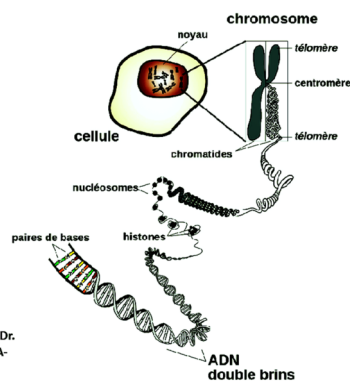
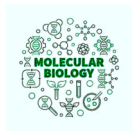


Cours de Biologie Moléculaire



Cours de Biologie
moléculaire réalisé par Dr.
REBAI Redouane (MCA-
Univ-Biskra)

Dr. REBAI Redouane -
Université- Biskra

1.0

13/08/2024

Table des matières

I - Chapitre 04: L'expression de l'information génétique et son contrôle	3
1. Objectifs spécifiques	3
2. La transcription	3
2.1. Les éléments nécessaires pour la transcription	4
2.2. Transcription chez les procaryotes	4
3. La traduction	6
3.1. Étapes de la traduction	7
3.2. Régulation de l'expression des gènes	9
Bibliographie	13
Webographie	14

I Chapitre 04: L'expression de l'information génétique et son contrôle

1. Objectifs spécifiques

A l'issu de chapitre, l'étudiant sera capable de :

- Connaître le phénomène de transcription et de traduction.
- Décrire les étapes de régulation d'expression génétique

2. La transcription

La transcription est le mécanisme par lequel les ARN sont synthétisés. Ces derniers sont répartis en 3 classes qui sont produites par transcription de l'ADN aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes:

- L'ARNm: copie transitoire d'une portion de l'ADN correspondant à un ou plusieurs gènes et porte l'information génétique qui est destiné à être traduite en protéines au niveau des ribosomes.
- L'ARNr: son assemblage avec les protéines forme les ribosomes, machines cellulaire responsable de la synthèse protéique.
- L'ARNt: intervient aussi dans la synthèse des protéines où ils apportent les acides aminés vers les ribosomes.
- La transcription de l'ADN en ARNm est suivie de sa traduction en protéines. Par contre, ce n'est pas le cas pour l'ARNr et l'ARNt qui sont uniquement transcrits mais pas traduits.

Dans cette étape un ARNm est formé par copie d'une portion d'ADN. Étant donné que:

- Tout l'ADN n'est pas transcrit, mais uniquement certaines portions d'ADN.
- Seul l'un des 2 brins d'ADN est copié, mais ce n'est pas toujours le même brin. En effet, pour certains gènes se sera un brin, pour d'autres gènes se sera l'autre brin (fig.33). L'ARN est produit en utilisant le brin matrice et la molécule d'ARN synthétisée est une copie du brin non matrice (appelée aussi brin sens positif ou brin codant).
- La synthèse d'un ARNm est toujours effectuée dans le sens conventionnel 5' – 3' et de façon antiparallèle et complémentaire par rapport au brin d'ADN transcrit.

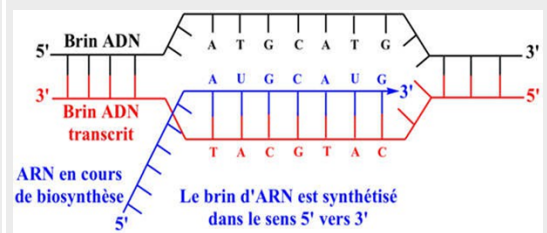


Figure 33: Un seul brin d'ADN est transcrit (Jaspard, 2014).

2.1. Les éléments nécessaires pour la transcription

- Des nucléotides triphosphates : ATP, GTP, CTP et UTP.
- L'ARN polymérase est l'enzyme qui permet de souder les nucléotides les uns aux autres pour former ce polymère qui est l'ARN messager.
- L'ADN matrice qui est indispensable pour la synthèse de l'ARNm.

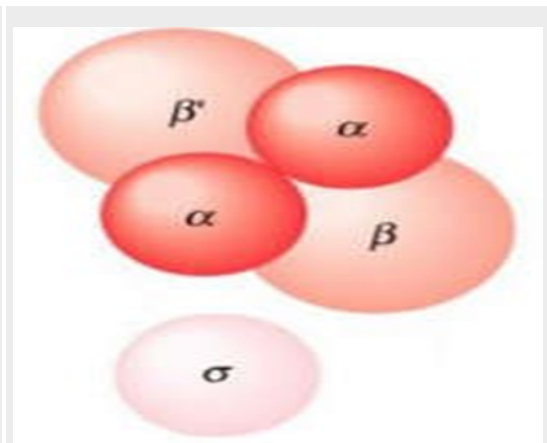


Figure 34: Les sous unités de l'ARN polymérase d'E. coli (Jaspard, 2014).

2.2. Transcription chez les procaryotes

💡 Fondamental

Chez ces organismes la transcription est divisée en 3 phases : initiation, élongation et terminaison. L'ARN polymérase est l'enzyme qui est responsable de la transcription.

*

- **Initiation**

La transcription est un phénomène sélectif : tout l'ADN n'est pas transcrit. Le problème consiste à savoir comment les séquences à transcrire seront reconnues par l'ARN polymérase. En fait, les questions qui se posent donc:

Qu'est ce qui indiquera qu'une région d'ADN doit commencer à être transcrite de même ? Qu'est ce qui indiquera que la transcription doit se terminer ?

- **Promoteur** : La transcription ne peut démarrer de façon aléatoire, mais elle doit être initiée au début d'un gène. Le signal de début de transcription est le « promoteur ». C'est une région d'ADN comprenant environ 40 paires de nucléotides situés juste avant le début de la région où démarrera la transcription. Chez E. coli, les séquences de nucléotides ont été déterminées pour plus de 100 promoteurs de différents gènes. Une comparaison de séquences d'ADN de nombreux promoteurs puissants révèle que la polymérase reconnaît deux séquences d'ADN très conservées, longues de 6 nucléotides chacune qui sont situées en amont du site d'initiation et séparées l'une de l'autre par environ 17 nucléotides d'ADN non reconnu. On dit aussi que ces séquences de composition très voisine présentent une homologie. Elles sont appelées séquences consensus (similitude de séquences) (fig. 35)



Figure 35: Structure du promoteur chez les procaryotes.

- **Séquence « -35 »** : est située approximativement à 35 paires de nucléotides en amont du point de départ de la transcription, représentée par 3 bases hautement conservées (supérieure à 75%). **TTGACA** (avec T82% T84% G78% A65% C54% A45%).

- **Séquence « -10 »** : est située à environ 10 paires de nucléotides en amont du point de départ de la transcription (de -12 à -7 dans l'exemple) représentée par 3 bases qui sont également hautement conservées. **TATATT** (T80% A95% T45% A60% T50% T96%). L'association de l'ARN polymérase au promoteur :

La sous unité sigma de l'ARN polymérase permet une reconnaissance spécifique du promoteur (l'absence de la sous unité sigma, augmente l'affinité de la polymérase pour les régions non promotrices).

L'enzyme se fixe au promoteur, elle commence par former un complexe d'initiation au sein duquel l'ADN demeure sous forme double hélice, l'enzyme recouvre une soixantaine de paires de bases et du promoteur, y compris les boîtes -35 et -10 (fig. 36).

Pour permettre à la transcription de commencer, la double hélice se dissocie partiellement au niveau de la boîte -10, riche en liaison faibles A-T, et on aura à ce moment un complexe promoteur ouvert.

La sous unité sigma se dissocie ensuite du complexe promoteur et la sous-unité bêta prend le relais pour synthétiser la première liaison phosphodiester.

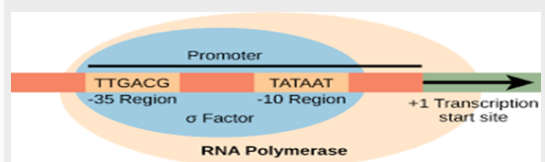


Figure 36: Initiation de la transcription chez les procaryotes (Lumen, 2018).

- **Élongation**

Au cours de l'élongation, l'ARN polymérase se déplace le tout au long de la molécule d'ADN en détruisant des liaisons hydrogène **H** et en déroulant la double hélice au cours de sa progression (on peut représenter cette enzyme comme un curseur se déplaçant sur une fermeture éclair). L'enzyme ajoute des ribonucléotides à l'**extrémité 3'** de la molécule d'ADN avec un ordre d'addition déterminé par l'ordre des bases sur le brin matrice.

L'ARN polymérase commence sa progression sur le brin matrice dans le sens 5' vers 3'. Dans la plupart des cas une séquence dite 5'UTR (untranslated region) de taille variable est transcrite avant la séquence codante. De façon similaire, après la séquence codante, une séquence non codante appelée séquence de queue (trailer) ou 3' UTR est transcrite avant la fin de la transcription (fig. 37).



Figure 37: Structure d'un ARN messager.

- Terminaison

La transcription chez les procaryotes lorsque l'ARN polymérase arrive à des points spécifiques situés après la fin de la séquence codante.

Chez *E. coli*, la terminaison a lieu au niveau de séquences appelées palindromes. Cette région est immédiatement suivie d'une courte séquence riche en bases A et T (le brin d'ADN qui sera transcrit contient à ce niveau plusieurs A).

La transcription de la région à symétrie palindrome donnera donc une séquence d'ARNm capable de self-complémentarité, l'ARNm se terminera par une boucle. C'est cette boucle en épingle à cheveux qui serait responsable de l'arrêt de la transcription.

Un autre mécanisme de terminaison, fait appel une protéine appelée Rho (ρ) est impliquée dans la destruction de l'appariement entre les bases de l'ARN et de l'ADN matrice lorsque l'ARN polymérase s'arrête après le motif en épingle à cheveux.

La terminaison enfin de la transcription correspond à la libération du transcrit.

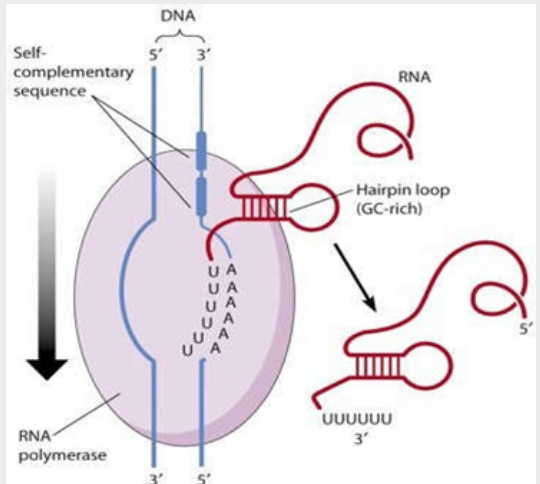


Figure 38: Formation du signal de terminaison de la transcription chez *E. coli* (Pearson Education, Inc. 2009).

3. La traduction

💡 Fondamental : Le code génétique

Les instructions dans un gène qui indiquent à la cellule comment fabriquer une protéine spécifique. A, C, G et T sont les «lettres» du code ADN; ils représentent respectivement l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T) qui composent les bases nucléotidiques de l'ADN. Le code génétique est un ensemble de règles de correspondance permettant au message génétique constitué de nucléotides et porté sur l'ARNm d'être traduit en acides aminés protéinogènes. Cette correspondance est présentée sous forme de tableaux associant chacun des 64 codons, ou triplets de quatre bases nucléiques possibles ($4^3 = 64$), avec l'un des 22 acides aminés (Tabl. 4).

Le code de chaque gène combine les quatre produits chimiques de différentes manières pour épeler des «mots» de trois lettres qui spécifient quel acide aminé est nécessaire à chaque étape de la fabrication d'une protéine.

		Deuxième lettre											
		U		C		A		G					
Première lettre	U	UUU	Phéni-	UCU		UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U	Troisième lettre		
		UUC	alanine	UCC		UAC		UGC		C			
		UUA		UCA	sérine	UAA	codons	UGA	codon stop	A			
		UUG	leucine	UCG		UAG	stop	UGG	tryptophane	G			
	C	CUU		CCU		CAU	histidine	CGU		U			
		CUC		CCC		CAC		CGC		C			
		CUA	leucine	CCA	proline	CAA		CGA	arginine	A			
		CUG		CCG		CAG	glutamine	CGG		G			
	A	AUU		ACU		AAU	asparagine	AGU	sérine	U			
		AUC	isoleucine	ACC		AAC		AGC		C			
		AUA		ACA	thrénine	AAA		AGA		A			
		AUG	méthionine	ACG		AAG	lysine	AGG	arginine	G			
	G	GUU		GCU		GAU	acide	GGU		U			
		GUC		GCC		GAC	aspartique	GGC		C			
		GUA	valine	GCA	alanine	GAA	acide	GGA	glycine	A			
GUG			GCG		GAG	glutamine	GGG		G				

Tableau 4 : Rprésentation du code génétique

3.1. Étapes de la traduction

💡 Fondamental

- Étape d'initiation de la traduction

Elle correspond à la phase de reconnaissance du codon initial de la traduction (AUG : qui code pour la méthionine) de l'ARNm par la petite sous unité du ribosome et à l'assemblage d'un ribosome complet par accrochage de la grosse sous unité. Des facteurs protéiques interviennent dans cette étape: les facteurs d'initiation de la traduction. En effet, l'étape d'initiation se termine quand le codon initiateur de la traduction se lie à l'ARNt porteur de l'acide aminé méthionine) et que les deux sous unités du ribosome se lient entre elles.

- Étape d'élongation

C'est le déplacement du ribosome tout au long de l'ARNm et à l'accrochage séquentiel des acides aminés de la protéine en voie de biosynthèse.

Après la lecture du codon d'initiation, le ribosome fait le décalage d'un triplet de nucléotides pour passer au codon suivant et libérer un site pour un nouvel ARNt chargé et ainsi de suite.

La séquence de l'anticodon de l'ARNt se lie à un codon de l'ARNm, ainsi chaque ARNt porte un acide aminé particulier (il existe des ARNt glycine, ARNt valine etc ...selon la séquence de l'anticodon, les acides aminés chargés seront différents).

La grosse sous unité du ribosome, comporte trois sites de liaison pour les ARNt chargés de leur acide aminé (site P, site A et site E). Les acides aminés sont ajoutés les uns à la suite des autres par des liaisons peptidiques grâce à une activité peptidyl-transférase portée par le ribosome et ils sont détachés des ARNt. Ces derniers (sans acide aminé) quittent le ribosome au niveau du site E.

- la **phosphorylation**, qui est l'addition d'un groupe **phosphate**, généralement sur une **sérine, tyrosine, thréonine**.

c. l'addition de groupes peptidiques ou de protéines : l'**ubiquitination** c'est la réaction la plus courante, au cours de laquelle se déroule la formation d'une liaison covalente entre l'**ubiquitine** et une ou plusieurs lysines acceptrices de la protéine substrat.

d. les modifications chimiques des acides aminés : par exemple, la **déamidation** conduisant à la conversion de glutamine en acide glutamique ou de l'asparagine en acide aspartique.

3.2. Régulation de l'expression des gènes

La fonction cellulaire est influencée par l'environnement cellulaire. L'adaptation à des environnements spécifiques est obtenue en régulant l'expression de gènes codant pour les enzymes et les protéines nécessaires à la survie dans un environnement particulier.

Les facteurs qui influencent l'expression des gènes comprennent les nutriments, la température, la lumière, les toxines, les métaux, les produits chimiques et les signaux provenant d'autres cellules. Des dysfonctionnements dans la régulation de l'expression génique peuvent provoquer divers troubles et maladies chez l'homme.

3.2.1. Structure chromatinienne des gènes actifs

La structure de la chromatine joue un rôle important dans le contrôle de l'expression et de la réplication des gènes. La compaction de l'ADN dans les nucléosomes forme une structure «fermée» qui n'est pas très accessible aux enzymes qui affectent la transcription de l'ADN. Dans une structure nucléosomique «ouverte», l'ADN est plus accessible aux facteurs de transcription.

Lors de la transcription, certains agents activateurs et répresseurs interagissent avec les ARN polymérases pour modifier la structure de la chromatine et moduler l'activité des gènes. Les activateurs peuvent aider à perturber la structure du nucléosome et ainsi stimuler l'assemblage de l'ARN polymérase et des facteurs de transcription au niveau du promoteur.

a. La composition de la chromatine

La chromatine contient près de deux fois autant de protéines que d'ADN ; les principales protéines de la chromatine sont les histones, en outre, la chromatine contient une masse à peu près équivalente d'une grande variété de protéines non histones.

- Les histones : petites protéines très riches en acides aminés basiques (arginine et lysine) qui favorisent la liaison aux charges négatives de la molécule d'ADN. il existe cinq types principaux d'histones, notées **H1, H2A, H2B, H3, H4**, formant un octamère d'histones constituant un cœur protéique en forme de disque (voir le cours de réplication).
- Les protéines non histones : elles sont représentées par certaines protéines situées dans le noyau cellulaire mais non liées à l'ADN, nous citons par exemple: les topoisomérases, certaines ligases (**E3-ligases**), kinases nucléaires (**MAP kinases**) et **cohésine**....etc.

Ces facteurs protéiques assurent le bon déroulement des mécanismes vitaux pour la cellule : la transcription, la régulation de l'expression génique et la réplication.

b. La structure de chromatine

La chromatine structurellement est divisée en 2 parties:

- **L'euchromatine** : constitue la plus grande partie de la chromatine. Elle apparaît décondensée pendant l'interphase et sous forme d'une structure en « collier de perles », chaque perle constitue une particule cœur de nucléosome (fig. 44).

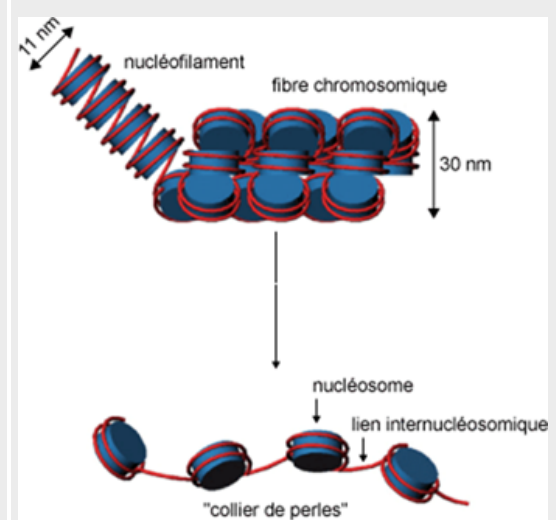


Figure 44 : Organisation de la chromatine

- **L'hétérochromatine** : elle a un aspect dense, foncée et condensée, localisée principalement en périphérie du noyau et du nucléole, ainsi elle possède une structure qui ne change pas d'état de condensation au cours du cycle cellulaire.

L'hétérochromatine à son tour est subdivisée en :

- l'hétérochromatine constitutive qui contient peu de gènes, formée principalement de séquences répétées et dont les plus grandes régions sont situées à proximité des centromères et des télomères.
- l'hétérochromatine facultative qui contient des régions codantes pouvant adopter les caractéristiques structurale et fonctionnelle de l'hétérochromatine, comme le chromosome X inactif chez la femme.

3.2.2. Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes

L'information génétique d'une cellule eucaryote mille fois supérieure à celle d'une cellule procaryote. Les choses sont encore compliquées par le nombre de types de cellules et le fait que chaque type de cellule doit exprimer un sous-ensemble particulier de gènes à différents moments du développement d'un organisme.

Ils existent plusieurs mécanismes dont les eucaryotes régulent l'expression génique seront élucidés: la régulation transcriptionnelle et le traitement alternatif de l'ARN.

a) Régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle

a. Au niveau transcriptionnel

- Grâce à la compaction chromosomique, les régions de chacun des différents chromosomes sont compactées sous forme d'hétérochromatine ou d'euchromatine. Dans l'hétérochromatine, l'ADN est très étroitement condensé et rendu inaccessible à la machinerie transcriptionnelle, par conséquent l'hétérochromatine devient inactive. Par contre, dans l'euchromatine, l'ADN n'est pas aussi condensé et est accessible à la machinerie de transcription.

- **Méthylation de l'ADN** : elle porte sur le **carbone** en **C5** de cytosine qui précède une guanine (**CG**). Une telle méthylation a pour conséquence un verrouillage de l'expression génique. En effet, une **hypométhylation** favorise l'expression, alors dans le cas inverse la méthylation empêche le gène de s'exprimer.

- **Eléments Trans régulateurs** : les protéines qui participent à la régulation de l'expression des gènes sont souvent appelées éléments à action trans qui interviennent pour activer ou pour inhiber la RNA polymérase II et par suite induire ou réprimer l'expression du gène à transcrire. Ces facteurs trans-régulateurs se lient au DNA (**DNA binding proteins**) dans la région du gène située en amont de la partie transcrite.

Les facteurs agissant en Trans ont de multiples domaines requis pour l'activité et peuvent inclure des domaines de liaison à l'ADN ; exemple : le domaine hélice-coude-hélice.

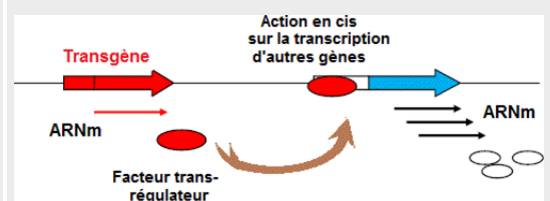


Figure 45: Régulation de l'expression génique par les éléments trans.

- **Eléments Cis régulateurs** : les éléments régulateurs sont des séquences d'ADN spécifiques (généralement inférieures à 20 nucléotides) qui sont reconnues et liées par les éléments agissant en Trans qui stimulent ou inhibent l'expression d'un gène particulier.

Il existe deux types principaux d'éléments agissant en **cis** : les promoteurs et les éléments régulateurs :

- Les promoteurs sont les sites où l'ARN polymérase et la vitesse ou l'efficacité d'utilisation du promoteur par l'ARN polymérase est affectée par les éléments régulateurs.

- Les éléments régulateurs sont des séquences d'ADN spécifiques qui sont reconnues et liées par les éléments agissant en trans qui stimulent ou inhibent l'expression d'un gène particulier.

b. Au niveau post-transcriptionnel

Plusieurs types de régulation d'expression génique pourront intervenir après la transcription de l'ARN, nous à titre d'exemple l'épissage alternatif qui stipule qu'un gène peut coder des protéines différentes.

Des sites d'épissage alternatifs sont utilisés pour générer des protéines similaires avec des fonctions spécifiques aux tissus appelées isoformes. De nombreuses hormones peptidiques existent sous forme d'isoformes telles que le gène de la **calcitonine** qui est épissé de manière

différentielle pour produire de la calcitonine dans la thyroïde et un peptide lié au gène de la calcitonine dans les neurones (fig. 46).

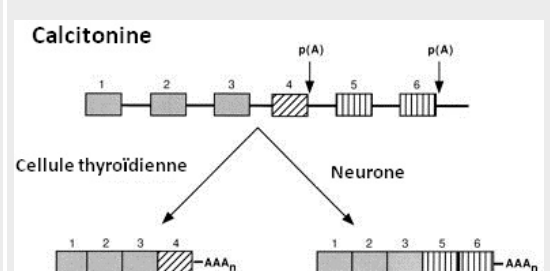


Figure 46 : Epissage alternatif du gène codant pour la calcitonine

i Régulation au niveau traduction

Ce type de régulation se déroule dans le cytoplasme des cellules à l'inverse de régulation transcriptionnel qui a lieu au niveau du noyau.

- Les **miARN** : des ARN non codants (21-25 nucléotides) contrôlent l'expression génique en s'appariant avec des ARN cibles portant une séquence homologue permettant la répression de la traduction de la protéine correspondante ou clivant l'ARNm cible au niveau du site de fixation du micro ARN.

- La régulation par le **5'UTR** met en jeu à la fois des structures spécifiques et des protéines régulatrices sur des séquences situées entre la coiffe et le codon de démarrage de traduction (**iron responsive element**) pour bloquer le balayage par la sous-unité **40S** du ribosome (eucaryotes). Ce mécanisme est en particulier rencontré pour la régulation du gène de la **ferritine**.

ii Régulation au niveau post-traductionnel

La régulation post-traductionnelle réfère au contrôle de la quantité de protéines actives.

Bibliographie

- Benmohamed, A. (2017). La réplication chez les eucaryotes et les procaryotes. Cours en ligne. Site : <https://sienceduvivant.wordpress.com/2017/01/07/replication-chez-les-procaryotes-et-eucaryotes/>. Consulté le 20/08/2020.
- Bruto, M. (2010). Etude de la plasticité génomique chez *Streptomyces ambofaciens* : Assemblage et analyse comparative du génome des souches ATCC23877 et DSM40697 Mémoire de master. Université Henri Poincaré Nancy 1. P23.
- Cheriyedath, S. (2020). Technique de polymorphisme de longueur des fragments de restriction. Cours en ligne. Site Web (<https://www.news-medical.net/life-sciences>), consulté le 19/12/2020.
- Etienne, J et (2004). Biochimie génétique Biologie moléculaire. Masson. ISBN: 2294004477, 9782294004476. 431p.
- Fanning, E., & Zhao, K. (2009). SV40 DNA replication: from the A gene to a nanomachine. *Virology*, 384(2), 352-359.
- Finn, K., Lowndes, N.F., Grenon, M. (2012). Eukaryotic DNA damage checkpoint activation in response to double-strand breaks. *Cell Mol Life Sci* 69 : 1447-1473.
- Housset, C., Raisonnier, A. (2009). Cours de biologie moléculaire. Faculté de médecine. Université Pierre et Marie Curie. 207p.
- Lodish, Berk, Matsudaira, Kaiser, Krieger, Scott, Zipursky, Darnell. (2003). *Molecular Cell Biology*. 6th Ed. 937p.
- Morange, M. (2013). Histoire de la biologie moléculaire. La Découverte. ISBN : 2707172596, 9782707172594. 378 p.
- Moussard, C., Mougins, C. (2005). Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires. De Boeck Supérieur. ISBN : 2804134881, 9782804134884. 311 p.

Webographie

<http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-21/2111.jpg>.

http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/polymorphisme/rflp.html.

<https://courses.lumenlearning.com/boundless-biology/chapter/prokaryotictranscription/>.

- <https://www.bio-top.net/Terminologie/R/index.php?page=ribo>.

<http://planet-vie.ens.fr/article/1482/transcription-eucaryotes>.