

Les gènes codent pour les protéines par l'intermédiaire de la transcription et la traduction.

En 1909, Archibald Garrod a émis l'hypothèse selon laquelle les gènes déterminent les phénotypes par l'intermédiaire d'enzyme catalysant certaines réactions chimiques précises dans la cellule. Les maladies héréditaires reflètent une incapacité à produire une enzyme particulière (erreurs innées du métabolisme).

Des expériences sur un champignon qui passe la majeure partie de son cycle de développement à l'état haploïde (ce qui empêche les mutations d'être masquées par l'allèle dominant) ont renforcé l'hypothèse d'un gène, une enzyme.

Au fur et à mesure que des connaissances plus précises sur les protéines ont été accumulées, il a fallu apporter de petites modifications à l'hypothèse d'un gène, un enzyme :

- Toutes les protéines ne sont pas des enzymes (structures, hormones, ...)
- De nombreuses protéines sont construites à partir de deux ou de plusieurs chaînes polypeptidiques différentes chacune ayant son propre gène (hémoglobine, ...)

« Un gène un peptide »

Toutefois, certains gènes codent pour des molécules d'ARN qui ne sont jamais traduits en protéines !

Les principes généraux de la transcription et de la traduction :

Les gènes contiennent les instructions qui permettent de fabriquer des protéines spécifiques, mais ils ne les construisent pas directement. C'est l'**acide ribonucléique**, ou ARN qui *établit le lien entre l'ADN et la synthèse des protéines*. Par ailleurs, la molécule d'ARN est généralement formée d'**un seul brin** (chaque nucléotide est composé de ribose, A U C G).

Les gènes se *composent* généralement de **centaines ou de milliers de nucléotides** dont la séquence de bases lui est spécifique.

⇒ Le passage des 2 langages (Acide nucléique -> Protéine) se fait par deux étapes principales.

- ❖ **La transcription** : est la *synthèse d'ARN* sous la direction de l'ADN. Les deux acides nucléiques utilisent le même langage et l'information est simplement transcrite ou transposée d'une molécule à l'autre. La séquence de nucléotides d'ADN constitue une matrice servant à l'assemblage d'une séquence de nucléotides d'ARN, *de la même façon* qu'elle constitue une matrice pour la synthèse d'un brin complémentaire pendant la réplication de l'ADN.

La molécule d'ARN qui en résulte est donc une transcription fidèle des instructions fournies par un gène en vue de la construction d'une protéine.

Dans l'étude des gènes codant pour des protéines, ce type de molécule d'ARN est appelé **ARN messager**, parce qu'il joue le rôle de messenger génétique *entre l'ADN et le dispositif de synthèse protéique*.

(Remarque : De manière générale, on nomme « transcription » la synthèse de tout type d'ARN à partir d'une matrice d'ADN.)

❖ **La traduction** : est la *synthèse d'un polypeptide* à partir de l'ARNm. Elle se déroule dans les ribosomes qui assemblent les acides aminés.

Les raisons pour lesquelles l'ARN sert d'intermédiaire :

- Protection garantit de l'ADN (plans originaux).
- Fabrication simultanément de plus de copies d'une protéine.
- Chaque ARN traduit peut être traduit à répétition.

Remarque pour les Procaryotes : Etant donné que les Bactéries n'ont pas de noyau, leur ADN côtoie les ribosomes et les autres outils essentiels à la synthèse protéique, *la traduction peut donc commencer pendant que sa transcription est en cours.*

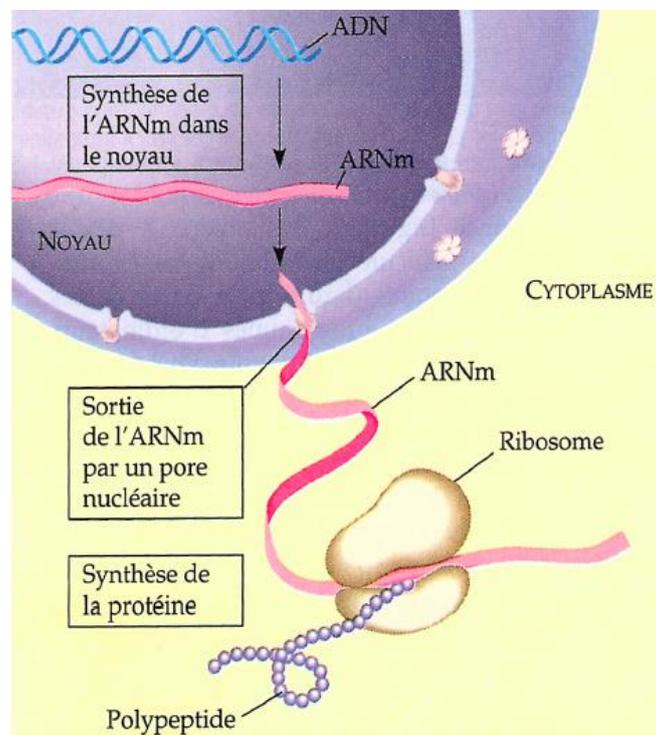
Chez les Eucaryotes par contre : ce n'est pas possible étant donné la présence de l'enveloppe nucléaire : *la transcription à lieu dans le noyau, puis l'ARNm est transporté dans le cytoplasme où s'effectue la traduction.*

Cependant, avant de quitter le noyau, les transcrits d'ARN subissent diverses transformations (ce n'est qu'après cela qu'ils deviennent des ARNm définitifs et fonctionnels).

- ⇒ La transcription du gène eucaryote codant pour une protéine produit de l'*ARN pré-messager* ; = transcrite primaire (y compris ceux qui codent pour un ARN qui n'est pas traduit en protéine), ensuite, la maturation de l'ARN donne enfin la version final.

En résumé

Les gènes programment la synthèse des protéines par l'intermédiaire de messages génétiques qui se présentent sous la forme d'ARN messenger. Autrement dit, les cellules sont régies par une chaîne de commandement de nature moléculaire **ADN -> ARN -> Protéine**. On peut appliquer celui-ci à tous les organismes vivants à l'exception de certains virus.



Vue d'ensemble (dans une cellule Eucaryote): le rôle de la transcription et de la traduction dans la transmission et de l'information génétique.

Le code génétique.

Les codons, des triplets de bases azotées :

Si chaque combinaison de 3 bases consécutives représente un acide aminé, il y a 4^3 soit **64** possibilités, c'est plus qu'il n'en faut pour représenter les 20 acides aminés. Le brin qui sert à la transcription est appelé **brin codant**. Notez que pour un gène donné, le même brin sert de matrice chaque fois qu'il est transcrit.

CODON :

ADN : 3'-ACC-5'

ARN : 5'-UGG-3'

écriture de l'ARNm dans le sens 5'-3'

GENONS :

Triplets de l'ADN sur le brin non codant

Le décryptage du code :

Les 3 codons qui ne désignent pas des acides aminés **UAA**, **UAG** et **UGA** codent pour des *signaux d'arrêt* marquant la fin de la traduction.

De plus un des codons, **AUG** est un signal de fonction double :

- Il détient le message qui correspond à la méthionine (Met).
- Il sert aussi de *signal de départ* (tous les messages génétiques commencent par le codon AUG).

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU Phenyl-alanine UUC UUA Leucine UUG	UCU Serine UCC UCA UCG	UAU Tyrosine UAC UAA Stop codon UAG Stop codon	UGU Cysteine UGC UGA Stop codon UGG Tryptophan	U C A G
	C	CUU Leucine CUC CUA CUG	CCU Proline CCC CCA CCG	CAU Histidine CAC CAA Glutamine CAG	CGU Arginine CGC CGA CGG	U C A G
	A	AUU Isoleucine AUC AUA AUG Methionine; start codon	ACU Threonine ACC ACA ACG	AAU Asparagine AAC AAA Lysine AAG	AGU Serine AGC AGA Arginine AGG	U C A G
	G	GUU Valine GUC GUA GUG	GCU Alanine GCC GCA GCG	GAU Aspartic acid GAC GAA Glutamic acid GAG	GGU Glycine GGC GGA GGG	U C A G

© 2001 Sinauer Associates, Inc.

Le tryptophane et la méthionine sont les deux seuls acides aminés désignés par un unique codon, mais les autres acides aminés sont désignés par au moins deux codon « *redondance* ».

- La synthèse du court segment polypeptidique ne se fait correctement que si **les nucléotides d'ARN sont lus de gauche à droite 5' -> 3'**.
- Les codons ne se chevauchent pas et sont lus successivement.

Le code génétique n'est pas totalement universel, il peut quand même être partiellement le même inter-espèce, ce qui nous rappelle l'existence d'un vocabulaire génétique commun qui unit toutes formes de vie présentes sur terre. Mais il existe des systèmes de traduction dans lesquels certains codons diffèrent de ceux de la majorité des organismes :

- ⇒ Variation : paramécie, génome des mitochondries et chloroplastes.

Etude détaillée de la transcription.

Les composantes moléculaires de la transcription :

Une enzyme appelée **ARN polymérase** écarte les deux brins d'ADN et assemble les nucléotides d'ARN au fur et à mesure que leur base s'apparie avec la matrice d'ADN. Ils ne peuvent aussi qu'assembler un polynucléotide que dans le sens 5'-3'. Par contre, ils peuvent eux commencer la synthèse d'une chaîne *sans l'aide d'une amorce* !

Des séquences particulières de nucléotides dans l'ADN marquent le début et la fin de la transcription du gène :

- La séquence d'ADN à laquelle l'ARN polymérase se lie pour commencer la transcription est appelée **promoteur**.
- La séquence qui marque la fin de la transcription est appelée **terminateur** chez les Procaryotes, mais est différente chez les Eucaryotes.

En biologie, on nomme « **aval** » le sens dans lequel s'effectue la transcription et « **amont** » le sens opposé. Par conséquent, la séquence du promoteur dans l'ADN se situe en amont du terminateur.

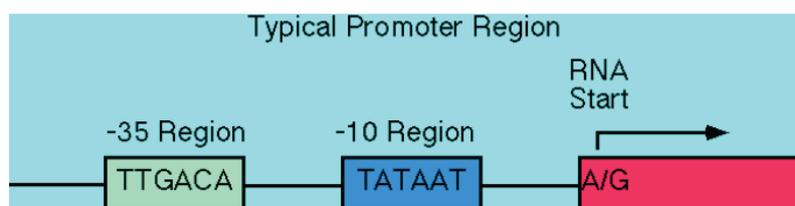
- ⇒ Chez les Archéobactéries et les Bactéries, *un seul type d'ARN polymérase* synthétise l'ARNm et d'autres sortes d'ARN interviennent dans la synthèse de protéines.
- ⇒ Par contre les Eucaryotes possèdent *3 types d'ARN polymérase* dont la II qui effectuent la synthèse d'ARNm.

1) Liaison de l'ARN polymérase et initiation:

Le promoteur d'un gène inclut le point de départ de la transcription (le nucléotide à partir duquel la synthèse de l'ARN commence).

- Il couvre habituellement plusieurs douzaines de paires de nucléotides en amont du point de départ.
 - Il sert de site de liaison à l'ARN polymérase.
 - Il marque le début de la transcription.
 - Il détermine lequel des deux brins de l'hélice d'ADN sera codant.
- ⇒ Dans les cellules procaryotes, c'est l'ARN polymérase qui reconnaît certaines parties du promoteur.
- ⇒ Dans les cellules eucaryotes, un ensemble de protéines appelées **facteurs de transcription** servent d'intermédiaire et ce sont eux qui permettent la liaison de l'ARN polymérase et le début de la transcription. **F.T + ARN Pol = complexe d'initiation de la transcription.**

Une séquence essentielle de l'ADN du promoteur, appelée **boîte TATA** (forte concentration en Thymine et en Adénine) – lors de la formation du complexe d'initiation.



2) L'élongation du brin d'ARN:

Pendant qu'elle se déplace le long de l'ADN, l'ARN polymérase continue de dérouler la double hélice ; elle expose 10 à 20 bases à la fois. Les nouveaux nucléotides d'ARN sont présents dans le milieu sous la forme de ribonucléoside triphosphate.

- AJOUT A L'EXTREMITÉ 3' comme pour la réplication de l'ADN.
- Pas de correction d'épreuve et synthèse d'environ 60 nucléotides par seconde.
- Un même gène peut être transcrit par plusieurs ARN polymérase.
- Quelques minutes environ suffisent pour transcrire un gène de longueur moyenne chez les eucaryotes (1200 nucléotides-400 acides aminés)

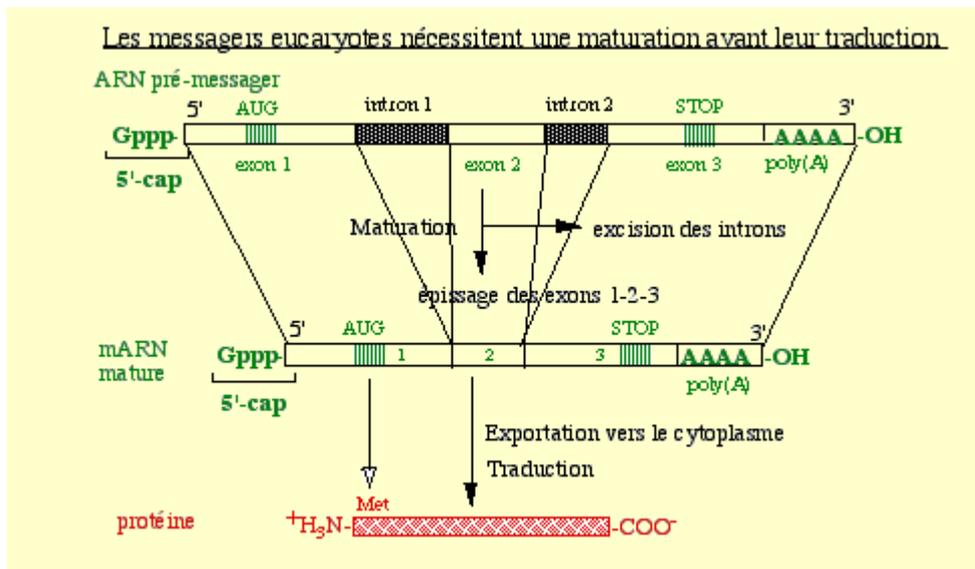
3) La terminaison de la transcription:

- ❖ *Procaroyote* : Termineur
- ❖ *Eucaryote* : L'ARN prémessagé est coupé alors que l'ARN polymérase II continue la transcription de l'ADN.
 - De 10 à 35 nucléotides en aval, les protéines associées au transcrit d'ARN en croissance comprennent une endonucléase, le séparent de la polymérase, libérant l'ARN prémessager.

La modification des extrémités de l'ARN prémessager.

Chaque extrémité de la molécule d'ARN prémessager subit une transformation avant de quitter le noyau.

- 5' : Reçoit une **coiffe 5'** Guanine-P-P-P (GTP) méthylé -CH₃.
- 3' : Reçoit une **queue poly-A** 50 à 250 nucléotides d'Adénine par une enzyme poly A polymérase.
- Elles semblent faciliter *le transport* de l'ARNm mature vers l'extérieur du noyau ;
- Deuxièmement, elles contribuent à *protéger* l'ARNm de la dégradation par des enzymes hydrolytiques ;
- Troisièmement, elles aident à la fixation des ribosomes à l'extrémité 5'.



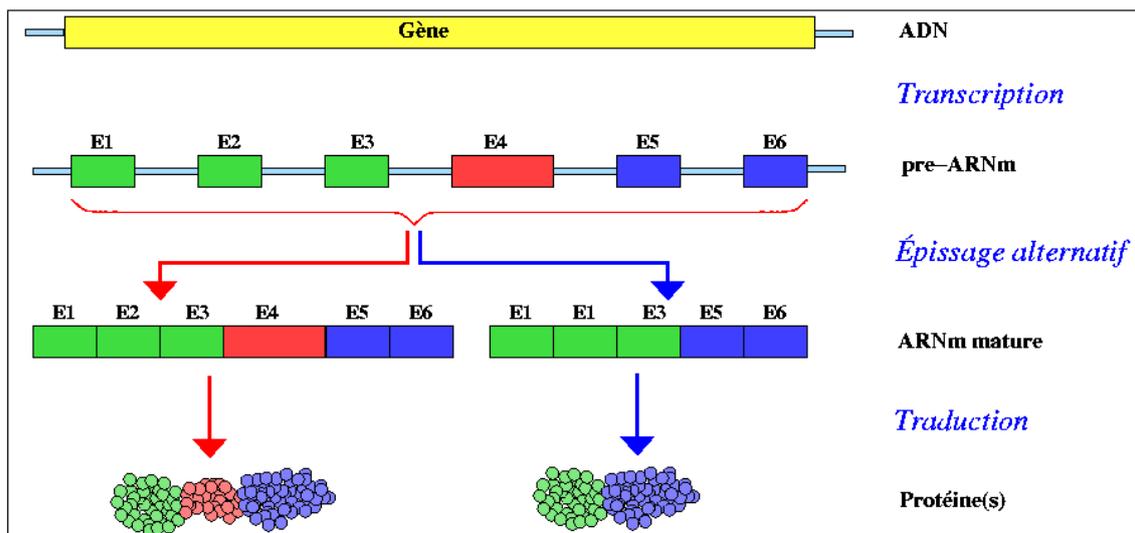
Gènes discontinus et épissage de l'ARN.

Epissage = processus d'excision et de recollage de l'ARN.

- ⇒ La séquence de nucléotides d'ADN qui détient le message génétique n'est généralement pas continue, elle est séparée en segments.
- ⇒ Les exons (ADN comme ARN) sont destinés à être exprimés.
- ⇒ Les petits ARN nucléaires sont présents seulement chez les eucaryotes. Ils se trouvent dans le noyau et ne sont jamais à l'état libre et toujours liés à des protéines à l'intérieur de complexes stables appelés «splicéosome». Leur rôle est d'intervenir (catalyse-ribosyme) dans la maturation des transcriptions primaires des gènes, mais également de transporter des ARNm vers le cytoplasme.

L'importance des introns :

On pense qu'ils jouent un rôle de régulateur dans la cellule. Il permet à **un même gène (mosaïque) de coder pour plusieurs types de polypeptides** selon les segments traités comme des exons pendant la maturation de l'ADN = **ÉPISSAGE ALTERNATIF** ou différentiel de l'ARN.



Grâce à l'épissage alternatif, on observe que le même gène peut donner différentes protéines. C'est énergétiquement très rentable parce que la transcription utilisera exactement le même mécanisme pour les deux protéines avec les mêmes facteurs de transcription.

Ainsi, deux protéines codées par le même gène peuvent subir un épissage différent grâce au phénomène de l'épissage alternatif.

Dans de nombreux cas, des exons différents codent pour les multiples domaines d'une protéine donnée. La présence des introns dans un gène facilite peut-être d'autres protéines utiles grâce à l'échange d'exons si les introns peuvent **rendre plus probable les enjambements bénéfiques** entre les exons des allèles.

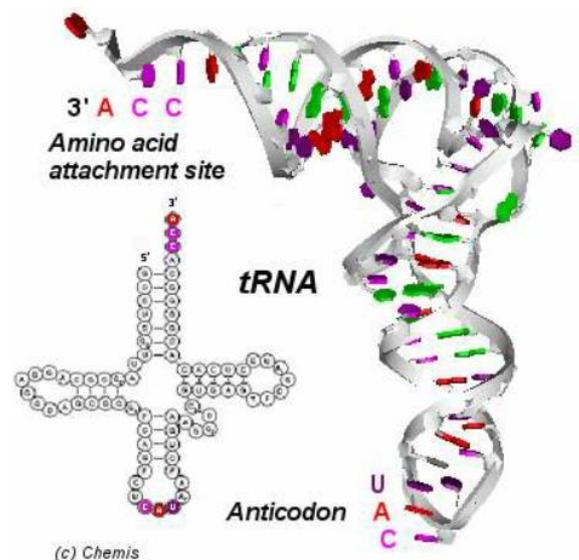
Quelques commentaires pour une réflexion pédagogique- vrai ou faux.

- 1) Tous les ARNm subissent des modifications post-transcriptionnelles avant d'être traduits en protéines -> faux, les ARNm des procaryotes sont directement traduits en protéines par les ribosomes.
- 2) L'épissage élimine les introns et ne peut pas éliminer les exons -> faux, l'épissage alternatif peut aussi éliminer des exons.
- 3) L'euchromatine est hyper acétylée par rapport à l'hétérochromatine -> vrai, l'euchromatine est de l'ADN décondensé où les histones ont été préalablement acétylées par les HAT. Il y a donc libération de l'ADN basophile des histones basiques. Donc, l'activité des HAT est plus importante au niveau de l'euchromatine. En revanche, les HDAC ont une opération plus importante au niveau de l'hétérochromatine pour permettre la compaction de l'ADN.
- 4) La synthèse d'un acide nucléique se fait toujours de façon continue de 5' en 3' -> faux, au niveau du brin matrice 3'-5' de l'ADN bicaténaire, la synthèse se fait par intermédiaire de petits fragments qu'on appelle des fragments d'Okazaki. Chaque fragment utilisera une amorce ARN.
- 5) Les séquences régulatrices sont toujours proches du gène -> faux, il y a aussi des séquences régulatrices qui se trouvent à de kBases en amont du gène. L'interaction du complexe d'initiation de la transcription et de ces séquences régulatrices est possible grâce à des protéines qui interviennent pour courber l'ADN.
- 6) Le brin matrice lors de la synthèse d'ARN est toujours le brin qui ne contient pas le gène -> vrai, l'ARN doit avoir exactement la même structure primaire que le gène. Il y a une seule différence : on n'a pas de thymine au niveau de l'ARN. Les thymine sont remplacées par les uraciles.

Etude détaillée de la traduction est synthèse d'un polypeptide.

Les ARNt :

Une **ARNt** (de transfère) transcrite à partir d'ADN d'une séquence d'environ 80 nucléotides ; interprète l'information génétique qui se trouve sur l'ARNm sous forme de codon. Cette ARNt a pour fonction d'acheminer vers un ribosome les molécules d'acides aminés qui se trouvent dans le cytosol. La cellule garde en réserve les 20 acides aminés dans son cytosol, soit en les synthétisant à partir d'autres composés, soit en les prélevant dans la solution environnante.

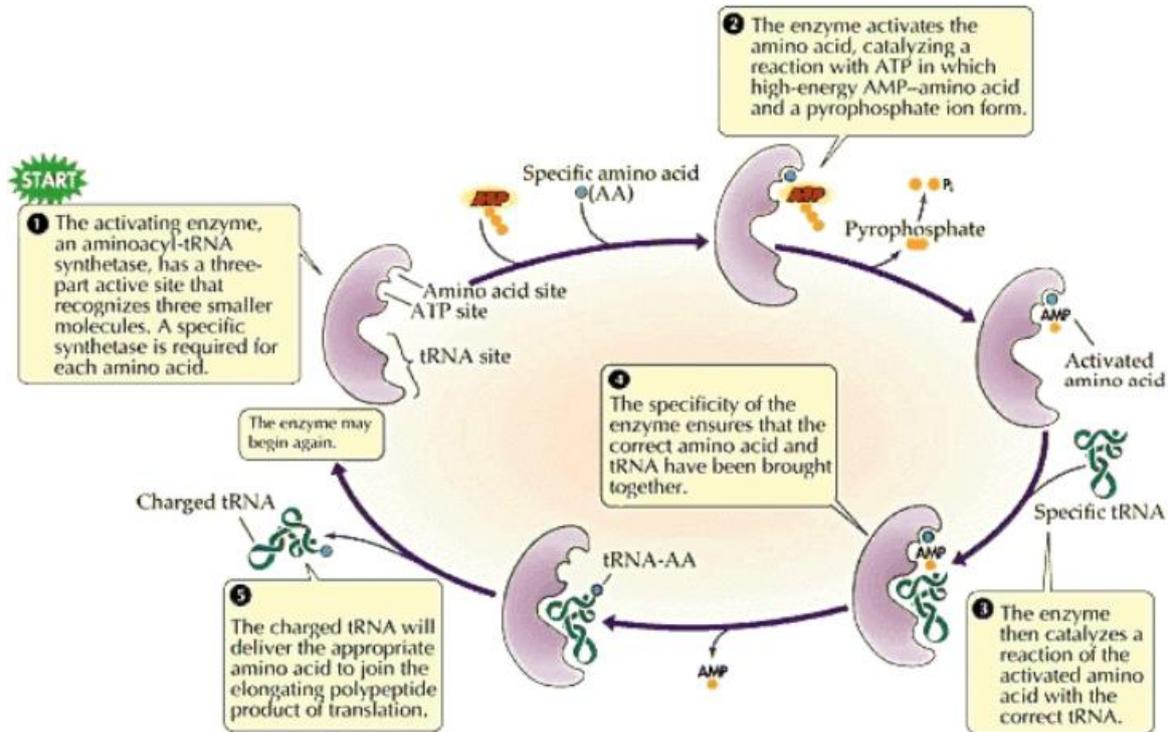


Le ribosome ajoute chacun des acides aminés que l'ARNt lui apporte à l'extrémité de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse.

Les molécules d'ARNt ne sont pas identiques et servent plusieurs fois. Chacune d'elles traduit un certain codon d'ARNm en acide aminé particulier avec une partie **anticodon** qui se lie au codon complémentaire de l'ARNm conformément aux règles de l'appariement des bases. Cependant, il existe 45 ARNt, c'est-à-dire que certains peuvent se lier à plus d'un codon.

Les bases des nucléotides de certaines régions du brin d'ARNt forment des liaisons hydrogène avec des bases complémentaires situées dans d'autres régions du même brin.

Chaque acide aminé est lié de façon covalente à l'ARNt correspondant par un enzyme appelée : aminoacyl-ARNt synthase (20 différentes).

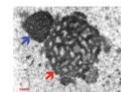
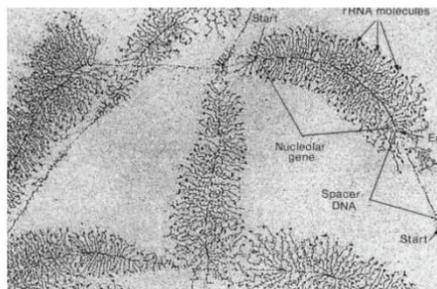


Les ribosomes :

Ils sont formés d'une grande et petite sous unité ribosomique composé de « protéine + ARNr » fabriqué dans le nucléole. L'ARNr est le type d'ARN le plus abondant (les cellules contiennent des milliers de ribosome).

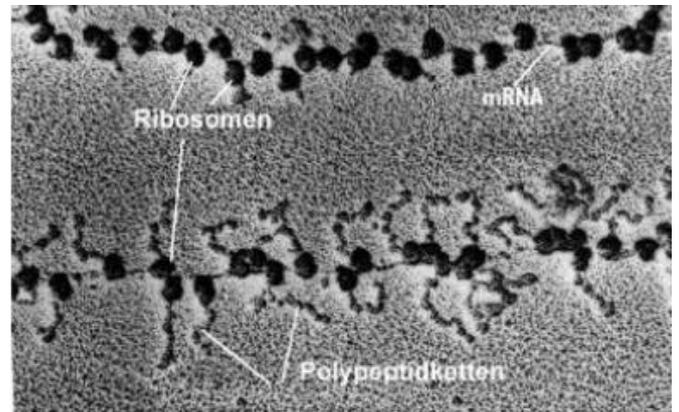
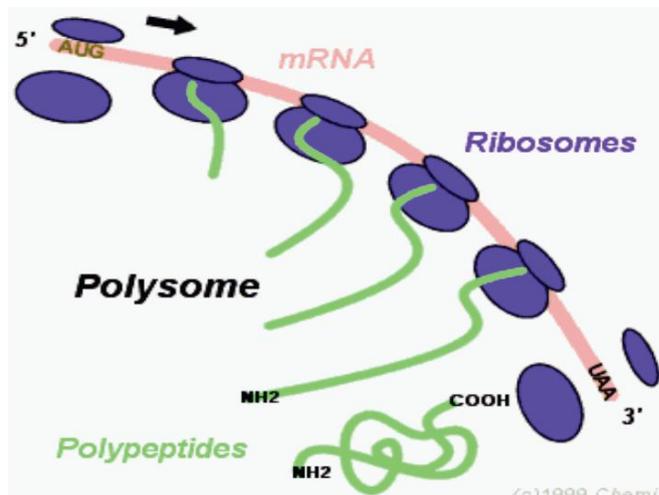
TRANSCRIPTION IN THE NUCLEOLUS

RNA Polymerase I



Ils existent des différences entre les ribosomes des procaryotes et des eucaryotes. Certains antibiotiques comme la **tétracycline** et la **streptomycine** peuvent paralyser les ribosomes des procaryotes sans entraver la synthèse de protéine chez les eucaryotes (la pénicilline par contre agit sur la paroi).

Pour traduire un ARNm plus rapidement, les ribosomes peuvent s'associer en polyribosome.



Chaque ribosome comprend outre un site de liaison à l'ARNm, trois sites de liaison à l'ARNt :

P – A et E

Le site P : (peptidyl-ARNt) retient l'ARNt qui porte la chaîne polypeptidique en cours de synthèse.

Le site A (aminoacyl-ARNt) retient l'ARNt qui porte le prochain acide aminé qui sera ajouté à la chaîne grâce à son anticodon.

Le site E (sortie) l'ARNt quitte le ribosome.

L'ensemble des sites du ribosome permettent de rapprocher l'ARNt et l'ARNm, de placer le nouvel acide aminé de façon à l'ajouter à l'extrémité **carboxyle (COOH)** du polypeptide en cours de synthèse et de catalyser (sorte de ribozyme) la formation de la liaison peptidique.

La synthèse d'un polypeptide :

1) Liaison au ribosome et initiation de la traduction :

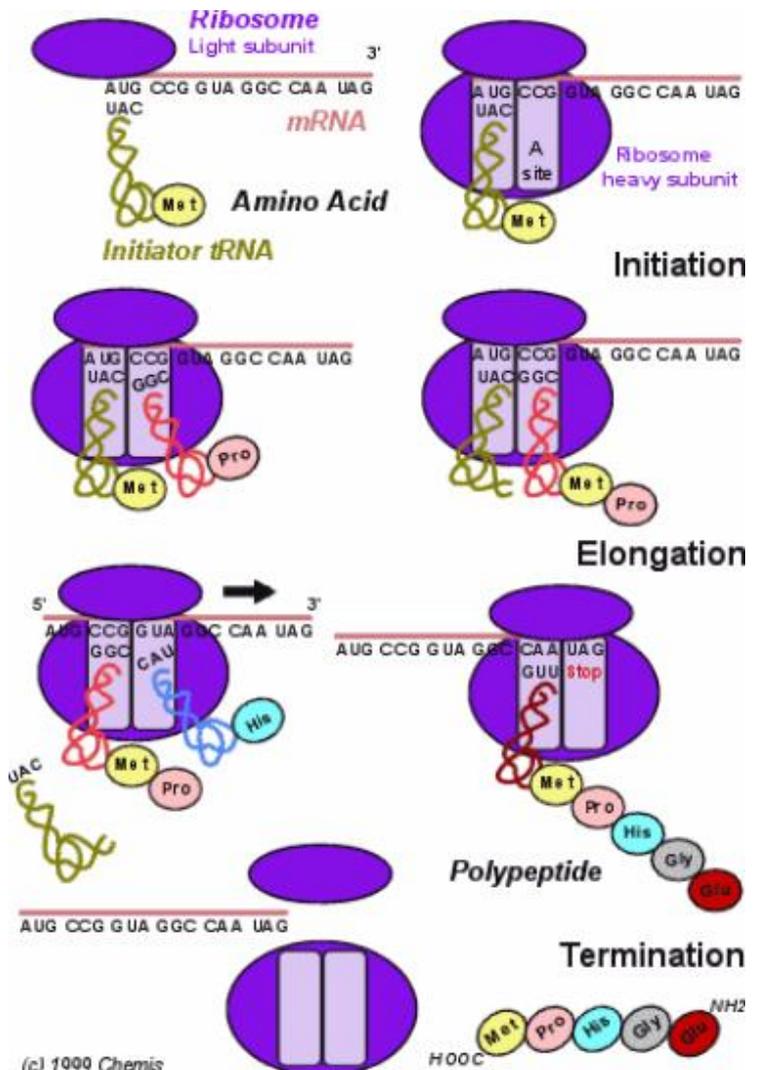
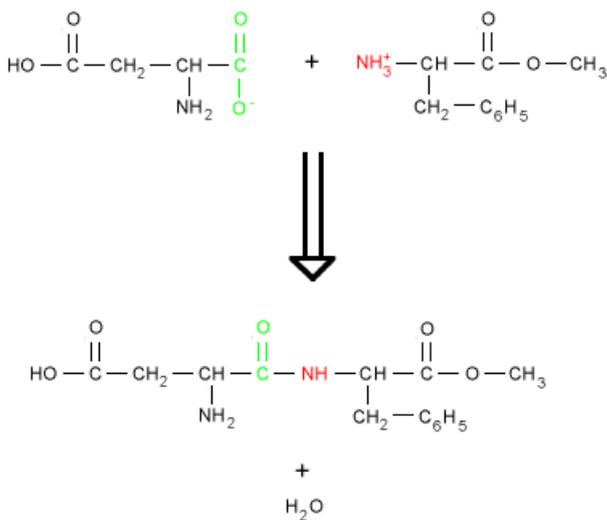
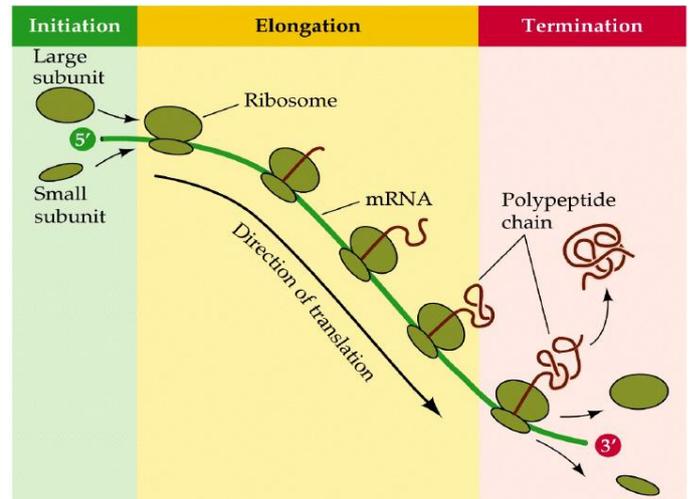
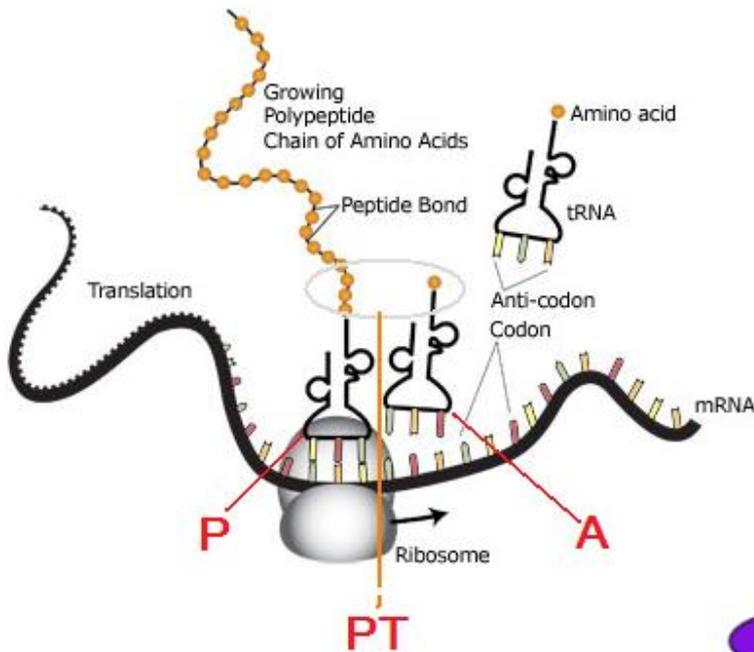
- La méthionine (codon AUG à l'extrémité Amino-terminal) initialise la traduction et peut être enlevée à la fin de la synthèse chez les procaryotes.
- La grande sous unité vient se placer après l'union de l'ARNm + ARNt + petite sous unité.
- Complexe d'initiation formé en *utilisant de l'énergie sous forme de GTP*.
- L'ARNt se retrouve sur le site P et le site A vacant est prêt à recevoir le prochain aminoacyl-ARNt.

2) Elongation de la chaîne de polypeptide :

- Les acides aminés sont ajoutés un à la suite de l'autre.
- La « reconnaissance » du codon nécessite l'hydrolyse de deux molécules de GTP (première étape) et une autre molécule de GTP est hydrolysée lors de la translocation (troisième étape).

3) Terminaison de la traduction :

- L'élongation se poursuit jusqu'à ce que l'un des codons d'arrêt (UGA, UAA ou UAG qui n'ont pas d'anti-codon complémentaire) de l'ARNm atteigne le site A.
- Une *protéine appelée facteur de terminaison* se lie alors directement au codon de terminaison du site A et ajoute une molécule d'eau au lieu d'un acide aminé à la chaîne en consommant du GTP. La chaîne qui se trouve sur le site P est ainsi hydrolysée et le peptide se détache de la grande sous unité ribosomique.
- Les 2 sous unités de ribosome retournent dans la réserve.



Les miRNA (Small Regulatory RNA)

Les miRNA interviennent au niveau de la traduction de l'ARNm. Ce sont des activateurs ou des répresseurs des familles de gènes.

D'autres ARN interviennent au niveau de la catalyse biochimique (les ribozymes).

L'acheminement des polypeptides vers des cibles spécifiques.

Les ribosomes du **RER** cependant identique aux ribosomes libres synthétisent les protéines du **réseau intracellulaire de membrane** :

- *L'enveloppe nucléaire.*
- *Le réticulum endoplasmique.*
- *L'appareil de golgi (sécrétion).*
- *Les lysosomes.*
- *Les vacuoles.*
- *La membrane plasmique.*

Séquence Signal = PRS = peptide signal de reconnaissance.

Remarque : Les procaryotes emploient également des séquences signal pour les protéines destinées à devenir des protéines de sécrétion.