



BIOLOGIE MOLECULAIRE

Génome, information, génétique et hérédité

Poly 2 – tut 'rentrée

D. La synthèse des protéines

1. GENERALITES

Rappel cours précédent (voir fiche 1)

Au cours de la transcription d'un gène :

→ La séquence d'ADN d'un BRIN dit CODANT est **recopiée** en séquence d'ARN

- Le brin CODANT contient l'information
- Le brin NON CODANT sert de modèle

La transcription utilise le principe de complémentarité

Au cours de l'étape de traduction de l'ARNm

→ La suite de codons de l'ARNm est **convertie** en une suite **d'acides aminés**

2. LE CODE GENETIQUE

Ses caractéristiques :

- **QUASI-UNIVERSEL** : **toutes** les espèces vivantes utilisent le **même** code (rares exceptions)
- **NON -CHEVAUCHANT** : chaque nucléotide de l'ARNm n'appartient qu'à un seul codon
- **NON-AMBIGU** : un codon donné correspond toujours **au même** acide aminé
- **DEGENERE** : **plusieurs** codons peuvent spécifier le **même** acide aminé (sauf METHIONINE et TRYPTOPHANE)
61 CODONS pour 20 Acides Aminés

		2ème nucléotide du codon					
		U	C	A	G		
1er nucléotide du codon	U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	3ème nucléotide du codon	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C		
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop	UGA Stop	A		
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop	UGG Trp	G		
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U		
CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C			
CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A			
CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G			
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U		
AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C			
AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A			
AUG Met ou Start	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G			
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U		
GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C			
GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A			
GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G			

Son rôle : assurer la correspondance CODONS / ACIDES AMINES

→ Il existe $4^3 = 64$ combinaisons de nucléotides pour former **un** codon

Le codon START AUG initie la traduction et code pour la Méthionine
3 codons STOP indiquent la fin de la traduction (UAA ; UAG et UGA)

→ Il existe **3** cadres de lecture théoriques de l'ARNm :

- **Cadre ouvert de lecture** ou **ORF** (Open Reading Frame)
 - ↳ **le SEUL qui aboutit à la synthèse de la protéine**
 - ↳ il découle de l'utilisation du **codon initiateur AUG**
 - ↳ repère : séquence Kozak : 5'-A/GCCA/GCCAUGA/G-3'

- Les **2** autres cadres sont dit **bloqués** :
 - ↳ cadre décalé et code modifié => protéines différentes
 - ↳ sont généralement *interrompus* par un **codon « stop »** prématuré

3. LES MUTATIONS DU CODE GENETIQUE

LES SUBSTITUTIONS ↳ remplacent une base par une autre			LES INSERTIONS/DELETIONS ↳ modifient le nombre de nucléotides
Mutation silencieuse : Le nouveau codon spécifie <u>le même</u> acide aminé Exemple : GGC → Gly GGU → Gly	Mutation faux sens : Le nouveau codon spécifie un acide aminé <u>différent</u> Exemple : GGU → Gly AGU → Ser	Mutation non-sens : Le nouveau codon est un <u>codon STOP</u> Exemple : AAG → Lys UAG → STOP	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Si le nombre de nucléotides modifiés est un multiple de 3 ↳ le cadre de lecture n'est PAS décalé et le sens des codons est inchangé ➤ Si le nombre de nucléotides modifié n'est PAS un multiple de 3 ↳ le cadre de lecture est décalé et le sens des codons en aval est perturbé

🌸 La **DEGENERESCENCE** du code **atténue** l'effet des mutations

Pour les codons dont les 2 premiers nucléotides sont identiques :

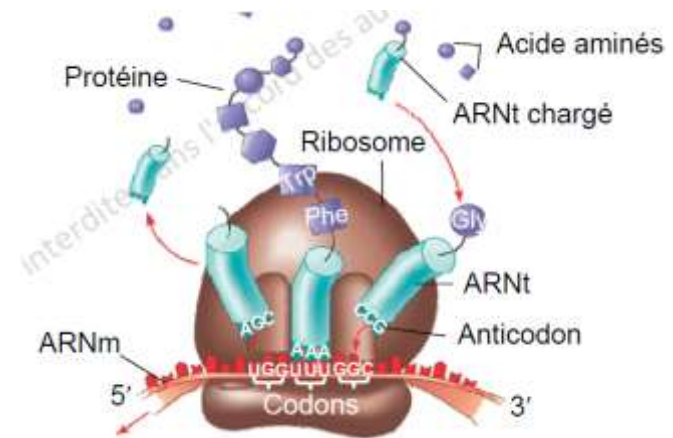
- les + nombreux spécifient le même acide aminé (codons synonymes)
- ⇒ une mutation du 3^{ème} nt sera NEUTRE (s'apparente à une mutation silencieuse)
- d'autres spécifient un a.a différent ou un codon STOP
- ⇒ une mutation du 3^{ème} nt sera dite faux-sens ou non-sens respectivement

LA TRADUCTION DE L'ARNm EN PROTEINE

♥ Les **ACTEURS** : plusieurs molécules d'ARN

- **L'ARN messenger (ARNm)** contient les instructions pour la synthèse de la protéine

- Les **ARN de transferts (ARNt)** se fixent aux codons de l'ARNm et apportent les acides aminés
- Les **ARNs ribosomiaux (ARNr)** sont associé à des *protéines* pour former les ribosomes



Les **ARNs de transfert** apportent les acides aminés

→ ils sont transcrits sous la forme de précurseurs (pré-ARNt) puis subissent des modifications de bases (10 à 25%). L'ARNt mature contient alors des bases appelées **bases mineures** :

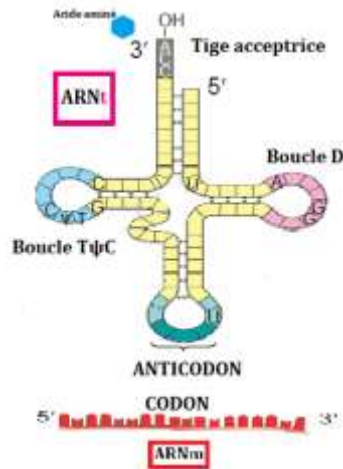
- **Inosine** (base purique) : obtenue par désamination de l'adénine en hypoxanthine (L'**hypoxanthine** est une base azotée à base purique de formule 6-oxypurine; son nucléoside associé est par ailleurs appelé **inosine**)
- **Pseudo-uridine, dihydrouridine, méthyluridine** : dérivés de l'uridine
- **Thymine** (ribothymine de la boucle TψC)

Structure **secondaire** des **ARNs de transfert** : en feuille de trèfle formée

par :

↳ la **TIGE ACCEPTRICE** : **fixe l'acide aminé** spécifique de l'ARNt ⇒ extrémité 3'-OH

↳ 3 boucles : **boucle D**, **TψC** & l'**anticodon** ⇒ la **boucle anticodon** contient la **séquence anticodon** qui s'apparie par complémentarité avec **un codon de l'ARNm**



Les **ARNs ribosomiaux** :

↳ S'associent à des **protéines** et forment ainsi la **petite sous-unité** et la **grosse sous-unité** du **RIBOSOME**, qui se déplace sur l'**ARNm**.

⇒ ces dernières sont caractérisées par leur coefficient sédimentation (Svedberg,s)

- La petite sous-unité est appelée 30s (procaryotes) ou 40s (eucaryotes)
- La grosse sous-unité est appelée 50s (procaryotes) ou 60s(eucaryotes)

↳ Deux gènes codent les ARN ribosomiaux (ARNr)

- le gène 45s code les ARNs 28s,18s et 5,8s

→ De nombreuses copies sont regroupées en tandem (séquences répétées)

→ Elles sont transcrites en un ARN précurseur (45S) qui subit une maturation

- le gène 5s, aussi regroupé en batterie, code l'ARN 5s

↳ la **petite sous-unité** : se lie à l'ARNm

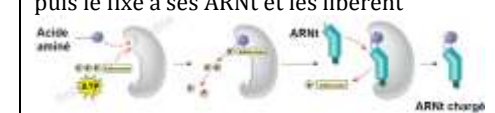
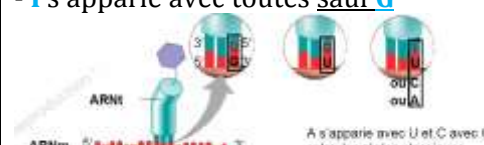
⇒ elle décode l'information de l'ARNm (les codons) et sélectionne les ARNt (anticodon)

↳ la **grosse sous-unité** : se lie à la petite sous-unité

⇒ elle possède un rôle structurel et fonctionnel

- sites E, P et A pour l'accueil des ARNt = **tunnel de sortie** pour le PEPTIDE
- Assure l'**activité PEPTIDYL-TRANSFERASE** par un ARNr (=ribozyme) ⇒ elle relie entre eux les acides aminés apportés au fur et à mesure par **les ARNt** = catalyse la formation des **liaisons peptidiques**

★ Deux **codes** sont « **cachés** » dans le code génétique

Spécificité de l'appariement codon-anticodon	Spécificité de l'association ARNt-acide aminé
→ il repose sur le principe de complémentarité avec des exceptions.	→ Il est assuré par les aminoacyl-ARNt synthétases (aaRs)
<u>En théorie</u> il devrait exister un ARNt pour chacun des 64 codons (1 anticodon pour chaque codon)	↳ chacune de ces enzymes est spécifique d'un des 20 acides aminés codés génétiquement .
<u>En pratique</u> , le WOUBLE (appariement flexible/flottant/ antiparallèle en 5') permet de diminuer le nombre d'ARNt	☼ Il n'existe pas de codon pour la sélénocystéine qui est incorporée dans une protéine par modification de la sérine liée à son ARNt spécifique (ARNt ^{ser})
⇒ grâce au WOUBLE, 1 anticodon reconnaît plusieurs codons :	↳ elles possèdent une activité de correction (proofreading)
- la 1 ^{ère} base de l'anticodon s'apparie avec la 3 ^{ème} base du codon	↳ chacune reconnaît plusieurs ARNt isoaccepteurs
- U s'apparie avec A , mais aussi avec G	Elles activent l'acide aminé grâce à l'ATP puis le fixe à ses ARNt et les libèrent
- G s'apparie avec C , mais aussi avec U	
- I s'apparie avec toutes sauf G	

♥ Les 3 ETAPES successives de la traduction de l'ARNm

- **L'INITIATION** de la traduction = l'assemblage du ribosome complet sur l'ARNm

1) **Formation du complexe de préinitiation** (composition similaire chez les procaryotes et chez les eucaryotes) sur l'ARNm composé de la *petite sous-unité*, de l'**ARNt initiateur** chargé (portant l'acide aminé Méthionine) et des *facteurs d'initiation*

↳ chez les **procaryotes** : la liaison à l'ARNm se fait à **PROXIMITÉ** du codon AUG

L'ARNr 16s s'apparie à une séquence spécifique à proximité (appelée *séquence Shine-Dalgarno* ou *Ribosome Binding Site (RBS)* lol)

↳ chez les **eucaryotes** (chez nous ☺) : la liaison à l'ARNm se fait à **DISTANCE** du codon AUG, sur la coiffe par l'intermédiaire des facteurs d'initiation

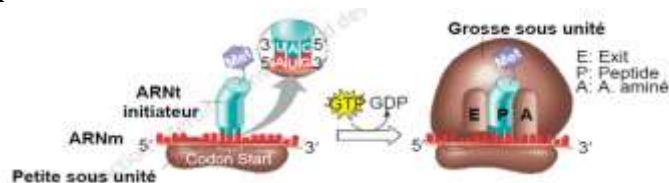
2) Le complexe de préinitiation lié à l'ARNm doit ensuite être activé

↳ Il se déplace sur l'ARNm jusqu'au codon d'initiation (AUG)

↳ l'**ARNt initiateur** portant la méthionine reconnaît le codon AUG

↳ la **grosse sous-unité** est fixée et le **ribosome** complet est formé

⇒ le complexe est activé et la traduction de la séquence codante de l'ARNm peut débuter



- **L'ELONGATION** de la traduction : le RIBOSOME se déplace sur l'ARNm de codon en codon en respectant le cadre de lecture imposé par le codon AUG



- **LA TERMINAISON** de la traduction : s'achève lorsque le ribosome rencontre un **CODON STOP**

☛ Il n'existe **pas d'ARNt** correspondant ⇒ une protéine appelée **facteur de terminaison** se fixe à la place d'un ARNt

⇒ **la protéine est libérée et le ribosome se dissocie**



La traduction de l'ARNm en protéine est assurée simultanément par de nombreux ribosomes.

L'ensemble ARNm-ribosomes fixés à l'ARNm forme un polysome ⇒ l'efficacité de la traduction est ainsi accrue

A chaque étape d'autres facteurs interviennent appelés respectivement facteurs d'initiation, d'élongation, de terminaison

4. LA PROTEINE

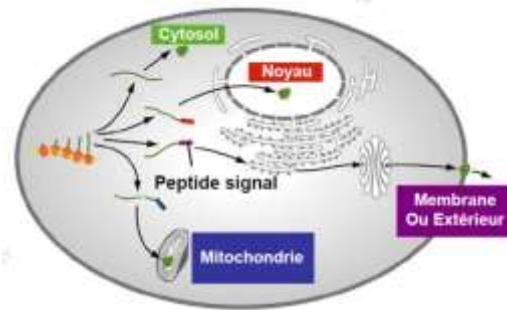
♥ Son voyage : l'étape d'adressage

↳ elle correspond au *tri sélectif* de la protéine vers son site d'action

- IL repose sur la présence d'un fragment de séquence peptidique de la protéine, des séquences spécifiques existant pour différents compartiments

- On distingue une voie cytosolique commune et des voies secondaires
 - des protéines restent dans le **cytosol** (aucun signal), d'autres gagnent **noyau, mitochondries** ou **peroxysomes** (signal pour chaque compartiment)
 - d'autres rejoignent le **REG** pour *la fin* de leur synthèse (**peptide signal** en début de chaîne) et *peuvent* gagner le **Golgi**

↳ celles qui atteignent le **Golgi** et ne possèdent aucun autre signal s'insèrent dans la membrane plasmique ou sont sécrétées.
et celles qui possèdent un signal spécifique du **lysosome** y achèvent leur parcours !



♥ Ses modifications

↳ la protéine doit notamment acquérir une **conformation spatiale définie**, elle doit **se replier dans l'espace (folding)** et acquérir une **structure secondaire, tertiaire** voire **quaternaire** (voir cours de BIOCHIMIE !)

- modifications **CO**-traductionnelles qui ont lieu **durant** la traduction
- modifications **POST**-traductionnelles qui ont lieu **après** la traduction

On distingue également des modifications :

- **réversibles** : participent au **contrôle de l'activité** de la protéine (addition de groupes fonctionnels : phosphorylations, acétylation ...)
- **permanentes** : nécessaires à l'**acquisition par la protéine de ses**

fonctions (étape de clivage (pro-insuline => insuline) + ajout de molécules (glycosylation des glycoprotéines) ou de métaux

EXEMPLE DE L'INSULINE, HORMONE SECRETEE

- Sa **synthèse débute** dans le cytosol et s'**achève** dans le REG

→ le peptide signal se fixe sur la protéine SRP (Signal Recognition Particule) qui est reconnue par un récepteur spécifique du REG (canal membranaire)
→ le peptide signal est alors **CLIVE** et la **PROINSULINE** est libérée dans la lumière du REG

- Un autre **signal spécifique** dirige la proinsuline vers le Golgi où sont formés des ponts disulfures et la proinsuline est clivée en **INSULINE MATURE**

Tous les signaux nécessaires à la maturation de cette hormone sont codés par le gène de l'insuline !

E. Régulation de l'expression des gènes

1. GENERALITES

Les cellules de l'organisme sont issues d'une cellule unique : le zygote.
L'organisme est constitué de différents types cellulaires.

Chaque cellule qui exerce des **fonctions spécialisées** est dite *différenciée*
↳ ces **fonctions** reposent sur l'**expression sélective** des **gènes nécessaires**
exemple : la différenciation musculaire repose sur l'expression du gène MyoD

Les cellules de l'organisme possèdent donc toutes le même patrimoine génétique

MAIS les cellules spécialisées n'expriment qu'une partie de ce patrimoine génétique : car elles n'exercent qu'un nombre restreint de fonctions qui leurs sont spécifiques

⇒ **l'expression des gènes** doit être **régulée au cours du développement**

Une cellule est capable « d'analyser » son environnement, elle s'y adapte et participe aussi au maintien de l'homéostasie
 → la composition du milieu intérieur de l'organisme doit être constante
 ⇒ **l'expression des gènes** est **réglée en réponse aux signaux extérieurs**

2. LA REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES

CHEZ LES PROCARYOTES :

⇒ la **régulation est TRANSCRIPTIONNELLE** (rappel transcription = du gène à l'ARNm)

♥ Les mécanismes de régulation, plus simples, ont été les 1^{ers} élucidés

Chez les procaryotes, les gènes codant les enzymes d'une même voie métabolique et leur séquence régulatrice sont regroupés en un opéron
 ⇒ ils sont régulés ensemble et transcrits en un unique ARNm (polycistron)

💡 Dès lors qu'un **opéron s'exprime, l'ARNm transcrit sera traduit en enzymes**

→ Pour des raisons d'économie, une bactérie n'exprime l'opéron nécessaire à la **synthèse** d'une molécule que si celle-ci est **ABSENTE**

↳ L'opéron est réprimé par la molécule dite co-répresseur (Ex : tryptophane)

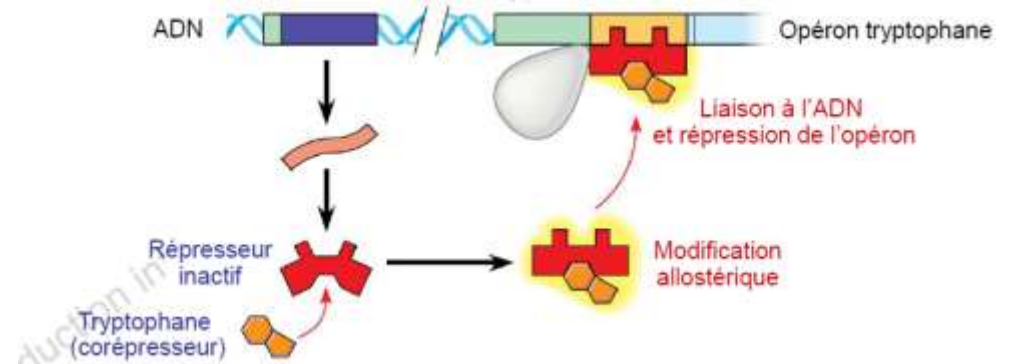
→ Pour les mêmes raisons, une bactérie n'exprime l'opéron nécessaire au **catabolisme** d'une molécule que si celle-ci est **présente**

↳ L'opéron est induit par la molécule dite co-inducteur (Ex : lactose)

Dans un **opéron répressible**, la protéine de régulation peut être :

→ un **activateur**, **d'emblée actif** car lié à l'ADN : il sera inactivé par le **ligand corépresseur** qui empêche la liaison de la protéine sur la séquence régulatrice

→ un **répresseur**, **d'emblée inactif** car **non lié** à l'ADN : il sera activé par le **ligand corépresseur** => ex : opéron Tryptophane



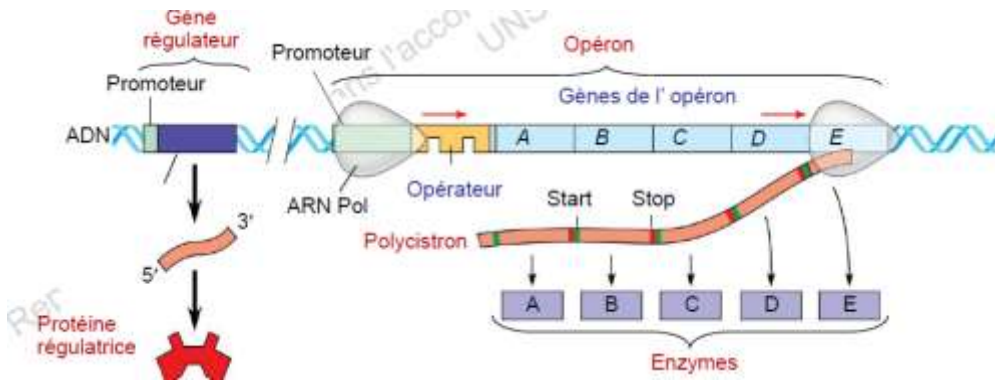
Dans un **opéron inducible**, (gènes de catabolisme du ligand coinducteur) la protéine de régulation peut être
 → un **répresseur** : **d'emblée actif** car lié à l'ADN : il sera inactivé par le **ligand co-inducteur**. Sa présence empêche la liaison de la protéine (effet inducteur du lactose sur l'opéron lactose)

→ un **activateur** : **d'emblée inactif** car non lié à l'ADN : il sera activé par le **ligand co-inducteur**. Sa présence permet la liaison de la protéine (effet inducteur supplémentaire de l'AMP cyclique sur l'opéron lactose)

⇒ les mécanismes peuvent être associés : un même opéron peut-être régulé par plusieurs protéines régulatrices

Un opéron ou unité d'expression coordonnée comprend typiquement (4)

- Les **gènes codant les enzymes** d'une même voie métabolique : ils sont co-transcrits en un ARNm unique
- Une **séquence régulatrice** appelée **opérateur** : elle contrôle la transcription
- Un **promoteur** commun fixant l'ARN polymérase, *en amont* de l'opérateur
- Un **gène régulateur** situé *en amont*, avec son promoteur propre : il code pour une **protéine de régulation** capable de se lier à l'opérateur (ADN)



♥ L'opéron lactose chez la bactérie E.Coli (F.jacob et J.Monod (1962)) est plus complexe

Cette bactérie représente le 1^{er} modèle de régulation de transcription des gènes

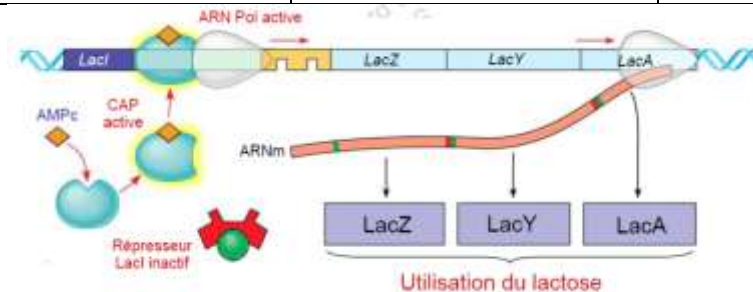
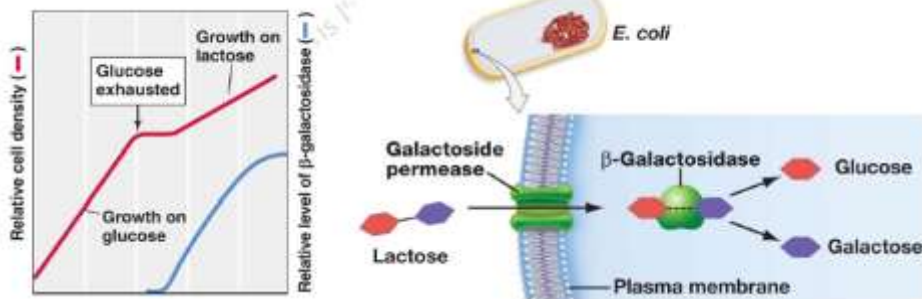
Elle est capable **de croître en présence de glucose** (de préférence) **ou de lactose**: (*astuce*: voir cours de Biochimie => une molécule de lactose est en fait un disaccharide composé d'1 glucose et d'1 galactose)

→ en présence de glucose **ET** de lactose, la bactérie utilise d'abord le glucose
 → lorsque le glucose libre est épuisé, le lactose est utilisé après un temps de latence

↳ temps de latence = temps nécessaire à l'induction de l'opéron et l'expression des gènes du catabolisme du lactose, β -galactosidase (*LacZ*), perméase (*LacY*) et transacétylase (*LacA*)

- Deux gènes régulateurs codent deux protéines régulatrices
 → **la protéine Lacl** (INHIBITEUR) est un répresseur de l'opéron d'emblée lié à l'opérateur en absence de Lactose (coinducteur)
 → **la protéine CAP** est un inducteur de l'opéron se liant à son promoteur uniquement en présence d'AMPc (coinducteur)
 ⇒ L'AMPc n'est produit qu'en absence de glucose
- Et deux coinducteurs : le lactose et l'AMPc
 → sont présents dans le milieu simultanément ou non

En <u>absence</u> de lactose	En <u>présence</u> de lactose & de glucose	En <u>présence</u> de lactose SEUL
⇒ il n'y a pas de transcription : Le répresseur Lacl est actif et fixé à la séquence régulatrice (opérateur) et bloque le passage de l'ARN polymérase. La transcription des gènes du catabolisme du lactose est réprimée.	⇒ le lactose joue un rôle PERMISSIF (ligand co-inducteur) : il se fixe au répresseur (protéine de régulation Lacl) et l'empêche de se lier à l'opérateur ⇒ le glucose joue un rôle REPRESSEUR : il empêche la production d'AMPc : <u>ligand coactivateur de la protéine CAP</u> . Cette dernière devrait se fixer au promoteur pour <u>stabiliser l'ARN polymérase</u>	⇒ la transcription est MAXIMALE ⇒ le lactose se fixe au répresseur et l'empêche de se lier à l'opérateur ⇒ l'AMPc active la protéine CAP qui lie le promoteur et stabilise l'ARN polymérase ⇒ le lactose et l'AMPc exercent leur rôle de co-inducteurs



- Mode d'action de l'opérateur/ de la séquence régulatrice :

Elle est constituée de 3 séquences appelée O1, O2 et O3

- Chaque séquence opératrice est un palindrome « presque » parfait
→ Elle est constituée de séquences répétées sur les deux brins.
- Les séquences O1 et O3 encadrent le promoteur de l'opéron
→ Chaque séquence opératrice fixe 2 monomères de la protéine Lacl

Ici : la **protéine Lacl** forme un homotétramère : en se fixant aux régions O1 et O3 qui encadrent le promoteur, l'ADN forme une boucle enfermant le promoteur qui est inaccessible.

- Mode d'action de la région CAP (au niveau du promoteur)

 **L'absence du répresseur Lacl ne suffit PAS pour initier la transcription !!**

↳ la séquence du promoteur (dont la TATA box) est **imparfaite** : l'affinité de la polymérase seule est faible

⇒ **la REGION CAP en aval est essentielle !**

elle est aussi constituée d'une séquence répétée et inversée.

↳ elle fixe 2 monomères de la protéine CAP en présence d'AMPc

- Mode d'action du dimère fixant la région CAP
⇒ Il interagit avec le domaine carboxy-terminal et amino-terminal de la sous-unité α de l'ARN polymérase (α CTD et α NTD) et stabilise l'ensemble
⇒ la protéine CAP stabilise l'ARN polymérase et permet ainsi la transcription.

CHEZ LES EUCARYOTES

↳ la **régulation** de la transcription des gènes **peut se faire à différents niveaux**

- Niveaux principaux (1) :

- au niveau de la **CHROMATINE**
- au niveau **TRANSCRIPTIONNEL**

↳ Les protéines régulatrices jouent différents rôles :

→ certaines **régulent** la compaction de la chromatine, d'autres régulent l'assemblage de la machinerie basale de transcription

Ce sont les **facteurs de transcription spécifiques** et leurs **corégulateurs**

- Niveaux secondaires :

- au niveau **POST-TRANSCRIPTIONNEL** : dépend des facteurs régulant l'épissage et permettant la production de différents ARNm par épissage alternatif

- au niveau **TRADUCTIONNEL** :

→ dépend des **facteurs** régulant l'initiation de la traduction.

L'initiation de la traduction est assurée en modulant la **fixation de la petite sous-unité à la coiffe**

→ ou de **facteurs** régulant la durée de vie des ARNm

La durée de vie des ARNm est assurée par les **micro-ARNs** : c'est un mécanisme d'inhibition spécifique d'un ou plusieurs ARNm

La régulation de la traduction par un microARN utilise la complémentarité microARN/ARNm spécifique.

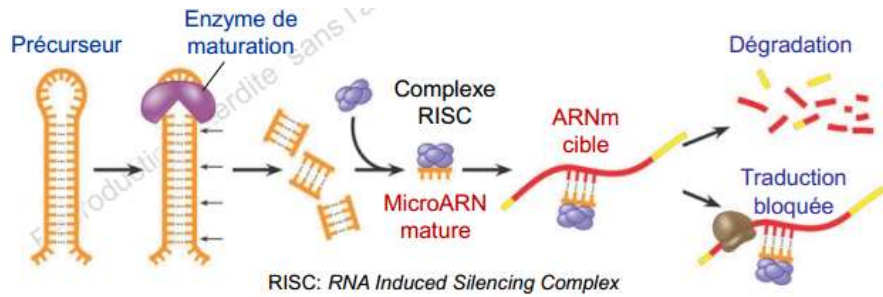
Le micro ARN est transcrit sous forme de précurseur en épingle à cheveu.

→ Il subit une maturation par clivage en fragments double-brin (20nt)

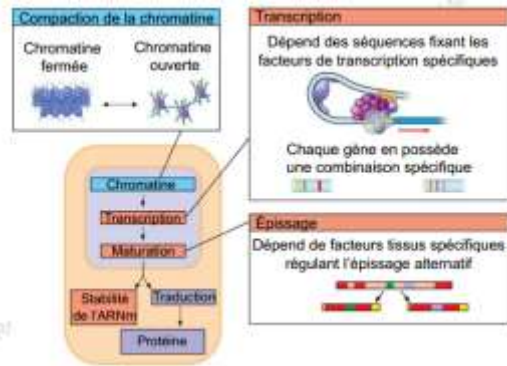
→ Un brin de l'un des fragments est complémentaire d'une région de l'ARNm

Le complexe RISC s'associe à ce brin et le guide vers l'ARNm cible

→ L'ARNm est détruit/ sa traduction est bloquée (appariement parfait ou non)



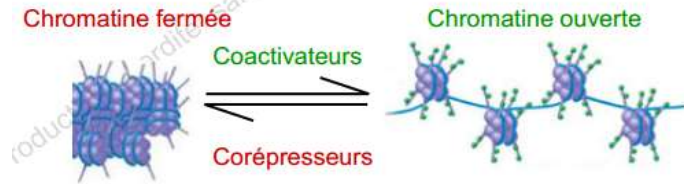
- au niveau **POST-TRADUCTIONNEL** : dépend de *facteurs* régulant l'activité/ la durée de vie des protéines



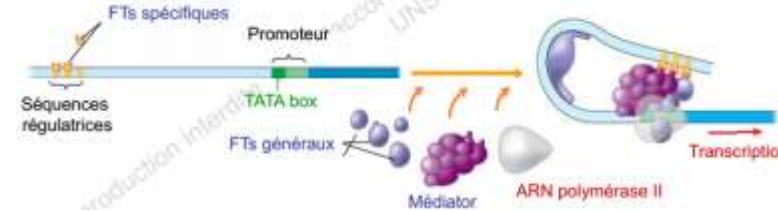
La régulation de la transcription des gènes chez les eucaryotes (niveaux principaux)

◆ Elle dépend des facteurs de transcriptions spécifiques et corégulateurs
→ Les facteurs de transcription spécifiques : se lient à l'ADN et régulent l'assemblage de la machinerie basale. Ils se lient aux séquences régulatrices spécifiques proximales et distales et recrutent les corégulateurs.

→ Les corégulateurs (certains sont *coactivateurs*, d'autres *corépresseurs*) modifient localement la compaction de la chromatine au niveau du promoteur et régulent ainsi l'accessibilité du promoteur pour la machinerie basale.



Elle dépend donc des signaux régulant les FTs spécifiques



La compaction de la chromatine dépend de modifications épigénétiques.
⇒ Ne changent PAS la séquence de l'ADN

On distingue :

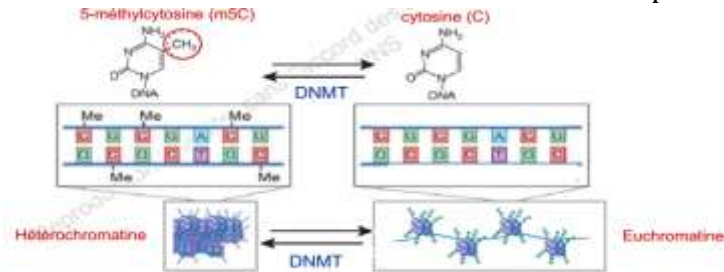
- les modifications post-traductionnelles des histones (*rappel cours 1 : protéines formant le nucléosome autour duquel l'ADN s'enroule sur deux tours*): elles sont nombreuses, réversibles et constituent un véritable « code » des histones et reposent sur des réactions de (dé)phosphorylation, (dé)acétylation
Les modifications des histones concernent surtout les histones **H3 et H4**

◆ **Méthylation et Acétylation sont exclusives et ont un rôle opposé** (acétylation sur lysine (K), méthylation sur lysine/arginine (K/R)...)

De ce fait on retrouve de nombreuses enzymes spécifiques d'un résidu donné : histone acétyltransférases (HAT) ou désacétylases (HDAC), lysine méthyltransférases et déméthylases



- la méthylation de l'ADN au niveau des cytosines de dinucléotides CpG regroupés en série au niveau du promoteur des gènes (îlots CpG)
- Cette méthylation survient sur une cytosine suivie d'une guanine
- les îlots CpG sont fréquents dans le **promoteur** des gènes
- leur méthylation fait intervenir des ADN méthyltransférases (DNMTs) : celle-ci favorise la formation d'hétérochromatine et peut être transmise



- ◆ Au niveau de certaines régions, des modifications épigénétiques peuvent être stables et se transmettre au cours des divisions mitotiques. Une cellule peut ainsi hériter d'informations de compaction afin par exemple de conserver un état de différenciation cellulaire en exprimant de façon restreinte les gènes spécifiques de sa lignée.

♥ Chez l'Homme, le système endocrinien assure l'homéostasie :

Ce système analyse le milieu et répond à ses variations en libérant des hormones : elles agissent sur une cellule cible et sont capables de réguler les facteurs de transcription de façon directe ou indirecte

POINTS CLES DE LA REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES :

- Elle est à la **base de la différenciation et de l'adaptation des cellules.**

↳ Elle se fait **exclusivement** au niveau de la **transcription** chez les **procaryotes** : fait intervenir des protéines régulatrices et leur ligand corégulateur ⇒ modèle de l'opéron lactose*

↳ Elle se fait à **différents niveaux** chez les eucaryotes

- au niveau de la chromatine et de l'initiation de la transcription
- ⇒ les **facteurs de transcription** spécifiques d'un gène et les corégulateurs qu'ils recrutent régulent l'accessibilité du promoteur du gène à la machinerie basale via leur corégulateurs et les modifications épigénétiques (histones et ADN)

⇒ **ils** sont eux-mêmes régulés par des signaux environnementaux

- au niveau post-transcriptionnel, de la traduction ou post-traductionnel

F- LA MEIOSE

→ elle est constituée de **2 divisions successives**

- **1 division REDUCTIONNELLE ou MEIOSE I**
⇒ le nombre de chromosomes est divisé par deux : les paires de chromosomes sont séparées dans 2 cellules différentes
- **1 division EQUATIONNELLE ou MEIOSE II** : ressemble à la MITOSE
⇒ le nombre de chromosomes est inchangé
⇒ les chromosomes dupliqués deviennent des **chromosomes simples**

→ elle assure le **brassage de l'information génétique** : il a lieu durant la **division réductionnelle ou méiose I** 🌸

DEROULEMENT :

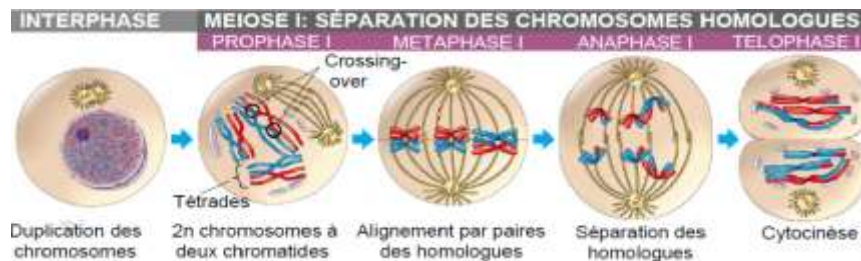
MEIOSE I : Au départ la cellule est **DIPLOIDE** = 2n chromosomes à 2 chromatides

PROPHASE I	METAPHASE I	ANAPHASE I	TELOPHASE I
→ les chromosomes homologues s'apparient physiquement - Ils forment des structures à 4 chromatides (tétrades) enchevêtrées - Crossing-over ou <i>brassage intrachromosomique</i> : échanges entre chromatides maternelles et paternelles	→ les tétrades s'alignent à l'équateur de la cellule. Un chromosome se place au hasard d'un côté ou de l'autre de la cellule mais les chromosomes situés du même côté seront attirés au même pôle ⇒ - <i>Brassage interchromosomique</i>	→ les chromosomes homologues sont attirés à un pôle opposé (c'est la séparation des paires)	→ la cellule subit LA CYTOCINESE = division du cytoplasme

On obtient **2 cellules HAPLOIDES** = n chromosomes à 2 chromatides. Elles sont génétiquement *différentes entre elles* et *de la cellule d'origine*

Dans chacune des 2 cellules HAPLOIDES, on retrouve soit le chromosome paternel, soit le chromosome maternel de la paire de chromosomes homologues initiale **SOUS FORME DUPLIQUEE**.

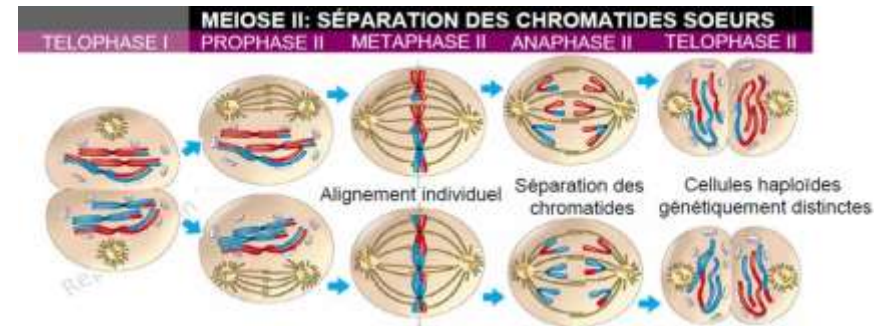
↳ Un gène muté ne sera retrouvé **que dans la MOITIE des cellules formées**



MEIOSE II : Au départ les **2 cellules** sont **HAPLOIDES**= n chromosomes à 2 chromatides

METAPHASE II	ANAPHASE II	TELOPHASE II
→ les chromosomes s'alignent à l'équateur de la cellule	→ les chromatides sont attirés à un pôle opposé	→ chaque cellule contient n chromosomes à 1 chromatide

On obtient **4 cellules HAPLOIDES** composées de *chromosomes simples*



→ elle est une étape de la **formation des gamètes**

- Le principe est *identique* dans les 2 sexes **MAIS diffère** dans le temps
 ⇒ des cellules souches diploïdes se multiplient puis se différencient

♀	♂
<p>La méiose débute et prend fin AVANT la naissance chez le femme (stock fixé à la naissance) ↳ les ovogonies se différencient en <u>ovocytes 1 bloqués en prophase I</u> ↳ à chaque cycle menstruel (ovulation), un ovocyte 1 (2n) achève la méiose 1 => il donne un <u>ovocyte 2</u> (n) et un <u>globule polaire</u> (n) plus petit qui dégénère ↳ L'ovocyte 2 débute la méiose 2 mais s'arrête en métaphase ! ⇒ il ne la terminera que s'il y'a fécondation par un spz ⇒ il donne alors l'OVOTIDE (un œuf) et un second globule polaire !</p>	<p>La méiose débute à la puberté chez l'homme puis est PERMANENTE (stock renouvelé) ↳ les spermatogonies se différencient en <u>spermatocytes I</u> ↳ le spermatocyte 1 donne deux spermatocytes 2 puis 4 spermatides</p>

♣ Comparaison entre mitose et méiose

	MITOSE	MEIOSE
Rôle	Crée de nouvelles CELLULES (remplacement cellulaire et croissance)	Crée de nouveaux INDIVIDUS reproduction)
Siège de survenue (cellule mère)	Cellules SOMATIQUES	Cellules GERMINALES
Nombre de division après l'étape de réplication	1 division	2 divisions
Alignement des chromosomes en métaphase	Individuel	<u>Par paire</u> en méiose I <u>Individuel</u> en méiose II
Nombre de cellules filles	2	4
Nombre de jeux de chromosomes des cellules filles	2 jeux (<i>cellules diploïdes</i> = par paires)	1 jeu (<i>cellules haploïdes</i>)
Génotype des cellules filles	IDENTIQUES entre elles et à la cellule parentale (PAS de crossing over)	DIFFERENTES entre elles et de la cellule parentale (<i>crossing over</i>)

Transmission d'une mutation à la descendance:

- Si elle est présente dans l'ADN d'une **cellule SOMATIQUE** : elle sera retrouvée dans toutes les cellules filles formées **par la mitose**
 ⇒ mais ne sera **jamais transmise à la descendance**
- Si elle est présente dans l'ADN d'une spermatogonie ou ovogonie : elle sera retrouvée dans 1/2 des gamètes formés par la cellule
 ⇒ la mutation **sera transmise** SI un gamète muté participe à la fécondation

→ elle assure la **diversité génétique** par plusieurs mécanismes

Assortiment aléatoire des chromosomes paternels et maternels	Union aléatoire du spermatozoïde et d'un ovocyte
Produit 2^{23} combinaisons possibles = 8,4 millions de gamètes distincts	Produit $2^{23} \times 2^{23} = 70\ 000$ milliards de possibilités de zygotes distincts

→ elle peut produire des **aneuploïdies**

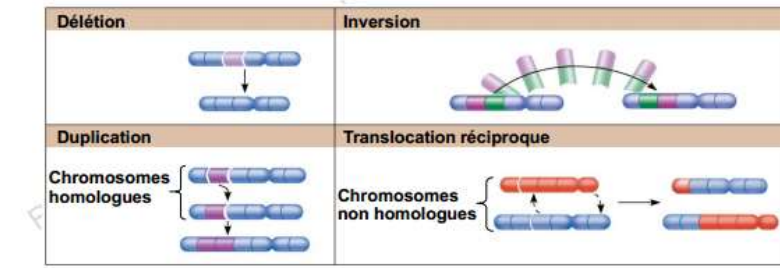
- Des chromosomes peuvent ne **PAS** se séparer durant les divisions : les gamètes contiennent alors un **nombre anormal de chromosomes (n+1 ou n-1)** et seront dits **GAMETES ANEUPLOÏDES**
- Après fécondation, le zygote contient alors un chromosome en **plus** (trisomie) **ou** un en **moins** (monosomie) et sera dit **ZYGOTE ANEUPLOÏDE**
- Les aneuploïdies peuvent concerner les *autosomes* comme les *gonosomes* (X ou Y) et sont de sévérité variable

Celles qui concernent les AUTOSOMES : → sont les + sévères	Celles qui concernent les GONOSOMES : → sont les - sévères
<ul style="list-style-type: none"> • Trisomie 13 & 18 : 1/10 000 ↳ peuvent être viables quelques semaines • Trisomie 21 : 1/700, est la + fréquente et la + viable ↳ sa fréquence augmente avec l'âge maternel 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Turner (X0) • Syndrome de Klinefelter (XXY) ↳ sont les + fréquentes ↳ l'intelligence est normale mais il existe une stérilité

→ elle peut aussi produire des **anomalies de structure**

↳ sont diverses et peuvent avoir des conséquences variées

- Délétion ou duplication d'une région chromosomique (sont favorisées par l'existence de séquences répétées)
- Inversion (changement d'orientation tête bêche d'une région)
- Translocation réciproque (échange de régions entre chromosomes non homologues)



LE CARYOTYPE

Il permet d'analyser les chromosomes

- Peut être réalisé **après la naissance** : grâce à une prise de sang, fragment de tissu
- Peut être réalisé **avant la naissance** : il permet alors un **diagnostic prénatal**

<p>↳ Les cellules fœtales peuvent être obtenues par amniocentèse</p> <ul style="list-style-type: none"> - cette ponction du liquide amniotique contient des cellules fœtales - procédure risquée (1% de fausse couche) et réalisée à partir de 14 semaines d'aménorrhée soit 16 semaines d'âge fœtal - l'obtention du caryotype nécessite une mise en culture (2-3 semaines) 	<p>↳ Les cellules fœtales peuvent être obtenues par biopsie de villosités chorales</p> <ul style="list-style-type: none"> - procédure + précoce - le risque d'interruption de grossesse est à peine + important, mais procédure précoce, réalisée dès 10-12 semaines d'aménorrhée - l'obtention du caryotype est + rapide (4 à 7 jours)
---	---