**Chapitre 1 : Les mécanismes génétiques fondamentaux**

[I. Les bases moléculaires de l’hérédité 1](#_Toc312504193)

[1) Les acides nucléiques 1](#_Toc312504194)

[2) La réplication 3](#_Toc312504195)

[3) La réparation de l’ADN 4](#_Toc312504196)

[II. La synthèse protéique 5](#_Toc312504197)

[1) La transcription 5](#_Toc312504198)

[2) Les modifications post-transcriptionnelles des ARN eucaryotes 10](#_Toc312504199)

[3) La traduction 11](#_Toc312504200)

[4) Régulation de l’expression des gènes 15](#_Toc312504201)

[III. Les mécanismes permettant la variation de l’ADN 18](#_Toc312504202)

[1) Les mutations 18](#_Toc312504203)

[2) La recombinaison homologue 18](#_Toc312504204)

[3) La méiose 19](#_Toc312504205)

**Chapitre 1 : Les mécanismes génétiques fondamentaux**

La cellule eucaryote est composée d’un noyau et d’un cytoplasme. Le noyau possède l’ADN, c’est-à-dire le support de l’information génétique, qui sera transcrit en ARN, qui sera traduit en protéine. L’ADN subit des réplications, ce qui entraine la maintenance de l’information génétique. Il stocke l’information génétique et permet la transmission de cette information, elle est utilisée au travers de l’ARN et des protéines.

# Les bases moléculaires de l’hérédité

## Les acides nucléiques

### Les nucléotides

ADN : Acide DésoxyriboNucléique ARN : Acide RiboNucléique

Les acides nucléiques sont de longues molécules formées par la répétition de sous-unités appelées nucléotides. On distingue l’ADN de l’ARN. Ces deux molécules proviennent du noyau, elles sont nucléiques.

Nucléotide = base + ose (sucre) + acide phosphorique

#### Bases

(fig1-fig2-fig3)

Les quatre familles de bases sont les pyridines, les pyrimidines, les imidazoles et les purines.

Les cinq bases composant les nucléotides sont la cytosine, la thymine, l’uracile, l’adénine et la guanine. Elles font partie de deux familles : les pyrimidines (U, C et T) et les purines (G et A).

#### Sucres et acide phosphorique

(fig4-fig5-fig6)

Il existe deux sucres différents : le ribose présent dans l’ARN et le désoxyribose présent dans l’ADN.

#### Formation d’un nucléotide

(fig7-fig8)

Pour qu’il y ait formation d’un nucléotide, il doit tout d’abord y avoir formation d’une liaison ose-base qui conduit à l’élimination d’une molécule d’eau puis une liaison acide-ose avec élimination d’une autre molécule d’eau, cette liaison est une liaison ester.

#### Assemblage des nucléotides

(fig9)

L’ose possède des liaisons avec deux acides en 5’ et en 3’ et une liaison avec une base en 1’.

Toutes les molécules d’ADN et d’ARN sont orientées. Elles comportent une extrémité comportant le groupement phosphate (5’) et une extrémité comportant le groupement OH de l’ose (3’).

### Structure et caractéristiques de l’ADN

(fig9)

L’ADN est composé de désoxyribose et est formée de quatre bases : adénine, thymine, cytosine et guanine.

Les chaines d’ADN sont deux molécules antiparallèles, complémentaires (A-T et G-C) et hélicoïdales (double hélice).

(fig10)

La complémentarité des bases est presque toujours respectée pour des raisons stériques, d’encombrement : une purine en face d’une pyrimidine.

Les liaisons entre ces bases se font par des liaisons hydrogène, c’est-à-dire des liaisons faibles car il n’y a pas de partage d’électrons.

Il y a deux liaisons entre A et T, et trois liaisons entre G et C.

Compactage des molécules :

* Au premier niveau : la double hélice d’ADN s’associe aux cinq protéines histones (H1, H2a, H2b, H3, H4) pour former le nucléosome.
* Au deuxième niveau : les nucléosomes s’enroulent sur eux-mêmes grâce à H1. C’est le superenroulement de l’ADN qui est une forme compactée des chromosomes.

## La réplication

La réplication est un mécanisme permettant la constance de l’ADN. On observe la multiplication de l’ADN dans le noyau pour former deux molécules filles grâce à une polymérase.

1. **La réplication est semi-conservative**

Chaque molécule d’ADN en double brin donne naissance à un brin fils suite à l’action de l’ADN polymérase. La nouvelle molécule est donc composée d’un brin ancien et d’un brin nouvellement synthétisé.

1. **L’œil de réplication**

* ***Fonctionnement***

Les molécules d’ADN s’ouvrent en des points précis qui sont les origines de la réplication où on observe une séparation locale des deux brins.

(fig12-fig13-fig14)

La bulle s’agrandit par les deux fourches. Elle est bidirectionnelle, elle ne se déplace pas. Il y a plusieurs bulles sur un même brin.

*Remarque : Juste avant l’ouverture de la bulle de réplication, les nucléosomes sont démantelés et sont reconstitués après la formation du brin fils.*

* ***Origine de la réplication***

La séquence d’ADN possède de 100 à 200 paires de bases nécessaires et suffisantes pour ouvrir une bulle de réplication. La séquence est reconnue par l’ADN polymérase. Les séquences riches en A-T sont facilement rompues. Il y a de nombreuses origines de réplication : de 10 000 à 100 000 par molécules d’ADN chez l’Homme.

1. **Sens d’élongation du brin fils**

* ***Nécessité d’une amorce***

Aucune ADN polymérase ne peut se fixer sur de l’ADN simple brin. Une primase va synthétiser une amorce d’environ dix nucléotides pour permettre à l’ADN polymérase de fonctionner. Cette amorce est souvent de l’ARN ou de l’NTP (nucléotide triphosphate).

(fig15a)

L’amorce est complémentaire du brin parental et composée de 4 à 12 nucléotides.

* ***Ajout des désoxyribonucléotides***

Toutes les ADN polymérases connues ajoutent un nucléotide du côté 3’ du brin fils. Le brin fils s’allonge de 5’ vers 3’. Les nucléotides ajoutés sont des dNTP, complémentaires au brin parental.

(fig15b)

La molécule d’ADN se forme au centre de l’œil. Elle a la même séquence que la molécule parentale. On observe un brin parental et un brin fils. La réplication est donc semi-conservative.

1. **La réplication discontinue**

(fig16)

Succession des évènements : brin parental, nouvelle amorce, élongation de n, dégradation de l’amorce n-1, complément du trou par élongation de n, ligation, nouvelle amorce.

1. **Les enzymes de la réplication**

(fig17)

Les topo-isomérases introduisent les supertours négatifs. Il y a accumulation de superhélices positives dans le duplex en avant de la fourche. Pour que la synthèse puisse continuer, elles doivent être relâchées. C’est le rôle des topo-isomérases.

Les hélicases déroulent la double hélice parentale par rupture des liaisons hydrogène, ce qui entraine une consommation d’énergie -> ATP.

Les protéines SSB stabilisent l’ADN simple brin.

1. **Le réplisome**

(fig18)

Le réplisome est un complexe qui regroupe toutes les enzymes et protéines au niveau de la fourche de réplication. Il avance dans une seule direction, et pour cela, le brin retardé fait une boucle autour de l’ADN polymérase. Quand le fragment n a rejoint l’amorce n-1, la boucle se défait et se refait plus loin, plus petite. Elle va grandir au fur et à mesure de l’élongation du fragment n+1.

## La réparation de l’ADN

1. **Les lésions**

Lors de la réplication, les ADN polymérases font des erreurs : problèmes de bases, nucléotide manquant.

Ces erreurs sont dues à :

* Des facteurs endogènes liés à l’activité cellulaire : production de molécules oxydantes qui génèrent soit une désamination oxydative des cytosines (passage de C à U), soit une dépurination des bases A ou G (bases perdues).
* Des facteurs exogènes liés à des agents génotoxiques : produits chimiques, UV qui forment des dimères de thymines, rayonnements ionisants (modifications, rupture des bases)

(fig19)

1. **La réparation des lésions**

* ***Durant la réplication***

Ajout d’un dNTP (polymérase) -> vérification du bon appariement avec brin parental -> si ok = ajout d’un dNTP -> si problème = (exonucléase) élimination du dernier dNTP => correction sur épreuve

Il y a environ une erreur tous les 100 000 nucléotides (bactéries). La correction sur épreuve doit corriger seulement 1% de la réplication. Il y a seulement moins d’1% d’erreur au final.

* ***Durant l’activité cellulaire***

(fig20 droite)

* ***Durant la réplication suivante***

(fig20 gauche)

# La synthèse protéique

ADN -> ARN (fig21)

*Gène : ensemble des séquences d’ADN nécessaires à la synthèse d’une protéine (ou d’un ARN) fonctionnelle. Séquence codante + séquence régulatrice*

Homme : 46 molécules d’ADN = 23 paires de chromosomes de chacun de nos parents

Chaque groupe code pour une copie complète de notre génome.

6.109 nucléotides ou 3.109 paires de bases

Chez l’homme on ne connait pas précisément le nombre de gènes qui codent pour des ARNm et donc pour des protéines mais l’estimation est autour de 30 000 mille gènes.

Les scientifiques étaient surpris qu’il y ait aussi peu de gènes chez l’homme par rapport à la mouche, on en attendait beaucoup plus au vue de la complexité de l’espèce. La complexité des organismes est liée à des systèmes de contrôle élaborés des gènes, et en particulier à des systèmes d’épissage alternatifs qui permettent de couper/coller une molécule d’ARNm qui peut donc produire des protéines différentes.

## La transcription

1. **Caractères généraux et définitions**

*La transcription (ou synthèse de l’ARN) est le processus par lequel l’information contenue dans la séquence des nucléotides de l’ADN est transférée à l’ARN.*

ARNr : ribosomique  
ARNt : de transfert  
ARNm : messager

Un gène est exprimé lorsque son information génétique est transférée à un ARNm puis à une protéine.

* ***ADN transcrit/ADN non transcrit***

Tout l’ADN des organismes n’est pas transcrit. On observe que l’ADN transcrit code pour des protéines ou reste sous forme d’ARN de structure, et l’ADN non transcrit soit a un rôle de régulation de la transcription, soit les séquences sont sans fonctions connues pour l’instant.

* ***ARN et ARN polymérase***

|  |  |
| --- | --- |
| ADN | ARN |
| Désoxyribose | Ribose |
| Double brin | Simple brin (en général) |
| ATGC | AUGC |

L’ARN polymérase transcrit de l’ADN en ARN. Cette transcription nécessite que la polymérase reconnaisse le début du gène à transcrire et catalyse la formation de liaisons phosphodiesters entre les nucléotides A, U, G, C. Cette polymérase ajoute un NTP du côté 3’ (elle va de 5’ vers 3’ de l’ARN).

* ***La bulle de transcription***

Elle s’ouvre en des points précis qu’on appelle sites d’initiation, signalés par des séquences conservées qu’on appelle le promoteur. L’ARN polymérase se fixe sur un seul brin : un seul brin transcrit. La bulle se déplace sans s’agrandir, elle se referme aussi vite à gauche qu’elle s’ouvre à droite. Sa taille est donc constante. Elle se referme quand elle arrive sur un signal de terminaison de la transcription. C’est la fin de la transcription et l’ADN n’est pas complètement transcrit.

(fig22)

* ***Modalités d’ajout des nucléotides sur l’ARN***

(ARN)n+NTP ->(Ppi(pyrophosphate))-> (ARN)n+1  
 ARN polymerase

La polymérase ajoute des NTP complémentaires au brin transcrit. Une molécule d’ARN est formée, elle est complémentaire au brin transcrit.

* ***Quel est le brin transcrit ?***

(fig23)

Pour un gène donné, un seul brin est transcrit, toujours le même. Mais pour un autre gène, ça peut être l’autre brin qui est transcrit.

* ***Brin sens et brin anti-sens sur l’ADN***

(fig23c)

Le brin anti-sens est le brin transcrit. L’ARN est antiparallèle et complémentaire de ce brin anti-sens.

Le brin sens est le brin non transcrit. L’ARN est parallèle et identique (T->U) à ce brin sens.

*Convention : On donne toujours le brin sens (de 5’ vers 3’) quand on lit l’ADN d’un gène.  
 séquence d’un gène X : 5’ ATTCGACACATTGC 3’  
 ARN X : 5’ AUUCGACACAUUGC 3’*

* ***Convention de numérotation des nucléotides***

(voir schéma1)

Amont = côté 5’ (brin sens)  
Aval = côté 3’ (brin sens)  
+1 : premier nucléotide transcrit  
-1 : nucléotide qui le précède (sur le brin sens côte 5’)  
=> pas de 0

* ***Unité de transcription***

Une unité de transcription est un segment d’ADN bordé en 5’ par le site d’initiation et en 3’ par le site de terminaison. Elle est transcrite en une seule fois et donne naissance au transcrit primaire.

(fig24)

* ***Quels sont les produits de la transcription ?***

ARN = gènes ARNr (1), gènes ARNt(2), gènes de structure (3)  
Après transcription et maturation :   
- molécules d’ARNr et d’ARNt(1 et 2) = stables et non traduites  
- molécules d’ARNm (3) = instables et traduites en protéines

* ***Comparaison réplication/transcription***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Réplication | Transcription |
| Modèle | ADN   * Double brin * Toute la molécule | ADN   * Simple brin * Des portions seulement (=unités de transcription) |
| Produit | ADN : deux molécules filles identiques | ARN – transcrit primaire |
| Enzyme | ADN polymérase | ARN polymérase |
| Nucléotides polymérases | dNTP (T, A, G, C) | NTP (A, U, G, C) |
| Amorce | nécessaire | non |
| Vitesse | 100 nucléotides par seconde | 30 nucléotides par seconde |
| Correction sur épreuve | oui | non |
| Démarrage signalé par | Origine de réplication | Promoteur |
| Fin signalée par | Rien (molécule entière répliquée) | Signal de terminaison |
| Bulle | S’agrandit sans se déplacer | Se déplace sans s’agrandir |

1. **La transcription des ARNm chez les eucaryotes**

* ***L’initiation***
  + Le promoteur (sens large)

Le promoteur (sens restreint) se situe immédiatement en amont de +1. C’est une séquence de 100 à 200 paires de bases et qui contient une séquence très conservée = boite TATA. Il permet le démarrage de la transcription en toutes circonstances.

(fig25)

On trouve une séquence consensus TATAAA sur le brin sens (entre -25 et -35) et qui est présente dans les promoteurs de presque tous les gènes eucaryotes.  
Si il n’y a pas de boite TATA, ce sont des gènes domestiques qui codent pour des protéines nécessaires dans toute la cellule. Il y a un autre système qui est le promoteur boite GC/GGGGCGGGGC et il existe une protéine supplémentaire Sp1 qui est capable de reconnaitre cette boite et de recruter le complexe de transcription contenant l’ARN polymérase.

Les séquences régulatrices sont en amont ou en aval de +1, elles sont parfois très éloignées de ce +1. Elles permettent une activation plus ou moins forte de la transcription et plus ou moins sélective selon le type de cellule et les besoins du moment.

* + Formation du complexe d’initiation

C’est l’association de la boite TATA, de l’ARN polymérase II et des six facteurs de transcription TFII (D, A, F, E, H, J) = ils se fixent sur le brin d’ADN, ce ne sont pas des nucléotides.

(fig25)

Quand tous les facteurs de transcription ont été recrutés, la transcription peut débuter. On observe l’ouverture de la double hélice d’ADN, la polymérisation du premier nucléotide à partir du +1 et le départ des TFII pour que l’élongation commence.

*Remarque : Ce complexe d’initiation de la transcription correspond à 70% de la composition d’un ribosome.*

L’orientation du promoteur détermine quel brin sera transcrit car la boite TATA n’est pas symétrique.

(fig27)

* ***L’élongation***

La bulle de transcription se déplace au fur et à mesure de la formation de l’ADN. Sa taille est constante et d’environ 12 paires de bases.

(fig28)

* ***La terminaison***

Il existe un signal de fin de transcription = signal de polyadénylation -> AATAAA (brin sens).  
Mais la transcription continue au-delà de ce signal pendant de 500 à 2000 paires de bases, s’arrête ensuite sans site précis  
=> transcrits de taille variable pour un même gène.

Mécanismes : deux facteurs protéiques fixés sur l’ARN polymérase se détachent lors du passage sur le signal de polyadénisation => ARN polymérase est moins bien attachée puis s’arrête et se détache.

1. **La transcription des ARNr chez les eucaryotes (sauf ARNr 5S)**

* ***Organisation des gènes d’ARNr (sauf ARNr 5S)***

Les trois ARNr eucaryotes (le 5S ,8S, le 18S et le 28S) sont regroupés dans une seule unité de transcription. On les trouve toujours dans le même ordre chez les eucaryotes. 25 à 40% du transcrit primaire est éliminé lors de la maturation. L’unité de transcription est répétée un grand nombre de fois (de 150 à 250) en tandem.

(schéma 3-fig29)

* ***Transcription***

|  |  |
| --- | --- |
| ARNm | ARNr |
| ARN polymérase II | ARN polymérase I |
| Boîte TATA | Pas de boîte conservée nette |
| 7 facteurs de transcription  TFII, D, A, B, F, E, H, J | Plus simple  UBF, SL1 |
| Régulation | Pas de régulation |
| Transcription discontinue | Transcription en continu |

(fig31-fig30)

1. **La transcription des ARNr 5S et ARNt chez les eucaryotes**

* ***Organisation des gènes***

ARNr5S : un seul gène répété en tandem (100-20 000 fois)  
ARNt : environ trente gènes chacun répété en tandem (10-100 fois)

* ***Transcription***

|  |
| --- |
| ARNt et ARNr 5S |
| ARN polymérase III |
| Deux séquences consensus  +10 et +50 |
| Plus simple  TFIII, C, B, A |
| Pas de régulation |
| Transcription en continu |

(fig32)

## Les modifications post-transcriptionnelles des ARN eucaryotes

1. **Maturation des ARNm**

Le transcrit primaire doit être remanié dans le noyau avant de sortir dans le cytoplasme pour y être traduit en protéine.

* ***Ajout de la coiffe en 5’***

Très tôt dans la transcription, le groupe triphosphate 5’ terminal est modifié par l’addition d’une guanosine au moyen d’une liaison 5’-5’ phosphodiester.  
- un nucléotide supplémentaire ajouté par une autre polymérase  
- addition d’une 7 méthyl-guanosine monophosphate  
- liaison 5’-5’

(fig33)

La coiffe a un rôle de reconnaissance de l’ARNm au niveau des pores nucléaires. Elle protège l’ARNm contre les enzymes attaquant les extrémités 5’ libres. Elle facilite l’initiation de la traduction de l’ARNm.

* ***Ajout d’une queue polyA en 3’***

C’est un évènement qui a lieu après l’arrêt de la transcription. On observe un raccourcissement de l’ARNm (jusqu’à 10-35 nucléotides du signal de polyadénylation). On observe l’ajout d’une queue polyA qui composée de 100 à 250 adénines à la suite, sans modèle et avec une polyA polymérase.

(schéma 6)

Cette queue polyA permet à l’ARNm de sortir dans le cytoplasme. Elle protège l’ARNm contre les enzymes attaquant les extrémités 3’ libres.

* ***L’excision épissage des introns***

Les gènes eucaryotes ont une structure discontinue ou morcelées en mosaïque. Ils sont composés d’introns et d’exons.   
Les introns correspondent à une portion du gène éliminée lors de la maturation et donc absente dans l’ARNm fonctionnel. Par opposition, les exons ne sont pas éliminés lors de la maturation, ils composent l’ARNm fonctionnel.

(fig34-schéma 7)

Il y a des séquences conservées qui se situent en début et en fin des introns. Elles commencent toutes par GU et finissent par AG. Ces séquences sont reconnues par le splicéosome.

(fig35)

Le splicéosome est une structure complexe formée de petits ARN nucléaires et de quelques protéines. Il coupe l’ARN au niveau des jonctions exon/intron. Il rapproche les deux exons et les ressoude.

(fig36)

Les introns épissés sont dégradés dans le noyau et les nucléotides vont être recyclés. L’ARNm fonctionnel quitte le noyau pour être traduit dans le cytoplasme.

(fig37)

1. **Maturation des ARNr**

Il n’y a pas de maturation de l’ARNr 5S.  
Les ARNr 18S, 5.8S et 28S :

* Pré ARNr clivé pour éliminer les séquences intermédiaires transcrites
* Ils vont subir des repliements complexes (structure tige-boucle)

(fig38)

Les ARNr fonctionnels s’associent aux protéines ribosomales dans le noyau pour former le ribosome.

1. **Maturation des ARNt**

Il y a un raccourcissement de l’extrémité 5’ et une modification chimique de certaines bases = formation de bases atypiques.

(fig38)

## La traduction

C’est la synthèse protéique, elle concerne uniquement l’ARNm et a lieu dans le cytoplasme.

1. **Généralités**

* ***Le code génétique***

(fig39)

Il y a donc quatre bases qui correspondent à vingt acides aminés différents. Trois nucléotides (= un codon) codent pour un acide aminé.

(fig 40a)

Codon stop ou non-sens = pas d’acide aminé associé  
Le code est universel et est pratiquement le même chez tous les organismes vivants. Il est dégénéré (=un même acide aminé correspond à plusieurs codons) mais non ambiguë (=un codon donné donne un acide aminé donné).   
61 codons codent chacun pour un acide aminé et 3 codons codent pour un signal de terminaison.

(fig40b)

Une acide aminé possède une fonction acide, une fonction amine et un radical.  
Une chaîne d’acides aminés est un (poly)peptide. Sa formation entraine la perte d’une molécule d’eau et la formation d’une liaison peptidique.

* ***Le cadre de lecture***

Pour un ARNm donnée, il y a trois cadres de lecture différents.  
Il n’y a pas de reconnaissance directe entre un acide aminé et le codon. Il y a donc nécessité d’un adaptateur, cet adaptateur est l’ARNt.

* ***ARN de transfert, anticodon et wobble***

(fig41)

Une molécule d’ARNt a une forme en tige-boucle. L’anticodon est la boucle à l’autre extrémité de 3’. A un anticodon donné correspond un acide aminé.

Le wobble est un appariement bancal. Il a un rôle très important. Il permet de palier en partie à la disparité entre le nombre de codons (61) et le nombre d’acides aminés (20). Pour un codon donné, les deux premières bases du codon sont un appariement entre G-C et A-U. En troisième position du codon, l’appariement G-C ou A-U n’est pas toujours respecté. On peut trouver parfois des appariements tels que G-U, I-U, I-A, I-C.   
I=Inosine->Hypoxanthine  
En utilisant des appariements bancals ou wobble à la première position de l’anticodon de l’ARNt, un ARNt peut reconnaitre plusieurs codons synonymes.  
L’inosine permet des appariements avec U, A et C.

(fig42)

L’extrémité 3’ fixe l’acide aminé de manière covalente. A chaque enzyme correspond un acide aminé et un ARNt spécifique. L’enzyme va être capable, en consommant de l’ATP, de former une liaison covalente entre l’ARNt et l’acide aminé à l’extrémité 3’ de l’ARNt.

(fig43)

La boucle de l’anticodon permet l’appariement au codon sur l’ARNm. Cet appariement se fait de manière antiparallèle, complémentaire et grâce à des liaisons hydrogène.

* ***Le ribosome***

(fig44)

Le ribosome est constitué de particules riboprotéiques. Il existe 83 protéines ribosimiales et trois ARNr différentes 28S, 5.8S, 5S. Le ribosome est organisé en deux sous-unités que l’on nomme 40S et 60S (= S->Svedberg = unité de vitesse donc plus la sous-unité est grande, plus la vitesse de sédimentation est grande). La formation du ribosome nécessite les trois ARN polymérases et un circuit complexe de constituants.

(fig46)

En plus d’un site de liaison à l’ARNm, chaque ribosome possède trois sites de liaison à l’ARNt :  
 - site A : site où entre le premier ARNt  
 - site B : site où est lié le deuxième ARNt au peptide en formation  
 - site E : site où l’ARNt n’a pas d’acide aminé  
L’enzyme de la traduction est la peptidyl tranferase. Elle va permettre de transférer un acide aminé sur une chaîne. Elle se trouve dans la grande sous-unité du ribosome avec les ARNt.

(fig45)

1. **L’initiation**

* ***Repérage du site d’initiation***

Comme tout processus, il y a un début et une fin. Il y a un codon initiateur AUG sur l’ARNm qui code pour la méthionine. Ce codon se trouve dans une séquence conservée qui est la séquence conservée = séquence de Kosak : ACCAUGG. Cette séquence facilite la fixation des facteurs d’initiation. Sans cette séquence, la traduction commence au premier AUG rencontré.

* ***Formation du complexe d’initiation***
* Fixation des facteurs eIF sur les deux sous-unités ribosomales pour les maintenir séparées
* Formation du complexe d’initiation : fixation du premier acide aminé d’ARNt sur la petite sous-unité + fixation d’autres eIF
* Fixation de facteurs protéiques d’initiation eIF sur l’ARNm, ils détordent les structures secondaires de l’ARNm
* Le complexe d’initiation repère l’extrémité 5’ de l’ARNm par la coiffe, parcourt l’ARNm vers 3’ et s’arrête sur le premier AUG rencontré (plus facile si séquence de Kosak)
* L’anticodon de la méthionine d’ARNt s’apparie au codon AUG
* Fixation de la grande sous-unité, départ des eIF et l’ARNt portant la méthionine se retrouve au site P

(fig47)

* ***Bilan***
  + Situation

(schéma..)

* + Bilan énergétique
* Hydrolyse d’un GTP en GDP
* Consommation d’ATP pour se déplacer sur l’ARNm

1. **L’élongation**

* ***Accrochage d’un nouvel acide aminé d’ARNt au site A du ribosome***

Un cycle d’élongation se fait en trois étapes :  
- le site A est positionné au niveau du second codon  
- l’acide aminé ARNt vient s’y fixer par appariement codon-anticodon  
- formation de la liaison peptidique

(fig48)

* ***Formation de la liaison peptidique***

Elle est assurée par la peptidyl tranferase. L’énergie nécessaire pour former cette liaison est fournie par la rupture de la liaison acide aminé-ARNt du site P. Après la formation de la liaison peptidique, l’ARNt du site P se retrouve sans acide aminé. L’ARNt du site A porte la chaîne peptidique en élongation.

(schéma..+fig49)

* ***Translocation***

Le ribosome avance d’un codon sur l’ARNm, vers 3’. Les ARNt restent immobiles car ils sont appariés à l’ARNm. L’ARNt qui porte le peptidyl se retrouve au site P. Le site A est libre.

(schéma..+fig48)

* ***Bilan énergétique de l’élongation***

-hydrolyse d’un GTP en GDP lors de l’accrochage du nouvel acide aminé à l’ARNt au site A ou lors de la translocation  
-deux ATP consommés par élongation + deux ATD consommés précédemment pour former l’acide aminé de l’ARNt   
=> quatre ATP consommés par l’acide aminé accroché à la chaine peptidique

1. **La terminaison**

Le ribosome arrive sur un codon stop (UAG, UGA, UAA), aucun acide aminé d’ARNt ne se fixe au site A (pas d’ARNt avec un anticodon correspondant).  
Le peptide est libéré de l’ARNt au site P : hydrolyse de la liaison entre le peptidyl et l’ARNt.  
Les deux sous-unités du ribosome se dissocient et libèrent le dernier ARNt et l’ARNm.

(schéma..+fig50)

Bilan énergétique : un GTP consommé (négligé)

1. **Les modifications post-traductionnelles**

Les modifications les plus importantes sont les clivages :  
- clivage de la méthionine initiale assez fréquent  
- clivage du peptide signal (10-30 acides aminés côté NH2)  
- clivages au milieu de la chaine peptidique  
Il y a aussi formation de ponts disulfures. De plus, il y a des glycosylations (assez fréquent) et des additions de lipides.

1. **Récapitulatifs**

(fig51+fig52)

## Régulation de l’expression des gènes

Toutes les protéines codées dans le génome ne sont pas requises en permanence. Selon le type de cellule et la situation physiologique dans une cellule donnée, les fonctions sont différentes donc les protéines sont différentes. Il y a donc une régulation à long terme (= inactivation définitive) et à court terme (= inactivation/activation).

* 1. **Niveau chromatinien**

La structure même de la chromatine permet à certains gènes seulement d’être transcrits.

* ***L’accessibilité de l’ADN***

Quand le chromosome est sous forme de fibre nucléosomique, la transcription est possible. Quand la fibre est sous forme d’hétérochromatine (épaisse), la transcription est difficile voire impossible. Certaines zones entières du génome seraient inactivées définitivement lors de la différenciation cellulaire par compactage définitif de cette zone du génome.

* ***La méthylation de l’ADN***

->Méthylations des carbones situées dans les séquences 5’-CG-3’  
Cette méthylation empêcherait la fixation des facteurs de transcription. Il n’y aurait donc pas de production d’ARNm. La méthylation est conservée après la réplication.

(schéma..)

* 1. **Niveau transcriptionnel**

Gène avec promoteur minimal (TATA box)

+

Facteurs de transcription généraux (TFII…)

+

ARN Polymérase II

=

Taux de transcription très faible

Il faut donc d’autres facteurs de transcription dits spécifiques qui se fixent sur des séquences du promoteur dites séquences régulatrices pour que le taux de transcription augmente.

(fig53)

* ***Les facteurs de transcription spécifiques***

Ce sont des protéines nucléaires qui possèdent deux domaines : un domaine de fixation à l’ADN -> elles reconnaissent une séquence régulatrice particulière et s’y fixent, et un domaine effecteur (= domaine d’activation) -> elles activent ou inhibent la transcription d’un gène.

(fig54)

Ce sont des protéines en doigt de zinc. Elles forment des protubérances stabilisées par du Zn2+. Cette protéine centre sur l’ADN en reconnaissent trois à six nucléotides spécifiques.

(fig55)

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdes produites par le cortex surrénal qui amplifient la transcription de plusieurs gènes important pour le métabolisme des glucides et des protéines. Comme les hormones stéroïdes ne sont pas chargées, elles pourront traverser la membrane plasmique par simple diffusion dans le cytoplasme. Elles y rencontrent une classe de facteurs de transcription qui possède un site auquel elles peuvent se fixer. La présence de l’hormone stéroïde dans ce récepteur libère la protéine hsp90 : ce qui fait que la séquence d’adressage est exposée et que le récepteur est dirigé vers le noyau. Dans le noyau, deux molécules du complexe se fixent à une séquence de quinze paires de base (HRE), en amont de la TATA box. Le complexe hormone-récepteur interagit avec le complexe d’initiation de la transcription. Cela augmente la vitesse de transcription de l’ARN polymérase.

(fig56)

Les cellules activent ou inactivent la transcription des gènes en réponse à de nombreuses substances chimiques extracellulaires. Contrairement aux hormones stéroïdes, la plupart de ces transmetteurs ne peuvent pas pénétrer dans la cellule et doivent activer des systèmes de messagers intracellulaires qui portent alors le signal de la membrane plasmique vers le noyau.

* ***Les séquences régulatrices***

Les séquences régulatrices proximales (= activateurs) se trouvent dans le promoteur (100 à 200 paires de bases).  
Les séquences distales (= amplificateurs ou atténuateurs) se trouvent très loin du gène (jusqu’à 500kilobases) en amont, en aval ou dans un intron.

(fig57)

Chaque séquence régulatrice fixe un facteur de transcription particulier qui apporte une information sur l’état de la cellule et ses besoins.   
*Exemple : Un gène est transcrit dans le muscle squelettique mais pas dans le foie en raison de la présence ou non de protéines qui se fixent à la séquence amplificatrice.*  
Comment des facteurs fixés sur des séquences parfois très éloignées du début du gène peuvent-ils influencer le taux de transcription ?

(fig59)

Il y a formation de boucles sur l’ADN qui amènent les facteurs de transcription près du promoteur et du complexe de transcription.  
Ceci dit on ne comprend pas encore bien comment l’intégration de tous ces signaux est réalisée et convertie en taux de transcription.

* ***Pour résumer***

Chaque gène possède une succession de séquences régulatrices qui déterminent son profil d’activation.  
Le taux de transcription est la somme de tous les signaux apportés par les facteurs de transcription.  
Un facteur de transcription peut activer plusieurs gènes s’ils ont la séquence régulatrice correspondante.

* 1. **Niveau post-transcriptionnel**

Le transcrit primaire peut être maturé de différentes manières avant d’être traduit. On peut obtenir différents ARNm à partir d’un même transcrit primaire.

* ***L’épissage alternatif***

(fig60)

C’est un mécanisme très fréquent. Certains exons seront conservés dans un type de cellules mais éliminés dans un autre. On obtient deux ARNm différents à partir du même transcrit primaire.

* ***La retouche des ARNm***

Ce phénomène est rare chez les eucaryotes supérieurs. On parle d’un editing. La modification de la séquence de l’ARNm est faite par ajout, suppression ou substitution de nucléotides. L’ARNm a une séquence différente de l’ADN sens. A partir de la substitution d’un seul nucléotide on peut avoir plusieurs protéines fonctionnelles.

(schéma..)

* ***Durée de vie de l’ARNm dans le cytoplasme***

On observe que les ARNm sont plus ou moins vite dégradés dans le cytoplasme et leur dégradation est constante par l’extrémité 3’. Quand la queue polyA a disparue, la dégradation est beaucoup plus rapide.

* 1. **Niveau traductionnel**

Il y a généralement peu de régulation, les systèmes de contrôle peuvent modifier la vitesse moyenne de traduction de tous les ARNm.  
*Exemple : La phosphorisation des facteurs d’initiation eIF2 qui ralentit l’initiation de la traduction.*

* 1. **Niveau post-traductionnel**

Les modifications post-traductionnelles peuvent être inhibées dans certaines conditions. A ce moment-là, la protéine n’est pas fonctionnelle.

# Les mécanismes permettant la variation de l’ADN

On observe que lors de l’évolution des organismes, les séquences des gènes se modifient. Comment ces séquences peuvent être modifiées ?

## Les mutations

* + 1. **Les différentes sortes de mutations**
* ***Dans une région non transcrite de l’ADN***

Si cette région est sans fonction connue, il n’y a pas d’effet connu.  
La région régulatrice modifie une séquence régulatrice. Ce qui entraine la modification de l’affinité du facteur de transcription pour cette séquence et la modification du profil d’expression du gène.

* ***Dans une région transcrite de l’ADN***

Ceci modifie la séquence de transcrit primaire. Ceci entraine un mauvais épissage (séquence de reconnaissance des introns perdue) et la modification de la séquence protéique.

(fig61)

* + Base substituée

Une mutation silencieuse est une mutation où le nouveau codon code pour le même acide aminé.  
Une mutation conservatrice est une mutation où le nouvel acide aminé a des propriétés proches de l’ancien acide aminé, donc les propriétés de la protéine sont peu modifiées.   
Une mutation faux-sens est une mutation où le nouvel acide aminé a des propriétés très différentes de l’ancien acide aminé, donc les repliements et la fonction de la protéine sont très affectés.  
Une mutation non-sens est une mutation où le nouveau codon est un codon stop, donc la protéine est tout à fait différente.

* + Base délaitée ou insérée

Ceci entraine un changement du cadre de lecture et donc une protéine différente.  
Ces mutations sont non ponctuelles, ce qui entraine une perte, une addition ou une inversion d’un fragment d’ADN et peut conduire à un remaniement chromosomique visible sur un caryotype.

* + 1. **Héritabilité de la mutation**

Si on considère les organismes unicellulaires avec reproduction clonale, chaque mutation est héréditaire, c’est-à-dire transmise aux cellules filles par mitoses. Pour les organismes pluricellulaires avec reproduction sexuée, on distingue deux types de cellules : les cellules germinales et les cellules somatiques. Lorsque la mutation a lieu dans les cellules germinales, c’est-à-dire les cellules qui donneront les futures gamètes, la mutation est héréditaire, transmise aux descendants via les gamètes. Si la mutation a lieu dans les autres cellules du corps, elle donne lieu à un phénotype anormal mais n’est pas héréditaire et disparait avec la mort de l’individu.

## La recombinaison homologue

C’est un phénomène très fréquent existant chez tous les organismes, des bactéries à l’homme. Il permet des échanges de matériel génétique, ce qui est essentiel dans l’évolution des génomes. La recombinaison homologue est un échange de portions d’ADN entre deux doubles hélices homologues.

(fig62-fig63)

RecBCD s’insère à l’extrémité de la double hélice. Il a une double activité : une activité hélicase (il ouvre la double hélice) et il se déplace sur l’ADN jusqu’à reconnaitre certains sites.   
RecA est un monomère qui polymérise un filament autour de l’ADN simple brin. Il se fixe sur le brin incisé et insère ce brin dans une double hélice homologue. Ce phénomène s’appelle l’invasion.

## La méiose

Au niveau de la méiose on observe le brassage intrachromosomique qui correspond aux crossing-over et le brassage interchromosomique qui correspond à la ségrégation importante des chromosomes.