

I) Expression des gènes

Disclaimer : Ceci n'est pas une fiche complète, il s'agit d'une fiche abordant les aspects les plus importants du cours. Et ne vous inquiétez pas face au nombre de pages, les pages sont espacées en fonction des parties et l'écriture est assez grande.

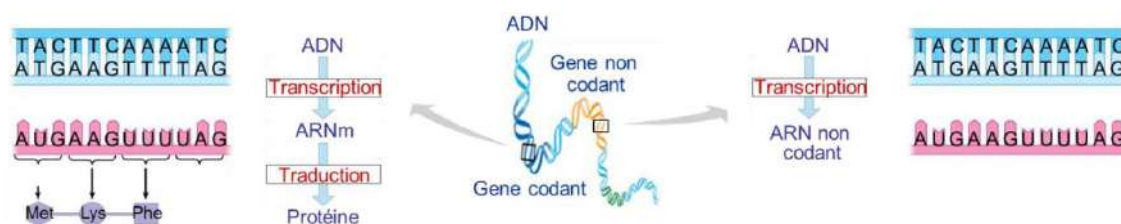
a) Principes généraux de l'expression d'un gène :

Le matériel **génétique** ou **génome** contient les **gènes** et un **gène** contient une **information**.

C'est un **enchaînement linéaire de nucléotides** formant une **séquence d'ADN** délimitée par un **signal de début "START"** et par un **signal de fin "STOP"**.

Le génome contient ce que l'on appelle des **gènes** qui vont différer selon le contenu de leur information :

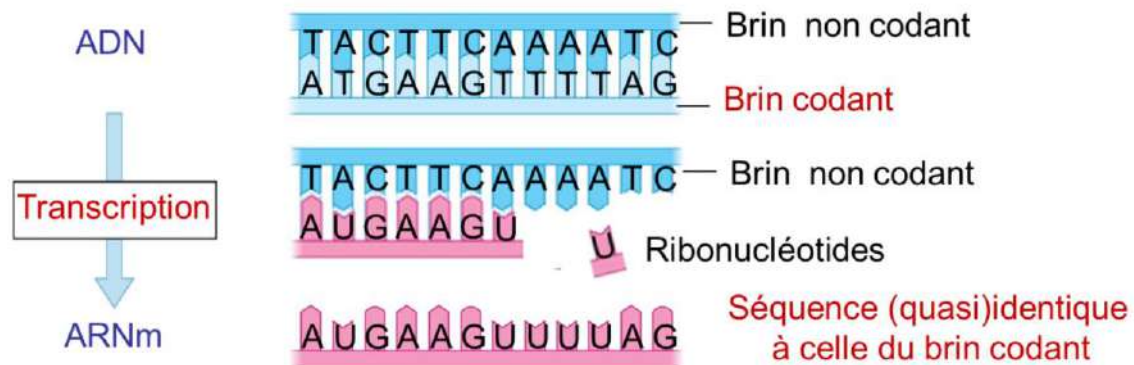
Les gènes codants	Les gènes non codants
<p>Ils servent à la synthèse des protéines</p> <p>Leur séquence de désoxyribonucléotides va être tout d'abord transcrite en séquence de ribonucléotides que l'on retrouvera dans l'ARNm, puis traduite en une séquence d'acides aminés pour former une protéine.</p> <p>Ils vont subir dans leurs expression deux étapes : une étape de transcription, puis une étape de traduction</p>	<p>Ils servent uniquement à la synthèse d'ARNs non codant comme les ARNs ribosomaux, les ARNs de transfert, les petits ARNs nucléaires ou nucléolaires.</p> <p>Ils vont donc être uniquement transcrits.</p> <p>Il n'y aura PAS dans son expression d'étape de traduction.</p>



b) La transcription

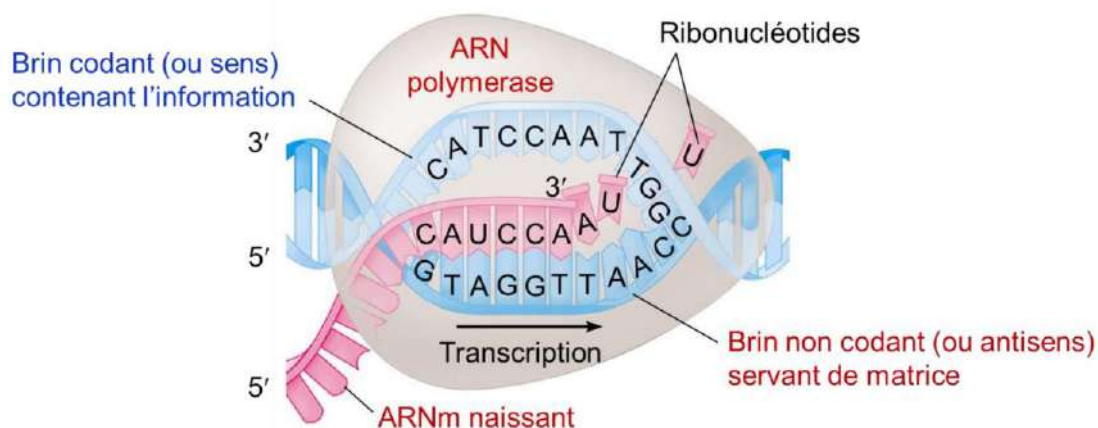
L'expression d'un gène codant va débiter par sa **transcription**.

Cette étape consiste simplement à **retranscrire** la séquence de **désoxyribonucléotides** du gène en une séquence de **ribonucléotides** qui sera retrouvée dans l'**ARN messager**.



La molécule d'**ADN** est constituée de **deux brins** :

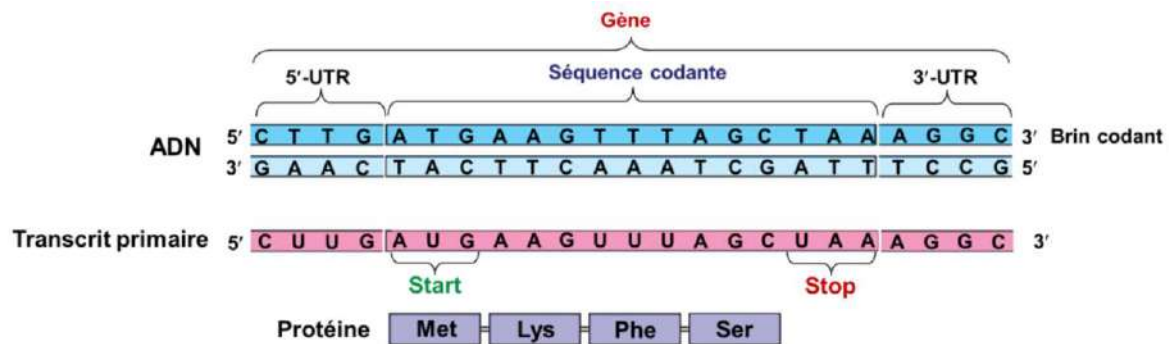
- Le **brin codant** : contient l'**information** qui doit être **retranscrite** dans l'**ARN messager**.
- Le **brin non codant** : **ne contient PAS d'information**. Mais ce brin joue un rôle très important dans la mesure où la **transcription** repose elle aussi sur le **principe de complémentarité des bases** et que c'est ce brin non codant qui va servir de **matrice** pour **transcrire** quasiment à l'**identique** l'information du **brin codant** dans l'**ARN messager**.



La **transcription** va être assurée par une **ARN polymérase**. Cette enzyme est capable de synthétiser de l'**ARN** à partir d'**ADN**.

Le **transcrit** obtenu va être appelé **transcrit primaire** et sera utilisé tel quel chez les **procaryotes**, mais devra subir des étapes de **maturation** chez les **eucaryotes**.





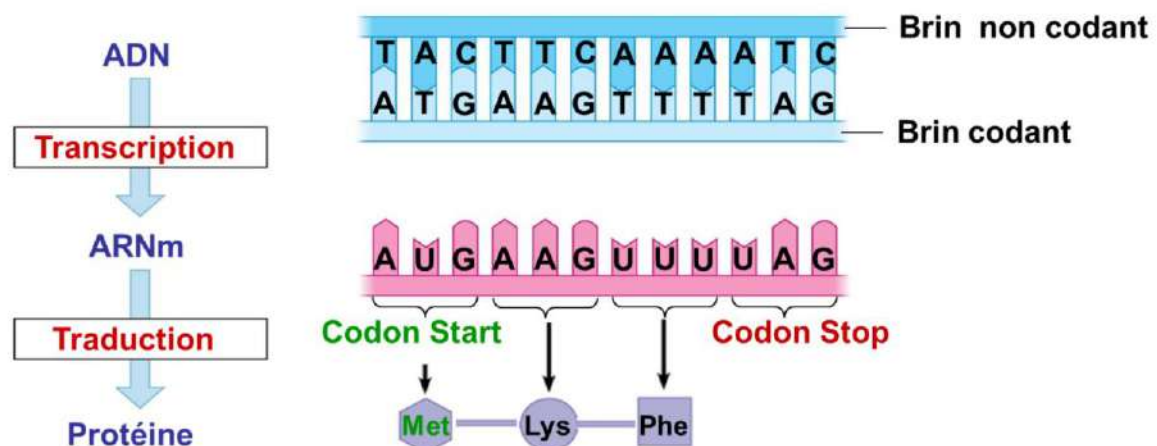
Un **gène** contient également des **séquences non codantes**.

Ces séquences encadrent en 5' et en 3' la **séquence codante du gène**, mais elles ne seront pas traduites et sont appelées respectivement régions **5'-UTR** (Untranslated) et **3'-UTR**.

Et l'**ARN polymérase** va débiter la transcription **en amont** de la séquence codante du gène **et l'achever en aval**.

Elle va donc produire un **ARN** qui est **plus grand** que celui qui correspond à la **séquence codante du gène**.

c) La traduction



L'expression d'un **gène codant** va s'achever par la **traduction de l'ARN messager**.

Cette étape consiste à en **décoder le message** pour former une **protéine**.

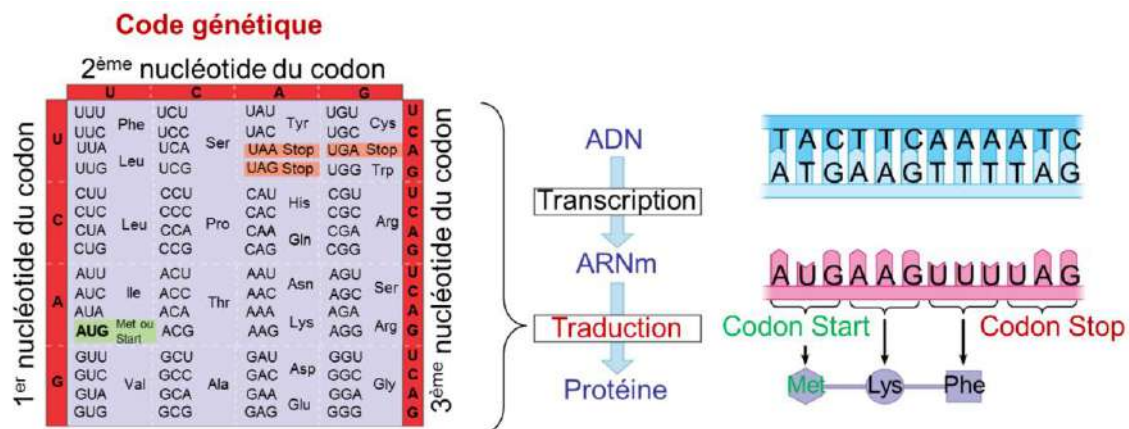
Dans cette étape de **traduction**, les **ribonucléotides** vont être lus **trois par trois**, chaque triplet de nucléotides formant un **codon**.

La **traduction** va ainsi débiter au niveau d'un **codon START** pour s'achever au niveau d'un **codon STOP**.

C'est ensuite le **code génétique** qui va permettre d'indiquer à **quel acide aminé** correspond **chaque codon de l'ARN messager**.



d) Le code génétique



C'est le code génétique qui va permettre de **déchiffrer l'information de l'ARN** et qui va indiquer **pour chaque codon** à quel **acide aminé** il correspond.

Ainsi, par **recoupement**, on peut savoir à **quel acide aminé** correspond un **codon donné**. On peut également noter qu'il existe 4^3 soit **64 combinaisons** de trois nucléotides pour former un **codon**.

En effet, à chaque position d'un **triplé**, il existe **quatre possibilités de base** :

- **A, U, G ou C.**

Parmi ces **64 combinaisons**, **quatre sont particulières +++** (c'est les seuls à retenir, pas besoin d'apprendre tout le tableau) :

- Le **codon AUG** : il code pour la **méthionine** et **initie toujours la traduction**. Il joue le rôle de **codon START**. (Il est à noter que ce codon peut également se retrouver ailleurs dans la séquence d'un ARN messager, où il prendra alors le même sens)
- Les **codons UAA, UAG et UGA** : ils ne **codent pour AUCUN acide aminé** et indiquent la **fin de la traduction et de la protéine**, et jouent donc le rôle de **codon STOP**

e) Les caractéristiques du code génétique :

Quasi-universel	La plupart des espèces vivantes utilisent exactement la même correspondance entre codons et acides aminés. Il n'existe que de rares exceptions , à savoir chez les mitochondries , par exemple, qui reposent sur le sens de quelques codons .
Non chevauchant	Chaque nucléotide de l'ARN messager ne peut appartenir qu'à un seul codon . L'ARN messager va ainsi être décodé selon un cadre de lecture qui est fixe et précis .
Non ambigu	Un codon donné correspond toujours au même acide aminé
Dégénéré	Il existe un excès de codon par rapport au nombre d'acides aminés , la majorité des acides aminés vont être spécifiés par plusieurs codons différents , à l'exception de la méthionine et du tryptophane .



f) Les mutations

Toutefois, l'information contenu dans les gènes n'est pas **invariable**, elle peut être amenée à être **modifiée** notamment au travers des différentes **mutations** impactant la **lecture et surtout la traduction du code génétique**.

1) Les substitutions :

Le **remplacement** d'un nucléotide dans un codon est appelé **substitution**. Les mutations induites par les substitutions sont de **3 types** :

Mutation Synonyme	<p>L'acide aminé qui sera introduit dans la protéine sera le même malgré la mutation car les codons correspondent le même acide aminé et sont donc des codons synonymes.</p> <p>Ce type de substitution va être appelé mutation silencieuse ou mutation neutre car elle ne change ni l'acide aminé codé ni la protéine synthétisée après la traduction.</p>
Mutation Faux-sens	<p>La mutation va créer un codon correspondant à un acide aminé différent à celui de départ.</p> <p>La mutation va changer le sens du codon et l'acide aminé dans la séquence de la protéine.</p>
Mutation Non-sens	<p>Cette fois-ci, la mutation crée un codon qui interrompt la traduction.</p> <p>Le codon muté va être reconnu comme un codon Stop prématuré et aboutir à l'arrêt de la synthèse de la protéine qui est tronquée</p>

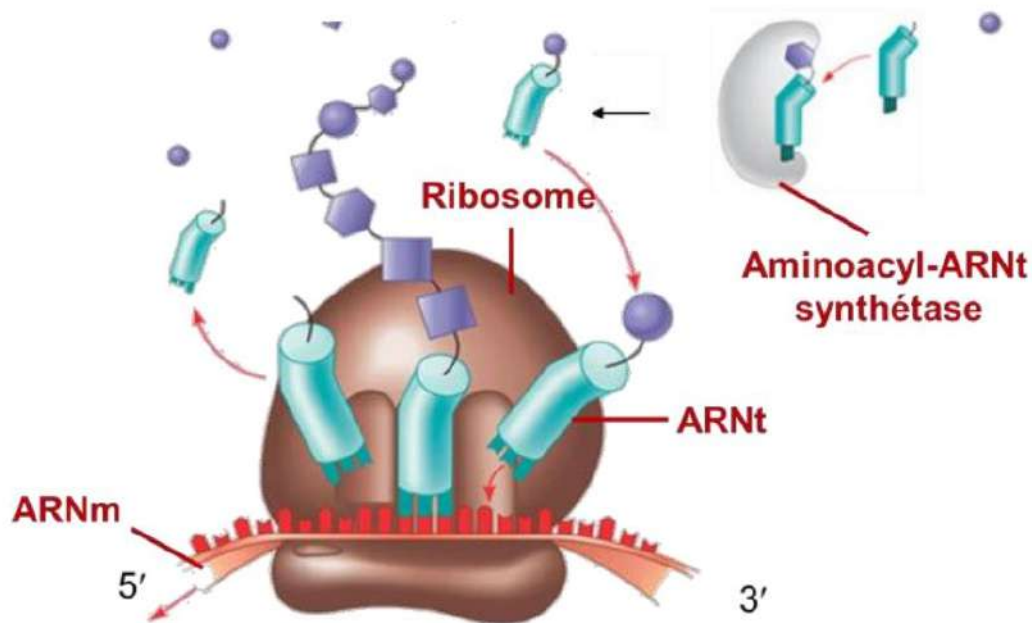
2) Les additions ou délétions

Elles **ajoutent** ou **suppriment** un certain nombre de **nucléotides** dans la séquence de l'ADN. Et sont de **2 types** :

Non-décalante	<p>Le nombre des nucléotides qui va être inséré ou délété peut être un multiple de 3.</p> <p>Le cadre de lecture de l'ARN messager va être respecté.</p> <p>Il y aura addition ou suppression dans la protéine d'autant d'acides aminés que de triplets ont été ajoutés ou supprimés, sans modification des autres acides aminés préexistants.</p>
Décalante	<p>Les nucléotides insérés ou délétés ne seront pas un multiple de 3.</p> <p>Dans ce cas, la lecture de l'ARN messager va être décalée d'un ou deux nucléotides.</p> <p>Il pourra ainsi y avoir présence de faux sens multiples, voire modification de la position du codon Stop.</p>



g) Les acteurs de la traduction

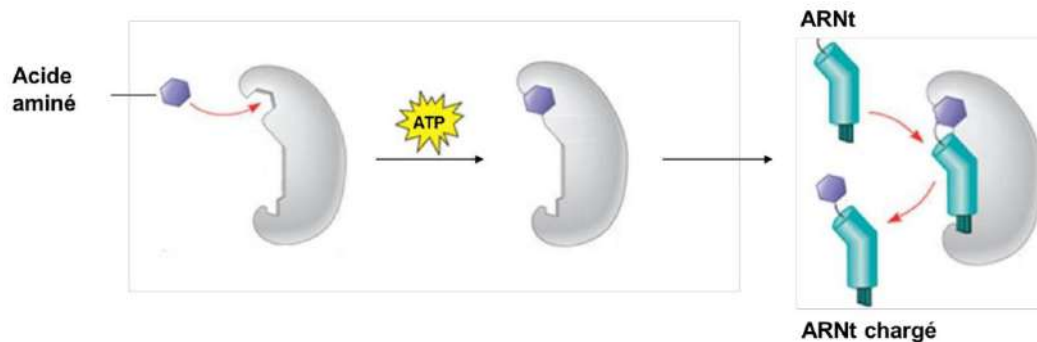


Les acteurs de la traduction	
L'ARN messenger (ARNm)	Il contient les instructions pour la synthèse de la protéine
Les ARNs de transfert (ARNt)	<p>Chargés de leur acide aminé et qui vont se fixer au codon de l'ARNm.</p> <p>Role : apportent les acides aminés au ribosome.</p>
Les aminoacyl-ARNt synthétases	Des enzymes qui vont fixer de façon très spécifique les acides aminés sur les ARNs de transfert
Les ribosomes	<p>Formés de protéines et d'ARNs ribosomiaux</p> <p>Dont le rôle va être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'accueillir les ARNs de transfert qui sont chargés - Et de relier entre eux les acides aminés par l'intermédiaire de liaisons peptidiques pour former la protéine

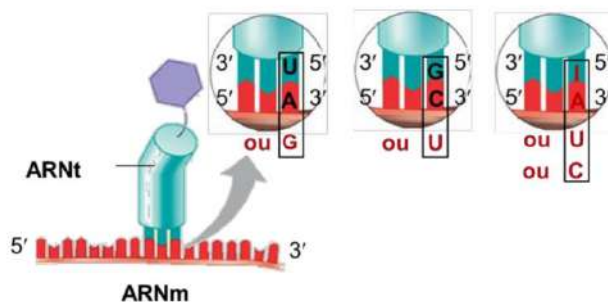
Chaque **aminoacyl-ARNt synthétase** de la cellule est **spécifique d'un seul et unique acide aminé**.

Ces **enzymes** ont la particularité de posséder une **activité de correction d'épreuve** ou **proof reading** :

- Cette activité va leur permettre **d'éliminer un acide aminé** qui aurait été fixé **par erreur** sur un **ARN de transfert** avant de le libérer, ce qui évitera ainsi son **incorporation erronée** et permet d'assurer **la fidélité de la traduction**.



Il existe une particularité dans le **déchiffrage** du code génétique, qu'on appelle le **wobble** :



Vue simplifiée des règles du Wobble

Anticodon (1 ^{ère} base)	Codon (3 ^{ème} base)
A	U
C	G
U	A ou G
G	C ou U
I	A, U ou C

- Le **wobble** est un **appariement flexible** qui va se produire entre **les codons de l'ARN messager** et **l'anticodon de l'ARN de transfert**. (**Anticodon** : séquence contenue dans l'ARNt permettant de se fixer spécifiquement, par **complémentarité** au **codon de l'ARNm** spécifiant l'acide aminé contenu dans l'ARNt)
- Il va reposer sur un **appariement** qui **ne respecte pas le principe de complémentarité des bases ++**. (de nouvelles paires de bases vont pouvoir se former)
- Cependant, cette **flexibilité** va malgré tout respecter la **règle de l'appariement entre une purine et une pyrimidine**.



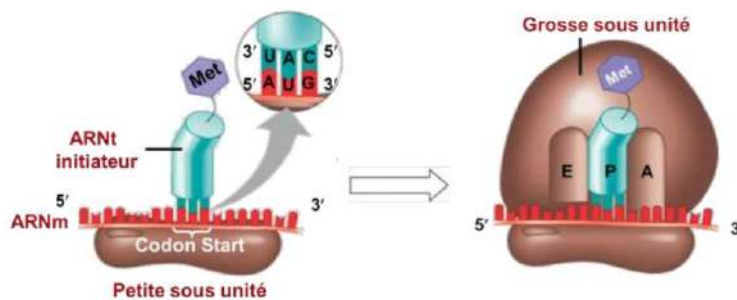
h) Déroulement de la traduction

La **traduction** va comprendre **3 phases successives** (comme la réplication) :

- La phase d'initiation
- La phase d'élongation
- La phase de terminaison

La phase d'initiation :

Elle va aboutir à l'**assemblage du ribosome complet** sur l'**ARN messager** au niveau du **codon START (AUG)**, qui indique le début de la séquence codante à traduire.



Elle comprend **2 étapes** :

- Formation du complexe pré-initiation
- Assemblage du ribosome complet

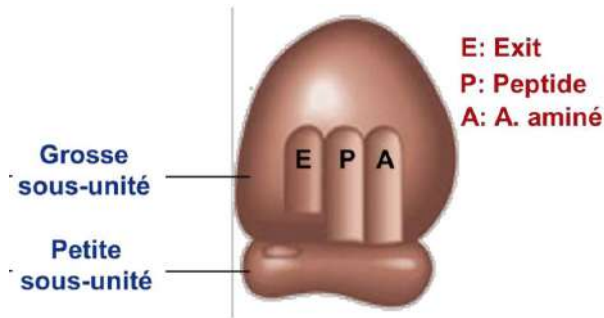


La phase d'élongation :

Elle correspond au **déplacement du ribosome** sur l'**ARN messager** selon le cadre de lecture jusqu'au **codon STOP** d'arrêt de la traduction.

Avant, rappelons que le **ribosome** est constitué de **2 sous unité** (la petite sous unité, et la grosse sous unité).

La **grosse sous unité** est particulière comme elle contient en effet **3 sites** qui vont avoir pour but **d'accueillir les ARNt** :



La cavité A "acide aminé" :

Celle par laquelle un **ARN de transfert** chargé de son **acide aminé** va pénétrer à l'**intérieur du ribosome**. (mnémo de ma vieille : A comme arrivée aussi)

La cavité P pour "peptide" :

Celle au niveau de laquelle va être positionné le **peptide en cours de synthèse**.

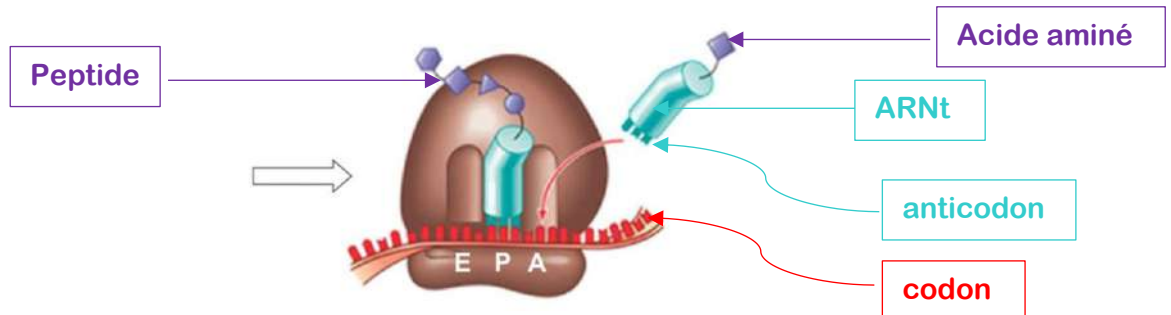
La cavité E pour "exit" :

Celle par laquelle **les ARNt** vont sortir du **ribosome**.

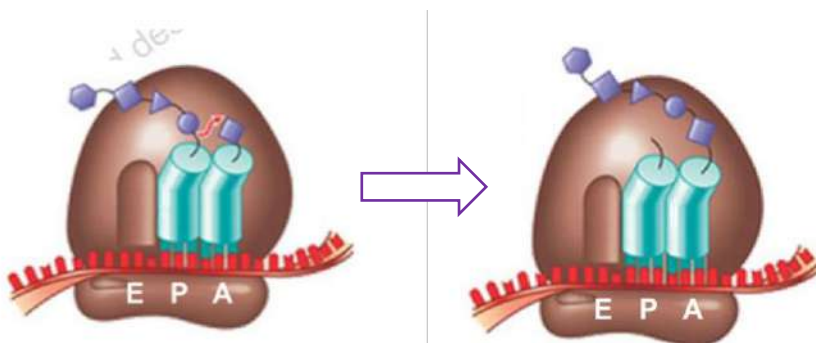


La **phase d'élongation** va être simplement une **succession de cycles** :

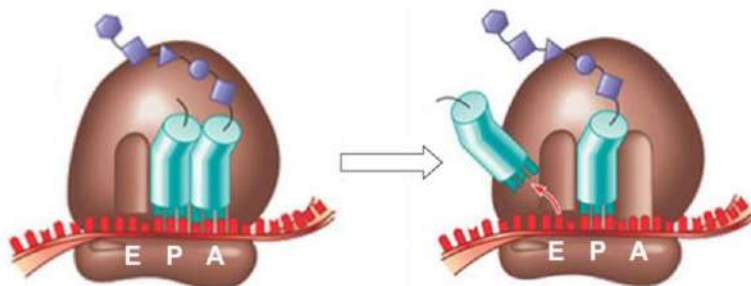
- 1) A chaque **codon** sur lequel va se positionner le **ribosome**, un **ARN de transfert** chargé d'un **acide aminé** va venir se positionner au niveau du **site A**.



- 2) Si l'appariement **codon-anticodon** est correct, le **peptide** va être transféré sur l'**acide aminé** qui vient d'être apporté par formation d'une liaison peptidique. Le peptide va se trouver allongé d'un acide aminé, mais positionné cette fois-ci au niveau du **site A** du ribosome.



- 3) Le **ribosome** va se déplacer à nouveau d'un **codon**. Le peptide qui est allongé d'un acide aminé va revenir au niveau du **site P** et l'**ARN de transfert** qui a été déchargé de son acide aminé va passer au niveau du site E et être éjecté du ribosome.



Le **cycle** va ainsi recommencer **de codon en codon** avec l'arrivée au **site A** d'un nouvel **ARN de transfert chargé** et ainsi de suite...

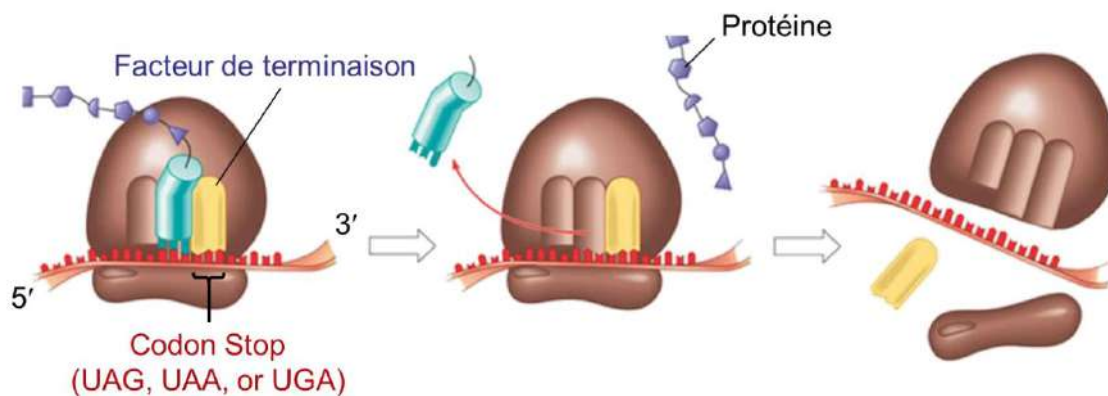


La phase de terminaison :

Correspond à la **fin de la traduction** qui se produit au niveau du **codon STOP** avec **libération de la protéine complète**.

Attention : il n'y aura **pas d'ARN de transfert** qui va se positionner, mais une **protéine** qu'on appelle un **facteur de terminaison**.

Celle-ci va donc pénétrer au niveau du **site A** du ribosome, ce qui va avoir pour conséquence que la **protéine va être libérée** et que le **ribosome va se dissocier** pour participer éventuellement à un autre cycle de traduction.

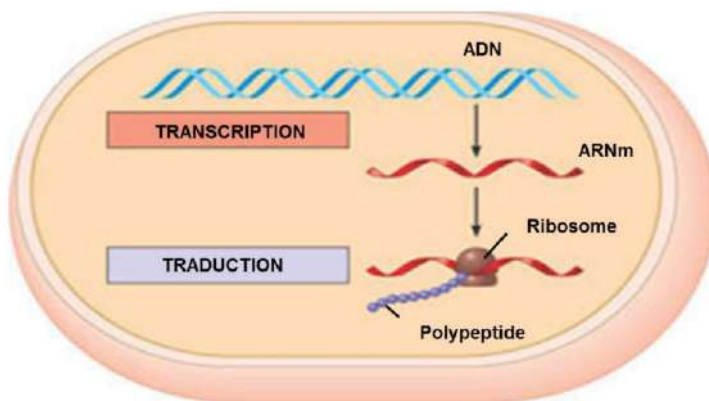


II) Expression génique et régulation chez les procaryotes

a) L'expression des gènes procaryotes et eucaryotes diffèrent dans leur organisation

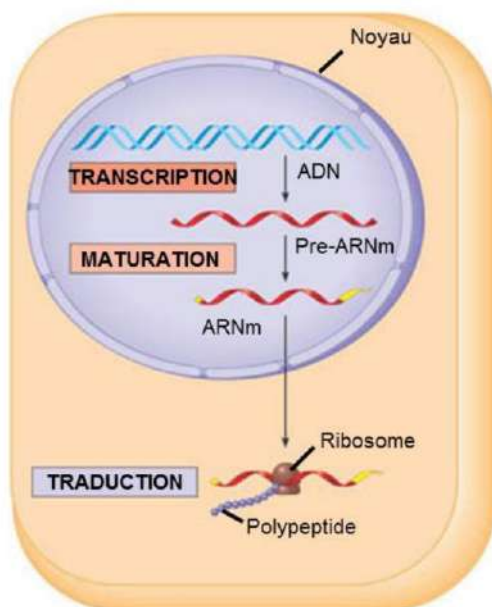
En absence de **noyau**, la **transcription** et la **traduction** se font de manière simultanée chez les êtres procaryotes.

La régulation de l'expression des gènes est donc purement transcriptionnelle chez les procaryotes++++++.



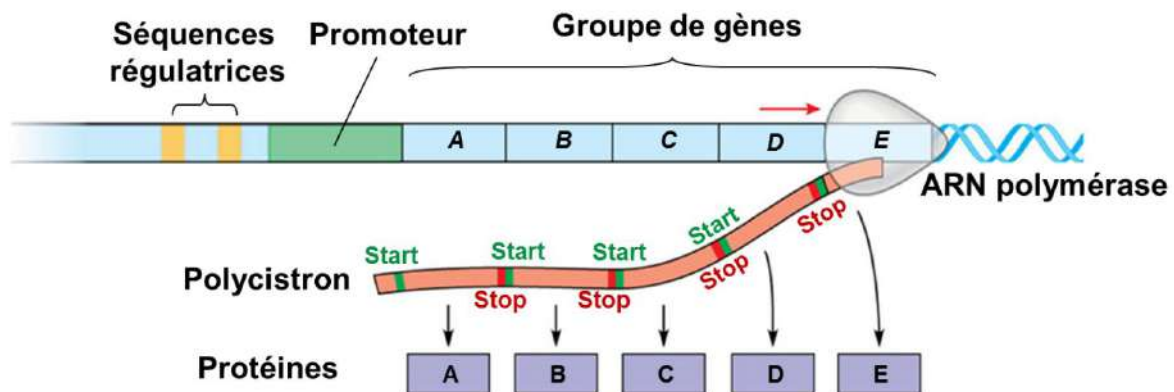
Les **ribosomes** peuvent s'associer à l'**ARNm** dès le début de sa **synthèse** et commencer à le **traduire en protéine**.

Chez les **eucaryotes**, au contraire, la **transcription** et la **traduction** vont être des étapes **bien distinctes** du fait de l'**existence du noyau** (qui va donc séparer spatialement et temporellement ces mécanismes).



En effet, l'**ARN messager** va d'abord être **transcrit** à partir de l'ADN dans le noyau, puis va devoir subir une étape de **maturation** avant seulement de pouvoir rejoindre le **cytosol** et les **ribosomes** au niveau desquels la **traduction** de la protéine va avoir lieu.

b) Les gènes procaryotes sont organisés en opéron et sont compacts



⇒ Un **opéron** c'est un **ensemble de gène soumis à une régulation commune**.

⇒ Cette **régulation** est assurée par un **promoteur** et d'autres **séquences régulatrices** situées en **amont**.

⇒ L'intérêt de cette **régulation commune** est de pouvoir **activer** ou **réprimer simultanément** l'expression de gènes impliqués dans une **même fonction**

⇒ Un **opéron** contient sous une forme **compacte**, la **séquence codante de plusieurs gènes** (ici sur le schéma A, B,C,D,E)

⇒ Ces **séquences codantes** sont mises **bout à bout** et **ininterrompues**.

L'opéron est alors transcrit sous la forme d'un unique et long ARNm (polycistron) immédiatement mature.

⇒ C'est cette **organisation** qui explique et autorise la **simultanéité** de la **transcription** et de la **traduction**



Pour ceux qui ont plus de mal avec le schéma voici une explication super clair de notre vieille Stabilo'drey ♥

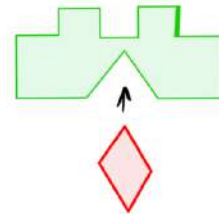
Ça ressemble à quoi un opéron ??



Ensemble de gènes

Promoteur → Séquence régulatrice reconnue par ARN polymérase pour commencer la transcription (souvent séquence appelée TATA box)

Opérateur → Fixation possible par une protéine régulatrice



Protéine TRANSrégulatrice → le gène qui code pour cette protéine se trouve en amont

- ⇒ On parle de régulation en **CIS**, quand la régulation se trouve proche de l'opéron (c'est le cas du promoteur et de l'opérateur)
- ⇒ Et en **TRANS**, quand à l'inverse la régulation se fait en amont

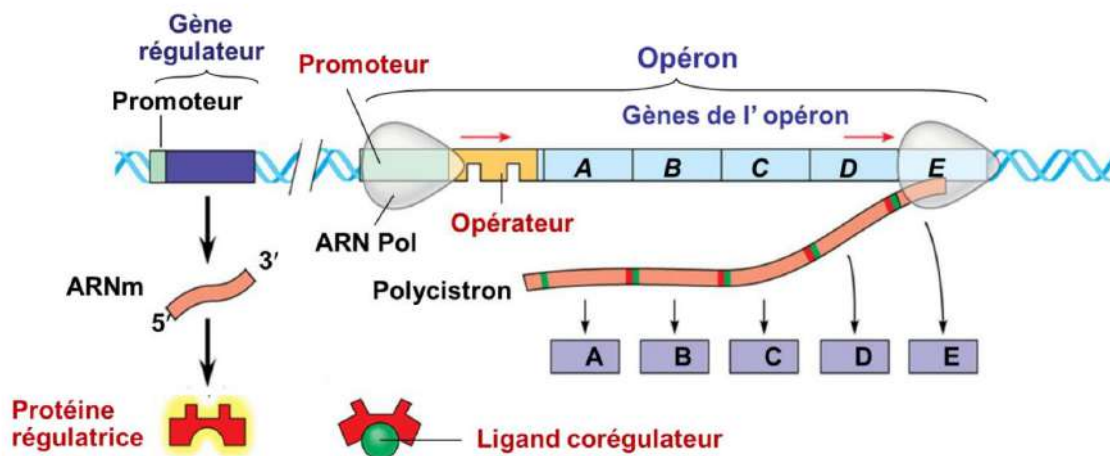
Ligand → molécule qui modifie la conformation de la protéine régulatrice et donc l'expression de l'opéron

- ⇒ Le promoteur et l'opérateur **font partie de l'opéron**



a) Les acteurs de la régulation d'un opéron

La régulation d'un opéron fait intervenir 2 types d'éléments :

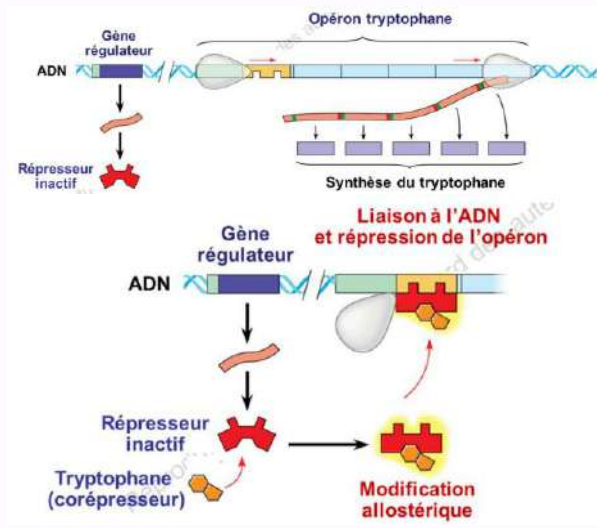
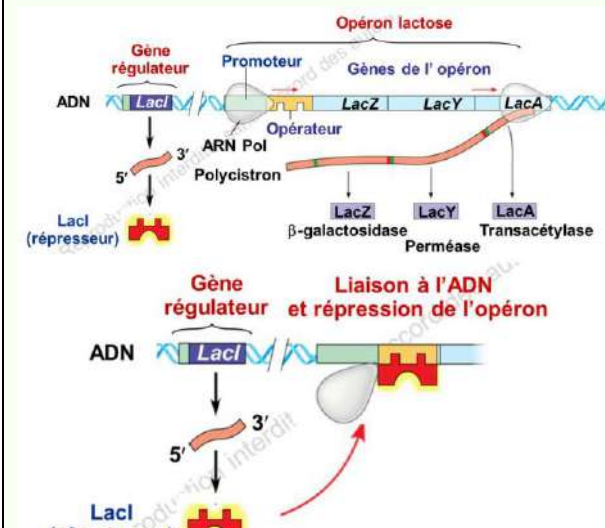


Des séquences « cis-régulatrices »	Des protéines appelées facteurs transrégulateurs
<p>On parle de régulation en « Cis » car ces éléments sont formés de séquences d'ADN contenue dans l'opéron lui-même</p> <p>Le motif qui est formé par ces séquences régulatrices va constituer un signal de fixation pour des protéines régulatrices impliquées, selon les cas, dans l'activation ou dans la répression de la transcription</p> <p>2 types :</p> <p>Promoteur : Type de séquence régulatrice qui va être reconnu par l'ARN polymérase et au niveau de laquelle elle va se fixer pour initier la transcription. Le plus fréquent est la TATA Box (séquence TATAA)</p> <p>Opérateur : séquence plus ou moins éloignées du promoteur qui participe à la régulation de l'opéron</p>	<p>On parle de régulation en « Trans » car le gène codant pour une protéine régulatrice est situé à distance de l'opéron et possède lui-même son promoteur et ses séquences régulatrices propres.</p> <p>Elles vont venir activer ou inhiber la transcription en se fixant à l'ADN au niveau de la séquence régulatrice qui leur est spécifique</p> <p>En plus d'un domaine de liaison l'ADN, ces protéines possèdent un domaine de liaison à de petites molécules appelées ligands et dont la fixation modifie leur conformation et leur activité</p>



b) Les différents types d'opérons

On distingue 2 types d'opérons selon leur mode de **régulation**

Les opérons dits répressibles	Les opérons dits inductibles
S'exprime de façon « constitutive »	Est réprimé de façon « constitutive »
S'exprime quand il n'y a pas de ligand ++++	S'exprime quand il y a le ligand ++++
Contient généralement des gènes impliqués dans une voie anabolique permettant la synthèse d'une molécule	Contient généralement des gènes impliqués dans une voie catabolique permettant la dégradation d'une molécule
<p>Exemple : opéron de synthèse du tryptophane.</p>  <p>En l'absence de cette molécule, l'opéron s'exprime et permet la synthèse de la molécule qui fait défaut.</p> <p>Lorsque la molécule est disponible pour la cellule, elle va jouer le rôle de ligand corépresseur en se fixant sur une protéine régulatrice répressive et en l'activant.</p>	<p>Exemple : l'opéron du catabolisme du lactose.</p>  <p>En l'absence de la molécule de lactose, l'opéron et l'expression des gènes cataboliques sont réprimés par une protéine répressive fixée à sa séquence d'ADN cible</p> <p>En présence de la molécule de lactose, cette molécule va jouer le rôle de ligand inducteur en se fixant sur la protéine répressive et en l'inactivant. Ainsi l'opéron peut s'exprimer.</p>



c) L'opéron lactose

L'opéron lactose est l'opéron permettant la **dégradation du lactose**.

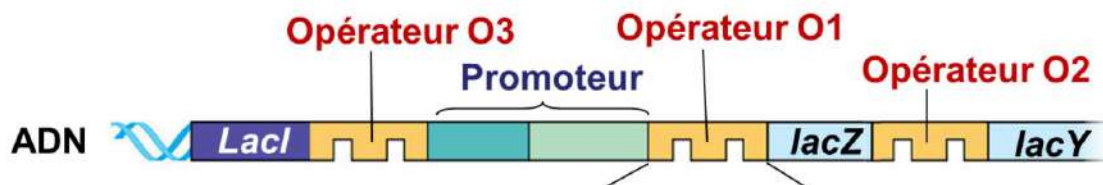
L'opéron lactose est un **opéron inductible** de la **bactérie E. Coli**.

Cette **bactérie** est capable de **proliférer** en présence de **glucose** et de **lactose**

En présence des 2 nutriments, sa préférence ira pour le **glucose**.

L'opéron lactose **comprend 3 gènes** (Lac Z, Lac Y, Lac A) et leurs **séquences régulatrices communes**.

Le gène **Lac I** situé à **distance**, code un **répresseur** de la transcription de l'opéron.



Cet **opéron** est particulier comme il possède un **opérateur** (élément cisrégulateur capable de fixer la protéine LacI) constitué de **3 séquences** : **O1, O2, O3**.

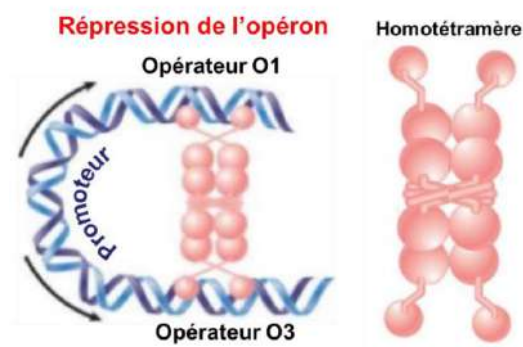
O1 et O3 encadrent le promoteur, O2 est situé plus en aval.



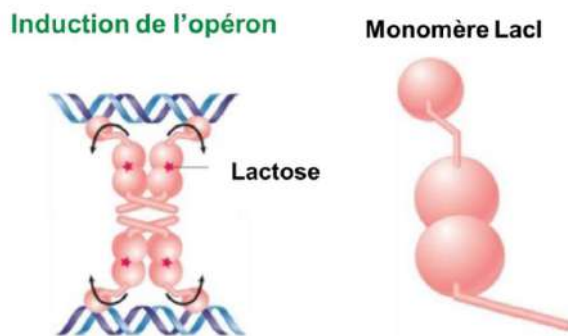
d) La régulation de l'opéron lactose par le lactose

Si le **lactose** (= le ligand) n'est pas présent, **Lac I** est sous la forme d'un **homotétramère** et **enferme le promoteur**.

L'ARN polymérase ne peut pas accéder à au promoteur de l'opéron lactose et ne peut donc pas initier la transcription il y a par conséquent **aucune expression** car la **transcription est impossible**.



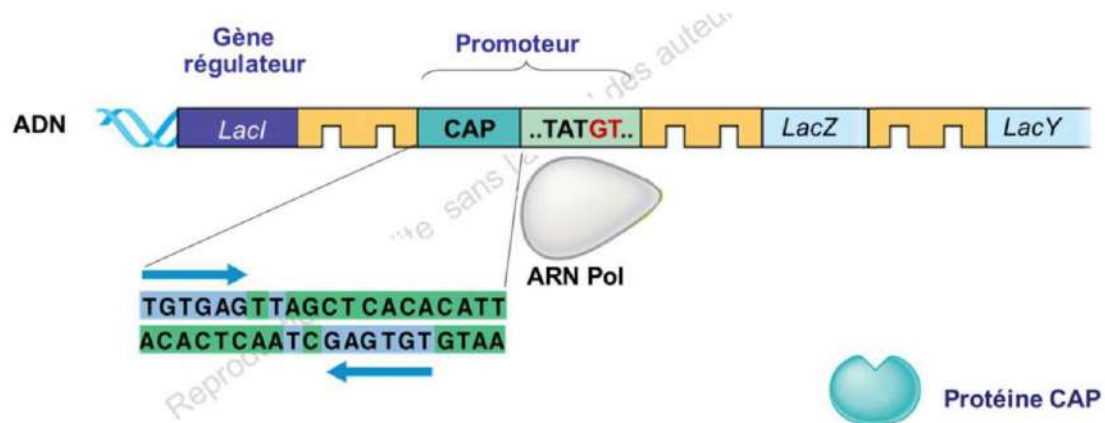
En revanche, si le **lactose** est **absent**, Lac I est sous sa forme **monomère** ce qui **libérer** ainsi le promoteur de l'opéron lactose et le rendre **accessible à l'ARN polymérase**, par conséquent **l'opéron lactose s'exprime** comme la **transcription est possible**.



Toutefois, la **régulation de l'opéron lactose** n'est **pas uniquement lactose dépendante** comme elle est aussi influencée par le **glucose**.



a) La régulation de l'opéron lactose par le glucose



Juste devant le **promoteur** de l'opéron lactose se trouve la **séquence CAP**. C'est un **site de fixation pour la protéine CAP**.

Lorsque la **protéine CAP** est fixée sur la **séquence CAP**, la liaison de l'**ARN polymérase** sur le **promoteur** est **facilitée**.

La **protéine CAP** possède un **domaine de liaison pour l'AMPc**.

Quand l'**AMPc** se fixe à la **protéine CAP**, cette dernière est en **conformation active** et **peut se fixer à la séquence**.

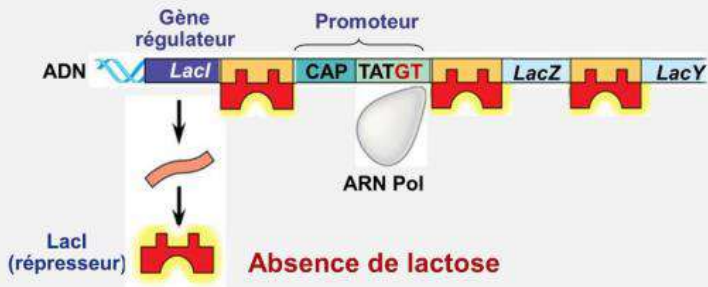
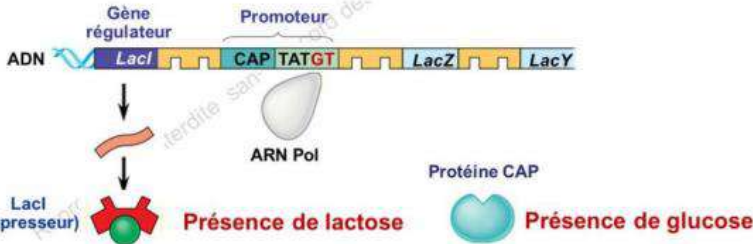
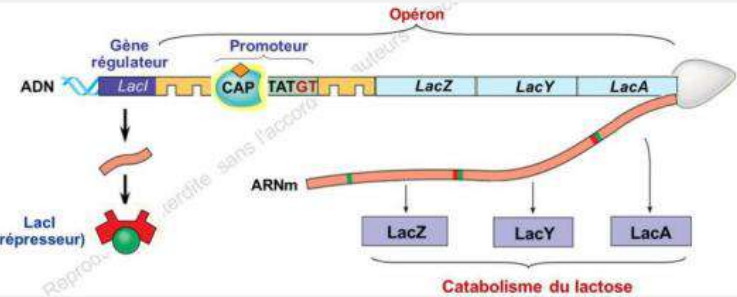
Mais attention, la production d'**AMPc** se fait **inversement** à la **présence de glucose**.

Ainsi en **présence de glucose**, le **glucose** joue un rôle **répresseur** : Il empêche la production d'**AMPc**, l'**activation de la protéines CAP** et donc **sa liaison à la séquence cible**.

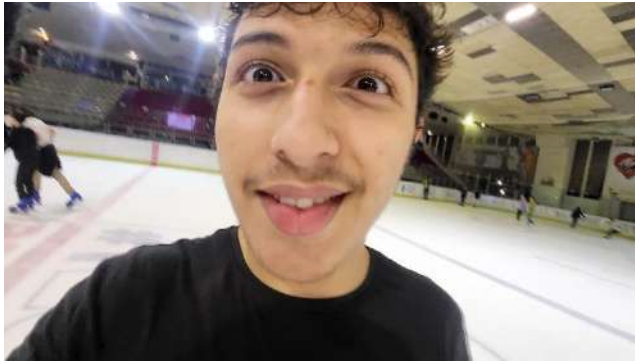


Récap super duper important toujours de ma vieille Stabilo'drey ♥ :

On peut distinguer 3 états transcriptionnels de l'opéron lactose +++

<p>EN ABSENCE DE LACTOSE</p>	<p>⇒ La protéine LacI est dans une conformation qui lui permet de se fixer aux séquences opératrices et d'enfermer le promoteur, bloquant ainsi la fixation de l'ARN Polymérase et la transcription</p>  <p>Absence de lactose</p>	<p>ÉTAT RÉPRIMÉ</p>
<p>EN PRÉSENCE DE GLUCOSE ET DE LACTOSE</p>	<p>⇒ <u>Le lactose joue un rôle inducteur</u> : Il se fixe au répresseur LacI et change sa conformation, ce qui l'empêche de se fixer à l'opérateur.</p> <p>⇒ <u>Le glucose joue un rôle répresseur</u> : Il empêche la production d'AMPc, l'activation de la protéine CAP et donc sa liaison à la séquence cible.</p>  <p>Présence de lactose</p> <p>Présence de glucose</p>	<p>ÉTAT PERMISSIF</p>
<p>EN PRÉSENCE DE LACTOSE SEUL</p>	<p>⇒ Les effets inducteurs du lactose et de l'AMPc s'additionnent.</p> <p>⇒ L'AMPc active la protéine CAP qui lie le promoteur.</p> <p>⇒ La protéine CAP stabilise l'<u>ARN Polymérase</u>, laquelle transcrit de manière optimale les gènes de l'opéron</p>  <p>Catabolisme du lactose</p>	<p>ÉTAT ACTIVÉ</p>





N'oublions pas ce roi qui m'as précédé et sans qui rien ne serait possible en biomol

