

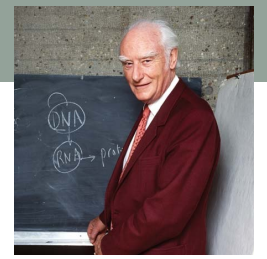


DU GÈNE À LA PROTÉINE

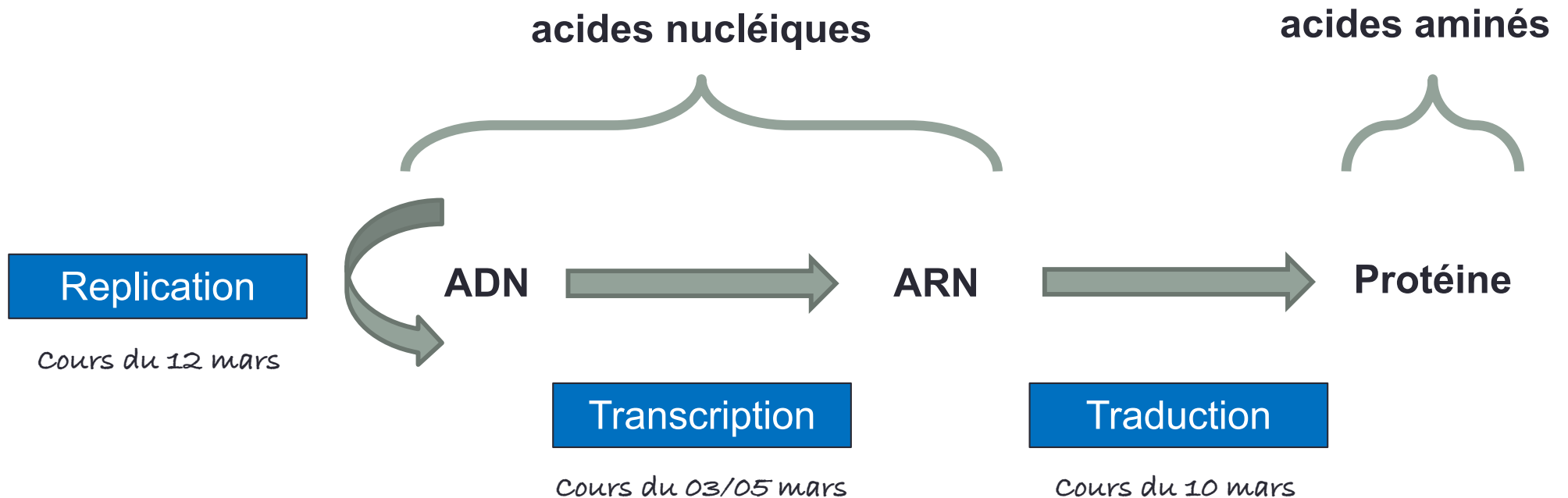
Contenu des 4 cours suivants

03 mars 2025

“Dogme” central



Francis Crick
(1866-1945)



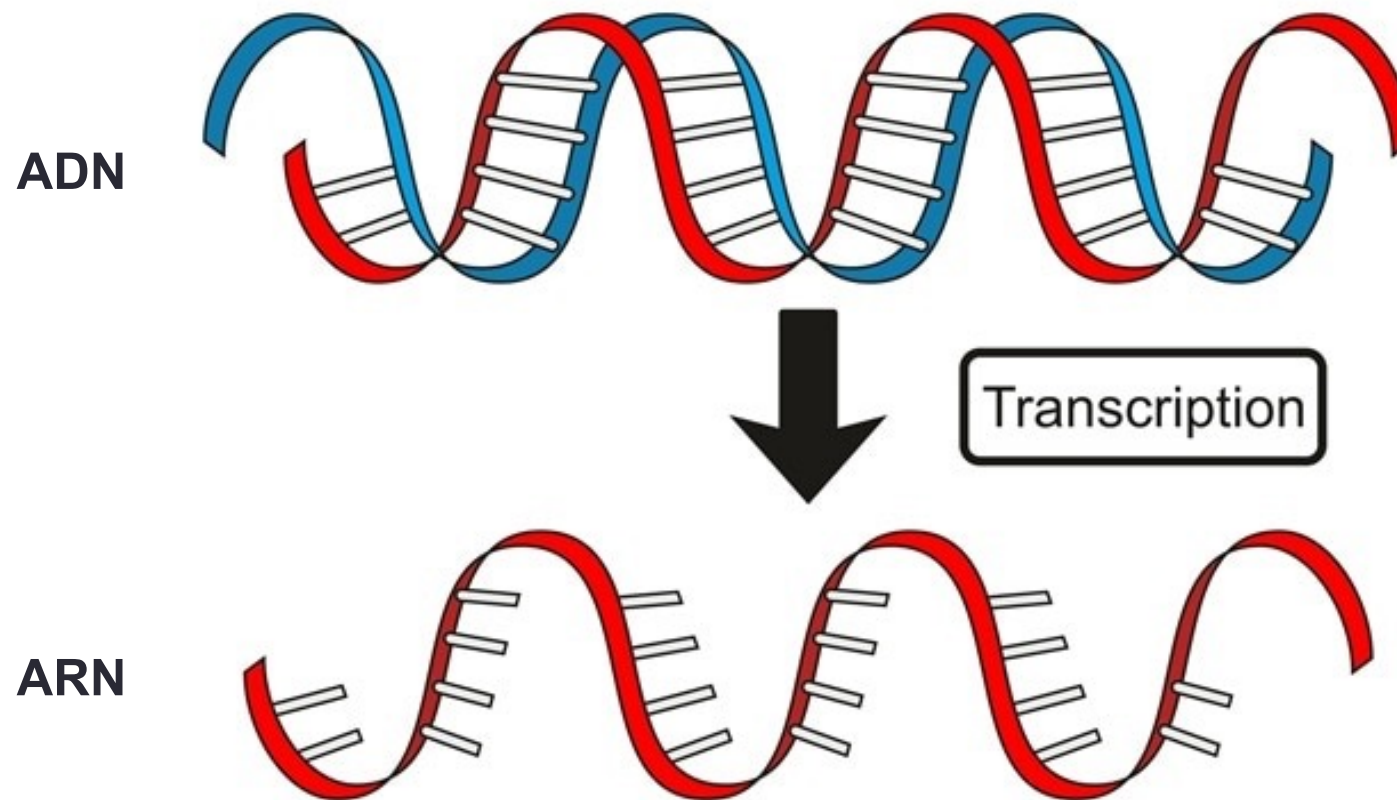
Quelques définitions

- **Réplication** = Copie d'ADN en ADN
- **Transcription** = Transcription (“copie”) d'ADN en ARN
 - Le langage reste le même : acides nucléiques en acides nucléiques.
- **Traduction** = Traduction d'ARN en protéine
 - Le langage est différent : acides nucléiques en acides aminés.

Cours d'aujourd'hui: Transcription I

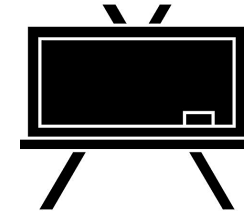
- 1) Concepts de base de la transcription
- 2) Transcription chez les bactéries
 - Facteurs sigma
 - Séquences consensus
- 3) Régulation de la transcription chez les bactéries
 - 1) Les operons
 - 2) Les facteurs sigma spécifiques

Transcription



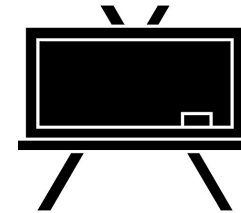
Transcription

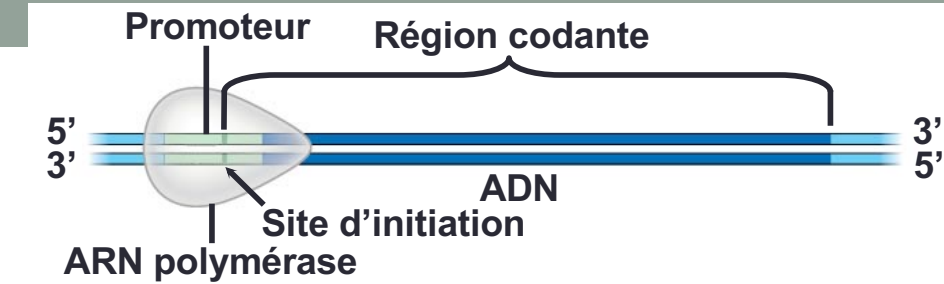
- Commence au **Promoteur**
 - Liaison de l'**ARN polymérase**
 - **Site d'initiation** de la transcription (TSS)
- Synthèse d'ARN par l'ARN polymérase :
 - Vitesse: 20-40 nucléotides/seconde
- Finit au **terminateur**
 - Séquence spécifique de terminaison
- Produit une copie **d'ADN en ARN**



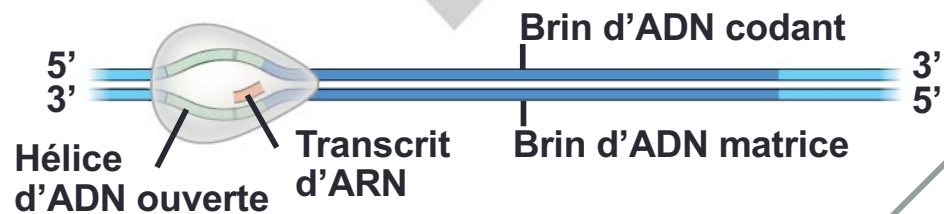
Les 3 étapes de la transcription

1. Initiation
2. Elongation
3. Terminaison

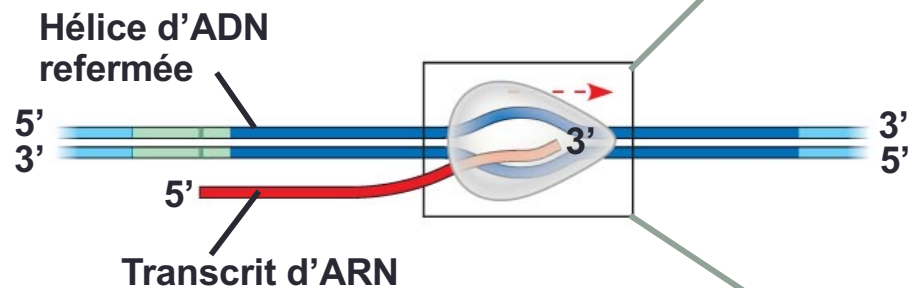




① Initiation



② Elongation

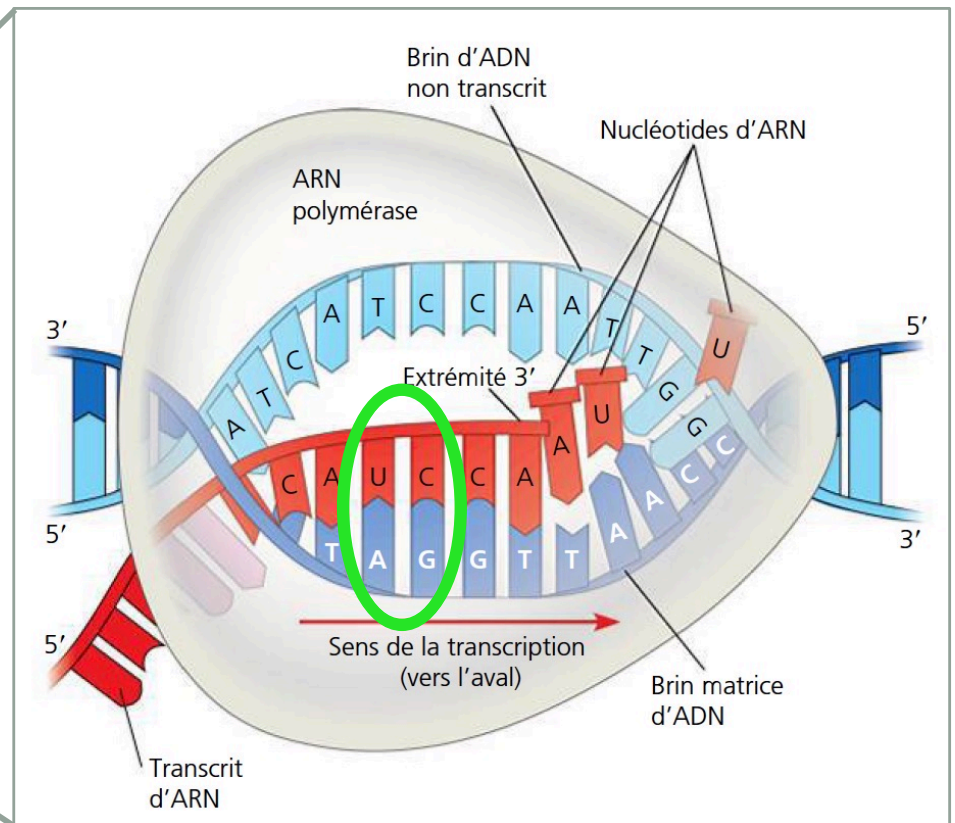


③ Terminaison



Si la transcription est en 5'-3'
(vers l'aval/downstream):

Brin d'ADN 5'-3' (non transcript): Codant
Brin d'ADN 3'-5' (transcript): Matrice

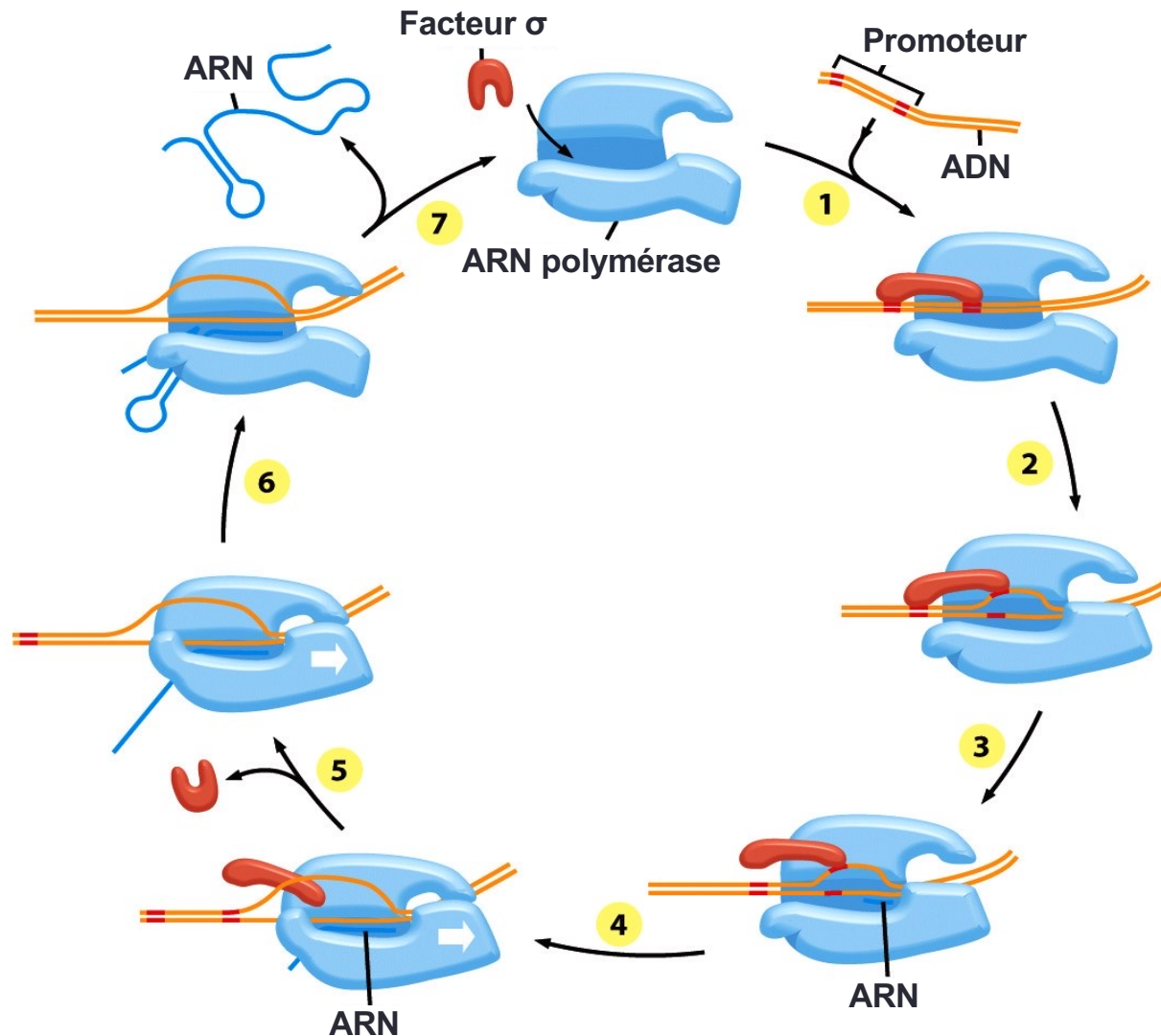


Appariement des bases selon Watson & Crick :
A-U
C-G

Cours d'aujourd'hui: Transcription I

- 1) Concepts de base de la transcription
- 2) Transcription chez les bactéries
 - Facteurs sigma
 - Séquences consensus
- 3) Régulation de la transcription chez les bactéries
 - 1) Les operons
 - 2) Les facteurs sigma spécifiques

Transcription chez les bactéries



Etape 1: **INITIATION**

- Éléments principaux :

- Facteur σ (“sigma”)

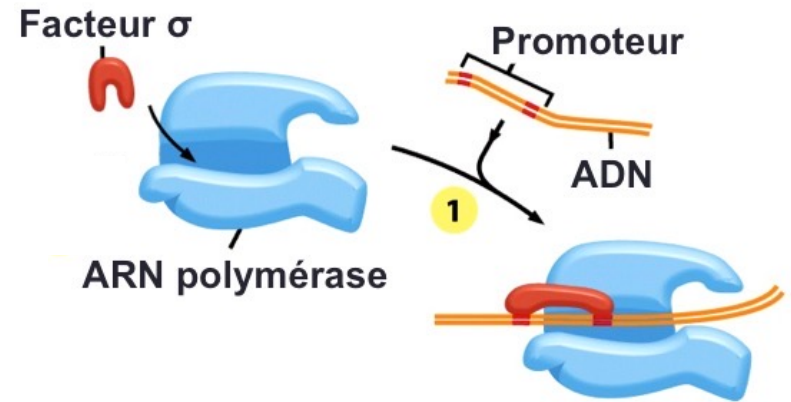
- ARN polymérase

➤ Ces protéines s’assemblent pour former l’**holoenzyme ARN polymérase**

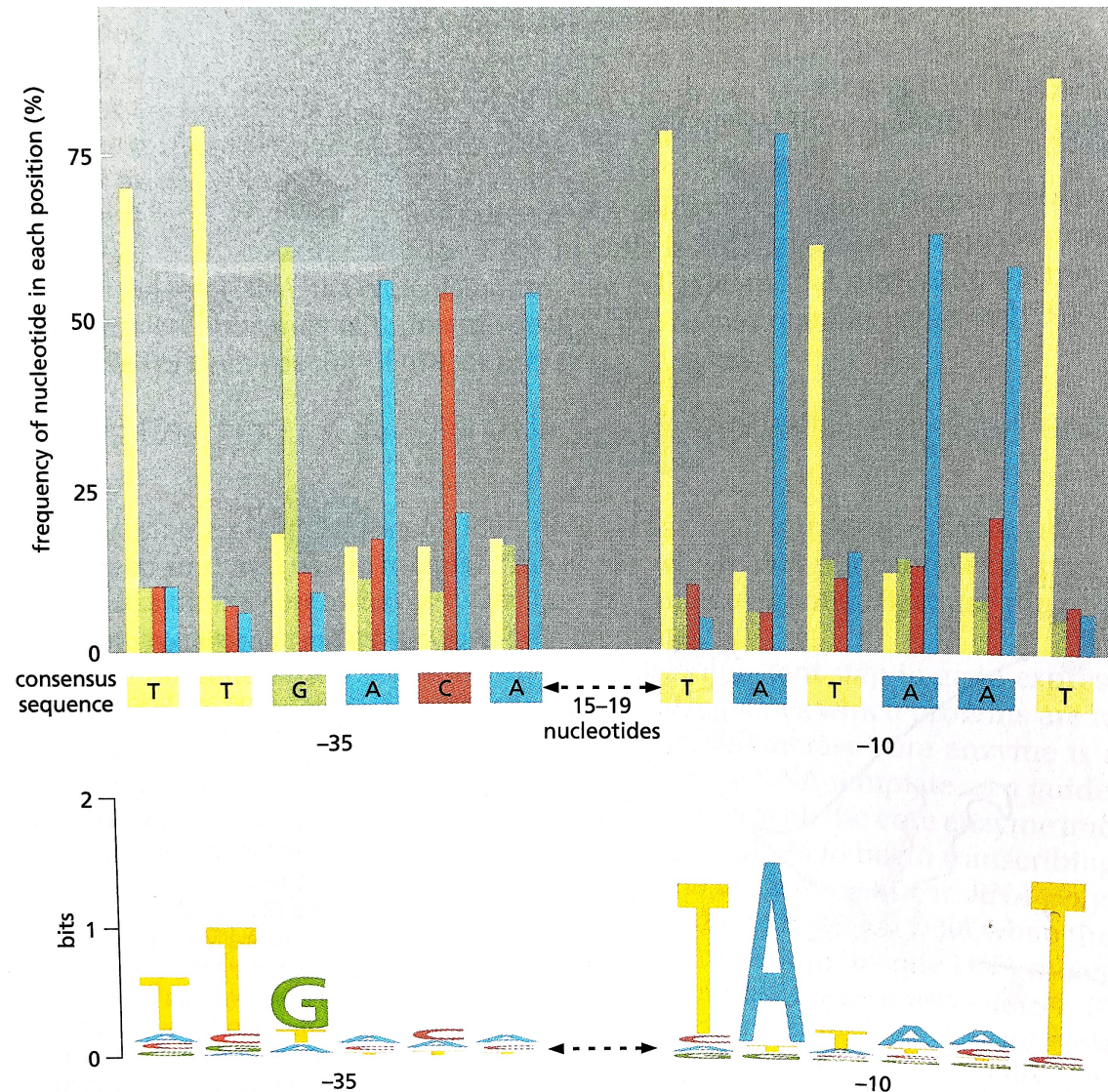
- Promoteur

- “**Séquences consensus**” spécifiques sur l’ADN

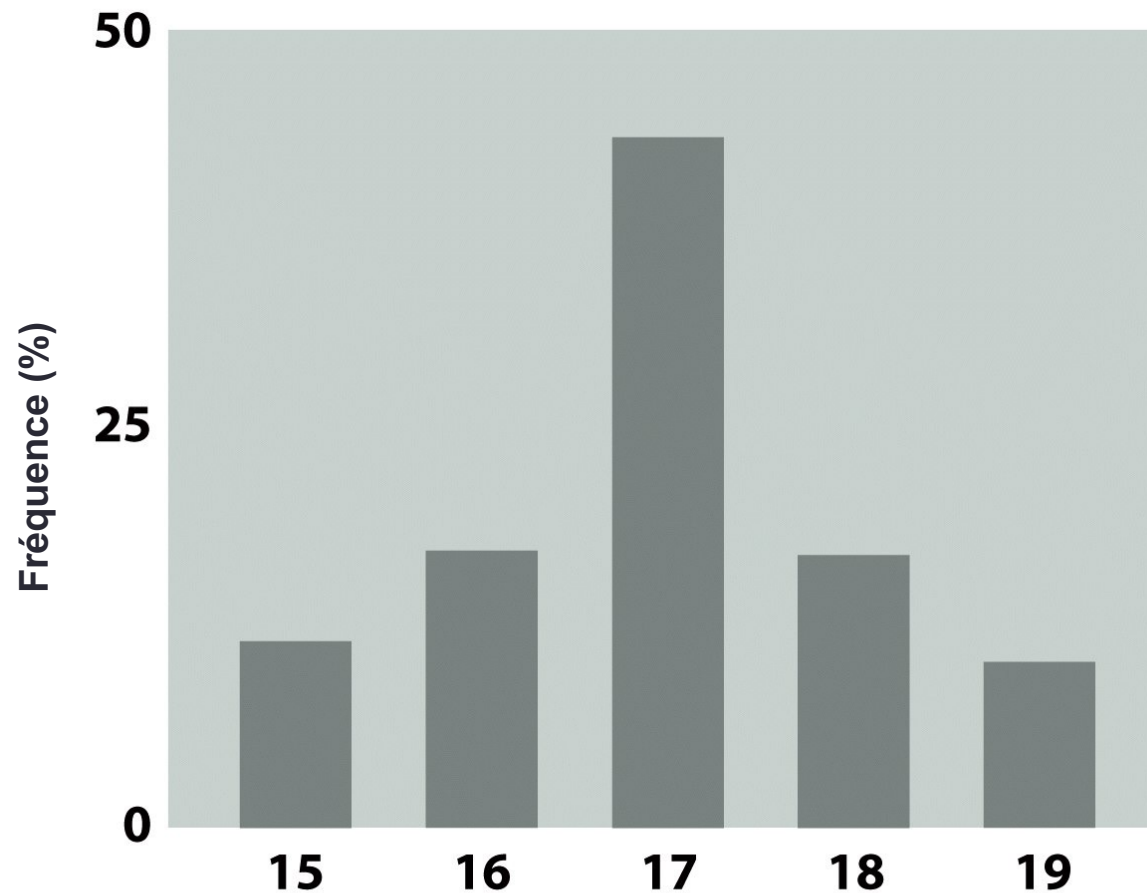
- En position - **35bp** et -**10bp** par rapport au site d’initiation



Séquences consensus au site d'initiation de la transcription:



En plus des séquences consensus, leur **espacement** est important et – aussi – **conservé**



Etape 1: INITIATION

- Éléments principaux :

- Facteur σ (“sigma”)

- ARN polymérase

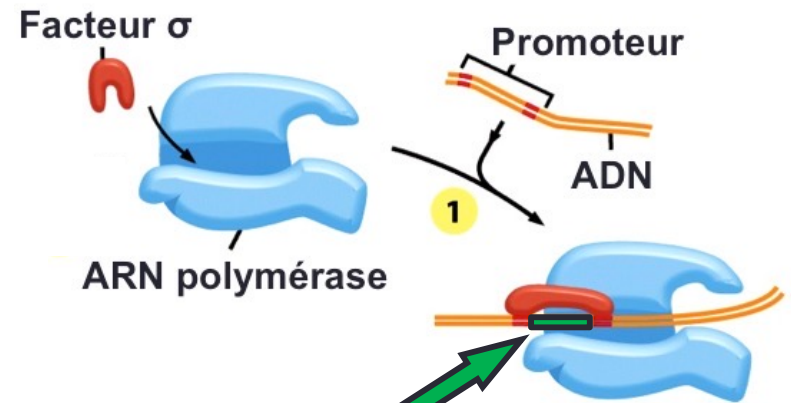
- Ces protéines s'assemblent pour former l'**holoenzyme ARN polymérase**

- Promoteur

- “**Séquences consensus**” spécifiques sur l'ADN

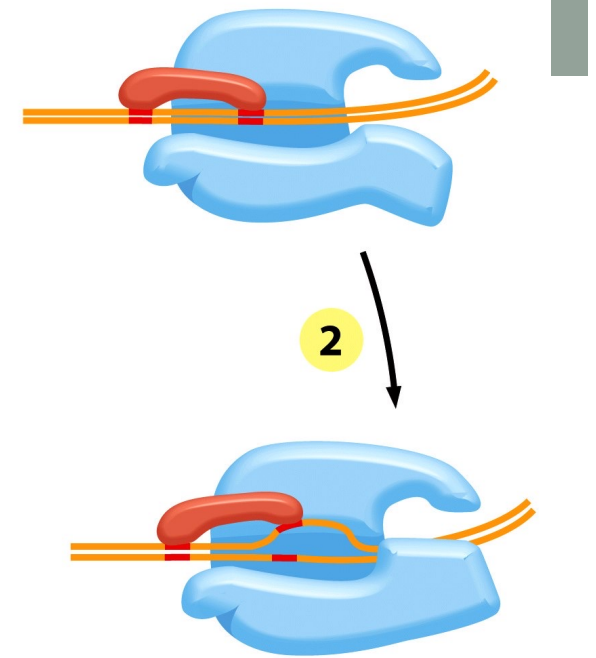
- En position - 35bp et -10bp par rapport au site d'initiation

- Leur **espacement** est important (le plus fréquemment 17bp) pour permettre la liaison du facteur σ



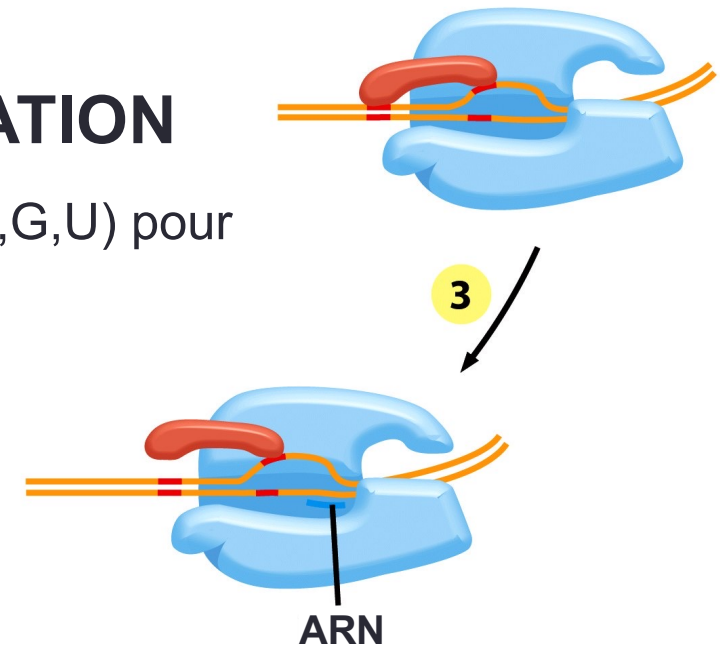
Etape 2: **Ouverture de l'ADN**

- Ouverture locale de l'ADN
- Permet la liaison des ribonucléotides libres



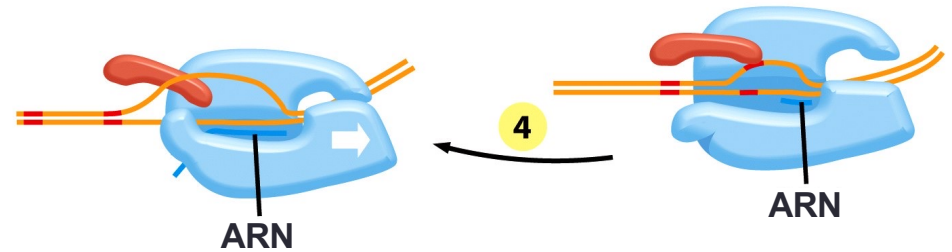
Etape 3: **Synthèse d'ARN – ELONGATION**

- L'ARN polymérase lie les ribonucléotides (A,C,G,U) pour commencer la synthèse d'ARN



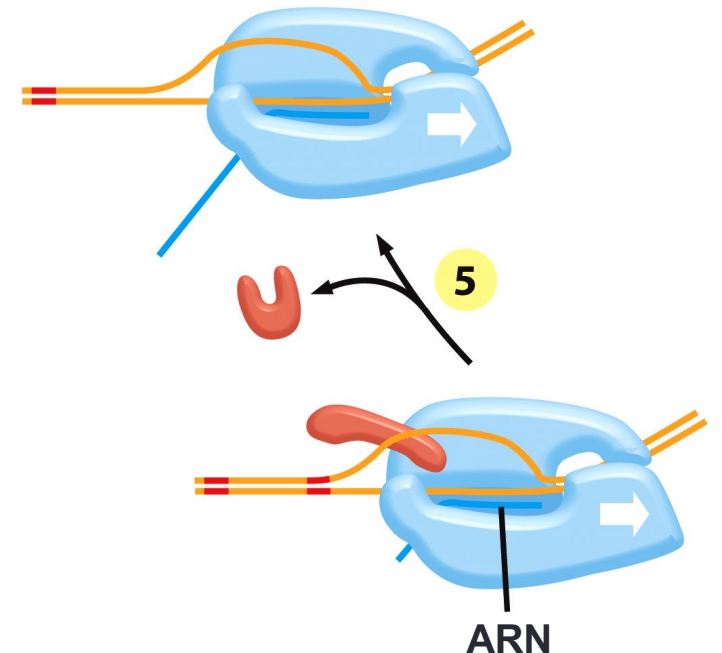
Etape 4: **Déplacement de l'ARN polymérase**

- L'ARN pol n'est plus liée au promoteur
- L'ARN pol n'est plus liée au facteur σ
- Synthèse d'ARN



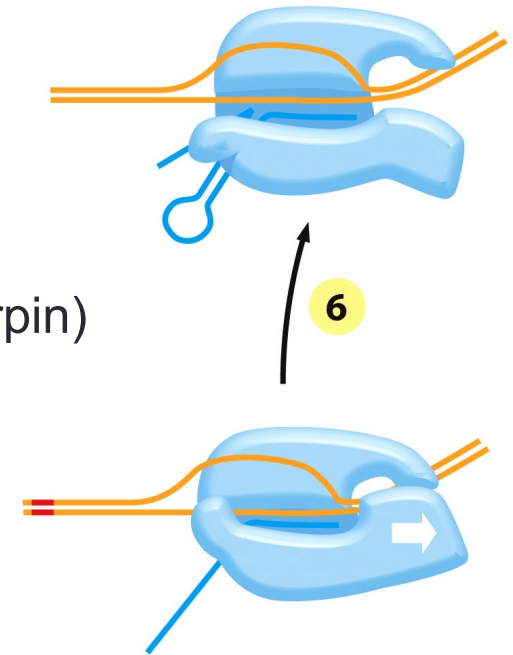
Etape 5: **Dissociation du facteur σ**

- Synthèse d'ARN



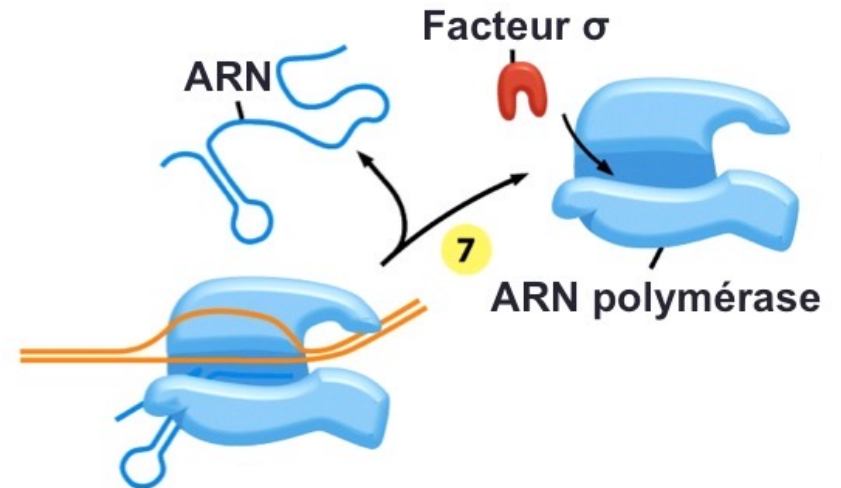
Etape 6: **TERMINAISON**

- Signal de terminaison
- Formation d'une structure en "épingle à cheveux" (hairpin)

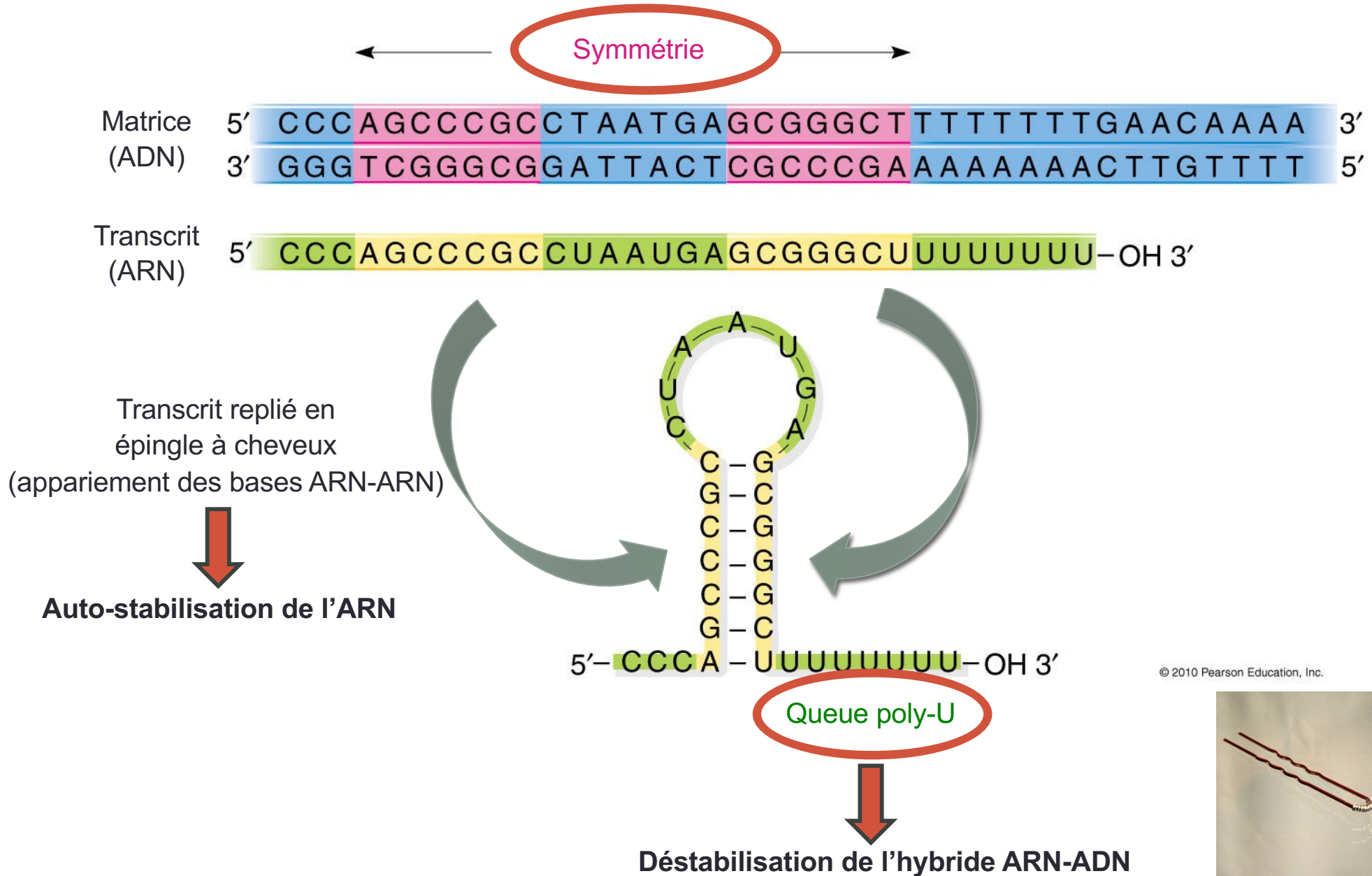


Etape 7: **Dissociation**

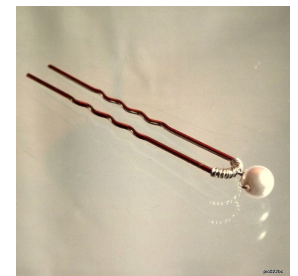
- ARN
- ADN
- Protéines
 - Et le cycle peut recommencer



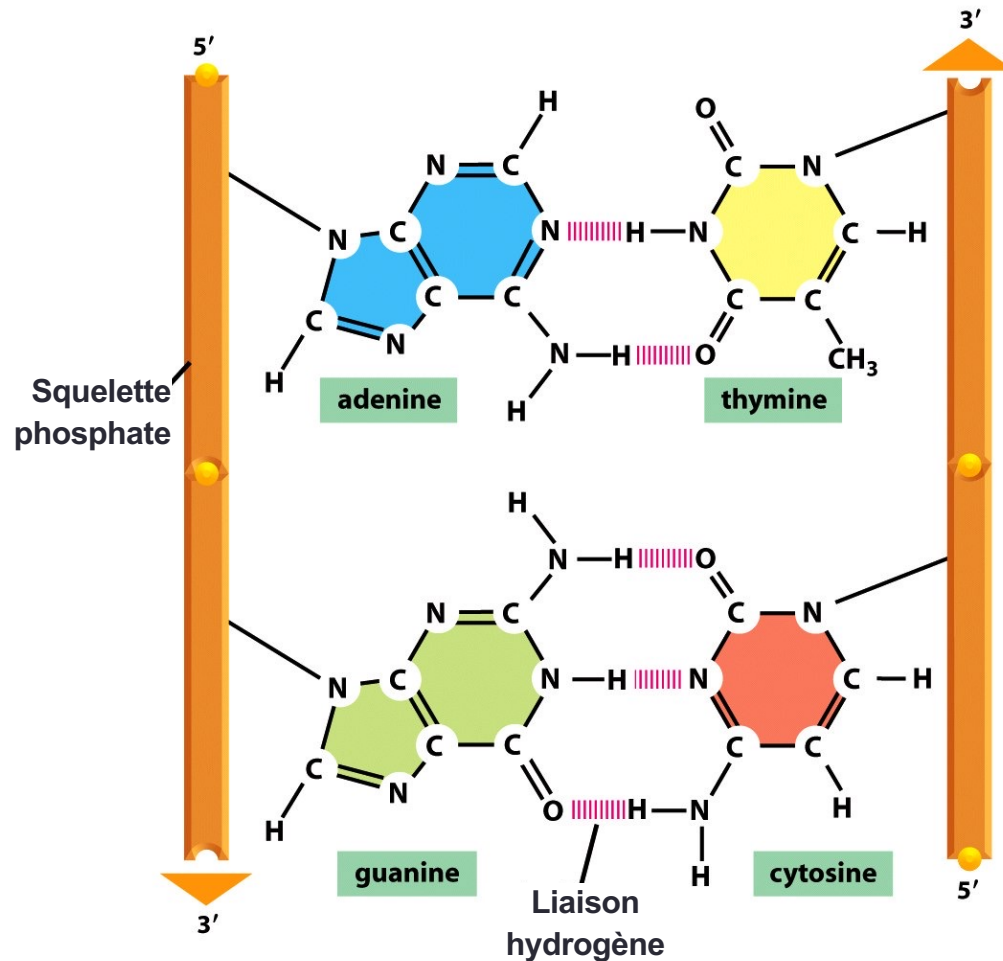
Etape 6: **TERMINAISON**: Formation d'épingle à cheveux



© 2010 Pearson Education, Inc.



Question de stabilité!



A-T/U: 2 liaisons hydrogène

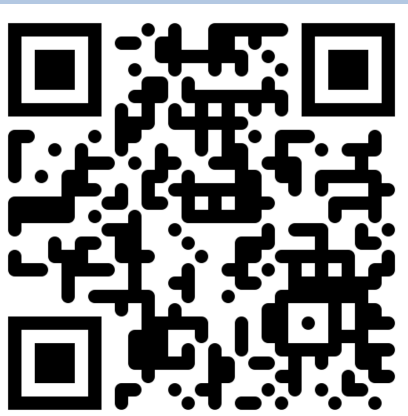
→ Donc, l'appariement entre la queue poly-U et la molécule d'ADN est moins stable!

C-G: 3 liaisons hydrogène

→ Donc, la formation d'épingle à cheveux au sein de la molécule d'ARNm est plus stable!

Si la transcription a lieu dans le sens 5'-3' de l'ADN, comment appelle-t-on le brin 3'-5'?

- A. Brin codant
- B. Brin matrice
- C. Brin non transcript



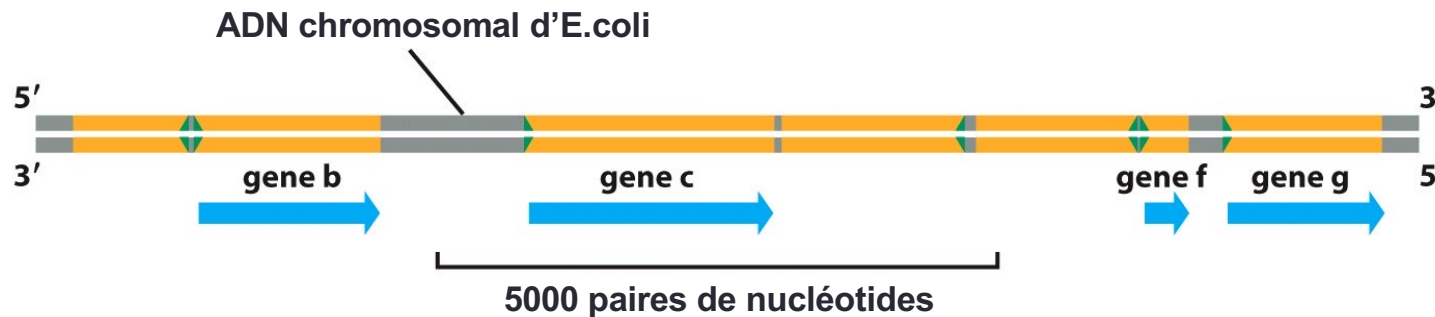
Les sequences consensus dans la region d'un promoteur...

- A. facilitent la liaison de l'ARN polymérase
- B. facilitent la liaison du factor sigma
- C. sont identiques chez tous les espèces
- D. se trouvent toujours en amont du site d'initiation de la transcription
- E. B, C et D sont justes

Plusieurs gènes peuvent être transcrits...

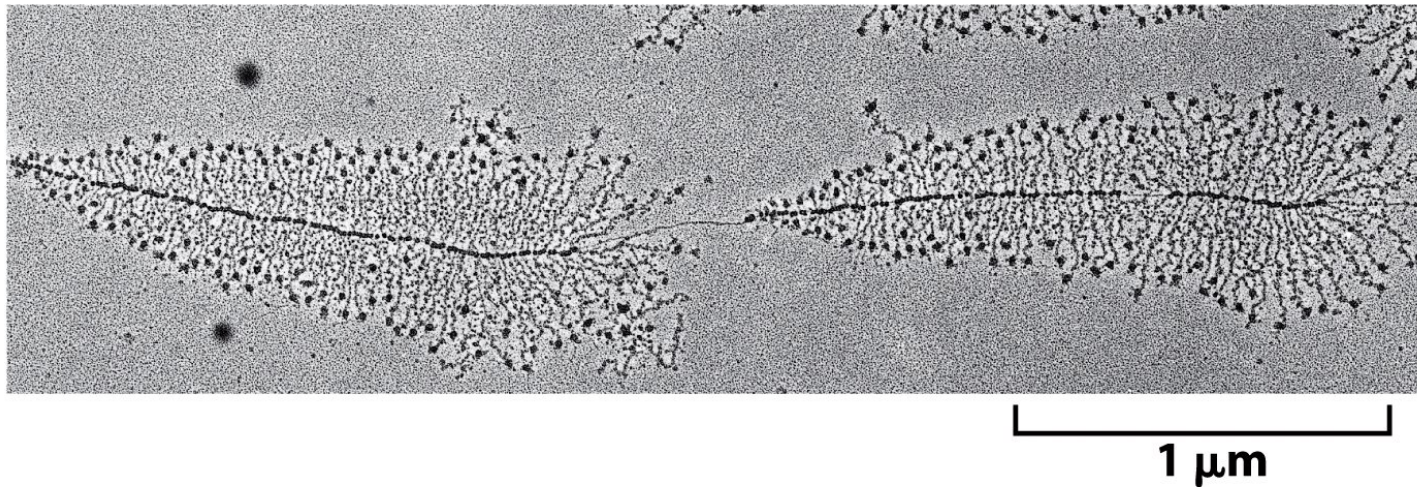
- au même moment
- et dans différentes directions

Si la transcription est en 3'-5' (vers l'amont/upstream):
Brin d'ADN 5'-3': Matrice
Brin d'ADN 3'-5': Codant
(gènes a, d, e)



Si la transcription est en 5'-3' (vers l'aval/downstream):
Brin d'ADN 5'-3': Codant
Brin d'ADN 3'-5': Matrice
(gènes b, c, f, g)

Plusieurs gènes peuvent être transcrits en même temps...

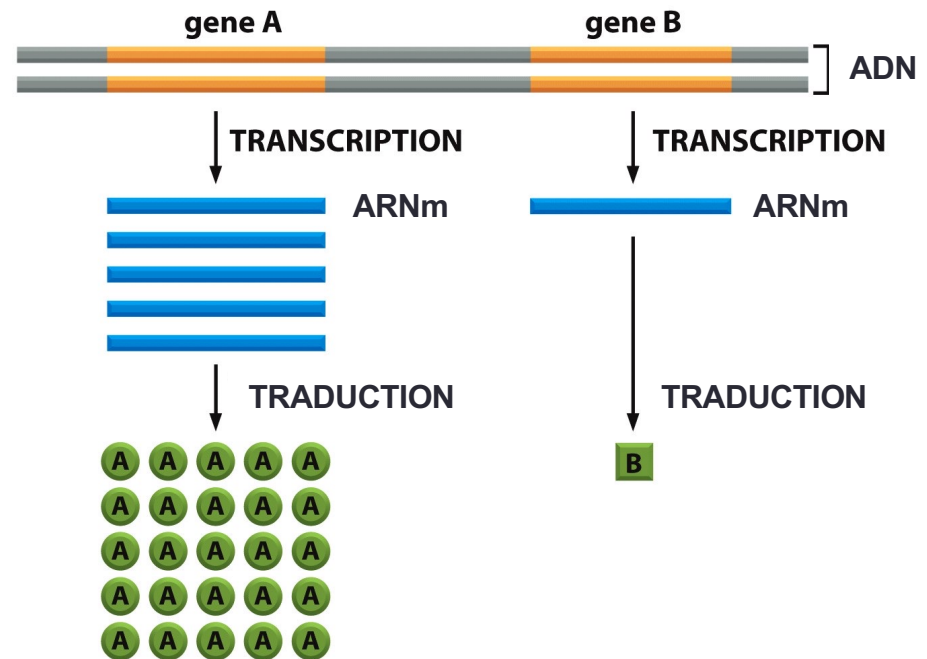


Cours d'aujourd'hui: Transcription I

- 1) Concepts de base de la transcription
- 2) Transcription chez les bactéries
 - Facteurs sigma
 - Séquences consensus
- 3) Régulation de la transcription chez les bactéries

Régulation de la transcription

- La façon la plus répandue de réguler l'expression des gènes chez les bactéries est au niveau transcriptionnel
- Le taux de synthèse d'ARN peut être augmenté ou diminué



- Ici, on peut assumer que la bactérie a besoin d'une quantité élevée du protéine A

Régulation de la transcription

- Le niveau d'expression d'un gène peut varier selon les conditions
- Objectif : Les protéines ne sont produites que lorsque nécessaires
 - Cela économise de l'énergie !
- Exception:
 - Les gènes dont l'expression reste constante sont appelés **gènes constitutifs** (“housekeeping genes”)
 - Souvent, les gènes constitutifs codent pour des protéines qui sont nécessaires à la survie de l'organisme (par exemple des gènes qui sont importants pour maintenir

Régulation de la transcription

- La régulation de l'expression génique est importante pour des processus tels que :
 - L'identité cellulaire
 - Le métabolisme
 - La réponse aux changements environnementaux
 - La mobilité et la division cellulaire
 - La réponse au stress cellulaire
 - La survie cellulaire
 - ...

Régulation de la transcription

- 2 principaux types de régulation génique au niveau transcriptionnel chez les bactéries:

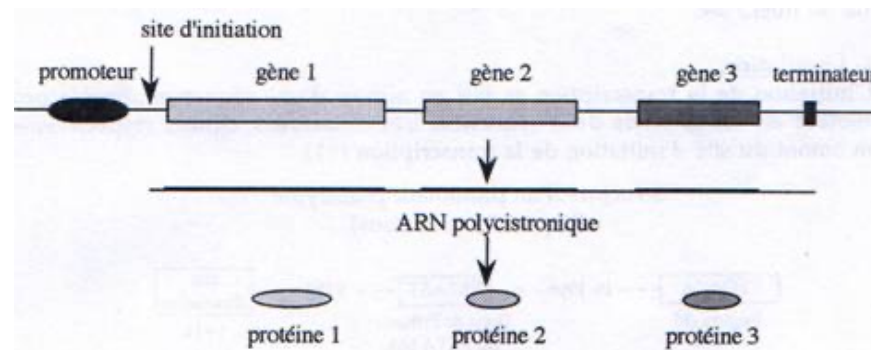
1. **Les opérons**

- L'opéron **trp**
- L'opéron **lac**

2. Les facteurs sigma spécifiques

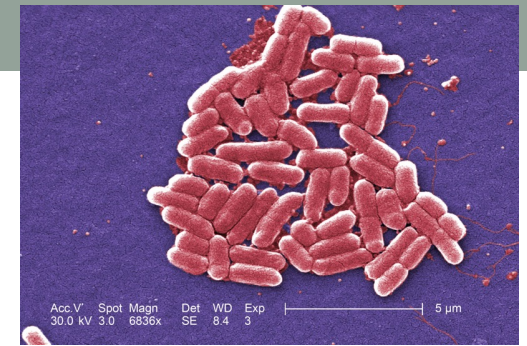
Définition d'un "opéron"

- Un opéron est une unité de regulation constituée de **plusieurs gènes** sous le controle d'un promoteur unique
- Il code pour de l'**ARN polycistronique** qui contient les séquences codantes de ces gènes

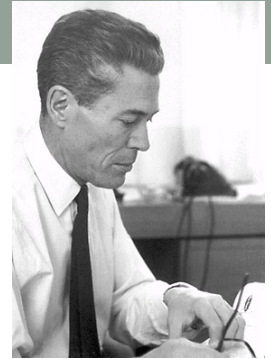


- Un opéron contient plusieurs régions différentes
 - Promoteur, terminateur, gènes
- Cela permet aux bactéries de **coordonner** l'expression d'un groupe de gènes partageant une **fonction similaire**

L'opéron trp

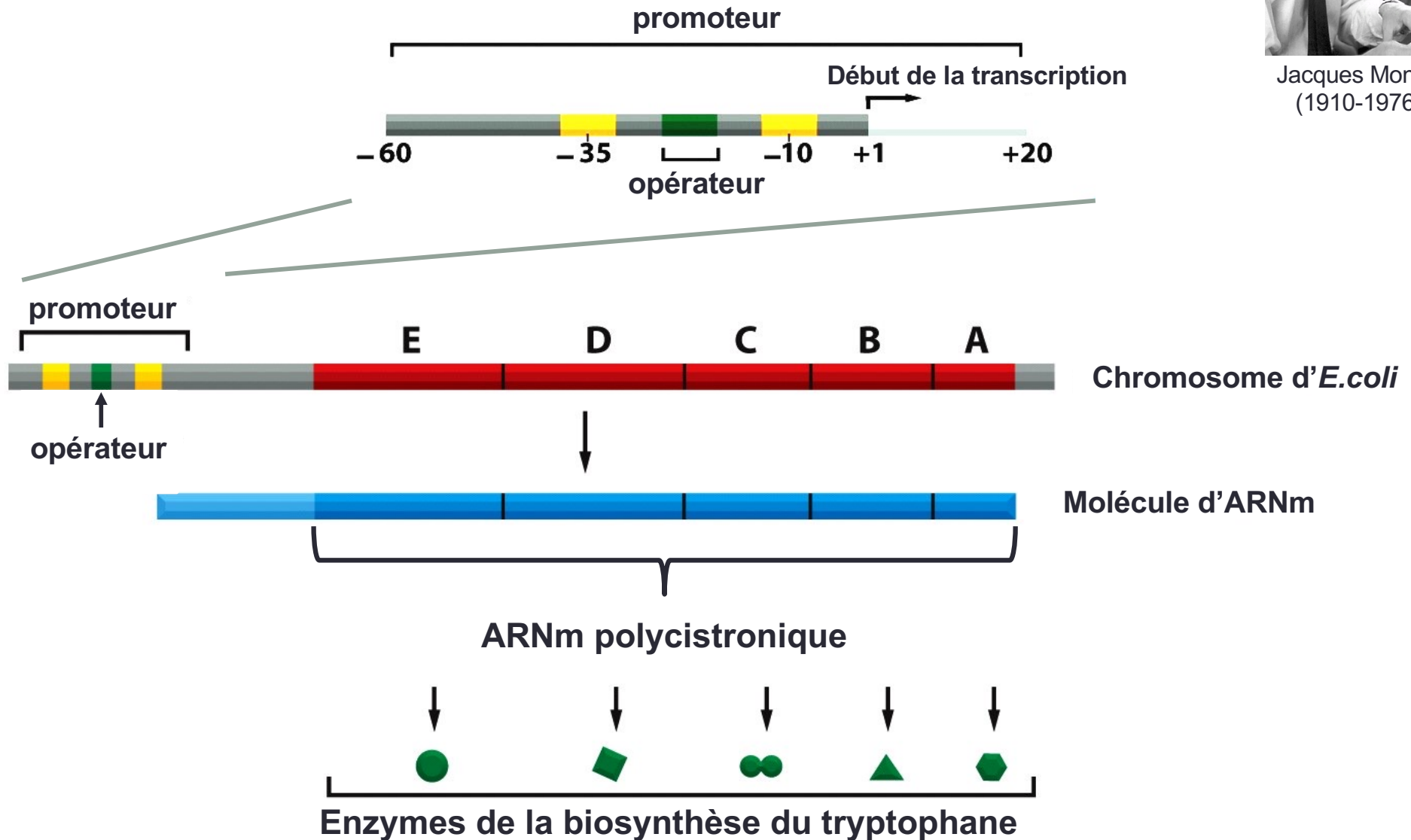


- **L'opéron trp** (E.coli) est impliqué dans la biosynthèse de l'acide aminé **tryptophane**
- Contient 5 gènes
 - trpE, trpD, trpC, trpB et trpA
 - qui codent pour des enzymes importantes pour la synthèse du tryptophane
 - ces gènes vont être exprimé sous forme d'**ARNm polycistronique**

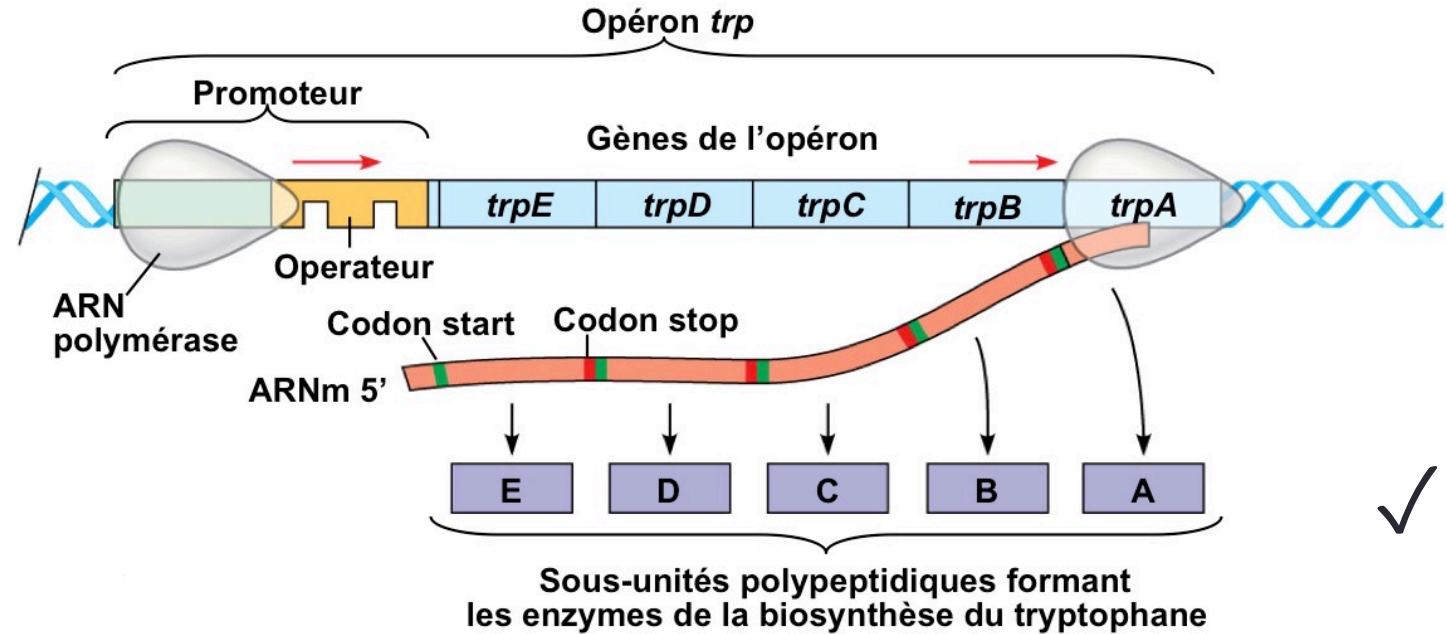


Jacques Monod
(1910-1976)

L'opéron trp



La régulation de l'opéron trp



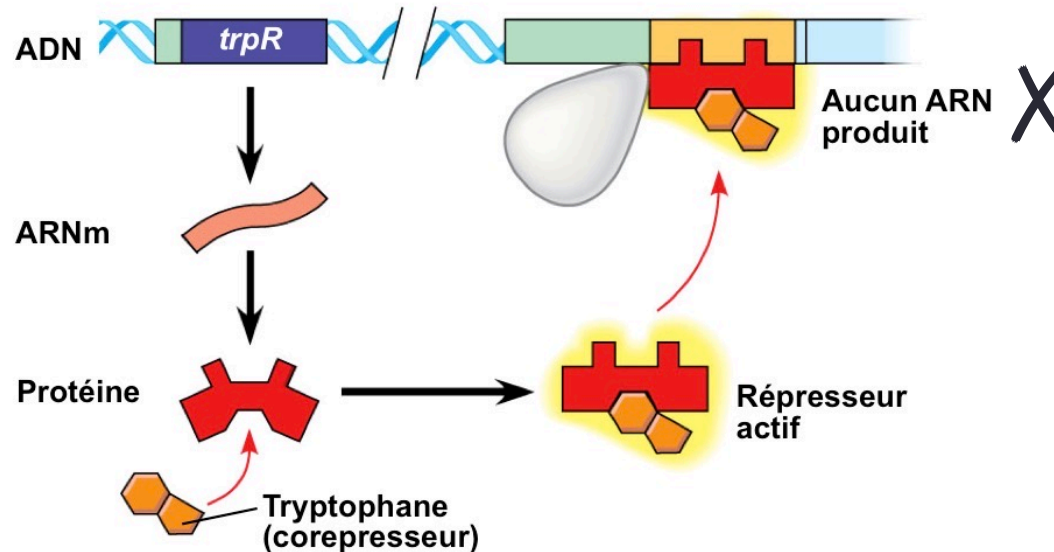
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

- Pour synthétiser le **tryptophane**:
 - L'opéron est actif
 - La transcription peut avoir lieu

Mais, que se passe-t-il lors qu'il y a du tryptophane dans la nourriture?

- A ce moment-là, *E.coli* n'a pas besoin de synthétiser du tryptophane elle-même
- Comment l'opéron trp est **inactivé**?
 - En amont de l'opéron, le **répresseur trp** règle l'expression de l'opéron trp:
 - codé par le **gène trpR**, il ne fait pas partie de l'opéron lui-même.
 - il est activé par la présence de tryptophane

La régulation de l'opéron trp

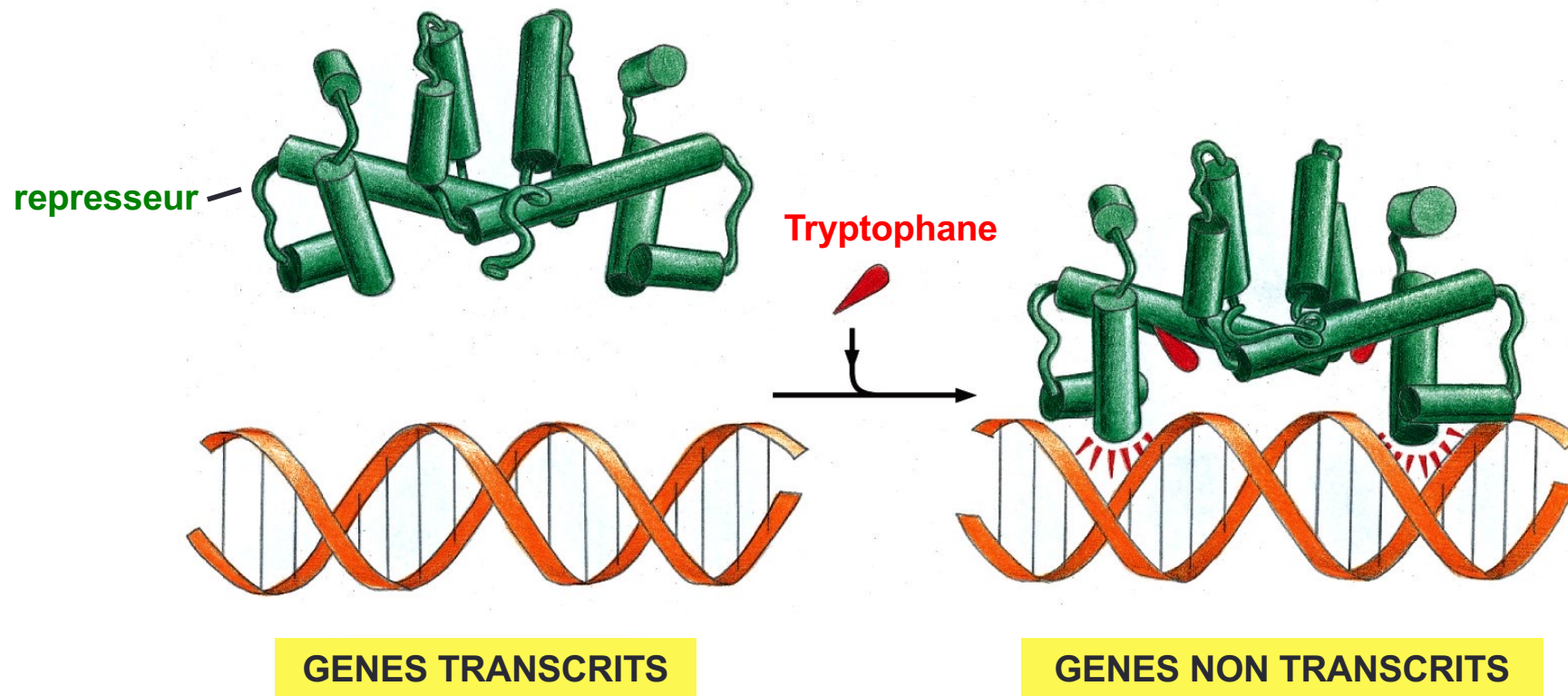


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

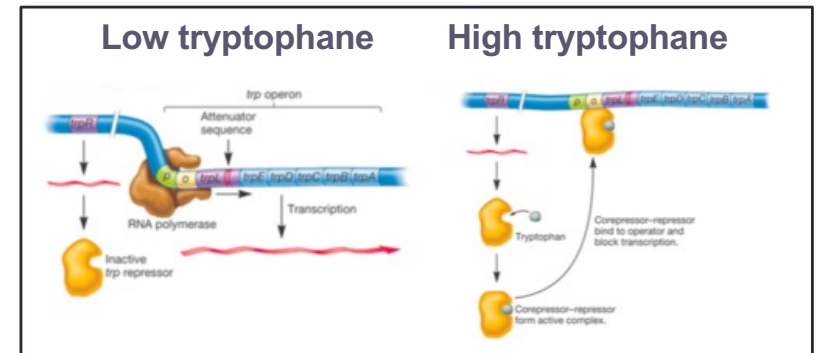
- S'il y a du **tryptophane présent** dans la nourriture:
 - *E.coli* peut l'utiliser et n'a pas besoin d'en synthétiser !
 - Le répresseur est activé (car le tryptophane agit comme co-répresseur)
 - Le répresseur se lie à l'opérateur
 - La transcription n'a PAS lieu

La régulation de l'opéron trp

- La liaison du **tryptophane** (co-répresseur) au **répresseur** induit un **changement de conformation** qui permet au répresseur de se lier à l'ADN



L'opéron trp – résumé



- Par défaut, l'opéron trp est active et les gènes de la biosynthèse du tryptophane sont transcrits
- Quand le tryptophane est présent dans le milieu, il se lie au répresseur trp (protéine) qui peut alors se lier à l'opérateur (ADN)
- Le répresseur n'est actif qu'en présence de son co-répresseur, le tryptophane. Quand la concentration en tryptophane est élevée, l'opéron trp est donc inactif
- Ceci est un exemple de **contrôle négatif**

Deux modes de régulation:

- **Represseurs** → Lient l'ADN et inhibent la transcription
- **Activateurs** → Lient l'ADN et augmentent la transcription
- Deux types de **régulation** :
 - Le **contrôle négatif** renvoie à la régulation transcriptionnelle par les **répresseurs**
 - Le **contrôle positif** renvoie à la régulation transcriptionnelle par les **activateurs**

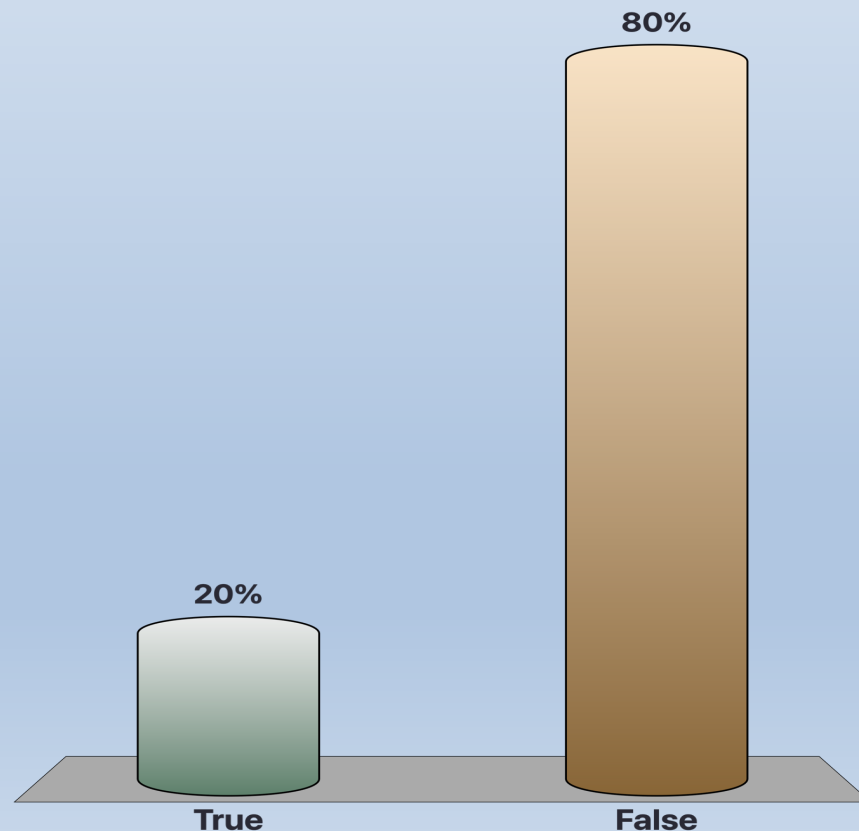
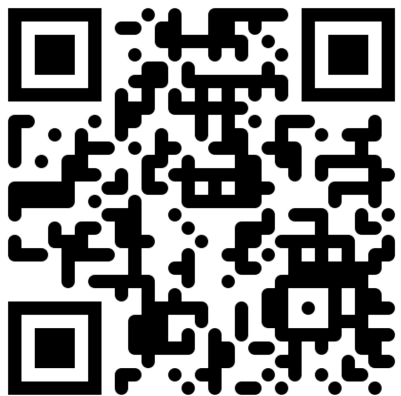
	Repressor est ...	Activator est ...
Transcription OFF	activé	supprimé
Transcription ON	Supprimé	Activé
	Contrôle négative	Contrôle positive

Vrai ou faux?

Les gènes de type “constitutif” sont transcripts plus ou moins souvent selon les circonstances environnementales.

A. True

B. False

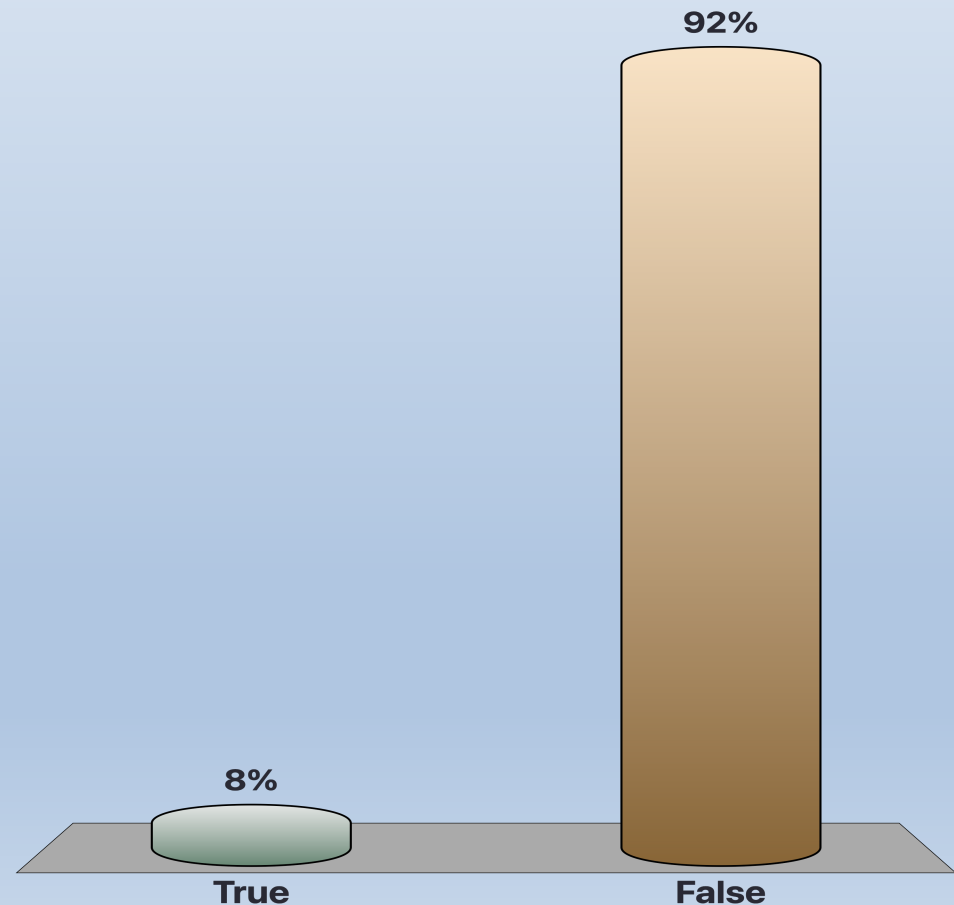


Vrai ou faux?

Pour l'opéron trp, tryptophane agit comme activateur.

A. True

B. False



Régulation de la transcription

- 3 principaux types de régulation génique au niveau transcriptionnel :

1. **Les opérons**

- L'opéron **trp**
- L'opéron **lac**

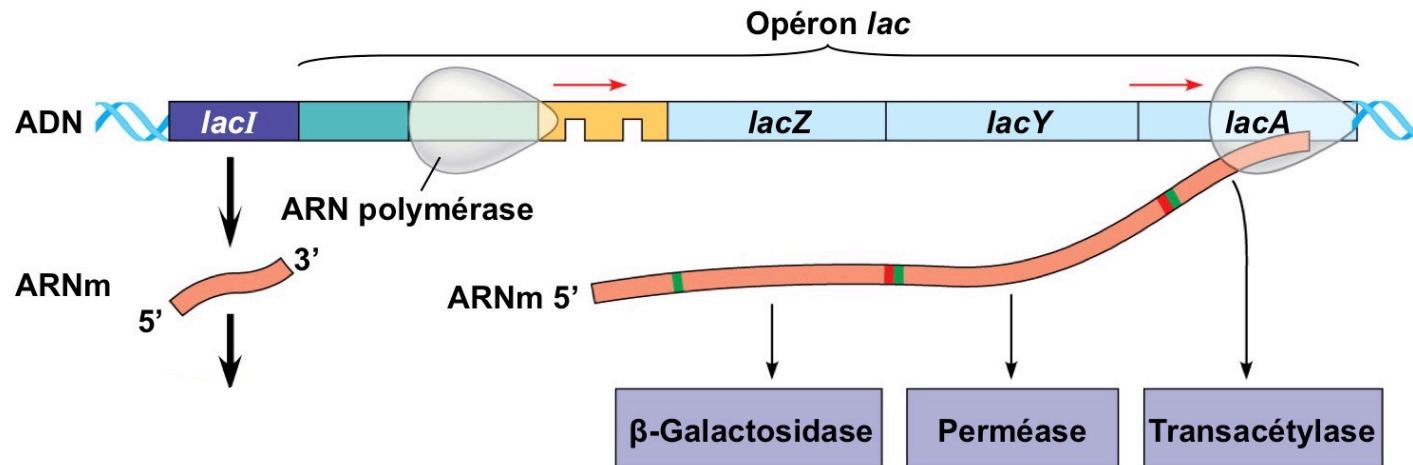
2. Les facteurs sigma spécifiques

L'opéron lac

Jacques Monod and François Jacob (1961)

- L'opéron lac code pour des enzymes impliquées dans le **catabolisme** (**dégradation**) du lactose
 - Le lactose est présent dans les nutriments (lait) qui passent dans l'intestin
- L'opéron lac contient 3 gènes : LacZ, lacY et lacA, importants pour l'hydrolyse du lactose
- Le gène lacI est impliqué dans la régulation de l'opéron lac, mais ne fait pas partie de l'opéron lui-même
 - Il code pour le **répresseur lacI**

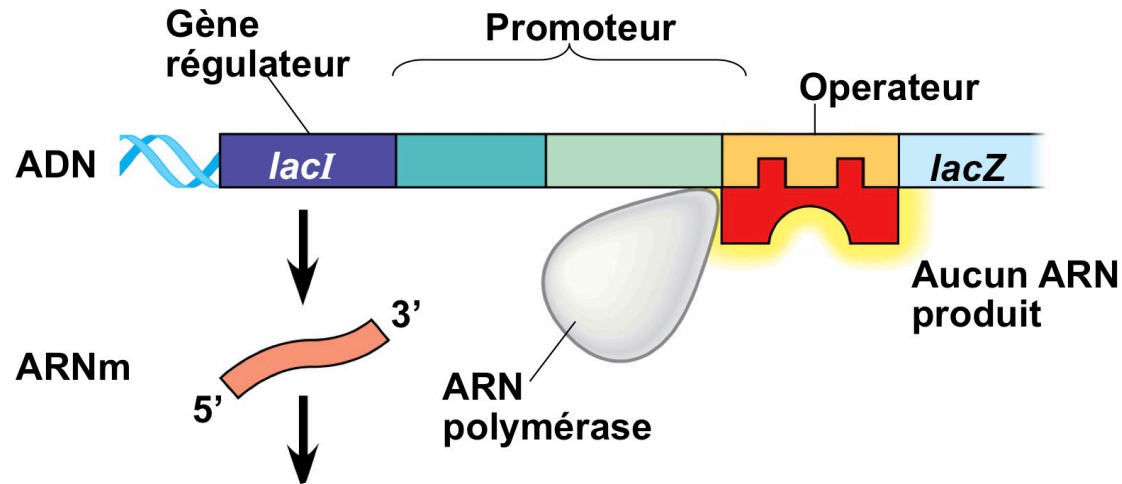
L'opéron lac



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

- En **présence** de lactose :
 - Le répresseur est inactivé par l'allolactose, un dérivé du lactose
 - L'ARN polymérase peut initier la transcription
 - La transcription des enzymes du catabolisme du lactose est **activée**

L'opéron lac



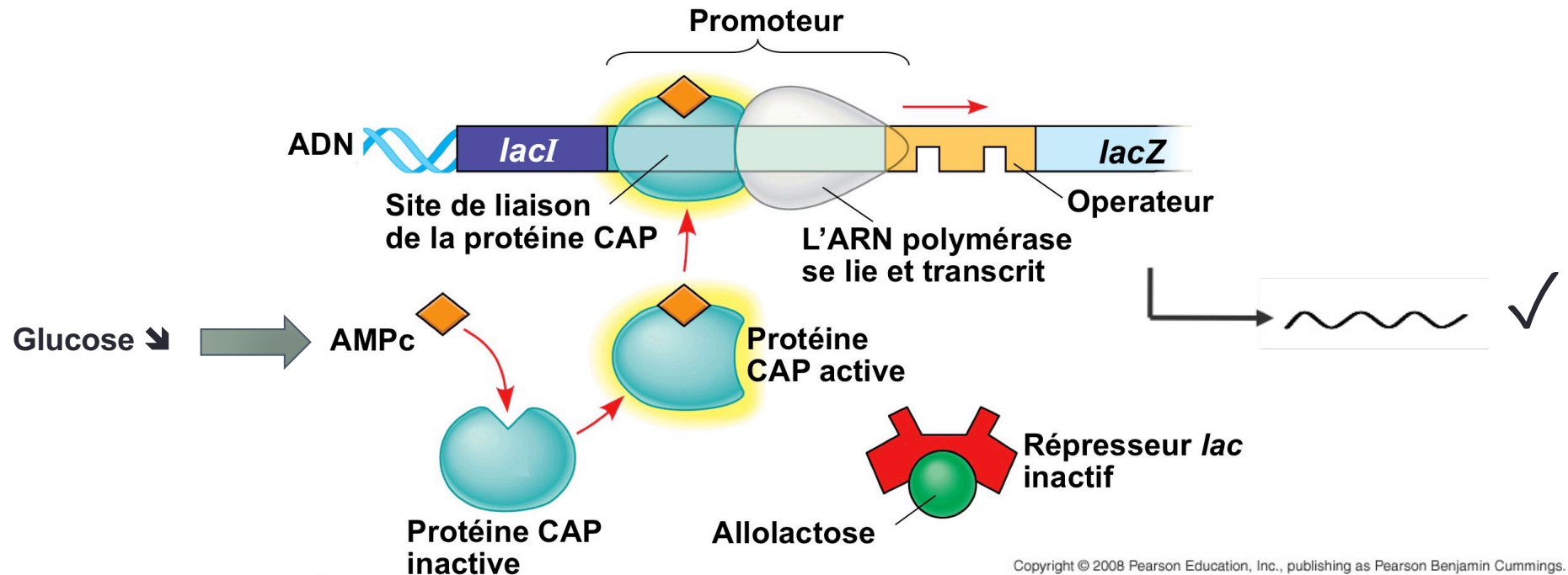
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

- En **absence** de lactose:
 - Pas besoin de transcrire les gènes du catabolisme du lactose !
 - Le répresseur est actif (n'est pas inactivé par l'allolactose qui est absent)
 - L'ARN polymérase ne peut PAS initier la transcription
 - La transcription des enzymes du catabolisme du lactose est **inactivée**

L'opéron lac – une double régulation

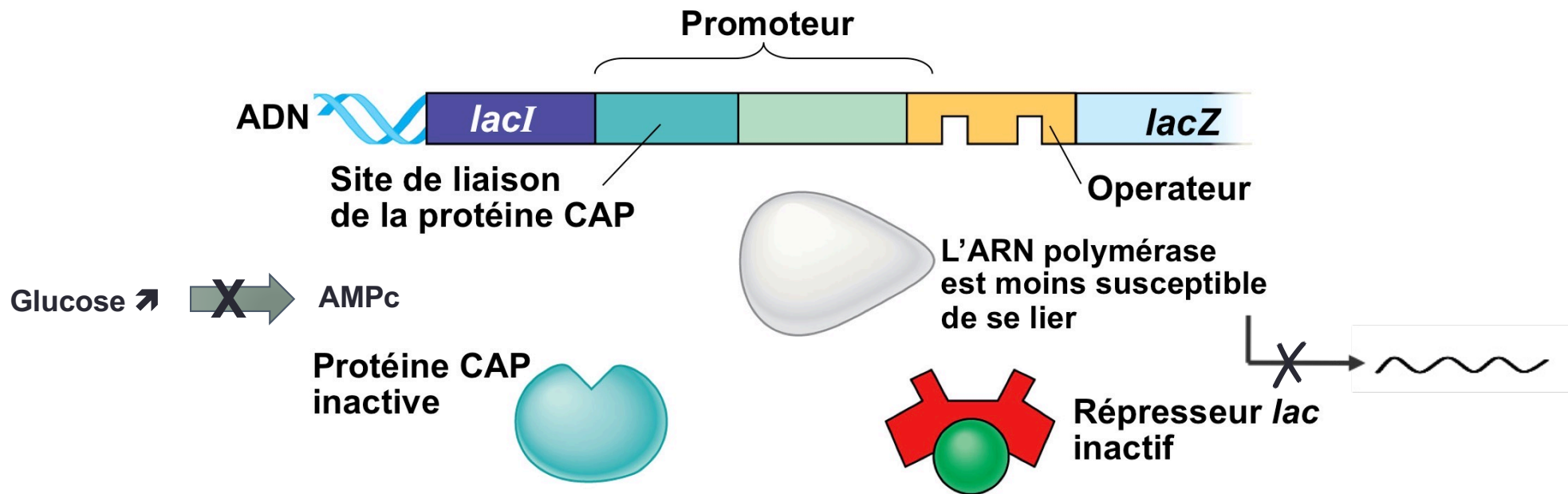
- Tout ce qu'on vient de voir est vrai quand la concentration en glucose est basse
 - Le glucose est la première source de carbohydrates pour *E.coli*
 - Uniquement quand la concentration en glucose est basse, *E.coli* utilise le lactose

L'opéron lac – une double régulation



- En **absence de glucose** :
- L'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) se lie à et active la protéine CAP (catabolite activator protein)
- La protéine CAP se lie au promoteur de l'opéron lac et facilite la liaison de l'ARN polymérase
- L'opéron lac est activé

L'opéron lac – une double régulation

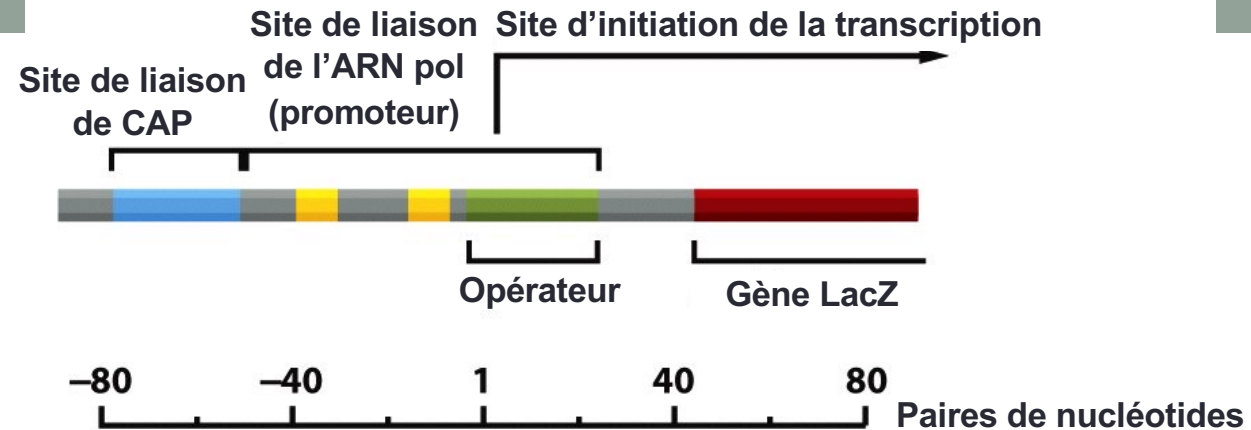


- En présence de glucose :
- Il y a peu d'AMPc
- La protéine CAP n'est pas active
- L'ARN polymerase est moins susceptible de se lier
- L'expression de l'opéron lac n'est pas stimulée

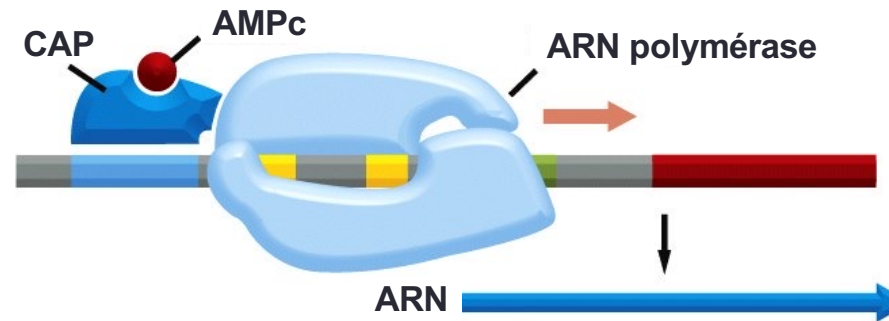
L'opéron lac – une double régulation

- La **protéine CAP** permet à *E.coli* d'utiliser le lactose à la place du glucose
- Mais s'il n'y a pas de lactose ?
 - Le répresseur lac permet de réguler plus finement l'expression de l'opéron
- Analogie:
 - Protéine CAP = bouton ON/OFF
 - Répresseur lac = Volume
- L'opéron lac est un exemple de régulation positive (CAP) et negative (lac)

Résumé opéron lac:



Glucose -
Lactose +



Protéine CAP liée
Répresseur lac non lié
OPERON ACTIF

Glucose -
Lactose -



Protéine CAP liée
Mais répresseur lac lié
OPERON INACTIF

Glucose +
Lactose -



Protéine CAP non liée
Répresseur lac lié
OPERON INACTIF

Glucose +
Lactose +



Protéine CAP non liée
Répresseur lac non lié
OPERON INACTIF

Régulation de la transcription

- 2 principaux types de régulation génique au niveau transcriptionnel chez les bactéries:
 1. Les opérons
 - L'opéron **trp**
 - L'opéron **lac**
 2. Les facteurs sigma spécifiques

2) Facteurs σ spécifiques

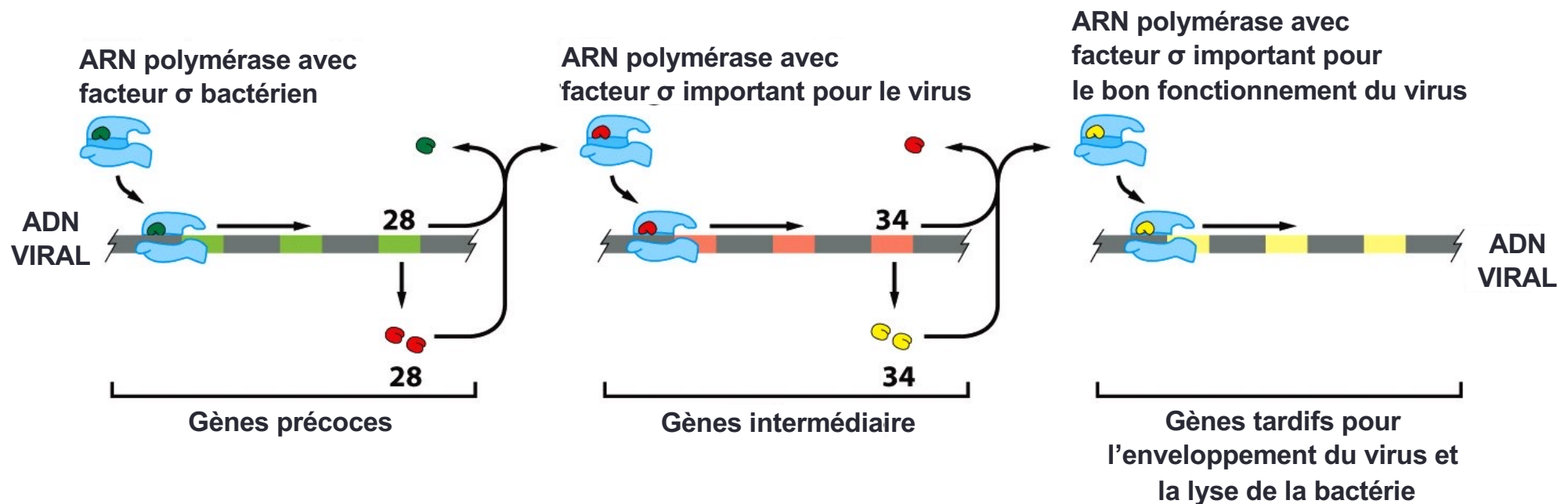
- Les facteurs σ guident l'ARN polymérase vers un ensemble de gènes à transcrire
 - **Des gènes aux fonctions similaires** peuvent être exprimés de façon coordonnée
- Certaines bactéries codent pour >100 facteurs σ différents
 - Haut degré de spécialisation

2) Facteurs σ spécifiques

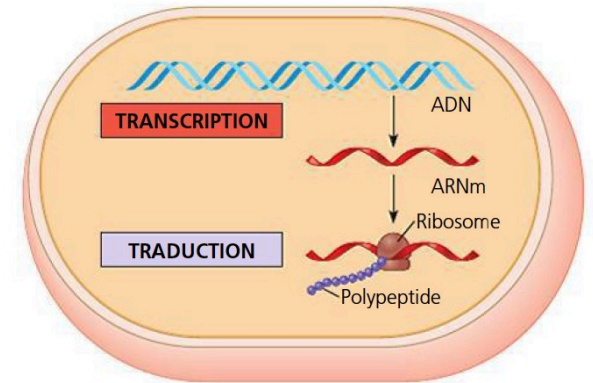
Facteurs Sigma chez E.coli	
Facteur sigma	Promoteurs reconnus
$\sigma 70$	la plupart des gènes
$\sigma 32$	gènes induits par un choc de température
$\sigma 28$	gènes de la phase stationnaire et la réponse au stress
$\sigma 28$	gènes impliqués dans la mobilité et le chemotactisme
$\sigma 54$	gènes pour le métabolisme du nitrogène
$\sigma 24$	gènes pour la gestion des protéines mal conformées
La désignation des facteurs sigma se réfère à leur poids moléculaire, en kilodaltons.	

2) Facteurs σ spécifiques

- La spécificité des facteurs σ est aussi utilisée par des **virus** infectant les bactéries pour transcrire les gènes importants pour la réplication virale



Régulation de la transcription chez les bactéries - résumé



- 3 modes principaux de régulation de la transcription

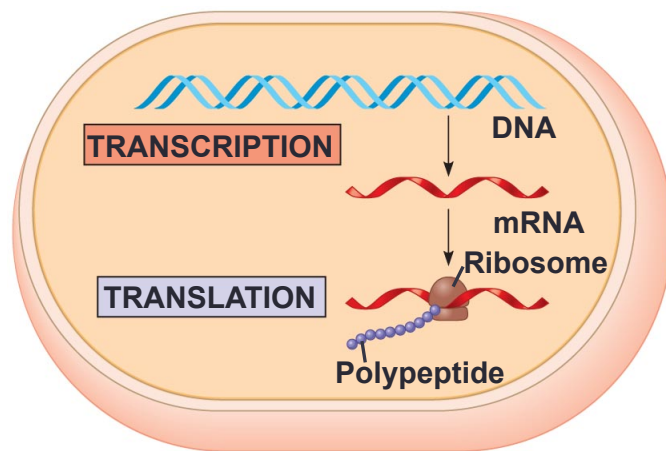
1. Les opérons

- L'opéron trp
- L'opéron lac (double régulation)

2. Facteurs σ spécifiques

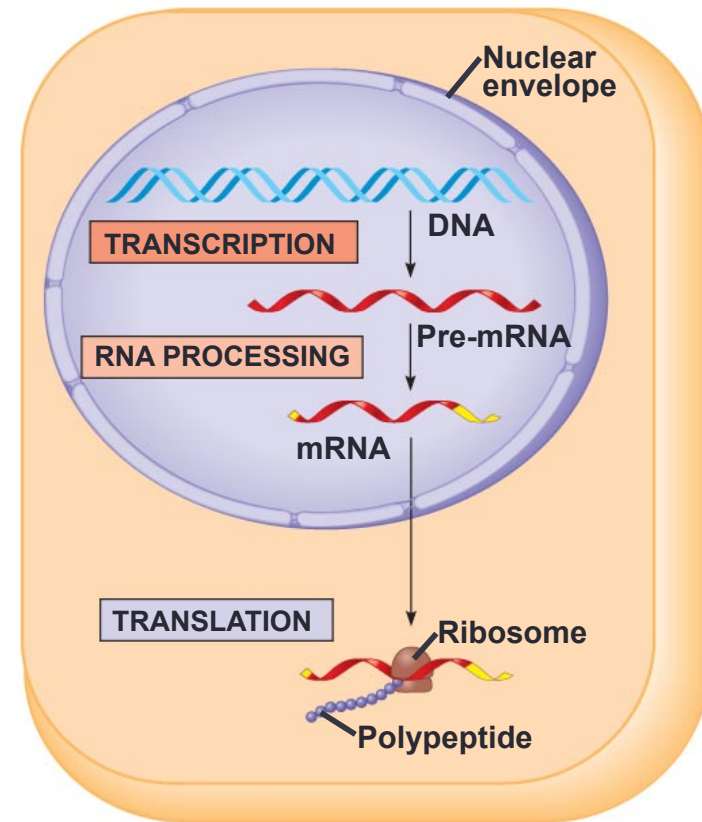
- Plusieurs gènes partageant une fonction similaires peuvent être régulés par un même facteur σ

Prévue...



(a) Bacterial cell

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



(b) Eukaryotic cell

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Transcription I

glucose
ARN
AMP
initiation
terminaison
lac
lactose
elongation
terminateur
promoteur
matrice
trp
constitutif
holoenzyme
opéron
CAP
sigma
polycistronique
tryptophane
codant
brin

Transcription I

- **Objectifs d'apprentissage:**
 - Connaître les éléments et les étapes clés du dogme central
 - Connaître les étapes ainsi que les éléments de base pour la transcription
 - Facteur sigma: Connaître le déroulement de la transcription grâce au facteur sigma, ainsi que comment différents facteurs sigma peuvent ajuster la transcription
 - Opérons: Connaître le principe d'un opéron (ARNm polycistronique), connaître tous les éléments clés des opérons trp et lac, ainsi que comment ils réagissent en présence/absence de tryptophane et lactose/glucose
 - Connaître la raison pour laquelle le taux de transcription des gènes peut être régulé, ainsi que les gènes constitutifs comme contre-exemple.