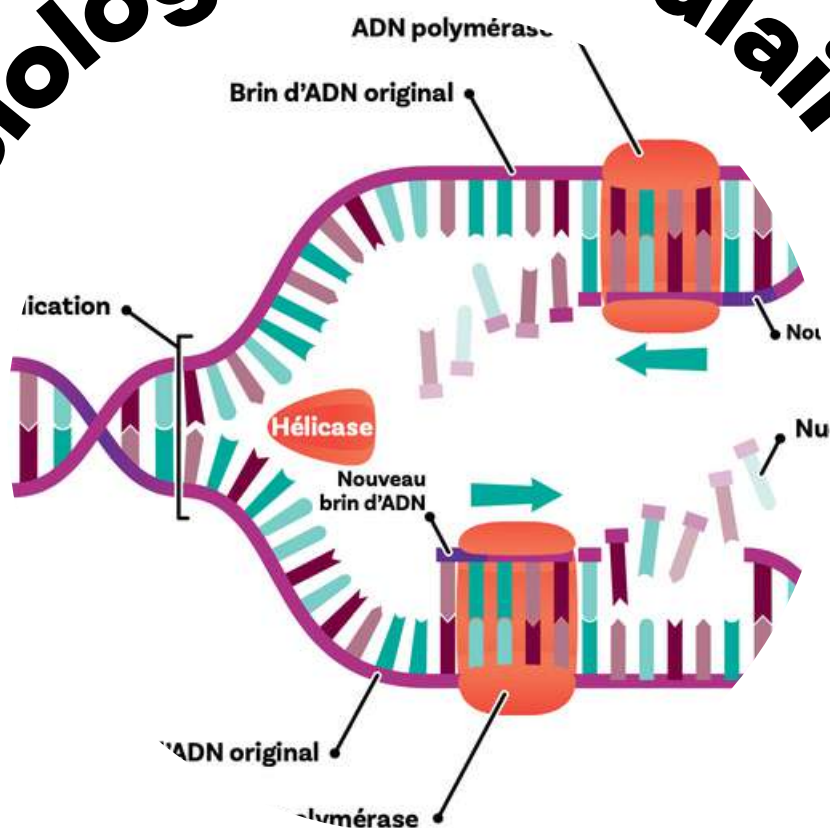


# Biologie Moléculaire



## SCIENCES DE LA VIE



### Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



### Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://Biologie Maroc) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



### Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

## **La traduction chez les eucaryotes**

### **Introduction**

#### **I/ Préparation des substrats pour la traduction**

I-A/ Vérification de la maturation des ARNt et Aminoacylation des ARNt

I-B/ Vérification de la maturation des ARNm

I-C/ Vérification de la maturation des ARNr

#### **II/ les différentes étapes**

II-A/ Initiation de la synthèse chez les eucaryotes

1/ Initiation par le mécanisme de balayage

1-a Formation du complexe 43s

1-b Formation du complexe 48s de pré-initiation

1-c Balayage de la région 5' non traduite

1-d Assemblage du ribosome 80s

2/ Recrutement direct, et en position interne, des ribosomes par un élément IRES( internal ribosome entry segment)

2-a Description

2-b Intérêt

3/ le shunt

II-B/ L'élongation

II-C/ La terminaison

#### **III/ Régulation de la traduction**

III-A/ Régulation par la modulation de l'activité de certains facteurs de traduction

1 / les PAPB (poly A binding protéines)

1-a Structure des PAPB

1-b Fonction des PAPB

2/ Exemple de la régulation de eIF4E

III-B/ Rôles des régions en 5' et 3' non traduites : 5'UTR et 3'UTR

1/ Contrôle de la traduction

1-a 5'UTR

-la coiffe

-les structures secondaires

-longueur du 5'UTR

-contexte nucléotidique du codon d'initiation

1-b 3' UTR

1-c la queue polyA

1-d les éléments régulateurs actifs en cis et les protéines à effet en trans.

2/ Contrôle de la localisation

- Exemples
- Intérêts
- Mécanismes

3/ Stabilité des ARNm

Conclusion

# La traduction chez les Eucaryotes

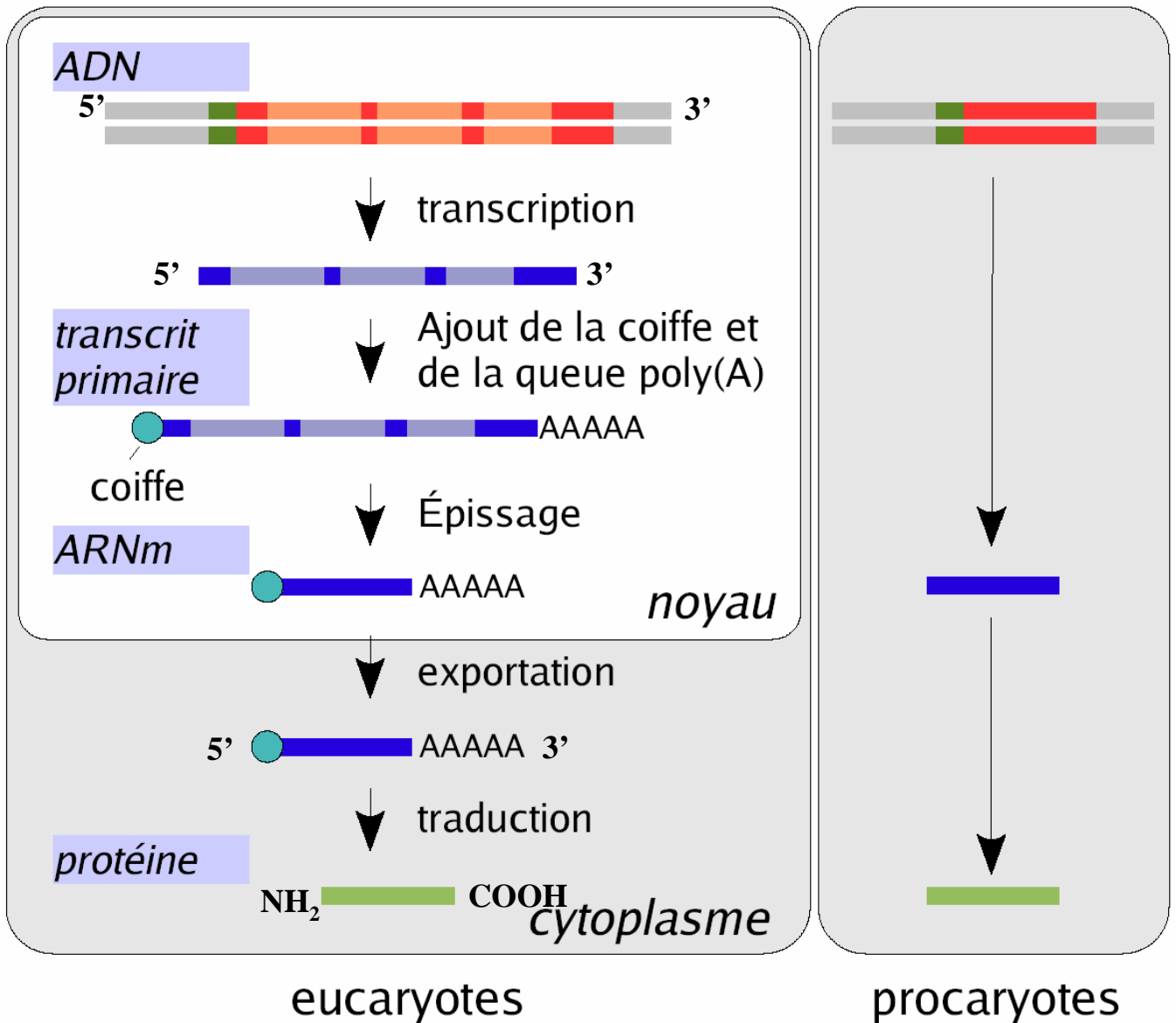
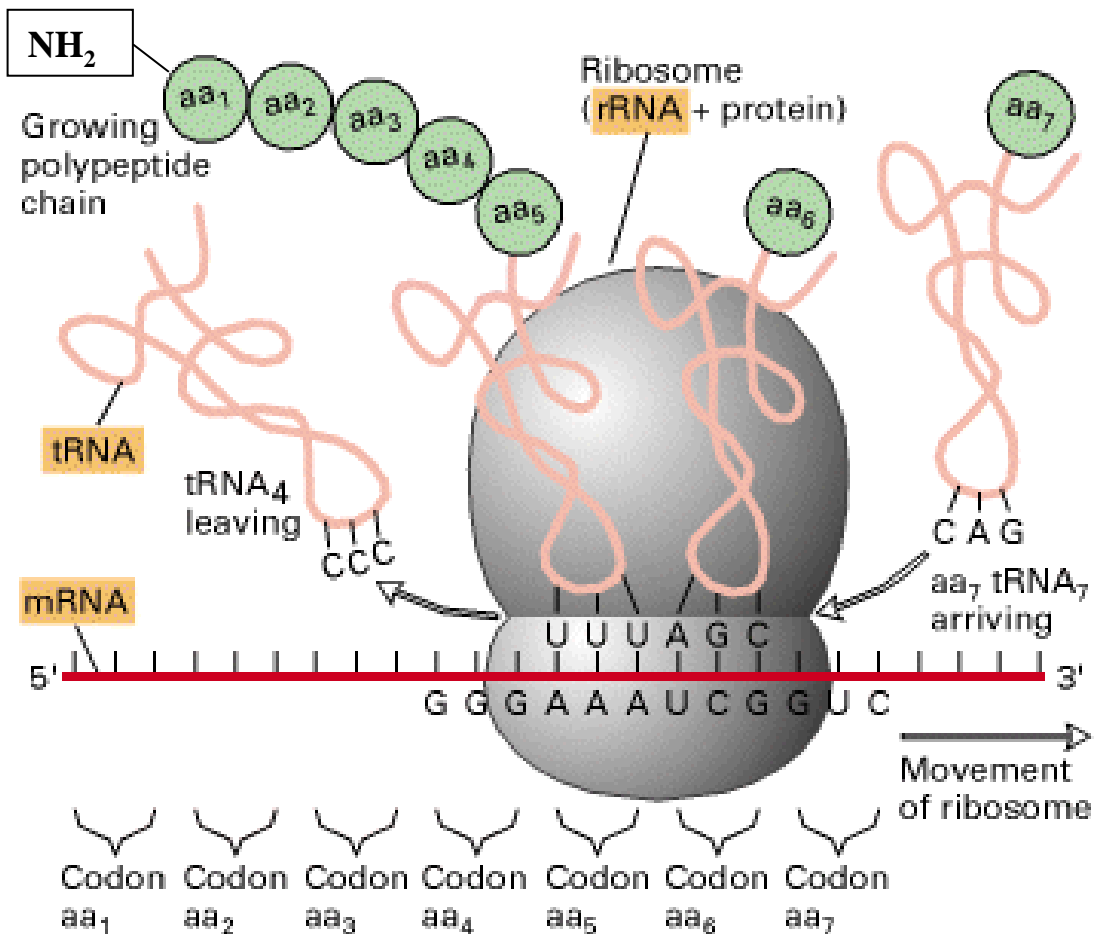


Figure 1



**Figure 2: The three roles of RNA in protein synthesis.**

Messenger RNA (mRNA) is translated into protein by the joint action of transfer RNA (tRNA) and the ribosome, which is composed of numerous proteins and two major ribosomal RNA (rRNA) molecules [from Molecular Cell Biology Adapted from A. J. F. Griffiths et al., 1993, *An Introduction to Genetics Analysis*, 5th ed., W. H. Freeman.]

		2nd base in codon				
		U	C	A	G	
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G
						3rd base in codon

**Figure 3: Le code génétique**

### Rappel sur les caractéristiques du code génétique:

- Il y a colinéarité entre gène et protéine (sens de lecture de l'ARNm de (5' en 3')).
  - Il est sans chevauchement ni ponctuation.
  - C'est un code à triplet: 64 codons dont un d'initiation AUG et trois de terminaison (UAA, UAG, UGA).
  - Il est dégénéré avec parfois des ambiguïtés : le wobble, flottement possible dans l'appariement de la troisième base.  
(20 acides aminés pour 61codons, 45 ARNt pour 61 codons)
- Il est universel sauf quelques exceptions.

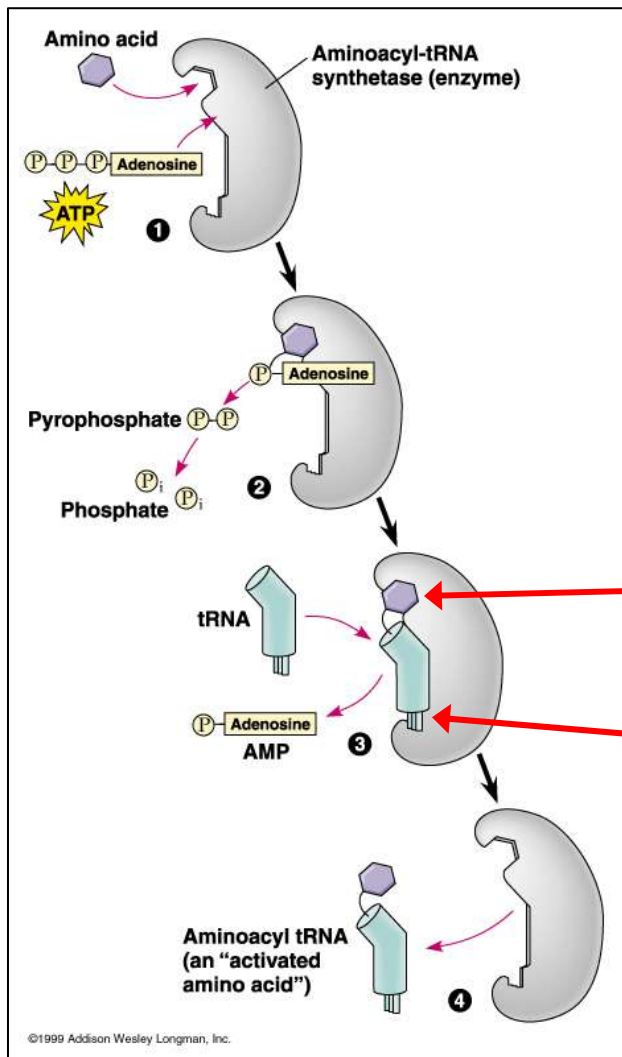
## Contrôle qualité pendant la traduction:

Vérification de l'intégrité des substrats: ARNm et ARNt

Vérification de l'appariement entre l'ARNt et le bon acide aminé

Vérification de l'appariement entre l'ARNt amino acylé et le codon correspondant sur l'ARNm.

L'acide aminé est attaché au bon ARNt par l'enzyme *aminoacyl-ARNt synthétase*. Il existe plusieurs sortes d'*aminoacyl-ARNt synthétase*. Chacune peut attacher un acide aminé particulier à un ARNt particulier.



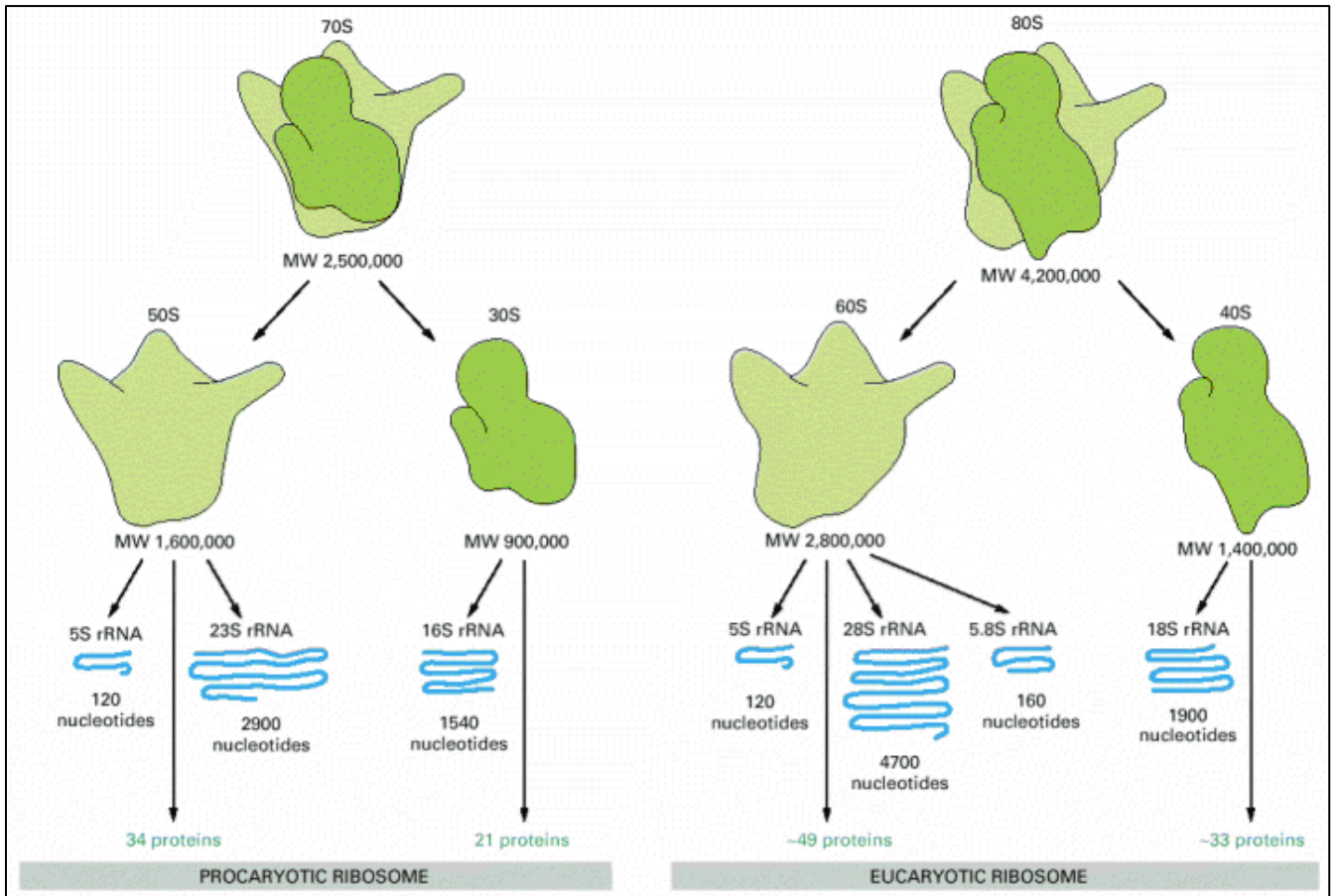
Le site actif de l'enzyme reconnaît:

un acide aminé particulier  
et

un anticodon particulier.

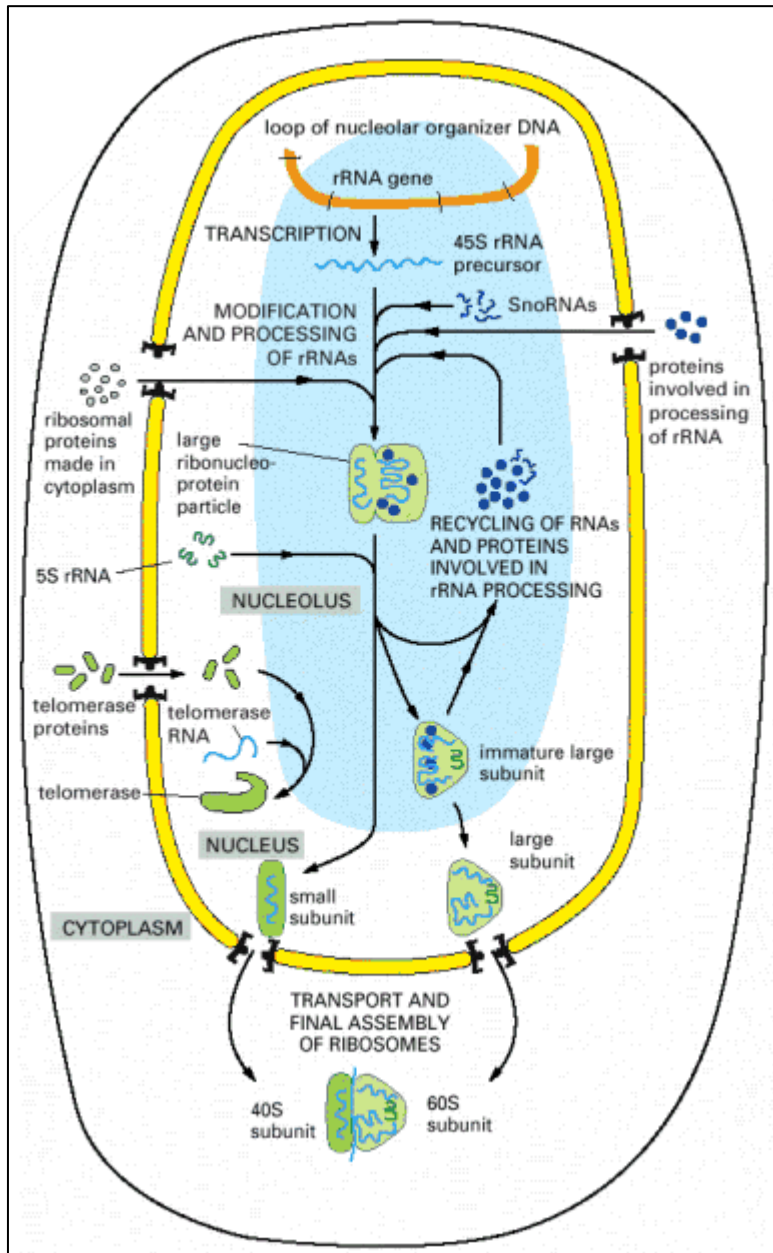
L'enzyme unit l'acide aminé  
à l'ARNt

Figure 4



**Figure 5: A comparison of the structures of prokaryotic and eukaryotic ribosomes.** Ribosomal components are commonly designated by their "S values," which refer to their rate of sedimentation in an ultracentrifuge. Despite the differences in the number and size of their rRNA and protein components, both prokaryotic and eukaryotic ribosomes have nearly the same structure and they function similarly. Although the 18S and 28S rRNAs of the eukaryotic ribosome contain many extra nucleotides not present in their bacterial counterparts, these nucleotides are present as multiple insertions that form extra domains and leave the basic structure of each rRNA largely unchanged (from *Molecular Biology of the Cell*).





**Figure 6: The function of the nucleolus in ribosome and other ribonucleoprotein synthesis.**

The 45S precursor rRNA is packaged in a large ribonucleoprotein particle containing many ribosomal proteins imported from the cytoplasm. While this particle remains in the nucleolus, selected pieces are added and others discarded as it is processed into immature large and small ribosomal subunits. The two ribosomal subunits are thought to attain their final functional form only as each is individually transported through the nuclear pores into the cytoplasm. Other ribonucleoprotein complexes, including telomerase shown here, are also assembled in the nucleolus (from Molecular Biology of the Cell).

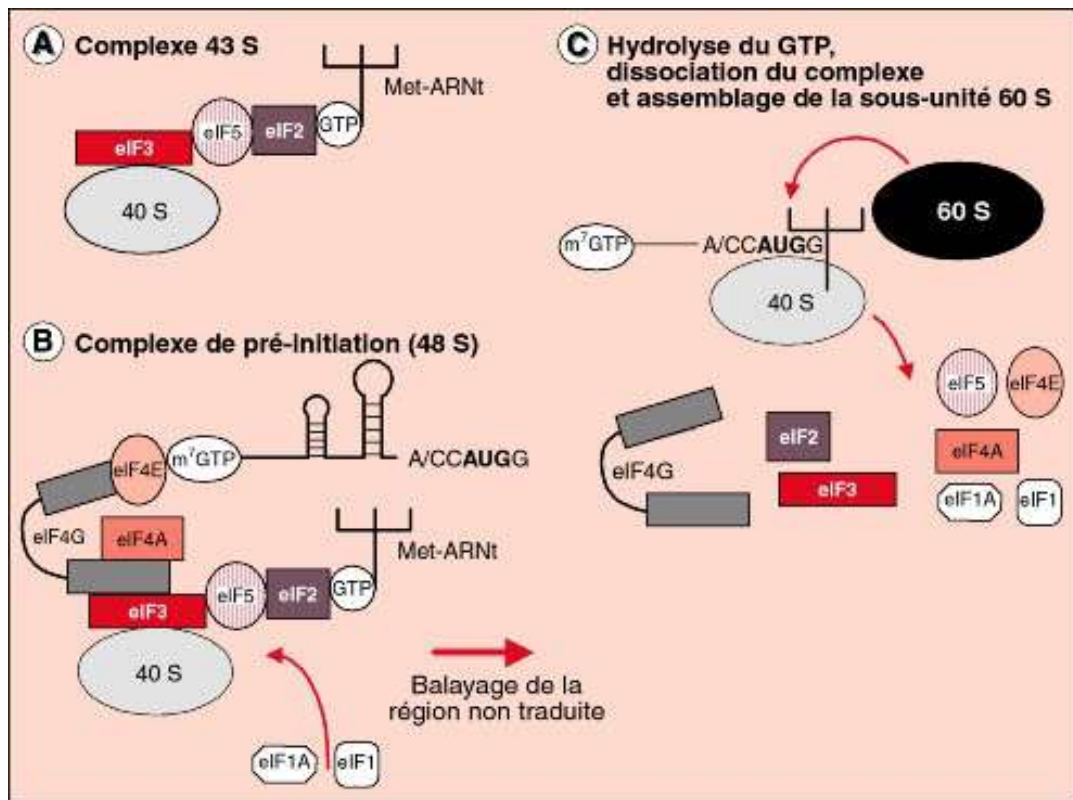
# Eucaryotic Initiation Factors (= eIF)

(From Gene and development, 2001)

**Table 1.** Characteristics of mammalian translation initiation factors

Name	Subunits	Mass (kD)	Function
eIF1	1	12.6	Enables ribosomes to scan, destabilizes aberrant initiation complexes
eIF1A	1	16.5	Promotes binding of Met-tRNA to 40S subunit; promotes ribosomal scanning
eIF2	3	126	GTP-dependent binding of Met-tRNA to 40S subunit; GTPase
eIF2B	5	261	Guanine nucleotide exchange factor for eIF2
eIF3	11	~700	Ribosomal dissociation; promotes binding of mRNA and Met-tRNA to 40S subunit
eIF4A	1	44	RNA-dependent ATPase; RNA helicase
eIF4B	1	70	Promotes RNA helicase activity of eIF4A, eIF4F
eIF4E	1	26	m <sup>7</sup> G cap-binding subunit
eIF4G	1	154	Binds RNA, PABP, eIF4E, eIF4A, eIF3
eIF4F	3	223	eIF4E/4A/4G heterotrimer: binds m <sup>7</sup> G caps, RNA helicase
eIF5	1	49	Activates GTPase activity of eIF2
eIF5B	1	139	Ribosomal subunit joining; GTPase

## Assemblage des complexes ribosomiques



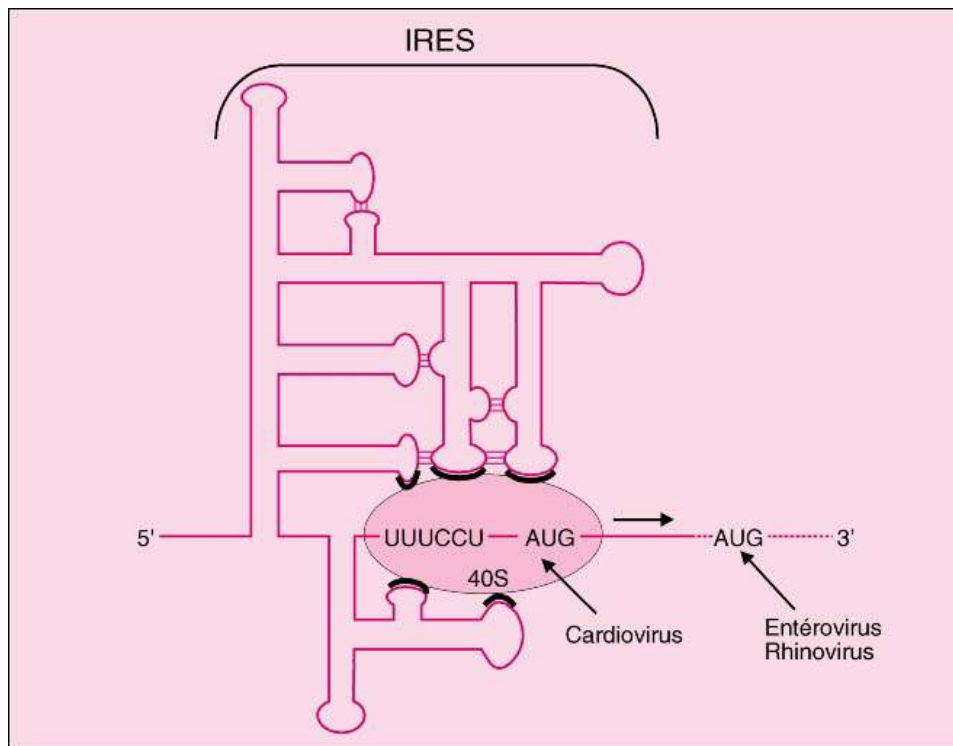
**Figure 7:** Le complexe 43S. Le complexe ternaire, formé par le Met-ARNt, eIF2 et une molécule de GTP, est recruté au niveau de la sous-unité 40S. Cela est sous le contrôle du facteur eIF3 qui est fixé à la sous-unité 40S, et par eIF5 qui peut se lier à la fois à eIF2 et à eIF3. **B.** Formation du complexe de pré-Initiation 48S. Le facteur multiprotéique eIF4F, qui se compose de 3 protéines distinctes, eIF4E, eIF4A et eIF4G, pilote l'attachement du complexe 43S sur l'ARNm. eIF4E lie spécifiquement la coiffe méthylée en 5' de l'ARNm et eIF4G assure la cohésion de l'ensemble car elle est liée à eIF4E par son extrémité amino-terminale et à eIF3 par son extrémité carboxy-terminale. Le ribosome est alors prêt à balayer la région non traduite. Lors de cette progression, l'activité hélicase du facteur eIF4A déroule les structures secondaires de l'ARN. **C.** Formation du ribosome 80S. Lorsque le complexe de pré-Initiation reconnaît le codon AUG d'initiation, eIF5 catalyse l'hydrolyse du GTP, ce qui provoque la dissociation du complexe de pré-Initiation. La sous-unité 60S peut alors s'assembler pour former le ribosome 80S (Medecine/sciences, 2000).

**Tableau 2: Compilation de séquences *ires* virales et cellulaires : origines et caractéristiques principales**

IRES	Origine	Caractéristiques
PV, HRV, FMDV, EMCV, HAV	Virale (picornavirus)	L'extrémité 5' de l'ARNm viral n'est pas coiffée Ce sont les premières séquences IRES identifiées
HCV	Virale (flavivirus)	L'IRES s'étend sur les 10 premiers nucléotides de la région codante
BVDV et CSFV	Virale (pestivirus)	Ces deux IRES permettent un mécanisme d'initiation semblable à celui utilisé par les procaryotes
MLV, HaMSV, HTLV, REV-A, VL30, SIV	Virale (rétrovirus)	Ces IRES ont été identifiées dans l'ARN génomique codant pour gag ou dans l'ARN subgénomique codant pour env (MLV)
Bip	Cellulaire	Premier ARN cellulaire contenant un IRES
<i>Antennapedia</i> et <i>Ultrabithorax</i>	Cellulaire (drosophile)	Activité IRES réglée lors du développement de la drosophile
FGF-2	Cellulaire	Initiation alternative par un mécanisme IRES dépendant de la coiffe
IGF2	Cellulaire	Activité IRES réglée lors du développement
eIF4G	Cellulaire	eIF4G est clivé lors de l'infection par les picornavirus
c-myc, PDGF2/c-sis	Cellulaire	L'IRES pourrait contrôler rigoureusement l'expression de ces deux proto-oncogènes
VEGF	Cellulaire	L'ARNm contient deux IRES dans la région non traduite

Les abréviations utilisées sont les suivantes : poliovirus (PV) ; foot-and-mouth disease virus (FMDV) encephalomyocarditis virus (EMCV) ; hepatitis A virus (HAV) ; hepatitis C virus (HCV) ; bovine viral diarrhea virus (BVDV) ; classical swine fever virus (CSFV) ; murine leukemia virus (MLV) ; Harvey murine sarcoma virus (HaMSV) ; Human T-cell leukaemia virus (HTLV) ; reticuloendotheliosis virus type A (REV-A) ; 30S virus-like element (VL30) ; simian immunodeficiency virus (SIV) ; immunoglobulin heavy-chain binding protein (Bip) ; fibroblast growth factor 2 (FGF-2) ; insulin-like growth factor II (IGF2) ; eucaryotic initiation factor 4G (eIF4G) ; platelet-derived growth factor 2 (PDGF2) ; insulin-like growth factor II (IGF2) ; Vascular endothelial growth factor (VEGF). À noter que cette compilation n'est pas exhaustive. (Medecine/sciences, 2000)

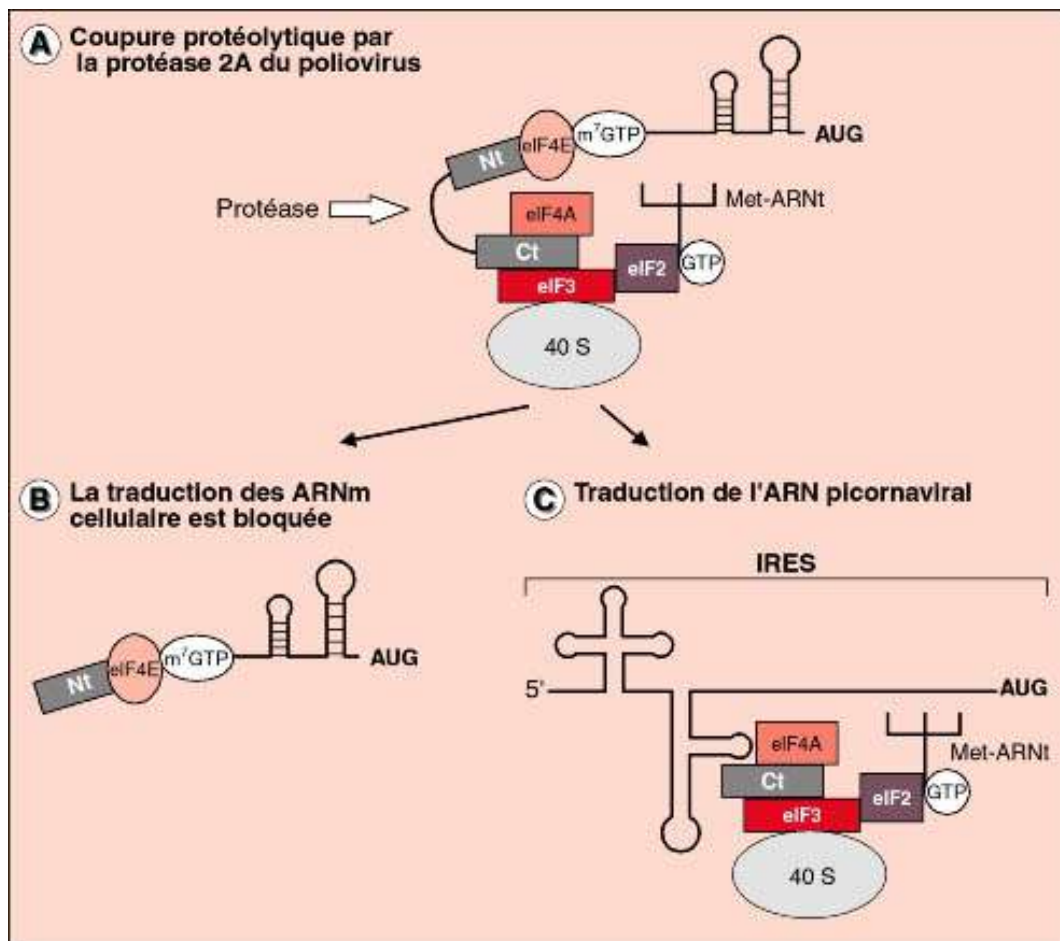
## la traduction des ARNm des Picornaviridae.



**Figure 8:** L'IRES (internal ribosome entry segment) est caractérisé par une structure secondaire, composée de nombreuses tiges et boucles, et la formation éventuelle de structures tertiaires par interaction entre les renflements des boucles. La fonction principale d'une telle structure est de réunir des séquences primaires (figurées par un trait épais) et de les maintenir dans une organisation spatiale appropriée. En effet, ces motifs sont probablement impliqués dans la fixation de la sous-unité 40S et dans le recrutement des facteurs d'initiation. La fixation de la sous-unité 40S a lieu en 3' de l'IRES au niveau d'un codon AUG, à proximité d'une séquence riche en bases pyrimidiques. Ce codon est le codon d'initiation authentique pour la synthèse de la polyprotéine dans le cas des cardiovirus. Chez les entérovirus et les rhinovirus, il sert uniquement de site d'entrée pour la sous-unité 40S et n'est pas fonctionnel en tant que codon d'initiation de la traduction ; la sous-unité 40S se déplace le long de l'ARNm jusqu'au véritable codon d'initiation où la sous-unité 60S va s'associer (Medecine/sciences, 2000).

# Intérêts des IRES

## 1: Durant l'infection virale



**Figure 9: Coupure du facteur eIF4G par la protéase 2A du poliovirus**  
(A) La protéase 2A clive le facteur d'initiation eIF4G. (B) La partie amino-terminale de eIF4G reste associée à eIF4E, ce qui inhibe la traduction dépendante de la coiffe. (C) La partie carboxy-terminale de eIF4G reste associée au ribosome et le complexe restant peut être recruté en position interne par une séquence IRES et promouvoir l'expression d'une polyprotéine (cas du poliovirus), (Medecine/sciences, 2000).

## 2: Pour les ARNm cellulaires

Ex: cas de FGF 2

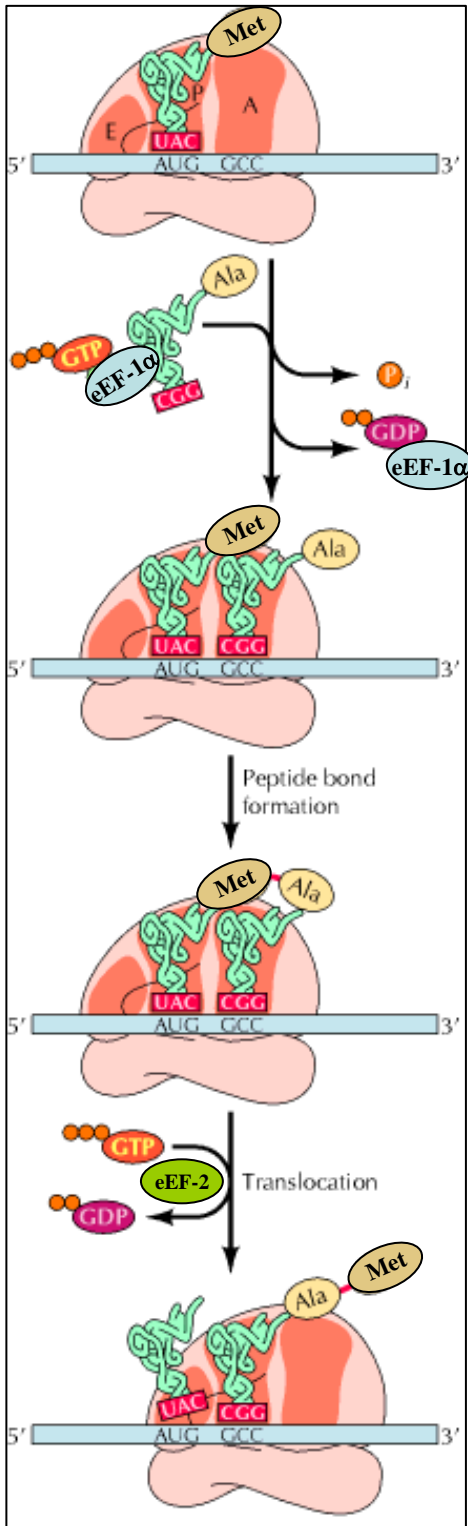
Stress → eIF4E est hypophosphorylée => inactive

FGF2 est alors traduite grâce à l'IRES

⇒ IRES: maintien de l'expression de certaines protéines en cas de stress cellulaire.

## Figure 10: L'élongation (adapté à partir de The Cell).

Chaque ribosome comprend 1 site de liaison pour l'ARNm (dans la petite sous-unité) et 3 sites de liaison (E - P et A) pour l'ARNt (dans la grosse sous-unité).



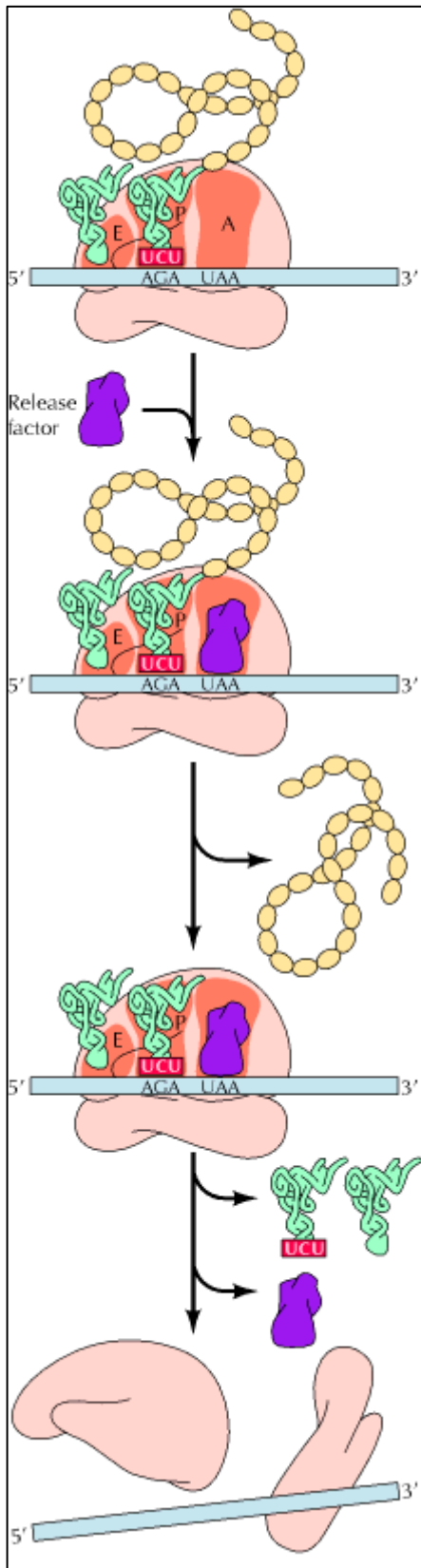
Avant la formation de la liaison peptidique Le site P (P= Peptidyl) contient le peptidyl-ARNt (codon n).

L' aminoacyl-ARNt entre dans le site A (A= Aminoacyl) (codon n+1)

Formation d'une nouvelle liaison peptidique. Cela entraîne le transfert du polypeptidyl-ARNt du site P vers l' aminoacyl-ARNt au site A

La translocation déplace le ribosome d'un codon; place le peptidyl-ARNt dans le site P. L'ARNt déacylé quitte le ribosome en passant par le site E (E= Exit). le site A est libéré et peut accueillir l'aa-ARNt suivant.

**Figure 11: La terminaison (adapté à partir de The Cell).**



Reconnaissance d'un codon STOP par le facteur eRF1.

eRF1 catalyse l'hydrolyse de la liaison Entre l'ARNt et la chaîne polypeptidique.

Dissociation ARNt/ARNm/Ribosome

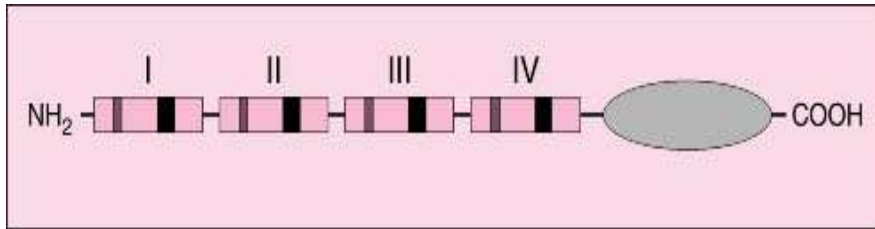


**Table 3: Elongation and termination factors of Translation**

Prokaryotes	Eukaryotes
<div style="border: 1px solid red; padding: 2px; display: inline-block;"><b>Elongation</b></div>	
EF-Tu EF-Ts EF-G	eEF-1 $\alpha$ $\longrightarrow$ Binding of aminoacyl-tRNA to the A-site eEF-1 $\beta\gamma$ $\longrightarrow$ Generation of active EF-Tu/ eEF-1 $\alpha$ eEF-2 $\longrightarrow$ tranlocation
<div style="border: 1px solid red; padding: 2px; display: inline-block;"><b>Termination</b></div>	
RF-1 (UAA, UAG) RF-2 (UGA, UAA)  RF-3	eRF-1 (UAA UAG UGA) } Recognition of termination codons  eRF-3 $\longrightarrow$ Cooperates with RF1 and RF2

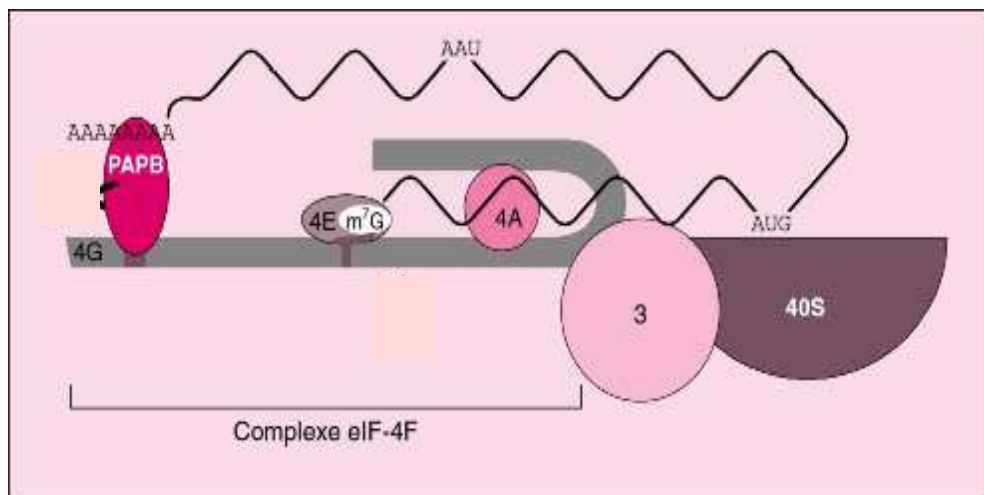


## Figure 12: Structure des poly A binding protein (PABP).



La région N-terminale contient quatre domaines de liaison à l'ARN appelés RRM (RNA-recognition motifs) ou RBD (RNA-binding domain) identifiés par un chiffre romain. La région riche en proline située dans la région C-terminale est représentée par un ovale (Medecine/sciences, 2000).

## Figure 13: Interaction de la PABP avec les facteurs de déclenchement de la traduction.



L'ARNm lie différentes protéines du complexe responsable du démarrage de la traduction. Le complexe eIF-4F comprend trois protéines : eIF-4E (4E) qui reconnaît la coiffe (m7G) et interagit avec la partie centrale du facteur eIF-4G (4G) ; l'hélicase eIF-4A (4A) qui possède deux sites de liaison avec la région C-terminale de eIF-4G. Le complexe multiprotéique eIF3 (3) sert de lien entre eIF-4G et la sous-unité ribosomique 40S. La PABP reconnaît la queue poly (A) de l'ARNm et possède également un site de liaison avec la région N-terminale de eIF-4G. L'interaction des complexes polyA/PABP et coiffe/ eIF-4E, par l'intermédiaire de eIF-4G, permet une circularisation de l'ARNm et favorise le déclenchement de la traduction (Medecine/sciences, 2000).

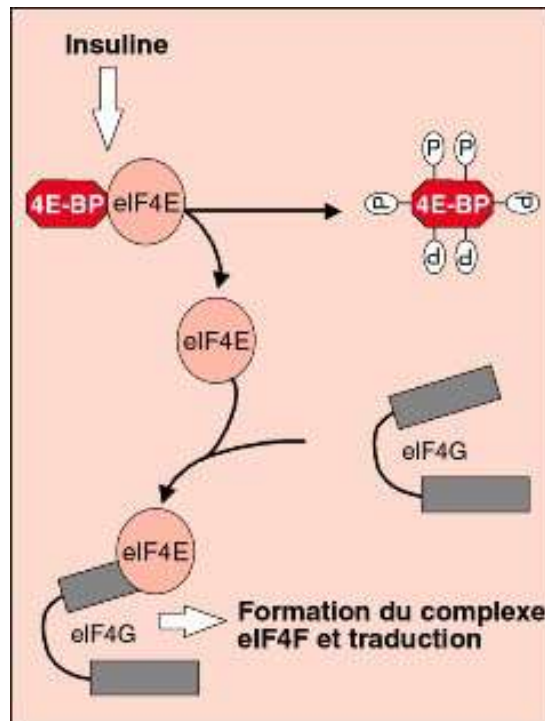
## Exemple de la régulation de eIF4E

### 1: Modulation de l'activité de eIF4E par phosphorylation

eIF4E est phosphorylée en réponse à différents stimuli.

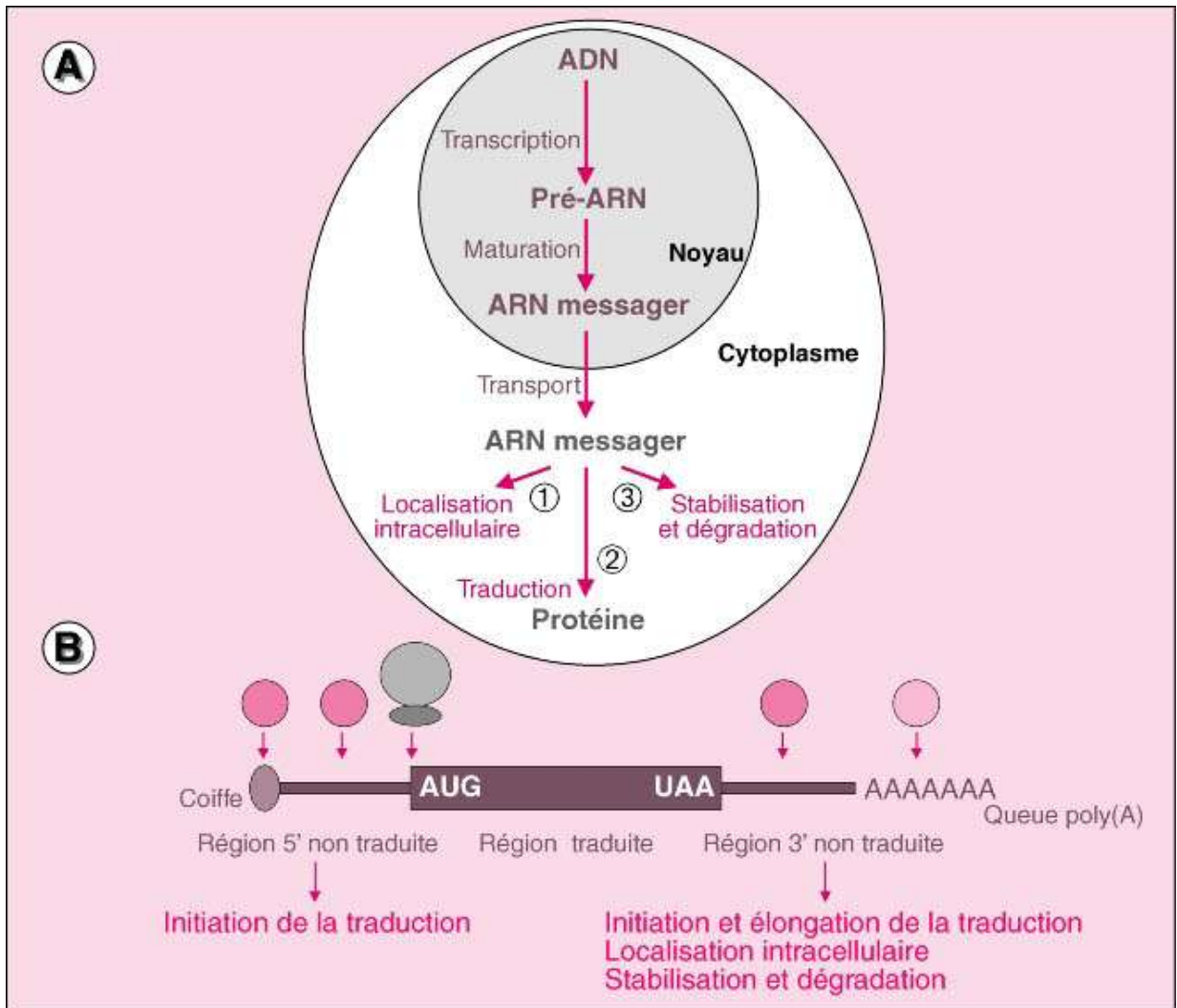
eIF4E est active sous sa forme phosphorylée. Elle présente alors une affinité plus grande pour la coiffe.

### 2: Modulation de l'activité de eIF4E par le facteur 4E-BP



**Figure 14:** Sous sa forme inactive, eIF4E est lié au facteur 4E-BP1 (4E binding protein 1). En réponse à des stimulus extracellulaires, comme la production d'insuline, 4E-BP est phosphorylée et se détache d'eIF4E. Ce dernier peut alors se lier à eIF4G et former le complexe eIF4F nécessaire à la traduction (Medecine/sciences, 2000).

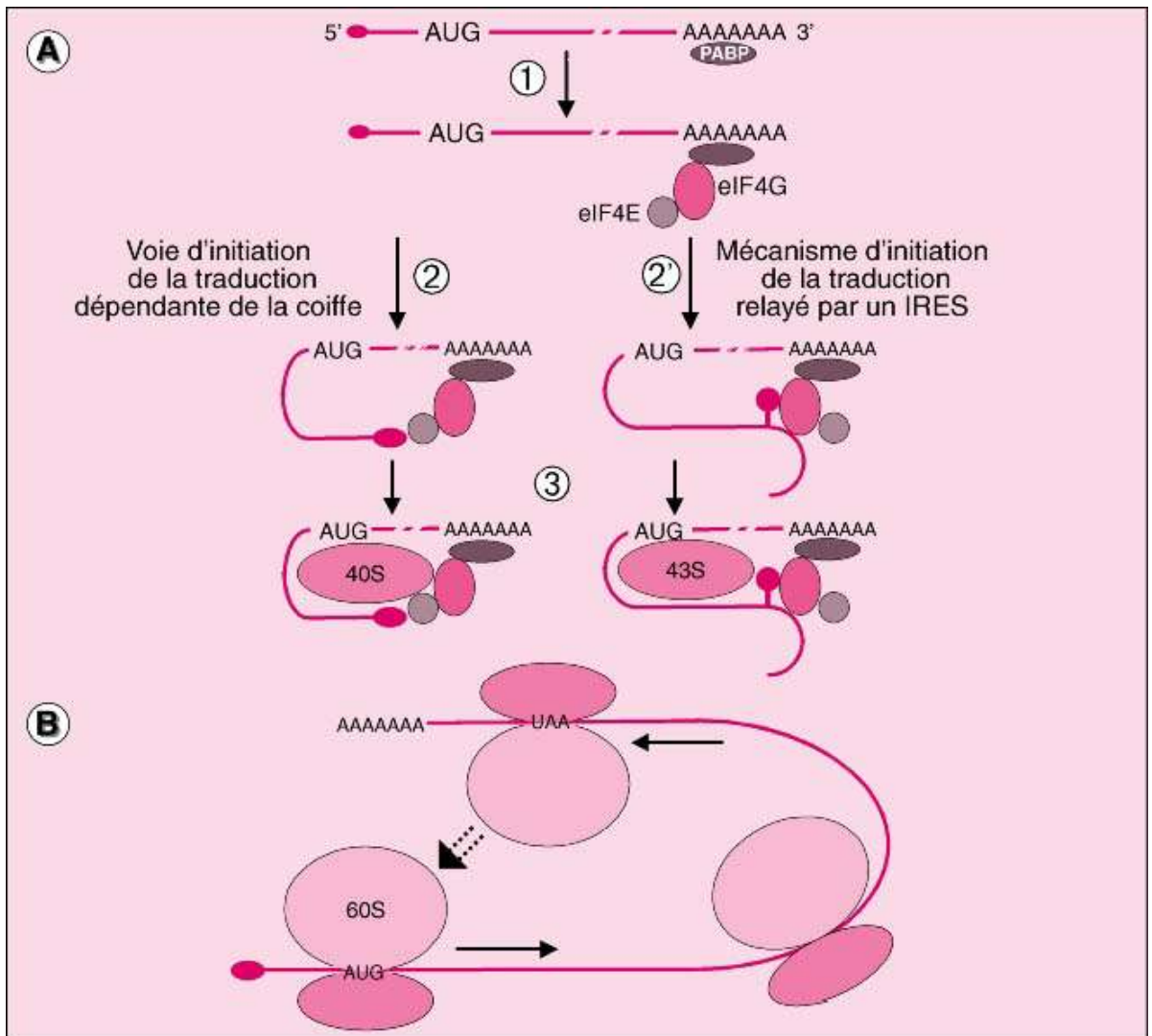
**Figure 15: Mécanismes de la régulation post-transcriptionnelle relayée par les régions non traduites des ARNm**



**A: Les différentes étapes de l'expression des ARNm contrôlées par leurs régions non traduites.** Après transcription des gènes, maturation et transport hors du noyau des ARNm, les extrémités 5' et 3' non traduites interviennent et dirigent l'expression des ARNm au cours des trois étapes suivantes : ce sont (1) l'adressage intracytoplasmique des ARNm, (2) le contrôle de leur traduction et (3) leur stabilisation ou leur dégradation.

**B: Mécanismes de la régulation post-transcriptionnelle relayée par les régions non traduites des ARNm.** Les interactions entre les régions non traduites en 5' et en 3' des ARNm et des protéines régulatrices à effet en trans contrôlent l'adressage intracytoplasmique des ARNm, leur traduction et leur stabilité ou leur dégradation (Medecine/sciences, 2001).

**Figure 16: Représentation schématique de l'interaction entre les extrémités 5' et 3' des ARNm lors de l'initiation de la traduction.**

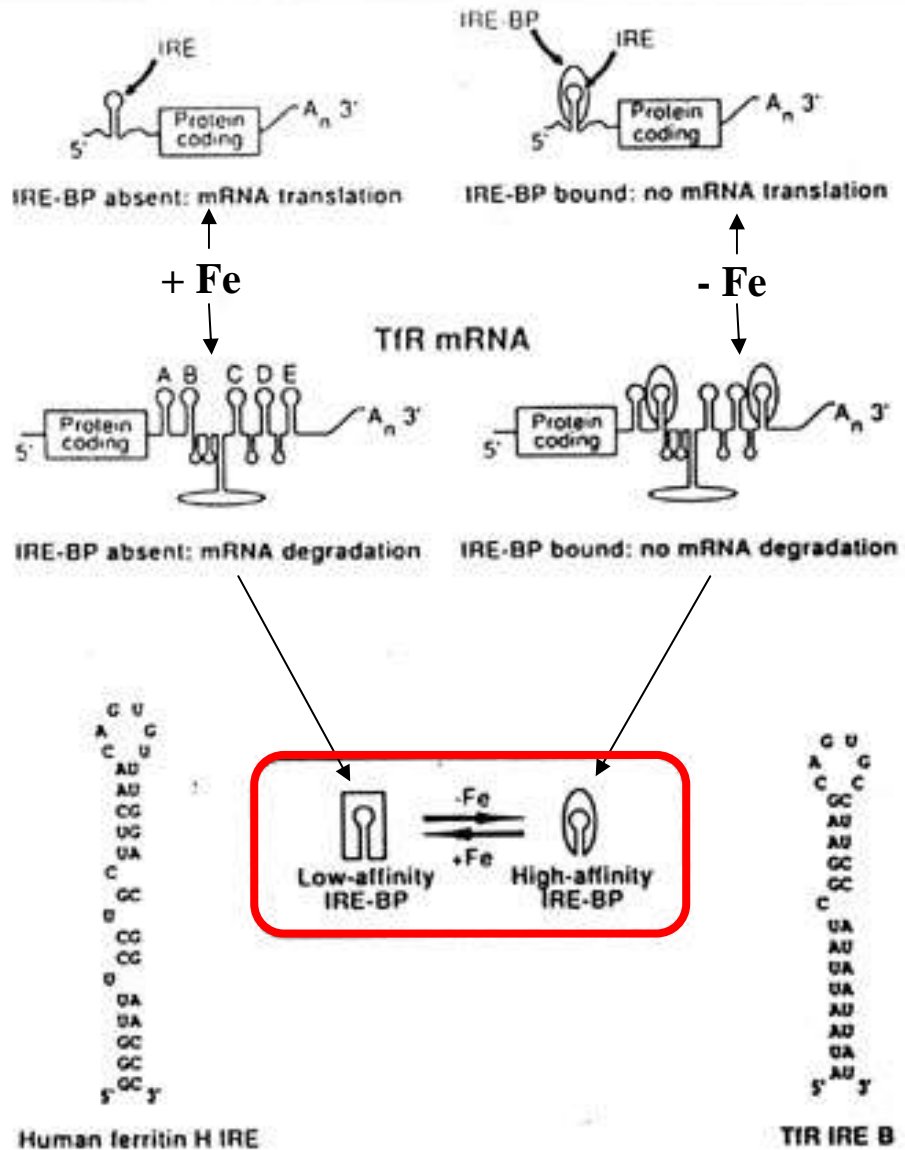


La queue poly(A) stimule l'initiation de la traduction (A) d'une part en participant au recrutement de la sous-unité 40S via des interactions entre la PABP et le facteur eIF4G : (1) la PABP liée à la queue poly(A) interagit avec le complexe eIF4G/eIF4E, (2) le facteur eIF4E en se fixant à la coiffe ou (2') le facteur eIF4G en se fixant sur l'IRES circularise alors l'ARNm. (3) La capture du complexe de pré-initiation 43S serait alors facilitée. (B) D'autre part, l'extrémité 3' favoriserait le recyclage des sous-unités 60S en direction de l'extrémité 5' (Medecine/sciences, 2001).

Ferritin permet le stockage  
du Fer dans la cellule

ferritin mRNA

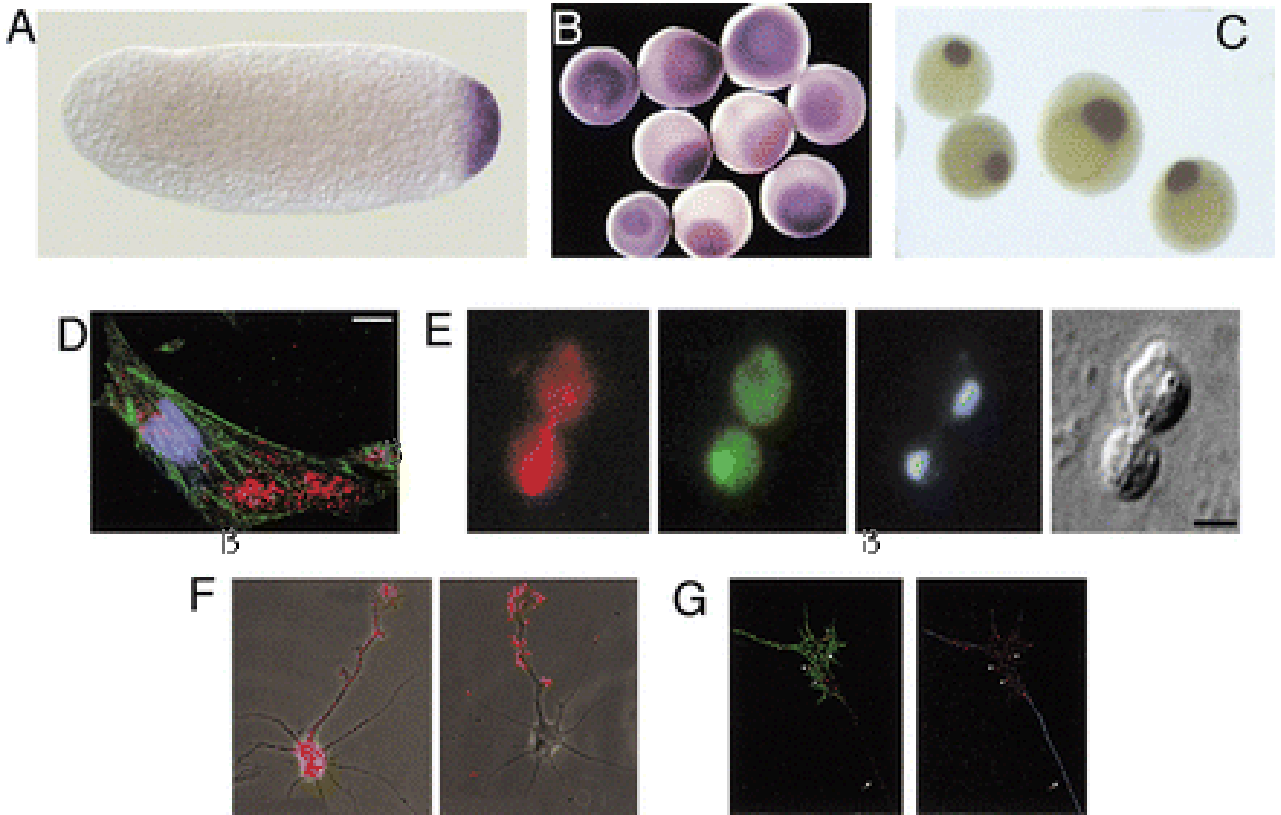
Transferrine =  
récepteur  
responsable de  
la capture du  
Fer



**Figure 17:** Coordinate regulation of the expression of ferritin and the transferrin receptor via common cis-acting RNA elements and a common trans-acting RNA binding protein. The 5' UTR of ferritin mRNA contains a single IRE and the 3' UTR of the TfR mRNA contains five IREs (4) (the latter designated A to E, left to right, and shown schematically above the horizontal). All of these IREs are capable of interacting with the IRE-BP (5). The sequence and proposed secondary structure of the human ferritin H chain IRE and one of the TfR IREs are shown. For the TfR IREs, elements B and E have been shown to be the preferred binding sites (5). As many as four molecules of IRE-BP may be bound per mRNA (6). Treatment of cells with an iron chelator results in high-affinity IRE-BP, whereas treatment of cells with an iron source results in low-affinity IRE-BP (29, 30) (inset). When the IRE-BP is bound to the ferritin IRE, translation of ferritin is inhibited. When the IRE-BP is bound to the TfR IREs, degradation of the TfR mRNA is inhibited. The 3' UTR of the TfR mRNA also contains other RNA structural elements (5) (shown schematically below the horizontal), some of which are critical for iron regulation of TfR expression (26, 28).



## Figure 18: Examples of Localized RNAs in Different Organisms and Cell Types



(A) The localization of maternal *nanos* mRNA at the posterior of an activated, unfertilized *Drosophila* egg is the result of two different mechanisms: generalized degradation and local protection. Whole mount in situ hybridization. (Courtesy Dr. Howard Lipshitz).

(B) *fatVg* mRNA localization in the vegetal cortex of stage IV–VI *Xenopus* oocytes, whole mount in situ hybridization.

(C) *Xpat* mRNA localized in the mitochondrial clouds of stage I *Xenopus* oocytes, whole mount in situ hybridization. *Xpat* mRNA is associated with the germ plasm and is localized through the METRO pathway.

(D) Colocalization of  $\alpha$ -actin mRNA (red) in the leading lamellae of chicken fibroblast with phosphorylated myosin (green immunofluorescence). Nucleus stained blue with DAPI (Courtesy R. Singer).

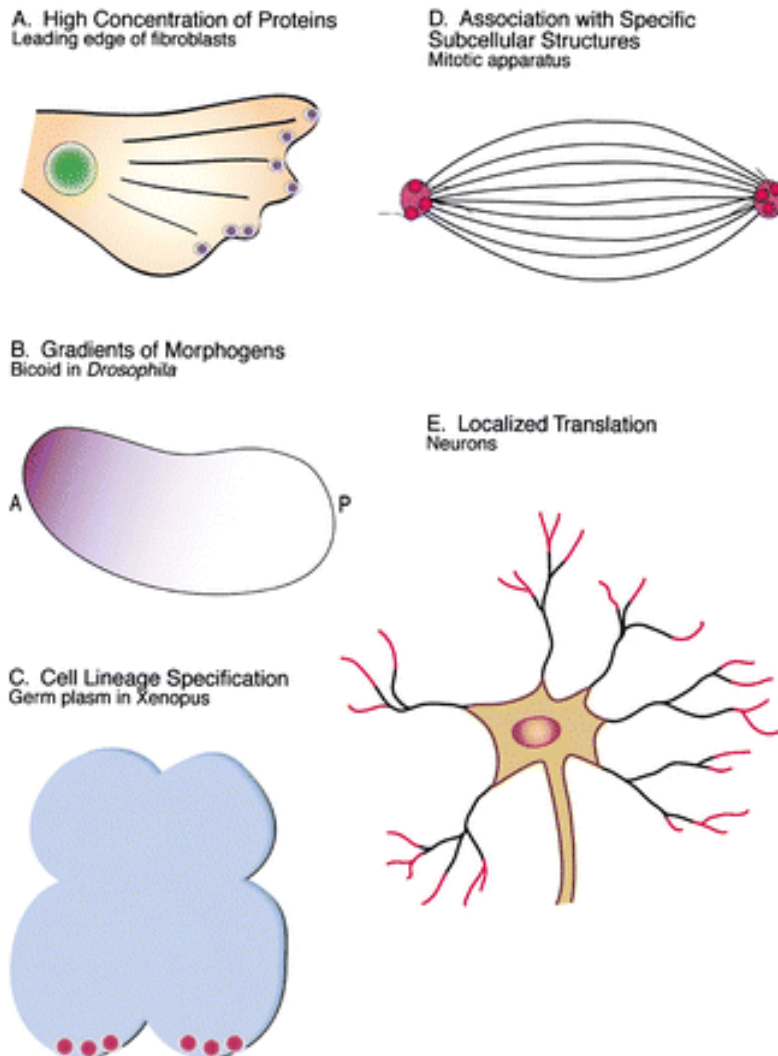
(E) *Ash1* mRNA (red) localized with *Ash1* p-myc protein (green) in budding yeast. Cell nuclei stained blue with DAPI. Last image shows the same cells in Nomarski (Courtesy of R. Singer).

(F)  $\alpha$ -actin mRNA localization in the neurite and growth cone (left) and  $\alpha$ -actin protein highly enriched in growth cone and filopodia (right) (Courtesy G. Bassell).

(G) Localization of ZBP1 (Zipcode binding protein) (red) along with F-actin (green, left) and microtubules (blue, right) in neurite and growth cone (Courtesy G. Bassell).

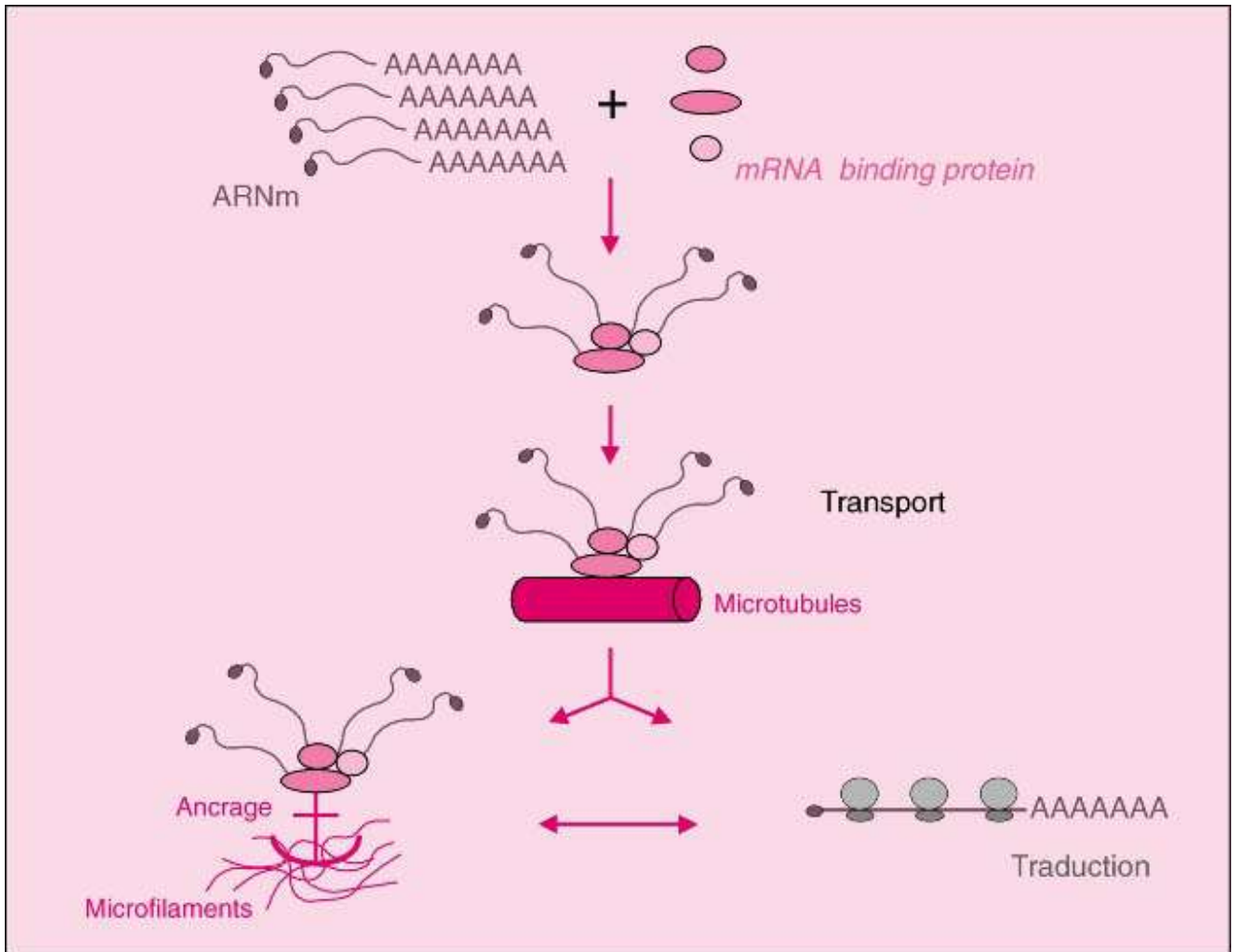
(From Cell 2002).

## Figure 19: Examples of the Roles of Localized RNAs in Different Systems



- (A) The production of high levels of protein in specific regions of cells as represented by the accumulation of localized actin mRNA and protein at the leading edge of a fibroblast.
- (B) The production of gradients of morphogens in oocytes and embryos as in the case of *bicoid* mRNA localization in *Drosophila* producing a gradient of Bicoid protein.
- (C) Cell lineage specification. Localized RNAs are used in a variety of systems in which they are partitioned unequally into daughter cells or into blastomeres of embryos to determine a cell lineage. The case depicted is the localized RNAs involved in specifying the germ cell lineage in amphibians.
- (D) Association of RNA with different organelles or cell structures. This example is of the localization of cyclin B mRNA at the poles of the mitotic spindle.
- (E) Some RNAs are localized to a specific region of a cell or embryo to allow for localized translation such as RNAs at the synapses of neurons (red).
- (From Cell 2002).

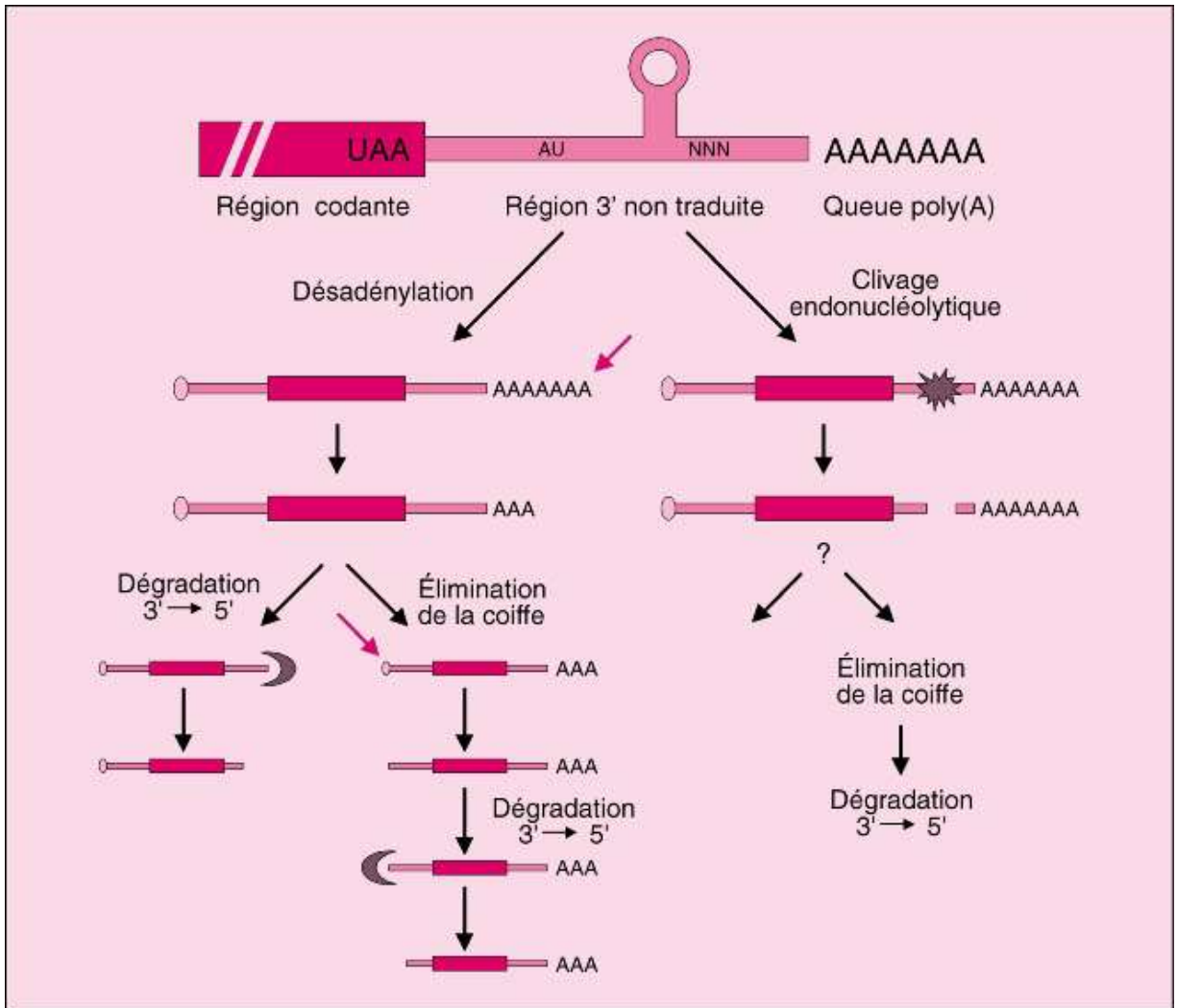
**Figure 20: Modèle de transport des ARNm.**



Les ARNm sont pris en charge par des protéines qui se fixent à leur région 3' non traduite et les conduisent le long des microtubules vers leur compartiment cytoplasmique cible. Ils y sont alors maintenus par le biais d'interactions avec les microfilaments d'actine jusqu'à leur traduction (Medecine/sciences, 2001).

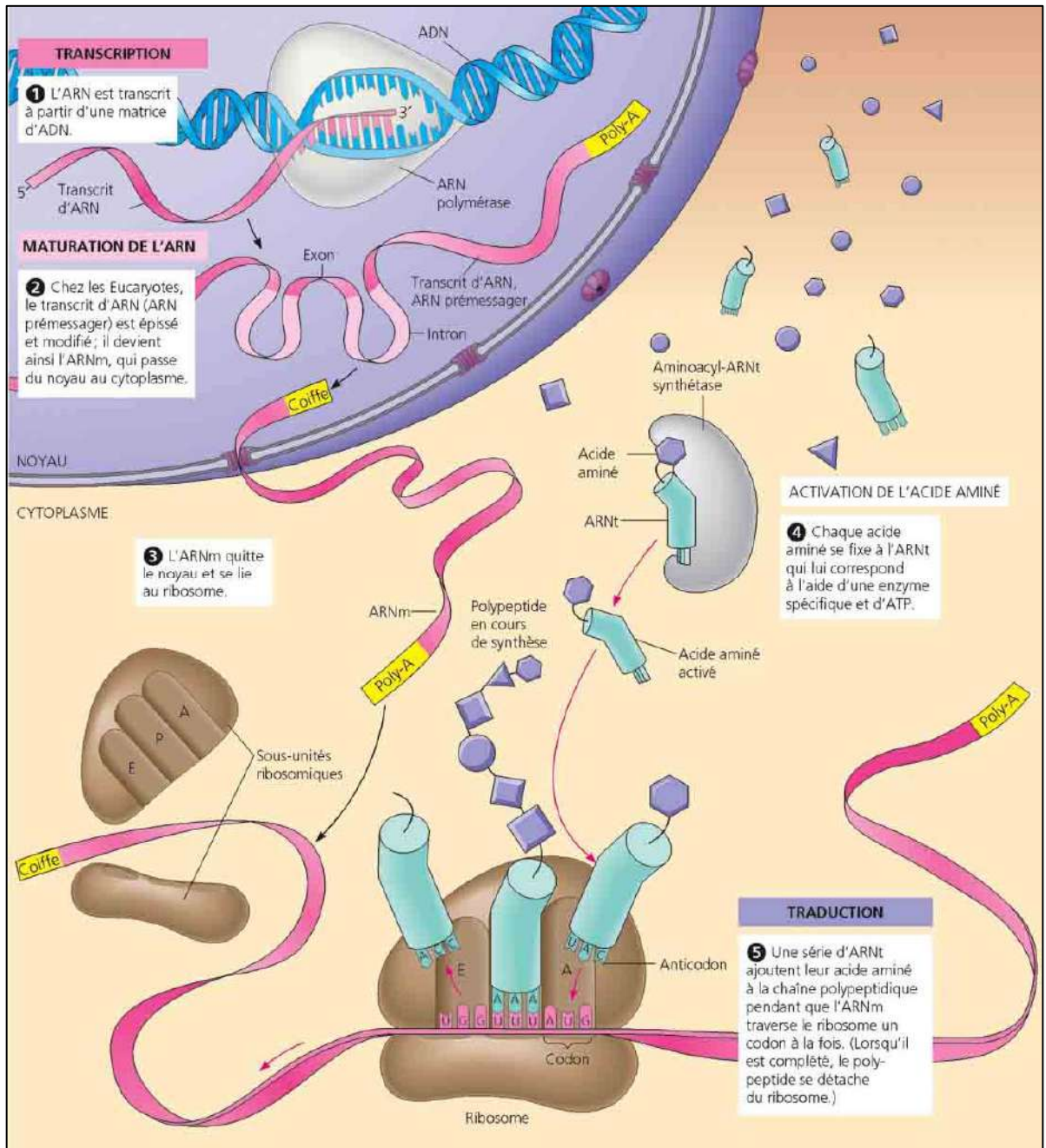


**Figure 21: Rôle de la 3'UTR dans la régulation de la stabilité des ARNm.**

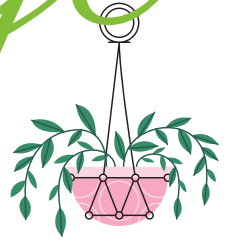


À gauche, la voie de dégradation des ARNm commence par une réaction de désadénylation et se poursuit par la digestion par les exoribonucléases dans le sens 3' 5'. Le raccourcissement de la queue poly(A) pourrait probablement aussi conduire à l'élimination de la coiffe et aboutirait à la digestion des ARNm par les exoribonucléases dans le sens 5' 3'. Ce mécanisme est essentiellement relayé par des ARE, situées dans la 3'UTR, et riches en résidus adénylate et uridyate, sur lesquelles des complexes protéiques pourraient se fixer et induire la déstabilisation des ARNm. À droite, la voie de dégradation démarre après clivage par des endoribonucléases dont les sites spécifiques sont représentés soit par des structures secondaires en tige et boucle, soit par des séquences nucléotidiques particulières. Les ARNm seraient ensuite digérés de la même manière que dans la voie précédente (Medecine/sciences, 2001).

# Schéma récapitulatif



# Bon courage



## LIENS UTILES 🙌

### Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

