REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE D'ALGER 1

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

POLYCOPIER POUR

2ème ANNEE MEDECINE

Année universitaire 2019/2020

LA TRANSCRIPTION

Dr .L.Douaibia

Transcription de l'ADN

I) Généralités
II) Transcription de l'ADN procaryote
    1) Pré-initiation
    2) Initiation
    3) Elongation
    4) Terminaison
    5) Maturation des transcrits primaires
III) Transcription de l'ADN eucaryote
    1) Les ARN-polymérases eucaryotes
    2) Différence dans la transcription eucaryote
        a) Complexe protéique nécessaire à la transcription
        b) Promoteur minimum et régions régulatrices
    3) Les régions cis-régulatrices
        a) Les séquences amplificatrices de types enhancers
        b) Les séquences extinctrices de types silencers
        c) Les séquences isolantes de types insulators
    4) Caractéristiques structurales des protéines régulatrices
    5) Maturations des transcrits primaires
        a) Addition de la coiffe en 5′ (ou capping)
        b) Poly-adénilation en 3′ par la poly-A polymérase
        c) Excision des introns et épissage des exons (ou splicing)
        d) Epissage alternatif

I) Généralités

Le gène (ou **cistron**) est un segment d'ADN qui constitue l'unité d'expression menant à la formation d'un produit fonctionnel qui peut être sous la forme d'ARN ou de polypeptide.

Chez les procaryotes plusieurs gènes peuvent faire partie d'une même unité de transcription, on parle d'unité **polycistronique** dont l'exemple le plus classique est l'opéron lactose .

Chez les eucaryotes les unités de transcription sont **monocistronique** (exception chez certains vertébrés).

Les gènes eucaryotes sont départagés dans 3 classes :

- Les **gènes de classe 1** ont comme produits des ARNr. Ils sont répétés en tandem et séparés par des espaces inter-géniques.
- Les **gènes de classe 2** ont comme produits des protéines.
- Les **gènes de classe 3** ont comme produits des ARNt, les ARNr 5S et les petits ARN

II) Transcription de l'ADN procaryote

L'ARN polymérase est une protéine ADN dépendante, multimérique possédant les sous-unités α, β, β' et σ. Elle est présente sous deux formes l'**enzyme-cœur** (α2ββ') et l'**holoenzyme** (α2ββ'σ). Les ARN polymérases ne nécessitent pas d'amorce et ne possèdent pas d'activité exo-nucléasique

ADN	5' TTACCTG 3' (brin codant) 3' AATGGAC 5' (brin matriciel)	➡	ARN	5' UUACCUG 3'

Chez E-coli, **une seule ARN-polymérase catalyse la synthèse de tous les ARN** de la cellule (en mettant à part l'ARN des amorces nécessaire à la réplication de l'ADN).

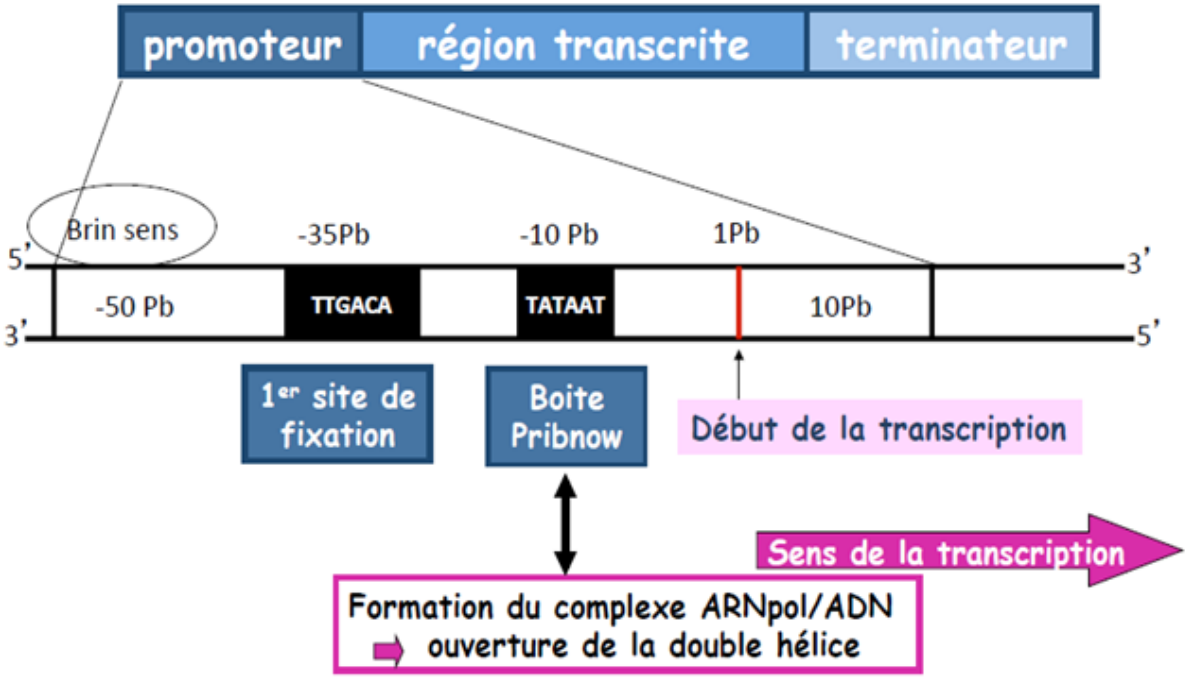
La transcription est divisée en plusieurs étapes : la pré-initiation, l'initiation, l'élongation et la terminaison.

1) Pré-initiation

Le promoteur situé dans la région régulatrice désignant le début de la transcription. situé en amont du site d'initiation porte des éléments de séquence reconnus par l'ARN-polymérase .

Le promoteur est constitué de séquences conservées appelées séquences consensus :

- En-10 du site d'initiation on trouve la **TATA box** ou **boîte de Pribnow** : « TATAAT»
- En -35 du site d'initiation on trouve : « TTGACA »



Le promoteur agit sur la transcription du segment d'ADN qui lui est adjacent sur le même chromosome, on dit que le promoteur est actif en « cis ».

La **sous-unité sigma σ** permet donc une reconnaissance spécifique du promoteur par l'ARN-polymérase après l'initiation faite, le facteur sigma se détache pour être recyclé et réutilisé pour d'autres initiations de gènes.

2) Initiation

L'initiation correspond à la synthèse de la première liaison phosphodiester réalisé par la sous-unité β qui correspond à la sous-unité catalytique de l'ARN-polymérase.

L'interaction de cette sous-unité est inhibée par la **rifampicine** qui inhibe ainsi de manière irréversible la transcription de l'ADN, c'est le cas de la tuberculose. Une mutation dans la SU β induit l'apparition de souches bactériennes résistantes à la rifampicine.

Le déroulement des premières étapes de la transcription est donc :

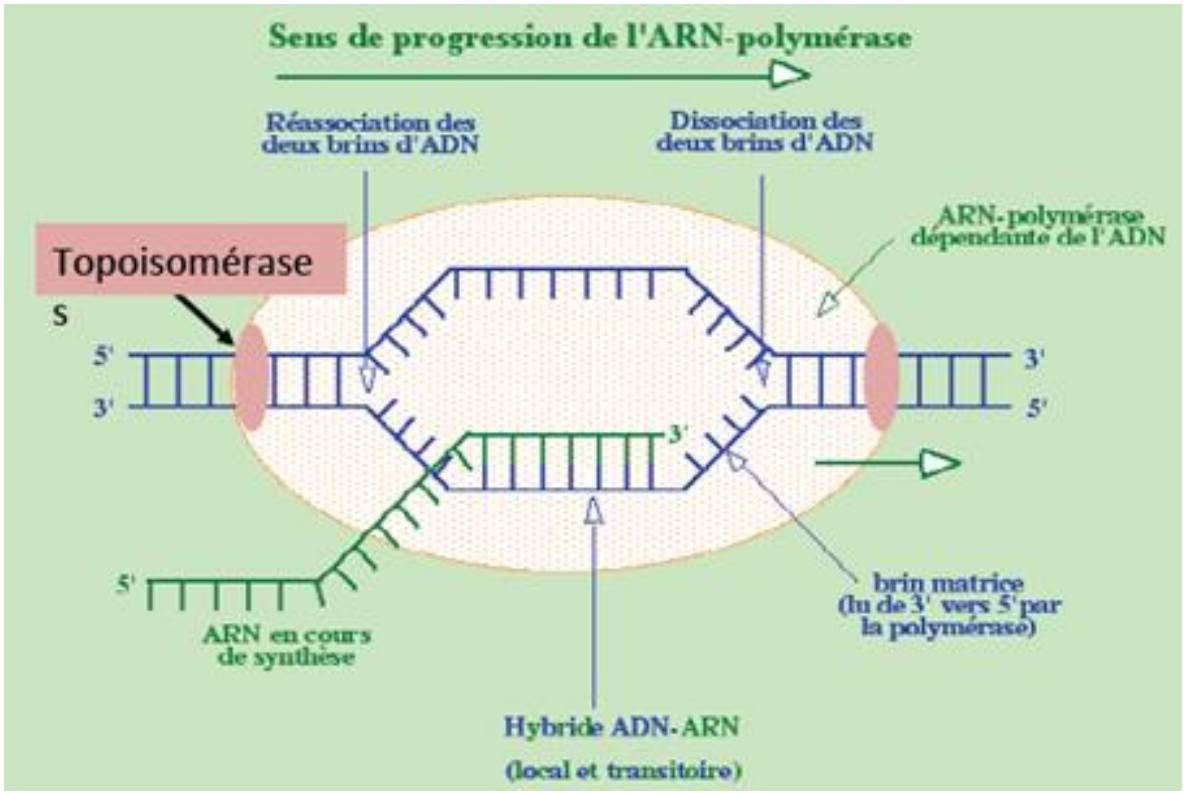
1. liaison non spécifique de l'holoenzyme.
2. formation d'un complexe fermé au niveau du promoteur
3. formation du complexe ouvert (déroulement sur 14 nucléotides)
4. Mise en place du premier nucléotide (très souvent A ou G)
5. Allongement de 4 à 5 nucléotides

6. Détachement du facteur sigma, après la transcription des 4-5 premiers nucléotides.

3) Elongation

L'élongation correspond au déplacement de la bulle de transcription le long de la molécule d'ADN. La région désappariée est alors de 70 paires de bases. Pendant la transcription, l'ARN forme un court appariement avec le brin matriciel de l'ADN formant une hélice hybride ADN-ARN sur une dizaine de paires de bases.

L'élongation est inhibée par des aminosides ou amino-glucosides.

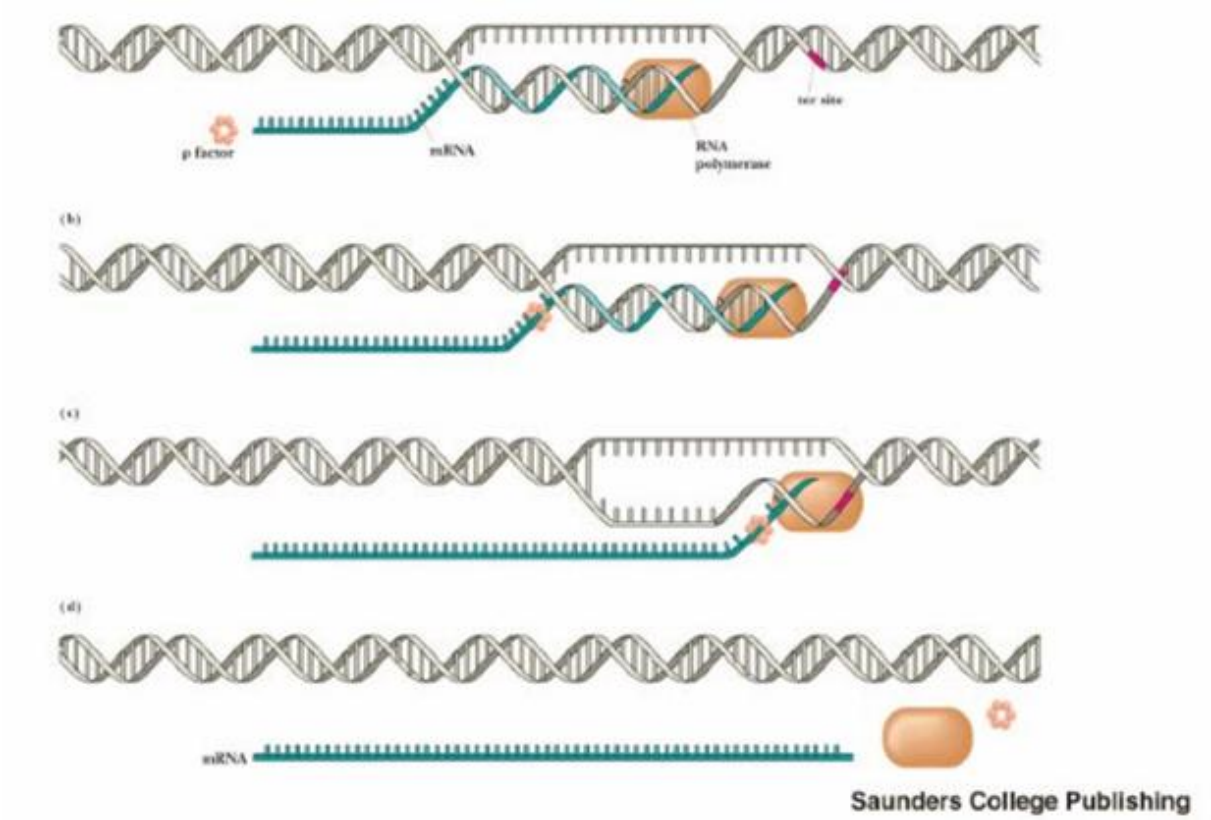


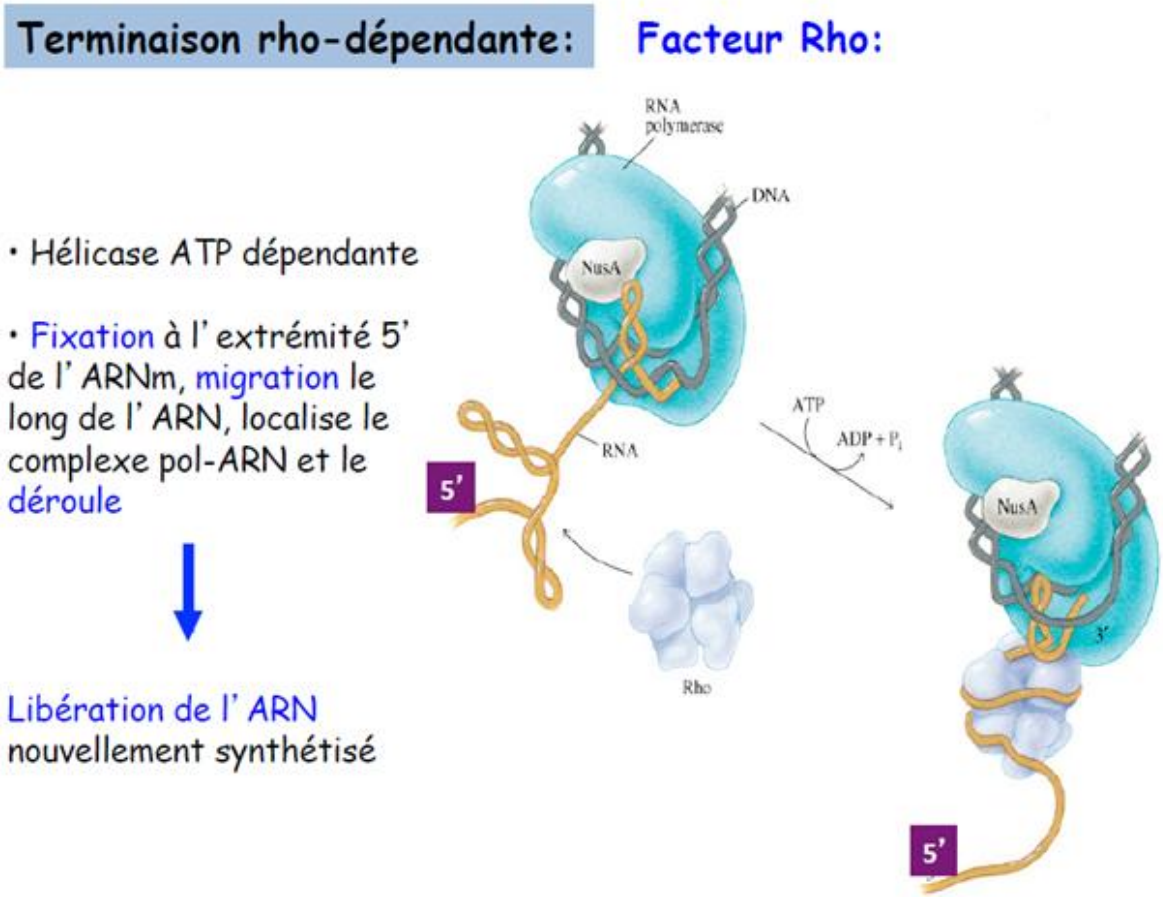
4) Terminaison

La terminaison se fait lorsque l'enzyme arrive au niveau d'une séquence spécifique appelée **terminateur**.

Le terminateur se présente sous la forme d'un **palindrome** . Ce palindrome entraîne une complémentarité de séquence au niveau de l'ARNm qui permet la mise en place d'une structure en épingle à cheveux qui déstabilise l'ARN-polymérase jusqu'à dissociation.

Elle peut être facilitée par un **facteur rho ρ** suivant la séquence du terminateur, on met ainsi en évidence des **terminateurs rho indépendant** (environ les 2/3) et des **terminateurs rho dépendant** (environ 1/3)


ter site
ρ factor
mRNA
RNA
polymerase
(b)
(c)
(d)
mRNA
Saunders College Publishing



5) Maturation des transcrits primaires

Le transcrit primaire code soit pour un produit, on parle d'**ARN monocistronique**, soit plusieurs produits, on parlera alors d'**ARN polycistronique**

III) Transcription de l'ADN eucaryote

1) Les ARN-polymérases eucaryotes

Trois ARN-polymérases eucaryote ont été mis en évidence. Elles diffèrent par leur localisation dans le noyau, par la nature des ARN formés et de par leur sensibilité à des inhibiteurs tels que l'α-amanitine.

- ARN-polymérase I dans le nucléole pour les ARNr 5,8 ; 18 et 28 S, et est insensible à l'α-amanitine
- ARN-polymérase II dans le nucléoplasme pour les ARNm et est sensible à l'α-amanitine
- ARN-polymérase III dans le nucléoplasme pour les ARNt, ARNr 5 S et pour les petits ARN, elle est également sensible à l'α-amanitine mais à hautes doses.

L'**α-amanitine** se fixe sur certaine sous-unité de l'ARN-polymérase et inhibe l'élongation de la transcription.

L'**actinomycine D** inhibe la transcription eucaryote et procaryote en s'intercalant entre certaine base de l'ADN pendant l'élongation.

2) Différence dans la transcription eucaryote

a) Complexe protéique nécessaire à la transcription

L'ARN-polymérase II n'étant pas suffisante pour démarrer la transcription, elle nécessite d'autres protéines interagissant avec l'ADN du promoteur, appelées **TFII** (pour *transcription factor II*, facteurs de transcriptions interagissant avec l'ARN-polymérase II) :

- **TFII D** interagit avec l'ADN du promoteur et plus spécifiquement à la TATA box lorsqu'elle existe.
- **TFII A** interagit avec l'ADN en amont de la TATA box.
- **TFII B** interagit avec l'ADN en aval de la TATA box au niveau du site d'initiation.
- **TFII F** agit lors de l'élongation.
- **TFII H** possède une activité hélicase, une activité de réparation de l'ADN dans le système NER et une activité kinase qui sert à phosphoryler l'ARN-polymérase II au niveau de son **domaine C-terminal** (**CTD**, pour carboxy-terminal domain) nécessaire à l'activation de la transcription. Une déphosphorylation est nécessaire pour permettre une nouvelle pré-initiation. L'extrémité CTD est formée par un enchaînement de sérine pouvant être phosphorylée.

b) Promoteur minimum et régions régulatrices

Les séquences consensus sont plus nombreuses que chez les procaryotes, on trouve :

- La **TATA box** (= **boîte de Hogness**) entre -30 et -25, elle est présente dans environ 80% des promoteurs
- L'**INR** box à partir du +1 et présente dans environ 60% des promoteurs.
- La **GC box**
- La **CAAT box**

Le promoteur eucaryote est une structure modulaire. La TATA box et à l'INR box forme le promoteur minimum au niveau duquel se fixe l'ARN-polymérase II via les facteurs généraux de transcription.

On trouve en plus des séquences activatrices et amplificatrices jusqu'à -200 en amont du site d'initiation ; parmi elles on trouve la GC box et la CAAT box.

Ces boîtes constituent les sites de fixation des facteurs de transcription et permettent ainsi la modulation de l'activité du promoteur minimum.

Le terminateur au niveau de l'ARN est constitué de la séquence CPSF (AAUAAA) suivie par un site de poly-adénilation 20 nucléotides en aval,

3) Les régions cis-régulatrices

a) Les séquences amplificatrices de type enhancers :

Les enhancers fixent des protéines qui vont permettre l'amplification de l'expression des gènes de 10 à 100 fois. et sont actifs dans les deux directions.

b) Les séquences extinctrices de type silencers :

Les silencers sont des séquences fixant des protéines qui inhibent l'expression des gènes en agissant à distance.

c) Les séquences isolantes de type insulators :

Les insulators sont des séquences isolantes qui permettent d'isoler certaines régions du génome.

4) Caractéristiques structurales des protéines régulatrices

- Le **motif hélice-boucle-hélice**
- Les **motifs en doigt de zinc**
- Les **leucines zipper**

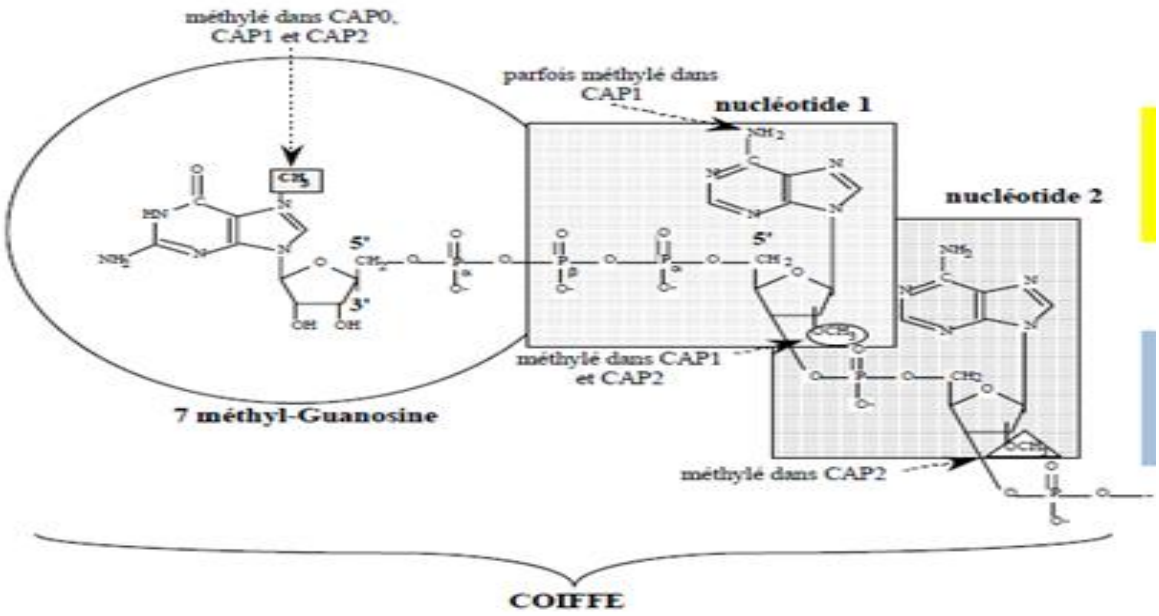
5) Maturation des transcrits primaires

La maturation des transcrits primaires à lieu dans le noyau de la cellule.

On parle de pré-ARNm, pré-ARNr et pré-ARNt.

a) Addition de la coiffe en 5' (ou capping)

La coiffe est ajoutée grâce à un complexe protéique appelé « **Cap-Binding-Complex** » qui possédant une activité triphosphatase, une activité guanylyl-transférase et une activité méthyl-transférase

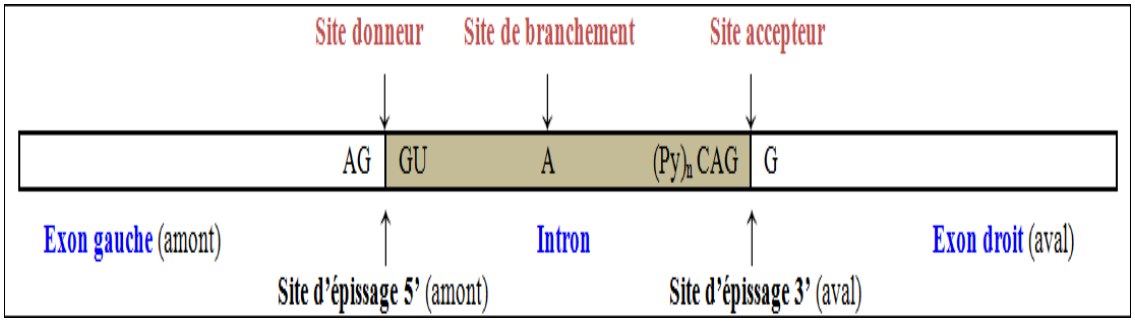


b) Poly-adénilation en 3' par la poly-A polymérase

La poly-adénilation correspond à l'ajout de jusqu'à 200 adénines à l'extrémité 3' du transcrit primaire et ceci sans matrice par la **poly-A-polymérase**.

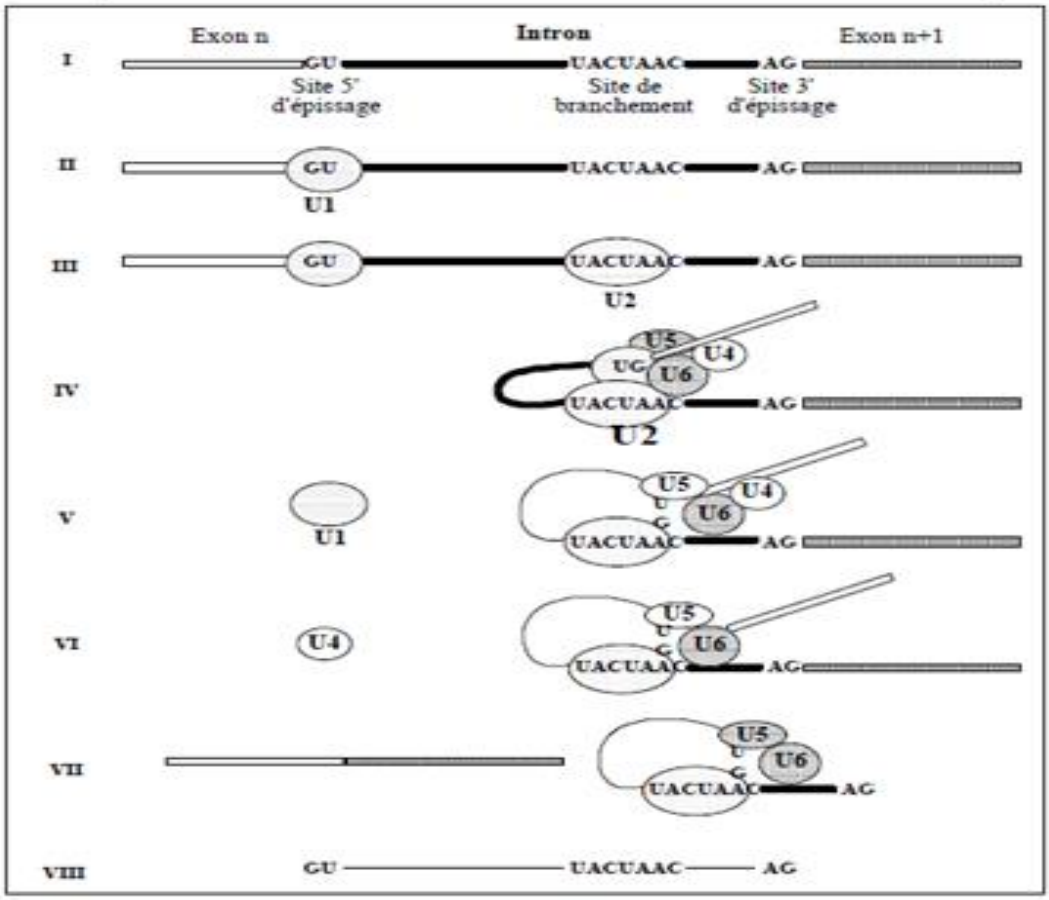
c) Excision des introns et épissage des exons (ou splicing)

Après l'addition de la coiffe et la poly-adénilation, le transcrit primaire est encore soumis à l'excision des introns et l'épissage des exons ; les introns sont ainsi éliminés. Ceci est possible par la présence de **site donneur d'épissage** (dinucléotide GU) à l'extrémité 5' des introns et de **site accepteur d'épissage** (dinucléotide CAG) à l'extrémité 3' des introns.



Les jonctions d'épissage sont reconnues par les **snRNPs** (ou **snurps** pour *Small-Nuclear-Ribonucleo-protein-Particules*). Les snRNP correspondent à l'association de snRNA (snRNA U1, U2, U3, U4, U5, U6) et de protéines et l'ensemble des snRNPs s'appelle le **spliceosome**. Le snRNP U1 reconnaît le site donneur et le snRNP U2 reconnaît le site de branchement et le site accepteur

- Le groupement 3'OH du premier exon peut ainsi réagir avec l'extrémité 5'phosphate du deuxième exon pour former une liaison phosphodiester et permettre la libération de l'intron qui sera dégradé.



Remarque :

*Il existe certains ARN qui possèdent des introns auto-catalytiques qui ne nécessitent ainsi aucune protéine, l'activité enzymatique est portée par l'ARN lui-même, on parle de **ribozymes**.*

d) L'épissage alternatif

A partir d'un transcrit primaire on peut avoir deux ou plus ARNm matures qui seront à l'origine de la formation des protéines-isoformes. Ceci est possible grâce à l'épissage

Pathologies liées à un épissage anormal suite à des mutations :

On prendra pour exemple les **β-thalassémies** qui correspondent à des anémies héréditaires transmises sur le mode dominant dues à des anomalies dans la production de l'hémoglobine adulte. Certaines mutations induisent un épissage anormal du transcrit primaire (au niveau des sites donneurs, sites de branchement ou sites accepteurs).