Structure des acides nucléiques

Phosphates

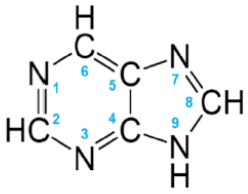
- Molécules **biologiques** contenant **l'information génétique** = **acides nucléiques**
- Composés de molécules **simples** comme **acide phosphorique**, **oses** à **5 C** et **bases azotées** (purine et pyrimidine)
- **Pi** = **ion stable** formé à partir de PO4H3
- **Esters de phosphates** se forment entre un **phosphate** et un **groupement hydroxyle libre**
- **Condensation** d'un **phosphate** et d'un **autre acide** donne un **anhydride**. ∃ aussi des anhydrides **mixtes** avec **acides carboxyliques** par ex
- **Pyrophosphate** = **ion** dérivé de **acide pyrophosphorique**, qui est lui-même un anhydride d'acide phosphorique

Ribose est un **pentose** de la série **D**. Dans ADN il est cyclisé en **ribofuranose** : **anomère β** spécifiquement

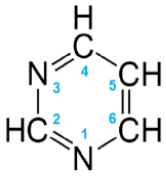
Le **désoxyribose** composant ADN est dérivé du **ribose** par une **réduction** de la fonction **alcool secondaire** du **C n°2**. => confère une **+ grande stabilité** à cet acide nucléique propre à sa fonction de conservation de l'info génétique.

Classes de bases azotées selon leur noyau aromatique :

- **Noyau pyrimidine** : noyau aromatique hexagonal de 4 C et 2 N, ces derniers sont en position méta
- **Noyau purine** : 2 noyaux hétérocycliques, un cycle hexagonal de 4 C et 2 N, et un cycle pentagonal de 3 C et 2 N. Par rapport aux C communs, les N occupent des positions symétriques (n°1 et 3 à gauche, n°7 et 9 à droite)

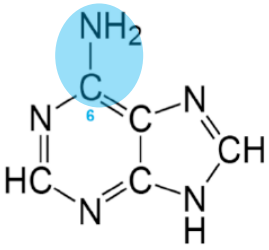


Purine

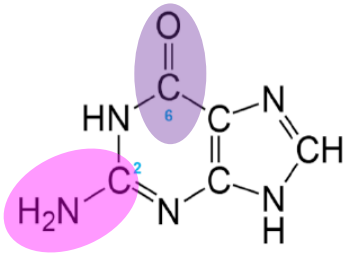


Pyrimidine

Bases puriques



Adénine



Guanine

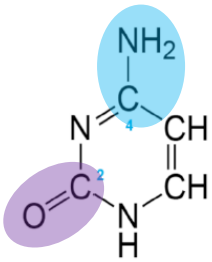
∃ 2 bases puriques :

- **Adénine** : 1 noyau purine dont C n°6 est substitué par fct **amine**. Ne contient pas d'O
- **Guanine** : 1 noyau purine dont C n°2 est substitué par une fct **amine** et le n°6 par **cétone**.

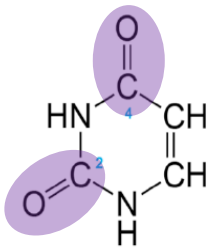
Bases pyrimidines

Elles sont au nombre de 3 :

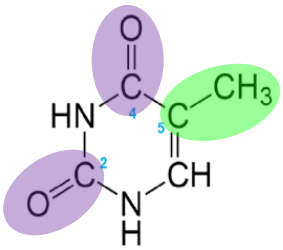
- **Cytosine** : 1 noyau pyrimidine dont le C n°4 est substitué par **amine** et le 2 par **cétone**
- **Uracile** : 1 noyau pyrimidine dont les C n°2 et 4 portent **cétone**
- **Thymine** : 1 noyau pyrimidine dont les C n°2 et 4 portent **cétone**, et le 5 substitué par **méthyle**



Cytosine



Uracile

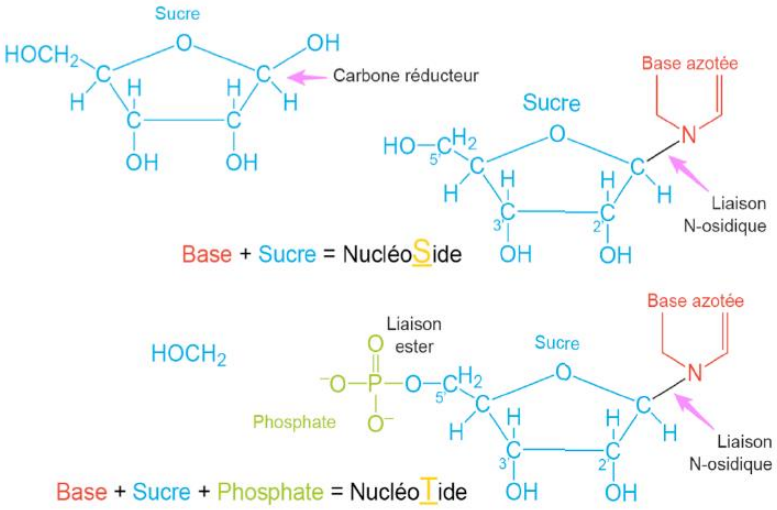


Thymine

Sucres se lient aux bases azotées par l° impliquant **1 N de la base** (n°**1** des pyrimidines et n°**9** des purines) et le C n°**1** de l'ose = **liaisons N-osidiques** en configuration **β**

Liaisons d'1 **base azotée** avec 1 des **sucres** = **nucléoside**, qui est donc constitué d'1 base et 1 sucre liés par l° N-osidique.

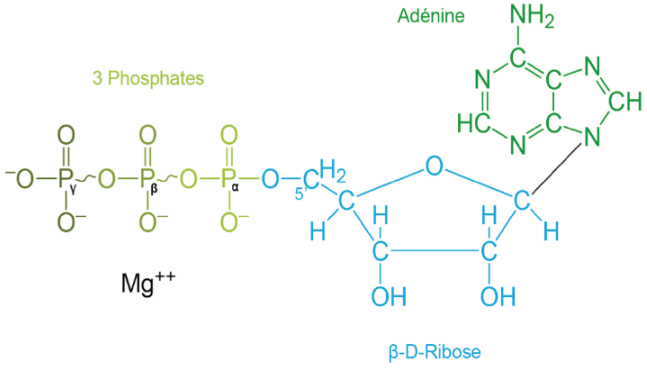
Atomes de la base numérotés par **chiffres** et les **C du sucre** sont numérotés : 1',2',3'…
L° d'un **nucléoside** avec un **phosphate** se fait par **estérification** de la fct alcool **primaire** du sucre et 1 des 3 fct **ester** avec un phosphate
Dans métabolisme, les nucléosides **triphosphates riches** en NRJ interviennent. Ce sont des nucléotides dont le phosphate est lui-même relié à **2 autres phosphates** par l° **anhydride d'acides**.



Bases	Nucléosides	Nucléosides 5'-mono, di, triphosphates			Unités nucléotidiques des acides nucléiques
A = Adénine	(désoxy-) adénosine	AMP dAMP	ADP dADP	ATP dATP	(d-) adénylate
G = Guanine	(désoxy-) guanosine	GMP dGMP	GDP dGDP	GTP dGTP	(d-) guanylate
C = Cytosine	(désoxy-) cytidine	CMP dCMP	CDP dCDP	CTP dCTP	(d-) cytidylate
U = Uracile	uridine	UMP	UDP	UTP	uridylate
T = Thymine	désoxy-thymidine	dTMP	dTDP	dTTP	d-thymidylate

Adénosine Tri Phosphate

Nucléotide composé = **1 base azotée** (adénine), liée par **l° N-osidique** au **β-D-ribose** et **3 Phosphates**.
Fct **acides** des acides phosphoriques distaux sont fortement **ionisés** au **pH** physiologique. L° **anhydrides** unissant les acides phosphoriques sont des **l° riches en NRJ** (ΔG **≥31** kJ/mol)
ATP est 1 **substrat** des **ARN polymérases**
Coenzyme ATP/ADP = coenzyme transporteur d'NRJ universel



Les enzymes utilisant un **nucléoside triphosphate** comme substrat ou comme coenzyme, nécessitent en même temps des **cations Magnésium** comme cofacteur.
Autres nucléosides triphosphates selon base et sucre…

Hybridation A-T : -21 kJ

Quand un acide nucléique est en **solution** les molécules forment des **liaisons hydrogènes** associant les **nucléotides 2 par 2**. Cette liaison est désignée sous le terme **d'hybridation**. L'hybridation thymine-adénine est **moins** stable que celle entre guanine et cytosine.

Hybridation G-C : -23 kJ

Plus stable que l'autre.

Les acides nucléiques

Acide ribonucléique

Pour former un **acide ribonucléique**, les nucléotides sont unis entre eux par l° **phosphodiester** entre **C3' et C5'**. => définition d'un **sens** à la molécule : **début=5'**(2 phosphates non-estérifiés) et **fin = 3'**(alcool non-estérifié) (fct alccol non-estérifiée)

Selon leurs **fonctions**, plusieurs acides ribonucléiques :

- **ARNr** = ribosomique, participe à la structure des ribosomes
- **ARNt** = de transfert, transporteur des aa pour la traduction
- **ARNm** = messager, produit de la transcription d'un gène qui porte l'information à traduire

Structure secondaire de l'ARN

ARN différent de ADN :

1) Plus **court** (70 à 10 000 nucléotides)
2) **Ribose** et pas désoxyribose
3) **Uracile** remplace thymine
4) ARN sont **simple brin** mais certaines régions sont appariées sur une courte distance (épingles à cheveux)

Acides ribonucléiques

- ARNr = Acides ribonucléiques ribosomiques (82 %)
  - ARN 28 S : 4718 nt
  - ARN 18 S : 1874 nt
  - ARN 5,8 S : 160 nt
  - ARN 5S : 120 nt
- tARNt = Acides ribonucléiques de transfert (16 %)
  - ARNt-Phe : 76 nt
  - au moins un par acide aminé ≥20
- ARNsn (< 1 %)
  - riches en Uracile
  - participent à l'excision-épissage des introns
- ARN 7 S (< 1 %)
  - dans la particule de reconnaissance du signal-peptide
- ARNm = Acides ribonucléiques messagers (2 %)
  - produits de la transcription
  - modèles pour diriger la traduction

Certains ARNr, synthétisés par **ARN poly I**, font partie de la structure des **ribonucléoprotéines** du ribosome. Certains sont des **coenzymes transporteurs** d'aa : **ARNt**. D'autres bcq plus rares, participent à la **structure** de **ribonucléoprotéines diverses**, responsables de **excision-épissage** ou **sélection** des **polyribosomes** liés pour **adressage** des protéines. **ARNm** sont les **produits** de la **transcription** des gènes.

Transcription réalisée par plusieurs enzymes :

- **ARN-poly I**, synthétise **ARN cytoplasmiques** : ARN ribosomiques
- **ARN-poly II**, synthétisant **ARNm**
- **ARN-poly III**, synthétisant **petits ARN**

Acide désoxyribonucléique

Formé de **2 chaînes** dont les nucléotides sont **hybridés** 2 à 2 sur toute la longueur. 2 chaînes sont **anti-parallèles**. Il faut qu'il y ait **complémentarité**. **Bases azotées** liées par **l° hydrogène** sont tournées vers **intérieur**, tandis que les **désoxyriboses et acides phosphoriques**, hydrophiles sont tournés vers **extérieur**. **Chaleur** peut dissocier 2 chaînes : **fusion** de ADN, qui est **réversible** et proche de **100°C** quand ADN contient **80%** de bases GC et **77°C** quand il y a **20%** de bases GC.

Constitué de 2 chaînes de nucléotides **monophosphates** liés par l° **hydrogènes** pour former un hybride de **double hélice**. **Brin sens** = lieu de info génétique pour coder une protéine.

Gène

= **Séquence de nucléotides** de ADN contenant **l'info nécessaire** pour la **synthèse** d'un acide ribonucléique ou d'une protéine.

Dans la séquence du gène on distingue des **séquences en amont** 'éléments régulateurs, promoteur), un site **d'initiation** de la transcription, une suite variable **d'exons** et **d'introns**, **séquence de fin de transcription** à la fin du dernier exon.

Expression d'un gène

=une suite de **synthèses chimiques** aboutissant à la **production** d'un **acide ribonucléique** ou d'une protéine

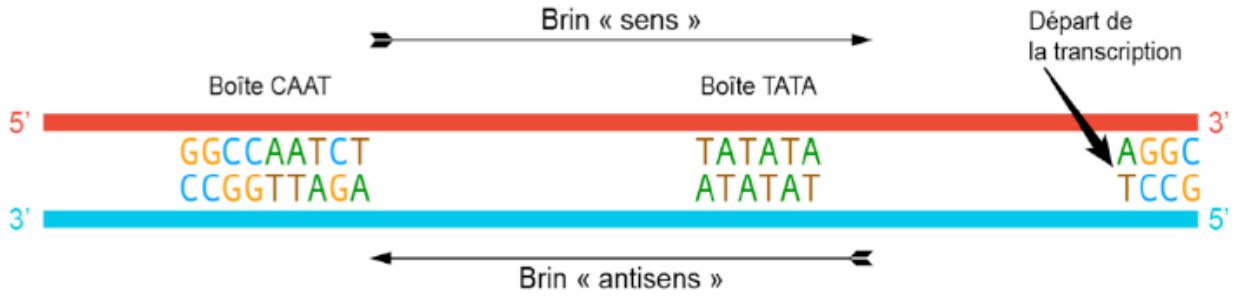
1) **Transcription** : synthèse d'un acide **ribonucléique** dont séquence est complémentaire d'1 des 2 brins. Elle se construit de **5' vers 3'** en **complémentarité** de celle qui est « lue » sur le brin **antisens**.
2) Réactions de **maturation** : transcrit primaire (ARN) devient **ARNm** et sort du **noyau** vers le **cytoplasme**. Puis ARNm est lu par groupe de 3 nucléotides grâce ARN complémentaire portant **aa correspondant**.
   Lecture de ARNm se fait de **5' vers 3'** et la **synthèse de la protéine** se fait en même temps de **NH2 à COOH**.
3) Après **autres réactions de maturation**, protéine peut remplir sa **fonction** dans cellule.

Transcription

= Lecture d'un gène par une **RNA-polymérase** qui synthétise un **acide ribonucléique** dont la structure primaire **reproduit celle du brin « sens »** de ce gène
On distingue :

- **Boîte TATA** : vers **-20-30** nucléotides, séquence **TATATA**, spécifiquement reconnue par la protéine **TFIID** (cofacteur de **l'ARN-poly II**)
- **Boîte CAAT** : vers **-80**, séquence **GGCCCATCCAT**, sur laquelle se fixent d'autres protéines de la transcription (**CTF**)
- Nombreuses autres séquences où se fixent des protéines **régulatrices** de la transcription : exemple séquence **TRE** (TGACTCA) où vont se fixer des protéines de la famille **AP-1** pour **activer** la transcription

Brin sens et antisens

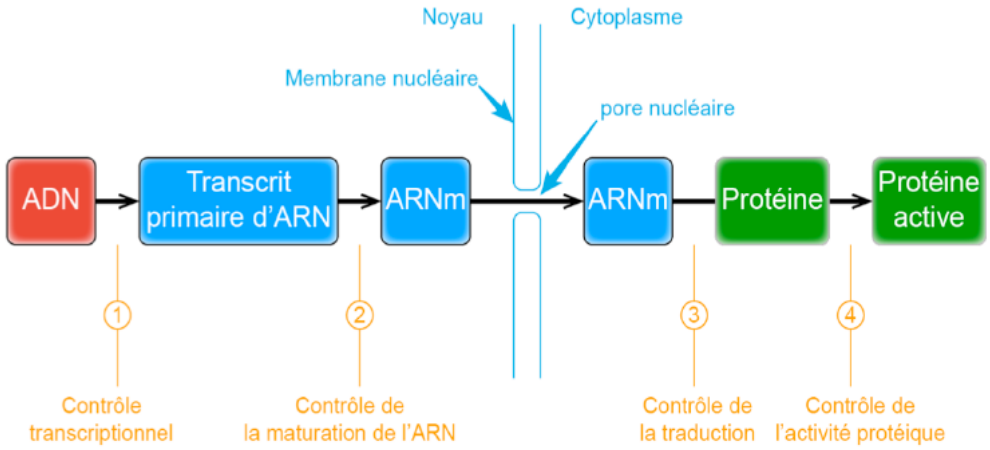


Transcription doit faire la **copie** de la **séquence d'un brin d'ADN**, qualifié de « brin **sens** ». La transcription se fait en synthétisant un ARN **complémentaire** de la séquence du brin antisens, donc **identique à celle du brin sens**.
Lors de la formation du complexe d'initiation de **TFIID** sur la boîte **TATA** se fait en premier et sur les **2 brins** de façon **symétrique**. Lors de la fixation des autres protéines du complexe (**NF-1** ou **NF-Y** sur la boîte **CAAT**) il y a un brin sur lequel la boîte **TATA** est en **aval** (côté **3'**) de la boîte CAAT, c'est le brin **sens** qui contient le message et un brin où la boîte **CAAT est en aval** (côté 3') de la boîte TATA, c'est le brin **antisens** qui servira de **modèle** pour la transcription.

Régulation de l'expression

Elle a lieu à 4 niveaux :

1) Lors de la **transcription** = point de contrôle **principal** : **ARN polymérase** est **l'enzyme-clé** de l'expression d'un gène
2) Lors de la **maturation** du transcrit
3) Lors de la **traduction**
4) Lors de **l'activation** de la protéine mature



Les séquences de nucléotides du **promoteur** (facteurs **cis-régulateurs**) sont reconnues par une classe de protéines spécifiques (**facteurs trans-régulateurs**) dont la structure permet **1 l° avec ADN**.

Facteurs **trans-régulateurs** ont des **effets** sur la **vitesse** de la transcription : **activateurs** (séquences **enhancer**) ou **inhibiteurs** (séquences **silencer**). Certains éléments répondent à des facteurs dont la présence dépend de **signaux** qui parviennent à la cellule, principalement les **hormones** comme l'insuline ou les seconds messages comme AMP cyclique. Dans le **promoteur** des gènes il y a souvent **20** ou **30 sites de fixation** pour des facteurs **trans-régulateurs** dont bcq ont un effet **inducteur** ou **répresseur**.

DNA binding proteins

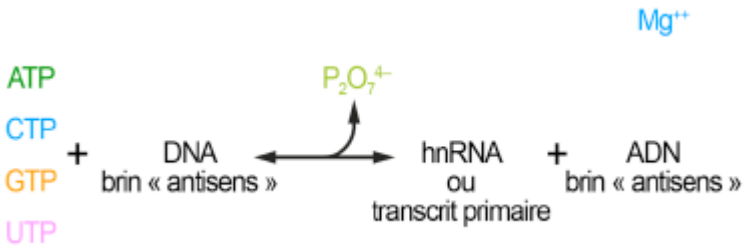
Protéines reconnaissant et se liant à ADN sont des **enzymes**, **protéines** de structure, des **facteurs** de **transcription** et éléments **trans-régulateurs**.



- **Domaine hélice-coude-hélice** permet lien spécifique des **hélices αλπηα** avec nucléotides dans grand sillon sur une longueur de **10 pdb**.
- **Doigts de zinc** sont des domaines formés d'1 **ion Zn++ tétracoordonné** avec **2 histidines et 2 cystéines** de la protéine. Chaque doigt de zinc se lie à **5 nucléotides** dans le grand sillon de ADN. Souvent plusieurs doigts de zinc **à la suite** dans la même protéine.
- Certaines protéines ont 1 **domaine riche en aa basiques** (K,R) qui se lie aux **phosphates** des nucléotides. Ces protéines se lient à des séquences **répétées inverses sur ADN**, lorsqu'elles sont associées en **dimères par l° hydrophobe de 2 domaines riches en leucine**.

Protéines régulatrices ont la capacité de se lierr de façon spécifique à de courtes séquences d'ADN.

ARN polymérase II



= enzyme de la **transcription** des gènes exprimés sous forme de protéines.
Elle est **inhibée** spécifiquement par un poison extrait de **l'Amanite phalloïde**, **l'α-amanitine**.
Présente dans **tous** les **noyaux** cellulaires
Masse moléculaire = **500 000 Da** pour 10 sous unités

La transcription qu'elle catalyse nécessite des **ribonucléosides triphosphates** comme substrats (ATP, CTP, GTP, UTP), plusieurs **cofacteurs protéiniques** (transcription factors TFIIA à TFIIJ). NRJ de la réaction est fournie par **hydrolyse des l° riches** en NRJ des **nucléosides triphosphates** (**42** kJ/mol)
Transcrit primaire synthétisé par ARN poly II, s'appelle aussi **hnARN**.

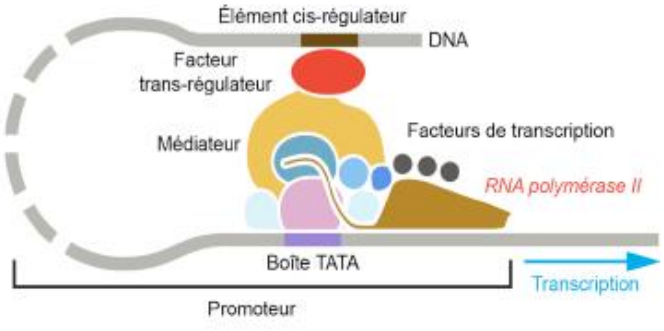
Initiation de la transcription :

1) **Association de TBP** (**sous-unité** reconnaissant ADN du facteur TFIID) avec **boîte TATA** du promoteur, suite à la fixation de **TFIID** sur TATA (qui est **symétrique**) => constitution du **complexe d'initiation de la transcription** ce qui **déforme** la double hélice. Cet ensemble sert de point **d'ancrage** pour les autres facteurs.
2) **TFIIB et petite sous-unité de TFIIF** se fixent et **déterminent** le brin transcrit et le **sens** de la transcription
3) S'ajoutent la **grande sous-unité de TFIIF, TFIIE et TFIIH**.
4) La transcription **commence** quand les **ribonucléotides** substrats sont **présents**.

Le **complexe d'initiation** de la transcription recouvre une séquence d'environ **100 nucléotides**. La **transcription** commence à **22 nucléotides** de **TATA** et se poursuit en remontant le **brin antisens** en **direction de son extrémité 5'**.

Régulation de l'ARN polymérase

Activateurs ou inhibiteurs de transcription interviennent dans la régulation de **ARN poly II**. Ces facteurs **trans-régulateurs** se lient à ADN dans la région en **amont** de la partie transcrite. Ils se fixent sur les **cis-régulateurs**. Le couple formé entre en **contact** avec ARN polymérase par **intermédiaire** d'un ensemble de protéines appelé **médiateur**. La l° du régulateur et du médiateur nécessite un **repliement** de **ADN** du **promoteur**.



Elongation de la transcription

1) Transcription commence au **point d'initiation** (environ **25** nucléotides après TATA) par **hybridation** et **condensation** des premiers ribonucléotides du transcrit primaire.
2) Double hélice est **ouverte** en une boucle où se place **ARN poly II**. Transcrit primaire reste **hybridé** sur qq nucléotides avec brin antisens puis s'en détache.
3) Extrémité **5'** du transcrit primaire libérée se **condense** en diverses structures secondaires.
4) Substrats de ARN poly sont les **4 ribnucléosides triphosphates**
5) Polymérase lit brin **antisens de 3' en 5'**, et poursuit synthèse du transcrit jusqu'à la rencontre des **signaux de terminaison**.
6) Quand **ARN poly II** reonnait sur brin **antisens** : **3'-TTATTT-5'** suivie souvent de **3'-ATACAAAC-5'**.

La **l° riche entre 1er phosphate** estérifiant **C5'** du ribose et les **2 autres phosphates** est **hydrolysée**, libérant un **pyrophosphate** qui sera ensuite **hydrolysé** par une **pyrophosphatase**. Le phosphate **restant** est lié par **l° ester** au **C3'** libre du dernier nucléotide du transcrit synthétisé.
Au cours de **l'élongation**, **ARN poly II** est accompagné d'une série de **facteurs d'élongation modifiant** la **chromatine** pour permettre **avancée** de enzyme, empêchant formation **d'obstacles** ou bien facilitant **polycondensation**.

Gène

Molécule d'ADN de chaque chromosome sont très **longues**, jusqu'à plusieurs **centaines de millions** de paires de nucléotides avec plusieurs **milliers** de **gènes** mais ils représentent seulement **10%** de ADN génomique total.
Un gène contient :

- → **Exons** : régions traduites
- → **Introns** : régions non traduites, séparant les exons

Le **promoteur** ne contient **pas d'introns**. Après excision et épissage des introns, le messager ne contient plus que les exons réunis en une seule séquence codante.

Exon

Se sont des fragments de **séquence primaire** d'un gène qui seront **recopiés** dans structure primaire de ARNm après épissage.
Leur taille est **variable**
Ils codent le plus souvent pour un **domaine fonctionnel** de la protéine ou **une partie** d'un domaine
Au cours de l'évolution il peut y avoir **délétion**, **substitution** ou **insertion** ce qui modifie, apporte ou retire à la protéine un domaine fonctionnel entier.

Modification du transcrit

- **Coiffe** : une enzyme ajouté un nucléotide à **guanine** sur **phosphate du C5'** du 1er nucléotide et transfert des radicaux **méthyle** sur les premiers nucléotides.
- **Queue poly-A** : une enzyme **coupe** le transcrit environ **10 à 20 nucléotides** au-delà de la **séquence AAUAAA** et synthétise sur le **C3' libre** du dernier nucléotide du transcrit restant une longue chaîne de **500 à 2000 adénylates**
- **Excision et épissage**

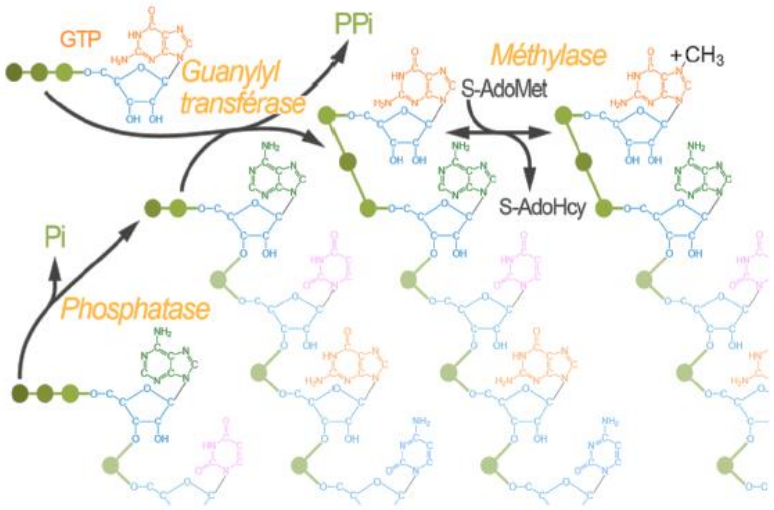
Enzyme coiffante

Extrémité **COOH terminale** est **phosphorylée**
Pour ajouter coiffe, un **complexe multienzymatique** exerce **3** activités :

1) **Hydrolyse** du phosphate du nucléotide **5'** terminal du transcrit primaire
2) Transfert sur le phosphate restant d'un **guanylate** à partir d'un **GTP**
3) **Méthylation** de ce dernier sur **azote n°7** (en présence du cofacteur **S-adénosylméthionine**, transformé en **S-adénosylhomocystéine**)

Les 2 premières activités sont **catalysées** par une protéine de **68 kDa** et la **méthylation** par une autre **sous-unité de 57 kDa**.

- Coiffe :
  Me-G-ppp-5'
- Queue poly-A :
  3'-AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
- Excision – Épissage :
  exon-intron-exon-intron-exon
  ↓
  exon-exon-exon

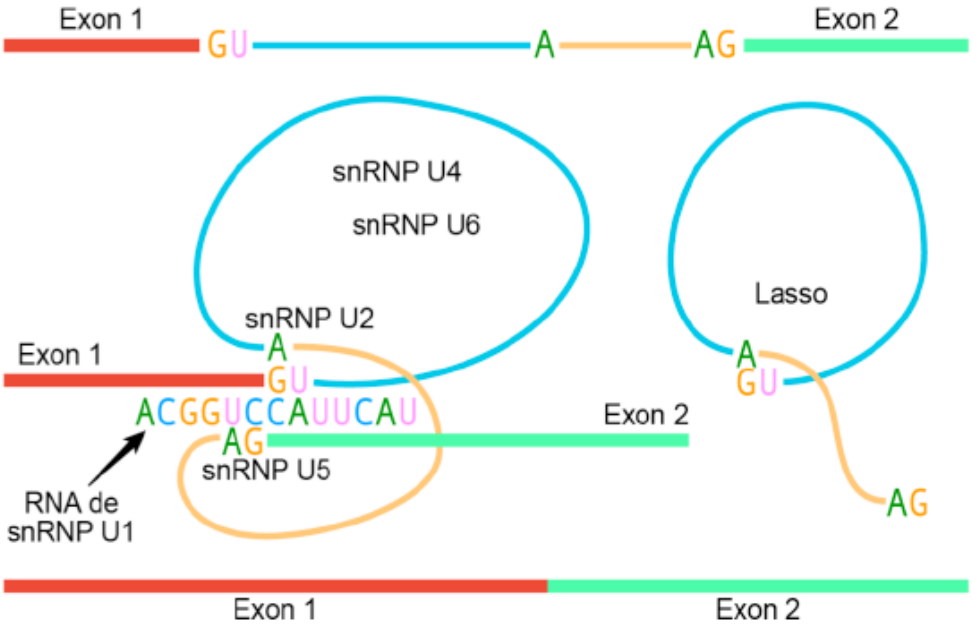


Coiffe d'un messager

ARNm sont détruits par des **ribonucléases** dans le **cytoplasme**. Leur hydrolyse libère des **nucléotides** qui seront **réemployés**.
Pour protéger ARNm de ce **catabolisme**, une structure particulière **dissimule extrémté 5'** de ces ARN => **coiffe du messager**
Au minimum, il y a fixation d'un **GMP** sur le **2ème phosphate** du nucléoside triphosphate se trouvant à l'extrémité 5' du transcrit. Puis ce GMP est **méthylé** sur son **N n°7**.
Si le nucléotide initial comprend une **adénine** celle-ci peut-ê **méthylée** sur fct **amine**. **Riboses** des nucléotides initiaux sont **parfois méthylés sur O** de fct alccol en **2'**.
Chez mammifères, les coiffes sont plutôt **type 1** ou **2**. Elles sont nécessaires au **transport** vers cytoplasme et jouent un **rôle important** dans **initiation** de traduction.
Lors de la rencontre des **signaux de fin de transcription**, transcrit primaire libéré, alors une **endonucléase** coupe la fin du **transcrit ~15 nucléotides** après signal **AAUAAA** (boîte **polyadénylation**). Sur l'extrémité **3'OH**, une **polyA polymérase condense** bcq de nucléotides à **adénine** => « **queue polyA** » de plus de **1000** nucléotides.
Indispensable à la **maturation**, **exportation** et **activité** de ARNm, elle est **lentement digérée** par **exonucléases** quand le messager sera **actif**. Lorsqu'il sera réduit à qq centaines de nucléotides le messager sera **détruit totalement**.

Excision et épissage

Action **d'enzymes** et de **ribozymes** catalysant la **coupure** de ARN (endoribonucléase) et **fermeture** de la **brèche** (ARN ligase).
C'est l'étape **la plus importante** de la **maturation** du transcrit dans le noyau.
Facteurs spécifiques : **ribonucléoprotéines** contenant des petits ARN (**snRNP**), **ribozymes** (**ARN** avec pptés **catalytiques**), enzymes spécifiques (**maturases**)…



Mise en contact de **3 séquences de intron** : début (site **donneur**), fin (**accepteur**) et un nucléotide à **adénine** ~**40 nucléotides** avant site **receveur**.
Donneur commence généralement par **nucléotide à guanine** dont le phosphate est détaché de exon précédent pour ê transféré sur **C2'** de l'**A** du branchement. Le dernier nucléotide de **accepteur une guanine** est détaché de exon suivant dont le **1er nucléotide** est lié par son **P5'** au **C3'** du **dernier nucléotide** de exon précédent. **Intron** libéré sous forme de **lasso** est détruit par **nucléases**.

Epissages alternatifs

L'épissage se fait parfois de manière **différente** pour un **même** gène.
Pour transcrire les **ARN des ribosomes**, **ARN poly I** synthétise un **transcrit primaire** de **13 000nt** et **ARN poly III** synthétise petit **ARNr 5S** de 120nt.

Maturation du transcrit primaire donne **ARNr 28S, 18S** et **5.8S**.
28S+5.8S+5S s'associent avec 49 protéines => **grande sous-particule**
18S => **petite sous-particule**
Ribosomes du cyto sont des **complexes multienzymatiques** associant **82 chaînes d'aa** et **4 ARN**
Ces molécules s'associent entre elles pour former : **sous-unité 60S** et **sous-unité 40S**.

Traduction

= lecture d'un **ARNm** par des **ribosomes** qui synthétisent des **protéines** dont la strcuture primaire est déterminée par ARNm
Elle a lieu dans le **cytoplasme** des cellules :

- Soit pour **libérer** des protéines **cytoplasmiques**
- Soit pour **conduire** ces protéines dans les **membranes** ou les **organites** de la cellule
- Soit pour **excréter** ces protéines à travers les membranes vers **extérieur** de la cellule

Expression d'un gène

Lecture de ARNm se fait par **codons** de **3 lettres**. La **protéine** est synthétisée dans le sens **NH2 vers COOH**.

Codon

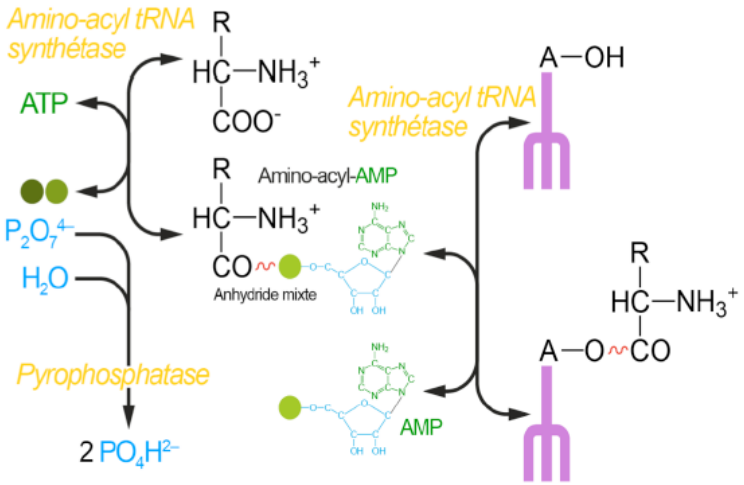
= ensemble de **3 nt** de la séquence d'un acide nucléique portant **l'information génétique** permettant l'incorporation d'un **aa** dans séquence primaire d'une protéine
Position du codon = cadre de lecture
Code génétique est le **même** pour tous les êtres vivants. Il comporte **61 codons** pour **20 aa**. Le code est dit **dégénéré**.

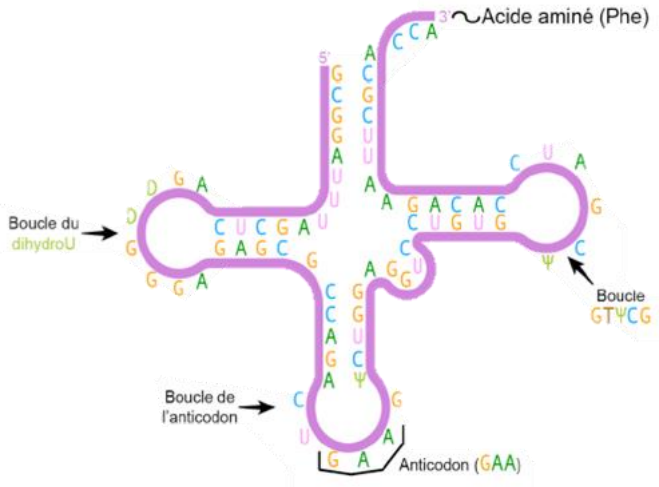
Polyribosome

Plusieurs ribosomes effectuent la traduction, le tout constitue un **polyribosome**.
Initiation est un phénomène **permanent** à **extr 5'** et on a un **ribosome tous les 100nt**. Le 1er aa incorporé constitue **extr NH2** de la protéine. A **extr 3'** du codon de terminaison, les sous-particules du ribosome se **séparent** et libèrent protéine. Dernier aa incorporé constitue **extr COOH** de la protéine.
Une **activation brutale** de la terminaison **dissocie tous les ribosomes**. Nbrx **antibiotiques** interfèrent (*streptomycine, cycloheximide, puromycine*)

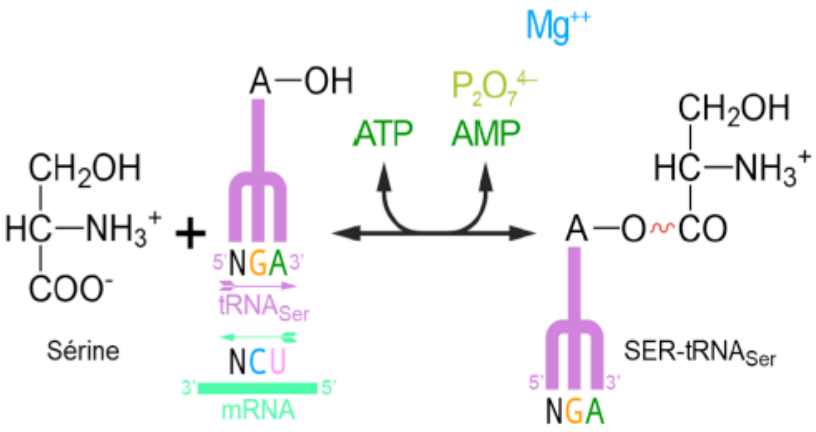
ARN de transfert

Il constitue le **lien chimique** entre structure du codon et aa.
Les aa du cytoplasme doivent être **activés** par **catalysation** par les **aminoacyl ARNt synthétases** (au moins une pour chaque aa). Ces enzymes ont une **double spécificité** : reconnaissent spécifiquement **aa** et **ARNt non chargé** correspondant. Aminoacyl-ARNt synthétase



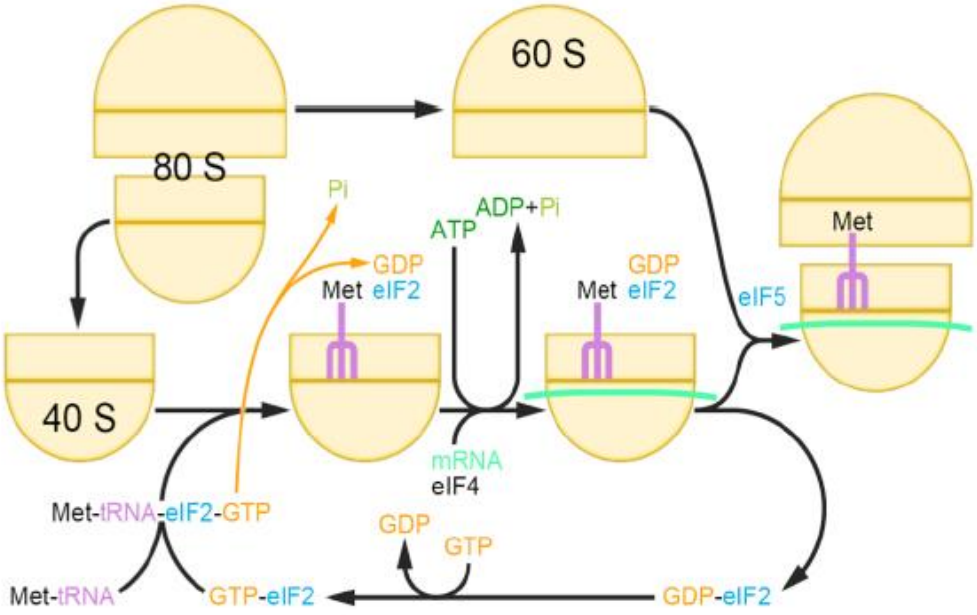


active aa en **liant sa fonction acide** avec fct **acide du phosphate α** d'un ATP, qui est **hydrolysé** en perdant un **pyrophosphate**, qui est aussitôt détruit par une **pyrophosphatase**. L'aa est ensuite transféré avec sa **l° riche en NRJ** sur 1 des fct **alcool secondaires** du ribose de **AMP3'-terminal de ARNt**. ARNt chargé se lie ensuite au **ribosome** pour la synthèse de la protéine.



Sérine ARNt synthétase

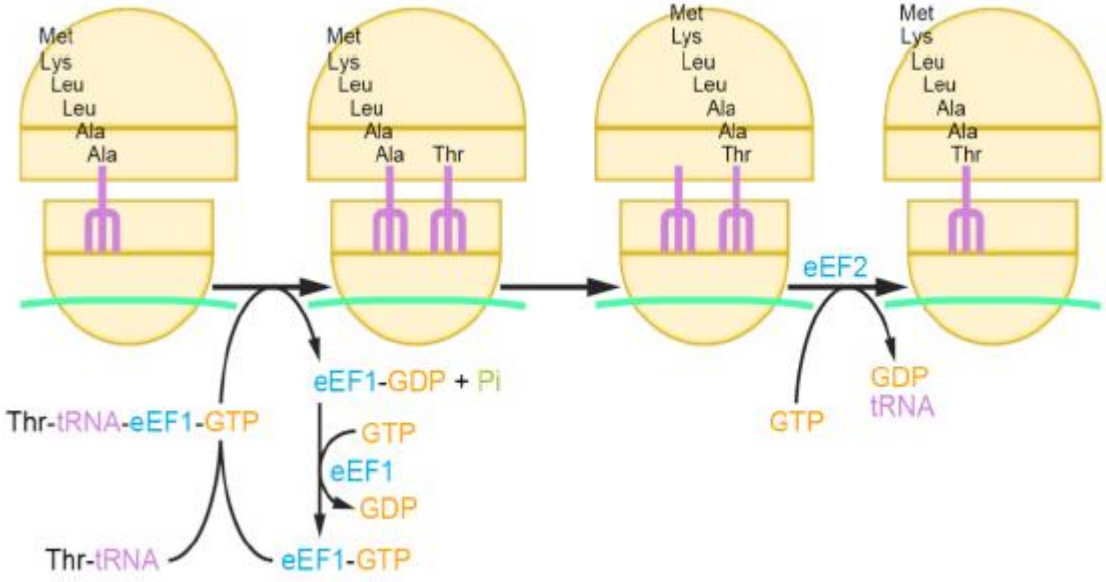
Coenzyme **ATP** est **hydrolysé** en **AMP** et en **pyrophosphate**. **L° ester** constituée entre aa et ARNt est **hydrolysée** au cours de étape **d'élongation** de la traduction.
Exactitude de la traduction repose entièrement sur la **double spécificité**.
L'initiation de la traduction est **l'étape limitante** de la traduction.
Au repos le facteur **eIF2** porte un **GDP** qui a hydrolysé. Lorsqu'un nouveau

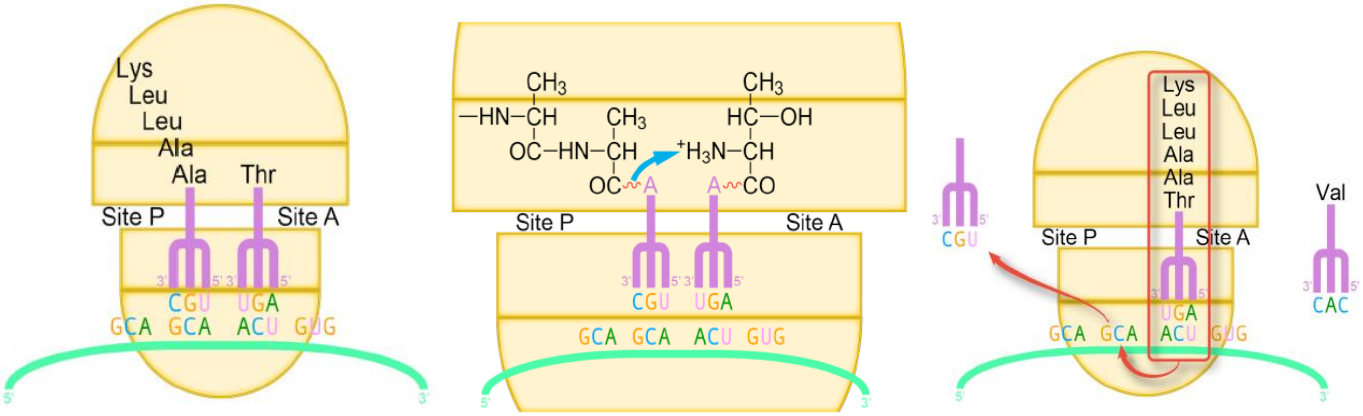


GTP est substitué à ce GDP, le facteur eIF2 est **activé** et peut alors **lier ARNt chargé** d'une méthionine (codon AUG). NRJ de la formation du complexe petite sous-unité/ARNt est forunie par **hydrolyse de l° du GTP** porté eIF2. **Séquence 5'** non traduite de ARNm est **reconnue** par **eIF4**. Grâce **hydrolyse d'1 ATP**, **messager** est **transféré** à petite sous-unité en regard du **site P**, de façon à **hybrider** les **nt du codon d'initiation** avec ceux de **anticodon** de ARNt. En présence de **eIF5**, le complexe se lie à la **grande sous-unité** pour former un **ribosome fonctionnel**. Les cofacteurs d'initiation sont libérés et la **traduction commence**. Cofacteur eIF2 porte toujours sont GDP et se libère pour commencer un **nouveau** cycle.

Cadre de lecture

Positionnement du messager par rapport à ARNt de méthionine **détermine cadre de lecture**. ARNt de méthionine occupe **1 des 2 sites de fixation** des ARNt sur le ribosome : **site P**. Codon **AUG** du messager en s'hybridant sur le site P avec **anticodon CAU**, place le messager de telle sorte que **codon suivant apparaisse sur le site A**.
Les ribosomes initiés ont leur site **A vacant**. **Cf schéma**



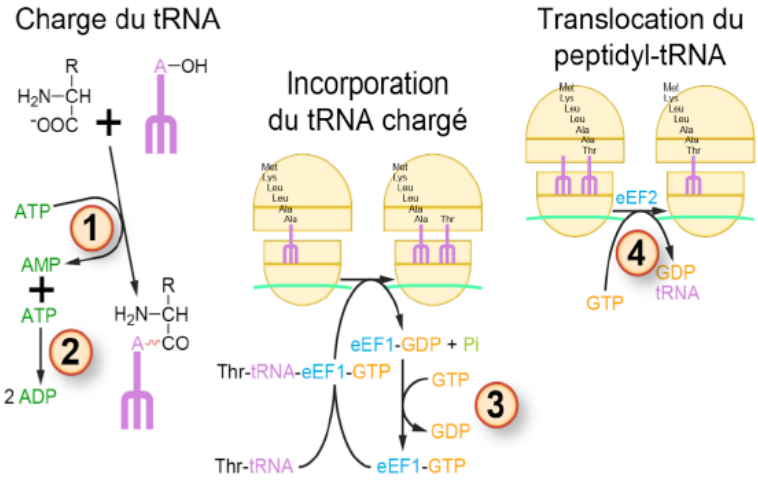


Liaisons riches en NRJ

Pour chaque aa, on utilise **4 l° riches** :

- **ATP->AMP** pour synthèse de ARNt chargé ⇔ **2 l°riches**
- **GTP->GDP** pour incorporer ARNt sur site aa du ribosome
- **GTP->GDP** pour translocation du peptidyl-ARNt du site aa au site peptidique

Lorsque le **site A** se trouve en regard d'un **codon non-sens** annonçant fin de traduction => **dissociation du complexe** en présence du cofacteur **eRF**.



Signal peptide

Chaînon de **qq aa à extr N-terminale** de la forme traduite de certaines protéines devant être **excrétées hors de la cellule**. Sa structure est riche en **aa hydrophobes** (*Phe, Leu, Ile, Met, Val*).

Lorsqu'un messager porte un signal peptide, traduction **s'arrête peu après la synthèse** du signal peptide, dès que celui-ci apparaît **hors de la structure du ribosome** et se lie avec la **SRP** qui **inhibe l'élongation**. Pour poursuivre l'élongation, la SRP doit être re**connue spécifiquement** par un **récepteur de** la membrane du **retinaculum endoplasmique**. Dès que la l° est établie, le ribosome est lié par la **ribophorine**.

Réplication

= **synthèse d'ADN** reproduisant exactement le **génome** d'une cellule au cours du cycle cellulaire afin de préparer la **division** de cette cellule

Se fait au cours de la phase **S** grâce à act des **ADN-polymérases α et δ** d'autres ADN polymérases participent à la **réparation de ADN** lésé (**ADN polymérase β**) ou à la réplic**ation de ADN mitochondrial** (**ADN polymérase γ**)

Réplication semi-conservatrice

Car chaque brin sert de modèle pour dupliquer, donc **moitié des brins parentaux dans cellules filles**

Croissance des brins d'ADN se fait **toujours** par **extr 3' OH term**

Condensation se fait à partir d'un **substrat activé** : 1 des **désoxynucléosides triphosphates**. L'hydrolyse des **2 derniers phosphates** fournira l'NRJ nécessaire à la **condensation**. Le **DN monophosphate** sera **estérifié** par 1 fct **acide** de son phosphate **sur la fct acool libre du C3'** du **désoxyribose**. Le pyrophosphate résultant sera détruit par **pyrophosphatase** ⇔ condensation est **irréversible**.

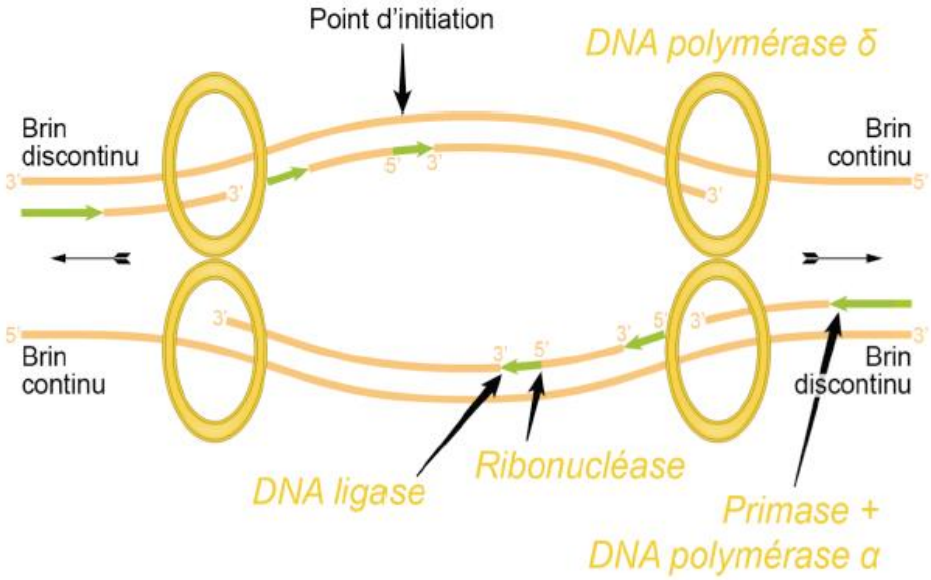
En ajoutant une **molécule d'eau** sur la **l° ester**, on a réaction hydrolyse qui va à l'inverse **détacher le dernier nt et libérer le C3'**.

ADN polymérase

Enzymes du noyau agissant en phase **S** pour **doubler le génôme**.

Elles ont aussi une act **exonucléasique** (**3'->5'**) qui leur permet en particulier **d'hydrolyser le dernier** nt du brin synthétisé si celui-ci ne **s'apparie pas correctement** avec le nt complémentaire.

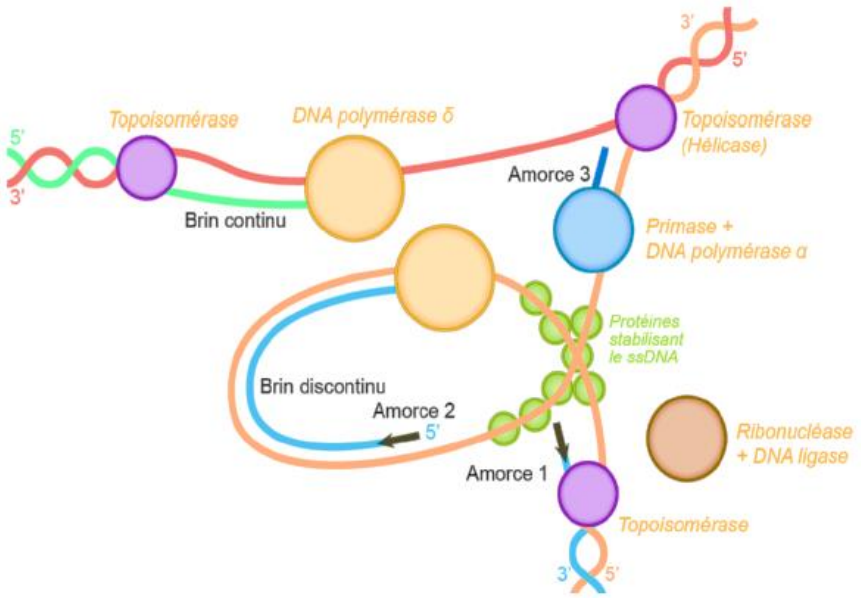
Réplication se fait avec un **taux d'erreur < 1/10⁹pdb**



Boucle de réplication

Synthèse d'ADN commence sur des **amorces d'ARN/ADN** constituées par la **primase et ADN poly α**. La synthèse du brin **discontinu** est **complexe** car enzyme parcourt brin dans sens **5'->3'**. Primase et ADN poly α synthétisent des amorces de **30nt** an avant de la zone de réplication et ADN poly construit à la suite de **petits fragments d'ADN** de **5'->3'(fragments d'Okasaki)**. **Ribonucléases détruisent les amorces** d'ARN du fragment précédent et les fragments sont ensuite reliés entre eux par **ADN ligase**. ∃ une **dizaine d'isoenzymes** d'ADN poly.

ADN polymérase Δ



Réplication commence par **séparation des 2 brins** par **hélicase**. Chacun des 2 brins est **stabilisé** par des **protéines SSB**. Sur un des 2 brins de **3' vers 5'**, **ADN poly Δ** synthétise un **brin complémentaire**.

L'usine à réplication présente dans le **noyau** comprend aussi des **enzymes de préparation des substrats** : nt kinases, ribonucléotide réductase…

Topoisomérase I

Réplication ou transcription de ADN nécessite **ouverture partielle** de double hélice et **modifie enroulement** des 2 brins grâce à la **topoisomérase**, qui hydrolyse un brin et le reconstitue par la suite. **Pas de l'hélice normal = 10pdb par tour**. Au cours de la réplication et transcription, pas de l'hélice **diminue** en **avant des poly**. En revanche, la **topoisomérase ajoute des tours en arrière des poly**.

Primase

ADN poly delta **ne peut pas commencer réplication sans amorce** qui est d'abord créée par **ARN poly particulière** sur **~10nt** : **ARN hybridé avec ADN modèle**. Le **1er ribonucléotide** de cette amorce garde ses **3P**. Au bout de 10 ribonucléotides, ADN poly α prend le relai et poursuit sur **20 désoxyribonucléotides**.

Amorce = brin mixte ARN puis ADN sur 30nt. Le dernier désoxyribonucléotide de amorce servira de point d'initiation à **act de ADN poly Δ.**

ADN ligase

Enzyme capable de **reconstituer la l° phosphodiester** entre carbones **5' et 3'** de 2 nt adjacents. Interviennent pour **lier ensemble les brins d'ADN ou les fragments d'Okasaki**.

Télomères

- Structure spécialisée à **extr des chromosomes linéaires**
- Longueur des télomères :**-15 kb**
- Séquence répétée **TTAGGG**

Rôle des télomères :

- **Maintien** de la **linéarité** des chromosomes
- **Inhibition** de la **fusion** entre chromosomes
- **Empêche une dégradation enzymatique**

Télomérase

Le télomère est répété **qq centaines** de fois **avant le 3'OH final**. La **télomérase** est une ADN polymérase pouvant **continuer la synthèse d'un ADN simple brin**. Cette enzyme comprend un **ARN** de **450** nt dont extr terminale est **5'-CUAACCCUAAC**… Cette extrémité sert de **modèle** pour l'enzyme en vue de la **synthèse de qq unités** de la répétition **TTAGGG**.

Le brin modèle ainsi **allongé** peut servir à la **fixation d'une amorce nouvelle** : extr 3'OH de cette amorce sert alors de **point de départ** pour **l'ADN poly** Δ pour **synthétiser l'autre brin**.