

La synthèse des protéines

Les gènes portent l'information génétique permettant la fabrication de protéines spécifiques. Cependant, ces dernières ne sont pas directement synthétisées à partir d'ADN. C'est l'ARN qui établit le lien entre l'information génétique et la synthèse des protéines.

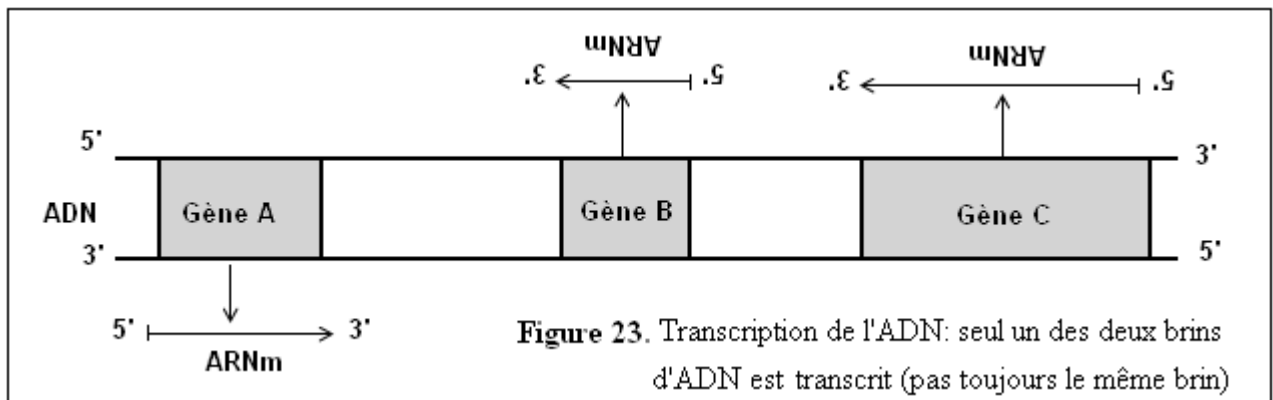
La synthèse des protéines comprend deux étapes importantes : **La transcription** et **La traduction**.

I. La transcription :

1. Définition :

C'est le processus par lequel tous les ARN (ARNm, ARNt et ARNr) sont synthétisés à partir d'une matrice d'ADN. Cependant, seuls les ARNm renferment l'information nécessaire à la synthèse des protéines. Il est bien important de comprendre que :

- * Ce n'est pas tout l'ADN qui est transcrit mais seulement certaines parties de l'ADN: **Les gènes**.
- * Seul l'un des deux brins de l'ADN est copié, mais ce n'est pas toujours le même brin qui est copié, pour certains gènes ce sera un brin, et pour d'autres gènes ce sera l'autre brin (**Figure 23**).



2. Caractéristiques :

La synthèse de l'ARNm s'effectue :

- dans le sens 5' → 3',
- de façon anti-parallèle par rapport au brin transcrit, et
- de façon complémentaire.

La transcription est catalysée par une enzyme appelée **ARN polymérase**, qui nécessite une matrice d'ADN sur laquelle elle polymérise les ribonucléotides par complémentarité de bases afin de former une chaîne d'ARN. On dit que l'ARN polymérase est ADN dépendante.

La réaction de polymérisation catalysée par l'ARN polymérase nécessite des ribonucléotides triphosphates (ATP, GTP, CTP et UTP), ces ribonucléotides triphosphates apportés à la fois : les nucléotides monophosphates (qui vont constituer la molécule d'ARNm) et l'énergie nécessaire pour relier chaque nucléotide au précédent. Il est à noter que seul le premier nucléotide de l'ARNm conserve son groupement triphosphate.

3. Mécanisme général de la transcription :

La transcription se fait en trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison

3.1. L'initiation de la transcription : La transcription commence par fixation de l'ARN polymérase sur une région d'ADN appelée *promoteur* située juste avant le début de la région où démarrera la transcription. Cette fixation est suivie de l'ouverture des deux brins d'ADN. Une fois les bases sur les brins d'ADN sont accessibles à l'ARN polymérase, cette enzyme commence à ajouter les ribonucléotides correspondants, elle sépare les deux brins d'ADN et synthétise l'ARN en même temps.

3.2. L'élongation:

La polymérisation se fait dans le sens 5'→ 3' et elle s'effectue en l'absence de toute amorce préexistante (**Figure 24.1**). L'énergie nécessaire à la synthèse d'ARN est fournie par les ribonucléotides triphosphates que l'ARN polymérase prend comme substrats.

A fur et à mesure que l'ARN polymérase se déplace, l'ARNm naissant se détache de la matrice d'ADN. Les régions d'ADN situées derrière la polymérase regagnent leur forme en double brin par rétablissement des liaisons hydrogènes entre bases complémentaires (**Figure 24**).

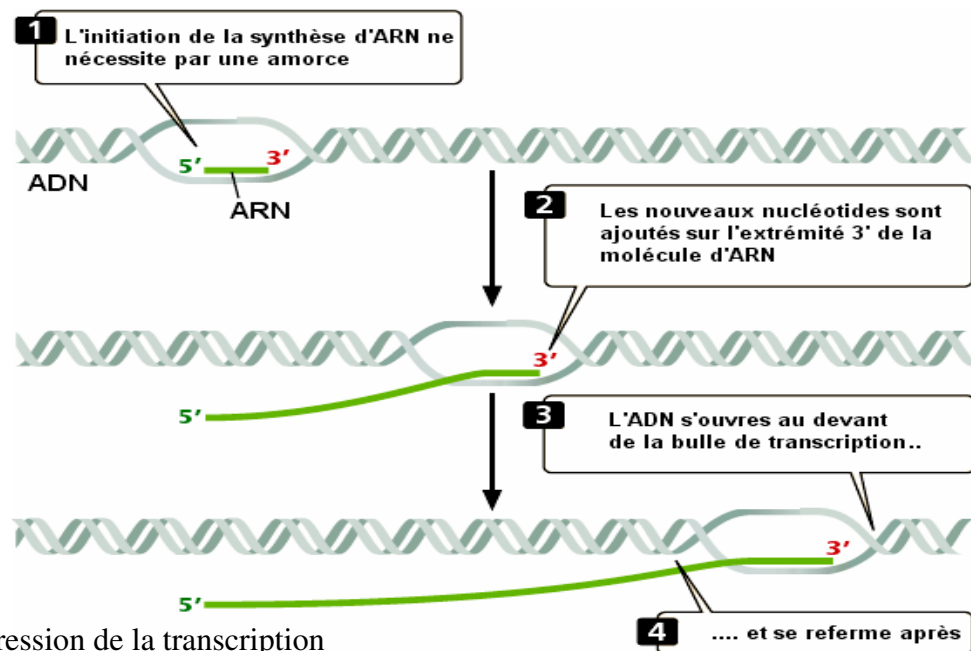


Figure 24. Progression de la transcription

3.2. La terminaison:

Quand l'ARN polymérase reconnaît un dernier signal sur l'ADN : le **site de terminaison**, la synthèse s'achève et il y aura dissociation du complexe ADN-ARN polymérase suivie par la libération de la polymérase et de la chaîne d'ARN qui vient d'être transcrite.

4. La maturation des ARN (modifications post-transcriptionnelles) :

Entre le moment où ils sont synthétisés et celui où ils jouent un rôle dans la synthèse des protéines, les ARNs subissent un certain nombre de modifications post-transcriptionnelles, on dit qu'ils subissent une maturation. Cette maturation est différente selon le type d'ARN:

* Pour les ARNt : Un gène d'ARNt donne un précurseur qui subira des clivages et des additions (addition de 3 nucléotides au niveau de l'extrémité 3', CCA) et d'autres modification comme des méthylations (méthylation de U en T) et des désaminations (désamination de l'A en Hypoxanthine).

* Pour les ARNr : Ces modifications correspondent à des clivages successifs conduisant à la perte de certains segments du transcrit initial.

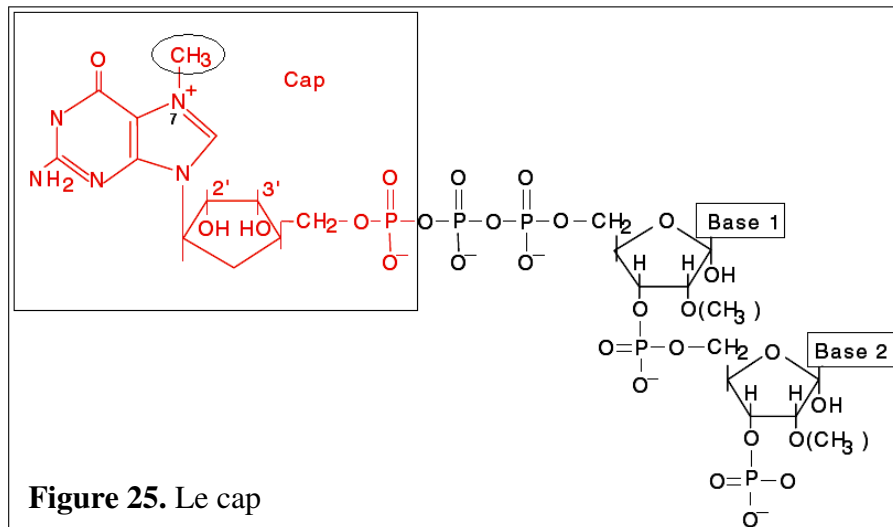
* Pour les ARNm :

-Chez les procaryotes, il n'existe pratiquement pas de modification de l'ARNm néosynthétisé, d'ailleurs, la traduction de l'ARNm commence en 5' avant même que la transcription ne soit achevée en 3'.

- Chez les eucaryotes, avant de subir de modifications, l'ARNm est appelé *transcrit primaire* ou ARN pré-messager, ce transcrit primaire doit subir d'importantes modifications avant qu'il puisse être traduit :

1. Addition du cap au niveau de l'extrémité 5' (cap est un mot anglais qui signifie "capuchon") :

Le **cap** est un GMP méthylé sur l'azote en position 7 de la guanine (**Figure 25**), il est relié au premier nucléotide du transcrit primaire par une liaison anhydre d'acide. L'ARNm n'aura donc pas d'extrémité 5' phosphate libre. Le CAP protégerait ainsi l'extrémité 5' de la l'ARNm des attaques des enzymes (phosphatases et nucléases) et il jouerait également un rôle dans l'initiation de la traduction (le cap aide à la reconnaissance et fixation de l'ARNm sur le ribosome). Les deux nucléotides suivant la cap peuvent être également méthylés sur le 2'-O (**Figure 25**).



2. Addition du Poly (A) à l'extrémité 3' : La plupart des ARNm des eucaryotes ont de 100 à 200 résidus adénine à leur extrémité 3', c'est *la queue ploy (A)*. Ces résidus (A) sont ajoutés après transcription par une enzyme appelée *poly (A) polymérase* utilisant l'ATP comme substrat. On pense que la queue poly (A) aiderait au passage de l'ARNm du noyau vers le cytoplasme et qu'elle protégerait l'ARNm au cours de la traduction.

3. Maturation de l'ARN pré-messager : La maturation est l'étape dans laquelle l'ARN pré-messager subit des excisions-épissages (splicing) pour donner finalement un ARNm mature. Cette opération correspond à la coupure, l'élimination des introns ("excision") et la réunion des segments restants correspondant aux exons qui vont donc être soudés bout à bout ("épissage") (**Figure 26**).

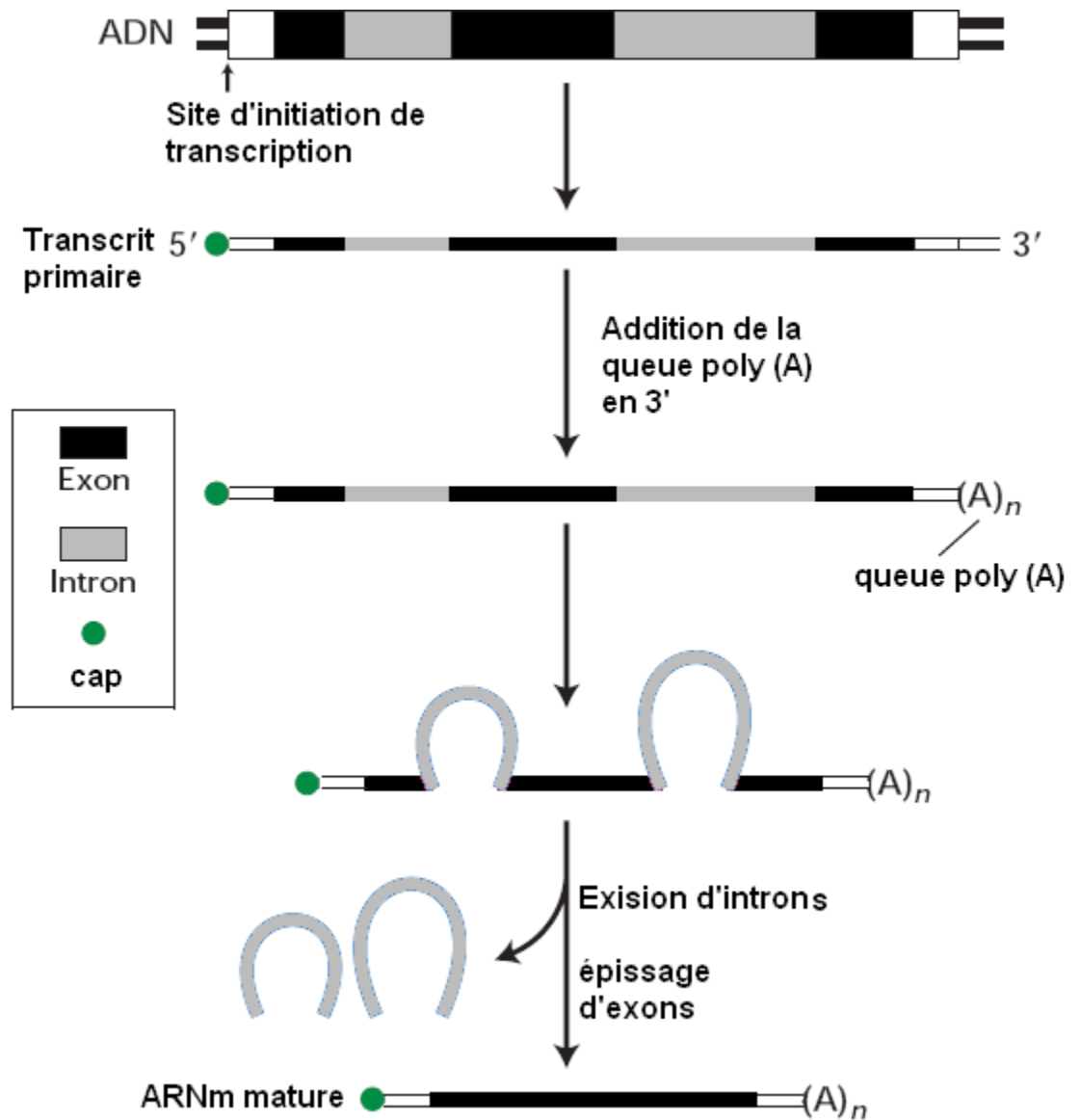


Figure 26. Maturation d'ARNm eucaryotique.

II. La traduction :

C'est le processus par lequel l'information contenue dans la séquence des bases d'ARNm est traduite en séquence spécifique d'acides aminés par les ribosomes. L'ARNm porte dans sa structure un "message" constitué d'une série de *codons* alignés sur la molécule d'ARNm.

1. Le code génétique :

La seconde étape dans la synthèse d'un polypeptide consiste en la traduction de l'information portée par l'ARNm. Le code génétique (**Tableau II**) permet de passer du langage **nucléique** élaboré par les 4 signes représentés par les 4 bases de l'ARNm, au langage **protéique** élaboré par 20 signes représentés par les 20 acides aminés susceptibles d'entrer dans la constitution d'un polypeptide.

L'unité élémentaire de ce code est le **codon**, formé par trois bases successives sur l'ARNm. Puisqu'il y a 4 nucléotides différents et que chaque codon en comporte 3, il existe au total $4^3 = 64$ codons possibles. Comme il y a 20 acides aminés il y a donc 44 codons supplémentaires. 3 codons correspondent à des codons STOP ou non sens, les autres sont des synonymes qui codent pour différents acides aminés.

Le code génétique est dit **dégénéré** puisque chaque acide aminé est codé par plusieurs codons (à l'exception du Tryptophane et de la méthionine). L'initiation des chaînes protéiques est assurée par le codon AUG qui code pour la méthionine, les triplets UAA, UAG et UGA sont des signaux qui assurent la terminaison des chaînes (**Tableau II**).

Tableau II. Le code génétique (de l'ARN en acide aminé)

1ère Base	2ème Base				3ème Base
	U	C	A	G	
U	UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu	UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA stop UAG stop	UGU Cys UGC Cys UGA stop UGG Trp	U 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	U C A G
A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg	U 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	U C A G

Les codons sont lus dans le sens 5'→3' le long de la chaîne de l'ARNm. A un codon correspond un **anti-codon** (séquence de 3 nucléotides successifs sur un ARNt) et donc à un acide aminé spécifique.

2. Les différentes étapes de la traduction :

Après activation des acides aminés dont le résultat est la fixation de ceux-ci sur les ARNt, la synthèse d'une chaîne protéique se fait en trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison (**Figure 27**).

2.1 L'initiation: (Figure 27.B)

Près de l'extrémité 5' phosphate de l'ARNm se trouve un codon signal qui indique que la traduction doit débiter, on l'appelle **codon initiateur**. Ce codon est presque toujours AUG qui code pour la méthionine, donc toutes les chaînes protéiques en cours de synthèse ont la Met comme premier acide aminé, cependant cette Met sera enlevée juste après la synthèse peptidique.

Juste avant que la traduction ne commence, le ribosome n'est pas constitué, les 2 sous unités sont en effet dissociées et libres dans le cytoplasme.

A la phase d'initiation, la petite sous unité forme un complexe avec l'ARNm (au niveau du codon AUG) d'une part, et avec l'ARNt portant la méthionine initiale d'autre part. LA grande sous unité s'ajoute alors, le ribosome est maintenant constitué et fonctionnel. Les ribosomes comportent trois sites de liaisons (**Figure 27.A**) :

- * **Le site A** (de l'Aminoacyl-ARNt) : Où viendra se placer l'ARNt porteur de l'acide aminé.
- * **Le site P** (site du Peptidyl-ARNt) : Où viendra se placer l'ARNt porteur de la chaîne polypeptidique en cours d'élongation.
- * **Le site E** (site de sortie ou Exit) : Où viendra se placer l'ARNt avant d'être libéré du ribosome.

2.2. L'élongation : (Figure 27.C)

Après l'initiation, le premier acide aminé alors en place, il va falloir maintenant, au cours de la phase appelée élongation, former une liaison peptidique. Pour chaque acide aminé à accrocher, c'est-à-dire pour chaque liaison à fabriquer, un même cycle à 3 étapes est à chaque fois décrit :

a. Accrochage d'un nouvel aminoacyl ARNt dans le ribosome : Le deuxième ARNt vient avec l'acide aminé n°2 dans le site A de la grande sous unité, c'est le codon n°2 placé sur l'ARNm après le codon AUG qui détermine donc le choix du 2^{ème} anti-codon c'est-à-dire du 2^{ème} ARNt donc du 2^{ème} acide aminé.

b. La formation de la liaison peptidique :

Il y a rupture de la liaison entre la Met et le 1^{er} ARNt, c'est alors que se forme la liaison peptidique entre le COOH libre de la méthionine et le NH2 de l'acide aminé n° 2 porté par l'ARNt n°2. Mais en fait, le COOH de la méthionine n'étant pas libre puisqu'il est engagé dans la liaison avec le 1^{er} ARNt, la formation de la liaison peptidique donnant le dipeptide et le détachement du 1^{er} ARNt se font simultanément (en même temps), c'est la peptidyl transférase qui intervient à ce stade. A ce moment il y a formation d'un dipeptide logé dans le site A et porté par l'ARNt n°2.

c. La translocation :

Le ribosome va avancer d'un cran sur l'ARNm dans la direction 5'→3'. Un cran veut dire 3 nucléotide ou codon. Un nouveau codon n°3 se trouve donc en face du site A, simultanément l'ARNt n°2 qui portait le dipeptide est passé du site A au site P, il a donc changé de loge, d'où le nom de translocation, de même, l'ARNt n°1 se trouve dans le site E et est ensuite éjecté et libéré dans le cytoplasme. De nombreux cycles vont se succéder avec à chaque fois les mêmes trois étapes.

2.3. La terminaison : (Figure 27.D)

La fin de la traduction se produit lorsque le ribosome en avançant d'un cran sur l'ARNm trouve un codon **STOP**, UAA, UAG ou UGA. Il n'existe aucun ARNt qui viendra dans le site A, il se produira alors une coupure de la liaison entre le dernier ARNt et la chaîne peptidique, la liaison qui unissait ce dernier ARNt au dernier acide aminé est hydrolysée libérant ainsi la chaîne peptidique. C'est la peptidyl transférase qui fera cette dernière coupure. Le ribosome se redissocie en 2 sous unités qui pourront recommencer de nouvelles lectures de l'ARNm.

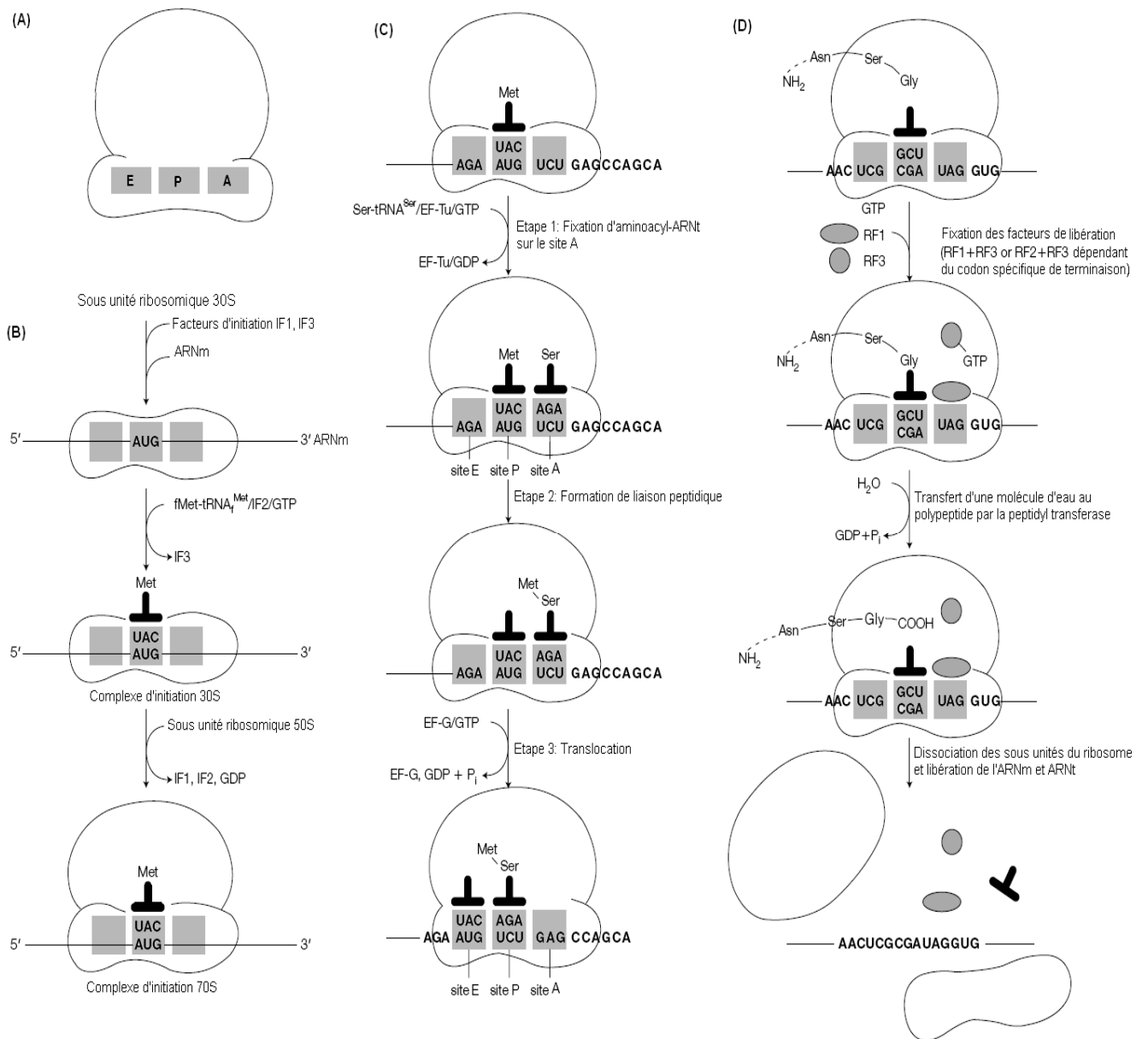


Figure 27. Les différentes étapes de la traduction chez les procaryotes.

- (A) Représentation schématique du ribosome 70S des procaryotes montrant les sites: de l'aminoacyl-ARNt (site A), du peptidyl-ARNt (site P) et le site de sortie (site E pour Exit)
- (B) Initiation de la traduction
- (C) Elongation de la traduction
- (D) Terminaison de la traduction