



Valentine Labbé

Lycée Valentine LABBÉ
 41 rue Paul DOUMER – BP 20226
 59563 LA MADELEINE CEDEX
CLASSE PRÉPARATOIRE TB
(Technologie & Biologie)

ENSEIGNEMENT DE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE (SVT)
 °° SCIENCES DE LA VIE °°

Partie 1. Organisation fonctionnelle de la cellule eucaryote
 >> Cours <<

Chapitre 4 : proposition de fiche à compléter

La biosynthèse des ARN et protéines : l'expression génétique

Objectifs : extraits du programme

Connaissances clefs à construire	Commentaires, capacités exigibles
<p>1.3.2 La biosynthèse des ARN et protéine[s] La synthèse des ARN et des protéines est le fondement de l'expression de l'information génétique. Elle s'intègre dans une séquence transcription-traduction menant de l'ADN au polypeptide en passant par les ARN. Dans le cas de la cellule eucaryote, ces processus sont compartimentés.</p> <p>La transcription correspond à une synthèse d'ARN suivant la séquence d'un brin d'ADN matrice. Elle est assurée par des ARN polymérases ADN dépendantes et génère plusieurs types d'ARN. Les unités de transcription chez les eubactéries sont souvent organisées en opérons. Chez les eucaryotes, les gènes sont morcelés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mettre en évidence que l'expression de l'information génétique est un processus de transfert d'information entre macromolécules à organisation séquentielle (exemple d'argument : la colinéarité ADN – chaîne polypeptidique); Limites : Les processus fondamentaux d'expression de l'information génétique sont étudiés chez les eubactéries et les eucaryotes dans une optique comparative. Les démonstrations expérimentales de ces processus ne sont pas exigibles. - comparer l'organisation des unités de transcription des génomes eubactériens et eucaryotes. - montrer l'importance des séquences non codantes (promoteur et terminateur) dans le contrôle de la transcription. - montrer que la synthèse d'ARN est une polymérisation - montrer comment la complémentarité de bases assure la fidélité du processus de transcription de la séquence - fournir une estimation en ordre de grandeur de la quantité d'énergie nécessaire à la polymérisation - expliquer le rôle d'une interaction acides nucléiques/protéines à partir de l'exemple du promoteur des gènes eubactériens.

<p>Chez les eucaryotes, les ARN transcrits à partir de gènes morcelés subissent une maturation dans le noyau qui mène à la formation de l'ARN traduit.</p> <p>L'épissage alternatif produit des ARN différents pour une même unité de transcription.</p> <p>Dans le cytosol, les ARN messagers matures sont traduits en séquence d'acides aminés.</p> <p>La traduction repose sur la coopération entre les différentes classes d'ARN et sur le code génétique.</p> <p>La traduction est suivie par un repliement tridimensionnel de la chaîne polypeptidique éventuellement assisté par des protéines chaperons.</p> <p>Chez les eucaryotes, la traduction des protéines membranaires et sécrétées met en jeu différents compartiments.</p> <p>Les protéines subissent un adressage et des modifications posttraductionnelles.</p> <p>La synthèse des protéines peut être contrôlée à chacune de ses différentes étapes. Ce contrôle est le fondement de la spécialisation cellulaire.</p> <p>Le contrôle de la transcription fait intervenir des interactions entre séquences régulatrices et facteurs de transcription.</p> <p>L'initiation de la transcription est un point clé du contrôle de l'expression.</p>	<p>Limites : L'organisation moléculaire des protéines impliquées n'est pas au programme. On se limite à décrire l'activité enzymatique des ARN polymérases. Chez les eucaryotes, on ne traite que de l'ARN polymérase II et de la polymérisation des ARN messagers. La composition du complexe d'initiation de la transcription et l'organisation du promoteur ne sont pas à mémoriser.</p> <ul style="list-style-type: none"> - montrer que maturation des ARN mène à distinguer le génome du transcriptome. Limites : Il s'agit ici de décrire les mécanismes d'excision-épissage, de mise en place du chapeau 5' et de la polyadénylation. Le détail des ARN nucléaires impliqués dans ces mécanismes ne sont pas attendues. Un seul exemple d'épissage alternatif est exigible. - discuter des caractéristiques du code génétique - expliquer le rôle des interactions entre ARN au cours de la traduction à partir de la reconnaissance du signal d'initiation de la traduction et de l'interaction codon anticodon (modèle eubactérie) - discuter de l'importance de la charge des ARNt catalysée par l'amino-acyl ARNt synthétase pour la fidélité de traduction - montrer l'intervention de facteurs de contrôle et de couplage énergétique au cours de la traduction. Limite : Une liste des facteurs n'est pas exigible. - estimer en ordre de grandeur le coût énergétique de la formation d'une liaison peptidique <p>Lien Biotechnologies : 1.1.2, 1.1.3</p> <ul style="list-style-type: none"> - interpréter une expérience de pulse-chase afin de montrer un flux de matière à travers une cellule eucaryote sécrétrice. -montrer que l'adressage comme les modifications post-traductionnelles reposent sur des signaux présents au sein des chaînes polypeptidiques chez les procaryotes comme chez les eucaryotes Limite : On se limite aux mécanismes simplifiés de translocation co-traductionnelle dans le réticulum et aux seules mentions et localisations des modifications par glycosylations. -commenter un panorama des différents points de contrôle du processus d'expression de l'information génétique en relation avec la compartimentation cellulaire ; -mettre en évidence l'existence de contrôles positif et négatif de l'initiation de la transcription à partir de l'exemple de l'opéron lactose ; - expliquer en quoi l'assemblage et la mise en fonctionnement du complexe d'initiation constituent la principale voie de régulation de l'expression génétique
---	--

<p>Le niveau de transcription dépend aussi de l'état de méthylation de l'ADN et de modifications de la chromatine. Les modifications de la chromatine constituent une information transmissible et sont la base du contrôle épigénétique.</p> <p>L'interférence à l'ARN est un autre mécanisme régulateur majeur.</p>	<p>(boîte TATA, facteurs cis et trans). -identifier les différents « domaines » structuraux d'un facteur de transcription (liaison à l'ADN, transactivation, liaison à des messagers...). Un seul exemple d'organisation structurale de facteur de transcription est exigible (exemple préconisé : récepteur aux hormones lipophiles).</p> <p>- relier les différents états de condensation de la chromatine interphasique avec le niveau de transcription - expliquer simplement le lien entre méthylation de l'ADN, acétylation des histones et la possibilité de transmission d'information épigénétique au cours des divisions - discuter des limites d'une approche trop mécaniste et montrer que l'initiation de la transcription est un processus dont la probabilité dépend de la combinaison de nombreux facteurs protéiques en interaction avec la chromatine.</p> <p>Liens : 3.3 (chapitre 17. Le développement embryonnaire animal), 3.4 (chapitre 18. Le développement post-embryonnaire des Angiospermes)</p> <p>-identifier les processus en jeu lors d'une régulation impliquant l'interférence à l'ARN. Limite : les mécanismes de production des ARN interférents ne sont pas à connaître.</p>
---	--

Introduction : un transfert d'information

<p>Capacité exigible</p>	<p>✓ Mettre en évidence que l'expression de l'information génétique est un processus de transfert d'information entre macromolécules à organisation séquentielle (exemple d'argument : la colinéarité ADN – chaîne polypeptidique).</p>
<p>Information génétique (IG) = patrimoine génétique :</p>	
<p>Expression génétique :</p>	
<p>- Transcription :</p>	
<p>- Traduction :</p>	
<p>Colinéarité ADN-ARN-protéine :</p>	

Comment la cellule exprime-t-elle un gène en ARN puis, le cas échéant, en protéine ?

<p>Bilan (adapté du programme)</p>	<p>✓ La synthèse des ARN et des protéines est le fondement de l'expression de l'information génétique. Elle s'intègre dans une séquence transcription-traduction menant de l'ADN au polypeptide en passant par les ARN. Dans le cas de la cellule eucaryote, ces processus sont compartimentés.</p>
------------------------------------	--

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

Capacités exigibles	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comparer l'organisation des unités de transcription des génomes eubactériens et eucaryotes. ✓ Montrer l'importance des séquences non codantes (promoteur et terminateur) dans le contrôle de la transcription. ✓ Montrer que la synthèse d'ARN est une polymérisation ✓ Montrer comment la complémentarité de bases assure la fidélité du processus de transcription de la séquence ✓ Fournir une estimation en ordre de grandeur de la quantité d'énergie nécessaire à la polymérisation ✓ Expliquer le rôle d'une interaction acides nucléiques/protéines à partir de l'exemple du promoteur des gènes eubactériens > eucaryotes [<i>j'ai fait cette modification... pour suivre le choix de tous mes collègues ... mais l'aspect eubactérien sera vu avec l'opéron Lac</i>].
----------------------------	---

A. Nature et organisation des gènes : quelques rappels

1. Notion de gène : une unité de transcription codant un ARN

Gène (définition 1) :
Cistron :
Séquences régulatrices :
Locus :
Allèle :
Gène (déf. 2 et 3) = unité de transcription :

▼ 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						
Eubactéries						

pb = paire de base (correspond à une paire de nucléotides). L'unité accepte les préfixes multiplicateurs : 10^3 pb = 1 **kb** (kilobase), 10^6 pb = 1 **Mb** (mégabase), 10^9 pb = 1 **Gb** (gigabase).
ADNmt = ADN mitochondrial.

NB Existence de **séquences répétées chez les Bactéries** mais à rôle codant non protéique (ARNt, ARNr...) ou **régulateur** (ex. promoteurs)

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

Fréquent [cas de 60 % du génome chromosomique chez *E. coli*] :

Opéron :

(!) Polycistronique

▲ FIGURE 1. Les opérons, bases du génome eubactérien : exemple de l'opéron *Lac*.

D'après PEYCRU *et al.* (2013). *Détail des séquences régulatrices non figuré*

3. Organisation des gènes eucaryotes : des gènes monocistroniques et morcelés (= gènes mosaïques) avec des régions non codantes (introns) séparant les portions codantes (exons)

Gène monocistronique :

Exon (*déf. précise de l'encadré*) :

Intron :

⇒ gènes mosaïques = morcelés

▲ FIGURE 2. Les gènes eucaryotes (gène protéique). D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Détail des séquences régulatrices non figuré

B. Les ARN et leur diversité

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

ARN = acide ribonucléique :

Deux particularités des ribonucléotides (par rapport aux désoxyribonucléotides) :

-
-

Important :

- Règles d'appariements respectées (sauf T remplacé par U)
- Fondamentalement monocaténaire, mais bicaténarisation locale fréquente (ARNt, pARNn...)
- Fonction des ARN = **expression de l'IG**
(Support de l'IG chez certains virus, mais jamais chez les organismes cellulaires)

▲ L'ATP, un exemple de ribonucléotide. À refaire avec la fiche du complément 2.

▲ Structure de base d'un ARN. À refaire avec la fiche du complément 2.

(!) **Certains ARN ont une activité catalytique** = ce sont des **ribozymes** (!)

2. La diversité des ARN

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

	ARNm (inclus ARNpm)	ARNt	ARNn	Autres petits ARN
Proportion				
Durée de vie				
Taille				
Structure				
Fonctions				

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

ARNm = ARN messager :

ARNpm = ARN pré-messager :

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

ARNr = ARN ribosomique :

(!) **ribozyme**

Ribosome :

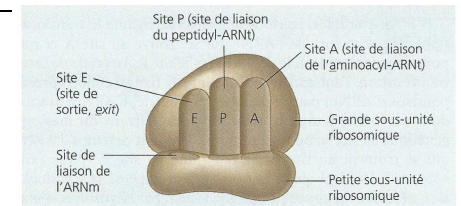
(!) *Sous-unités assemblées au niveau du nucléole*
 (!) *Sous-unités réunies en ribosomes complets seulement lors de la traduction (cytosolique)*

Nom des ARNr :

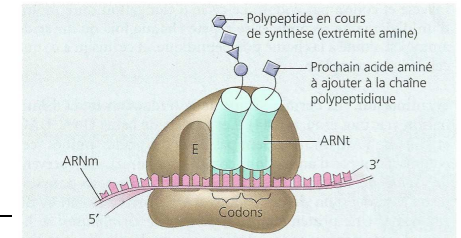
- Eubactéries :
- Eucaryotes :

Trois sites fonctionnels dans la grande sous-unité :

-
-
-



(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 aminé qu'il faut ajouter à la chaîne polypeptidique. L'ARNt libéré se détache du ribosome par le site E.

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

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

α. 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

ARNt = ARN de transfert :

Taille : env.

- (!) Forme en **feuille de trèfle**
- (!) Localement **bicaténaire** (appariement de **bases**)
- (!) Présence de **bases modifiées**
- (!) Présence d'un **anticodon**
- (!) Présence d'un **site de fixation à l'AA** (en 3')

Anticodon :

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

Amino-acyl ARNt transférase = amino-acyl ARNt synthétase :

- (!) **Cytosolique** (+ organites semi-autonomes)
- (!) **ATP-dépendant** (> AMP + pyrophosphate)
- (!) Nombreuses **enzymes (spécifiques)** chacune d'un ARNt

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

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

d. D'autres ARN aux rôles variés

<p>pARNn (petits ARN nucléaires) (<i>snRNA</i>) :</p>	(!) ribozyme
<p>Inclus dans pRNPn (petites ribonucléoprotéines nucléaires) (<i>snRNP</i>) :</p>	
<p>ARNi (ARN interférents) :</p>	
<p>Comprend : mi-ARN (microARN) (<i>miRNA</i>), pARNi (petits ARN interférents) (<i>siRNA</i>)...</p>	
<p>pARNno (petites ARN nucléolaires) (<i>snoRNA</i>) :</p>	(!) ribozyme

Et quelques autres...

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

Revoir **IMPÉRATIVEMENT** la structure de l'ADN → fiche du complément 2

1. Notion de transcription

<p>Transcription :</p>
<p>Processus nucléaire (cytoplasmique chez Eubactéries) + organites. semi-autonomes</p>

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

<p>ARNpol (ARN polymérase) :</p>

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

▲ FIGURE 11. **Réaction catalysée par l'ARN polymérase lors de l'ajout d'un nucléotide.** D'après DENŒUD *et al.* (2013).

- Incorporation de **NTP (nucléosides triphosphates)** ⇒ **haute énergie (perte d'un pyrophosphate)**
- Lecture du **brin codant** dans le **sens 5'→3'**
- Lecture du brin matrice dans le **sens 3'→5'**
- **Nouveaux nucléotides de l'ARN** en cours de synthèse **incorporés à l'extrémité 3'** (= **polymérisation en 3'**)

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

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

Taux d'erreur de la transcription 10^{-5} (1 nt pour 100 000)

Peu d'impact car

- nombreux **ARN produits** lorsqu'un gène est transcrit
- les **ARN** sont des molécules **transitoires (pas de transmission... quoique)**

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

Voir cours

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

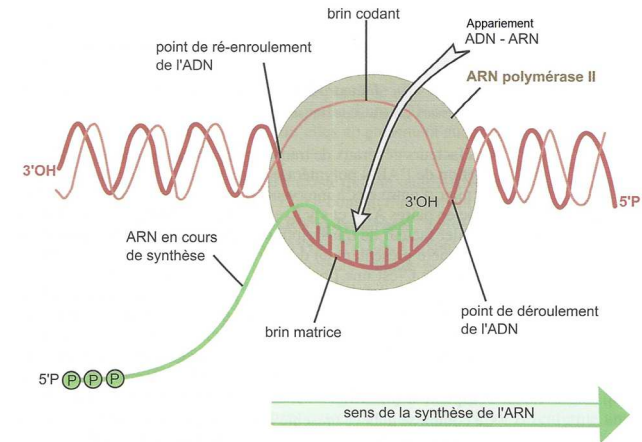
a. Une initiation permise par un complexe d'initiation aboutissant à la fixation de l'ARN polymérase au niveau du promoteur

Initiation :
Promoteur = séquence promotrice :
Séquences consensus :
Euc. TATA box (boîte TATA) (env. 25 pb) // Bact. PRIBNOW box (boîte de PRIBNOW)
Facteurs généraux de transcription :

▲ FIGURE 12. **Promoteur et complexe d'initiation chez les Eucaryotes.** 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

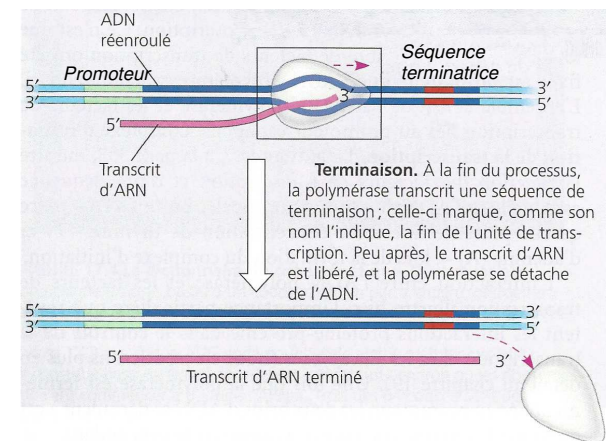
Élongation :



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

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

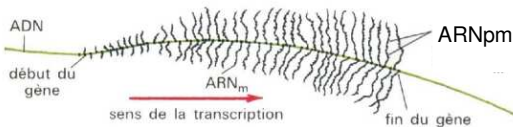
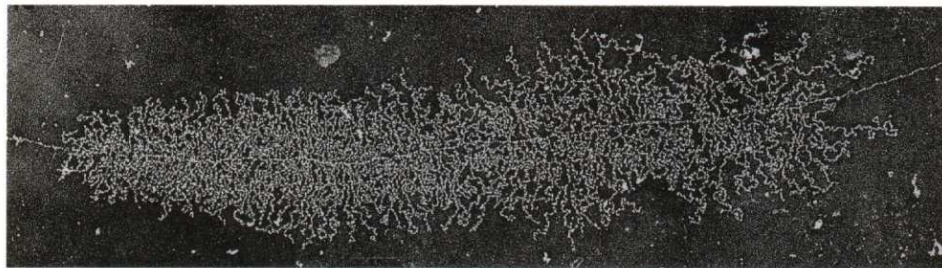
Terminaison :
Séquence terminatrice :



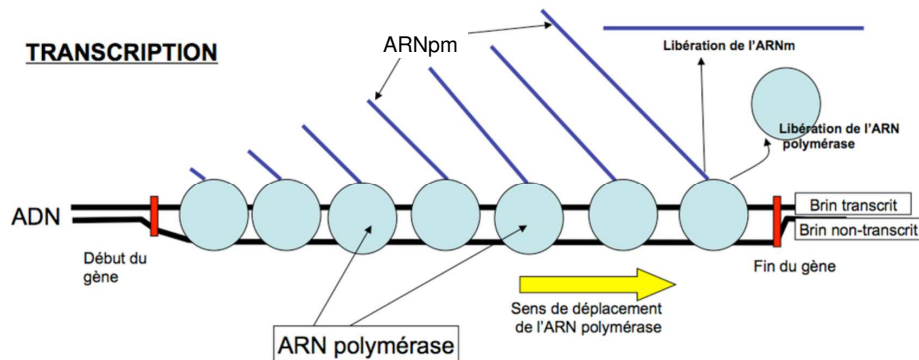
▲ FIGURE 14. **Terminaison de la transcription.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

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

LA TRANSCRIPTION DU GÈNE EN ARN MESSAGER



TRANSCRIPTION



▲ 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*)

Bilan (adapté du programme)

- ✓ La **transcription** correspond à une **synthèse d'ARN** suivant la **séquence d'un brin d'ADN matrice**. Elle est assurée par des **ARN polymérases ADN dépendantes** et génère **plusieurs types d'ARN**.
- ✓ Les **unités de transcription** chez les **Eubactéries** sont souvent organisées en **opérons**.
- ✓ Chez les **Eucaryotes**, les **gènes** sont **morcelés**.

D. Une maturation fréquente du transcrit primaire

Maturation :

- **Modification de conformation, bicaténarisation** locale... (ex. ARNt et forme en trèfle)
- **Modification de certaines bases** (ex. hypoxanthine des ARNt)
- ARNpm : **Excision-épissage**

Capacité exigible

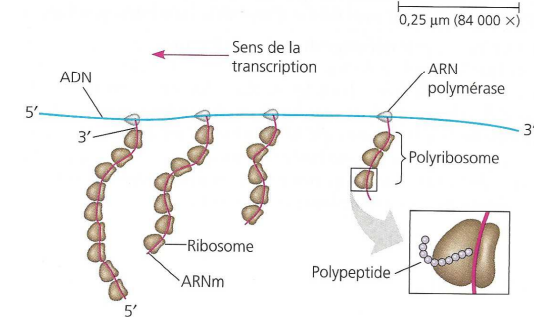
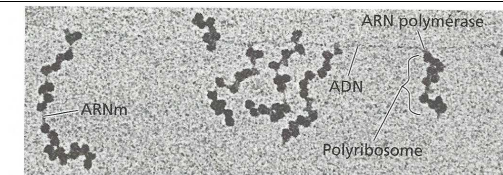
- ✓ **Montrer** que la maturation des ARN mène à distinguer le génome du transcriptome.

Transcriptome : ensemble des transcrits (= des ARN) d'une cellule (ou d'un organisme).

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

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

Traduction co-transcriptionnelle :



▲ FIGURE 16. La transcription des ARNm eubactériens et leur traduction immédiate. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

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

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

Extrémités de l'ARN :

-
-

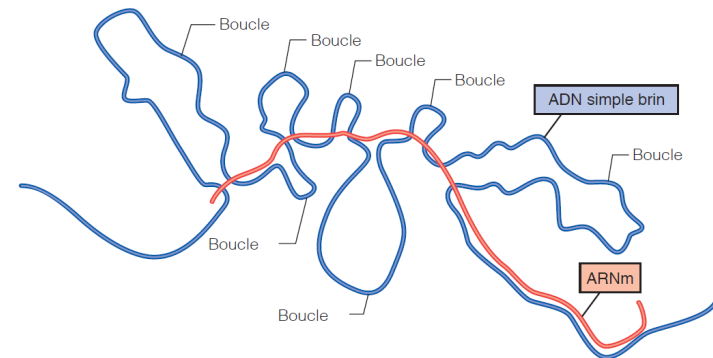
NB

Exonucléase =

Endonucléase =

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

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



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

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

Épissage au sens large (*splicing*) = maturation des ARNpm en ARN.

Comprend :

- Excision (des introns) :

- Épissage (des exons) :

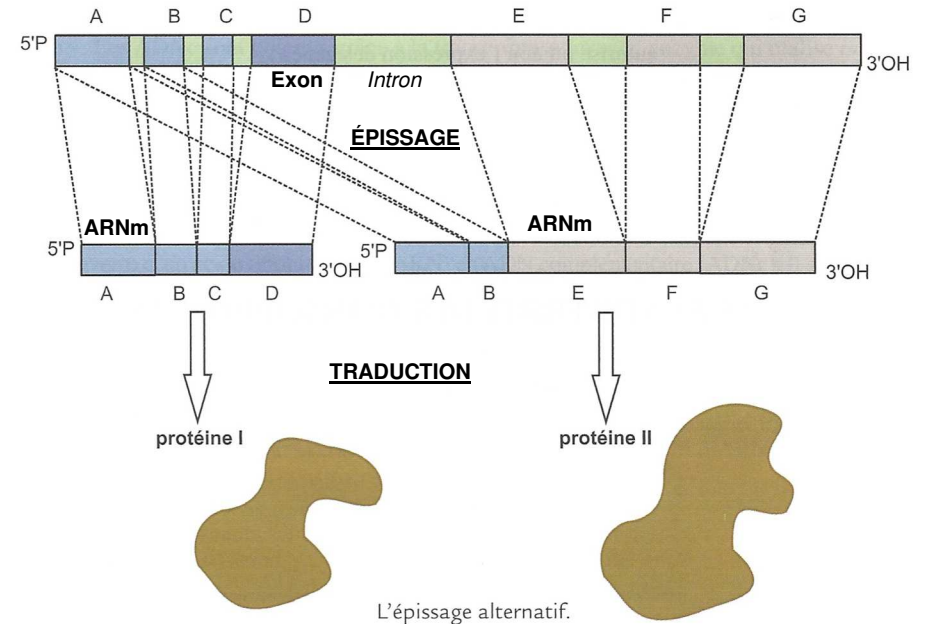
▲ FIGURE 17. Vue d'ensemble de la maturation des ARNpm en ARNm.

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).

Complexe d'épissage = splicéosome :
 = Protéines + pRNPn (dans lesquelles on trouve des pARNn) assurant l'excision des introns et l'épissage des exons

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

α. 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.

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

Rôles des complexes d'épissage et des pRNPn dans l'épissage de l'ARN pré-messager. 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 pré-messager 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'.

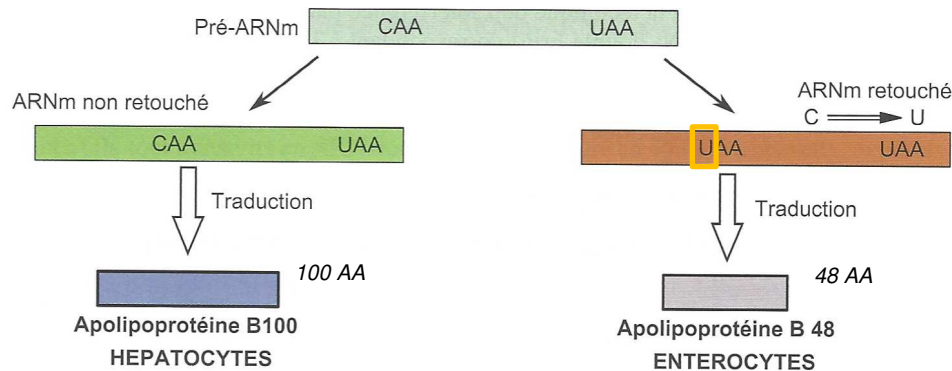
Épissage alternatif = différentiel :

- ✓ 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**.

▲ 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. L'édition (en angl. *editing*) des ARNm : des modifications post-transcriptionnelles de la séquence des ARNm par « mutation » de nucléotides

- ✓ 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*).

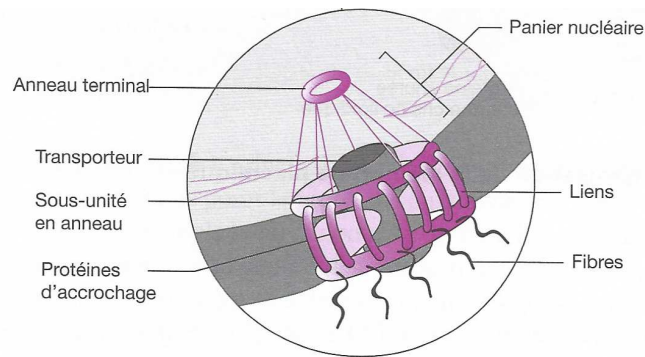


▲ FIGURE 21. **Editing de l'ARNm de l'apolipoprotéine B48.** D'après PEYCRU *et al.* (2013).

d. L'export des ARNm vers le cytosol

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

Pour information – d'après BOUJARD *et al.* (2015)



➤ Pores nucléaires =

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Chez les **Eucaryotes**, les **ARN transcrits (ARNpm)** à partir de **gènes morcelés** subissent une **maturation** dans le **noyau** qui mène à la formation de l'**ARN traduit (ARNm)**.
- ✓ L'**épissage alternatif** – qui n'est absolument **pas systématique** – peut parfois produire des **ARN différents** pour une **même unité de transcription**.
- ✓ Notons que les **autres ARN** (ARNr, ARNt...) subissent une **maturation** aussi bien chez les **Eubactéries** que chez les **Eucaryotes**.

II. Les protéines et leur biosynthèse par traduction

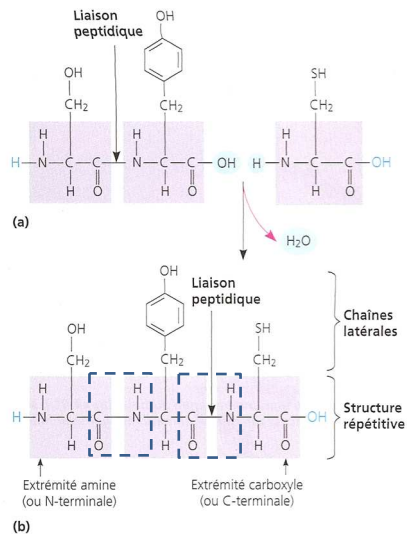
A. Acides aminés et protéines : quelques rappels préalables

Revoir **IMPÉRATIVEMENT** la fiche du complément 2
(une seule page... mais qui doit être **par-fai-te-ment** maîtrisée !)

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

- Constitution biochimique
- Acide aminé biologique, acide aminé protéinogène, acide aminé présent dans les protéines : des notions non équivalentes
- Diversité des acides aminés
- Principales fonctions des acides aminés

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



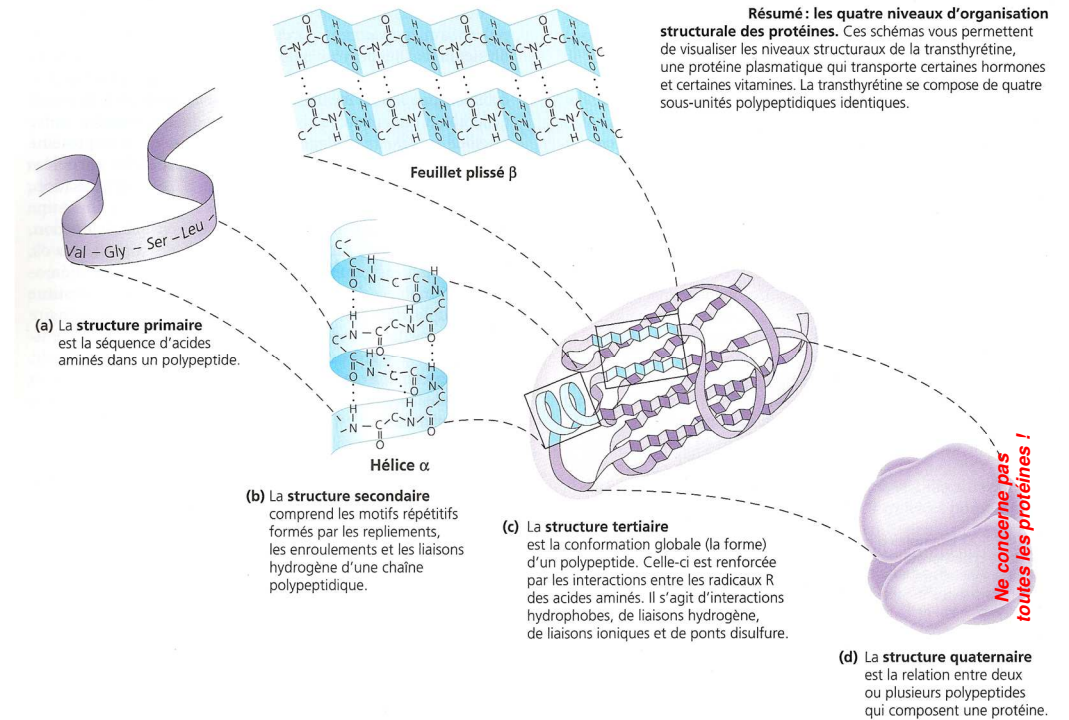
Chaîne polypeptidique. (a) La liaison peptidique formée au cours d'une réaction de condensation unit le groupement carboxyle d'un acide aminé au groupement amine d'un autre acide aminé.
(b) Les liaisons peptidiques s'établissent une à une, en commençant par l'acide aminé de l'extrémité amine (N-terminale). 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).

3. Peptides, oligopeptides, polypeptides, protéines

4. Les protéines, agents principaux des activités biologiques

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



▲ **FIGURE 28. La structure des protéines : principaux niveaux.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

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

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

d. Structure tertiaire : la chaîne polypeptidique complètement repliée et fonctionnelle

e. Structure quaternaire : plusieurs chaînes polypeptidiques dans certaines protéines

5. Assemblage possible de protéines avec des éléments non protéiques

6. Diversité structurale et fonctionnelle des protéines

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

Capacités exigibles

- ✓ **Discuter** des caractéristiques du code génétique
- ✓ **Expliquer** le rôle des interactions entre ARN au cours de la traduction à partir de la reconnaissance du signal d'initiation de la traduction et de l'interaction codon anticodon (modèle eubactérie)
- ✓ **Discuter** de l'importance de la charge des ARNt catalysée par l'aminacyl ARNt synthétase pour la fidélité de traduction
- ✓ **Montrer** l'intervention de facteurs de contrôle et de couplage énergétique au cours de la traduction.
- ✓ **Estimer** en ordre de grandeur le coût énergétique de la formation d'une liaison peptidique.

1. La traduction, un processus cytosolique chez les Eucaryotes et co-transcriptionnel chez les Eubactéries

Traduction :

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

Codons :

Code génétique :

64 codons mais 20 AA protéinogènes

Codon start (initiateur) : AUG (→ Met)

Codons stop : UAA, UAG, UGA (→facteur de terminaison)

Code génétique :

- **non chevauchant** (pas de recouvrement entre codons) et **contigu** (pas d'espace entre codons successifs)
- **dégénéré** = **redondant** (AA codés par plusieurs codons)
- **universel** (ou presque) : le même pour tous les EV (à qqs exceptions près)

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

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

RBS (*ribosome binding site*) :

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

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

- **Site A** : entrée de l' amino-acyl-ARNt
- **Site P** : liaison peptidique de l'AA (à la chaîne polypeptidique en cours d'élongation)
+ détachement de l'AA de l'ARNt qui l'a acheminé
- **Site E** : sortie de l'ARNt (sans AA)

Déplacement de codon en codon du ribosome

b. Un processus séquentiel : initiation, élongation, terminaison

(!) Existence de diverses **protéines co-intervenant dans la traduction** (= **facteurs de traduction**) dont : **facteurs d'initiation** (IF, *initiation factors*), **facteurs d'élongation** (EF, *elongation factors*), **facteur de terminaison** (RF, *release factor*).

α. L'initiation

-
-
-
-

Une **protéine** devrait 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**.

β. L'élongation

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

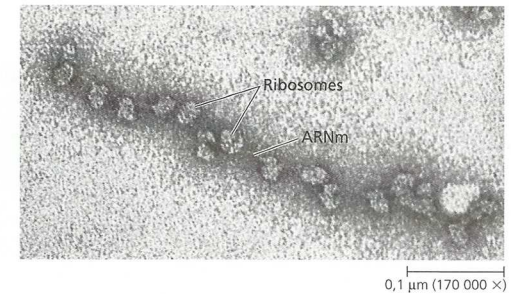
-
-

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

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**.

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

Polysome = polyribosome :



(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).

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

- (!) Incorporation d'un AA : coûte 2 GTP (+ 1 ATP en amont : synthèse de l' amino-acyl-ARNt).
⇒ 3 NTP au total
- (!) Taux d'erreur : 1 AA incorrect sur 1000-1500

γ. La terminaison

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Dans le cytosol, les ARN messagers matures sont traduits en séquence d'acides aminés.
- ✓ La traduction repose sur la coopération entre les différentes classes d'ARN et sur le code génétique.

C. Maturation et adressage des protéines

Capacités exigibles

- ✓ Interpréter une expérience de pulse-chase afin de montrer un flux de matière à travers une cellule eucaryote sécrétrice.
- ✓ Montrer que l'adressage comme les modifications post-traductionnelles reposent sur des signaux présents au sein des chaînes polypeptidiques chez procaryotes comme chez les eucaryotes.

1. Une maturation des polypeptides chez les tous les organismes : un repliement et d'éventuelles modifications qui assurent l'acquisition de la fonctionnalité

Maturation des protéines : ensemble des modifications co- et surtout post-traductionnelles permettant à une chaîne polypeptidique d'acquies sa conformation spatiale fonctionnelle.

- (!) Cytosolique la plupart du temps
- (!) REG puis Golgi pour les protéines membranaires et sécrétées
- Repliement (spontané, lié à la séquence + guidé par des protéines chaperonnes = chaperonines)
- Modification de certains AA (glycosylations, hydroxylations...)

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

2. Un adressage co- ou post-traductionnel des protéines plutôt chez les Eucaryotes grâce à des séquence signal

Adressage protéique :

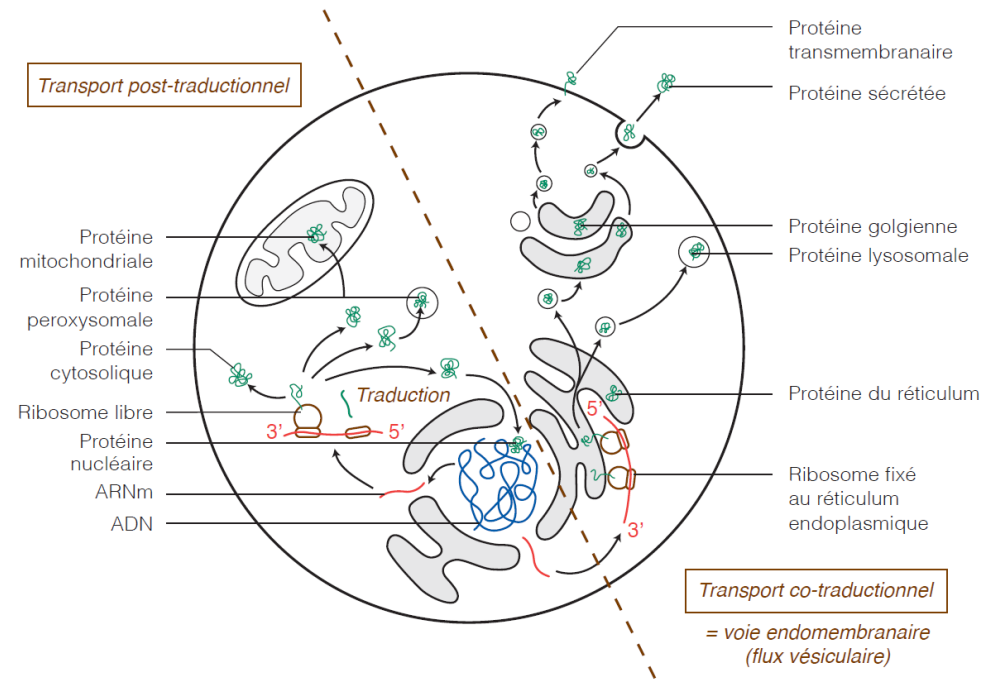
α. Une mise en évidence possible par le *pulse-chase* dans le cas de protéines membranaires et sécrétées

Revoir les expériences de PALLADE (chapitre 1)

β. Un adressage qui suppose des séquences signal, des protéines de transports et des complexes protéiques de translocation

- Protéines de transport :

- Translocons (complexes transmembranaires de translocation) :



▲ FIGURE 40. L'adressage protéique : un phénomène co- ou post-traductionnel.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Chez les eucaryotes, la traduction des protéines membranaires et sécrétées met en jeu différents compartiments.
- ✓ Les protéines subissent un adressage et des modifications post-traductionnelles.

▲ FIGURE 39. L'adressage protéique vers le REG : un exemple d'adresse co-traductionnel
[vision très simplifiée]. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

III. L'expression génétique, un processus contrôlé

Capacités exigibles

- ✓ **Commenter** un panorama des différents points de contrôle du processus d'expression de l'information génétique en relation avec la compartimentation cellulaire ;
- ✓ **Mettre en évidence** l'existence de contrôles positif et négatif de l'initiation de la transcription à partir de l'exemple de l'opéron lactose ;
- ✓ **Expliquer** en quoi l'assemblage et la mise en fonctionnement du complexe d'initiation constitue la principale voie de régulation de l'expression génétique (boîte TATA, facteurs cis et trans).
- ✓ **Identifier** les différents « domaines » structuraux d'un facteur de transcription (liaison à l'ADN, transactivation, liaison à des messagers...) (exemple préconisé : récepteur aux hormones lipophiles).
- ✓ **Relier** les différents états de condensation de la chromatine interphasique avec le niveau de transcription
- ✓ **Expliquer** simplement le lien entre méthylation de l'ADN, acétylation des histones et la possibilité de transmission d'information épigénétique au cours des divisions
- ✓ **Discuter** des limites d'une approche trop mécaniste et
- ✓ **Montrer** que l'initiation de la transcription est un processus dont la probabilité dépend de la combinaison de nombreux facteurs protéiques en interaction avec la chromatine.
- ✓ **Identifier** les processus en jeu lors d'une régulation impliquant l'interférence à l'ARN.

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

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

▲ FIGURE 41. Organisation (complète !) de l'opéron lactose.
D'après SEGARRA *et al.* (2014)

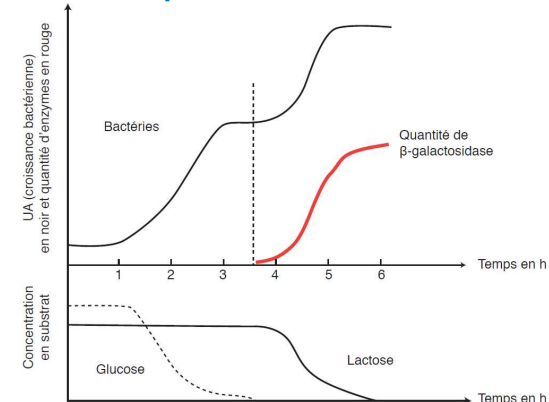
Composition de l'opéron (de 5' vers 3') :



+ En amont (5') de l'opéron (*stricto sensu*) :

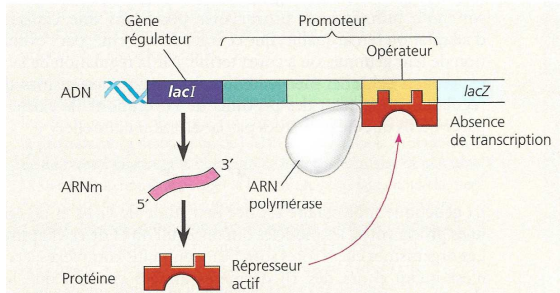
Petite remarque sur les conventions en biologie moléculaire :
Pour différencier le gène de la protéine qu'il code, on note souvent en italiques le nom du gène (en écriture manuscrite, on souligne) et en caractères normaux le nom de la protéine.
 Exemple : *Lac I* est le gène, Lac I est la protéine.

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



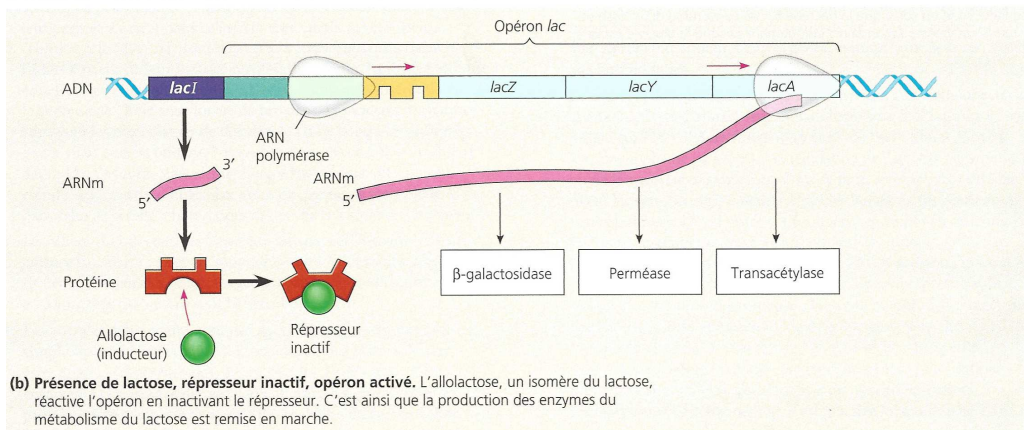
➤ FIGURE 42. Étude de la croissance d'une population bactérienne d'*E. coli* en présence de glucose et de galactose. D'après SEGARRA *et al.* (2014)

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



(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 18.22.)



(b) Présence de lactose, répresseur inactif, opéron activé. L'allolactose, un isomère du lactose, réactive l'opéron en inactivant le répresseur. C'est ainsi que la production des enzymes du métabolisme du lactose est remise en marche.

▲ 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

- Expression du gène *Lac I* → production du répresseur Lac I
- Le récepteur Lac I se fixe sur le promoteur ⇒ pas de transcription de l'opéron (très très faible)

▲ FIGURE 44. L'opéron lactose en présence de glucose seul (absence de lactose).

D'après SEGARRA *et al.* (2014)

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

- Allolactose (isomère du lactose) se fixe sur le répresseur Lac I ⇒ conformation modifiée ⇒ pas de fixation sur le promoteur
- ⇒ Expression de l'opéron possible
- Absence de glucose :
 - > production d'AMPc (AMP cyclique) [mécanisme mal connu]
 - > AMPc se fixe sur la protéine CAP (*Catabolite Activator Protein*)
 - > Protéine CAP se fixe sur la séquence CRE (*CAP Response element*)
- ⇒ Activation de l'expression de l'opéron
- ⇒ TRÈS FORTE expression de l'opéron

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.

▲ 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

- Répresseur inactif donc détaché de l'opéron : expression possible
- Protéine CAP non activée : pas de stimulation de l'expression
- ⇒ Expression de l'opéron très modérée

Il y a donc utilisation préférentielle du glucose, jusqu'à son épuisement.

▲ FIGURE 46. L'opéron lactose en présence de lactose et glucose.

D'après SEGARRA *et al.* (2014)

Opéron inductible :	Ex. Opéron lactose
Opéron répressible :	Ex. Opéron tryptophane (<i>hors programme</i>)

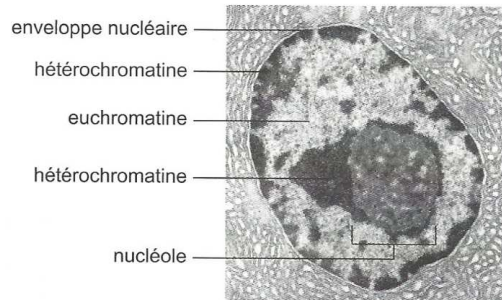
B. Chez les Eucaryotes : un contrôle s'exerçant à des niveaux variés

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

Chromatine :

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

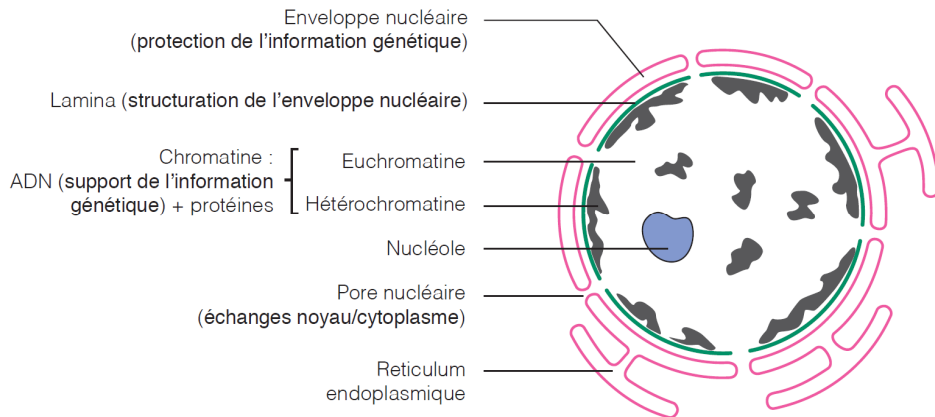
Revoir les **définitions** dans le **chapitre 1**



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).»

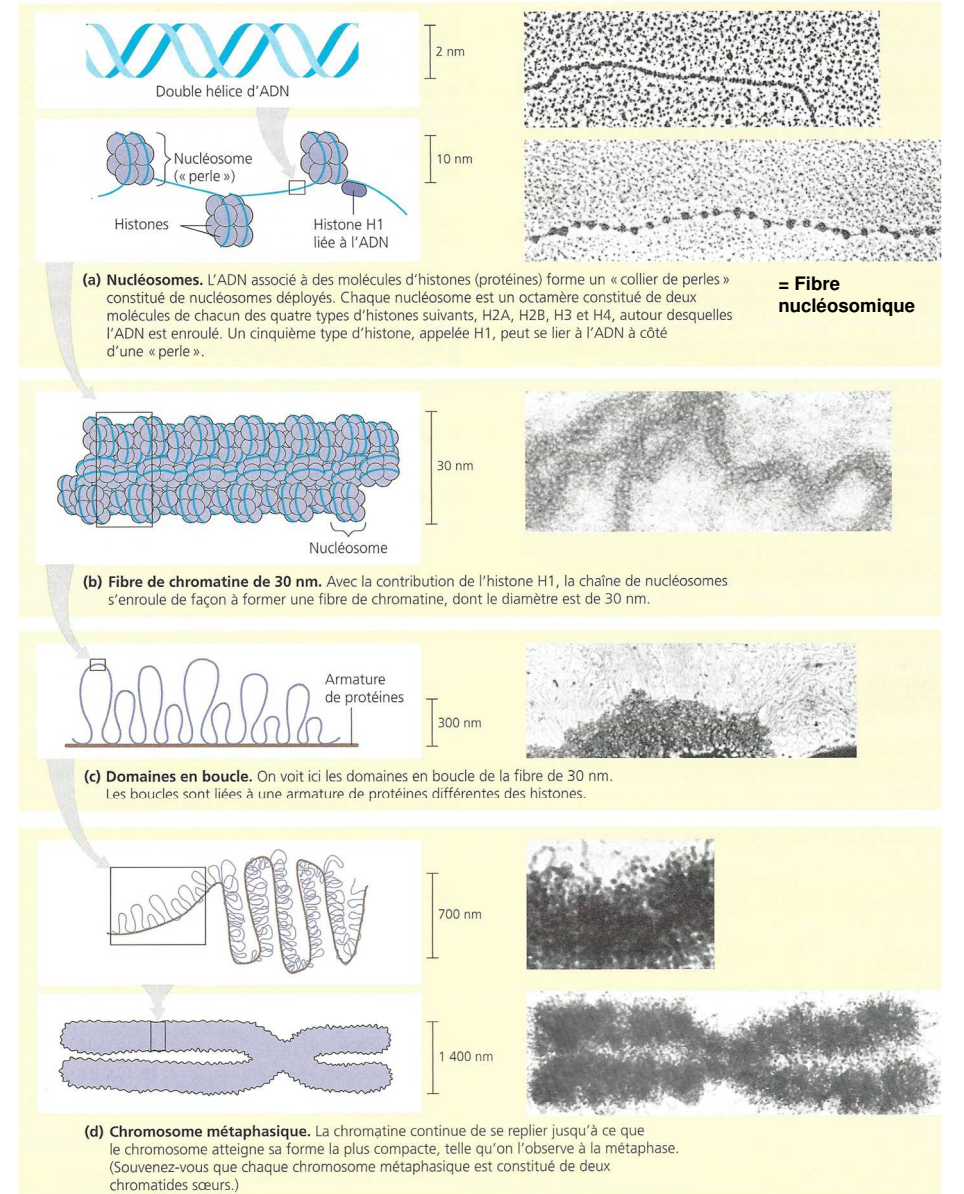
▲ **FIGURE 47. Allure du noyau au MET (taille env. 4 µm).** D'après PEYCRU *et al.* (2013).



▲ **FIGURE 48. Organisation du noyau interphasique (taille env. 4 µm).** D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Encadré D Rappels sur les niveaux de compaction de l'ADN chez les Eucaryotes (révision !)

Parfaitement au programme – d'après CAMPBELL & REECE (2004)
Sachez reconnaître aussi les **électronographies** (soyez notamment attentifs aux **échelles**).



Conditions d'exprimabilité (= d'accessibilité aux ARNpol) des gènes :

-
-

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

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

Modifications :

-
-
-
-

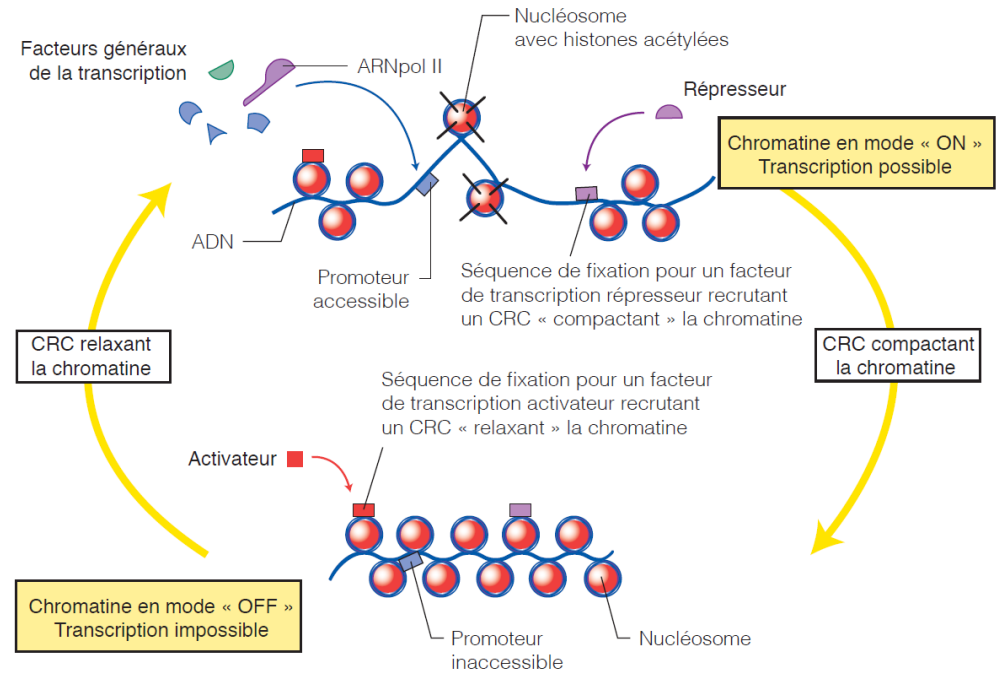
- **ubiquitinations** [également un rôle cytosolique → protéasome] :

- **SUMOylations**

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

Complexe de remodelage de la chromatine (CRC) :

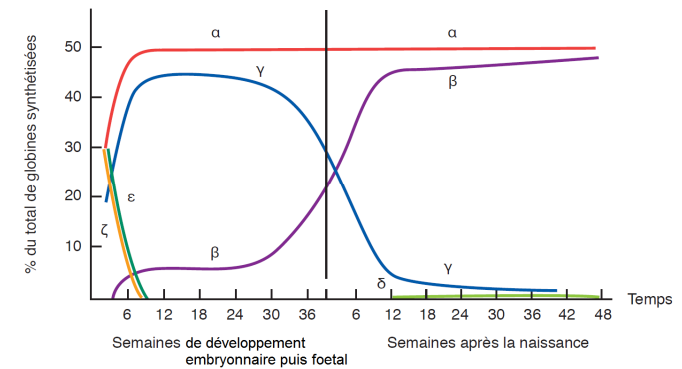
Code histone :



▲ FIGURE 50. **Acétylation des histones et remodelage de la chromatine [pour information ?]**. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

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

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



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

Globines :

Méthylation des cytosines ⇒

Déméthylation des cytosines ⇒

▲ 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

Effets de la méthylation des bases azotées (souvent A ou C) :

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

α. Notion d'épigénétique

Épigénétique :

(!) Phénomènes épigénétiques : séquences non modifiées (!)

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

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

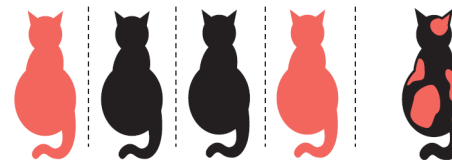
i. L'existence d'une inactivation du chromosome X dans les cellules de Mammifères
Mammifères : mâles XY, femelles XX
Chez les femelles : un des chromosome X est inactivé dans chaque cellule

ii. Les caractéristiques de cette inactivation

-
-
-
-

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

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 (allèle 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.



▲ 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.

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

Empreinte parentale (cas de certains gènes autosomiques) :

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

- Mise en place probable de l'empreinte lors de la méiose (gamétogenèse)
- Suite à la fécondation : un gène est **activé**, l'autre **inactivé** (en lien avec leur **degré de méthylation**, et autres **modifications épigénétiques**)
- **Perdurance** de cet état dans toutes les **cellules somatiques**
- « **Remise à zéro** » de l'empreinte lors de la **gamétogenèse**

(!) **Tous les gènes ne sont pas à empreinte !!** (C'est plutôt une **minorité** qui aurait une **empreinte...**)
 (!) Pour **certains gènes**, ce peut **toujours être l'allèle paternel** ou au contraire **toujours l'allèle maternel** qui sera **exprimé...** alors que pour d'autres, cela est **variable et déterminé** seulement lors de la **fécondation**.

Il existe une « **hérédité épigénétique** » mais elle **ne semble généralement pas perdurer au fil des générations d'individus** 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

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

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

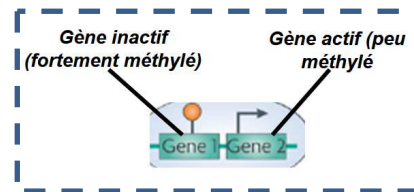
D'après PEYCRU *et al.* (2013), modifié.

Séquences régulatrices = **cis-régulatrices** (an amont de la portion codante) :

- **Promoteur** = fixe les **facteurs généraux de transcription**.
- **Séquences de contrôle à distance** (jusqu'à 100 kb de la partie codante) = **fixent les facteurs spécifiques de transcription**.
 - > **Séquences enhancer** = **amplificatrices** : **fixation d'activateurs de transcription**.
 - > **Séquences silencer** = **atténuatrices/inhibitrices** : **fixation de répresseurs de transcription**.

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**.

Facteurs généraux + facteurs spécifiques (activateurs ou répresseurs) de transcription
 = aussi appelés **facteurs trans**.



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

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

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

Interaction facteurs spécifique de transcription + ligand → recrutement de **protéines de courbure**
 ⇒ mise en contact des **facteurs spécifiques** et des **facteurs généraux de transcription**
 ⇒ stimulation (si séquence *enhancer*) ou répression (si séquence *silencer*) de la transcription

▲ 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).

Facteurs spécifiques de transcription :

Souvent associés à un **ligand** (à rôle **répresseur** ou **activateur**)

Caractéristiques :

-
-
- >
- >
- >

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.

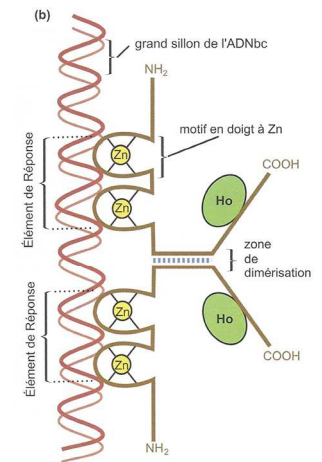
▲ FIGURE 58. Mode d'action d'une séquence *enhancer* activée. D'après PEYCRU *et al.* (2013).

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

Facteurs spécifiques 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**
- ...

⇒ **Ajustement de la transcription** en fonction de **facteurs extracellulaires**.



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

D'après PEYCRU *et al.* (2013), modifié. (a) Exemple des hormones stéroïdes (b) Structure d'un récepteur nucléaire à domaine en « doigt à Zinc » (Ho : molécule d'hormone).

Éléments de réponse aux hormones lipophiles.

Exemple des hormones stéroïdes (figure 59 ▲).

Caractéristiques des hormones stéroïdes :

-
-
-

Type de récepteur (facteur spécifique de transcription) :

[Cytosolique sans hormone]

[Monomérique sans hormone / inactivé par une protéine inhibitrice]

Fonctionnement (si arrivée de l'hormone dans le cytosol) :

-
-
-
-
-

3. Un contrôle post-transcriptionnel à divers niveaux

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

RNAses de types exonucléases (cytosoliques) : attaquent l'ARNm en 3'

⇒ Plus la queue poly-A est longue, plus la longévité de l'ARN est importante...

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

Présence sur certains ARNm de séquences reconnues par :

- des protéines facilitant la dé-adénylation des ARNm >> durée de vie écourtée
- des ARNi >> lyse de l'ARNm déclenchée

ARNi (ARN interférent) :

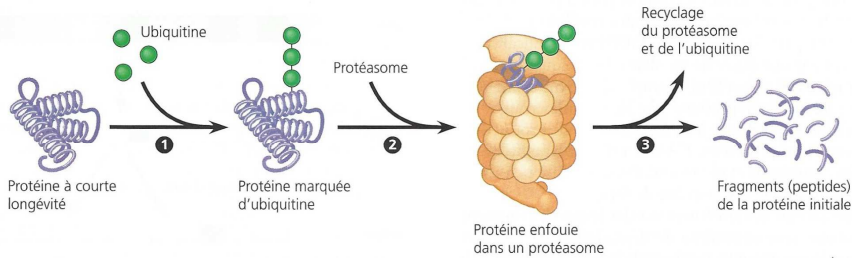
pARNi (siRNA) et miARN (miRNA)

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

Application : l'ARN interférence, une technique de biologie moléculaire

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 *RNA silencing*). 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



Dégradation d'une protéine par un protéasome. Un protéasome est un énorme complexe protéique 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). ❶ Des enzymes du cytosol

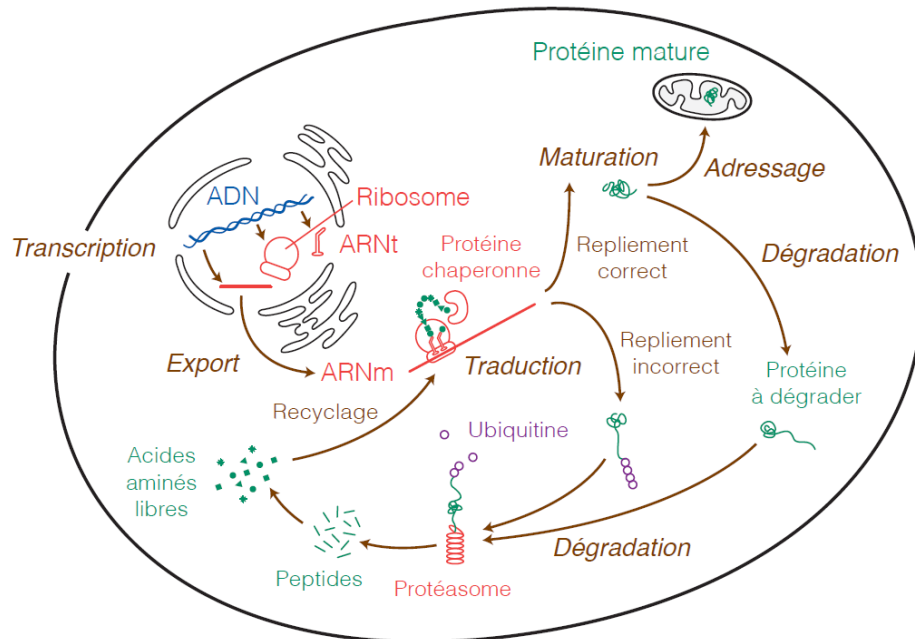
ajoutent des molécules d'ubiquitine à une protéine. (On ignore comment celle-ci est choisie.) ❷ Un protéasome reconnaît la protéine ainsi marquée ; il la déploie et l'enfouit dans sa cavité centrale. ❸ Les enzymes du protéasome découpent la protéine en de petits peptides pouvant être dégradés ultérieurement par les enzymes du cytosol. Les étapes 1 et 3 nécessitent la présence

d'ATP. Les protéasomes des cellules eucaryotes sont aussi massifs que les sous-unités ribosomiques et ils sont dispersés dans l'ensemble de la cellule.

Bilan (adapté du programme)

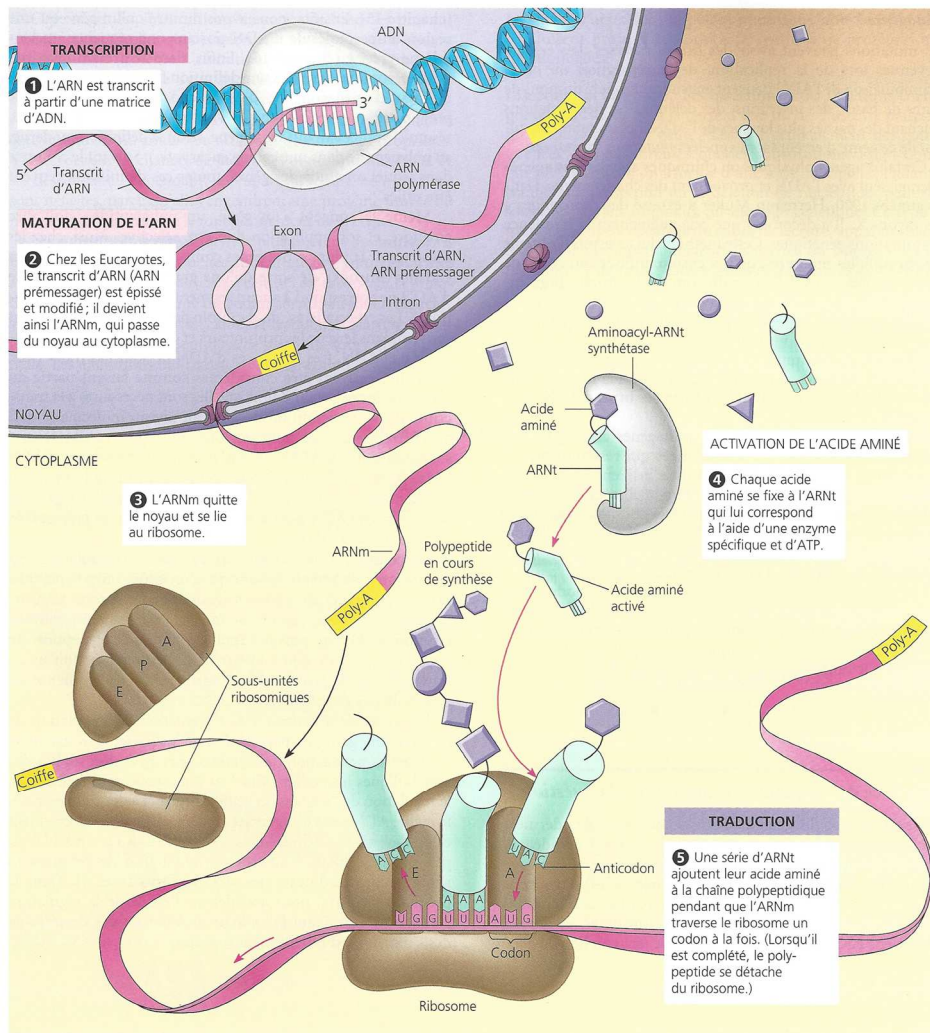
- ✓ La **synthèse des protéines** peut être **contrôlée** à chacune de ses différentes **étapes**. Ce contrôle est le fondement de la **spécialisation cellulaire**.
- ✓ Le **contrôle de la transcription** fait intervenir des **interactions** entre **séquences régulatrices** et **facteurs de transcription**.
- ✓ L'**initiation** de la **transcription** est un **point clé du contrôle** de l'expression.
- ✓ Le **niveau de transcription** dépend aussi de l'état de **méthylation** de l'ADN et de **modifications de la chromatine**.
- ✓ Les **modifications de la chromatine** constituent une **information transmissible** (au fil des **divisions** – *mais dont la transmissibilité reste discutée lors de la reproduction sexuée, notamment à cause de la remise à zéro de l'empreinte parentale intervenant lors de la gaméto-genèse*) et sont la base du **contrôle épigénétique**.
- ✓ L'**interférence à l'ARN** est un autre mécanisme régulateur majeur.

▲ FIGURE 61. **Polyubiquitination et protéasome [rappels]**. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



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

Bilan 1 : les grandes idées



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 façon 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 la transcription.

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

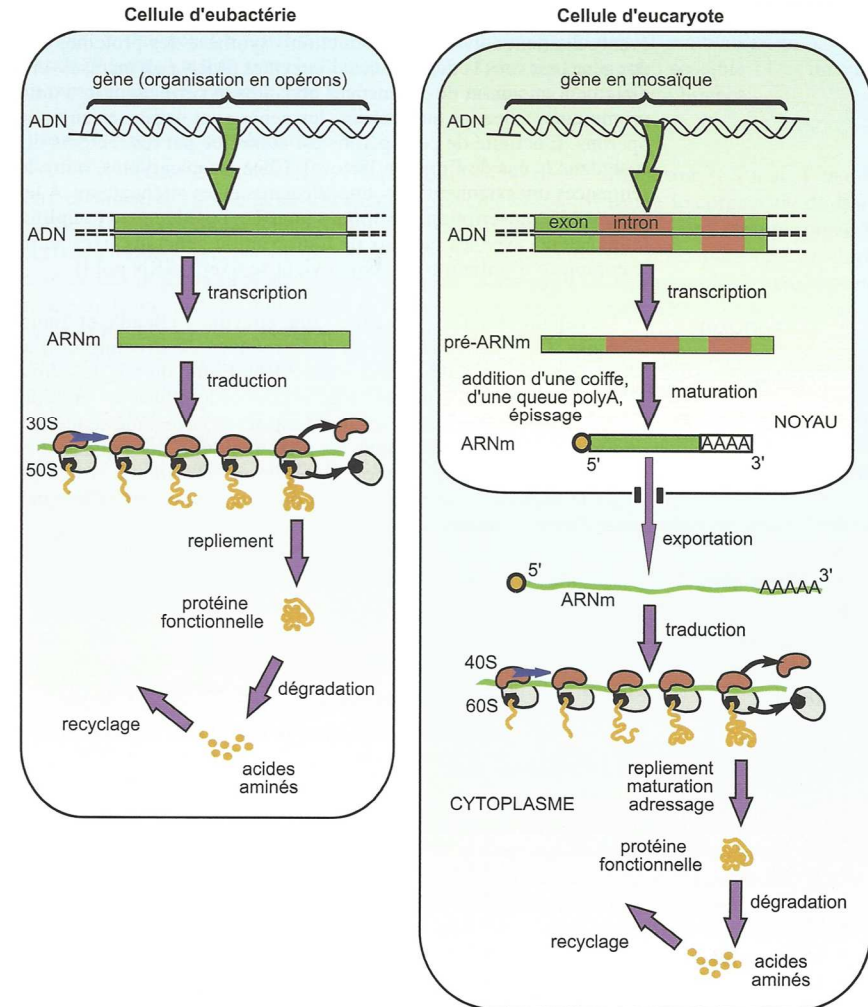


FIGURE DE SYNTHÈSE

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 pré-messagers) puis exportés dans le cytosol, lieu de la traduction.

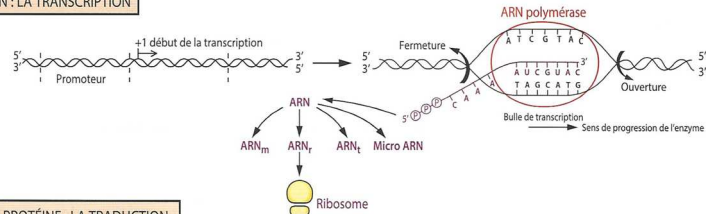
Chez les eubactéries comme *E. coli*, il n'y a pas de maturation des ARN ; de plus, la transcription et la traduction se déroulent simultanément dans le même compartiment cellulaire. Dans les cellules eucaryotes, la transcription est localisée dans le noyau et la traduction dans le cytosol. Les ARNm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

▲ FIGURE 64. **Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique (Eubactéries vs. Eucaryotes).** D'après PEYCRU *et al.* (2013).

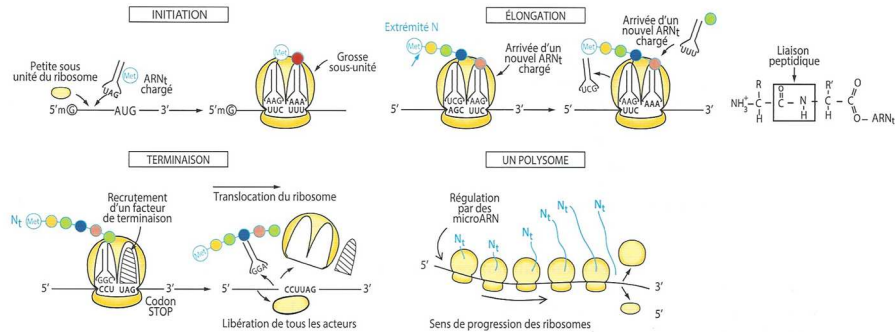
Bilan 2 : une vision plus détaillée (figure 65)

D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017)

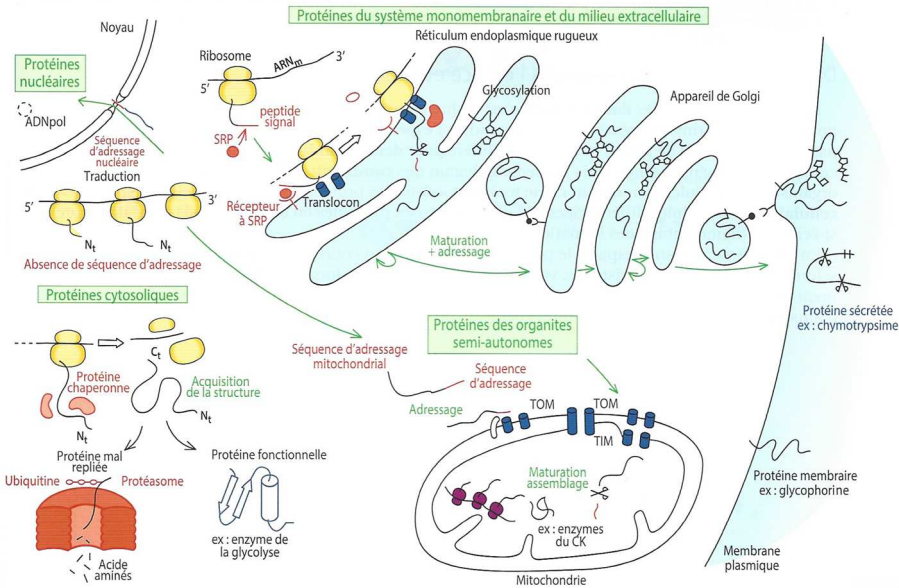
DE L'ADN À L'ARN : LA TRANSCRIPTION



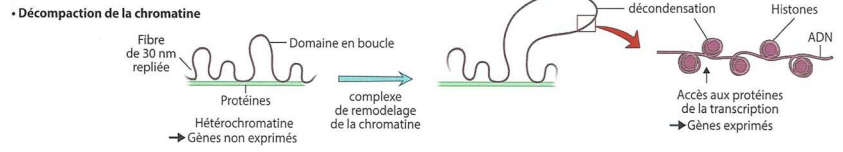
DE L'ARNm À LA PROTÉINE : LA TRADUCTION



MATURATION ET ADRESSAGE DES PROTÉINES



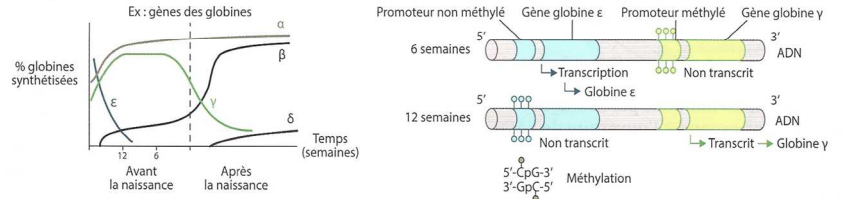
CONTRÔLE DE L'INITIATION DE LA TRANSCRIPTION



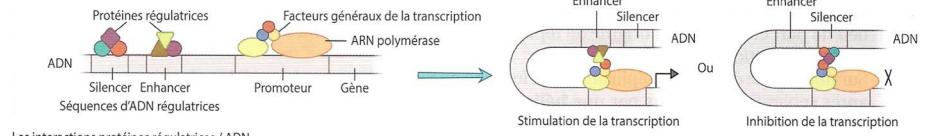
Remodelage de la chromatine : exemple de modification des histones



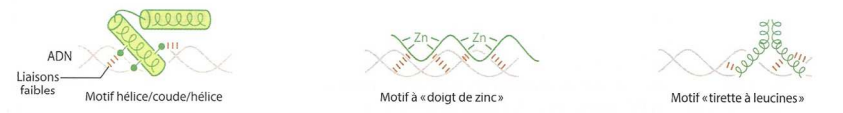
Méthylation de l'ADN



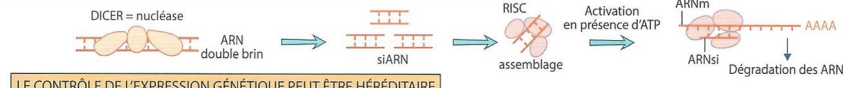
Séquences de contrôle à distance



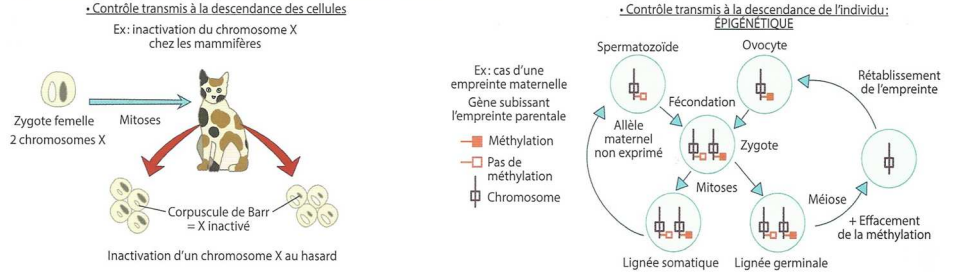
Les interactions protéines régulatrices / ADN



MÉCANISMES DE CONTRÔLE POST TRANSCRIPTIONNELS = INTERFÉRENCE À L'ARN



LE CONTRÔLE DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE PEUT ÊTRE HÉRÉDITAIRE



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 ré-utiliser 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**]

* *Savoir schématiser le **complexe d'initiation***

° **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 BIO2**]*

- ° Organisation d'un **ARNm eucaryote**
 - ° **Traduction** :
 - > **Principe**
 - > **Initiation, élongation, terminaison** (version simplifiée)
 - ° **Maturation** d'une protéine (**encadré C**) + **protéines chaperons**
 - ° **Adressage / translocation** d'une protéine dans le REG
- (!) Expériences de *pulse-chase* à revoir !

- **Contrôle de l'expression**

- ° Organisation de l'**opéron lactose**
- ° Fonctionnement : **induction / inactivation** de l'opéron lactose
- ° **Acétylation** des histones et remodelage de la chromatine
- ° **Méthylation** des cytosines et globines
- ° **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**