

CHAP VI Synthèse protéique

B. LE CODE GENETIQUE

Un codon est l'association de 3 nucléotides de l'ARN lue dans le sens 5' 3'et qui correspond à un acide aminé.

- Permet de traduire les informations contenues dans le matériel génétique des cellules pour produire des protéines.
- Le codon est la correspondance entre un triplet de nucléotides (voir tableau) sur l'ARN messager et un acide aminé qui sera incorporé dans la protéine en cours de synthèse.

Le nombre de séries de trois bases de quatre lettres (A-G-C-U) étant de 4³, le code génétique comporte 64 codons différents, codant les vingt acides aminés standard et les signaux de fin de la traduction, appelés codons-stop ou codons de terminaison.

Dans le cytoplasme de la cellule, les ribosomes interprètent (décodent) le code génétique (**traduction génétique**), et assemblent les protéines en réalisant la lecture séquentielle des codons sur l'ARN. En utilisant des ARN intermédiaires indispensables : **ARN de transfert** (adaptateurs), interagissent avec le codon auquel ils s'apparient via un triplet de nucléotides complémentaires, l'**anticodon**, et d'autre part portent l'acide aminé correspondant attaché par une liaison ester à leur extrémité 3'-hydroxyle.

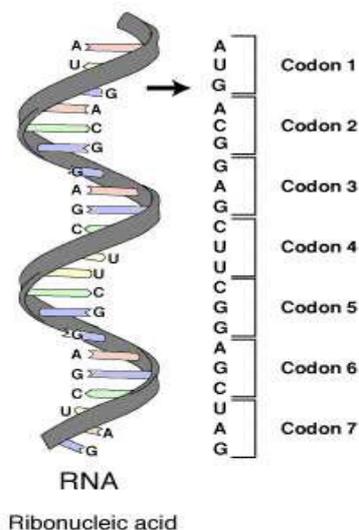


Figure 4: Un brin ARNm avec sa séquence de bases nucléiques, à droite, les codons correspondants, chacun spécifiant un acide aminé.

1) Taille du codon

Il existe quatre nucléotides représentés par les quatre bases qui sont : (A, U, G, C) et les 20 acides aminés à coder.

- Si le codon est formé d'une seule base ; on pourra coder que 4 acides aminés.
- Si le codon est formé de deux bases ; on pourra avoir 4² pour donner 16 acides aminés.
- Si le codon est formé de trois bases ; on aura 4³ qui correspond à 64 triplets. Ce qui sera plus que suffisant pour coder les 20 acides aminés. Dans ce cas 44 de ces codons seraient superflus. Le nombre de codons inutiles serait plus élevé si le codon était supérieur à trois bases.

2

Pour rendre compte des codons en excès, on peut supposer que plusieurs d'entre eux peuvent coder un acide aminé particulier (voir tableau).

Un code où il ya plusieurs codons qui codent pour un acide aminé est dit dégénéré. Il est possible que ces 44 codons en excès ne codent pour aucun acide aminé et correspondent à des codons qui n'ont pas de sens (codon non sens).

Tableau des AA et Codons : Chaque acide aminé d'une protéine est codé par un ou plusieurs codons

Acide aminé			Codons
Alanine	Ala	A	GCU, GCC, GCA, GCG.
Arginine	Arg	R	CGU, CGC, CGA, CGG ; AGA, AGG.
Asparagine	Asn	N	AAU, AAC.
Acide aspartique	Asp	D	GAU, GAC.
Cystéine	Cys	C	UGU, UGC.
Glutamine	Gln	Q	CAA, CAG.
Acide glutamique	Glu	E	GAA, GAG.
Glycine	Gly	G	GGU, GGC, GGA, GGG.
Histidine	His	H	CAU, CAC.
Isoleucine	Ile	I	AUU, AUC, AUA.
Leucine	Leu	L	UUA, UUG ; CUU, CUC, CUA, CUG.
Lysine	Lys	K	AAA, AAG.
Méthionine	Met	M	AUG.
Phénylalanine	Phe	F	UUU, UUC.
Proline	Pro	P	CCU, CCC, CCA, CCG.
Pyrrolysine	Pyl	O	UAG, après séquence PylIS.
Sélénocystéine	Sec	U	UGA, après séquence SecIS.
Sérine	Ser	S	UCU, UCC, UCA, UCG ; AGU, AGC.
Thréonine	Thr	T	ACU, ACC, ACA, ACG.
Tryptophane	Trp	W	UGG. (UGA)
Tyrosine	Tyr	Y	UAU, UAC.
Valine	Val	V	GUU, GUC, GUA, GUG.
START			AUG. (UUG, GUG)
STOP <i>Ambre</i>			UAG.
STOP <i>Ocre</i>			UAA.
STOP <i>Opale</i>			UGA.

La région codante d'un ARNm se termine toujours par un « codon non-sens » « codon-stop », il existe 3 codons-stop (UAG, UAA et UGA) déclenchant l'arrêt de la traduction par le ribosome et la libération de la protéine terminée.

Dégénérescence du code génétique (tableau)

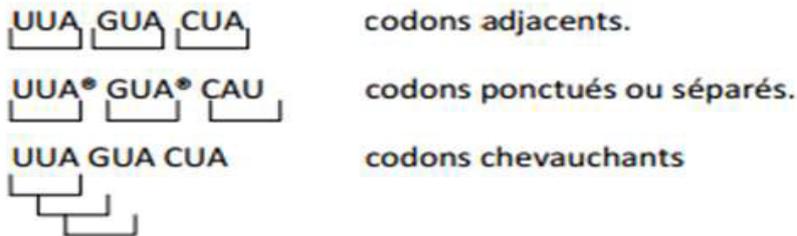
Il existe plusieurs combinaisons de trois lettres pour coder le même acide aminé. Ainsi, l'histidine peut être codée par les codons CAU et CAC. On parle alors de codons synonymes. Sauf deux acides aminés ne montrent pas de répétition de leur code (La méthionine et le tryptophane), on distingue des duos (histidine, lysine, asparagine, glutamine, acide glutamique, asparagine, tyrosine, cystéine et phénylalanine), des trios (isoleucine et codons stop), des quatuors (thréonine, proline, alanine, glycine et valine) et des sextuors (arginine, leucine et sérine). Il existe donc souvent plusieurs ARNT

associés au même acide aminé, capables de lier les différents triplets dégénérés de nucléotides sur l'ARN. On parle alors d'ARNt isoaccepteurs, car ils acceptent le même acide aminé.

2) Disposition des bases

Les expériences ont montré que le code génétique est non ponctué, non chevauchant. Il est plutôt **adjacent**, et non ambigu.

Codons adjacents

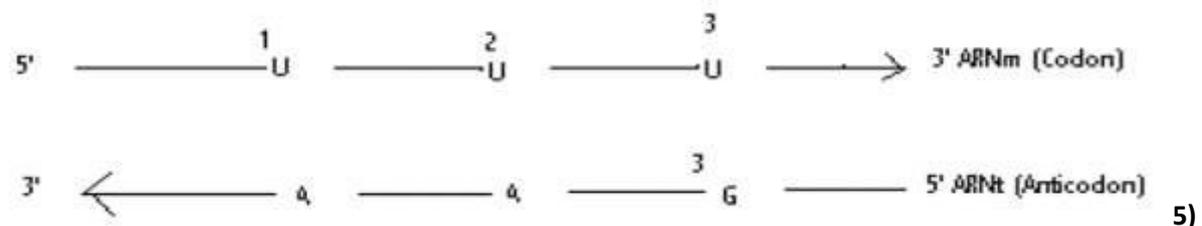


3) Hypothèse de flexibilité ou « Wobble »

Les deux premières bases jouent un rôle plus important que la troisième base qui n'interviendrait pas dans la spécificité du codon. Partant de ce constat, Crick en 1966, a émis la théorie de flexibilité (tolérance) ou le « Wobble ».

Les deux premières bases du codon de l'ARNm s'apparient spécifiquement avec les deux dernières bases de l'anticodon de l'ARNt. Mais l'appariement de la troisième base est peu spécifique.

Pour la troisième base, un jeu (Wobble) pourrait être toléré. Ainsi, dans le cas de la phénylalanine (phe), le même ARNt reconnaît les codons UUU et UUC, Or son anticodon ne peut pas être à la fois AAA et AAG. Mais on sait que l'anticodon est AAG, il faut donc imaginer que G peut exceptionnellement s'apparier à U. Cette théorie rend parfaitement compte de la dégénérescence du code génétique



4) Codons non -sens et codon d'initiation

Ce sont les codons qui ne correspondent à aucun acide aminé (n'ont pas de sens). Il s'agit de : UAA (ochre) ; UAG (ambre) ; UGA (azur ou opale). Servant de signal de fin de chaîne de la synthèse protéique alors que AUG est à un codon d'initiation et d'élongation de la chaîne polypeptidique.

C. TRADUCTION DE L'INFORMATION GENETIQUE EN PROTEINE

1) Les acteurs de la traduction de l'information

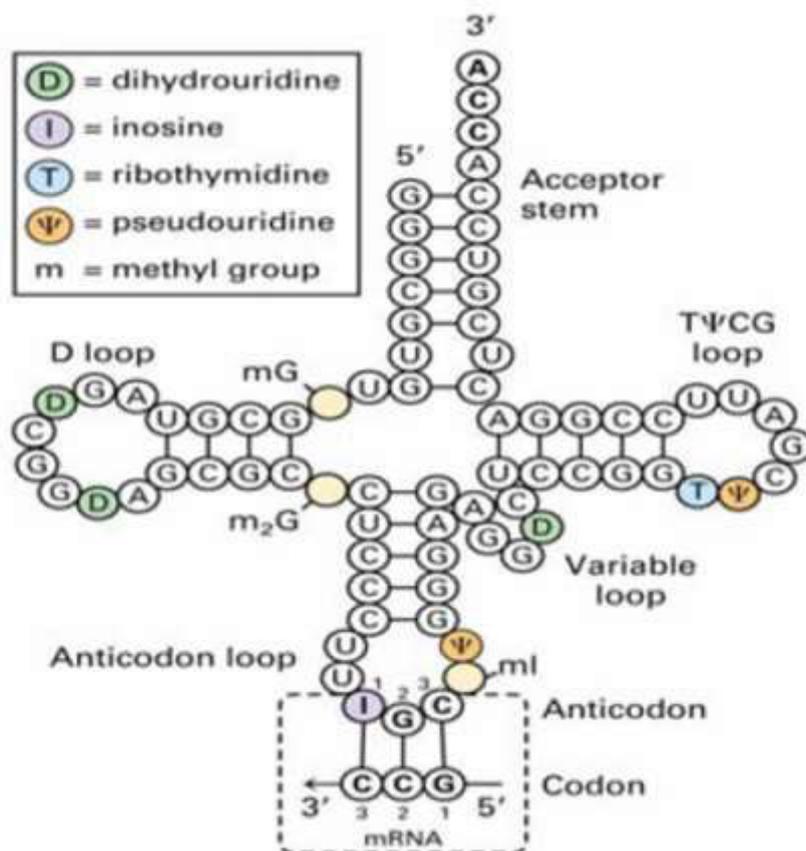
Le rapprochement entre une séquence de nucléotides contenus dans l'ARNm et un acide aminé se fait par l'intermédiaire des ARNt qui sont de petites molécules spécifiques possédant deux sites, l'un reconnaissant l'acide aminé et l'autre le codon correspondant.

a) ARNt structure et propriété

ARN de transfert (ARNt)

L'ARNt est la macromolécule de 70 à 80 nucléotides qui réalise la traduction des codons en acides aminés. A chaque acide aminé correspond donc un sous ensemble de l'ARNt.

Les ARNt possèdent une extrémité libre 3'OH précédé de la séquence CCA où se fixe l'acide aminé et une extrémité 5'P. On y distingue une petite portion particulière appelée anticodon qui reconnaît par liaison hydrogène le codon spécifique de l'acide aminé situé sur l'ARNm, mais la structure secondaire est bâtie sur le modèle d'une feuille de trèfle.



Source de l'image (Wikipedia)

b) Charge de l'ARNt

La fixation d'un acide aminé sur l'extrémité CCA-3' de son tARN est possible grâce à une enzyme l'aminocyl-tARN synthétase (tARN + A.aminé + ATP --> AminoacyltARN + AMP + 2 Pi).

L'initiation de la traduction :

- 1/ la fixation de la petite sous-unité du ribosome (30 S) sur la région leader 5' du ARNm,
- 2/ Positionnement du 1er tARN sur la petite sous unité ribosomique. Ce tARN porte l'anticodon UAC. L'initiation exige du GTP, du Mg⁺⁺ et deux facteurs d'initiations (IF)
- 3/ Déplacement du complexe sur le codon AUG et fixation de la grosse sous unité (50 S) et positionnement du tARN au site P.

L'élongation :

Nécessite 3 facteurs d'élongation (EF = Elongation Factor), du GTP et du Mg⁺⁺. Elle comporte les étapes :

- 1/ Fixation du tARN chargé sur le site A du ribosome
- 2/ Formation de la liaison peptidique et libération du site P. Elle est catalysée par la peptidyl transferase du rARN 23 S.

La terminaison nécessite un codon stop (UAA ou UAG ou UGA), des facteurs de terminaison (Facteur R, Release Factor). Elle consiste en trois étapes :

- 1/ Blocage de la translocation
- 2/ Relargage de la chaîne polypeptidique
- 3/ Séparation des sous unités ribosomiques

Le même filament d'ARNm peut servir à la synthèse simultanée de plusieurs molécules de protéines, lorsque plusieurs ribosomes s'en occupent. Avant d'être détruite, cette molécule participe à la fabrication de 10 à 20 protéines. L'ensemble formé par un ARNm et plusieurs ribosomes se déplaçant dessus s'appelle un polysome (voir animation).

La fixation d'un acide aminé sur une espèce d'ARNt se fait par liaison covalente riche en énergie qui associe les 2 molécules. Une molécule d'ATP est hydrolysée pour fournir l'énergie nécessaire à la réaction catalysée par une enzyme dite aminocyl ARNt synthétase. Avant la formation du composé acide aminé-ARNt, les acides aminés sont activés par des enzymes en formant des complexes du type acide aminé adénylate (AA-AMP) dont la réaction est la suivante.



L'intermédiaire AA-AMP reste fixé à l'enzyme jusqu'à ce qu'il y ait interaction avec une molécule d'ARNt spécifique de cet acide aminé. La même enzyme d'activation transfère l'acide aminé du résidu acide adénylate à l'extrémité de l'ARNt :



Première réaction : formation d'une liaison COOH et phosphate de l'AMP

6

Deuxième réaction : rupture de cette liaison et formation d'une liaison entre COOH(AA) et OH(3') de l'ARNt.

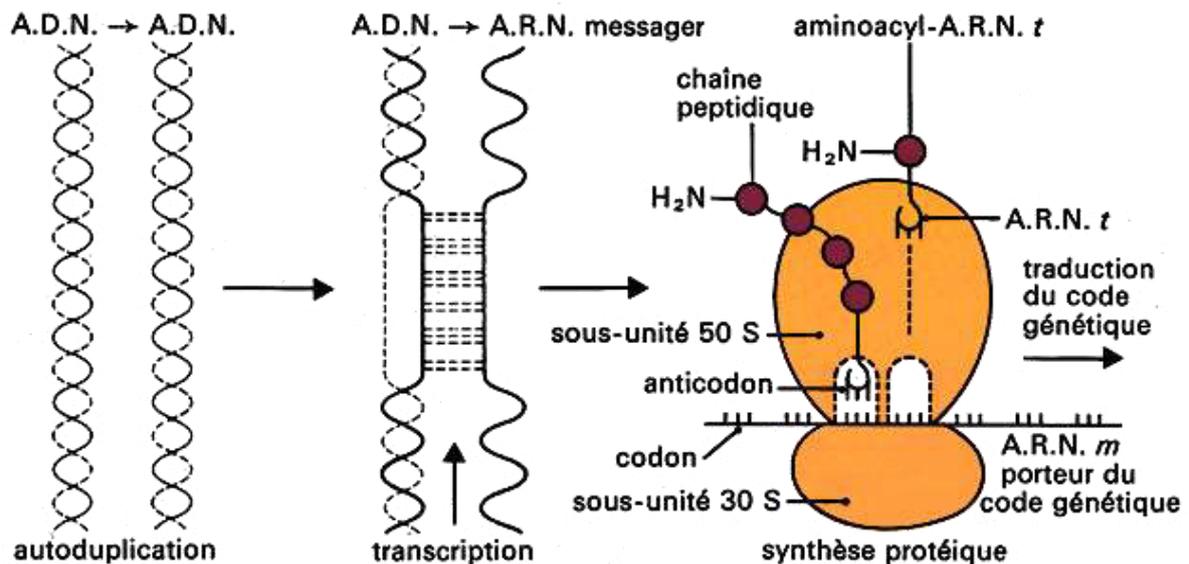
Une espèce d'ARNt ne peut s'associer qu'à un seul acide aminé mais un même acide aminé peut être chargé sur plusieurs espèces d'ARNt. Donc le système de reconnaissance ARNt-acide aminé tout comme le code génétique n'est pas ambigu mais dégénéré

Origine des ARNt Les expériences d'hybridation entre les ADN et les ARNt montrent que les ARNt sont les produits de la transcription de l'ADN tout comme les ARNm et les ARNr (ARN ribosomal).

c) Structure et propriétés des ribosomes

Chez les procaryotes, les ribosomes sont libres au sein de la cellule. Chacun est constitué de deux sous-unités dont une petite de 30s et une grosse de 50s et la constante de sédimentation est de 70s (s=Svedberg)

Chez les eucaryotes, les ribosomes ne sont pas libres dans la cellule mais tapissent les surfaces externes du réticulum endoplasmique ou ergastoplasme. Chacun d'eux comporte une petite sous-unité de 40s et une grosse sous-unité de 60s. La constante de sédimentation du ribosome de la cellule eucaryotique est de 80s. Dans le cytoplasme, la molécule d'ARNm se fixe généralement sur quatre à six ribosomes à la fois et ceci au niveau de leur petite sous-unité. Les ribosomes sont dans ce cas espacés de 10µ les uns des autres.



Source de l'image (Wikipedia)

C'est le complexe ARNm-ribosome ainsi constitué qu'on appelle polysome ou polyribosome.

Chaque ribosome comporte deux cavités dans la grande sous-unité au niveau desquelles les molécules d'ARNt peuvent s'insérer. Ce sont les sites P ou peptidyl et A ou amino acyl.

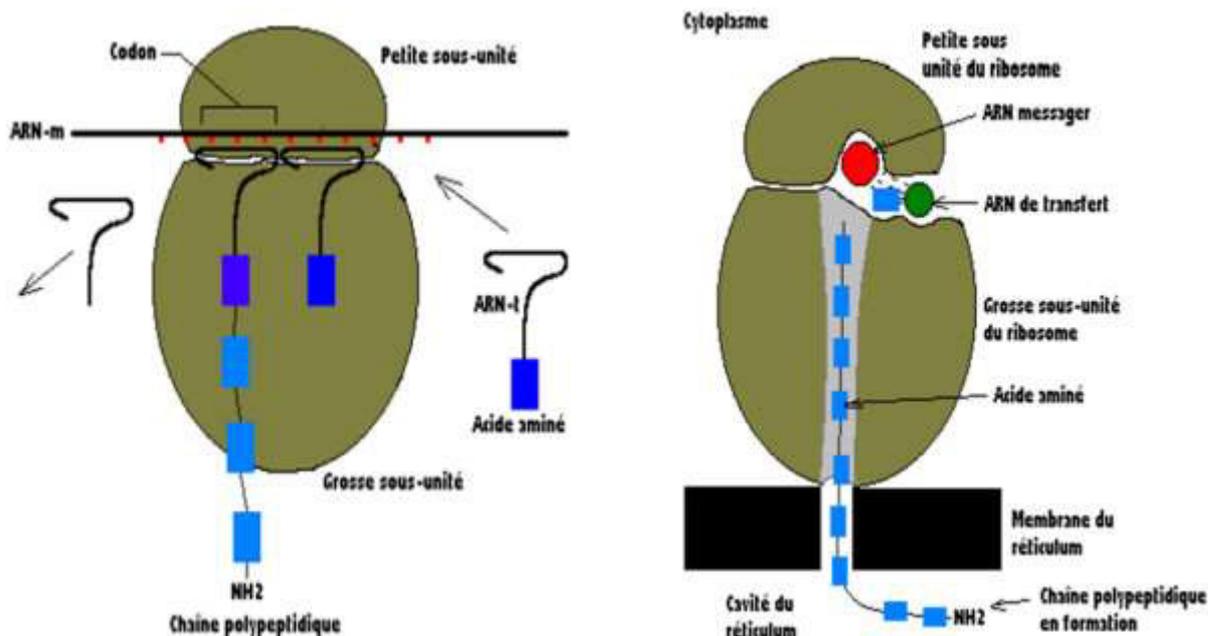
2) Traduction proprement dite

a) Initiation de la traduction



Elle débute avec la fixation sur l'ARNm de la petite sous-unité (30s ou 40s) du ribosome. Sa séquence commence toujours par le signal AUG ou codon initiateur. Ce codon situé sur l'ARNm appelle l'ARNt dont l'anticodon est UAC, c'est-à-dire l'ARNt sur lequel s'est fixé l'acide aminé méthionine sous forme de formyl méthionine – ARNt. Ce premier agrafage nécessite la présence de deux facteurs Fc et Fb.

Dans un deuxième temps, grâce à la molécule GTP fournissant l'énergie et à un troisième facteur d'initiation Fa, la sous-unité 50s ou 60s complète la structure d'initiation. Le complexe formyl méthionine – ARNt qui initie la traduction entre directement au site P. de même, la fixation de tous les autres ARNt chargés sur le ribosome se fait par le site A.



Source de l'image (Wikipedia)

b) Elongation de la chaîne polypeptidique

C'est la mise en place des acides aminés dans l'ordre prévu dans la succession des codons sur l'ARNm. Un facteur d'élongation T intervient pour fixer un second complexe AA-ARNt dans le site A. c'est la réaction d'association. Après la fixation de ce deuxième ARNt qui porte le premier acide aminé caractéristique du peptide en formation, le ribosome détache alors la formyl méthionine de l'ARNt et utilise l'énergie pour réaliser la liaison peptidique entre la N-méthionine et l'acide aminé numéro un sous l'action d'une enzyme. Ce qui donne naissance à un dipeptide accroché au deuxième ARNt.

Le ribosome dans ce cas avance de trois bases et au même moment le premier ARNt (F-méthionine) est libéré et la chaîne polypeptidique commence à s'amorcer grâce à des facteurs de transpeptidation et de translocation. La réaction nécessite la présence de GTP. La deuxième ARNt accroché au dipeptide se déplace du site A au site P si bien que le site A libéré se trouve en face du troisième codon de l'ARNm.

Le troisième ARNt porteur du deuxième acide aminé est caractéristique du polypeptide vient à son tour se fixer dans le site A. une liaison peptidique s'établit entre acide aminé spécifique numéro un et

l'acide aminé spécifique numéro deux et le deuxième ARNt est expulsé du site P. le processus de la traduction se poursuit de la sorte codon par codon jusqu'à la fin de la lecture de l'ARNm.

c) Terminaison

De même qu'il existe sur la molécule d'ARNm un codon d'initiation AUG, il existe trois codons de ponctuations ou codons terminateurs ou codons non-sens qui sont UAA, UAG et UGA. Le ribosome ayant achevé son rôle de tête de lecture et de pôle de synthèse d'une chaîne polypeptidique lâche le polysome, scinde en ses deux sous-unités qui sont ainsi rendues libres pour une nouvelle traduction.

d) Sens de lecture

Pour la protéine, la synthèse commence par l'extrémité N-terminale. En ce qui concerne le sens de la lecture de l'ARNm, de nombreuses expériences ont montré que l'ARNm est lu comme il est transcrit, c'est-à-dire à partir de l'extrémité 5'P vers l'extrémité 3'OH.

Remarques :

ARNm, ARNt et ARNr sont tous transcrits à partir d'un brin d'ADN.

Chez les Eucaryotes

La grande sous-unité ribosomique 60S (49 protéines) et ARNr 28S

La petite sous-unité ribosomique 40S (33 protéines) et d'un ARNr 18S

Chez les procaryotes

La grande sous-unité ribosomique 50S des procaryotes contient les ARNr 23S

La petite sous-unité ribosomique 30S contient ARNr 16S.

Fonctions des différents ARNr

ARNr de la petite sous-unité (16S ou 18S). Rôle: Lecture de l'ARN messenger.

Vérifie que l'interaction entre le codon situé dans le site A du ribosome et l'anticodon de l'ARNt est correcte. L'ARN de la petite sous-unité est donc le contrôleur de la fidélité de la traduction en protéine du message génétique.

ARNr de la grande sous-unité (23S ou 28S)

Rôle : La formation des liaisons peptidiques. C'est lui qui est le catalyseur direct de la synthèse des protéines. Le centre actif du ribosome, appelé peptidyltransférase, est constitué exclusivement d'ARN ribosomique.

Références bibliographiques :

Emmanuel Monnier, dossier « Le point sur les nouveaux mystères de l'ADN », no 1145 de Sciences et Vie, pages 104 à 114, février 2013.

Chargaff E, 1950. "Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation in Experientia" vol. 6, n° 6, pp. 201-9. (Erwin Chargaff, Le Feu d'Héraclite, traduit par Chantal Philippe, éditions Viviane Hamy, 2006 : ISBN 2-87858-185-7 ; 300 p).

Brenda Maddox: « Rosalind Franklin, la dark lady de l'ADN », (éditions Des femmes /Antoinette Fouque).