

Tut' Rentrée 2017

1

Biologie Moléculaire

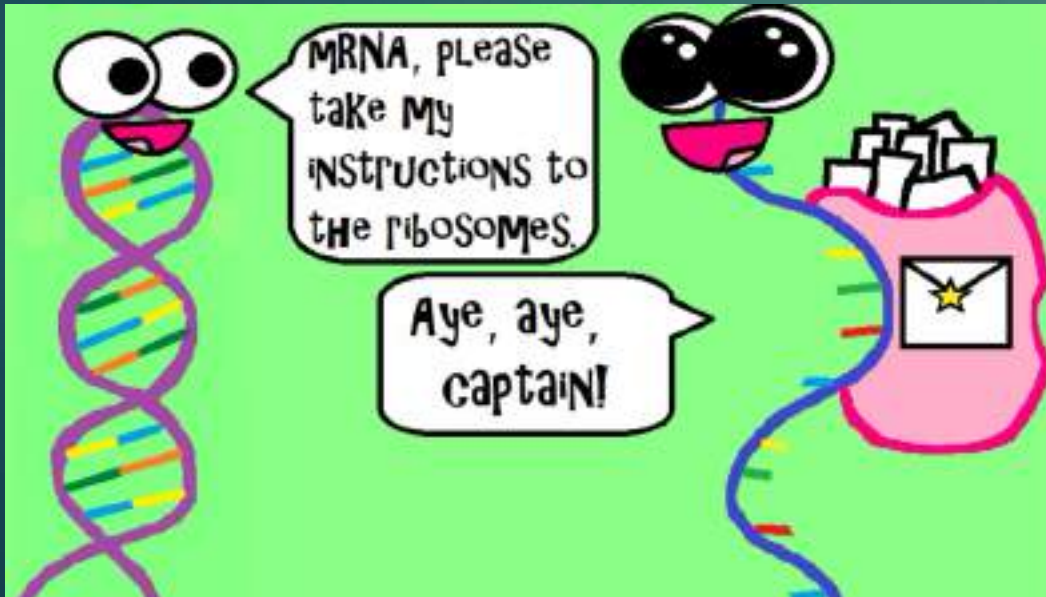
Cours 2

Plan du cours

2

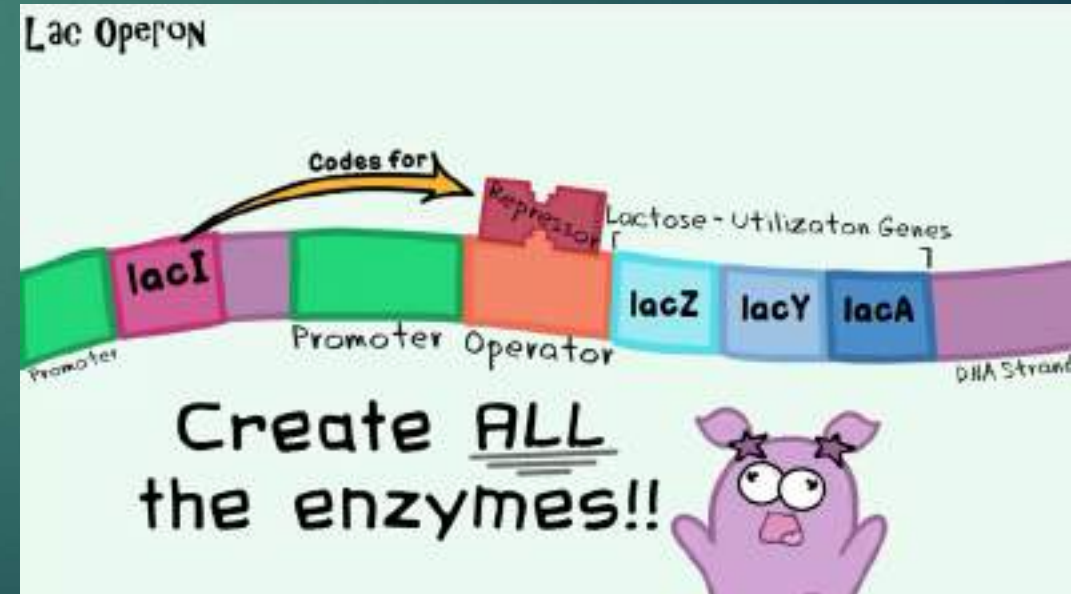
I. La synthèse des protéines

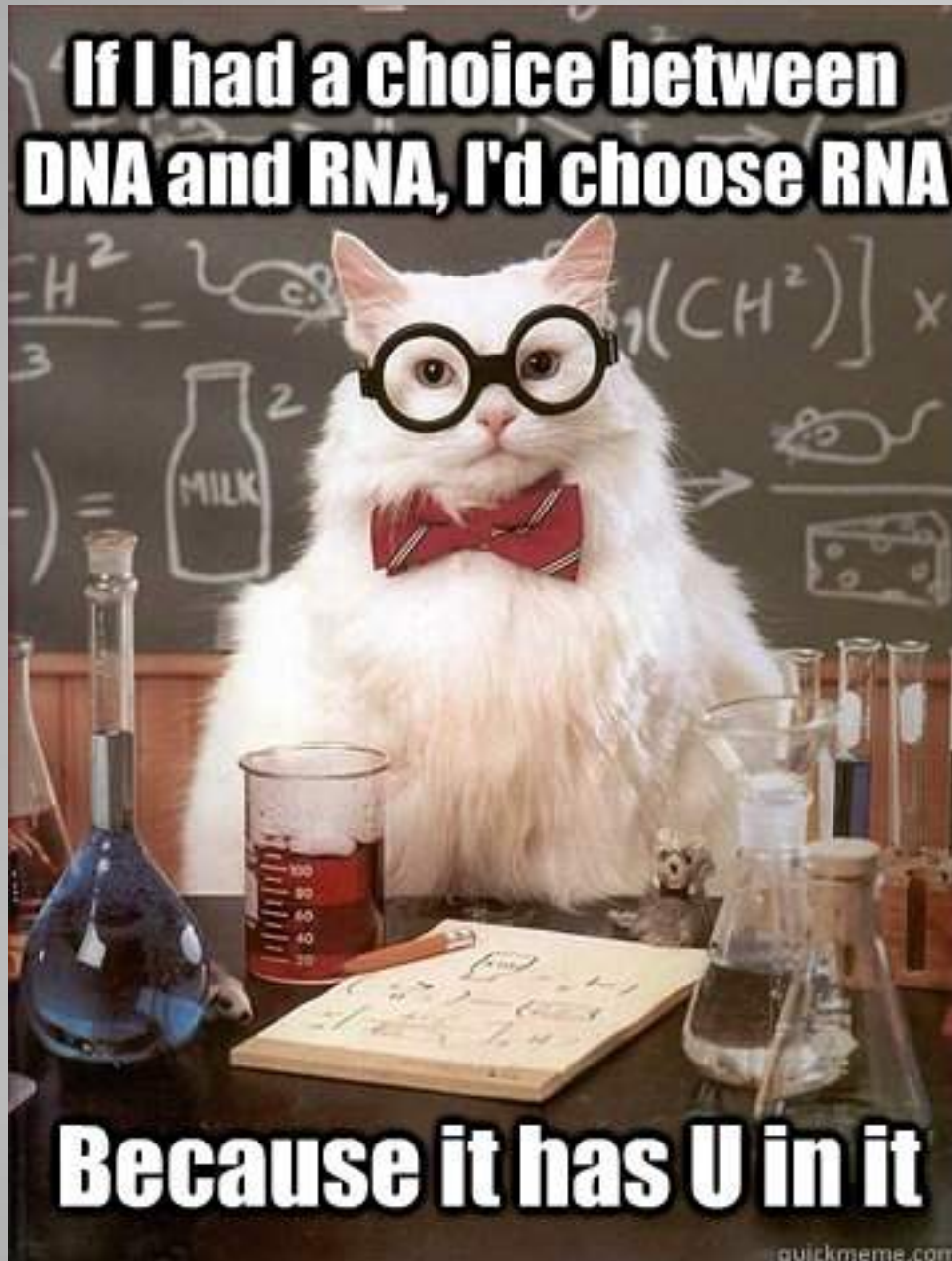
- A. Généralités
- B. Mutations du code génétique
- C. La synthèse des protéines



II. Régulation de l'expression des gènes

- A. Rappels sur la mitose
- B. Régulation chez les procaryotes
- C. Régulation chez les eucaryotes





I. La synthèse des protéines

I. La synthèse des protéines

A. Généralités

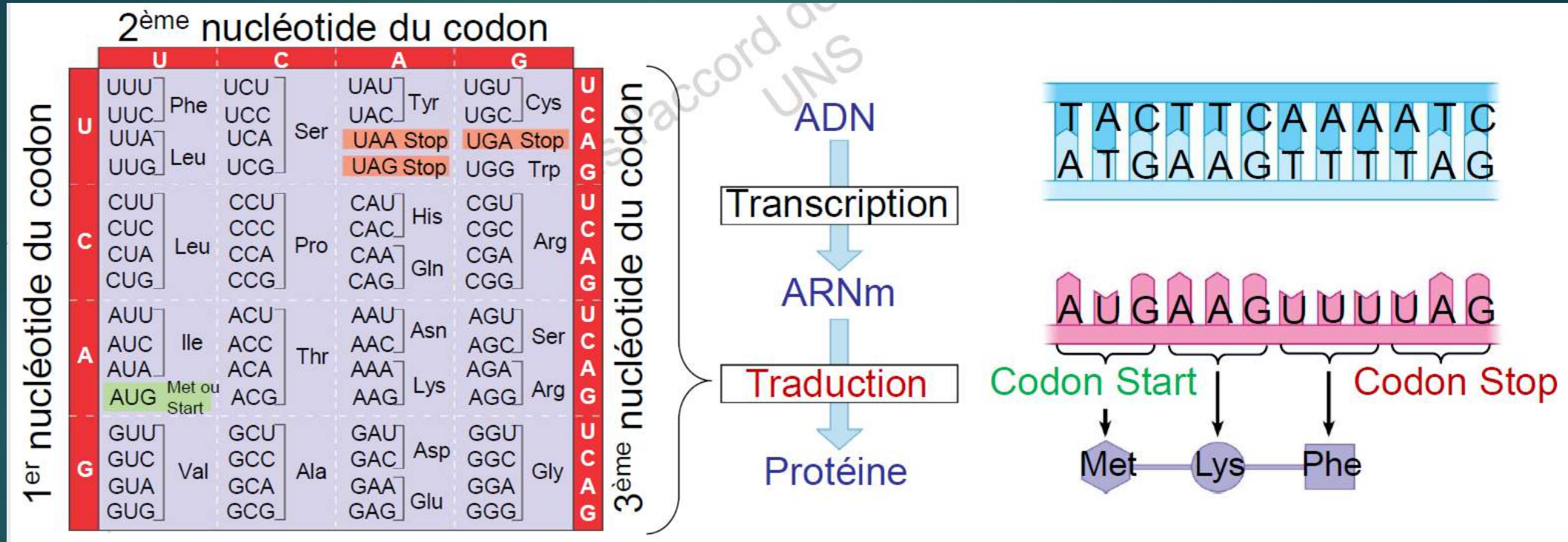
- Le code génétique assure la **correspondance** entre les codons (**triplets de nucléotides**) et les **acides aminés (AA)**
- Il existe $4^3 = 64$ **combinaisons** de 3 nucléotides pour former un codon
- Caractéristiques du code génétique:
 - **Quasi-universel**: toutes les espèces utilisent **la même correspondance** codon/AA
 - **Non-chevauchant**: chaque nucléotide de l'ARNm appartient à **un seul codon**
 - **Non-ambigu**: un codon donné correspond **toujours** au **même AA**
 - **Dégénéré**: **plusieurs** codons codent pour **le même AA** !

Il y a 61 combinaisons pour 20 AA

I. La synthèse des protéines

A. Généralités

5



Un codon **START**, **AUG**, initie toujours la traduction

Trois codons **STOP** en signalent la fin, **UAA**, **UGA**, **UAG**

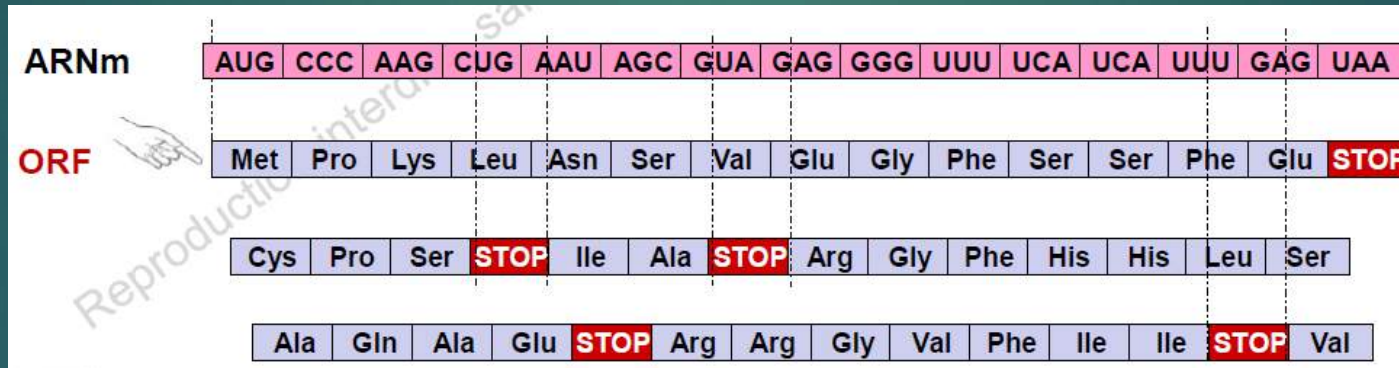
I. La synthèse des protéines

6

A. Généralités

- Il existe **trois cadres** de lecture **théoriques** de l'ARNm:
 - **Un seul**, appelé **cadre ouvert de lecture (ORF)**, aboutit à la synthèse complète de la protéine

Il débute au **codon AUG** repéré grâce à la **séquence Kozak**



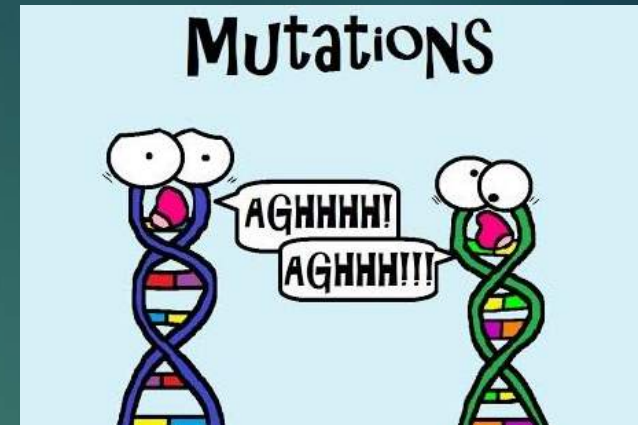
- Les **deux autres** cadres sont **décalés** par rapport à l'ORF

Les protéines formées sont **différentes** et souvent **stoppées** par un **codon STOP prématuré**.

I. La synthèse des protéines

B. Mutations du code génétique

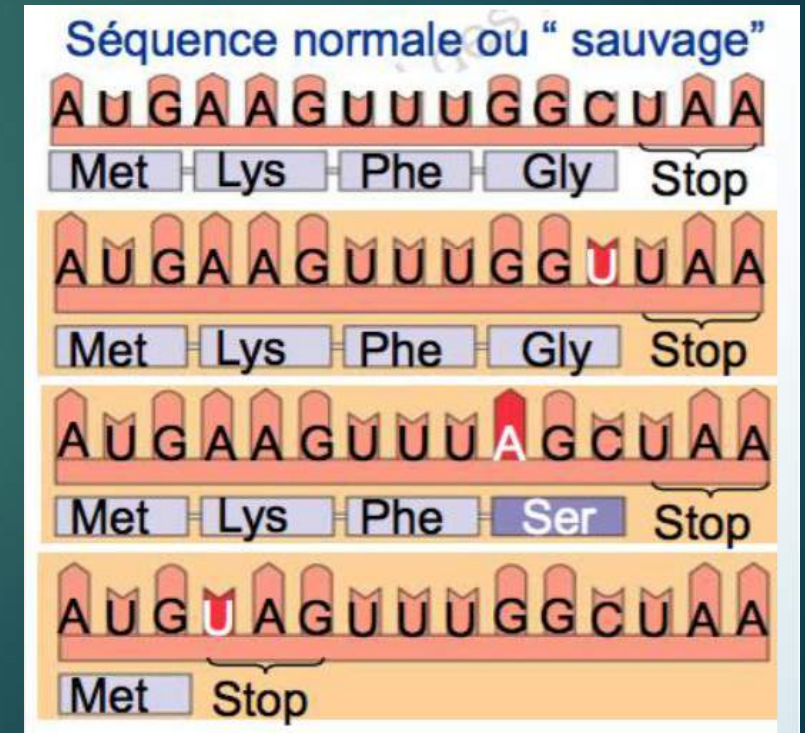
Mutation: **modification** du code génétique



7

- Les substitutions: **remplacent** une base/un codon par un autre

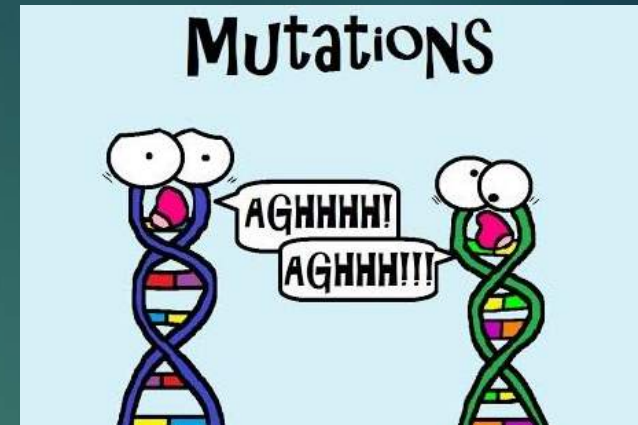
- **silencieuses: ne modifient pas** l'AA →
- **faux sens: modifient** un AA →
- **non sens: introduisent** un codon **STOP** prématuré →



I. La synthèse des protéines

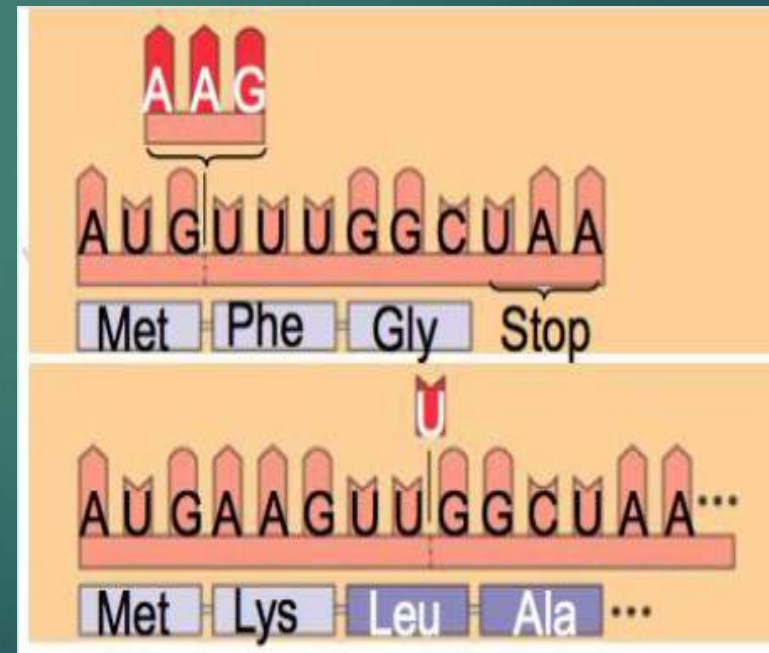
B. Mutations du code génétique

Mutation: **modification** du code génétique



8

- Les insertions/délétions: **modifient** le nombre de nucléotides
- **multiple de 3**: **ajout/suppression** d'un acide aminé !
- **non multiple de 3**: décalent le cadre de lecture et peuvent :
 - entraîner des **faux sens multiples**
 - Introduire un **codon STOP prématuré**



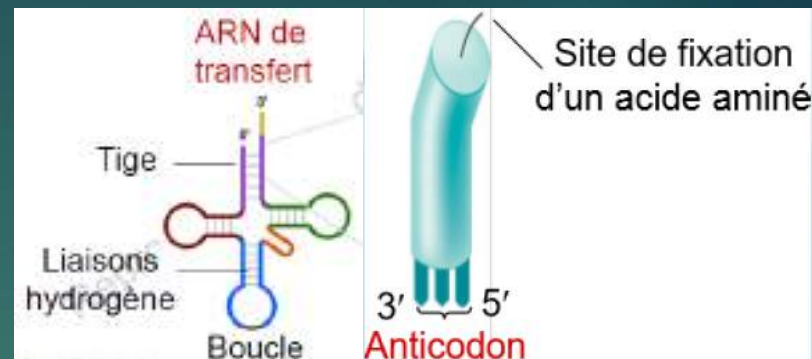
Délétion sans décalage
du cadre de lecture
(3 nucléotides)

Délétion avec décalage
du cadre de lecture
(Ex: 1 nucléotide)

I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

Rappels sur les ARNs: tous **simple brin**



9

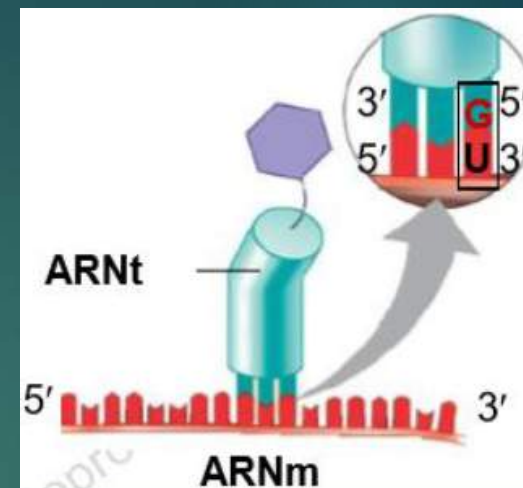
ARN messenger (ARNm)	ARN de transfert (ARNt)	ARN ribosomiaux (ARNr)
Intermédiaire entre gène et protéine Véhicule l'information génétique	Se fixe sur l'ARNm par complémentarité de la séquence codon/anticodon et apporte les AA grâce à sa tige acceptrice	S'associent à des protéines pour former des ribosomes (unité de traduction)
- Fabriqué lors de la transcription - Produit une protéine lors de la traduction	Sa structure 2ndr est en feuille de trèfle Les ARNt sont d'abord des pré ARNt qui subissent des modifications de bases	La petite sous-unité se lie à l'ARNm La grosse sous-unité accroche les AA entre eux

I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

a) Spécificités du code génétique:

La **fiabilité** de la traduction est assurée par **deux mécanismes**:



10

La spécificité de l'appariement entre l'anticodon de l'ARNt et le codon de l'ARNm	La spécificité de l'appariement entre la protéine et son ARNt
C'est l' association inhabituelle de la 1ere base de l'anticodon et de la 3ème base du codon	Elle est assurée par des enzymes (20) les aminoacyls ARNt synthétase (aaRs) Chacune est spécifique d'un AA mais peut le fixer sur un ou plusieurs ARNt : ce sont les ARNt isoaccepteurs !
Nb : il devrait exister 61 ARNt (un par codon) mais un appariement flexible en 5' (wobble) réduit ce nombre à 48 et permet de minimiser l'effet des mutations .	Nb : les aaRs possèdent une activité de proofreading qui permet d' éliminer un AA fixé par erreur

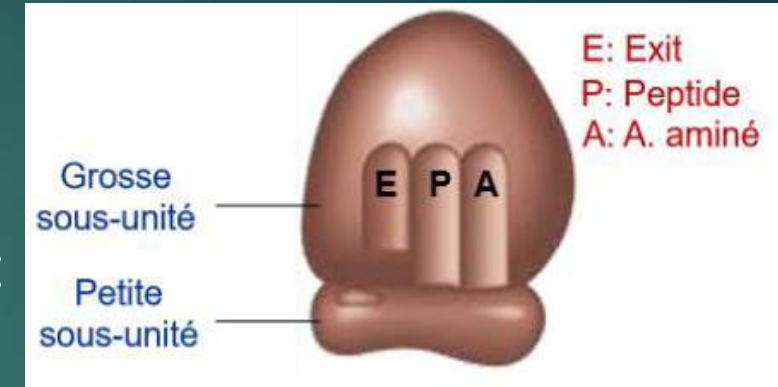
I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

11

b) La traduction:

Elle est assurée par le **ribosome**. Il est composé de **2 sous-unités** ayant des **fonctions spécifiques** :



La petite sous-unité	La grosse sous-unité
Se lie à l' ARNm et décode l'information en assurant la correspondance codon/anticodon	Se lie a la petite sous-unité et fabrique la protéine . Elle est se divise en 3 sites : <ul style="list-style-type: none">- le A qui accueille l'ARNt avec l'AA- le P qui forme le peptide- le E qui éjecte l'ARNt

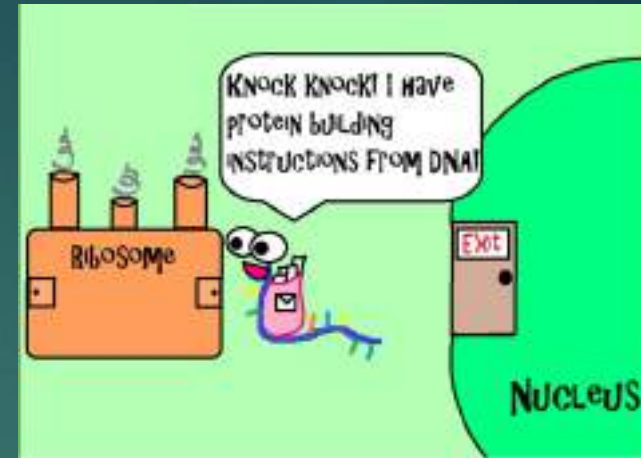
I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

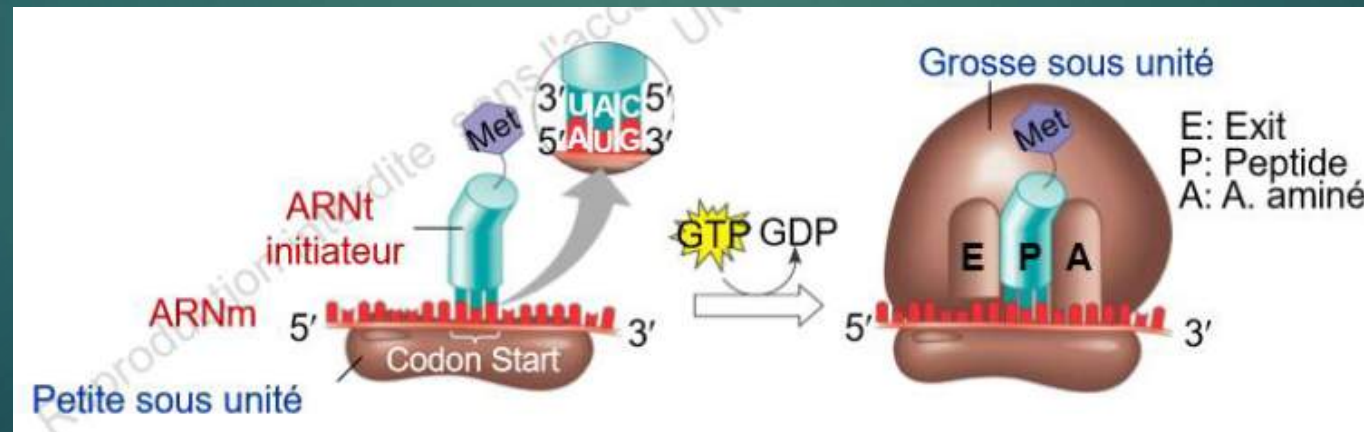
b) La traduction: elle se déroule en **trois étapes**

1. L'initiation: en **2 étapes**

- Fixation du **complexe de pré-initiation** composé de la **petite** sous-unité et d'un ARNt initiateur (il se fixe sur la **coiffe** puis **se déplace** jusqu'au codon **AUG**)
- Un ARNt dit « **initiateur** », portant une **méthionine** reconnaît le codon AUG
La grosse sous-unité se fixe alors sur la petite pour compléter le **ribosome**



12



I. La synthèse des protéines

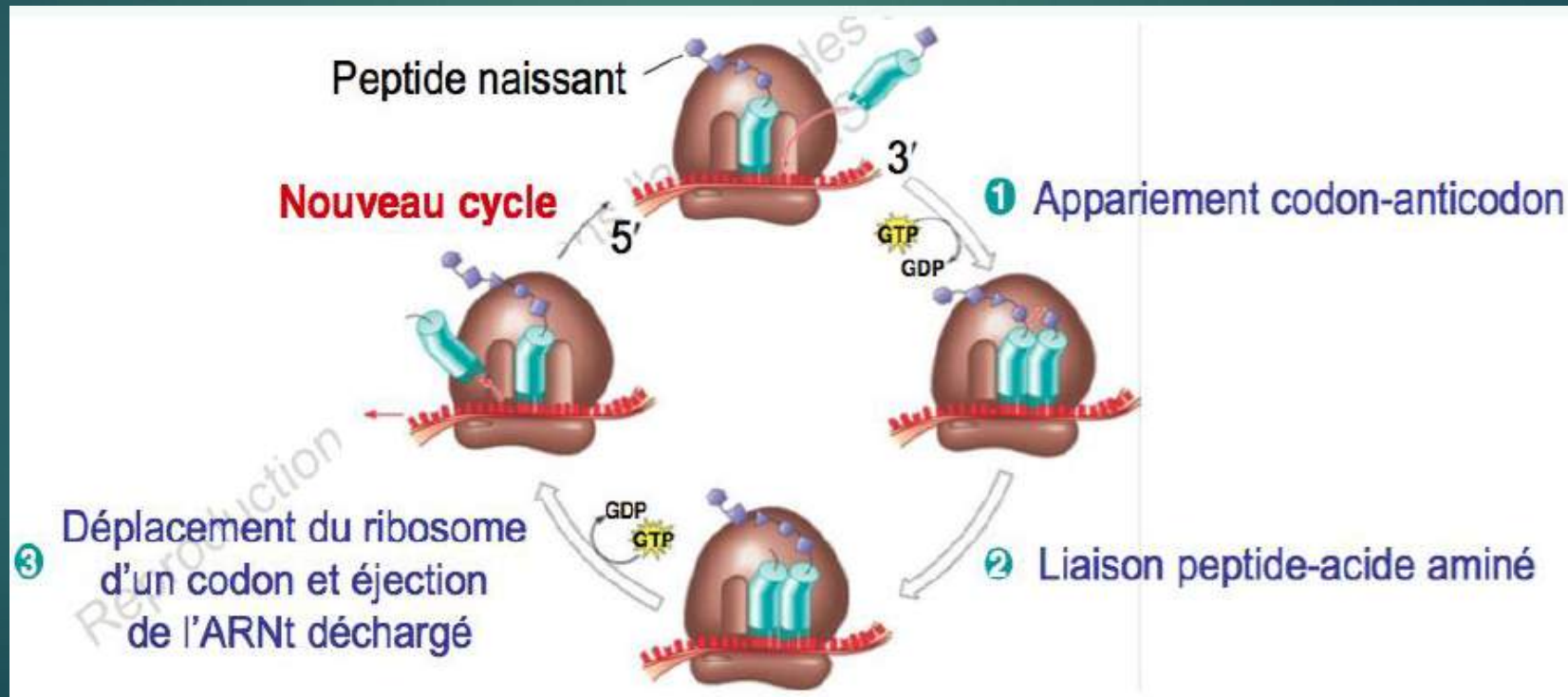
C. La synthèse des protéines

b) La traduction: elle se déroule en **trois étapes**

2. L'élongation: (succession de cycles)
le ribosome **se déplace** de codon en codon



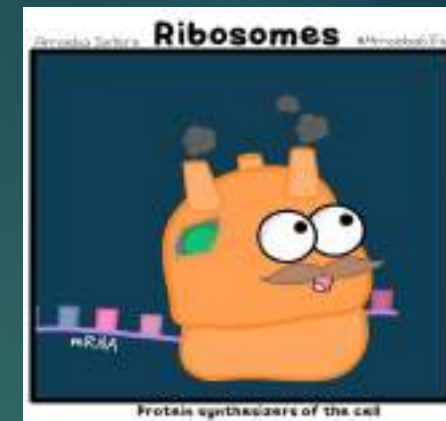
13



I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

b) La traduction: elle se déroule en **trois étapes**

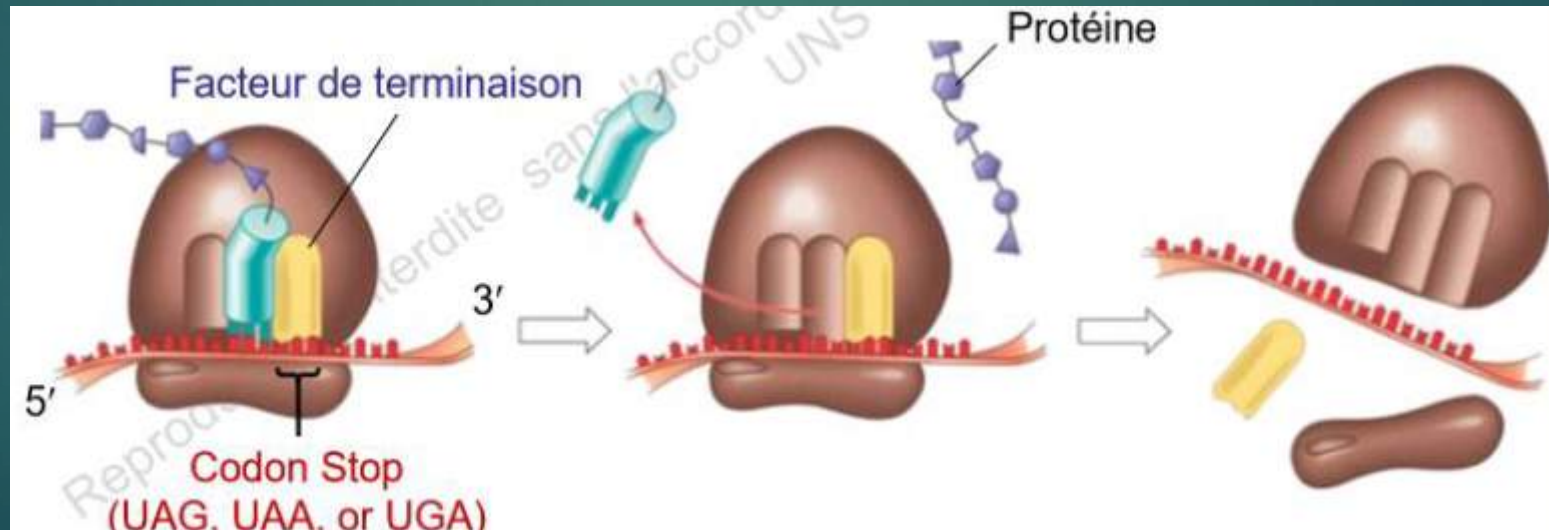


14

3. La terminaison: s'effectue lorsque le ribosome rencontre un **codon STOP**

Il n'y a **pas d'ARNt** correspondant au codon STOP, c'est un **facteur de terminaison** qui se fixe à la place !

La protéine est **libérée** et le ribosome **se dissocie**.



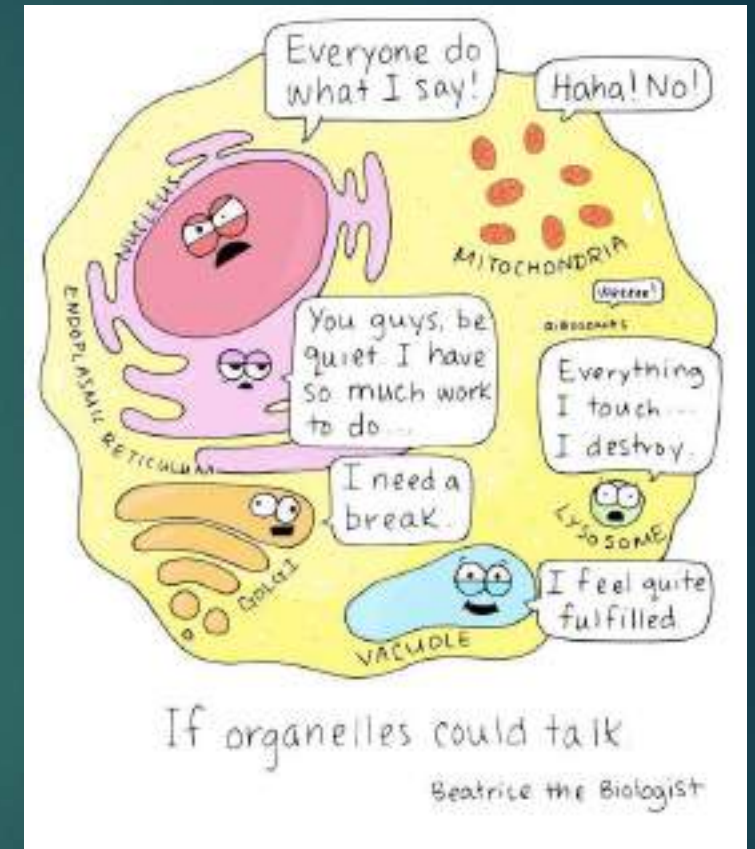
I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

15

c) Adressage des protéines:

- Une fois synthétisées dans le **cytosol**, les protéines sont **triées** vers leur site d'action
- Ce tri se fait en fonction d'un **fragment peptidique** contenu dans la séquence de la protéine. Ce fragment correspond à un « **signal** » **spécifique** d'un compartiment particulier
- Les protéines peuvent :
 - rester dans le **cytosol** en cas d'**absence de signal**
 - rejoindre les **mitochondries**, les **peroxysomes** ou le **noyau**
 - rejoindre le **réticulum endoplasmique** pour continuer leur **maturation** et leur **adressage**

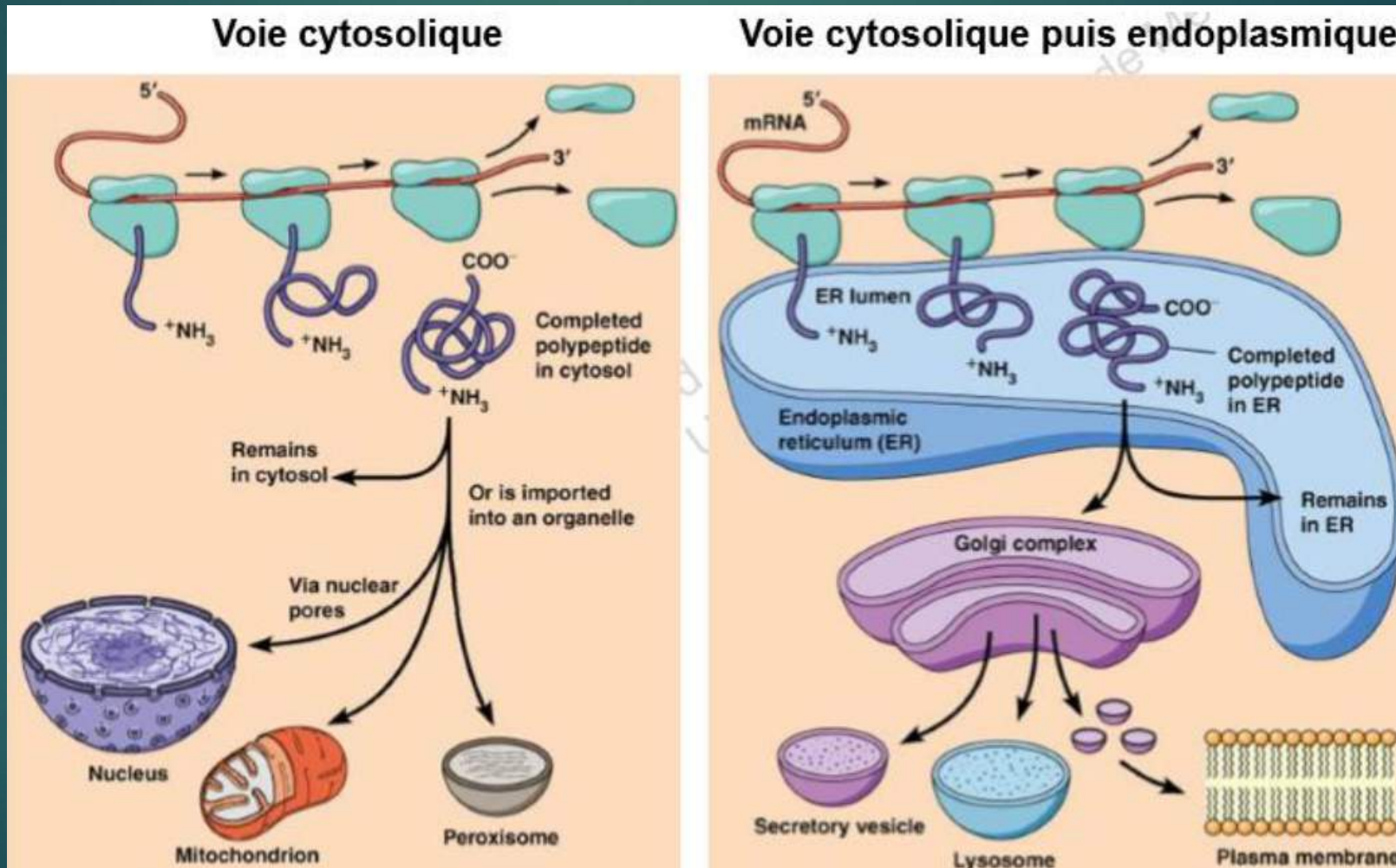


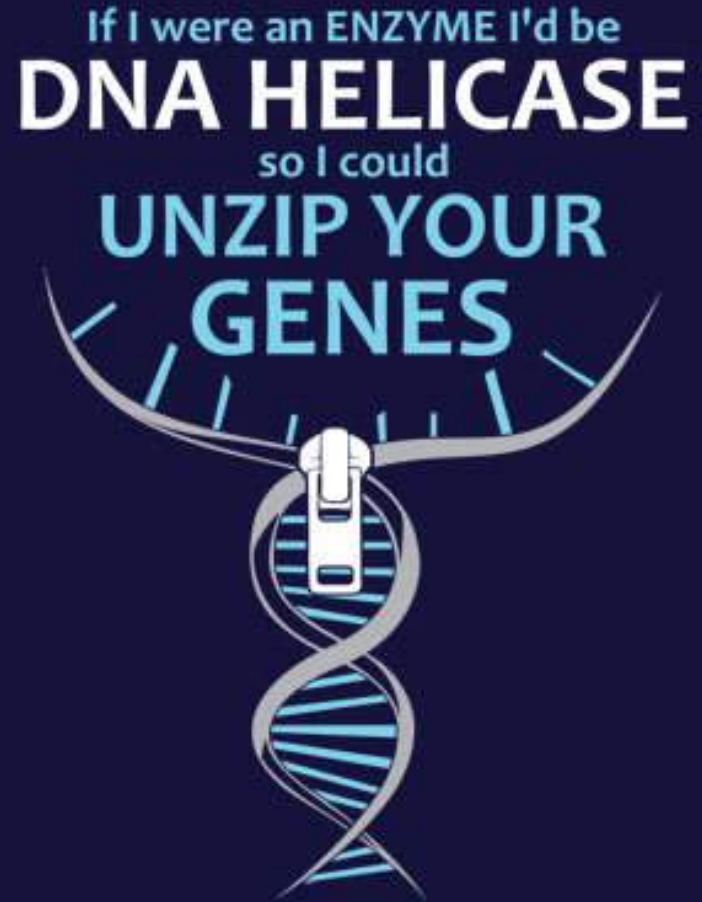
I. La synthèse des protéines

C. La synthèse des protéines

c) Adressage des protéines:

16





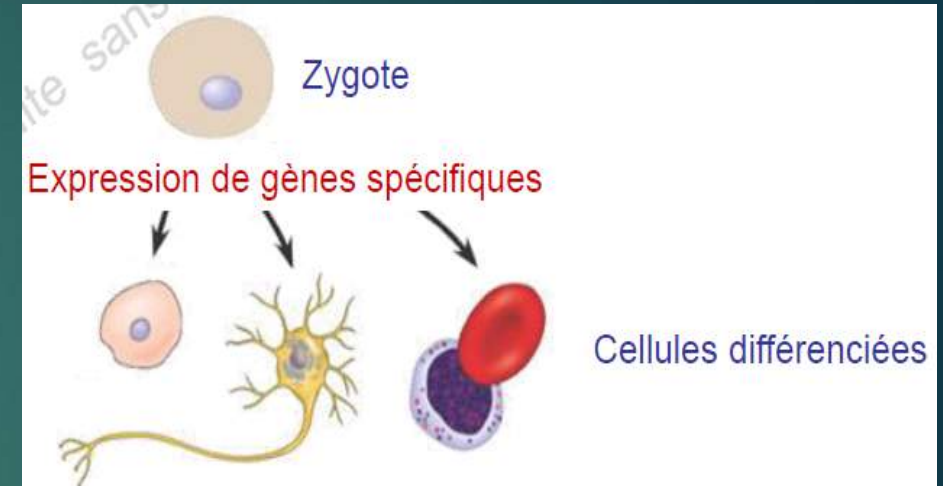
II. La regulation de l'expression des gènes

II. La regulation de l'expression des gènes

18

A. Généralités

- Toutes les cellules de l'organisme proviennent de la même cellule originelle : le **zygote**, issu de la **fécondation**
Elles ont donc toutes le **même patrimoine génétique** !
- Cependant, elles n'expriment pas toutes les mêmes caractéristiques : à l'âge adulte les cellules sont dites **spécialisées**, et remplissent des fonctions **spécifiques**
- Elles doivent donc n'exprimer **qu'une partie** de ce patrimoine génétique !
- La **régulation précoce** de l'expression de certains gènes permet (au stade d'embryon) la **différenciation des différents types cellulaires** de l'organisme
- Cette régulation est également **nécessaire au maintien de l'homéostasie**
La cellule peut ainsi analyser son environnement et **répondre aux signaux extérieurs**



II. La regulation de l'expression des gènes

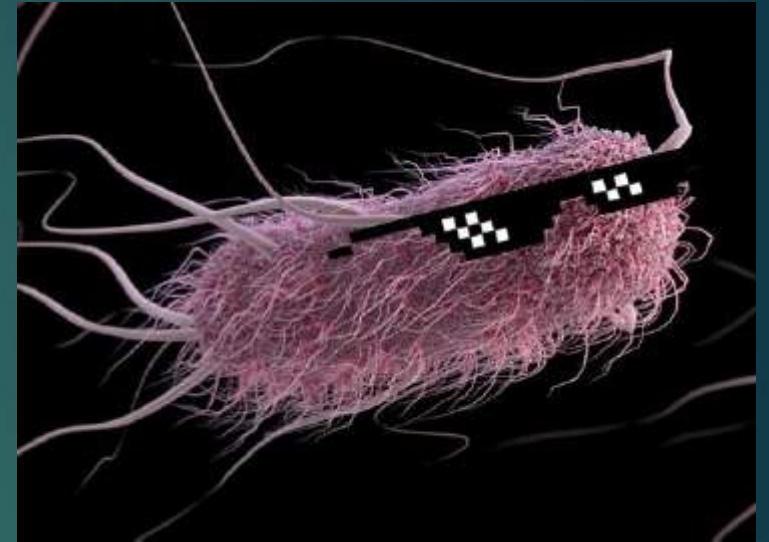
B. Régulation chez les procaryotes

19

- La régulation est **uniquement transcriptionnelle** !

Exemple: la régulation du métabolisme du lactose chez la bactérie E. Coli

- En présence de **glucose** et de **lactose**, E. Coli utilisera **de préférence le glucose**, puis le lactose
- Une fois le **glucose épuisé**, après un temps de latence, E. Coli active les **gènes du catabolisme** du lactose



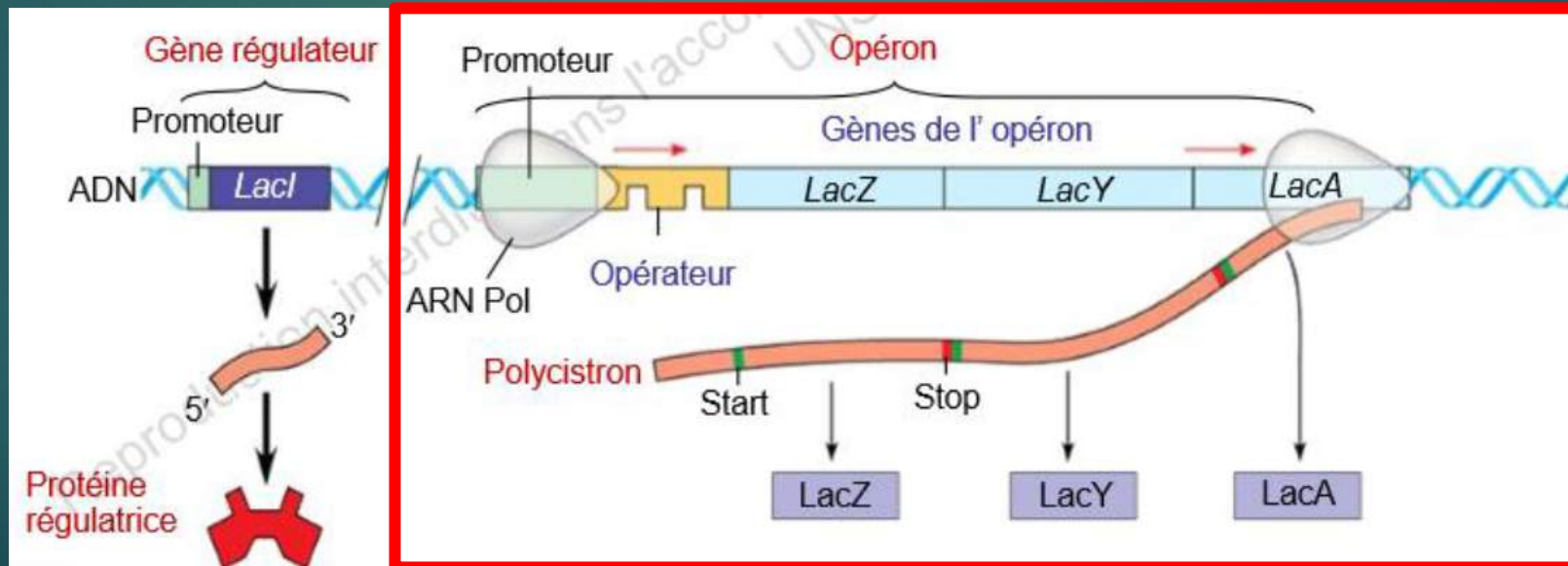
Ces gènes sont rassemblés dans un « **opéron** »
(unité d'expression et de régulations des gènes bactériens)

II. La regulation de l'expression des gènes

B. Régulation chez les procaryotes

20

- Structure de l'opéron lactose:
 - **Promoteur** unique qui fixe l'ARN polymérase
 - **Gènes du catabolisme du lactose** (LacZ, LacY et LacA)
 - **L'opérateur** est une séquence régulatrice de proximité de l'opéron



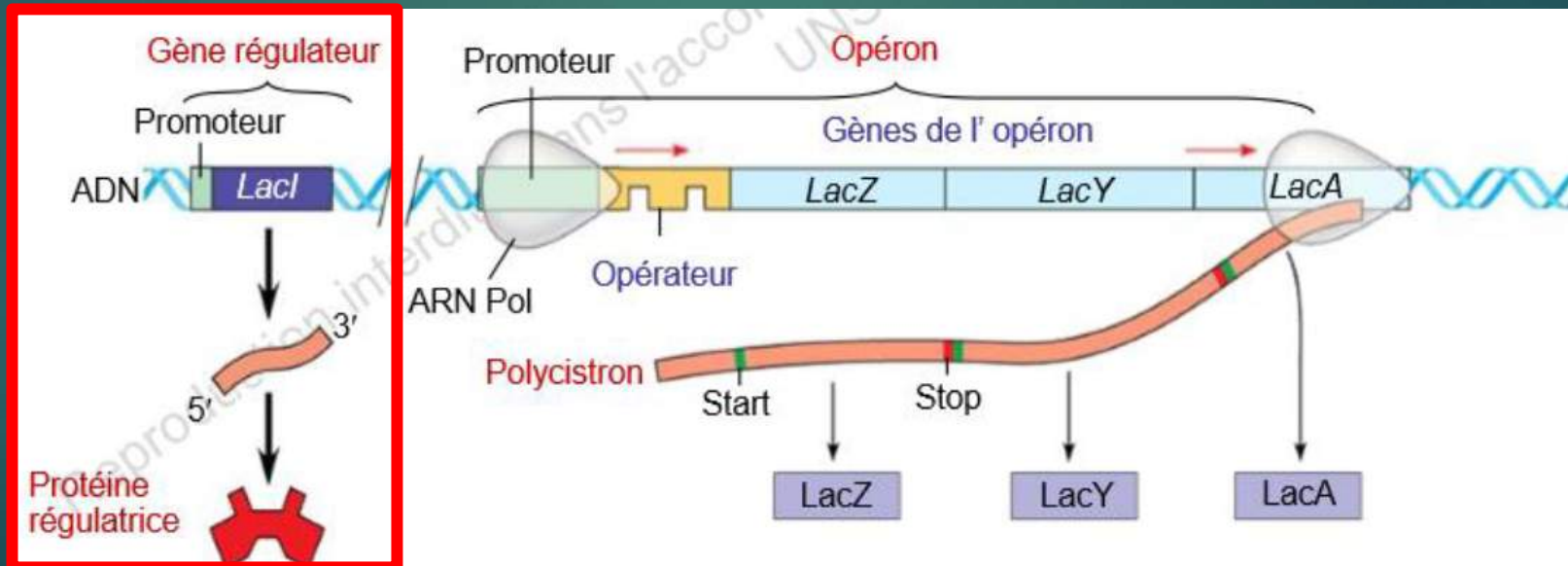
II. La regulation de l'expression des gènes

B. Régulation chez les procaryotes

21

- Structure de l'opéron lactose:

- Un **gène régulateur** de l'opéron **LacI** se situe en **amont** et possède son **propre promoteur**
- Le **gène LacI** code pour la **protéine régulatrice LacI** qui est un **répresseur** capable de se lier à l'opérateur.



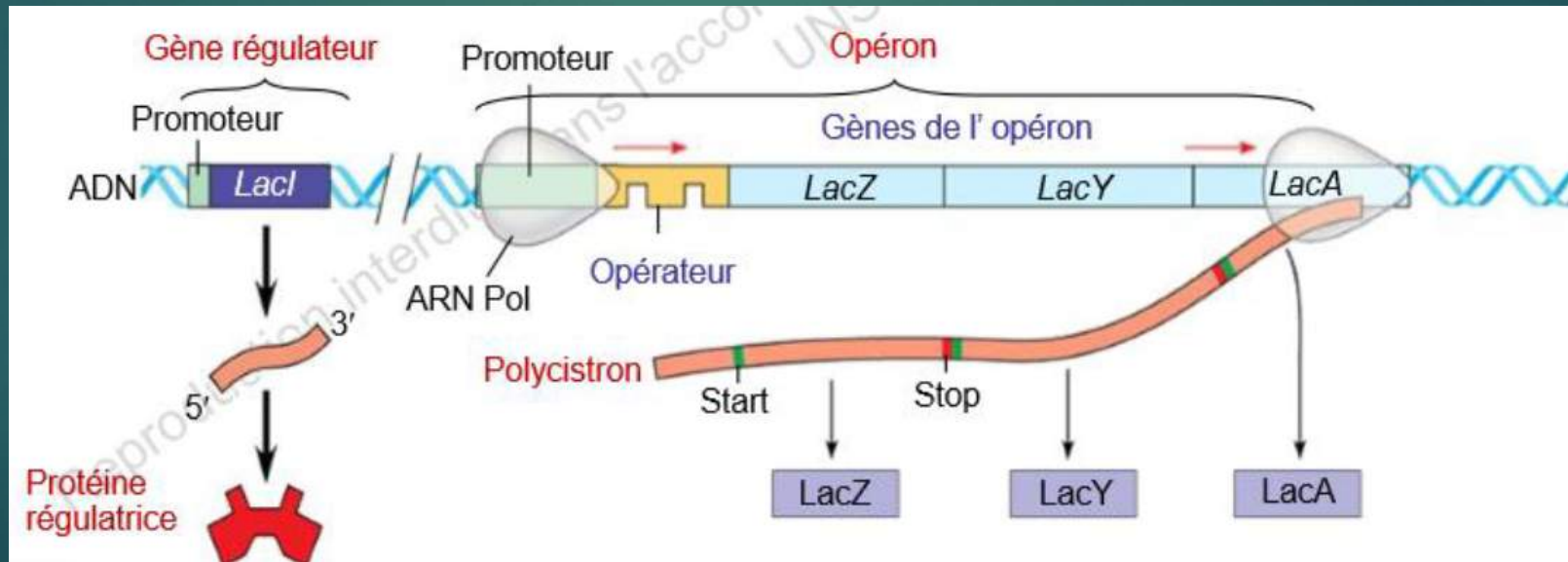
II. La regulation de l'expression des gènes

B. Régulation chez les procaryotes

22

- Structure de l'opéron lactose:

- Le **polycistron** est l'ARN messenger résultant de la **transcription de l'opéron**
- Il comporte dans sa séquence le **transcrit de l'opérateur** qui ne sera **pas traduit** en protéine, et celui des **gènes** : chacun possède **son propre codon START et STOP**
- Chaque protéine est **traduite individuellement** !



II. La regulation de l'expression des gènes

B. Régulation chez les procaryotes

23

- 3 cas de figure sont possibles:

Absence de lactose	Glucose et Lactose	Lactose seul
LacI est libre et se fixe à l'opérateur, empêchant ainsi le passage de l'ARN polymérase et bloque la transcription des gènes du catabolisme du lactose !	Le lactose joue un rôle permissif, se lie à LacI l'empêchant ainsi de se lier à l'opérateur. Mais le glucose joue un rôle inhibiteur en empêchant la production d'AMPc.	Les effets du lactose et de l'AMPc s'additionnent. <u>NB:</u> L'AMPc est un ligand permettant la production de la protéine CAP, qui se lie au promoteur et stabilise l'ARN polymérase.
L'opéron est réprimé: pas de transcription	La transcription des gènes du catabolisme est faible	La transcription est maximale

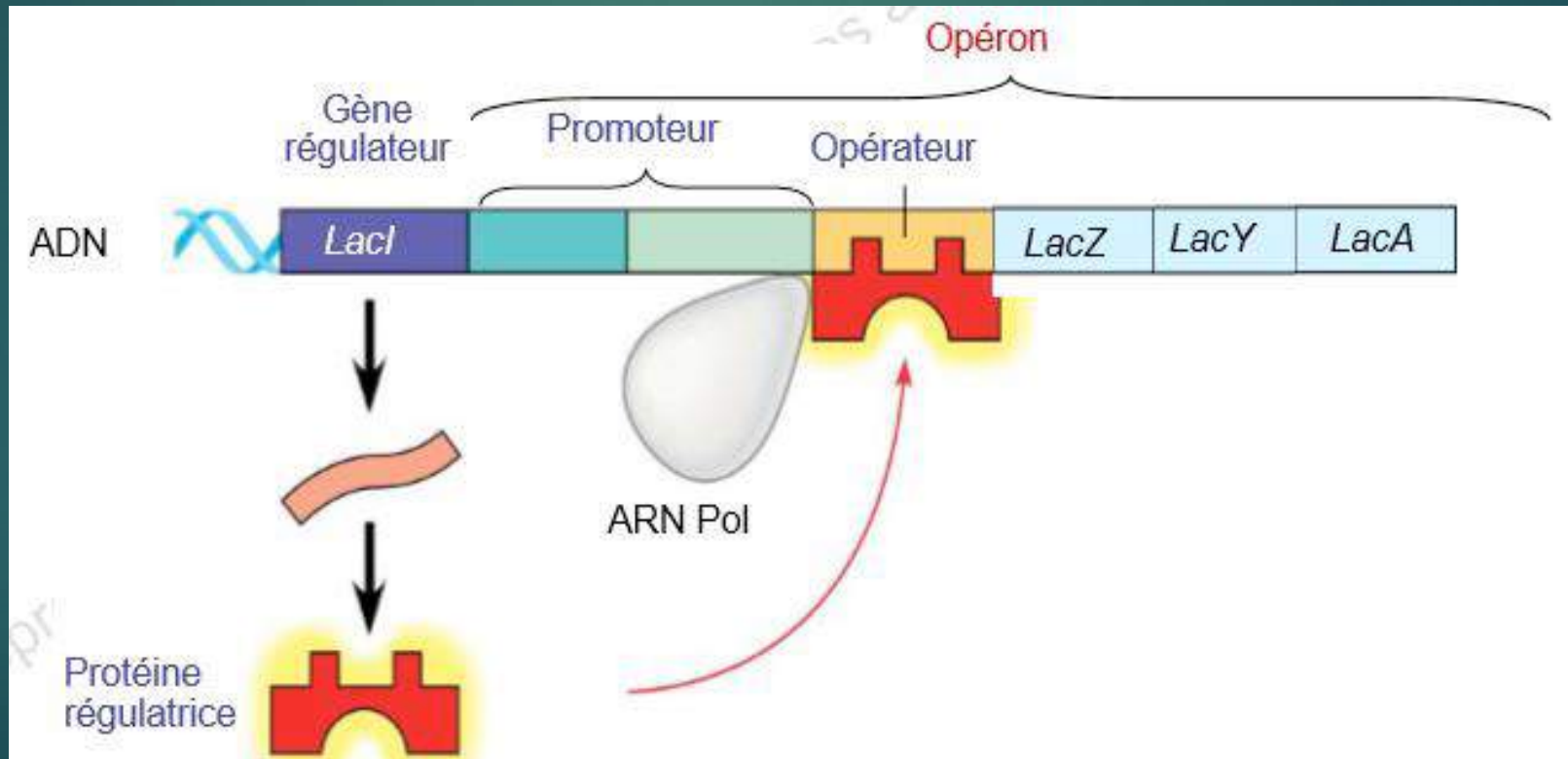
II. La regulation de l'expression des gènes

B. Régulation chez les procaryotes

24

- Absence de lactose: **aucune transcription**

LacI est libre et se fixe à l'opérateur, **empêchant** ainsi le passage de l'ARN polymérase et **bloque la transcription** des gènes du catabolisme du lactose !



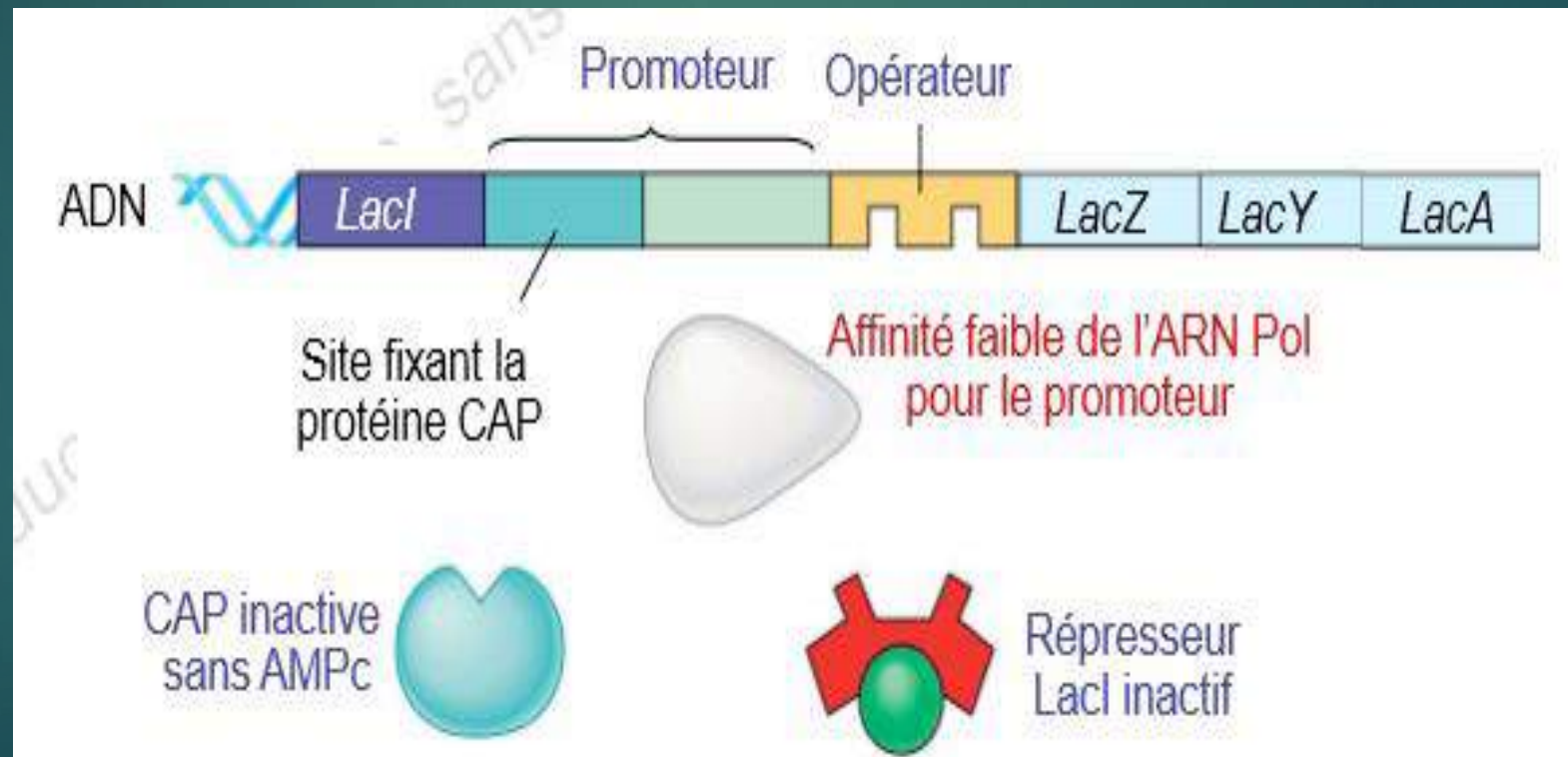
II. La regulation de l'expression des gènes

B. Régulation chez les procaryotes

25

- Glucose et lactose: **faible transcription**

Le **lactose** joue un rôle **permissif**, se lie à LacI **l'empêchant** ainsi de se **lier à l'opérateur**.
MAIS le **glucose** joue un rôle **inhibiteur** en **empêchant la production d'AMPc**.



II. La regulation de l'expression des gènes

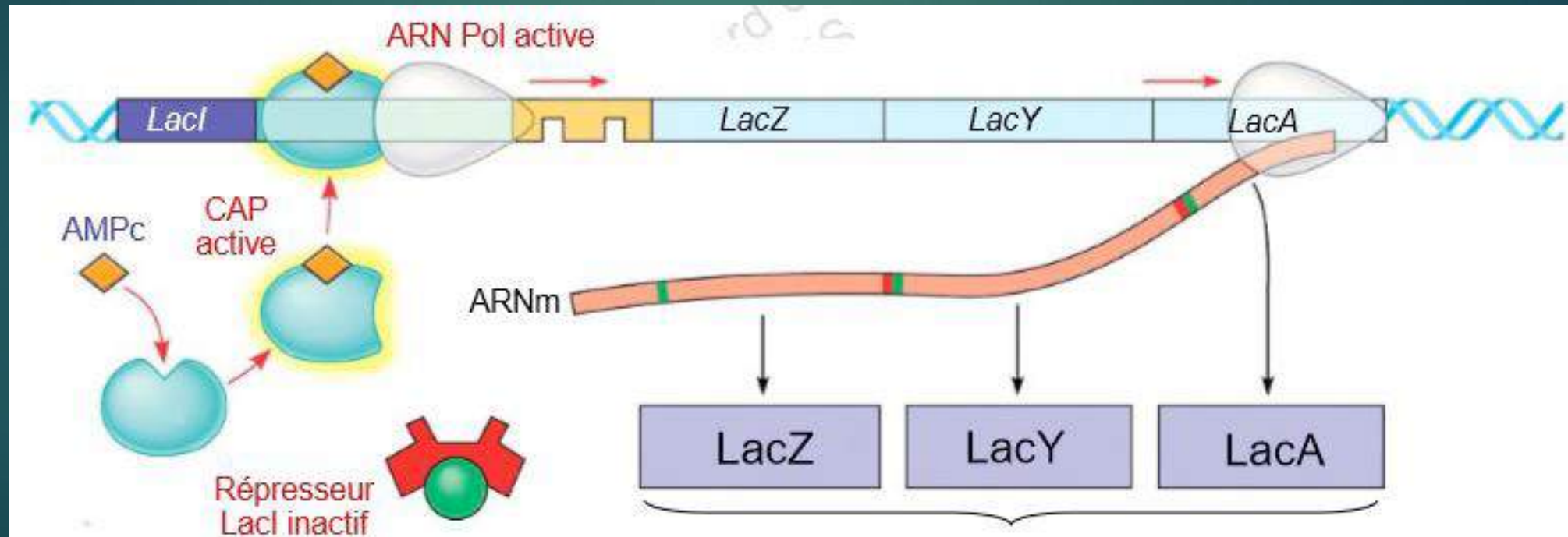
B. Régulation chez les procaryotes

26

- Lactose seul: **transcription maximale**

Les effets du **lactose** et de l'**AMPc** s'additionnent.

L'**AMPc** est un ligand permettant la production de la **protéine CAP**, qui se lie au promoteur et **stabilise l'ARN polymérase**.



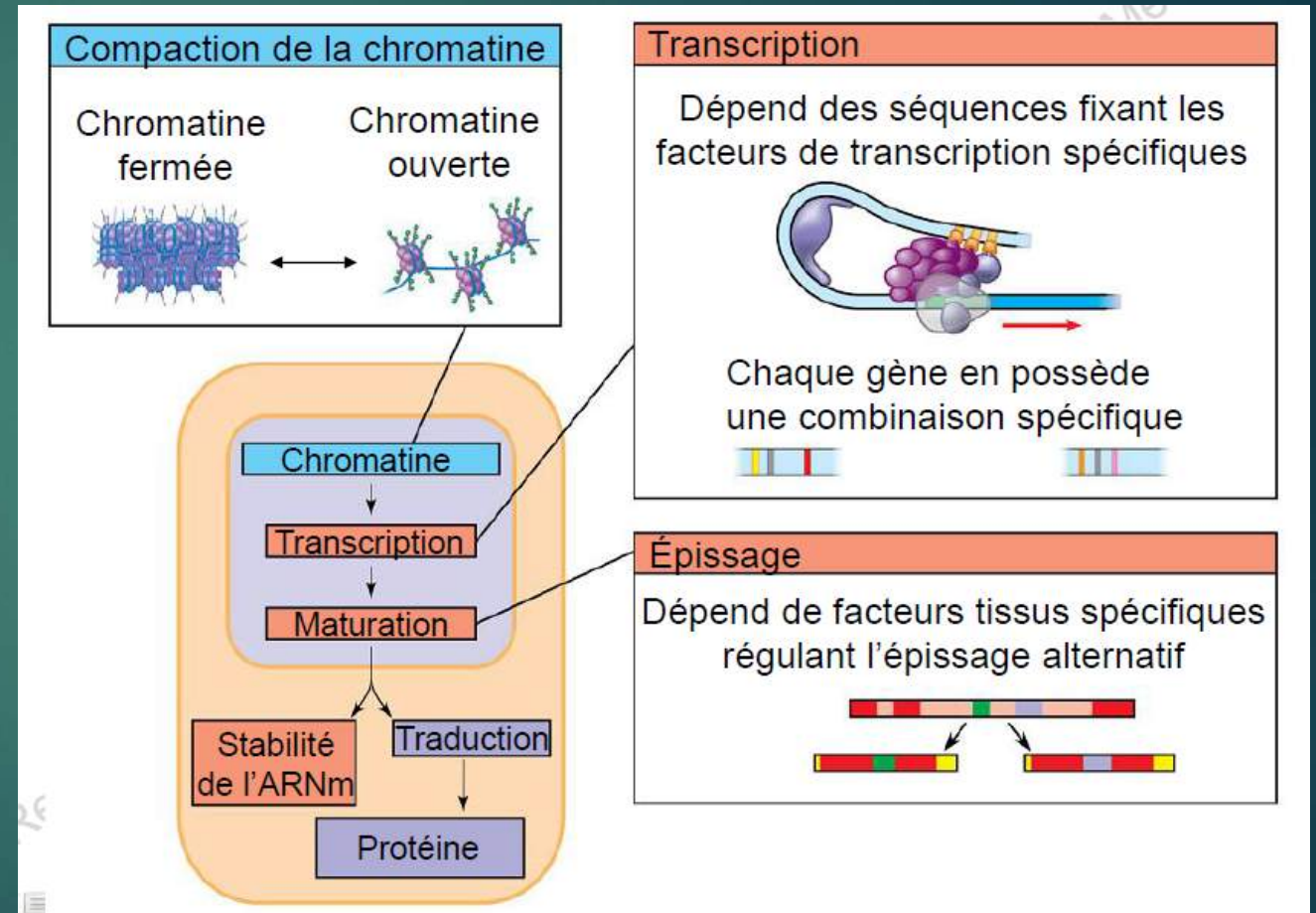
II. La regulation de l'expression des gènes

C. Régulation chez les eucaryotes

27

La **régulation** se fait à différents niveaux :

- Au niveau de la **chromatine**
- Au niveau de la **transcription**
- Au niveau de la **traduction**

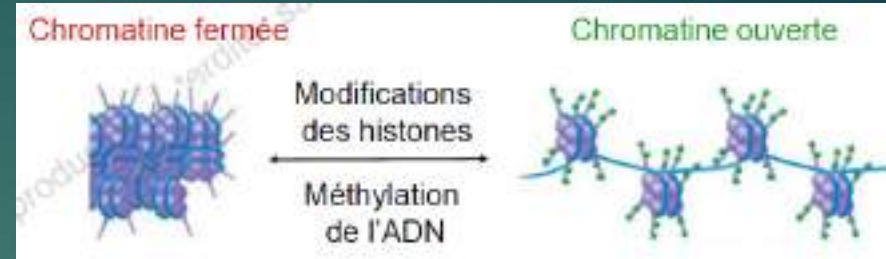


II. La regulation de l'expression des gènes

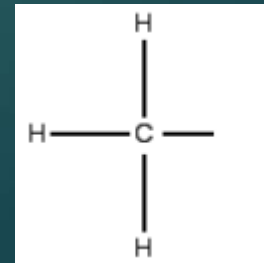
C. Régulation chez les eucaryotes

28

a) Régulation de la chromatine:



- Elle dépend des modifications **épigénétiques** (modifications qui régulent **l'expression** des gènes mais **pas les gènes eux-mêmes**)
- Les **histones** qui constituent les nucléosomes peuvent subir des **modifications post-traductionnelles** des histones (nombreuses et réversibles).
- Elles se font surtout au niveau de la **queue des histones** et sont réalisées par des **enzymes spécifiques** pouvant **ajouter** ou **supprimer des groupements**
- **Méthylation de l'ADN**: elle fait intervenir des **ADN méthyltransférases** qui favorisent la formation d'**hétérochromatine** pouvant être **transmise** pendant la mitose.



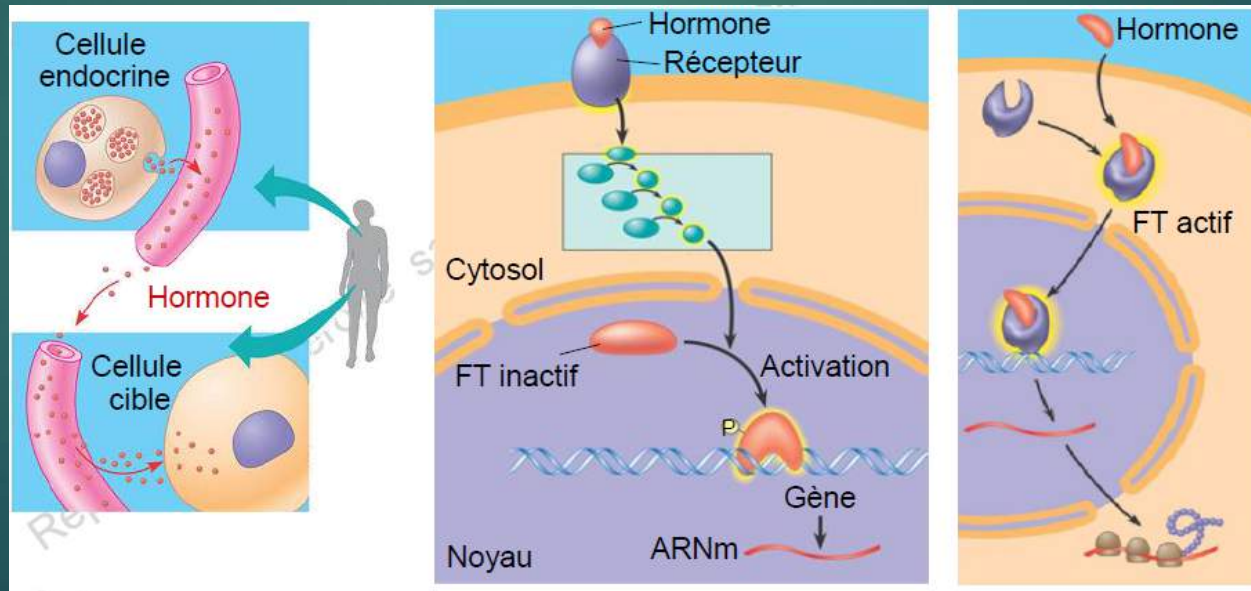
II. La regulation de l'expression des gènes

C. Régulation chez les eucaryotes

29

b) Régulation au niveau de la transcription:

- Elle dépend de **facteurs de transcription spécifiques** qui se lient aux séquences régulatrices proximales et distales des gènes.
- Ces facteurs sont eux-mêmes régulés par des nombreux **signaux** (hormone etc...) qui peuvent être **produits localement ou à distance**.



II. La régulation de l'expression des gènes

C. Régulation chez les eucaryotes

30

c) Régulation au niveau de la traduction:

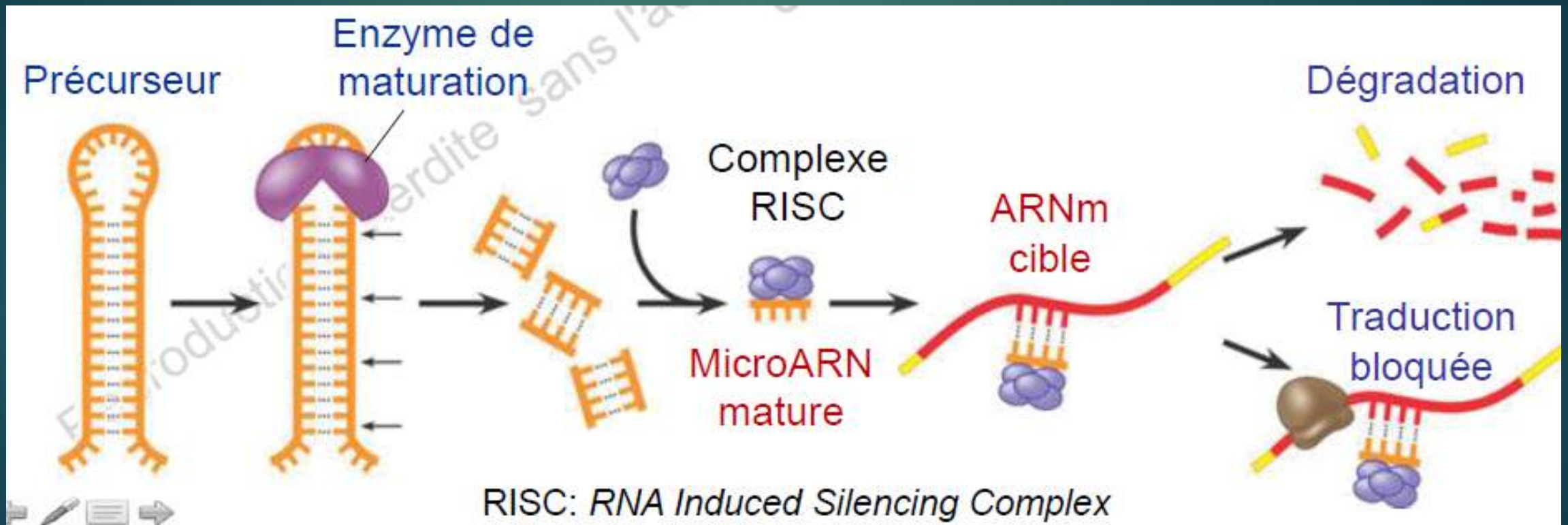
- Elle se fait par les **micro ARN** (mécanisme d'**inhibition spécifique** de l'expression d'un gène).
- Les micro ARNs sont fabriqués à partir d'un **précurseur** en forme d'**épingle à cheveu** qui subit une **maturation** où il sera **fragmenté** en morceaux **double-brins** d'une vingtaine de nucléotides.
- Un des brins du micro ARN est **complémentaire** à la séquence d'un **ARNm cible**.
- Le **complexe RISC** s'associe à se brin et le **guide** jusqu'à la cible, où il **bloquera** la traduction ou **détruira** l'ARNm en fonction de la **qualité** de la complémentarité (parfaite ou non).

II. La regulation de l'expression des gènes

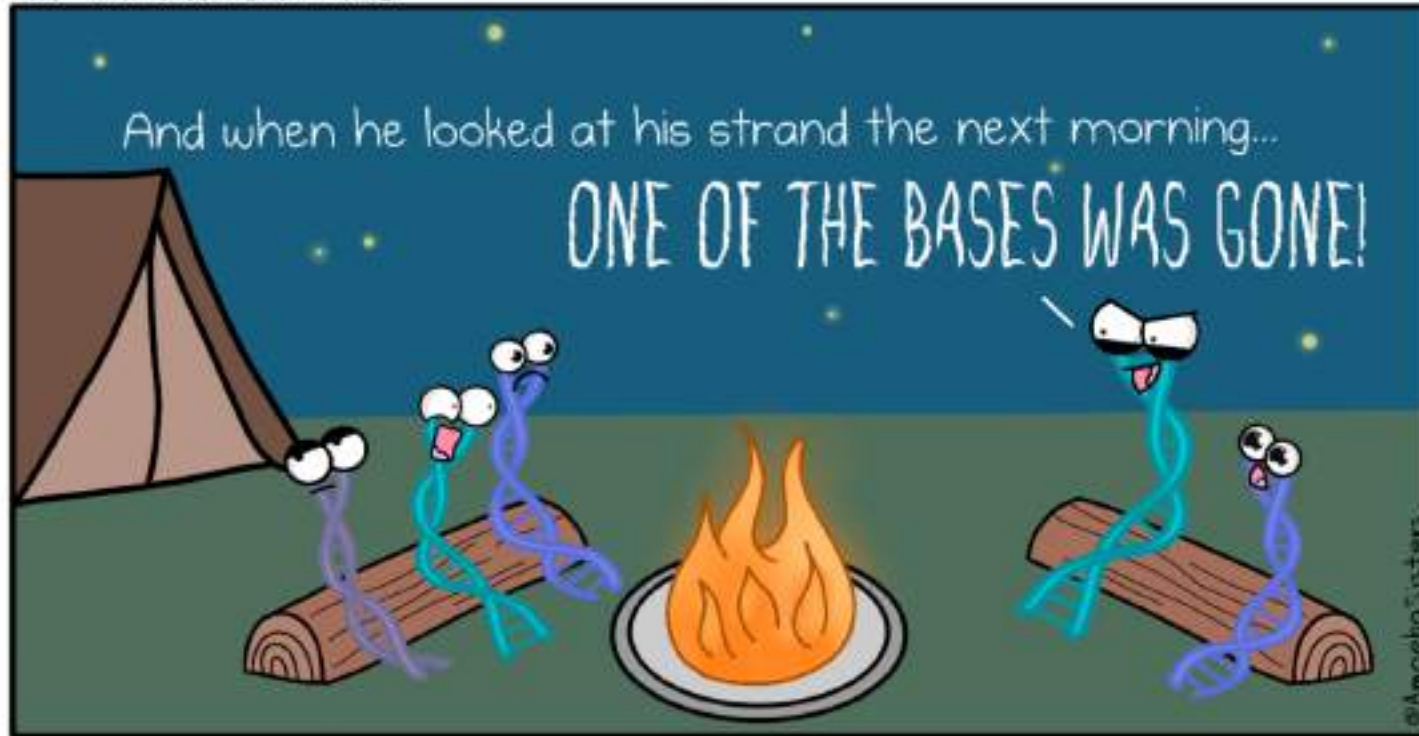
C. Régulation chez les eucaryotes

31

c) Régulation au niveau de la traduction:



The Paramecium Parlor



Sharing mutation stories was a DNA camping tradition.

QCMs

À propos du code génétique :

- A) le code génétique est casi- universel et chevauchant
- B) le code génétique est dégénéré et non-ambigu
- C) il existe 4 cadres de lecture du code génétique
- D) un acide aminé peut provenir de plusieurs codons différents
- E) toutes les propositions sont fausses

BD

- A) NON chevauchant
- C) Seulement 3, et un seul permet une bonne lecture

À propos des mutations :

- A) Une mutation non sens introduit un codon STOP prématuré
- B) Une mutation faux sens introduit un codon STOP prématuré
- C) Une mutation non sens remplace un AA par un autre
- D) Une mutation silencieuse modifie l'AA
- E) toutes les propositions sont fausses

A

B) NON sens

C) FAUX sens

D) La mutation silencieuse ne modifie pas la protéine formée.

MERCI DE
VOTRE
ATTENTION