La Traduction

Dr Alexandre JANIN
Service de Biochimie et Biologie Moléculaire – Hospices Civils de Lyon

ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Université Claude Bernard Lyon 1

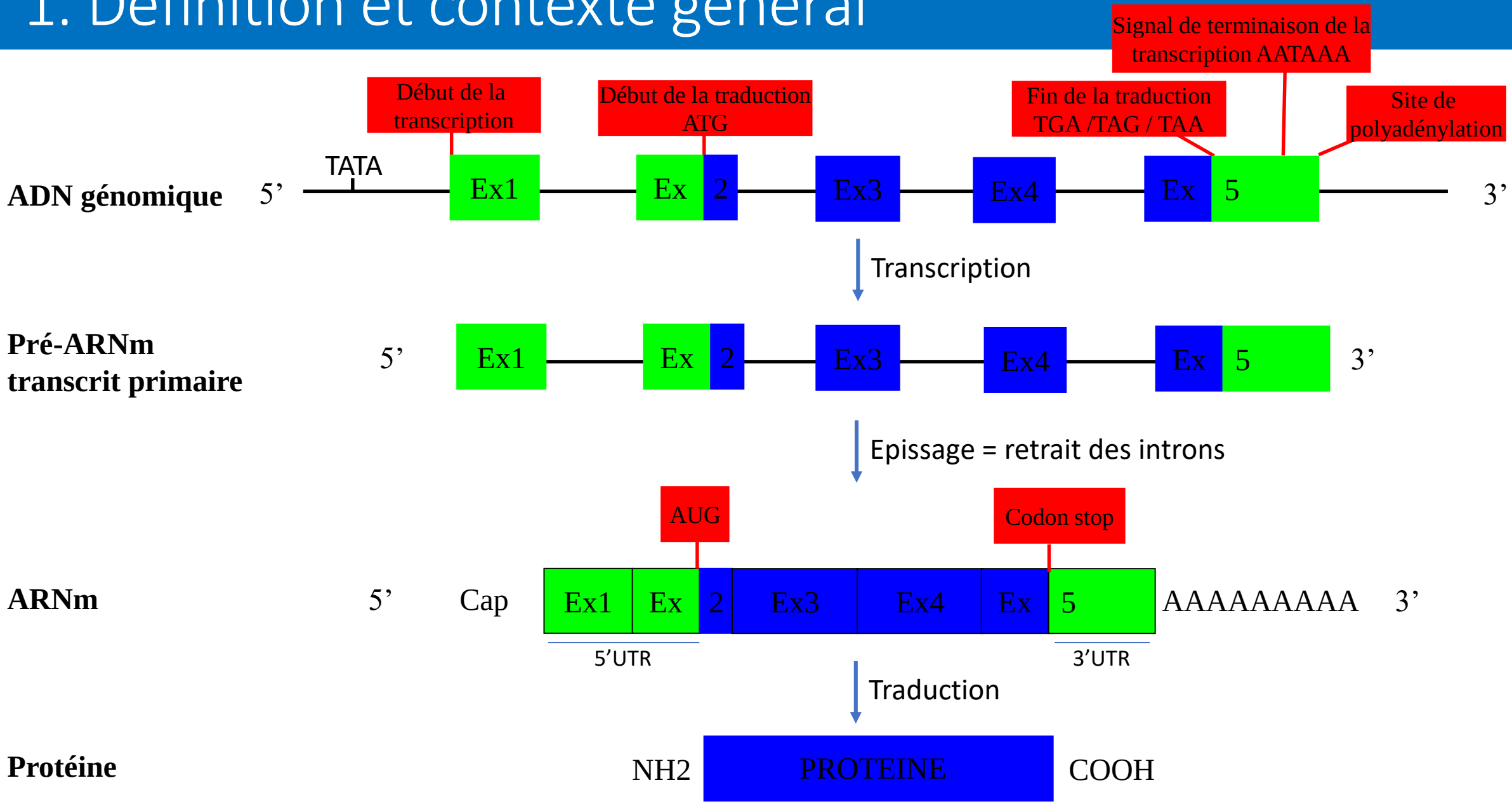
ISPB Faculté de Pharmacie de Lyon

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Plan

1. Définition et contexte général
2. Le code génétique
3. Les éléments nécessaires à la traduction
4. Mécanismes de la synthèse protéique
    - 4.1. Initiation
    - 4.2. Elongation
    - 4.3. Terminaison
5. Particularités de la traduction
    - 5.1. Notion de « polyribosomes »
    - 5.2. Couplage transcription/Traduction
    - 5.3. ARNm mono et polycistroniques
    - 5.4. Régulation de la traduction
6. Molécules inhibitrices de la traduction
7. Régulation post-traductionnelle

1. Définition et contexte général



2. Le code génétique

2.1. Généralités

2.2. Caractéristiques du code génétique

2. Le code génétique

2.1. Généralités

- 4 bases (A,U,G,C) et 20 acides aminés (aa)
- Code à 3 lettres: 4^3= 64 codons
- Codon
  - Codon sens
  - Codon non sens
- Anticodon
- Mécanisme de lecture
  - Pas de ponctuation
  - Code non chevauchant
  - Un seul cadre de lecture

2. Le code génétique

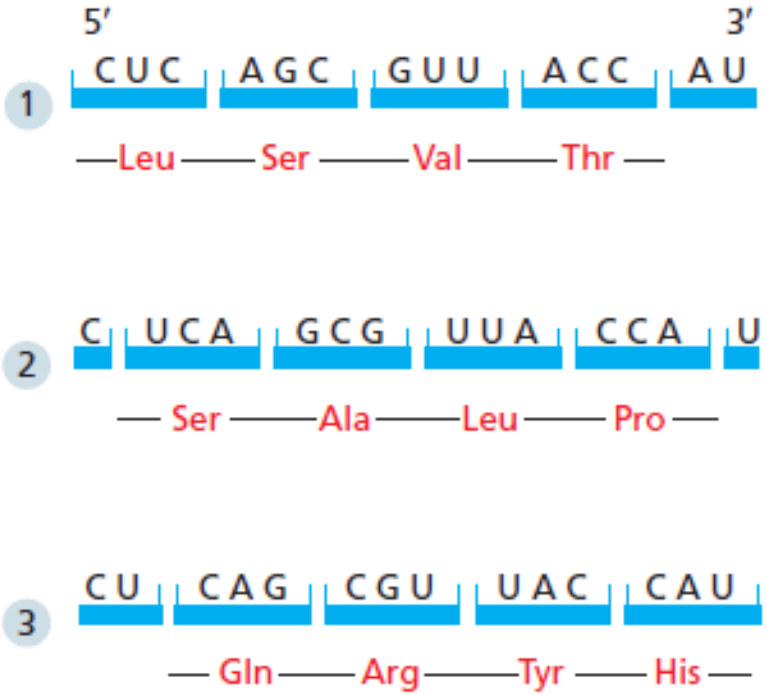
2.2. Caractéristiques du code génétique

1 UNIVERSEL

- Codon d'initiation ou « start » : AUG
  - Methionine chez Eucaryotes
  - N-formyl méthionine chez Procaryotes
  - NB : AUG en position interne

- Codons de terminaison ou « stop » ou « non sens » (en phase de lecture avec le codon start)
  - UAA : ocre
  - UAG : ambre
  - UGA : opale

NB : code génétique légèrement différent pour l'ADNmt



2. Le code génétique

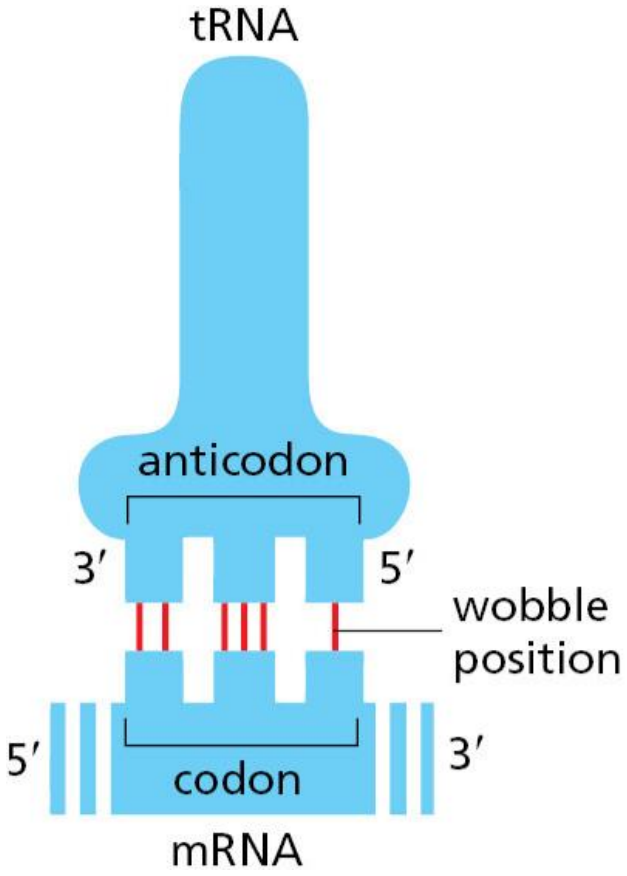
2.2. Caractéristiques du code génétique

② DEGENERE

64 codons – 3 codons « stop » = **61 codons « sens » pour 20 acides aminés**

codons	GCA GCC GCG GCU	AGA AGG CGA CGC CGG CGU	GAC GAU	AAC AAU	UGC UGU	GAA GAG	CAA CAG	GGA GGC GGG GGU	CAC CAU	AUA AUC AUU	UUA UUG CUA CUC CUG CUU	AAA AAG	AUG	UUC UUU	CCA CCC CCG CCU	AGC AGU UCA UCC UCG UCU	ACA ACC ACG ACU	UGG	UAC UAU	GUA GUC GUG GUU	UAA UAG UGA
amino acids	Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	Glu	Gln	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val	stop
	A	R	D	N	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V	

Notion de « **Wobble base** » : base « fluctuante »

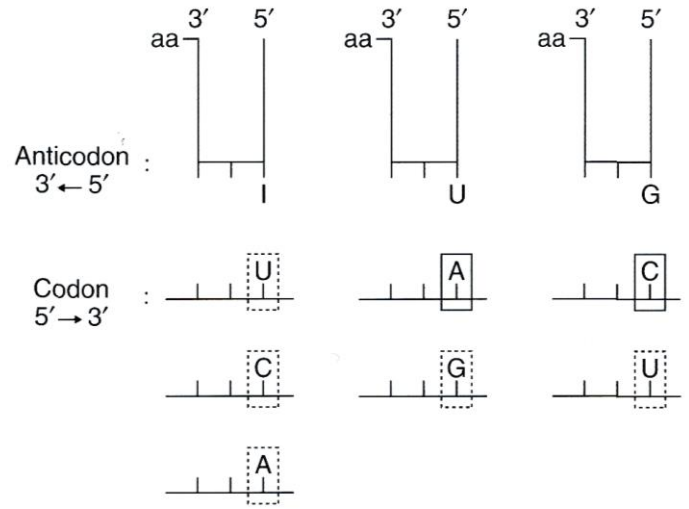


bacteria

wobble codon base	possible anticodon bases
U	A, G, or I
C	G or I
A	U or I
G	C or U

eukaryotes

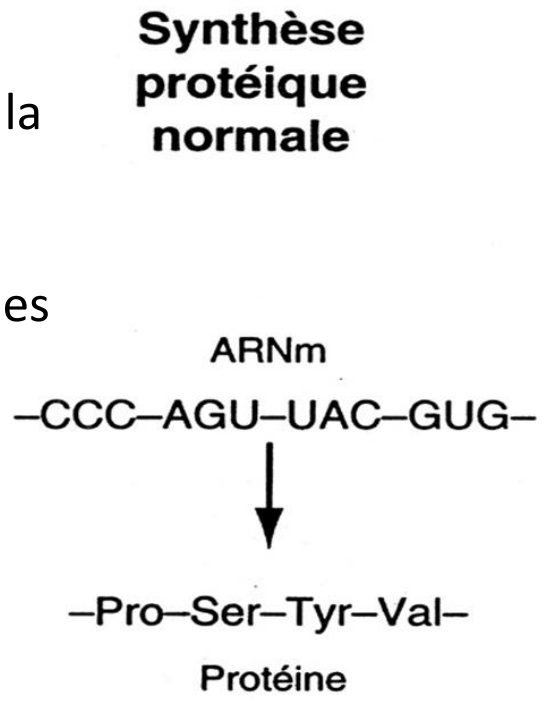
wobble codon base	possible anticodon bases
U	A, G, or I
C	G or I
A	U
G	C



Interaction plus faible entre **la dernière base du codon et la première base de l'anticodon**

Intérêts de la dégénérescence du code génétique

- **Economie** cellulaire
- Augmentation de la **vitesse** de la synthèse peptidique
- Système de **protection** contre les variations



Type de variation	Effet
*Décalage du cadre de lecture (insertion d'un nucléotide *)* –CCC–AGG–UUA–CGU– ▼ –Pro–Arg–Leu–Arg–	La séquence protéique est modifiée à partir du point de mutation
Non-sens –CCC–AGU–UAG–GUG– ▼ –Pro–Ser–Stop	La protéine est tronquée
Faux-sens –CCC–GGU–UAC–GUG– ▼ –Pro–Gly–Tyr–Val–	La protéine contient un acide aminé anormal Ex: p53 /Cancer
Silencieuse -CCC-AGU-UAU-GUG- -Pro-Ser-Tyr-Val-	La séquence de la protéine n'est pas modifiée

Mais tous les codons n'ont pas la même fréquence d'utilisation …!

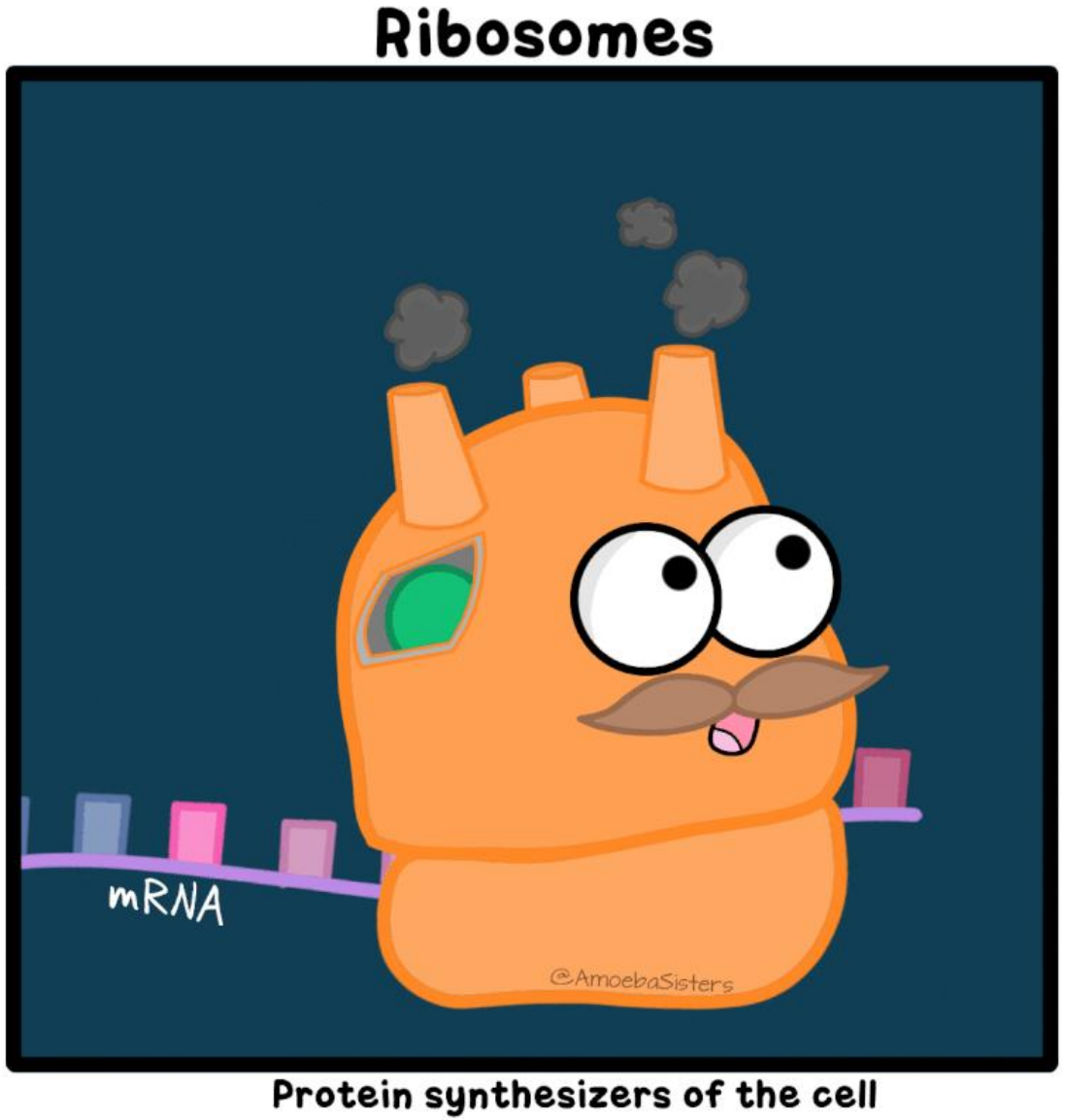
Ex : **Serine** chez l'Homme

Triplet	Amino acid	Fraction	Frequency/ Thousand	Number
TCT	S	0.18	14.6	291040
TCC	S	0.22	17.4	346943
TCA	S	0.15	11.7	233110
TCG	S	0.06	4.5	89429

Ex : **Phénylalanine** chez l'Homme

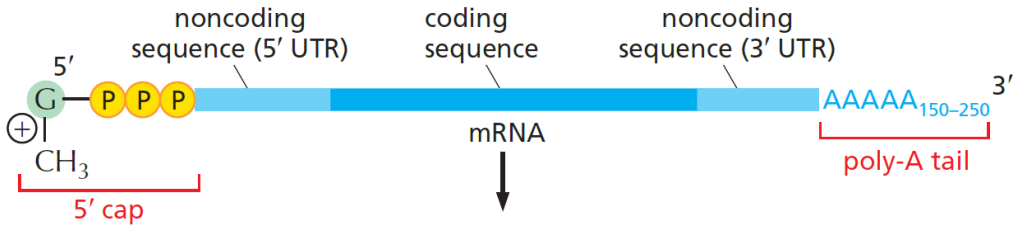
Triplet	Amino acid	Fraction	Frequency/ Thousand	Number
TTT	F	0.45	16.9	336562
TTC	F	0.55	20.4	406571
TTA	L	0.07	7.2	143715
TTG	L	0.13	12.6	249879

3. Les éléments nécessaires à la traduction



3. Les éléments nécessaires à la traduction

1 L'ARN messager



2 Les acides aminés

AMINO ACID			SIDE CHAIN
Aspartic acid	Asp	D	negatively charged
Glutamic acid	Glu	E	negatively charged
Arginine	Arg	R	positively charged
Lysine	Lys	K	positively charged
Histidine	His	H	positively charged
Asparagine	Asn	N	uncharged polar
Glutamine	Gln	Q	uncharged polar
Serine	Ser	S	uncharged polar
Threonine	Thr	T	uncharged polar
Tyrosine	Tyr	Y	uncharged polar

POLAR AMINO ACIDS

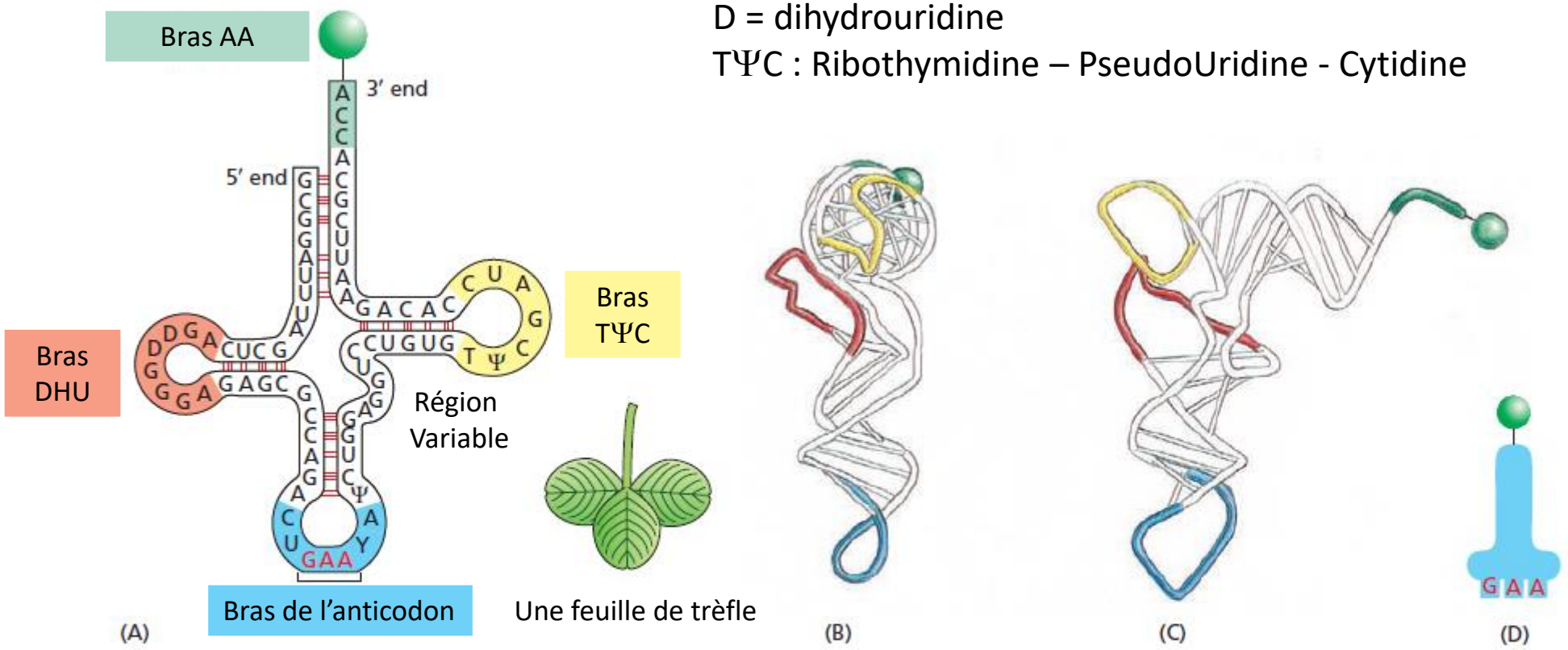
AMINO ACID			SIDE CHAIN
Alanine	Ala	A	nonpolar
Glycine	Gly	G	nonpolar
Valine	Val	V	nonpolar
Leucine	Leu	L	nonpolar
Isoleucine	Ile	I	nonpolar
Proline	Pro	P	nonpolar
Phenylalanine	Phe	F	nonpolar
Methionine	Met	M	nonpolar
Tryptophan	Trp	W	nonpolar
Cysteine	Cys	C	nonpolar

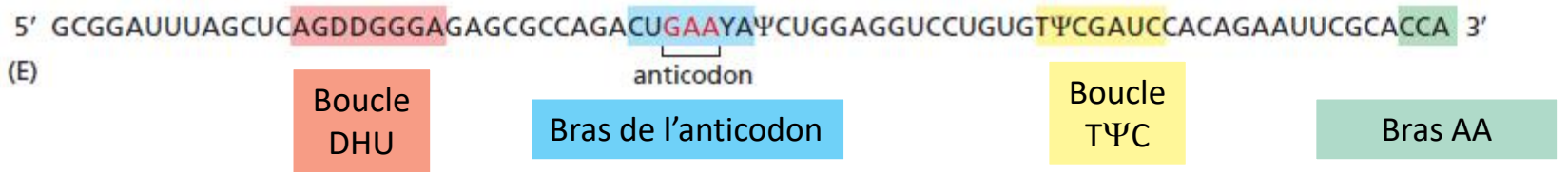
NONPOLAR AMINO ACIDS

3. Les éléments nécessaires à la traduction

3 Les ARN de transfert

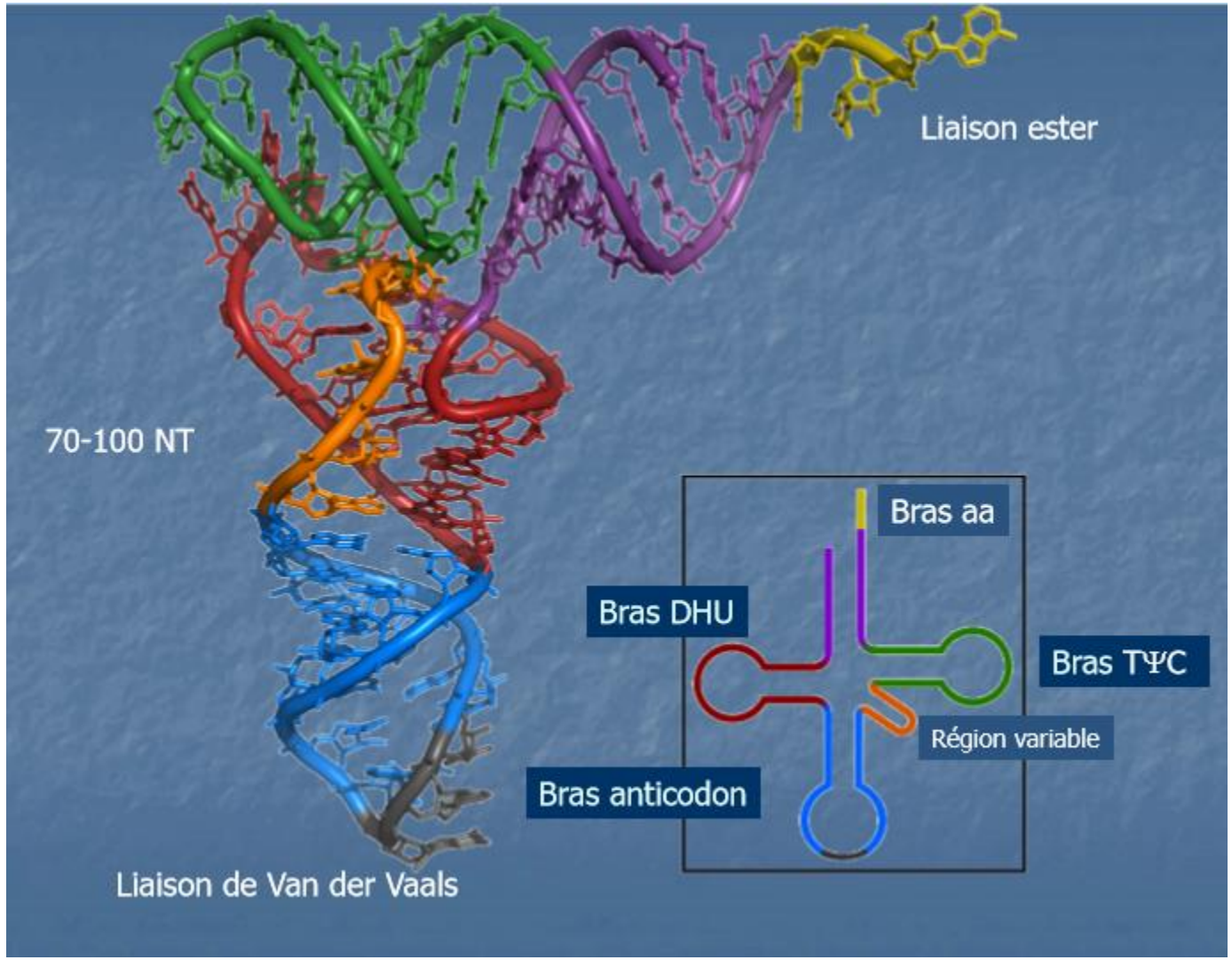
D = dihydrouridine
TΨC : Ribothymidine – PseudoUridine - Cytidine





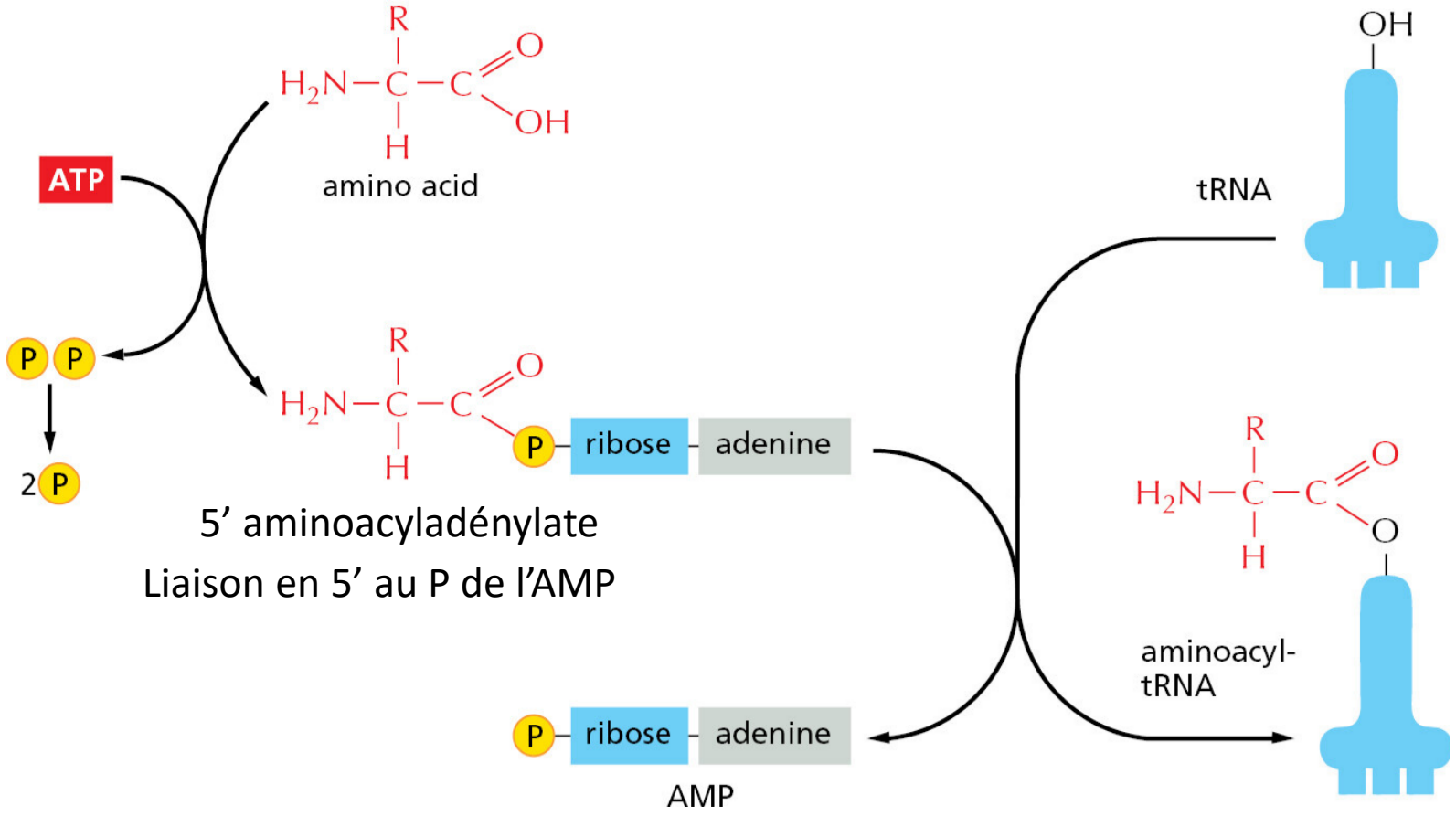
3. Les éléments nécessaires à la traduction

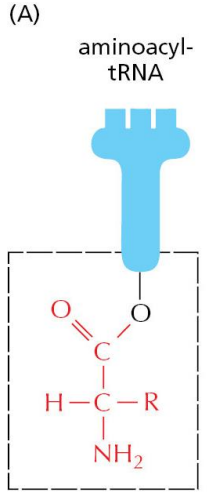
3 Les ARN de transfert

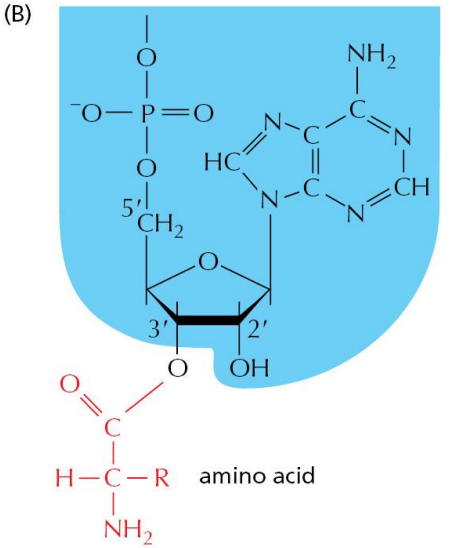


1ère étape : formation d'un 5' amino acyl adénylate

Activation par l'amicoacyl-ARNt-synthétase ➔ il existe 20 aminoacyl-ARNt synthétase





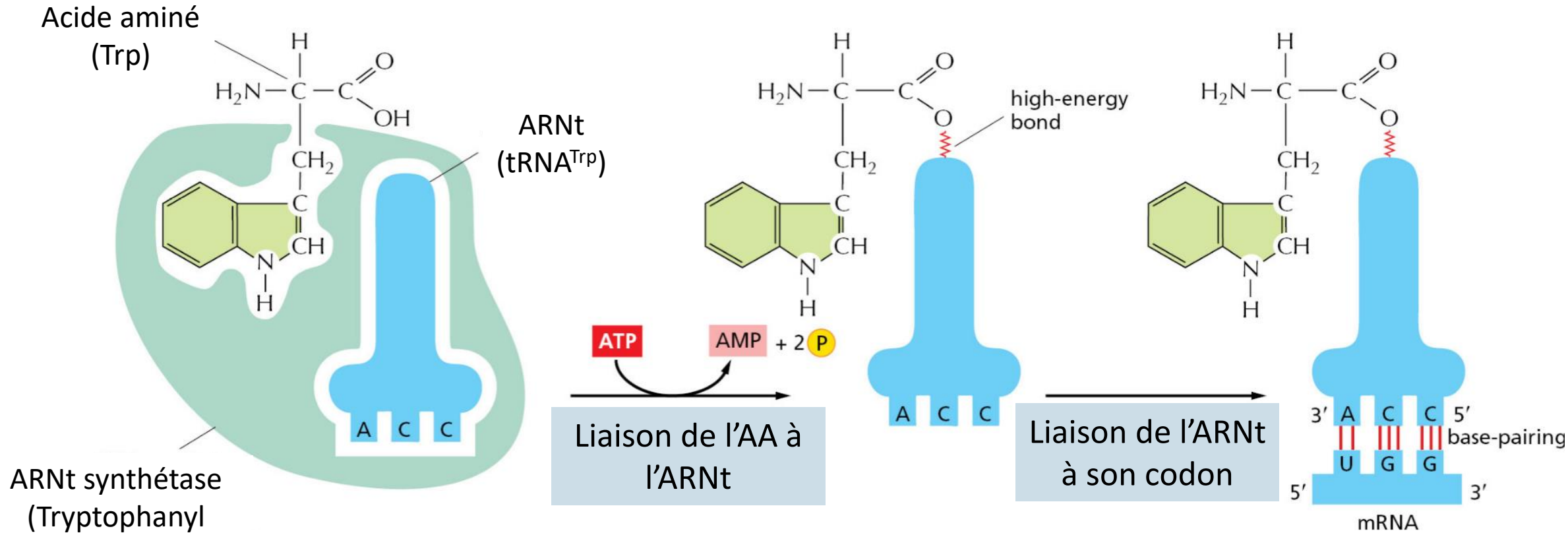


Réaction d'estérification au niveau du A en 3' de l'ARNt

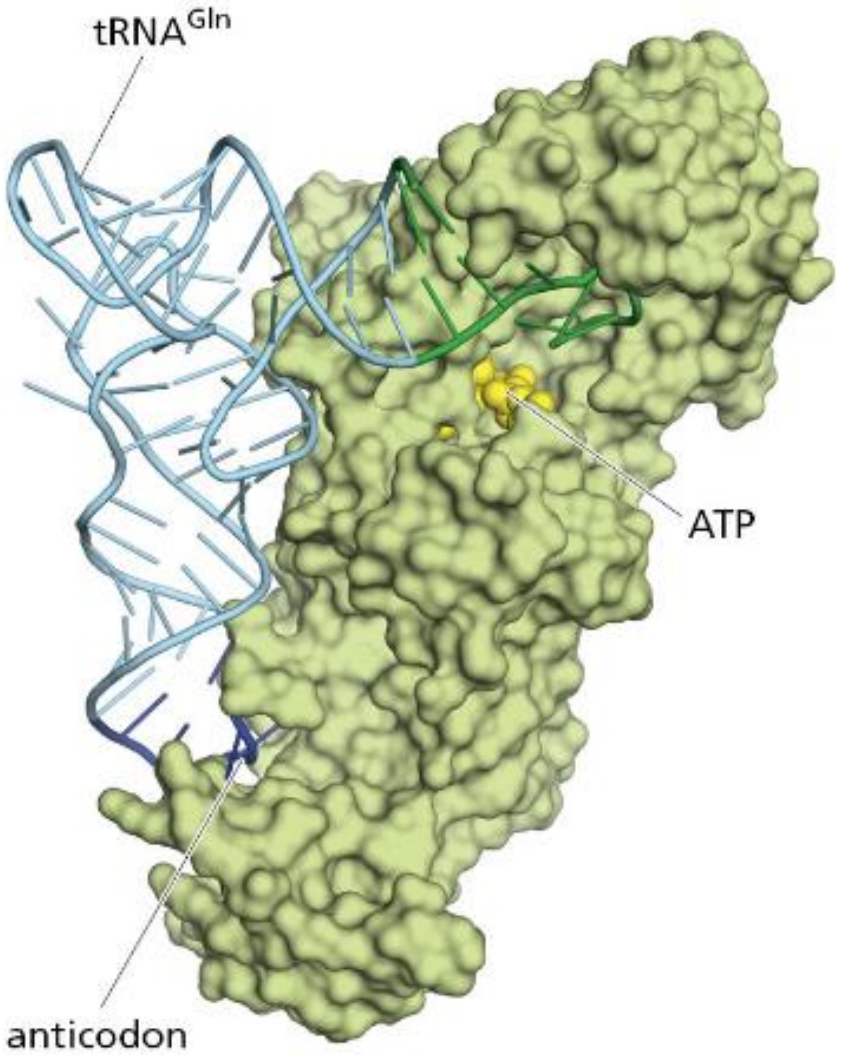
2ème étape : formation d'un amino-acyl ARNt

Fixation à l'extrémité 3' de l'ARNt
Libération d'AMP

Ex: Tryptophanyl ARNt synthétase

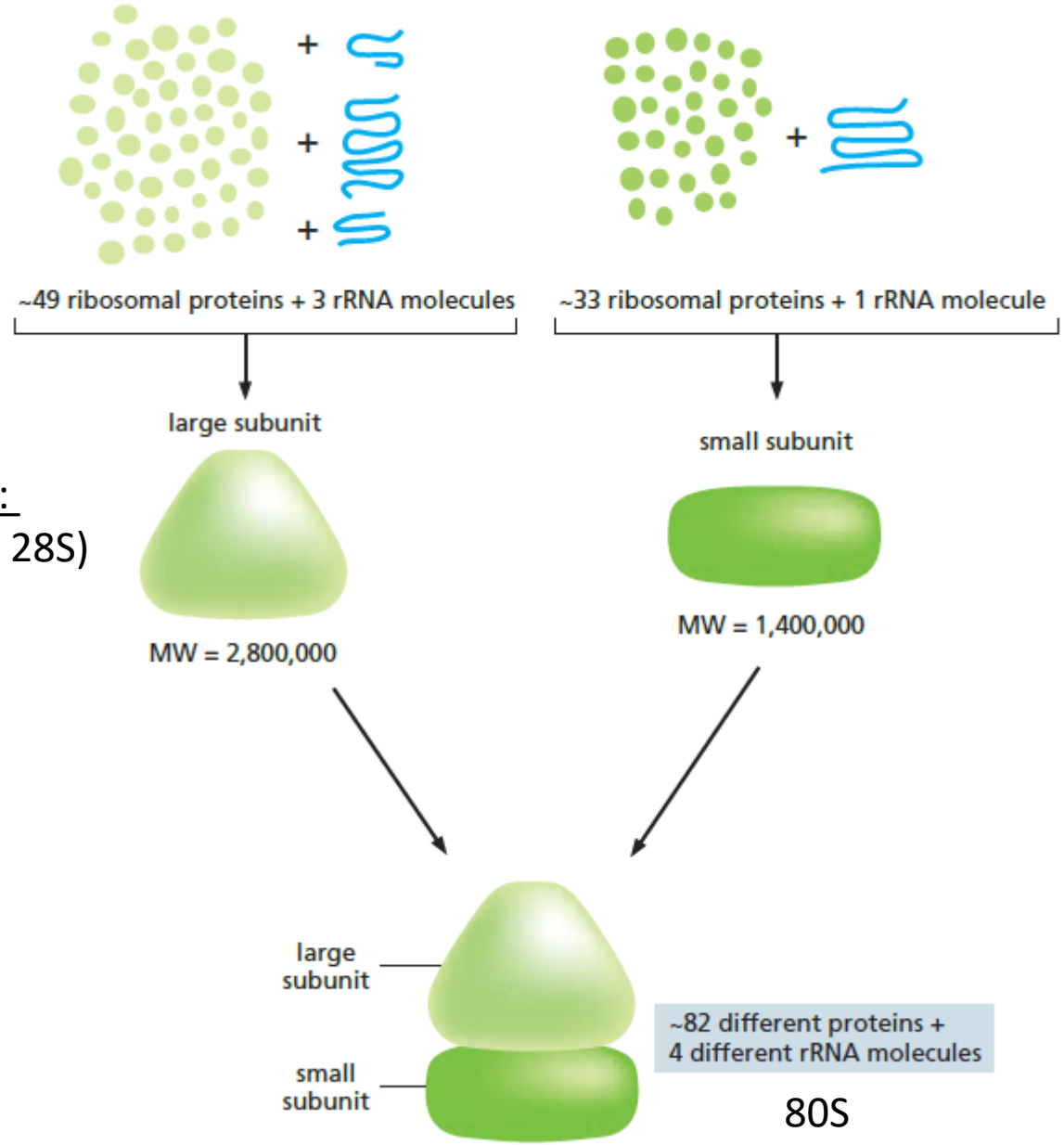


Ex: Glutamyl ARNt synthétase



3. Les éléments nécessaires à la traduction

4 Les Ribosomes



Chez les eucaryotes

Sous-unité 60S :
3 ARNr (5S ; 5,8S et 28S)

Sous-unité 40S :
1 ARNr (18S)

3. Les éléments nécessaires à la traduction

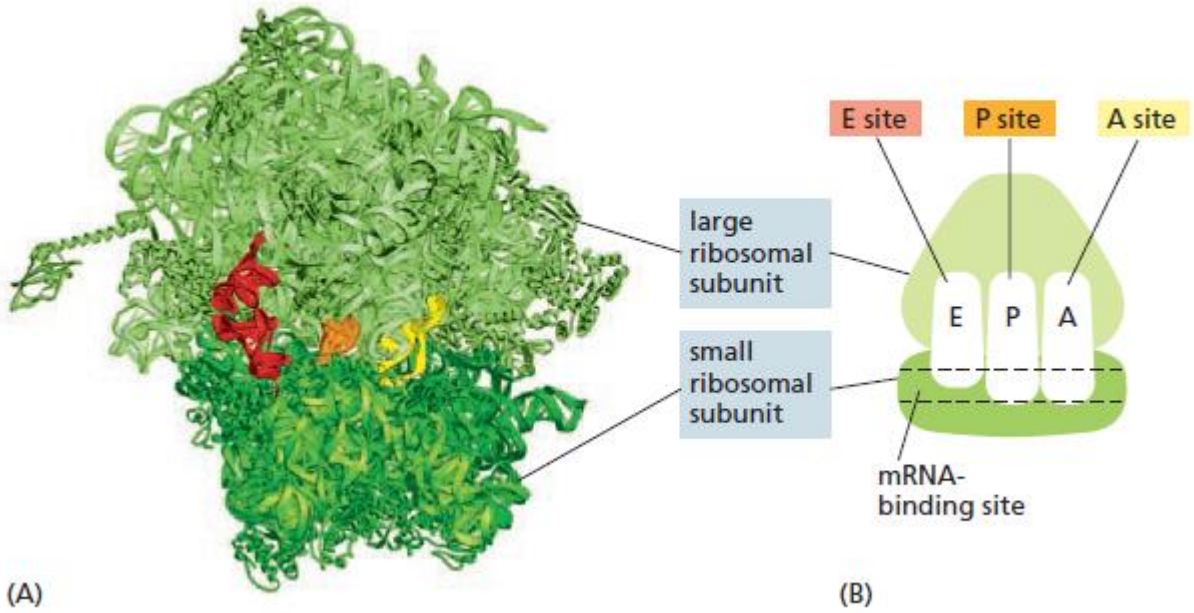
4 Les Ribosomes

	Procaryotes 70S	Eucaryotes 80S
Grande Sous-unité	50S	60S
	2 ARNr (5S et 23S) + 34 protéines	3 ARNr (5S ; 5,8S et 28S) + 49 protéines
Petite Sous-unité	30S	40S
	1 ARN r (16S) + 21 protéines	1 ARNr (18S) + 33 protéines

3. Les éléments nécessaires à la traduction

4 Les Ribosomes

L'activité peptidyl-transférase est portée par la grande sous-unité du ribosome (ARNr 28S ou ARNr 23S)



Site A = site amino-acyl ARNt
Site P = site peptidyl ARNt
Site E = Exit

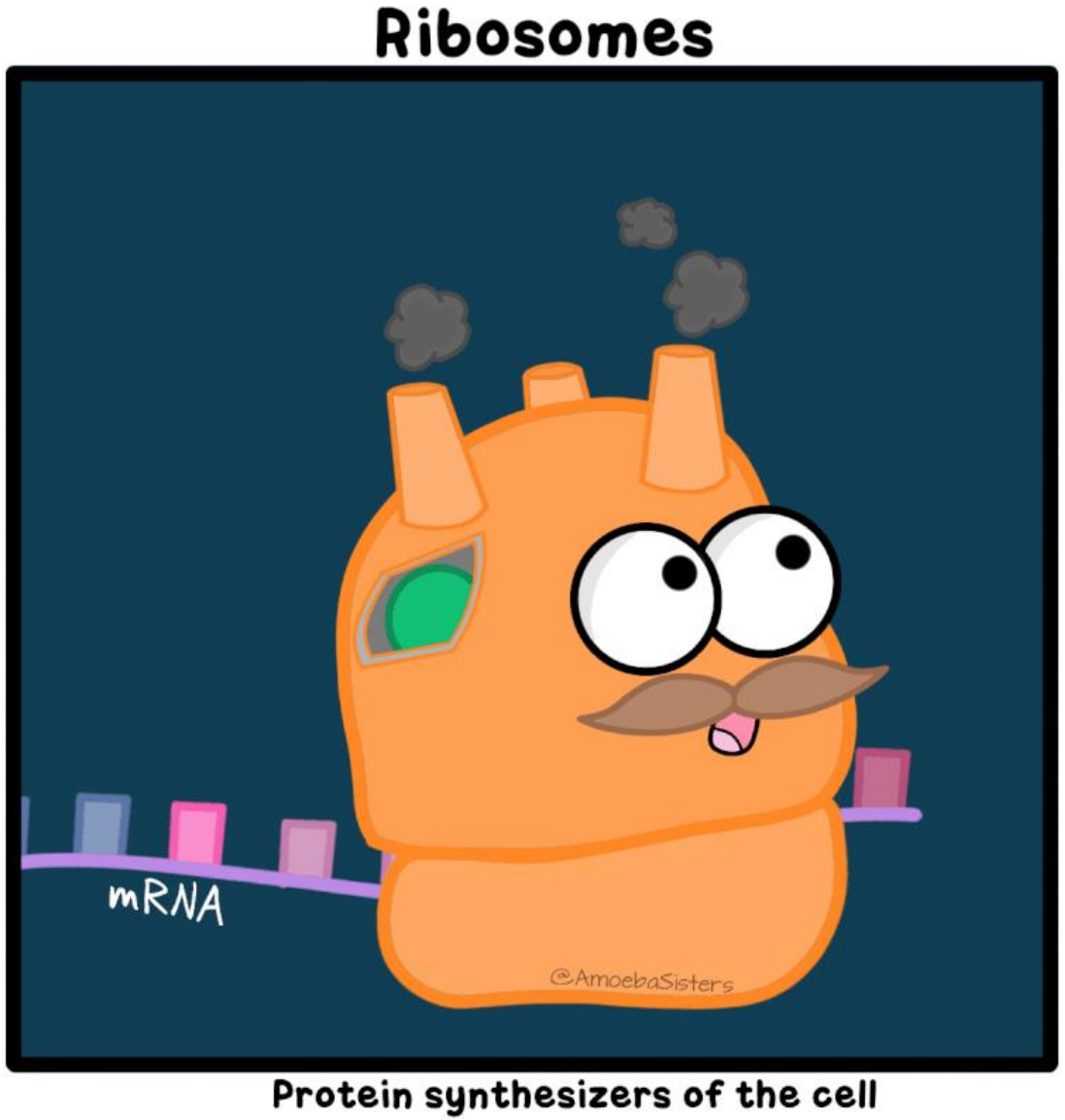
3. Les éléments nécessaires à la traduction

5 Les facteurs d'initiation et d'élongation

- appartiennent à la famille des protéines G
- sous forme active si liés au GTP
- après hydrolyse du GTP en GDP, sous forme inactive

	Procaryotes	Eucaryotes
Facteurs d'initiation *Initient le 1er aaARNt*	IF1, IF2, IF3 *(Initiation Factor)*	eIF-2 eIF-4E eIF-4G *(Eucaryotic Initiation Factor)*
Facteurs d'élongation *(EF= Elongation Factor)* *Facilitent le mouvement d'avancée et la précision de la traduction*	EF-Tu EFG	EF-1 EF-2

4. Mécanismes de la synthèse protéique

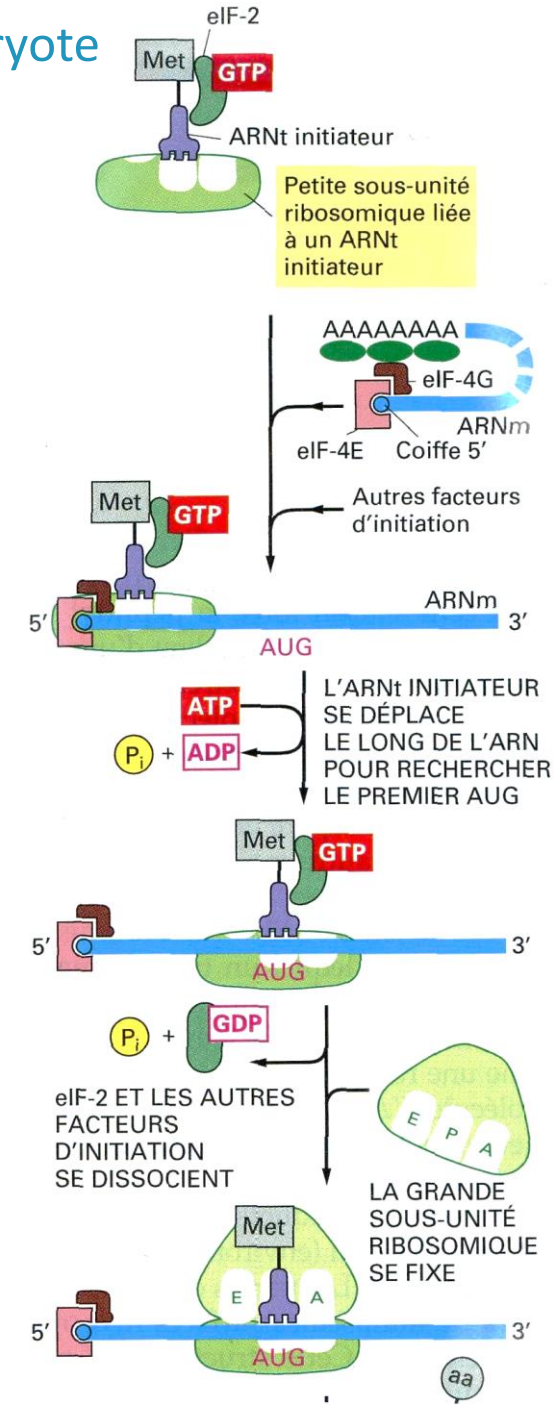


4. Mécanismes de la synthèse protéique

4.1. Initiation

- Codon AUG
- Détermine le cadre de lecture
- ARNt initiateur qui porte
  - Met (Eucaryotes)
  - formylMet (Procaryotes)

Chez l'eucaryote



1ère étape : ARNt initiateur couplé à la Met se positionne sur la petite sous-unité 40S avec eIF2

2ème étape : Fixation de l'ARNt initiateur couplé à la Met au niveau du site P de la petite sous-unité au niveau de la coiffe grâce aux facteurs eIF4

3ème étape : Déplacement à la recherche du codon AUG utilisé comme codon start

→ Déplacement favorisé par certains eIF qui portent une activité hélicase

4ème étape : Dissociation eIF2 et recrutement de la grande sous-unité du ribosome

Quel codon AUG sera utilisé pour initier la traduction ?

- **Eucaryotes**
  90% des cas : 1er AUG en 5’ de l’ARNm
  Séquence de Kozak :
  5’ G C C G C C [A/G] C C **A U G** G 3’

- **Procaryotes**
  ARNm sans cap en 5’
  Mais Séquence Shine-Dalgarno : 5’ A G G A G G U 3’

Ex : Gène *MYH7*
Logiciel TISPredictor

Predictions:

CAGCCCCTGAGACCAGGTCTGGCTCCACAGCTCTGT
CCTGCTCTGTGTCTTTCCCTGCTGCTCTCAGGTCCCC
TGCAGGCCTTGGCCCCTTTCCTCATCTGTAGACACA
CTTGAGTAGCCCAGGCACAGCCATGGGAGATTCGG
AGATGGCAGTCTTTGGGGCTGCCGCCCCCTACCTG
CGCAAGTCAGAGAAGGAGCGGCTAGAAGCGCAGA
CCAGGCCTTTTGACCTCAAGAAGGATGTCTTCGTGC
CTGATGACAAACAGGAGTTTGTCAAGGCCAAGATC
GTGTCTCGAGAGGGTGGCAAAGTCACTGCCGAGAC
CGAGTATGGCAAG

Kozak Similarity Score Color Coding:

Blue: < 0.5

Teal: ≥ 0.5 and < 0.6

Green: ≥ 0.6 and < 0.7

Orange: ≥ 0.7 and < 0.8

Red: ≥ 0.8

Kozak Similarity Scores:

(From left to right):

Position 132:	Position 147:	Position 238: **0.7**
0.79	**0.75**	

4. Mécanismes de la synthèse protéique

4.2. Elongation

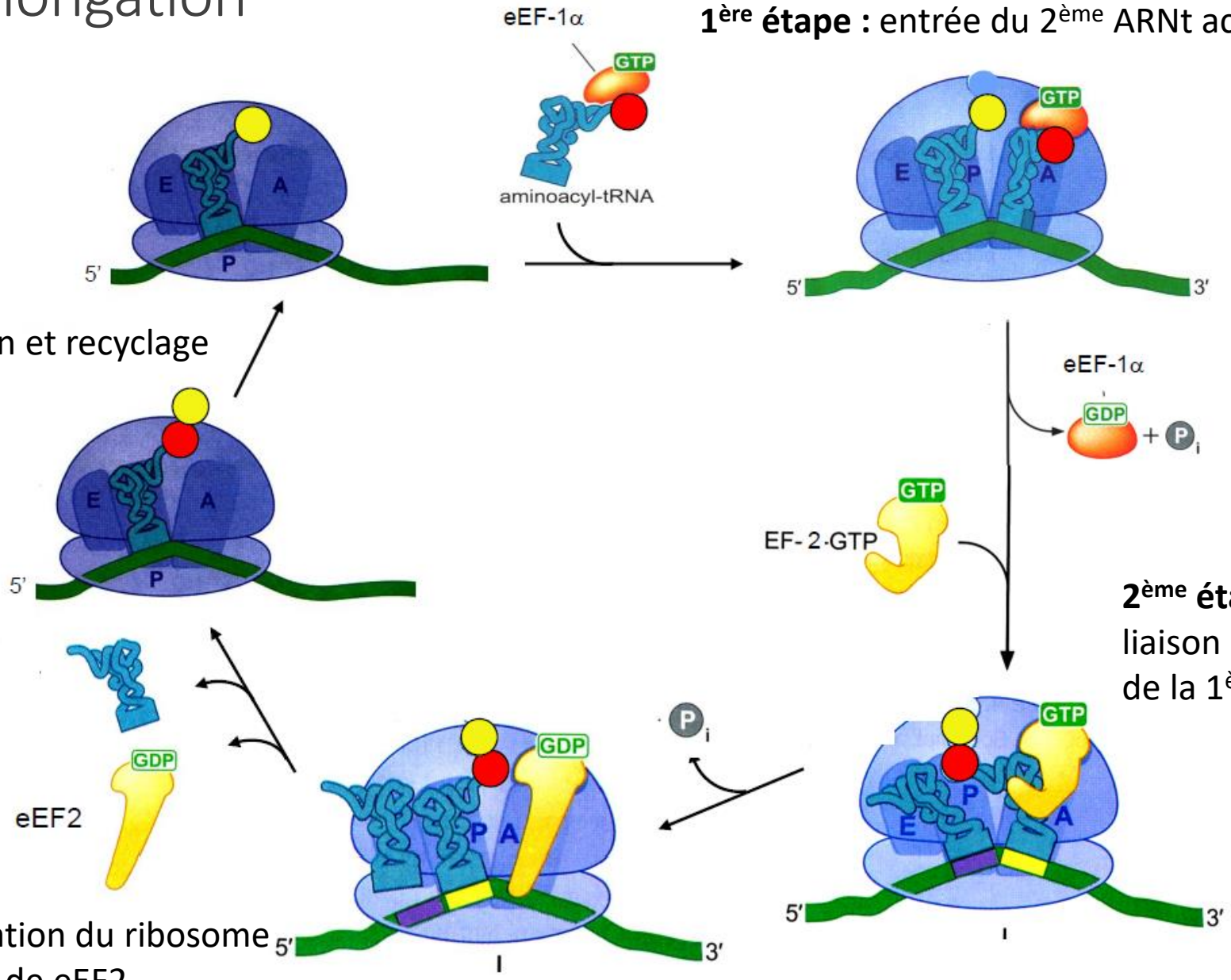
Chez l'eucaryote

1ère étape : entrée du 2ème ARNt activé sur le site A avec eEF-1α

2ème étape : Rupture de la liaison Met/ARNt et formation de la 1ère liaison peptidique

3ème étape : Translocation du ribosome par hydrolyse du GTP de eEF2

4ème étape : Libération et recyclage

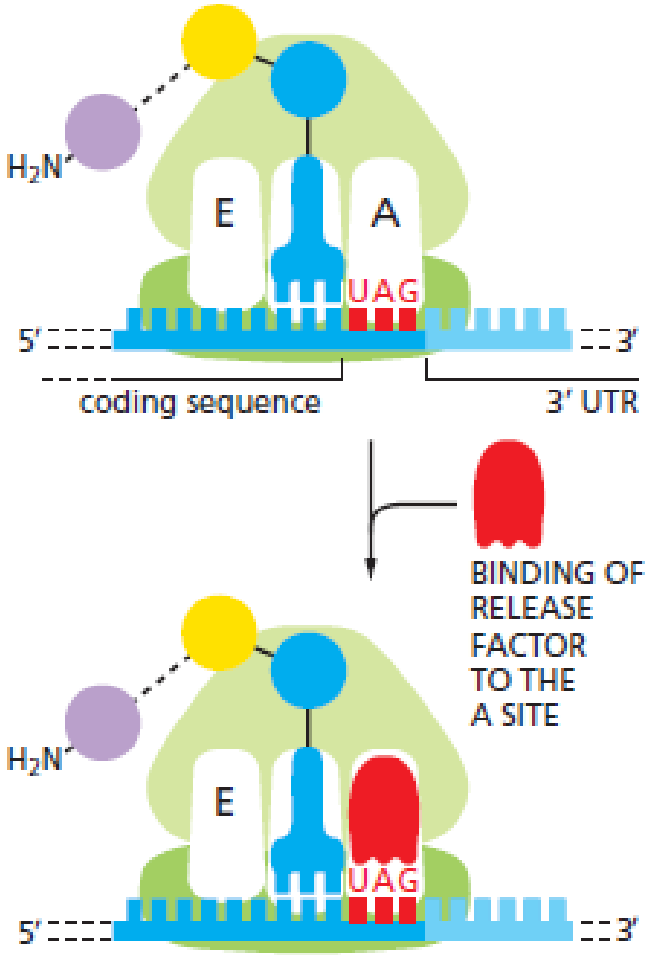


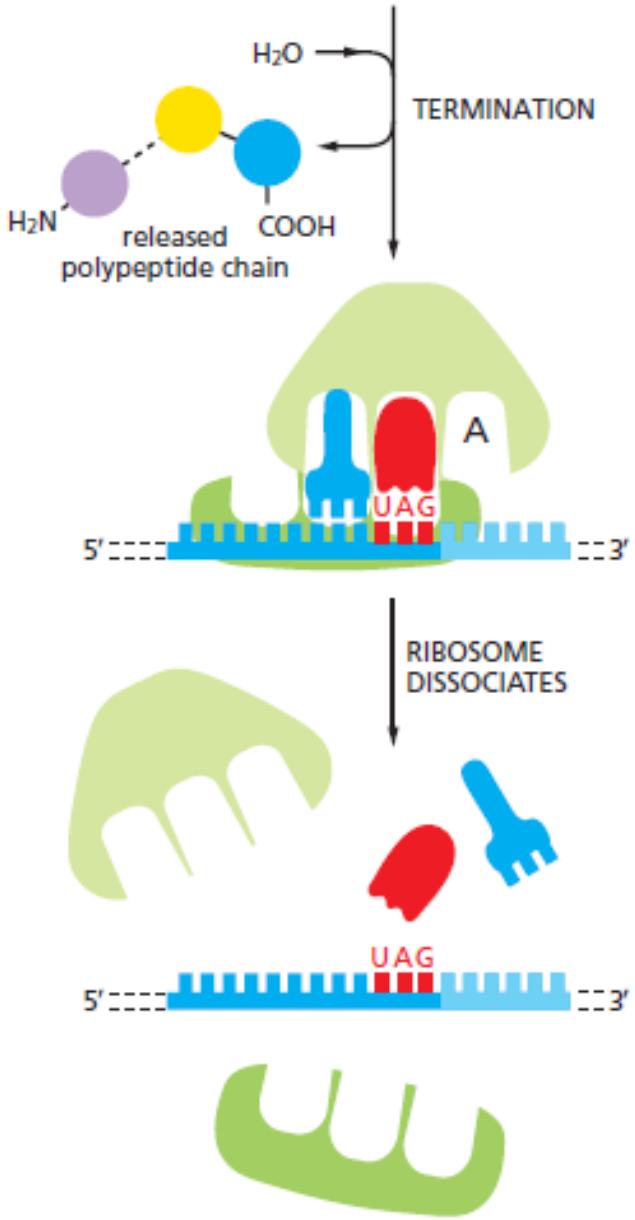
4. Mécanismes de la synthèse protéique

4.3. Terminaison

Chez l'eucaryote

Présence d'un codon stop dans le site A :
- UAA
- UAG
- UGA

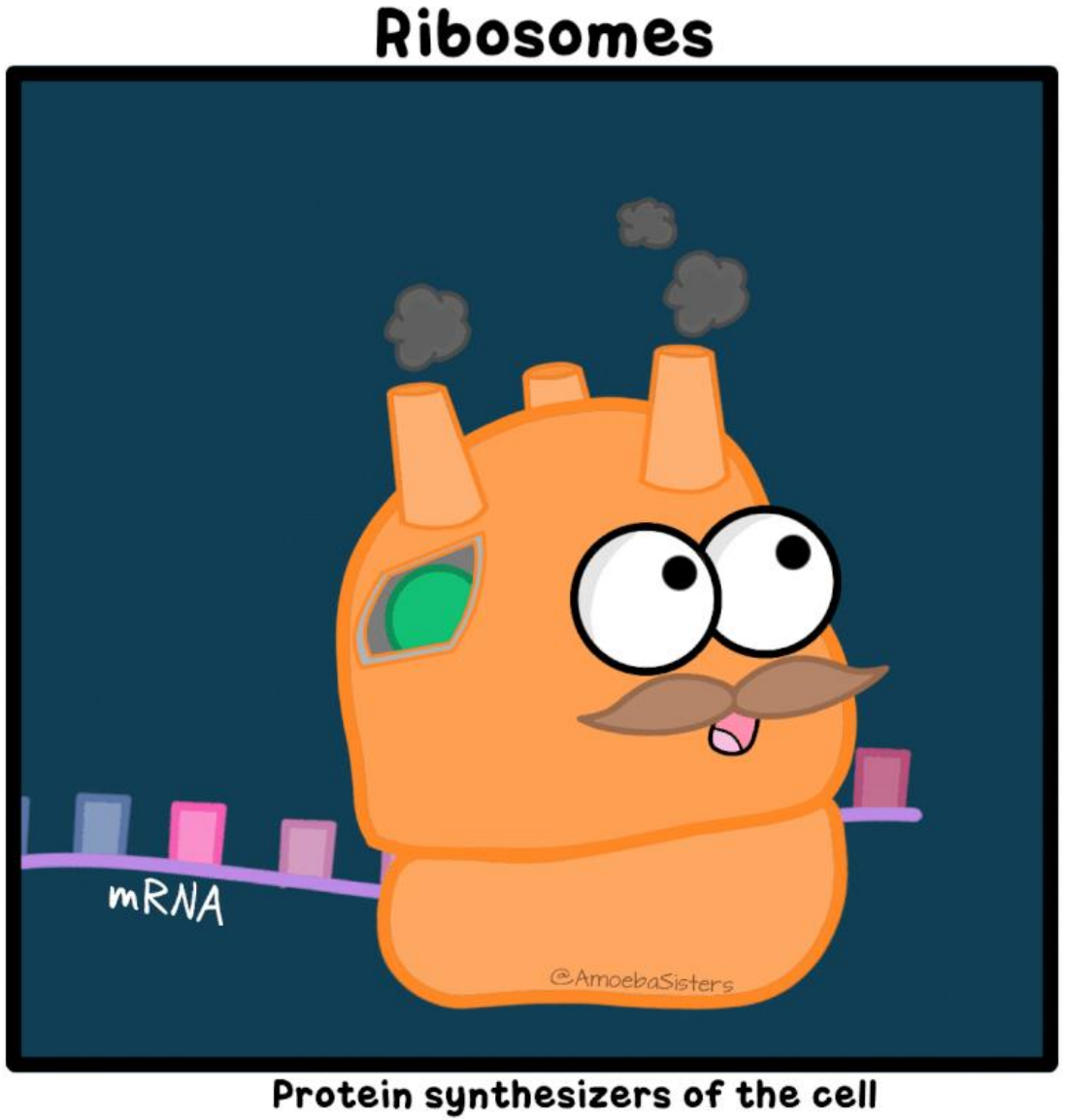




Myopathie de Duchenne

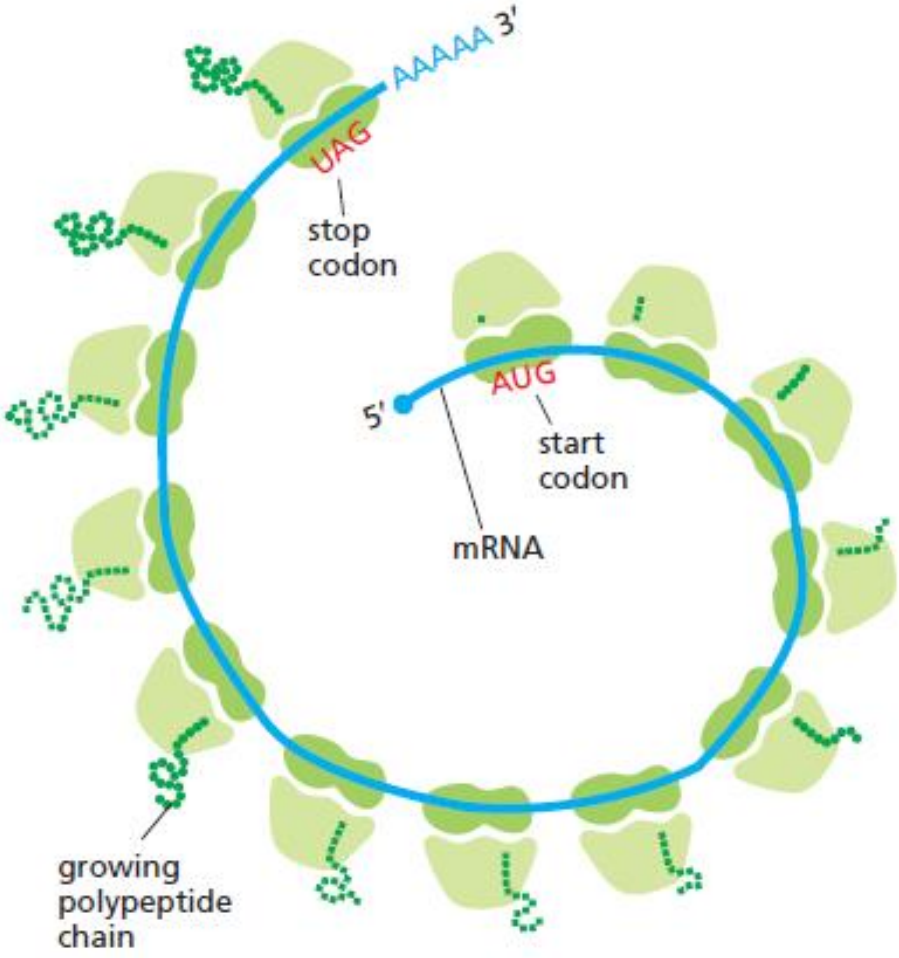
- 10 à 15% des patients: mutations non-sens qui conduisent à la formation d'un codon stop prématuré dans l'ARN messager
- Pas de synthèse de la dystrophine
- Une des stratégies thérapeutiques: molécule permettant la translecture du codon stop pour restaurer la synthèse de dystrophine
- L'ataluren (Translarna™) bénéficie depuis le 31 juillet 2014 d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle européenne, accordée par l'Agence Européenne des médicaments
- …en cours d'évaluation clinique

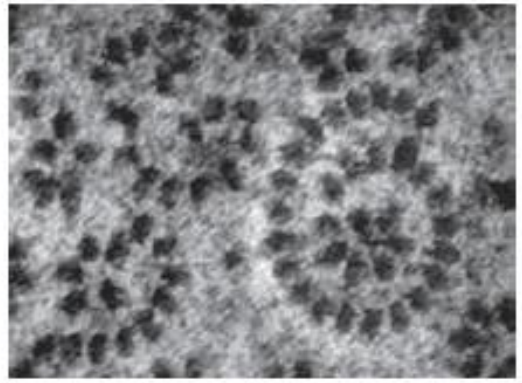
5. Particularités de la traduction



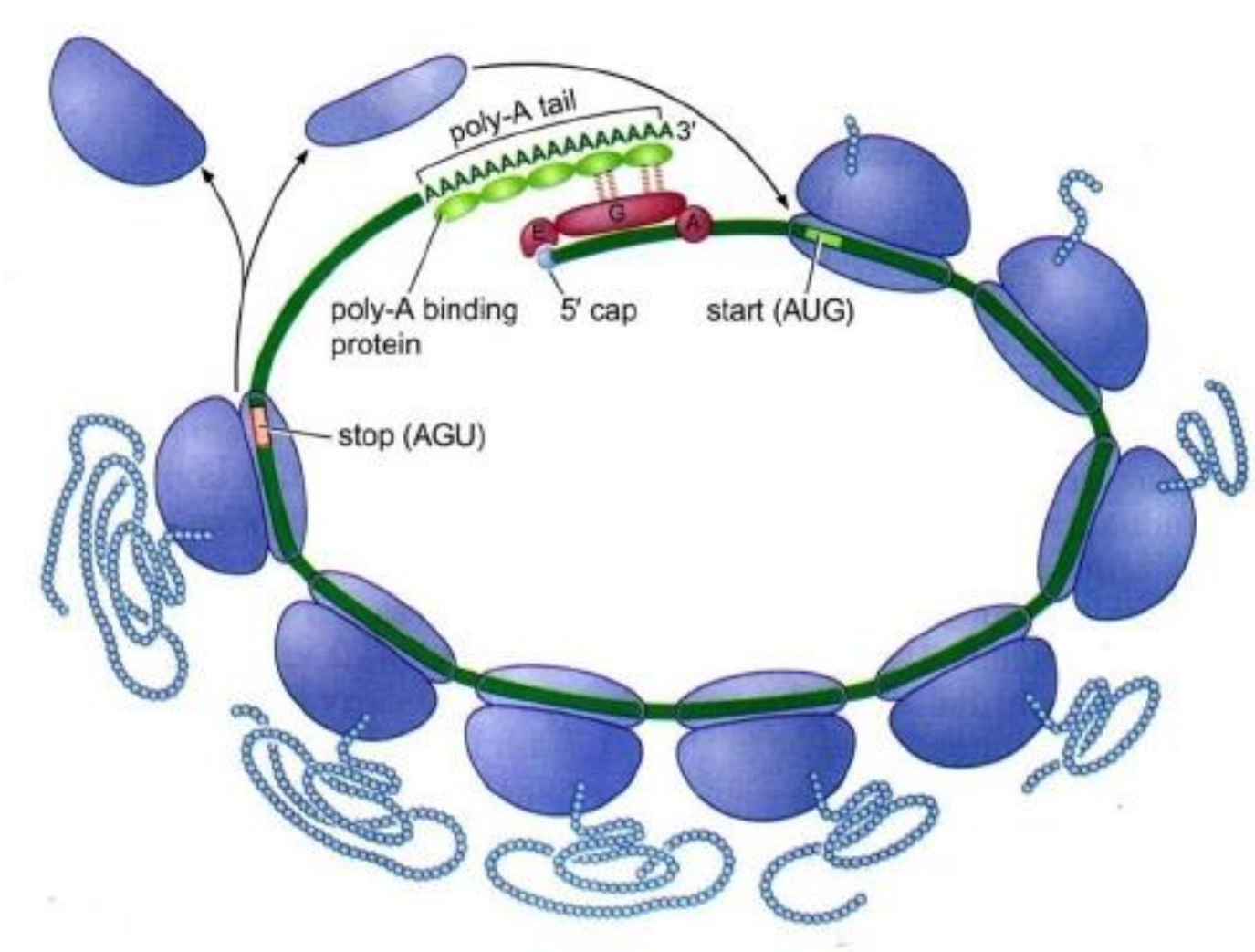
5. Particularités de la traduction

5.1. Notion de « polyribosomes »





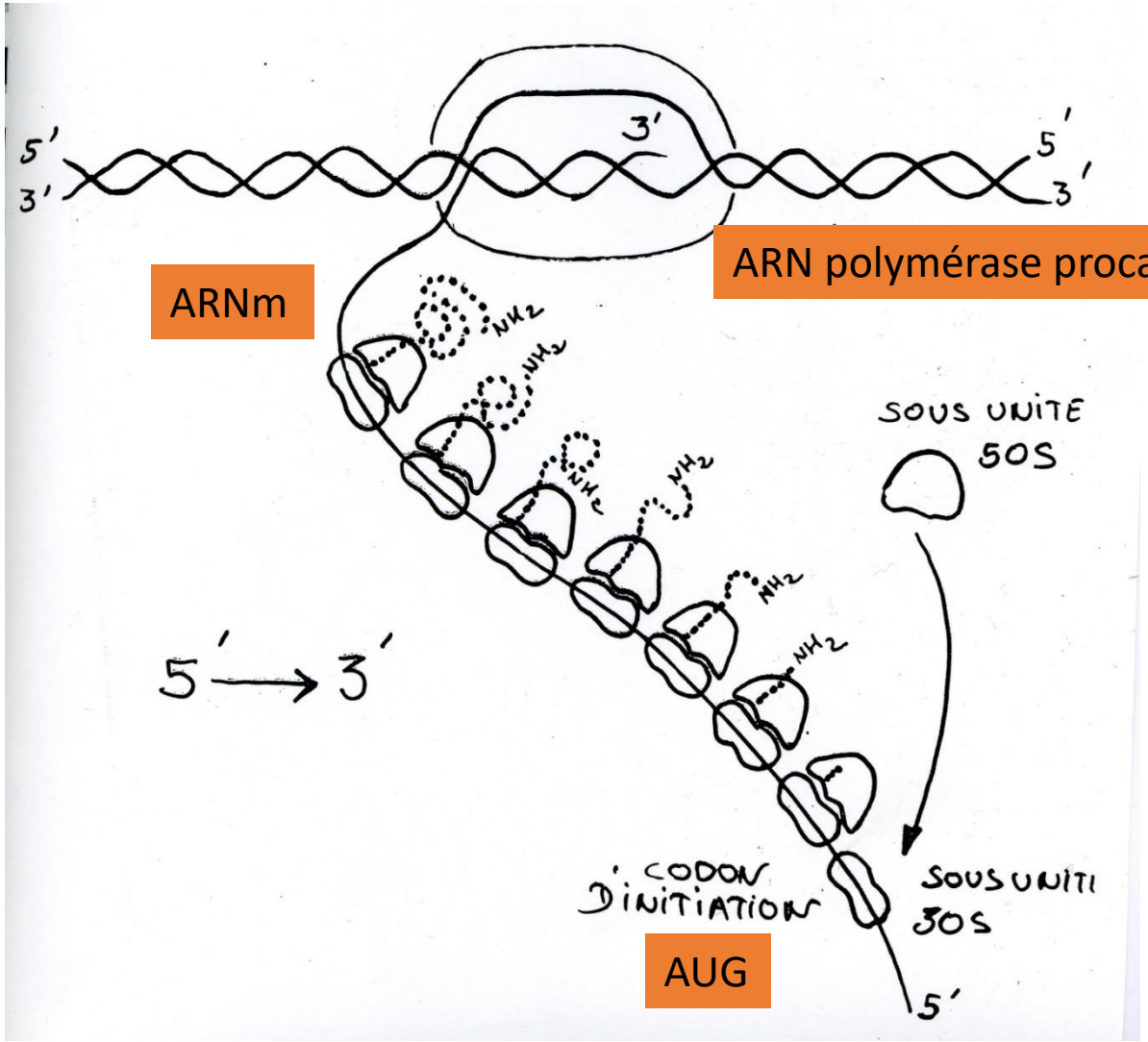
Formation d’une **structure pseudo-cyclique** par interaction entre les extrémités 5’ et 3’ de l’ARNm



5. Particularités de la traduction

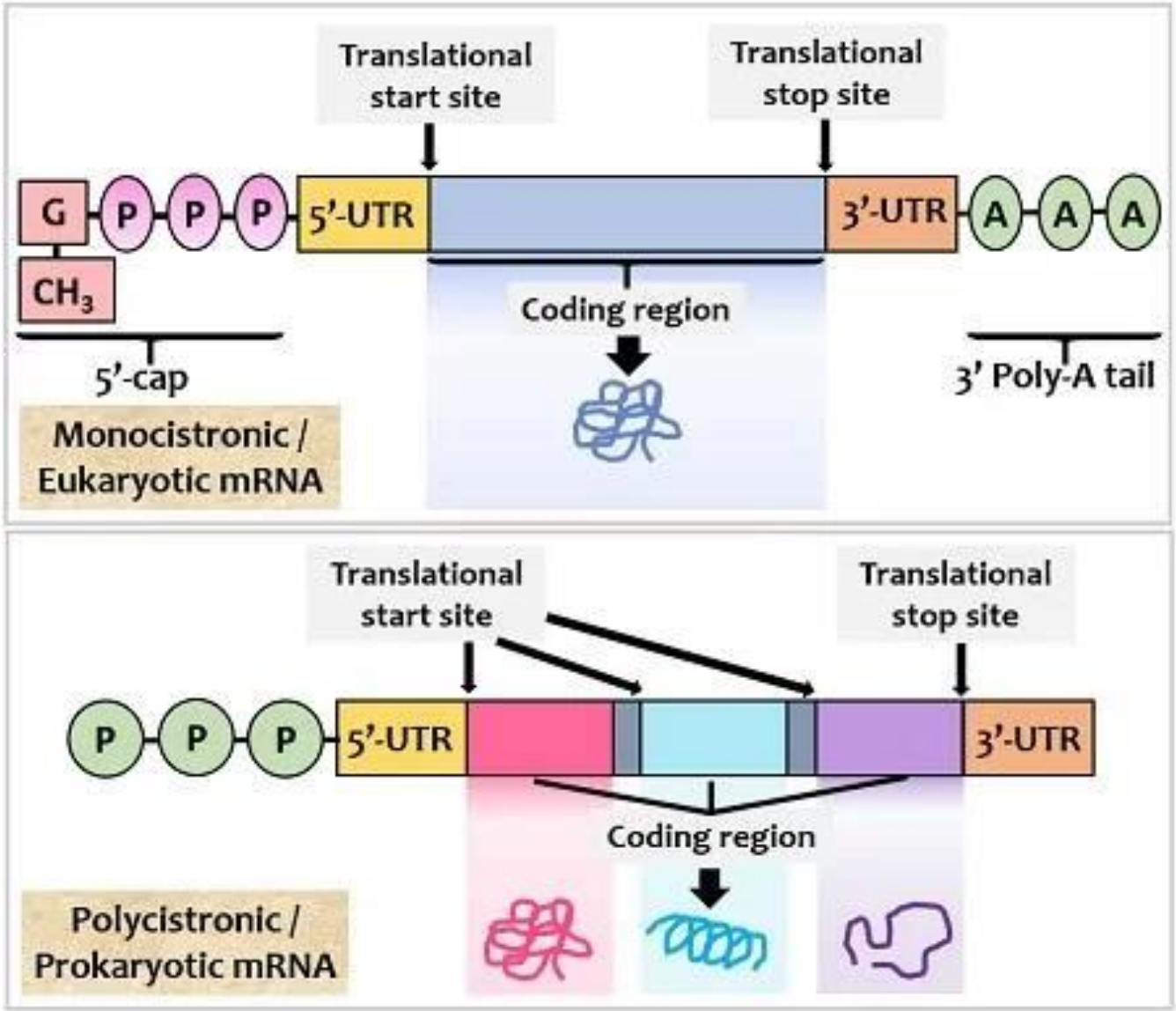
Chez les procaryotes

5.2. Couplage Transcription/Traduction



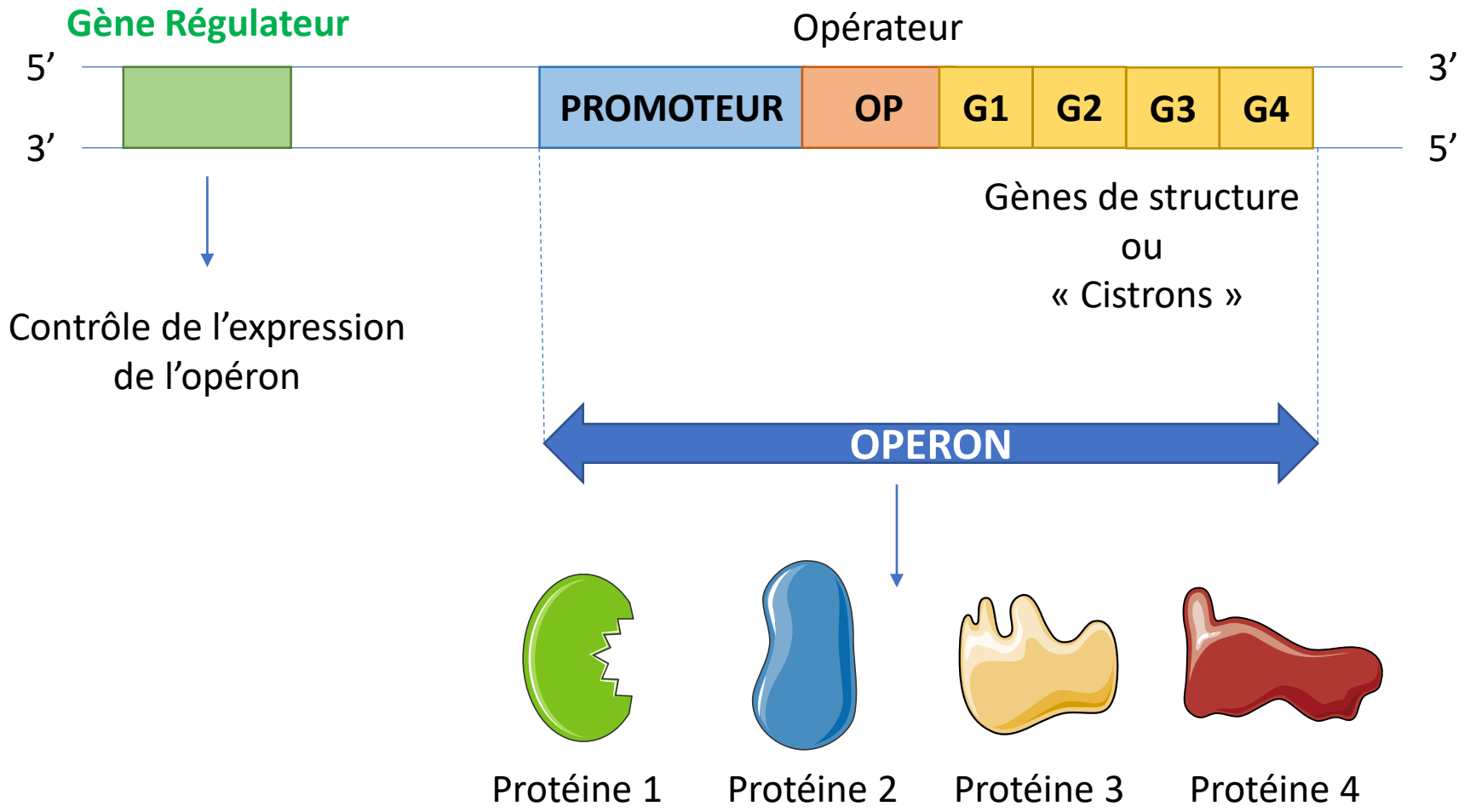
5. Particularités de la traduction

5.3. ARNm mono et polycistroniques



Translational start site :
Recrutement de la petite Sous Unité du ribosome

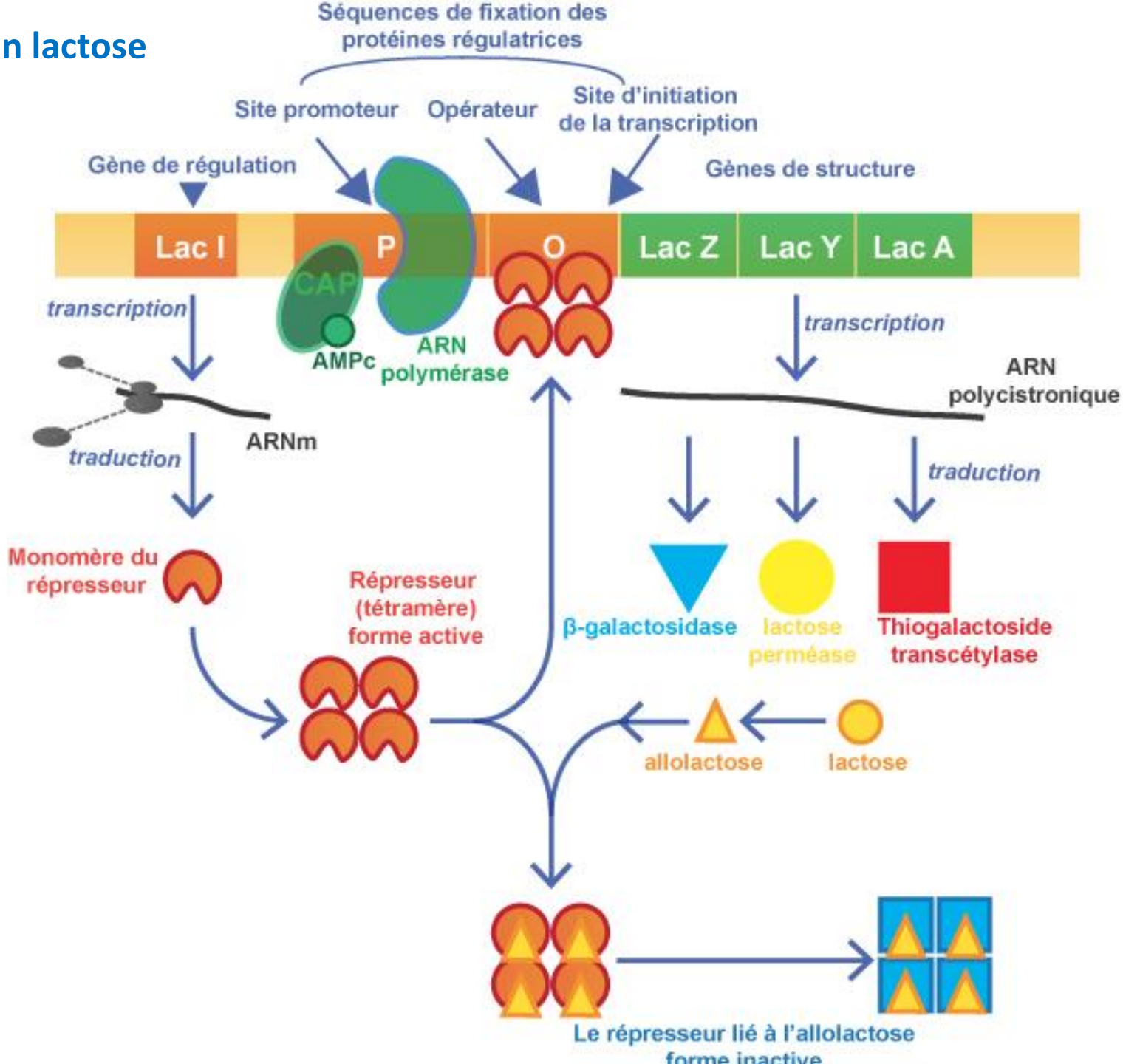
Notion d'opéron bactérien



Un opéron :

- Jusqu'à 20 gènes co-transcrits et co-régulés
- ARN polycistroniques
- Protéines impliquées dans le **même** métabolisme

Exemple de l'opéron lactose

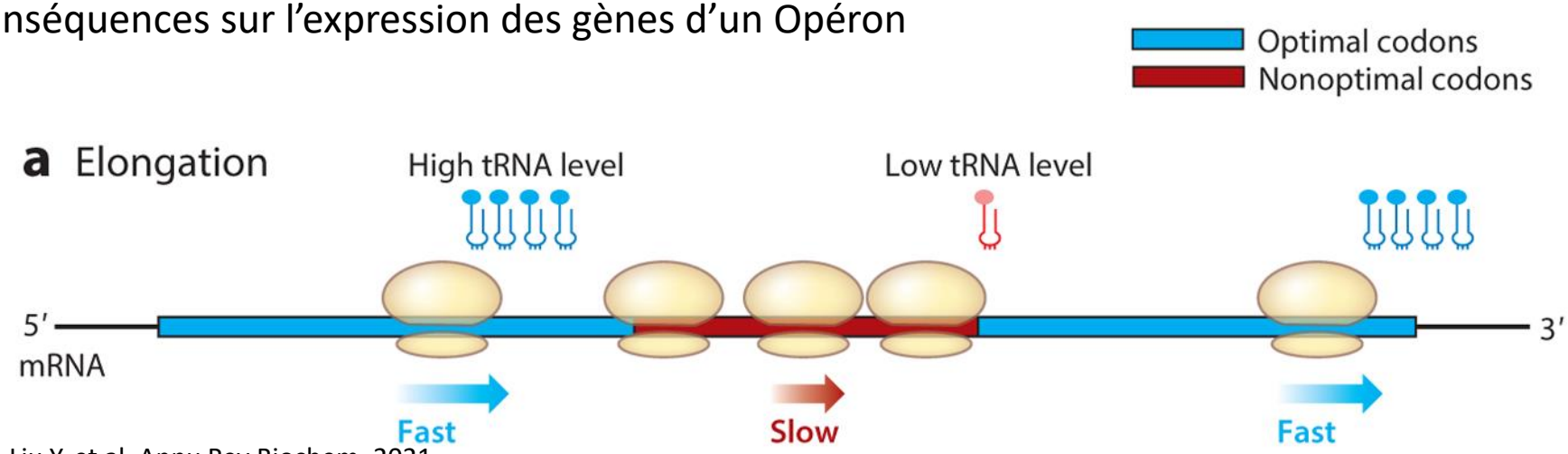


Mais tous les codons n'ont pas la même fréquence d'utilisation …!

Ex : Proline chez *E. coli*

Triplet	Amino acid	Fraction	Frequency/ Thousand	Number
CCT	P	0.18	7.5	27340
CCC	P	0.13	5.4	19666
CCA	P	0.20	8.6	31534
CCG	P	0.49	20.9	76644

Conséquences sur l'expression des gènes d'un Opéron



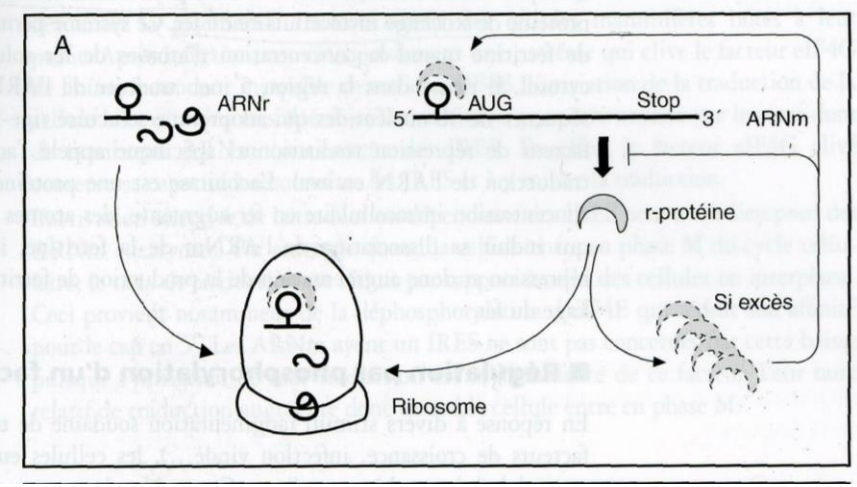
Liu Y, et al. Annu Rev Biochem. 2021

5. Particularités de la traduction

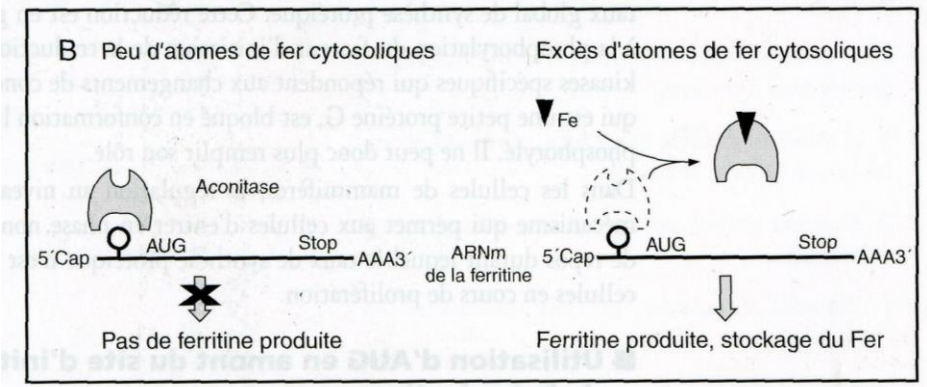
5.4. Régulation de la traduction

- **Contrôle négatif par liaison de protéines aux régions non traduites de l'ARNm**

Protéines ribosomales chez *E. coli*

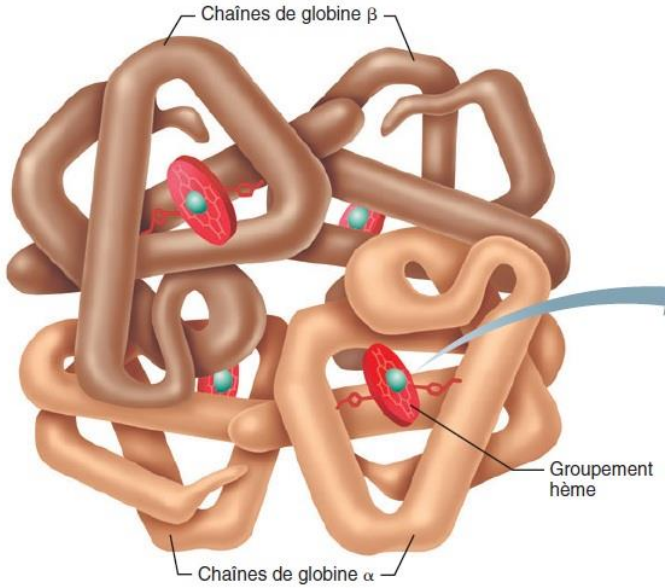


Ferritine chez les Eucaryotes



- **Régulation de la phosphorylation d'un facteur d'initiation de la traduction (EiF2)**

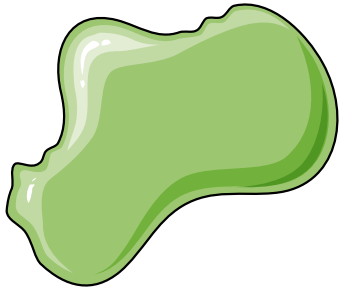
Exemple de la régulation de la synthèse des gènes de globine



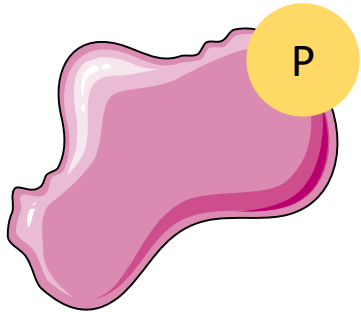
Dans les globules rouges des eucaryotes:
Hémoglobine = 4 globines + 4 molécules d'hème

↓

La synthèse a lieu chez les précurseurs des GR (erythroblastes)



Kinase spécifique →



EiF2 non phosphorylé = actif

↓

Traduction = Globine synthètisée

EiF2 phosphorylé = inactif

↓

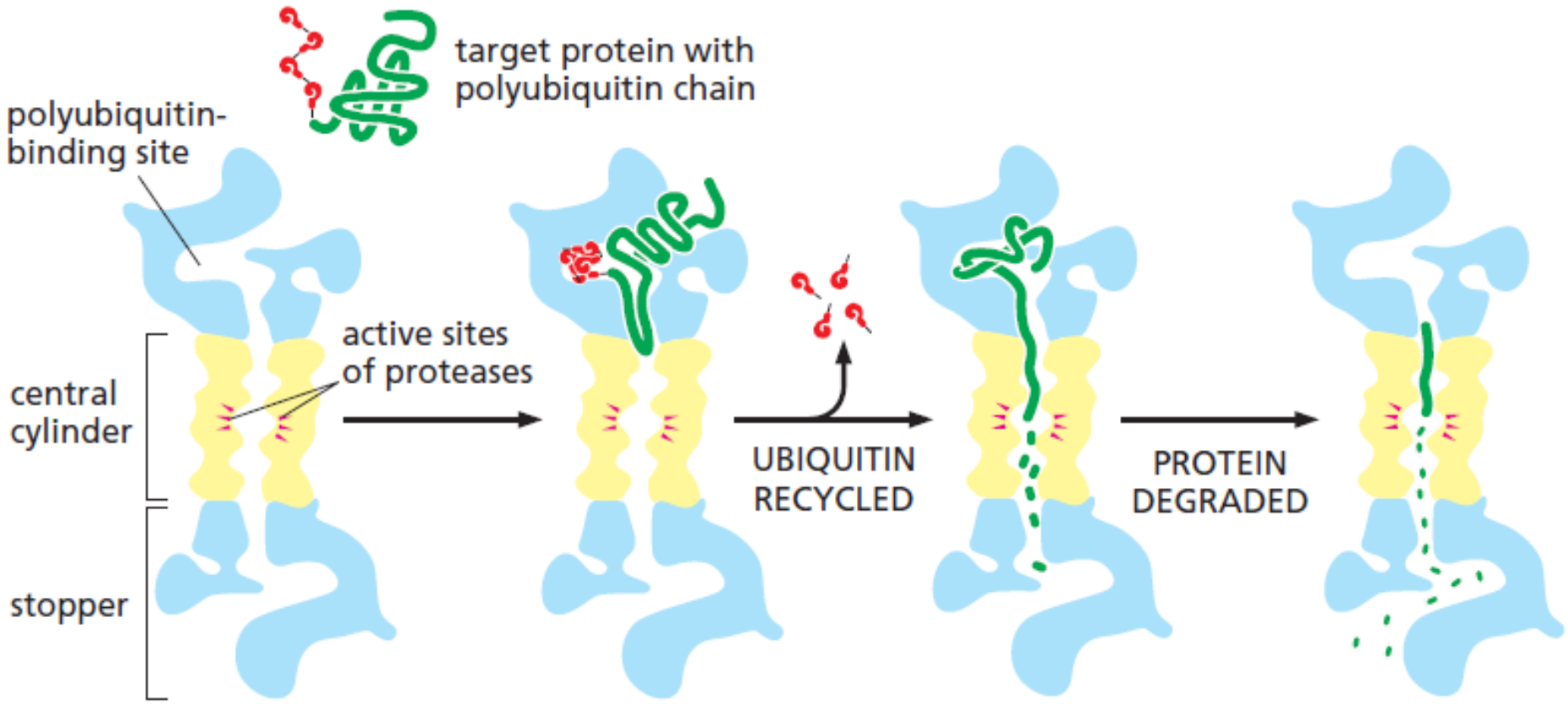
Pas de traduction = Globine non synthètisée

6. Molécules inhibitrices de la traduction

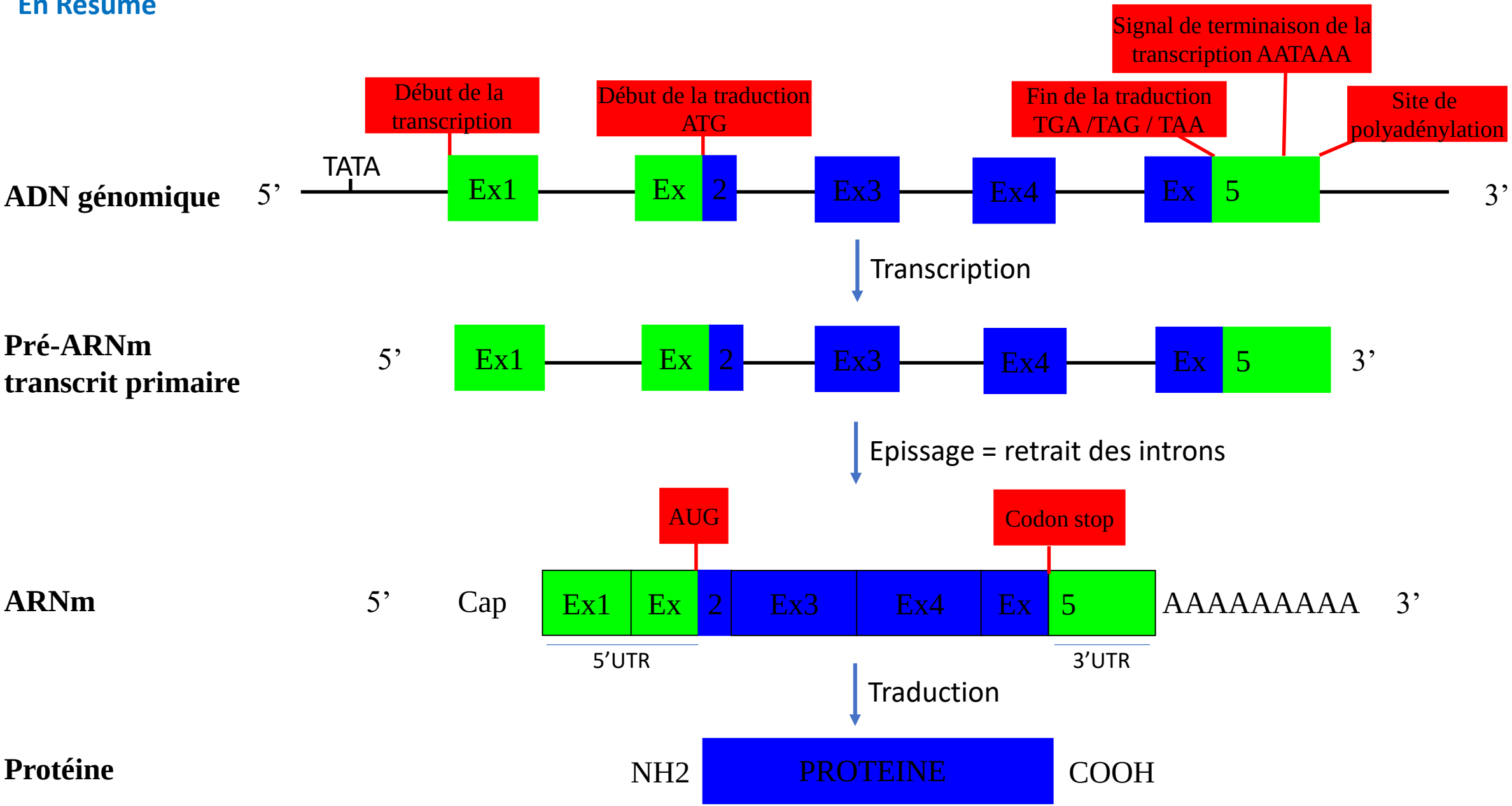
Molécules	Cibles	Mécanisme d'action
Puromycine	Bactéries Eucaryotes	Analogie de structure avec un aminoacyl ARNt Liaison site A. Peptidyl puromycine ne peut s'engager dans le site P et induit la dissociation du ribosome
Tétracyclines	Procaryotes	Fixation site A Bloque la liaison des aminoacylARNt
Chloramphenicol	Procaryotes Mitochondries Chloroplastes	Bloque l'activité peptidyl-transférase
Cycloheximide	Eucaryotes	Bloque l'activité peptidyl-transférase et la translocation
Streptomycine	Procaryotes	Suivant sa concentration bloque l'initiation ou induit anomalies de lecture du code génétique
Toxine diphtérique	Eucaryotes	Bloque l'élongation par inactivation de EF2
Ricine	Eucaryotes	Se fixe sur sous unité 60S du ribosome→Inactivation

7. Régulation post-traductionnelle

La dégradation protéique par le protéasome



En Résumé


Signal de terminaison de la transcription AATAAA
Début de la transcription
Début de la traduction ATG
Fin de la traduction TGA /TAG / TAA
Site de polyadénylation
ADN génomique
5'
TATA
Ex1
Ex 2
Ex3
Ex4
Ex 5
3'
Transcription
Pré-ARNm transcrit primaire
5'
Ex1
Ex 2
Ex3
Ex4
Ex 5
3'
Epissage = retrait des introns
AUG
Codon stop
ARNm
5'
Cap
Ex1
Ex 2
Ex3
Ex4
Ex 5
AAAAAAAAA
3'
5'UTR
3'UTR
Traduction
Protéine
NH2
PROTEINE
COOH
Ex
Séquences exoniques non traduites
Ex
Séquences exoniques traduites
Introns