





EPLEFPA Dijon Quetigny Plombières-lès-Dijon Site de Quetigny (21) • LEGTA Olivier de Serres Classe préparatoire ATS (Adaptation Technicien Supérieur) Biologie Préparation des Concours agronomiques et vétérinaires (voie C)

ENSEIGNEMENT DE BIOLOGIE • COURS

Partie B. L'organisme dans son milieu : exemple de la nutrition Sous-partie B.3. L'utilisation des nutriments et les voies métaboliques chez les Eucaryotes

Chapitre 21

Du gène à la protéine : l'expression génétique

Une étude centrée sur les Eucaryotes avec quelques références aux Eubactéries

Objectifs: extraits du programme

3. L'utilisation des nutriments et les voies métaboliques chez les Eucaryotes	
3.3.2 Les modalités de la synthèse d'un polypeptide	- Les étapes de la transcription, de la maturation des ARN pré- messagers et de la traduction sont étudiées chez une cellule eucaryote. - L'existence de niveaux de contrôle de l'expression génétique est signalée (chromatinien, transcriptionnel, postranscriptionnel). Par ailleurs, des éléments cis et trans régulent la transcription (s'appuyer sur l'exemple des hormones stéroïdiennes étudiées dans le point 2.1. de la partie C). - On précise que, chez les procaryotes, la synthèse des protéines est cotranscriptionnelle. Mots-clés [ARN polymérase, nucléotides, maturation du transcrit primaire, ARNs, ribosome, amino-acyl ARNt synthétase, liaison peptidique] La maturation post-traductionnelle et l'adressage ne sont pas au programme.

Introduction

L'information génétique ou patrimoine génétique est *l'ensemble des informations* permettant *l'édification et le fonctionnement des cellules et des organismes*. Nous savons déjà que ces informations sont portées, chez tous les êtres vivants (mais pas forcément chez les virus), par l'ADN (acide désoxyribonucléique).

Le chapitre sur l'ADN (partie A : chapitre 4) doit être revu et parfaitement maîtrisé

On appelle expression génétique l'ensemble des phénomènes qui permettent à un gène (unité élémentaire de l'information de l'information génétique situé à une position donnée, le locus, dans le génome) d'être exprimé en ARN puis, s'il s'agit d'un gène codant une protéine, en protéine. Ce processus impliquant des polymérisations, il fait partie de l'anabolisme.

Le programme invite à traiter le processus en se concentrant sur l'exemple des **Eucaryotes** mais en faisant aussi référence aux **Eubactéries**.

Comment la cellule exprime-t-elle un gène en ARN puis en protéine ?

I. Les gènes et leur transcription en ARN suivie d'une éventuelle maturation

A. Nature et organisation des gènes : quelques rappels

1. Notion de gène

- Dans le chapitre 4, nous avons vu qu'un gène était fondamentalement une portion de l'information génétique codant les informations nécessaires à l'édification d'une protéine. On y trouve une ou des portions de séquence codante à proprement parler qu'on peut appeler cistrons (qui codent les acides aminés de la protéine) ainsi que des portions intervenant dans l'expression génétique sans coder d'acides aminés: les séquences régulatrices (notamment le promoteur).
- Un gène occupe une **position précise sur son chromosome** qu'on peut nommer locus.
- Les différentes versions d'un gène (c'est-à-dire les séquences nucléotidiques possibles de ce gène) constituent des allèles.
- On peut en fait élargie cette définition en disant qu'un gène est une portion d'ADN susceptible d'être transcrite en ARN accompagnée de séquences régulatrices : cela inclut donc aussi les gènes codant les ARN ribosomiques, les gènes codant les ARN de transfert...

▼ TABLEAU I. Comparaison des génomes eucaryotes et eubactériens. Inspiré de PEYCRU et al. (2013).

	Localisation	Organisation de l'ADN	Nombre de molécules d'ADN	Taille du génome	Séquences répétées non codantes	Structure des gènes
Eucaryotes	Noyau (= génome nucléaire)	Linéaire	Plusieurs différentes (état souvent dominant : diploïdie)	Élevée : généralement de 10 ⁶ à 10 ¹¹ pb Homme : 3,2×10 ⁹ pb (cas de certaines 'amibes' : 10 ¹¹ à 10 ¹² il)	Proportion souvent élevée Homme 50 % du génome (mais peut tomber à quelques % chez certaines espèces)	Introns + exons (gènes morcelés) Quelques espèces avec très peu d'introns (ex. levure Saccharomyces cerevisiae)
	Organites semi- autonomes (= génome extranucléaire)	Circulaire	1 en plusieurs copies Mitochondrie humaine : 1 à 15 copies, souvent 5	Petite : de 10 ⁴ à 10 ⁶ pb ADNmt humain : 16,6 × 10 ³ pb	Proportion nulle ou faible	Pas d'introns Quelques gènes avec introns autoépissables chez certaines espèces
Eubactéries	Cytoplasme : chromosome bactérien (dans nucléoïde)	Souvent circulaire (linéaire chez quelques espèces)	1 (très rarement plusieurs)	Moyenne: de 10 ⁶ à 10 ⁷ pb <i>E. coli</i> : 4,64 × 10 ⁶ pb (Mycoplasmes: 10 ⁶ pb)	Proportion nulle	Pas d'introns
	Cytoplasme : Plasmides (génome extra- chromosomique)	Circulaire	Nombre variable	Très petite : 10 ³ à 10 ⁵ pb (en moyenne quelques milliers de pb)	Proportion nulle	Pas d'introns

pb = paire de base (*correspond à une paire de nucléotides*). L'unité accepte les préfixes multiplicateurs : 10³ pb = 1 **kb** (kilobase), 10⁶ pb = 1 **Mb** (mégabase), 10⁹ pb = 1 **Gb** (gigabase). ADNmt = ADN mitochondrial.

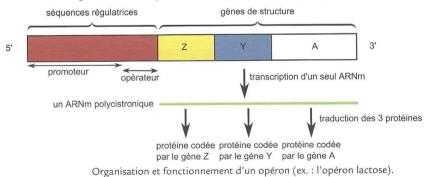
 Le tableau I rappelle quelques caractéristiques comparées des génomes eucaryotes et eubactériens.

Attention, il existe **quelques séquences répétées chez les Eubactéries** mais elles sont le plus souvent **fonctionnelles** (gènes des ARNr, des ARNt par exemple). Dans le tableau, il est question de « séquences répétées non codantes » qui sont l'apanage des Eucaryotes.

2. Organisation des gènes eubactériens : un regroupement fréquent en opérons polycistroniques

Chez les Eubactéries, l'ADN est majoritairement codant (voir C) et les séquences sont souvent organisées en opérons (cas de près de 60 % des gènes chez E. coli): un opéron est un ensemble de gènes bactériens disposés immédiatement à la suite les uns des autres et qui sont gouvernées par une même séquence régulatrice (figure 1). Ces opérons sont donc des ensembles polycistroniques, c'est-à-dire comportant plusieurs séquences codant des protéines (cistrons).

Chez Escherichia coli, 59 % des gènes sont regroupés au sein d'opérons - ensemble de gènes de structure mis bout à bout (figure) et placés sous le contrôle des mêmes séquences régulatrices (ex : promoteur, opérateur) ainsi que ces séquences - tandis que les 41 % restants sont dispersés. Ces gènes codent chacun une protéine qui, ensemble, assurent le plus souvent une même fonction (ex : 3 protéines participant au métabolisme du lactose pour l'opéron lactose). Lorsqu'il y a activation de l'expression de ces gènes de structure, un seul ARNm est produit mais il permet la synthèse des différentes protéines. C'est donc un ARNm polycistronique (poly = plusieurs, cistron = unité codant une chaîne polypeptidique). Les protéines sont toutes synthétisées en même temps ce qui garantit une plasticité phénotypique rapide à un changement de l'environnement pour l'eubactérie (ex : absence de glucose mais présence de lactose dans le milieu). Inversement, lorsqu'il y a inhibition de l'expression, c'est l'ensemble des protéines qui cessera ou presque d'être exprimé. Un opéron fonctionne donc sur un mode « on-off » qui permet une économie d'énergie en ne synthétisant les protéines que quand elle en a besoin. Par contre, cela ne permet pas une modulation indépendante de l'expression de chaque gène d'un opéron.

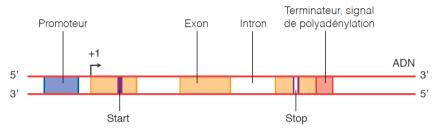


A FIGURE 1. Les opérons, bases du génome eubactérien. D'après PEYCRU et al. (2013).

- 3. Organisation des gènes eucaryotes : des gènes monocistroniques et morcelés (= gènes mosaïques) avec des régions non codantes (introns) séparant les portions codantes (exons)
 - Les gènes eucaryotes sont fondamentalement monocistroniques: ils sont composés d'une seule séquence codante de protéine. En revanche, cette séquence est fragmentée en exons entrecoupés de portions non codantes nommées introns (figure 2); on dit que ce sont des gènes mosaïgues ou des gènes

morcelés. La transcription d'un ADN produit ainsi un ARN prémessager (ARNpm) qui subit une maturation caractérisée par l'élimination des introns (excision) et le raboutage des exons (épissage) : il y a alors obtention d'un ARN messager (ARNm).

Soyons précis! >> Si l'on veut être rigoureux, un exon n'est pas exactement une portion nécessairement codante mais plutôt une portion d'ADN transcrite en ARNpm et qui demeure dans l'ARNm final après excision-épissage. Au sein de ces exons, on trouve ainsi en amont du codon start et en aval du codon stop des portions qui ne seront pas traduites en acides aminés, que l'on peut donc considérer comme « non codantes » (séquences UTR – voir page 10).



Chaque gène comprend des séquences régulatrices (promoteur par exemple) généralement situées en amont du premier nucléotide transcrit (indiqué +1). On y trouve des exons (la séquence transcrite commence toujours par un exon), des introns qui seront éliminés lors de l'épissage. Le gène se termine par un signal d'arrêt de la transcription contenant souvent un signal de polyadénylation, qui assurera l'ajout d'une queue polyA sur le transcrit. On trouve toujours un codon start et un codon stop dans les exons, mais cette information ne sera « utilisable » que par les ribosomes.

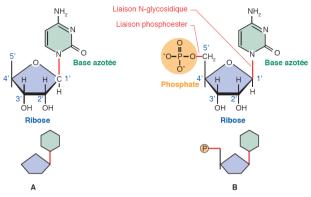
A FIGURE 2. Les gènes eucaryotes. D'après SEGARRA et al. (2014).

B. Les ARN et leur diversité

1. Les ARN, des acides nucléiques plutôt monocaténaires constituant des copies de petites portions d'ADN

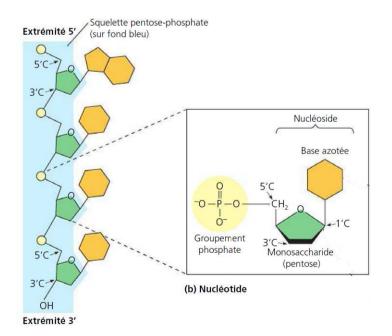
- Un ARN ou acide ribonucléique est un polymère généralement monocaténaire de nucléotides qui participe à l'expression de l'information génétique ou son contrôle (figure 4).
- Les nucléotides de l'ARN (ribonucléotides) présentent des différences avec les nucléotides de l'ADN (désoxyribonucléotides) (figure 3):
 - Le pentose présent dans ces nucléotides est le ribose (et non le désoxyribose).
 - Les nucléotides à thymines (T) n'existent pas; ils sont remplacés par les nucléotides à uracile (U).
- Les règles d'appariement entre un ARN et un autre ARN, ou bien entre un ARN et un brin d'ADN sont <u>les mêmes qu'entre les brins de l'ADN</u>: la seule différence est que U remplace T (on aura donc un appariement A avec U).
- L'ARN est fondamentalement monocaténaire (un seul brin de nucléotides) mais, chez les virus, on peut trouver des ARN bicaténaires (comprenant deux brins). Du reste, certains ARN d'êtres vivants se replient sur eux-mêmes par endroits et sont « localement » bicaténaires (exemple : ARNt)
- Les ARN permettent l'expression de l'information génétique chez les êtres vivants, mais certains virus ont pour <u>support</u> de leur information génétique un ou des ARN. Là encore, cette situation est propre aux virus et ne se rencontre pas chez les êtres vivants.

 Les ARN sont produits à partir d'une portion d'ADN par un processus nommé transcription.



A. Organisation d'un nucléoside (forme schématique en bas)
 B. Organisation d'un nucléotide (forme schématique en bas).

A FIGURE 3. <u>Un nucléoside pyrimidique de l'ARN et un nucléotide correspondant</u> (ici un nucléoside monophosphate). D'après SEGARRA *et al.* (2014).



A FIGURE 4. Organisation de base d'un ARN. D'après CAMPBELL et al. (2012).

2. La diversité des ARN

 Il existe différents types d'ARN que l'on peut distinguer selon différents critères. Le tableau II propose une vision synthétique; nous retenons cette classification sommaire en quatre catégories dans notre plan.

▼ TABLEAU II. La diversité des ARN. D'après SEGARRA et al. (2014).

	ARNm	ARNt	ARNr	Petits ARN
Proportion	5 %	15 %	80 %	<1%
Durée de vie	Généralement courte (quelques minutes à quelques heures)	Longue	Longue	Très variable
Taille	Très variable: quelques centaines à quelques millions de nucléotides	75 à 100 nucléotides	100 à 2000 nt, taille exprimée en unité Svedberg: • eucaryotes: 28,18, 5,8 et 5S • eubactéries: 23, 16 et 5S	< 1000 nt
Structure	Linéaire, quelques structures en épingles à cheveux parfois.	Structure secondaire en feuille de trèfle, et structure tertiaire en L.	Complexe, avec association aux protéines ribosomales.	Complexe, association à de nombreuses protéines
Fonctions	« Copie de travail » de l'ADN, support manipulable par les ribosomes de l'information génétique	Adaptateur entre ARNm et acides aminés. Liaison à un acide aminé en 3'	Structural pour la mise en forme des ribosomes. Catalytique pour la transpeptidation (notion de ribozymes). Positionnement du ribosome avec la séquence de Shine et Dalgarno pour eubactéries	Catalytique (ARN de la télomérase). Catalytique et structural pour le spliceosome. Contrôle de l'expression de l'information génétique (ARN interférence)

a. Les ARN messagers (ARNm) et ARN prémessagers (ARNpm), des copies de l'ADN comportant les informations nécessaires à la synthèse d'une protéine

- Les ARN messagers (= ARNm) sont les ARN traduits par les ribosomes en chaînes polypeptidiques. Ils sont monocistroniques chez les Eucaryotes et peuvent être polycistroniques chez les Eubactéries (cas des gènes organisés en opérons).
- Chez les Eubactéries, les ARNm sont directement produits par transcription.
- Chez les Eucaryotes, la transcription des gènes codant des protéines produit des ARN prémessagers (= ARNpm) qui deviendront des ARN messagers (= ARNm) après diverses modifications constituant la maturation des ARN. Lors de cette maturation qui a lieu dans le noyau, on assiste notamment aux processus

d'excision-épissage. Les ARNm sortent ensuite du noyau vers le cytosol où ils sont traduits en protéines par des ribosomes.

Les ARN messagers ont souvent une durée de vie plutôt courte (voir III).

Tous les autres ARN ne comportant pas de « plan de montage » d'une protéine, ils sont parfois regroupés sous le terme d'ARN non codants (= ARNnc) ou ARN non messagers (= ARNnm). Toutefois, ils participent tout de même à l'expression génétique et/ou son contrôle.

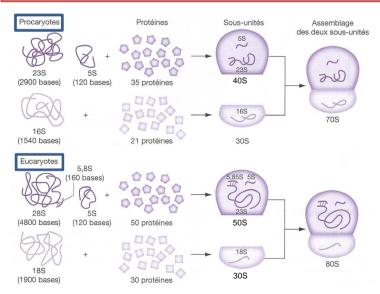
b. Les ARN ribosomiques (ARNr), éléments constitutifs des ribosomes

- Les ARN ribosomiques (= ARNr) sont les ARN présents dans les ribosomes (figure 5).
- On rappelle que les ribosomes (figure 6) sont les structures cellulaires organisées en deux sous-unités qui permettent la « lecture » de l'ARNm et ainsi sa traduction en protéine. Les ribosomes sont constitués à la fois d'ARNr et de protéines.
- L'assemblage de leurs sous-unités a lieu directement dans le cytoplasme chez les Eubactéries et a lieu dans le noyau, au niveau du (ou des) nucléole(s) dans les cellules eucaryotes.

Pour information

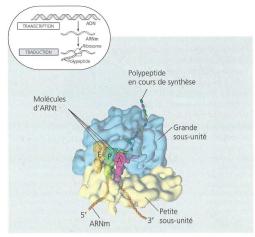
Les ARNr sont nommés en fonction de leur coefficient de sédimentation suite à ultracentrifugation exprimé en svedbergs (S).

- Chez les Eubactéries, on trouve un ARN 16S dans la petite sous-unité et des ARN 23S et 5S dans la grande sous-unité.
- Chez les Eucaryotes, on trouve un ARN 18S dans la petite sous-unité et des ARN 28S et 5S dans la grande sous-unité.

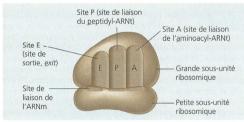


A FIGURE 5. Composition des ribosomes [pour information]. D'après BREUIL (2007), corrigé.

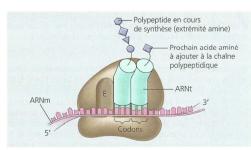
 Signalons dès maintenant que la grande sous-unité ribosomique comprend trois sites fonctionnels qui seront importants pour notre compréhension de la traduction (figure 6):



(a) Modèle informatisé d'un ribosome fonctionnel. Ce modèle montre la forme générale d'un ribosome bactérien. Les ribosomes des Eucaryotes sont à peu près semblables. Chaque sous-unité est un assemblage de molécules d'ARN ribosomique et de protéines.



(b) Schéma montrant les sites de liaison. Un ribosome comprend un site de liaison de l'ARNm, ainsi que trois sites de liaison de l'ARNt, appelés E. P et A. Nous reverrons ce schéma dans d'autres illustrations.

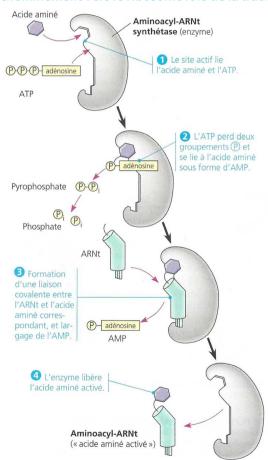


(c) Schéma montrant l'ARNm et l'ARNt en interaction. Un ARNt s'unit à un site de liaison lorsque les bases de son anticodon s'apparient avec celles d'un codon d'ARNm. Le site P retient l'ARNt attaché au polypeptide en cours de synthèse. Le site A retient l'ARNt qui porte le prochain acide aminie qu'il faut ajouter à la chaîne polypeptidique. L'ARNt libéré se détache du ribosome par le site E. Attention! En dehors de la **traduction** où les **ribosomes** sont **assemblés** autour de l'**ARNm** avec leurs *deux sous-unités en vis-à-vis*, les **ribosomes** qui ne sont **pas en usage** (dans le **cytosol**, ou bien dans le **noyau** après leur **synthèse**) sont en réalité *sous forme de sous-unités séparées*: *celles-ci ne se regroupent que lors de la traduction!*

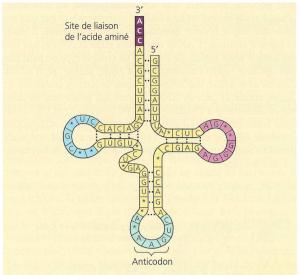
▲ FIGURE 6. Organisation fonctionnelle des ribosomes. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Le site A (pour amino-acyl ARNt) qui assure l'accueil d'un nouvel acide aminé transporté par un ARN de transfert.
- Le site P (pour peptidyl-ARNt) qui assure l'accrochage du nouvel acide aminé à la chaîne polypeptidique en cours de synthèse.
- Le site E (pour exit) (mis en évidence par les scientifiques plus tardivement que les deux autres) qui permet l'évacuation de l'ARNt libéré de son acide aminé.
- Il est à noter que les ribosomes réalisant la traduction, ils possèdent une activité catalytique qui est (étonnamment) assurée, non par les protéines, mais par l'ARN ribosomique qu'on peut alors qualifier de ribozyme (= ARN à fonction catalytique).
- Notons aussi dès maintenant que la traduction consomme de l'énergie apportée par l'hydrolyse de GTP (guanosine triphosphate) et non d'ATP.

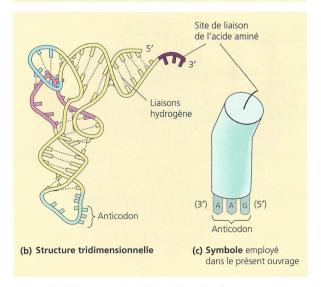
c. Les ARN de transfert (ARNt), des ARN se liant à des acides aminés dont ils assurent l'acheminement vers le ribosome lors de la traduction



A FIGURE 7. La synthèse du complexe acide aminé-ARNt. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



(a) Structure bidimensionnelle. Les quatre régions qui comportent des bases appariées, ainsi que les trois boucles et la séquence de bases du site de liaison de l'acide aminé situé à l'extrémité 3', se retrouvent chez tous les ARNt. Le triplet de l'anticodon varie selon le type d'ARN. (Les astérisques désignent une base ayant subi une modification chimique qui l'a rendue différente de A, C, G ou U; il s'agit d'une caractéristique propre aux ARNt.)



A FIGURE 8. Les ARN de transfert (ARNt). D'après CAMPBELL & REECE (2004). On notera le caractère « localement » bicaténaire de la molécule.

a. Nature des ARNt : des ARN en forme de feuille de trèfle présentant, à des extrémités opposées, un anticodon et un site de liaison à un acide aminé

- Les ARN de transfert (= ARNt) (figures 7-8) sont les ARN assurant l'acheminement des acides aminés vers le ribosome au moment de la traduction. Ce sont des petits ARN (75-100 nucléotides) repliés dans l'espace et ayant une forme de feuille de trèfle; ce repliement est notamment assuré par des appariements de bases complémentaires, ce qui rend la molécule localement bicaténaire. L'extrémité 3' (située au niveau du « pétiole ») est capable de se fixer à un acide aminé spécifique.
- Chaque ARNt présente, au niveau du « foliole » central, un anticodon (figure 8): cet ensemble de 3 nucléotides est complémentaire d'un codon correspondant, dans le code génétique, à l'acide aminé porté par l'ARNt.
- On y trouve des **nucléosides modifiés** (exemple : inosine, dont la base est l'hypoxanthine).

Les ARNt ont une durée de vie plutôt longue et peuvent servir de multiples fois.

β. Un complexe acide aminé-ARNt (= amino-acyl ARNt) produit par une amino-acyl ARNt synthétase cytosolique

- L'association entre un ARNt et son acide aminé est catalysée par une enzyme de type ligase nommée amino-acyl ARNt synthétase ou amino-acyl ARNt transférase (figure 7); on peut en effet appeler l'ARNt associé à son acide aminé un amino-acyl ARNt (ou encore un acide aminé activé).
- Ce processus est ATP-dépendant (l'ATP est convertie en AMP, perdant un pyrophosphate).
- Cette réaction est localisée dans le cytosol (mais peut avoir lieu aussi dans les organites semi-autonomes dont on rappelle qu'ils ont une activité d'expression génétique).
- Les enzymes étant des protéines très spécifiques, il existe au moins une ARNt synthétase par ARNt.

d. D'autres ARN aux rôles variés [moins important]

Voir pour les **pARNn** et les **ARNi** : partie III du chapitre

- Il existe enfin d'autres types d'ARN, généralement de petite taille, aux rôles variés dans les cellules. On peut citer par exemple :
 - Les petits ARN nucléaires (= pARNn = snRNA = small nuclear RNA) qui sont impliqués dans de petits complexes ARN-protéines nommés petites ribonucléoprotéines (= pRNPn= snRNP = small nuclear ribonucleoproteins). Les pRNPn en association avec diverses protéines forment un complexe nommé complexe d'épissage ou splicéosome qui assure l'excision et l'épissage des ARNpm en ARNm dans le noyau des cellules eucaryotes en reconnaissant des séquences variées avec lesquelles les pARNn s'apparient. Les ARN ont, ici aussi, un rôle catalytique (ce sont donc encore des ribozymes).
 - Les ARN interférents ou ARN interférence (= ARNi) qui sont des ARN souvent de petite taille et à fonction régulatrice; produits dans le noyau ils sont capables d'interagir avec des ARNm dans le cytosol : ils bloquent alors la traduction et déclenchent souvent la dégradation de l'ARNm.
- Les ARNi comprennent les micro-ARN (= miARN = miRNA = microRNA), les petits ARN interférents (= pARNi = siRNA = small interferent RNA)...
- Ce mécanisme semble exister chez tous les êtres vivants, et paraît répandu chez les Eucaryotes. Chez l'Homme, il y aurait environ 250 gènes connus de pARNi et les miARN connus sont estimés à environ 1000. Certains auteurs estiment que près de 60 % des gènes auraient leur expression réqulée par ce type d'acteurs chez l'Homme.

- Les petits ARN nucléolaires (= pARNno = snoRNA = small nucleolar RNA) sont de courts ARN présents dans le nucléole qui aident à la maturation des ARNr.
- Et quelques autres...

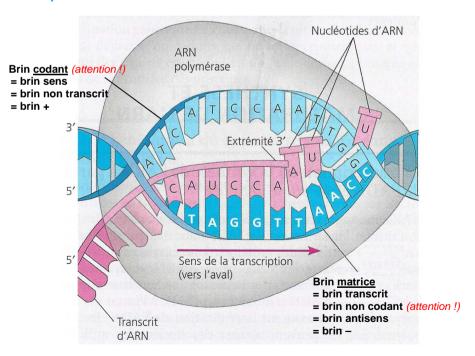
C. De l'ADN à l'ARN: le processus de transcription

1. Notion de transcription

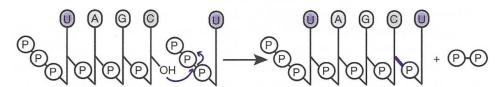
- On appelle transcription l'ensemble des mécanismes qui permettent de polymériser un ARN à partir d'une portion d'ADN.
- Il s'agit d'un processus très fidèle (= processus conforme) où le brin codant de l'ADN – rappelons que l'ADN est une molécule bicaténaire – est rigoureusement copié dans l'ARN (monocaténaire, au moins initialement).

2. Un processus conforme qui repose sur une polymérisation de ribonucléotides par une ARN polymérase

a. Principe fondamental : une polymérisation nucléaire de ribonucléotides en vis-à-vis du brin matrice de l'ADN qui permet la reproduction de la séquence du brin codant



A FIGURE 10. Principe de la transcription. D'après CAMPBELL & REECE (2004), corrigé.



A FIGURE 11. Réaction catalysée par l'ARN polymérase lors de l'ajout d'un nucléotide.

D'après DENŒUD et al. (2013).

L'ARN polymérase (= ARN pol) est une enzyme qui ouvre la molécule d'ADN, c'est-à-dire qu'elle sépare transitoirement ses deux brins, puis ajoute de manière complémentaire des ribonucléotides en face des nucléotides du brin matrice d'ADN, en les liant les uns à la suite des autres de manière covalente par des liaisons phosphodiesters (figure 10). Ce processus a lieu dans le noyau des cellules eucaryotes (ou au niveau du nucléoïde pour les cellules eubactériennes).

Les ribonucléotides qui subissent la polymérisation en ARN sont présents dans le nucléoplasme chez les Eucaryotes (ou le nucléoïde chez les Eubactéries). Ce sont initialement des ribonucléosides triphosphates [NTP] (ATP, UTP, GTP, CTP) qui perdent un pyrophosphate (PPi) lors de la polymérisation; les nucléotides finaux incorporés sont donc bien des nucléosides monophosphates [NMP] (AMP, UMP, GMP, CMP) (figure 11).

- La synthèse d'ARN est un processus orienté dans le sens 5' vers 3' du brin néoformé:
 - L'ARN polymérase « lit » le brin codant d'ADN dans le sens 5'→3'.

On appelle brin codant (voir les synonymes à la figure 10) le brin qui porte l'information génétique et dont la séquence est reproduite dans l'ARN lors de la transcription. C'est donc le brin non transcrit.

L'ARN polymérase « lit » le brin matrice d'ADN dans le sens 3'→5'.

On appelle brin matrice (voir les synonymes à la figure 10) le brin qui sert de support à l'édification de l'ARN et au niveau duquel s'effectue la polymérisation par appariement de bases complémentaires. C'est donc le brin transcrit (qui porte « en négatif » la séquence qui est copiée).

Attention: certains auteurs appellent le brin matrice, à tort, « brin codant », ce qui est à éviter...

C'est aussi le cas du programme actuellement en vigueur en 1ºS mais cela n'en fait pas l'usage dominant pour autant...

L'ARN est polymérisé dans le sens 5'→3', c'est-à-dire que les nouveaux nucléotides sont ajoutés à l'extrémité 3' OH (figure 11).

b. Un désenroulement et un enroulement de l'ADN lors du processus

 Lors de son passage, l'ARN polymérase « désenroule » l'ADN du début de son arrivée, ce qui facilite l'ouverture des brins, puis referme la molécule d'ADN et la ré-enroule en fin de passage (figure 13 – page suivante).

c. Un processus conforme toutefois caractérisé par l'absence (peu gênante) de mécanismes de correction d'erreurs

L'ARN polymérase est une enzyme fidèle (la reproduction de la séquence d'ADN en ARN est conforme), quoiqu'elle ne possède pas de système de détection d'erreurs d'incorporation de nucléotides inappropriés, ni de système de correction. Il ne semble pas exister d'autres enzymes qui rempliraient ce rôle.

 Aussi, l'ARN polymérase produit un taux d'erreur souvent considéré comme proche de 10⁻⁵ (1 erreur pour 100 000 nucléotides); les conséquences sont toutefois peu importantes car, même si un ARN est défectueux dans une cellule, il existe généralement en même temps de très nombreux ARN semblables qui sont fonctionnels sans que l'absence d'une unité n'altère le fonctionnement cellulaire. En outre, il n'y a ici pas de conservation et encore moins de transmission des erreurs éventuelles, contrairement aux mutations qui peuvent toucher l'ADN.

d. Une diversité d'ARN polymérases [pour information]

- Chez les Eubactéries, il existe généralement une seule ARN polymérase.
- Pour information, il existe divers types d'ARN polymérases chez les Eucaryotes :
 - L'ARN pol I agit dans le nucléole où elle transcrit la plupart des gènes ribosomiques.
 - L'ARN pol II est responsable de la synthèse des ARNpm.
 - L'ARN pol III (ou encore l'ARN pol IV, typique des plantes) sont responsables de la production des autres petits ARN (ARNt...).

3. Un processus séquentiel composé de plusieurs étapes et supposant l'intervention d'acteurs variés [cas de l'ARN pol II eucaryote]

 La transcription est généralement divisée en trois étapes : initiation, élongation et terminaison. On envisage ici seulement la synthèse d'un ARNpm dans une cellule eucaryote par une ARN pol II.

Les particularités de la transcription procaryote, de même que les modalités de transcription eucaryote assurées par les autres ARN pol, ne seront pas examinées.

a. Une initiation permise par un complexe d'initiation aboutissant à la fixation de l'ARN polymérase au niveau du promoteur

- L'initiation désigne la phase de mise en place des molécules permettant de déclencher le départ de la synthèse d'ARN.
- L'ARN pol II se fixe sur l'ADN au niveau de la séquence promotrice du gène. Le promoteur est une séquence courte (quelques dizaines de pb) sur laquelle se fixe l'ARN pol et qui permet d'orienter l'ARN pol, ce qui assure le bon placement de l'enzyme et donc la transcription du gène dans le « bon sens » (figure 12).

Un promoteur comprend généralement une ou des séquences consensus, c'est-à-dire des séquences courtes hautement conservées au niveau de la plupart des gènes. On trouve par exemple, au niveau du brin codant du promoteur de nombreux gènes eucaryotes codant des protéines, la boîte TATA (TATA box) qui comprend environ 25 pb dont la séquence TATAAT (5'--3') d'où son nom.

Dans les promoteurs des Eubactéries, une boîte semblable existe : c'est la **boîte de Pribnow** (*Pribnow box*).

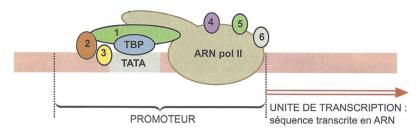
 Toutefois, la fixation de cette ARN polymérase n'est pas spontanée et suppose d'abord la fixation d'autres protéines qui guident et stabilisent l'enzyme vers le début du gène à transcrire; ces protéines s'appellent facteurs généraux de transcription (figure 12).

Ces facteurs sont variés et se fixent dans un ordre précis, mais il ne me paraît pas vital de connaître leur nom ou leur séquence d'activation...

On verra plus loin (partie III) que d'autres séquences en amont du promoteur interviennent dans le contrôle de la transcription, ainsi que d'autres facteurs de transcription (facteurs spécifiques de transcription).

 L'édifice moléculaire constitué des facteurs généraux de transcription et de l'ARN pol II constitue le complexe d'initiation de la transcription (figure 12); son assemblage permet l'activation enzymatique de l'ARN pol II par certains facteurs de transcription et ainsi le départ de la transcription.

TBP: TATA-box binding protein (protéine de fixation à la boîte TATA)



Promoteur et complexe d'initiation des eucaryotes.

Facteurs généraux de transcription numérotés (1, 2, 3...) selon leur ordre d'intervention.

A FIGURE 12. <u>Promoteur et complexe d'initiation chez les Eucaryotes.</u>
D'après PEYCRU *et al.* (2013).

b. Une élongation assurée par l'ARN polymérase seule, assurant la production d'un ARN complémentaire du brin matrice d'ADN

L'élongation désigne la phase de polymérisation proprement dite de l'ARN à partir de la séquence d'ADN. Elle se déroule grâce à l'ARN polymérase, selon les mécanismes vus plus haut (voir point 2.). La figure 13 en résume les caractéristiques.

La maturation (voir D), quand elle existe, est généralement en grande partie co-transcriptionnelle et commence en même temps que le transcrit est synthétisé.

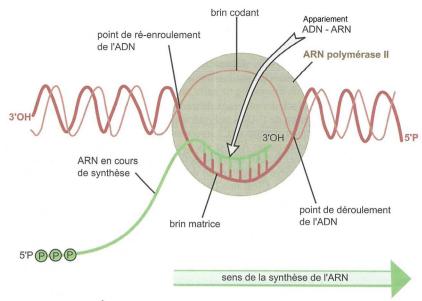
c. Une terminaison intervenant lorsque l'ARN polymérase rencontre une séquence terminatrice

La terminaison désigne la phase finale de la transcription où l'ADN, l'ARN polymérase et l'ARN tout juste synthétisé (qu'on peut appeler transcrit primaire) se séparent. Elle a lieu lorsque l'ARN polymérase rencontre une séquence terminatrice qui est transcrite et constitue un signal de dissociation des acteurs de la transcription (figure 14). Des séquences consensus comme AAUAA (en version ARN) semblent s'y trouver fréquemment.

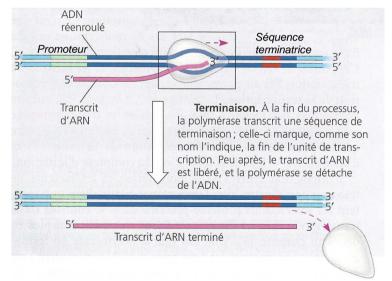
Les mécanismes précis de la terminaison de la transcription sont encore assez débattus et d'autres protéines interviennent.

4. Une transcription du gène généralement assurée de manière synchrone par plusieurs ARN polymérases

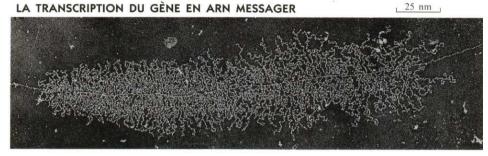
La transcription d'un segment d'ADN en ARN est quasi-systématiquement assurée conjointement par plusieurs ARN polymérases, ce qui multiplie les copies de transcrits primaires (et explique aussi pourquoi les quelques erreurs de transcription sont si peu graves pour la cellule). On observe ainsi au MET des figures de transcription (figure 15 – page suivante) qui traduisent cette réalité: on observe une forme de plume due à tous les brins d'ARN situés autour de l'ADN en cours de transcription.

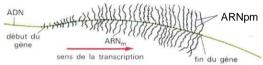


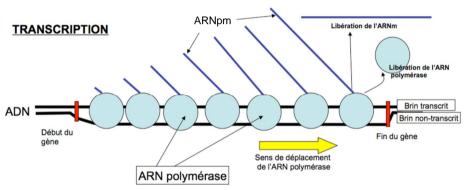
▲ FIGURE 13. Élongation de la transcription. D'après PEYCRU et al. (2013).



A FIGURE 14. Terminaison de la transcription. D'après CAMPBELL & REECE (2004).







A FIGURE 15. Les figures de transcription au MET et la multiplicité des ARN pol transcrivant simultanément une séquence d'ADN en ARN.

http://imagesbiogeolfxm.free.fr/phenotype/original/proteine-transcription%20MET%20%28puffs%29.html (consultation avril 2016)

https://sites.google.com/a/liceofranco.org/svt/home/premiere-s/theme-1-chapitre-1-expression-stabilite-et-variabilite-du-materiel-genetique (consultation idem)

D. Une maturation fréquente du transcrit primaire

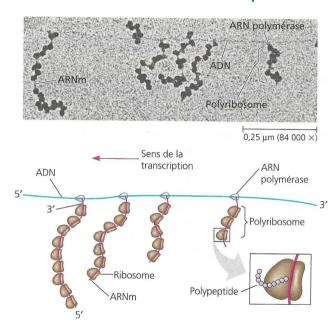
 On appelle maturation l'ensemble des modifications que subit un ARN immédiatement issu de la transcription (= transcrit primaire), au niveau de sa conformation spatiale et éventuellement de sa constitution, et qui lui permettent d'acquérir sa fonctionnalité. Le processus est largement co-transcriptionnel.

1. Un processus subi par la plupart des petits ARN (Eucaryotes + Eubactéries)

- La transcription produit fondamentalement des transcrits linéaires et monocaténaires.
- La plupart des petits ARN tels que les ARNt, les ARNr ou encore les ARNi par exemple subissent une modification de leur conformation spatiale qui s'amorce

- voire s'effectue quasi-complètement en même temps qu'ils sont synthétisés. Cela constitue ce qu'on appelle la maturation de ces ARN.
- Ainsi, si l'on prend l'exemple des ARNt, on assiste à la formation de la structure en feuille de trèfle avec appariements locaux de bases complémentaires. De même, les ARNi forment souvent des structures en épingle à cheveux permises aussi par des appariements entre bases complémentaires.
- On note aussi l'action de divers complexes protéiques ou ribonucléoprotéiques (qui permettent par exemple de cliver les ARN produits dans le cas des ARNr eucaryotes, ou encore de modifier certaines bases en bases azotées atypiques comme dans les ARNt).

2. Un processus <u>non</u> subi par les ARNm eubactériens qui s'engagent immédiatement dans une traduction co-transcriptionnelle



Couplage de la transcription et de la traduction chez

les Archéobactéries et les Bactéries. Dans les cellules procaryotes, la traduction de l'ARNm peut commencer dès que la première extrémité (5') de la molécule d'ARNm se détache de la matrice d'ADN. La micrographie montre la transcription d'un brin d'ADN de *E. coli* par des molécules d'ARN polymérase. Chacune de celles-ci engendre un brin d'ARNm déjà en cours de traduction par les ribosomes. Les polypeptides nouvellement synthétisés ne sont pas visibles ici (MET).

Photographie reproduite avec la permission de O.L. Miller, B.A. Hamkalo et C.A. Thomas, Jr, Science 169 (1970). Copyright © 1970 American Association for the Advancement of Science.

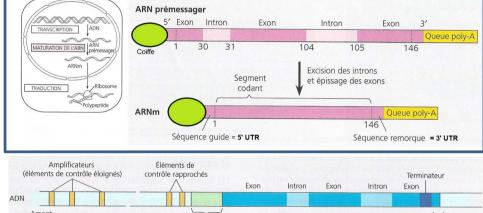
A FIGURE 16. La transcription des ARNm eubactériens et leur traduction immédiate.

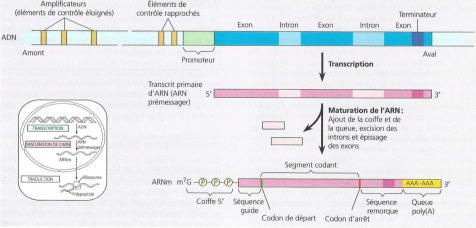
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

 On peut citer l'exception notable des ARNm eubactériens qui ne subissent pas de maturation: les transcrits primaires sont directement opérationnels. En outre, alors même qu'ils sont en cours de transcription, ces ARN sont immédiatement traduits en chaînes polypeptidiques par des ribosomes (figure 16). On peut dire que la traduction est, chez ces organismes, co-transcriptionnelle (les deux processus sont quasi-synchrones).

3. Un processus important dans le cas des ARNpm eucaryotes qui maturent en ARNm ensuite exportés vers le cytoplasme

 Le cas des transcrits issus de gènes codant des protéines chez les eucaryotes est particulièrement intéressant. Les modifications sont nucléaires et, là encore, majoritairement co-transcriptionnelles. Le transcrit primaire est appelé ARN prémessager (ARNpm) et la structure finale après maturation constitue l'ARN messager (ARNpm) à proprement parler (figure 17).





A FIGURE 17. Vue d'ensemble de la maturation des ARNpm en ARNm.

On notera qu'en amont du premier nucléotide codant et en aval du dernier nucléotide codant, on trouve des séquences non traduites ou UTR (UnTranslated Regions). On les appelle respectivement séquence 5' UTR (ou séquence guide) et séquence 3' UTR (ou séquence remorque). La première, notamment, permet le positionnement du ribosome et peut participer au contrôle de l'expression génétique. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

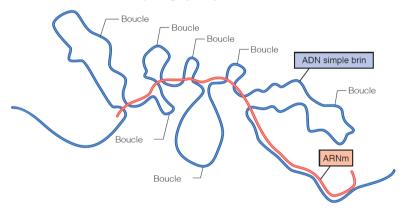
a. Une modification des extrémités des ARNpm : ajout d'une coiffe en 5' et d'une queue poly-A en 3'

- Les extrémités de l'ARN sont modifiées de la façon suivante (figure 17) :
 - Ajout d'une coiffe en 5' (capping): il s'agit de l'ajout d'une base modifiée, la méthylguanosine qui empêche les exonucléases cytosoliques de dégrader l'ARN par l'extrémité 5' (au moins pendant un temps). Certains auteurs indiquent que cette étape de la maturation serait assurée dès le début de la transcription par des enzymes variées.
 - Polyadénylation en 3' = ajout d'une queue poly-A: ce processus intervient lors de la terminaison de la transcription: un complexe protéique permettrait d'ajouter de nombreux nucléotides A (jusqu'à 250) qui seront les premiers nucléotides attaqués par les exonucléases cytosoliques. La longueur de la queue poly-A détermine en grande partie la longévité de l'ARNm dans le cytosol donc le temps pendant lequel il pourra être traduit –, ce qui constitue un mécanisme de contrôle de l'expression génétique.

Une exonucléase est une protéine capable de dépolymériser un acide nucléique (un ARN en l'occurrence ici) par l'une ou l'autre de ses extrémités libres [par opposition aux endonucléases qui peuvent agir sur des nucléotides non situés aux extrémités]. Les ARNm ont une durée de vie courte dans le cytosol, de l'ordre de quelques heures, en grande partie à cause de ses exonucléases qui attaquent les ARNm par leur extrémité 3' dès leur arrivée dans le cytosol.

b. L'excision des introns et l'épissage des exons

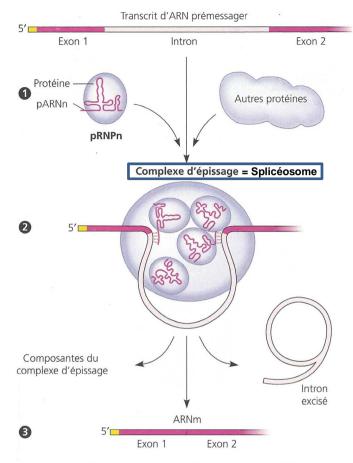
a. Mise en évidence de l'épissage par hybridation ARNm - ADN monobrin



Schématisation d'une observation au MET du produit d'hybridation entre un ARNm et l'ADN du gène lui ayant donné naissance: les boucles correspondent à des séquences d'ADN non appariées, donc à des séquences transcrites éliminées de l'ARN primaire. Il s'agit le plus souvent des introns.

A FIGURE 18. <u>Hybridation ADN monobrin / ARNm observée au MET pour un gène eucaryote.</u> D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Si l'on hybride un ARNm avec un ADN monocaténaire du gène dont l'ARNm est issu, on constate, par observation au microscope électronique, que la superposition entre les deux structures n'est pas complète: l'ARNm est plus court que l'ADN qui forme des boucles correspondant à des zones transcrites mais absentes de l'ARNm final: ce sont les introns, par opposition aux exons présents dans l'ARN final (figure 18).



Rôles des complexes d'épissage et des pRNPn dans

l'épissage de l'ARN prémessager. Ce schéma ne montre qu'une partie du transcrit d'ARN; d'autres introns et exons se trouvent en aval de ceux qui sont représentés ici. 1 L'ARN prémessager contenant des exons et des introns se combine avec de petites ribonucléoprotéines nucléaires (pRNPn) et d'autres protéines pour former une association moléculaire appelée complexe d'épissage. 2 À l'intérieur du complexe d'épissage, les bases azotées du petit ARN nucléaire (pARNn) et celles situées à chaque bout de l'intron s'apparient. 3 Le transcrit d'ARN est découpé, et l'intron est excisé. Ensuite, les exons sont réunis par épissage. Le complexe d'épissage se dissocie et libère l'ARNm, qui contient une suite d'exons encadrée par la séquence guide à l'extrémité 5' et la séquence remorque à l'extrémité 3'.

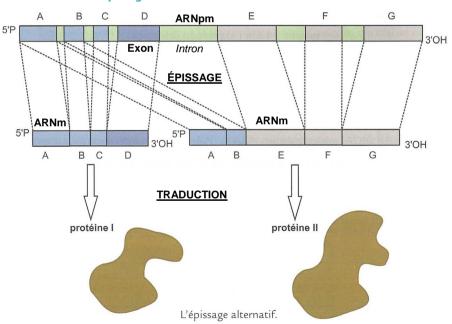
A FIGURE 19. Rôle du splicéosome (= complexe d'épissage) dans l'excision des exons et l'épissage des introns lors de la maturation des ARNpm en ARNm dans le noyau des cellules eucaryotes [pour information ?]. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

β. Mécanismes de l'excision-épissage : intervention du splicéosome (= complexe d'épissage)

- On appelle épissage au sens <u>large</u> les mécanismes qui permettent l'élimination des introns (= excision) et le raboutage des exons (= épissage au sens <u>strict</u>).
- Sans rentrer dans des détails démesurés, ce processus fait intervenir de petits ARN nucléaires (= pARNn = snRNA = small nuclear RNA) qui sont impliqués dans de petits complexes ARN-protéines nommés petites ribonucléoprotéines (= pRNPn = snRNP = small nuclear riboncleoproteins). Les pRNPn et diverses protéines s'assemblent en un complexe nommé complexe d'épissage ou splicéosome qui assure l'excision et l'épissage des ARNpm en ARNm dans le noyau des cellules eucaryotes en reconnaissant des séquences d'épissage avec lesquelles les pARNn s'apparient. Les ARN ont ici un rôle catalytique (ce sont donc des ribozymes) (figure 19). Les segments excisés sont ensuite dégradés et leurs nucléotides sont réutilisés par le noyau.

c. Un gène, plusieurs protéines : des mécanismes post-transcriptionnels permettant parfois l'obtention d'ARNm variés à partir d'un même transcrit primaire

a. L'épissage alternatif (= épissage différentiel) : un réarrangement variable des exons lors de l'épissage



Dans des cellules différentes, un même gène peut conduire à l'expression de protéines différentes quand, à partir d'un même transcrit primaire, le raboutage d'exons différents (ABCD ou ABEFG) conduit à des ARNm différents (formés par des combinaisons d'exons différentes) puis à la synthèse de protéines différentes.

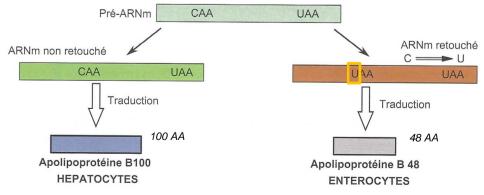
A FIGURE 20. L'épissage alternatif. D'après PEYCRU et al. (2013).

- Alors que l'épissage conserve généralement l'ordre des exons du transcrit primaire, il arrive que ce ne soit pas le cas. L'épissage alternatif ou épissage différentiel désigne un mode d'épissage où l'on assiste à l'association selon un ordre et/ou un nombre variables des exons d'un transcrit primaire, ce qui aboutit à la production d'ARNm différents à partir d'un même ARNpm (figure 20).
- Cela permet la production d'ARNm variés, parfois très diversifiés, à partir d'un même gène nucléaire. In fine, ce sont des protéines différentes qui seront traduites dans le cytosol selon l'ordre d'épissage des exons. Le dogme de la biologie moléculaire « un gène – une protéine » est donc ici fortement nuancé!
 - ✓ Exemple 1 : les molécules de fibronectines (protéines d'adhérence aux matrices extracellulaires) sont ainsi différentes entre les fibroblastes et les hépatocytes, bien que codées par le même gène.
 - ✓ Exemple 2 : les millions d'immunoglobulines (= anticorps) produites par un organisme le sont par des mécanismes d'épissage alternatif complexes mais aussi, en amont, des remaniements de l'ADN lors de la différenciation des lymphocytes.

β. L'édition (en angl. editing) des ARNm : des modifications posttranscriptionnelles de la séquence des ARNm par « mutation » de nucléotides

- On a montré, dans divers cas, que des enzymes nucléaires et/ou des petits ARN catalytiques (ribozymes) sont capables d'ajouter ou de retirer des nucléotides U (insertion ou délétion nucléotidiques), ou plus fréquemment de remplacer des nucléotides (souvent C → U) (substitution nucléotidique) au niveau des transcrits, ce qui permet l'obtention de plusieurs types d'ARNm et ainsi de plusieurs protéines après traduction.
 - Exemple: les apolipoprotéines B sont des protéines permettant le transport sanguin ou lymphatique des lipides; elles sont produites par les hépatocytes et les entérocytes. L'apolipoprotéine B100 (qui entre dans la composition de LDL de VLDL) et l'apolipoprotéine B48 (que l'on retrouve dans les chylomicrons) sont issues d'un même transcrit mais son édition aboutit, dans le cas de l'ARNm de l'apolipoprotéine B48, à un codon stop qui engendre une protéine tronquée après 48 acides aminés (alors que l'autre protéine en compte 100) (figure 21).

Voir chapitre 15 sur la digestion (B.1.2.4) pour comprendre la nature des structures citées.



A FIGURE 21. Editing de l'ARNm de l'apolipoprotéine B48. D'après PEYCRU et al. (2013).

d. L'export des ARNm vers le cytosol

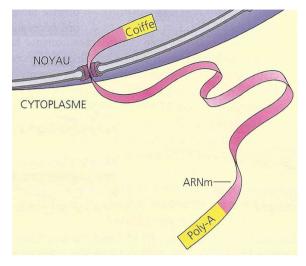
Encadré A Les pores nucléaires, interfaces d'échanges entre noyau et cvtosol

Pour information – d'après BOUJARD et al. (2015) Réticulum endoplasmique Nucléoplasme membrane Complexe du nucléaire interne pore nucléaire membrane nucléaire externe Lamina nucléaire espace Enveloppe péri-nucléaire nucléaire Panier nucléaire Anneau terminal-Transporteur Liens Sous-unité en anneau **Fibres** Protéines d'accrochage

Les pores nucléaires sont les zones où les deux membranes du noyau fusionnent; il s'y trouve un complexe protéique qui assure et régule les échanges entre noyau et cytosol: sorties d'ARNm, entrées et sorties de protéines, sorties des sous-unités ribosomiques (dont on rappelle qu'elles sont édifiées dans le noyau)... mais aussi entrées et sorties de petites molécules organiques (nucléotides, oses...). La zone d'ouverture a un diamètre d'environ 45 nm.

> Dans le détail, la partie transmembranaire comprend de multiples sous-unités ainsi que, côté nucléoplasmique, des sous-unités formant un panier nucléaire (dont un anneau terminal) qui s'ancre sur les lamines nucléaires et, côté cytosolique, des protéines fibrillaires plongeant dans le cytosol.

 Après leur maturation, les ARNm sont ensuite exportés par le biais des pores nucléaires (encadré A) vers le cytosol (figure 22) où ils seront traduits en protéines.
 Ce processus d'exportation fait intervenir divers complexes protéiques capables de reconnaître les ARNm matures.



A FIGURE 22. Sortie de l'ARNm du noyau. D'après CAMPBELL & REECE (2004), modifié.

II. Les protéines et leur biosynthèse par traduction

- Une fois dans le cytosol, l'ARNm est traduit en protéines par des ribosomes (cas des eucaryotes – on rappelle que la traduction est co-transcriptionnelle chez les Eubactéries).
- Il paraît utile, avant d'étudier ce phénomène, de rappeler ce qu'est une protéine.

A. Acides aminés et protéines : quelques rappels préalables

• Les protides constituent une famille de molécules organiques comprenant les acides aminés, leurs dérivés et leurs composés (peptides, protéines).

Cette partie ne serait évidemment pas à remettre telle quelle dans une copie sur l'expression génétique : elle vise seulement à planter le décor de ce qu'est une protéine en profitant de l'occasion pour bien conceptualiser les choses.

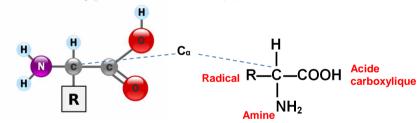
1. Les acides aminés (AA), entités fondamentales des protides

a. Constitution biochimique

Un acide α-aminé (AA) ou α-aminoacide (figure 23) est une substance composée fondamentalement d'un carbone (dit alpha) portant une fonction acide carboxylique, une fonction amine (d'où « acide aminé »), un hydrogène et un radical (= chaîne latérale) variable (notée R de manière générique). Le radical peut contenir les atomes C, H, O et N (et, pour la cystéine : du soufre S).

Il existe **d'autres types d'acides aminés** où les fonctions ne sont pas ou pas toutes portées par le carbone α mais ils sont rares chez les êtres vivants. Les **acides aminés biologiques** sont majoritairement des **acides α-aminés**; *c'est le cas de tous ceux qui composent les protéines*.

 En fonction du radical, les acides aminés peuvent être hydrophiles ou hydrophobes et présenter une certaine charge en conditions biologiques (qui peut varier quand les conditions biologiques varient, notamment le pH).



A FIGURE 23. <u>Deux représentations possibles d'un acide alpha-aminé</u> (cas général où R n'est pas précisé).

http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-acide-amine-8/ (août 2015).

b. Acide aminé biologique, acide aminé protéinogène, acide aminé présent dans les protéines : des notions non équivalentes

- Il existe près de 500 acides aminés connus dont près de 150 peuvent se retrouver chez les êtres vivants: ces derniers sont les acides aminés biologiques.
- Parmi ces acides aminés, seuls <u>vingt</u> acides aminés différents sont incorporés au moment de la formation des protéines : ce sont les acides aminés protéinogènes.
 Mais, après maturation des protéines où de nombreux acides aminés sont modifiés, le nombre d'acides aminés présents dans les protéines peut être souvent plus important (voir petit encart ci-dessous).

Deux remarques:

- Chez certaines Eubactéries ou Archées, il existe des acides aminés supplémentaires qui peuvent être incorporés au moment de la fabrication des protéines (pyrrolysine, sélestocystéine). Les cas connus ne sont pas fréquents et la grande maiorité des organismes ne présente bien que vingt acides aminés protéinogènes.
- Un certain nombre d'acides aminés ne se retrouve pas dans les protéines mais se rencontre chez les êtres vivants :
 - Parce que ce sont des intermédiaires du métabolisme :
 - Parce qu'ils ont une fonction propre: par exemple, le GABA ou acide γ-aminobutyrique est un neurotransmetteur. Pour information, le GABA n'est pas un acide alpha-aminé mais un acide gamma-aminé car la fonction amine est portée par le troisième carbone (ou carbone γ) en numérotant premier celui qui porte la fonction acide carboxylique.
- ° Attention, contrairement à une idée répandue dans les esprits et dans de nombreux manuels mais totalement fausse, *il y a beaucoup plus de vingt acides aminés qui entrent dans la composition des protéines chez la grande majorité des êtres vivants*.
- ° Il ne faut ainsi pas confondre « acides protéinogènes » et « acides aminés présents dans les protéines ». Les premiers sont au bien au nombre de vingt : ce sont les acides aminés incorporés lors de la fabrication des protéines par traduction. Mais ces acides aminés peuvent subir de multiples modifications lors de la maturation de la protéine (hydroxylation, acétylation...) et la diversité des acides aminés possibles dans une protéine finale après maturation est bien plus importante.

Exemple montrant l'importance de ces acides aminés autres que les « vingt » :

L'hydroxyproline est, comme son nom le laisse supposer, une proline ayant subi une hydroxylation et cet acide aminé est très fréquent. Cet acide aminé permet la formation de liaisons covalentes (par aldolisation) entre chaînes polypeptidiques voisines, ce qui renforce la résistance de la structure.

- ° C'est le cas par exemple dans les **fibres de collagène** (protéine de la matrice extracellulaire animale) où des **liaisons avec des hydroxylysines** permettent la **résistance aux forces traction** dans le sens de la longueur.
- ° C'est aussi le cas dans les protéines de la paroi végétale nommées **extensines** ou **HRGP** (*Hydroxyprolin Rich GlycoProteins*, glycoprotéines riches en hydroxyproline).

c. Diversité des acides aminés

- Les acides aminés (figure 24) peuvent être classés en catégories en fonction de leur radical généralement considéré à pH = 7 :
 - acides aminés apolaires (hydrophobes)
 - acides aminés polaires non chargés (hydrophiles)
 - acides aminés polaires chargés positivement (cationiques) (hydrophiles)
 - acides aminés polaires chargés négativement (anioniques) (hydrophiles)

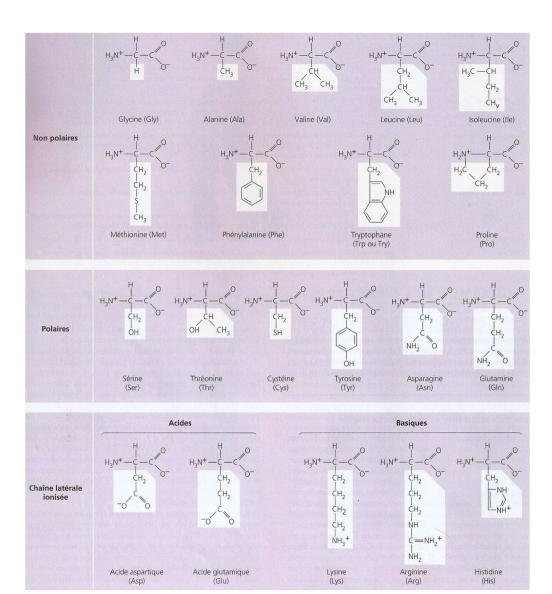
On notera que trois acides aminés sont **aromatiques** (= présence de cycles hydrogénocarbonés) (phénylalanine, tyrosine, tryptophane).

 Les propriétés de ces acides aminés et leur état d'ionisation ont des conséquences sur les protéines qu'ils constituent.

Par exemple, les **AA hydrophobes** ont tendance à **se regrouper** entre eux par **interactions hydrophobes**; ils peuvent par exemple se retrouver enchâssés dans la **membrane plasmique**, constituant alors un **domaine transmembranaire** de protéine.

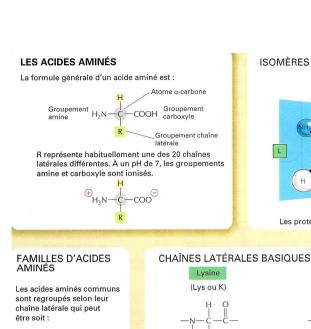
 Notons que, pour chaque acide aminé, il existe un pH auquel l'ensemble des charges de la molécule s'annulent: c'est le pH isoélectrique pH_i.

L'AA est alors à l'état de « zwittérion » ou « amphion », c'est-à-dire un état ionisé ni positif, ni négatif mais bien neutre, toutes les charges s'annulant. Voir cours de chimie.



A FIGURE 24. Les vingt acides aminés protéinogènes [pour information]. Les AA sont représentés dans leur état d'ionisation à pH = 7, pH proche du pH de nombreuses cellules.

D'après CAMPBELL & REECE (2004).



acide basique non chargée polaire non polaire

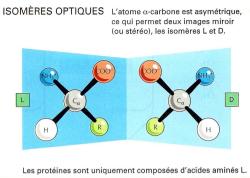
Ces 20 acides aminés

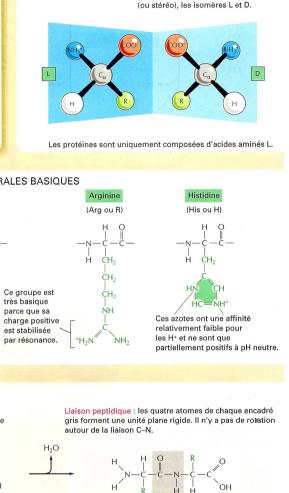
une de trois lettres et

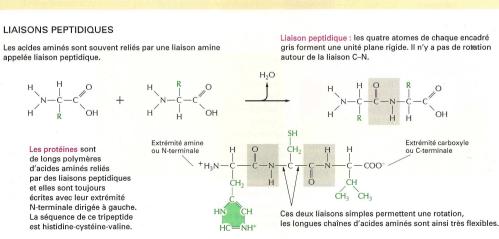
Ainsi: alanine = Ala = A

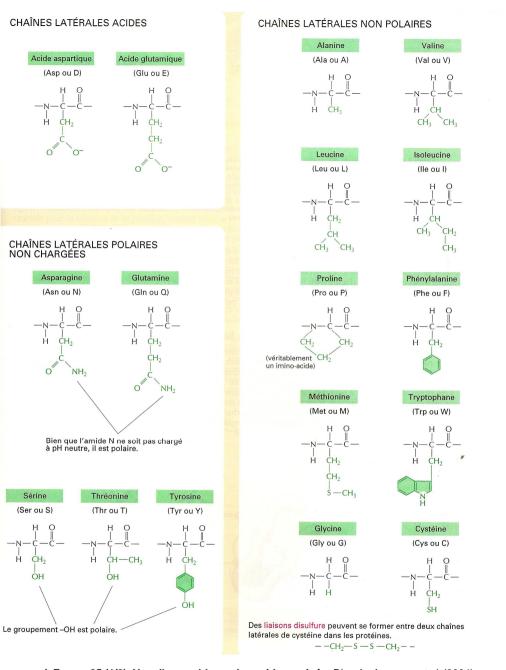
une d'une lettre.

possèdent deux abréviations.









A FIGURE 25 (1/2). <u>Vue d'ensemble sur les acides aminés</u>. D'après ALBERTS et al. (2004).

A FIGURE 25 (1/2). <u>Vue d'ensemble sur les acides aminés</u>. D'après ALBERTS et al. (2004).

d. Principales fonctions des acides aminés

- Les acides aminés ont pour principales fonctions :
 - D'être les monomères des protéines (ou de peptides plus petits) dont ils conditionnent la structure et la fonction.
 - D'être des intermédiaires métaboliques ou des précurseurs de molécules. Par exemple, la mélanine (pigment permettant la coloration brune ou la protection contre les UV chez les Mammifères) est constituée à partir de tyrosine et de phénylalanine; les lignines (responsables de la rigidification de nombreuses parois végétales, notamment dans le bois) sont des polyphénols « inclassables » dans les catégories classiques de molécules organiques qui dérivent initialement de la phénylalanine (encadré B).
 - D'être parfois détenteurs de fonctions propres, comme certains AA qui sont des neurotransmetteurs (glutamate, GABA).

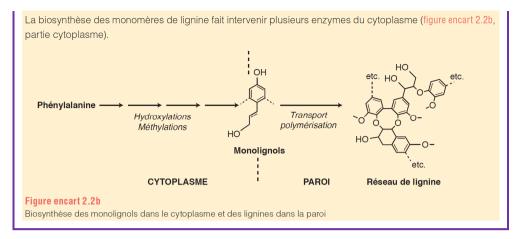
Encadré B Inclassables lignines : des polyphénols incrustants de la paroi végétale

Pour information - d'après SEGARRA et al. (2014)

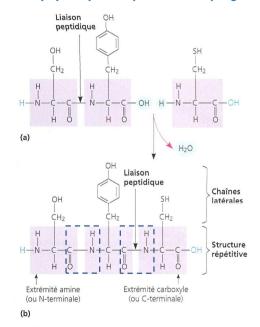
La lignine est un des principaux composants du bois, où elle imprègne la paroi des vaisseaux et des fibres. Les lignines sont caractéristiques des trachéophytes ou végétaux vasculaires tels que les filicophytes, les pinophytes, les angiospermes. La synthèse des lignines est apparue il y a 380 millions d'années, au Dévonien, avec les premiers végétaux vasculaires. Cette capacité a permis un port érigé aux végétaux terrestres favorisant la réception de l'énergie lumineuse.

Nature de la lignine

La lignine est un polymère aromatique très ramifié formant un **réseau tridimensionnel hydrophobe complexe**. Les unités de base de la lignine sont les **monolignols**, qui sont des dérivés de l'acide aminé phénylalanine. Il en existe trois principaux types (figure encart 2.2a): l'alcool paracoumarylique, l'alcool coniférylique, l'alcool sinapylique. La fraction de chaque monolignol varie de façon importante en fonction de la lignée végétale (angiosperme mono- ou dicotylédone, pinophyte), l'espèce, l'organe, le tissu.



2. Condensation et polymérisation des acides aminés : formation de liaisons peptidiques [important et au programme !]



Chaîne polypeptidique. (a) La liaison peptidique formée au cours d'une réaction de condensation unit le groupement carboxyle d'un acide aminé au groupement amine d'un autre acide aminé. (b) Les liaisons peptidiques s'établissent une à une, en commençant par l'acide aminé de l'extrémité amine (N-terminale). Le polypeptide possède une structure répétitive (en violet) à laquelle les chaînes latérales des acides aminés sont attachées.

≺ FIGURE 26. Formation d'une liaison peptidique. On notera l'existence d'une extrémité N-terminale et d'une extrémité C-terminale du peptide. Le côté C-terminal correspond aux AA les plus récemment incorporés. En pointillés sont encadrées les liaisons peptidiques au sens large. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

A FIGURE 27. Caractéristiques de la liaison peptidique : mésomérie (en haut) et planéité de la liaison peptidique avec rotation possible des liaisons par rapport au C_α (en bas) [pour information]. D'après SEGARRA et al. (2014), corrigé.

 L'union de deux acides aminés passe par la formation d'une liaison covalente nommée liaison peptidique qui intervient entre la fonction amine d'un AA et la fonction acide carboxylique de l'autre AA, s'accompagnant d'une perte d'eau (la réaction inverse est donc une hydrolyse) (figure 26). Cette réaction est catalysée par les ribosomes lors de la traduction.

La liaison peptidique **au sens strict** désigne la **liaison covalente** à proprement parler mais on peut aussi parler de **liaison peptidique (au sens large)** pour désigner *l'ensemble – CO – NH –* (encadré sur la figure).

• Les liaisons peptidiques au sens larges sont planes ; ces plans peptidiques peuvent tourner autour des carbones alpha auxquels ils sont reliés (on définit une liaison phi du C_{α} avec l'azote et une liaison psi avec le carbonyle) (figure 27).

3. Peptides, oligopeptides, polypeptides, protéines

- Un peptide est un ensemble d'acides aminés liés par des liaisons peptidiques.
- On parle d'oligopeptide quand il y a peu d'acides aminés (souvent moins de 10).
- Au-delà, on parle de polypeptide.

 Une protéine peut être considérée comme un polypeptide de grande taille, souvent de taille supérieure à 100 acides aminés (ou parfois un ensemble fonctionnel de plusieurs polypeptides).

4. Les protéines, agents principaux des activités biologiques

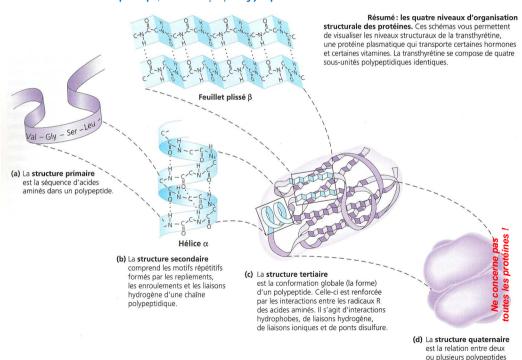
a. La structure des protéines : une vision d'ensemble

 On distingue classiquement trois niveaux de structure des protéines (figure 28), auxquels peut s'ajouter un quatrième niveau chez <u>certaines</u> protéines. Une protéine n'est fonctionnelle que si elle a atteint sa <u>conformation spatiale</u>, c'est-à-dire une organisation dans l'espace qui lui permet d'assurer son activité biologique.

On parle de conformation spatiale fonctionnelle ou encore conformation spatiale native de la protéine pour désigner ce niveau de reploiement complet qui permet à la protéine d'être opérationnelle dans la cellule ou l'organisme.

 On appelle maturation l'étape qui suit immédiatement la synthèse protéique et qui consiste en l'acquisition, par la protéine, de sa conformation native; le processus comprend aussi des modifications d'AA et d'éventuelles glycosylations (ajouts de glucides).

Les *protéines qui portent des petites chaînes glucidiques* s'appellent des **glycoprotéines**; on les rencontre surtout dans la **membrane plasmique**, de la même facon que les **glycolipides**.



A FIGURE 28. La structure des protéines : principaux niveaux.

D'après CAMPBELL & REECE (2004).

qui composent une protéine.

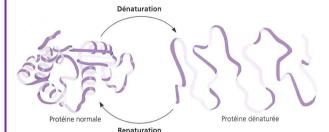
b. La structure primaire : la séquence peptidique de la chaîne polypeptidique

- La séquence primaire de la protéine correspond à la chaîne polypeptidique linéaire définie par la nature, le nombre et l'enchaînement des AA en son sein. Elle correspond donc à la séquence peptidique, c'est-à-dire l'ordre d'enchaînement des AA dans le polypeptide.
- La structure primaire conditionne, par les liaisons inter-acides aminés (encadré C) qu'elle engendre, la structure secondaire et la structure tertiaire de la protéine : la séquence peptidique définit donc en grande partie la forme finale de la protéine (voir encadré C). Toutefois, beaucoup de protéines nécessitent l'intervention de protéines chaperons (ou protéines chaperonnes) qui sont des protéines permettant à un polypeptide d'acquérir sa forme native.

Encadré C De la structure primaire à la conformation native

Limite programme

Une expérience historique : l'expérience d'ANFINSEN (1961)



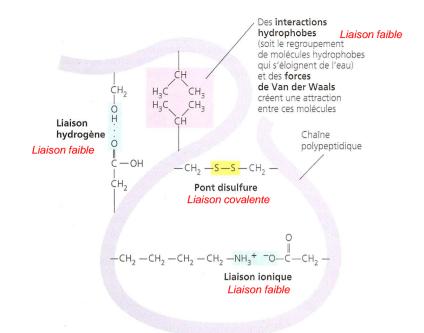
Dénaturation et renaturation d'une protéine. Des températures élevées ou divers traitements chimiques dénaturent une protéine. Ils lui font perdre sa conformation, donc sa capacité de fonctionner. Si la protéine dénaturée reste dissoute, elle peut retrouver sa forme originelle lorsque le milieu revient

FIGURE a. Dénaturation et renaturation. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- > En 1961, le biochimiste américain Christian B. ANFINSEN (1916-1995) produit des travaux décisifs sur une enzyme : la ribonucléase. Il **dénature** la protéine (*suppression de la structure tertiaire et retour à la structure primaire*) en supprimant les liaisons faibles (hydrogène surtout) et les liaisons covalentes (ponts disulfures surtout entre cystéines) par des produits chimiques (urée qui détruit les liaisons H, β-mercaptoéthanol qui détruit les ponts disulfures). Il constate que *l'ajout de ces produits induit le retour à la structure I, supprimant la fonctionnalité de la protéine*, mais *le retrait de ces substances du milieu conduit au retour spontané de la conformation et de la fonctionnalité* (renaturation) (figure a).
- > Des résultats semblables sont obtenus avec la **dénaturation par la chaleur**.
- > Ces résultats semblent démontrer que la structure tertiaire dépend de la structure primaire.

Des liaisons variées entre AA à l'origine du reploiement

➤ L'acquisition de la conformation spatiale fonctionnelle d'une protéine passe par la formation de nombreuses **liaisons faibles** ou **covalentes** entre acides aminés de la protéine (figure b).



Exemples d'interactions contribuant à fixer la structure

tertiaire d'une protéine. Les chaînes latérales hydrophobes d'une protéine se retournent habituellement vers l'intérieur de celle-ci en s'éloignant de l'eau. Dans ce vis-à-vis entre molécules hydrophobes, les forces de Van der Waals, plus spécifiquement les forces de London, créent une faible attraction entre les dipôles induits de ces molécules. Elles contribuent dans une certaine mesure à fixer la conformation de la protéine. Les forces de Van der Waals incluent également les liaisons hydrogène. Celles-ci influent, comme nous l'avons vu précédemment, sur la configuration de la protéine. Les liaisons ioniques entre acides aminés de charges opposées ont aussi un impact sur la conformation de la macromolécule. Toutes ces interactions constituent des liaisons faibles entre les différentes portions de la protéine, mais leur grand nombre permet de donner à celle-ci une forme spécifique. Les ponts disulfure, soit des liaisons covalentes entre les chaînes latérales de deux monomères de cystéine (un acide aminé), constituent des liens plus forts que les précédents.

FIGURE b. <u>Les interactions dans le reploiement des protéines</u>. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

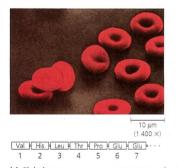
L'intervention fréquente de protéines chaperonnes

- > En réalité, ANFINSEN et ses collègues ont constaté que *la ribonucléase pouvait mal se replier lors* de *la renaturation* si les produits n'étaient pas enlevés dans un certain ordre, ce qui montre que *la* séquence primaire ne suffit pas forcément à obtenir une conformation native.
- > D'autre part, de nombreuses protéines ne retrouvent pas leur conformation spatiale fonctionnelle après dénaturation.

> Il existe en fait des protéines spécialisées dans le reploiement d'autres protéines : ce sont les protéines chaperonnes. Leur importance est cruciale et la plupart des protéines nécessite leur intervention dans l'acquisition de leur conformation native (figure c). Protéine conformée correctement Cylindre Chaperonine 1 Un polypeptide Le couvercle se fixe à cette extrémité, Le couvercle se retire, (complètement assemblée) de forme linéaire provoquant une modification et la protéine bien de la forme du cylindre. Cela crée conformée s'échappe entre par une extrémité du cylindre un environnement hydrophile approprié du cylindre creux au repliement du polypeptide. Chaperonine en action. L'illustracorrectement. Ce complexe est formé de deux duquel l'autre protéine, en forme de couvercle, tion réalisée par ordinateur montre un complexe protéines qui totalisent 21 polypeptides et dont de chaperonines dont l'espace interne permet à la masse moléculaire est près de 900 000 u ! L'une

des protéines forme un cylindre creux à l'extrémité FIGURE c. Importance des protéines chaperonnes. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Certaines mutations intervenant sur des sites stratégiques de protéines démontrent l'importance conformationnnelle et fonctionnelle de la séquence peptidique, donc de la structure primaire (figure 29).



des polypeptides nouvellement formés de se plier

(a) Globules rouges normaux et structure primaire de l'hémoglobine normale. Les globules rouges normaux ont la forme d'un disgue biconcave, comme le montre la micrographie. Sous celle-ci, vous pouvez voir les sept premiers acides aminés de l'un des polypeptides (chaîne β) de l'hémoglobine normale; ce polypeptide possède 146 acides aminés.

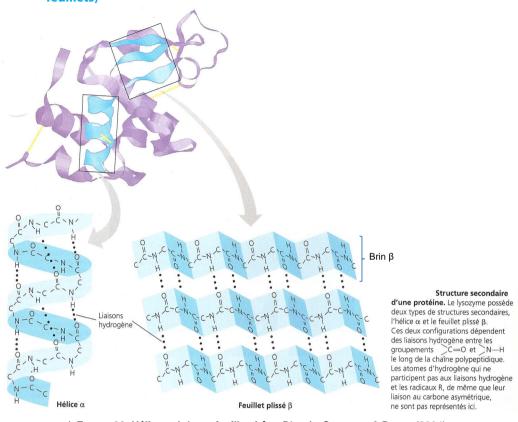


(b) Globules rouges falciformes et structure primaire d'une hémoglobine falciforme. Une légère modification de la structure primaire de l'hémoglobine (le polypeptide illustré en a), soit la substitution héréditaire de l'acide aminé numéro 6 par un autre acide aminé, provoque l'anémie à hématies falciformes.

La substitution dans une protéine d'un seul acide aminé par un autre acide aminé provoque l'anémie à hématies falciformes.

A FIGURE 29. L'importance de la structure I : conséquences d'une mutation sur un site peptidique stratégique de l'hémoglobine. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

c. La structure secondaire: des repliements locaux (hélices, boucles, feuillets)



A FIGURE 30. Hélices alpha et feuilles bêta. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

• La structure secondaire correspond à de petits repliements locaux et spontanés de la chaîne d'AA: il s'agit notamment des hélices alpha, des feuillets bêta (assemblage parallèle ou anti-parallèle de brins bêta) et des coudes bêta. Ces structures sont majoritairement dues aux liaisons H entre plans des liaisons peptidiques entre AA (figure 30).

Lorsque la structure secondaire correspond à des *repliements locaux sans forme définie*, on peut parler de **pelote statistique**.

Entre la structure secondaire et la structure tertiaire, il existe d'autres niveaux de structures envisageables:

 Les structures supersecondaires sont des motifs d'associations de structures secondaires, par exemple un motif hélice-boucle-hélice ou des types d'associations de brins bêta (figure a).

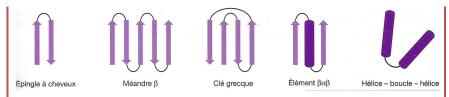
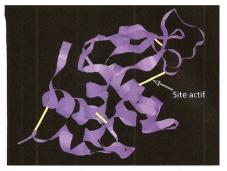


Figure a. Structures supersecondaires.

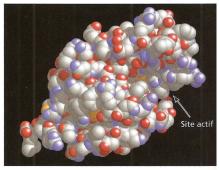
Notez que les brins 6 sont classiquement représentés par des flèches (symbolisant l'orientation) et les hélices α par des cylindres.

° Les domaines sont des combinaisons d'éléments de structures secondaires et supersecondaires qui correspondent à des unités structurales et fonctionnelles des protéines. Un domaine peut remplir une fonction particulière, par exemple la fixation d'un ligand.

Structure tertiaire : la chaîne polypeptidique complètement repliée et fonctionnelle



(a) Un modèle en ruban montre comment une chaîne polypeptidique simple se replie et s'enroule pour former une protéine fonctionnelle



(b) Un modèle compact illustre plus fidèlement la forme globulaire de nombreuses protéines, ainsi que la conformation unique du lysozyme.

A FIGURE 31. Structure III d'une protéine globulaire : le lysozyme. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

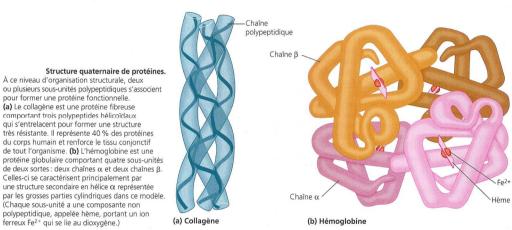
 La structure tridimensionnelle complètement reployée et donc fonctionnelle de la protéine s'appelle structure tertiaire (figure 31).

La plupart des protéines sont soit de type globulaire (en « boule », typiquement le cas des enzymes qui ont pour fonction de catalyser les réactions chimiques du vivant), soit de type fibrillaire (fibreux) (allongé, typiquement le cas de certaines protéines de structure).

La plupart des auteurs ne parlent pas de structure tertiaire pour les protéines fibreuses, considérant qu'elles n'atteignent pas un tel niveau de repliement.

e. Structure quaternaire: plusieurs chaînes polypeptidiques dans certaines protéines

• On parle de structure quaternaire pour désigner la conformation spatiale fonctionnelle d'une protéine multimérique c'est-à-dire constituée de l'assemblage de plusieurs chaînes polypeptidiques elles-mêmes reployées (figure 32). Chaque polypeptide s'appelle une sous-unité de la protéine (ou un protomère).



A FIGURE 32. Deux protéines de structure quaternaire : le collagène et l'hémoglobine. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Beaucoup de protéines fibreuses ont une structure IV : il s'agit alors d'assemblages de chaînes polypeptidiques de structures II (sans vraie structure III). C'est le cas du collagène (protéine de matrice extracellulaire) où des hydroxyprolines permettent l'association des trois chaînes constituant la protéine.

Parmi les protéines globulaires de structure IV, on trouve des enzymes ou encore des transporteurs, comme l'hémoglobine Hb qui transporte le dioxygène dans le sang des Vertébrés. Ces protéines présentent souvent un fonctionnement allostérique, c'est-à-dire que le changement de conformation (= transconformation) d'une sous-unité suite à la fixation d'un ligand entraîne le changement de conformation des autres sous-unités et donc une modification de l'affinité de ces autres chaînes pour le ligand.

Le mot « allostérie » est ici employé dans son sens français classique.

Voir chapitre 12 sur les échanges gazeux (B.1.2.1) : hémoglobine

À ce niveau d'organisation structurale, deux

Celles-ci se caractérisent principalement par une structure secondaire en hélice α représentée

(Chaque sous-unité a une composante non

ferreux Fe2+ qui se lie au dioxygène.)

polypeptidique, appelée hème, portant un ion

pour former une protéine fonctionnelle. (a) Le collagène est une protéine fibreuse comportant trois polypeptides hélicoïdaux qui s'entrelacent pour former une structure très résistante. Il représente 40 % des protéines du corps humain et renforce le tissu conjonctif de tout l'organisme. (b) L'hémoglobine est une

5. Assemblage possible de protéines avec des éléments non protéiques

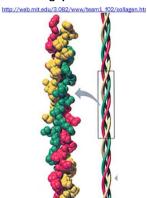
- Les protéines peuvent s'assembler avec des éléments non protéigues :
 - Des groupements prosthétiques: petites molécules dérivant d'une autre famille de biomolécules souvent liées à un ion métallique. Exemple: hème de l'hémoglobine.

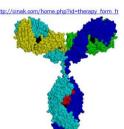
La partie protéique porte alors le nom d'apoprotéine.

- Des lipides: l'ensemble forme alors une lipoprotéine, la partie protéique s'appelant alors apolipoprotéine.
- Des glucides: l'ensemble forme alors une glycoprotéine (ces structures sont typiquement membranaires).

6. Diversité structurale et fonctionnelle des protéines

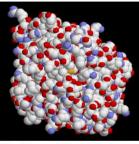
• Les protéines (figure 33 et tableau XII) présentent une grande diversité de structures et de fonctions (un lien existant toujours entre l'une et l'autre!) qui leur permettent d'intervenir dans la quasi-totalité des activités biologiques.





Anticorps Structure en Y (immunité)

Enzyme Structure en boule (réaction chimique)



http://svt09.free.fr/docs_eleve/1s-2/tp_complexe_enzyme-substrat.htm

Collagène
Structure en fibre
(protéine présente
notamment dans les
tissus conjonctifs)

A FIGURE 33. Illustration de la diversité structurale des protéines.

Mise en évidence des protéines

° Réaction du biuret (ou réaction xanthoprotéique) : il s'agit s'ajouter à un échantillon du sulfate de cuivre CuSO₄ en milieu basique (soude). En présence de protéines, un complexe coloré mauve ou violet se forme. Cela est dû au fait que les ions Cu²⁺ se complexent avec les liaisons peptidiques.

▼ TABLEAU II. Illustration de la diversité fonctionnelle des protéines.

D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Fonction	Exemples
Soutien	Certains insectes et la plupart des araignées utilisent des fibres de soie pour construire leur cocon et leur toile. Le collagène et l'élastine composent la structure fibreuse des tissus conjonctifs des Animaux. La kératine est la protéine des cheveux, des cornes, des plumes, des griffes, des écailles, etc.
Mise en réserve'd'acides aminés	L'ovalbumine est la protéine du blanc d'œuf; elle est employée comme source d'acides aminés par l'embryon en développement. La caséine, une protéine du lait, constitue la principale source d'acides aminés des petits des Mammifères avant leur sevrage. Les Végétaux emmagasinent des protéines dans les graines.
Transport de substances	Chez les Vertébrés, l'hémoglobine, une protéine sanguine contenant du fer, transporte le dioxygène des poumons vers les différentes parties de l'organisme. D'autres protéines transportent des substances à travers les membranes cellulaires.
Régulation hormonale	L'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas, contribue à la régulation de la concentration de glucose dans le sang des Vertébrés.
Réception de substances	Les protéines réceptrices intégrées à la membrane d'une cellule nerveuse détectent les substances chimiques émises par d'autres cellules nerveuses.
Mouvement	L'actine et la myosine sont des protéines contractiles servant au mouvement des muscles. D'autres protéines contractiles permettent de faire onduler les cils et les flagelles propulsant de nombreuses cellules.
Immunité humorale	Les anticorps, des protéines spécifiques du plasma sanguin, combattent les bactéries et les virus pathogènes.
Catalyse	Les enzymes, des protéines qui accélèrent ou diminuent la vitesse des réactions chimiques, interviennent dans toute synthèse ou dégradation de substances; ainsi, les enzymes digestives hydrolysent des polymères et d'autres molécules organiques contenus dans les aliments.

B. De l'ARNm à la protéine : la traduction

1. La traduction, un processus cytosolique chez les Eucaryotes et cotranscriptionnel chez les Eubactéries

- On appelle traduction le processus de polymérisation d'acides aminés en chaîne polypeptidique opéré par les ribosomes à partir de la lecture d'un ARNm.
- Le processus a lieu dans le **cytosol** chez les **Eucaryotes** alors qu'il a lieu au niveau du **nucléoïde**, de manière **co-transcriptionnelle**, chez les **Eubactéries**.

2. Une correspondance (quasi) universelle entre les codons de l'ARNm et les acides aminés protéinogènes : le code génétique

- Au niveau de l'ARNm, l'information permettant la synthèse protéique est codée par des codons, ensembles de trois nucléotides successifs de l'ARNm. On appelle code génétique le système de correspondance entre les codons de l'ARNm et les acides aminés qui seront incorporés lors de la synthèse protéique.
- Ce code génétique a déjà été présenté dans le chapitre sur l'ADN (partie A) : la figure
 34 le rappelle et en rappelle les caractéristiques principales.

ARNt et « décodage » de l'ARNm

Rappelons que chaque ARNt présente, au niveau du foliole central, un anticodon (figure 8): cet ensemble de 3 nucléotides est complémentaire d'un codon correspondant, dans le code génétique, à l'acide aminé porté par l'ARNt. Les ARNt sont ainsi des acteurs majeurs de décodage de l'information portée par l'ARNm.

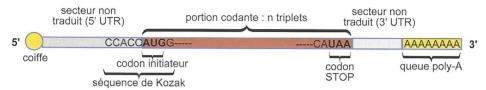
- Le code est constitué de **codons** sous forme de triplets de nucléobases. Il en existe 64 (4³ combinaisons possibles): 61 correspondent à un acide aminé (codons sens) et 3 à une ponctuation (codons non-sens ou codons stop).
- Le code est **non chevauchant et contigu** ; deux codons successifs ne se recouvrent pas et il n'y a pas d'espacement entre codons.
- Il est ponctué; le codon AUG, correspondant à l'acide aminé Met, sert de codon initiateur (début de traduction) et les 3 codons stop de codons d'arrêt. Cette organisation définit le cadre de lecture.
- Il est dégénéré ou redondant : 61 triplets pour 20 acides aminés font qu'à un acide aminé correspondent en général plusieurs codons qualifiés de synonymes. Ces derniers sont le plus souvent identiques sur leurs deux premières bases (pour 8 acides aminés, la nature de la 3° base de leurs codons n'a pas d'importance). Cette synonymie réduit l'impact des mutations ponctuelles.
- Il est quasiment universel. À quelques exceptions près, il est le même chez les bactéries et les eucaryotes. Notons toutefois que le code mitochondrial des vertébrés, de la levure et de divers végétaux diffère par quelques triplets du code universel.

			DEUXIÈME LETTRE					ate (a)				
	5	•	U		C		Α		G		3'	
		U	UUC	Phe (G)	UCU	Ser	UAU	Tyr (Y)	UGU UGC	Cys (C)	UC	
acides aminés apolaires		U	UUA	Leu (L)	UCA	(S)	UAA	Stop	UGA	Stop Trp (W)	A	
(hydrophobes) acides aminés polaires non chargés	rre	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His (H)	CGU	Arg	UC	TROISIÈME
acides aminés	RE LETTRE		CUA	(L)	CCA CCG ACU	(P)	CAA	Gin (Q)	CGA	(R)	AG	_
polaires anioniques acides aminés	PREMIERE	A	AUC	lle	ACC	Thr	AAU	Asn (N)	AGU	Ser (S)	UC	ETTRE
polaires cationiques	Ь		AUA	Met (M)	ACA	(T)	AAA	Lys (K)	AGA AGG	Arg (R)	AG	
Codon initiateur	48	G	GUU GUC	Val	GCU	Ala	GAU GAC	Asp (D)	GGU GGC	Gly	U	
		3	GUA GUG	(V)	GCA GCG	(A)	GAA GAG	Glu (E)	GGA GGG	(G)	A	

Le code génétique universel.

A FIGURE 34. Le code génétique. D'après PEYCRU et al. (2013).

3. Les principaux acteurs de la traduction : ARNm, sous-unités ribosomiques et amino-acyl-ARNt



A FIGURE 35. Organisation d'un ARNm eucaryote. D'après PEYCRU et al. (2013).

- Les acteurs qui coopèrent dans la traduction sont :
 - Les ARN messagers produits par transcription. Le site de fixation du ribosome s'appelle RBS (Ribosome Binding Site) et correspond à la séquence de KOZAK chez les Eucaryotes et à la séquence de SHINE-DELGARNO chez les Eubactéries. Cette séquence inclut le codon AUG (qui code la méthionine) qui est le premier codon traduit (codon initiateur); le reste de la séquence fait partie de la séquence 5' UTR (figure 35).
 - Les amino-acyl ARNt ou acides aminés « activés », c'est-à-dire les complexes entre ARNt et acides aminés qui permettent l'apport des acides aminés lors de l'édification des protéines.
 - Les ribosomes, structures composées de deux sous-unités constituées chacune d'un assemblage d'ARNr et de protéines. On rappelle que ce sont des ARN qui exercent l'activité catalytique dans le ribosome (ribozymes).

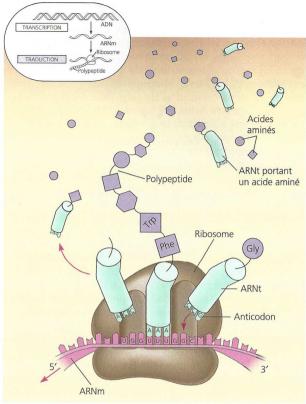
Notons que le *ribosome n'est « complet »* (avec ses sous-unités se faisant face) *que lors de la traduction*; le reste du temps, que ce soit lors de leur fabrication dans le noyau ou à l'état non opérationnel dans le cytosol, les deux sous-unités sont séparées.

Tous ces acteurs ont été présentés dans la partie I mais il peut être pertinent d'aborder ces notions plutôt à l'occasion de la traduction dans une copie. Tout dépend du sujet...

 Tous ces acteurs sont donc des ARN ou, au moins, en sont constitués. Nous verrons en outre que des ARN peuvent intervenir aussi dans la régulation de cette expression génétique (cas des ARN interférents). Les ARN sont donc vraiment fondamentalement des acteurs moléculaires qui coopèrent dans la synthèse de protéines et son éventuelle régulation.

4. Mécanismes de la traduction

- a. Principe général : une lecture progressive de l'ARNm par le ribosome où des amino-acyl ARNt se succèdent en apportant les acides aminés incorporés
 - Voir figure 36.
 - Lors de la traduction, l'ARNm est « pris en tenaille » entre les deux sous-unités du ribosome disposées en vis-à-vis. Le ribosome traduit les codons un à un, se déplaçant sur l'ARNm dans le sens 5' → 3' de codon en codon. Les acides aminés sont apportés sous forme activée (= amino-acyl ARNt) : ils pénètrent dans le ribosome par le site A où a également lieu la formation de la liaison peptidique avec la chaîne polypeptidique déjà édifiée ; au niveau du site P, l'acide aminé est détaché de l'ARNt qui le portait puis l'ARNt est évacué du ribosome par le site E.



La traduction, concept de base. Les codons sont traduits en acides aminés un par un, au fur et à mesure que la molécule d'ARNm traverse le ribosome. Ce sont des molécules d'ARNt qui les interprètent. Chaque type d'ARNt porte un anticodon donné à une de ses extrémités et un certain acide aminé à l'autre extrémité. Lorsque son anticodon se lie à un codon complémentaire situé sur l'ARNm, l'ARNt ajoute son acide aminé à l'extrémité de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse. Il y a une relation de spécificité entre l'anticodon et l'acide aminé que l'ARNt transporte. Les figures qui suivent montrent certains détails de la traduction qui a lieu dans la cellule procaryote.

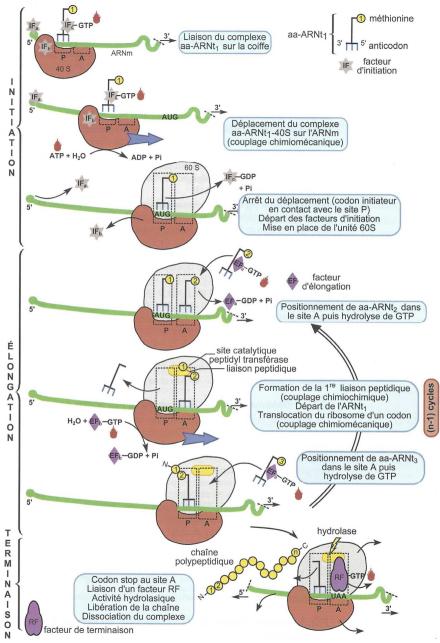
A FIGURE 36. Principe de la traduction. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

b. Un processus séquentiel : initiation, élongation, terminaison

• On divise classiquement la traduction en **initiation**, **élongation** et **terminaison** (figures 37 et 37bis-ter-quater). On s'intéresse au cas des **Eucaryotes**.

Les modèles précis et détaillés peuvent varier légèrement selon les auteurs, c'est pourquoi il me semble peu important de dépenser une énergie monumentale à mémoriser trop de détails...

 On y notera l'intervention de nombreux facteurs protéiques: facteurs d'initiation (IF, initation factors), facteurs d'élongation (EF, elongation factors), facteur de terminaison (RF, release factor).



A FIGURE 37. La traduction : une vision détaillée. D'après PEYCRU et al. (2013). Le site E du ribosome n'est pas figuré et est confondu avec le site P sur ce modèle.

a. L'initiation

- L'initiation de la traduction suppose les phénomènes suivants :
 - La fixation de la petite sous-unité sur la séquence de Kozak; la sous-unité est alors déjà liée au niveau du site P à une méthionine activée (amino-acyl ARNt portant la méthionine) qui elle-même est associée à un facteur d'initiation luimême porteur d'une GTP (guanosine triphosphate).
 - D'autres facteurs d'initiation se lient au complexe avant, pendant ou après ce processus.
 - La petite sous-unité et l'amino-acyl ARNt se déplacent sur l'ARNm jusqu'à ce que le site P et l'amino-acyl ARNt se retrouvent au-dessus du codon AUG (codon initiateur). L'amino-acyl ARNt s'associe au codon par son anticodon. Ce déplacement consomme de l'ATP (couplage chimio-mécanique).
 - Lorsque le complexe atteint ce codon, la grande sous-unité ribosomique se fixe, ce qui déclenche l'hydrolyse de la GTP en GDP + Pi et le départ des facteurs d'initiation, y compris celui qui était lié à l'amino-acyl-ARNt et qui porte désormais une GDP.

Une protéine devrait donc en théorie toujours commencer par une méthionine mais, dans les faits, les premiers acides aminés sont souvent clivés lors de la maturation de la protéine ou son adressage.

B. L'élongation

- L'élongation de la traduction suppose les phénomènes suivants :
 - Le deuxième acide aminé activé (amino-acyl ARNt portant le deuxième acide aminé de la future protéine) arrive sur le site A, se liant à l'ARNm par le biais de son anticodon de l'ARNt. L'amino-acyl ARNt étant associé à un facteur d'élongation lui-même porteur d'une GTP, cette fixation entraîne l'hydrolyse de la GTP et la libération du facteur d'élongation désormais associé à une GDP.
 - La grosse sous-unité (par ses ARNr) catalyse alors conjointement la formation d'une liaison peptidique entre les deux acides aminés et la libération du premier acide aminé d'avec son ARNt. L'énergie libérée par la dissociation entre l'AA1 et l'ARNt1 permet la formation (endergonique) de la liaison peptidique.

Comme il y a déplacement de l'acide aminé – puis de la chaîne polypeptidique – sur un nouvel acide aminé, la réaction est souvent nommée transpeptidation.

- Le complexe se déplace d'un codon, ce qui consomme une autre GTP (apportée par un autre facteur d'élongation qu'on peut nommer facteur de translocation): c'est la translocation du ribosome.
 - ✓ L'ARNt qui portait l'AA1 se trouve sur le site E où il est alors spontanément évacué.
 - ✓ L'ARNt qui porte désormais le jeune dipeptide se retrouve sur le site P
 - ✓ Le site A est vacant.
- Le troisième acide aminé activé (amino-acyl ARNt portant le 3^e acide aminé de la future protéine) arrive sur le site A, de la même façon que le 2^e. Il s'ensuit les mêmes phénomènes, et ainsi de suite jusqu'à l'incorporation du dernier acide aminé.

On notera que <u>l'incorporation de chaque acide aminé</u> à la protéine en cours d'élongation est coûteuse en énergie : elle <u>consomme 2 GTP</u>.

On peut y ajouter l'**ATP** qui a été consommée par l'édification de l'amino-acyl ARNt en amont... Cela porte le compte à 3 nucléosides triphosphates par acide aminé.

On notera du reste qu'à l'instar de la transcription, il n'existe pas de mécanisme de détection ni de correction d'erreurs dans la traduction; le processus est toutefois relativement conforme avec un taux d'erreur estimé à un acide aminé incorrect sur 1000 à 1500.

v. La terminaison

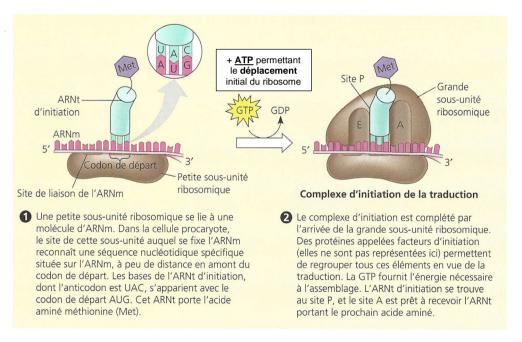
- La terminaison de la traduction peut être présentée comme suit :
 - Elle s'opère lorsque le **site A** se retrouve au niveau d'un **codon stop**.
 - Un facteur de terminaison lié à une GTP s'y fixe alors.
 - Sa fixation entraîne l'hydrolyse de la liaison entre le dernier acide aminé et son ARNt, ce qui a pour conséquence la libération de la chaîne polypeptidique.
 - L'hydrolyse de la GTP fournit l'énergie nécessaire à la dissociation du complexe.

δ. Bilan: une vision (très) simplifiée

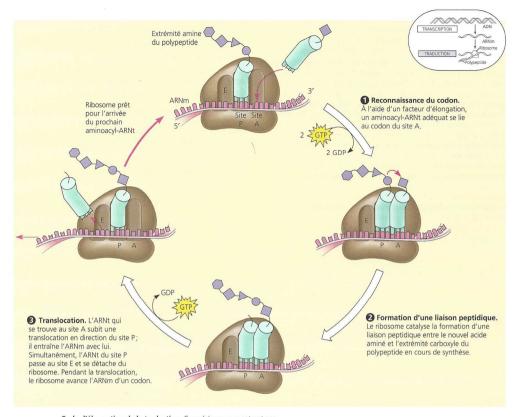
 Les figures 37bis-ter-quater présente une vision simplifiée de la traduction ; elle ne semble pas rigoureusement exacte mais au moins... c'est simple!

Remarque 1: notez que les auteurs **ne figurent pas** du tout les **facteurs de traduction (IF, EF, RF)**.

Remarque 2: l'histoire des **3 GTP consommés** (au lieu de 2) lors de **l'élongation** est **douteuse**...

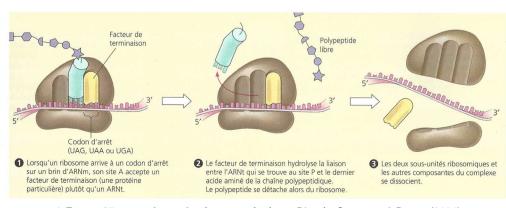


A FIGURE 37bis. La traduction: initiation. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



Cycle d'élongation de la traduction. Ces schémas ne montrent pas les protéines appelées facteurs d'élongation. C'est l'hydrolyse de GTP qui produit l'énergie nécessaire à l'élongation.

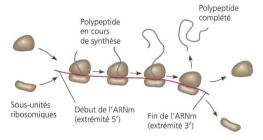
A FIGURE 37ter. La traduction: élongation. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

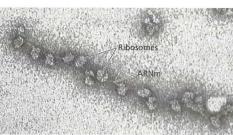


A FIGURE 37quater. La traduction: terminaison. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

c. Une traduction simultanée par plusieurs ribosomes de chaque ARNm : notion de polyribosome (= polysome)

- Nous l'avons dit, un ARNm a une durée de vie relativement courte. Il permet toutefois la production de nombreuses protéines par un phénomène d'amplification relativement élémentaire: chaque ARNm est traduit simultanément par plusieurs ribosomes. L'ensemble formé par un ARNm et tous les ribosomes qui sont en train de la traduire s'appelle un polysome ou polyribosome (figure 38).
- Ceux-ci sont particulièrement abondants à la surface du REG où sont transloquées, produisant les protéines destinées à la sécrétion, aux membranes, à la vacuole (dans une cellule végétale)...





0,1 μm (170 000 ×)

(a) Une molécule d'ARNm est généralement traduite simultanément par plusieurs ribosomes. L'ensemble de ceux-ci est appelé polyribosome.

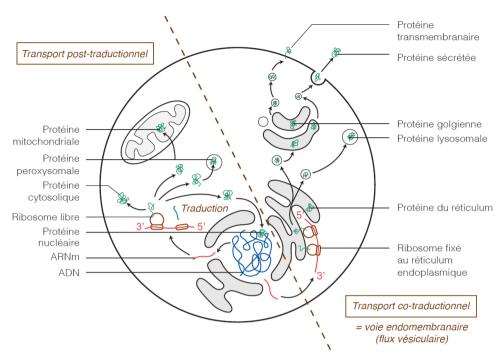
(b) Cette micrographie montre un polyribosome dans une cellule procaryote (MET).

A FIGURE 38. Polyribosome. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

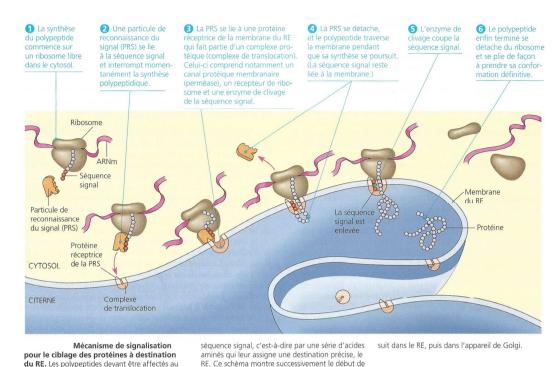
C. Quelques remarques sur la maturation et l'adressage des protéines chez les Eucaryotes [pour information]

Ces notions sont ne sont pas au programme mais il paraît difficile de ne pas en dire un petit mot...

- Les protéines issues de la traduction (quoique cela commence généralement pendant la traduction elle-même) subissent :
 - Un reploiement qui leur permet d'acquérir leur conformation spatiale par formation de liaisons faibles ou covalentes entre les AA. Ce phénomène est en partie spontané et en partie souvent permis par des protéines chaperonnes (voir plus haut : encadré C).
 - Une modification possible de leur composition chimique: modification de certains AA, ajouts d'oses ou de petits oligosaccharides... Dans le cas des protéines qui ont transité par le REG, ce processus a lieu par exemple dans l'appareil de Golgi.
- Ces phénomènes portent le nom de maturation des protéines et leur permettent d'acquérir leur fonctionnalité.
- S'y superpose un phénomène d'adressage des protéines, c'est-à-dire d'orientation vers les compartiments où les protéines seront utilisées. Ce processus peut avoir lieu pendant la traduction ou après selon les cas (figure 39).
- L'adressage fait intervenir (exemple : figure 40) :
 - des protéines de transport qui reconnaissent généralement une séquence signal exprimée par la protéine en début de chaîne – et qui sera souvent clivée ensuite.
 - des systèmes protéiques transmembranaires de translocation (= translocon) permettant à une protéine de passer du cytosol à un autre compartiment.



A FIGURE 39. L'adressage protéique : un phénomène co- ou post-traductionnel [pour information]. D'après SEGARRA et al. (2014).



A FIGURE 40. <u>L'adressage protéique vers le REG : un exemple d'adresse co-traductionnel [vision très simplifiée] [pour information]</u>. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

la synthèse d'une protéine destinée à la sécrétion

et son arrivée dans le RE. Sa maturation se pour-

réseau intracellulaire de membranes ou sécrétés

à l'extérieur de la cellule commencent par une

III. L'expression génétique, un processus contrôlé

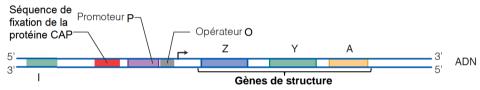
- Au sein d'un organisme pluricellulaire, les gènes spécifiques d'un type cellulaire ne sont pas exprimés dans un autre.
- De même, l'expression de certains gènes varie dans le temps en fonction des besoins de la cellule ou de l'organisme.
- Il existe donc une modulabilité de l'expression génétique.

A. Chez les Eubactéries : un contrôle surtout transcriptionnel influencé par l'environnement et l'organisation des gènes en opérons, exemple de l'opéron lactose

 Le programme invite à étudier l'effet de l'environnement sur le métabolisme bactérien au travers du contrôle de l'expression génétique en traitant l'exemple de l'opéron Lac chez Escherichia coli.

1. L'opéron *Lac*, un opéron comprenant trois gènes de structure et deux sites de contrôle

 Rappelons que l'information génétique, chez les organismes bactériens, s'organise souvent en opérons. Un opéron est un ensemble de gènes bactériens disposés immédiatement à la suite les uns des autres et qui sont gouvernées par une même séquence régulatrice. Ces opérons sont donc des ensembles polycistroniques, c'est-à-dire comportant plusieurs séquences codant des protéines (cistrons).



A FIGURE 41. Organisation de l'opéron lactose.
D'après SEGARRA et al. (2014)

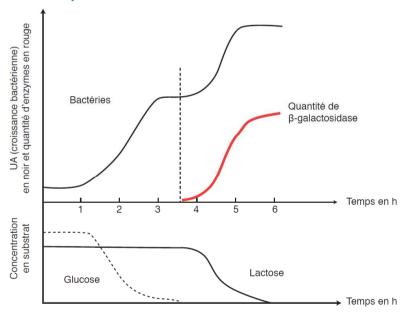
- Dans le cas de l'opéron lactose ou opéron Lac au sens strict (figure 41), on trouve de l'amont vers l'aval (dans le sens de lecture 5' → 3'):
 - Une séquence régulatrice (ou des séquences régulatrices on emploie souvent le pluriel) qui module(nt) l'expression de l'opéron :
 - ✓ Une séquence de fixation de la protéine CAP = CRP ; la protéine CAP (Catabolite Activator Protein) ou CRP (cAMP Receptor Protein) est une protéine activatrice de l'opéron. Sa séquence est codée par une autre zone du génome.
 - ✓ Un promoteur P, zone sur laquelle se fixe l'ARN polymérase responsable de la transcription. Chez les Eubactéries, le promoteur contient une séquence hautement conservée qui est généralement située à environ 10 nucléotides en amont du site d'initiation de la transcription et qu'on nomme boîte de PRIBNOW
 - ✓ Un opérateur O, site sur lequel peut se fixer la protéine Lac I qui réprime l'expression de l'opéron.
 - Des gènes de structure, c'est-à-dire des séquences codantes pouvant être transcrites en ARN:

- Le gène Lac Z qui code la β-galactosidase, enzyme hydrolysant le lactose en glucose et galactose. [Le lactose est un dioside]
- Le gène Lac Y qui code la β-galactoside perméase, protéine membranaire qui permet la pénétration du lactose dans la cellule (dans le sens de son gradient chimique puisque c'est une perméase, donc un transport passif facilité).
- Le gène Lac A qui code une transacétylase qui permettrait d'utiliser d'autres substrats que le lactose; elle ne semble pas intervenir dans le métabolisme du lactose ou, du moins, son rôle demeure mal compris.
- En amont de l'opéron au sens strict (figure 41), on trouve le gène Lac I qui code le répresseur Lac I.

Petite remarque sur les conventions en biologie moléculaire :

Pour différencier le gène de la protéine qu'il code, on note souvent en <u>italiques</u> le nom du <u>gène</u> (en écriture manuscrite, on souligne) et en <u>caractères normaux</u> le nom de la <u>protéine</u>. Exemple : Lac I est le gène, Lac I est la protéine.

2. Mise en évidence d'une adaptation du métabolisme bactérien en fonction des oses présents dans le milieu



La croissance bactérienne est suivie par spectrophotométrie (UA=unité d'absorbance) en fonction du temps exprimé en heures. En parallèle sont évaluées les concentrations en glucose et lactose.

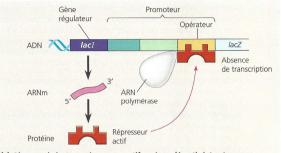
A FIGURE 42. Étude de la croissance d'une population bactérienne d'E. coli en présence de glucose et de galactose. D'après SEGARRA et al. (2014)

 On constate (figure 42) qu'en présence de glucose et de lactose, les Bactéries utilisent dans un premier temps le glucose, ce qui permet la croissance de la population puis, suite à l'épuisement du glucose et un plateau de stagnation de la croissance bactérienne, on constate enfin l'utilisation du lactose, ce qui permet la reprise de la croissance bactérienne jusqu'à épuisement de ce second glucide.

 On note que l'utilisation du lactose est associée à la production de β-galactosidase, une enzyme qui permet d'hydrolyser le lactose en glucose et galactose.

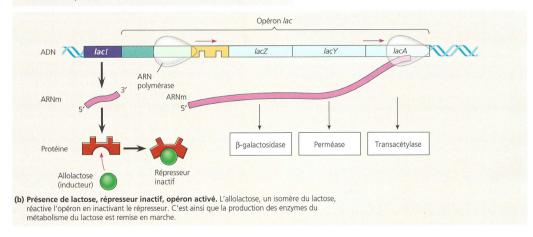
3. L'opéron *Lac*, un opéron inductible au fonctionnement modulé par les glucides présents dans l'environnement de la Bactérie

 Expliquons comment fonctionne l'opéron dans diverses conditions environnementales de disponibilité de nutriments (on s'intéresse au glucose et au lactose).



(a) Absence de lactose, répresseur actif, opéron désactivé. Le répresseur de lac est naturellement actif; en l'absence de lactose, il désactive l'opéron en se liant à l'opérateur.

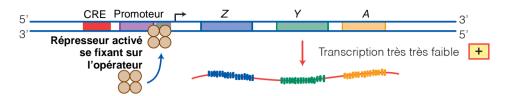
L'opéron lac: régulation de la synthèse des enzymes inductibles. Pour assimiler et métaboliser le lactose, E. coli a besoin de trois enzymes, dont les gènes sont regroupés dans l'opéron lac. L'un d'entre eux, lacZ, code pour la β -galactosidase, qui hydrolyse le lactose en glucose et en galactose. Un autre gène, lacY, code pour une perméase, la protéine membranaire qui assure le transport du lactose vers l'intérieur de la cellule. Le troisième gène, lacA, code pour une enzyme appelée transacétylase, dont la fonction dans le métabolisme du lactose reste incertaine. Le gène du répresseur de lac, lacI, est adjacent à l'opéron lac, ce qui est inhabituel. (La fonction de l'extrémité amont du promoteur, à gauche, est illustrée à la Figure IB.32.)



A FIGURE 43. Un modèle de fonctionnement de l'opéron Lac. D'après CAMPBELL & REECE (2004)

a. En présence de glucose seul, sans lactose dans le milieu

Il y a expression du gène Lac I qui produit le répresseur Lac I (il s'agit d'une protéine tétramérique). Ce répresseur se fixe sur l'opérateur, juste à côté du promoteur de l'opéron, ce qui empêche la transcription de l'opéron (figure 43-a) même si, en réalité, l'opéron est faiblement transcrit (et non pas totalement réprimé) (figure 44).

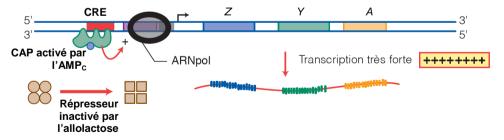


A FIGURE 44. <u>L'opéron lactose en présence de glucose seul (absence de lactose)</u>.

D'après SEGARRA *et al.* (2014)

b. En présence de lactose seul, sans glucose dans le milieu

- Le lactose présent dans l'environnement pénètre dans la cellule et est isomérisé en allolactose (il semblerait que ce soit dû la β-galactosidase qui puisse parfois agir comme une isomérase). L'allolactose se fixe alors sur le répresseur, ce qui en modifie la conformation; le répresseur se détache alors de l'opéron, ce qui en facilite l'accès aux ARN polymérase : l'opéron peut alors être exprimé (figure 43-b).
- Dans le cas de l'opéron Lac, on remarquera que la transcription de l'opéron est induite par un facteur du milieu (en l'occurrence la présence de lactose): c'est donc un opéron inductible.
- Pour information, il existe des opérons répressibles: l'opéron est alors naturellement transcrit et la fixation du répresseur sur l'opéron est au contraire provoquée par la présence de son ligand dans l'environnement (exemple : opéron tryptophane).
- On a noté précédemment l'existence d'une protéine CAP dont la séquence de fixation (qu'on peut nommer CRE CAP Response Element) est située en amont du promoteur de l'opéron Lac. Cette protéine est un activateur de la transcription de l'opéron qui est sensible à l'AMP cyclique dont la concentration est inversement proportionnelle à l'abondance du glucose dans le milieu. L'absence du glucose induit donc un taux intracellulaire élevé d'AMPc qui se fixe alors sur la protéine CAP, laquelle se fixe à son tour sur la séquence CRE (figure 45).
- Grâce à l'expression intense de l'opéron, on assiste à la production abondante de β-galactosidase permettant l'hydrolyse du lactose, et de la perméase membranaire au lactose facilitant son entrée.



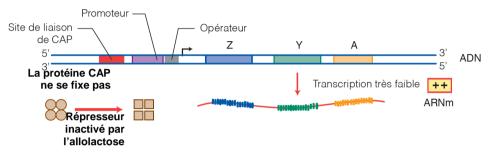
A FIGURE 45. L'opéron lactose en présence de lactose seul (absence de glucose).

D'après SEGARRA et al. (2014)

c. En présence de glucose et lactose

• En présence à la fois de **glucose** et de **lactose** (figure 46) :

- Le répresseur est inactivé et donc se détache de l'opéron : l'accès de l'opéron est alors possible pour les ARN polymérases qui transcrivent très modérément l'opéron.
- La protéine CAP n'est pas activée et donc ne stimule pas la transcription de l'opéron.
- L'opéron lactose est alors in fine faiblement transcrit, ce qui explique que le glucose soit préférentiellement métabolisé avant le lactose (revoir figure 42): il faudra attendre l'épuisement du glucose dans le milieu (qui induit l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc) pour constater une réelle utilisation du lactose.



A FIGURE 46. <u>L'opéron lactose en présence de lactose et glucose</u>.

D'après SEGARRA *et al.* (2014)

B. Chez les Eucaryotes : un contrôle s'exerçant à des niveaux variés

 L'expression génétique est contrôlée à plusieurs niveaux chez les Eucaryotes: chromatinien, transcriptionnel, post-transcriptionnel (y compris traductionnel ou post-traductionnel).

1. Un contrôle de l'accessibilité des gènes au niveau de la chromatine

Rappelons qu'on appelle chromatine l'état de la molécule d'ADN associée à des protéines lors de l'interphase. Les différents niveaux de condensation de l'ADN (brièvement rappelés dans l'encadré D), la notion d'histone, etc. sont des connaissances supposées maîtrisées dans ce chapitre.

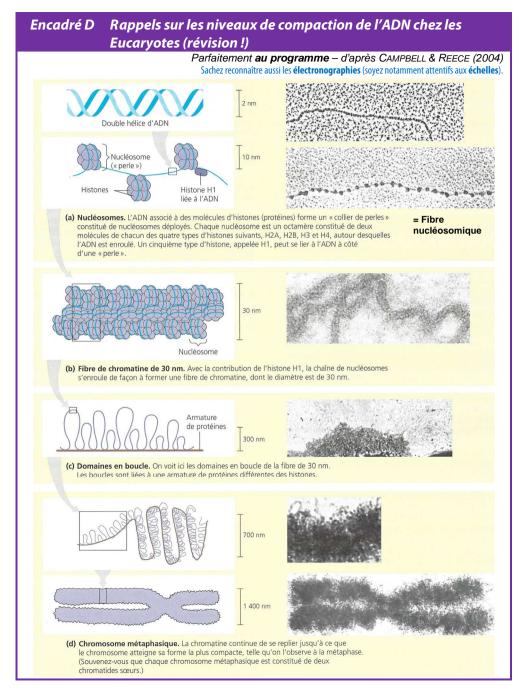
Revoir le chapitre sur l'ADN de la partie A

a. Des gènes accessibles à la transcription lors de l'interphase (condition temporelle) et dans l'euchromatine (condition d'état de l'ADN)

- · Quelques rappels :
 - Dans un noyau en interphase (figures 47-48), on trouve de la chromatine (essentiel de l'ADN + protéines) et un ou plusieurs nucléoles (où sont synthétisés les ARNr en lien avec une très forte densité de protéines).

Attention : ne pas confondre **chromati<u>ne</u>** et **chromati<u>d</u>e**!

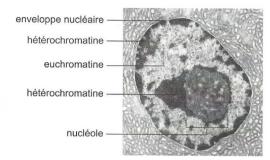
 On peut ensuite distinguer au sein de la chromatine, en fonction du niveau de densité aux électrons au MET, l'euchromatine (qui correspond à la fibre nucléosomique – encadré D-a) et l'hétérochromatine (qui correspond à la fibre chromatinienne – encadré D-b); seule la première est accessible aux ARN polymérases qui réalisent la transcription.



La chromatine baigne dans le nucléoplasme . La microscopie électronique à transmission permet de reconnaître deux catégories bien différentes :

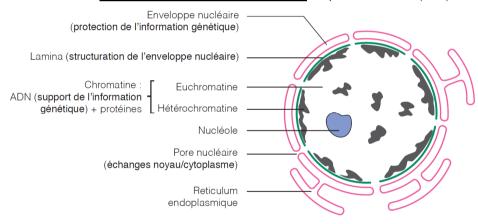
- l'hétérochromatine (ou chromatine dense, très opaque aux électrons) localisée essentiellement en périphérie contre la face interne de l'enveloppe nucléaire et autour du ou des nucléoles.
- · l'euchromatine dispersée dans le nucléoplasme.

Sur le plan fonctionnel, l'hétérochromatine est inaccessible aux ARN pol, à la différence de l'euchromatine ; c'est pourquoi l'hétérochromatine est qualifiée d'inactive contrairement à l'euchromatine.



Noyau cellulaire et chromatine observés au M.E.T. (Cliché J. André labo, BC4, Orsay, « Atlas de Biologie cellulaire , J.-C. Callen, J.-C. Rolland, A. et D. Szöllösi, 5e éd. Dunod, 2001).»

A FIGURE 47. Allure du noyau au MET (taille env. 4 μm). D'après PEYCRU et al. (2013).



A FIGURE 48. Organisation du noyau interphasique (taille env. 4 µm).

D'après SEGARRA et al. (2014).

- Les gènes accessibles aux ARN polymérases et donc exprimables le sont à deux conditions :
 - Une condition de temps: les cellules doivent être en interphase; l'expression génétique est particulièrement importante en phase G1 (ou G0) et en phase G2.

Des exceptions existent. Ainsi, les chromosomes des gamètes, notamment des ovocytes, bloqués en prophase I de méiose présentent généralement toujours une expression génétique grâce à des zones décondensées localement. On se souviendra par exemple des <u>chromosomes en écouvillon</u> dans les ovocytes d'Amphibiens (voir chapitres 4-5).

 Une condition d'espace en lien avec l'état de condensation de l'ADN: l'ADN doit être à l'état d'euchromatine, c'est-à-dire fondamentalement décondensé. Nous allons voir dans le point suivant que la condensation de l'ADN est un élément finement contrôlé.

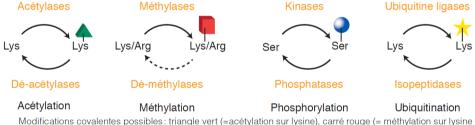
Un peu de vocabulaire

Un gène transcrit est dit « actif » alors qu'un gène non transcrit est dit « inactif ».

b. Un contrôle précis de la condensation de la chromatine par l'état des histones

a. Les histones, des protéines pouvant subir des modifications covalentes (acétylations, méthylations, phosphorylations, ubiquitinations, SUMOylations)

- Les histones sont des protéines dont certains acides aminés peuvent subir des modifications covalentes qui s'établissent sur la queue de histones. Ces modifications, catalysées par des enzymes, sont principalement (figure 49):
 - Des acétylations (ajout d'un groupement acétyl CO CH3) ou des désacétylations.
 - Des méthylations (ajout d'un groupement méthyl CH3) ou des déméthylations.
 - Des phosphorylations (ajout d'un groupement phosphate) ou des déphosphorylations.
 - Des ubiquitinations (= ubiquitinylations) (ajout d'ubiquitine encadré E) ou des désubiquitinations (= ubiquitinylations).



Modifications covalentes possibles: triangle vert (=acétylation sur lysine), carré rouge (= méthylation sur lysine ou arginine), rond bleu (=phosphorylation sur sérine), étoile jaune (=ubiquitination sur lysine).

A FIGURE 49. <u>Principales modifications covalentes possibles des histones</u>.

Retenez l'exemple de l'acétylation par exemple, et sachez juste qu'il en existe d'autres.

D'après SEGARRA et al. (2014).

Encadré E L'ubiquitine

Bon à savoir... ou pas ?

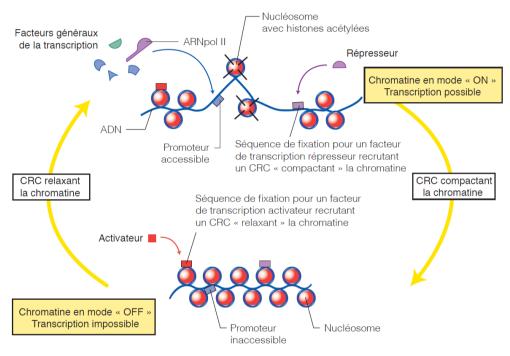
- > L'ubiquitine est une protéine de 76 acides aminés présente chez l'ensemble des eucaryotes (hautement conservée) qui sert de signal lorsqu'elle se lie à une protéine (la liaison se fait par des lysines).
- > Elle intervient dans le noyau où elle agit sur les histones et ainsi l'état de condensation de l'ADN.
- > Elle est surtout connue pour son rôle dans l'adressage des protéines vers le protéasome, ce qui conduit à leur dégradation (voir plus loin).
- > Elle intervient enfin dans divers autres processus de signalisation cellulaire.

Pour information : les protéines SUMO et la sumoylation

Des **sumoylations** (ajout de protéines SUMO - *Small Ubiquitin-like Modifier*, petits régulateurs proches des ubitiquitines) ou des **désumoylations** peuvent aussi affecter les **lysines** des histones. Les protéines SUMO agissent ainsi sur l'état de **condensation de l'ADN**.

Notons que ces protéines agissent aussi dans le cytosol où elles permettent des **modifications post-traductionnelles** mais avec des **rôles différents de l'ubiquitine** (contrôle de l'adressage par exemple).

β. Des conséquences sur la condensation de l'ADN et donc l'accessibilité des séquences aux ARN polymérases : notions de complexe de remodelage de la chromatine et de code histone



A FIGURE 50. Acétylation des histones et remodelage de la chromatine [pour information ?].

D'après SEGARRA et al. (2014).

- Les modifications que nous venons de voir agissent sur l'état de condensation de la chromatine qui devient ainsi plus ou moins accessible à la transcription.
- Les effets de ces modifications peuvent varier (ex. <u>l'acétylation</u> des histones <u>facilite</u> la transcription alors que la <u>méthylation</u> l'<u>inhibe</u>).
- Ces modifications permettent le recrutement de protéines capables de modifier l'état de compaction de l'ADN (la faisant passer d'un état transcriptible, dit ON, à un état non transcriptible, dit OFF, ou inversement); ces protéines constituent des complexes de remodelage de la chromatine (CRC) (figure 50).

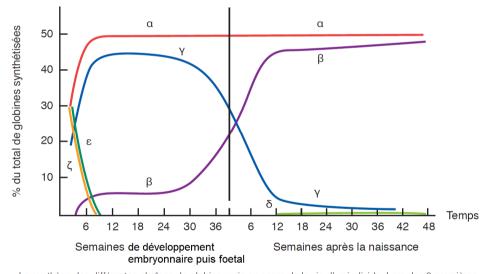
Le code histone

Comme il existe quatre types d'histones dans les nucléosomes et que chacun peut subir des modifications variées, certains auteurs parlent de code histone pour désigner le système de correspondance entre les combinaisons de modifications covalentes possibles des histones et l'état de condensation de l'ADN conditionnant sa « transcriptibilité ».

c. Un contrôle par l'état de méthylation des nucléotides de l'ADN

a. Mise en évidence du rôle de la méthylation des cytosines dans l'expression des globines au cours du développement humain

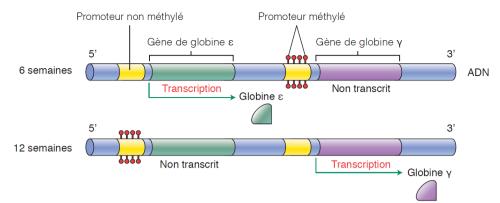
- Les globines constituent une famille multigénique dont les gènes sont exprimés de manière différentielle chez l'être humain en fonction du temps. Ces gènes permettent notamment d'édifier l'hémoglobine (mais aussi la myoglobine).
- Si l'hémoglobine des adultes est seulement constituée des chaînes alpha et bêta, on constate l'expression, au cours du développement embryonnaire et fœtal – puis dans une moindre mesure chez le très jeune enfant –, d'autres chaînes : γ, δ, ε et ζ (figure 51).



La synthèse des différentes chaînes de globine varie au cours de la vie d'un individu. Lors des 8 premières semaines de développement embryonnaire, c'est la forme $\epsilon \zeta$ qui prédomine. Puis la forme majoritaire fœtale est $\alpha \gamma$, et la forme adulte $\alpha \beta$.

A FIGURE 51. Expression des globines humaines au cours du temps [pour information]. D'après SEGARRA et al. (2014).

 Il est aujourd'hui clairement établi que l'expression des gènes de globines est notamment contrôlée par l'état de méthylation des cytosines présentes au sein de ces gènes: à un moment donné, les gènes dont les cytosines sont méthylées ne s'expriment pas et les gènes dont les cytosines sont déméthylées s'expriment (figure 52).



Le degré de méthylation des cytosines des promoteurs des gènes de globine est corrélé avec leur niveau d'expression. Le promoteur des gènes de globine ϵ est non méthylé à 6 semaines de développement, et le gène est transcrit, puis à 12 semaines, le promoteur est méthylé sur cytosine, d'où la répression de la transcription. C'est le processus inverse qui se produit pour le gène de globine γ .

A FIGURE 52. État de méthylation des cytosines et expression des gènes de globines lors du développement embryonnaire humain. D'après SEGARRA et al. (2014).

β. Généralisation : la méthylation des bases azotées, un état inhibant l'expression génétique

- Toutes les bases azotées semblent méthylables mais c'est souvent les cytosines ou les adénines qui sont concernées. La méthylation est catalysée par des méthylases alors que la déméthylation est catalysée par des déméthylases.
- La méthylation des bases azotées diminue très fortement l'accessibilité des gènes à la transcription en agissant à deux niveaux :
 - Elle empêche la fixation des facteurs de transcription qui ne reconnaissent pas les bases méthylées.
 - Elle favorise le recrutement de protéines désacétylant les histones (désacétylases), ce qui engendre un accroissement de la compaction de l'ADN.

d. Une possibilité de transmission héréditaire de profils d'expression génétique non liés aux séquences alléliques : l'épigénétique

a. Notion d'épigénétique

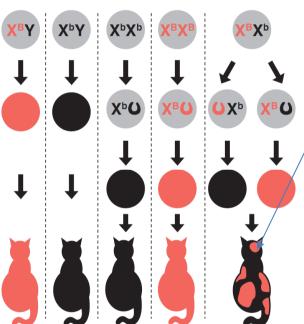
- Pour la spécialiste Déborah BOURC'HIS¹ (Directeur de recherches INSERM), on peut appeler épigénétique « l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires ». Elle ajoute que « contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles ».
- Ainsi, on sait aujourd'hui que l'information génétique transmise aux cellules par divisions cellulaires – ou aux descendants, suite aux processus de méiose et fécondation – l'est à deux niveaux :

¹ http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique (consultation avril 2016)

- Principalement, bien sûr, sous forme des séquences d'ADN; il s'agit là d'une information fixée au sein de l'organisme (aux mutations près qui peuvent générer des micro-différences entre cellules d'un même organisme). C'est l'information génétique de l'individu.
- Mais aussi, dans une moindre mesure, sous forme d'état de la chromatine avec des variations dans la méthylation des bases ou encore l'état des histones... Cet état de la chromatine est en revanche le plus souvent modifiable et varie selon les cellules; on appellera ses modifications des modifications épigénétiques. Notons bien que les séquences d'ADN ne sont ici pas modifiées.

Les modifications épigénétiques <u>modifient</u> <u>l'expression</u> du génotype – et donc in fine le <u>phénotype</u> – mais <u>sans modifier</u> le <u>génotype</u> <u>lui-même</u>!

β. Des modifications épigénétiques qui peuvent survenir de manière aléatoire, se fixer et se transmettre ensuite aux lignées cellulaires : l'exemple de l'inactivation du chromosome X





Chez les mâles, il n'y a pas d'inactivation du chromosome X: selon l'allèle porté par le chromosome X, le pelage sera roux (allèlle B) ou noir (allèle b), et toujours uniforme. Chez les femelles homozygotes, l'inactivation aléatoire d'un des chromosomes X (matérialisé par un chromosome en forme de « U »), aboutit au même phénotype que les mâles. Par contre, chez les femelles hétérozygotes. l'inactivation aléatoire d'un des chromosomes X assez précocement lors du développement impose un pelage chimère dit en « écailles de tortue ». Certaines populations cellulaires héritent d'un chromosome X inactivé portant l'allèle B. et donneront une couleur noire au pelage et inversement.

A FIGURE 53. Inactivation d'un chromosome X et conséquences sur le pelage de certaines chattes (qui ont un pelage en « écailles de tortue » – comme sur le cliché).

D'après SEGARRA *et al.* (2014), corrigé. Cliché : http://www.paradis-des-chats.com/pages/poemes/lasterilisation-une-solution-contre-l-abandon.html (consultation avril 2016)

- i. L'existence d'une inactivation du chromosome X dans les cellules de Mammifères
- Chez les Mammifères, les mâles présentent une paire de chromosomes sexuels XY et les femelles une paire XX.
- Les deux chromosomes sont activés chez le mâle (X et Y) mais, chez la femelle, l'un des chromosomes X est activé alors que l'autre est inactivé : il n'y a donc, sur les deux chromosomes sexuels féminins, qu'un seul chromosome fonctionnel. Cela permet que les cellules produisent une quantité « raisonnable » de protéines codées par le chromosome X, et non le double de ce qu'on trouverait chez les mâles...

ii. Les caractéristiques de cette inactivation

- Cette inactivation du chromosome X présente les caractéristiques suivantes :
 - Elle est précoce, intervenant lors du développement embryonnaire.
 - Elle se fait par conversion d'un chromosome X en hétérochromatine qui forme alors un corpuscule proche de l'enveloppe nucléaire. L'inactivation se traduit par une méthylation et une désacétylation des histones responsables de la condensation de l'ADN.

Pour information : le corpuscule formé s'appelle le **corpuscule de BARR**.

- Elle est aléatoire : selon les cellules, c'est soit le chromosome X maternel, soit le chromosome X paternel qui est concerné.
- Elle est irréversible dans les lignées cellulaires: une fois l'inactivation opérée, l'ensemble des cellules qui en dériveront par mitoses possèderont le même chromosome X inactivé.

iii. Un exemple de conséquence visible : le pelage des chats femelles en écailles de tortue

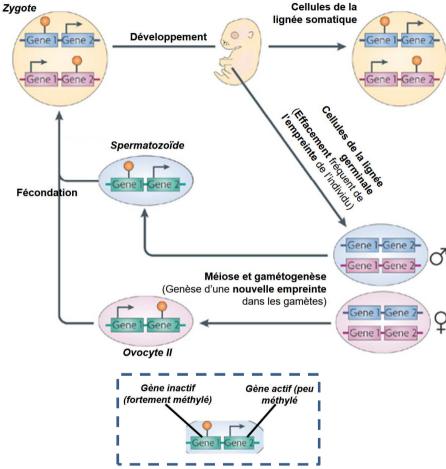
- Voir figure 53.
- Chez ces animaux, le pelage peut être codé par un gène porté par le chromosome X et existant, dans notre exemple, sous deux allèles: l'allèle B (pelage roux) et l'allèle b (pelage noir):
 - Les mâles ont évidemment le pelage codé par leur unique allèle, de même que les femelles homozygotes.
 - En revanche, les femelles hétérozygotes présentent un pelage chimérique noirroux en lien avec l'inactivation dans les lignées cellulaires, tantôt d'un des chromosomes X. tantôt de l'autre.

γ. Des caractéristiques épigénétiques qui peuvent se transmettre aux descendants et aboutir à la mise en silence d'un gène sur deux : l'empreinte parentale

i. La notion d'empreinte parentale

- Les autosomes (= chromosomes homologues non sexuels) étant présents par paires dans le noyau des cellules, tous les gènes des organismes diploïdes sont présents en double exemplaire avec un gène d'origine paternelle et un gène d'origine maternelle. Ces deux gènes peuvent porter deux fois le même allèle (individu homozygote) ou deux allèles différents (individu hétérozygote).
- Certains gènes eucaryotes (<u>pas</u> la majorité) présentent une empreinte parentale: en fonction des <u>propriétés de la chromatine</u> des deux <u>gènes</u> (méthylation, état des histones, etc.) hérités de chacun des <u>gamètes parentaux</u> à la fécondation, l'un des gènes <u>s'active</u> (souvent très tôt dans le développement) et l'autre <u>s'inactive</u> de sorte que l'expression génétique devient « <u>monoallélique</u> » dans les faits pour ce gène.

ii. Un effacement de l'empreinte parentale à chaque génération et la mise en place d'une nouvelle empreinte lors de la méiose



A FIGURE 54. <u>L'empreinte parentale pour un gène autosomique :</u>
<u>insertion dans le cycle de vie</u>. D'après WILKINSON *et al.* (2007), modifié et traduit.

- L'empreinte parentale se mettrait en place lors de la méiose qui, chez les Animaux (où elle a été particulièrement étudiée), s'inscrit dans le processus de gamétogenèse. Les gènes à empreinte parentale seraient alors plus ou moins méthylés.
- Lors de la fécondation, pour chaque gène autosomique à empreinte, un gène serait activé et l'autre inactivé en fonction du degré de méthylation hérité des gamètes.
 Cet état perdurerait dans l'ensemble des cellules somatiques mais pas dans les cellules germinales où il y aurait une « remise à zéro » de l'empreinte, aboutissant à de nouveaux gamètes avec un degré de méthylation propre (figure 54).

<u>Il existe donc une « hérédité épigénétique » mais elle ne semble généralement pas perdurer au fil des générations d'individus</u> comme pour l'hérédité génétique. Sa contribution à l'évolution des populations est donc probablement très limitée.

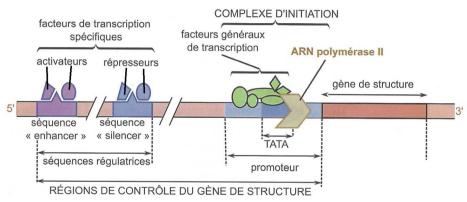
Des études tendraient toutefois à montrer que certains caractères acquis au cours de la vie d'un individu pourraient être transmis épigénétiquement aux descendants sans qu'aucun mécanisme satisfaisant n'ait été proposé... Ce champ de la science est donc encore en débat!

2. Un contrôle transcriptionnel par des séquences régulatrices

 Le contrôle transcriptionnel fait appel à des séquences régulatrices (ou séquences cis-régulatrices) sur lesquelles se fixent des protéines nommées facteurs de transcription (qu'on peut aussi appeler facteurs trans).

Bien entendu, tous les mécanismes dont il est ici question n'agissent que si la chromatine est au préalable dans un état décondensé accessible à la transcription (point de contrôle n°1 que nous venons d'aborder !).

a. L'existence de séquences cis-régulatrices en amont du gène : promoteur, séquences enhancers et séquences silencers



A FIGURE 55. Organisation des séquences de contrôle d'un gène et facteurs de transcription.

D'après PEYCRU et al. (2013), modifié.

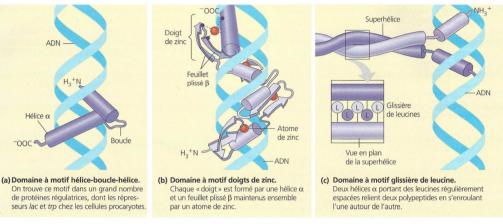
- En amont (= en 5') de la portion codante du gène, on trouve des séquences régulant la transcription (figure 55):
 - Le promoteur juste en amont du gène sur lequel se fixent les facteurs généraux de transcription qui sont des protéines permettant l'initiation de la transcription (voir plus haut).

Il est à noter que la transcription est possible mais extrêmement faible avec seulement les facteurs généraux de transcription. Une expression génétique « normale » à importante requiert l'activation des séquences enhancer.

- Des séquences de contrôle à distance situées sur le même chromosome que le gène au sens strict mais à distance (jusqu'à plus de 100 Kb du gène). Sur ces séquences se fixent des protéines nommées facteurs spécifiques de transcription. Il existe deux types de séquences :
 - ✓ Des séquences qui stimulent la transcription: on parle de séquences enhancer (terme sans véritable traduction française; on dit parfois « amplificateurs » ou « séquences amplificatrices »). Les facteurs

- spécifiques de transcription qui s'y fixent peuvent être appelés des activateurs de transcription.
- √ Des séquences qui inhibent la transcription: on parle de séquences silencer (terme sans véritable traduction française; on dit parfois « atténuateurs » ou « séquences atténuatrices »). Les facteurs spécifiques de transcription qui s'y fixent peuvent être appelés des répresseurs de transcription.

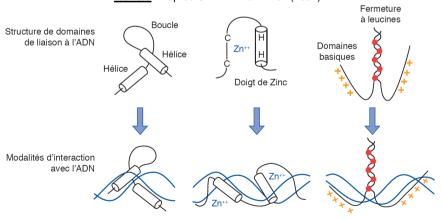
b. Des séquences accueillant des facteurs de transcription (facteurs trans) généraux ou spécifiques se liant à l'ADN



Trois des principaux types de domaines de liaison à l'ADN qu'on trouve dans les facteurs de transcription. Le domaine

protéique qui interagit avec l'ADN se compose principalement d'hélices α (représentées comme des cylindres). Celles-ci s'insèrent dans le sillon de la double hélice. La protéine reconnaît des séquences spécifiques d'ADN grâce aux variations de la séquence d'acides aminés à l'intérieur de ces hélices.

A FIGURE 56. Principaux domaines de liaison à l'ADN des facteurs de transcription : une vision réaliste. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



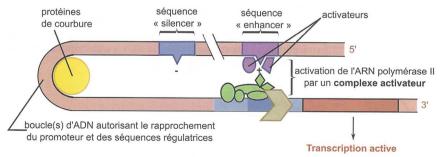
A FIGURE 57. Principaux domaines de liaison à l'ADN des facteurs de transcription : une vision simple et facile à reproduire. D'après SEGARRA et al. (2014).

- Les séquences régulatrices accueillent donc des facteurs de transcription. L'étude de la structure d'un grand nombre de facteurs spécifiques de transcription montre qu'il s'agit souvent de protéines dimériques capables de reconnaître spécifiquement des séquences de 5 à 15 pb accessibles dans le grand sillon de l'ADN.
- Ces protéines comprennent :
 - Un ou des domaines de liaison à d'autres protéines ou d'autres substances avec lesquelles les facteurs de transcription peuvent interagir.
 - Un domaine de liaison à l'ADN qui peut être de trois types principaux (définissant trois grands types de facteurs de transcription) (figures 56-57):
 - ✓ Domaine hélice-boucle-hélice (ou une variante : domaine hélice-coude-hélice) : chaque monomère présente deux hélices alpha séparées par une boucle (ou un coude dans la variante).
 - ✓ Domaine leucine zipper (= glissière à leucine) : chaque monomère présente une longue hélice alpha ; l'ensemble dimérique prend une forme en Y où les hélices alpha sont pontées par des leucines formant une glissière.
 - ✓ Domaine en doigt de zinc : chaque monomère comprend trois boucles étroites (doigts) présentant un domaine en hélice alpha et un feuillet plissé bêta (fait de deux brins bêta) entre lesquels se lient des atomes de zinc Zn.

Les zones au contact de l'ADN (qui présente un caractère acide) se lient toujours par des acides aminés basiques capables d'interagir l'ADN.

c. Des facteurs spécifiques de transcription qui interagissent avec les facteurs généraux grâce à des protéines assurant la torsion de l'ADN

- Lorsqu'un ou des facteurs spécifiques de transcription interagissent avec leur ligand (activateurs ou répresseurs selon que la séquence est enhancer ou silencer), cela déclenche le recrutement de protéines de courbure qui, en courbant la molécule d'ADN, assurent la mise en contact des facteurs spécifiques de transcription avec les facteurs généraux de transcription portés par le promoteur, stimulant ou inhibant ainsi la transcription.
- La figure 58 illustre ce processus dans le cas de l'amplification d'un gène par un enhancer. L'ensemble des facteurs de transcription (spécifiques + généraux) forme ici un complexe activateur.

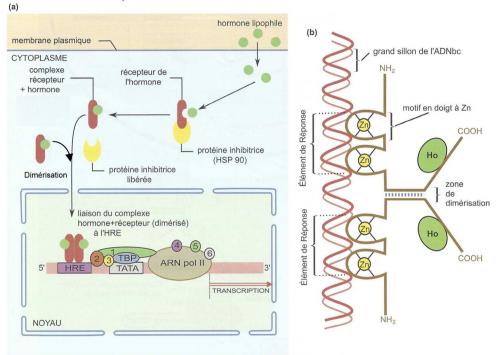


A FIGURE 58. Mode d'action d'une séquence enhancer activée. D'après PEYCRU et al. (2013).

d. Un contrôle qui autorise une action de signaux d'origine extracellulaire : l'exemple des hormones stéroïdiennes

 Les facteurs spécifiques de transcription sont les principaux acteurs de la modulation fine de la transcription des gènes situés dans l'euchromatine.

- Ces facteurs peuvent être :
 - Des protéines activées par un stimulus environnemental (par exemple le phytochrome chez les cellules végétales)
 - Des protéines activées suite à une chaîne de transduction déclenchée par une hormone peptidique, un neurotransmetteur...
 - Des protéines qui sont le récepteur intracellulaire d'une hormone lipophile
 - ...
- On note donc que cette modalité de contrôle autorise un ajustement de la transcription en fonction de facteurs extracellulaires.



Éléments de réponse aux hormones lipophiles.

(a) Exemple des hormones stéroïdes (b) Structure d'un récepteur nucléaire à domaine en « doigt à Zinc » (Ho : molécule d'hormone).

A FIGURE 59. Mode d'action d'une hormone stéroïde dans une cellule cible.

D'après PEYCRU et al. (2013), modifié.

- Le programme invite à traiter le cas des hormones stéroïdes dont il sera question dans la partie C. Rappelons que ces hormones :
 - Sont transportées par des protéines plasmatiques dans le sang
 - Passent aisément la bicouche phospholipidique et rentrent dans les cellules
 - Interagissent, dans les cellules cibles, avec des récepteurs cytosoliques.
- Le récepteur est généralement un facteur de transcription à domaine à motif en doigt de zinc (figure 59). En l'absence de l'hormone, il est à l'état monomérique, localisé dans le cytosol et inactivé par une protéine inhibitrice. L'arrivée de l'hormone provoque :

- Sa fixation sur le récepteur ;
- La modification de conformation du récepteur et sa libération de la protéine inhibitrice
- La dimérisation du complexe hormone-récepteur avec un autre équivalent ;
- La migration du complexe hormone-récepteur dimérisé dans le noyau ;
- Sa fixation sur l'ADN au niveau d'une séquence enhancer ou silencer.

3. Un contrôle post-transcriptionnel à divers niveaux

• Enfin, l'expression génétique peut être contrôlée en aval de la transcription.

a. Un contrôle traductionnel par la longueur de la queue poly-A qui conditionne la longévité de l'ARNm dans le cytosol

 Nous l'avons déjà dit, le cytosol renferme des exonucléases qui attaquent l'ARNm dès son arrivée, principalement par son extrémité 3' (l'extrémité 5' étant mieux protégée grâce à la coiffe). La longueur de la queue poly-A conditionne donc grandement la longévité de l'ARNm.

b. Un contrôle traductionnel par des séquences facilitant l'appariement à des protéines et/ou des ARNi déclenchant la lyse de l'ARNm

- Sur certains ARNm, notamment des ARNm à durée de vie courte, on trouve des séguences reconnues par :
 - Des protéines facilitant la dé-adénylation des ARNm, écourtant d'autant leur durée de vie.
 - Des ARNi (ARN interférents): les ARN interférents ou ARN interférence (= ARNi) qui sont des ARN souvent de petite taille et à fonction régulatrice; produits dans le noyau ils sont capables d'interagir avec des ARNm dans le cytosol: ils bloquent alors la traduction voire déclenchent la dégradation de l'ARNm. Voir figure 60 (au départ, l'ARNi est localement bicaténaire; c'est dans le cytosol qu'il redeviendra monobrin et c'est alors qu'il pourra agir).
- Les ARNi comprennent les micro-ARN (= miARN = miRNA = microRNA), les petits ARN interférents (= pARNi = siRNA = small interferent RNA)...
- Ce mécanisme semble exister chez tous les êtres vivants, et paraît répandu chez les Eucaryotes. Chez l'Homme, il y aurait environ 250 gènes connus de pARNi et les miARN connus sont estimés à environ 1000. Certains auteurs estiment que près de 60 % des gènes auraient leur expression régulée par ce type d'acteurs chez l'Homme.

<u>Application : l'ARN interférence, une technique de biologie moléculaire</u>
On peut produire artificiellement des ARN interférents. On introduit dans une cellule un ARNi ciblant un ARNm donné. Il s'ensuit la dégradation de l'ARN ciblé, ce qui permet de supprimer sa fonction dans la cellule (on peut parler de <u>RNA silencing</u>). On identifie ainsi justement cette fonction, ce qui permet de savoir à quoi sert le gène dont l'ARN ciblé est issu.

c. Un contrôle post-traductionnel aboutissant à la lyse des protéines défectueuses : couplage polyubiquitination-protéasome

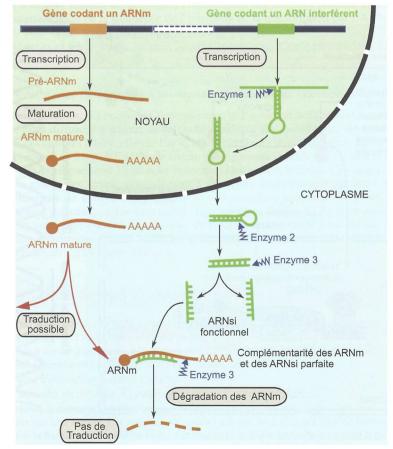
- Les protéines mal repliées, dénaturées, abimées... sont détectées par un système enzymatique qui permet d'y accrocher, sur un résidu lysine, plusieurs ubiquitines: on parle de polyubiquitination (ou polyubiquitinylation) (figure 61 page suivante). Les mécanismes exacts de détection des protéines sont encore à l'étude.
- Cette protéine poly-ubiquitinée est alors prise en charge par un gros complexe enzymatique protéolytique (= qui dégrade les protéines) qu'on appelle

protéasome (figure 61 – page suivante). Il produit des petits peptides qui seront ensuite **lysées** par des **peptidases**, les **acides aminés** étant ensuite **recyclés** par la cellule (figure 62 – page suivante).

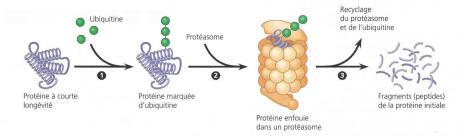
Mécanisme de l'interférence par ARN

Elle permet d'inactiver spécifiquement un ARN messager à l'aide d'ARN codés par le génome. Il s'agit d'ARN de très petites tailles (19 à 25 nucléotides) aussi nommés ARNsi (pour *small interfering RNA*). Ces ARNsi s'apparient avec des ARNm contenant des séquences qui leurs sont complémentaires. La formation de ce duplex ARNm-ARNsi a pour effet d'inactiver l'expression du gène correspondant soit en initiant la destruction des ARNm (ARNsi parfaitement apparié), soit en bloquant leur traduction (ARNsi imparfaitement apparié).

On connaît chez l'Homme environ 250 gènes codant des ARNsi. Ces gènes ne codent pas de protéines; ils sont transcrits en ARN double brin à structure en épingle à cheveux, exportés dans le cytosol où ils sont fragmentés en petits ARN double brin puis transformés en ARN simple brin: les ARNsi fonctionnels (figure).



A FIGURE 60. L'interférence par ARN. D'après PEYCRU et al. (2013).



Dégradation d'une protéine par un protéasome. Un protéasome est un énorme complexe protéigue dont la forme rappelle celle d'un tonneau. Sa fonction est de découper les protéines inutiles qui se trouvent dans la cellule. Dans la plupart des cas, il attaque les protéines marquées de courtes chaînes d'ubiquitine (une petite protéine). 1 Des enzymes du cytosol

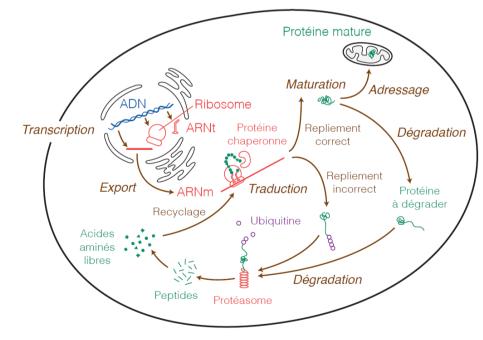
ajoutent des molécules d'ubiquitine à une protéine. (On ignore comment celle-ci est choisie.) 2 Un protéasome reconnaît la protéine ainsi marquée; il la déploie et l'enfouit dans sa cavité centrale.

dégradés ultérieurement par les enzymes du

sont aussi massifs que les sous-unités ribosomiques et ils sont dispersés dans l'ensemble de 1 Les enzymes du protéasome découpent la protéine en de petits peptides pouvant être

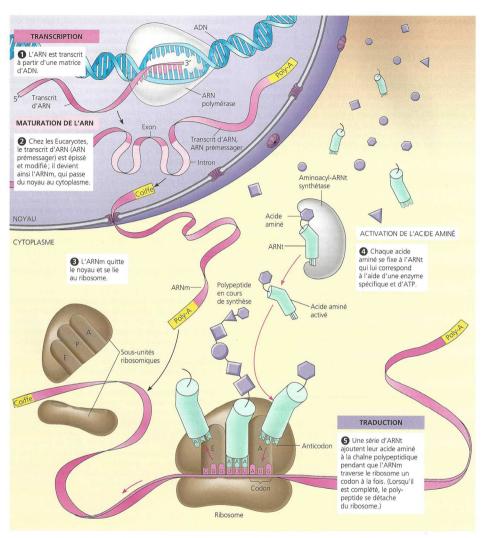
d'ATP. Les protéasomes des cellules eucaryotes

cytosol. Les étapes 1 et 3 nécessitent la présence A FIGURE 61. Polyubiquitination et protéasome. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



A FIGURE 62. <u>Vue d'ensemble de la vie d'une protéine (exemple d'une protéine mitochondriale)</u> de sa synthèse à son utilisation et/ou sa dégradation. D'après SEGARRA et al. (2014).

Bilan



Résumé de la transcription et de la traduction dans une cellule eucaryote. Ce schéma illustre le processus de synthèse d'un polypeptide à partir du gène qui détient le message génétique correspondant. Souvenez-vous que chaque gène peut être transcrit en ARNm à maintes reprises et que chaque ARNm peut être traduit en

polypeptide de nombreuses fois. (Souvenez-vous également que le produit final de certains gènes n'est pas un polypeptide, mais une molécule d'ARN qui peut être un ARNt ou un ARNr.) De facon générale, les étapes de la transcription et de la traduction sont semblables dans les cellules procaryote et eucaryote. La différence principale

est l'étape de la maturation de l'ARNm, qui se déroule dans le noyau de la cellule eucaryote. Les autres différences importantes concernent les étapes de l'initiation de la transcription et de la traduction, ainsi que la terminaison de

A FIGURE 63. Bilan: vision d'ensemble de l'expression génétique dans une cellule eucaryote. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

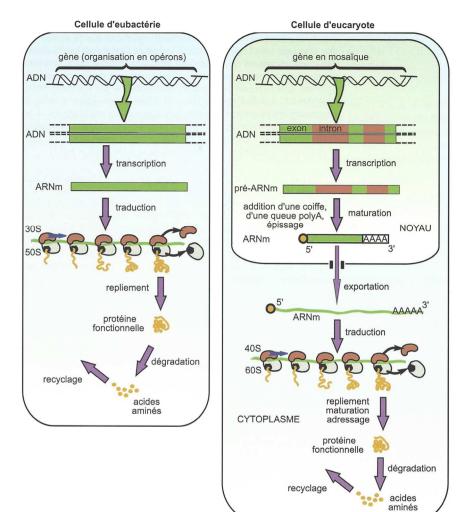


FIGURE DE SYNTHÈSE

Chez les eubactéries comme *E. coli*, la transcription et la traduction se déroulent dans le même compartiment cellulaire. Dans les cellules eucaryotes, la transcription est localisée dans le noyau et la traduction dans le cytosol. Les ARNm sont d'abord produits à l'état de précurseurs (ARN prémessagers) puis exportés dans le cytosol, lieu de la traduction.

Chez les eubactéries comme *E. coli*, il n'y a pas de maturation des ARN; de plus, la transcription et la traduction se déroulent simultanément dans le même compartiment cellulaire. Dans les cellules eucaryotes, la transcription est localisée dans le noyau et la traduction dans le cytosol. Les ARNm sont d'abord produits à l'état de précurseurs (ARN pré-messagers) puis exportés dans le cytosol, lieu de la traduction.

A FIGURE 63. Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique (Eubactéries vs. Eucaryotes). D'après PEYCRU et al. (2013).

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Il est conseillé de maîtriser les grandes lignes du plan

Le plan ne doit pas être perçu comme un carcan figé, ou comme un modèle de plan de dissertation à réutiliser en devoir, mais bien comme un **outil d'apprentissage et de structuration** des **concepts importants.** Vous pouvez en **recopier les grandes lignes** ou **annexer le plan du polycopié** directement.

Il est conseillé de réaliser un lexique des principales définitions.

Il est conseillé de reproduire les **schémas (et tableaux) majeurs** : Liste indicative.

- Gènes, transcription, maturation des transcrits
- ° Structure d'un gène procaryote en opéron
- ° Structure d'un gène eucaryote
- ° ARN
- ° Tableau de la diversité des ARN : à compléter éventuellement
- ° Synthèse du complexe amino-acyl ARNt
- ° Structure simplifiée d'un ARNt
- ° Principe de la transcription
- ° Réaction de la transcription
- [° Schémas plus précis : initiation, élongation, terminaison]
- ° Maturation d'un ARNpm en ARNm : excision-épissage
- [° Rôle du **splicéosome** ?]
- [° Épissage alternatif]
- [° Editing]
- Protéines, traduction

[Les aspects liés à la **structure des protéines**, à maîtriser, ont normalement déjà été **fichés** avec le **complément 2**]

- ° Organisation d'un ARNm eucaryote
- ° Traduction :
- > Principe
- > Initiation, élongation, terminaison (version simplifiée)
- Contrôle de l'expression

[Les aspects liés à l'opéron lactose, à maîtriser, ont normalement déjà été fichés avec le chapitre 20 qui comprend la liste des schémas utiles]

[L'organisation du noyau et les niveaux de condensation ont déjà été vus également, par exemple dans le chapitre 4]

- [° Acétylation des histones et remodelage de la chromatine]
- [° Méthylation des cytosines et globines]
- ^o Empreinte parentale pour un gène autosomique et son insertion dans le cycle de vie
- ° Domaines de liaison des facteurs de transcription à l'ADN (version simplifiée)
- ° Mode d'action d'une séquence enhancer activée
- ° Mode d'action d'une hormone stéroïde
- [° Interférence ARN]
- [° Polyubiquitination et protéasome]
- Bilan
- ° Schémas bilans

Vous devez en outre savoir / pouvoir :

- ° Interpréter des **électronographies** de figures de **transcription**, figures de **traduction**, de **polysomes**...
- ° Préciser si l'organisme est eucaryote ou procaryote

Références

- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2004). *Biologie moléculaire de la cellule. Quatrième édition*. Traduction de la quatrième édition américaine (2002) par F. Le SUEUR-ALMOSNI. Flammarion,
 Paris. Première édition américaine 1983 (1986 1e édition française).
- BERTHET, J. (2006). Dictionnaire de Biologie. De Boeck Université, Bruxelles (Belgique).
- BOUJARD, D. (dir). B. ANSELME, C. CULLIN & CÉLINE RAGUÉNÈS-NICOL (2015). Biologie cellulaire et moléculaire. Tout le cours en fiches. Licence. PACES. CAPES. 2º édition (1º édition 2012), Dunod, Paris.
- BREUIL, M. (2007). Biologie 1re année BCPST-véto. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- BREUIL, M. (2009). Biologie 2e année BCPST-véto. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- CAMPBELL, N. A. & J. B. REECE (2004). Biologie. De Boeck Université. Bruxelles, 2° édition (1° édition 1995).
- [CAMPBELL, N. A.], J. B. REECE, L. A. URY, M. L. CAIN, S. A. WASSERAMN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON (2012). Campbell Biologie. Adaptation française J. FAUCHER & R. LACHAÎNE. Pearson, Paris (4e edition).
- DENŒUD, J., T. FERROIR, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2011). Biologie-Géologie BCPST-véto 2º année. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- DENŒUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2013). Biologie-Géologie BCPSTvéto 1º année. Tec & Doc. Lavoisier. Paris.
- DENŒUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2014). Biologie-Géologie BCPST-véto 2º année. Tec & Doc. Lavoisier. Paris.
- GODINOT, Č., H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2010). Biologie-Géologie 1^{re} année BCPST-véto. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- LAFON, C. (2003). La biologie autrement. 100 questions de synthèse. Ellipses, Paris.
- LATRUFFE, N. (dir.), F. BLEICHER-BARDETTI, B. DUCLOS & J. VAMECQ (2014). Biochimie. Tout le cours en fiches. Licence. PACES-UE1. CAPES. Dunod, Paris.
- MORÈRE, J.-L., R. PUJOL (coord.), J.-C. CALLEN, L. CHESNOY, J.-P. DUPONT, A.-M. GIBERT-TANGAPREGASSOM, G. RICOU, N. TOUZET (dir.) et colloborateurs (2003). *Dictionnaire raisonné de Biologie*. Frison-Roche, Paris.
- PEYCRU, P. (dir.), J.-F. FOGELGESANG, D. GRANDPERRIN, B. AUGÈRE, J.-C. BAEHR, C. PERRIER, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2010*a*). *Biologie tout-en-un BCPST 1*^{re} année. Dunod, Paris, 2^e édition (2009), réimpression corrigée (2010) (1^e édition 2006).
- PEYCRU, P. (dir.), J.-C. BAEHR, F. CARIOU, D. GRANDPERRIN, C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG & J.-M. DUPIN (2010b) Biologie tout-en-un BCPST 2^e année. Dunod, Paris, 2^e édition (1^e édition 2007).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2013). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^e édition 2006).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIOU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2014). *Biologie tout-en-un BCPST 2º année*. Dunod. Paris. 3º édition (1º édition 2007).
- RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, J. B. LOSOS, S. S. SINGER (2007). Biologie. De Boeck, Bruxelles.
- RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2012). Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas. Dunod, Paris, 2^e édition (1^e édition 2010).
- RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2015). Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas. Dunod, Paris, 3º édition (1º édition 2010).
- SEGARRA, J. (dir.), É. CHAUVET, C. COLSON-PROCH, M. HUILLE, M. LABROUSSE, F. LOUET, F. METZ & E. PIÈTRE (2014). Biologie BCPST 1^{re} année. Ellipses, Paris.
- SEGARRA, J., E. PIÈTRE (dir.), G. BAILLY, O. CHASSAING, D. FAVRE, T. JEAN, F. METZ & C. MEUNIER (2015). *Biologie BCPST 2^e année*. Ellipses, Paris.
- WILKINSON, L. S., W. DAVIES & A. R. ISLES (2007). Genomic imprinting effects on brain development and function.

 Nature Reviews Neuroscience, 8: 832-843. doi:10.1038/nrn2235

Plan du chapitre

Objectifs : extraits du programme 1 ntroduction 1	
Les gènes et leur transcription en ARN suivie d'une éventuelle maturation A. Nature et organisation des gènes : quelques rappels 1. Notion de gène	I
Organisation des gènes eubactériens : un regroupement fréquent en opérons polycistroniques	
 3. Organisation des gènes eucaryotes: des gènes monocistroniques et morcelés (= gènes mosaïques) avec des régions non codantes (introns) séparant les portions codantes (exons) B. Les ARN et leur diversité 	2
 Les ARN, des acides nucléiques plutôt monocaténaires constituant des copies de petites portions d'ADN La diversité des ARN 	2
a. Les ARN messagers (ARNm) et ARN prémessagers (ARNpm), des copies de l'ADN	3
α. Nature des ARNt : des ARN en forme de feuille de trèfle présentant, à des extrémités	5
opposées, un anticodon et un site de liaison à un acide aminé β. Un complexe acide aminé-ARNt (= amino-acyl ARNt) produit par une amino-acyl ARN synthétase cytosolique	
d. D'autres ARN aux rôles variés [moins important] C. De l'ADN à l'ARN : le processus de transcription	6
 Notion de transcription Un processus conforme qui repose sur une polymérisation de ribonucléotides par une ARN polymérase 	١
a. Principe fondamental : une polymérisation nucléaire de ribonucléotides en vis-à-vis du brir matrice de l'ADN qui permet la reproduction de la séquence du brin codant b. Un désenroulement et un enroulement de l'ADN lors du processus	n 3
c. Un processus conforme toutefois caractérisé par l'absence (peu gênante) de mécanismes de correction d'erreurs	5
 d. Une diversité d'ARN polymérases [pour information] 3. Un processus séquentiel composé de plusieurs étapes et supposant l'intervention d'acteurs variés [cas de l'ARN pol II eucaryote] 	3
 a. Une initiation permise par un complexe d'initiation aboutissant à la fixation de l'ARN polymérase au niveau du promoteur 	7
 b. Une élongation assurée par l'ARN polymérase seule, assurant la production d'un ARN complémentaire du brin matrice d'ADN c. Une terminaison intervenant lorsque l'ARN polymérase rencontre une séquence terminatrice 	3
8 4. Une transcription du gène généralement assurée de manière synchrone par plusieurs ARN	
polymérases D. Une maturation fréquente du transcrit primaire	
Un processus subi par la plupart des petits ARN (Eucaryotes + Eubactéries)	
Un processus non subi par les ARNm eubactériens qui s'engagent immédiatement dans une traduction co-transcriptionnelle) }
Un processus important dans le cas des ARNpm eucaryotes qui maturent en ARNm ensuite exportés vers le cytoplasme	

a. One modification des extremites des Akripm : ajout d'une come en 5 et d'une queue	
A en 3'	10
b. L'excision des introns et l'épissage des exons	10 10
α. Mise en évidence de l'épissage par hybridation ARNm – ADN monobrin	-
β. Mécanismes de l'excision-épissage : intervention du splicéosome (= complexe d'épis	ssage) 11
c. Un gène, plusieurs protéines : des mécanismes post-transcriptionnels permettant p	
l'obtention d'ARNm variés à partir d'un même transcrit primaire	11
α. L'épissage alternatif (= épissage différentiel) : un réarrangement variable des exor	ns lors
de l'épissage	11
β. L'édition (en angl. editing) des ARNm : des modifications post-transcriptionnelles	de la
séquence des ARNm par « mutation » de nucléotides	12
d. L'export des ARNm vers le cytosol	12
II. Les protéines et leur biosynthèse par traduction	13
A. Acides aminés et protéines : quelques rappels préalables	13
1. Les acides aminés (AA), entités fondamentales des protides	13
a. Constitution biochimique	13
b. Acide aminé biologique, acide aminé protéinogène, acide aminé présent dans les proté	éines :
des notions non équivalentes	13
c. Diversité des acides aminés	14
d. Principales fonctions des acides aminés	16
2. Condensation et polymérisation des acides aminés : formation de liaisons peptic	saupit
[important et au programme !]	16
3. Peptides, oligopeptides, polypeptides, protéines	17
4. Les protéines, agents principaux des activités biologiques	17
a. La structure des protéines : une vision d'ensemble	17
b. La structure primaire : la séquence peptidique de la chaîne polypeptidique	18
c. La structure secondaire : des repliements locaux (hélices, boucles, feuillets)	19
d. Structure tertiaire : la chaîne polypeptidique complètement repliée et fonctionnelle	20
e. Structure quaternaire : plusieurs chaînes polypeptidiques dans certaines protéines	20 21
Assemblage possible de protéines avec des éléments non protéiques Disproité atradurale et fonctionnelle des protéines	21
 Diversité structurale et fonctionnelle des protéines De l'ARNm à la protéine : la traduction 	21
La traduction, un processus cytosolique chez les Eucaryotes et co-transcriptionnel ch	
Eubactéries	21
2. Une correspondance (quasi) universelle entre les codons de l'ARNm et les acides a	
protéinogènes : le code génétique	21
3. Les principaux acteurs de la traduction : ARNm, sous-unités ribosomiques et amino-acyl	
22	
4. Mécanismes de la traduction	22
a. Principe général : une lecture progressive de l'ARNm par le ribosome où des amin	o-acyl
ARNt se succèdent en apportant les acides aminés incorporés	22
b. Un processus séquentiel : initiation, élongation, terminaison	23
α. L'initiation	24
β. L'élongation	24
γ. La terminaison	24
δ. Bilan : une vision (très) simplifiée	24
c. Une traduction simultanée par plusieurs ribosomes de chaque ARNm: notice	
polyribosome (= polysome)	25
C. Quelques remarques sur la maturation et l'adressage des protéines chez les Eucar	•
[pour information]	25

III. L'expression génétique, un processus contrôlé	27
A. Chez les Eubactéries : un contrôle surtout transcriptionnel influencé par l'environne	ement
et l'organisation des gènes en opérons, exemple de l'opéron lactose	27
1. L'opéron Lac, un opéron comprenant trois gènes de structure et deux sites de contrôle	27
2. Mise en évidence d'une adaptation du métabolisme bactérien en fonction des oses pré	sents
dans le milieu	27
3. L'opéron Lac, un opéron inductible au fonctionnement modulé par les glucides présents	dans
l'environnement de la Bactérie	28
a. En présence de glucose seul, sans lactose dans le milieu	28
b. En présence de lactose seul, sans glucose dans le milieu	28
c. En présence de glucose et lactose	28
B. Chez les Eucaryotes : un contrôle s'exerçant à des niveaux variés	29
1. Un contrôle de l'accessibilité des gènes au niveau de la chromatine	29
a. Des gènes accessibles à la transcription lors de l'interphase (condition temporelle) e	t dans
l'euchromatine (condition d'état de l'ADN)	29
b. Un contrôle précis de la condensation de la chromatine par l'état des histones	30
α. Les histones, des protéines pouvant subir des modifications covalentes (acétyla	ations,
méthylations, phosphorylations, ubiquitinations, SUMOylations)	30
β. Des conséquences sur la condensation de l'ADN et donc l'accessibilité des séquences	es aux
ARN polymérases : notions de complexe de remodelage de la chromatine et de code h	istone
	31
c. Un contrôle par l'état de méthylation des nucléotides de l'ADN	31
α. Mise en évidence du rôle de la méthylation des cytosines dans l'expression des glo	bines
au cours du développement humain	31
β. Généralisation : la méthylation des bases azotées, un état inhibant l'expression gén	étique
	32
d. Une possibilité de transmission héréditaire de profils d'expression génétique non lié	s aux
séquences alléliques : l'épigénétique	32
α. Notion d'épigénétique	32
β. Des modifications épigénétiques qui peuvent survenir de manière aléatoire, se fixel	et se
transmettre ensuite aux lignées cellulaires : l'exemple de l'inactivation du chromosome	X 32
i. L'existence d'une inactivation du chromosome X dans les cellules de Mammifères	33
ii. Les caractéristiques de cette inactivation	33
iii. Un exemple de conséquence visible : le pelage des chats femelles en écailles de	tortue
	33
γ. Des caractéristiques épigénétiques qui peuvent se transmettre aux descendants et a	aboutir
à la mise en silence d'un gène sur deux : l'empreinte parentale	33
i. La notion d'empreinte parentale	33
ii. Un effacement de l'empreinte parentale à chaque génération et la mise en place	d'une
nouvelle empreinte lors de la méiose	33
Un contrôle transcriptionnel par des séquences régulatrices	34
 a. L'existence de séquences cis-régulatrices en amont du gène : promoteur, séqu 	ences
enhancers et séquences silencers	34
b. Des séquences accueillant des facteurs de transcription (facteurs trans) généra	ux ou
spécifiques se liant à l'ADN	34
c. Des facteurs spécifiques de transcription qui interagissent avec les facteurs généraux	grâce
à des protéines assurant la torsion de l'ADN	35
d. Un contrôle qui autorise une action de signaux d'origine extracellulaire : l'exempl	e des
hormones stéroïdiennes	35
3. Un contrôle post-transcriptionnel à divers niveaux	36
a. Un contrôle traductionnel par la longueur de la queue poly-A qui conditionne la longé	∕ité de
l'ARNm dans le cytosol	36
b. Un contrôle traductionnel par des séquences facilitant l'appariement à des protéines	et/ou
des ARNi déclenchant la lyse de l'ARNm	36

	c. Un contrôle post-traductionnel aboutissant à la lyse des protéin	es défectueuses : couplage
	polyubiquitination-protéasome	36
Bilar	ın	37
oui	r faire une fiche de révision : quelques pistes	38
Réfé	érences	39
Plan	n du chapitre	40

© Tanguy JEAN. Les textes et les figures originales sont la propriété de l'auteur. Les figures extraites d'autres sources restent évidemment la propriété des auteurs ou éditeurs originaux.

Document produit en mars 2015 • Dernière actualisation : novembre 2017. Contact : <u>Tanguy.Jean4@gmail.com</u>
Adresse de téléchargement : http://tanguyjean.businesscatalyst.com/



Ces données sont placées sous licence Creative Commons Attribution – Pas d'Utilisation commerciale 4.0 CC BY NC qui autorise la reproduction et la diffusion du document, à condition d'en citer explicitement la source et de ne pas en faire d'utilisation commerciale.