

# BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

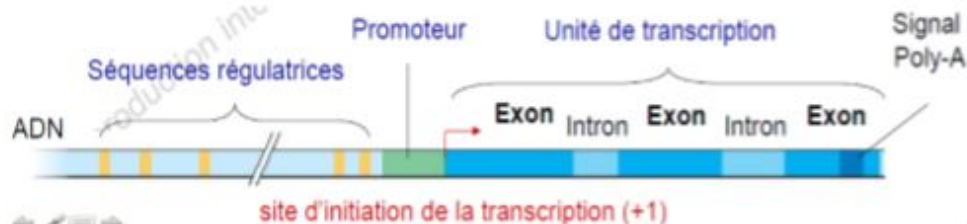
## D- LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

### Généralités :

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

GENES CODANTS	GENES NON CODANTS
Leur information sert à la <b>synthèse des protéines</b>	Leur information ne sert qu'à la <b>synthèse des autres ARNs</b> ( <i>ARNr, ARNt, petits ARN nucléaires ou nucléolaires</i> )
<b>Transcrits</b> en pré-ARNm puis <b>modifiés</b> en ARNm mature ( <b>maturation</b> )	<b>Uniquement transcrit</b> dans le noyau ( <b>non traduit</b> )
L'ARNm rejoint le cytosol et sa séquence est <b>traduite</b> en acides aminés	Certains de ces ARNs <b>restent dans le noyau</b> , d'autres rejoignent le <b>cytosol</b> <b>Tous participent à l'expression des gènes codants !</b>

Un gène eucaryote est composé de différents éléments :



# FICHE TTR COURS 2

**1) Les séquences régulatrices :** Lieu de fixation des **facteurs de transcriptions spécifiques**

Les séquences régulatrices sont **variables** d'un gène à l'autre.

Chaque gène possède sa propre combinaison de séquences régulatrices, activés ou réprimés par certains facteurs de transcription spécifique.

**2) Le promoteur :** Constitué de la **séquence TATAA (TATA box)** fixe le **complexe assurant la transcription : La machinerie basale de transcription** qui comprend :

- **L'ARN polymérase II**

- **Les facteurs généraux de transcription permettant à l'ARN polymérase de se fixer au promoteur**

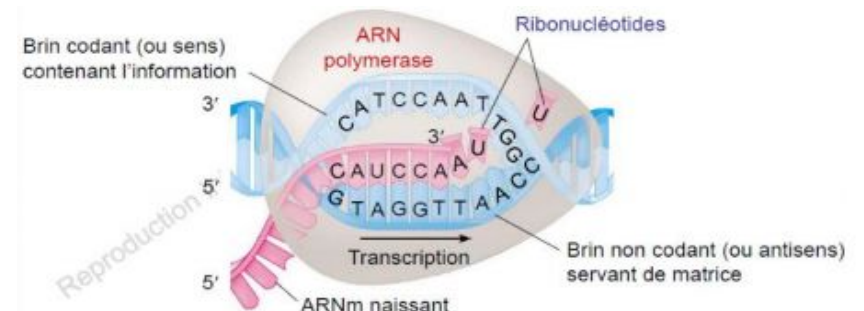
**3) L'unité de transcription :** Région destinée à être transcrite démarrant du site d'initiation à la transcription (+1) jusqu'au signal poly-A = site de terminaison.

Il contient une succession de **séquences codantes (EXONS)** et **non codantes (INTRONS)**

### L'ARN polymérase II:

Chez les **eucaryotes**, c'est l'ARN polymérase II qui transcrit les gènes codants.

Elle se fixe au promoteur du gène et recopie l'unité de transcription.

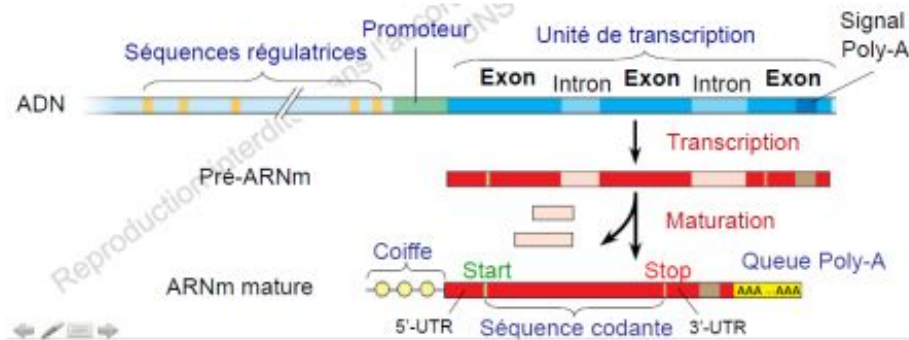


### L'ARN pré-messager:

Le gène codant eucaryote est transcrit en ARN PRÉ-messager composé d'intron ET d'exon subit des modifications CO-transcriptionnelles qui assurent sa maturation en ARNm:

- Ajout de "coiffe" à l'extrémité 5' : → ralentit la dégradation ET est nécessaire pour être reconnue par le ribosome
- Ajout d'une "queue" poly-A à l'extrémité 3' (250 nucléotides) → ralentit la dégradation
- Excision des introns (ils sont enlevés) et épissage des exons (ils sont reliés)

### Obtention d'une séquence codante ININTERROMPUE entre le codon start et stop



### L'épissage :

L'épissage fait intervenir des séquences introniques quasi invariables et retrouvées dans TOUS LES GÈNES CODANTS appelées séquences consensus :

- Site donneur d'épissage (**GU**) au début et accepteur (**AG**) à la fin de l'intron
- Site de branchement (**A**) et suite de pyrimidine (**Y**) avant la fin de l'intron

### LE SPLICEOSOME EST LE COMPLEXE ENZYMATIQUE QUI ASSURE L'ÉPISSAGE

### DESCRIPTION CELLULE EUCARYOTE = ÊTRE UNI OU MULTI CELLULAIRE

- 10 à 100 µm de diamètre
- Noyau délimité par une membrane
- Forme de l'ADN nucléaire : ≠ K linéaire
- Possède d'autres sous-compartiments délimités par des membranes : organites
- Gène régulé individuellement : chaque gène à sa propre séquence régulatrice
- Gène morcelé (présence d'intron) : gène composé d'introns et d'exons. Si intron alors maturation
- ADN nucléaire associé aux histones → transcription débute avec décompaction des nucléosomes
- Gène codant et non codant sont transcrit par différents ARN polymérase
- Facteur généraux de transcription
- Traduction après la transcription

### DESCRIPTION CELLULE PROCARYOTE = ÊTRE UNI CELLULAIRE

- 1 à 10 µm de diamètre
- Noyau non délimité par une membrane (=Nucléoïde)
- Forme de l'ADN nucléaire : 1 unique K circulaire
- Possède peu d'organites mais une membrane doublée d'une paroi
- Gène regroupé : 1 séquence régulatrice unique contrôlant un ensemble de gènes = opéron
- Gène compact (absence d'intron) : opéron transcrit en un long ARNm. Si pas d'intron alors pas de maturation
- ADN nucléaire non-associé aux histones → transcription débute sans décompaction des nucléosomes
- Gène codant et non codant sont transcrit pas la même ARN polymérase assisté du facteur  $\sigma$  chargé de reconnaître le promoteur
- Pas de facteur généraux de transcription
- Traduction co-transcriptionnelle

### Caractère du code génétique:

Le code génétique est :

- quasi-universel : toutes espèces utilisent la même correspondance codon / AA
- non chevauchant : chaque nucléotide de l'ARNm n'appartient qu'à un seul codon
- non ambiguë : un codon donne toujours le même AA
- dégénéré : il y a plusieurs codons pour un AA
- La traduction de l'ARN repose sur le code génétique !!!

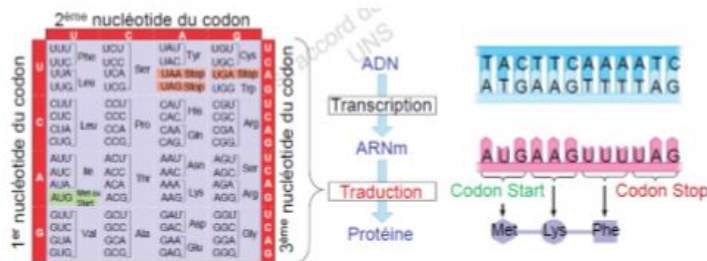
### Traduction de l'ARNm :

La suite de codons de l'ARNm est convertie en une suite d'AA, la correspondance est assurée par le code génétique, **Le code génétique assure la correspondance codon/ acide aminé**. Il existe  $4^3 = 64$  combinaisons de 3 nucléotides pour former un codon.

1 codon Start (AUG) qui initie la traduction (code pour une méthionine)

3 codons Stop (UAA /UAG/ UGA) qui terminent la traduction

**ATTENTION** : il y a **61** combinaisons pour **20 AA** !



### Il existe 3 cadres de lecture de l'ARNm en théorie:

**UN SEUL** aboutit à la synthèse de la protéine attendue : le cadre ORF, débutant au codon AUG repéré grâce à la **séquence Kozak**. Les 2 autres sont décalés par rapport au cadre ORF, les protéines formées sont différentes et souvent stoppées par un codon STOP prématuré.



### Mutations du code génétique:

**Parmi les substitutions** (cad celles qui changent un nucléotide) on trouve :

- ✓ Les mutations **silencieuses** (elles sont neutres) : ne changent pas l'acide aminé codé.
- ✓ Les mutations **faux sens** : remplacent un AA par un autre.
- ✓ Les mutations **non-sens** : introduisent un codon STOP prématuré.

**Parmi les insertions/délétions** (celles qui modifient le nombre de nucléotides) on trouve :

- ✓ **Les multiples de 3** : on peut avoir ajout d'un AA ou d'un STOP mais le cadre de lecture est respecté.
- ✓ **Les non multiples de 3** : le cadre de lecture en aval peut être décalé et il peut y avoir la présence de mutations faux sens multiples ainsi que des Stop prématurés. Elles peuvent également former une mutation non-sens et dans ce cas il y a une absence totale de la synthèse de la protéine

Le code génétique est organisé en 16 boîtes de 4 codons, où seul le 3ème nucléotide change. Dans la majorité des cas, l'AA codé par la boîte est le même. Sinon, il est de même polarité. **L'importance de la mutation dépend de la position du nucléotides dans le codon**

- **Une mutation du 3ème nucléotide est souvent neutre et sans conséquence sur la protéine ( saut de codon dans la même boîte )**
- **Une mutation du 1er nucléotide induit souvent une mutation faux-sens conservative ( conservation de la même polarité )**
- **Une mutation du 2ème nucléotide induit souvent une mutation faux sens non conservative ( les conséquences sont donc plus sévères )**

**2ème nucléotide du codon**

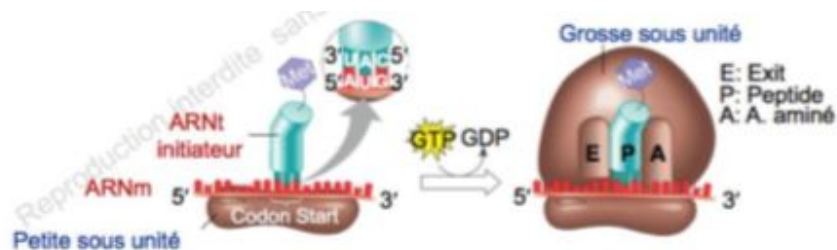
		2ème nucléotide du codon				
		U	C	A	G	
1er nucléotide du codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr Stop Stop	Cys Cys Stop Trp	U C A G
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Asp	U C A G
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Glu	U C A G

Boîte Phénylalanine-Leucine (UUU, UUC, UUA, UUG)  
Boîte Glycine (GGU, GGC, GGA, GGG)

La traduction est assurée par les ribosomes:

Ils sont divisés en 2 parties :

- 1 petite sous-unité qui se lie à l'ARNm et décode l'information en assurant la correspondance codon
- 1 grosse sous-unité divisé en 3 parties :
  - le **A** qui accueille l'ARNt avec l'AA
  - le **P** qui forme le peptide
  - le **E** qui éjecte l'ARNt sans AA



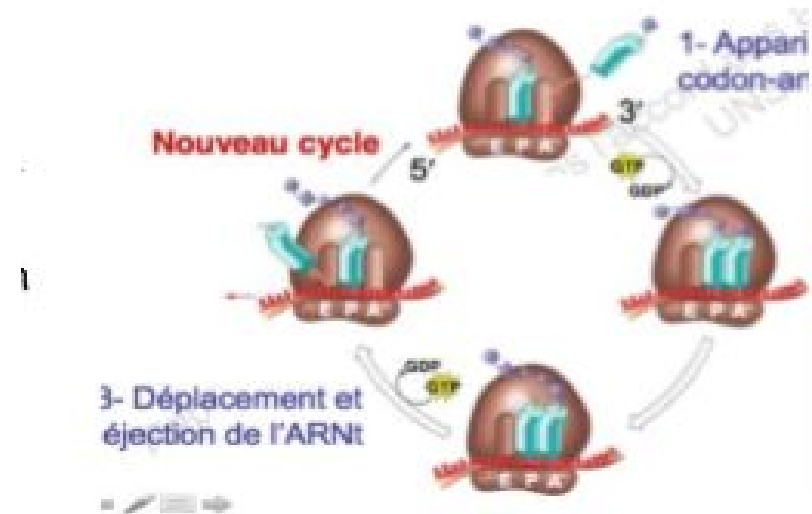
La traduction se fait en 3 étapes successives:

L'initiation en 2 étapes :

- 1) Fixation du complexe de pré-initiation composé de la petite sous-unité du ribosome et d'un ARNt initiateur portant la méthionine
- 2) Fixation de la grosse sous-unité sur la petite sous-unité après reconnaissance du codon initiateur par l'ARN, formation du ribosome

-L'élongation (succession de cycles), le ribosome se déplace de codon en codon si l'appariement est correct

-La terminaison s'effectue lorsque le ribosome rencontre un codo



**REMARQUE: LES ARNt (transfert) APPORTENT LES AA AUX RIBOSOMES CHAQUE ARNt EST SPÉCIFIQUE D'UN AA**

# E- RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES:

Toutes les cellules de l'organisme proviennent de la même cellule originelle : le zygote.

Elles ont donc toutes le même patrimoine génétique

Mais à l'âge adulte certaines sont spécialisées et expriment donc seulement une partie de ce patrimoine.

L'expression des gènes doit donc être RÉGULÉE

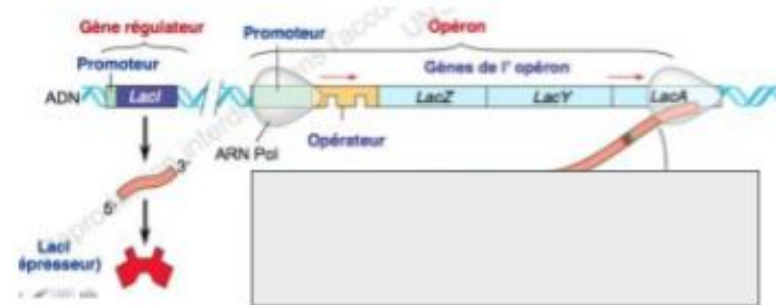
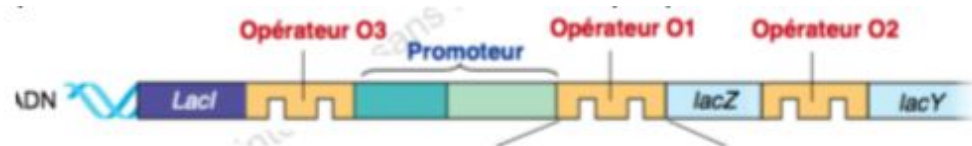
## Régulation chez les procaryotes:

### ELLE EST UNIQUEMENT TRANSCRIPTIONNELLE

#### EXEMPLE DE E.COLI ( PROCARYOTE ) ET DE L'OPÉRON LACTOSE

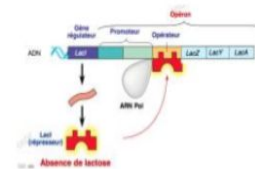
Le gène LacI régule la transcription de l'opéron. Il est situé à distance et code pour un répresseur

La protéine LacI forme un homotétramère. Lorsqu'il se fixe sur O1 et O3, l'ADN forme une boucle qui enferme le promoteur, ce qui le rend inaccessible



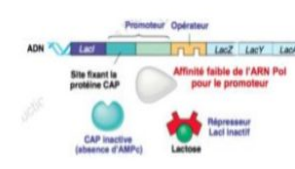
#### Absence de lactose et présence de glucose

L'expression de l'opéron lactose est inutile. La protéine LacI se fixe à l'opérateur et enferme ainsi le promoteur. Du coup, l'ARN polymérase est bloqué et la transcription ne peut pas se faire



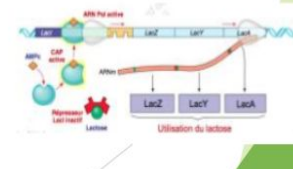
#### Présence de lactose ET de glucose

Le lactose joue un rôle permissif et se lie à LacI ce qui l'empêche ainsi de se lier à l'opérateur. Mais l'affinité de la polymérase est faible en l'absence de la protéine CAP (activée par l'AMPc). C'est le glucose qui empêche la production d'AMPc, il réprime l'opéron



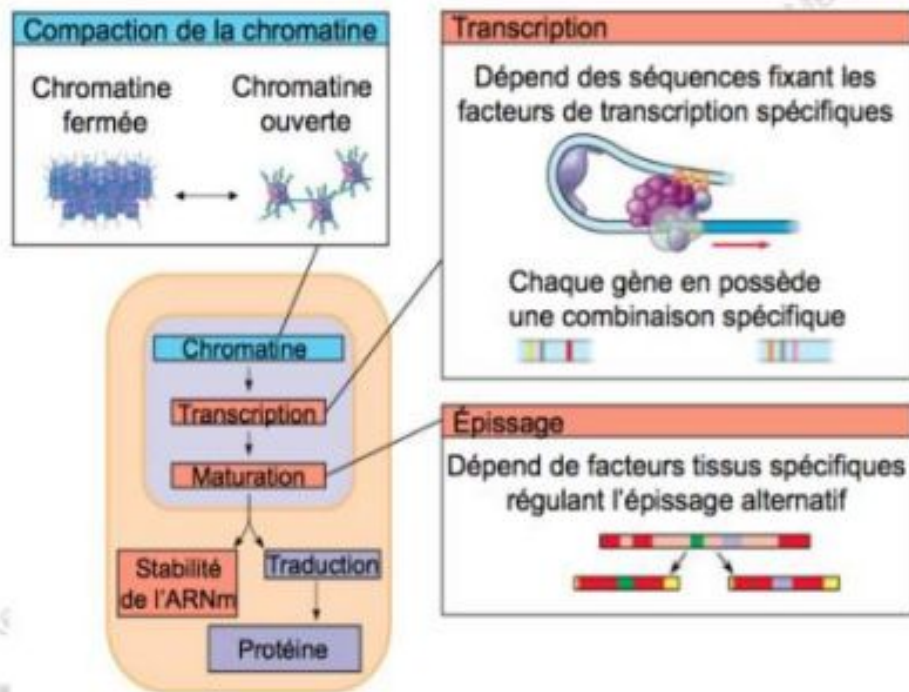
#### Présence de lactose et absence de glucose

La transcription est maximale : les effets du lactose et de l'AMPc s'additionnent. Le lactose va se fixer au répresseur, et la protéine CAP va pouvoir stabiliser l'ARN polymérase en se liant au promoteur



## Régulation de l'expression chez les eucaryotes:

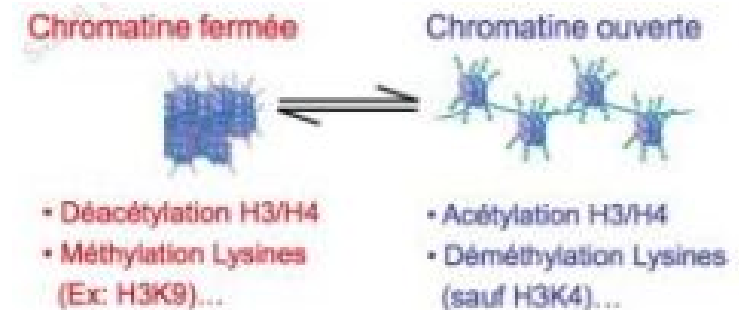
La régulation se fait à différents niveaux :



## Regulation epigenetique:

La compaction dépend des modifications **épigénétiques** (les gènes restent inchangés) :

Modification **post-traductionnelle des histones** : forme le code histone réaction réversible et nombreuses



La **méthylation** de séquence d'ADN particulière:

-implique ADN méthyltransférase: favorise la formation d'hétérochromatine

**-elle peut être transmise car elle est reproduite lors de la mitose**

- **Régulation de la chromatine :** La transcription nécessite une chromatine décompactée.
- **Régulation au niveau de la transcription:** Elle dépend de facteurs de transcription spécifiques qui activent ou répriment la transcription. Ils se lient aux séquences régulatrices proximales et/ou distales des gènes, et recrutent des enzymes qui régulent localement les gènes.

# F- LA MÉIOSE:

## Comparaison méiose / mitose

	Mitose	Méiose
Rôle	Crée de nouvelles cellules (Remplacement cellulaire et croissance)	Crée de nouveaux individus (Reproduction)
Siège de survenue	Cellules somatiques	Cellules germinales
Nombre de divisions après l'étape de réplication	<b>Une division</b>	<b>Deux divisions</b>
Alignement des chromosomes en métaphase	Individuel	Par paires en méiose I Individuel en méiose II
Nombre de cellules filles	<b>Deux</b>	<b>Quatre</b>
Nombre de jeux de chromosomes des cellules filles	Deux jeux (cellules diploïdes)	Un jeu (cellules haploïdes)
Génotype des cellules filles	Identiques entre elles et à la cellule parentale (pas de crossing over)	Différentes entre elles et de la cellule parentale (crossing over)

La méiose est constituée de 2 division successive:

<b>méiose I = réductionnelle</b>	<p><u>Divise par 2 le nombre de chromosomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La cellule mère est <u>diploïde</u> ( 2n chromosomes à 2 chromatides)</li> <li>- Les 2 cellules filles sont <u>haploïdes</u> (n chromosome à 2 chromatides)</li> </ul> <p>La cellule fille ne possède alors qu'un seul chromosome de chaque paires homologue : soit maternel soit paternel</p>
<b>méiose II = équationnelle</b>	<p><u>Le nombre de chromosome reste inchangé.</u> les chromatides sont réparties entre 2 cellules filles Elle se fait à partir des 2 cellules haploïdes obtenue précédemment</p> <p><b>On obtient donc 4 cellules filles avec n chromosome à 1 chromatide</b></p>

**La méiose permet la transmission du patrimoine génétique**

## Brassage génétique :

### Méiose 1 ou réductionnelle:

Phases	Mécanismes
Prophase 1	Appariement physique des chromosomes homologues : formation de <b>tétrades</b> . Des échanges de matériel génétique sont alors possibles, c'est le crossing-over ou brassage <b>intrachromosomique</b> .
Métaphase 1	Alignement aléatoire des tétrades à l'équateur de la cellule : c'est le brassage <b>interchromosomique</b> .
Anaphase 1	Les chromosomes homologues sont attirés vers les pôles opposés de la cellule.
Télophase 1	Cytocinèse (division du cytoplasme), on a alors 2 cellules haploïdes à n chromosome et 2 chromatides.

Un brassage génétique a lieu au cours de la méiose 1.

À la fin de la méiose 1, les cellules obtenues sont génétiquement **DIFFÉRENTES** entre elles et avec la cellule mère

### Méiose 2 ou équationnelle:

Phases	Mécanismes
Prophase 2	Les chromosomes sont dans la cellule.
Métaphase 2	Alignement des chromosomes à l'équateur de la cellule.
Anaphase 2	Les chromatides sont attirées vers les pôles opposés de la cellule.
Télophase 2	Formation de 4 cellules génétiquement distinctes.

Formation des gamètes :

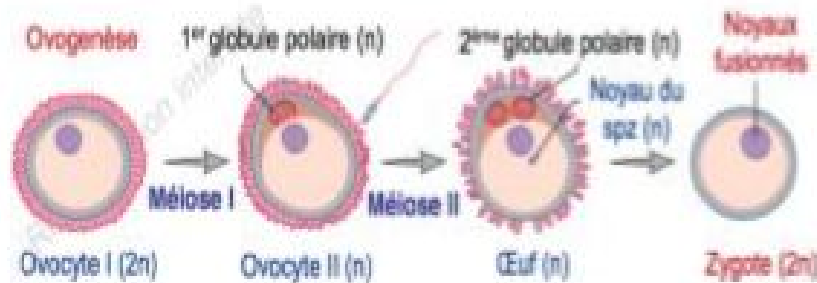
Les ovogonies: se différencient en ovocyte 1 avant la naissance et **se bloquent en prophase 1.**

Lors de l'ovulation, un ovocyte 1 reprend sa méiose puis donne un ovocyte 2 et un globule polaire (possédant le même matériel génétique).

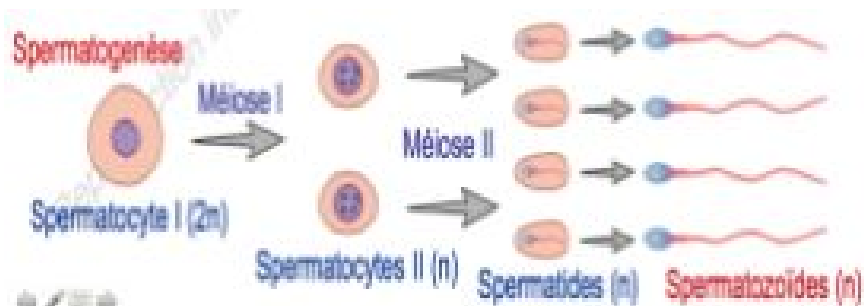
**L'ovocyte 2 se bloque en métaphase 2.**

**Cet ovocyte terminera sa méiose s'il est fécondé par un spermatozoïde.**

Il donnera alors un ovotide (œuf) et un 2nd globule polaire



Les spermatogonies: se différencient en spermatocytes 1 à partir de la puberté puis de façon **continue**



La méiose assure la diversité génétique par plusieurs mécanismes:

<u>L'assortiment aléatoire des chromosomes paternel et maternel</u>	produit $2^{23}$ combinaisons soit 8,4 millions de gamètes distincts
<u>L'union aléatoire d'un spermatozoïde et d'un ovocyte</u>	produit $2^{23} \times 2^{23}$ soit 70 000 milliard de possibilités de zygotes distincts

Anomalies:

Des chromosomes ou chromatides peuvent ne pas se séparer, ce qui conduit alors à un gamète avec n+1 ou n-1 chromosomes

Cela survient au cours de la méiose 1 **ET** de la méiose 2

Après fécondation, le zygote formé est appelé aneuploïde

S'il contient 1K en plus, on parle de trisomie, s'il a un K de moins de monosomie.

Le K touché peut être un autosome **OU** un gonosome :

-Si le K touché est un autosome → généralement **PLUS** sévères.

-SI le K touché est un gonosome → généralement **MOINS** sévères

## DEDIIIIIIIIII:

### baptiste

a NANS le meilleurs parrain officieu et elise meilleur co-fillotte officieuse !

a tout les tuteur RPZ

a tout les pharma RPZ

a tout les doublant RPZ

a tout les nul du lycée (pas de mention au bac RPZ)

a .... (entre ton nom) parce que c'est le ou la meilleur et il ou elle vas tout déchiqueter !!!

## HUGO:

Les 2 derniers cours que l'on vous a fait sont les plus dur c'est normal si vous avez du mal à comprendre ... surtout la partie D et E. C'est pas grave si vous ne comprenez pas tout du premier coup travaillez plusieurs fois la fiche et vous verrez vous allez comprendre les notions du cours petit à petit. La TTR c'est fini pour nous mais on sera là à la deuxième TTR en janvier ne vous inquiétez pas ;) . Dédicace aux braves P1 qui sont venus à la TTR on s'est grave ambienté, aux montebellois de l'ambiance, à Humanice car sans eux ce serait compliqué de manger le midi, à tous ceux qui viennent du lycée de Lorgues ( la base ) et aux tuteurs du TURFU. Bonne révision pour le CCB ne stressez pas ça ne sert à RIEN, soyez sûr de vous, ayez confiance en vous c'est une des clé du succès. N'hésitez pas à venir nous voir pour des questions, on aime beaucoup parler :D on sera content de vous répondre. A plus dans l'bus