement d'électrons sur un substrat, cet électron provient d'un atome d'hydrogène.

En général :



→ C'est l'électron qui est important pour la production d'énergie.

L'accepteur final est différent selon le mode de fonctionnement :

- **Anaérobie** : c'est le pyruvate → cul de sac métabolique → **lactate**
- **Aérobie** : C'est **l'oxygène moléculaire**



Le danger est que la production d'électron soit trop grande

- **électrons libres**
- Association avec O atomique  
→ Création d'un radical libre = **super oxyde**

Va pouvoir être éliminé par la **super oxyde dismutase**.

Il peut y avoir création d'autres peroxydes : ex : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Mais les capacités de la cellule à éliminer ça peuvent être dépassées

Les cibles au niveau de l'ADN sont les bases azotées qui contiennent des **groupements aminés** :

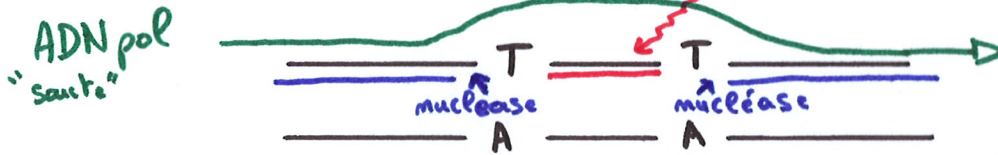
- Adénine Cytosine +++
- Guanine

L'oxydation de ces bases entraîne un mauvais appariement :



## Les agressions exogènes

Les plus fréquentes proviennent du **rayonnement UV** :



Il va entraîner une **rigidification par pontage** des liaisons entre les thymines.

Lors de la réplication l'ADN polymérase « sautera »

→ Non réplication de cette partie = **Brèche**

→ Action des **nucléases** et perte d'information

Les **rayons X et γ** sont moins fréquents mais entraîne quant à eux des **cassures de chaînes**.

## Mécanisme de protection

Il y en a deux :

- Système de réparation par excision de bases = **Système BER**
- Système de réparation par excision de nucléotides = **Système NER**

### Le système BER

⇒ Élimination de la mauvaise base

L'enzyme est l'**ADN glycosylase**, il y en a une **spécifique** à chaque base (ici uracile). Quelque fois selon la modification il peut y en avoir plusieurs.

Elle **coupe entre la base azotée et le désoxyribose**.

On a création d'un **site AP** : **aprimidique** ou **apurique**

⇒ Remplacement de la base

Pour cela il faut éliminer le **désoxyribose phosphate** associé à cette base.

On utilise une **AP endonucléase** qui va ouvrir la chaîne dans un premier temps

→ Le ribose pendouille

→ Une **phosphodiesterase** vient couper la **liaison phosphodiester** entre le résidu désoxyribose phosphate et le précédent nucléotide.

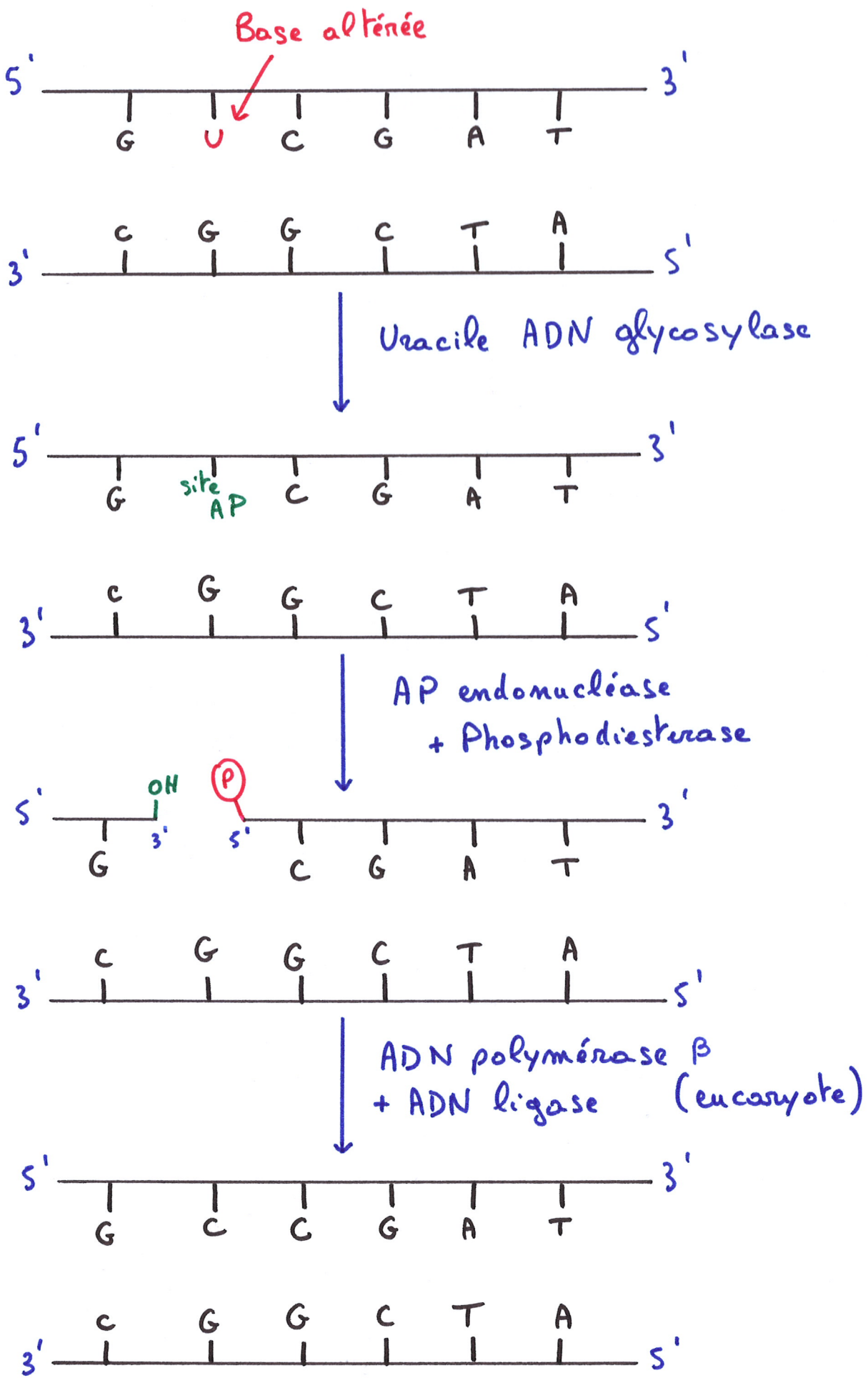
⇒ Ajout d'une cystéine mono phosphate

Il faut une ADN polymérase pour combler le vide, ici c'est l'**ADN polymérase β** qui va intervenir en créant une liaison phosphodiester par l'extrémité OH.

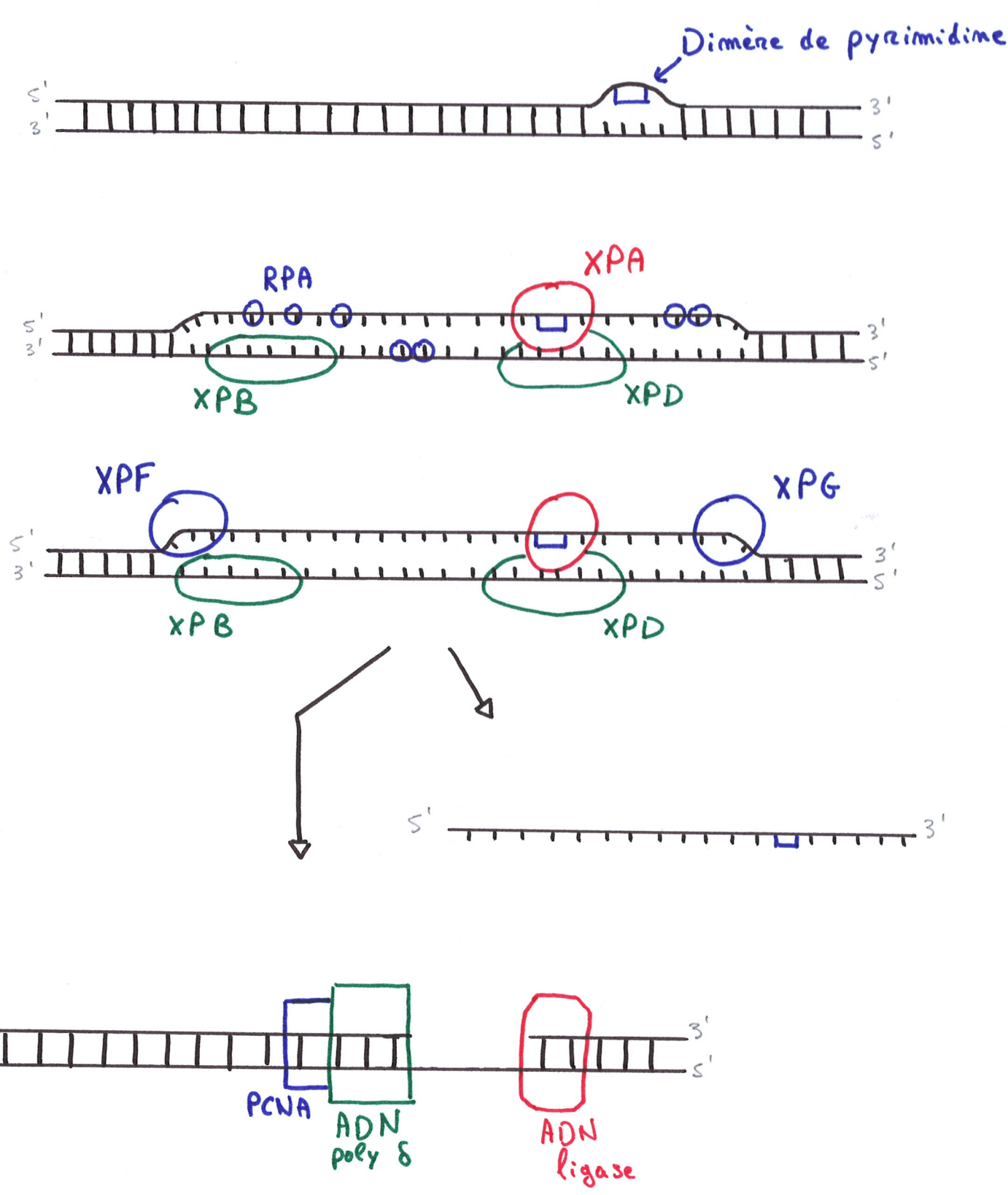
L'**ADN ligase** va intervenir pour réassocier le nouveau désoxyribonucléotide avec les autres.

Dans ce système, on a l'intervention d'au moins 5 enzymes pour réparer les dommages.

# SYSTEME BER



# SYSTEME NER



## Le système NER

XP provient d'une pathologie qui a permis de découvrir ce système.

Cette pathologie : **Xeroderma pigmentosum**

→ Système de réparation des altérations par UV muté (UV ne dépassent pas le derme)

On a un **dimère de pyrimidine** qui s'est constitué par un UV → **déformation de la chaîne.**

→ Reconnaissance de la déformation par la protéine **XPA**

↳ Toutes les protéines intervenantes sont au sein d'un complexe qui contient toutes ces protéines XP

**XPB** et **XPD** sont deux protéines à activité enzymatique associées à ce complexe : des **hélicases**

→ Elles coupent les liaisons hydrogènes de part et d'autre de la lésion.

→ Intervention des **RPA**

**XPF** (coté 5') et **XPG** (coté 3') = **endonucléases**

→ Elles coupent là où il y a une altération sur une longueur de **24 à 32 nucléotides**

Ensuite le complexe **ADN polymérase  $\delta$  + PCNA** vient compléter la chaîne avec toujours l'intervention de **l'ADN ligase** pour la dernière liaison phosphodiester

# LA TRANSCRIPTION

Elle équivaut à la transcription d'ARN à partir d'une portion d'ADN qu'on appelle le gène.  
Elle va correspondre à la copie d'un des deux brins → **ARN monocaténaire**

Cet ARN va migrer dans le cytosol alors que l'ADN reste dans le noyau.

Réplication de l'ADN	Transcription
ADN polymérase	ARN polymérase
Désoxyribonucléotide	Ribonucléotide phosphate
Sens de polymérisation 5' 3'	Sens de polymérisation 5' 3'
Besoin d'une amorce	Pas besoin d'une amorce
C-G / A-T	U remplace T

ARN polymérase part d'un **ribonucléoside tri phosphates**

C'est important car pour réaliser des liaisons phosphodiester il n'y aura pas besoin d'ATP



3 types d'ARN polymérase chez les eucaryotes → Dans le noyau :

- **ARN polymérase I** : **ARNr** sauf **ARNr 5S**
- **ARN polymérase II** : **ARNnh** + **ARNpn** sauf **ARNpn U6**
- **ARN polymérase III** : **ARNt** + **ARNr 5S** + **ARNpn U6**

Elles vont synthétiser des pré ARN = **transcrit primaire d'ARN**

La portion du gène qui correspond au transcrit primaire est appelé **l'unité de transcription**

Ces transcrits primaires subissent une **maturation** pour donner des **ARN matures**, les seuls à pouvoir aller dans le cytosol.

## Mécanisme de la transcription

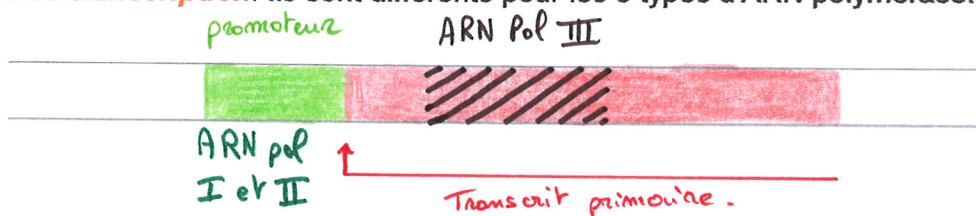
L'ARN polymérase va avoir un système de guidage qui va l'amener au niveau du gène à transcrire, plus précisément au niveau d'une région qu'on appelle **le promoteur** qui se situe :

- Soit **en dehors** de l'unité de transcription (pas au niveau du transcrit primaire)
- Soit **à l'intérieur** de l'unité de transcription (au niveau du transcrit primaire)

ARN polymérase I et II : **en amont**

ARN polymérase III : **à l'intérieur**

Il faut que ce promoteur soit lui même reconnu par des **facteurs protéiques** qu'on appelle les **facteurs généraux de transcription**. Ils sont différents pour les 3 types d'ARN polymérase.



Il faut en premier lieu qu'un des facteurs généraux de transcription reconnaisse sur l'ADN une **séquence « consensus » spécifique**.

Sur le promoteur il faut qu'il y ait une **configuration de nucléotide** (en amont ou dans l'unité de transcription) qui soit reconnue par un FGT : c'est le **facteur de nucléation**.

→ Réalisation d'une liaison ADN – protéine

→ Il va indiquer où la transcription doit commencer.

Mais il n'est pas suffisant pour fixer l'ARN polymérase :

→ Intervention d'un deuxième facteur obligatoire : **le facteur médiateur**.

Il s'associe au **Facteur de nucléation** par une liaison protéine – protéine

→ C'est ce facteur que l'ARN polymérase reconnaît.

Pour l'ARN polymérase I : **1** facteur de nucléation et **1** facteur médiateur

Pour l'ARN polymérase III : Majorité des cas c'est pareil, mais le promoteur est là dans l'unité de transcription.

Une exception : l'ARNr 5S : **1** facteur de nucléation **2** facteurs médiateurs

Pour l'ARN polymérase II : **1** Facteur de nucléation et **1** Facteur médiateur

(Schéma)

Mais en plus **4** autres facteurs généraux de transcription.

TF = **Facteur de transcription**

**Site de départ** = départ de l'unité de transcription = de là que le transcrit primaire va se faire.

**En amont** le promoteur, avec une séquence consensus = la **TATA box**

→ Elle a une configuration qu'on retrouve pratiquement dans tous les promoteurs des gènes de l'ARN polymérase II

→ C'est un **héxanucléotide TA TA AA**

Le **facteur de nucléation TFIID** va venir s'y fixer, il est composé de deux parties

- **TBP** : protéine de liaison à la TATA box → reconnaît la séquence consensus
- **TAF** : plusieurs protéines associés → **module de transcription**

Le rôle de **TFIIA** est de **stabiliser** l'interaction de TFIID avec la TATA box

**TFIIB** est un facteur médiateur qui va s'associer à l'ARN polymérase

Le facteur **TFIIF** arrive avec l'ARN polymérase (il est associé à elle en permanence) et reconnaît TFIIB et y fixe la polymérase.

Le démarrage de la transcription nécessite encore 2 nouveaux facteurs : **TFIIE** va recruter **TFIIH** et l'amener au niveau de l'ARN polymérase.

TFIIH est le seul des 6 doué d'une activité enzymatique :

- Il contient **2 hélicases**
- Il contient **une kinase**, qui va phosphoryler l'ARN polymérase II en C term du plus gros protomère.

Il y a 52 répétition à cette extrémité d'un motif de 7 acides aminés, parmi eux 3 sérines qui vont être **(P)**rylées

Cette phosphorylation a deux objectifs :

- Elle va déclencher le **début de la transcription** en conservant avec elle 3 facteurs
  - o TFIIF (associé en permanence)
  - o TFIIE et TFIIH
  - o Le reste pourra resservir
- Ces sites phosphorylés vont permettre aux enzymes qui réalisent la maturation du transcrit primaire de le faire **pendant** la transcription : **maturation co-transcriptionnelle**

A un moment on sera obligés **d'ouvrir l'ADN** pour faire la transcription

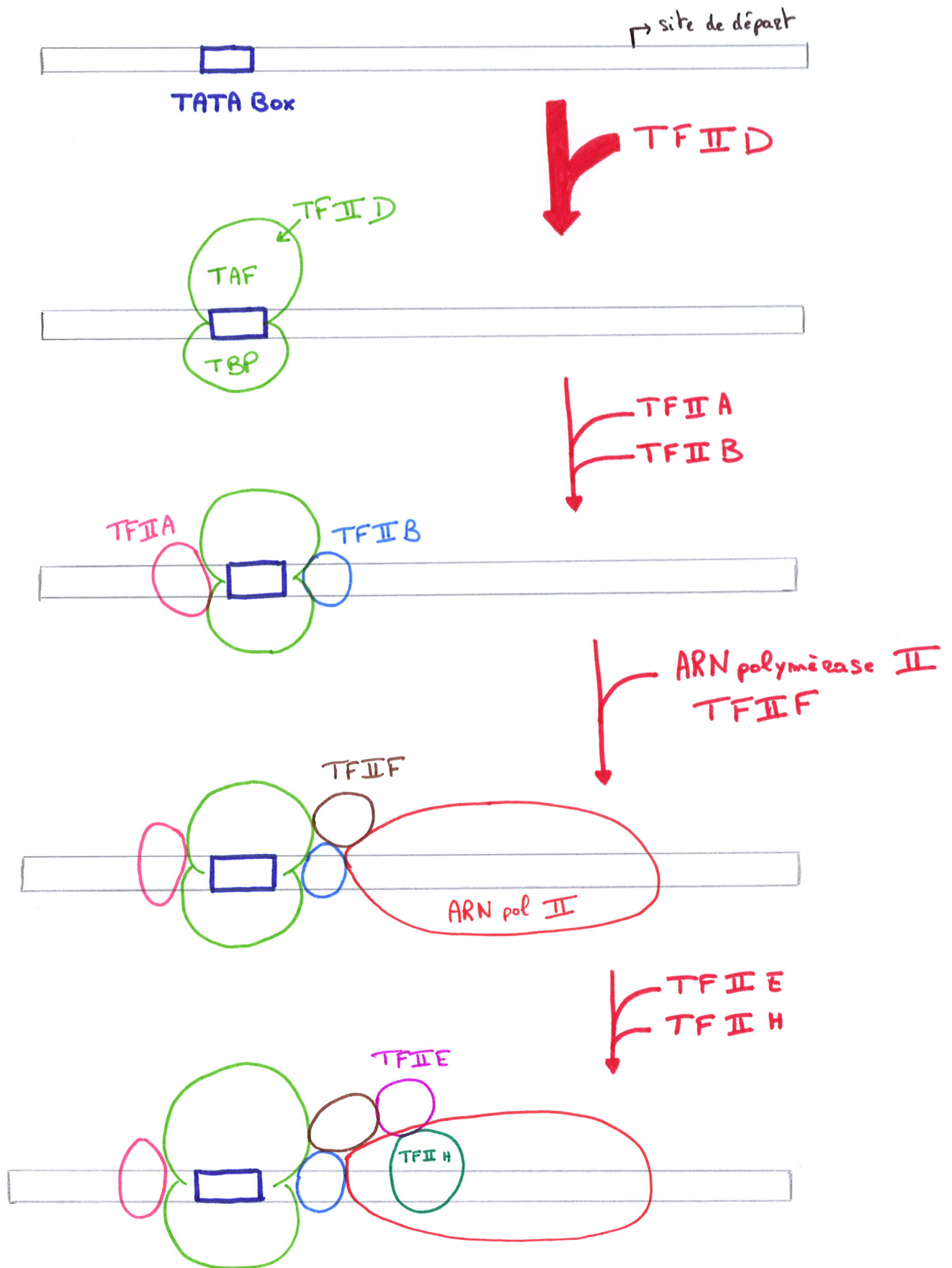
→ Intervention de la **topomérase II** pour éviter les supers enroulements

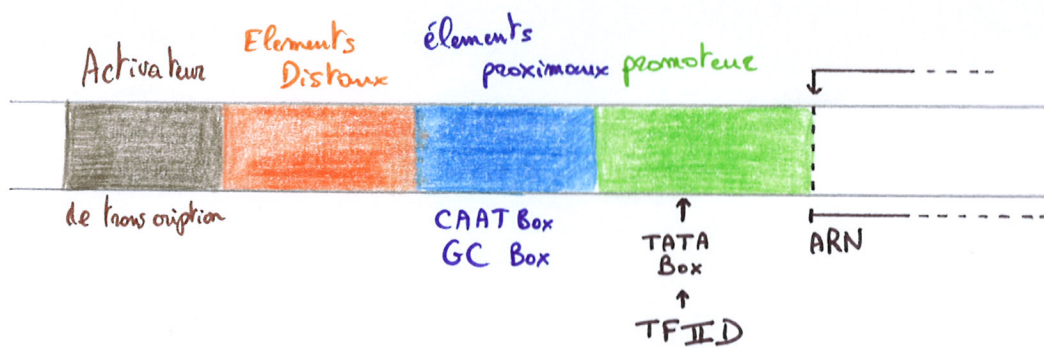
Ces facteurs généraux de transcription assurent un **niveau basal** de transcription (peu élevé) en production régulière.

→ **Facteurs spécifiques de transcription** : variation du taux de transcription (souvent up)

→ ARN +++ par unité de temps

Ces facteurs vont reconnaître comme le facteur TFIID des séquences spécifiques de l'ADN (pas forcément dans le promoteur)





Selon l'éloignement du promoteur on va avoir divers facteurs :

- Proches du promoteur : **Eléments proximaux**
  - Eléments fréquents et non spécifiques d'un gène.
  - Interviennent dans l'activation de transcription de nombreux gènes.
- Plus loin : **Eléments distaux**
- Encore plus loin : **Activateurs**

*Un élément est une séquence spécifique reconnue par un facteur de transcription spécifique.*

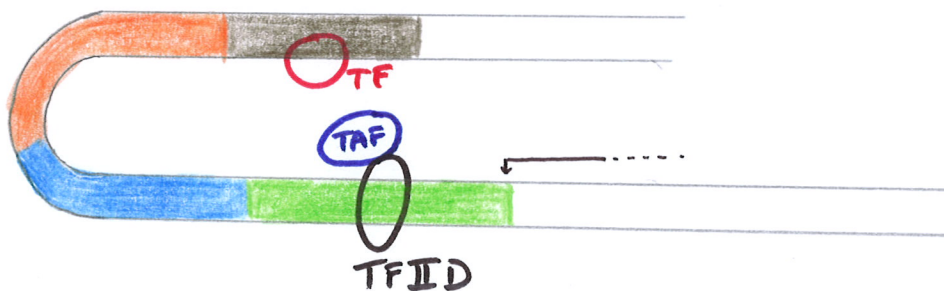
Eléments proximaux : 2 éléments assez répandus :

- **CAAT box** : reconnue par **NF1**
- **GC box** : reconnue par **SP1**

Eléments distaux et Activateurs :

- Spécificité plus grande
- Activateurs plus loin
- Si on déplace un activateur, il conserve son potentiel d'activation
- Si on tourne un activateur de 180°, il sera toujours actif.

L'ADN est souple, des éléments éloignés peuvent interagir entre eux :



Les activateurs vont venir au contact des FdT généraux du promoteur

→ On a une **combinaison de FdT** qui vont moduler la transcription.

On va aboutir pour l'ARN polymérase 2, à la synthèse de transcrits primaires = **ARN<sub>nh</sub>**

- Nucléaires parce qu'ils ne quittent pas le noyau
- Hétérogènes parce qu'ils proviennent de nombreux gènes

Ils sont hétérogènes par leur différence de taille, ce sont des **pré ARNm matures**



↳ Action de la **poly A polymérase**

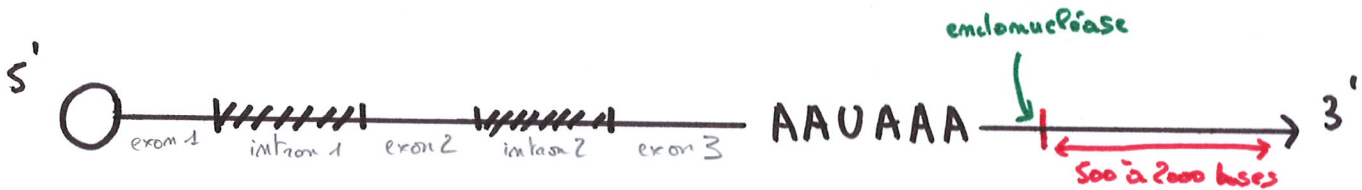
Il faut protéger cette extrémité

- Il n'y a pas de coiffe mais une addition d'une longue série de nucléotide contenant de l'adénine.
- C'est une **séquence polyadéninique** ou **poly A**
- Sa longueur **max** est de **250 nucléotides**

**PAB II** est une protéine qui **stimule** la poly A polymérase pour une synthèse plus rapide.

Avec le temps cette séquence se raccourcit, touchée par des nucléases. Quand elle est devenue trop courte l'ARNm ne peut plus être traduit donc il est dégradé.

Cette séquence poly A a un rôle dans la traduction notamment par une autre protéine qui est la protéine **PABP** qui va remplacer PABII lorsque l'ARN messager sera mature et passera dans le cytosol.



On a donc une protection aux deux extrémités.

Au fur et à mesure de la synthèse de transcrits primaires, il va y avoir addition de plusieurs protéines aux ARN<sup>nh</sup> pour former des **RNP<sup>nh</sup>**. Certaines de ces protéines vont rester dans le noyau, d'autres pas.

Les ARNm matures sont plus courts que les ARN<sup>nh</sup>

- Cette différence ne peut s'expliquer par la petite perte en 3'

L'ARN<sup>nh</sup> va perdre des séquences intermédiaires dans le transcrit primaire : **les introns**

- On ne les retrouvera jamais dans l'ARNm mature

Ce qui se trouve entre les introns et aux extrémités : **les exons**.

En taille : **Introns >> Exons**

### L'épissage

C'est l'élimination des introns, c'est un phénomène **co-traductionnel**.

Les introns sont éliminés dans un **ordre préférentiel** : On va retrouver pour un même transcrit plusieurs tailles d'ARN<sup>nh</sup> selon le nombre d'introns qu'ils contiendront

- Ca renforce l'hétérogénéité

Il va donc falloir faire des coupures :



On a deux **sites d'épissage**, un 3' et un 5'

- On obtient 2 exons, en continuité l'un de l'autre



L'ARNm est lu 3 nucléotides par 3. Ce triplet donne un acide aminé

Donc à la soudure des deux exons on va avoir des nucléotides de chaque pour le triplet : il faut pas que la coupure rate sinon on aura une protéine différente de celle prévue (décalage).  
Il peut aussi arriver que la coupure ne se fasse pas, et là on embarque l'intron dans l'ARNm  
→ Il faut une coupure précise !

Il faut qu'il y ait toujours les mêmes nucléotides quelque soit l'intron :

Extrémité 5' : **GGU**                      Site d'épissage entre G et GU  
Extrémité 3' : **AGG**                      Site d'épissage entre AG et G

Le point de ramification :

C'est un site important pour le mécanisme d'épissage, il se trouve dans l'intron et contient beaucoup d'adénine. Il s'appelle aussi **point de branchement**.

Si les séquences sont mutées, l'intron reste → Pathologie

### Mécanisme d'épissage

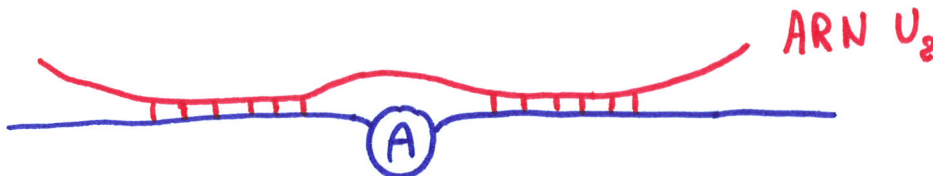
Il fait intervenir les ARNpn

- Petits par leur taille
- Nucléaires parce qu'ils agissent dans le noyau
- Riches en bases uraciles d'où le terme U
- Ils sont tous synthétisés par **l'ARN polymérase II** sauf U6 (ARN polymérase III)
- Ils ont une coiffe qui est une **coiffe triméthyl guanosine phosphate**

Ici on voit intervenir U1 ; U2 ; U4 ; U5 et U6 (U3 intervient ailleurs)

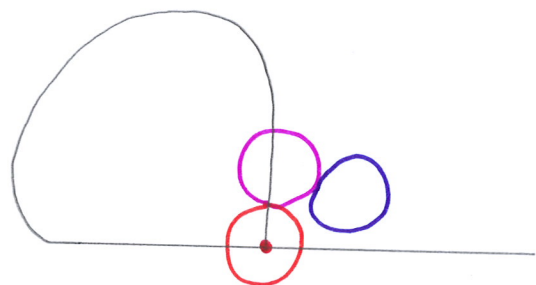
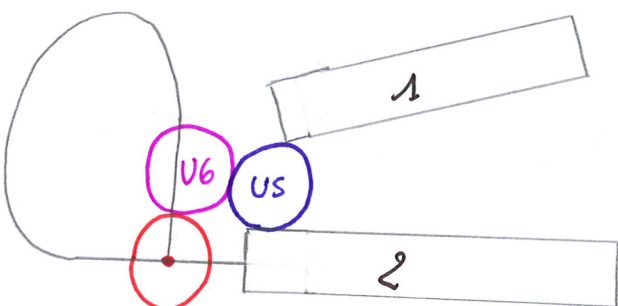
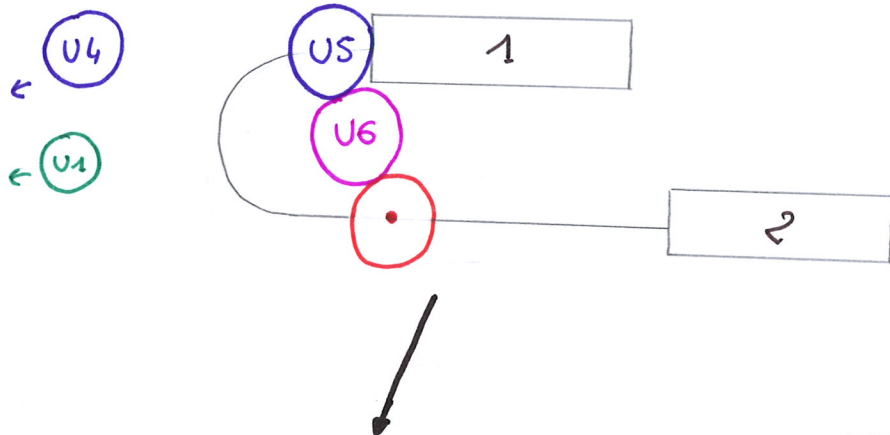
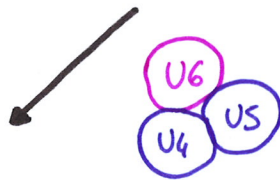
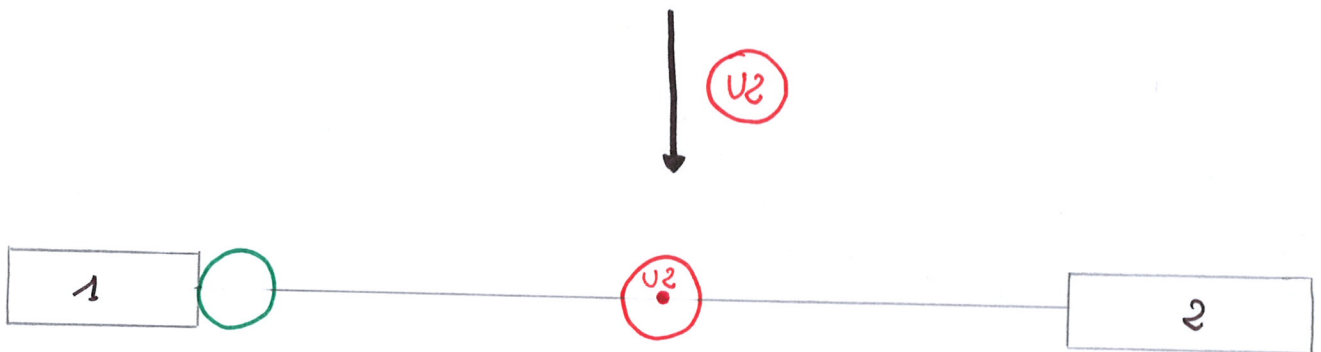
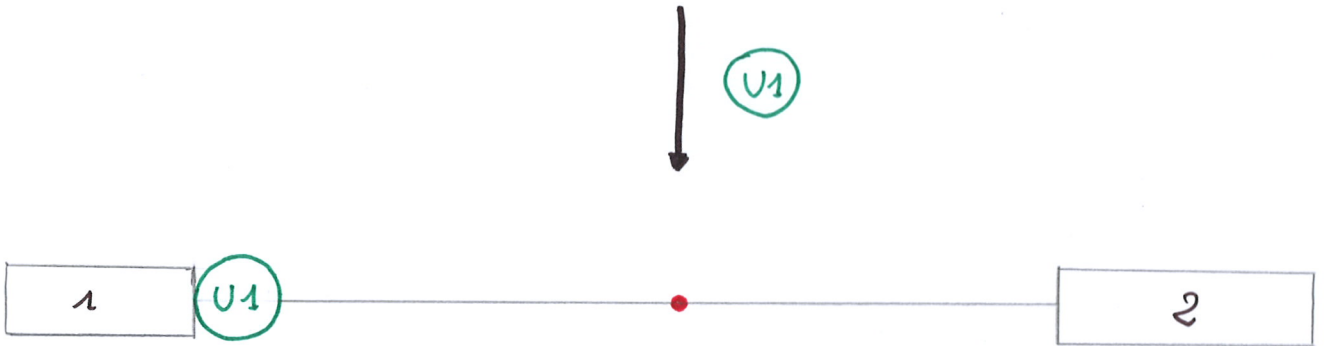
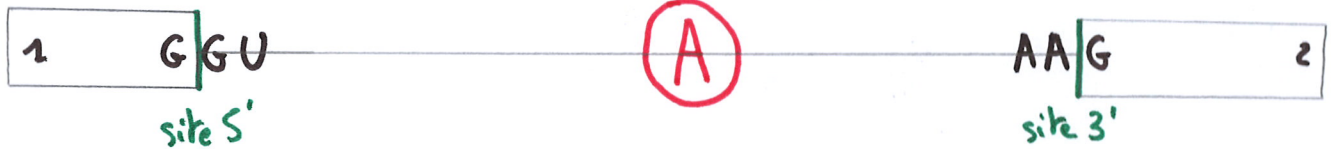
Et ils vont intervenir dans l'épissage au sein d'un **spliceosome**

- ⇒ L'ARNpn **U1** vient s'associer par complémentarité au niveau du site d'épissage 5' de l'intron.
- ⇒ L'ARNpn **U2** s'associe au point de ramification par complémentarité mais en excluant les bases A



- ⇒ Intervient le complexe des ARNpn **U4, U5 et U6**.
  - ↳ **U4** et **U6** sont associés par complémentarité sur une certaine longueur
  - ↳ **U6** est un **ribosome**, c'est un des rares ARN à posséder une **activité enzymatique** qui est ici portée par l'ARN et non pas par les protéines associées.
  - ↳ **U4** est l'inhibiteur de **U6**
  - ↳ **U5** va s'associer par complémentarité à l'extrémité 3' de l'exon 1 : elle chasse ainsi **U1**
  - ↳ **U6** se détache de **U4** pour s'associer à **U2** par complémentarité et reste en contact avec **U5**
- ⇒ **U6** exerce sa fonction enzymatique et coupe le site d'épissage 5' de l'intron
  - ↳ Il va venir associer l'extrémité à la base A du point de ramification
  - ↳ **Structure en lasso**
  - ↳ **U6** est encore au contact de **U5**
- ⇒ **U5** interagit avec l'extrémité 3' de l'exon 1 mais aussi avec le site d'épissage 3' de l'intron.
  - ↳ Il est en contact avec **U6** qui coupe le site d'épissage 3' de l'intron
  - ↳ Les deux exons sont proches : formation d'une **liaison phosphodiester**
  - ↳ L'intron reste avec les 3 RNPpn sous forme de lasso qui vont se détacher et partir voir ailleurs.
  - ↳ L'intron est dégradé

point de ramification.



Les ARN qui interviennent dans cette maturation se trouvent liés à l'extrémité C terminale du plus gros protomère de l'ARN polymérase qui a été phosphorylée.

**Il y a 52 répétitions de 7 AA qui contiennent notamment 3 sérines.**

→ Ces sites de phosphorylation servent de site de fixation à toutes les activités enzymatiques qui interviennent lors de la maturation de l'ARNh.

→ Tout est embarqué dès le départ

### Régulation post transcriptionnelle de l'épissage des introns

Le transcrit primaire est déjà synthétisé lorsque cette régulation intervient.

⇒ Chez les procaryotes (bactéries)

↳ Pas de membrane nucléaire

↳ ARNm traduit alors qu'il n'a même pas achevé sa transcription

↳ Pas de régulation post transcriptionnelle

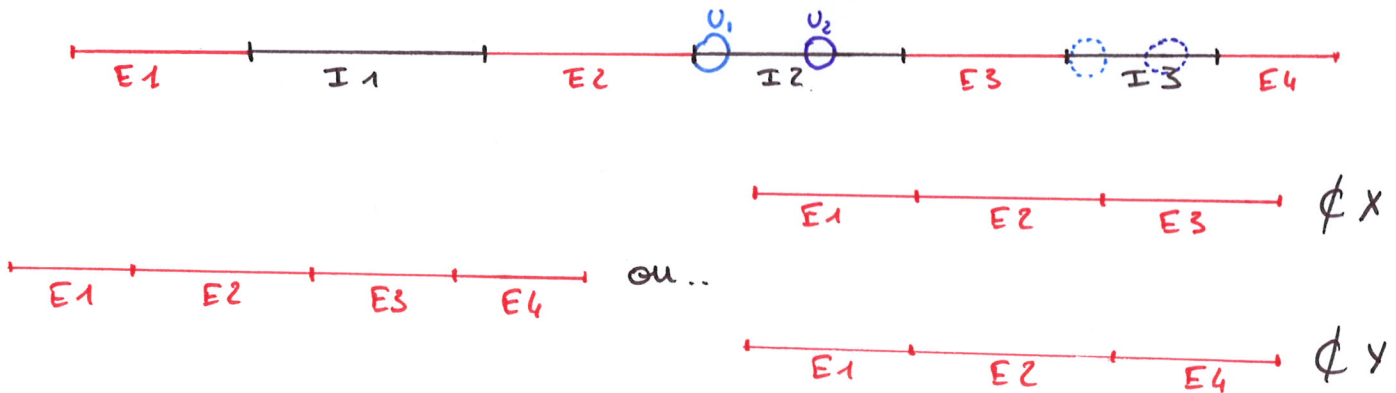
⇒ Chez les eucaryotes

↳ Un gène correspond à des molécules d'ARNm d'une longueur déterminée

↳ A partir de cet ARN on obtient des protéines de même taille

↳ A un gène correspond à une ou plusieurs protéines de tailles pas forcément identiques

Le morcellement des gènes fait qu'il y a une régulation qui a pour objectif de sélectionner certains exons.



Sur le gène, on a des exons suivis d'introns. Quand on retire les introns : on a un ARNm à 4 exons

→ C'est le modèle classique, **le plus courant**.

Dans certains cas on a des produits à 3 exons : [1, 2, 3] ou [1, 2, 4]

→ Dans la même cellule on n'a pas deux produits différents.

→ Ce n'est pas valable pour tous les gènes

Dans certaines cellules, on peut avoir les 2 produits contenant 3 exons.

→ C'est ici la localisation intracellulaire qui change (membranaire, soluble)

Le mécanisme qui sélectionne les exons, c'est l'épissage alternatif

→ Comment faire pour arriver à [1, 2, 4] ?

Ca veut probablement dire que l'exon 3 a viré avec les introns 2 et 3

→ Ca se passe comme si la cellule n'avait pas vu l'exon 3

↳ Pour éliminer l'intron il faut lier les ARNp **U1** et **U2**. Puis **U6** qui coupe.

↳ Ce qui se produit dans l'épissage alternatif c'est que **U1** et **U2** ne peuvent pas se fixer sur leur site au niveau de l'intron qui suit directement l'exon à ne pas sélectionner.

↳ S'ils ne sont pas fixés **U4** **U5** et **U6** ne viennent pas couper (pas de fixation au site d'épissage 3')

↳ Considération de l'exon 3 comme faisant parti de l'intron 2 et 3

## Maturation des autres ARN

Les ARNr et les ARNt sont synthétisés au niveau du nucléole

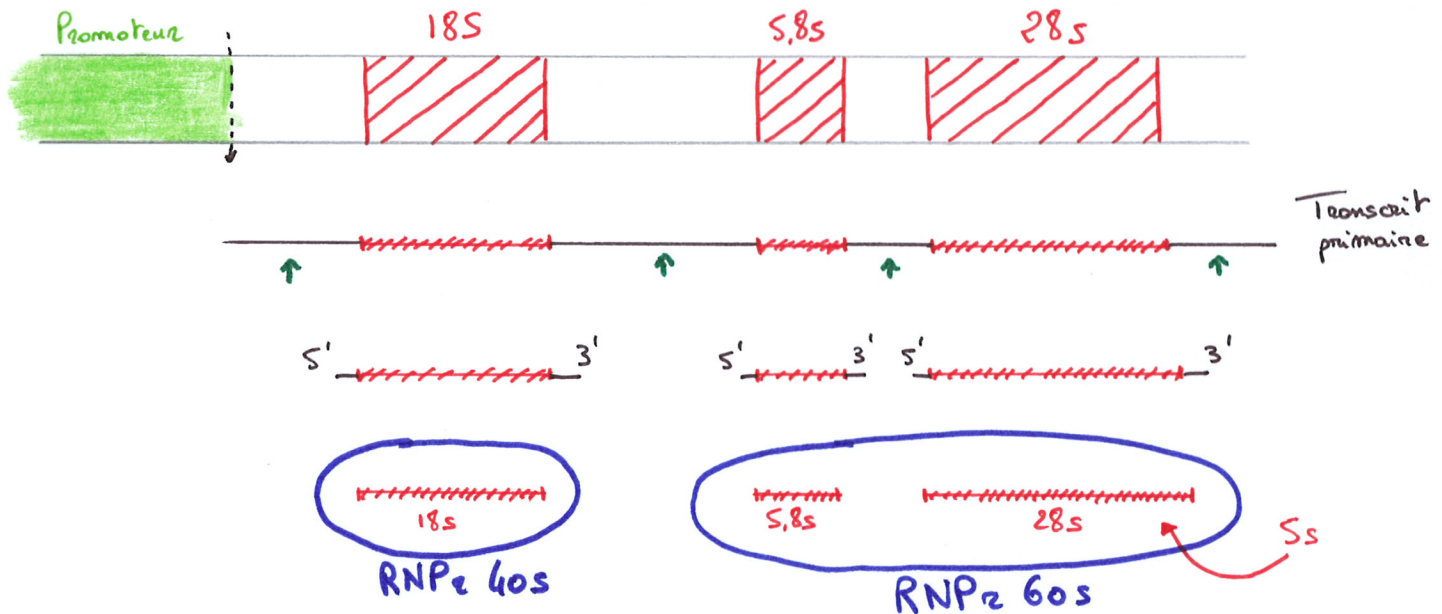
### Maturation des ARNr

L'unité de transcription des principaux ARNr contient 3 gènes.

- ↳ Cas exceptionnel puisque en général 1gène = une unité de transcription
- ↳ Dans l'ordre : **18s ; 5,8s ; 28s**
- ↳ En amont un promoteur : Transcrit primaire qui va englober les produits des 3 gènes.  
→ C'est le **pré ARNr**

**!! Les parties qui séparent les produits des 3 gènes ne sont pas des introns !!**

Les introns se trouvent à l'intérieur du produit du gène et non pas à l'extérieur



Ici la maturation est **post transcriptionnelle**.

- ⇒ Dans un 1<sup>er</sup> temps, on va avoir des coupures et on obtient un produit qui contient les 3 ARNr
  - ↳ Dans ces produits il y a des **portions excédentaires** de part et d'autres de l'ARN
- ⇒ **Elimination des portions excédentaires**
  - ↳ Obtention des ARN fillots matures : **18s ; 5,8s ; 28s**
- ⇒ **Addition de nombreuses protéines aux ARN**
  - ↳ Pendant que le transcrit primaire est mûré
- ⇒ **Autres modifications**
  - ↳ Certains nucléotides sont **méthylés sur leur ribose**
  - ↳ Certains nucléotides à uridine la transforment en **pseudo uridine** (de manière assez importante)

Au final :

- L'ARN 18s va être inclus sans la sous unité ribosomique qui est une RNP de constante de sédimentation **40s**
- Les ARN 5,8s et 28s vont constituer une autre RNP plus grande qui contiendra aussi **l'ARNr 5s** qui ne fait pas partie de l'unité de transcription → **RNP 60s**

Il faut noter que pour le 5s il n'y a aucune modification à l'extrémité 5' du transcrit primaire mais qu'il y a élimination d'une séquence nucléotidique à l'extrémité 3'.

## Maturation des ARNt

Les gènes des ARNt sont très nombreux, et comme précédemment à partir des unités de transcriptions on va obtenir des transcrits primaires.

### Particularités des ARNt :

- ↳  $\approx 1300$  gènes d'ARNt chez l'homme
- ↳ Nombre d'ARNt différents : 31
- ↳ Nombreux gènes pour un ARNt donné.
- ↳ ARNt taille comprise entre 70 et 90 nucléotides
- ↳ Ils ont tous la même constante de sédimentation de l'ordre de 4s
- ↳ Pas d'addition de protéines donc pas sous forme de RNP

#### ⇒ Elimination des séquences aux extrémités 5' et 3'

- ↳ **Post transcriptionnelle** au transcrit primaire

#### ⇒ Modification d'environ 10% des nucléotides

- ↳ Le plus modifié est celui qui contient de l'uridine, modification en :
  - **Dihydro-uridine**
  - **Pseudo uridine**
  - **Thymine** : par méthylation. On ne la trouve jamais dans les ARN sauf les ARNt

#### ⇒ Addition d'un tri nucléotide à l'extrémité 3' de l'ARNt mature

- ↳ Le même pour tous les ARNt
- ↳ Dans le sens 5' 3' on trouve une **séquence CCA**
- ↳ Donc à l'extrémité des ARNt on aura un Adénine comme nucléotide terminal

## Structure bidimensionnelle et tridimensionnelle des ARNt

Dans cet ARNt on a 4 séquences auto complémentaires qui forment des tiges

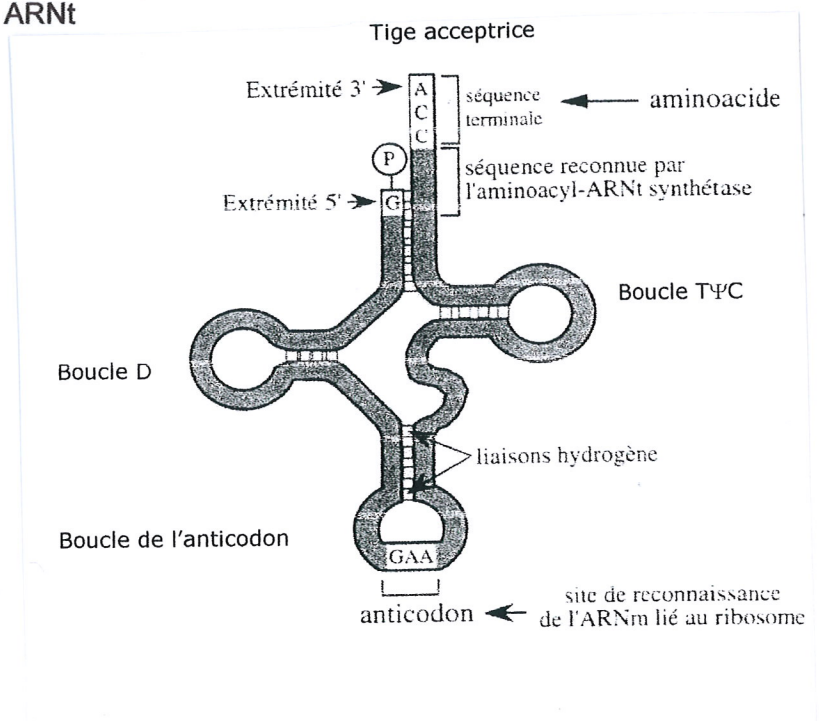
- 3 tiges portent des boucles
- une tige porte les extrémités : caractérisée par l'association auto complémentaire de 7 bases  
→ **Tige acceptrice** : c'est sur son Adénine en 3' que va se fixer l'aa correspondant

Extrémité 5', on retrouve en général une **guanosine Phosphate**

Extrémité 3', **motif CCA** constant dans tous les ARNt

Dans le sens 5', 3' :

- ⇒ **Tige + Boucle D**
- ⇒ **Tige + Boucle de l'anticodon**
  - ↳ **Variable** d'un ARNt à l'autre pour 3 nucléotides
  - ↳ Ce sont eux qui vont reconnaître les codons de l'ARNm
- ⇒ **Boucle variable** (selon les ARNt)
- ⇒ **Tige + Boucle T $\Psi$ C** → **constante**
  - ↳ Partie de la molécule qui correspond à la partie de l'unité de transcription où se trouve le promoteur
  - ↳ **T** = thymine = uridine modifiée
  - ↳  **$\Psi$**  = pseudo uridine = " "
  - ↳ **C** = cytosine



Structure en 3D : forme en L adapté à la lecture des codons de l'ARNm.

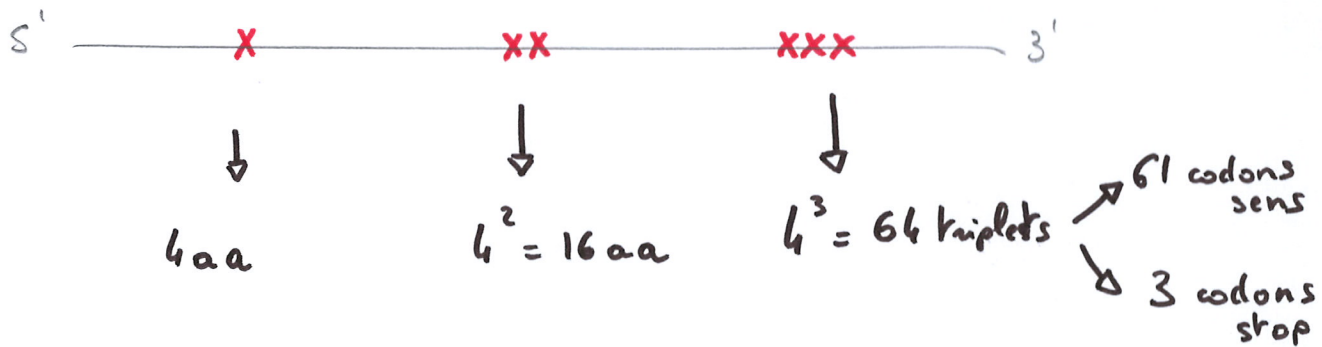
# LA TRADUCTION

Dans un ARNm : langage a 4 mots (4 nucléotides)

La protéine : langage a 20 mots (20 acides aminés)

Il ne faut pas d'imprécisions, il faut donc un code très précis : **le code génétique**

→ Va faire correspondre les deux langages



- Si un nucléotide correspond a un AA → 4 possibilités : ça marche pas
- Si 2 nucléotides successifs codent un AA → 16 possibilités : ça marche toujours pas
- Si 3 nucléotides successifs codent un AA → 64 possibilités : ça marche

Sur les 64 triplets possibles, on a trouvé que :

- 61 correspondaient à un AA : les **codons sens**
- 3 correspondaient à des **codons stop** : ils arrêtaient la synthèse protéique
  - o UAA
  - o UAG
  - o UGA

A un acide aminé correspond **3 triplets en moyenne**

- Ceci nous amène à l'une des premières propriétés de ce code
- La dégénérescence du code génétique

Première lettre (extrémité 5')	Deuxième lettre				Troisième lettre (extrémité 3')
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Arrêt	Arrêt	A
	Leu	Ser	Arrêt	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

C'est un code universel valable pour toutes les espèces

→ Seule différence c'est 2 ou 3 codons dans la mitochondrie qui diffèrent

Première lettre : extrémité 5'  
Dernière lettre : extrémité 3'

La majorité des AA ont un **nombre pair** de codons.

↳ 3 AA ont 6 codons différents : *Arginine, Sérine, Leucine*.  
→ Ce sont les plus dégénérés  
→ N'ont pas tous une lettre en commun

↳ 5 AA ont 4 codons différents  
→ Uniquement la dernière base diffère  
→ La flexibilité vient de la dernière base du triplet

↳ 9 AA ont 2 codons différents  
→ Grande majorité  
→ Les deux premières bases sont identiques  
→ La 3<sup>ème</sup> c'est une des deux bases d'un type donné (*pyrimidique* ou *purique*)

La 3<sup>ème</sup> base est dite *flexible*, si une mutation intervient sur celle-ci on n'aura pas de changement de la nature de l'acide aminé.

→ Si pour l'acide aspartique, on a une mutation de U en A  
→ A la place de l'aspartique on aura du glutamique  
→ Ces deux AA sont acides, il n'y aura donc pas de changement notable dans la protéine

↳ 1 AA a 3 codons différents : *Isoleucine*  
→ Commencent tous par A et U  
→ Aucun ne fini par G

↳ 2AA n'ont qu'un seul codon  
→ *Méthionine* : AUG  
→ *Tryptophane* : UGG

↳ Enfin les 3 codons stops : UAA UAG et UGA

L'homme n'utilise que **48** des 61 codons pour la synthèse de ses protéines.

Il est important de savoir comment un triplet qui occupe une certaine surface sur l'ARNm puisse correspondre à une molécule plus petite comme l'acide aminé, et comment faire correspondre ces deux langages complètement différents

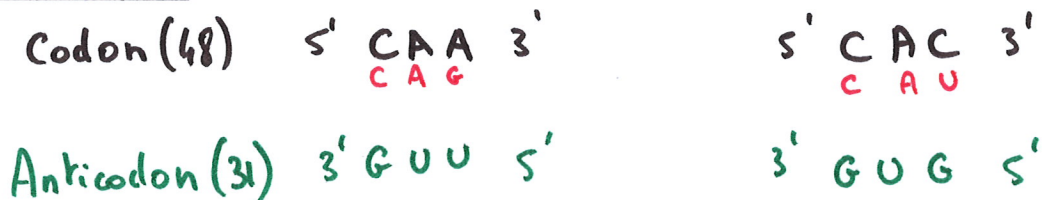
Il va falloir qu'il y ait un intermédiaire, ce qu'on a appelé *un adaptateur* qui vient faire correspondre le codon à l'AA : Ce sont les **ARNt**

Il va reconnaître les ARNm par complémentarité avec son *anticodon*

On sait que l'homme utilise 48 codons pour **31 ARNt**  
→ Un ARNt est donc capable de reconnaître plus d'un codon

Il y a donc un *non respect de la stricte complémentarité des bases*

Deux exemples :



CAA et CAC dans le sens conventionnel

↳ Au codon CAA, correspond l'anticodon UUG.

↳ En face de la base 3' du codon, on trouve la base 5' de l'anticodon, et inversement

On a vu que la variation se fait pour un même AA sur la base 3' du codon, donc la variation si situe sur le codon, l'anticodon va être plus fixe que lui

→ La base en 5' de l'anticodon peut reconnaître plus d'une base, il n'y a pas stricte complémentarité

L'anticodon **UUG** peut reconnaître **CAA** et **CAG**. Cela veut dire que la base 5' U de l'anticodon reconnaît aussi bien A et G en 3' du codon.

L'anticodon **GUG** peut reconnaître deux codons qui sont **CAC** et **CAU**. Ce qui signifie que la base G en 5' d'un anti codon peut reconnaître aussi bien la base C que la base U en 3' codon.

Base en 5' de l'anticodon	Base en 3' du codon
U	A ou G
G	C ou U
A	U
C	G
H	A, C, U

Tout ça se passe au niveau de la boucle de l'anticodon

Pour la reconnaissance de l'AA, ça se passe de l'autre côté, à l'extrémité 3' hydroxyle a séquence **CCA**

On va avoir une liaison covalente entre la fonction alcool de l'adénine terminal et la fonction acide de l'AA

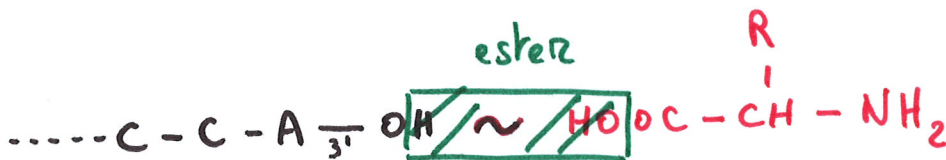
→ Liaison  $\text{COO} + \text{OH} = \text{liaison ester}$

→ Pas d'énergie en théorie

Mais cette liaison ester va être rendue **riche en énergie** : C'est un phénomène important car ça évitera la perte de temps que constitue le besoin d'ATP ou d'une source d'énergie lors de la polymérisation des AA.

C'est ce qui se passe dans les mécanismes de réplication et de transcription où les nucléotides sont sous forme triphosphate et donnent de l'énergie en perdant leur  $\text{PPi}$  pour la polymérisation.

Le groupement  $\text{NH}_2$  de chaque AA est libre, il n'entre pas en réaction.



Il y a 20 AA et plus de 30 ARNt. Il faut que l'ARNt soit chargé de l'acide aminé qui lui correspond

→ Stricte correspondance entre AA et codon de l'ARNt

L'intermédiaire essentiel à activité enzymatique qui intervient est **l'acide aminé ARNt synthétase**.

→ C'est une des activités enzymatiques les plus complexes qu'il existe.

→ Il y en a 20, un pour chaque AA

Par contre comme il y a 30 ARNt, une AAAS peut en reconnaître qu'un mais dans certains cas peut en reconnaître au moins 2.

L'activité enzymatique a 2 entrées :

- une pour l'AA (spécifique)
- une pour l'ARNt (pour un ou deux qui ont des analogies)

ARNt ont la même structure 3D

→ reconnaissance vient de l'anticodon et parfois de la tige acceptrice

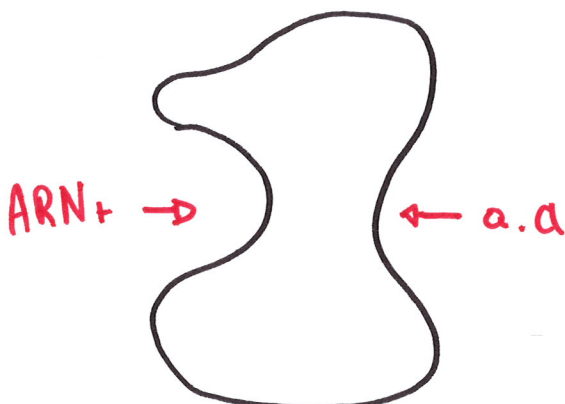
Dans un 1<sup>er</sup> temps, **fixation de l'AA**

→ Il va être activé par l'ATP sur son groupement  $\text{COO}$

→ Il est lié à l'AMP

Ensuite l'AA activé va être transféré sur l'ARNt

→ Liaison riche en énergie





Au point de vue structure, les AA ont une structure très proche : exemple isoleucine et valine.

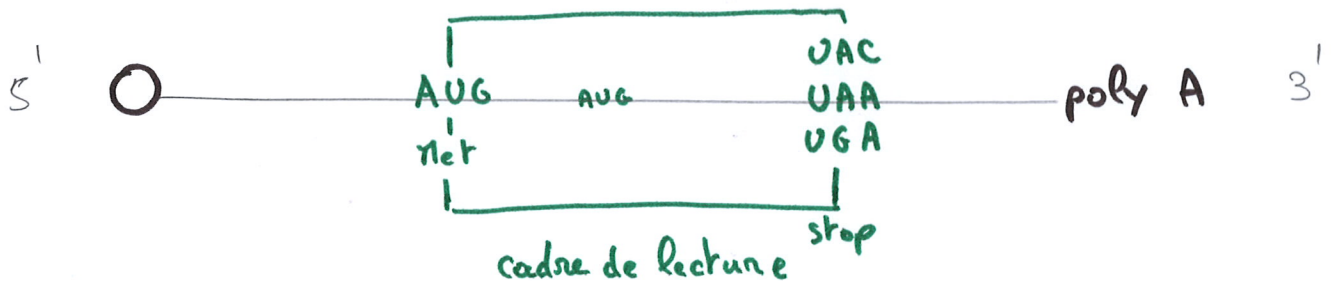
- Une AAAS peut lier une valine au lieu de l'isoleucine.
- Accroche une valine sur l'ARNt de l'isoleucine.

Autre caractéristique de l'AAAS : elle est capable de *s'auto corriger*

Un ARNt spécifique s'écrit :  $ARN_t^{Ala}$  lorsque qu'elle n'a pas chargé son ARNt

Lorsqu'elle porte l'AA, le nom devient :  $Alanyl-ARN_t^{Ala}$

### MECANISME DE TRADUCTION



Il y a un codon spécifique de l'initiation de la traduction : **AUG = méthionine**

Toute protéine commence par la méthionine : elle se trouve à l'extrémité de toutes les protéines

- En réalité au moins 50% des protéines n'ont pas de met à leur extrémité N-term

Sur l'ARNm mature on va avoir à distance (variable selon l'ARNm) de l'extrémité 5' le codon AUG

- C'est là que commence le cadre de lecture

Le cadre de lecture se termine par un **codon stop**

- Il ne couvre donc pas tout l'ARNm
- Hors du cadre rien n'est traduit

Ces séquences en amont et en aval vont servir de régulation à la traduction.

On retrouve des codons AUG à l'intérieur du cadre de lecture, ils correspondent à la méthionine

- Cet AA ne devrait avoir qu'un seul ARNt puisqu'un seul codon
- Mais en réalité il possède 2 ARNt différents

On va donc avoir 2 ARNt à l'anticodon identique mais qui seront différents

- Un ne sera spécifique qu'à la méthionine d'initiation
- L'autre va correspondre à tous les autres codons

Nomenclature :

ARNt initiation :  $ARN_t^{met}$

ARNt « générique » :  $ARN_t_m^{met}$

Le mécanisme de traduction est coupé en 3 phases :

- Initiation avec la pré-initiation
- L'élongation
- La terminaison

## Phase d'initiation

Plusieurs acteurs vont intervenir :

- ARNm
- ARNt à anticodon CAU qui a en 3' la méthionine
- Sous unité 40s de l'ARNr

Tous ces acteurs pour agir ont besoin de facteur complémentaire que l'on a appelé des **facteurs d'initiation**

→ Spécifiques de la cellule eucaryote

→ Ce sont les **eIF**

- ↳ ARNt<sub>i</sub><sup>met</sup> → Facteur spécifique **eIF2**, ce facteur est lié au GTP (ou GDP)
- ↳ S/u 40s → 2 facteurs, **eIF1A** et **eIF3**
- ↳ 4 autres facteurs → **eIF4A** (hélicase), **eIF4B**, **eIF4E**, **eIF4G**

On a donc 7 facteurs

Les deux premiers à se rencontrer ce sont **eIF2 GTP** et ARNt<sub>i</sub><sup>met</sup>

→ Il ne reconnaît que cet ARNt et aucun autre

→ On a un **complexe ternaire ARNt + Met + eIF2 GTP**

Ce méthionyl-ARNt<sub>i</sub><sup>met</sup> lié au **eIF2-GTP** va venir s'associer à la s/u 40S à laquelle sont fixés **eIF1A** et **eIF3**

→ C'est le **complexe de pré initiation 43s**

Dans cette association, ne va intervenir que **eIF1A** qui va la stabiliser.

**eIF3** est présent mais il n'agit pas, est associé à la sous unité 40s.

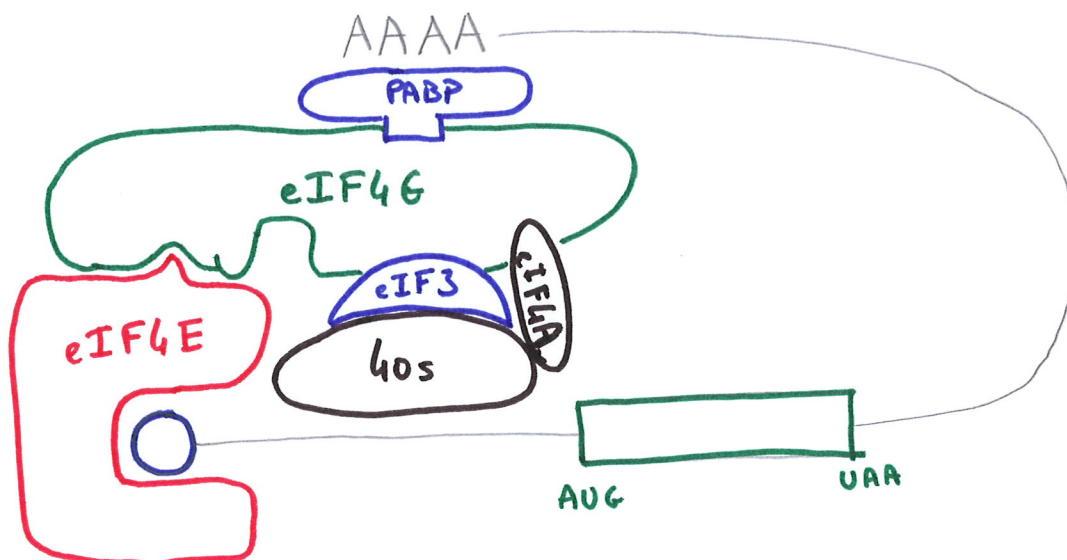
Pour s'associer à la s/u 40s, la méthionine n'a pas besoin de la présence de l'ARNm.

→ L'association se fait en dehors de l'ARNm.

→ C'est le seul ARNt à se fixer sans.

Etape suivante = intervention de l'ARNm + les 4 facteurs **eIF4** qui se fixent au complexe 43s.

→ **Complexe de pré-initiation 48s**



Dès que l'ARNm sort du noyau, **eIF4E** reconnaît et vient se coller à la coiffe en 5'  
→ Il intervient en association avec **eIF4G** et **eIF4A**

**eIF4G** va permettre d'associer les deux extrémités de l'ARNm au niveau du site d'initiation.  
→ Il s'associe à la **protéine PABP** qui est associée à la séquence poly A en 3'  
→ Quand cette séquence devient trop courte, la traduction s'arrête

**eIF4G** est associé à la s/u 40s par le facteur **eIF3** qui en fait lui même partie.  
→ Il fait l'association 40s / ARNm

Tout ce petit complexe se trouve en amont du cadre de lecture, d'où son nom « pré initiation »

Ce complexe 48s va glisser vers le premier codon **AUG** qui se présente, mais pour y arriver il y a de multiples **séquences auto complémentaires** qui forment des épingles à cheveux.

- Intervention de **eIF4A** : **hélicase**
- Ce facteur sera aidé dans sa tâche par **eIF4B** qui est son **activateur**

Pour la transcription il n'y a qu'un seul facteur qui a une activité enzymatique, c'est les facteurs **TF2H**.  
Pour la traduction même chose, il y a un seul facteur qui a une activité enzymatique c'est le facteur **eIF4A**.

Le complexe arrive maintenant au codon AUG

- ↳ Reconnaissance du codon par l'ARNt porteur de la méthionine
- ↳ Le but est de mettre le codon en face de l'anticodon
- ↳ Ensuite arrive la s/u 60s, accompagnée du dernier facteur : **eIF5**
- ↳ **eIF5** est un stimulateur l'activité GTPase de **eIF2**
- ↳ **eIF2** se détache du méthionyl-ARNt<sup>met</sup> qui est fixé en face du codon AUG
- ↳ Ce départ entraîne la dissociation de tous les autres facteurs

La phase d'initiation se termine par la création du **complexe d'initiation 80s** (arrivée de la s/u 60s)

Au niveau de la 60s (qui s'associe à la 40s) on voit apparaître des sites :

- **Site P** (peptidique) : au niveau du premier codon → On y trouve l'ARNt<sup>met</sup>
- **Site A** (amino acide) : au niveau du second codon
- **Site E** (exit) : non figuré, il se trouve de l'autre côté de P

Quand l'initiation se termine, le site A est vide, en face se trouve le codon qui suit le codon de l'initiation.  
→ On a figuré **CGA** qui correspond à l'arginine.

L'élongation commence par la fixation au niveau du site A de l'ARNt complémentaire du codon **CGA**.  
→ C'est l'anticodon **UCG** qui se présente en face

**eEF1A** est un facteur équivalent à **eIF2** mais lui reconnaît tous les ARNt sauf ARNt<sup>met</sup>  
→ Il est lui aussi lié au GTP  
→ S'assure de la bonne reconnaissance au niveau du codon et de l'anticodon  
→ Plusieurs ARNt vont se présenter et celui qui valide c'est **eEF1A**

Lorsque la liaison est assurée, ce facteur hydrolyse son GTP  
→ Changement de conformation  
→ Se détache de son ARNt

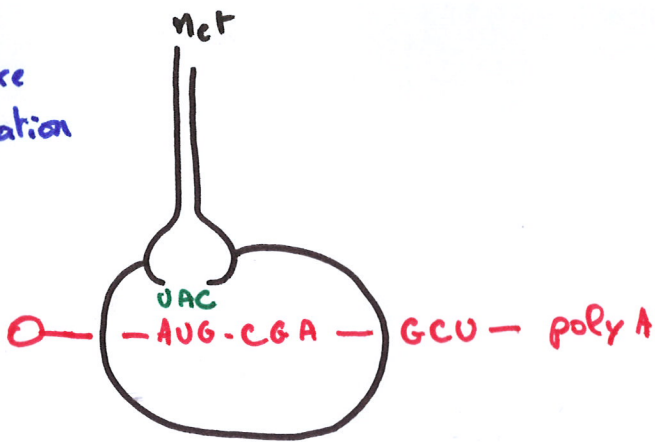
A ce moment les deux sites sont occupés, la deuxième étape consiste en la formation de la liaison peptidique.

L'AA qui est au site T va être fixé sur l'AA qui suit.

Il va y avoir la liaison riche en énergie qui va permettre la fixation du carboxyle que la fonction NH<sub>2</sub>

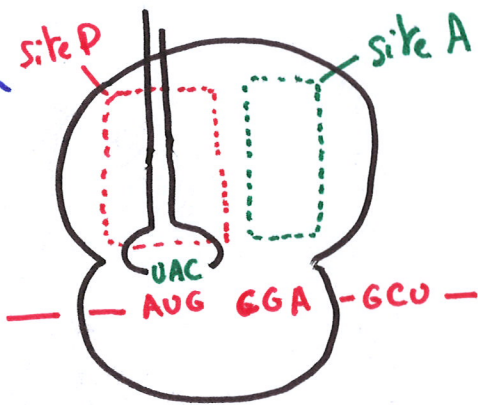
L'arginine est toujours fixée à son ARNt, la méthionine a son extrémité NH<sub>2</sub> libre et l'ARNt<sup>met</sup> est déchargé.  
→ L'AA qui était lié au site P est déplacé au site A

Complexe  
d'initiation  
48s



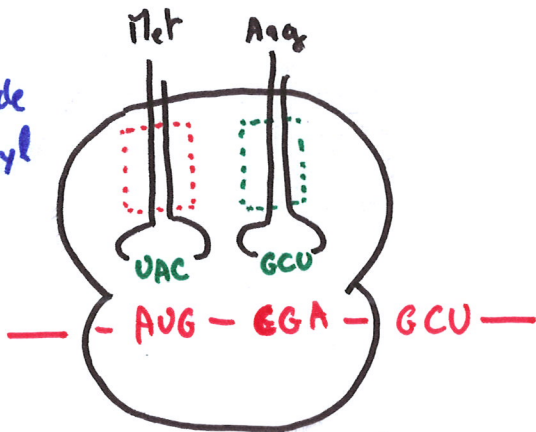
↓ ← eIF5

Complexe  
d'initiation  
80s

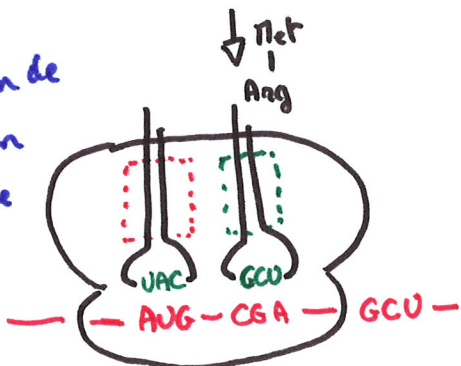


↓ GTP + eEF1A-GTP

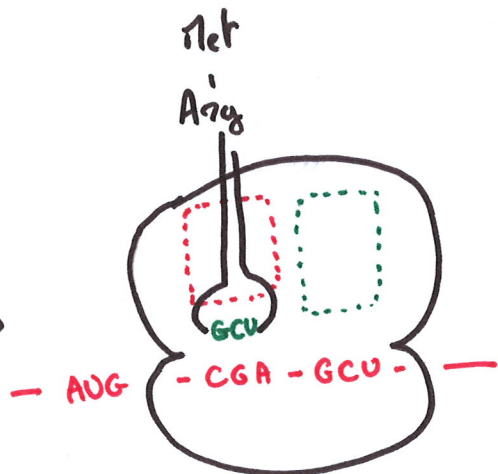
Fixation de  
l'amino Acyl  
ARNr



Formation de  
la liaison  
peptidique

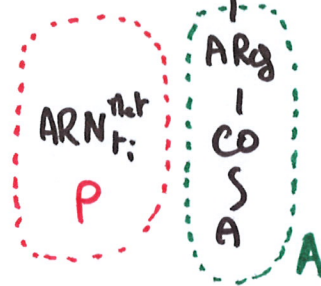
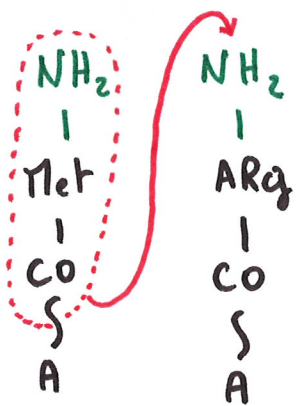


GTP  
+  
eEF2  
→



Translocation

## Liaison peptidique



Cette liaison peptidique est créée par un **ribosome** qui est un ARN qui porte une activité enzymatique. Une fois qu'elle est établie le site A contient un ARNt vide.

→ Mouvement du ribosome vers la droite  
→ C'est la Translocation

Cette translocation nécessite de l'énergie qui est fournie par le facteur d'élongation **eEF2-GTP** (hydrolyse)

Le site A est vide, le di peptide de l'ARNt de l'arginine glisse au site P et l'ARNt vide de méthionine glisse sur le site E et dégage.

Il va y avoir un cycle suivant, fixation d'un nouvel AA correspondant au codon suivant par une liaison peptidique et ainsi de suite jusqu'au codon stop.

### Terminaison

En face du site A, on va avoir un des 3 codons stop

→ Ils ne correspondent à aucun AA, donc aucun ARNt

A ce moment va intervenir le facteur de terminaison **eRF-GTP**

→ Il a une structure qui se rapproche de l'ARNt

Lorsqu'il se fixe en face du codon stop, il va hydrolyser son GTP

→ Ça conduit à une dissociation des deux s/u 40s et 60s

→ Elles vont donc se détacher de l'ARNm

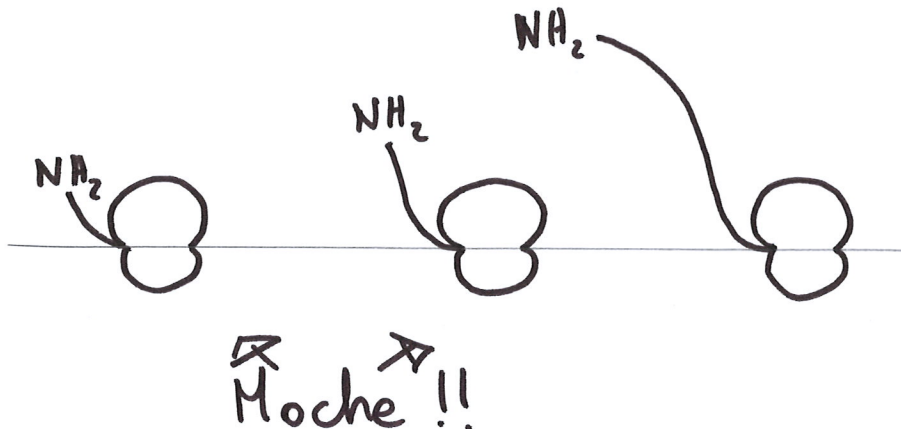
### Polyribosome

Un même ARNm peut être lu par plusieurs ribosomes à la fois.

Quand un ribosome démarre et qu'il a parcouru une certaine longueur, un autre ribosome vient faire sa propre lecture, si bien que l'on va avoir sur un même ARNm plusieurs ribosomes qui font chacun leur lecture.

→ C'est un **polyribosome**

Celui qui a parcouru le plus de chemin a la protéine la plus longue.



## Concernant la régulation

Etape importante dans l'initiation qui correspond du glissement de complexe de pré initiation vers le cadre de lecture, on a lu que dans cette phase de glissement, il fallait qu'une hélicase intervienne pour permettre à ce complexe d'arriver au cadre de lecture. Une des régulations fréquente qui existe de la traduction est la suivante :

Viennent se positionner sur ces épingles à cheveux des protéines de régulation.

Lorsque ces protéines se fixent, le complexe de pré initiation ne peut pas atteindre le cadre de lecture (48s) et donc il ya un arrêt de la traduction.

Voilà comment on peut inhiber la traduction simplement avec des protéines inhibitrices.

De la même manière à l'autre extrémité, on a également ce genre d'épingle à cheveux mais ca se situe après le cadre de lecture, donc ici ca ne va pas intervenir sur la traduction, ne va pas intervenir sur la traduction proprement dite mais sur la stabilité de l'ARNt. VA intervenir sur la stabilité de l'ARNm et va il y a des séquences tels que certains ARNm vont être hydrolysé au niveau de ces séquences par des endonucléases. Si on commence à brouter l'ARNm, si on intervient en amont du poly A, tout de suite le cadre va être dégradé.

Endroit sensibles qui permettent les accès à d'endonucléases, la durée de vie est plus courte donc va produire moins de protéines. La encore on va avoir aussi des protéines autres qui se fixent et qui viennent empêcher les actions d'endonucléase

PAS DE QUESTION SUR LA PUTAIN DE REGULATION