

ENSEIGNEMENT DE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE (SVT)
 °° SCIENCES DE LA VIE °°
 >> Cours <<

Chapitre 14

L'expression du génome
 COURS COMPLET RÉDIGÉ

Objectifs : extraits du programme

Savoirs visés	Capacités exigibles
SV-F-2 L'expression du génome (BCPST1)	
La transcription de l'ADN en ARN est assurée par des ARN polymérases. Elle se déroule en trois étapes (initiation, élongation, terminaison) et génère plusieurs types d'ARN : ARNm, ARNt, ARNr et petits ARN. La transcription est initiée au niveau d'un promoteur reconnu par un complexe d'initiation et modulée positivement ou négativement par des facteurs de transcription. Un gène est une unité de transcription avec ses séquences régulatrices, c'est-à-dire une séquence d'ADN nécessaire à la synthèse d'un ARN. Ce dernier peut conduire à la synthèse d'un ou plusieurs polypeptides.	- Expliquer le principe de polymérisation d'un ARN par l'ARN polymérase. - Représenter schématiquement la structure d'un gène eucaryote avec l'ensemble de ses caractéristiques. - Discuter le concept de gène.
Précisions et limites : Le processus de transcription est étudié à partir de l'exemple de la polymérisation des ARN messagers chez les Eucaryotes. La nomenclature de tous les facteurs protéiques impliqués dans le complexe d'initiation ainsi que l'organisation détaillée du promoteur ne sont pas à mémoriser. On mentionne l'existence de signaux indiquant la fin de la transcription chez les Eucaryotes. On limite la présentation des petits ARN aux ARNi.	
Chez les Eucaryotes, les ARN pré-messagers subissent une maturation (excision-épissage s'ils sont morcelés, ajout d'une coiffe en 5', polyadénylation en 3') dans le noyau. Les ARN messagers obtenus sont exportés vers le cytosol. Des mécanismes comme l'épissage alternatif, produisent des ARNm différents pour une même unité de transcription. L'ensemble des ARN transcrits et maturés constitue le transcriptome cellulaire.	- Expliquer l'importance des processus co- et post-transcriptionnels dans la diversification et le contrôle de la demi-vie des transcrits.
Précisions et limites : Le détail des mécanismes moléculaires des phénomènes de maturation et d'exportation hors du noyau n'est pas exigible. On ne traite pas de l'édition ou de la polyadénylation alternative.	

Dans le cytosol, les ARNm matures sont traduits en polypeptides. La traduction repose sur la coopération fonctionnelle entre différentes classes d'ARN au sein des ribosomes. Elle comprend une phase d'initiation, d'élongation et de terminaison. La correspondance entre un codon et un acide aminé est assurée par les ARNt suivant le code génétique. Les amino-acyl ARNt synthétases assurent la fidélité de la correspondance acide aminé/codon sur l'ARNt. La transpeptidation est catalysée par un ARNr (ribozyme) de la grande sous-unité du ribosome. La machinerie de traduction assure la conversion de l'information codée dans la séquence nucléotidique en séquence d'acides aminés.	- Expliquer l'importance des interactions entre ARN au cours des différentes étapes de la traduction.
Précisions et limites : Les expériences ayant conduit à l'élucidation du code génétique et la terminologie des facteurs protéiques intervenant dans la traduction peuvent être étudiées mais ne sont pas à mémoriser.	
Chez les Eucaryotes, la traduction est réalisée dans le cytosol et dans les organites semi-autonomes. Chez les bactéries, transcription et traduction sont simultanées. La protéine synthétisée ou en cours de synthèse peut être adressée à un compartiment particulier grâce à une séquence signal et une machinerie d'adressage en interaction avec le système de traduction.	- Relier le phénomène d'adressage à la spécialisation des compartiments.
Précisions et limites : Pour les mécanismes d'adressage, seul le mécanisme simplifié de l'adressage au réticulum est étudié. Les autres adressages sont mentionnés.	
L'acquisition de la structure tridimensionnelle d'une protéine (repliement) peut être assistée par des protéines chaperonnes. Une protéine peut subir des modifications post-traductionnelles.	
Précisions et limites : Pour les modifications post-traductionnelles, on se limite aux exemples de clivage, glycosylation et phosphorylation.	
Les virus se multiplient en détournant la machinerie d'expression de l'information génétique de la cellule hôte.	
Précisions et limites : On présente une vue générale de la multiplication sur un exemple au choix en se limitant aux modalités de réplication de l'information génétique, de synthèse des protéines et de formation de nouveaux virus. On se limite à distinguer la synthèse des polymérases et des protéines de la capsid, sans détailler les différentes protéines virales et les mécanismes moléculaires impliqués.	
Liens : Compartimentation des cellules spécialisées (SV-C-2) Flux de matière et d'information dans une cellule eucaryote (SV-C-2) Structure des acides nucléiques (SV-D-2-3) Structure des protéines (SV-D-2-4) Glycosylation et phosphorylation des protéines (SV-D-2-4). Expression des gènes homéotiques au cours du développement embryonnaire (SV-H-2)	

chapitre 12

Introduction : un transfert d'information

L'**information génétique** ou **patrimoine génétique** est l'**ensemble des informations permettant l'édification et le fonctionnement des cellules et des organismes**. Nous savons déjà que ces **informations** sont **portées**, chez **tous les êtres vivants** (mais pas forcément chez les virus), par l'**ADN (acide désoxyribonucléique)**.

On appelle **expression génétique** l'**ensemble des phénomènes qui permettent à un gène (unité élémentaire de l'information génétique situé à une position donnée, le locus, dans le génome) d'être exprimé en ARN puis, s'il s'agit d'un gène codant une protéine, en protéine**. Ces processus impliquant des **polymérisations** et donc entrant dans la famille des **biosynthèses**, ils font partie de l'**anabolisme**.

On notera que l'existence d'une **filiation ADN-ARN-protéine**. Ces trois types de **molécules** sont **séquencées** ; la **séquence nucléotidique de l'ADN** détermine **celle de l'ARN** qui détermine la **séquence peptidique de la protéine**. Il y a donc une **colinéarité** entre ces trois molécules, c'est-à-dire une **correspondance dans l'ordre d'enchaînement de leurs monomères respectifs**, ce qui implique un **transfert d'information** depuis l'ADN vers l'ensemble de la cellule.

Dans le cas de la **cellule eucaryote**, les processus sont **compartimentés** : la **transcription (synthèse d'ARN à partir d'ADN)** a lieu dans le **noyau** alors que la **traduction (synthèse d'un polypeptide à partir d'un ARNm)** a lieu dans **cytosol** (ou les **organites semi-autonomes**).

Le **programme** invite à traiter le processus en se concentrant surtout sur l'exemple des **Eucaryotes** mais en faisant aussi référence aux **Bactéries**.

Comment la cellule exprime-t-elle un gène en ARN puis, s'il s'agit d'une entité codante, en protéine ?

I. Les gènes et leur transcription en ARN suivie d'une fréquente maturation

Capacités exigibles

- ✓ **Expliquer** le principe de polymérisation d'un ARN par l'ARN polymérase.
- ✓ **Représenter** schématiquement la structure d'un gène eucaryote avec l'ensemble de ses caractéristiques.
- ✓ **Discuter** le concept de gène.
- ✓ **Expliquer** l'importance des processus co- et post- transcriptionnels dans la diversification et le contrôle de la demi-vie des transcrits.

A. Nature et organisation des gènes

1. Notion de gène : un concept qui s'est forgé au cours du temps

Les exercices de génétique formelle seront faits en BCPST2

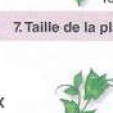
a. La génétique mendélienne (1866 et débuts du XXe siècle) : le facteur mendélien, une unité transmissible codant un « trait » (unité de fonction)

- Au milieu du **XIXe siècle**, le **prêtre autrichien Johann Gregor MENDEL** (1822-1884), publie des **résultats** (un peu truqués, mais bon...) sur d'**expériences d'hybridation** chez le **Pois (figures 1-2)**, plante qui a l'intérêt de **s'ouvrir souvent après fécondation** et que l'on peut donc **féconder avec le pollen** de son **choix** en l'ouvrant prématurément.



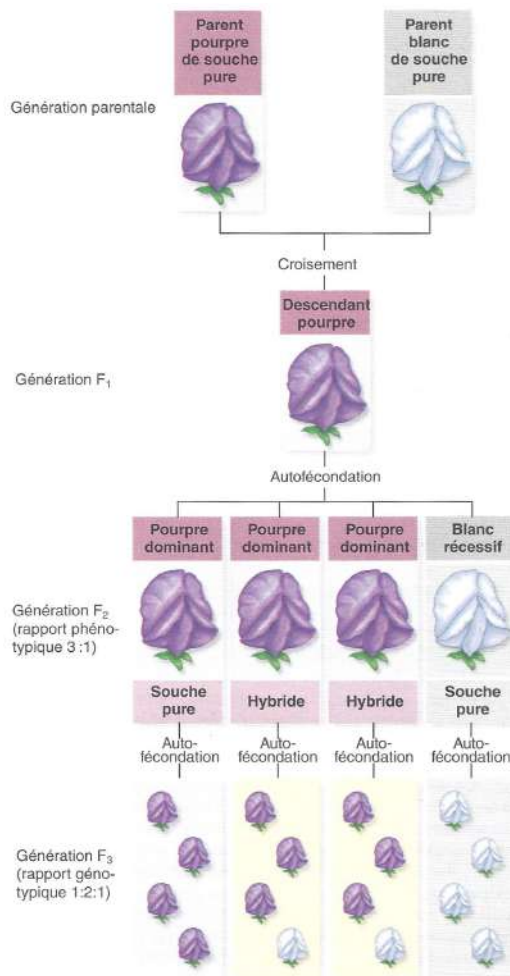
Comment Mendel a organisé ses expériences. Dans la fleur du pois, les pétales entourent les anthères (qui contiennent les grains de pollen à l'origine des cellules spermatiques haploïdes) et le carpelle (contenant les ovules, qui donneront naissance aux oosphères haploïdes). L'autofécondation est ainsi assurée si la fleur n'est pas dérangée. Mendel a récolté le pollen des anthères d'une fleur blanche et l'a ensuite déposé sur le stigmate d'une fleur pourpre dont les anthères avaient été enlevées. Cette fécondation croisée a produit des graines hybrides, puis uniquement des plantes à fleurs pourpres. Le résultat était identique après la pollinisation d'une fleur blanche par du pollen d'une fleur pourpre.

▲ FIGURE 1. **Principe technique des expériences de MENDEL.** D'après RAVEN *et al.* (2020).

Dominant	Récessif	Génération F ₂
1. Couleur de la fleur		
 Pourpre	 Blanche	705 pourpres : 224 blanches (3,15:1)
2. Couleur de la graine		
 Jaune	 Verte	6022 jaunes : 2001 vertes (3,01:1)
3. Forme de la graine		
 Ronde	 Ridée	5474 rondes : 1850 ridées (2,96:1)
4. Couleur de la gousse		
 Verte	 Jaune	428 vertes : 152 jaunes (2,82:1)
5. Forme de la gousse		
 Enflée	 Articulée	882 enflées : 299 articulées (2,95:1)
6. Position des fleurs		
 Axillaire	 Terminale	651 axillaires : 207 terminales (3,14:1)
7. Taille de la plante		
 Haute	 Courte	787 hautes : 277 courtes (2,84:1)

Les sept caractères de Mendel. Mendel a étudié comment les différences entre les variétés de pois ont été héritées lorsque les variétés ont été croisées. Des expériences semblables avaient été réalisées antérieurement, mais Mendel fut le premier à quantifier ses résultats et à estimer leur signification. Les résultats sont donnés pour sept croisements monohybrides différents. La génération F₁ n'est pas illustrée.

▲ FIGURE 2. Caractères (« traits ») étudiés par MENDEL et exemple de croisement.
D'après RAVEN *et al.* (2020).



La génération F₂ est un rapport 1:2:1 déguisé.
Après l'autofécondation de la génération F₂, Mendel constata, en se basant sur les descendants (F₃), que le rapport entre les plantes F₂ correspondait à un dominant de souche pure pour deux dominants non purs et un récessif de souche pure.

- Pour **MENDEL**, un **caractère phénotypique** – qu'il nomme un **trait** – est codé par un **facteur transmissible à la descendance** : c'est l'**hérédité particulaire**.
- En travaillant sur des **lignées pures** qu'il croise :
 - Il note l'existence de **traits récessifs** et de **traits dominants** ;
 - Il **réfute l'hérédité par mélange**, idée que les traits des descendants sont forcément intermédiaires entre les traits des parents.
- Ses **travaux**, longtemps restés **confidentiels**, sont redécouverts au début du **XXe siècle**, par **trois botanistes** produisant des travaux allant dans la même sens que ceux de MENDEL : le Néerlandais **Hugo DE VRIES** (1848-1935), l'Autrichien **Erich VON TSCHERMAK-SEYSENEGG** (1871-1962) et l'Allemand **Carl CORRENS** (1864-1933) (**figure 3**). **CORRENS** formule alors les **trois « lois de MENDEL »** :
 - **Première loi (loi d'uniformité des hybrides de première génération)** : aucune forme intermédiaire n'apparaît en F₁ quand les parents sont de souches pures. Le concept de l'hérédité par mélange est ici réfuté.
 - **Deuxième loi (loi de pureté des gamètes)** : Les facteurs héréditaires se séparent dans les gamètes. Un gamète ne contient qu'un facteur de chaque caractère.
 - **Troisième loi (loi de ségrégation indépendante des caractères)** : Les facteurs héréditaires se séparent indépendamment les uns des autres dans les gamètes. Si plusieurs traits sont transmis en même temps, il n'y a pas de lien entre la ségrégation des facteurs codant chaque trait... Les gènes liés et les **crossing-over** étaient donc **inenvissagables** à l'époque.

- Le mot **gène** n'est créé qu'en **1909** par le Danois **Wilhelm JOHANNSEN** (1857-1927). Cet auteur propose également les concepts de **génotype** et **phénotype**.
- Le mot **allèle** semble avoir été créé **approximativement à la même période** sans que sa filiation ne soit aisée à élucider.



▲ FIGURE 3. **Hugo DE VRIES, Erich VON TSCHERMAK et Carl CORRENS.**
D'après Wikipédia (mars 2022)

b. La variation possible du facteur mendélien : la notion de mutation (DE VRIES, 1901) (unité de mutation)

- En 1901, **DE VRIES** montre que des **variations inattendues et aléatoires** peuvent apparaître dans les **caractères** qu'il étudie chez des **végétaux**. Il les impute à des **variations imprévisibles et brutales des facteurs héréditaires** qu'il nomme **mutations**.
- En plus d'être une **unité de fonction**, le gène devient de plus une **unité de mutation**.

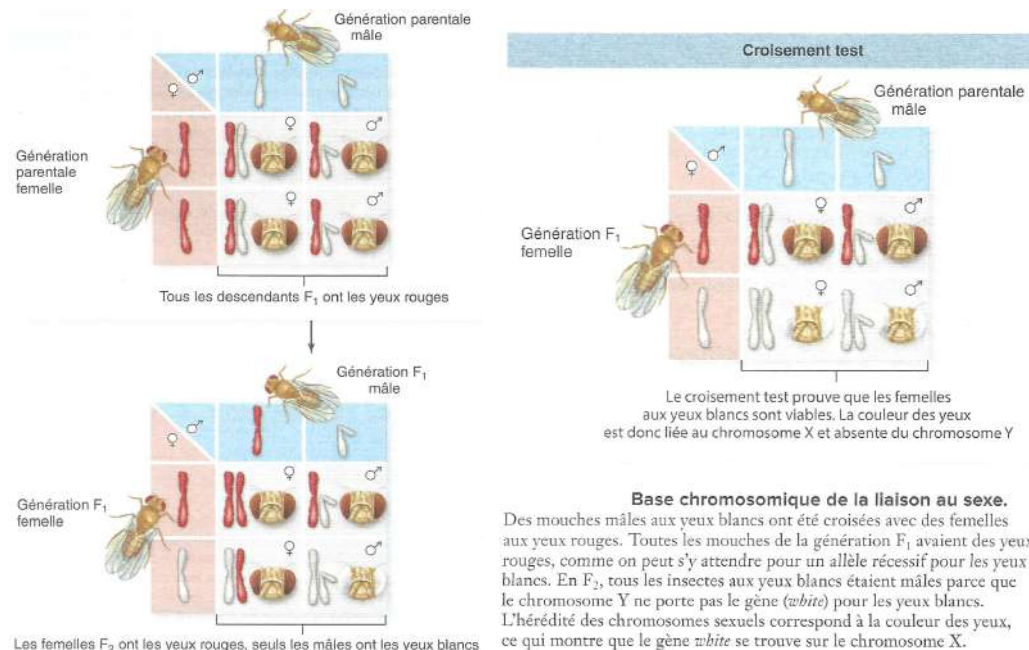
c. La théorie chromosomique de l'hérédité de SUTTON (1903) et MORGAN (1913) : le gène comme portion de chromosome et unité de recombinaison

- En 1903, le médecin américain Walter S. SUTTON (1877-1916) (figure 4) propose que **les facteurs héréditaires aient pour support physique des portions de chromosomes** : c'est la **théorie chromosomique de l'hérédité**.



▲ FIGURE 3. **Walter SUTTON et Thomas H. MORGAN**. D'après Wikipédia (mars 2022)

- C'est l'Américain **Thomas H. MORGAN** (1866-1945) (figure 4) qui **démontre** cette **théorie** par ses **travaux** de croisements sur les **Drosophiles** dans les **années 1910** un **exemple d'hérédité liée au sexe** (figure 5).



▲ FIGURE 5. **Les travaux sur la Drosophile ayant démontré la théorie chromosomique de l'hérédité**. D'après RAVEN et al. (2020).

- Un travail sur **plusieurs gènes** permet de montrer que ceux-ci peuvent être **liés sur certains chromosomes** et subir des **crossing-over** : le **gène** devient alors une **unité de recombinaison** (figure 6).
- En 1913, il publie avec son élève **Alfred H. STURTEVANT** (1891-1970) la première **carte génétique** du chromosome X.

Morgan croise des mouches différant par des phénotypes dus à deux gènes portés par le chromosome X, c'est-à-dire à deux gènes liés*. Quels sont ses résultats ?

- Le parent P1 est un mâle (♂) à yeux rouges et à ailes longues (phénotype sauvage dominant pour les deux caractères).
- Le parent P2 est une femelle (♀) à yeux blancs et à ailes miniatures (phénotype mutant récessif pour les deux caractères).
- F1 (P1 × P2) : ♀ à ailes longues et yeux rouges [m⁺, w⁺] ♂ à ailes miniatures et yeux blancs [m, w]
- F2 (F1 × F1) :



♀ F1



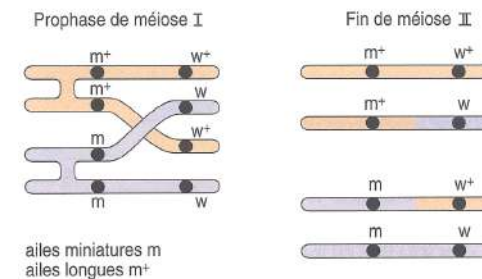
♂ F1

Phénotypes	♂	♀
Ailes miniatures, yeux blancs	391	359
Ailes longues, yeux rouges	352	439
Ailes miniatures, yeux rouges	237	218
Ailes normales, yeux blancs	210	235

Entre le gène de taille des ailes et celui de coloration des yeux, il n'y a pas de liaison absolue ; ils peuvent se disjoindre lors de la formation des gamètes et être recombinaison chez les hybrides : cela s'appelle une **liaison partielle**.

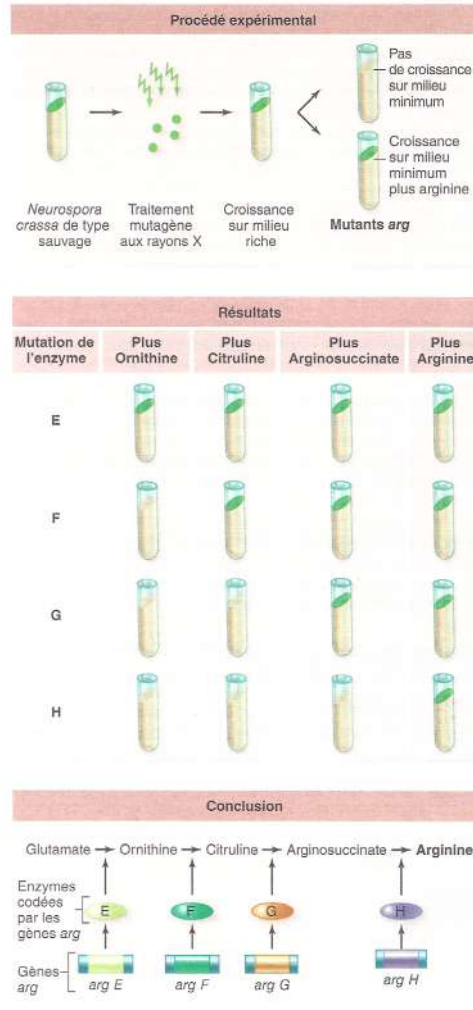
Un échange physique entre segments des deux chromosomes X se serait produit ; il nomme cet échange **crossing-over**. D'après les résultats d'autres croisements, il montre que ce type d'événement peut se produire entre chromosomes homologues de toutes les paires.

De nouvelles associations d'allèles par crossing-over



▲ FIGURE 6. **La recombinaison par crossing-over**. D'après TAVERNIER, LIZEAUX et al. (2002).

d. La protéine (initialement l'enzyme) comme résultat d'expression du gène : l'expérience décisive de BEADLE & TATUM (1941) (unité d'expression)



G. W. BEADLE



E. L. TATUM

L'expérience de Beadle et Tatum. On a induit des mutations chez des *Neurospora* de type sauvage par les rayons X pour obtenir des mutants incapables de produire de l'arginine (au-dessus). Dans chaque mutant, on a identifié la déficience spécifique en le cultivant sur un milieu comprenant les intermédiaires de la voie de biosynthèse de l'arginine (centre). Un mutant ne se développera que sur le milieu contenant un intermédiaire produit après l'enzyme déficiente de la voie de chaque mutant. On peut ensuite mettre en relation les enzymes de la voie et les gènes sur le chromosome (en bas).

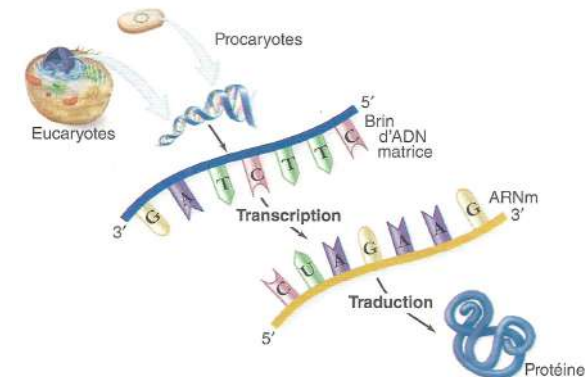
▲ FIGURE 7. **L'expérience de BEADLE & TATUM (1941).** D'après RAVEN *et al.* (2020).

- En 1941, les Américains **George W. BEADLE** (1903-1989) et **Edward L. TATUM** (1909-1975) sont à l'origine de l'hypothèse « **un gène – une enzyme** » qui deviendra rapidement « **un gène – une protéine** ».
- Des **travaux de culture** de champignons *Neurospora* capables de **fabriquer de l'arginine** à partir d'un précurseur ont été conduits par les auteurs. Ils ont préalablement généré des **mutants ne pouvant pas produire d'arginine sur un milieu minimum** : ce sont des **souches auxotrophes**. En **complémentant** les milieux avec les **intermédiaires métaboliques** de la **synthèse d'arginine**, ils ont pu identifier une **enzyme défectueuse** pour chaque **type de mutant** (figure 7) et reconstituer une **voie métabolique**. L'idée du lien entre une **mutation**, donc un **gène**, et une **enzyme** était illustré par cette **expérience**.

- **Souche auxotrophe** : **micro-organisme ne poussant pas sur un milieu minimum et pour lequel une complémentarité avec un nutriment qu'il ne peut plus synthétiser (suite à une mutation) est nécessaire à sa multiplication.**
- **Souche prototrophe** : **micro-organisme poussant sur un milieu minimum, sans besoin de complémentarité par un intermédiaire métabolique.**

e. Le dogme central de la biologie moléculaire (CRICK, 1958) et sa démonstration (années 1960-1970)

- L'hypothèse de Francis H. C. CRICK (1916-2004) voulant qu'**un gène soit transcrit en ARN lui-même traduit en protéine** ou **dogme central de la biologie moléculaire** (figure 8) sera progressivement **démontré** lors des **années 1960-1970**.



▲ FIGURE 8. **Le dogme central de la biologie moléculaire dans sa conception originelle.** D'après RAVEN *et al.* (2020).

f. La complexification de la notion de gène au cours des dernières décennies

- On sait aujourd'hui que :
 - **Tous les transcrits ne codent pas forcément une protéine**
 - **Des séquences régulatrices** existent
 - **L'épissage alternatif** permet de produire de très **nombreuses protéines** à partir d'un **même gène protéique** (chez l'Homme, 40 % des gènes protéiques présenteraient un épissage alternatif)
 - Des **introns** existent à côté des **exons** chez les **Eucaryotes** (et une partie des Archées, ainsi que chez les virus)
 - ...

2. Notion actuelle de gène : une unité de transcription à l'origine d'un ARN sous la dépendance de séquences régulatrices

a. De l'unité d'ADN codant une protéine (gène protéique)...

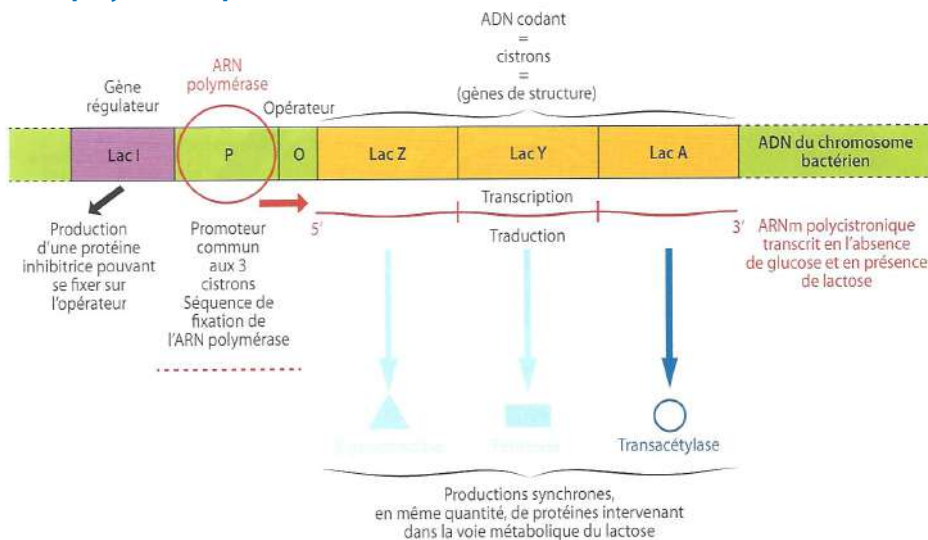
- Traditionnellement, un **gène** était fondamentalement une **portion de l'information génétique codant les informations nécessaires à l'édification d'une protéine**. On y trouve une ou des **portions de séquence codante à proprement parler** dont l'ensemble forme le **cistron ou séquence codante** (qui **code effectivement les acides aminés de la protéine**) ainsi que des **portions intervenant dans l'expression génétique sans coder d'acides aminés** : les **séquences régulatrices** (dont le **promoteur**).

- Un **gène** occupe une **position précise sur son chromosome** qu'on peut nommer **locus**.
- Les **différentes versions d'un gène** (c'est-à-dire les **séquences nucléotidiques possibles de ce gène**) constituent des **allèles**.

b. ... à toute unité transcritible en ARN et contrôlée par des séquences régulatrices identifiables

- On peut en fait **élargir** cette définition en disant qu'un **gène** est une **portion d'ADN susceptible d'être transcrite en ARN accompagnée de séquences régulatrices** : cela inclut donc aussi les **gènes codant les ARN ribosomiques**, les **gènes codant les ARN de transfert**... n'importe quel ARN, en fait !
- Le **gène** est donc une **séquence de nucléotides que la cellule peut transcrire en ARN** : c'est une **unité de transcription**.

3. Organisation des gènes bactériens : un regroupement fréquent en opérons polycistroniques

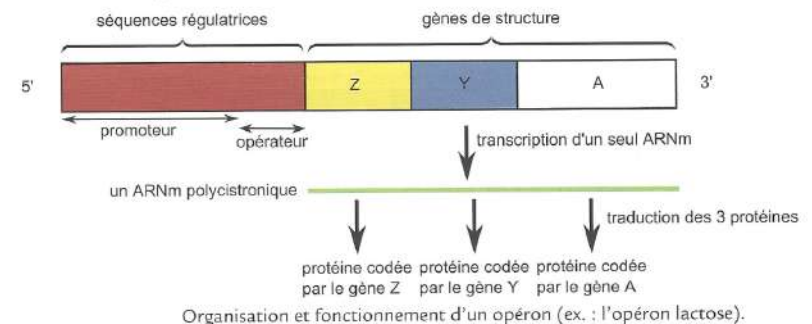


▲ FIGURE 9. Les opérons, base du génome bactérien : l'exemple de l'opéron lactose.
D'après PEYCRU *et al.* (2013).

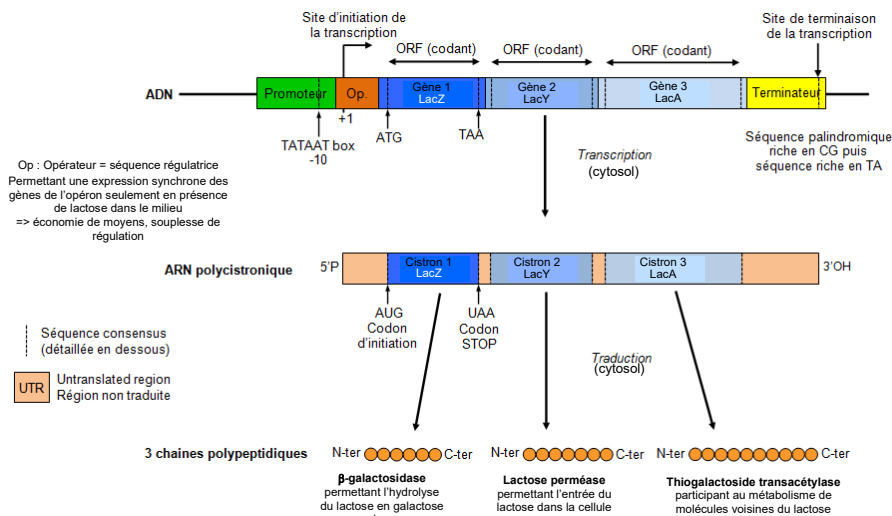
- Les **séquences codantes** sont souvent organisées en **opérons** (cas de près de **60 % des gènes chez *E. coli***) : un **opéron** est un **ensemble de gènes bactériens disposés immédiatement à la suite les uns des autres et qui sont gouvernés par une même séquence régulatrice** (figures 9-11). Ces opérons sont donc des **ensembles polycistroniques**, c'est-à-dire **comportant plusieurs séquences codant des protéines (cistrons)**.

Chez *Escherichia coli*, 59 % des gènes sont regroupés au sein d'opérons - ensemble de gènes de structure mis bout à bout (figure 17.4) et placés sous le contrôle des mêmes séquences régulatrices (ex : promoteur, opérateur) ainsi que ces séquences - tandis que les 41 % restants sont dispersés. Ces gènes codent chacun une protéine qui, ensemble, assurent le plus souvent une même fonction (ex : 3 protéines participant au métabolisme du lactose pour l'opéron lactose). Lorsqu'il y a activation de l'expression de ces gènes de structure, un seul ARNm est produit mais il permet la synthèse des différentes protéines. C'est donc un **ARNm polycistronique** (poly = plusieurs, cistron = unité codant une chaîne polypeptidique). Les protéines sont toutes synthétisées en même temps ce qui garantit une **plasticité phénotypique rapide** à un changement de l'environnement pour l'eubactérie (ex : absence de glucose mais présence de lactose dans le milieu). Inversement, lorsqu'il y a inhibition de l'expression, c'est l'ensemble des protéines qui cessera ou presque d'être exprimé. Un opéron fonctionne donc sur un mode « on-off » qui permet une économie d'énergie en ne synthétisant les protéines que quand elle en a besoin. Par contre, cela ne permet pas une modulation indépendante de l'expression de chaque gène d'un opéron.

Chez *Escherichia coli*, 59 % des gènes sont regroupés au sein d'opérons - ensemble de gènes de structure mis bout à bout (figure 17.4) et placés sous le contrôle des mêmes séquences régulatrices (ex : promoteur, opérateur) ainsi que ces séquences - tandis que les 41 % restants sont dispersés. Ces gènes codent chacun une protéine qui, ensemble, assurent le plus souvent une même fonction (ex : 3 protéines participant au métabolisme du lactose pour l'opéron lactose). Lorsqu'il y a activation de l'expression de ces gènes de structure, un seul ARNm est produit mais il permet la synthèse des différentes protéines. C'est donc un **ARNm polycistronique** (poly = plusieurs, cistron = unité codant une chaîne polypeptidique). Les protéines sont toutes synthétisées en même temps ce qui garantit une **plasticité phénotypique rapide** à un changement de l'environnement pour l'eubactérie (ex : absence de glucose mais présence de lactose dans le milieu). Inversement, lorsqu'il y a inhibition de l'expression, c'est l'ensemble des protéines qui cessera ou presque d'être exprimé. Un opéron fonctionne donc sur un mode « on-off » qui permet une économie d'énergie en ne synthétisant les protéines que quand elle en a besoin. Par contre, cela ne permet pas une modulation indépendante de l'expression de chaque gène d'un opéron.



▲ FIGURE 10. Les opérons, base du génome bactérien : l'exemple de l'opéron lactose.
D'après PEYCRU *et al.* (2013).

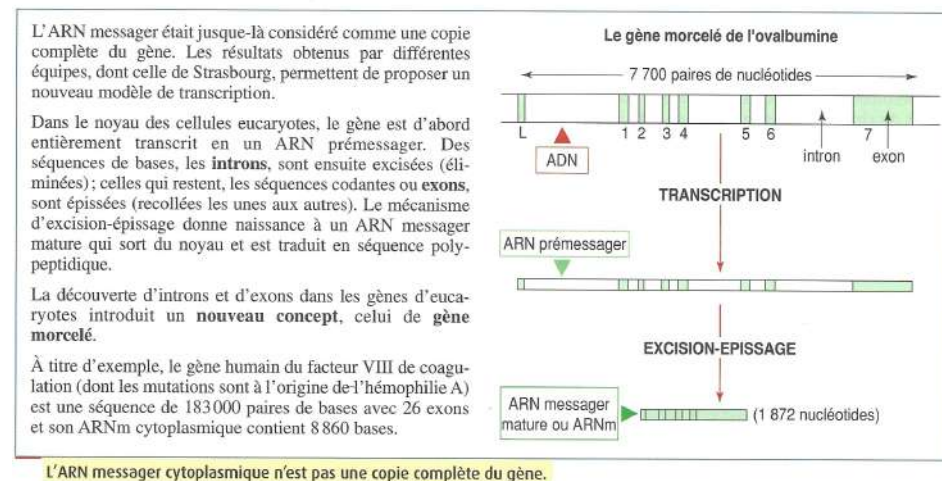
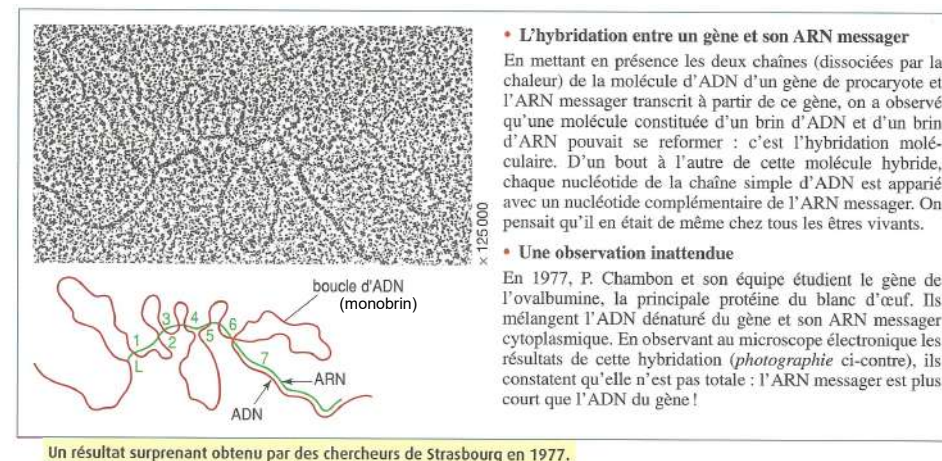


▲ FIGURE 11. **L'opéron lactose : des gènes aux protéines.**
Document S. FABRE (Lycée Chateaubriand, Rennes)

4. Organisation des gènes eucaryotes : des gènes monocistroniques et morcelés (= gènes mosaïques) avec des régions non codantes (introns) séparant les portions codantes (exons)

a. Mise en évidence des introns par hybridation ARN-ADN monobrin (1977)

- En mettant en relation un fragment d'un brin d'ADN dénaturé par la chaleur (= dont les deux brins ont été artificiellement séparés thermiquement) et l'ARN messager correspondant à son expression (**technique d'hybridation**, basée sur la complémentarité entre nucléotides), l'équipe du médecin strasbourgeois Philippe CHAMBON (né en 1931) met en évidence l'existence de **séquences dans l'ADN qui ne se retrouvent pas dans l'ARNm** (figure 12). Il s'agit des **introns**, **séquences non codantes qui subissent une excision lors de la maturation de l'ARNm**.
- Hélas, cette équipe n'aura pas le prix Nobel car les introns avaient été découverts un an plus tôt sur un **ADN de virus** par des chercheurs américains (Philipp A. SHARP [1944] & Richard J. ROBERTS [1943] – Nobel 1993).

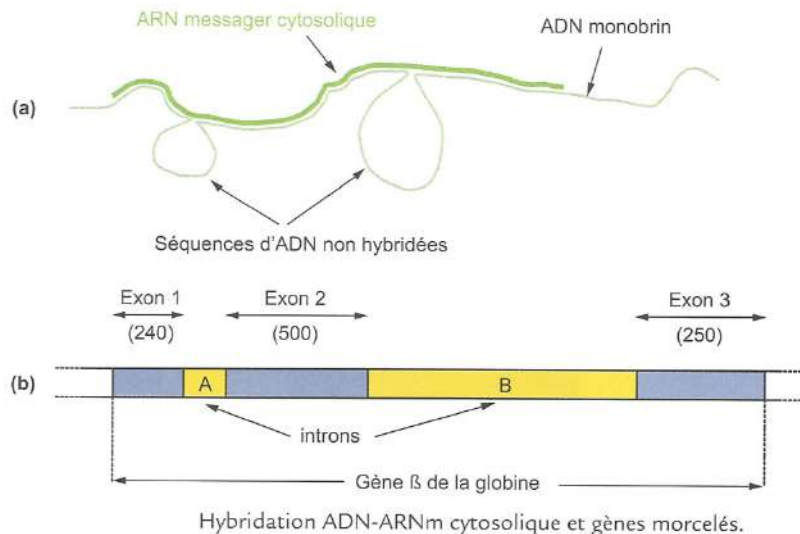


▲ FIGURE 12. **La découverte des introns chez les Eucaryotes et l'idée d'excision-épissage des ARN pré-messagers.** Manuel de Terminale S, spécialité SVT (dir. R. TAVERNIER & C. LIZEAUX, Bordas, Paris, 2002).

b. Organisation des gènes eucaryotes

- Les **gènes eucaryotes** sont fondamentalement **monocistroniques** : ils sont **composés d'une seule séquence codante de protéine**. En revanche, cette séquence est fragmentée en **exons** (**portions présentes dans l'ARNm final**) interrompues de **portions non codantes excisées** nommées **introns** (figures 13-15). La **transcription** d'un ADN produit ainsi un **ARN pré-messager (ARNpm)** qui subit une maturation caractérisée par l'**élimination des introns (excision)** et le **raboutage des exons (épissage)** : il y a alors obtention d'un **ARN messager (ARNm)**.

Les données ont été acquises grâce à la technique d'hybridation moléculaire entre un segment d'ADN génomique et l'ARNm cytosolique codé par ce même segment d'ADN (figure 17.5). Cette technique a été appliquée aux gènes de l'ovalbumine et de la globine β . L'ADN génomique est rendu monocaténaire par dénaturation thermique puis il est mis en présence de son ARNm cytosolique. La microscopie électronique à transmission permet de visualiser l'appariement éventuel de ces deux molécules a priori complémentaires.



Cas du gène β de la globine des mammifères. Il comprend 3 exons et 2 introns ; l'ARNm final correspond aux seuls exons. Les chiffres indiquent les nombres de paires de bases, respectivement 120 et 550 pour les introns A et B. (a) Figures d'hybridation (d'après observation au MET), (b) Gène β de la globine.

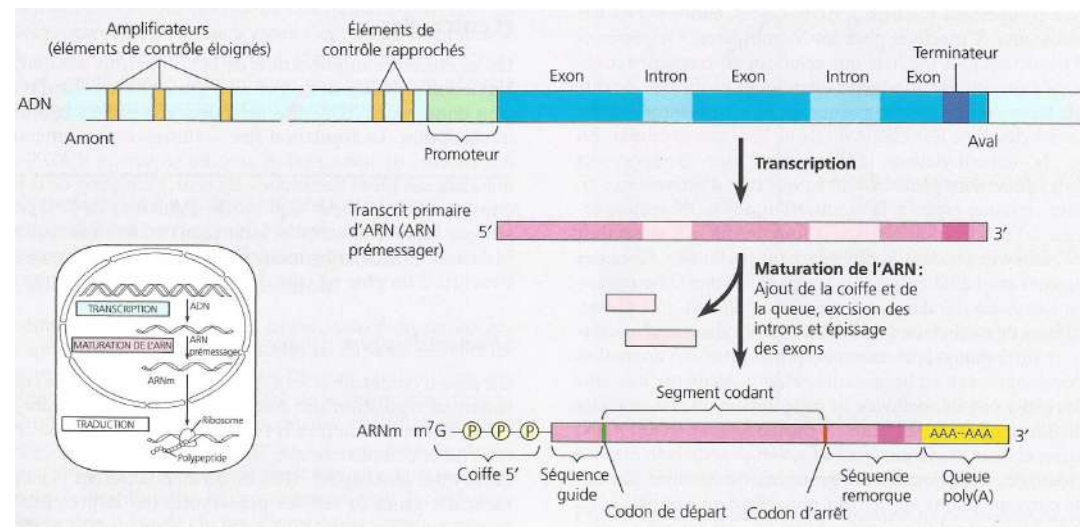
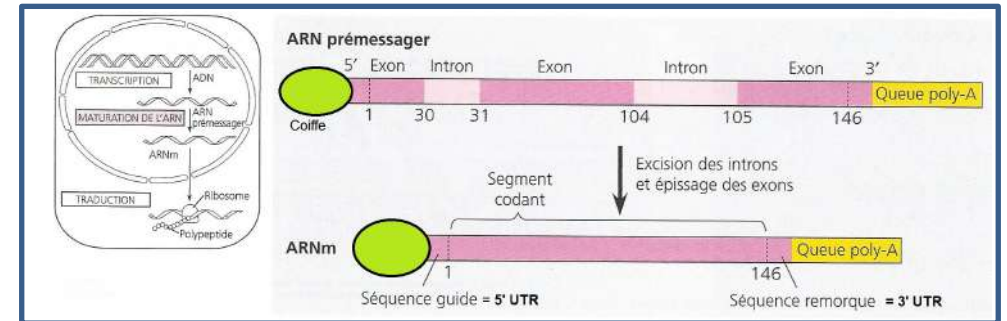
Plusieurs constats s'imposent :

- l'ADN du gène est beaucoup plus long que l'ARNm ;
- les deux extrémités de l'ADN n'ont pas d'équivalent chez l'ARNm ;
- l'ADN montre des secteurs appariés à l'ARNm séparés par des boucles d'ADN dépourvues de segment complémentaire chez l'ARNm.

▲ FIGURE 13. Une autre représentation des expériences d'hybridation ARN-ADN et du morcellement des gènes. Les portions régulatrices ne sont pas représentées.

D'après PEYCRU et al. (2013).

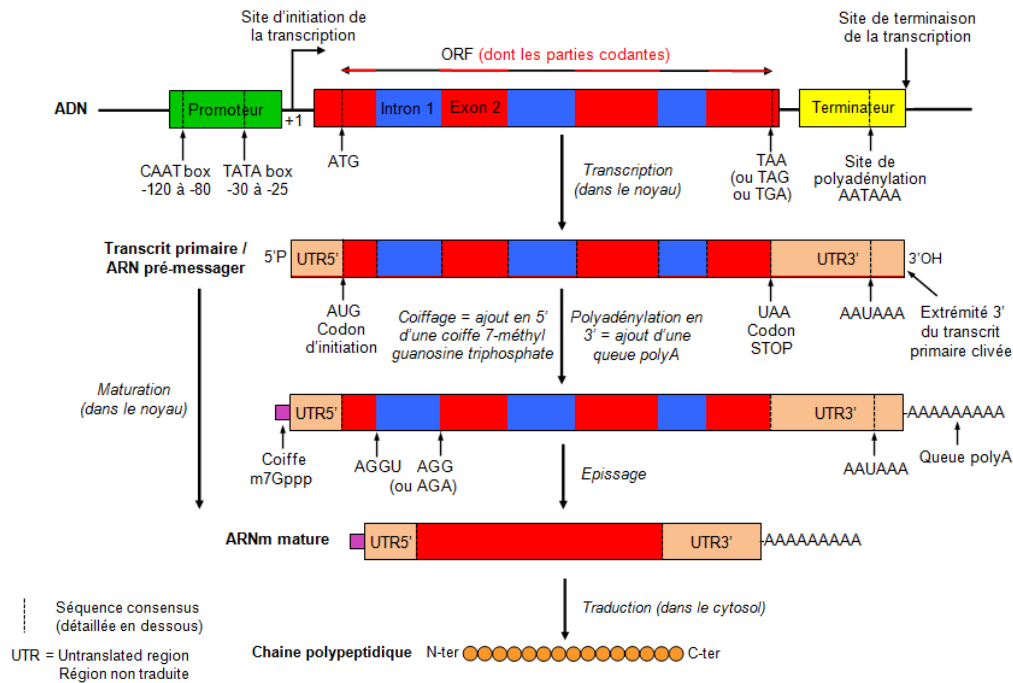
- IMPORTANT.** Les **gènes eucaryotes** présentent également des **séquences régulatrices en amont** voire en **aval** des **portions codantes** (figure 68).
- Le cas des **transcrits issus de gènes codant des protéines** chez les **eucaryotes** est particulièrement intéressant. Les modifications sont **nucléaires** et, là encore, **majoritairement co-transcriptionnelles**. Le **transcrit primaire** est appelé **ARN pré-messager (ARNpm)** et la **structure finale après maturation** constitue l'**ARN messager (ARNm)** à proprement parler (figure 68-69).



▲ FIGURE 14. Le gène eucaryote : une vision précisée. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

On notera qu'en amont du premier nucléotide codant et en aval du dernier nucléotide codant, on trouve des **séquences non traduites** ou **UTR** (UnTranslated Regions). On les appelle respectivement **séquence 5' UTR** (ou **séquence guide**) et **séquence 3' UTR** (ou **séquence remorque**). La première, notamment, permet le **positionnement du ribosome** et peut participer au **contrôle de l'expression génétique**.

Soyons précis ! >> Si l'on veut être rigoureux, un **exon** n'est **pas exactement une portion nécessairement codante** mais plutôt **une portion d'ADN transcrite en ARNm et qui demeure dans l'ARNm final après excision-épissage**. Au sein de ces exons, on trouve ainsi **en amont du codon start et en aval du codon stop** des portions qui ne seront pas traduites en acides aminés, que l'on peut donc considérer comme **non codantes (séquences UTR)**.

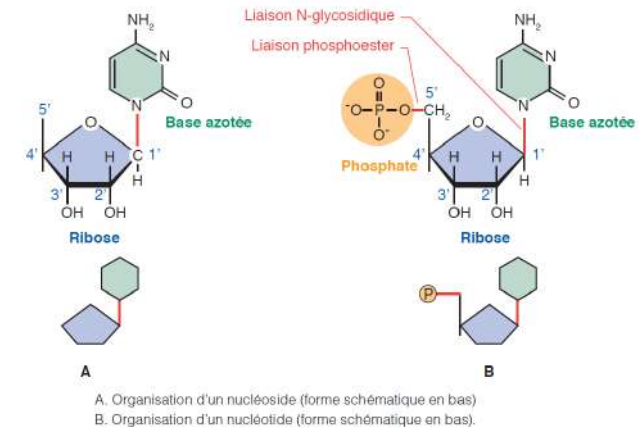


▲ FIGURE 15. **Le gène eucaryote**. Document S. FABRE (Lycée Chateaubriand, Rennes)
L'ORF est ici comprise dans sa première définition et inclut, pour ma collègue, les introns.

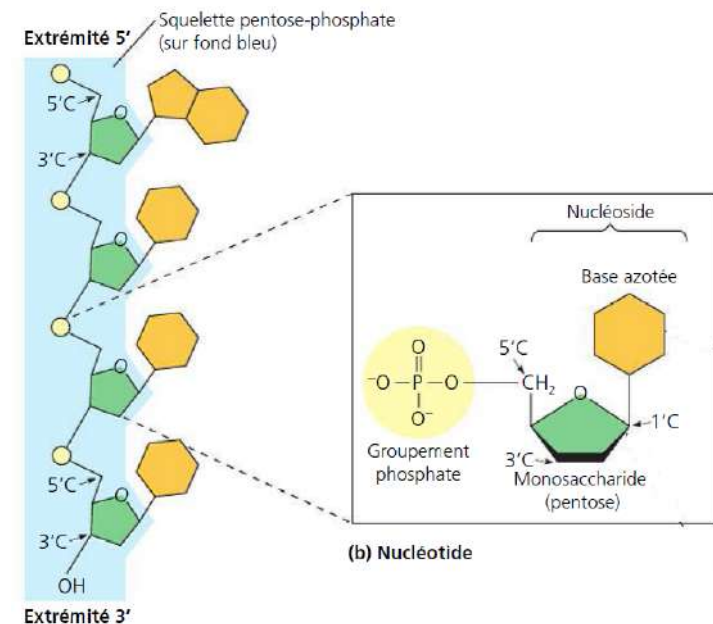
B. Les ARN et leur diversité

1. Les ARN, des acides nucléiques plutôt monocaténaire constituant des copies de petites portions d'ADN

- Un **ARN** ou **acide ribonucléique** est un **polymère généralement monocaténaire de nucléotides qui participe à l'expression de l'information génétique ou son contrôle** (figures 16-17).
- Les **nucléotides de l'ARN (ribonucléotides)** présentent des différences avec les **nucléotides de l'ADN (désoxyribonucléotides)** (figure 16) :
 - Le **pentose** présent dans ces nucléotides est le **ribose** (et non le **désoxyribose**).
 - Les nucléotides à **thymine (T)** n'existent pas ; ils sont remplacés par les nucléotides à **uracile (U)**.



▲ FIGURE 16. **Un nucléoside pyrimidique de l'ARN et un nucléotide correspondant (ici un nucléoside monophosphate)**. D'après SEGARRA et al. (2014).



▲ FIGURE 17. **Organisation de base d'un ARN**. D'après CAMPBELL et al. (2012).

- Les **règles d'appariement** entre un **ARN** et un **autre ARN**, ou bien entre un **ARN** et un **brin d'ADN** sont **les mêmes qu'entre les brins de l'ADN** : la seule différence est que **U remplace T** (on aura donc un appariement **A avec U**).
- L'ARN est fondamentalement **monocaténaire** (**un seul brin de nucléotides**) mais, chez les **virus**, on peut trouver des **ARN bicaténaires** (**comprenant deux brins**). Du reste, **certaines ARN d'êtres vivants se replient sur eux-mêmes par endroits** et sont « **localement** » **bicaténaires** (exemple : **ARNt**).
- Les **ARN** permettent l'**expression de l'information génétique** chez les **êtres vivants**, mais certains **virus** ont pour **soutien de leur information génétique** un ou des **ARN**. Là encore, cette situation est propre aux virus et ne se rencontre pas chez les êtres vivants.

- Les **ARN** sont **produits à partir d'une portion d'ADN** par un processus nommé **transcription**.

2. La diversité des ARN : un panorama des types principaux

- Il existe **différents types d'ARN** que l'on peut distinguer selon différents critères. Le **tableau II** propose une vision synthétique ; nous retenons cette **classification sommaire** en quatre catégories dans notre plan.

▼ **TABLEAU I. La diversité des ARN.** D'après SEGARRA *et al.* (2014).

	ARNm	ARNt	ARNr	Petits ARN
Proportion	5 %	15 %	80 %	<1%
Durée de vie	Généralement courte (quelques minutes à quelques heures)	Longue	Longue	Très variable
Taille	Très variable : quelques centaines à quelques millions de nucléotides	75 à 100 nucléotides	100 à 2000 nt, taille exprimée en unité Svedberg : • eucaryotes : 28, 18, 5, 8 et 5S • eubactéries : 23, 16 et 5S	< 1000 nt
Structure	Linéaire, quelques structures en épingle à cheveux parfois.	Structure secondaire en feuille de trèfle, et structure tertiaire en L.	Complexe, avec association aux protéines ribosomales.	Complexe, association à de nombreuses protéines
Fonctions	« Copie de travail » de l'ADN, support manipulable par les ribosomes de l'information génétique	Adaptateur entre ARNm et acides aminés. Liaison à un acide aminé en 3'	- Structural pour la mise en forme des ribosomes. - Catalytique pour la transpeptidation (notion de ribozymes). - Positionnement du ribosome avec la séquence de Shine et Dalgarno pour eubactéries	- Catalytique (ARN de la télomérase). - Catalytique et structural pour le spliceosome. - Contrôle de l'expression de l'information génétique (ARN interférence)

a. Les ARN messagers (ARNm) et ARN pré-messagers (ARNpm), des copies de l'ADN comportant les informations nécessaires à la synthèse d'une protéine

- Les **ARN messagers (= ARNm)** sont les **ARN traduits par les ribosomes en chaînes polypeptidiques**. Ils sont **monocistroniques** chez les **Eucaryotes** et peuvent être **polycistroniques** chez les **Bactéries** (cas des gènes organisés en **opérons**).
- Chez les **Bactéries** (ou dans les **organites semi-autonomes**), les **ARNm** sont **directement produits par transcription**.
- Chez les **Eucaryotes**, la **transcription des gènes codant des protéines** produit des **ARN pré-messagers (= ARNpm)** qui **deviendront des ARN messagers (= ARNm)** après **diverses modifications** constituant la **maturation** des ARN. Lors de cette **maturation** qui a lieu dans le **noyau**, on assiste notamment aux processus d'**excision-épissage**. Les **ARNm** sortent ensuite du **noyau** vers le **cytosol** où ils sont **traduits en protéines** par des **ribosomes**.
- Les **ARN messagers** ont souvent une **durée de vie plutôt courte** (voir tableau).

Tous les autres ARN ne comportant pas de « **plan de montage** » d'une protéine, ils sont parfois regroupés sous le terme d'**ARN non codants (= ARNnc)** ou **ARN non messagers (= ARNnm)**. Toutefois, ils participent tout de même à l'**expression génétique** et/ou son **contrôle**.

b. Les ARN ribosomiques (ARNr), éléments constitutifs des ribosomes en association avec des protéines

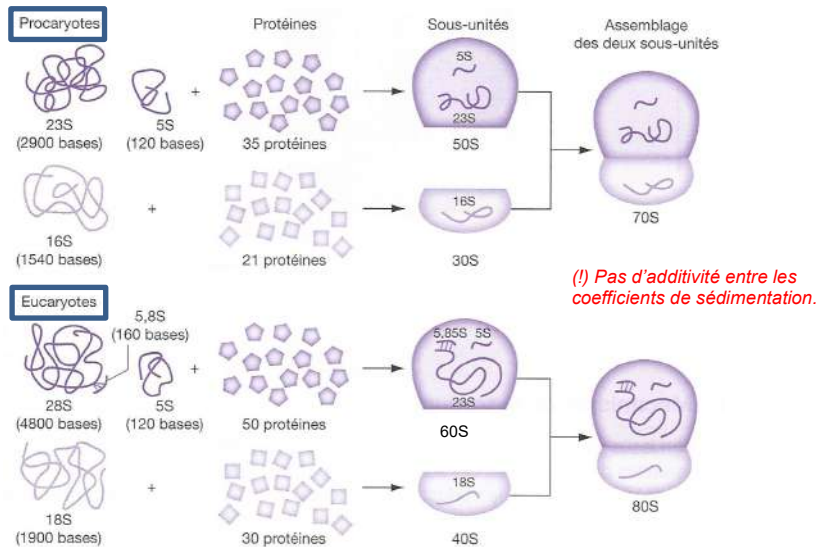
- Les **ARN ribosomiques (= ARNr)** sont les **ARN présents dans les ribosomes** (figure 18).
- On rappelle que les **ribosomes** (figure 18) sont les **structures cellulaires organisées en deux sous-unités qui permettent la « lecture » de l'ARNm et ainsi sa traduction en protéine**. Les ribosomes sont **constitués à la fois d'ARNr et de protéines**.
- L'**assemblage** (figure 19) de leurs **sous-unités** a lieu directement dans le **cytoplasme** chez les **Bactéries** et a lieu dans le **noyau**, au niveau du (ou des) **nucléole(s)** dans les **cellules eucaryotes**.

Pour information

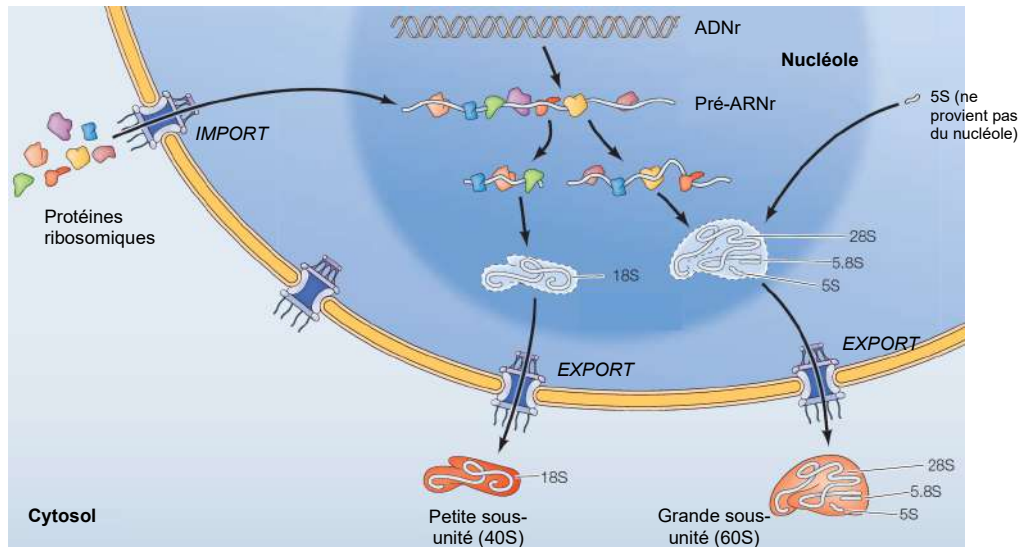
Les **ARNr** sont nommés en fonction de leur **coefficient de sédimentation** suite à **ultracentrifugation** exprimé en **svedbergs (S)**.

- Chez les **Bactéries**, on trouve un **ARN 16S** dans la **petite sous-unité** et des **ARN 23S** et **5S** dans la **grande sous-unité**.
- Chez les **Eucaryotes**, on trouve un **ARN 18S** dans la **petite sous-unité** et des **ARN 28S**, **5,8 S** et **5S** dans la **grande sous-unité**.

- Attention ! En dehors de la **traduction** où les **ribosomes** sont **assemblés** autour de l'**ARNm** avec leurs **deux sous-unités en vis-à-vis**, les **ribosomes** qui ne sont **pas en usage** (dans le **cytosol**, ou bien dans le **noyau** après leur **synthèse**) sont en réalité **sous forme de sous-unités séparées** : celles-ci ne se regroupent que lors de la **traduction** !

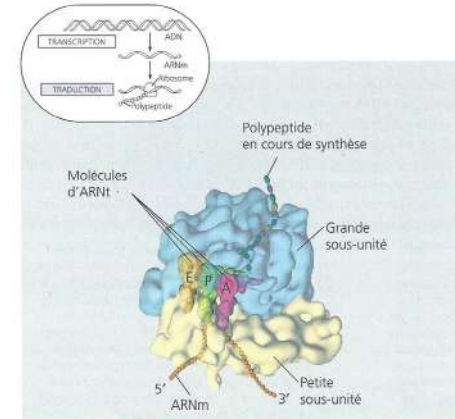


▲ **FIGURE 18. Composition des ribosomes [pour information].** D'après BREUIL (2007), corrigé. Le nombre de protéines varie un peu selon les auteurs et les modèles (selon qu'on considère certaines protéines comme constitutives des ribosomes ou comme des facteurs de traduction).

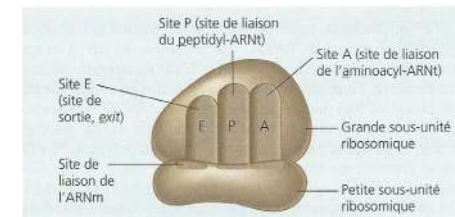


▲ **FIGURE 19. Assemblage des ribosomes [pour information].** D'après COOPER (2019), adapté / simplifié.

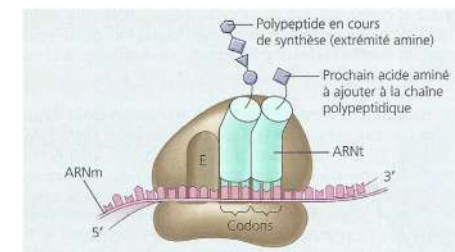
- Signalons dès maintenant que la **grande sous-unité ribosomique** comprend trois **sites fonctionnels** qui seront importants pour notre compréhension de la traduction (**figure 20**) :



(a) **Modèle informatisé d'un ribosome fonctionnel.** Ce modèle montre la forme générale d'un ribosome bactérien. Les ribosomes des Eucaryotes sont à peu près semblables. Chaque sous-unité est un assemblage de molécules d'ARN ribosomique et de protéines.



(b) **Schéma montrant les sites de liaison.** Un ribosome comprend un site de liaison de l'ARNm, ainsi que trois sites de liaison de l'ARNt, appelés E, P et A. Nous reverrons ce schéma dans d'autres illustrations.

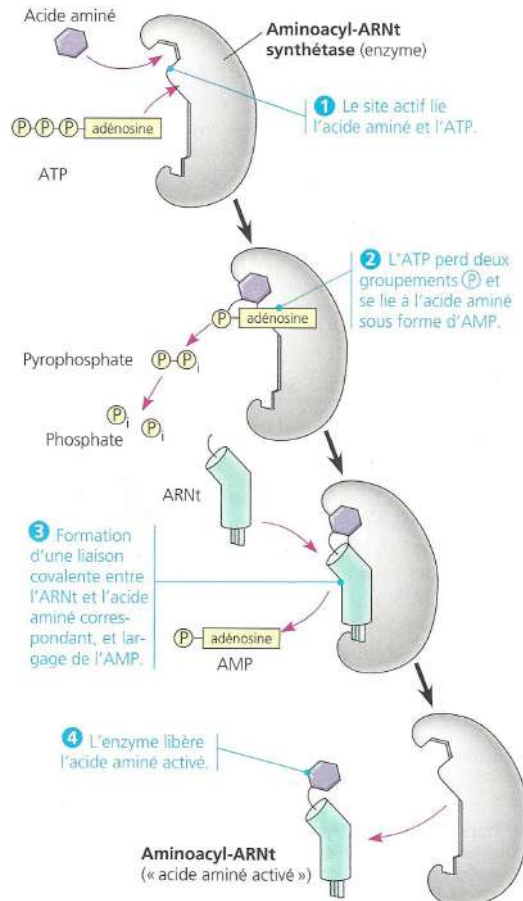


(c) **Schéma montrant l'ARNm et l'ARNt en interaction.** Un ARNt s'unit à un site de liaison lorsque les bases de son anticodon s'apparient avec celles d'un codon d'ARNm. Le site P retient l'ARNt attaché au polypeptide en cours de synthèse. Le site A retient l'ARNt qui porte le prochain acide aminé qu'il faut ajouter à la chaîne polypeptidique. L'ARNt libéré se détache du ribosome par le site E.

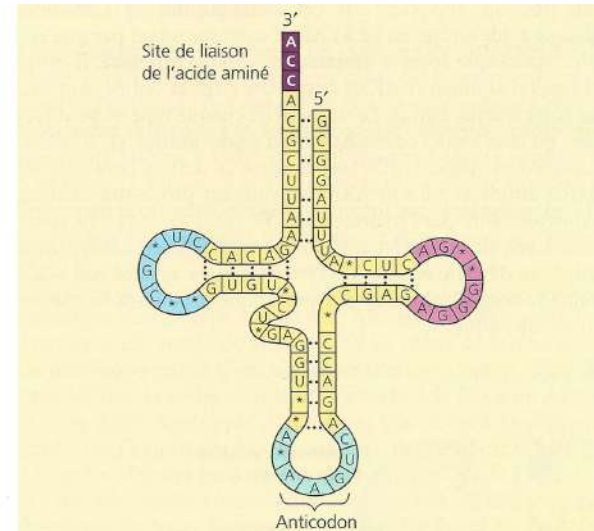
▲ **FIGURE 20. Organisation fonctionnelle des ribosomes.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

- Le **site A** (pour amino-acyl ARNt) qui **assure l'accueil d'un nouvel acide aminé transporté par un ARN de transfert**.
- Le **site P** (pour peptidyl-ARNt) qui **assure l'accrochage du nouvel acide aminé à la chaîne polypeptidique en cours de synthèse**.
- Le **site E** (pour exit) (mis en évidence par les scientifiques plus tardivement que les deux autres) qui **permet l'évacuation de l'ARNt libéré de son acide aminé**.
- Il est à noter que les **ribosomes** réalisant la **traduction**, ils possèdent une **activité catalytique** qui est (étonnamment) assurée, non par les protéines, mais par l'**ARN ribosomique** qu'on peut alors qualifier de **ribozyme** (= **ARN à fonction catalytique**).
- Notons aussi dès maintenant que la **traduction** consomme de l'**énergie** apportée par l'hydrolyse de **GTP (guanosine triphosphate)** et non d'ATP.

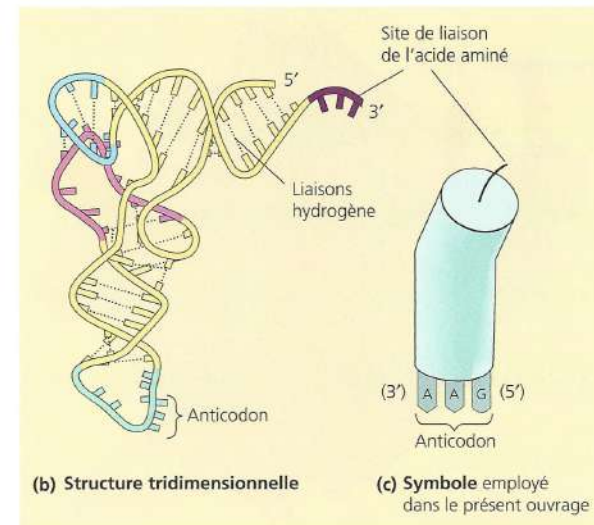
c. Les ARN de transfert (ARNt), des ARN se liant à des acides aminés dont ils assurent l'acheminement vers le ribosome lors de la traduction



▲ FIGURE 21. La synthèse du complexe acide aminé-ARNt. D'après CAMPBELL & REECE (2004).



(a) **Structure bidimensionnelle.** Les quatre régions qui comportent des bases appariées, ainsi que les trois boucles et la séquence de bases du site de liaison de l'acide aminé situé à l'extrémité 3', se retrouvent chez tous les ARNt. Le triplet de l'anticodon varie selon le type d'ARN. (Les astérisques désignent une base ayant subi une modification chimique qui l'a rendue différente de A, C, G ou U ; il s'agit d'une caractéristique propre aux ARNt.)



▲ FIGURE 22. Les ARN de transfert (ARNt). D'après CAMPBELL & REECE (2004). On notera le caractère « **localement** » **bicaténaire** de la molécule.

α. Nature des ARNt : des ARN en forme de feuille de trèfle présentant, à des extrémités opposées, un anticodon et un site de liaison à un acide aminé

- Les **ARN de transfert (= ARNt)** (figures 21-22) sont les **ARN assurant l'acheminement des acides aminés vers le ribosome au moment de la traduction**. Ce sont des **petits ARN (75-100 nucléotides)** repliés dans l'espace et ayant une forme de **feuille de trèfle** ; ce repliement est notamment assuré par des **appariements de bases complémentaires**, ce qui rend la molécule **localement bicaténaire**. L'**extrémité 3'** (située au niveau du « pétiole ») est capable de se fixer à un **acide aminé spécifique**.
- Chaque **ARNt** présente, au niveau du « foliole » central, un **anticodon** (figure 22) : **cet ensemble de 3 nucléotides est complémentaire d'un codon correspondant, dans le code génétique, à l'acide aminé porté par l'ARNt**.
- On y trouve des **nucléosides modifiés** (exemple : **inosine**, dont la base est l'**hypoxanthine**).

Les ARNt ont une **durée de vie plutôt longue** et peuvent **servir de multiples fois**.

β. Un complexe acide aminé-ARNt (= amino-acyl ARNt) produit par une amino-acyl ARNt synthétase cytosolique

- L'**association entre un ARNt et son acide aminé** est catalysée par une **enzyme de type ligase** nommée **amino-acyl ARNt synthétase** ou **amino-acyl ARNt transférase** (figure 21) ; on peut en effet appeler l'**ARNt associé à son acide aminé** un **amino-acyl ARNt** (ou encore un **acide aminé activé**).
- Ce processus est **ATP-dépendant** (l'ATP est **convertie en AMP**, perdant un **pyrophosphate**).
- Cette **réaction** est localisée dans le **cytosol** (mais peut avoir lieu aussi dans les **organites semi-autonomes** dont on rappelle qu'ils ont une activité d'**expression génétique**).
- Ces enzymes étant des **protéines** dont la **spécificité est cruciale**, il existe au moins **une ARNt synthétase par acide aminé protéinogène**. En revanche, **tous les ARNt correspondant au même acide aminé semblent pouvoir être indistinctement associés au bon acide aminé par la même amino-acyl ARNt transférase**.

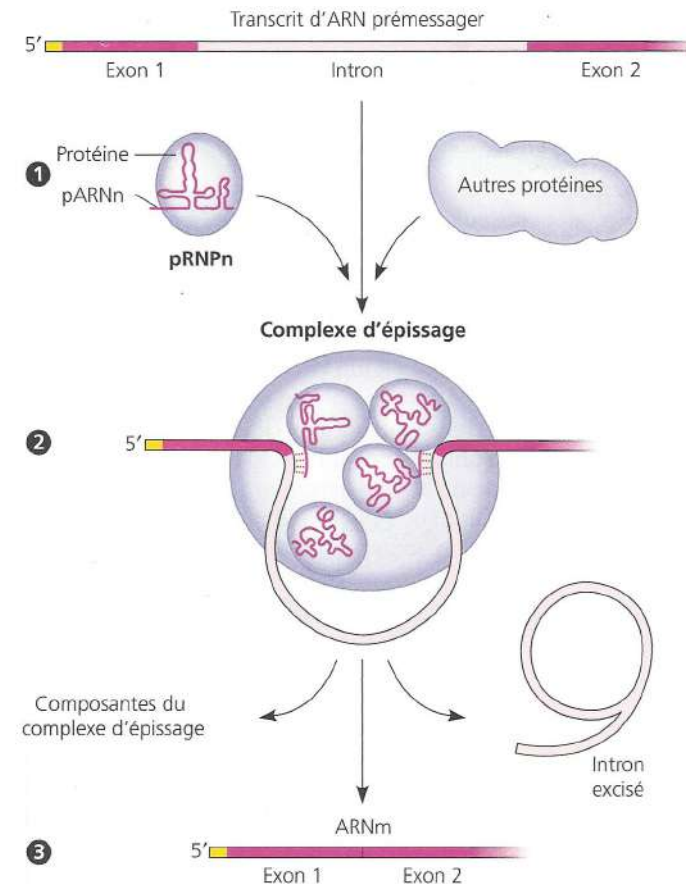
d. D'autres ARN aux rôles variés

- Il existe enfin **d'autres types d'ARN**, généralement de **petite taille**, aux **rôles variés** dans les cellules.
- On propose ici quelques **exemples**.

J'ai fait le choix de ne pas évoquer les **ARN enhancer (ARNe, eRNA)** dont le **mode d'action** et même parfois l'**existence** ne semblent **pas encore faire l'unanimité**.

α. Les petits ARN nucléaires (pARNn), ARN associés à des protéines formant des petites ribonucléoprotéines nucléaires (pRNPn) intervenant dans le spliceosome

- Les **petits ARN nucléaires** (= **pARNn** = **snRNA** = **small nuclear RNA**) qui sont impliqués dans de **petits complexes ARN-protéines** nommés **petites ribonucléoprotéines nucléaires** (= **pRNPn** = **snRNP** = **small nuclear ribonucleoproteins**). Les **pRNPn** en **association** avec diverses **protéines** forment un complexe nommé **complexe d'épissage** ou **spliceosome** (figure 23) qui assure l'**excision** et l' en reconnaissant des séquences variées avec lesquelles les **pARNn** s'apparient. **Les ARN ont, ici aussi, un rôle catalytique** (ce sont donc encore des **ribozymes**).



Rôles des complexes d'épissage et des pRNPn dans l'épissage de l'ARN pré-messager. Ce schéma ne montre qu'une partie du transcript d'ARN ; d'autres introns et exons se trouvent en aval de ceux qui sont représentés ici. ① L'ARN pré-messager contenant des exons et des introns se combine avec de petites ribonucléoprotéines nucléaires (pRNPn) et d'autres protéines pour former une association moléculaire appelée complexe d'épissage. ② À l'intérieur du complexe d'épissage, les bases azotées du petit ARN nucléaire (pARNn) et celles situées à chaque bout de l'intron s'apparient. ③ Le transcript d'ARN est découpé, et l'intron est excisé. Ensuite, les exons sont réunis par épissage. Le complexe d'épissage se dissocie et libère l'ARNm, qui contient une suite d'exons encadrée par la séquence guide à l'extrémité 5' et la séquence remorque à l'extrémité 3'.

▲ FIGURE 23. **Rôle du spliceosome (= complexe d'épissage) dans l'excision des exons et l'épissage des introns lors de la maturation des ARNpm en ARNm dans le noyau des cellules eucaryotes [pour information ?].** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

β. Les ARN interférents (ARNi) [miARN et pARNi], ARN antisens induisant l'arrêt de la traduction et la dégradation des ARNm

- Les **ARN interférents** ou **ARN interférence** (= **ARNi**) qui sont des ARN souvent de petite taille et à fonction régulatrice ; **produits dans le noyau ils sont capables d'interagir par complémentarité de bases avec des ARNm dans le cytosol : ils bloquent alors la traduction et déclenchent souvent la dégradation de l'ARNm.**

- Les **ARNi** comprennent les **micro-ARN** (= **miARN** = **miRNA** = **microRNA**), les **petits ARN interférents** (= **pARNi** = **siRNA** = **small interfering RNA**)...
- Ce mécanisme semble **exister chez tous les êtres vivants**, et paraît **répandu chez les Eucaryotes**. Chez l'Homme, il y aurait environ **250 gènes connus de pARNi** et les **miARN** connus sont estimés à environ **1000**. Certains auteurs estiment que près de **60 % des gènes** auraient leur **expression régulée** par ce type d'acteurs chez l'Homme.

γ. Les petits ARN nucléolaires (pARNno), ARN aidant à la maturation des ARNr

- Les **petits ARN nucléolaires** (= **pARNno** = **snoRNA** = **small nucleolar RNA**) sont de **courts ARN présents dans le nucléole qui aident à la maturation des ARNr.**

e. Bilan : panorama des ARN

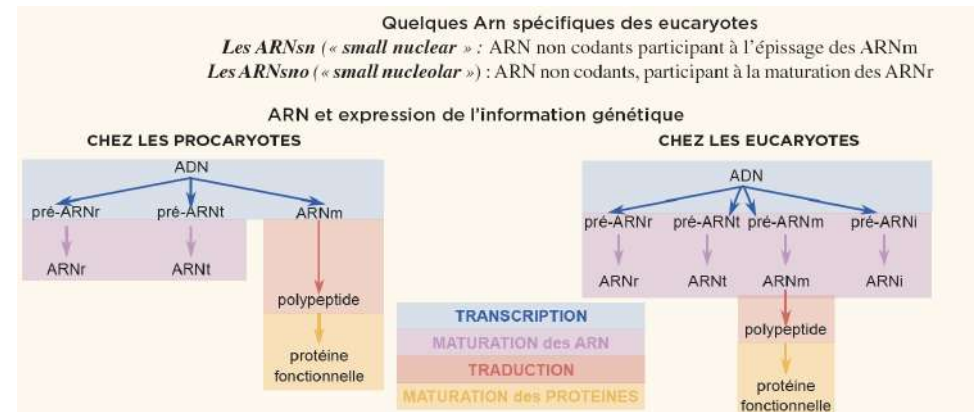
- Voir **figure 24**.

Les ARN messagers (ARN en grande partie codants, traduits en protéines)		
	ARN issu de la transcription	ARN après la maturation
Eucaryotes	ARN pré-messager (ARNpm) Enzyme : ARN polymérase II	ARN messager (ARNm)
Procaryotes	ARN messager (ARNm)	Pas de maturation

Les ARN de transfert (ARN non codants, adaptateurs entre l'ARNm et les acides aminés protéinogènes)		
	ARN issu de la transcription	ARN après sa maturation
Eucaryotes et Procaryotes	Pré-ARN de transfert (pré-ARNt ou ARNpt) Enzyme : ARN pol III chez les eucaryotes	ARN de transfert (ARNt)

Les ARN ribosomiques (ARN non codants, constituent les ribosomes en étant associés à des protéines)		
	ARN issu de la transcription	ARN après sa maturation
Eucaryotes et Procaryotes	Pré-ARN ribosomique (pré-ARNr ou ARNpr) Enzyme : ARN polymérases I et III chez les eucaryotes	ARN ribosomique (ARNr)

Les ARN interférents (ARN non codants, participent au contrôle de la traduction)		
	ARN issu de la transcription	ARN après sa maturation
Eucaryotes	Pré-ARNi	ARN interférents (ARNi)



▲ FIGURE 24. **Principaux types d'ARN.** D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).

C. De l'ADN à l'ARN : le processus de transcription

1. Notion de transcription

- On appelle **transcription** *l'ensemble des mécanismes qui permettent de polymériser un ARN à partir d'une portion d'ADN.*
- Il s'agit d'un processus très **fidèle** (= **processus conforme**) où le **brin codant de l'ADN** – rappelons que l'ADN est une **molécule bicaténaire** – est **rigoureusement copié** dans l'ARN (**monocaténaire**, au moins initialement).

2. Un processus conforme qui repose sur une polymérisation de ribonucléotides par une ARN polymérase

a. Principe fondamental : une polymérisation nucléaire de ribonucléotides en vis-à-vis du brin matrice de l'ADN qui permet la reproduction de la séquence du brin codant

- L'**ARN polymérase** (= **ARN pol**) est une **enzyme qui ouvre la molécule d'ADN, c'est-à-dire qu'elle sépare transitoirement ses deux brins, puis ajoute de manière complémentaire des ribonucléotides en face des nucléotides du brin matrice d'ADN, en les liant les uns à la suite des autres de manière covalente par des liaisons phosphodiester** (figure 25). Ce processus a lieu dans le **noyau des cellules eucaryotes** (ou au niveau du **nucléotide** pour les **cellules eubactériennes**).

Les **ribonucléotides** qui subissent la **polymérisation en ARN** sont présents dans le **nucléoplasme** chez les Eucaryotes (ou le **nucléotide** chez les Eubactéries). Ce sont initialement des **ribonucléosides triphosphates [NTP]** (ATP, UTP, GTP, CTP) qui **perdent un pyrophosphate (PPi)** lors de la polymérisation ; les **nucléotides finaux incorporés** sont donc bien des **nucléosides monophosphates [NMP]** (AMP, UMP, GMP, CMP) (figure 26).

- La **synthèse d'ARN** est un **processus orienté dans le sens 5' vers 3'** du brin **néoformé** :
 - L'ARN polymérase « lit » le **brin codant d'ADN** dans le sens **5'→3'**.

On appelle **brin codant** (voir les **synonymes à la figure 25**) le **brin qui porte l'information génétique et dont la séquence est reproduite dans l'ARN lors de la transcription**. C'est donc le **brin non transcrit**.

- L'ARN polymérase « lit » le **brin matrice d'ADN** dans le **sens 3'→5'**.

On appelle **brin matrice** (voir les **synonymes à la figure 25**) le **brin qui sert de support à l'édification de l'ARN et au niveau duquel s'effectue la polymérisation par appariement de bases complémentaires**. C'est donc le **brin transcrit** (qui porte « en négatif » la séquence qui est copiée).

Attention : certains auteurs appellent le brin matrice, à tort, « brin codant », ce qui est à éviter...

C'est aussi le cas du programme jadis en vigueur en 1^{re}S mais cela n'en fait pas l'usage dominant pour autant...

- L'ARN est **polymérisé dans le sens 5'→3'**, c'est-à-dire que **les nouveaux nucléotides sont ajoutés à l'extrémité 3' OH** (figures 26-27).

b. Un dénouement et un enroulement de l'ADN lors du processus

- Lors de son passage, l'**ARN polymérase « dénoue » l'ADN** du début de son arrivée, ce qui **facilite l'ouverture des brins**, puis **referme la molécule d'ADN** et la **ré-enroule en fin de passage** (figure 29 – page suivante). La **zone où l'ADN est ouvert, entre le point de déroulement et le point de ré-enroulement, au niveau de laquelle s'effectue d'ailleurs la synthèse d'ARN par complémentarité de base**, s'appelle la **bulle de transcription**.

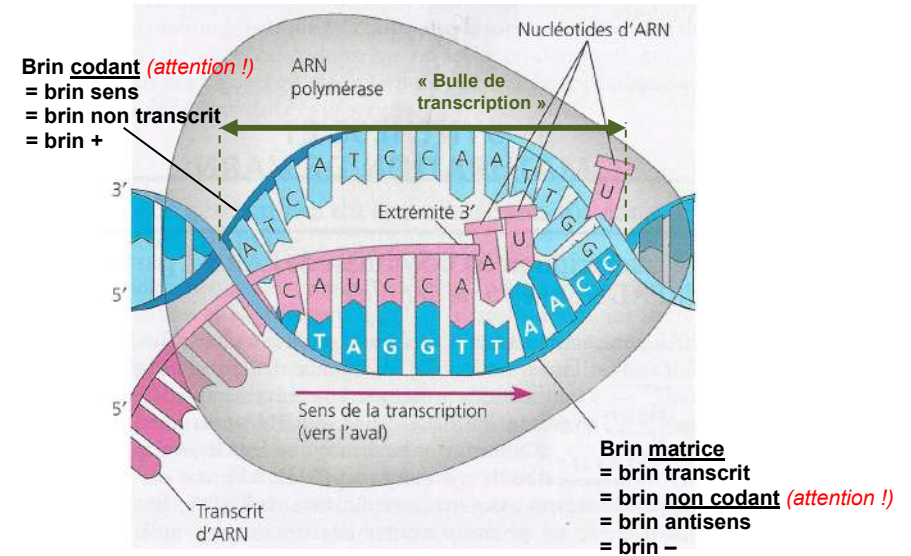
c. Un processus conforme toutefois caractérisé par l'absence (peu gênante) de mécanismes de correction d'erreurs

- L'**ARN polymérase est une enzyme fidèle** (la **reproduction de la séquence d'ADN en ARN est conforme**), quoiqu'elle ne possède **pas de système de détection d'erreurs d'incorporation de nucléotides inappropriés, ni de système de correction**. Il ne semble **pas exister d'autres enzymes** qui rempliraient ce rôle.
- Aussi, l'ARN polymérase produit un **taux d'erreur** souvent considéré comme **proche de 10⁻⁵** (1 erreur pour 100 000 nucléotides) ; les **conséquences** sont toutefois **peu importantes** car, même si un **ARN est défectueux** dans une cellule, il existe généralement en même temps de très **nombreux ARN semblables** qui sont **fonctionnels** sans que l'absence d'une unité n'altère le fonctionnement cellulaire. En outre, **il n'y a ici pas de conservation et encore moins de transmission des erreurs éventuelles**, contrairement aux **mutations** qui peuvent toucher l'ADN.

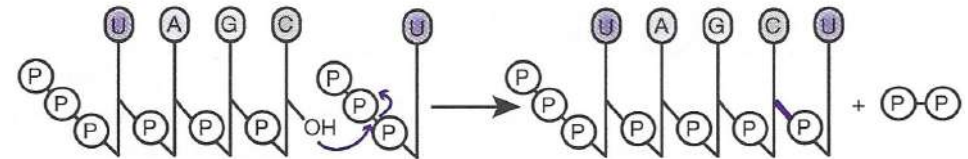
d. Une diversité d'ARN polymérases [pour information ?]

- Chez les **Bactéries**, il existe **généralement une seule ARN polymérase**.
- Pour information, il existe **divers types d'ARN polymérases** chez les **Eucaryotes** :
 - L'**ARN pol I** agit dans le **nucléole** où elle transcrit la plupart des **gènes ribosomiques**.
 - L'**ARN pol II** est responsable de la **synthèse des ARNpm**.
 - L'**ARN pol III** (ou encore l'**ARN pol IV**, typique des plantes) sont responsables de la **production des autres petits ARN (ARNt...)**.

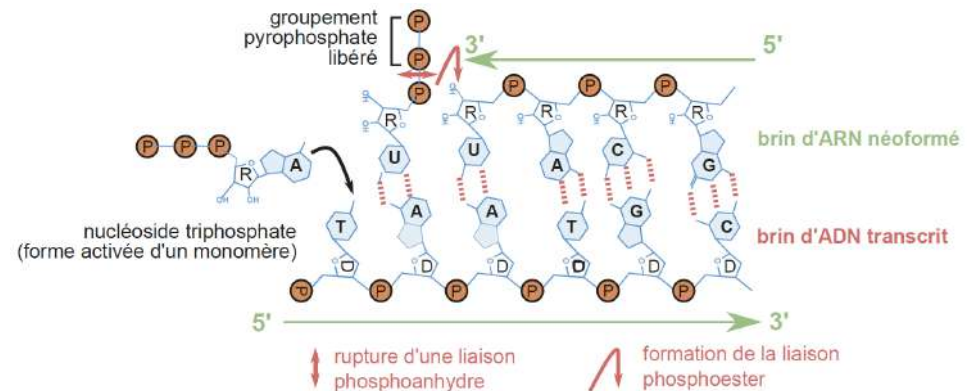
Les **caractéristiques fonctionnelles des ARN polymérases** sont résumées dans le **tableau II**.



▲ FIGURE 25. **Principe de la transcription**. D'après CAMPBELL & REECE (2004), corrigé.



▲ FIGURE 26. **Réaction catalysée par l'ARN polymérase lors de l'ajout d'un nucléotide**. D'après DENCEUD *et al.* (2013).



▲ FIGURE 27. **Aspects biochimiques de la transcription**. D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).

✓ **TABEAU II. Caractéristiques d'une ARN polymérase.** D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).

Caractéristiques structurales	Structure quaternaire (l'ARN pol II humaine comprend 12 sous-unités), globulaire avec une crevasse dans laquelle se loge l'ADN.
Caractéristiques fonctionnelles de l'enzyme	Fonctions multiples : - hélicase . Ouverture de la double hélice, formation d'une bulle de transcription de 60 pb au sein de laquelle un hybride transitoire ADN-ARN de 8-12 pb se forme. (« pb » = paire de bases) ; - nucléotidyltransférase et polymérase . Catalyse du transfert d'un groupement nucléotidique en 3' donc de la polymérisation d'un ARN dans le sens 5' → 3' ; - moteur moléculaire . Déplacement dans le sens 5' → 3', à une vitesse d'environ 50 nucléotides/s.
Statut des NTP vis-à-vis de l'enzyme	NTP = ribonucléosides triphosphate (ATP, GTP, CTP, UTP) Fonctions : substrats de l'enzyme. L'enzyme est capable d'initier le processus réactionnel à partir d'un premier NTP, auquel s'ajoute un NMP, etc. Un ARN à « n » monomères est donc constitué d'un NTP en 5' et de « n-1 » NMP
Statut de l'ADN vis-à-vis de l'enzyme	ADN = matrice à la transcription L'ADN, non transformé, n'est pas un substrat, mais un co-substrat de l'enzyme.
Activité correctrice de l'enzyme	Si erreurs d'appariement : pas de correction (une certaine proportion des ARN produits contient donc des erreurs, aux conséquences mineures vues la quantité d'ARN produits).

3. Un processus séquentiel composé de plusieurs étapes et supposant l'intervention d'acteurs variés [cas de l'ARN pol II eucaryote]

- La **transcription** est généralement divisée en **trois étapes** : **initiation**, **élongation** et **terminaison**. On envisage ici seulement la **synthèse d'un ARNpm** dans une **cellule eucaryote** par une **ARN pol II**.

Les particularités de la **transcription procaryote**, de même que les modalités de **transcription eucaryote** assurées par les **autres ARN pol**, ne seront **pas examinées**.

a. Une initiation permise par un complexe d'initiation aboutissant à la fixation de l'ARN polymérase au niveau du promoteur

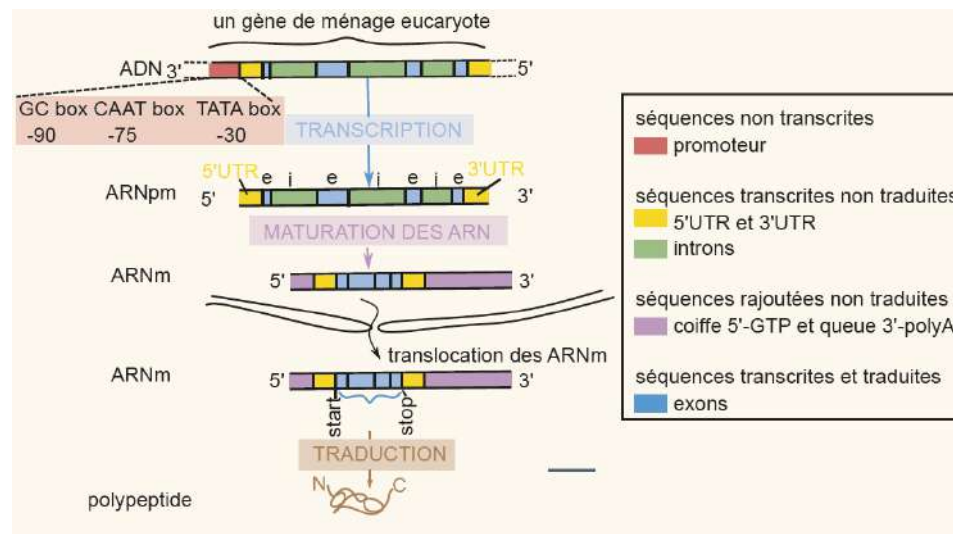
- L'**initiation** désigne la **phase de mise en place des molécules permettant de déclencher le départ de la synthèse d'ARN**.
- L'**ARN pol II** se fixe sur l'**ADN** au niveau de la **séquence promotrice** du gène. Le **promoteur** est une **séquence courte (quelques dizaines de pb)** sur laquelle se fixe l'**ARN pol** et qui permet d'**orienter l'ARN pol** et les **facteurs généraux de transcription**, ce qui assure le **bon placement de l'enzyme** et donc la **transcription du gène dans le « bon sens »** (figures 28-29). Un **promoteur** comprend généralement une ou des **séquences consensus**, c'est-à-dire des **séquences courtes hautement conservées au niveau de la plupart des gènes**.

L'organisation détaillée du promoteur est hors programme.

On trouve par exemple, au niveau du **brin codant** du promoteur de nombreux **gènes eucaryotes codant des protéines**, la **boîte TATA (TATA box)** qui comprend environ **25 pb** dont la **séquence TATAAT (5'→3')** d'où son nom.

Citons encore la **GC box**, la **CAAT box** (figure 28)... Il y aurait moyen de complexifier à l'envie

Dans les **promoteurs des Bactéries**, une boîte semblable existe : c'est la **boîte de PRIBNOW (PRIBNOW box)** parfois appelée par extension la **TATA box**.



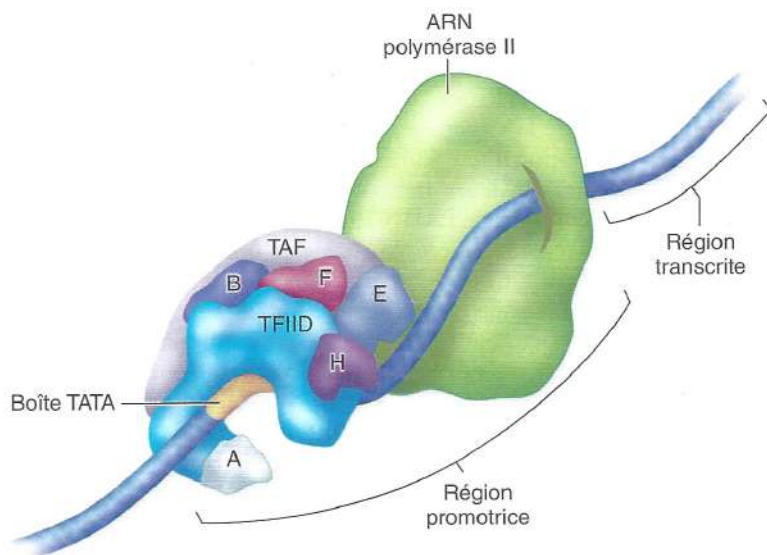
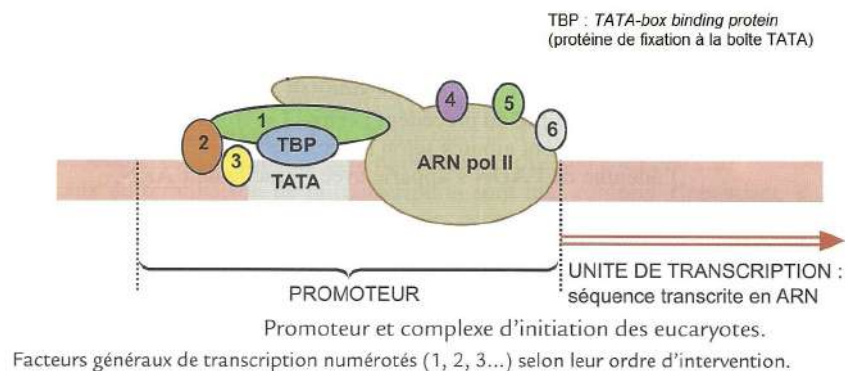
▲ **FIGURE 28. Une autre représentation de la filiation de l'ADN à la protéine chez les Eucaryotes signalant quelques séquences consensus classiques d'un gène protéique eucaryote.** D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021). (!) Les **UTR** font partie des **exons** !

- Toutefois, la **fixation de cette ARN polymérase** n'est **pas spontanée** et suppose d'abord la **fixation d'autres protéines qui guident et stabilisent l'enzyme vers le début du gène à transcrire** ; ces protéines s'appellent **facteurs généraux de transcription** (figure 29). Les **facteurs généraux de transcription qui agissent précisément avec l'ARN pol II eucaryote** s'appellent des **TFII (transcription factors ARN pol II)**.

Ces facteurs sont variés (autour de sept dans les modèles récents) se fixent dans un ordre précis, mais il ne me paraît pas vital de connaître leur nom ou leur séquence d'activation...

On verra, dans le **prochain chapitre**, que d'autres séquences en amont du promoteur interviennent dans le **contrôle de la transcription**, ainsi que d'autres facteurs de transcription (**facteurs spécifiques de transcription**).

- L'**édifice moléculaire constitué des facteurs généraux de transcription et de l'ARN pol II** constitue le **complexe d'initiation de la transcription** (figure 29) ; son assemblage permet l'**activation enzymatique de l'ARN pol II** par certains **facteurs de transcription** et ainsi le **départ de la transcription**.



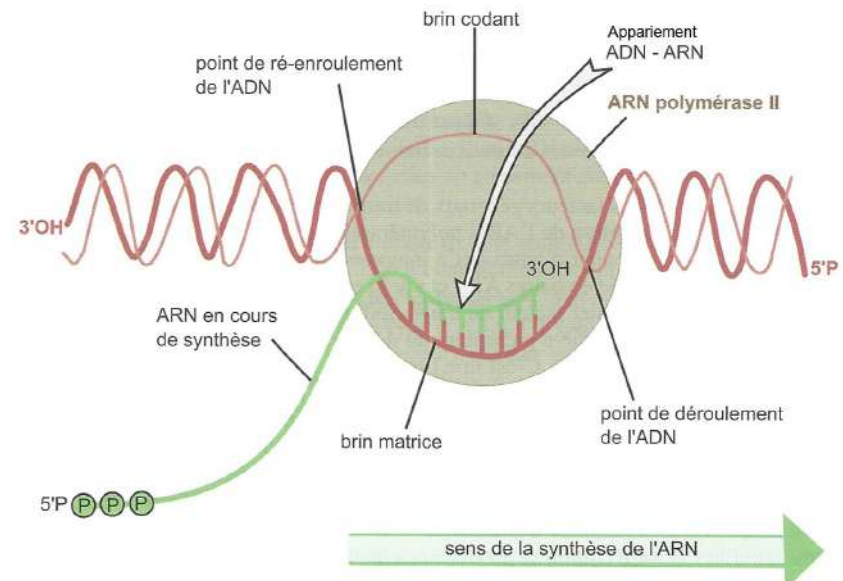
Formation du complexe d'initiation eucaryote. Le facteur général de transcription TFIID s'unit à la boîte TATA et est rejoint par les autres facteurs généraux, TFIIE, TFIIF, TFIIB et TFIIH. Ce complexe est complété par plusieurs facteurs associés à la transcription (TAF) qui, ensemble, recrutent la molécule d'ARN Pol II dans la région promotrice.

▲ FIGURE 29. **Promoteur et complexe d'initiation chez les Eucaryotes.**
Vision simplifiée (en haut) d'après PEYCRU *et al.* (2013).
Vision plus précise (en bas) d'après RAVEN *et al.* (2020)

b. Une élongation assurée par l'ARN polymérase seule, assurant la production d'un ARN complémentaire du brin matrice d'ADN

- L'**élongation** désigne la **phase de polymérisation proprement dite de l'ARN à partir de la séquence d'ADN** (figure 30). Elle se déroule grâce à l'ARN polymérase, selon les mécanismes vus plus haut (voir point 2.). Le **tableau II** en résume les caractéristiques.

La **maturation** (voir D), quand elle existe, est généralement **en grande partie co-transcriptionnelle** et **commence en même temps** que le **transcrit** est **synthétisé**.



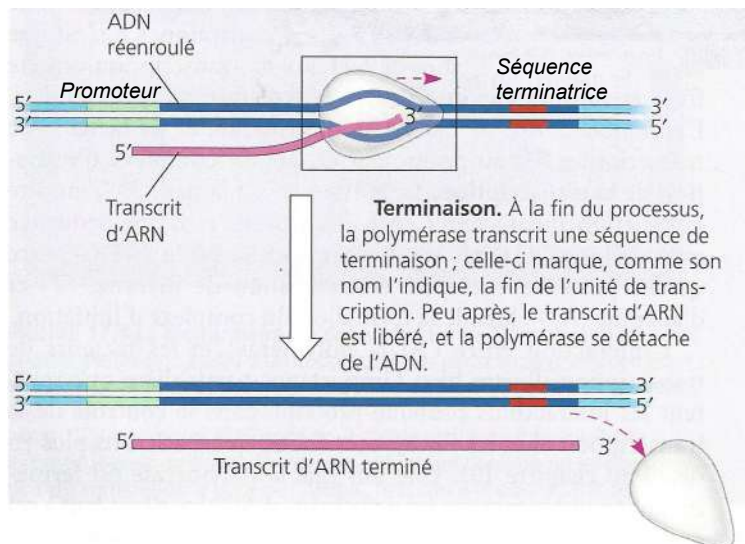
▲ FIGURE 30. **Élongation de la transcription.** D'après PEYCRU *et al.* (2013).

c. Une terminaison intervenant lorsque l'ARN polymérase rencontre une séquence terminatrice

- La **terminaison** désigne la **phase finale de la transcription où l'ADN, l'ARN polymérase et l'ARN tout juste synthétisé (qu'on peut appeler transcrit primaire) se séparent**. Elle a lieu lorsque l'ARN polymérase rencontre une **séquence terminatrice** qui **est transcrite et constitue un signal de dissociation des acteurs de la transcription** (figure 31). Des **séquences consensus** comme **AAUAA** (en version ARN) semblent s'y trouver fréquemment.

Les **mécanismes précis de la terminaison de la transcription** sont encore assez **débattus** et d'autres **protéines** interviennent. Chez les **Bactéries**, une **boucle de terminaison** en épingle à cheveux est formée mais pas chez les **Eucaryotes**.

- Comme nous le verrons **plus loin**, chez les **Eucaryotes**, la **fin de la transcription des ARN codants** s'accompagne d'une **excision de l'extrémité 3'** (par des exonucléases) de l'ARNpm et son **remplacement** par une **queue poly-A** (par une **polymérase poly-A**), sans que le détail exact des mécanismes ne soit parfaitement compris.

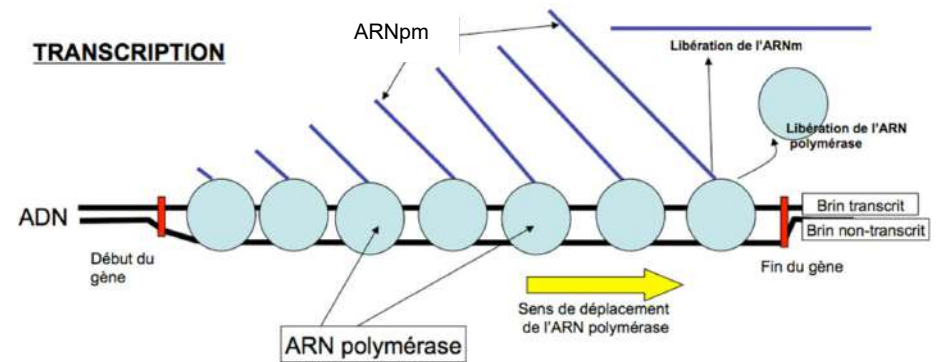
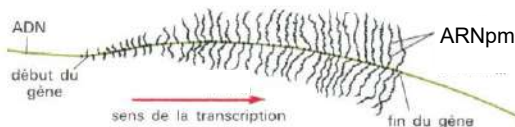
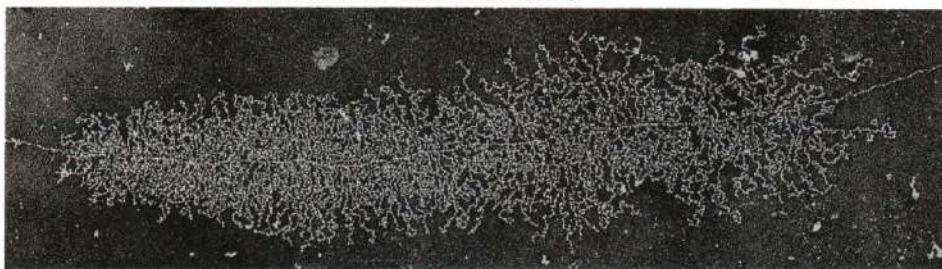


▲ FIGURE 31. Terminaison de la transcription. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

4. Une transcription du gène généralement assurée de manière synchrone par plusieurs ARN polymérases

- La transcription d'un segment d'ADN en ARN est quasi-systématiquement assurée conjointement par plusieurs ARN polymérases, ce qui multiplie les copies de transcrits primaires (et explique aussi pourquoi les quelques erreurs de transcription sont si peu graves pour la cellule). On observe ainsi au MET des figures de transcription (figure 32) qui traduisent cette réalité : on observe une forme de plume due à tous les brins d'ARN situés autour de l'ADN en cours de transcription.

LA TRANSCRIPTION DU GÈNE EN ARN MESSAGER



▲ FIGURE 32. Les figures de transcription au MET et la multiplicité des ARN pol transcrivant simultanément une séquence d'ADN en ARN.

<http://imagesbiogeolfxm.free.fr/phenotype/original/proteine-transcription%20MET%20%28puffs%29.html> (consultation avril 2016)
<https://sites.google.com/a/liceofranco.org/svt/home/premiere-s/theme-1-chapitre-1-expression-stabilite-et-variabilite-du-materiel-genetique> (consultation idem)

D. Une maturation fréquente des transcrits primaires assurant la fonctionnalité des ARN et pouvant autoriser leur diversification

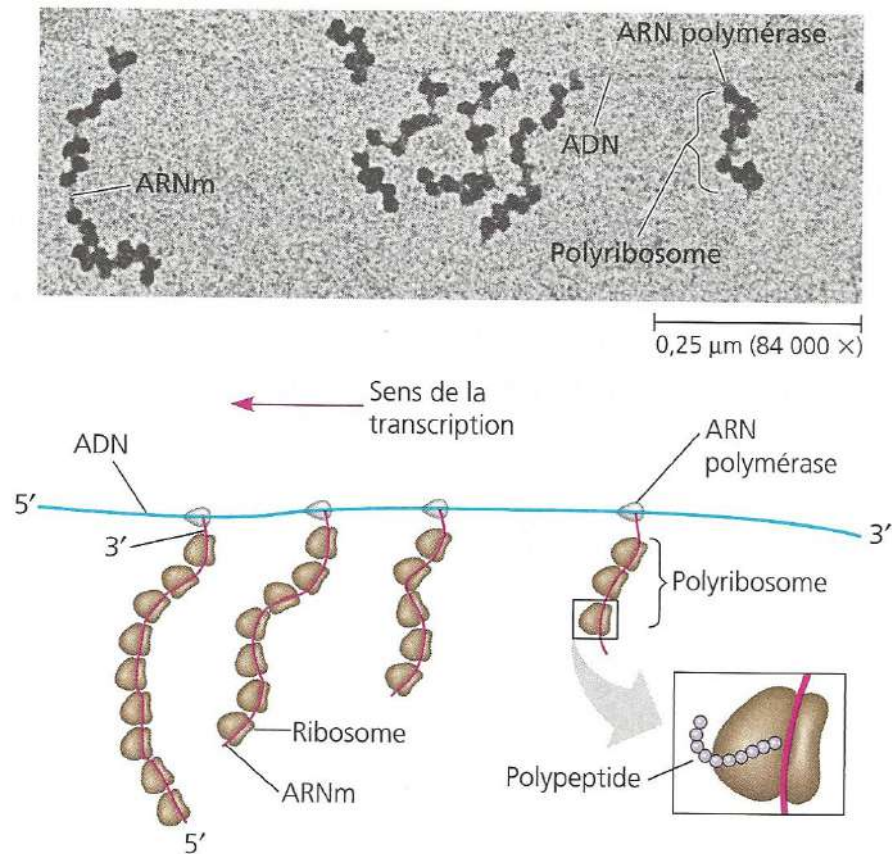
- On appelle **maturation** l'ensemble des modifications que subit un ARN immédiatement issu de la transcription (= **transcrit primaire**), au niveau de sa conformation spatiale et éventuellement de sa constitution, et qui lui permettent d'acquies sa fonctionnalité. Le processus est largement co-transcriptionnel.

1. Un processus subi par la plupart des petits ARN (Eucaryotes + Bactéries)

- La transcription produit fondamentalement des transcrits linéaires et monocaténares.
- La plupart des petits ARN tels que les ARNt, les ARNr ou encore les ARNi par exemple subissent une **modification de leur conformation spatiale qui s'amorce voire s'effectue quasi-complètement en même temps qu'ils sont synthétisés**. Cela constitue ce qu'on appelle la **maturation** de ces ARN.
- Ainsi, si l'on prend l'exemple des ARNt, on assiste à la formation de la **structure en feuille de trèfle** avec **appariements locaux de bases complémentaires**. De même, les ARNi forment souvent des **structures en épingle à cheveux** permises aussi par des **appariements entre bases complémentaires**.
- On note aussi l'action de **divers complexes protéiques** ou **ribonucléoprotéiques** (qui permettent par exemple de **cliver les ARN produits** dans le cas des ARNr eucaryotes, ou encore de **modifier certaines bases** en bases azotées atypiques comme dans les ARNt).

2. Un processus non subi par les ARNm bactériens qui s'engagent immédiatement dans une traduction co-transcriptionnelle

- On peut citer l'exception notable des **ARNm eubactériens** qui ne subissent **pas de maturation** : les **transcrits primaires** sont **directement opérationnels**. En outre, **alors même qu'ils sont en cours de transcription, ces ARN sont immédiatement traduits en chaînes polypeptidiques par des ribosomes** (figure 33). On peut dire que la **traduction** est, chez ces organismes, **co-transcriptionnelle** (les deux processus sont quasi-synchrones).



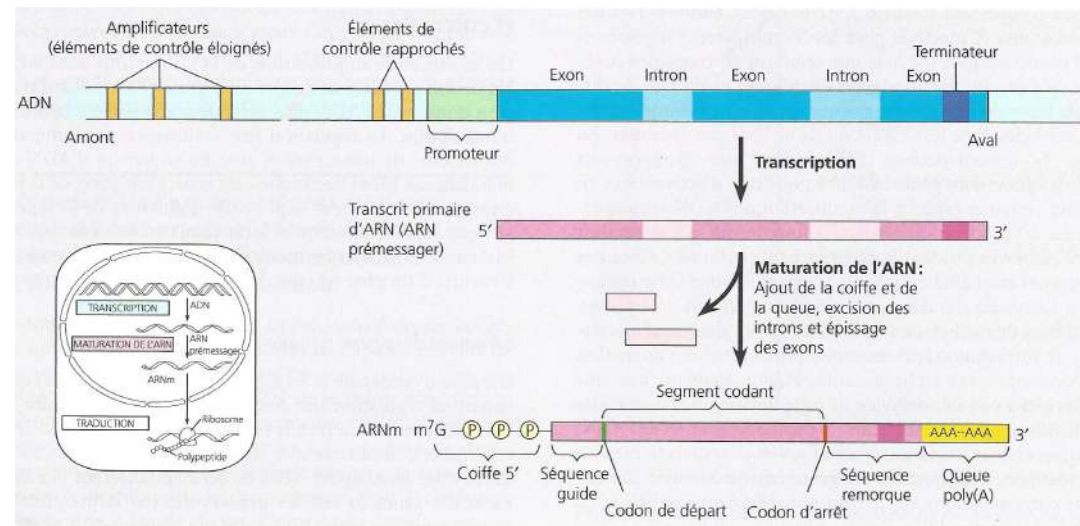
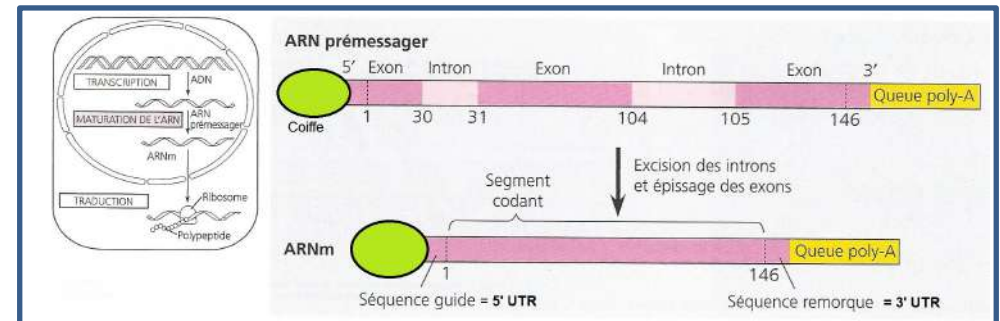
Couplage de la transcription et de la traduction chez les Archéobactéries et les Bactéries. Dans les cellules procaryotes, la traduction de l'ARNm peut commencer dès que la première extrémité (5') de la molécule d'ARNm se détache de la matrice d'ADN. La micrographie montre la transcription d'un brin d'ADN de *E. coli* par des molécules d'ARN polymérase. Chacune de celles-ci engendre un brin d'ARNm déjà en cours de traduction par les ribosomes. Les polypeptides nouvellement synthétisés ne sont pas visibles ici (MET).

Photographie reproduite avec la permission de O.L. Miller, B.A. Hamkalo et C.A. Thomas, Jr, *Science* 169 (1970). Copyright © 1970 American Association for the Advancement of Science.

▲ FIGURE 33. **La transcription des ARNm bactériens et leur traduction immédiate.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

3. Un processus important dans le cas des ARNpm eucaryotes qui mûrissent en ARNm ensuite exportés vers le cytoplasme

- Le cas des **transcrits issus de gènes codant des protéines** chez les **eucaryotes** est particulièrement intéressant. Les modifications sont **nucléaires** et, là encore, majoritairement **co-transcriptionnelles**. Le **transcrit primaire** est appelé **ARN pré-messager (ARNpm)** et la **structure finale après maturation** constitue l'**ARN messager (ARNm)** à proprement parler (figure 33).



▲ FIGURE 34. **Vue d'ensemble de la maturation des ARNpm en ARNm.**
D'après CAMPBELL & REECE (2004).

On notera qu'en amont du premier nucléotide codant et en aval du dernier nucléotide codant, on trouve des **séquences non traduites** ou **UTR** (UnTranslated Regions). On les appelle respectivement **séquence 5' UTR** (ou **séquence guide**) et **séquence 3' UTR** (ou **séquence remorque**). La première, notamment, permet le **positionnement du ribosome** et peut participer au **contrôle de l'expression génétique**.

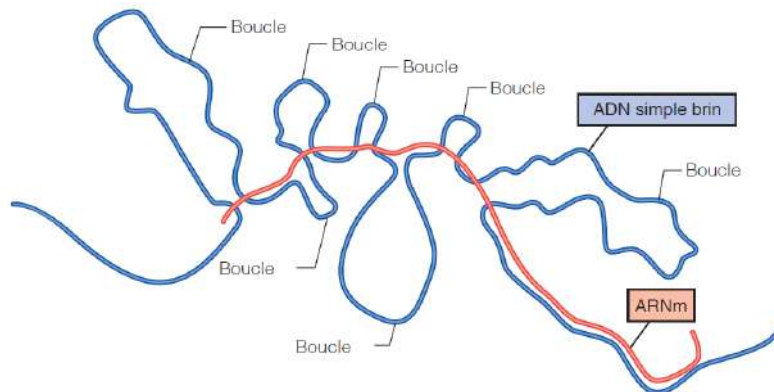
a. Une modification des extrémités des ARNpm : ajout d'une coiffe en 5' [protection] et d'une queue poly-A en 3' [contrôle de la demi-vie]

- Les **extrémités de l'ARN** sont **modifiées** de la façon suivante (figure 34) :
 - Ajout d'une **coiffe en 5'** (*capping*) : il s'agit de **l'ajout d'une base modifiée, la méthylguanosine qui empêche les exonucléases cytosoliques de dégrader l'ARN par l'extrémité 5' (au moins pendant un temps)**. Certains auteurs indiquent que cette étape de la maturation serait assurée dès le **début de la transcription** par des **enzymes variées**.
 - Polyadénylation en 3'** = **ajout d'une queue poly-A** : ce processus intervient lors de la **terminaison de la transcription** : **un complexe protéique permettrait d'ajouter de nombreux nucléotides A (jusqu'à 250) qui seront les premiers nucléotides attaqués par les exonucléases (de type RNases) cytosoliques**. La longueur de la queue poly-A détermine en grande partie la **longévité de l'ARNm** dans le **cytosol** – donc le **temps** pendant lequel il pourra être **traduit** –, ce qui constitue un mécanisme de **contrôle de l'expression génétique**.

Les **ARNm** ont une **demi-vie courte** dans le **cytosol**, de l'ordre de **quelques heures**, en grande partie à cause de ses **exonucléases** qui **attaquent les ARNm** par leur **extrémité 3'** dès leur arrivée dans le **cytosol**.

b. L'excision des introns et l'épissage des exons

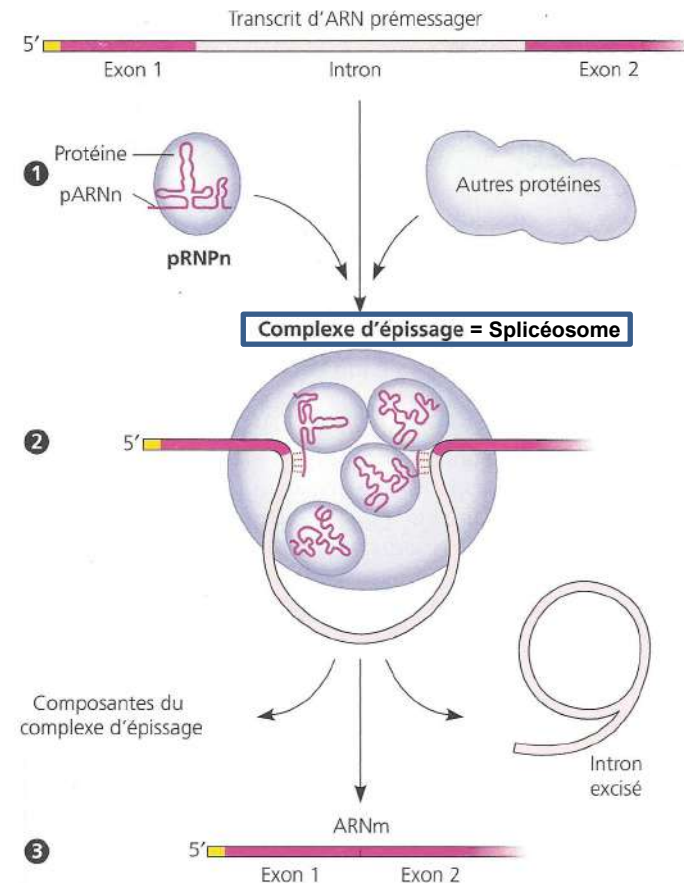
a. Mise en évidence de l'épissage par hybridation ARNm – ADN monobrin



Schématisme d'une observation au MET du produit d'hybridation entre un ARNm et l'ADN du gène lui ayant donné naissance : les boucles correspondent à des séquences d'ADN non appariées, donc à des séquences transcrits éliminées de l'ARN primaire. Il s'agit le plus souvent des introns.

▲ FIGURE 35. **Hybridation ADN monobrin / ARNm observée au MET pour un gène eucaryote.**
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Si l'on **hybride un ARNm** avec un **ADN monocaténaire** du **gène dont l'ARNm est issu**, on constate, par observation au **microscope électronique**, que la **superposition entre les deux structures n'est pas complète** : l'ARNm est plus court que l'ADN qui forme des **boucles correspondant à des zones transcrites mais absentes de l'ARNm final** : ce sont les **introns**, par opposition aux **exons** **présents dans l'ARN final** (figure 35).



Rôles des complexes d'épissage et des pRNPn dans l'épissage de l'ARN pré-messager. Ce schéma ne montre qu'une partie du transcrit d'ARN ; d'autres introns et exons se trouvent en aval de ceux qui sont représentés ici. **1** L'ARN pré-messager contenant des exons et des introns se combine avec de petites ribonucléoprotéines nucléaires (pRNPn) et d'autres protéines pour former une association moléculaire appelée complexe d'épissage. **2** À l'intérieur du complexe d'épissage, les bases azotées du petit ARN nucléaire (pARNn) et celles situées à chaque bout de l'intron s'apparient. **3** Le transcrit d'ARN est découpé, et l'intron est excisé. Ensuite, les exons sont réunis par épissage. Le complexe d'épissage se dissocie et libère l'ARNm, qui contient une suite d'épissage, les bases azotées du petit ARN nucléaire (pARNn) et celles situées à chaque bout de l'intron s'apparient.

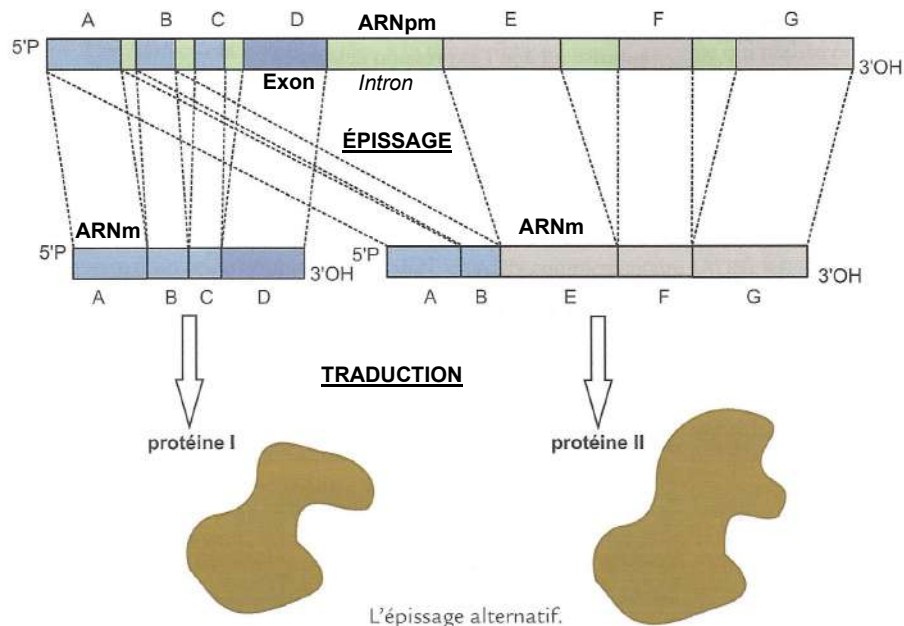
▲ FIGURE 36. **Rôle du splicéosome (= complexe d'épissage) dans l'excision des introns et l'épissage des exons lors de la maturation des ARNpm en ARNm dans le noyau des cellules eucaryotes [pour information ?].** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

β. Mécanismes de l'excision-épissage : intervention du spliceosome (= complexe d'épissage)

- On appelle **épissage** au sens large les mécanismes qui permettent l'élimination des introns (= **excision**) et le raboutage des exons (= **épissage** au sens strict).
- Sans rentrer dans des détails démesurés, ce processus fait intervenir de **petits ARN nucléaires** (= **pARNn** = **snRNA** = *small nuclear RNA*) qui sont impliqués dans de **petits complexes ARN-protéines** nommés **petites ribonucléoprotéines** (= **pRNPn** = **snRNP** = *small nuclear ribonucleoproteins*). Les **pRNPn** et diverses **protéines** s'assemblent en un complexe nommé **complexe d'épissage** ou **spliceosome** qui assure l'**excision** et l'**épissage des ARNpm en ARNm dans le noyau des cellules eucaryotes** en reconnaissant des **séquences d'épissage** avec lesquelles les **pARNn** s'apparient. Les **ARN** ont ici un **rôle catalytique** (ce sont donc des **ribozymes**) (figure 36). Les **segments excisés** sont ensuite **dégradés** et leurs **nucléotides** sont **réutilisés** par le noyau.

c. Un gène, plusieurs protéines : des mécanismes post-transcriptionnels permettant l'obtention d'ARNm variés à partir d'un même transcrit primaire

α. L'épissage alternatif (= épissage différentiel) : un réarrangement variable des exons lors de l'épissage



Dans des cellules différentes, un même gène peut conduire à l'expression de protéines différentes quand, à partir d'un même transcrit primaire, le raboutage d'exons différents (ABCD ou ABCEFG) conduit à des ARNm différents (formés par des combinaisons d'exons différentes) puis à la synthèse de protéines différentes.

▲ FIGURE 37. **L'épissage alternatif.** D'après PEYCRU et al. (2013).

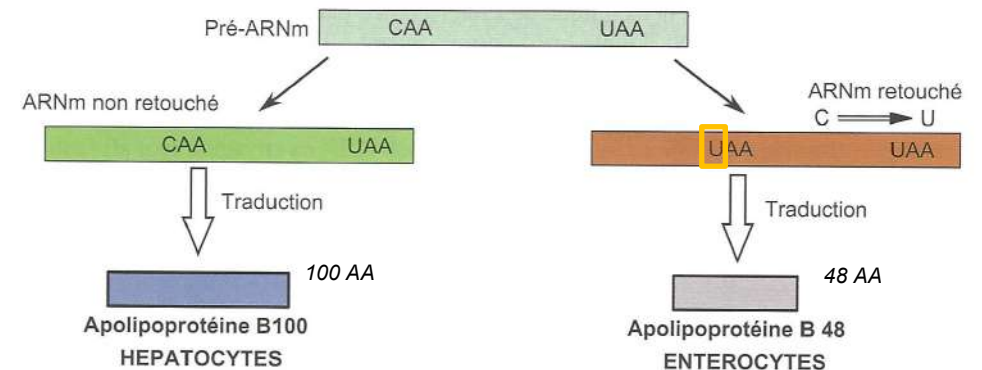
- Alors que l'épissage conserve généralement l'ordre des exons du transcrit primaire, il arrive que ce ne soit pas le cas. L'**épissage alternatif** ou **épissage différentiel** désigne un **mode d'épissage** où l'on assiste à l'association selon un **ordre** et/ou un **nombre variables des exons** d'un transcrit primaire, ce qui aboutit à la **production d'ARNm différents à partir d'un même ARNpm** (figure 37).

La proportion de gènes protéiques à épissage alternatif varie fortement d'une espèce à l'autre. Chez l'Homme, on en estime le pourcentage à 40 % des gènes protéiques.

- Cela permet la **production d'ARNm variés**, parfois très diversifiés, à partir d'un **même gène nucléaire**. In fine, ce sont des **protéines différentes** qui seront **traduites** dans le **cytosol** selon l'**ordre d'épissage** des exons. Le dogme de la biologie moléculaire « un gène – une protéine » est donc ici fortement nuancé !
 - Exemple 1 : les molécules de **fibronectines** (protéines d'adhérence aux matrices extracellulaires) sont ainsi **différentes** entre les **fibroblastes** et les **hépatocytes**, bien que codées par le même gène.
 - Exemple 2 : les **millions d'immunoglobulines (= anticorps)** produites par un organisme le sont par des **mécanismes d'épissage alternatif complexes** mais aussi, en amont, des **remaniements de l'ADN** lors de la **différenciation des lymphocytes**.

β. L'édition (en angl. *editing*) des ARNm : des modifications post-transcriptionnelles de la séquence des ARNm par « mutation » de nucléotides [pour information]

- On a montré, dans divers cas, que des **enzymes nucléaires** et/ou des **petits ARN catalytiques (ribozymes)** sont capables d'**ajouter ou de retirer des nucléotides U** (**insertion** ou **délétion** nucléotidiques), ou plus fréquemment de **remplacer des nucléotides** (souvent C → U) (**substitution** nucléotidique) au niveau des **transcrits**, ce qui permet l'obtention de **plusieurs types d'ARNm** et ainsi de **plusieurs protéines** après traduction.



▲ FIGURE 38. **Editing de l'ARNm de l'apolipoprotéine B48.** D'après PEYCRU et al. (2013).

- Exemple : les **apolipoprotéines B** sont des protéines permettant le **transport sanguin ou lymphatique des lipides** ; elles sont produites par les **hépatocytes** et les **entérocytes**. L'**apolipoprotéine B100** (qui entre dans la composition de **LDL** de **VLDL**) et l'**apolipoprotéine B48** (que l'on retrouve

dans les **chylomicrons**) sont issues d'un **même transcrit** mais son **édition** aboutit, dans le cas de l'**ARNm de l'apolipoprotéine B48**, à un **codon stop** qui engendre une **protéine tronquée après 48 acides aminés** (alors que l'autre protéine en compte 100) (**figure 38**).

4. Bilan : une vue d'ensemble de l'expression génétique sur un gène protéique eucaryote

- Voir **figure 39**.

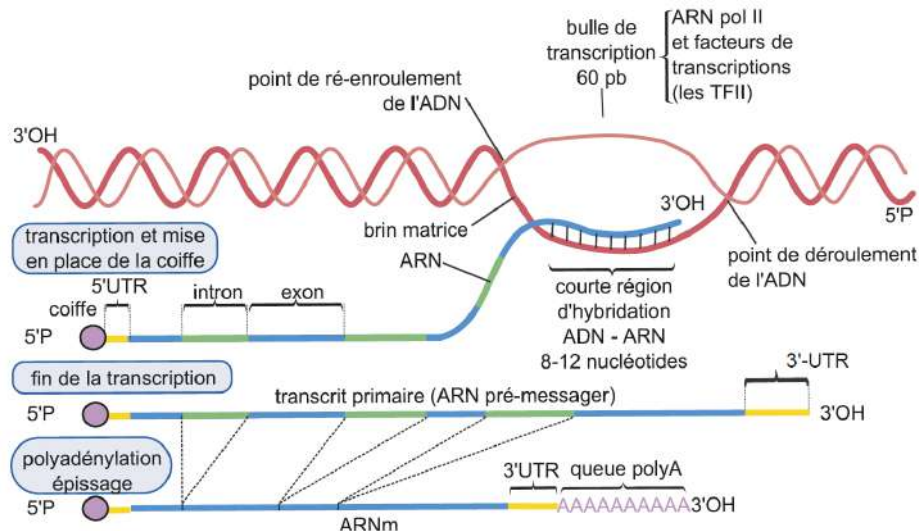


FIGURE 39. Transcription et maturation d'un ARNm : une vue d'ensemble.
D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).

E. L'ensemble des transcrits matures d'une cellule : le transcriptome

1. Un transcriptome variable qui peut être mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire (*Northern Blot*, puce à ADN, hybridation *in situ*)

- On appelle **transcriptome** l'ensemble des **ARN matures situées dans une cellule (ou un organisme) à un moment donné**.
- Il peut être étudié par des **techniques variées** (voir **chapitre 12**) :
 - Le **Northern Blot**, pour la **mise en évidence** par des **sondes (ADN monobrans marqués)** sur des **buvardages électrophorétiques d'ARN donnés**,
 - Les **puces à ADN**, pour la **révélation à grande échelle de très nombreux ARN** grâce à des **puits** contenant des **ADN monobrans complémentaires des ARN recherchés**,
 - L'**hybridation *in situ*** pour la **localisation cellulaire d'un ARN donné** par une sonde,
 - ...

2. Un transcriptome possible plus large que le génome grâce aux mécanismes de diversification des transcrits

- Dans tous les cas, on peut constater que les **possibilités d'ARN produits** à partir d'un **génome** donné sont plus **grandes** que le **nombre effectif de séquences transcritibles** grâce à la **maturation** et ses **modalités** (édition, épissage alternatif, clivage...).
- Chez l'**Homme**, là où les **gènes protéiques** sont considérés comme étant **entre 20 000 et 25 000**, on estime souvent à environ **100 000 protéines** l'ensemble du **protéome humain**... L'**épissage alternatif** serait l'**explication principale**. La **maturation des protéines** – que nous évoquerons **plus loin** – participerait également.

F. L'export des ARNm vers le cytosol et les liens noyau-cytosol : un transport filtrant par les pores nucléaires

1. Les pores nucléaires, interfaces d'échanges entre noyau et cytosol

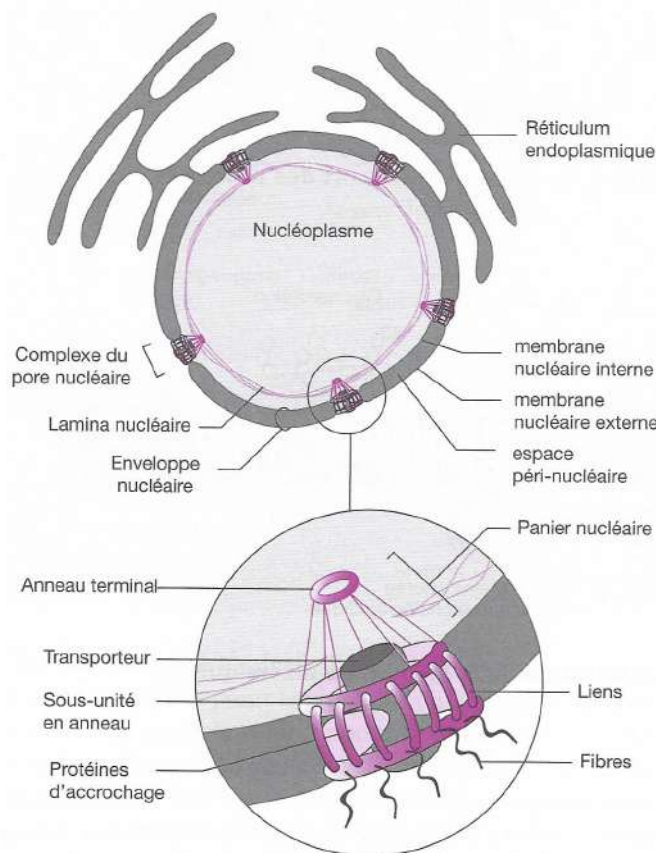
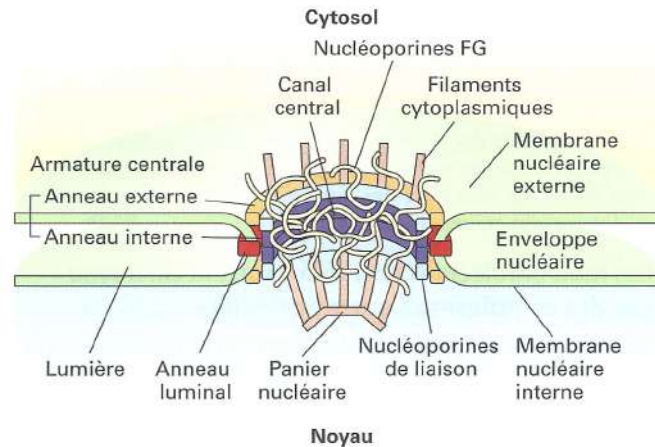


FIGURE 40. Organisation d'un pore nucléaire.
D'après BOUJARD *et al.* (2015).



▲ FIGURE 41. Une autre vision du pore nucléaire. D'après LODISH et al. (2014).

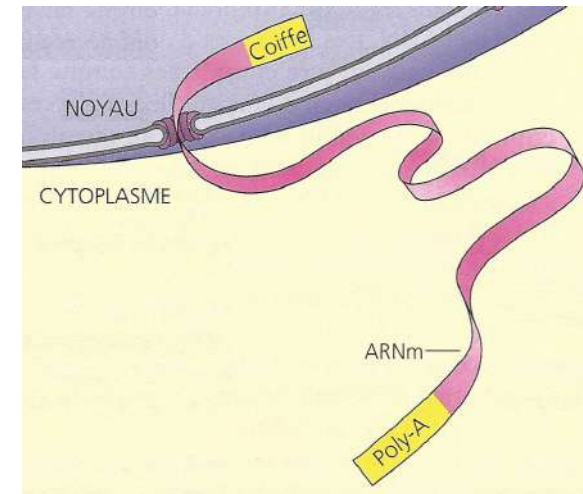
- Les **pores nucléaires** (figures 40-41) ont les **zones où les deux membranes du noyau fusionnent** ; il s'y trouve un **complexe protéique qui assure et contrôle sélectivement les échanges entre noyau et cytosol** nommé **complexe de pore nucléaire (CPN)** : **sorties d'ARNm**, **entrées et sorties de protéines**, **sorties des sous-unités ribosomiques** (dont on rappelle qu'elles sont édifiées dans le noyau)... mais aussi **entrées et sorties de petites molécules organiques** (nucléotides, oses...). La **zone d'ouverture** a un diamètre d'environ **45 nm**.

On ne connaît pas moins d'une **centaine de protéines de pore nucléaire (= nucléopores)** aujourd'hui.

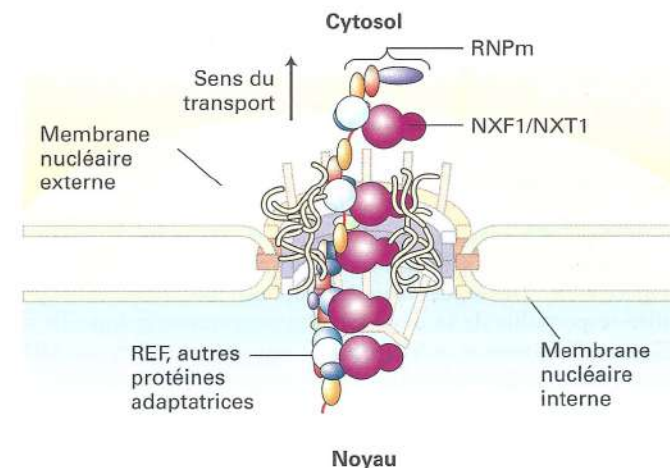
- Dans le détail, la **partie transmembranaire** comprend de **multiples sous-unités** ainsi que, **côté nucléoplasmique**, des **sous-unités** formant un **panier nucléaire** (dont un **anneau terminal**) qui s'ancre sur les **lamines nucléaires** et, **côté cytosolique**, des **protéines fibrillaires** plongeant dans le **cytosol**.
- Le **CPN** interagit avec des **protéines variées** assurant les **échanges de matière**. On peut appeler **caryophérines (= karyophérines)** les **protéines qui assurent le transport de molécules biologiques entre cytosol et noyau** : les **protéines spécialisées dans l'import dans le noyau** sont nommées **importines** ; les **protéines spécialisées dans l'export hors du noyau** sont nommées **exportines**. Certaines protéines fonctionnent dans les **deux sens**.

2. Une sortie de l'ARNm par le pore nucléaire (et médiée par de très nombreuses protéines)

- Après leur maturation, les **ARNm** sont ensuite exportés par le biais des **pores nucléaires** vers le **cytosol** (figure 42) où ils seront **traduits en protéines**.
- Ce processus d'exportation fait intervenir divers **complexes protéiques** capables de **reconnaître les ARNm matures**. L'ARN sort en réalité **associé à de très nombreuses protéines** (figure 43) et les **mécanismes** sont **extrêmement complexes** (et discutés... et variant selon les espèces modèles considérées...).



▲ FIGURE 42. Sortie de l'ARNm du noyau : une vision super simplifiée mais suffisante pour nous. D'après CAMPBELL & REECE (2004), modifié.



Les transporteurs nucléaires (NXF1/NXT1) possèdent des régions hydrophobes à leur surface qui se fixent de manière réversible aux domaines FG dans les nucléopores FG. En conséquence, ils peuvent pénétrer dans le nuage moléculaire à l'intérieur du canal central du CPN et diffuser vers l'intérieur et vers l'extérieur du noyau. [Adapté de D. Grünwald, R. H. Singer, and M. Rout, 2011, *Nature* 475:333.]

▲ FIGURE 43. Sortie de l'ARNm du noyau : une vision plus réaliste [pour illustration]. D'après LODISH et al. (2014). [[RNPm : ribonucléoprotéines messagères | REF : RNA export factor]]

II. Les protéines : biosynthèse par traduction, maturation, adressage

- Une fois dans le **cytosol**, l'**ARNm** est **traduit** en **protéines** par des **ribosomes** (cas des **eucaryotes** – on rappelle que la **traduction** est **co-transcriptionnelle** chez les **Bactéries**).

Il paraît **indispensable**, avant d'étudier ce phénomène, de **revoir scrupuleusement** les **notions de biochimie des acides aminés** et des **protéines**, ici considérées comme des **acquis**.

Capacités exigibles

- ✓ **Expliquer** l'importance des interactions entre ARN au cours des différentes étapes de la traduction.
- ✓ **Relier** le phénomène d'adressage à la spécialisation des compartiments.

A. De l'ARNm à la protéine : la traduction

1. La traduction, un processus cytosolique chez les Eucaryotes et co-transcriptionnel chez les Bactéries

- On appelle **traduction** le **processus de polymérisation d'acides aminés en chaîne polypeptidique opéré par les ribosomes à partir de la lecture d'un ARNm**.
- Le processus a lieu dans le **cytosol** – ou les **organites semi-autonomes** – chez les **Eucaryotes** alors qu'il a lieu au niveau du **nucléotide**, de manière **simultanée** à la **transcription**, chez les **Bactéries** (voir **plus haut**).

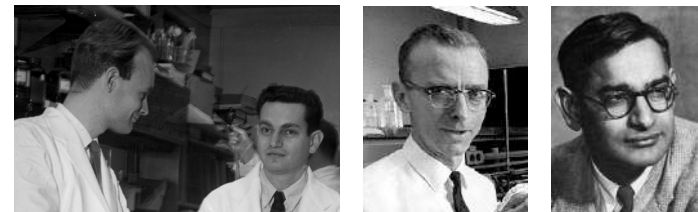
2. Une correspondance (quasi) universelle entre les codons de l'ARNm et les acides aminés protéinogènes : le code génétique

a. L'élucidation du code génétique dans les années 1960

α. Principe des manipulations : l'emploi d'extraits bactériens sans ADN

- L'élucidation du code génétique a été réalisée dans les **années 1960**, au moyen de
 - **systèmes acellulaires constitué d'extraits de Bactéries (E. coli) où l'on observait une synthèse de protéines en cas d'ajout d'ATP, GTP et acides aminés...**
 - **... dans lesquels on détruisait l'ADN (pas une DNase) et où l'on ajoutait des ARNm de séquence connue.**
- Il suffisait ensuite d'isoler et de **séquencer la protéine obtenue**.

Cette **élucidation** vaudra le Prix Nobel 1968 aux Américains **Marshall W. NIRENBERG** (1927-2010), **Robert W. HOLLEY** (1922-1993) et **H. Gobind KHORANA** (né indien) (1922-2011) (**figure 44**). L'associé allemand de Nirenberg, **Johann H. MATTHAEI** (1929), ne sera étonnamment pas retenu.



▲ FIGURE 44. **J. H. MATTHAEI, M. W. NIRENBERG, R. W. HOLLEY et H. G. KHORANA**. Wikipédia.

Bilan (adapté du programme)

- ✓ La **transcription de l'ADN en ARN** est assurée par des **ARN polymérases**. Elle se déroule en **trois étapes** (**initiation, élongation, terminaison**) et génère **plusieurs types d'ARN** : **ARNm, ARNt, ARNr** et **petits ARN**.
- ✓ La **transcription** est initiée au niveau d'un **promoteur** reconnu par un **complexe d'initiation** et **modulée positivement ou négativement** par des **facteurs de transcription**.
- ✓ Un **gène** est une **unité de transcription** avec ses **séquences régulatrices**, c'est-à-dire une **séquence d'ADN** nécessaire à la **synthèse d'un ARN**. Ce dernier peut conduire à la **synthèse d'un ou plusieurs polypeptides**.
- ✓ Chez les **Eucaryotes**, les **ARN pré-messagers** subissent une **maturation** (**excision-épissage** s'ils sont **morcelés**, ajout d'une **coiffe** en 5', **polyadénylation** en 3') dans le **noyau**. Les **ARN messagers** obtenus sont **exportés** vers le **cytosol**.
- ✓ Des mécanismes comme l'**épissage alternatif**, produisent des **ARNm différents** pour une **même unité de transcription**.
- ✓ L'ensemble des **ARN transcrits** et **maturés** constitue le **transcriptome cellulaire**.

Notez que l'existence d'un codon initiateur, d'un site de fixation du ribosome, etc. ... n'était pas connue à l'époque ! Les manipulations ont pourtant marché parce que... les expérimentateurs ont utilisé une solution tampon surdosée en magnésium Mg^{2+} qui a, de manière heureuse mais totalement artificielle, la capacité de déclencher une traduction sur n'importe quelle séquence même sans codon start ! Ou comment faire une découverte majeure sur une erreur de bonne foi...

β. Les travaux de NIRENBERG & MATTHAEI (1961) et continuateurs sur des ARNm monotones

- Les auteurs produisent des expériences dès 1958-1959 mais sont publiées et présentées à un congrès décisif en 1961.
- Ils démontrent qu'un ARNm poly-U génère une protéine uniquement composée de phénylalanine.
- Des manipulations semblables permettent rapidement de montrer qu'un ARNm polyA produit une poly-lysine et un ARNm polyC une poly-proline.

γ. Les travaux ultérieurs sur des ARNm répétitifs synthétiques plus complexes (KHORANA, 1966-1968)

- C'est KHORANA qui démontre l'existence des codons (triplets) en travaillant sur des ARNm de synthèse répétant 2, 3 ou 4 codons.
- Des nombreux ARNm répétant un même codon sont ensuite produits et, en 1968, le code génétique chez *E. coli* est élucidé.
- La démonstration de son universalité – et la découverte des rares exceptions – sera opérée plus tard.

b. Le code génétique et ses caractéristiques

α. Un code déchiffré au moyen d'ARN de transfert

- Au niveau de l'ARNm, l'information permettant la synthèse protéique est codée par des **codons**, ensembles de trois nucléotides successifs de l'ARNm. On appelle **code génétique** le système de correspondance entre les codons de l'ARNm et les acides aminés qui seront incorporés lors de la synthèse protéique (figure 45).

ARNt et « décodage » de l'ARNm

Rappelons que chaque ARNt présente, au niveau du foliole central, un anticodon (voir plus haut) : cet ensemble de 3 nucléotides est complémentaire d'un codon correspondant, dans le code génétique, à l'acide aminé porté par l'ARNt. Les ARNt sont ainsi des acteurs majeurs de décodage de l'information portée par l'ARNm.

β. Un système de correspondance (quasi-) universel entre séquence nucléotidique et séquence peptidique

- Ce code est le même pour tous les êtres vivants (sauf chez quelques rares organismes ou dans les organites semi-autonomes qui peuvent présenter un ou deux codons qui diffèrent du code génétique classique) : c'est l'**universalité** du code génétique.

Pour illustrer la variabilité du code génétique, voir https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_genetic_codes

γ. Un code ponctué : des codons initiateurs et terminateurs de la traduction

- Il existe un **codon initiateur** ou **codon start** (capable d'initier la traduction – qui code également l'AA méthionine : AUG dans l'ARNm dans le code génétique standard) et des **codons stop** (codons terminateurs) (qui arrêtent la synthèse protéique : UAA, UAG, UGA dans l'ARNm dans le code standard).

- Le code est constitué de **codons** sous forme de triplets de nucléobases. Il en existe 64 (4^3 combinaisons possibles) : 61 correspondent à un acide aminé (codons sens) et 3 à une ponctuation (codons non-sens ou codons stop).
- Le code est **non chevauchant et contigu** ; deux codons successifs ne se recouvrent pas et il n'y a pas d'espacement entre codons.
- Il est **ponctué** ; le codon AUG, correspondant à l'acide aminé Met, sert de codon initiateur (début de traduction) et les 3 codons stop de codons d'arrêt. Cette organisation définit le **cadre de lecture**.
- Il est **dégénéré** ou **redondant** : 61 triplets pour 20 acides aminés font qu'à un acide aminé correspondent en général plusieurs codons qualifiés de **synonymes**. Ces derniers sont le plus souvent identiques sur leurs deux premières bases (pour 8 acides aminés, la nature de la 3^e base de leurs codons n'a pas d'importance). Cette synonymie réduit l'impact des mutations ponctuelles.
- Il est quasiment **universel**. À quelques exceptions près, il est le même chez les bactéries et les eucaryotes. Notons toutefois que le code mitochondrial des vertébrés, de la levure et de divers végétaux diffère par quelques triplets du code universel.

		DEUXIÈME LETTRE									
		U		C		A		G			
PREMIÈRE LETTRE	U	UUU Phe (G)	UUC	UUA Leu (L)	UUG	UCU Ser (S)	UCC	UAU Tyr (Y)	UAC	UGU Cys (C)	UGC
	C	CUU	CUC	CUA Leu (L)	CUG	CCU Pro (P)	CCC	CAU His (H)	CAC	CGU Arg (R)	CGC
	A	AUU	AUC	AUA	AUG Met (M)	ACU Thr (T)	ACC	AAU Asn (N)	AAC	AGU Ser (S)	AGC
	G	GUU	GUC	GUA Val (V)	GUG	GCU Ala (A)	GCC	GAU Asp (D)	GAC	GGU Gly (G)	GGC
TROISIÈME LETTRE	U	UUA	UUG	UUA	UUG	UUA	UUG	UUA	UUG	UUA	UUG
	C	CUU	CUC	CUA	CUG	CUU	CUC	CUA	CUG	CUU	CUC
	A	AUU	AUC	AUA	AUG	AUU	AUC	AUA	AUG	AUU	AUC
	G	GUU	GUC	GUA	GUG	GUU	GUC	GUA	GUG	GUU	GUC

Le code génétique universel.

▲ FIGURE 45. Le code génétique. D'après PEYCRU et al. (2013).

δ. Un code univoque : une signification par codon

- Il existe une signification par codon.

ε. Un code redondant ou dégénéré : plusieurs codons avec la même signification

- Comme il existe **64 codons possibles** (4^3) mais seulement **20 acides aminés protéinogènes**, il y a des **codons qui codent le même acide aminé** : on dit que le code génétique est **redondant** ou **dégénéré**.

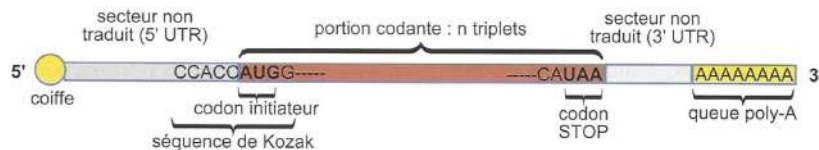
Cela explique l'existence de **mutations silencieuses** : *quand une mutation modifie un codon en un codon équivalent, la mutation ne modifie pas la séquence peptidique de la protéine codée.* Attention, les mutations silencieuses ne sont qu'un **cas particulier de mutations neutres**.

ζ. Un code contigu (codons subséquents) et non chevauchant (pas de superposition de codons)

- Les **codons** sont **contigus**, *se suivant les uns les autres sans espace*, et **non chevauchants**, *ne pouvant se superposer*.

Notons toutefois l'**exception notoire de certains génomes viraux** où des **cadres de lecture superposés** existent ! (revoir le chapitre 12)

3. Les principaux acteurs coopérant fonctionnellement lors de la traduction : ARNm, sous-unités ribosomiques (incluant des ARNr) et amino-acyl-ARNt



▲ FIGURE 46. **Organisation d'un ARNm eucaryote.** D'après PEYCRU *et al.* (2013).

- Les **acteurs** qui **coopèrent** dans la **traduction** sont :
 - Les **ARN messagers** produits par **transcription**. Le **site de fixation du ribosome** s'appelle **RBS (Ribosome Binding Site)** et correspond à la **séquence de Kozak** chez les **Eucaryotes** et à la **séquence de SHINE-DALGARNO** chez les **Bactéries**. Cette séquence inclut le **codon AUG** (qui code la **méthionine**) qui est le **premier codon traduit (codon initiateur)** ; le reste de la séquence fait partie de la **séquence 5' UTR** (figure 46).
 - Les **amino-acyl ARNt** ou **acides aminés « activés »**, c'est-à-dire les **complexes entre ARNt et acides aminés** qui **permettent l'apport des acides aminés lors de l'édification des protéines**.
 - Les **ribosomes**, **structures composées de deux sous-unités constituées chacune d'un assemblage d'ARNr et de protéines**. On rappelle que ce sont des **ARN** qui **exercent l'activité catalytique** dans le ribosome (**ribozymes**).

Rappelons que le **ribosome n'est « complet »** (avec ses **sous-unités se faisant face**) **que lors de la traduction** ; le reste du temps, que ce soit lors de leur **fabrication** dans le **noyau** ou à l'état **non opérationnel** dans le **cytosol**, les deux **sous-unités** sont **séparées**.

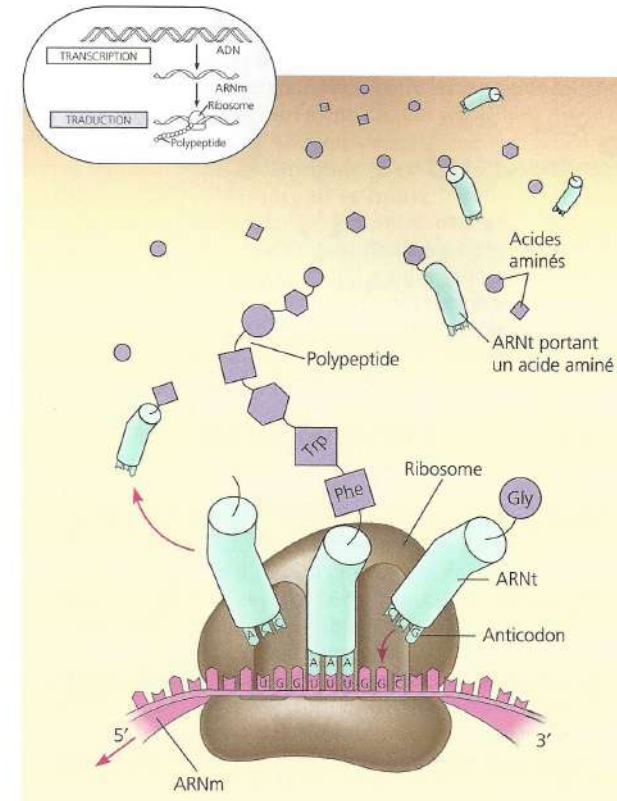
Tous ces acteurs ont été présentés dans la partie I mais il peut être pertinent d'aborder ces notions plutôt à l'occasion de la traduction dans une copie. Tout dépend du sujet...

- Tous ces **acteurs** sont donc des **ARN** ou, au moins, en sont **constitués**. Nous verrons en outre que des **ARN** peuvent intervenir aussi dans la **régulation de cette expression génétique** (cas des **ARN interférents**). Les **ARN** sont donc vraiment fondamentalement des **acteurs moléculaires qui coopèrent dans la synthèse de protéines et son éventuelle régulation**.

4. Mécanismes de la traduction

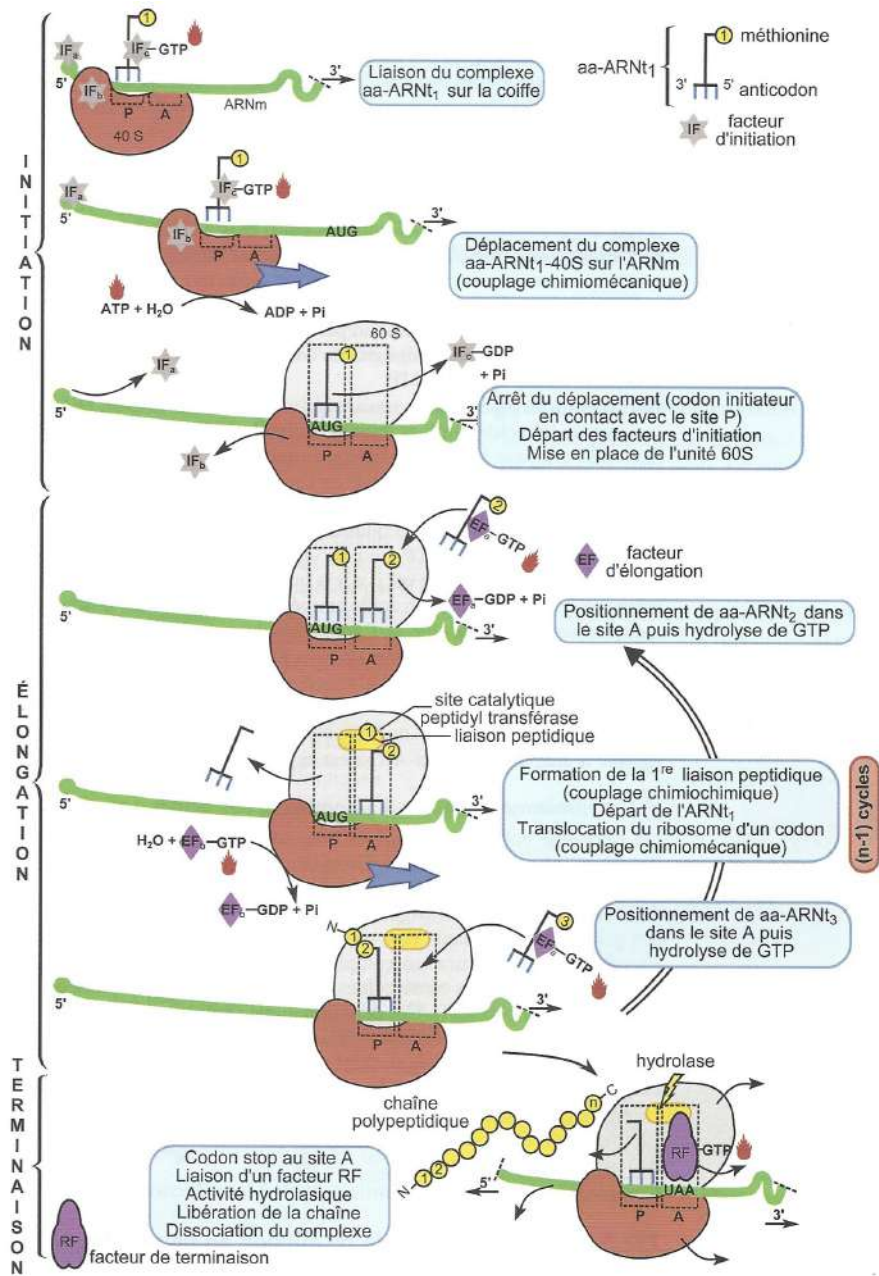
a. Principe général : une lecture progressive de l'ARNm (sens 5' → 3') par le ribosome où des amino-acyl ARNt se succèdent en apportant les acides aminés incorporés par transpeptidation

- Voir figure 47.



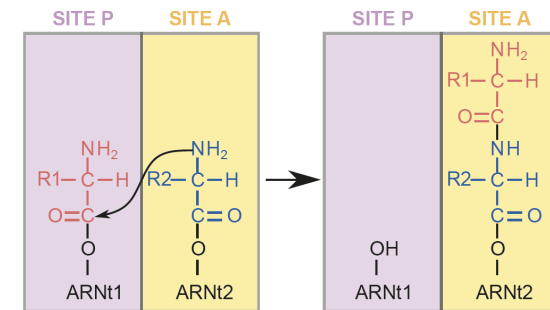
La traduction, concept de base. Les codons sont traduits en acides aminés un par un, au fur et à mesure que la molécule d'ARNm traverse le ribosome. Ce sont des molécules d'ARNt qui les interprètent. Chaque type d'ARNt porte un anticodon donné à une de ses extrémités et un certain acide aminé à l'autre extrémité. Lorsque son anticodon se lie à un codon complémentaire situé sur l'ARNm, l'ARNt ajoute son acide aminé à l'extrémité de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse. Il y a une relation de spécificité entre l'anticodon et l'acide aminé que l'ARNt transporte. Les figures qui suivent montrent certains détails de la traduction qui a lieu dans la cellule procaryote.

▲ FIGURE 47. **Principe de la traduction.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).



▲ FIGURE 48. La traduction : une vision détaillée. D'après PEYCRU *et al.* (2013). Le site E du ribosome n'est pas figuré et est confondu avec le site P sur ce modèle.

- Lors de la **traduction** (figure 47), l'ARNm est « pris en tenaille » entre les deux sous-unités du ribosome disposées en vis-à-vis. Le ribosome traduit les codons un à un, se déplaçant sur l'ARNm dans le sens 5' → 3' de codon en codon. Les acides aminés sont apportés sous forme activée (= amino-acyl ARNt) : ils pénètrent dans le ribosome par le site A où a également lieu la formation de la liaison peptidique avec la chaîne polypeptidique déjà édifiée ; au niveau du site P, l'acide aminé est détaché de l'ARNt qui le portait puis l'ARNt est évacué du ribosome par le site E.
- La traduction repose sur la réaction de **transpeptidation** (figure 49) catalysée par l'ARN 28S eucaryote – ou l'ARN 23S bactérien – de la grande sous-unité ribosomique : la chaîne polypeptidique en élongation portée par l'ARNt de l'avant-dernier acide aminé incorporé (site P) est transférée sur le dernier acide aminé apporté par un ARNt (site A) avec formation d'une liaisons peptidique.



▲ FIGURE 49. La transpeptidation entre l'AA1 et l'AA2 d'un polypeptide naissant. D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).

b. Un processus séquentiel : initiation, élongation, terminaison

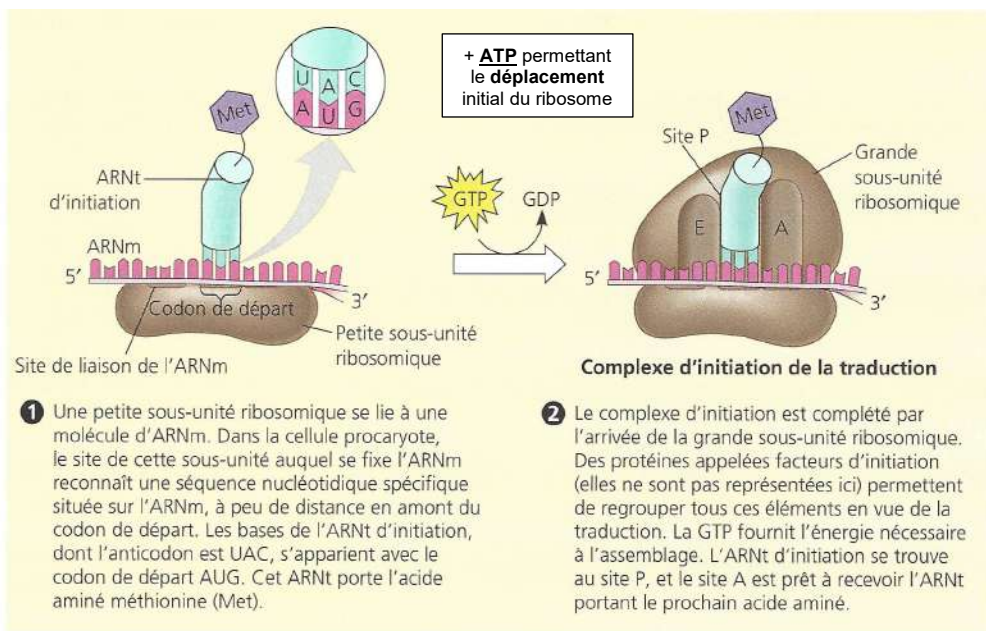
- On divise classiquement la traduction en **initiation**, **élongation** et **terminaison** (figures 48 + 50-52). On s'intéresse au cas des **Eucaryotes**. Les modèles précis et détaillés peuvent varier selon les auteurs, c'est pourquoi il me semble peu important de dépenser une énergie monumentale à mémoriser trop de détails...
- On y notera l'intervention de nombreux facteurs protéiques : **facteurs d'initiation** (IF, *initiation factors*), **facteurs d'élongation** (EF, *elongation factors*), **facteur de terminaison** (RF, *release factor*).

a. L'initiation

- L'initiation de la traduction suppose les phénomènes suivants :
 - La fixation de la petite sous-unité sur la séquence de Kozak ; la sous-unité est alors déjà liée au niveau du site P à une méthionine activée (amino-acyl ARNt portant la méthionine) qui elle-même est associée à un facteur d'initiation lui-même porteur d'une GTP (guanosine triphosphate).
 - D'autres facteurs d'initiation se lient au complexe avant, pendant ou après ce processus.
 - La petite sous-unité et l'amino-acyl ARNt se déplacent sur l'ARNm jusqu'à ce que le site P et l'amino-acyl ARNt se retrouvent au-dessus du codon AUG (codon initiateur). L'amino-acyl ARNt s'associe au codon par son anticodon. Ce déplacement consomme de l'ATP (couplage chimio-mécanique).

- Lorsque le complexe atteint ce codon, **la grande sous-unité ribosomique se fixe**, ce qui déclenche **l'hydrolyse de la GTP en GDP + Pi** et le départ **des facteurs d'initiation**, y compris celui qui était lié à l'acido-acyl-ARNt et qui porte désormais une **GDP**.

Une **protéine** devrait donc en théorie toujours **commencer par une méthionine** mais, dans les faits, les **premiers acides aminés (et surtout la première méthionine)** sont souvent **clivés** lors de la **maturation** de la protéine ou son **adressage**.



▲ **FIGURE 50. La traduction : initiation.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).
Les facteurs de traduction ne sont pas représentés.

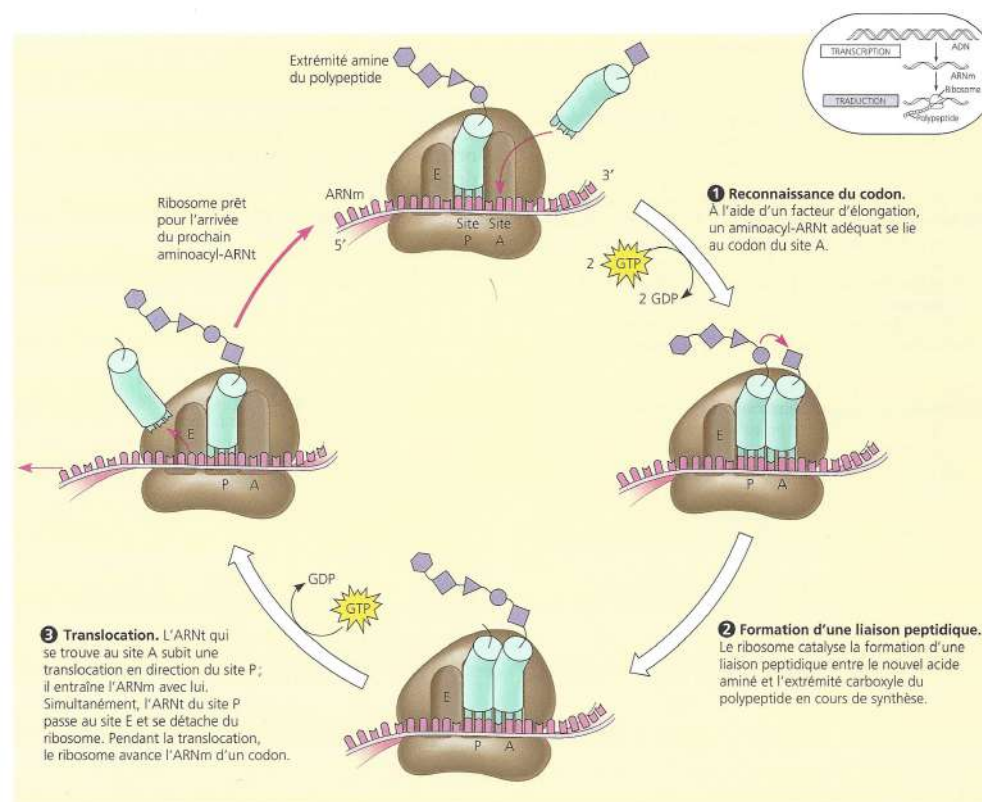
β. L'élongation

- L'**élongation de la traduction** suppose les **phénomènes suivants** :
 - Le **deuxième acide aminé activé** (amino-acyl ARNt portant le deuxième acide aminé de la future protéine) arrive sur le **site A**, se lie à l'ARNm par le biais de son **anticodon** de l'ARNt. L'amino-acyl ARNt étant associé à un **facteur d'élongation** lui-même porteur d'une **GTP**, cette fixation entraîne **l'hydrolyse de la GTP** et la **libération du facteur d'élongation** désormais associé à une **GDP**.
 - La **grosse sous-unité** (par ses **ARNr**) catalyse alors conjointement la **formation d'une liaison peptidique** entre les **deux acides aminés** et la **libération du premier acide aminé** d'avec son ARNt (**transpeptidation**). **L'énergie libérée par la dissociation entre l'AA1 et l'ARNt1 permet la formation (endergonique) de la liaison peptidique.**
 - Le **complexe se déplace d'un codon**, ce qui **consomme une autre GTP** (apportée par un autre **facteur d'élongation** qu'on peut nommer **facteur de translocation**) : c'est la **translocation** du ribosome.

- ✓ L'**ARNt** qui portait l'AA1 se trouve sur le **site E** où il est alors spontanément **évacué**.
 - ✓ L'**ARNt** qui porte désormais le jeune **dipeptide** se retrouve sur le site **P**.
 - ✓ Le **site A** est vacant.
- Le **troisième acide aminé activé** (amino-acyl ARNt portant le 3^e acide aminé de la future protéine) arrive sur le **site A**, de la même façon que le 2^e. **Il s'ensuit les mêmes phénomènes**, et ainsi de suite jusqu'à l'**incorporation du dernier acide aminé**.

On notera que **l'incorporation de chaque acide aminé** à la protéine en cours d'élongation est **coûteuse en énergie** : elle **consomme 2 GTP**.
On peut y ajouter l'**ATP** qui a été consommée par l'**édification de l'amino-acyl ARNt en amont**... Cela porte le compte à **3 nucléosides triphosphates** par acide aminé.

On notera du reste qu'à l'instar de la transcription, il n'existe **pas de mécanisme de détection ni de correction d'erreurs** dans la **traduction** ; le processus est toutefois **relativement conforme** avec un taux d'erreur estimé à **un acide aminé incorrect sur 1000 à 1500**.

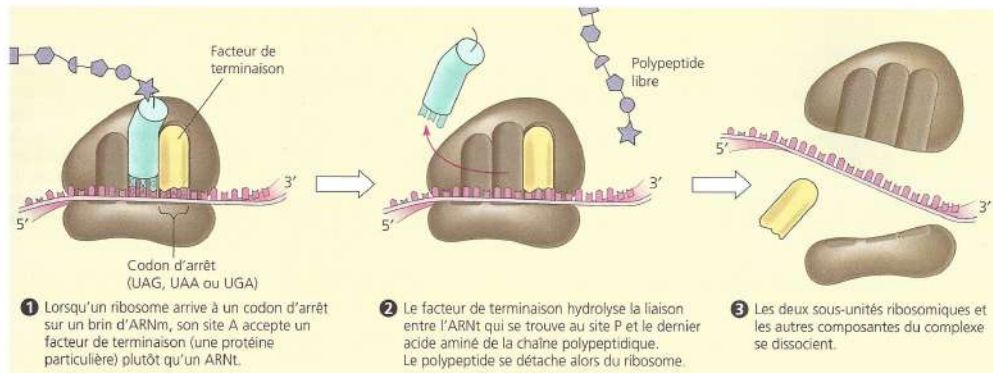


Cycle d'élongation de la traduction. Ces schémas ne montrent pas les protéines appelées facteurs d'élongation. C'est l'hydrolyse de GTP qui produit l'énergie nécessaire à l'élongation.

▲ **FIGURE 51. La traduction : élongation.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).
Les facteurs de traduction ne sont pas représentés.

y. La terminaison

- La **terminaison** de la traduction peut être présentée comme suit :
 - Elle s'opère lorsque le **site A** se retrouve au niveau d'un **codon stop**.
 - Un **facteur de terminaison** lié à une **GTP** s'y **fixe** alors.
 - Sa fixation entraîne l'**hydrolyse de la liaison** entre le **dernier acide aminé** et son **ARNt**, ce qui a pour conséquence la **libération de la chaîne polypeptidique**.
 - L'**hydrolyse d'une autre GTP** fournit l'énergie nécessaire à la **dissociation du complexe**.



▲ FIGURE 52. **La traduction : terminaison.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Les facteurs de traduction ne sont pas représentés.

6. Bilan : une vision simplifiée

- Les figures 50-52 et la figure 53 présente une **vision simplifiée de la traduction** ; elle ne semble pas rigoureusement exacte mais au moins... c'est simple !

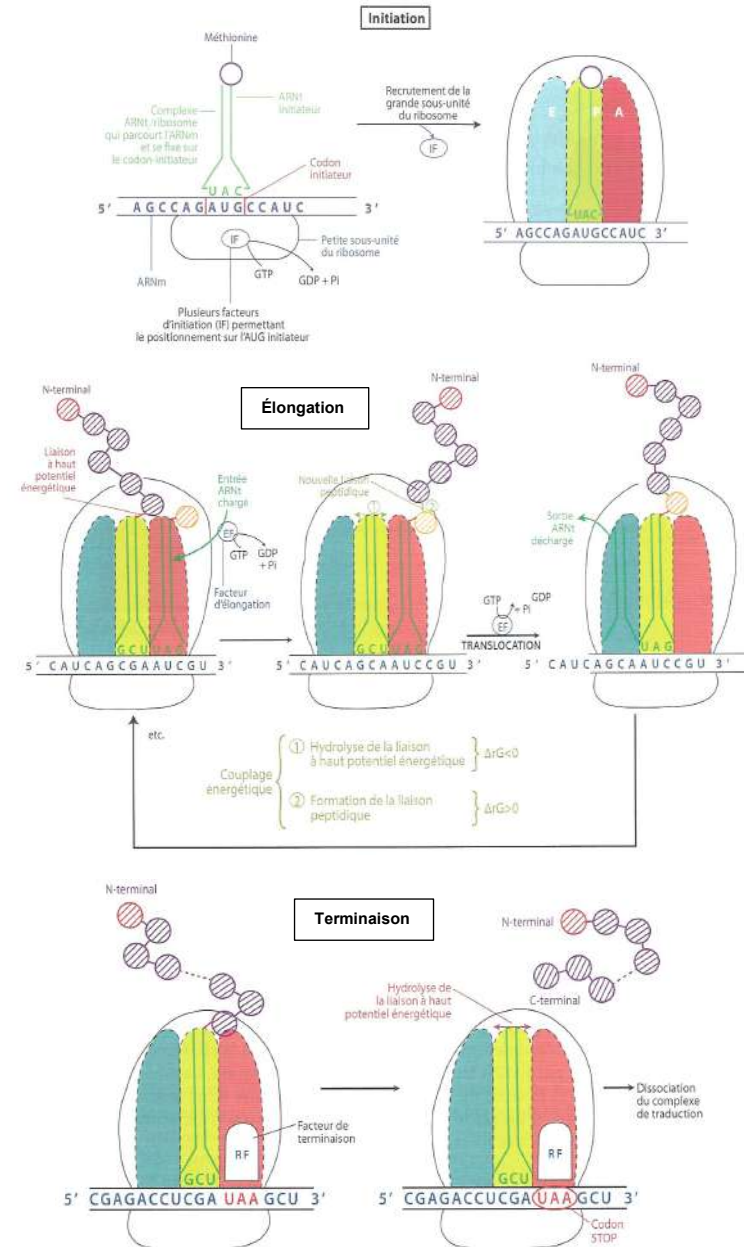
Remarque 1 : notez que les auteurs ne figurent pas du tout les **facteurs de traduction** (IF, EF, RF).

Remarque 2 : l'histoire des **3 GTP consommés** (au lieu de 2) lors de l'**élongation** est douteuse...

- Le **bilan énergétique de la traduction** est donc le suivant (proposé par PERRIER, BEAUX et al., 2021) :
 - l'activation d'un acide aminé (action de l'aminoacyl-ARNt-synthétase) consomme **1 ATP** ;
 - l'initiation consomme : **1 ATP** lors du « scanning », **2 GTP** lors de l'installation de l'aminoacyl-ARNt initiateur dans le site P ;
 - l'élongation consomme **2 GTP** pour chaque liaison peptidique synthétisée dans le site A ;
 - la terminaison consomme **2 GTP**.

Au total, pour un polypeptide de « n » acides aminés, les besoins énergétiques se montent à :

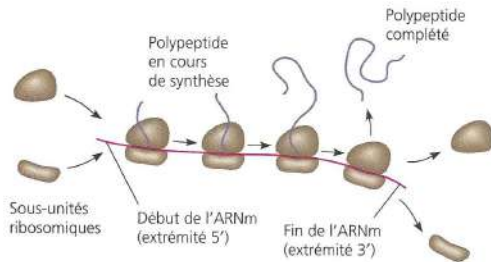
$$n + 1 + 2 + 2(n-1) + 2 = 3n + 3 \text{ nucléosides triphosphate (ATP ou GTP).}$$



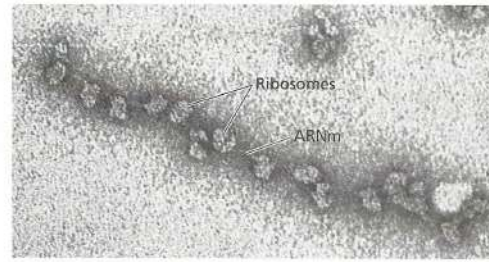
▲ FIGURE 53. **La traduction : une vision simple.** D'après DAUTEL et al. (2021).

c. Une traduction simultanée par plusieurs ribosomes de chaque ARNm : notion de polyribosome (= polysome)

- Nous l'avons dit, un **ARNm** a une **durée de vie** relativement **courte**. Il permet toutefois la **production de nombreuses protéines** par un **phénomène d'amplification** relativement élémentaire : **chaque ARNm est traduit simultanément par plusieurs ribosomes**. L'ensemble formé par un ARNm et tous les ribosomes qui sont en train de la traduire s'appelle un **polyosome** ou **polyribosome** (figure 53).
- Ceux-ci sont particulièrement **abondants à la surface du REG** où sont **transloquées les protéines destinées à la sécrétion, aux membranes, à la vacuole** (dans une cellule végétale)...



(a) Une molécule d'ARNm est généralement traduite simultanément par plusieurs ribosomes. L'ensemble de ceux-ci est appelé polyribosome.



(b) Cette micrographie montre un polyribosome dans une cellule procaryote (MET).

▲ FIGURE 54. **Polyribosome (= polysome)**. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

B. Maturation et adressage des protéines

1. Une maturation des polypeptides chez les tous les organismes

- Les **protéines issues de la traduction** (quoique cela commence généralement pendant la traduction elle-même) subissent un **ensemble de changements conformationnels voire de modifications d'acides aminés, permettant à la protéine d'acquies sa fonctionnalité** qu'on appelle **maturation protéique**.

a. Un repliement de la chaîne polypeptidique qui acquies sa conformation native

α. Mise en évidence de l'importance de la séquence primaire dans l'établissement des structures secondaire et tertiaire : l'expérience d'ANFENSEN (1961)

- En 1961, le biochimiste américain Christian B. ANFENSEN (1916-1995) produit des travaux décisifs sur une enzyme : la ribonucléase. Il **dénature** la protéine (**suppression de la structure tertiaire et retour à la structure primaire**) en supprimant les **liaisons faibles** (hydrogène surtout) et les **liaisons covalentes (ponts disulfures)** surtout – entre **cystéines** – par des produits chimiques (urée qui détruit les liaisons H, β-mercaptoéthanol qui détruit les ponts disulfures). Il constate que **l'ajout de ces produits induit le retour à la structure I, supprimant la fonctionnalité de la protéine**, mais **le retrait de ces substances du milieu conduit au retour spontané de la conformation et de la fonctionnalité (renaturation)** (figure 55).
- Des résultats semblables sont obtenus avec la **dénaturation par la chaleur**.

- Ces résultats semblent démontrer que **la structure tertiaire dépend de la structure primaire**.

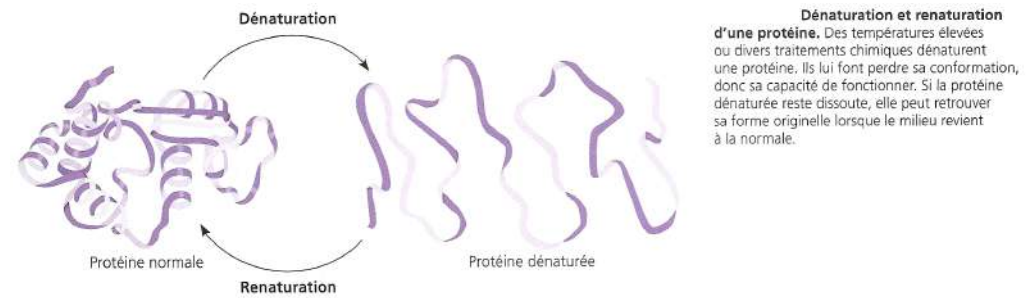


FIGURE 55. **Dénaturation et renaturation**. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

β. La nécessaire intervention de protéines chaperonnes aidant au repliement (ATP-dépendant) de la protéine

- En réalité, ANFENSEN et ses collègues ont constaté que **la ribonucléase pouvait mal se replier lors de la renaturation** si les produits n'étaient pas enlevés dans un certain ordre, ce qui montre que **la séquence primaire ne suffit pas forcément à obtenir une conformation native**.
- D'autre part, **de nombreuses protéines ne retrouvent pas leur conformation spatiale fonctionnelle après dénaturation**.
- Il existe en fait des **protéines spécialisées dans le repliement d'autres protéines** : ce sont les **protéines chaperonnes (= chaperon(n)ines)**. Leur importance est cruciale et **la plupart des protéines nécessite leur intervention** dans l'acquisition de leur conformation native (figures 56-58). Elles **consommant de l'ATP**.

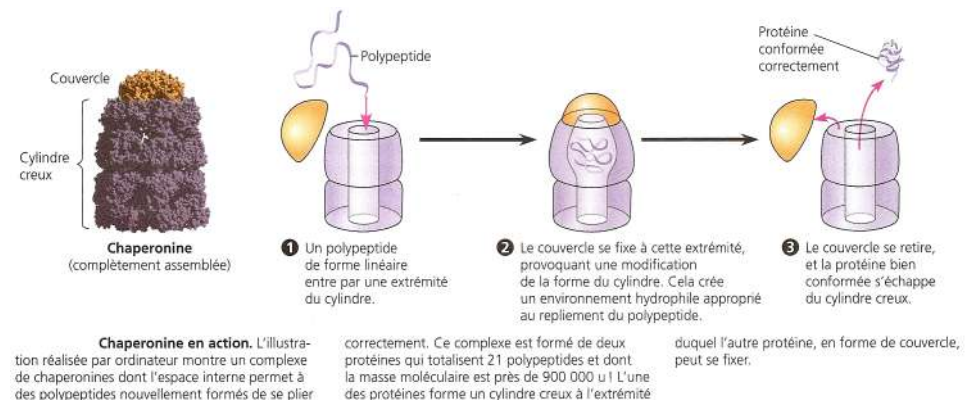


FIGURE 56. **Les protéines chaperonnes : modèle en boîte**. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

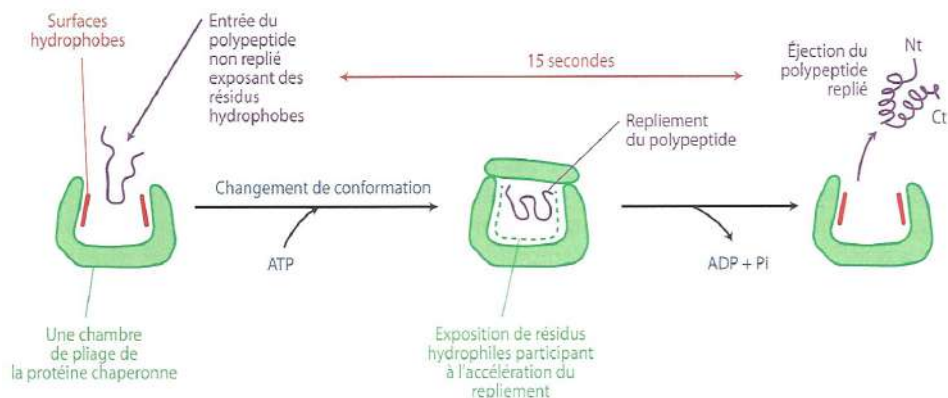


FIGURE 57. Les protéines chaperonnes : modèle en boîte. D'après DAUTEL *et al.* (2021).

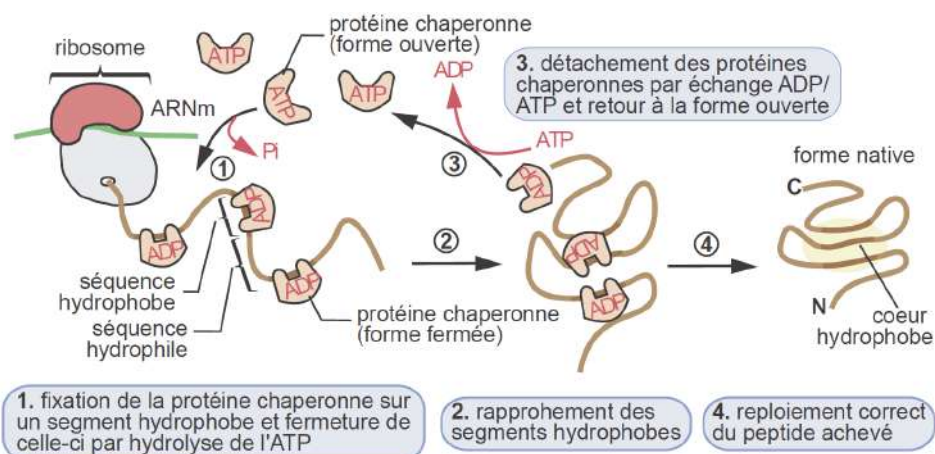
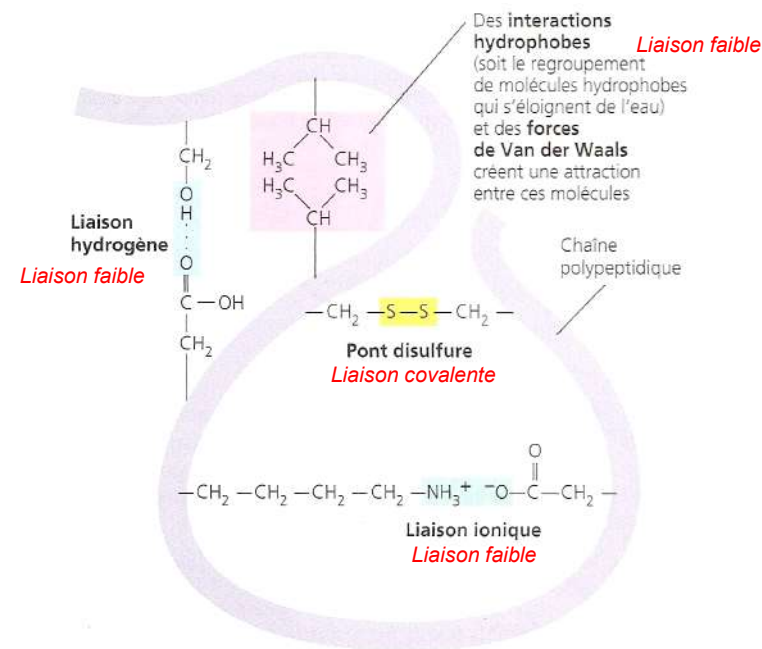


FIGURE 58. Les protéines chaperonnes : modèle d'ajustement local. D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).

y. L'importance des liaisons non peptidiques, faibles ou covalentes (ponts disulfures), dans l'établissement de la conformation spatiale des protéines

- L'acquisition de la **conformation spatiale fonctionnelle** d'une **protéine** passe par la formation de nombreuses **liaisons faibles** ou **covalentes** entre acides aminés de la protéine (figure 59).



Exemples d'interactions contribuant à fixer la structure tertiaire d'une protéine. Les chaînes latérales hydrophobes d'une protéine se retournent habituellement vers l'intérieur de celle-ci en s'éloignant de l'eau. Dans ce vis-à-vis entre molécules hydrophobes, les forces de Van der Waals, plus spécifiquement les forces de London, créent une faible attraction entre les dipôles induits de ces molécules. Elles contribuent dans une certaine mesure à fixer la conformation de la protéine. Les forces de Van der Waals incluent également les liaisons hydrogène. Celles-ci influent, comme nous l'avons vu précédemment, sur la configuration de la protéine. Les liaisons ioniques entre acides aminés de charges opposées ont aussi un impact sur la conformation de la macromolécule. Toutes ces interactions constituent des liaisons faibles entre les différentes portions de la protéine, mais leur grand nombre permet de donner à celle-ci une forme spécifique. Les ponts disulfure, soit des liaisons covalentes entre les chaînes latérales de deux monomères de cystéine (un acide aminé), constituent des liens plus forts que les précédents.

FIGURE 59. Les interactions dans le repliement des protéines. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

b. Une possible modification covalente post-traductionnelle d'acides aminés (ex. clivage, glycosylations, phosphorylations...)

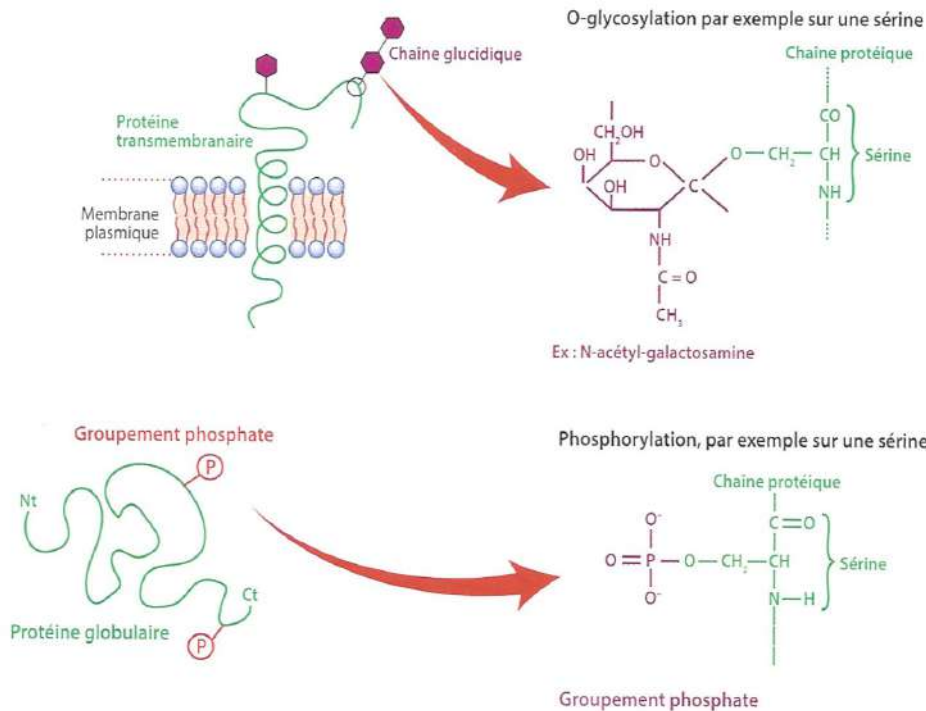


FIGURE 60. Exemples de modifications covalentes post-traductionnelles.
D'après DAUTEL et al. (2021).

- La **protéine** peut subir des **modifications covalentes post-traductionnelles** telles que :
 - Clivages** : les **protéines peuvent subir une coupure de tout ou partie de leur chaîne polypeptidique par rupture d'une liaison peptidique**. Notons que, la plupart du temps, le **début de la protéine** (et notamment le **premier** ou les **premiers AA**, souvent à fonction d'adressage) est ôté.
 - Glycosylations, méthylations, sulfatations, acétylations...** : **ces modifications enzymatiques interviennent généralement dans le REG ou le GOLGI**. Elles interviennent aussi **dans le noyau**, de manière **réversible**, sur les **histones** où elles conditionnent l'état de **condensation** de la **chromatine**.
Revoir le **chapitre de biochimie structurale** (chapitre 8)
 - Phosphorylations** (et **déphosphorylations**) : **permises par des protéines kinases (ou phosphatases), ces modifications souvent réversibles participent au contrôle de l'activité protéique**.
Revoir le **chapitre de biochimie structurale** (chapitre 8)

c. Association (généralement non covalente) des sous-unités des protéines de structure quaternaire

- Pour les **protéines de structure IV** : on assiste à l'**assemblage** (souvent par autoassemblage) des **sous-unités**.

2. Un adressage co- ou post-traductionnel des protéines chez les Eucaryotes grâce à des séquences signal

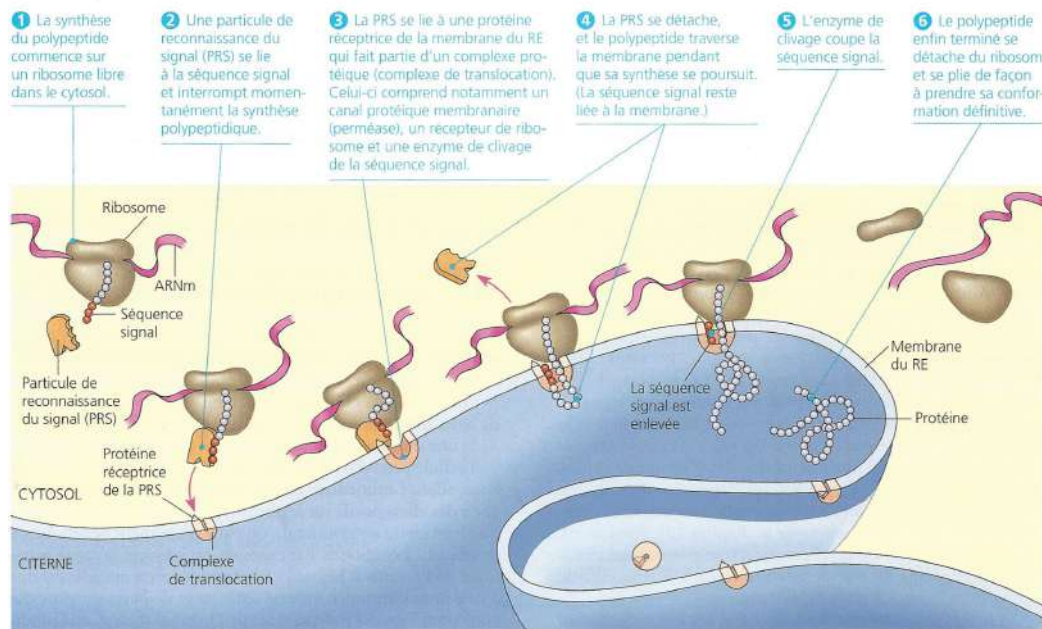
- Chez les Eucaryotes, à la maturation se **superpose** un phénomène d'**adressage** des **protéines**, c'est-à-dire d'**orientation vers les compartiments où les protéines seront utilisées**. Ce processus peut avoir lieu **pendant la traduction** ou **après** selon les cas (**figure 61**).
- Chez les 'procaryotes', l'absence de compartimentation rend de fait l'adressage beaucoup plus anecdotique...

a. Une mise en évidence possible par le pulse-chase dans le cas de protéines membranaires et sécrétées

- Très important** : le programme indique d'**incorporer ici les notions vues sur le pulse-chase** ! Vous devez donc revoir le **chapitre sur la cellule** et pouvoir exploiter ces notions dans le présent chapitre.
- On rappelle que les **expériences de PALLADE** permettent de mettre en évidence le **flux sécrétoire** dans la cellule acineuse pancréatique et donc nous indique les **protéines sécrétées transitent par le REG puis l'appareil de GOLGI**, donc qu'il existe vraisemblablement un **adressage**.

b. Un adressage qui suppose des séquences signal, des protéines de transports et des complexes protéiques de translocation (= translocons)

- L'**adressage** fait intervenir (exemple dans le cas du REG : **figure 61**) :
 - des **protéines de transport** qui **reconnaissent généralement une séquence signal exprimée par la protéine en début de chaîne** – et qui sera souvent clivée ensuite.
 - des **systèmes protéiques transmembranaires de translocation (= translocon) permettant à une protéine de passer du cytosol à un autre compartiment**.
- Pour information : généralisation aux **figures 62-64**.

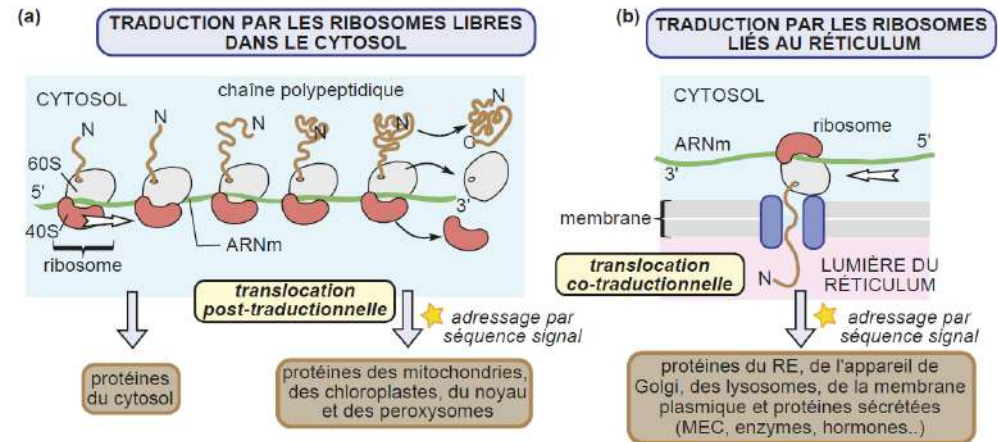


Mécanisme de signalisation pour le ciblage des protéines à destination du RE. Les polypeptides devant être affectés au réseau intracellulaire de membranes ou sécrétés à l'extérieur de la cellule commencent par une

séquence signal, c'est-à-dire par une série d'acides aminés qui leur assigne une destination précise, le RE. Ce schéma montre successivement le début de la synthèse d'une protéine destinée à la sécrétion et son arrivée dans le RE. Sa maturation se pour-

suit dans le RE, puis dans l'appareil de Golgi.

▲ **FIGURE 61. L'adressage protéique vers le REG : un exemple d'adresse co-traductionnel [vision très simplifiée].** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

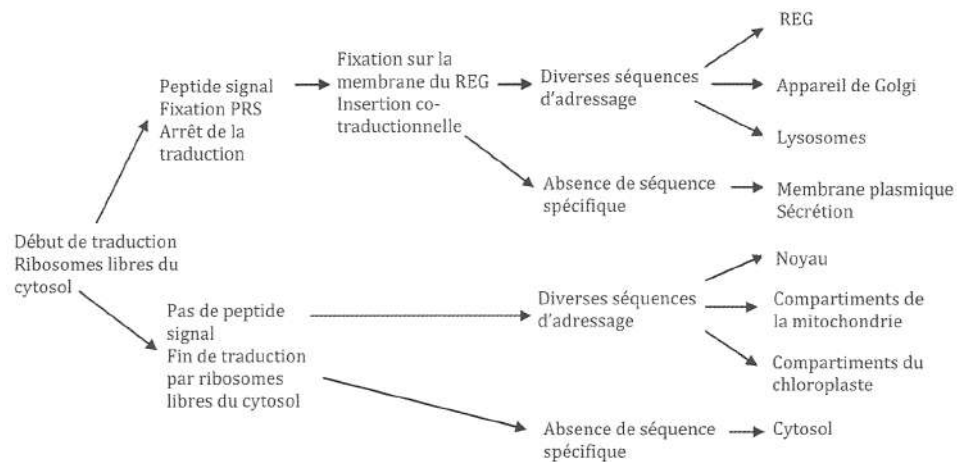


(a) Ribosomes libres : (b) ribosome lié au REG.

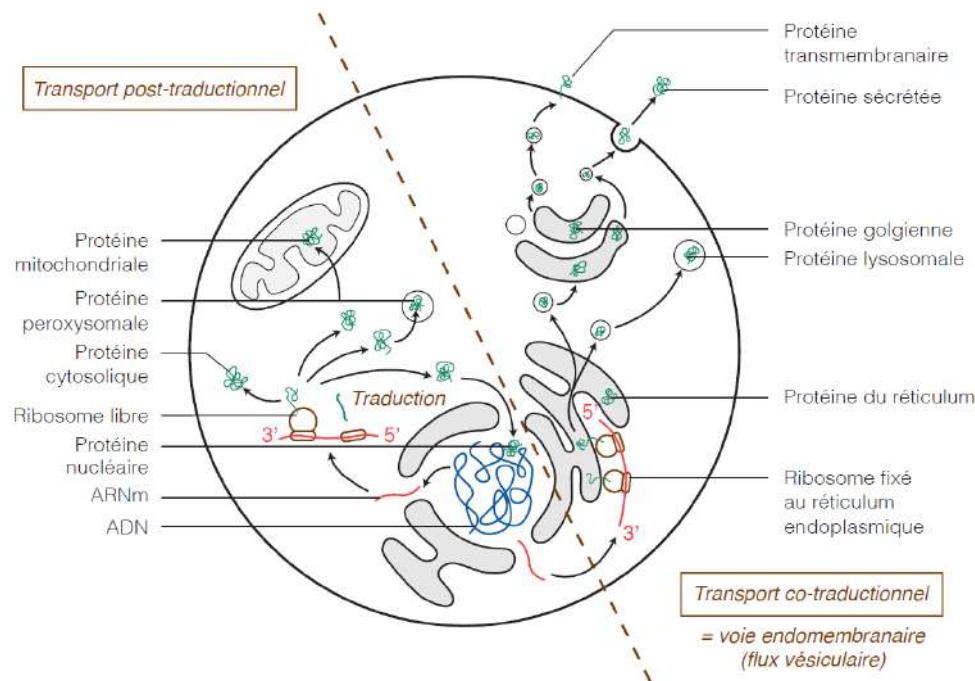
protéines synthétisées par des ribosomes cytosoliques libres et modalités de leur adressage.

	Exemples	Modalités d'adressage
Protéines cytosoliques	- multiples enzymes (ex. : enzymes de la glycolyse), - protéines de vésiculation (ex. : clathrines), - protéines du cytosquelette - protéines motrices (dynéine, kinésine, myosine...)	Adressage par défaut (pas de séquence signal). Les mécanismes de l'adressage à une région particulière du cytosol sont méconnus.
Protéines nucléaires	- protéines intervenant dans la compaction de la chromatine, - enzymes de la réplication et de la transcription, - protéines des spliceosomes, - protéines des sous-unités ribosomiques	Adressage par un peptide signal (séquence N-terminale riche en acides aminés aux radicaux basiques) reconnue par des protéines solubles, les importines, qui prennent en charge les protéines adressées au noyau au travers des pores nucléaires (transport consommant de l'ATP).
Protéines mitochondriales et chloroplastiques	- certaines sous-unités de l'ATP synthase, - certaines sous-unités d'enzymes du cycle de Krebs et de Calvin. Les autres sous-unités sont directement synthétisées dans la mitochondrie et dans les plastides (au niveau de ribosomes libres dans la matrice et le stroma)	Adressage par un peptide signal (également riche en acides aminés basiques), reconnu par des protéines chaperonnes , vers le système de transport des membranes externe et interne des mitochondries (système TOM/TIM) et des chloroplastes (système TOC/TIC).

▲ **FIGURE 62. L'adressage protéique : une vue d'ensemble.** D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021).



▲ FIGURE 63. L'adressage protéique : une vue d'ensemble. D'après DAUTEL *et al.* (2021).



▲ FIGURE 64. L'adressage protéique : un phénomène co- ou post-traductionnel. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Dans le **cytosol**, les **ARNm** matures sont traduits en **polypeptides**.
- ✓ La **traduction** repose sur la **coopération fonctionnelle** entre **différentes classes d'ARN** au sein des **ribosomes**. Elle comprend une phase d'**initiation**, d'**élongation** et de **terminaison**. La **correspondance** entre un **codon** et un **acide aminé** est assurée par les **ARNt** suivant le **code génétique**. Les **amino-acyl ARNt synthétases** assurent la **fidélité** de la **correspondance** **acide aminé/codon** sur l'ARNt. La **transpeptidation** est **catalysée** par un **ARNr (ribozyme)** de la **grande sous-unité** du ribosome.
- ✓ La **machinerie de traduction** assure la **conversion** de l'**information** codée dans la **séquence nucléotidique** en **séquence d'acides aminés**.
- ✓ Chez les **Eucaryotes**, la **traduction** est réalisée dans le **cytosol** et dans les **organites semi-autonomes**. Chez les **bactéries**, **transcription** et **traduction** sont **simultanées**. La **protéine** synthétisée ou en cours de **synthèse** peut être **adressée** à un **compartiment** particulier grâce à une **séquence signal** et une **machinerie d'adressage** en **interaction** avec le **système de traduction**.
- ✓ L'**acquisition** de la **structure tridimensionnelle** d'une **protéine** (**repliement**) peut être assistée par des **protéines chaperonnes**. Une **protéine** peut subir des **modifications post-traductionnelles**.

Bilan 1 : les grandes idées

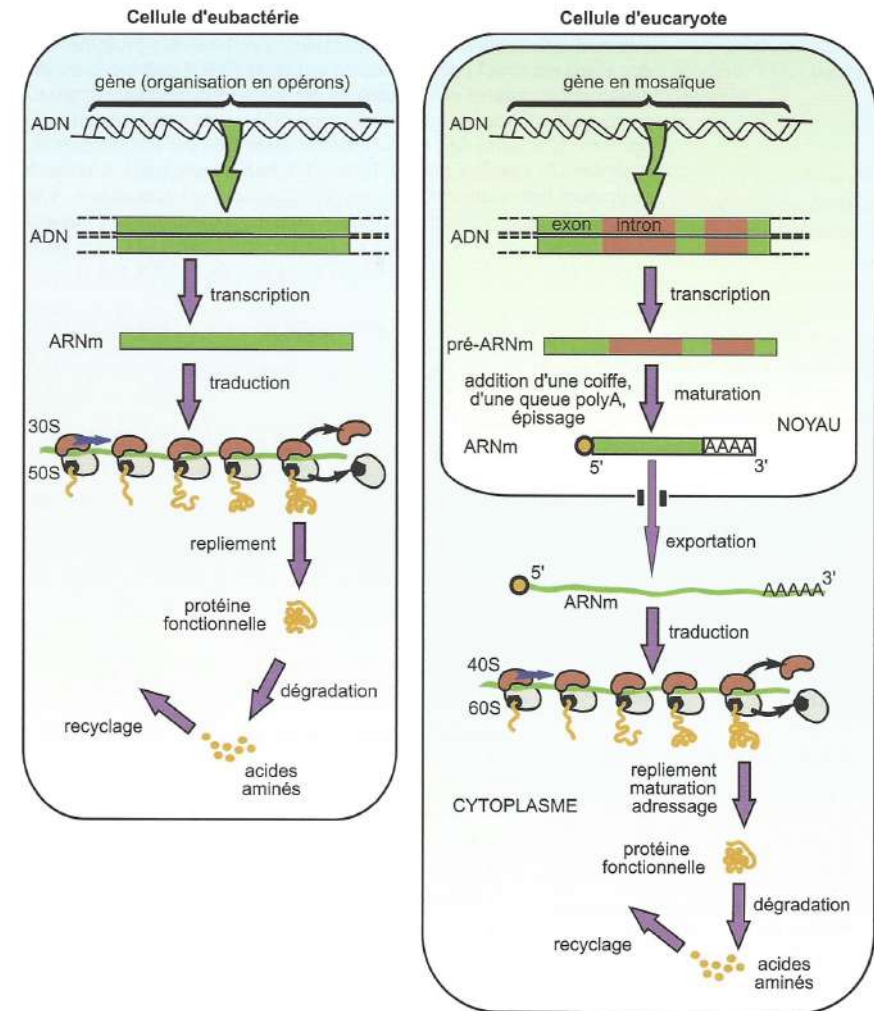
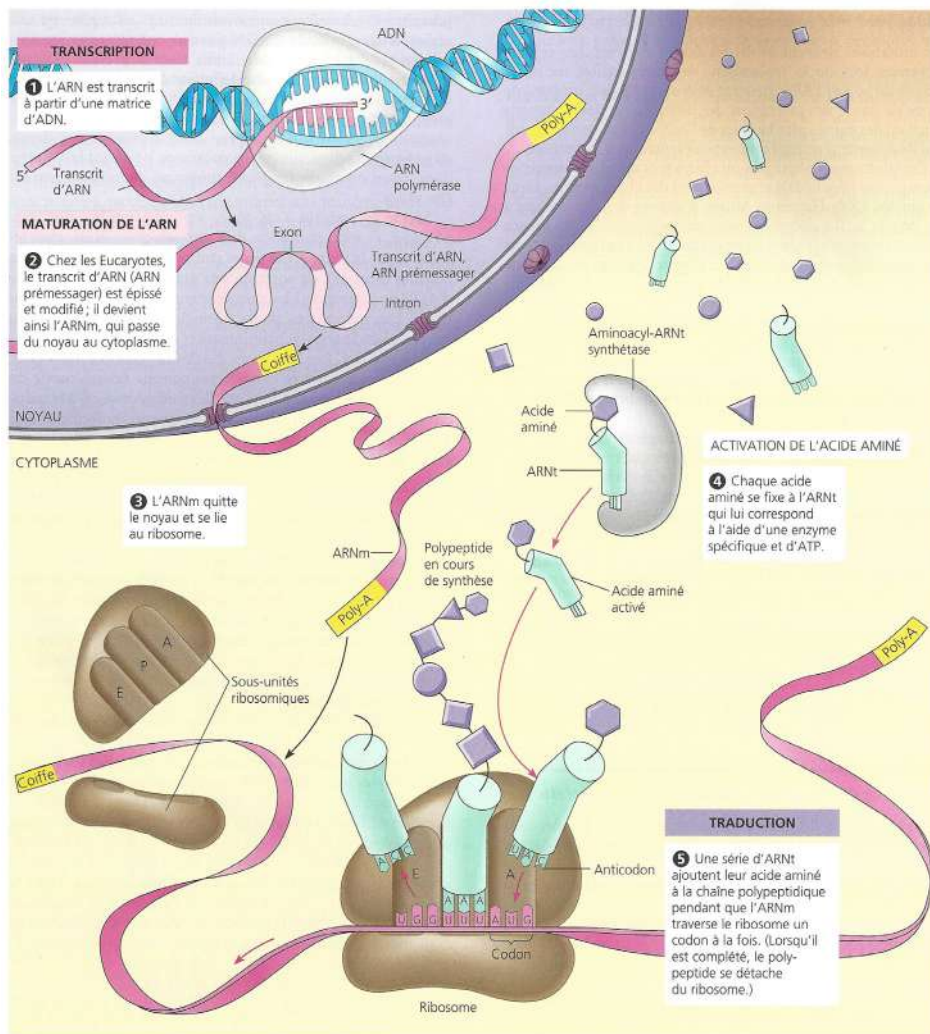


FIGURE DE SYNTHÈSE

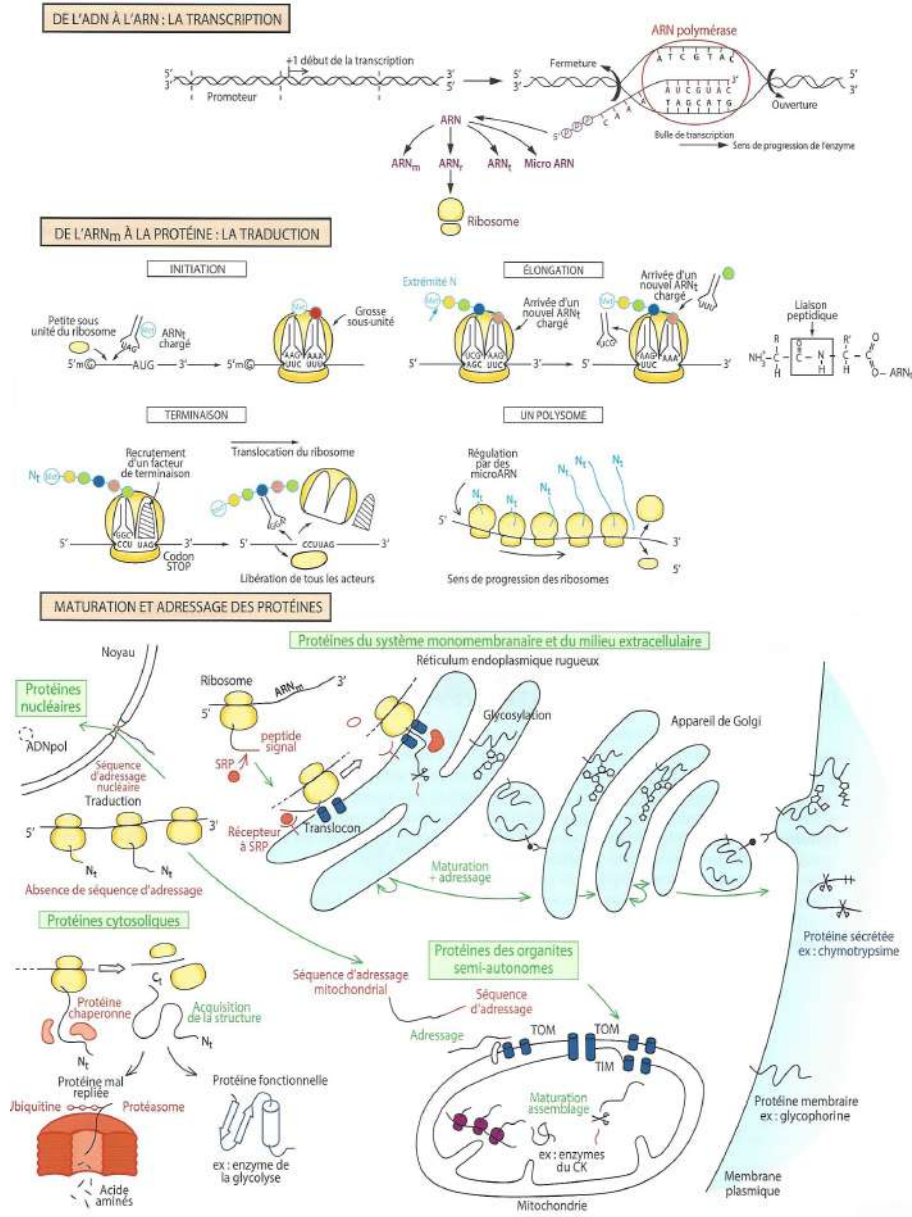
Chez les eubactéries comme *E. coli*, la transcription et la traduction se déroulent dans le même compartiment cellulaire. Dans les cellules eucaryotes, la transcription est localisée dans le noyau et la traduction dans le cytosol. Les ARNm sont d'abord produits à l'état de précurseurs (ARN pré-messagers) puis exportés dans le cytosol, lieu de la traduction.

Chez les eubactéries comme *E. coli*, il n'y a pas de maturation des ARN ; de plus, la transcription et la traduction se déroulent simultanément dans le même compartiment cellulaire. Dans les cellules eucaryotes, la transcription est localisée dans le noyau et la traduction dans le cytosol. Les ARNm sont d'abord produits à l'état de précurseurs (ARN pré-messagers) puis exportés dans le cytosol, lieu de la traduction.

▲ FIGURE 65. Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique dans une cellule eucaryote. D'après CAMPBELL & REECE (2004).

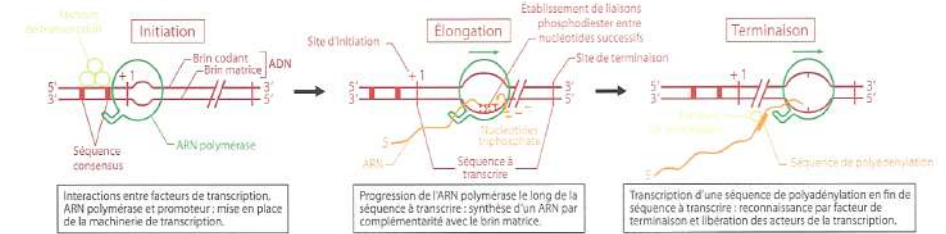
▲ FIGURE 66. Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique (Bactéries vs. Eucaryotes). D'après PEYCRU *et al.* (2013).

Bilan 2 : une vision plus détaillée

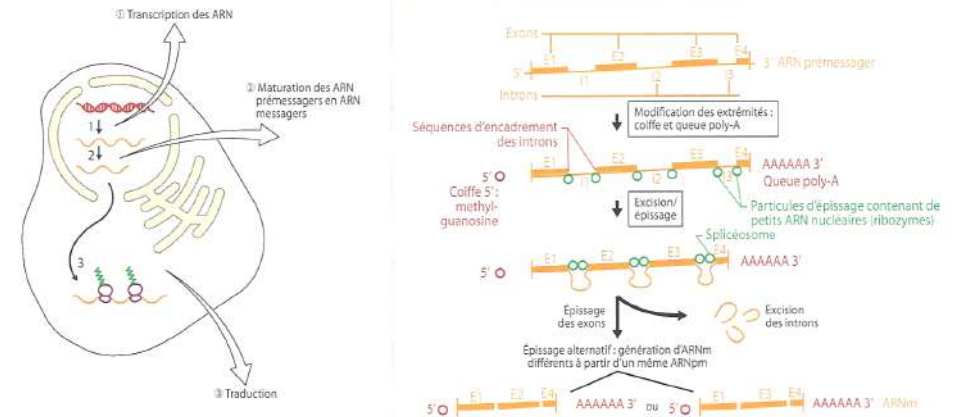


▲ FIGURE 67. **Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique eucaryote.**
D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).

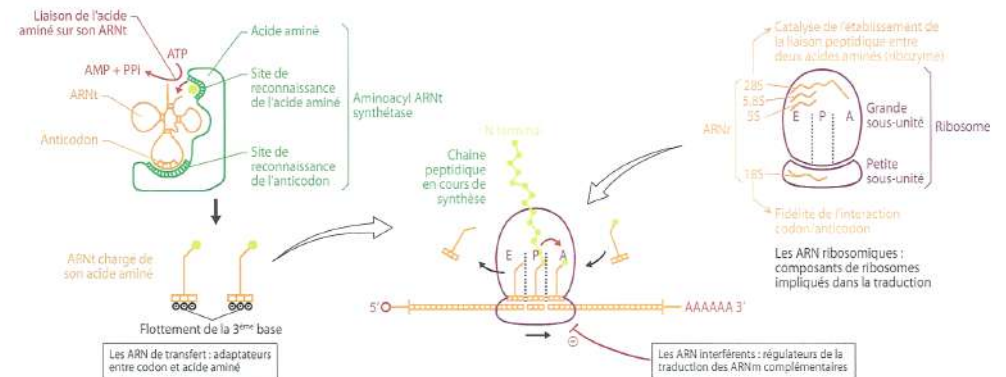
1. Les ARN sont synthétisés par transcription dans le noyau des cellules eucaryotes



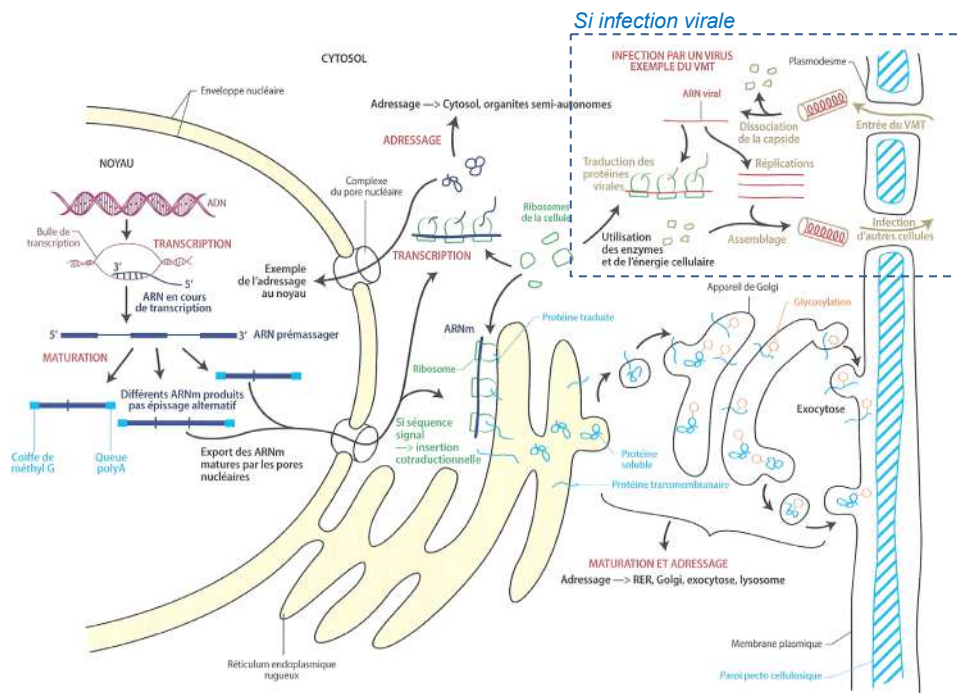
2. Les ARN pré-messagers sont maturés en ARN messagers dans le noyau



3. Différents ARN coopèrent dans le cytosol au cours de la traduction

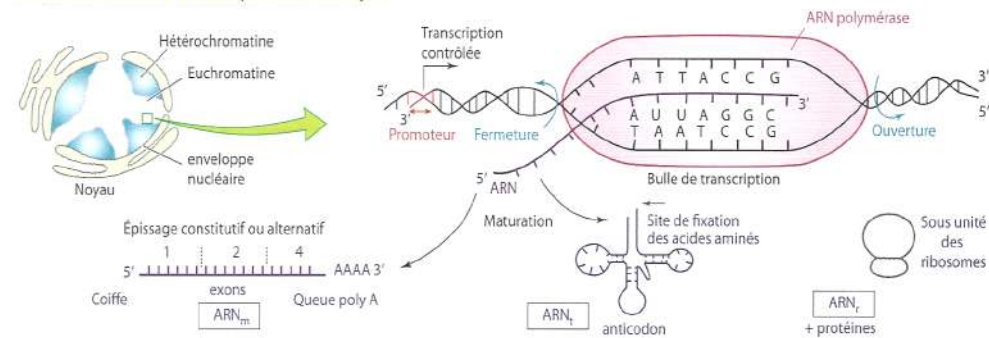


▲ FIGURE 68. **Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique eucaryote.**
D'après DAUTEL *et al.* (2021).

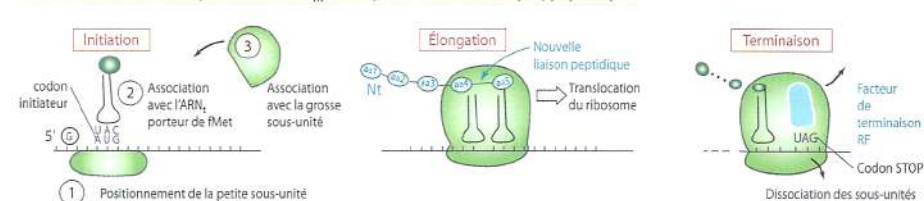


▲ FIGURE 69. **Bilan : vision d'ensemble de l'expression génétique eucaryote.**
D'après DAUTEL et al. (2021).

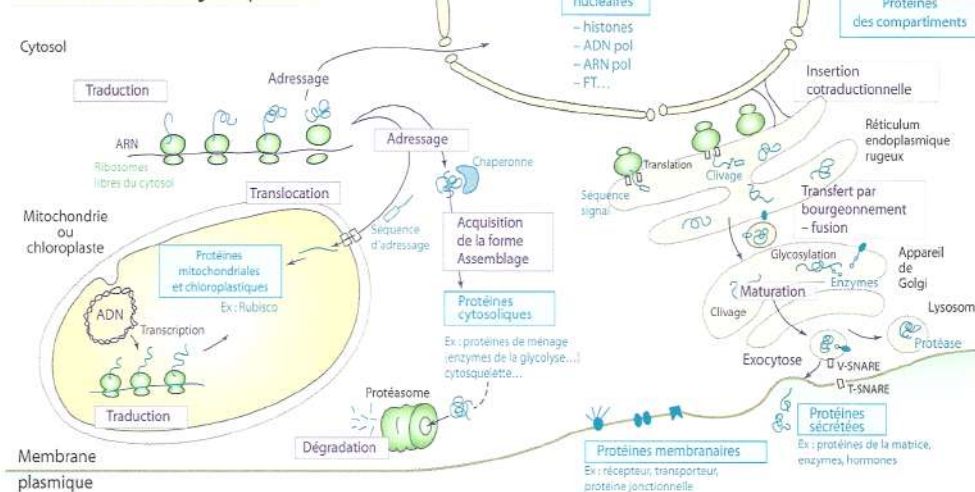
1. De l'ADN à l'ARN : la transcription dans le noyau



2. La traduction de la séquence de l'ARN_m en séquence de la chaîne polypeptidique



3. Maturation et adressage des protéines



▲ FIGURE 70. **Les ARN coopérant dans l'expression génétique (ici restrictif : seulement ARNm, ARNt, ARNr).** D'après DAUTEL et al. (2021).

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Il est conseillé de maîtriser les **grandes lignes du plan**

Le plan ne doit pas être perçu comme un carcan figé, ou comme un modèle de plan de dissertation à ré-utiliser en devoir, mais bien comme un outil d'apprentissage et de structuration des concepts importants. Vous pouvez en recopier les grandes lignes ou annexer le plan du polycopié directement.

Il est conseillé de réaliser un **lexique des principales définitions**.

Il est conseillé de reproduire les **schémas (et tableaux) majeurs** :

Liste indicative.

- Gènes, transcription, maturation des transcrits
- ° Structure d'un **gène procaryote** en **opéron**
- ° Structure d'un **gène eucaryote**
- ° **ARN**
- ° Tableau de la **diversité des ARN** : à compléter éventuellement
- ° Synthèse du **complexe amino-acyl ARNt**
- ° Structure simplifiée d'un **ARNt**
- ° Principe de la **transcription**
- ° **Réaction de la transcription**
- [° Schémas plus précis : **initiation***, **élongation**, **terminaison**]
- * **Savoir schématiser le complexe d'initiation simplement**
- ° **Maturation d'un ARNpm en ARNm** : excision-épissage
- ° Rôle du **spliceosome**
- ° Épissage **alternatif**
- [° **Editing**]

- **Protéines, traduction**

*[Les aspects liés à la **structure des protéines**, à maîtriser, ont normalement déjà été **fichés** avec le **chapitre 8**]*

- ° Organisation d'un **ARNm eucaryote**
- ° **Traduction** :
 - > **Principe**
 - > **Initiation, élongation, terminaison** (version simplifiée)
- ° **Expérience d'ANFENSEN**
- ° **Protéines chaperons**
- ° **Liaisons impliquées dans la conformation native** des protéines
- ° **Modifications post-traductionnelles** des protéines
- ° **Adressage / translocation** d'une protéine dans le **REG**
- (!) **Expériences de pulse-chase** à revoir !

- **Bilan**

- ° **Schémas bilans**

Vous devez en outre **savoir / pouvoir** :

- ° Interpréter des **électronographies** de figures de **transcription**, figures de **traduction**, de **polysomes**...
- ° Préciser si l'organisme est **eucaryote** ou **procaryote**

Références

- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2004). *Biologie moléculaire de la cellule. Quatrième édition*. Flammarion, Paris. Traduction de la quatrième édition américaine (2002) par F. LE SUEUR-ALMOSNI. Première édition américaine 1983 (1986 1^{re} édition française).
- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2008). *Molecular Biology of the Cell. Fifth Edition*. 1st edition 1983. Garland Science, New York (NY), USA & Abingdon, UK.
- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, D. MORGAN, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2015). *Molecular Biology of the Cell. Sixth Edition*. 1st edition 1983. Garland Science, New York (NY), USA & Abingdon, UK.
- ALBERTS, B., D. BRAY, K. HOPKIN, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2015). *Essential Cell Biology. Fourth Edition*. 1st edition 1998. Garland Science, New York (NY), USA & Abingdon, UK.
- BERTHET, J. (2006). *Dictionnaire de Biologie*. De Boeck Université, Bruxelles (Belgique).
- BOUJARD, D. (dir.). B. ANSELME, C. CULLIN & CÉLINE RAGUÉNÈS-NICOL (2015). *Biologie cellulaire et moléculaire. Tout le cours en fiches. Licence. PACES. CAPES*. 2^e édition (1^{re} édition 2012), Dunod, Paris.
- BREUIL, M. (2007). *Biologie 1^{re} année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- BREUIL, M. (2009). *Biologie 2^e année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- CALLÉN, J.-C. (2005). *Biologie cellulaire. Des molécules aux organismes*. Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 1999).
- CAMPBELL, N. A. & J. B. REECE (2004). *Biologie*. De Boeck Université, Bruxelles, 2^e édition (1^{re} édition 1995).
- [CAMPBELL, N. A.], J. B. REECE, L. A. URY, M. L. CAIN, S. A. WASSERMAN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON (2012). *Campbell Biologie*. Adaptation française J. FAUCHER & R. LACHAÎNE. Pearson, Paris (4e édition).
- COOPER, G. M. (2019). *Cell. A Molecular Approach*. 8th edition, Sinauer / Oxford University Press, Oxford (GB).
- DAUTEL, O. (dir.). A. PROUST, M. ALGRAIN, C. BORDI, A. HELME-GUIZON, F. SAINTPIERRE, M. VABRE & C. BOGGIO (2017). *Biologie Géologie BCPST 1^{re} année*. Vuibert, Paris.
- DAUTEL, O. (dir.). C. BORDI, F. SAINTPIERRE, M. ALGRAIN-PITAVY, M. QUERTINIEZ, A. PROUST, M. VABRE A. HELME-GUIZON & B. MOLLIER (2019). *Biologie Géologie BCPST 2^e année*. Vuibert, Paris.
- DAUTEL, O. (dir.). M. ALGRAIN-PITAVY, C. BORDI, A. HELME-GUIZON, B. MOLLIER, A. PROUST, M. QUERTINIEZ, F. SAINTPIERRE & M. VABRE (2021). *Prépas scientifiques BCPST 1^{re} année. Biologie Géologie. Tout-en-un*. Vuibert, Paris.
- DENÈUD, J., T. FERROIR, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2011). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2^e année*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- DENÈUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2013). *Biologie-Géologie BCPST-véto 1^{re} année*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- DENÈUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2014). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2^e année*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- GODINOT, C., H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2010). *Biologie-Géologie 1^{re} année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- HARTL, D. L. & E. W. JONES (2003). *Génétique. Les grands principes*. Traduction E. DEQUIER, S. DUHARCOURT, D. JUTIER, A. LE ROUZIC, G. PAHLAVAN & N. SERRANO. Dunod, Paris, 3^e édition.
- LAFON, C. (2003). *La biologie autrement. 100 questions de synthèse*. Ellipses, Paris.
- LATRUFFE, N. (dir.). F. BLEICHER-BARDETTI, B. DUCLOS & J. VAMECQ (2014). *Biochimie. Tout le cours en fiches. Licence. PACES-UE1. CAPES*. Dunod, Paris.
- LELIEVRE, É., J. DENÈUD, J. ROQUES, É. HAMARD-PÉRON & M. AIRAUD (2018). *Biologie*. Dunod, Paris.
- LODISH, H., A. BERK, C. A. KAISER, M. KRIEGER, A. BRETSCHER, H. PLOEGH & A. AMON (2014). *Biologie moléculaire de la cellule*. Traduction P. L. MASSON & C. SANLAVILLE, 4^e édition, De Boeck, Louvain-la-Neuve (B).
- MEYER, S., C. REEB & R. BOSDEVEIX (2008). *Botanique. Biologie et physiologie végétales*. Maloine, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2004).
- MORÈRE, J.-L., R. PUJOL (coord.), J.-C. CALLÉN, L. CHESNOY, J.-P. DUPONT, A.-M. GIBERT-TANGAPREGASSOM, G. RICOU, N. TOUZET (dir.) et collaborateurs (2003). *Dictionnaire raisonné de Biologie*. Frison-Roche, Paris.
- PERRIER, C. & J.-F. BEAUX (dir.). A. BOUFFIER, L. BOUGEOIS, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J. DÉMARET-NICOLAS, A. EMOND, S. MAURY, O. MONNIER, T. SOUBAYA, A. VERGNAUD & A. WOEHRLÉ (2021). *Biologie-Géologie BCPST 1. Tout-en-un*. Dunod, Malakoff (F).
- PEYCRU, P. (dir.). J.-F. FOGELGESANG, D. GRANDPERRIN, B. AUGÈRE, J.-C. BAEHR, C. PERRIER, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2010a). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 2^e édition (2009), réimpression corrigée (2010) (1^{re} édition 2006).
- PEYCRU, P. (dir.). J.-C. BAEHR, F. CARIU, D. GRANDPERRIN, C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG & J.-M. DUPIN (2010b). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année*. Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2007).
- PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2013). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2006).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2014). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2007).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2017). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 4^e édition (1^{re} édition 2006).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2018). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2007).

POULIZAC, J.-A. (1999). *La variabilité génétique*. Ellipses, Paris.

RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, J. B. LOSOS, S. S. SINGER (2007). *Biologie*. De Boeck, Bruxelles.

RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, K. A. MASON, J. B. LOSOS & T. DUNCAN (2020). *Biologie*. 5^e édition. Trad. Pierre L. MASSON & C. VAN HOVE. De Boeck, Bruxelles.

RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2012). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas*. Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2010).

SAINTPIERRE, F., C. BORDI (dir.), M. ALGRAIN, Y. KRAUSS, I. MOLLIÈRE & H. CLAUCE (2017). *Mémento Biologie BCPST 1^{re} et 2^e années*. Vuibert, Paris.

SAINTPIERRE, F., C. BORDI (dir.), M. ALGRAIN-PITAVY, A. DENIS, L. GERAY & I. MOLLIÈRE (2021). *Mémento Biologie BCPST 1^{re} et 2^e années*. Vuibert, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2017).

SEGARRA, J. (dir.), É. CHAUVET, C. COLSON-PROCH, M. HUILLE, M. LABROUSSE, F. LOUET, F. METZ & E. PIÈTRE (2014). *Biologie BCPST 1^{re} année*. Ellipses, Paris.

SEGARRA, J., E. PIÈTRE (dir.), G. BAILLY, O. CHASSAING, D. FAVRE, T. JEAN, F. METZ & C. MEUNIER (2015). *Biologie BCPST 2^e année*. Ellipses, Paris.

TAVERNIER, R. & C. LIZEAUX (dir.), V. AUDEBERT, D. BAUDE, C. FABRE, J.-P. FLOC'H, D. HÉAU-LOCKER, P. ROGER & A. VAREILLE, 2002. *Sciences de la Vie et de la Terre Terminale S. Enseignement de spécialité*. Bordas, Paris.

VIGNAIS, P. (2001). *La Biologie des origines à nos jours. Une Histoire des idées et des hommes*. « Grenoble Sciences », EDP Sciences, Les Ulis.

VIGNAIS, P. (2006). *Science expérimentale et connaissance du Vivant. La Méthode et les concepts*. « Grenoble Sciences », EDP Sciences, Les Ulis.

WILKINSON, L. S., W. DAVIES & A. R. ISLES (2007). Genomic imprinting effects on brain development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 : 832-843. <https://doi.org/10.1038/nrn2235>

Plan du chapitre

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction : un transfert d'information	2
I. Les gènes et leur transcription en ARN suivie d'une fréquente maturation	2
A. Nature et organisation des gènes	2
1. Notion de gène : un concept qui s'est forgé au cours du temps	2
a. La génétique mendélienne (1866 et débuts du XX ^e siècle) : le facteur mendélien, une unité transmissible codant un « trait » (unité de fonction)	2
b. La variation possible du facteur mendélien : la notion de mutation (DE VRIES, 1901) (unité de mutation)	3
c. La théorie chromosomique de l'hérédité de SUTTON (1903) et MORGAN (1913) : le gène comme portion de chromosome et unité de recombinaison	4
d. La protéine (initialement l'enzyme) comme résultat d'expression du gène : l'expérience décisive de BEADLE & TATUM (1941) (unité d'expression)	5
e. Le dogme central de la biologie moléculaire (CRICK, 1958) et sa démonstration (années 1960-1970)	5
f. La complexification de la notion de gène au cours des dernières décennies	5
2. Notion actuelle de gène : une unité de transcription à l'origine d'un ARN sous la dépendance de séquences régulatrices	6
a. De l'unité d'ADN codant une protéine (gène protéique)...	6
b. ... à toute unité transcritible en ARN et contrôlée par des séquences régulatrices identifiables	6
3. Organisation des gènes bactériens : un regroupement fréquent en opérons polycistroniques	6
4. Organisation des gènes eucaryotes : des gènes monocistroniques et morcelés (= gènes mosaïques) avec des régions non codantes (introns) séparant les portions codantes (exons)	7
a. Mise en évidence des introns par hybridation ARN-ADN monobrin (1977)	7
b. Organisation des gènes eucaryotes	8
B. Les ARN et leur diversité	9
1. Les ARN, des acides nucléiques plutôt monocaténaire constituant des copies de petites portions d'ADN	9
2. La diversité des ARN : un panorama des types principaux	10
a. Les ARN messagers (ARNm) et ARN pré-messagers (ARNpm), des copies de l'ADN comportant les informations nécessaires à la synthèse d'une protéine	10
b. Les ARN ribosomiques (ARNr), éléments constitutifs des ribosomes en association avec des protéines	10
c. Les ARN de transfert (ARNt), des ARN se liant à des acides aminés dont ils assurent l'acheminement vers le ribosome lors de la traduction	12
α. Nature des ARNt : des ARN en forme de feuille de trèfle présentant, à des extrémités opposées, un anticodon et un site de liaison à un acide aminé	13
β. Un complexe acide aminé-ARNt (= amino-acyl ARNt) produit par une amino-acyl ARNt synthétase cytosolique	13
d. D'autres ARN aux rôles variés	13
α. Les petits ARN nucléaires (pARNn), ARN associés à des protéines formant des petites ribonucléoprotéines nucléaires (pRNPN) intervenant dans le spliceosome	13
β. Les ARN interférents (ARNi) [miARN et pARNi], ARN antisens induisant l'arrêt de la traduction et la dégradation des ARNm	14
γ. Les petits ARN nucléolaires (pARNno), ARN aidant à la maturation des ARNr	14
e. Bilan : panorama des ARN	14
C. De l'ADN à l'ARN : le processus de transcription	14
1. Notion de transcription	14
2. Un processus conforme qui repose sur une polymérisation de ribonucléotides par une ARN polymérase	14

a. Principe fondamental : une polymérisation nucléaire de ribonucléotides en vis-à-vis du brin matrice de l'ADN qui permet la reproduction de la séquence du brin codant	14
b. Un désenroulement et un enroulement de l'ADN lors du processus	15
c. Un processus conforme toutefois caractérisé par l'absence (peu gênante) de mécanismes de correction d'erreurs	15
d. Une diversité d'ARN polymérases [pour information ?]	15
3. Un processus séquentiel composé de plusieurs étapes et supposant l'intervention d'acteurs variés [cas de l'ARN pol II eucaryote]	16
a. Une initiation permise par un complexe d'initiation aboutissant à la fixation de l'ARN polymérase au niveau du promoteur	16
b. Une élongation assurée par l'ARN polymérase seule, assurant la production d'un ARN complémentaire du brin matrice d'ADN	17
c. Une terminaison intervenant lorsque l'ARN polymérase rencontre une séquence terminatrice	17
4. Une transcription du gène généralement assurée de manière synchrone par plusieurs ARN polymérases	18
D. Une maturation fréquente des transcrits primaires assurant la fonctionnalité des ARN et pouvant autoriser leur diversification	18
1. Un processus subi par la plupart des petits ARN (Eucaryotes + Bactéries)	18
2. Un processus non subi par les ARNm bactériens qui s'engagent immédiatement dans une traduction co-transcriptionnelle	18
3. Un processus important dans le cas des ARNpm eucaryotes qui mûrissent en ARNm ensuite exportés vers le cytoplasme	19
a. Une modification des extrémités des ARNpm : ajout d'une coiffe en 5' [protection] et d'une queue poly-A en 3' [contrôle de la demi-vie]	20
b. L'excision des introns et l'épissage des exons	20
α. Mise en évidence de l'épissage par hybridation ARNm – ADN monobrin	20
β. Mécanismes de l'excision-épissage : intervention du spliceosome (= complexe d'épissage)	21
c. Un gène, plusieurs protéines : des mécanismes post-transcriptionnels permettant l'obtention d'ARNm variés à partir d'un même transcrit primaire	21
α. L'épissage alternatif (= épissage différentiel) : un réarrangement variable des exons lors de l'épissage	21
β. L'édition (en angl. <i>editing</i>) des ARNm : des modifications post-transcriptionnelles de la séquence des ARNm par « mutation » de nucléotides [pour information]	21
4. Bilan : une vue d'ensemble de l'expression génétique sur un gène protéique eucaryote	22
E. L'ensemble des transcrits matures d'une cellule : le transcriptome	22
1. Un transcriptome variable qui peut être mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire (<i>Northern Blot</i> , puce à ADN, hybridation <i>in situ</i>)	22
2. Un transcriptome possible plus large que le génome grâce aux mécanismes de diversification des transcrits	22
F. L'export des ARNm vers le cytosol et les liens noyau-cytosol : un transport filtrant par les pores nucléaires	22
1. Les pores nucléaires, interfaces d'échanges entre noyau et cytosol	22
2. Une sortie de l'ARNm par le pore nucléaire (et médiée par de très nombreuses protéines)	23
II. Les protéines : biosynthèse par traduction, maturation, adressage	24
A. De l'ARNm à la protéine : la traduction	24
1. La traduction, un processus cytosolique chez les Eucaryotes et co-transcriptionnel chez les Bactéries	24
2. Une correspondance (quasi) universelle entre les codons de l'ARNm et les acides aminés protéinogènes : le code génétique	24
a. L'élucidation du code génétique dans les années 1960	24
α. Principe des manipulations : l'emploi d'extraits bactériens sans ADN	24

β. Les travaux de NIRENBERG & MATTHAEI (1961) et continuateurs sur des ARNm monotones	25
γ. Les travaux ultérieurs sur des ARNm répétitifs synthétiques plus complexes (KHORANA, 1966-1968)	25
b. Le code génétique et ses caractéristiques	25
α. Un code déchiffré au moyen d'ARN de transfert	25
β. Un système de correspondance (quasi-) universel entre séquence nucléotidique et séquence peptidique	25
γ. Un code ponctué : des codons initiateurs et terminateurs de la traduction	25
δ. Un code univoque : une signification par codon	25
ε. Un code redondant ou dégénéré : plusieurs codons avec la même signification	26
ζ. Un code contigu (codons subséquents) et non chevauchant (pas de superposition de codons)	26
3. Les principaux acteurs coopérant fonctionnellement lors de la traduction : ARNm, sous-unités ribosomiques (incluant des ARNr) et amino-acyl-ARNt	26
4. Mécanismes de la traduction	26
a. Principe général : une lecture progressive de l'ARNm (sens 5' → 3') par le ribosome où des amino-acyl ARNt se succèdent en apportant les acides aminés incorporés par transpeptidation	26
b. Un processus séquentiel : initiation, élongation, terminaison	27
α. L'initiation	27
β. L'élongation	28
γ. La terminaison	29
δ. Bilan : une vision simplifiée	29
c. Une traduction simultanée par plusieurs ribosomes de chaque ARNm : notion de polyribosome (= polysome)	30
B. Maturation et adressage des protéines	30
1. Une maturation des polypeptides chez les tous les organismes	30
a. Un repliement de la chaîne polypeptidique qui acquiert sa conformation native	30
α. Mise en évidence de l'importance de la séquence primaire dans l'établissement des structures secondaire et tertiaire : l'expérience d'ANFSEN (1961)	30
β. La nécessaire intervention de protéines chaperonnes aidant au repliement (ATP-dépendant) de la protéine	30
γ. L'importance des liaisons non peptidiques, faibles ou covalentes (ponts disulfures), dans l'établissement de la conformation spatiale des protéines	31
b. Une possible modification covalente post-traductionnelle d'acides aminés (ex. clivage, glycosylations, phosphorylations...)	32
c. Association (généralement non covalente) des sous-unités des protéines de structure quaternaire	32
2. Un adressage co- ou post-traductionnel des protéines chez les Eucaryotes grâce à des séquences signal	32
a. Une mise en évidence possible par le <i>pulse-chase</i> dans le cas de protéines membranaires et sécrétées	32
b. Un adressage qui suppose des séquences signal, des protéines de transports et des complexes protéiques de translocation (= translocons)	32
Bilan 1 : les grandes idées	35
Bilan 2 : une vision plus détaillée	36
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	38
Références	38
Plan du chapitre	39
Plan simplifié (3 niveaux de plan)	41
Plan très simplifié (2 niveaux de plan)	41

Plan simplifié (3 niveaux de plan)

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction : un transfert d'information	2
I. Les gènes et leur transcription en ARN suivie d'une fréquente maturation	2
A. Nature et organisation des gènes	2
1. Notion de gène : un concept qui s'est forgé au cours du temps	2
2. Notion actuelle de gène : une unité de transcription à l'origine d'un ARN sous la dépendance de séquences régulatrices	6
3. Organisation des gènes bactériens : un regroupement fréquent en opérons polycistroniques	6
4. Organisation des gènes eucaryotes : des gènes monocistroniques et morcelés (= gènes mosaïques) avec des régions non codantes (introns) séparant les portions codantes (exons)	7
B. Les ARN et leur diversité	9
1. Les ARN, des acides nucléiques plutôt monocaténares constituant des copies de petites portions d'ADN	9
2. La diversité des ARN : un panorama des types principaux	10
C. De l'ADN à l'ARN : le processus de transcription	14
1. Notion de transcription	14
2. Un processus conforme qui repose sur une polymérisation de ribonucléotides par une ARN polymérase	14
3. Un processus séquentiel composé de plusieurs étapes et supposant l'intervention d'acteurs variés [cas de l'ARN pol II eucaryote]	16
4. Une transcription du gène généralement assurée de manière synchrone par plusieurs ARN polymérases	18
D. Une maturation fréquente des transcrits primaires assurant la fonctionnalité des ARN et pouvant autoriser leur diversification	18
1. Un processus subi par la plupart des petits ARN (Eucaryotes + Bactéries)	18
2. Un processus non subi par les ARNm bactériens qui s'engagent immédiatement dans une traduction co-transcriptionnelle	18
3. Un processus important dans le cas des ARNpm eucaryotes qui mûrissent en ARNm ensuite exportés vers le cytoplasme	19
4. Bilan : une vue d'ensemble de l'expression génétique sur un gène protéique eucaryote	22
E. L'ensemble des transcrits matures d'une cellule : le transcriptome	22
1. Un transcriptome variable qui peut être mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire (Northern Blot, puce à ADN, hybridation <i>in situ</i>)	22
2. Un transcriptome possible plus large que le génome grâce aux mécanismes de diversification des transcrits	22
F. L'export des ARNm vers le cytosol et les liens noyau-cytosol : un transport filtrant par les pores nucléaires	22
1. Les pores nucléaires, interfaces d'échanges entre noyau et cytosol	22
2. Une sortie de l'ARNm par le pore nucléaire (et médiée par de très nombreuses protéines)	23
II. Les protéines : biosynthèse par traduction, maturation, adressage	24
A. De l'ARNm à la protéine : la traduction	24
1. La traduction, un processus cytosolique chez les Eucaryotes et co-transcriptionnel chez les Bactéries	24
2. Une correspondance (quasi) universelle entre les codons de l'ARNm et les acides aminés protéinogènes : le code génétique	24
3. Les principaux acteurs coopérant fonctionnellement lors de la traduction : ARNm, sous-unités ribosomiques (incluant des ARNr) et amino-acyl-ARNt	26
4. Mécanismes de la traduction	26
B. Maturation et adressage des protéines	30

1. Une maturation des polypeptides chez les tous les organismes	30
2. Un adressage co- ou post-traductionnel des protéines chez les Eucaryotes grâce à des séquence signal	32

Bilan 1 : les grandes idées	35
Bilan 2 : une vision plus détaillée	36
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	38
Références	38
Plan du chapitre	39
Plan simplifié (3 niveaux de plan)	41
Plan très simplifié (2 niveaux de plan)	41

Plan très simplifié (2 niveaux de plan)

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction : un transfert d'information	2
I. Les gènes et leur transcription en ARN suivie d'une fréquente maturation	2
A. Nature et organisation des gènes	2
B. Les ARN et leur diversité	9
C. De l'ADN à l'ARN : le processus de transcription	14
D. Une maturation fréquente des transcrits primaires assurant la fonctionnalité des ARN et pouvant autoriser leur diversification	18
E. L'ensemble des transcrits matures d'une cellule : le transcriptome	22
F. L'export des ARNm vers le cytosol et les liens noyau-cytosol : un transport filtrant par les pores nucléaires	22
II. Les protéines : biosynthèse par traduction, maturation, adressage	24
A. De l'ARNm à la protéine : la traduction	24
B. Maturation et adressage des protéines	30
Bilan 1 : les grandes idées	35
Bilan 2 : une vision plus détaillée	36
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	38
Références	38
Plan du chapitre	39
Plan simplifié (3 niveaux de plan)	41
Plan très simplifié (2 niveaux de plan)	41

© Tanguy JEAN. Les textes et les figures originales sont la propriété de l'auteur. Les figures extraites d'autres sources restent évidemment la propriété des auteurs ou éditeurs originaux.

Document produit en mars 2022 (inspiré de supports de TB et ATS Bio) • Dernière actualisation : janvier 2026.

Contact : Tanguy.Jean4@gmail.com

Adresse de téléchargement : <https://www.svt-tanguy-jean.com/>



Ces données sont placées sous licence *Creative Commons Attribution – Pas d'Utilisation commerciale 4.0 CC BY NC* qui autorise la reproduction et la diffusion du document, à condition d'en citer explicitement la source et de ne pas en faire d'utilisation commerciale.