Les mécanismes génétiques fondamentaux

Introduction

Chaque c est composée d’1 noyau. L’ADN dans ce noyau est le support de l’information génétique.

L’ADN est transcrit dans le noyau puis traduit dans le cytoplasme, en protéine.

L’ADN est maintenue grâce à la réplication ; elle stocke l’information et permet la transmis° le matériel génétiq de généra° en généra°.

I. Les bases moléculaires de l’hérédité

1. Les acides nucléiques

**a. Les nucléotides**

Les acides nucléiques sont de longues m formés par la répéti° de sous unités.

{base + ose (sucre) + phosphate}

Les bases de l’ADN : -pyrimidique (Cytosine, Thymine) fig.2

-purique (Adénine, Guanine) fig.3

Les nucléotides : -ADN (Adénosine Désoxyribonucléique) fig.5

-ARN (Acide Ribonucléique) fig.4

Formation d’un nucléotide

-Liaison sucre/base qui conduit à l’élimina° d’1 mol. d’H2O fig.7

-Liaison acide/sucre, liaison ester qui conduit à l’élimina° d’1 mol. d’H2O fig.8

Assemblage des nucléotides fig.9

Enchainement de liaisons acide/sucre

Toutes les m d’ADN (ou d’ARN) sont orientées : 1 extrémité contenant groupement phosphate (5’), et l’autre extrémité comportant groupement OH (3’)

**b. Structure et caractéristiques de l’ADN**

4 bases (A, T, C, G)

Deux m anti // (orientés dans sens opposé), complémentR grâce aux base AT / CG

* Tjrs une purine en face d’une pyrimidine.
* Liaisons entre bases = liaisons hydrogènes (H), faible partage d’e- fig.10

Structure hélicoïdale (double hélice) fig.11

Les m d’ADN sont compactées

1er niv. : mol. d’ADN associé à des protéines histones pour former le nucléosome

2ème niv. : les nucléosomes s’enroulent sur eux-mêmes

* Superenroulement de l’ADN

2. La réplication

Mécanisme qui permet la constance de l’ADN (multiplication d’ADN dans le noyau)

**a. Semi-conservative**

**b. L’œil de réplication**

Le fonctionnement fig.12

Les m d’ADN s’ouvrent en des pts précis nommés origine de réplica°, ouverture locale des deux brins.

La bulle s’agrandi par les 2 fourches de réplication : elle est bidirectionnelle, sans déplacement.

Avant l’ouverture, les nucléosomes démantelés pr permettre la réplicat° puis reconstitués après forma° du brin fils.

Origine de réplication

Seq. d’ADN d’env 100-200 pb (paires de bases) qui sont nécessR et suffisantes pr ouvrir 1 bulle de réplica°.

Seq. reconnue par l’ADNpolymérase séq. riche en AT. Liaisons plus facilement rompues car 2 liaisons et pas 3. fig.10

Bcp d’origines de réplica° : 10 000-100 000 orgine/m

**c. Sens d’élongation du brin fils** fig.15

NécessiT d’1 amorce

Aucune ADNpoly ne peut se fixer sur de l’ADN simple brin.

Une primase va synthétiser une amorce d’env 10aine nt (nucléotides) pour permettre à l’ADNpoly de fonctionner.

Amorce qui est svt de l’ARN (ou des NTP : Nucléotides TriPhosphates), est complémentR au brin parental.

Ajout des désoxyribonucléotides (dNTP)

Ts les ADNpoly connues ajoutent un nt côté 3’ du brin fils. Ce dernier s’allonge de 5’ vers 3’.

Les nt ajouT snt des dNTP complémentR au brin parental.

La m qui se forme au centre de l’œil est de l’ADN, qui a la même seq. que la m parentale

Observa° d’1 brin fils et d’1 brin parental.

**d. La réplication discontinue** fig.16

Succession des événements :

* sens d’allongement des fragments (5’ --> 3’)

🡨 sens global d’allongement du brin fils

**e. Les enzymes de la réplication** fig.17

-Les topo-isomérases introduisent des supertours négatifs pour dérouler les hélices.

-Les hélicases déroulent la double hélice parentale par rupture des liaisons hydrogènes.

-Protéine SSB stabilisent l’ADN simple brin

-Synhtèse continue de 5’ vers 3’ pour l’ADNpoly

-Synthèse discontinue pour l’ADNprimase qui produit d frag. d’Okazaki

-1 autre ADNpoly remplace l’amorce d’ARN par de l’ADN

-La ligase rattache le frag. d’Okazaki au brin en forma°

3. La réplication de l’ADN

**a. Les lésions** fig.19

-Lors de la réplication l’ADNpoly fait des erreurs : bases éroonées ou nt manquants.

-Facteurs endogènes (agents génotoxiques) lié à l’acté cR :

rayonnement UV -> dimères de Thymine

rayonnement ionisant -> modif des bases, ruptures

**b. La réparation des lésions** fig.20

-Durant la réplica° pr une polymérase bactérielle : une érreur sur 10 000-100 000 nt

99 % des erreurs sont corrigés : tx d’érreur final = 1/107

-Durant la réplica° suivante

II. La synthèse protéique fig.21

Gène : ensemble des séquences d’ADN nécessR à la synthèse de {seq. codante + seq. régulatrice}

Chaque groupe de chromosome code pour une copie complète de notre génôme.

La complexiT d organism est liée à des systèmes de contrôle élaborés des gènes, à des systèmes d’épissages alternatifs.

Une m d’ADNmessager peut conduire à des protéines différentes.

1. La transcription (lieu dans le noyau)

**a. Caractères généraux et définitions**

Transcription : synthèse de l’ARN, processus par lequel l’info contenue dans la seq. des nucléotides de l’ADN est transférée à l’ARN

Un gène est exprimé lorsque son info génétiq est transférée à un ARNm puis à une protéine.

ARNm : messager

ARNR : ribosomique

ARNt : transfert

ADN transcrit / ADN non transcrit

Tout l’ADN des organismes n’est pas transcrit.

ADN transcrit code pour des protéine ou reste sous forme d’ARN de structure.

ADN non transcrit a un rôle de régula° de la transcrip° ou sont des seq. sans fc° connues.

ARN et ARNpolymérase

ADN ARN

désoxyribose ribose

double brin simple brin

ATCG AUGC

L’ARNpoly: - transcrit de l’ADN en ARN. Cette transcrip° nécessite la reconnaissance du début du gène à transcrire.

- catalyse la forma° des liaisons phosphodiesters entre les nt.

- ajoute un NTP côté 3’

La bulle de transcription fig.22

S’ouvre en des pts précis : site d’initia°

Signalée par des seq. conservées : promoteurs

1 seul brin est transcrit

La bulle se déplace sans s’agrandir

Arrivé sur 1 signal de terminaison, la bulle se referme

Modalité d’ajout des nucléotides sur l’ARN

Ajout NTP complémentR au brin transcrit

Molécule formée d’ARN complémentR au brin transcrit

Quel est le brin transcrit ? fig.23

Pour un gène donné, tjrs le même brin est transcrit

Pour un autre gène cela peut être l’autre brin qui est transcrit

Brin sens = brin non transcrit

* ARN parallèle et identique (sauf : T -> U)

Brin antisens = brin transcrit

* ARN anti // et complémentR

**Convention :** On donne tjrs le brin sens (5’ vers 3’) quand on lit l’ADN d’un gène

Ex : Seq. d’1 gène X : 5’ ATTCGACATTCGA 3’

ARN X : AUUCGACAUUCGA

**Conventions :**

Amont = côté 5’ du brin sens

Aval = côté 3’ du brin sens

+1 : 1er nucléotide transcrit

-1 : nucléotide qui le précède sur le brin sens

=> pas de 0

Unité de transcription fig.24

= 1 segment d’ADN transcrit en une seule fois

Bordé en 5’ par le site d’initia°

3’ par le site de terminaison

Quels sont les produits de la transcription ?

Comparaison réplication / transcription

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

L’initiation

Le promoteur au sens large

‘ Le promoteur (sens restreint) est immédiatement en amont de +1

. 100-200 pb de long

. contient une séquence très conservée = la boîte TATA

. permet le démarrage de la transcrip° en ttes circonstances

‘ Séquence consensus TATAAA sur brin sens fig.25

T

. autour de la posi° -35/-25

. présente dans le promoteurs de presque ts les gène eucaryotes

-Cas particulier : pas de boîte TATA

* Gènes domestiques codant pour des proteins nécessR dans toute la c
* Promoteur boîte GC / GGGC GGGC

Une proteine supplémentR Sp1 est capable de reconnaitre cette boîte et de recruter le complexe de transcription contenant l’ARNpoly.

‘ Séquence régulatrices

. en amont ou en aval de +1

. parfois très éloignées du site d’initia°

. permet une activa° + ou – forte de la transcrip° et + ou – sélextive selon le type de c, les besoins du moments.

Le complexe d’initiation (la formation) fig.26

Boîte TATA

ARN PolyII

L’orienta° du promoteur détermine quel brin sera transcrit fig.27

L’élongation fig.28

La bulle de transcrip° se déplace (taille cste d’env 12pb)

La terminaison

Il existe 1 signal de terminaison = signal de polyadénylation ( AATAAA (brin sens) )

Mais la transcrip° continue, s’arrête ensuite sans site précis => naissance de transcrits de taille variable pour un même gène.

**Mécanismes :** 2 facteurs protéiques fixés sur l’ARNpoly se détachent lors du passage sur le signal de polyadénylation, l’ARNpoly est – bien attaché puis s’arrête et se détache.

**c. La transcription des ArnR chez les eucaryotes (sauf ARNR 5 S)**

Organisation des gènes ARNR (sauf ARNR 5 S)

Les trois ARNR 5,8s ; 18s ; 28s sont regroupés dans 1 seule unité de transcrip° (tjrs dans le même ordre)

Unité de transcription répétée un grd nb de fois en tandem.

Transcription

**d. La transcription des ARNR 5 S et ARNt chez les eucaryotes**

Organisation des gènes fig.29

-ARNR 5 S : 1 seul gène

répété en tandem (100-20 000x)

-ARNt : env 30 gènes

répété en tandem (10-100x)

Transcription

2. Les modifications post transcriptionnelles des ARN eucaryotes (=maturation)

**a. Maturation des ARNmessagers**

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

Ajout d’une coiffe en 5’ fig.33

L’adi° d‘une Guanine 7 méthylée monophosphate, au moyen d’une liaison 5’-5’ phosphodiester, modifie le groupe triphosphate 5’ terminal très tôt dans la transcrip°.

Rôles :

-reconnaissance de l’ARNm au niveau des ports nucléaires

-protec° contre des enzymes attaquant l’extrémité 5’ libre

-facilite l’initia° de la traduction de l’ARNm

Ajout d’une queue polyadénile en 3’

Phénomène qui se passe après la transcrip° : observa° d’1 raccoursissement de l’ARNm (jusqu’à 10-35 nt) du signal de polyadénilation

Ajout d’une queue polyadénile (100-250 Adénines) à la suite, sans modèle gra^ce à une polyadélinationpolymérase.

Rôles :

-aide à la sortie de l’ARNm du noyau dans le cytoplasme

-protec° contre enzyme attaquant les extrémités 3’ libres

**b. L’excision ou épissage des introns**

Les gènes eucaryotes ont une structure discontinue, morcelée, en mosaïque.

Introns : por° d’un gène éliminée lors de la matura° et donc absente dans l’ARNm fonctionnel

Exons : pas éliminé lors de la matura°, ils composent l’ARNm fonctionnel

Splicéosome : structure formée de qq ptits ARN nucléaires et protéines

-coupe l’ARN au niveau des jonctions exons/introns

-rapproche les 2 exons

-les ressoudent

Tous les introns sont dégradés dans le noyau (recyclage des nt). fig.36

L’ARNm fonctionnel quitte le noyaut pour ê traduit dans le cytoplasme.

Schéma récap Transcrip°, matura° fig.37

**c. Maturation des ARNR** fig.38

ARNR 5 S : pas de matura°

ARNR 5,8s ; 18s ; 28s :

Pré ARNR clivés pour éliminer les seq. intermédiR transcrites

Ils vont subir des repliements (structure en tige-boucle) complexe

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

**d. Maturation des ARNt** fig.38

Raccourcissement de l’extrémité 5’

Modifica° chimique de fonctions de certaines bases

3. La traduction (concerne que l’ARNm ; lieu dans le cytoplasme)

**a. Généralités**

Code génétique fig.40a/b

Code génétique universel pratiquement le même chz ts les ê vivants

dégénéré (plrs codons pr 1 aa) mais non ambigu (1 codon => 1 aa précis)

4 bases -> 20 aa différents

3 nt -> 1 aa

Le codon constitue le lien entre l’ARNm et les aa sur la protéine

3 nt = 1 codon

L’acide aminé : 1 fc° acide -COO-

1 fc° amine -NH3

Le peptide : m orientée

Le cadre de lecture

Sur 1 ARNm il existe 3 cadres de lectures.

Pas de reconnaissance directe entre 1 aa et le codon

Nécessité d’un adaptateur : l’ARNt

ARN de transfert, anticodon et wobble

Anticodon situé à l’opposé des extrémités 5’ 3’ de l’ARNt fig.41

-extrémité 3’ site de fixa° de l’aminoacide (groupement -OH)

-extrémité 5’ groupement P

Wobble (ou Wobble Pairing) = appariement bancal

Rôle très important : pallier en partie la disparité entre le nb de codons (61) et le nb de aa (20)

* Deux premières bases du codon : apparaiement G-C et A-U pas tjrs respecté
* Troisième posi° on trouve G-U ; I-U ; I-C ; I-A

(I : Inosine ⬄ Hypoxanthine -> économie d’nrj)

En utilisant des appariements bancals ou woobles à la première posi° de l’ARNt ,1 ARNt peut reconnaitre plrs codons synonymes.

Pour chaque aa : 1 ARNt et 1 enzyme spécifiques

En consommant de l’ATP, il va se former une liaison covalente entre l’ARNt et l’aa (à l’extrémité 3’ de l’ARN)

Sous l’action de l’APS (ARNt synthétase), l’aa va ê associé à 1 ARNt

* Consomma° d’ATP

La boucle de l’anticodon de l’ARNt permet l’appariement au codon sur l’ARNm.

L’appariement fait de manière complémentR, anti //, grâce à des liaisons hydrogènes.

Le ribosome fig.44

Constitué de particules : les riboprotéines

83 protéines L et S pour la grosse sous Unité

4 ARNR pour la petit ssU

Ribosome organisé en deux ssU qu’on nomme 60s et 40s

s : valeur de Svedberg = vitesse de sédimenta°

+ la ssU est élevée + le s est grand

La forma° du ribosome nécessite les 3 ARNpoly et un circuit complexe de constituants

En + d’1 site de liaison à l’ARNm chaque ribosome possède 3 sites de liaisons pour l’ARNt : fig.45

Site A : site où entre l’ARNt qui porte l’aa

Site B : site où aa-ARNt est liée au peptide en formation

Site C : ARNt sans aa

L’enzyme de la traduc° : peptidyl transferase

-Permet de transférer des aa sur des chaines peptidiques

-Se trouve dans la Grande ssU du ribosome (avec les ARNt)

**b. L’Initation** fig.47

Repérage du site d'initatiation sur l'ARNm

Codon initiateur : toujours AUG (1er aa : méthionine)

Ce codon se trouve dans une séquence conservée (Kosak) : ACC AUG G

La seq. Kosak facilite la fixa° des facteurs d'initia°.

Sans cette seq. la traduc° commence au premier AUG rencontré.

Fixation du complexe d'initiation

-Fixa° des facteurs eIF sur les 2ssU ribosomales pr les maintenir séparées.

-Forma° du complexe d'initiation : fixation du 1er aa-ARNt sur ssU + fixa° d'autres eIF.

-Fixa° de facteurs protéiques d'initia° eIF sur l'ARNm qui linéarisent les structures secondaires de l'ARNm.

-Le complexe d'initia° repère l'extrémité 5' de l'ARNm par la fcoiffe.

Parcours l'ARNm de 5' vers 3' et arrêt au 1er AUG rencontré (+ facile si dans la seq. Kosak)

-L'anticodon Met-ARNt s'apparie au codon AUG.

-Fixa° de la Grande ssU, départ des eIF.

La Met-ARNt se retrouve au site P.

**c. L'élongation** fig.48

Accrochage d'un nouveau aa-ARNt au site A du ribosome

1 cycle d'élongation se fait en 3 étapes.

-Site A positionné au nivo du 2ème codon

-L'aa-ARNt vient s'y fixer par appariement codon-anticodon

-Formation de la liaison polypeptidique entre les 2 aa

Formation de la liaison peptidique fig.49

-Activité enzymatique assurée par ARNR 28 S avec l'aide de la peptidyl transferase

-Energie nécessaire pour former cette liaison fournie par aa-ARNt du site P

Translocation

-Le ribosome avance d'1 codon sur l'ARNm vers 3'

-Les ARNt sans aa se retrouve au site E, se détachent

-Le peptidyl-ARNt se retrouve au site P

**d. Terminaison** fig.50

-Le ribosome arrive sur un codon stop, aucun aa-ARNt ne se fixe au site A

-Le peptide est libéré de l'ARNt au site P : hydrolyse de la liaison peptidyl-ARNt

-Les 2 ssU du ribosome se dissocient et libèrent le dernier ARNt et l'ARNm

**e. Les modifications post traductionnelles**

Clivages : fig.52

-Clivage de la Met initiale assez fréquent

-Clivage du peptide signal (10-30 aa côté -NH2)

…

Les protéines nucléaires possèdent 2 domaines :

-fixa° à l'ADN par reconnaissance d'1 seq. régulatrice

-active/inhibe la transcrip° d'1 gène

Les séquences régulatrices fig.57

-Proximales (=activateurs) dans le promoteur

-Distales (=amplificateurs ou attenuateurs) parfois très loin du gène (jusqu'à 50kb) en amont, en aval, dans un intron

Chaque seq. régulatrice fixe un facteur de transcrip° particulier qui apporte une informa° sur l'état de la cellule et ses besoins.

Un gène est transcrit dans le muscle squelettique mais pas dans le foie en raison présens/absence de protéines qui se fixent à la seq. amplificatrice.

Formation de boucle sur l'ADN qui amène les facteurs de transcrip° près du promoteur et du complexe de transcrip°.

**f. Récapitulatifs** fig.51

4. Régulation de l'expression des gènes

Ttes les protéines codées dans le génome ne sont pas requises en permanence.

Différentes sortes de cellules => différentes sortes de prot. => fonc° spécifiques

D'où besoin d'une régulation

À long terme : inactiva° définitive de certains gènes

A court terme : inactiva° en fc° des condi° du milieu, besoins de la cellule

**a. Niveau chromatinien**

Accessibilité de l'ADN

La structure même de la chromatine permet à certains gènes d'ê seulement transcrits.

Certaines zones du génome seraient inactivées définitivement lors de la différentia° cR par compactage définitif.

Méthylation de l'ADN

Méthylation des cellules situées dans seq. 5' - CG - 3'

Empêche la fixa° des facteurs de transcrip° (pas de prod. D'ARNm)

Méthylation conservée après la réplication

**b. Niveau transcriptionnel**

Il faut des facteurs de transcrip° dits "spécifiques" qui se fixent sur des seq. du promoteur (seq. régulatrices) pr que le tx de transcrip° augmente fig.53

Les facteurs de transcription spécifiques

Tx de transcrip° = Somme de ts les signaux apporté par les facteurs de T

FT1 ++

FT2 -- gène cible => tx de transcrip° ++

FT3 ++

FT1 ++

FT2 -- gène cible => tx de trranscrip° 0

FT3 --

FT1 ++ gène cible A

FT1 ++ gène cible B

FT1 ++ gène cible C

FT1 ++ gène cible D

**c. Niveau post transcriptionnel**

Le transcrit primaire peut être maturé de plusieurs manières avant d'ê traduit.

Différents ARNm peuvent provenir d'un même transcrit primaire.

L'épissage alternatif

Mécanisme très frequent ; certaines exons sont conserve dans un type de cellule mais éliminé dans un autre => 2 ARNm différents pr 1 même transcrit primaire.

La retouche des ARNm (rare chz les eucaryotes supérieurs)

Modif de la seq. d'ARNm par ajout/supression/substitution de nt

L'ARNm a une seq. différents de celle de l'ADN sens

Durée de vie de l'ARNm dans le cytoplasme

Les ARNm sont + ou - vite dégradés dans le cytoplasme mais dégradation cste par l'extrémité 3'

Qd la queue polyA a disparu, la dégrada° est bcp + rapide

Ces différences entre ces ARNm impliquent + ou - de protéines.

**d. Niveau traductionnel**

Généralement pas de régula°

Les systM de contrôles peuvent modifier la vitesse de traduc° de ts les ARNm

Phosphorisation du facteur eIF2 d'initia° de la traduc°

**e. Niveau post traductionnel**

Les modifs post traductionnelles peuvent ê inhibées dans certaines conditions.

=> perte(s) de fonction

III. Mécanismes permettant la variation de l'ADN

1. Mutations

**a. Les différentes sortes de mutations**

Lors de l'évolution des organismes, les seq. des gènes se modifient.

Dans une région non transcrite de l'ADN

Région sans fc° connue => pas d'effet connu

Région régulatrice => modification de l'affinité du facteur de transcrip° pour cette seq.

=> modification du profil d'expression du gène

Dans une région de l'ADN

Modif du transcrit primaire :

-mauvais épissage (si seq. de reconnaissance des introns perdus GU - AG)

-seq. protéique modifiée

Bases substituées fig.61

Mutation silencieuse : le nouveau codon code pour le même aa

Mutation conservatrice : le nv aa a des propriétés proches de l'ancien aa => prot. peu modifiée

Mutation faux sens : le nouveau codon code pour un autre aa

Mutation non sens : le nouveau codon = codon stop

Bases délétées ou inversées fig.61

Entraine changement du cadre de lecture => protéine différente

Mutation non ponctuelle : perte/addition/inversion d'1 frag d'ADN sur une portion d'ADN grandes. => remaniement chromosomique visible sur un caryotype

**b. Héritabilité de la mutation**

Pr les organismes :

-unicR ac reproduc° clonale (levure) chaque mutation est héréditR

-pluricR ac reproduc° sexué, 2 types de cellules (somatiques, germinales)

Mutation dans :

-cellules germinales => héréditR

-cellules somatiques => pas d'hériditarité mais phénotype anormal (disparait lors de la mort de l'individu)

2. Recombinaison homologue

= échange de portions d'ADN entre 2 doubles hélices homologues

Phénomène très fréquent chez ts les organismes, des bactéries à l'homme.

Permet des échanges des matières génétiques dnc essentiel dans l'évolution des génomes.

Etapes de la recombinaison : fig.62

Incision d'un brin => invasion => migration du branchement => coupure et ligation

Rôle de Rec BCD dans la recombinaison fig.63

=> incise un brin ac une double activité d'hélicase et de déplacement

3. La méiose

Brassage intrachromosomique : crossing over en métaphase

Brassage interchromosomique : migration indépendante des chromosomes en prophase