

## I) Expression des gènes

Disclaimer : Vous le remarquerez cette fiche est très similaire à celle de la TTR avec quelques parties en plus et des résumés de chaque partie ! Encore une fois ne vous inquiétez pas face au nombre de pages, les pages sont espacées en fonction des parties et l'écriture est assez grande et il y a des dédis à la fin du cours. Les infos cruciales sont dans la fiche de la ttr j'ai attendu un peu avant de mettre cette fiche complète histoire que vous connaissiez bien les bases avant .

### a) Introduction

Selon la **théorie du dogme central de la biologie moléculaire** énoncée par **Francis Crick** en 1955 :

- Le **flux de l'information génétique** dans la cellule est **unidirectionnel**
- L'**ADN** (acide désoxyribonucléique) est le **substrat biochimique de l'hérédité** : il contient toutes les **informations nécessaires à la cellule** et il est capable de **s'auto-répliquer** pour assurer la **transmission du patrimoine héréditaire**.

L'**information génétique** contenue dans l'ADN va ensuite être **transcrite dans un ARN** (acide ribonucléique).

Comme son nom l'indique, **cet ARN messager** va jouer le rôle **d'intermédiaire** entre le **noyau** et les **ribosomes** auxquels il va délivrer son **information**.

Les **ribosomes** vont ensuite **déchiffrer** et **traduire** cette information sous la forme d'une **protéine**.

Il existe des **cas spéciaux de transferts** : par exemple des **transferts rétrograde** d'information de l'**ARN** vers l'**ADN** comme on peut l'observer chez les **rétrovirus**, ou encore de la capacité qu'ont certaines plantes ou certains virus à produire de l'**ADN** à partir d'**ARN**.



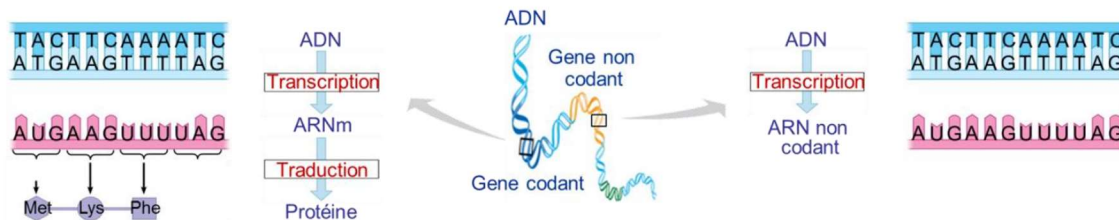
## b) Principes généraux de l'expression d'un gène :

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 :

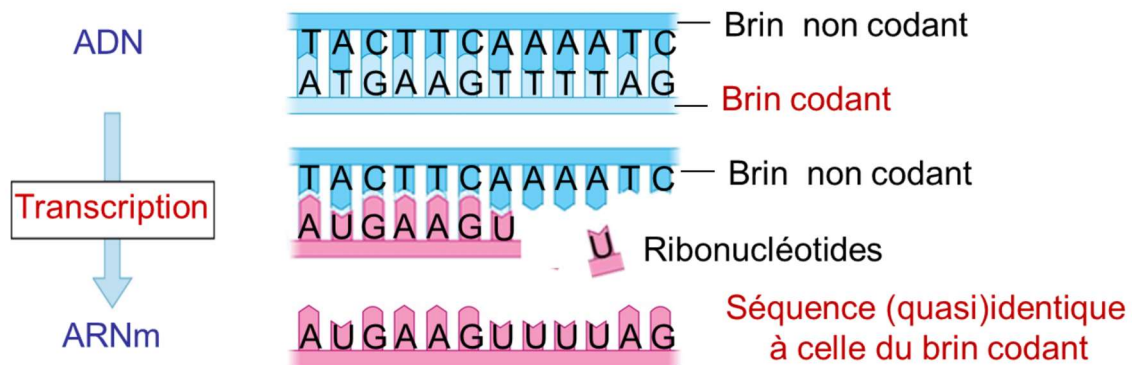
Les gènes codants	Les gènes non codants
<p>Ils servent à la synthèse des <b>protéines</b></p> <p>Leur séquence de <b>désoxyribonucléotides</b> va être tout d'abord <b>transcrite</b> en séquence de <b>ribonucléotides</b> que l'on retrouvera dans l'<b>ARNm</b>, puis <b>traduite</b> en une séquence <b>d'acides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



## c) La transcription

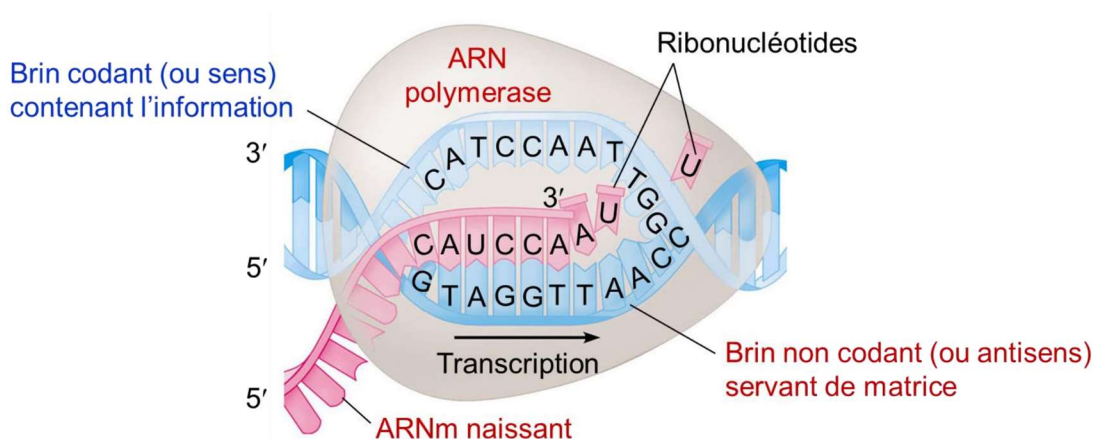
L'expression d'un gène codant va débiter par sa **transcription**.

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



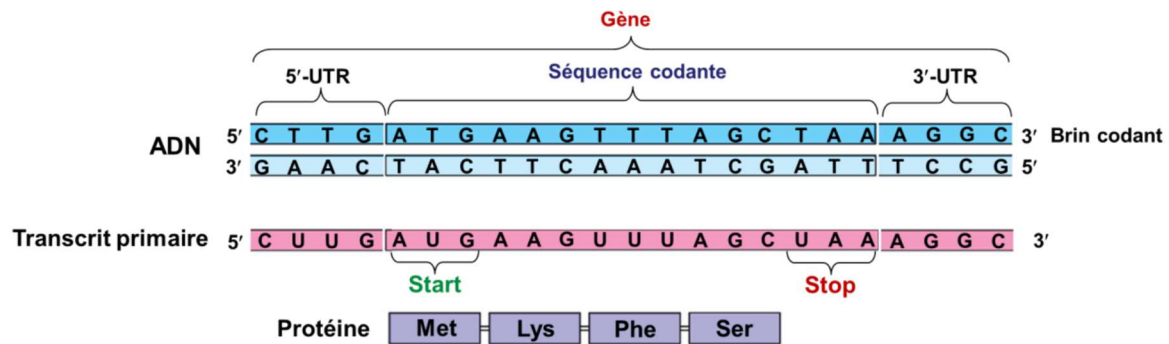
La molécule d'**ADN** est constituée de **deux brins** :

- 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**.



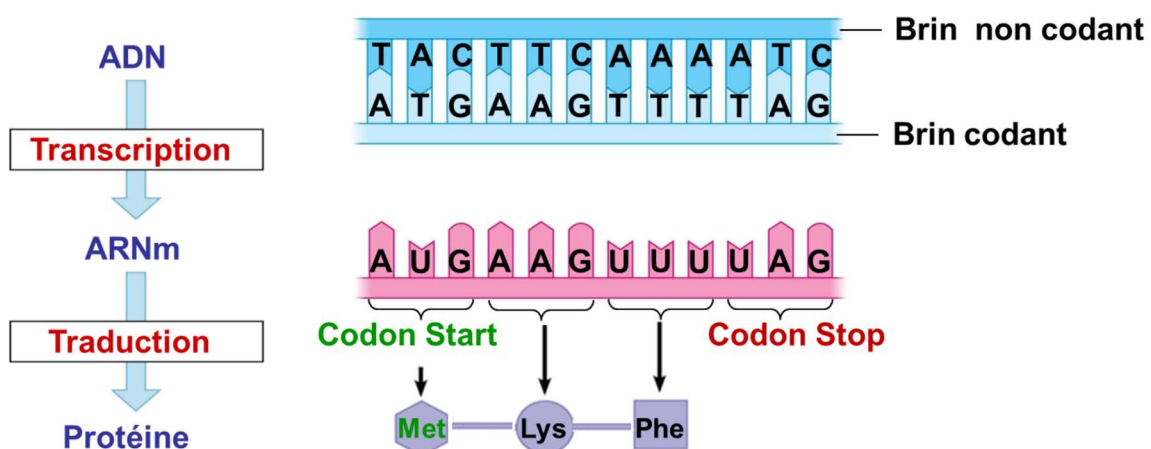
Un **gène** contient également des **séquences non codantes**.

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**.

#### d) 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**.

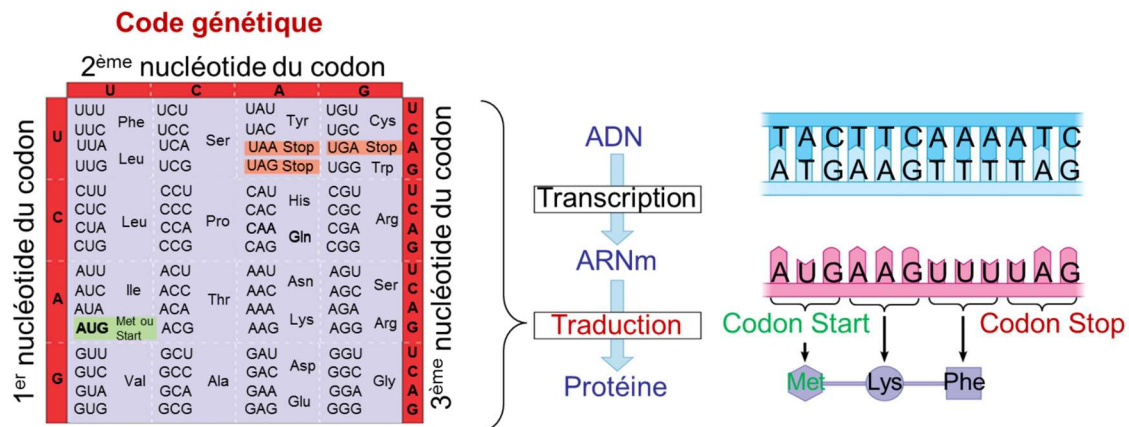
La **traduction** va ainsi débiter au niveau d'un **codon START** pour s'achever au niveau d'un **codon STOP**.

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





## e) 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**

## f) Les caractéristiques du code génétique :

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



### g) Cadre de lecture

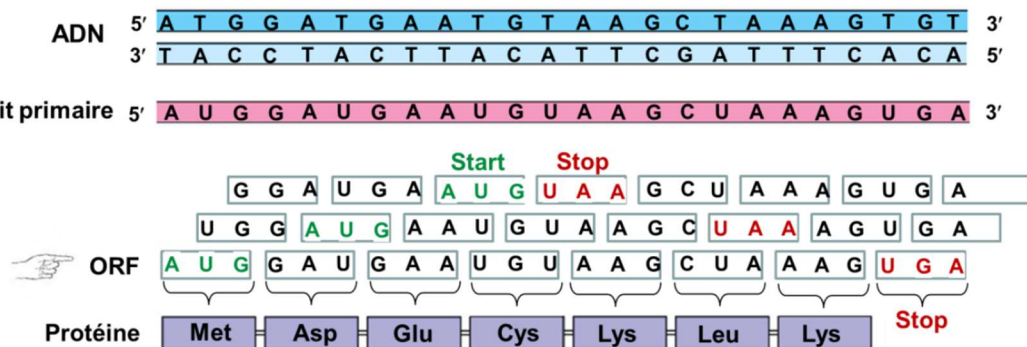
En théorie, il existe **trois cadres de lecture** pour déchiffrer la séquence de l'ARN messager.

Chacun de ces **cadres** correspond à une **lecture des nucléotides de l'ARN messager trois par trois**, et ces cadres sont **décalés les uns par rapport aux autres d'un nucléotide**. Leur décodage aboutirait à des **protéines différentes**.

En pratique, **un seul cadre de lecture** va être **utilisé** et **une seule protéine** sera **obtenue**.

Le **cadre** qui va être utilisé est appelé **cadre de lecture ouvert ou ORF** (Open Reading Frame) et est celui qui **va utiliser le codon initiateur**, le codon **Start** (AUG) qui code pour la **méthionine**, et ainsi on obtiendra **une seule et unique protéine**.

Les **deux autres cadres théoriques** sont dits **bloqués**, car ils contiennent généralement un **codon Stop prématuré** et ainsi, leur **traduction** aboutirait à des **protéines tronquées**.



### Comment la cellule va-t-elle reconnaître ce cadre ouvert de lecture ?

Par l'intermédiaire du **ribosome** qui va reconnaître une **séquence spécifique**, celle-ci étant différente chez les **procaryotes** où elle est appelée **séquence de Shine-Dalgarno** et chez les **eucaryotes**, où elle est alors appelée séquence de **Kozak**.

**Mnémono** : Bah **Kozak** ça fait vachement plus **humain** que **Shine-Dalgarno**, du coup **Kozak eucaryote** et **Shine-Dalgarno procaryote** !

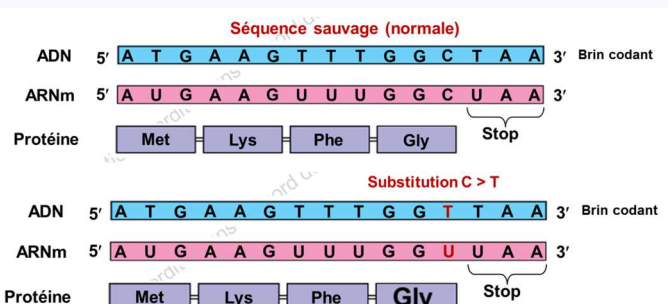
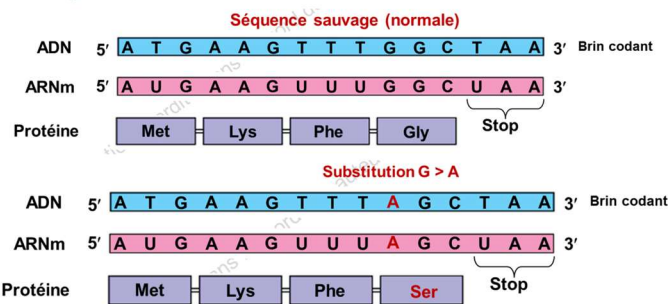
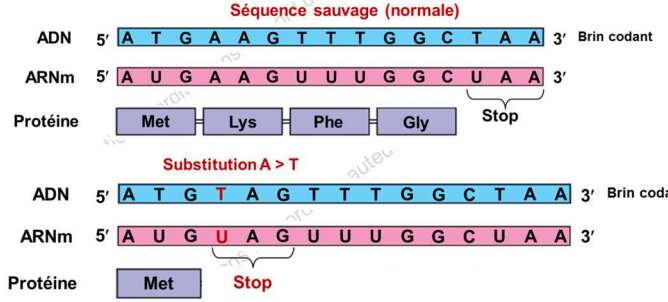


## h) Les mutations

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 :

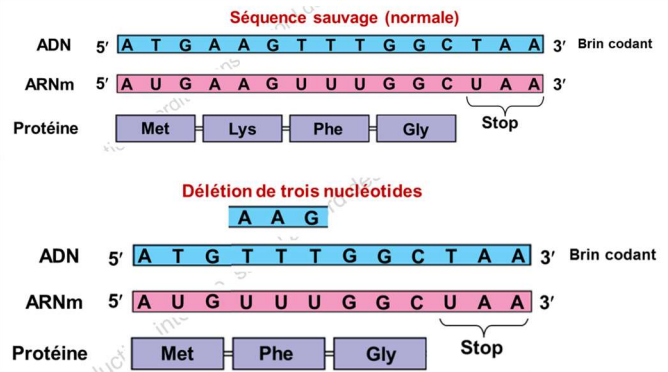
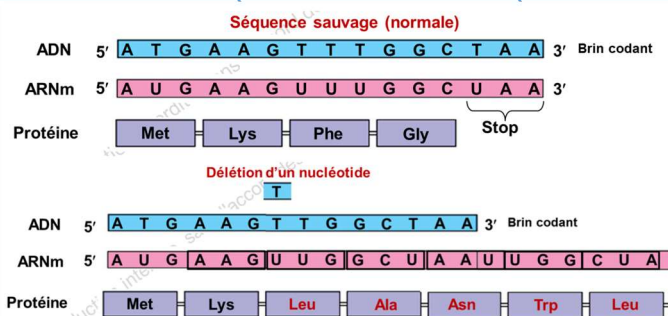
Le **remplacement** d'un nucléotide dans un codon est appelé **substitution**. Les mutations induites par les substitutions sont de **3 types** :

<b>Mutation Synonyme</b>	<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 <b>mutation silencieuse</b> ou <b>mutation neutre</b> car elle ne change ni l'acide aminé codé ni la protéine synthétisée après la traduction.</p> 
<b>Mutation Faux-sens</b>	<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> 
<b>Mutation Non-sens</b>	<p>Cette fois-ci, la mutation crée un codon qui interrompt la traduction.</p> <p>Le codon muté va être reconnu comme un <b>codon Stop prématuré</b> et aboutir à l'arrêt de la synthèse de la protéine qui est tronquée</p> 



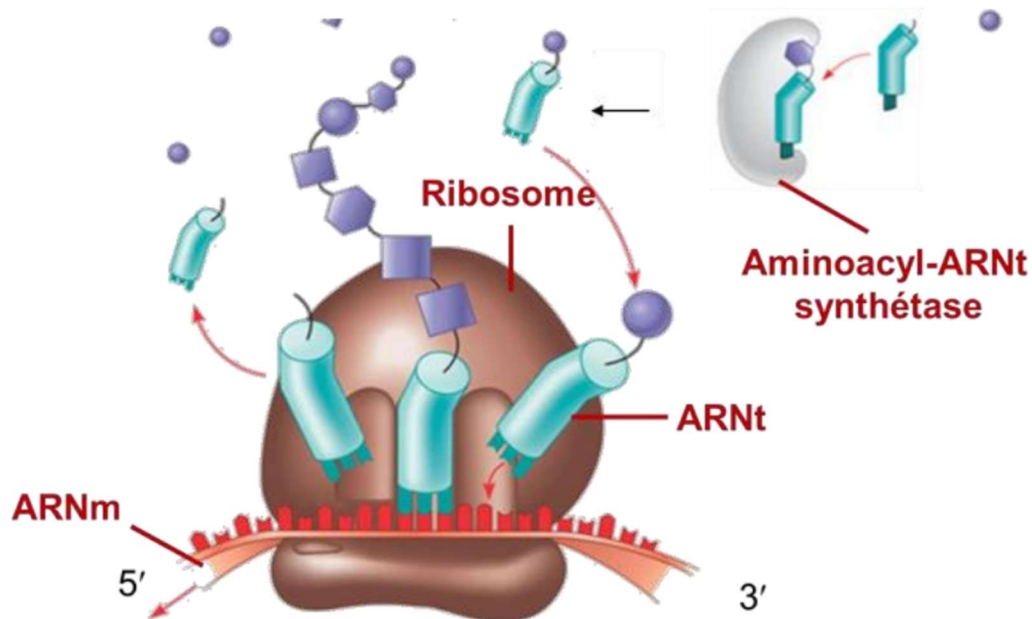
## 2) Les additions ou délétions

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

<p><b>Non-décalante</b></p>	<p><b>Le nombre des nucléotides qui va être inséré ou délété peut être un multiple de 3.</b></p> <p><b>Le cadre de lecture de l'ARN messager va être respecté.</b></p> <p><b>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.</b></p>  <p><i>Ici, on peut observer une délétion de trois nucléotides dans la séquence de l'ADN. La même délétion va se produire au niveau de l'ARN messager. Et au final, dans la protéine, on observera la délétion d'un acide aminé. Mais le cadre de lecture en amont et en aval de cette délétion est respecté. On retrouve toujours la méthionine et la glycine.</i></p>
<p><b>Décalante</b></p>	<p><b>Les nucléotides insérés ou délétés ne seront pas un multiple de 3.</b></p> <p><b>Dans ce cas, la lecture de l'ARN messager va être décalée d'un ou deux nucléotides.</b></p> <p><b>Il pourra ainsi y avoir présence de faux sens multiples, voire modification de la position du codon Stop.</b></p>  <p><i>Dans l'exemple ci-dessous, une thymine est supprimée de la séquence du brin codant. Cette suppression va se répercuter sur l'ARN messager par la suppression d'un uracile et le décalage total du cadre de lecture. Ainsi, le codon Stop UAA qui était initialement présent va disparaître. En amont de ce codon UAA, du fait de la délétion, la signification des codons qui spécifiaient la phénylalanine et la glycine va être modifiée. Et du fait de la disparition du codon Stop, le décodage de l'ARN messager va se poursuivre au-delà de la séquence de la protéine de départ.</i></p>



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



## j) Les ARNs de transfert

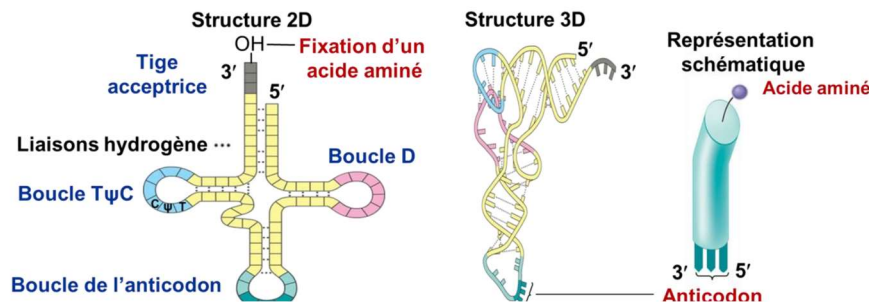
Les **ARNt** apportent les **acides aminés** au **ribosome**.

Ce sont des **molécules** qui sont formées :

- D'une **tige acceptrice** : elle peut être chargée avec un **acide aminé** à son **extrémité 3'-OH**.
- De **trois boucles** : la boucle **T $\psi$ C**, la boucle **D** et la boucle de l'**anticodon**

Cette boucle de l'**anticodon** contient une **séquence de trois nucléotides** qu'on appelle l'**anticodon**. Cette **séquence** va être **spécifique** de chaque **ARN de transfert**.

Et c'est par l'**intermédiaire** de cette **séquence** que l'**ARN de transfert** va venir se fixer par **complémentarité** au **codon** de l'**ARN messager** qui spécifie l'**acide aminé** fixé sur l'**ARN de transfert** ++



Les **ARNt** vont être produits à partir de **gènes non codant**, tout d'abord sous la forme de **précurseurs** ou **pré-ARNt**.

Ces **pré-ARNt** vont devoir subir une étape de **maturation**.

Cette étape de **maturation** va consister en des **modifications de nombreuses bases**.

Environ **10% à 25 %** des bases l'**ARNt** vont être **modifiées** en ce qu'on appelle des **bases mineures**.

Ainsi, l'**ARN de transfert mature** va contenir des **bases inhabituelles** comme l'**inosine**, la **pseudo-uridine**, voire même la **thymine** qui normalement est **spécifique de l'ADN** + (c'est le cas notamment de la **ribothymidine** qu'on va trouver dans la **boucle T $\psi$ C**), ou encore la **dihydrouridine**.

L'item : La thymine peut être retrouvée dans l'ARN est donc vrai ++++++



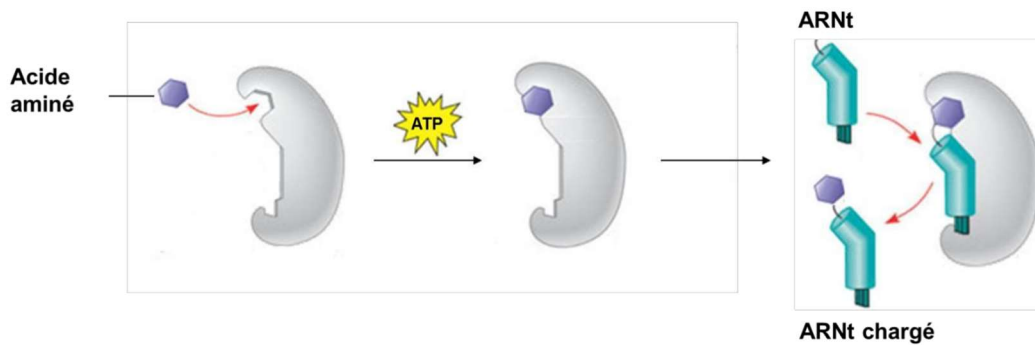


### k) Les aminoacyl-ARNt synthétase

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

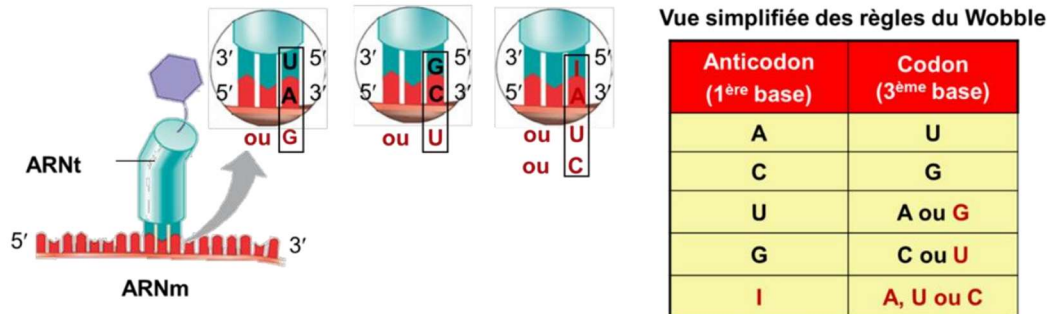
Ces enzymes ont la particularité de posséder une activité de correction d'épreuve ou **proof reading** :

- 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.



## I) Le Wobble

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



- 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)
- Il va permettre à **l'anticodon** d'un **ARNt** de s'apparier avec **plusieurs codons** qui spécifient le **même acide aminé**, c'est à dire des **codons synonymes**, et ainsi de **réduire le nombre d'ARNs de transfert** qui seront nécessaires pour la **traduction**.
- Cependant, cette **flexibilité** va malgré tout respecter la **règle de l'appariement entre une purine et une pyrimidine**.

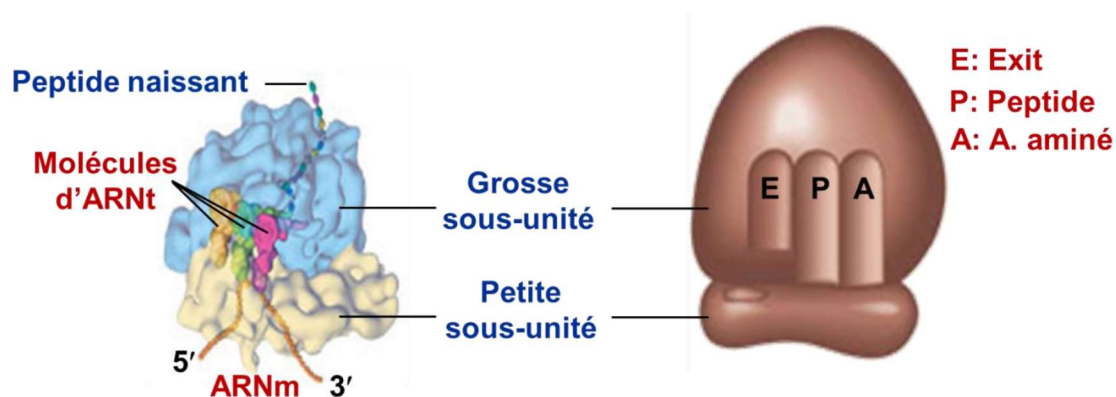


## m) Le ribosome

Le **ribosome** est une structure **macromoléculaire** qui est constituée de **2 sous unités** et qui va assurer la **traduction**.

- La **petite sous unité** : elle a pour rôle de **se fixer à l'ARNm**. C'est elle qui va **décoder l'information contenue dans l'ARNm** en s'assurant de la **correspondance** entre **codons** et **anticodons**.
- La **grosse sous unité** : elle se fixe à la **petite sous unité** et elle va posséder à la fois un **rôle structural et fonctionnel**.

La **grosse sous unité** est particulière comme elle contient en effet **3 sites E,P,A** 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 **grosse sous unité** contient un **ARN ribosomal particulier** qui joue le rôle d'enzyme formant **les liaisons peptidiques** entre les **acides aminés** qui sont apportés par les **ARNs de transfert**.



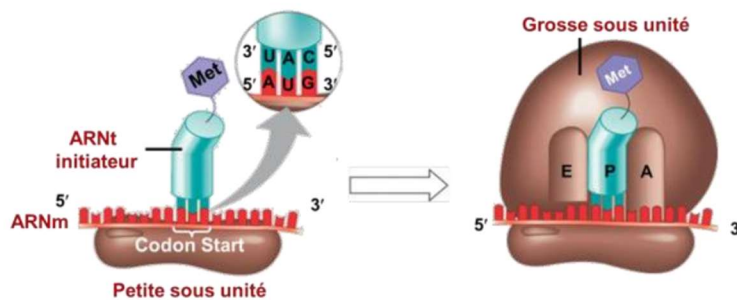
## n) Déroulement de la traduction

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** :

#### 1) Formation du complexe pré-initiation :

Il va se former à **2 endroits différents** chez les **procaryotes** et chez les **eucaryotes**. Chez les **procaryotes**, il va se former **directement au niveau du codon Start**, mais va se former **bien en amont** chez les **eucaryotes**.

Ce **complexe de pré-initiation** va notamment comprendre la **petite sous unité du ribosome** et l'**ARNt initiateur** qui porte la **méthionine**.

#### 2) Assemblage du ribosome complet :

Cet **assemblage** va nécessiter le **déplacement du complexe de pré-initiation** sur l'**ARN messager** chez les **eucaryotes**, jusqu'à ce que soit rencontré le **codon Start d'initiation de la traduction**.

Une fois que la **grosse sous unité** va venir rejoindre la **petite sous unité** sur l'**ARNm**, l'**ARNt initiateur** et la **méthionine** vont être positionnés au niveau du **site P du ribosome**.

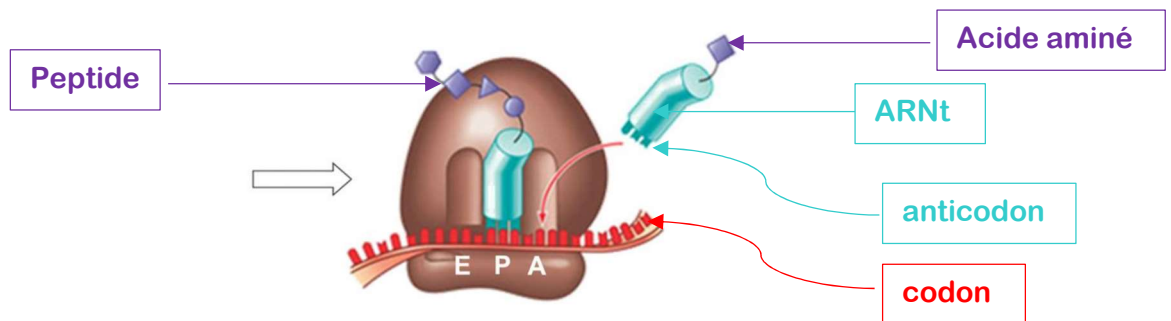


## La phase d'élongation :

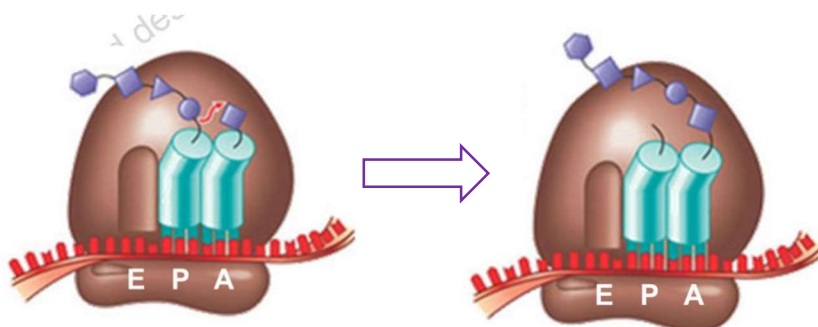
Elle correspond au **déplacement du ribosome** sur l'**ARN messager** selon le cadre de lecture jusqu'au **codon STOP** d'arrêt de la traduction. Et à chacun des **codons**, un nouvel **acide aminé** va être incorporé au **peptide** en cours de synthèse par formation d'une **liaison peptidique**.

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

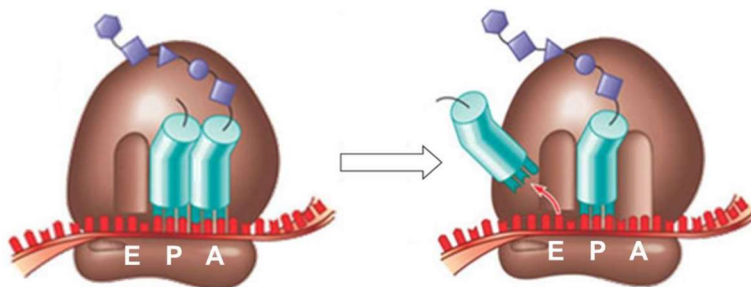
- 1) A chaque **codon** sur lequel va se positionner le **ribosome**, un **ARN de transfert** chargé d'un **acide aminé** va venir se positionner au niveau du **site A**.



- 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.



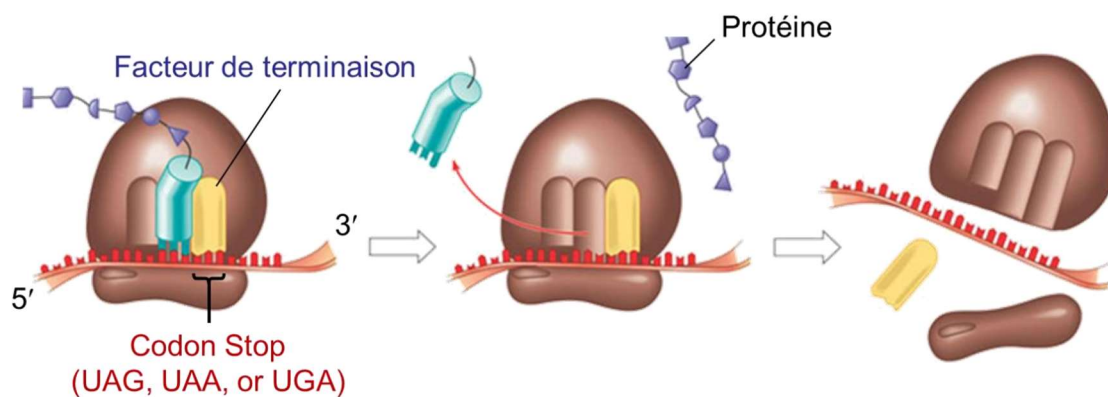
Le cycle va ainsi recommencer de codon en codon avec l'arrivée au site A d'un nouvel ARN de transfert chargé et ainsi de suite...

### 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.

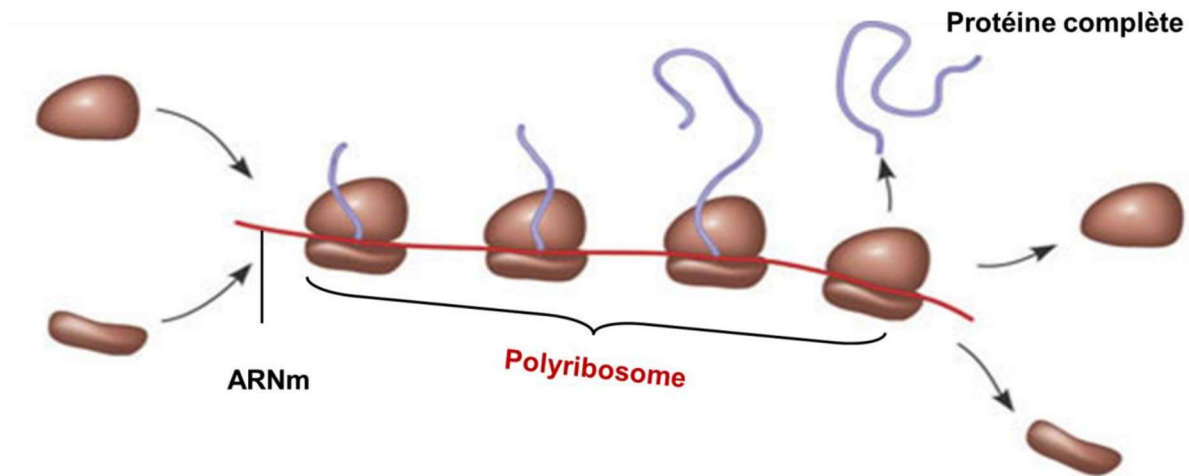
**Attention :** il n'y aura pas d'ARN de transfert qui va se positionner, mais une protéine qu'on appelle un facteur de terminaison.

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.





Un **ARNm** va pouvoir être traduit de façon **simultanée** par de **nombreux ribosomes**.



On a un **ARNm** (en rouge ici) sur lequel sont positionnés de **multiples ribosomes** et au niveau de chacun d'entre eux, la **protéine qui est en cours de synthèse** plus ou moins avancée.

L'ensemble **ARNm-ribosomes** forme ce qu'on appelle un **polyribosome**.

L'intérêt de la formation de ce **polyribosome**, c'est que **l'efficacité** et la **rapidité** de la **traduction** vont pouvoir être **augmentées en fonction des besoins**.

## Résumé de cette première partie :

### L'expression des gènes correspond à un transfert d'information génétique.

- Un gène est une séquence d'ADN qui contient une information
- L'information des gènes qu'on appelle codant va fournir les instructions pour la synthèse d'une protéine. Son expression comprend une étape de transcription et une étape de traduction
- L'information des gènes appelés non codant va être utilisée pour synthétiser des ARN divers. Son expression va se limiter à une étape de transcription.

### La transcription d'un gène va reposer sur le principe de complémentarité des bases

- Elle fait intervenir une ARN polymérase qui est une enzyme capable de synthétiser une molécule d'ARN en prenant comme modèle une séquence d'ADN.
- La transcription d'un gène codant va produire un ARN messager et la transcription des gènes non codant va produire divers autres types d'ARNs appelés ARNs non codant.

### La traduction est la seconde étape de l'expression des gènes codant

- Elle correspond à la conversion de la séquence codante de l'ARN messager en une séquence d'acides aminé.
- C'est le code génétique qui établit la correspondance entre un ou plusieurs codons synonymes et un acide aminé.
- Le code est dit dégénéré, ce qui va lui permettre de minimiser l'effet de certaines mutations.
- Ce sont les ARNs de transferts qui vont assurer la correspondance entre les codons de l'ARN messager et les acides aminés.
- Un ARN de transfert est associé à un acide aminé par une aminoacyl-ARNt synthétase et il possède une séquence appelée anticodon qui lui permet de s'apparier de façon flexible à un ou plusieurs codons de l'ARNm.
- Le déchiffrement de l'information de l'ARN messager va être réalisée au sein du ribosome depuis le codon Start d'initiation de la traduction jusqu'au codon Stop, et ce, selon un cadre de lecture fixe (ORF) pour aboutir à la synthèse d'une protéine.

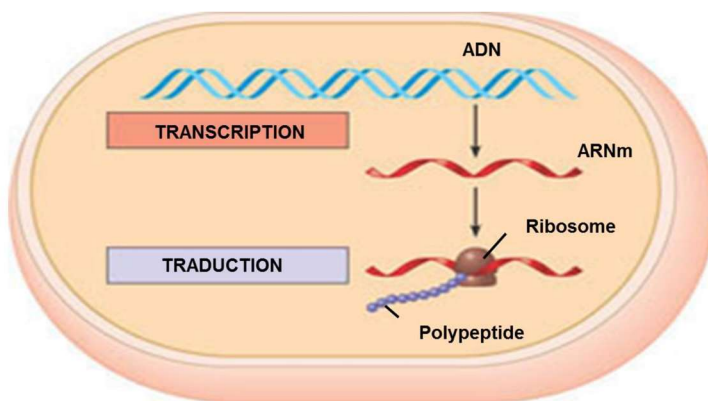


## II) Expression génique et régulation chez les procaryotes

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

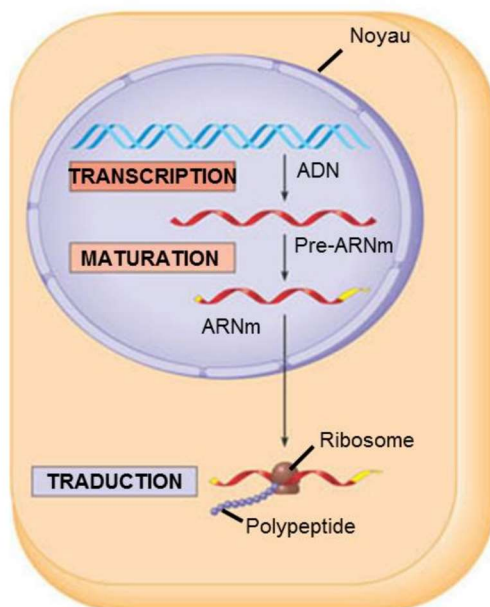
En absence de **noyau**, la **transcription** et la **traduction** se font de manière simultanée chez les êtres procaryotes.

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



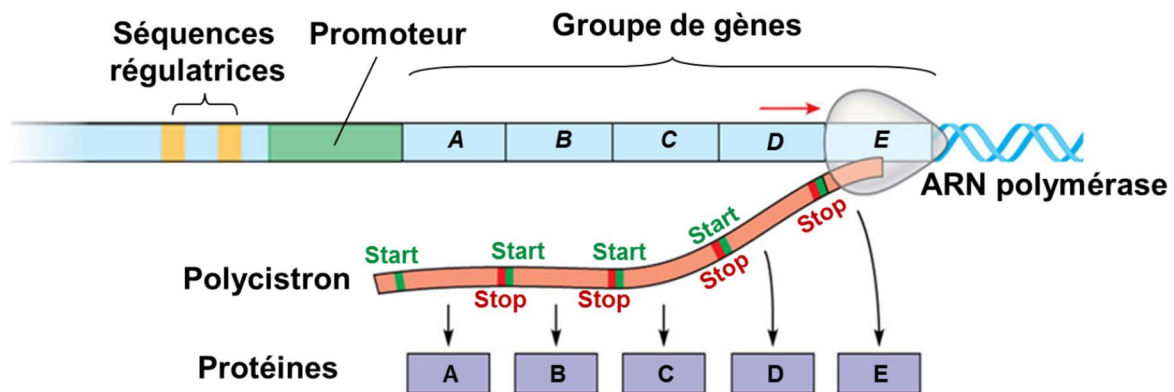
Les **ribosomes** peuvent s'associer à l'**ARNm** dès le début de sa **synthèse** et commencer à le **traduire en protéine**.

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 ♥

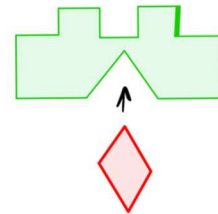
### Ça ressemble à quoi un opéron ??



#### 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

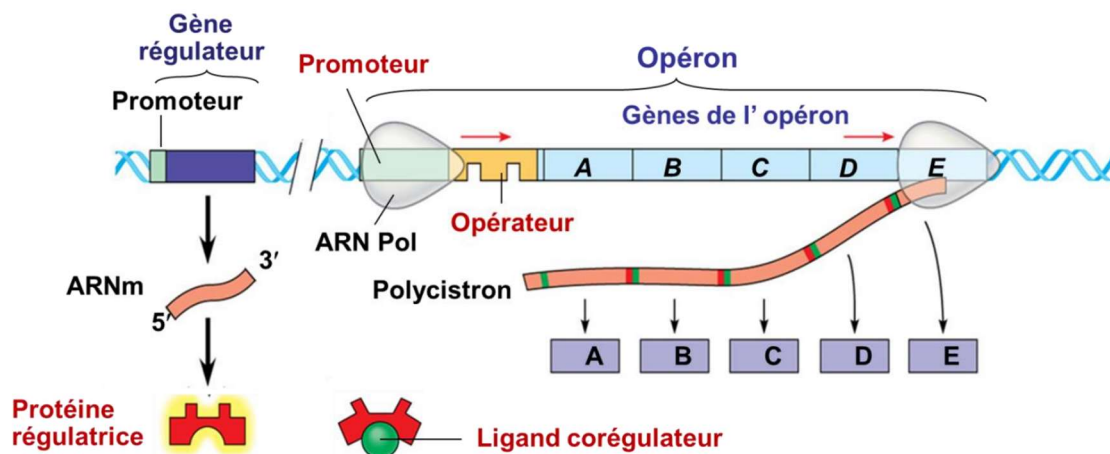
**Ligand** → molécule qui modifie la conformation de la protéine régulatrice et donc l'expression de l'opéron

- ⇒ 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 :

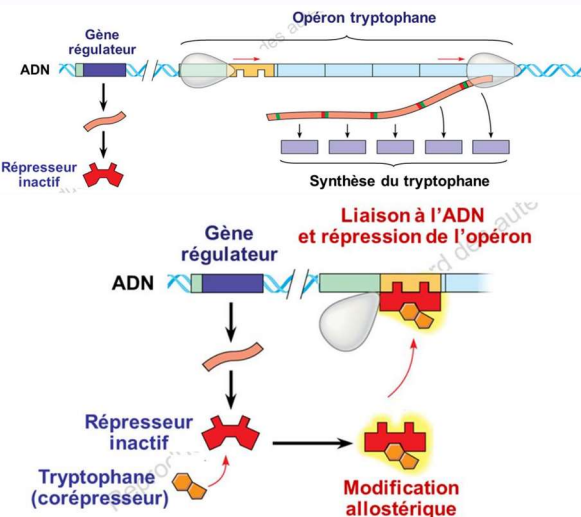
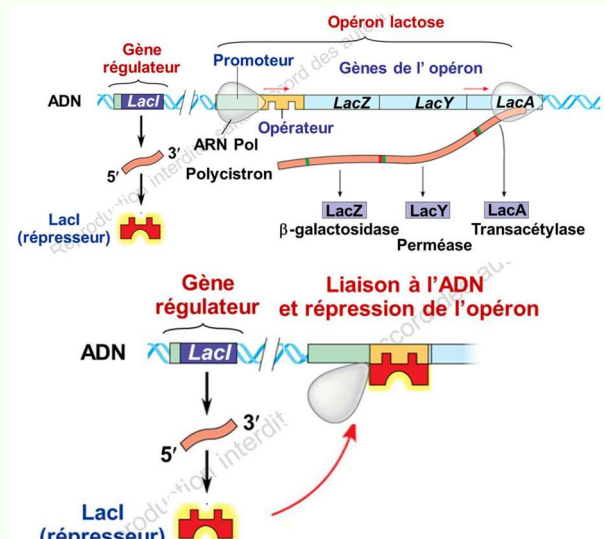


Des séquences « cis-régulatrices »	Des protéines appelées facteurs transrégulateurs
<p>On parle de <b>régulation en « Cis »</b> car ces éléments sont formés de <b>séquences d'ADN</b> contenue dans <b>l'opéron lui-même</b></p> <p>Le <b>motif</b> qui est formé par ces <b>séquences régulatrices</b> va constituer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



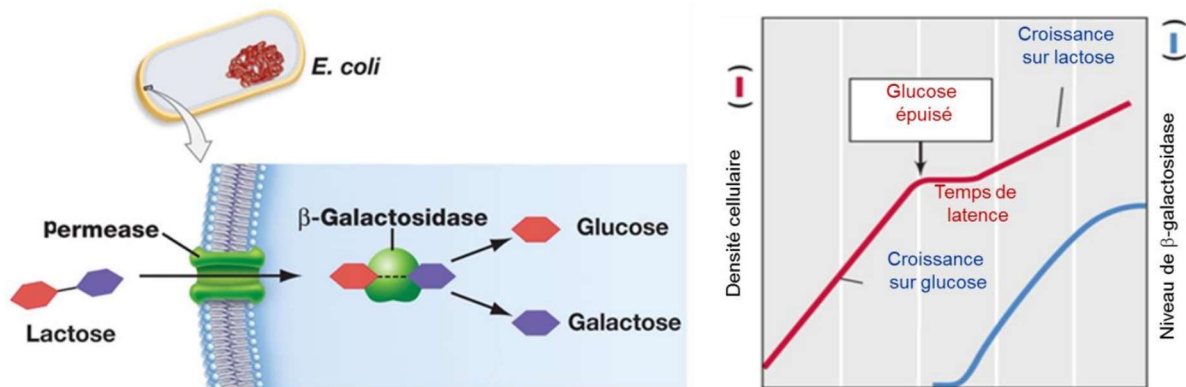
## b) Les différents types d'opérons

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><b>Exemple : opéron de synthèse du tryptophane.</b></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><b>Exemple : l'opéron du catabolisme du lactose.</b></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>

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

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



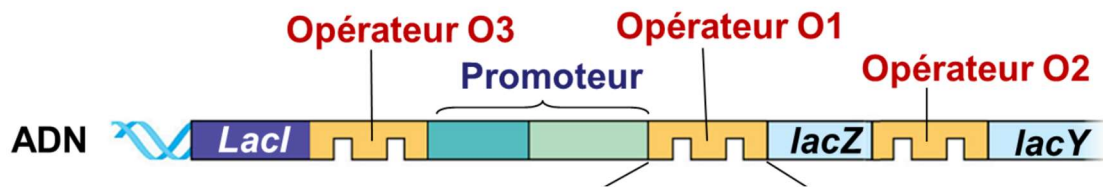
Cette **bactérie** est capable de **proliférer** en présence de **glucose** et de **lactose**

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

Puis, lorsque le **glucose est épuisé**, le **lactose ne pourra être utilisé** qu'après un **temps de latence** nécessaire à l'**activation de l'expression de l'opéron** et des **gènes du catabolisme du lactose**

### c) La régulation de l'opéron lactose fait intervenir différents éléments

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

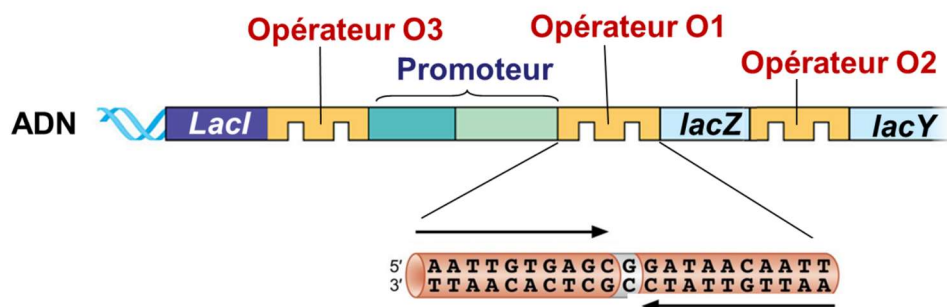


Il contient :

- Un promoteur unique fixant l'ARN polymérase
- Un ensemble de séquences appelées opérateur
- Et en aval, les gènes nécessaires au catabolisme du lactose

Le gène *Lac I* situé à distance, code un répresseur de la transcription de l'opéron. Cette protéine appelée *Lac I* réprime de façon constitutive l'expression de l'opéron. Elle se fixe aux séquences opératrices et bloque le passage de l'ARN Polymérase.

L'opérateur est un élément cisrégulateur capable de fixer la protéine *LacI*.



Il s'agit en réalité d'un ensemble comprenant trois séquences appelées O1, O2 et O3.

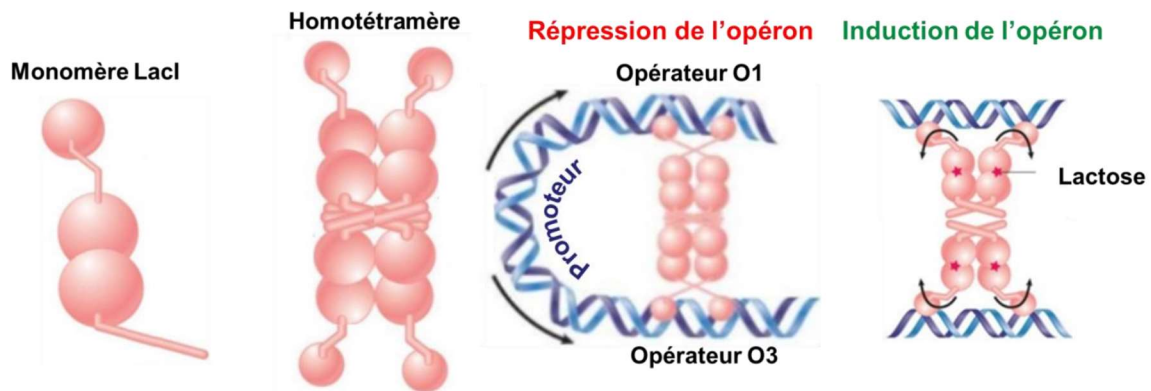
Les séquences O1 et O3 encadrent le promoteur de l'opéron et la séquence O2 est située plus en aval.

Ces séquences ont la particularité de pouvoir se lire dans les deux sens et de constituer un palindrome presque parfait. Ainsi, chacune est constituée d'une séquence répétée quasi-identique sur les deux brins, la séquence de chaque brin formant ainsi un motif de fixation spécifique pour un monomère de la protéine *LacI*.



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

La protéine **LacI** réprime l'opéron en se fixant **aux séquences opératrices ++**



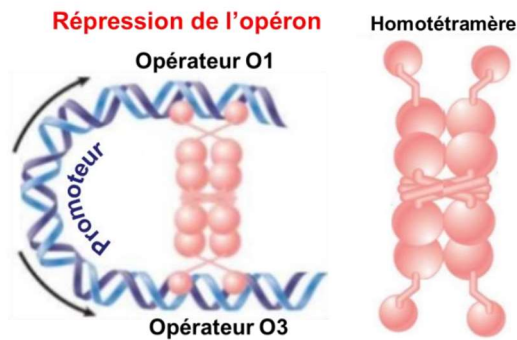
Elle exerce cette **répression** sous la forme d'un **homotétramère** : l'association de **2 sous-unités** fixées à la **séquence O1** avec **2 sous-unités** fixées à la **séquence O3** impose alors une **torsion à l'ADN** et **enferme le promoteur dans une boucle** : le rendant ainsi, **inaccessible**.

Elle possède également un **domaine de liaison du lactose** : la fixation du **lactose** sur la **protéine LacI** modifie sa conformation et empêche sa liaison à l'ADN, ce qui libère le promoteur et autorise donc la transcription de l'opéron

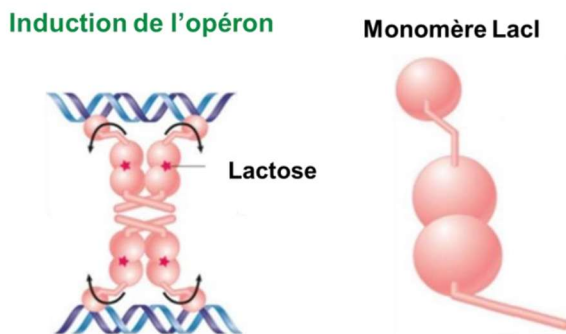
Il y a donc deux grands cas de figures :

Soit le **lactose** (= le ligand) n'est pas présent, et dans ce cas-là, **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**.



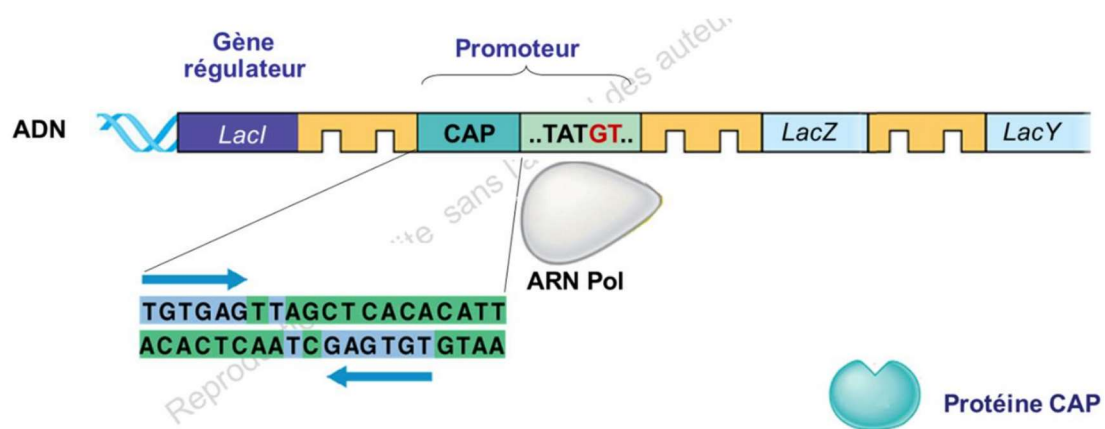
Ou sinon, le **lactose** est **présent**, **Lac I** est donc sous sa forme **monomère** ce qui **libérer** ainsi le promoteur de l'opéron lactose et le rendre **accessible à l'ARN polymérase**, par conséquent **l'opéron lactose s'exprime** comme la **transcription est possible**.



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

2 autres éléments participent donc à la régulation de l'opéron lactose :



1) La séquence CAP en amont de la TATABox est un élément « cis-régulateur »

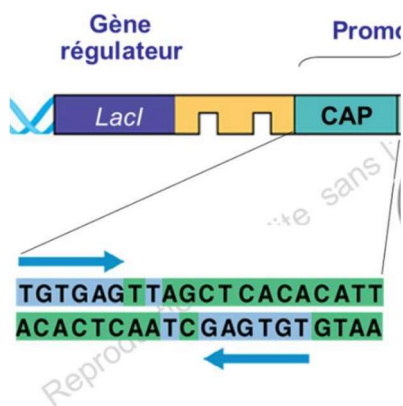
Juste devant le promoteur de l'opéron lactose (TATABox) se trouve la séquence CAP.

Cette séquence constitue un motif de fixation pour une protéine facilitant la liaison de l'ARN Polymérase avec le promoteur (la protéine CAP).

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

En effet, la polymérase a une affinité faible pour le promoteur et doit être stabilisée car la séquence de la TATA box du promoteur est imparfaite (TATGT) par rapport à la séquence de référence (TATAA)

La séquence CAP est constituée de 2 séquences répétées inversées qui peuvent chacun fixer un monomère d'une protéine appelée CAP pour Catabolite Activator Protein.





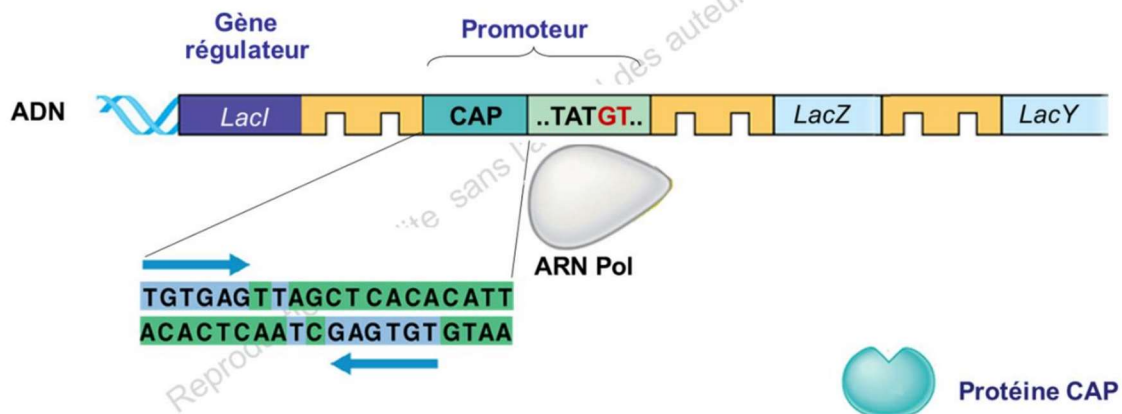
## 2) La protéine CAP est un facteur trans-régulateur activateur de l'opéron

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

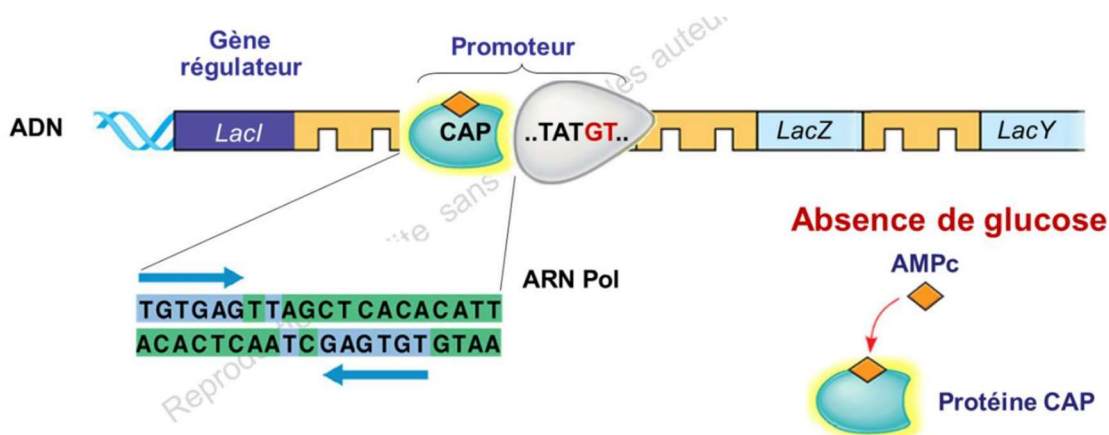
Quand l'AMPc se fixe à la protéine CAP, cette dernière est en conformation active et peut se fixer à la séquence.

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 protéine CAP et donc sa liaison à la séquence cible.



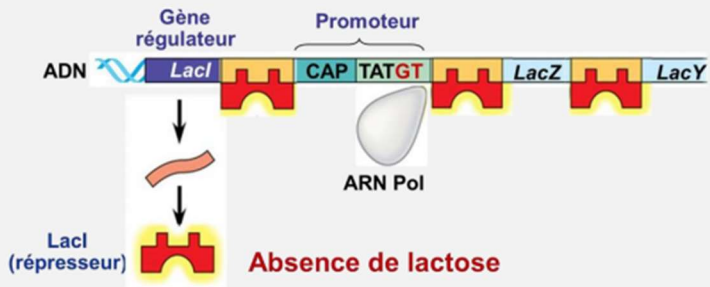
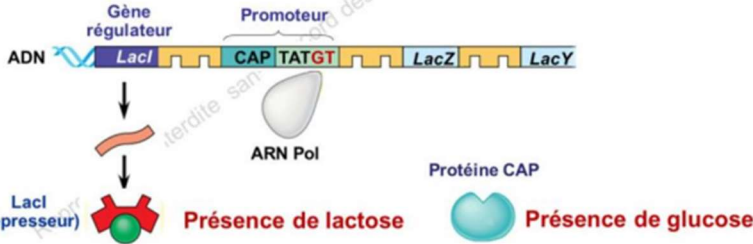
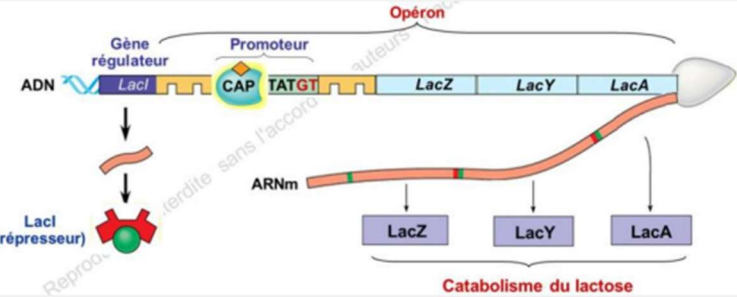
Mais lorsque le glucose est absent, les protéines CAP fixent l'AMPc et passent en conformation active.



Elle peut alors se **lier** à sa **séquence cible** (séquence CAP) et **stabiliser** l'ARN Polymérase sur le promoteur.

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

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

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

## Résumé de cette deuxième partie :

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

- Un **opéron** est un **ensemble constitué** par une **juxtaposition de séquences codantes de gènes** et dont l'**expression** peut être **induite** ou **réprimée** de façon **coordonnée** par différents éléments régulateurs.
- L'état **transcriptionnel** de base d'un opéron dit **inductible** est **réprimé** et l'état **transcriptionnel** de base d'un opéron dit **répressible** est **activé**.
- L'**induction** ou la **répression** d'un opéron va faire intervenir des **protéines transrégulatrices** qui sont capables de **se lier à l'ADN** au niveau des **séquences cisrégulatrices spécifiques**.
- La **capacité des facteurs transrégulateurs** à se lier à l'**ADN** va dépendre de leur **conformation**, elle-même soumise à la **disponibilité de ligands corégulateurs**.
- Ces principes de **régulation transcriptionnelle** vont s'appliquer également aux **eucaryotes** chez lesquels la **régulation de l'expression des gènes** s'est **complexifiée** et s'opère également à d'autres niveaux.

Comme pour la fiche du Module 1, c'est le moment après toutes ces informations apprises de prendre une pause 🧘, de sortir prendre de l'air un peu 🚶, respirer, bref, tout ce qui peut te faire du bien 🥰 !

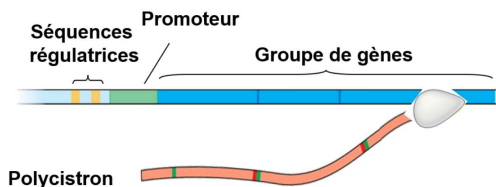
La fin de ce cours portera sur la régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes (nouveau par rapport à ce qui a été vu à la TTR) c'est une partie super intéressante 🥳, et vraiment abordable, de toute façon je sais que tu es capable 😊 et que tu défonceras 💪 cette dernière partie.

Dis-toi qu'après cette partie tu auras fini les 2 modules les plus importants de la biomol, sois fier de toi 🥳 !

### III) Expression génique et régulation chez les eucaryotes

#### a) La structure des gènes varie entre organisme procaryote et eucaryote

Chez les **procaryotes**, les **gènes codants** sont pour la plupart organisés sur le modèle de l'**opéron** :

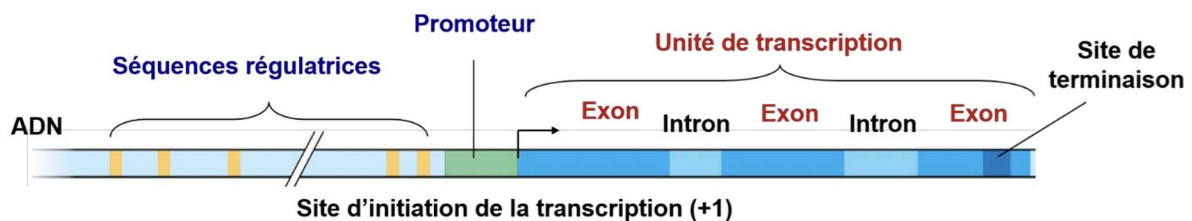


Ils sont **regroupés** et **contrôlés** par un **promoteur** et des **séquences régulatrices communes**.

Leur **séquence codante** est **compacte** et **ininterrompue** et l'**opéron** entier est **transcrit** sous la forme d'un **unique et long ARNm** (**polycistron**) **immédiatement mature**.

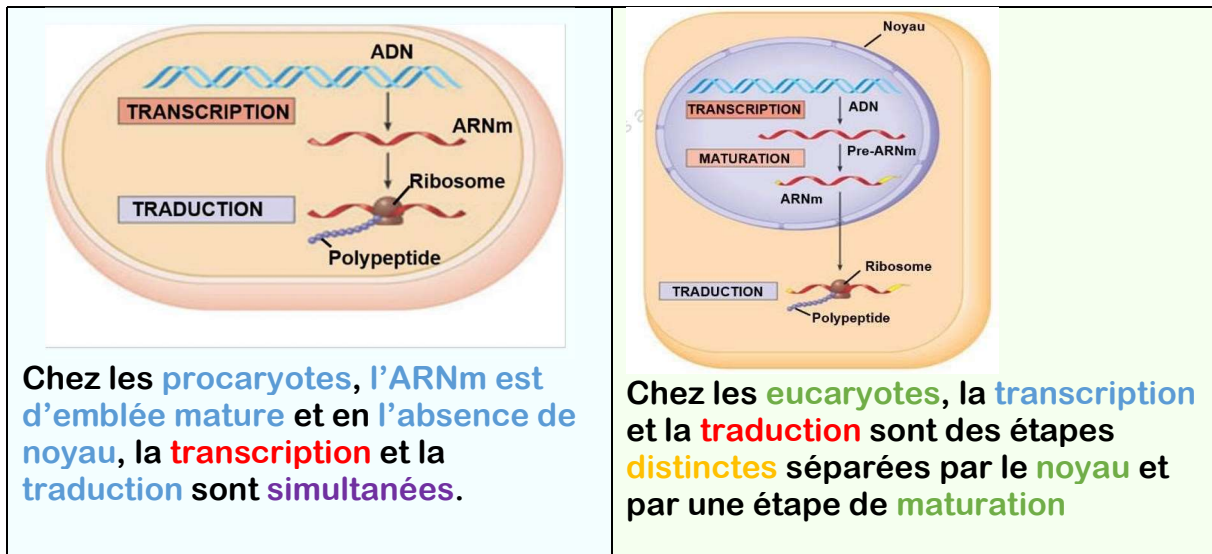
Les gènes codant **eucaryotes** sont **morcelés** et **régulés de façon individuelle**

Leur région destinée à être **transcrite** (**unité de transcription**) est **morcelée**.



- C'est une **succession de régions codantes (exons)** dont la séquence nucléotidique sera convertie en **séquence d'acides aminés** et de **régions non codantes (introns)**, **inutiles à la traduction**.
- Leurs **régions régulatrices non transcrites** ne **contrôlent qu'1 seul gène à la fois**.
- Chaque **gène** possède son propre **promoteur**, représenté dans la majorité des cas par la **TATA box**, et ses **propres séquences régulatrices**.

## b) Organisation de l'expression génique

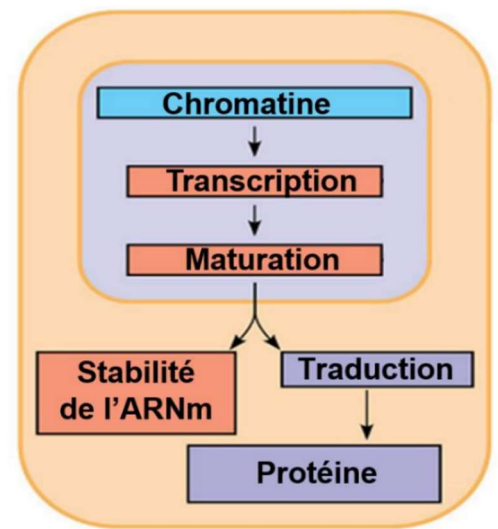


## c) Régulation des gènes eucaryotes

La **régulation eucaryote** ne se limite pas, comme chez les procaryotes, à une régulation transcriptionnelle ++++++

L'expression des gènes est régulée à plusieurs niveaux :

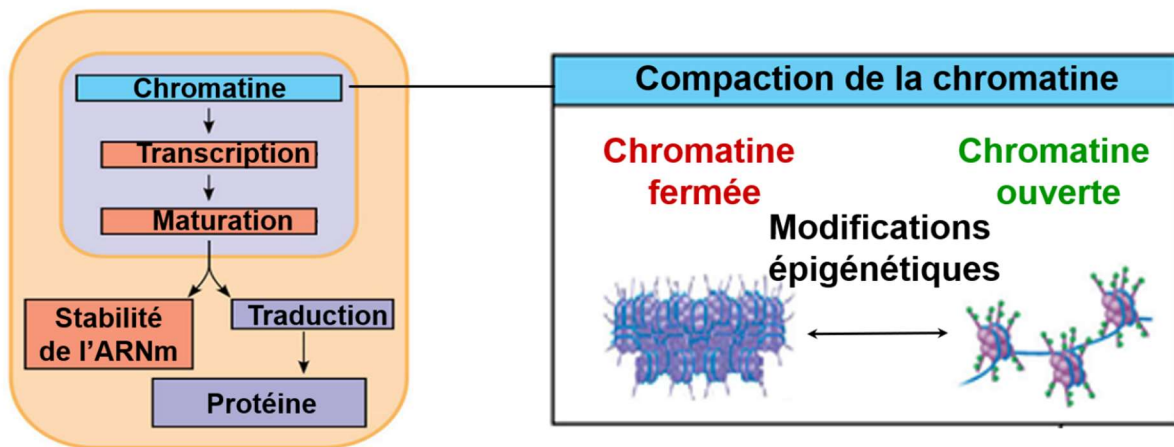
- Au niveau de la **compaction de la chromatine** (épigénétique)
- Au niveau de la **transcription du gène**
- Au niveau de la **maturation du transcrit** (de l'ARNm)
- Au niveau de la **stabilité de l'ARNm**
- Au niveau de la **traduction du transcrit**





## 1) Régulation par l'épigénétique

La compaction de l'ADN est une étape limitante de l'expression des gènes



L'ADN peut exister sous forme **lâche** (euchromatine) ou **compactée** (hétérochromatine)

Les gènes ne sont **accessibles** que sous forme d'euchromatine mais ces 2 états chromatinien sont **interconvertibles** (c'est-à-dire que l'on peut passer d'une forme à l'autre et inversement).

Selon les **besoins de la cellule**, des **mécanismes de régulation** dits **épigénétiques** vont permettre de **passer d'un état à l'autre** de façon **localisée** au niveau d'un **gène donné**, et ainsi autoriser sa **transcription**.



## Les modifications épigénétiques :

L'épigénétique fait référence à des informations non codées par l'ADN +++

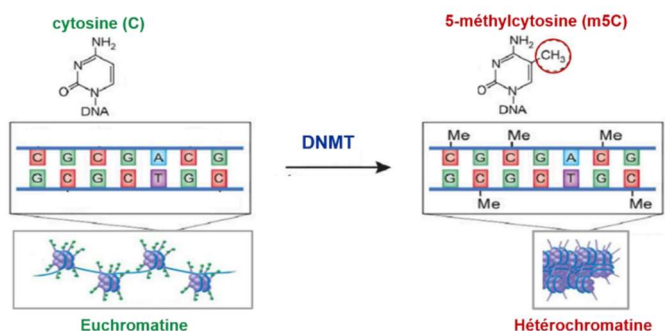
Elle dépend de modifications qui influent l'expression des gènes sans changer leur séquence :

- Ces modifications dites épigénétiques agissent sur le niveau de compaction de la chromatine en la rendant accessible ou non pour la transcription.
- Elles sont, d'une certaine mesure, réversibles permettant l'expression ou la répression d'un gène donné selon les besoins cellulaires.
- Grâce à l'épigénétique, une cellule peut transmettre à sa descendance le profil d'expression de l'ensemble de ses gènes en transmettant toutes ses informations de compaction et les modifications épigénétiques sous-jacentes.
- Cette mémoire épigénétique joue un rôle clé au cours du développement et tout au long de la vie en assurant la transmission et la conservation du profil de différenciation des cellules de l'organisme (vous reverrez ça plus en détail dans le module 4) .

On distingue 2 types de modifications épigénétiques, qui sont interdépendantes l'une de l'autre :

### 1) La Méthylation de l'ADN

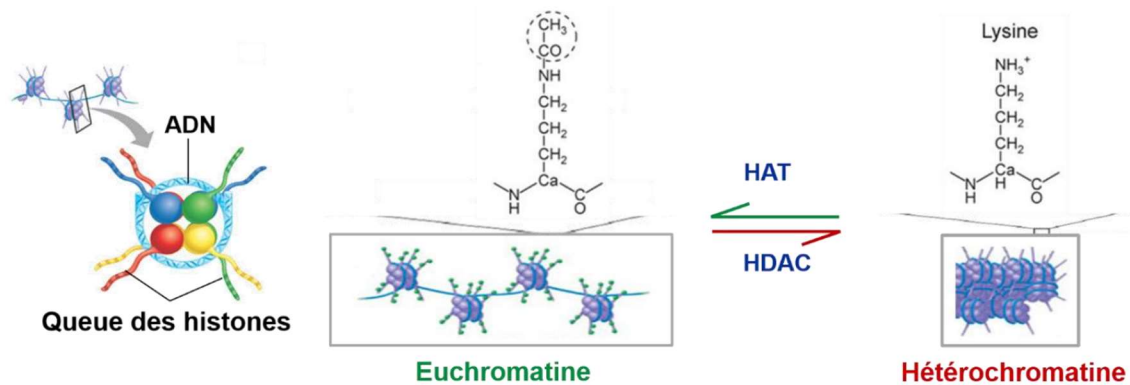
- A proximité des séquences régulatrices des gènes, on trouve fréquemment des dinucléotides CG, appelés "îlots CpG".



- La méthylation de la cytosine de ces îlots est assurée par des ADN méthyltransférases (DNA méthyltransférase ou DNMT) et place la chromatine en conformation fermée (hétérochromatine).
- Le profil de méthylation de l'ADN peut être répliqué et transmis en mitose et des cellules peuvent ainsi hériter d'informations de compaction et conserver un profil de différenciation d'une génération à l'autre.



## 2) Les modifications post-traductionnelles des histones



Elles ciblent souvent la **queue N-terminale** des histones et impliquent diverses **réactions réversibles** (acétylation, phosphorylation, méthylation, etc...) au niveau des **résidus lysine, arginines ou autres**.

**Exemple :** L'**acétylation des résidus lysine** est assurée par des **histones acétyltransférases (HAT)**, est **effacée** par des **histone déacetylases (HDAC)** et cette **acétylation** a souvent pour effet de **placer la chromatine dans une conformation ouverte**.

## 2) Régulation au niveau transcriptionnel

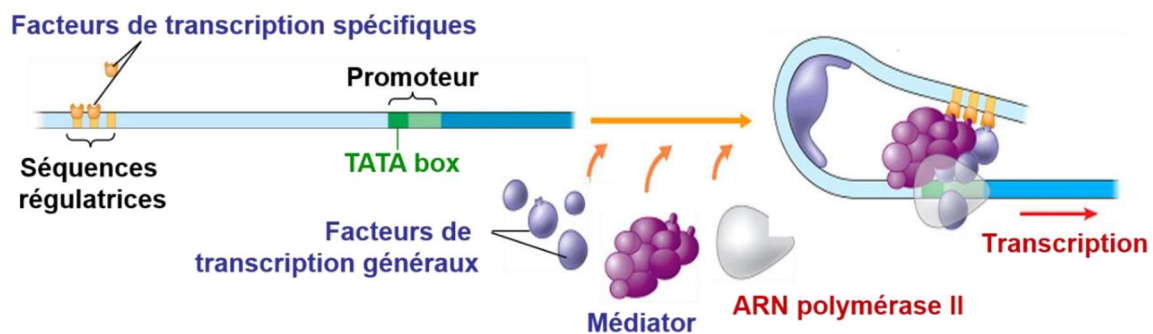
Les mêmes principes que chez les **procaryotes** s'appliquent, d'une manière **plus complexe**.

En effet, **chaque gène eucaryote** possède une combinaison "**personnelle**" de séquences d'ADN régulatrices.

Ces **séquences** servent à fixer des **régulateurs** (facteurs de transcription) et des **corégulateurs** qui peuvent **activer** ou **réprimer** la transcription.

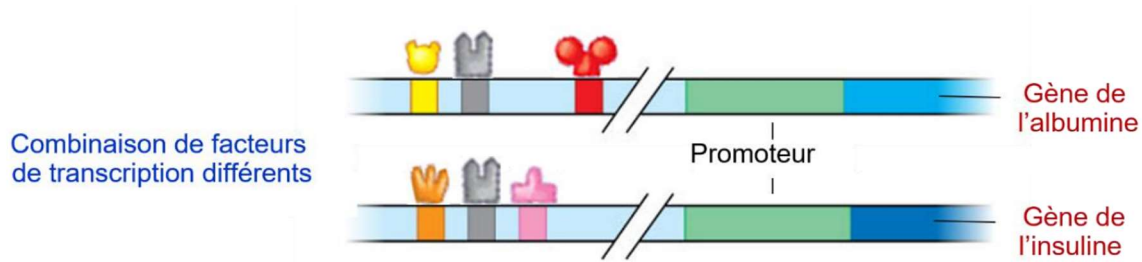
### a) Les multiples intervenants dans la transcription d'un gène :

Leurs **interactions multiples** régulent la formation de la machinerie transcriptionnelle en **facilitant son assemblage** ou au contraire en le **réprimant**.



<b>Les facteurs de transcription spécifiques</b>	Ils se fixent aux <b>séquences régulatrices propres à chaque gène</b>
<b>La machinerie transcriptionnelle en elle-même</b>	Constituée de l' <b>ARN polymérase II</b> et des <b>facteur généraux de transcription</b> (TFII A, B, D, E, F et H) qui facilitent sa fixation sur le <b>promoteur</b> et son <b>activation</b>
<b>Le complexe Médiateur</b>	Ensemble de <b>multiples sous-unités interchangeable</b> et joue le rôle d' <b>intermédiaire</b> entre les <b>facteurs de transcription spécifiques</b> et la <b>machinerie transcriptionnelle</b> .

## b) Chaque gène possède sa propre combinaison de séquences régulatrices



Si une **séquence donnée** peut être utilisée par **différents gènes**, c'est la **combinaison des différentes séquences régulatrices** d'un gène qui la rend **unique**.

Dans la mesure où une **séquence donnée** ne peut fixer **qu'un facteur de transcription donné**, l'assortiment des **séquences régulatrices** d'un gène va permettre sa **régulation** par une **combinaison unique de facteurs de transcription**.

### Astuce de ma vieille Stabilo'drey :

#### Petite astuce Tut ☺

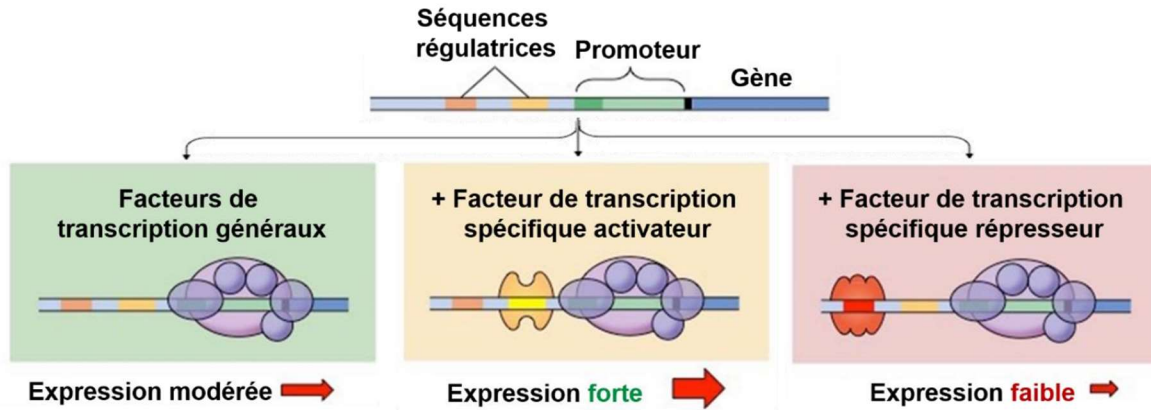
En P1 je m'imaginer l'alphabet.

- ⇒ **1 séquence = 1 lettre** : en soit il y a seulement 26 lettres, soit bcp moins de lettres que de nombres de gènes
- ⇒ Mais **1 combinaison = plusieurs lettres** (du coup plusieurs séquence) = **1 mot** : et là on a des possibilités à **l'infini**. Et donc avec une infinité de possibilité on peut avoir 1 mot qui est associé à **1 seul et unique gène**, ce qui fait que cette combinaison est unique



### c) Les facteurs de transcription spécifiques modulent l'expression des gènes

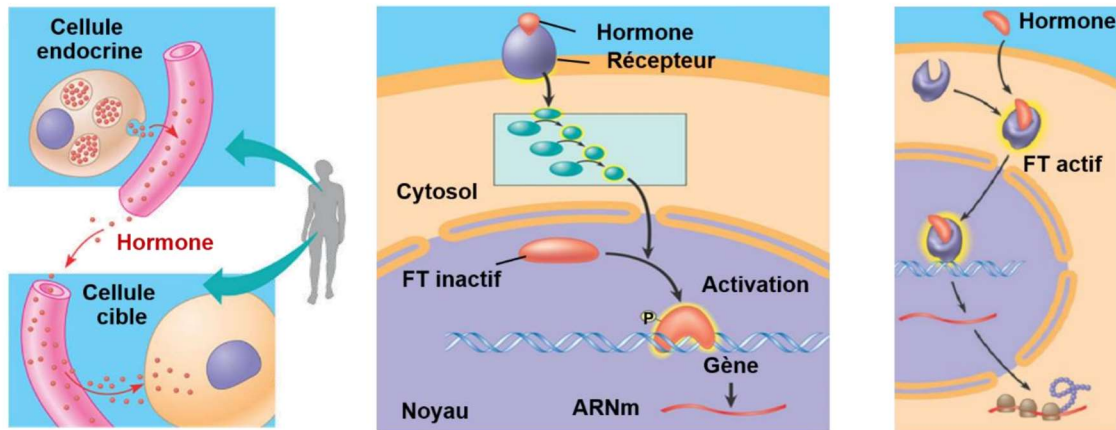
L'expression des gènes dépend de la présence des **facteurs de transcription spécifique** et de leur **activité**, variable selon le **moment** et le **type cellulaire**



Un gène s'exprimera à un **niveau modéré** si **seuls les facteurs de transcription généraux sont présents**.

Un gène s'exprimera à un **niveau élevé** si aux **facteurs de transcription généraux** s'ajoute un **facteur de transcription spécifique activateur (enhancer)**

Il **s'exprimera peu ou pas du tout**, si aux **facteurs de transcription généraux** s'ajoute un **facteur de transcription spécifique répresseur (silencer)**



L'expression d'un gène est liée à l'activité de ses facteurs de transcription spécifiques.

D'une façon générale, les facteurs de transcription sont très divers dans leur structure et leur mode de régulation.

Un facteur de transcription donné peut par exemple être régulé par de nombreux stimuli activateurs ou répresseurs.

Les **hormones** sont un type de signal produit par des **cellules spécialisées**, les **cellules endocrines**, puis **déversées dans la circulation sanguine** jusqu'à une **cellule cible** qui va être reconnue par l'intermédiaire d'un **récepteur spécifique**.

Dans certains cas, ce **récepteur spécifique** est un **récepteur membranaire** sur lequel l'**hormone** va se fixer et induire une **cascade de transmission** d'un signal allant jusqu'à **activer** un **facteur de transcription** qui jusque-là était inactif.

Et ainsi, ce **facteur de transcription** va pouvoir se fixer sur ses **séquences cibles** et **activer l'expression d'un gène**.

Dans d'autres cas, le **facteur de transcription** est lui-même le **récepteur spécifique** de l'**hormone** dont la **fixation l'active** et induit l'expression de ses **gènes cibles**.

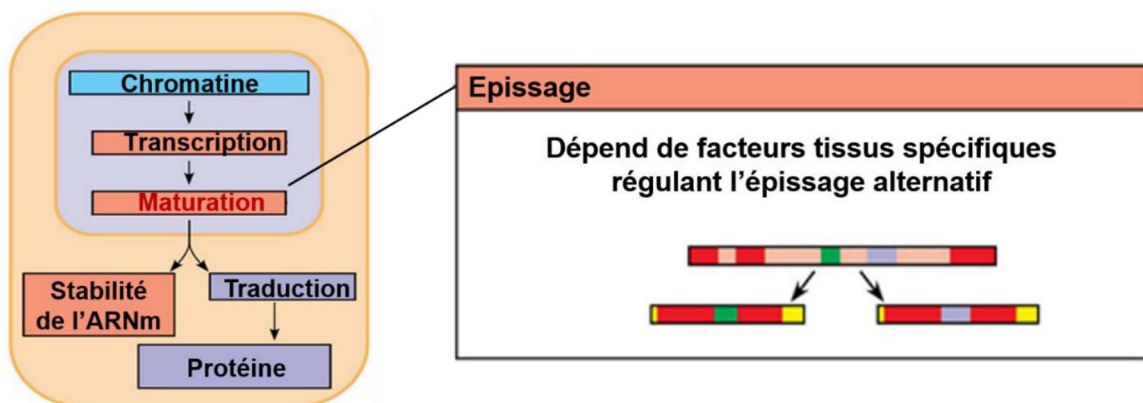


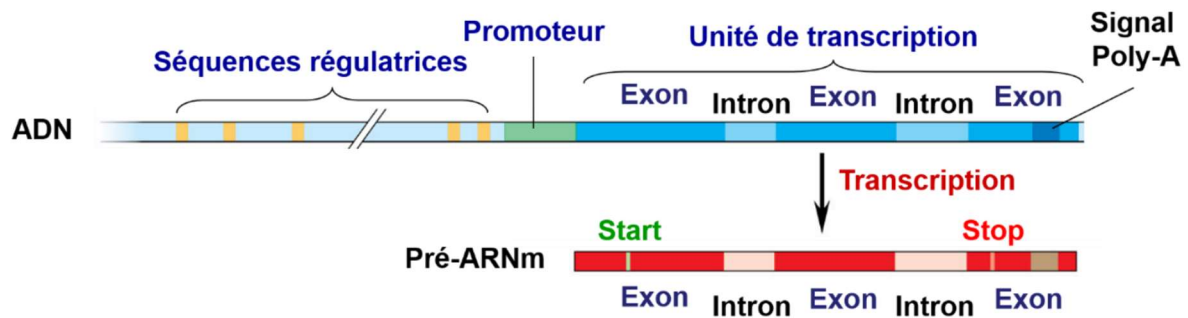
### 3) Régulation au niveau de la maturation de l'ARN messager

Ce processus de maturation comprend différentes étapes dont celle de l'épissage.

#### C'est quoi l'épissage ?

- L'épissage correspond à l'élimination des séquences non codantes (introns) présentes dans l'unité de transcription du gène et qui sont retrouvées dans l'ARN pré-messager et au choix des exons retenues dans l'ARNm mature.
- L'épissage est soumis à régulation et peut être variable (épissage alternatif) aboutissant à plusieurs ARNm à partir d'un seul gène et donc à plusieurs protéines +++
- Il dépend de facteurs tissus spécifiques régulant l'épissage alternatif.



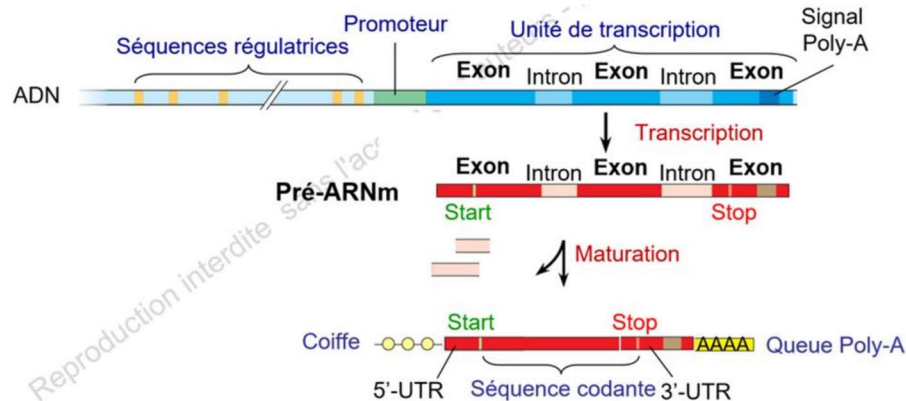
Un gène codant eucaryote est d'abord transcrit en ARN pré-messager :

- Ce **transcrit** est **immature** et **ne peut pas** encore être utilisé pour la **traduction** +++
- Entre les **signaux de début** et de **fin de la traduction**, il contient les **séquences codantes qui seront traduites (exons)** mais également les **séquences non codantes (introns) qui sont inutiles**.
- En l'état, il **ne peut pas (L'ARN pré-messager)**, par ailleurs, être **reconnu par la machinerie traductionnelle** et est exposé à la **dégradation par les nucléases**.



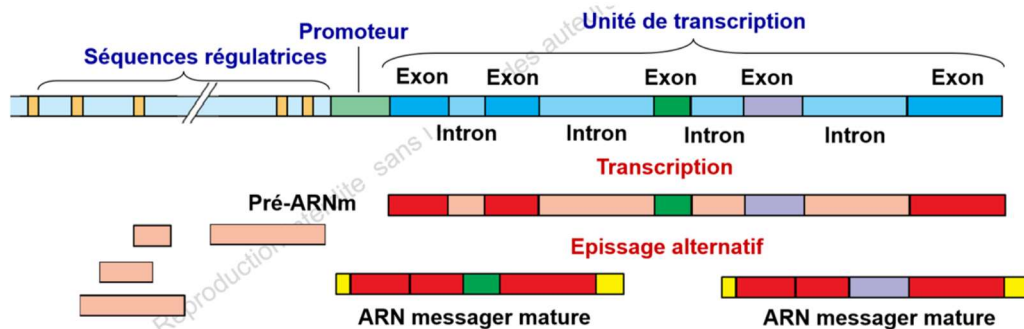
Le transcrit primaire (ARN pré-messager) subit ensuite une maturation pour pouvoir être traduit :

Plusieurs **modifications** surviennent en cours de **transcription** :



- L'**excision** (élimination) des **introns** et **épissage** des **exons** (ligation) de telle sorte que la **séquence codante** du gène entre les signaux **START/STOP** soit **ininterrompue**, encadrée par les séquences **5'-UTR** et **3'-UTR**.
- L'ajout d'une "**coiffe**" à l'**extrémité 5'** et d'une "**queue**" **Poly-A** en **3'**

L'étape d'épissage est soumise à une régulation fine :



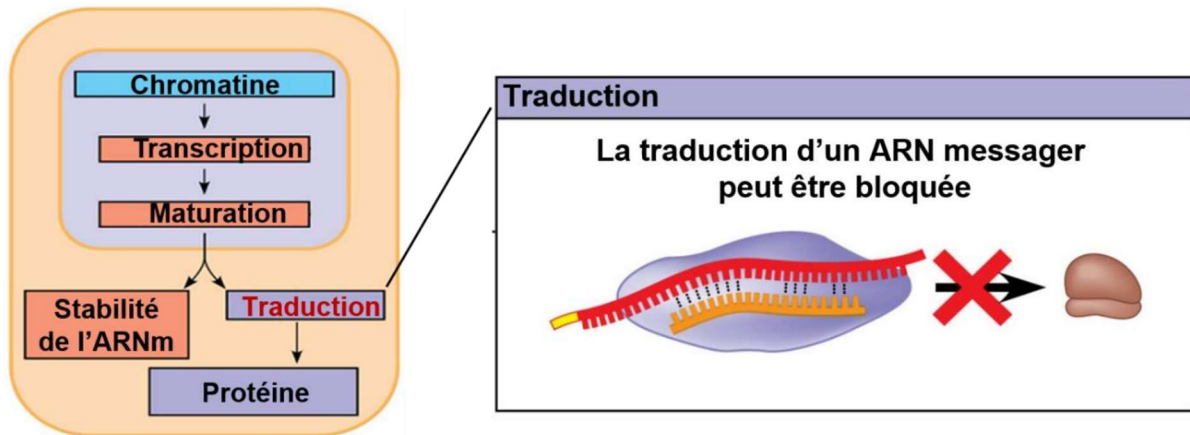
Le **transcrit primaire** de la plupart des gènes subit un **épissage alternatif**.

- Certains **exons** peuvent être **ignorés lors de l'épissage** (saut d'exons) et ne **pas être inclus dans l'ARNm**, ou des **introns** peuvent être **retenus**, etc...
- A partir d'un **seul et unique gène**, on peut ainsi obtenir **des ARNm différents** qui seront **traduits en isoformes protéiques différentes**.



- Le choix des exons ignorés dépend de mécanismes de régulation complexes et varie notamment selon le stade de développement et le type cellulaire.

#### 4) Régulation au niveau de la traduction de l'ARN messager

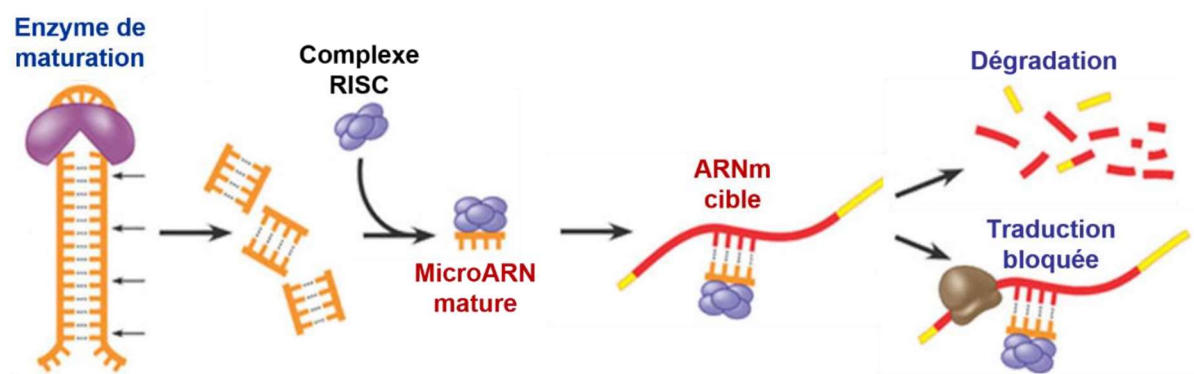


Cette régulation repose sur différents mécanismes généraux ou ciblant une protéine spécifique :

- L'ARN interférence est un processus utilisant de petits ARN non codant pour ajuster la production d'une protéine en bloquant spécifiquement la traduction de son ARN messager.
- Dans d'autres cas, c'est la structure secondaire de l'ARNm lui-même qui permet, par l'intermédiaire de protéines de liaison, d'adapter sa propre traduction aux conditions environnementales

## Les microARNs :

Les **microARNs** sont des **ARN non codant** issus de certains gènes.



La transcription de ce type de **gène** produit d'abord un **précurseur** :

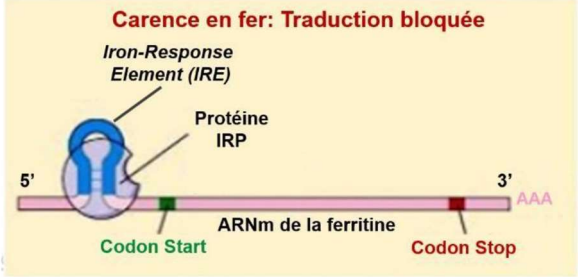
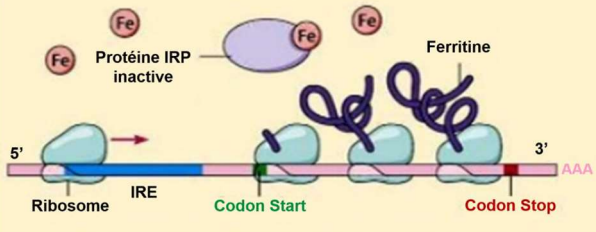
- Ce **précurseur** est **replié sur lui-même** et forme une structure appelée **“épingle à cheveu”**.
- Sa **maturation** est assurée par une enzyme appelée **Dicer** qui le clive en **courts fragments d'ARN double brin** d'environ 20 nucléotides.
- Parmi ces **fragments** il en existe **1** dont un brin est **complémentaire d'un ARNm cible**.
- Un complexe appelé **RISC** (RNA Induced Silencing Complex) va prendre en charge **ce brin** pour former un **microARN mature**.
- Le **complexe** va guider le **microARN** vers son **ARNm cible** qui sera **détruit** ou dont **la traduction sera bloquée**, selon que leur appariement est **parfait ou non**.



## La régulation de la traduction de certains ARNm repose sur leur structure :

C'est le cas de **plusieurs ARNm** impliqués dans le **métabolisme du fer** :

La **ferritine** est une **structure macromoléculaire** qui permet de **stocker le fer** dans la cellule et dont la **synthèse** doit être **faible en l'absence de fer** mais **importante lorsque le fer est en excès**.

Carence en fer	Excès de fer
<p><b>Carence en fer: Traduction bloquée</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ En <b>l'absence de fer</b>, une protéine appelée <b>IRP</b> (IronRegulatory RNA-Binding Protein) se fixe à une séquence appelée <b>IRE</b> (Iron Response Element), située dans la région 5'-UTR de <b>l'ARNm de la ferritine</b>.</li> <li>➤ La <b>protéine IRP</b> force cette région à adopter une conformation en <b>épinglé à cheveu</b> et <b>bloque</b> ainsi la <b>traduction de l'ARNm</b> et la <b>synthèse de la ferritine</b>.</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lorsque <b>le fer est en abondance</b>, il se fixe à la <b>protéine IRP</b> et <b>l'empêche de se lier à l'ARNm</b> dont la <b>traduction intensive peut démarrer</b>.</li> </ul>

*Vous l'aurez remarqué la régulation de l'expression de la ferritine est une régulation qui est finalement très similaire à celle d'un opéron inductible, plus particulièrement l'opéron lactose, effectivement c'est le même type de régulation qu'on retrouve ici, mais on ne peut pas parler d'opéron comme la ferritine s'exprime chez les eucaryotes !*





## Résumé de cette troisième et dernière partie de cours (enfin !) :

### Les gènes eucaryotes sont régulés de façon individuelle et sont morcelés.

- Leur **unité de transcription** contient des **séquences codantes (exons)** et **non codantes (introns)**.
- Ils contiennent chacun une **combinaison de séquences régulatrices propres** qui sont capables de **recruter une combinaison unique de facteurs de transcription**.

### La régulation de l'expression des gènes eucaryotes se fait à différents niveaux successifs.

- L'existence d'une **conformation chromatinienne permissive** est un **prérequis** à leur expression.
- L'**intensité de leur transcription** dépend de la disponibilité et de l'**activité des facteurs de transcription** se liant à leurs **éléments de réponse génique**.
- L'**épissage** est un processus **post-transcriptionnel** dont la régulation permet de **diversifier les protéines produites** à partir **d'un seul gène**.
- La **traduction** peut être ajustée par **ARN interférence (microARN)** ou via des **éléments de réponse d'ARNs messagers** (cf. ferritine).

Bravooooo ! Tu es arrivé à la fin de ce cours. Y'a vraiment toutes les infos importantes sur la version ttr mais apprends tout quand même on ne sait jamais. Bon courage tu vas tout défoncer !



