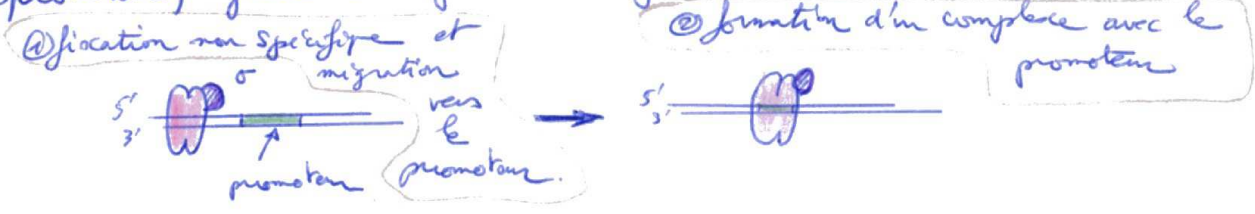


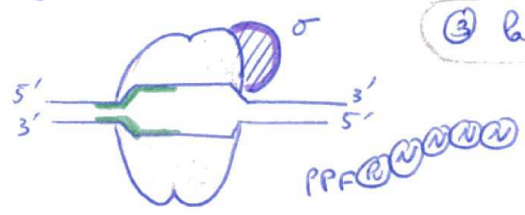
La transcription

initiation et elongation

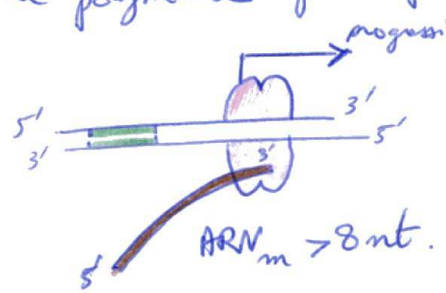
Chez les procaryotes, l'ARN polymérase $\alpha_2\beta\beta'$ reconnaît la boîte TATA (le promoteur) grâce à la présence du facteur σ .



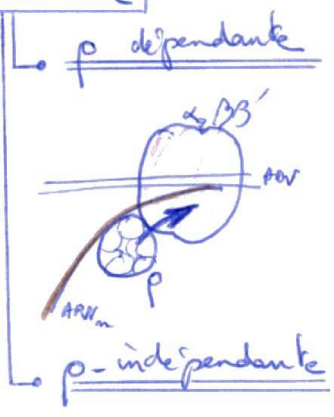
Le complexe formé par l'holoenzyme $\alpha_2\beta\beta'-\sigma$ ouvre le db. La synthèse d'ARN est initiée. La plupart des initiations échouent relayant de petits résidus (2 à 5 résidus de long).



Lorsque l'élongation atteint 8 nucléotides, la probabilité que le facteur σ se détache augmente. Lorsque le facteur sigma se détache, la polymérase peut progresser et réaliser l'élongation.

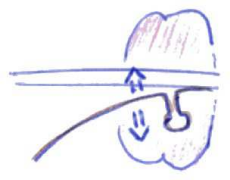


Termination



La protéine ρ se fixe au complexe ADN-ARN-ARN pol. Elle se déplace vers le 3' de l'ARN, le dissociant de sa matrice d'ADN. L'ensemble du complexe se dissout.

des séquences inversées répétées forment des structures tige-boucle. Elles destabilisent la liaison ADN-ARN.



Chez les eucaryotes, les différences sont dues à deux éléments précis :

- (1) l'ARN polymérase ne se fixe pas seule sur le promoteur ;
- (2) l'ARN polymérase ne peut pas ouvrir le double brin d'ADN.

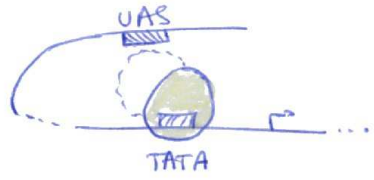
① on destabilise les nucléosomes et on attache une protéine à la boîte TATA



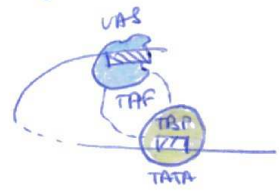
TAF = TAF150 et TAF250

TBP: TATA Binding Protein
 TAF: TBP Associated Factors → destabilisent les nucléosomes.

② TBP replie l'ADN: le promoteur et les UAS se rapprochent spatialement



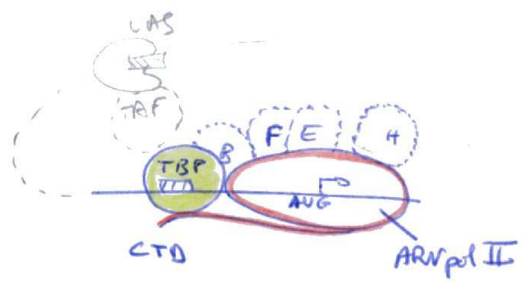
des facteurs de transcription activateurs peuvent se fixer sur les UAS



③ A l'aide d'autres facteurs de transcriptions, on recrute puis on stabilise l'ARN polymérase.



TFII = RNA pol II Associated Factors
 TFII H est l'héliase



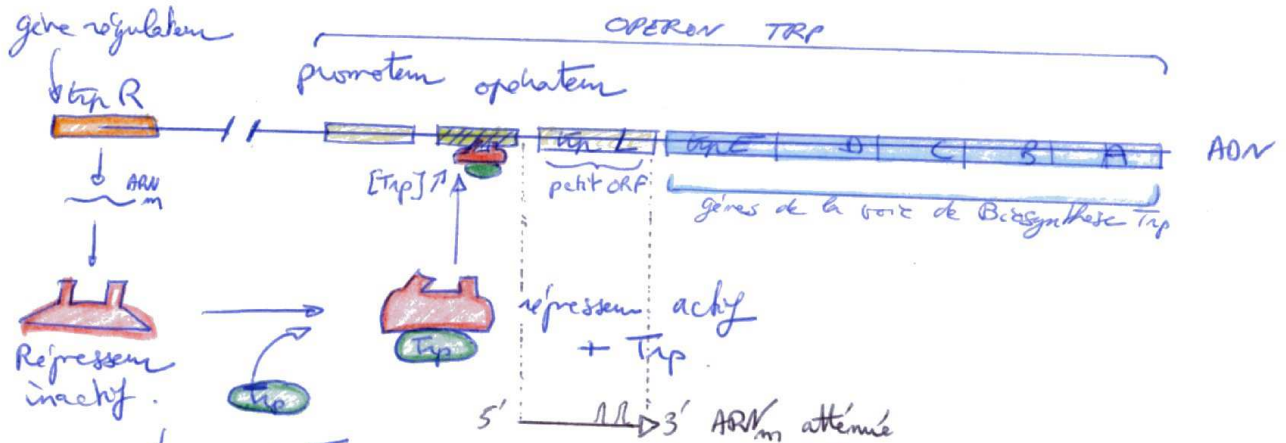
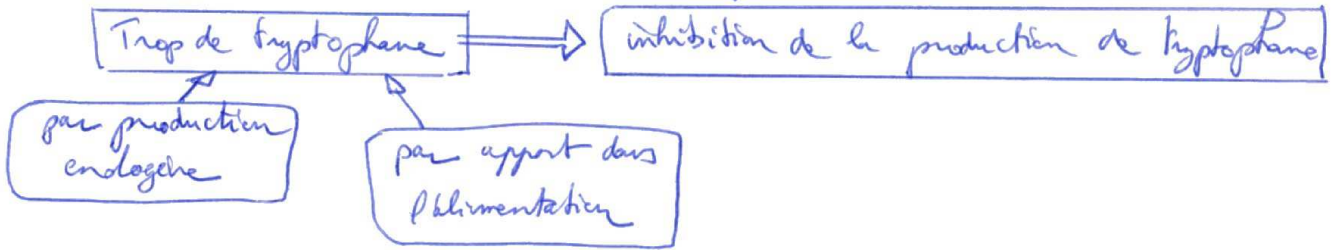
④ on recrute TFII H, l'héliase nécessaire à la transcription eucaryote.

⑤ dégageant le promoteur par phosphorylation du CTD :
 la phosphorylation du "C-ter Domain" autorise l'ARN pol à se dissocier de TBP pour l'élongation du brin.

NB: ceci reste un modèle.

▷ opéron tryptophane : le processus d'atténuation.

Boucle de rétrocontrôle, la production de tryptophane par l'organisme permet à celui-ci d'inhiber la production de tryptophane.

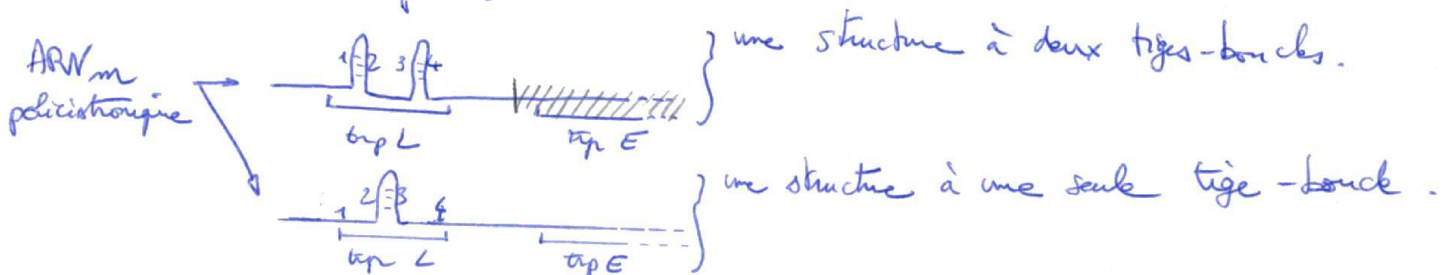


▷ en absence de Tnp, le repressur est inactif. Il y a transcription de l'opéron entier.

▷ en présence d'une forte concentration de Tnp, Tnp agit comme un corepresseur en se fixant au repressur. Le repressur prend une conformation qui lui permet d'être actif. Il y a arrêt de la transcription quand le repressur se fixe sur l'opérateur, (obstruction de l'ADN).

▷ il existe un système de sécurité qui empêche toute transcription de l'opéron (mécanisme collaboratif, en plus du blocage effectué par le repressur au niveau de l'opérateur) à forte [Tnp].

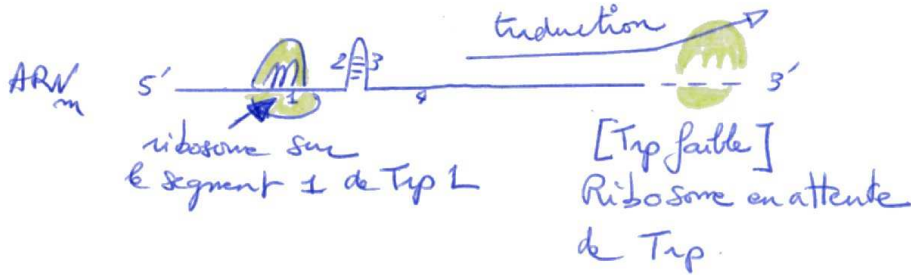
Le code trpL est capable de former deux conformations différentes de structures tiges-boucle sur l'ARN messager issu de la transcription.



A faible concentration de Tnp, le ribosome en cours de

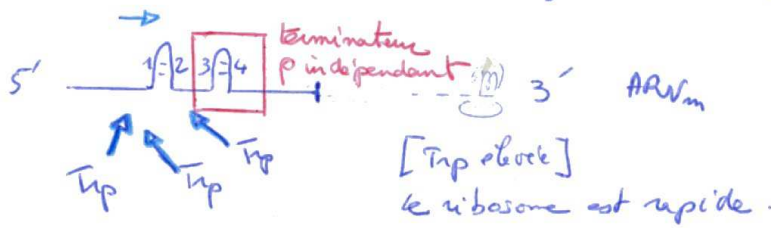
traduction doit attendre longtemps sur le segment 1. Le ribosome est retardé sur le segment 1 car il doit y incorporer du Trp deux fois.

Le segment 1 est masqué et ne peut s'apparier avec le segment 2. Celui-ci forme une tige-boucle avec le segment 3.



peut le ribosome poursuit la traduction.

• A forte concentration de Trp, il est facile de polymériser la chaîne lorsque un triplet code pour Trp. Le segment 1 est libre et forme une structure secondaire avec le deuxième segment. Il y a alors deux tiges-boucles.



Or, la structure formée par la deuxième tige est un terminateur de transcription p-indépendant.

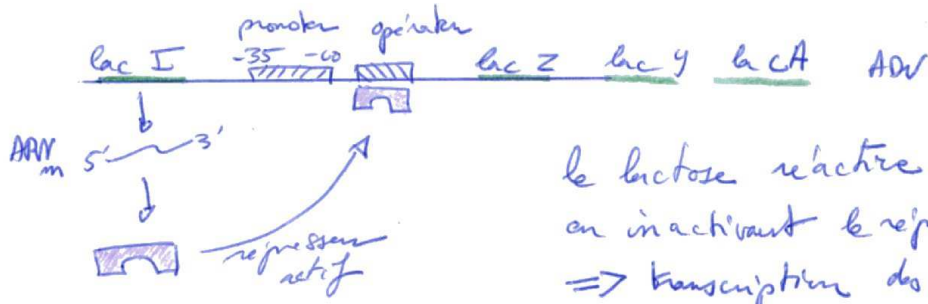
Bilan Chez les procaryotes, transcription et traduction sont couplées. A faible concentration de Trp, dès que l'ARN_m est produit, il est recouvert de ribosomes qui synthétisent les enzymes de la voie de biosynthèse.

A forte concentration de Trp, il y a activation du répresseur et formation d'un terminateur p-indépendant en amont de messages dont l'initiation de la transcription aurait qd m nécessaire malgré le blocage au niveau de l'opérateur. Le terminateur est formé grâce à l'avancement rapide des ribosomes.

Ainsi, tout ARN_m formé en conditions de répression est un ARN_m atténué (court).

➤ une régulation procaryote négative par défaut

En absence de lactose, un répresseur se fixe sur l'opérateur lactose (J. Monod, F. Jacob, 1961, I.P.).



le lactose réactive l'opérateur en inactivant le répresseur. ⇒ transcription des trois g de métabolisation du lactose.

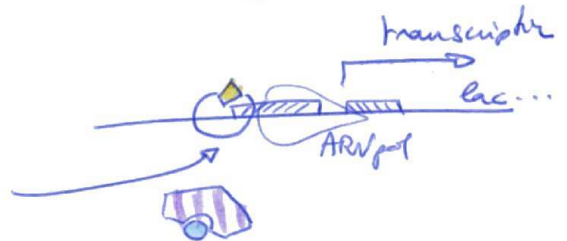


➤ une régulation procaryote positive

Avec du lactose, dans les conditions où le répresseur de l'opérateur est inactif, il faut faciliter activement la transcription pour qu'elle ait lieu.

• La protéine réceptrice d'ANPc stimule l'expression génique.

Quand la concentration de glucose dans la cellule diminue, il y a plus d'ANPc*, l'ANPc se lie à la Protéine réceptrice qui facilite l'insertion de la polymérase sur le promoteur. On va donc métaboliser le lactose.



* par activation de l'adényl cyclase
chez E. coli
cf. note p. ??
cf. CC.

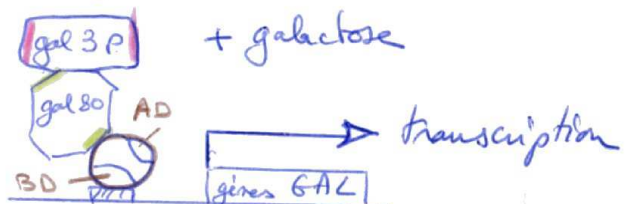
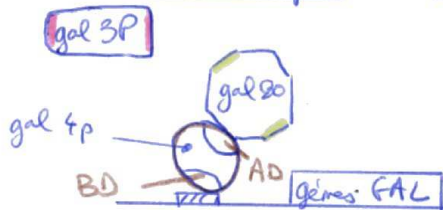
Régulation transcriptionnelle chez les eucaryotes

→ utilisation des UAS et URS. Des éléments régulateurs agissant en trans* se fixent souvent sur les enhancers situés loin du gène régulé.

élément cis (à côté du gène régulé)

* l'élément en trans voyage jusqu'à sa cible.

→ un exemple : le système GAL chez la levure S. cerevisiae



En absence de galactose, gal 80 est fixé sur le domaine d'activation de la transcription de gal4p (AD = Activating Domain).

Avec addition de galactose (c'est l'induction), gal3p acquiert une affinité pour gal80p. Elle oblige gal80 à libérer le domaine AD de Gal4p qui va interagir avec l'ARN polymérase II.

⇒ transcription.

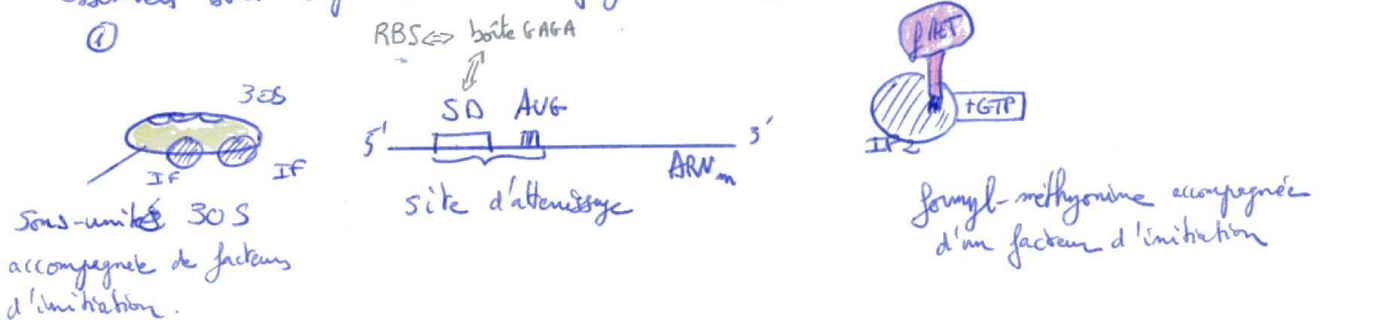
tableau des ARN polymérase.

ARN _{pol I} : ARN _r
ARN _{pol II} : ARN _m
ARN _{pol III} : petits ARN (ARN _t , ARN _s).

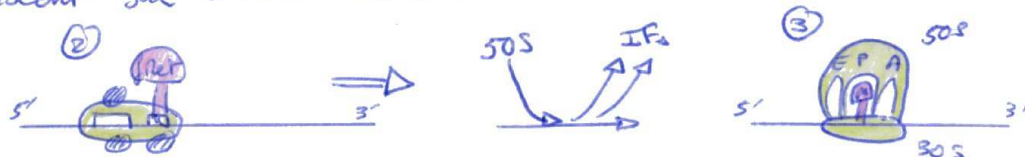
L'initiation de la traduction

Chez les procaryotes, l'ARN_m message inclut une séquence Shine - Dalgarno et le codon START (AUG) qui constituent une véritable "poche d'attache" pour le ribosome procaryote. (=RBS - ribosome binding site). ARN message

A l'état initial (avant l'initiation de la traduction), les éléments essentiels sont séparés et accompagnés de facteurs d'initiation (IF).



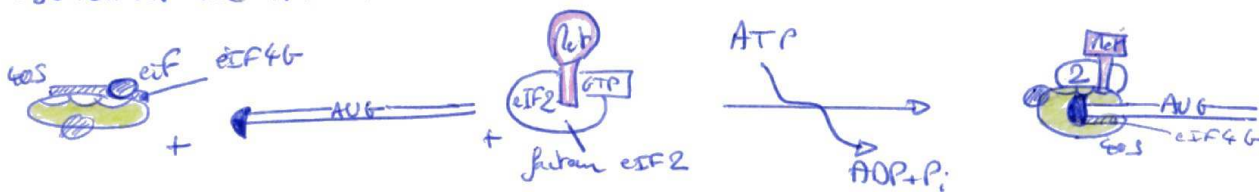
les éléments se fixent sur le site SD + AUG. ②



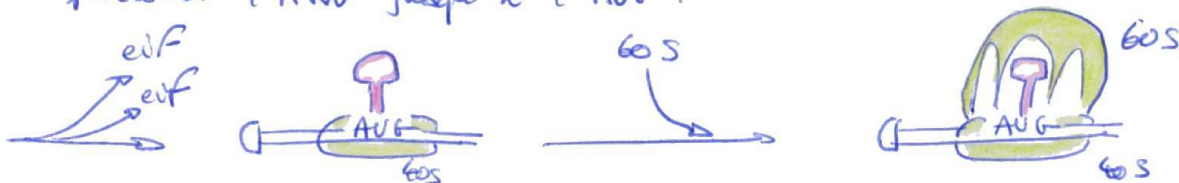
La libération des IF permet ensuite la fixation de la grande sous-unité ribosomale. ③

la traduction procaryote est couplée à la transcription.

Chez les eucaryotes le complexe ribosomal va en premier se fixer sur la coiffe $\{m^7GPP\}$. (le péage avant l'autoroute). Les éléments, d'abord séparés et accompagnés de facteurs d'initiation eIF, s'y assemblent en consommant un ATP.



Le relargage des cofacteurs eIF permet la mise en place du ribosome à l'AUG. Le ribosome, s'étant d'abord fixé sur la coiffe, parcourt l'ARN jusqu'à l'AUG.



le facteur eIF2 - GTP est absolument nécessaire au démarrage de la traduction. ← régulation.

Régulation de la traduction chez les eucaryotes.

- la phosphorylation de eIF2 (contrôle général du démarrage)
- le leaky scanning (IRE)
- par obstruction (IRE)
- par les IRES (site internes d'entrée des ribosomes).

Il faut ajouter à ces quatre niveaux de contrôle le fait que les polyomavirus (ARN + simple brin) peuvent cibler eIF4E : ils n'ont besoin que d'une partie de ce facteur pour attacher le 40S sur leur IRES. Le polyomavirus inhibe la traduction endogène.

• phosphorylation de eIF2

Lorsque la cellule est en manque d'acides aminés, elle active des kinases et eIF2 \hat{P} est déphosphorylé. Il est alors actif et peut charger une méthionine.

eIF2 est le dernier maillon des voies de régulation qui peuvent aboutir au blocage de la traduction.

⇔ C'est le contrôle général du démarrage

- le leaky scanning apparaît lorsque le premier AUG est dans un contexte défavorable (par exemple une distance courte - AUG trop courte).



• Contrôle par obstruction du message

Exemple de l'ARN_m de la ferritine. Si il n'y a pas de fer à stocker, les IRE-BP (protéines de fixation aux éléments de réponse au fer) sont actives et obstruent l'ARN_m en se fixant sur les IRE (élément de réponse au fer).



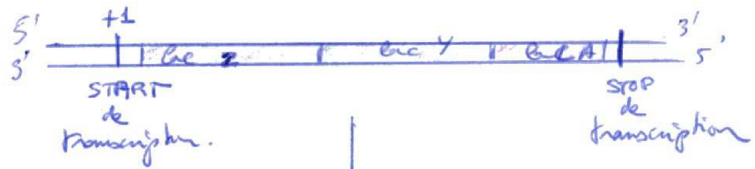
⚠ ici IRE = Iron Response Element.

• Démarrage à partir de sites d'entrée internes (IRES)

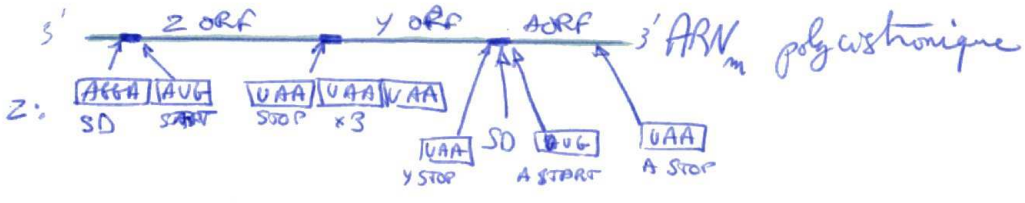
De nombreux ARN_m ont des IRES en 5'. C'est également le cas de l'ARN + simple brin des polyomavirus

⚠ IRES = Internal Ribosome Entry Site.

Organisation génique chez les procaryotes



transcription

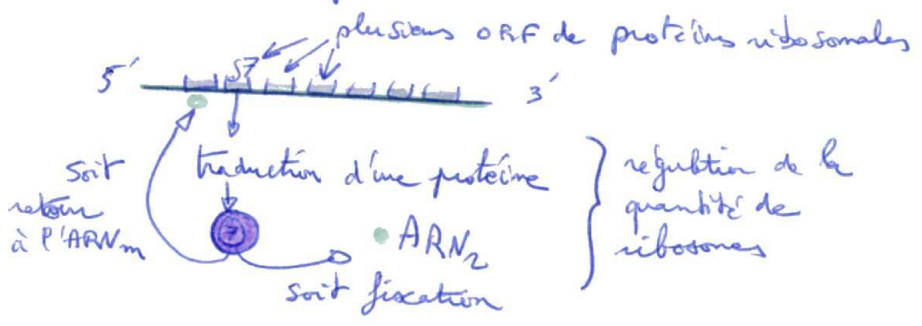


- 3 Codons stop se suivent => augmente l'efficacité de la terminaison
 - n'est révéle' que pour les gènes à très forte expression.

Régulation de la traduction chez les procaryotes

- modulation du niveau d'expression par la séquence de Shine-Dalgarno
 - cette séquence est variable. Plus elle est complémentaire avec celle du 16S, plus souvent (statistiquement) la transcription diminue.
 - la distance entre SD et AUG a un impact sur le nombre d'initiations.

- modulation par obstruction de l'ARNm
 - Par exemple, la synthèse de toutes les protéines ribosomales n'est possible que si les premières protéines ribosomales se fixent sur ARN₂ (pour lesquels ces premières protéines ont une forte affinité). Sinon, elles restent fixées sur les transcrites polyéstroniques ribosomiaux et empêchent leur traduction.



- Certains gènes restent méthylés après le développement mais le profil de méthylation d'un individu va varier au cours de sa vie. Ainsi, les vrais jumeaux eux-mêmes ne sont-ils pas totalement identiques.
- Avec l'âge la méthylation peut se lever : cela déclenche des cancers. Les marques épigénétiques sont tellement importantes pour la régulation des gènes qu'on observe une réactivation anarchique de programmes génétiques dans les cellules cancéreuses hypométhylées : apparition de morceaux de dent dans les tumeurs (source : Tom Fenton, ICR Villegus).

• Chez les plantes, le PTGS peut être débloqué si le virus encapside des fragments d'ADN de la plante → ARV ds avec des ARV endogènes → la plante se tue.

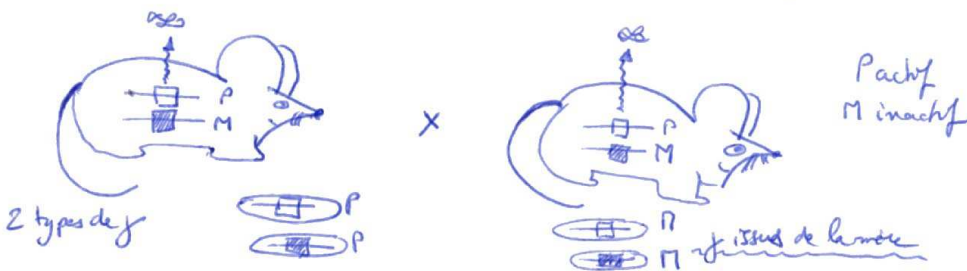
EMPREINTE PARENTALE

- les génomes de la mère et du père ne sont pas équivalents fonctionnellement.
 - la mule et le bardot
 - un gène muté sur l'allèle non marqué par l'empreinte : aucun gène fonctionnel
 - chez la souris le génome ♀ développe l'embryon, le génome ♂ développe les annexes.

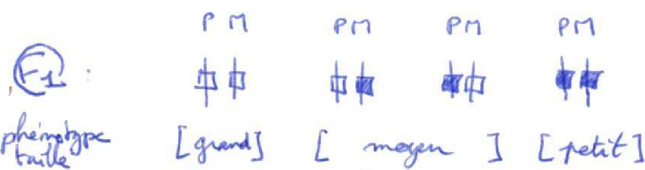
Pour un gène soumis à l'empreinte parentale, l'allèle exprimé dépend de l'origine parentale du chromosome qui le porte.

- (1) Le marquage différentiel des chromosomes parentaux s'effectue sur des chromosomes diméthylés au début de la gamétoogenèse.
- (2) Il est stable au cours des divisions mitotiques.

► Passons qly l'adulte un gène soumis à l'empreinte parentale. IgF2 (insuline growth factor) ne s'exprime qu'a partir de l'allèle d'origine paternelle.



La transmission de l'empreinte modifie la transmission mendélienne.

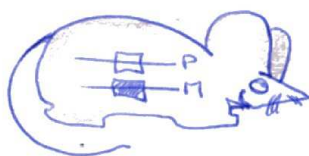


On voit que le phénomène d'empreinte suppose la réversibilité de celle-ci. Si on n'efface pas l'empreinte, on ne peut la reproduire selon le même état en F₁.

perte de la N^othylation

(1) EFFACEMENT DE L'EMPREINTE: les adultes produisent ont "un seul" type de g: P M

(F₁): 100% [moyen] normal



(2) De nouvelles empreintes selon l'origine du chromosome sont établies dans l'embryon. ⇒ Post act₁.