



# BIOLOGIE MOLECULAIRE

## Génome, information, génétique et hérédité

### POLY 1

## A. Introduction

### 1. DIFFERENCES EUCARYOTES/PROCARYOTES

**CELLULE** = unité de base des êtres vivants composée d'une **membrane lipidique**, d'un **noyau** (contenant l'ADN sous forme de chromosomes), du **cytosol** (=phase liquide entre la membrane et le noyau + lieu des réactions chimiques), et des **organites** (structures en suspension dans le cytosol).

PROCARYOTES	EUCARYOTES
Unicellulaire (~1-10µm) ex : bactéries	<b>Uni- ou Multi</b> cellulaire (~10-100µm) ex : Homme ou levure
Noyau rudimentaire sans délimitation = non séparé du cytosol (nucléoïde)	Noyau délimité par une membrane = séparé du cytosol
<b>Unique</b> chromosome <b>circulaire</b>	<b>Plusieurs</b> chromosomes <b>linéaires</b>
Membrane doublée par une paroi plus ou moins épaisse Pas de sous-compartiments délimités par une membrane	Possèdent d'autres sous-compartiments délimités par des membranes (réticulum, Golgi, lysosomes, peroxyosomes, mitochondries ...)
Peu d'organites (ex : ribosomes)	Bcp d'organites diversifiés (cités ci-dessus)

Les cellules **eucaryotes HUMAINES** sont de 2 types :

SOMATIQUES	SEXUELLES (gamètes)
23 paires de Krs « identiques » deux à deux 2n=46 avec n = 23 chez l'Homme ♥ <b>DIPLOÏDE</b>	1 seul Krs de chaque paire 1n=23 ♥ <b>HAPLOÏDE</b> Formées à partir de C's diploïdes grâce à la <b>MEÏOSE</b>
22 paires d'autosomes + 1 paires de gonosomes	22 autosomes + 1 gonosome
<u>Paire gonosome</u> = XX chez la femme, XY chez l'homme	<u>Spermatozoïdes</u> X ou Y <u>Ovocytes</u> X ou X

⚠ Le génome **eucaryote** a une double origine !

⇒ **Nucléaire** (ADN dans le noyau sous forme de Krs linéaires) = responsable de  
l'hérédité nucléaire transmise par les 2 parents

⇒ **Mitochondriale** (ADNmt sous forme d'un Krs circulaire unique) = responsable de  
l'hérédité dite maternelle ou mitochondriale

☞ les mitochondries étant transmises uniquement par la lignée maternelle

## B. Les acides nucléiques

### 1. STRUCTURE PRIMAIRE

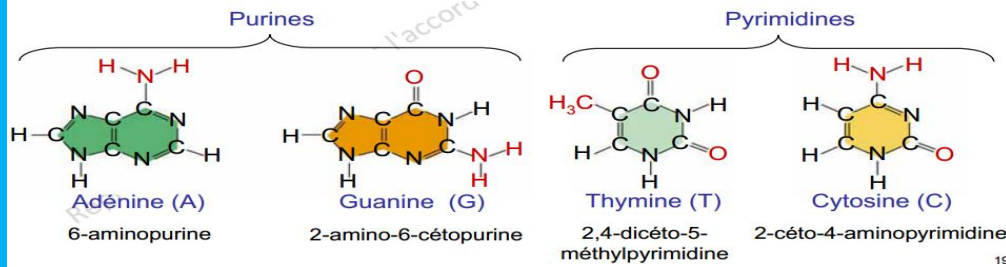
Une C contient 2 types d'acides nucléiques = *polymères de nucléotides*

↳ **ADN (acide désoxyribonucléique)** = **matériel génétique/ génome** :  
forme de **stockage** et de **transmission** de l'informat° génétique (*les Krs  
contiennent les gènes = séquences particulière d'ADN avec un début + une fin,  
les gènes permettent la synthèse d'autres molécules (ARN ou protéines))*)  
= *polymères de désoxyribonucléotides ( dNTPs )*

↳ **ARN (acide ribonucléique)** = participe (in)directement à l'expression de  
l'information génétique (*notamment à la synthèse des protéines*). Ils en existent  
*plusieurs types : ARNm, ARNr, ARNt ...*  
= *polymère de ribonucléotides ( rNTPs )*

Un nucléotide est constitué de trois éléments :

- ↳ **une base azotée (x4)** : **2 puriques = A+G** / **2 pyrimidiques = C+ T ou U**
- ↳ **un pentose (x2)** : **ARN** = le **ribose** / **ADN** = le **2'-désoxyribose** ( la  
≠ ce : pas de groupe hydroxyl = -OH sur le C en position 2' )  
*Les atomes de carbone du pentose (= sucre à 5 C) sont numérotés avec le symbole prime  
(') pour les différencier de ceux des bases azotées.*
- ↳ **un groupe phosphate**



♥**NUCLÉOSIDE** = liaison base + pentose (2'désoxy)ribose  
 (liaison *N-glycosidique* entre azote N9 (purine) ou N1 (pyrimidine) et C'1)  
 ♥**NUCLÉOTIDE** = liaison nucléoside + un (ou plusieurs) phosphate  
 (liaison *phosphoester* avec le C'5)

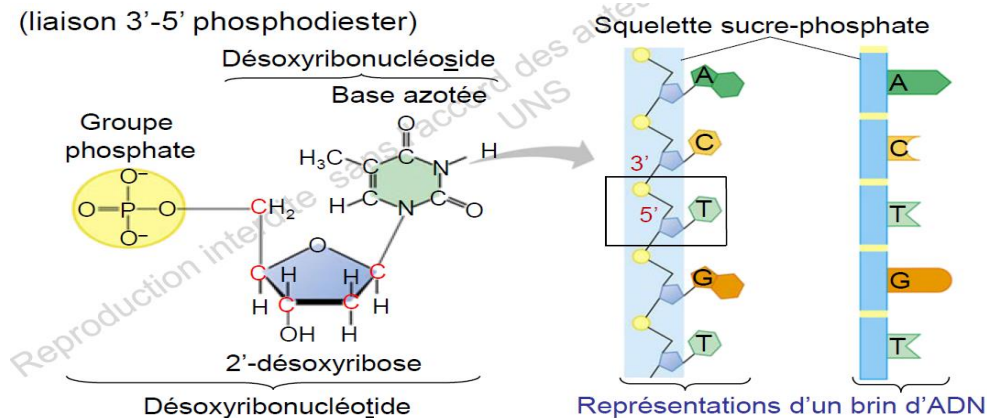
Un brin d'acide nucléique (ADN ou ARN) est constitué par un squelette sucre-phosphate avec les bases reliées aux pentoses.

- Chaque brin possède une extrémité 5' (-P-P-P) et une extrémité 3' (-OH) (5' (-P) à gauche et 3' (-OH) à droite dans une représentation horizontale)
- La séquence nucléotidique est lue dans le **sens 5' → 3'**

### Structure primaire ADN

Les dNTs sont reliés entre eux par l'intermédiaire des groupes phosphate.

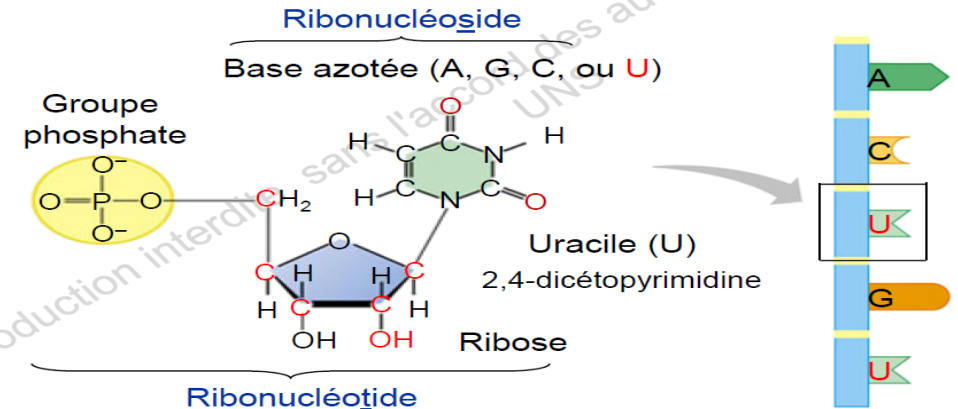
Chaque groupe phosphate est lié au désoxyribose de deux nucléotides (liaison 3'-5' phosphodiester).



### Structure primaire ARN

Présente des différences avec l'ADN :

- Le sucre est le ribose.
- L'uracile (U) remplace la thymine (T).
- Il n'est formé que d'UN SEUL BRIN.



## 2. STRUCTURE SECONDAIRE

### Structure secondaire ADN : travaux préliminaires

⇒ La composition en bases de l'ADN est constante ds toutes les espèces :

- Autant d'adénine que de thymine (A = T et A/T = 1).
- Autant de guanine que de cytosine (G = C et G/C = 1).
- Le rapport (A+T) / (G+C) est spécifique d'espèce (Erwin Chargaff, 1950)

⇒ D'après l'étude de diffraction des rayons X par l'ADN (Rosalind Franklin, 1952) :

- L'ADN a la structure d'une hélice. Le diamètre de l'hélice de 2nm de diamètre (distance entre bases = 0.34nm, distance par tour d'hélice = 3.4nm > soit 10 bases par tour)
- Le squelette sucre-phosphate est à l'extérieur et les bases à l'intérieur. Le nombre de brins d'ADN formant cette hélice n'est pas déterminée...

## ⇒ **Modèle de la double hélice de Watson et Crick (1953)**

Une molécule d'ADN est une hélice constituée de deux brins. Chaque brin est un polymère de désoxyribonucléotides (dNTs). Chaque nucléotide d'un brin est associé à un nucléotide de l'autre brin selon le principe de la complémentarité des bases, par des liaisons hydrogènes.

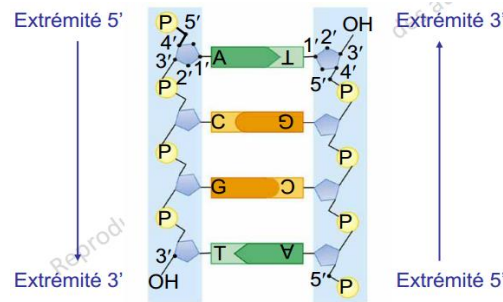
D'après le diamètre de l'hélice = constant et les ratios de Chargaff :

- ♥ Une purine (A ou G) doit s'associer à une pyrimidine (T ou C)
- ♥ L'adénine s'apparie à la thymine et la guanine s'apparie à la cytosine



- ♥ Chaque brin possède une extrémité 5' (-P) et une extrémité 3' (-OH). Les deux brins sont orientés en sens inverse = **antiparallèles**. La séquence d'un brin est **lue dans le sens 5' → 3'**

- ♥ La séquence de chaque brin est lue en sens inverse.



## 3. STRUCTURE TERTIAIRE ADN EUCARYOTE

### Compaction de l'ADN

L'ADN eucaryote est compacté grâce à des protéines. Il s'associe aux **histones** pour former la fibre de chromatine. Le nucléosome est formé de huit molécules d'histones (H2A, H2B, H3, H4) x2 (Chromatine=nucléosomes + ADN).

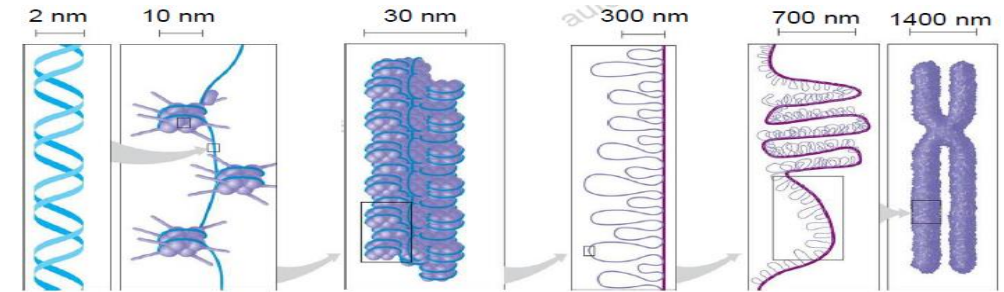
⇒ Ces protéines sont riches en arginine et en lysine chargées positivement, l'ADN étant chargé négativement, il s'enroule autour de ce noyau protéique sur deux tours (145 pb). L'ensemble forme la fibre de chromatine de 10 nm de diamètre.

⇒ La fibre de chromatine s'enroule à son tour en une hélice. Chaque tour d'hélice est constitué de six nucléosomes. L'hélice forme une fibre appelée **solénoïde** de 30 nm de diamètre.

⇒ Le solénoïde forme des boucles amarrées sur une charpente protéique. L'ensemble a un diamètre de 300 nm.

⇒ Les boucles et la charpente s'empilent pour former **une chromatide**. L'ensemble a un diamètre de 700 nm.

⇒ Un **chromosome à deux chromatides** a un diamètre de 1400 nm.



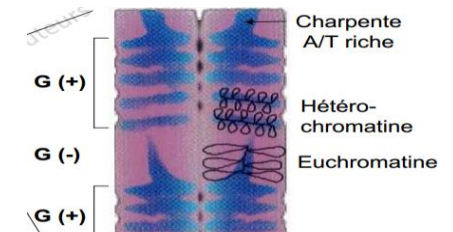
→ La compaction de l'ADN eucaryote est **variable et conditionne ses fonctions** :

### VARIABLE DANS LE TEMPS :

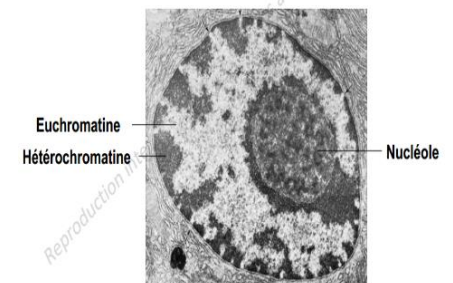
- Pendant l'**interphase (G1S/G2)**, il est sous une forme peu compactée. Il est accessible sous cette forme appelée **euchromatine**.
- Pendant la **mitose (M)**, il est compacté sous la forme des chromosomes. Il n'est pas accessible sous cette forme appelée **hétérochromatine**.

### VARIABLE DANS L'ESPACE :

- Varie tout au long du Krs métaphasique : **Alternance d'hétérochromatine et d'euchromatine** (coloration giemsa= marquage en bande G+/G-).



- Varie selon la localisation dans le noyau : **L'hétérochromatine est à la périphérie du noyau. L'euchromatine est plutôt au centre du noyau.** Il existerait un compartiment central dédié à l'expression génique.





- Chaque chromosome occupe un territoire défini dans le noyau. Cette **organisation spatiale du génome** facilite l'expression coordonnée des gènes
- Les territoires sont séparés par des **domaines inter-chromosomiques** qui contiennent les enzymes impliquées dans l'expression des gènes.
- Les boucles d'euchromatine décompactées et riches en gènes sont à proximité de ces domaines.

#### 4. STRUCTURE ET FONCTIONS DES DIFFÉRENTS ARNs

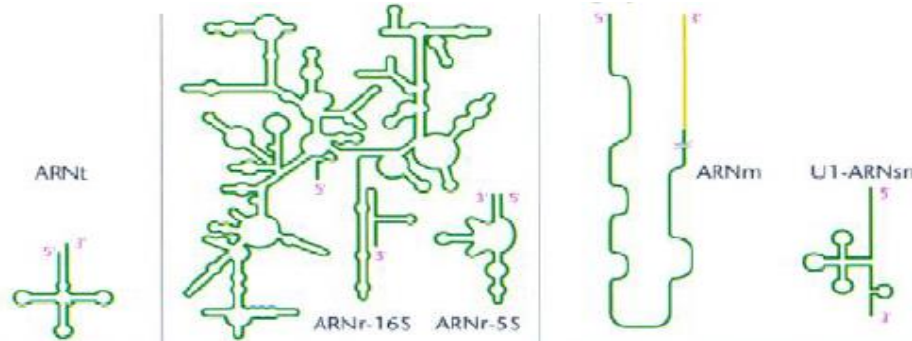
##### Rappel : structure primaire ARN

L'ARN est constitué de ribonucléotides (rNTs)

- Le pentose est le ribose et l'uracile (U) remplace la thymine (T).
- Il n'est formé que d'UN SEUL BRIN.

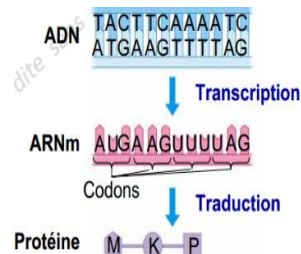
##### Structure secondaire ARN

Diffère selon le type d'ARN, participent TOUS (in)directement à l'expression des gènes. Ils se replient **par appariement intramoléculaire de bases complémentaires**. Ces structures conditionnent la fonction des différents types d'ARN.



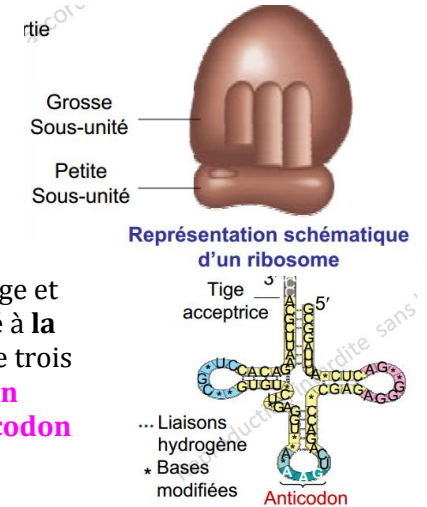
##### ⇒ ARN messagers (ARNm)

L'ARNm est produit à partir d'un gène grâce à l'étape de **transcription** = forme de transfert d'information de l'ADN du noyau vers le cytosol. Une protéine est produite à partir de l'ARNm grâce à l'étape de **traduction**. La séquence de l'ARNm est convertie en séquence d'acides aminés, à chaque triplet de nucléotides (ou codon) correspond un acide aminé.



##### ⇒ ARN ribosomiaux (ARNr)

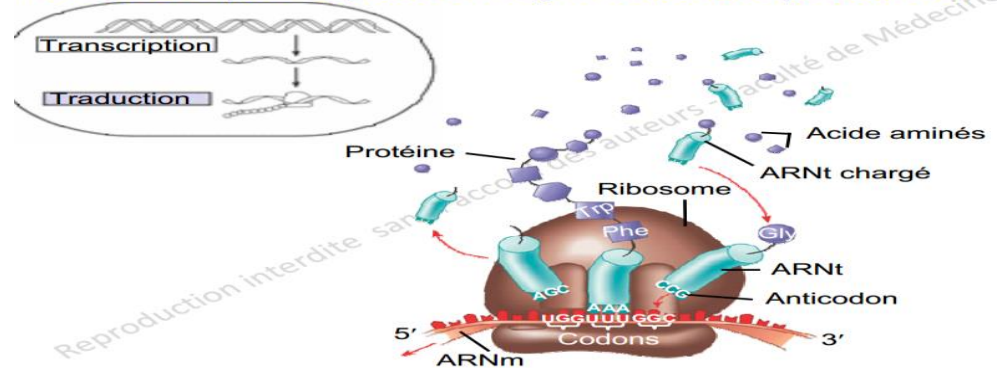
S'associent à des protéines pour former les **ribosomes**, qui sont formés d'une petite et d'une grosse sous-unité. La petite sous-unité se lie à l'ARNm. La grosse sous-unité accueille les ARN de transfert (ARNt).



##### ⇒ ARN de transferts (ARNt)

Ont une structure en feuille de trèfle (une tige et trois boucles). Un acide aminé peut être fixé à la **tige acceptrice**. Possèdent une séquence de trois nucléotides appelée **anticodon**. L'**anticodon s'apparie par complémentarité avec un codon de l'ARNm**.

#### Les ARNs participent à la synthèse des protéines



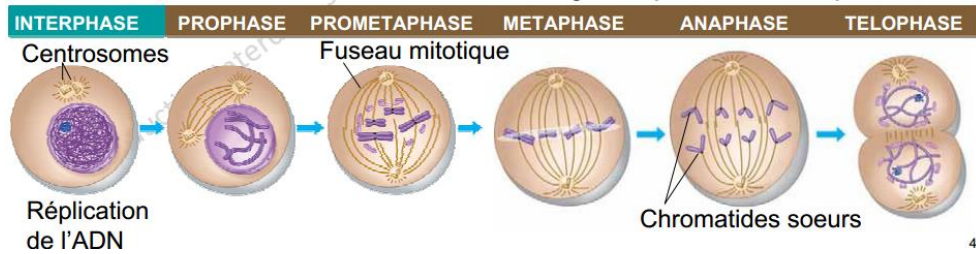
#### C. La réplication de l'ADN

##### Rappels sur la division cellulaire par mitose

Le cycle cellulaire comprend **deux principales phases**.

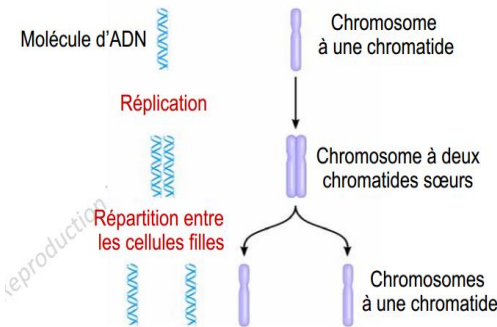
→ **L'interphase** (=phases G1+ S+ G2) qui prépare la mitose. La réplication se fait durant la phase S (Mémoinutile^^ : S comme synthèse d'ADN), donc par extension durant l'interphase aussi ☺

→ **La mitose** répartit les Krs entre 2 ♀s filles (= prophase + prométaphase + métaphase + anaphase + télophase). Le noyau disparaît et les chromosomes se condensent. Ils sont constitués de deux chromatides et alignés à l'équateur. Chaque chromatide migre à un pôle opposé de la cellule. La cellule mère se divise en deux cellules filles génétiquement identiques.



## 1. RÔLES DE LA RÉPLICATION

- ⇒ Permet de dupliquer le génome d'une cellule avant la division.
- ⇒ Avant la réplication, la cellule possède 2n chromosomes à une chromatide.
- ⇒ Après, elle possède 2n chromosomes à deux chromatides soeurs.
- ⇒ Chaque cellule fille va hériter d'une copie du génome de la cellule mère

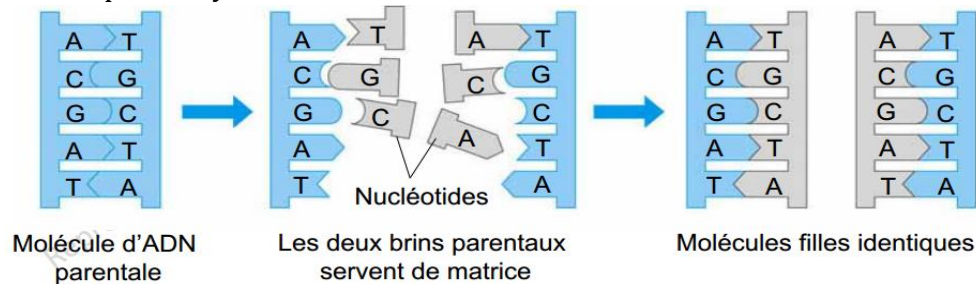


## 2. PROPRIÉTÉS DE LA RÉPLICATION

### Modèle de la réplication (Watson et Crick 1953):

« La complémentarité des bases suggère un mécanisme de copie du génome »

- ⇒ La double hélice d'ADN est ouverte et chacun de ses brins parents sert de modèle pour la synthèse d'un nouveau brin fils.

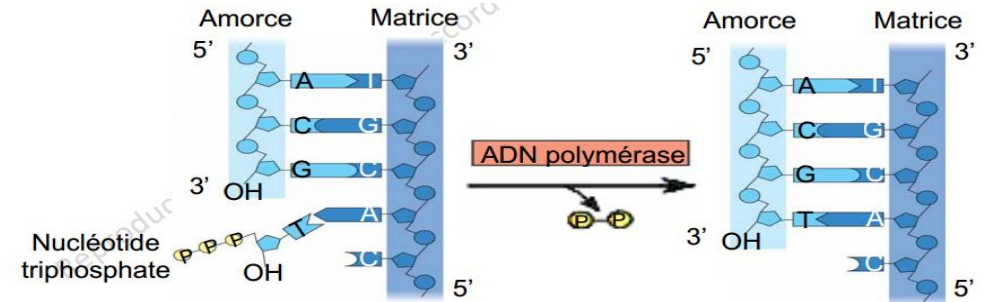


- Elle est **semi-conservative** :
- Chaque brin de l'ADN parental sert de matrice pour synthétiser un brin fils.
- Chaque nouvelle molécule comprend un brin parental et un brin fils.

- Elle **repose sur le principe de complémentarité des bases** :
- Les nucléotides complémentaires du brin parent sont reliés un à un

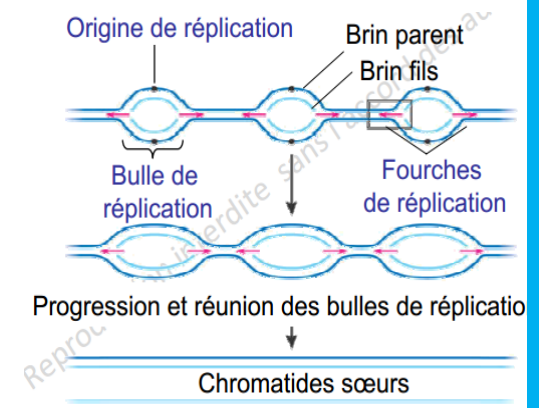
## 3. MÉCANISMES DE LA RÉPLICATION

- La polymérisation est assurée par l'ADN polymérase  $\delta/\epsilon$  qui nécessite :
- un brin d'ADN matrice, des désoxyribonucléotides triphosphate (dNTPs) et **une amorce (court fragment hybride ARN/ADN)** pour initier la réplication.
- **La polymérase relie un à un les dNTPs à l'extrémité 3'-OH de l'amorce.**
- Elle ne synthétise donc les brins fils **que dans le sens 5' - 3'.**



### L'initiation de la réplication :

- Elle se fait en de **nombreux points (ou origines)** sur un chromosome.
- La double hélice est ouverte et forme **une bulle de réplication** qui comprend **deux fourches de réplication**
- La réplication est **bidirectionnelle** à partir de chaque point d'initiation.



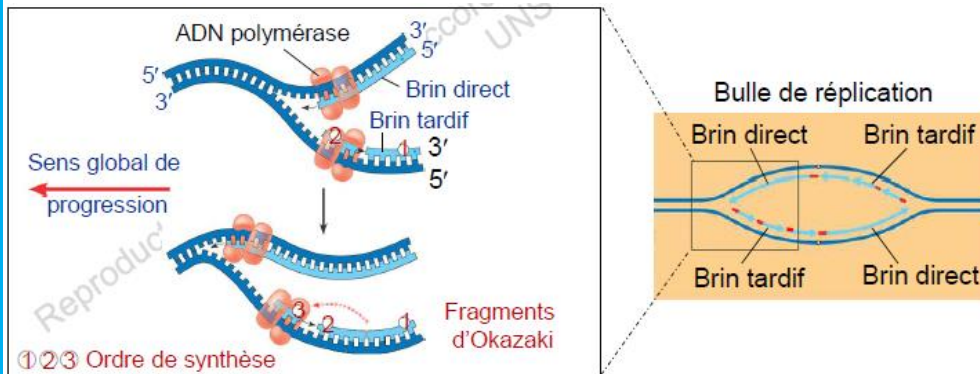
### La synthèse des brins = polymérisation :

- Elle est **simultanée** sur les deux brins mais **ASYMÉTRIQUE** (= progression des 2 fourches d'une bulle de réplication en sens opposés).
- Les brins parents sont **ANTIPARALLÈLES** et la réplication se fait de 5' → 3'.
- Au niveau de chaque fourche, **leur réplication se fait en sens opposé.**



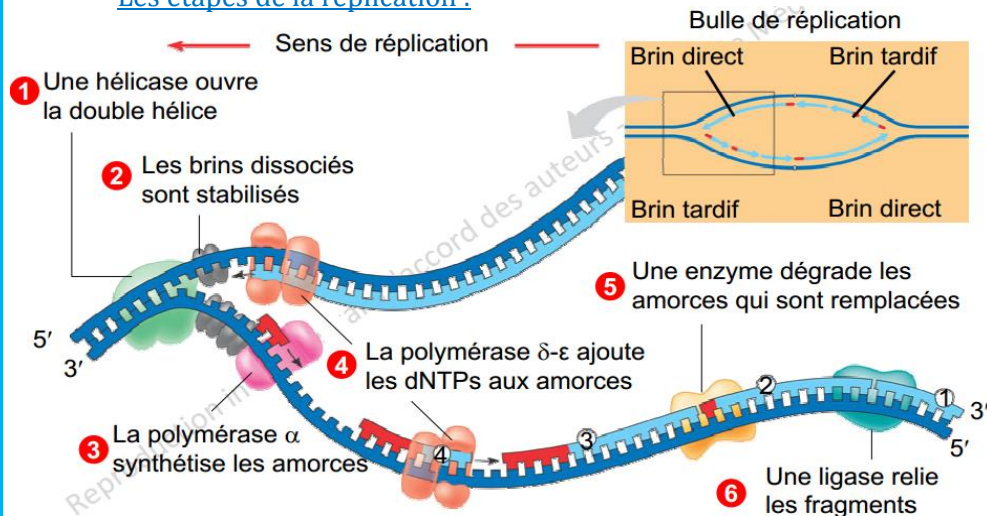
♥ Le brin appelé **direct** est synthétisé en continu à partir d'une seule amorce.

♥ Le brin appelé **tardif** est synthétisé par fragments qui seront ensuite réunis (fragments d'Okazaki).



**Explication :** Au fur et à mesure que la bulle de réplication s'ouvre au niveau des 2 fourches de réplication. Le **brin direct** progresse dans le sens de la fourche correspondante (dans le sens 5'→3'). Les brins tardifs rattrapent le brin direct par fragments car ils respectent le **sens 5'→3' de la réplication**. Ceci a lieu au niveau des 2 brins parents de manière **asymétrique** car les brins d'une molécule d'ADN sont **antiparallèles**.

#### Les étapes de la réplication :

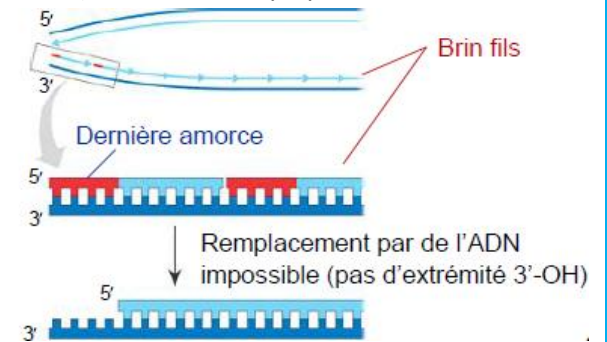


💡 **Conclusion :** La complémentarité des bases permet sa copie et sa transmission.

#### Terminaison de la réplication

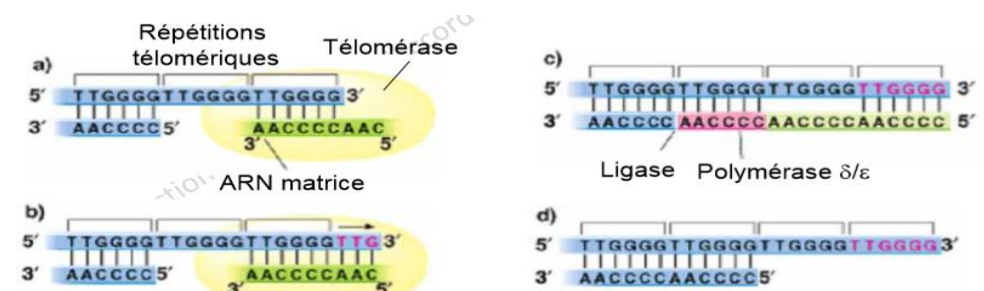
👉 **Problème :** la réplication des télomères (extrémité d'un chromosome)

- A l'**extrémité 5' du brin fils** de chaque chromatide, la dégradation de l'amorce la plus distale laisse persister une brèche.
- Si elle n'est pas comblée, il y a **érosion des télomères** à chaque division.
- Au-delà d'un seuil critique, la cellule **arrête de se diviser et meurt**.
- Elle nécessite une enzyme (télomérase), **absente de la plupart des cellules**.



👉 **La télomérase** (cellules souches, germinales, cancéreuses)

- Possède une **activité de type reverse transcriptase** (=synthèse d'ADN à partir d'ARN) + un **ARN matrice**, complémentaire des répétitions télomériques.
- Elle va s'apparier au brin parent (a) et l'allonger (b) suffisamment pour que la brèche du brin fils soit comblé par la polymérase δ/ε et la ligase (c, d)



### Trois mécanismes SÉQUENTIELS assurant la fidélité de la réplication :

#### ① La sélection des bases complémentaires de la matrice

- assurée par le site actif des ADN polymérases  $\alpha$  et  $\delta/\epsilon$
- ne fonctionne que lorsque la paire de base formée est conforme au **principe de complémentarité**.
- Sinon, **les angles** et la géométrie des paires de bases sont modifiés et le site actif de l'enzyme ne fonctionne plus.

#### ② L'activité de correction d'épreuve (proofreading)

- La polymérase  $\delta/\epsilon$  détecte et répare aussitôt les erreurs qu'elle fait
- Elle possède un **2nd site actif à activité 3'-5'exonuclease**
- Cette activité lui permet d'exciser un nucléotide incorporé par erreur
- ⚠ **La polymérase  $\alpha$  en est dénuée** = les amorces qu'elle synthétise peuvent contenir des erreurs ++

#### ③ Le système MMR (Mutation Mismatch Repair)

- Il détecte et répare certaines erreurs échappant à la polymérase (*substitutions ou dérapage réplicatifs liés aux microsatellites*)
- Est constitué des protéines **MutS, MutL et MutH** (E. Coli) ou d'homologues
- Reconnaît le brin fils erroné (*mésappariement d'un nucléotide*), dégrade un fragment contenant l'erreur (*excision*), cela est suivi d'une étape de resynthèse (*ADN polymérase + ligase*)

Grâce à ces trois mécanismes séquentiels, la réplication du génome ( $3 \cdot 10^9$  paires de bases) se fait **presque sans erreur**.

→ **La sélection bases** laisse échapper 1 erreur tous les  $10^5$  pb

→ **L'activité Proofreading** en corrigeant 99%, il reste 1 erreur tous les  $10^7$  pb

→ **Le système MMR** en corrigeant 99,9%, il reste 1 erreur tous les  $10^{10}$  pb

### Erreurs ADN = mutations

Lorsque la fidélité de la réplication est imparfaite, il y a accumulation d'erreurs (mutations) à chaque division. Les mutations peuvent avoir des conséquences néfastes et être transmises.

*Ex : Drépanocytose = remplacement d'une thymine par une adénine dans l'ADN.*

→ Des systèmes de réparation détectent et réparent les mutations de l'ADN. Lorsque l'un de ces systèmes est déficient, on observe une accumulation de mutations qui peut favoriser l'apparition de certains cancers.

*Ex: Xeroderma Pigmentosum ou Maladie des enfants de la lune (risque de cancer cutané avant 10 ans =  $\times 1000$ )*

## D. La synthèse de protéines

### 1. GENERALITES

Un gène contient une information sous la forme d'une suite de nucléotides et s'exprime lorsque cette information est utilisée :

☞ Certains gènes sont dits **CODANTS** :

→ leur information sert à la synthèse d'une protéine

→ transcrit en pré-ARN puis modifiés en ARNm (maturation)

→ L'ARNm rejoint le cytosol et sa séquence est traduite en acides aminés.

☞ D'autres sont dits **NON CODANTS** :

→ leur information ne sert qu'à la synthèse des autres types d'ARN (*ARN ribosomiaux, de transfert, petits ARN nucléaires ou nucléolaires...*), certains de ces ARNs restent dans le noyau, d'autres rejoignent le cytosol (ARNr, ARNt)

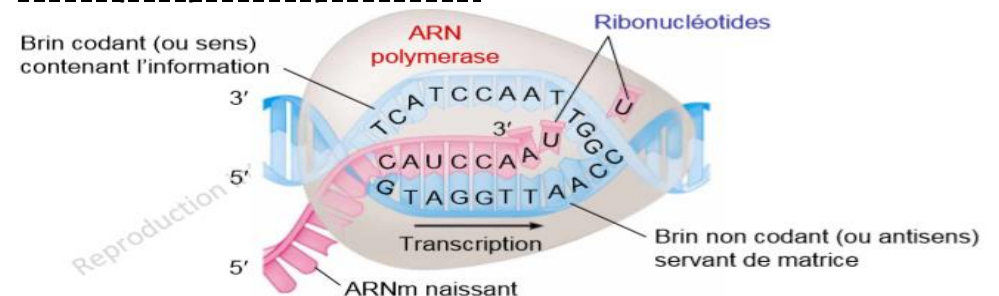
→ **tous participent à l'expression des gènes codants**.

☞ Un gène est composé :

☛ d'un **BRIN CODANT** contient l'information (celle qui figure sur l'ARNm)

☛ et d'un **BRIN NON CODANT** qui sert donc de matrice pour la transcription

**selon le principe de complémentarité.**



→ L'expression d'un gène débute par la **transcription** (ADN > ARNm) se déroulant dans le noyau

→ Et s'achève à l'étape de **traduction** (ARNm > Prot) dans le cytoplasme, la suite de codons de l'ARNm est convertie en une suite d'acides aminés.

### Structure d'un gène codant eucaryote

Un gène codant comprend 2 régions :

→ une **région TRANSCRITE (Unité de transcription)**

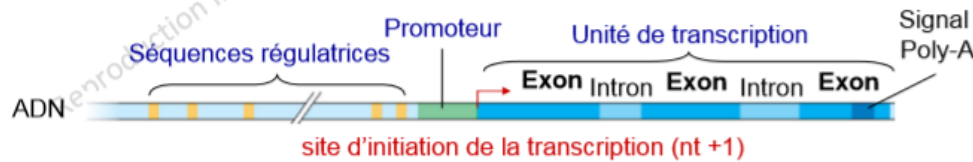
= Succession de séquences codantes (**Exons**) et non codantes (**Introns**)

+ un signal de terminaison de la transcription (**signal Poly-A**)

→ des **régions NON TRANSCRITES et EN AMONT**

- Le **promoteur** proche du site d'initiation de la transcription, qui comprend notamment la TATA box (TATAA) qui fixe le complexe assurant la transcription (ARN polymérase... ect)

- Les **séquences régulatrices proximales et distales**, plus éloignées qui assure la régulation de la transcription



## 2. TRANSCRIPTION D'UN GENE CODANT EUCARYOTE

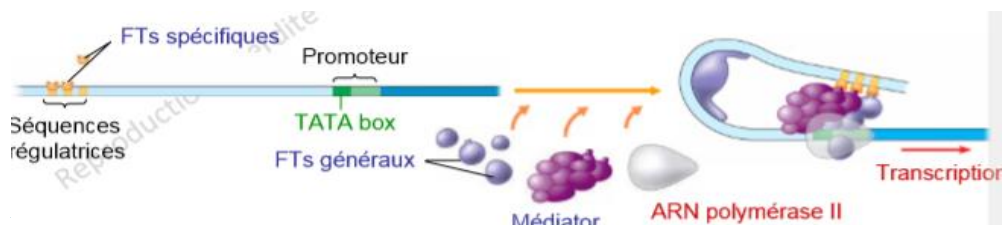
La TATA BOX recrute la machinerie basale de transcription qui comprend :

→ l'**ARN polymérase II** dont l'extrémité C-terminal peut être phosphorylée

→ des **facteurs généraux de transcription** (TFII A, B, D, E, F et H) permettent à l'ARN polymérase II de se fixer au promoteur et l'activent

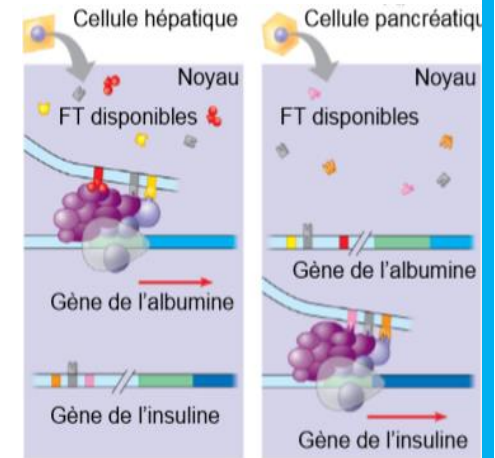
→ **Médiator** = complexe multi-protéique

→ des **facteurs de transcription spécifiques**



→ Chaque gène possède **une combinaison #te de séquences régulatrices** et est régulé par une combinaison **particulière de facteurs de transcription spécifiques** qui facilitent la transcription (**ENHANCER**) ou s'y opposent (**SILENCER**)

→ Chaque gène recrute **une combinaison VARIABLE de FT spécifiques**. Ils facilitent/réduisent l'assemblage de la machinerie basale de transcription. Le gène ne s'exprime qu'en leur présence, variable selon le type cellulaire.

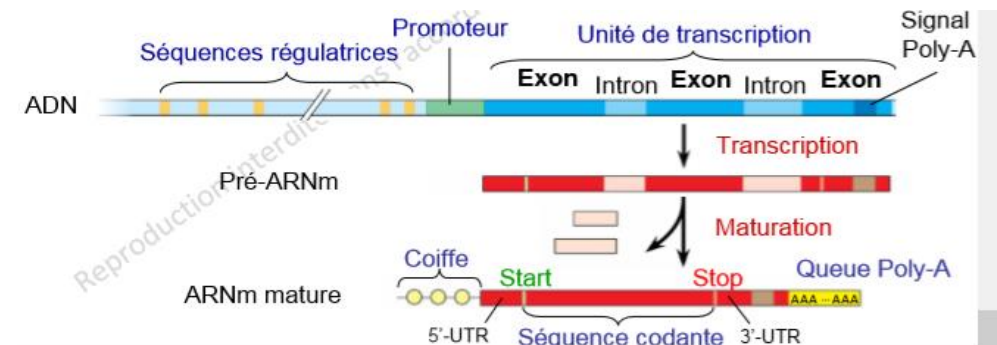


→ La transcript° aboutit d'abord à **un transcrit primaire ou pré-ARNm messenger**. → Il doit subir une étape de maturation en **ARNm mature**.

→ L'ajout de la coiffe à l'extrémité 5' (coiffe) et de la queue Poly-A en 3'

→ L'**excision** (élimination) des introns et l'**épissage** des exons (ligation)

→ La séquence codante est ininterrompue encadrée par les signaux Start/Stop.



### Initiation de la transcription

**Préambule :** La transcription est assurée par une enzyme **ARN polymérase II**. Des **facteurs de transcription (FT) généraux** permettent sa liaison à l'ADN et l'ouverture de la double hélice (*bulle de réplication*). Elle relie entre eux les **mNTPs** complémentaires du brin non codant. La synthèse se fait dans **le sens 5'→3'** et s'arrête au **signal Poly-A**.



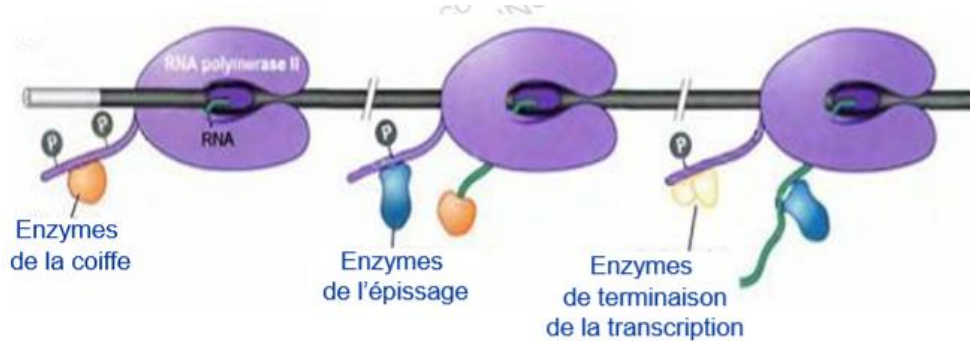
- ① Fixation de TFIID sur la boîte TATA (TFIID s'y fixe par sa sous-unité TBP (TATA Binding Protein))
  - ② Recrutement de TFIIA et TFIIB qui permettent de recruter TFIIF et l'ARN Pol II.
  - ③ TFIIE et TFIIH sont ensuite recrutés.
- L'ensemble forme la machinerie basale encore inactif.
- ④ La transcription débute grâce à TFIIH dont l'**activité hélicase** sépare les 2 brins et l'**activité kinase** qui phosphoryle l'extrémité C-term ce qui active l'ARN Pol II.
- La machinerie basale est activée et synthétise les premiers nucléotides.

### L'élongation de la transcription est COUPLÉE à la maturation

Les enzymes de maturation (= enzymes de la coiffe + de l'épissage + de terminaison) du pré-ARNm sont recrutées successivement par l'ARN Pol II.

☞ Chaque enzyme/complexe est recruté selon l'état de phosphorylation de l'extrémité C-term de l'ARN Pol II.

☞ L'élongation s'arrête lorsque les enzymes de terminaison se fixent au signal de polyadénylation (AAUAA) du transcrit primaire.



### Modifications CO-transcriptionnelles

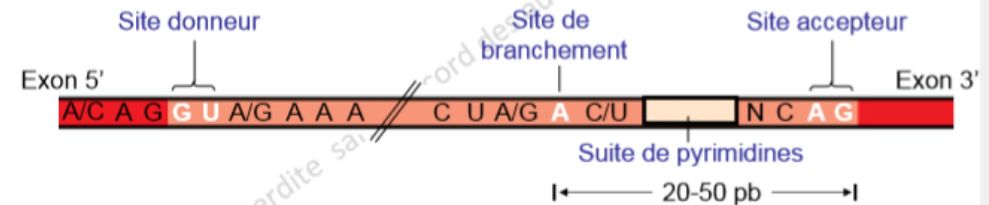
#### ● LA COIFFE (en 5')

- ① La 1<sup>ère</sup> enzyme ajoute une guanine à l'extrémité 5'-P du transcrit
  - ② La 2<sup>nd</sup>e méthyle la guanine et le ribose des deux 1<sup>ers</sup> nucléotides
- ☞ Elle protège le transcrit de la dégradation, augmentant sa durée de vie et est nécessaire à sa reconnaissance par la machinerie traductionnelle.

#### ● L' EPISSAGE

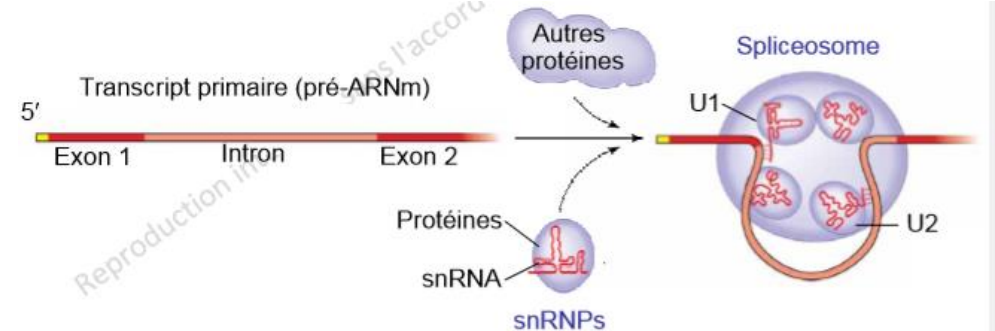
→ fait intervenir des **séquences introniques** appelées CONSENSUS.

☞ **invariables** (même séquence dans tous les gènes) = **site donneur** (GU) au début + **site accepteur** (AG) à la fin de l'intron + **Suite de pyrimidine** + **site de branchement** un peu avant la fin de l'intron.



→ et le complexe enzymatique qui assure l'épissage (= **Spliceosome**) formé par les **ribonucléoprotéines** = **snRNPs** U1, U2, U4, U5 et U6 qui « repèrent » et définissent les introns (=assemblage de protéines et de petits ARNs nucléaires.).

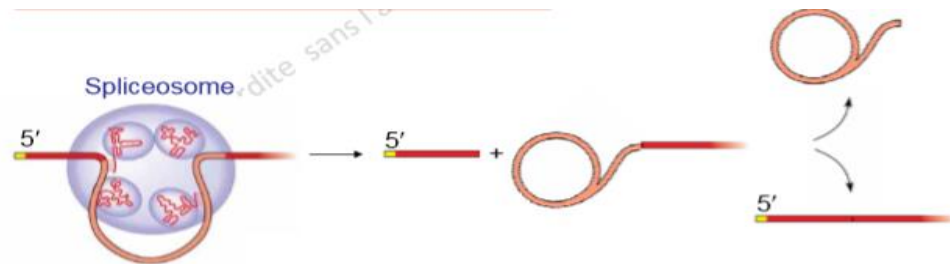
- ① U1 se fixe au **site donneur** et U2 se fixe au **site de branchement**
- appariement complémentaire entre l'ARNm et les snRNA correspondants.
- ② U4, U5 et U6 qui interagissent avec U1 et U2 sont recrutés
- ce qui permet de rapprocher les exons pour les réactions suivantes.



☞ Le Spliceosome catalyse 2 réactions de TRANS-ESTERIFICATION

- ① Clivage de la jonction exon-intron en 5'
  - ② Format° **liaison phosphodiester 5'-2'** entre le **site donneur** et de **branchement**
- l'**INTRON** forme un lasso ou lariat.

- ③ Clivage de la jonction intron-exon en 3'
- ④ Format° **liaison 3'-5' phosphodiester** entre les exons



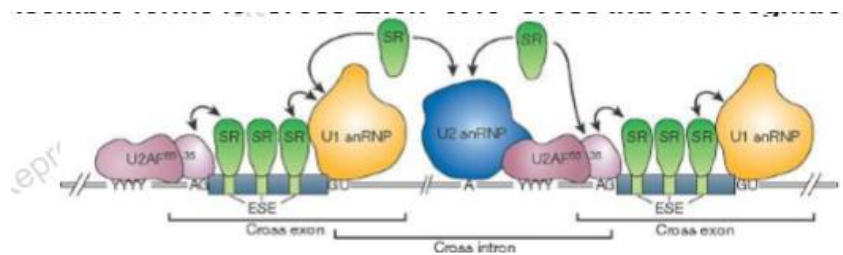
Le paragraphe suivant est **HORS-PROGRAMME** cette année mais je l'ai jugé utile à la compréhension du rôle des protéines SR ! ^^

[L'épissage fait intervenir d'autres acteurs qui aide (ou évite) la détection des exons en régulant la fixation de U2 et U1 de part et d'autre de l'exon = «Cross Exon Recognition Complex».

→ des **séquences exoniques et introniques** : ESE/ISE et ESS/ISS (Exonic/Intronic Splice Enhancer ou Silencer) + des protéines qui s'y fixent : **Protéines SR** (rôle **S**timulant l'épissage) / **Protéines hnRNP** (rôle **i**nhibiteur)]

#### → De nombreuses séquences miment les séquences consensus

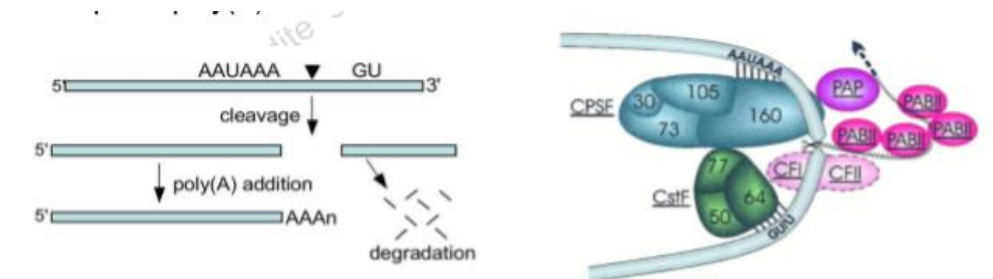
- Les protéines SR (Serine/Arginine Rich) permettent leur discrimination et la définition exacte des introns pour un épissage correct des exons
- Elles se fixent aux **séquences exoniques ESE** (Exonic Splice Enhancer)
- Elles recrutent la **U1 au site donneur**, et les sous unités U2AF65 et U2AF35 (U2 Accessory Factor) à la **suite de pyrimidines** et **au site accepteur**.
- Ces sous unités recrutent à leur tour la **U2 au site de branchement**
- ☞ Les protéines SR facilitent enfin les interactions entre U1 et U2
- L'ensemble forme le 'Cross Exon' et le 'Cross Intron recognition complex'



#### ● LA POLYADENYLATION (en 3')

La polyadénylation (=clivage du transcrit après le **signal de polyadénylation (AAUAAA)** + ajout par la PolyA polymérase d'une suite 50-250 nucléotides à adénine) fait intervenir plusieurs complexes et séquences :

- ① Le complexe CPSF et CstF se fixe aux séquences AAUAAA et GU
- ② Le complexe CF I et II coupe le pré-ARNm à la séquence CA
- ② CPSF active la poly(A) polymérase (PAP) qui synthétise la queue poly(A)
- ✳ La polyadénylation ralentit la dégradation du transcrit mature,
- ✳ La queue poly(A) diminue au fur et à mesure de la traduction.



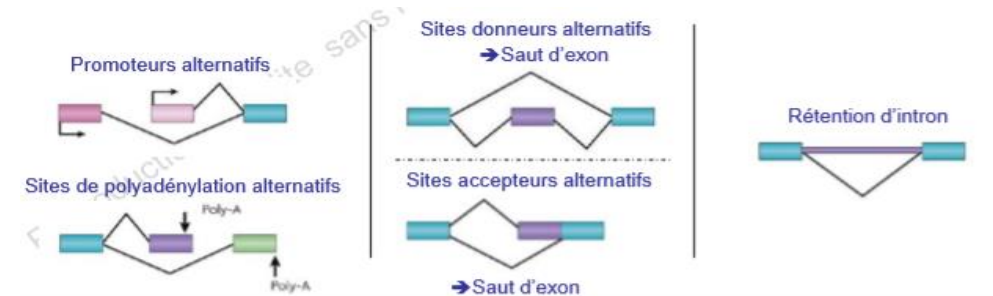
#### ✂ Plusieurs ARNm différents sont issus d'un seul gène

##### • Le transcrit primaire (pré-ARNm) peut être variable :

→ Utilisation de **sites alternatifs d'initiation** / **terminaison de la transcription**

##### • Et/ou le transcrit mature (ARNm) peut être variable :

→ Phénomène **d'épissage alternatif** : sites alternatifs d'épissage (en 5'et/ou 3') / sauts d'exons ou au contraire rétention d'introns.



✂ **Plusieurs protéines différentes sont issues d'un seul gène**, les différents ARNm issus d'un gène donnent des protéines différentes (un exon code en général pour un domaine protéique). Cette diversité est à la base de la complexité des organismes.

✂ **Le nombre de protéines plutôt que le nombre de gènes fait cette complexité.**

### Modification POST-transcriptionnelle : l'édition

→ La séquence primaire d'un ARNm mature peut être changée (editing)

Exemple de l'ARNm de l'apolipoprotéine B (ApoB)

• Dans le foie, il n'est pas modifié et traduit en ApoB100

• Dans l'intestin, une cytosine est désaminée en uracile, introduction d'un codon Stop et production de l'ApoB48, tronquée.

## 3. DIFFERENCES PROCARYOTES / EUCARYOTES

PROCARYOTES	EUCARYOTES
<b>ADN/ARNm COLINEAIRES</b> → s'apparie sur toute la longueur	<b>ADN/ARNm NON COLINEAIRES</b> → <b>boucles d'ADN non apparié</b> = certaines régions d'un gène absentes de l'ARNm (régions non codantes = <b>introns</b> ).
Gènes compacts = <b>ABSENCE D'INTRONS</b>	Gènes morcelés → par les introns
✂ Gènes regroupés et <b>régulés par la même unité de régulation</b> Transcription contrôlée par une <b>séquence régulatrice unique</b> , à proximité immédiate du promoteur → <b>Contrôle de façon coordonnée plusieurs gènes</b> Cf: modèle de l'opéron lactose	✂ Gènes <b>régulés individuellement</b> Cf: (promoteur, séquences régulatrices proximales + distales) = <b>régions NON TRANSCRITES</b> → <b>Le promoteur minimal est constant dans tous les gènes constitué par la TATA box qui fixe la machinerie basale de transcript°</b> → Chaque gène possède une <b>combinaison ≠ de séquences régulatrices, qui fixe les FTs spécifiques + recrutent la machinerie</b>

ADN procaryote **NON COMPACTÉ** = non associé aux prots HISTONES  
→ La transcript° débute donc sans décompaction des nucléosomes.  
Une seule ARN polymérase pour gènes **codant et non codants** assistée par **facteur  $\sigma$**  (chargé de reconnaître le promoteur)  
✂ **Pas de facteurs généraux de transcriptions.**

### ✂ **Traduct° CO-TRANSCRIPTIONNELLE**

→ **PAS de modifs post-transcriptionnelles des ARNm.**  
• L'opéron est transcrit en un long ARNm ne nécessitant pas de maturation.

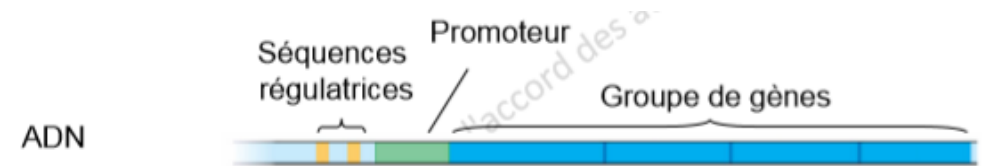
ADN eucaryote avec **niveau de compaction variable ds le temps et ds l'espace** (euchromatine = décompactée = transcript° possible)

✂ **Machinerie basale de transcript°**  
= ARN pol II (que pour les gènes **CODANTS** sinon ARN pol I ou III) + facteurs généraux de transcript° + facteurs spécifiques de transcript° (enhancer/silencer) + médiateur.

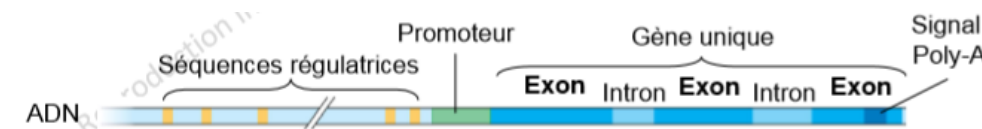
### ✂ **Traduct° POST-TRANSCRIPTIONNELLE**

→ Le **transcrit primaire ou pré-ARNm subit une maturation pour aboutir à un ARNm mature** : coiffe + épissage + polyadénylation = modifs **CO-transcriptionnelle** (= couplées à l'élongation de la transcript°)  
Edition = seule maturation **POST-transcriptionnelle**  
• Plusieurs ARNm et protéines sont produits à partir d'un seul gène.

### GENE PROCARYOTE :



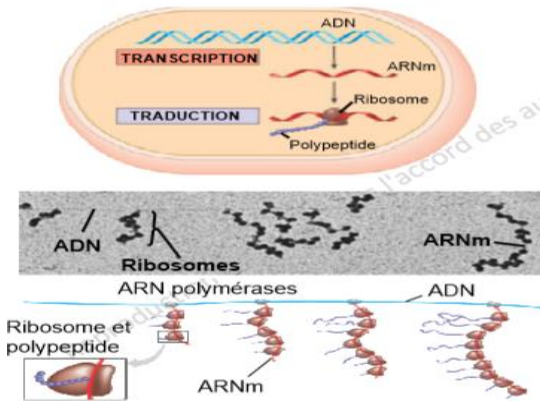
### GENE EUCARYOTE :





**Cellule procaryote.**

Transcription et traduction sont simultanées

**Cellule eucaryote.**

Transcription et traduction sont différées

L'ARN subit une maturation avant d'être traduit dans le cytosol

