

Partie 1 : Transmission, variation et expression du patrimoine génétique

Chapitre 4. L'expression du patrimoine génétique

Histoire des sciences :

début 18^S : découverte des premiers acides aminés protéinogènes(exemple de l'asparagine à partir de l'asperge))

1860 : Mendel (Autrichien) – « Loi de l'hérédité »

1900/1940 : Morgan (Américain) : hérédité des caractères – gène – début de la génétique

1900/1940 : découverte de la structure moléculaire des protéines et de leur fonction dans l'organisme

Les protéines sont des molécules composées d'un enchaînement linéaire d'acides aminés liés par une liaison peptidique. Ce sont donc des polypeptides. La séquence en acides aminés(liaison type à connaître) sera à l'origine de la structure tridimensionnelle d'une protéine. Le « rôle » d'une protéine est directement lié à sa structure 3D. Elles remplissent de nombreuses fonctions dans le métabolisme cellulaire, contribuant ainsi à la réalisation des caractères observables d'un organisme.

1941 – Beadle et Tatum (Américains) : gènes → plans de construction des protéines

1944 - Avery (canadien) : Ces expériences ont permis de réfuter l'hypothèse selon laquelle, la transmission des caractères serait permise par les protéines. Les protéines ne sont donc pas les supports de l'information génétique. Le médecin-chercheur canadien Oswald Avery identifie sur les bactéries la substance qui compose les chromosomes: l'acide désoxyribonucléique, autrement dit l'ADN. Il conclut alors que c'est dans l'ADN que se cache notre hérédité. Cependant, on accepte mal cette découverte; en effet, on pense que l'hérédité est transmise via les protéines, on croit que les gènes sont protéiques.

En 1951, Rosalind Franklin (une femme!!!) obtient la première photographie d'ADN prise aux rayons X.

1953 - Watson (américain) et Crick (anglais) : structure de la molécule d'ADN : article traduit disponible.

Comment la synthèse d'une protéine est-elle déterminée génétiquement ?

= comment la séquence nucléotidique dirige-t-elle la mise en place d'un enchaînement précis d'acides aminés ?

Attention !!!! Un nucléotide ne peut pas se « transformer » en acide aminé ni une séquence nucléotidique en séquence polypeptidique...

I Les étapes et la localisation de la biosynthèse des protéines [TP. 05 partie 1]

Différentes expériences en particulier celle de Jamieson et Palade (1967) ont permis de déterminer les étapes et la localisation subcellulaire de la biosynthèse des protéines. Elle a lieu dans le cytoplasme au niveau du réticulum endoplasmique rugueux (RER). Ces protéines transitent ensuite dans l'appareil de Golgi puis soit elles restent dans la cellule, soit elles sont exportées via des vésicules d'exocytose.

La synthèse des protéines se déroule dans le cytoplasme. Mais l'information nécessaire à cette synthèse, c'est-à-dire la séquence nucléotidique, se trouve localisée dans le noyau. Cette information sera transférée du noyau au cytoplasme sous la forme d'un polynucléotide : l'ARNm. L'ADN et l'ARN sont deux molécules assez semblables. Elles possèdent une séquence nucléotidique. Cependant deux éléments les distinguent : l'ARN est constitué d'un seul brin et il ne contient pas de nucléotide à thymine, mais à la place un nucléotide à uracile.

Deux étapes ont été identifiées : la transcription correspond à l'étape de la synthèse d'ARNm à partir de l'information contenue dans l'ADN. La traduction correspondant à l'étape de synthèse de protéines par les ribosomes, à partir de l'information génétique contenue dans des ARN messagers (ARNm).

II La transcription

1.) La découverte du rôle de l'ARNm

En faveur du rôle de l'ARN comme matrice de production des protéines :

- Possibilité de biosynthèse de protéines après énucléation des cellules → pas besoin de l'ADN comme matrice(au moins temporairement)
- Si l'on détruit les ARNm par action enzymatique : arrêt de la biosynthèse de protéines.

2.) Les mécanismes moléculaires à l'origine de la synthèse d'un ARNm

Une enzyme appelée ARN polymérase(II) écarte et déroule ponctuellement et temporairement les deux brins d'ADN.

Elle réalise des liaisons covalentes* entre des nucléotides d'ARN complémentaires à un des deux brins de l'ADN(le brin transcrit). La complémentarité entre ADN et ARN se fait entre adénine et uracile, d'une part, cytosine et guanine d'autre part.

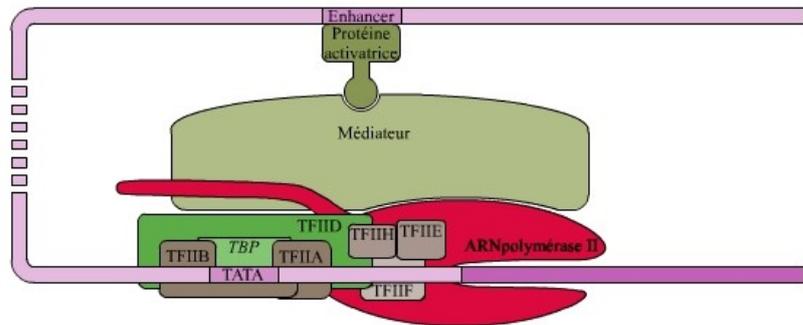
Des séquences particulières de nucléotides dans l'ADN marquent le début et la fin de la transcription du gène. La séquence d'ADN à laquelle l'ARN polymérase se lie pour commencer la transcription est appelée promoteur. Celui-ci agit comme un guide qui oriente la « lecture » de la séquence nucléotidique du brin d'ADN par l'ARN polymérase. Les ARN polymérases ne fonctionnent que dans un seul sens et sur un seul brin : dans le sens 3' vers 5' du brin transcrit.

Plusieurs ARN polymérases transcrivent en même temps le même gène ce qui permet une production importante et rapide d'ARN identiques.

* assemble des nucléotides d'ARN

Contrairement à ce qui se passe chez les procaryotes, l'ARNpol des eucaryotes ne reconnaît pas seule le promoteur (proximal). Elle effectue ce travail en compagnie de nombreux co-facteurs protéiques (TF pour facteurs de transcription) qui se recrutent les uns les autres et qui forment avec elle un complexe d'initiation.

En plus : Le complexe d'initiation composé de l'ARNpol II et des différents TFII est suffisant pour obtenir une activité transcriptionnelle in vitro mais à très faible taux. L'augmentation de cette activité basale (ou sa répression) est sous la dépendance de facteurs spécifiques qui vont interagir avec le complexe d'initiation. Ces protéines activatrices ou inhibitrices (éléments trans-régulateurs) se lient à des promoteurs distaux spécifiques (séquences cis-régulatrices) de l'ADN, appelées amplificateurs (*enhancers*) lorsqu'ils recrutent des cofacteurs activateurs, ou silencers (*silencers*) lorsqu'ils recrutent des cofacteurs inhibiteurs. Ces promoteurs distaux peuvent être situés à des milliers de nucléotides du promoteur proximal.



3.) La maturation de l'ARNm pré-messager

L'addition d'une « coiffe » protectrice (nucléotide modifié) est nécessaire à la protection et à l'exportation de l'ARNm vers le cytoplasme et à la liaison de ce dernier avec le ribosome lors de l'étape d'initiation de la traduction. Il y a également la mise en place d'une queue polyA formée de 50 à 250 nucléotides d'adénine qui lui confère une protection +/- longue contre les ARNases.

Chez les Eucaryotes, les gènes peuvent être morcelés : constitués d'une alternance d'exons (parties pouvant être traduites du gène) et d'introns (parties jamais traduites). Les introns et les exons sont présents dans l'ARN pré-messager. Ils subissent ensuite dans le noyau une opération d'excision des introns suivie d'un épissage, c'est à dire la réunion bout à bout des exons restants qui constituent l'ARNm.

Il existe également des épissages alternatifs, dans lesquels l'élimination des introns peut faire se lier, entre eux, des exons différents. C'est ce mécanisme qui permet à un gène de produire, suivant le contexte, plusieurs protéines différentes.

III La traduction [[TP. 05 partie 2]

1.) L'histoire du décryptage du code génétique

Suite à la publication de la structure de la molécule d'ADN par Watson et Crick, de nombreux scientifiques cherchent à décrypter le code de correspondance entre séquence nucléotidique et séquence polypeptidique (c.f. TP.2 doc. 1. et 2.). Comment quatre nucléotides seulement peuvent-ils détenir le message génétique correspondant à 20 acides aminés différents ? Seul un codage à l'aide de 3 nucléotides permet de générer plus de 20 séquences différentes ($4^3 = 64$ séquences).

En 1961, Nirenberg et Matthaei, aux États-Unis, déchiffrent le premier codon (c.f. TP.2 doc. 3.). Peu de temps après, d'autres chercheurs ont trouvé les acides aminés correspondant aux codons AAA, GGG et CCC puis progressivement ont décrypté tout le code génétique*.

* Attention à ne pas confondre code génétique et information génétique !

2.) Les principales caractéristiques du code génétique

Trois nucléotides successifs de l'ARNm correspondent à un acide aminé et forment un codon (syn. triplet). La signification des codons est la même chez tous les êtres vivants : le code est universel. Il est déchiffré de façon linéaire et continue, non chevauchant, sans décalage ni saut.

Sur les 64 codons, de nombreux codons correspondent à un même acide aminé : c'est la propriété de redondance du code génétique. Un acide aminé donné peut donc être représenté par plusieurs codons, mais un codon ne peut coder qu'un seul acide aminé : le code n'est pas ambigu.

		Deuxième base de l'ARNm					
		U	C	A	G		
U	UUU	Phe	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC			UAC		UGC	
	UUA	UCA		UAA Arrêt	UGA Arrêt		
	UUG	UCG		UAG Arrêt	UGG Trp		
C	CUU	Leu	Pro	CAU	His	CGU	Arg
	CUC			CCC		CAC	
	CUA	CCA		CAA	CGA		
	CUG	CCG		CAG	CGG		
A	AUU	Ile	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC			ACC		AAC	
	AUA	ACA		AAA	AGA	Arg	
	AUG Met ou départ	ACG		AAG	AGG		
G	GUU	Val	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
	GUC			GCC		GAC	
	GUA			GCA	GAA	GGA	
	GUG			GCG	GAG	GGG	

3 Les mécanismes moléculaires de la traduction

La synthèse d'une protéine se déroule au niveau des ribosomes. Ils sont formés de deux sous-unités : la petite porte un site de lecture de l'ARNm et la grosse un site catalytique. Chacune des deux sous unités du ribosome est un assemblage très complexe d'ARN et de protéines (plusieurs dizaines). Le ribosome se comporte comme une enzyme. Le mécanisme de synthèse se déroule en trois étapes :

- Initiation : le ribosome commence la lecture au niveau d'un codon AUG de l'ARNm dit codon initiateur. Un transporteur d'acide aminé, l'ARNt, spécifique de ce codon, se fixe alors sur le ribosome.

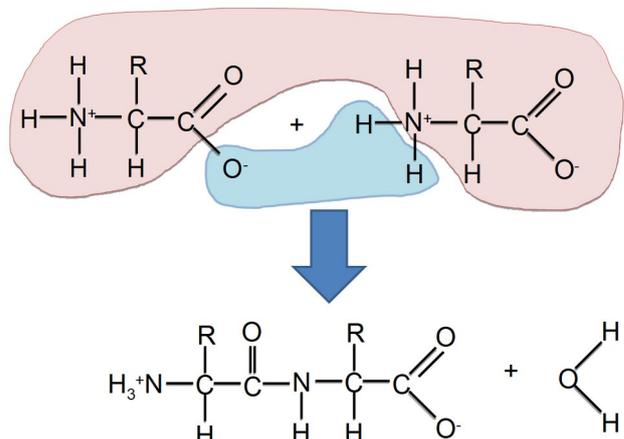
- Élongation : le ribosome passe au codon suivant sur l'ARNm. Un nouvel ARNt, porteur d'un nouvel acide aminé correspondant au codon suivant, se fixe. Une liaison peptidique entre les deux acides aminés s'établit. L'ARNt du premier acide aminé est libéré dans le cytoplasme, le ribosome se déplace et ainsi de suite.

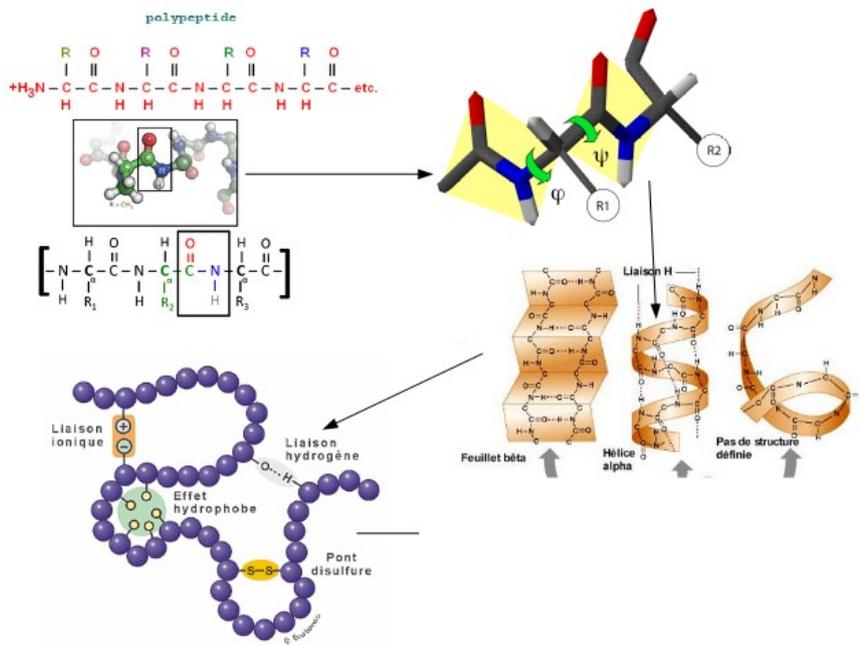
- Terminaison : le ribosome arrive sur un codon-stop, auquel aucun acide aminé ne correspond. L'ARNt du dernier acide aminé se détache et aucune liaison peptidique nouvelle ne s'établit : le polypeptide formé est alors libre. Le ribosome se détache de l'ARNm, qui sera à nouveau traduit par d'autres ribosomes.

Un ARNm est traduit simultanément par plusieurs ribosomes qui forment un polysome. La lecture de l'ARNm, très rapide, est ainsi amplifiée.

La molécule ainsi produite est un polypeptide, sa maturation donnera naissance à une protéine plus ou moins structurale ou fonctionnelle.

Lors de l'élongation, des liaisons peptidiques se forment :





La maturation de la protéine correspond à la mise en place de sa structure, ou plutôt de ses structures :

1- une séquence d'acide aminés précise → structure primaire.

2- Rotations des liaisons vers une stabilité énergétique (hélices, feuillets ou coudes)
→ structure secondaire

3- Acquisition d'une structure tridimensionnelle du fait de liaisons faibles (entre a.a. ou avec élément extérieur comme des ions Fe^{++} ou Mg^{+}) ou covalentes (cystéines) entre les acides aminés du polypeptide. → structure tertiaire → peut être fonctionnelle.

Eventuellement 4 -associations entre plusieurs polypeptides → structure quaternaire → fonctionnelle

Retour sur.... Les mutations : des séquences de nucléotides des introns engendrent donc trois types de phénomènes :

- une **mutation silencieuse**, le codon muté engendre la mise en place du même a.a. (redondance...)
- une **mutation faux sens**, un nouvel a.a. différent est mis en place, on fonction de sa position dans le polypeptide et de sa nature, la conformation de la protéine et son activité peuvent être modifiée ou pas...
- une **mutation non sens**, un codon STOP apparaît, le polypeptide obtenu sera tronqué.

4 Le de venir des protéines synthétisées

La protéines est ensuite acheminée vers son lieu d'action ou de structure : dans la cellules et ses organites ou vers l'extérieur de la cellule par exocytose en passant par le réticulum endoplasmique puis l'appareil de Golgi. Une partie de ces protéines deviennent des molécules de structure(microtubule, actine...) et d'autres deviennent des enzymes...