

# La Traduction

Dr Alexandre JANIN

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire – Hospices Civils de Lyon

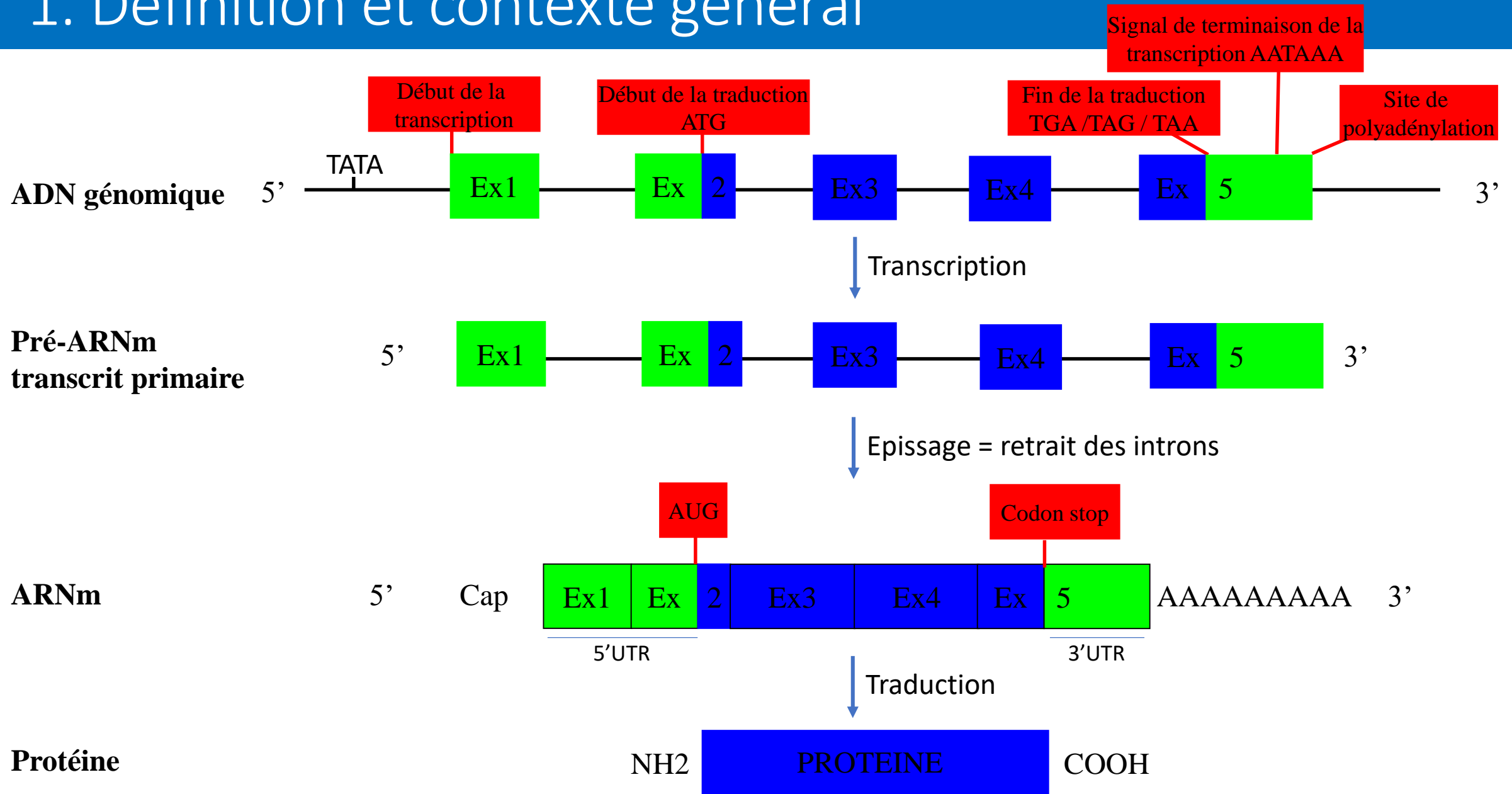
ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon  
Université Claude Bernard Lyon 1



# 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



Ex Séquences exoniques non traduites

Ex Séquences exoniques traduites

— Introns

## 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

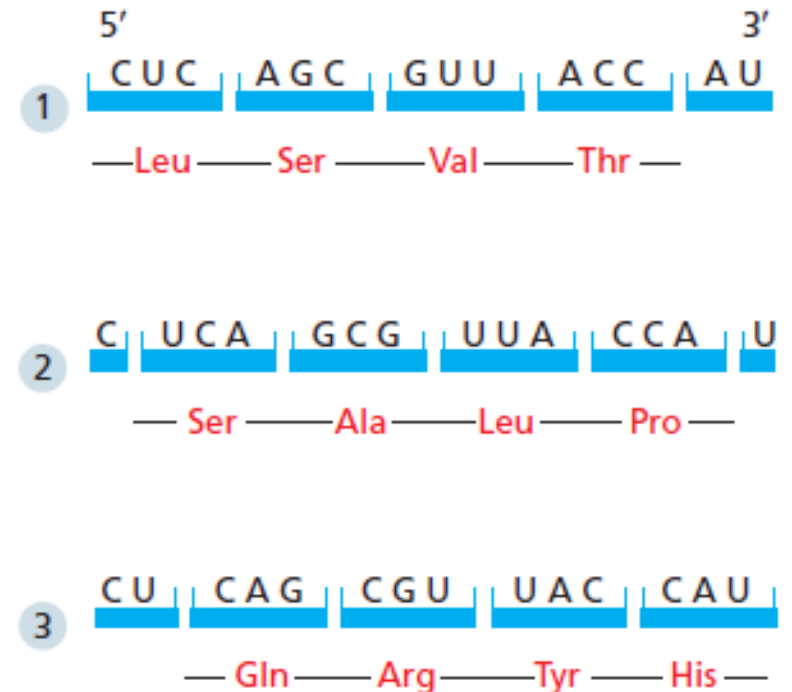
# 2. Le code génétique

## 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

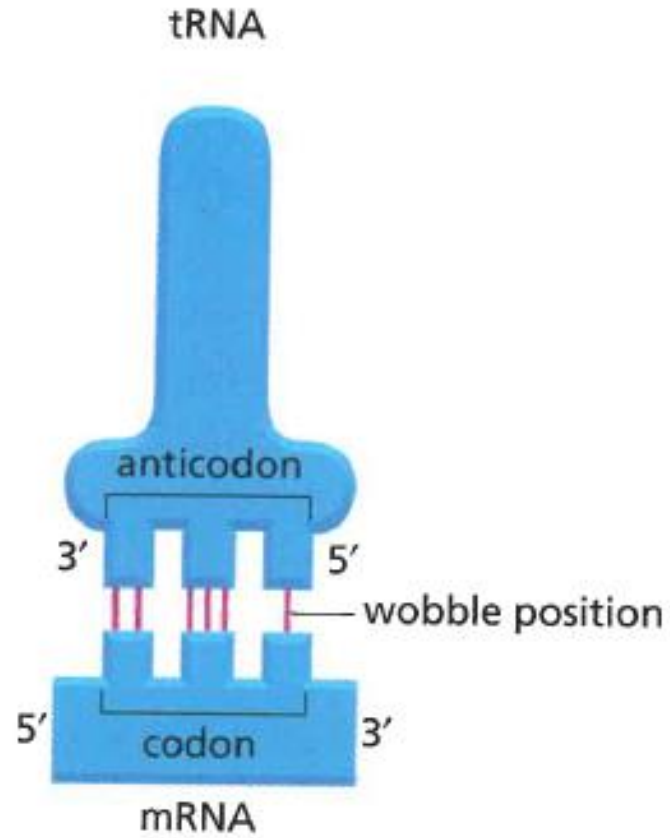
## 2.2. Caractéristiques du code génétique

### 2 DEGENERERE

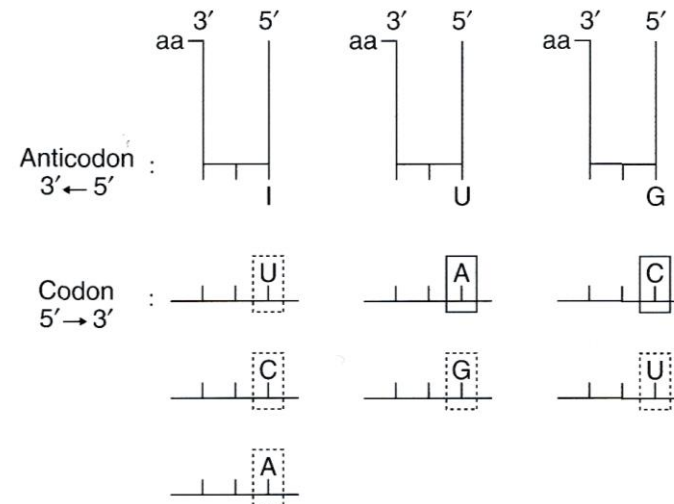
64 codons – 3 codons « stop » = **61 codons « sens » pour 20 acides aminés**

| 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                        |                   |
| codons      | GCA<br>GCC<br>GCG<br>GCU | AGA<br>AGG<br>CGA<br>CGC<br>CGG<br>CGU | GAC<br>GAU | AAC<br>AAU | UGC<br>UGU | GAA<br>GAG | CAA<br>CAG | GGA<br>GGC<br>GGG<br>GGU | CAC<br>CAU | AUA<br>AUC<br>AUU | UUA<br>UUG<br>CUA<br>CUC<br>CUG<br>CUU | AAA<br>AAG | AUG | UUC<br>UUU | CCA<br>CCC<br>CCG<br>CCU | AGC<br>AGU<br>UCA<br>UCC<br>UCG<br>UCU | ACA<br>ACC<br>ACG<br>ACU | UGG | UAC<br>UAU | GUA<br>GUC<br>GUG<br>GUU | UAA<br>UAG<br>UGA |

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



| bacteria          |                          | eucaryotes        |                          |
|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| wobble codon base | possible anticodon bases | wobble codon base | possible anticodon bases |
| U                 | A, G, or I               | U                 | A, G, or I               |
| C                 | G or I                   | C                 | G or I                   |
| A                 | U or I                   | A                 | U                        |
| G                 | C or U                   | G                 | C                        |

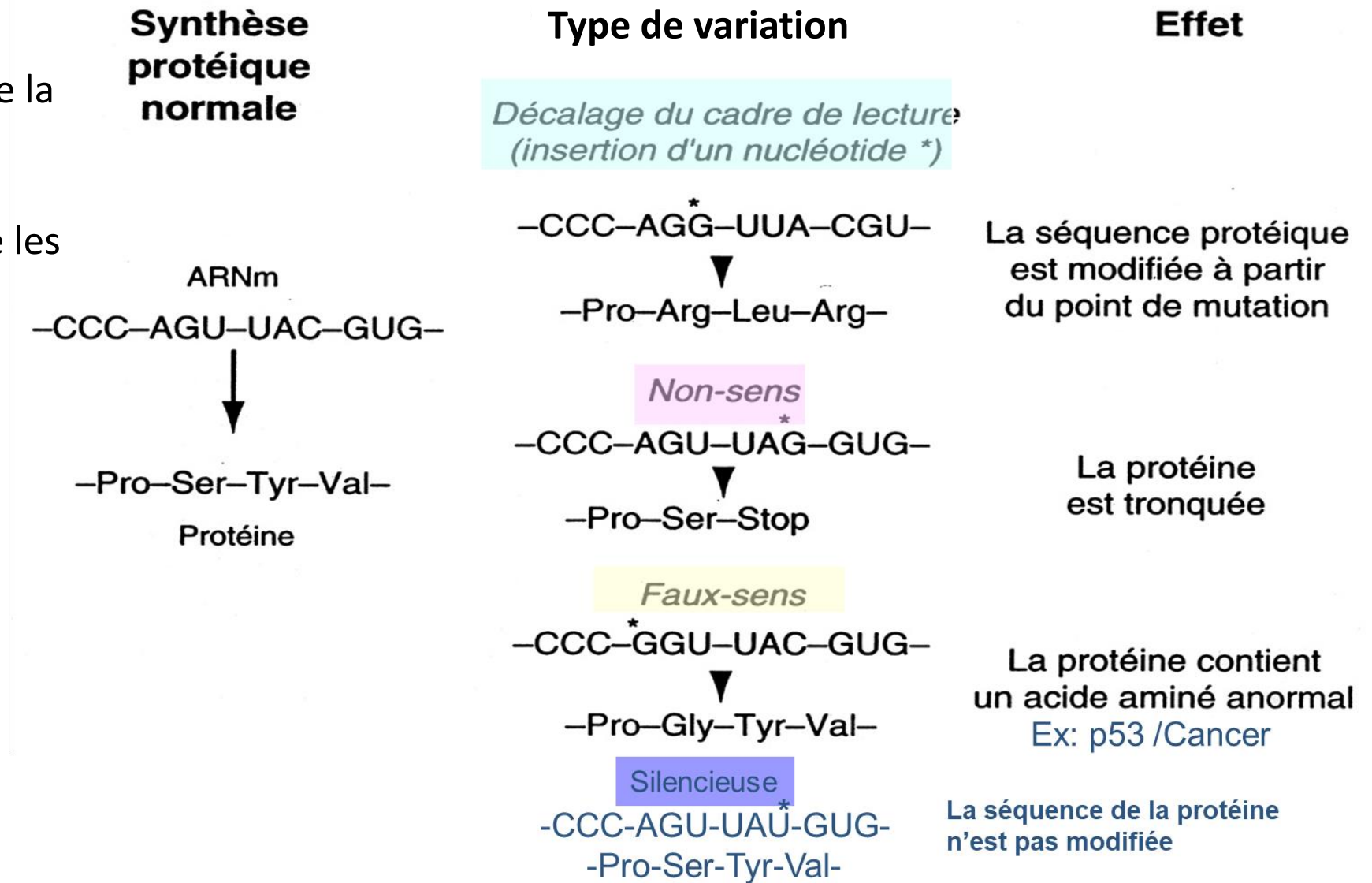


Interaction plus faible entre **la dernière base du codon et la première base de l'anticodon**



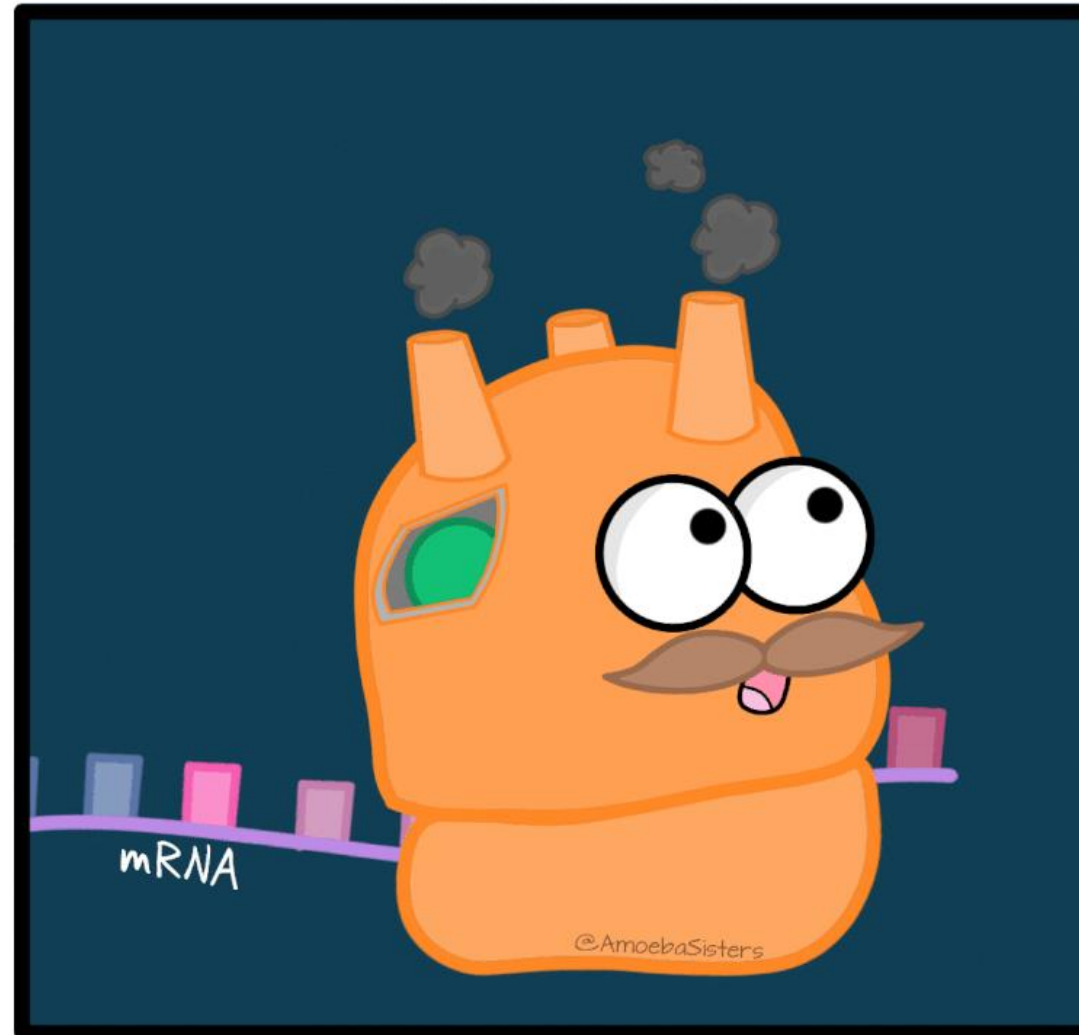
# Intérêts de la dégénérescence du code génétique

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



# 3. Les éléments nécessaires à la traduction

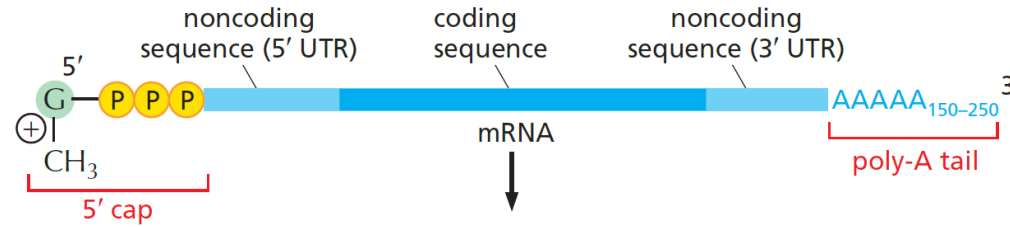
## Ribosomes



Protein synthesizers of the cell

# 3. Les éléments nécessaires à la traduction

## 1 L'ARN messenger



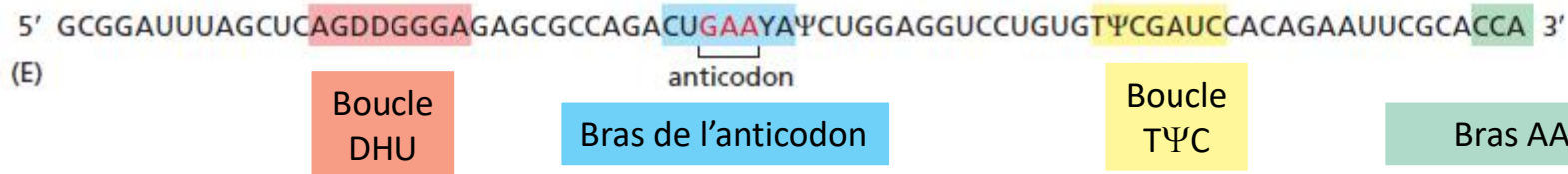
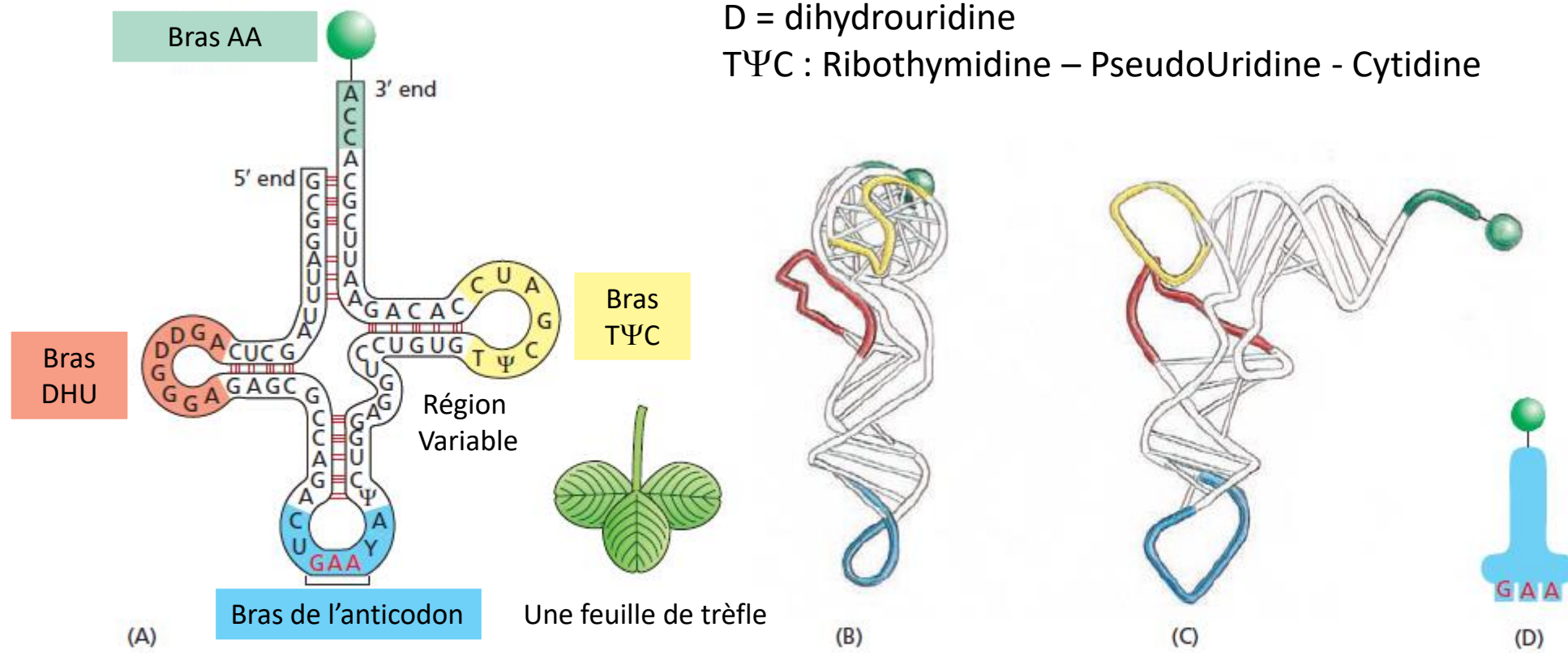
## 2 Les acides aminés

| AMINO ACID    |     |   | SIDE CHAIN         | AMINO ACID    |     |   | SIDE CHAIN |
|---------------|-----|---|--------------------|---------------|-----|---|------------|
| Aspartic acid | Asp | D | negatively charged | Alanine       | Ala | A | nonpolar   |
| Glutamic acid | Glu | E | negatively charged | Glycine       | Gly | G | nonpolar   |
| Arginine      | Arg | R | positively charged | Valine        | Val | V | nonpolar   |
| Lysine        | Lys | K | positively charged | Leucine       | Leu | L | nonpolar   |
| Histidine     | His | H | positively charged | Isoleucine    | Ile | I | nonpolar   |
| Asparagine    | Asn | N | uncharged polar    | Proline       | Pro | P | nonpolar   |
| Glutamine     | Gln | Q | uncharged polar    | Phenylalanine | Phe | F | nonpolar   |
| Serine        | Ser | S | uncharged polar    | Methionine    | Met | M | nonpolar   |
| Threonine     | Thr | T | uncharged polar    | Tryptophan    | Trp | W | nonpolar   |
| Tyrosine      | Tyr | Y | uncharged polar    | Cysteine      | Cys | C | nonpolar   |

Below the table, two brackets group the amino acids into two categories: **POLAR AMINO ACIDS** (covering the first five rows) and **NONPOLAR AMINO ACIDS** (covering the last five rows).

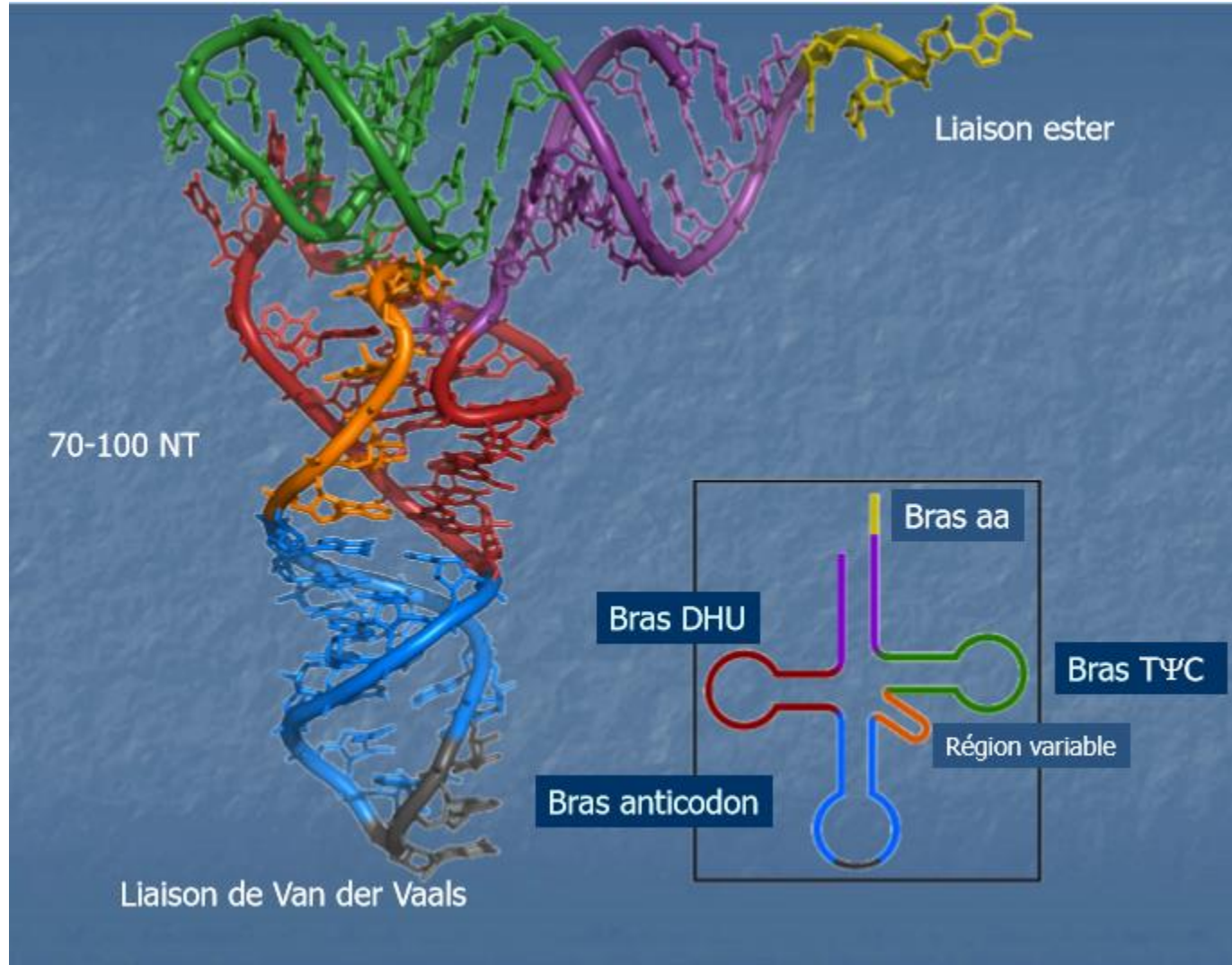
# 3. Les éléments nécessaires à la traduction

## 3 Les ARN de transfert



# 3. Les éléments nécessaires à la traduction

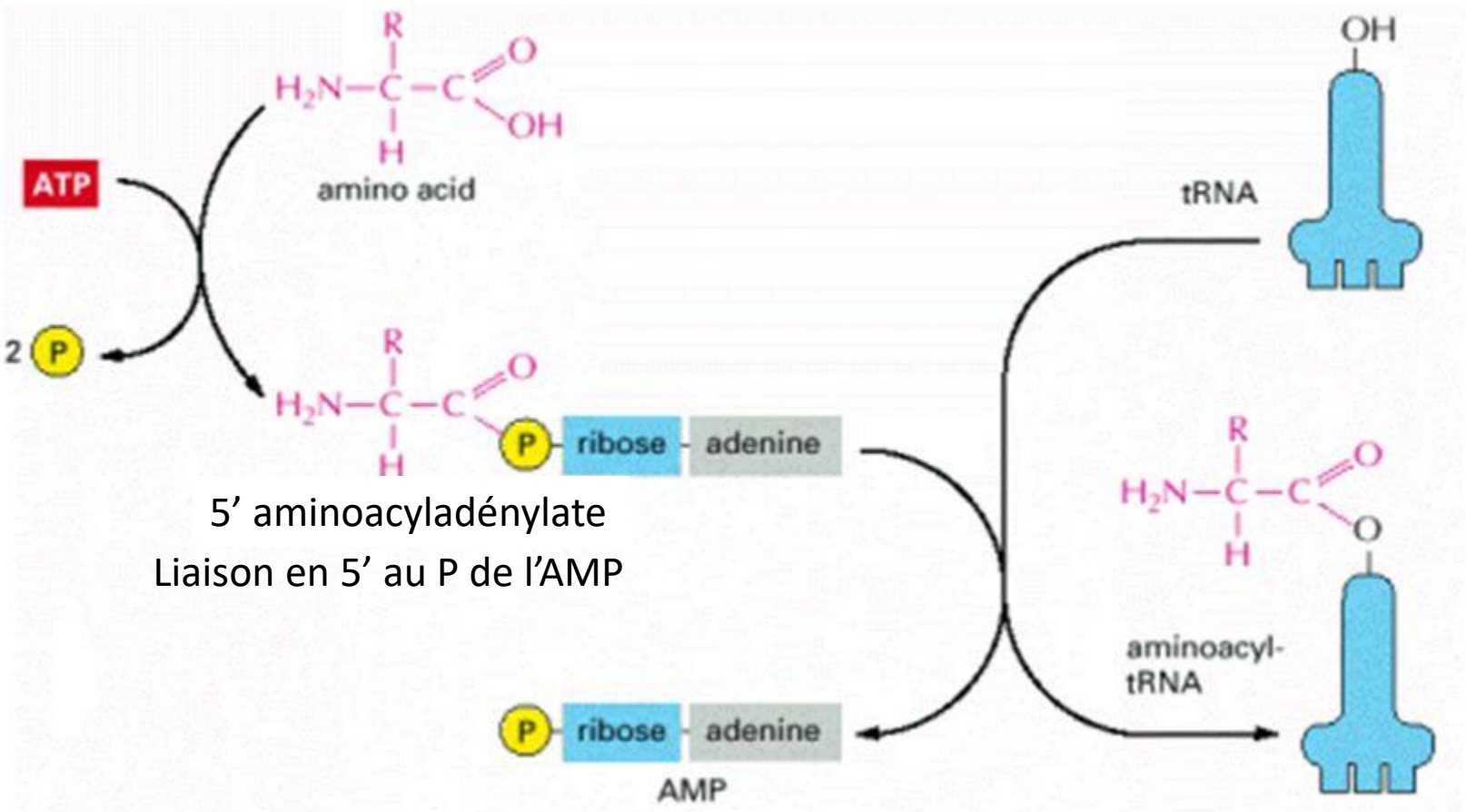
## 3 Les ARN de transfert





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

Activation par l'aminoacyl-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

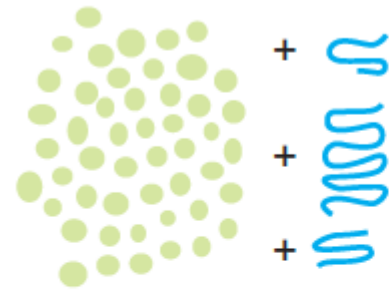
Fixation à l'extrémité 3' de l'ARNt  
Libération d'AMP

# 3. Les éléments nécessaires à la traduction

## 4 Les Ribosomes

Chez les eucaryotes

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

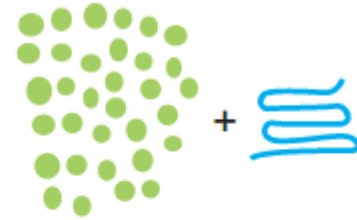


~49 ribosomal proteins + 3 rRNA molecules

large subunit



MW = 2,800,000



~33 ribosomal proteins + 1 rRNA molecule

small subunit

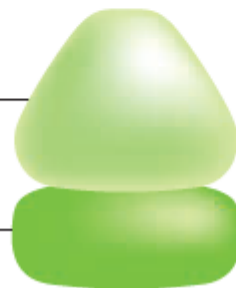


MW = 1,400,000

Sous-unité 40S :  
1 ARNr (18S)

large subunit

small subunit



~82 different proteins +  
4 different rRNA molecules

80S

# 3. Les éléments nécessaires à la traduction

## 4 Les Ribosomes

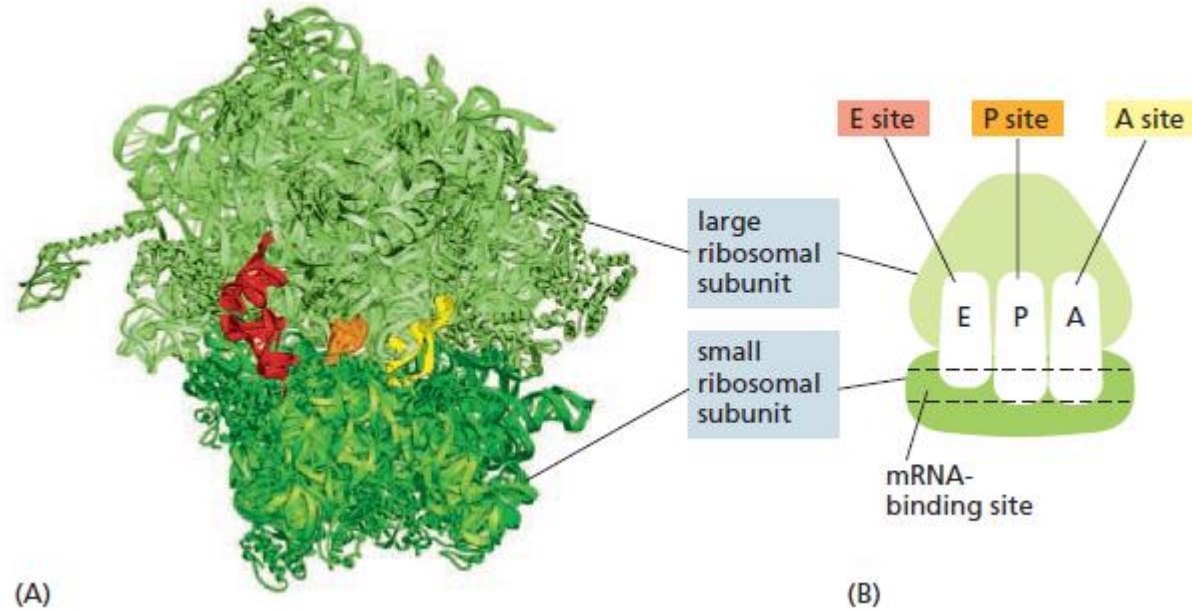
|                   | <b>Procaryotes<br/>70S</b>           | <b>Eucaryotes<br/>80S</b>                   |
|-------------------|--------------------------------------|---|
| Grande Sous-unité | 50S                                  | 60S   |
|                   | 2 ARNr (5S et 23S)<br>+ 34 protéines |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

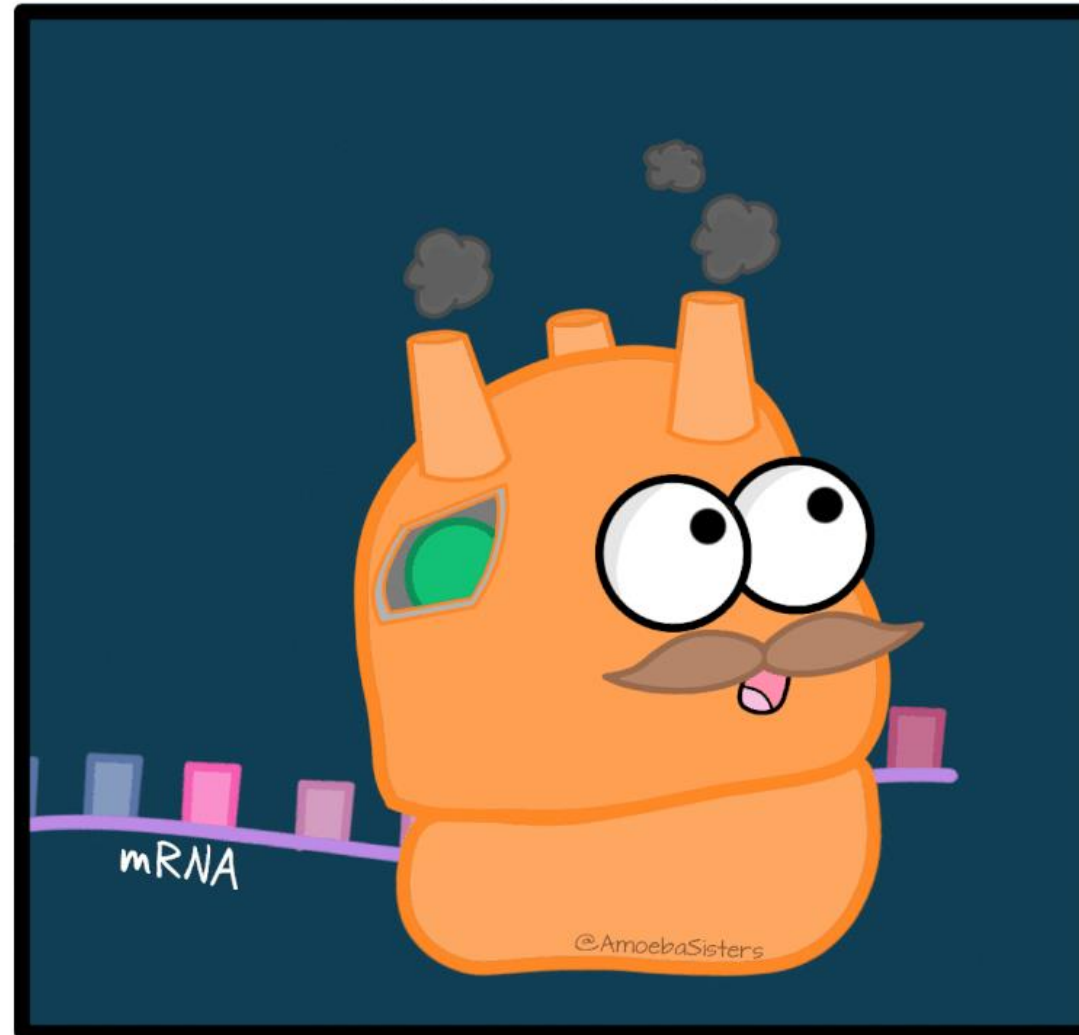
## 5 Les facteurs d'initiation et d'élongation

- 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   |
|---|---|--|
| <b>Facteurs d'initiation</b><br><i>Initient le 1<sup>er</sup> aaARNt</i>  | IF1, IF2, IF3<br><i>(Initiation Factor)</i> | eIF-2<br>eIF-4E<br>eIF-4G<br><i>(Eucaryotic Initiation Factor)</i> |
| <b>Facteurs d'élongation</b><br><i>(EF= Elongation Factor)</i><br><br><i>Facilitent le mouvement d'avancée et la précision de la traduction</i> | EF-Tu<br>EFG                                | EF-1<br>EF-2   |

# 4. Mécanismes de la synthèse protéique

## Ribosomes



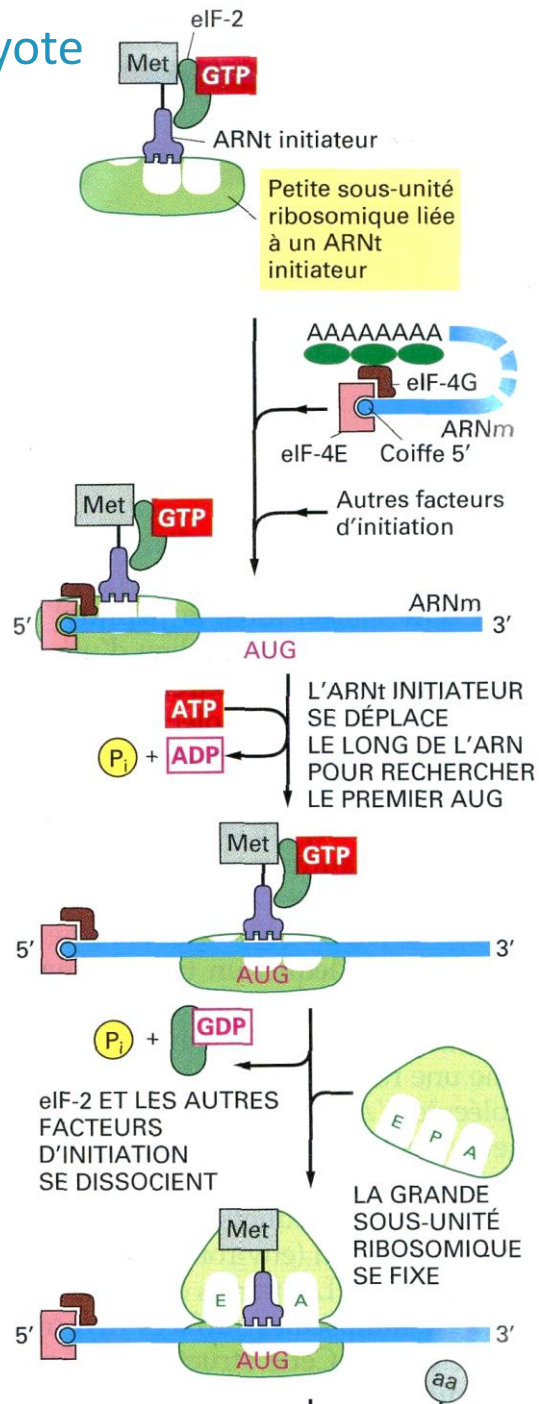
Protein synthesizers of the cell

# 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



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

**2<sup>ème</sup> 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

**3<sup>ème</sup> étape :** Déplacement à la recherche du codon AUG utilisé comme codon start

→ Déplacement favorisé par certains eIF qui portent une activité hélicase

**4<sup>ème</sup> 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 : 1<sup>er</sup> 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
TGCAGGCCTTGGCCCCCTTTCCTCATCTGTAGACACA
CTTGAGTAGCCCAGGCACAGCCATGGGAGATTCGG
AGATGGCAGTCTTTGGGGCTGCCGCCCTACCTG
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):

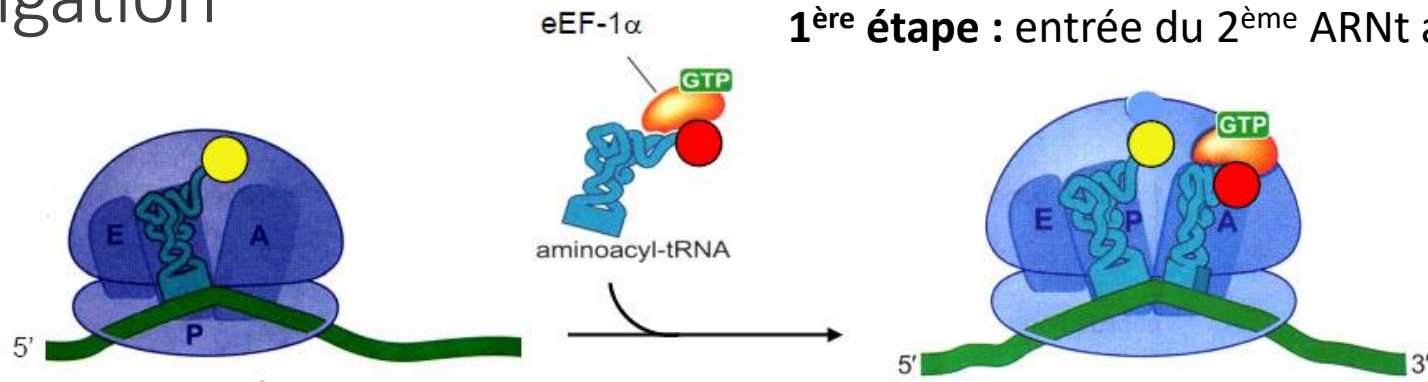
| Position    | Position    | Position        |
|-------------|-------------|-----------------|
| 132:        | 147:        | 238: <b>0.7</b> |
| <b>0.79</b> | <b>0.75</b> |                 |

# 4. Mécanismes de la synthèse protéique

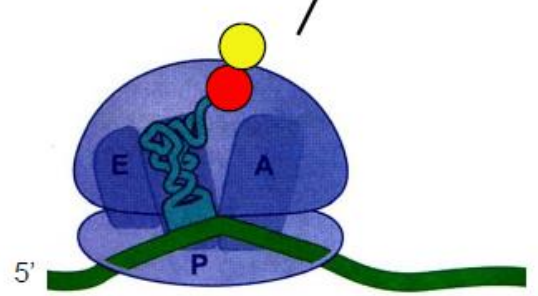
Chez l'eucaryote

## 4.2. Elongation

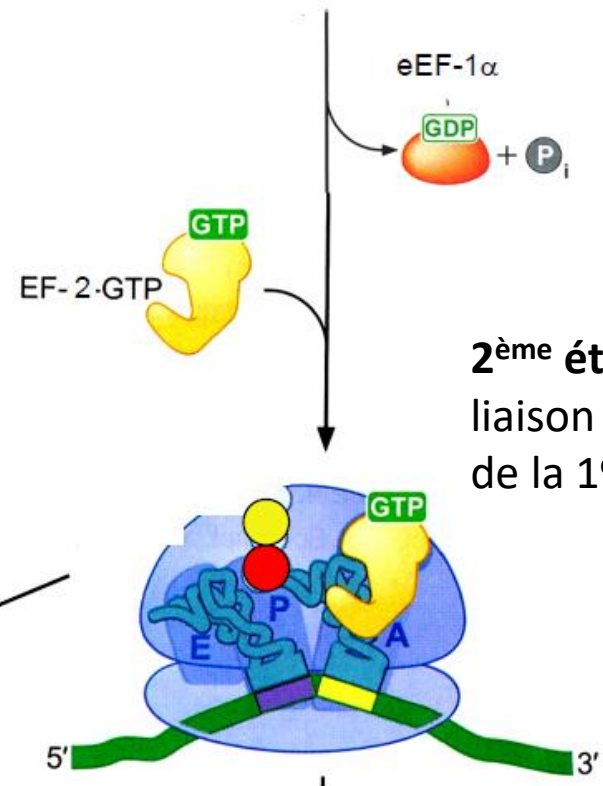
1<sup>ère</sup> étape : entrée du 2<sup>ème</sup> ARNt activé sur le site A



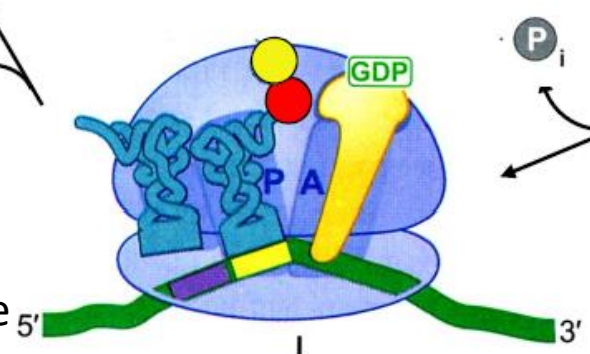
4<sup>ème</sup> étape : Libération et recyclage



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



3<sup>ème</sup> étape : Translocation du ribosome





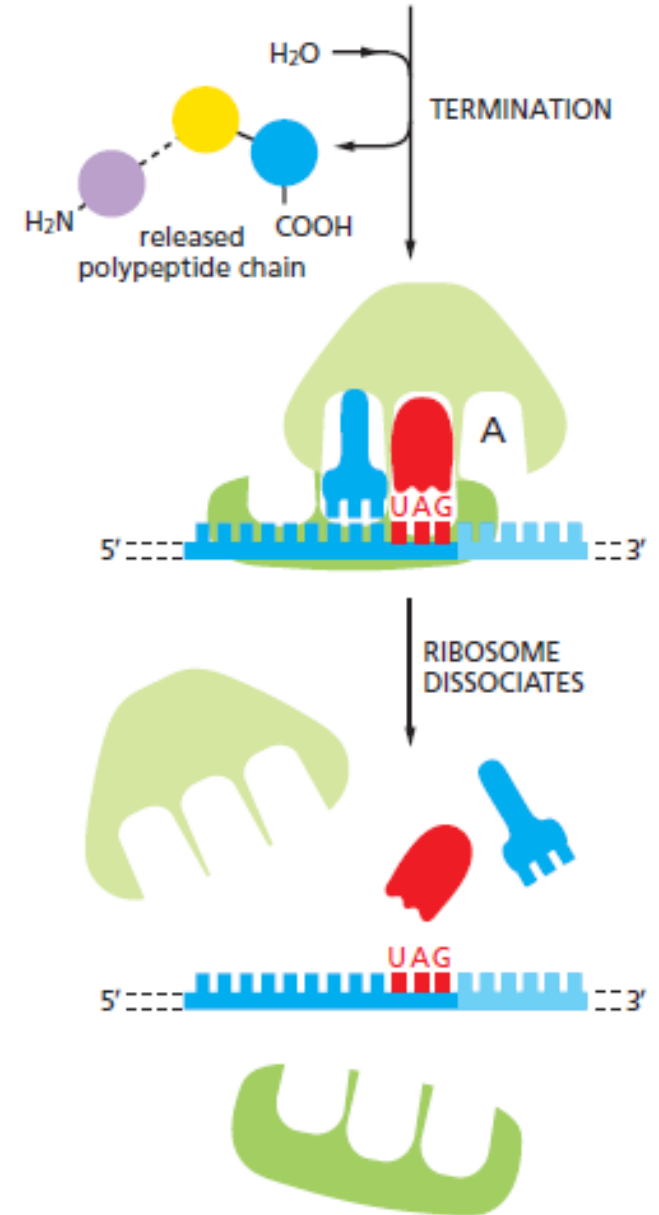
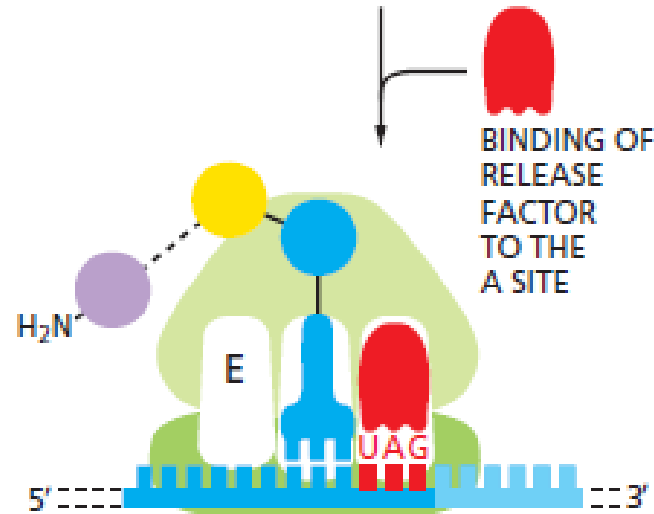
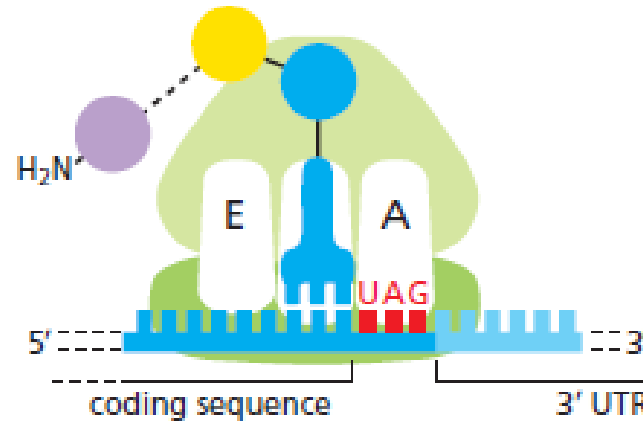
# 4. Mécanismes de la synthèse protéique

## 4.3. Terminaison

Chez l'eucaryote

Présence d'un codon stop dans le site A :

- UAA
- UAG
- UGA



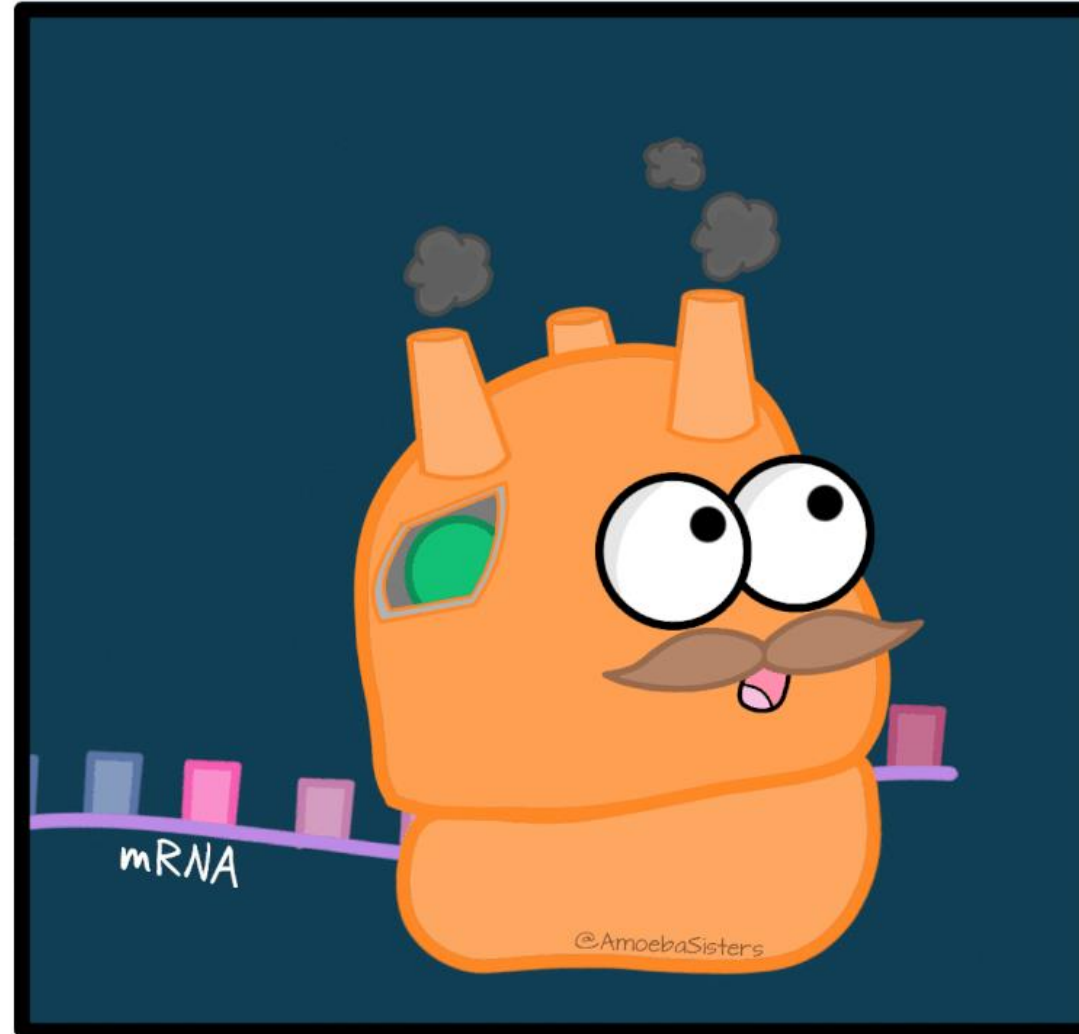


# Myopathie de Duchenne

- 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

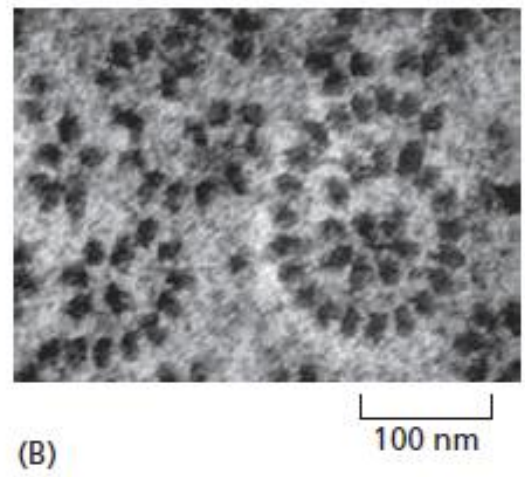
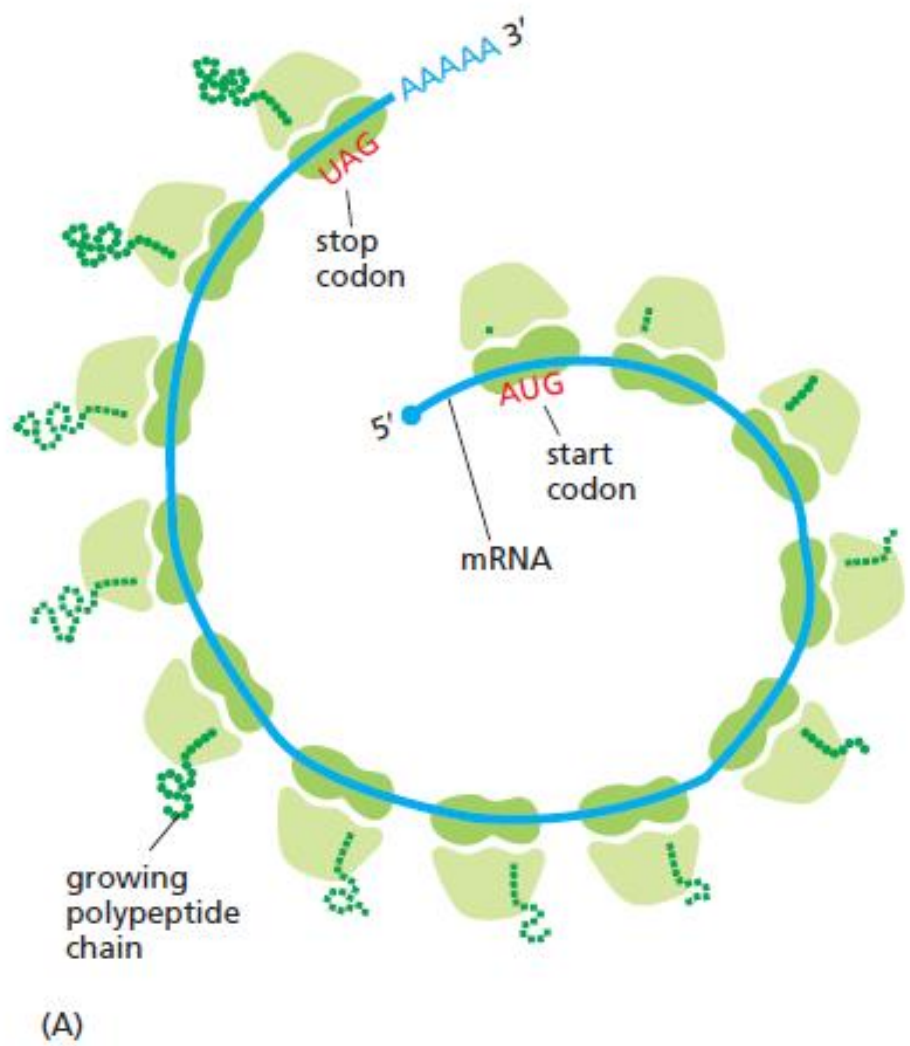
## Ribosomes



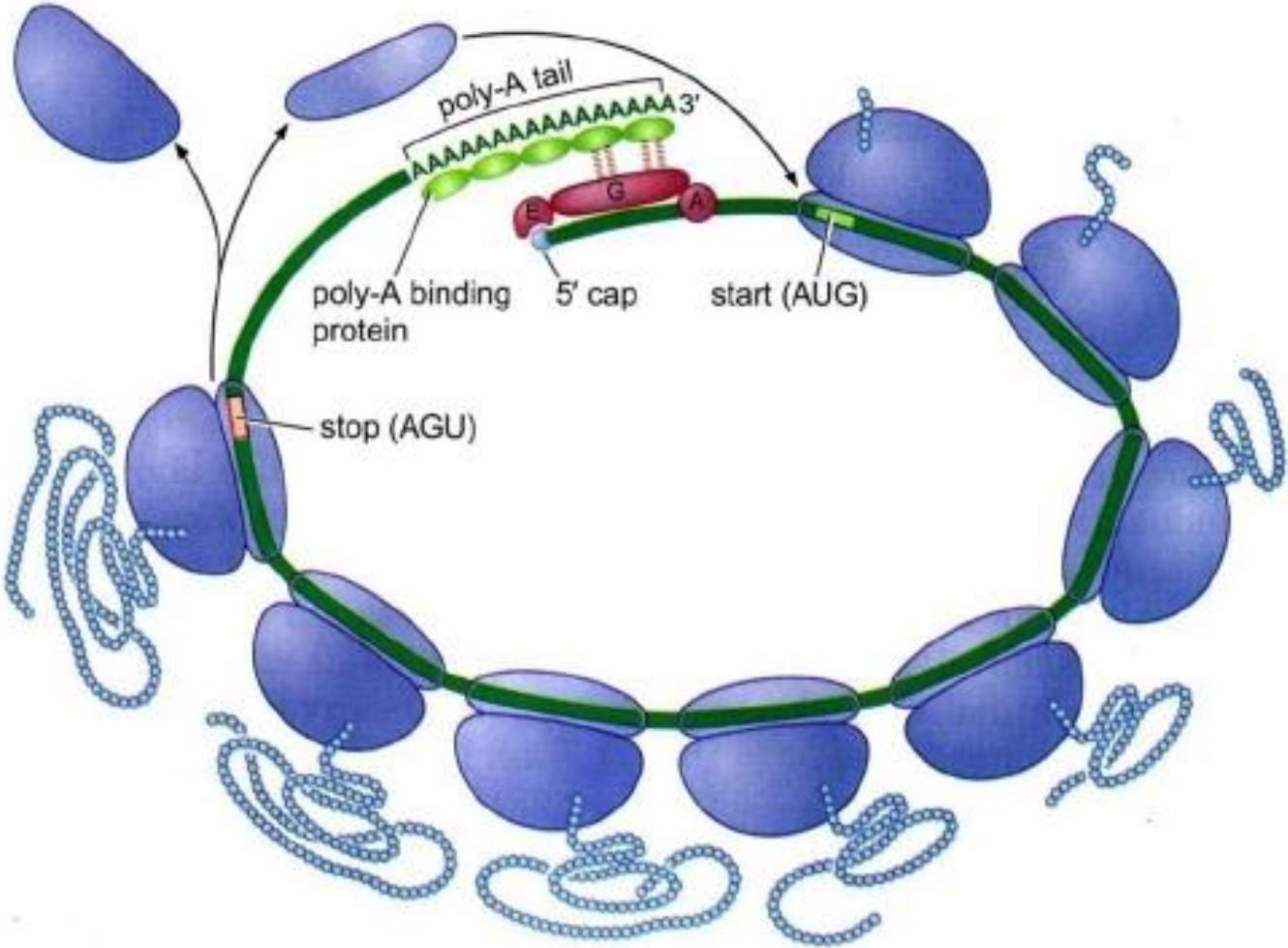
Protein synthesizers of the cell

# 5. Particularités de la traduction

## 5.1. Notion de « polyribosomes »



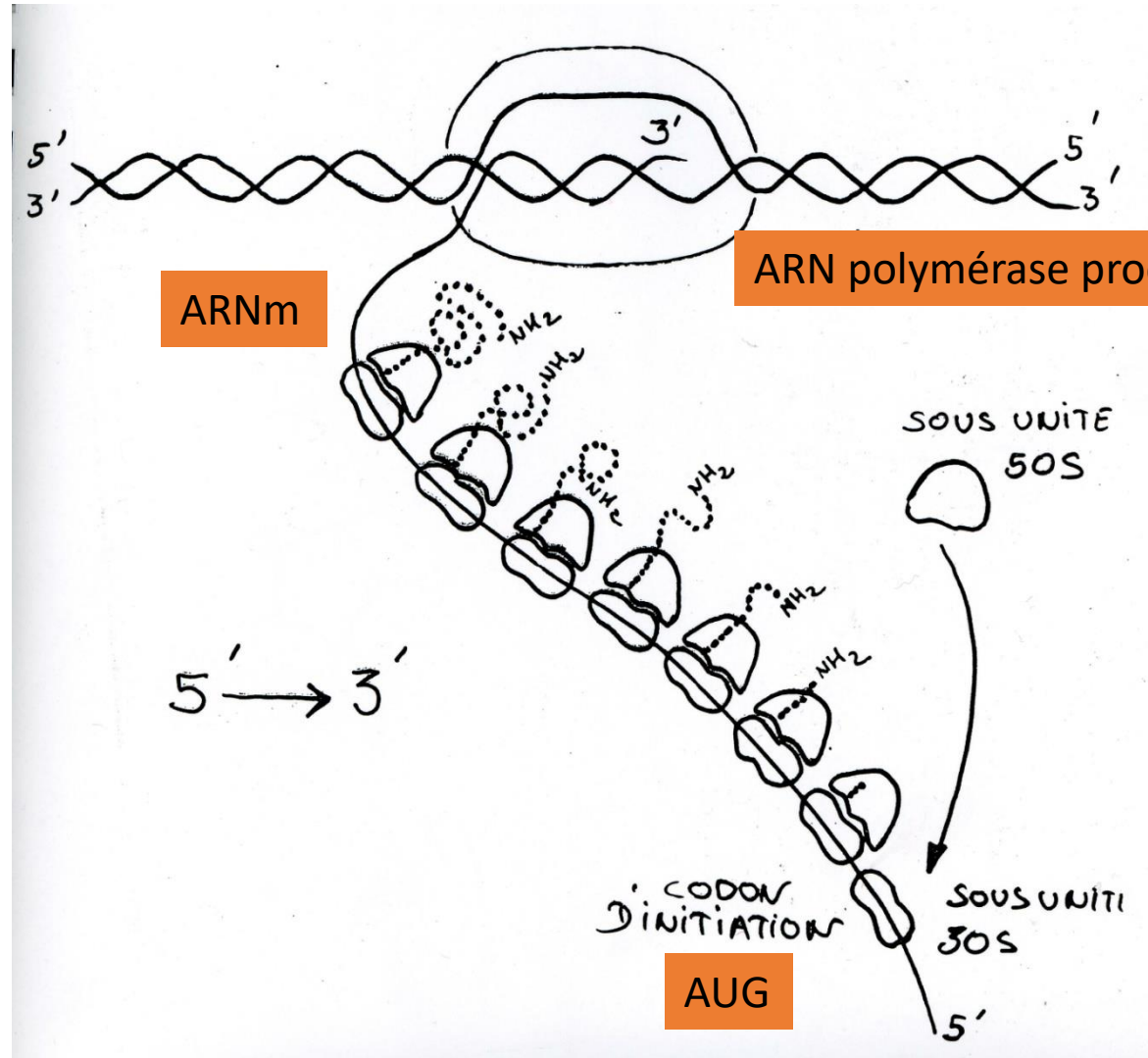
Formation d'une **structure pseudo-cyclique** par interaction entre les extrémités 5' et 3' de l'ARNm



# 5. Particularités de la traduction

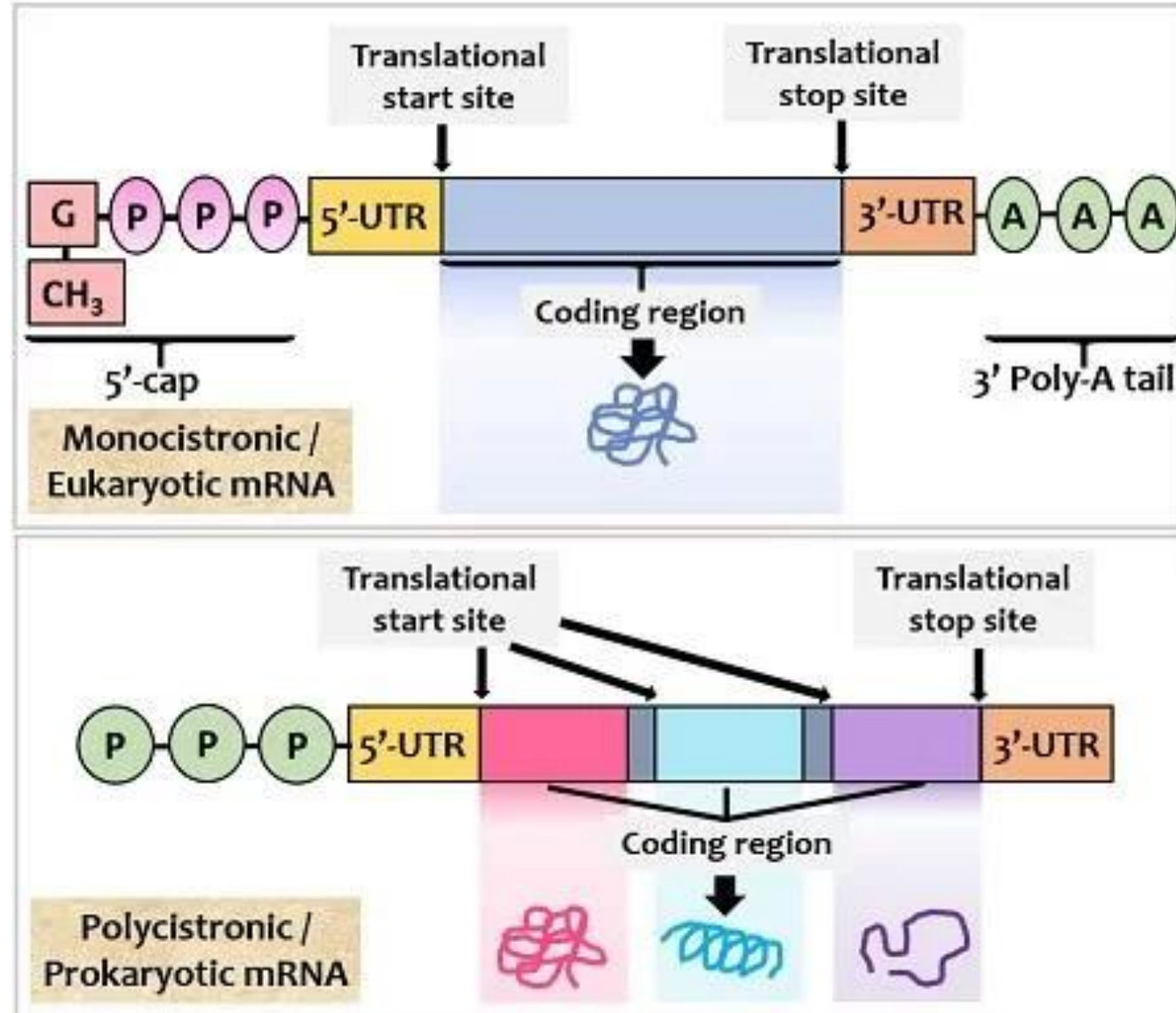
Chez les procaryotes

## 5.2. Couplage Transcription/Traduction



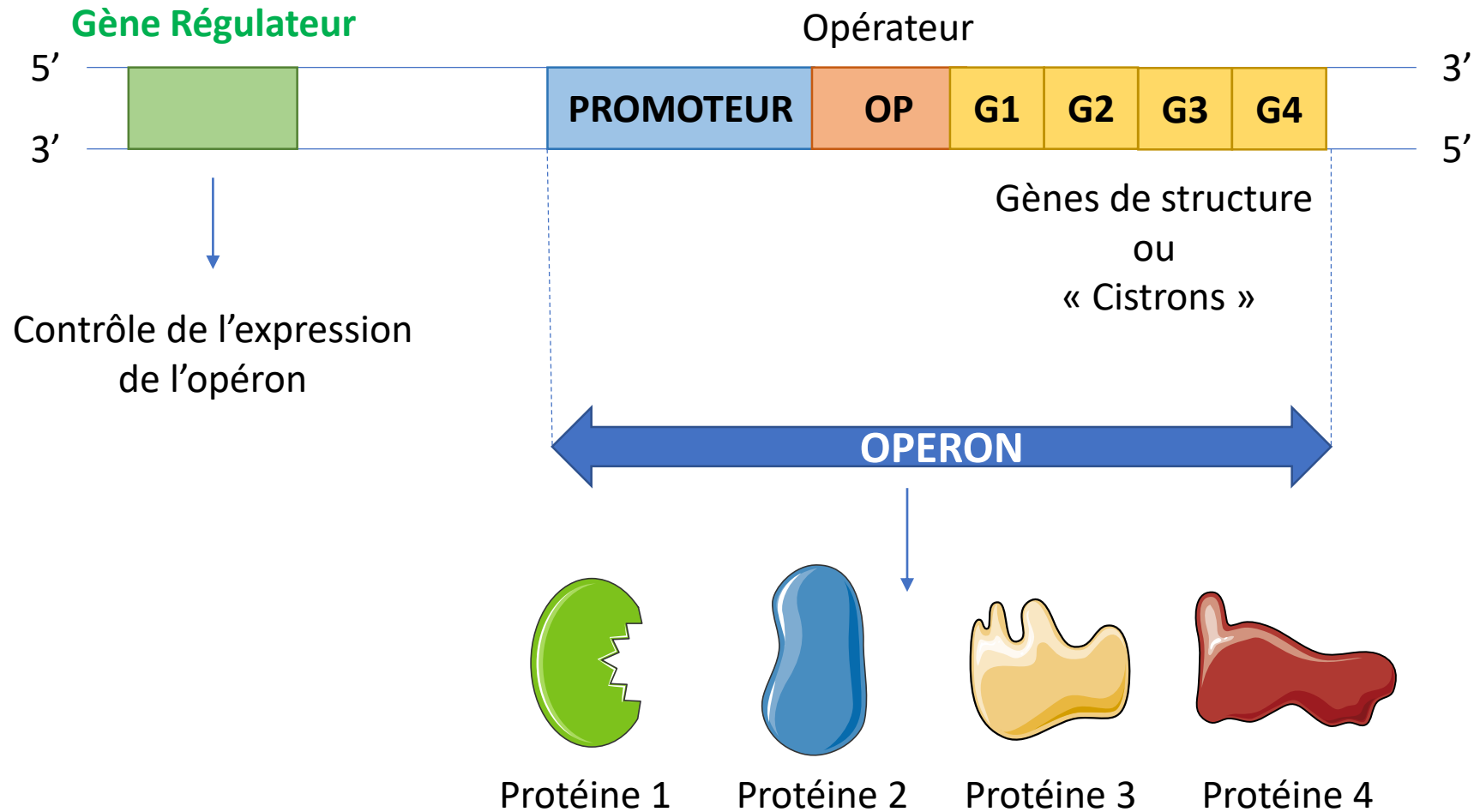
# 5. Particularités de la traduction

## 5.3. ARNm mono et polycistroniques



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

# Notion d'opéron bactérien

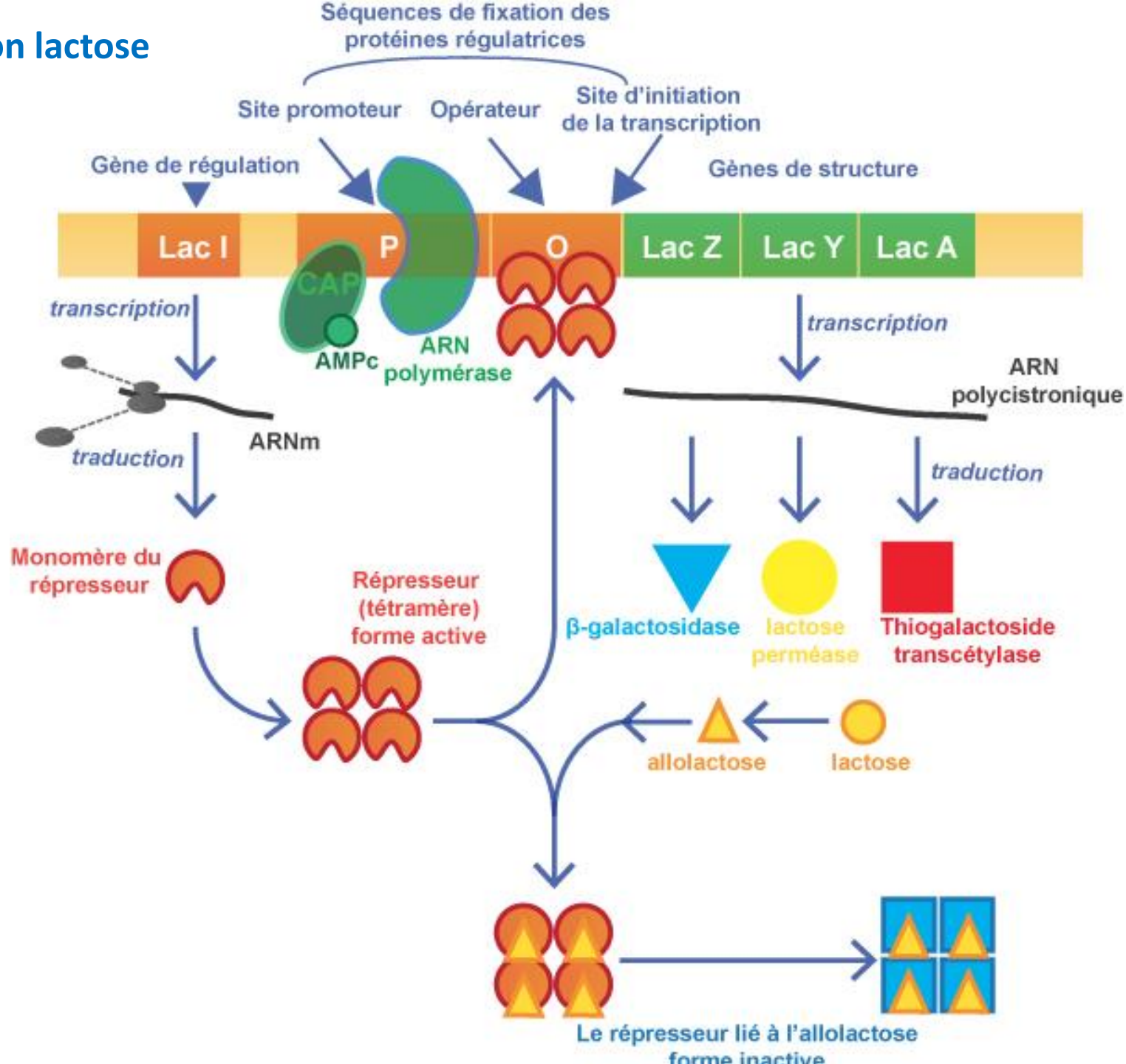


Un opéron :

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



# Exemple de l'opéron lactose



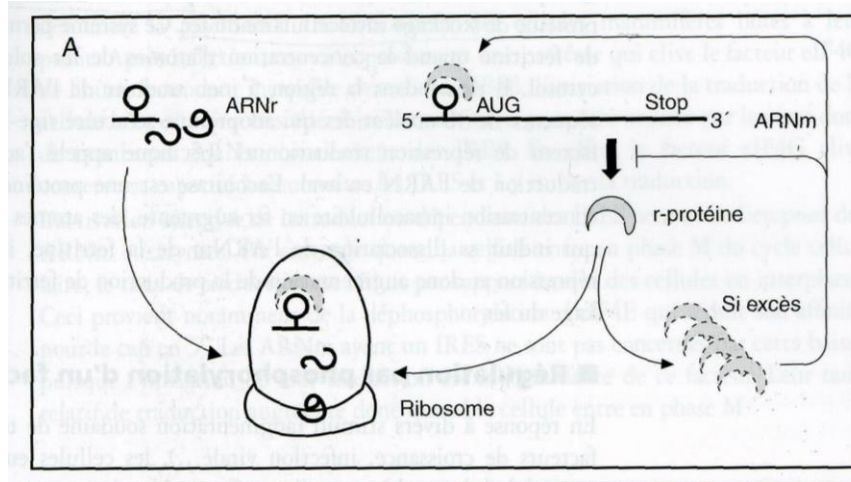


# 5. Particularités de la traduction

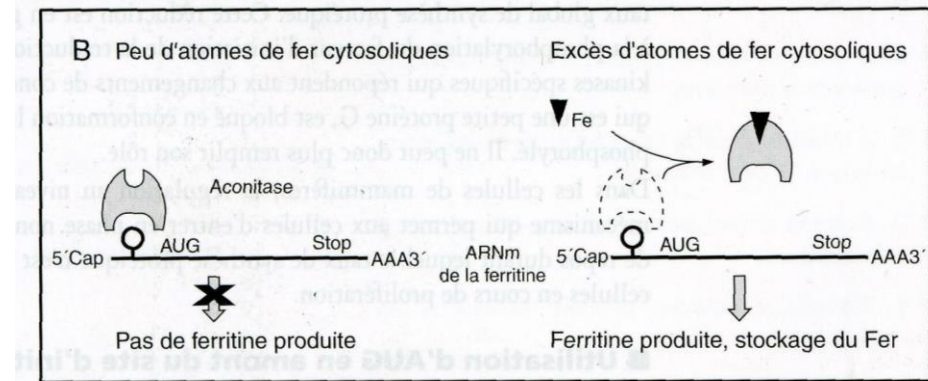
## 5.4. Régulation de la traduction

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

Protéines ribosomales chez *E. coli*

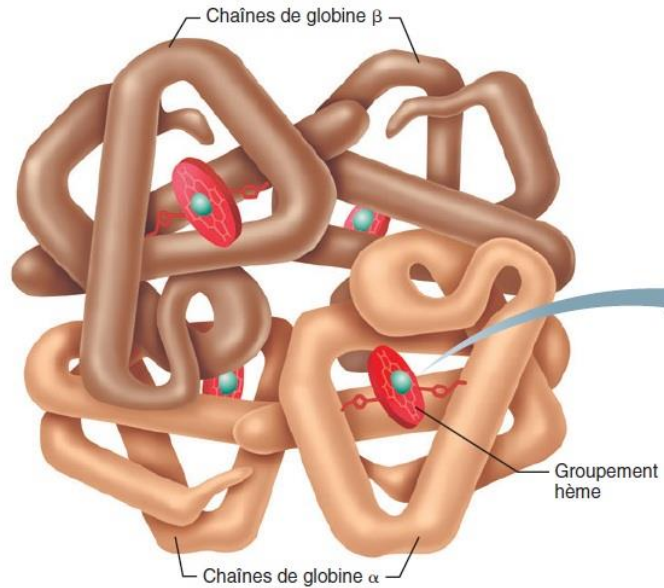


Ferritine chez les Eucaryotes



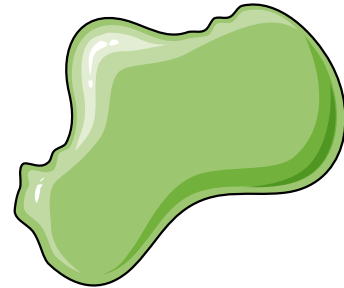
- **Régulation de la phosphorylation d'un facteur d'initiation de la traduction (EiF2)**

## Exemple de la régulation de la synthèse des gènes de globine



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

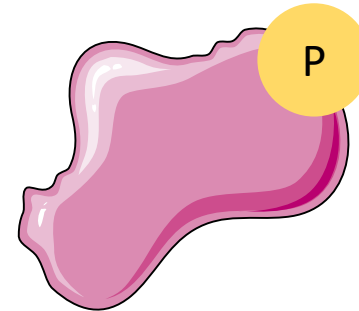
La synthèse a lieu chez les précurseurs des GR  
(erythroblastes)



Eif2 non phosphorylé = actif

Traduction = Globine synthétisée

**Kinase spécifique**



Eif2 phosphorylé = inactif

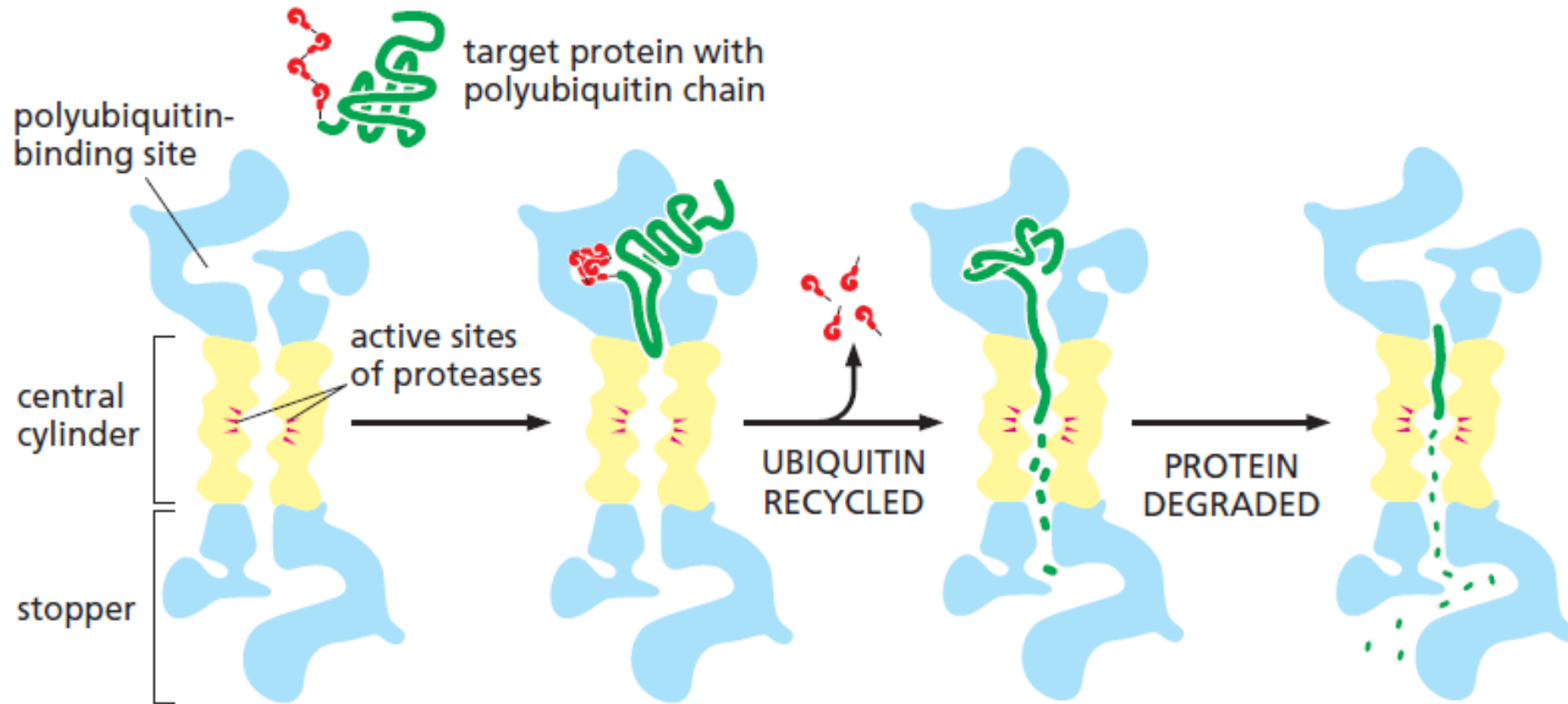
Pas de traduction = Globine non synthétisée

## 6. Molécules inhibitrices de la traduction

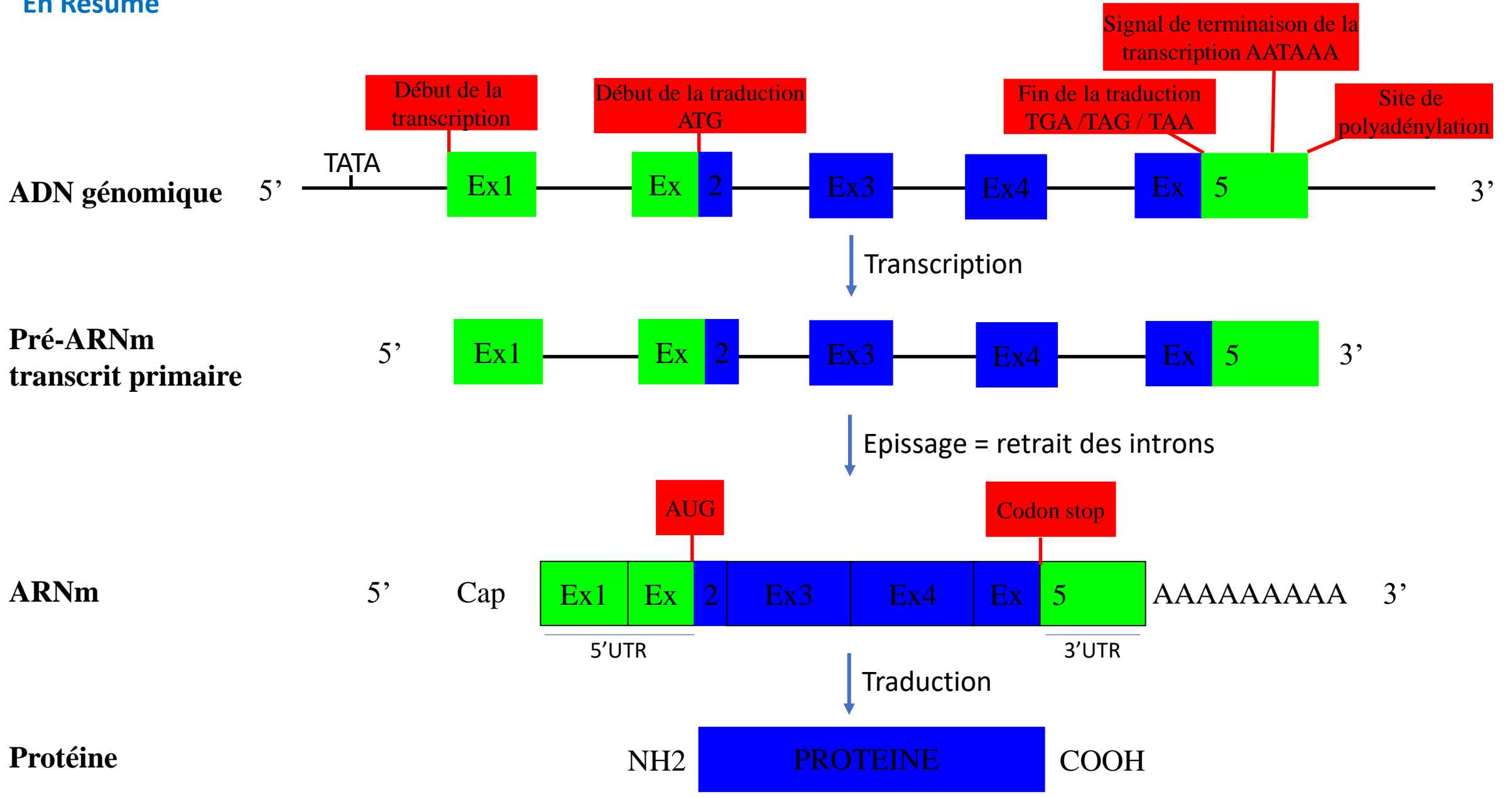
| <b>Molécules</b>          | <b>Cibles</b>                                 | <b>Mécanisme d'action</b>  |
|---------------------------|---|--|
| <b>Puromycine</b>         | Bactéries<br>Eucaryotes                       | Analogie de structure avec un aminoacyl ARNt<br>Liaison site A. Peptidyl puromycine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

# 7. Régulation post-traductionnelle

## La dégradation protéique par le protéasome



# En Résumé



**Ex** Séquences exoniques non traduites      **Ex** Séquences exoniques traduites      — Introns