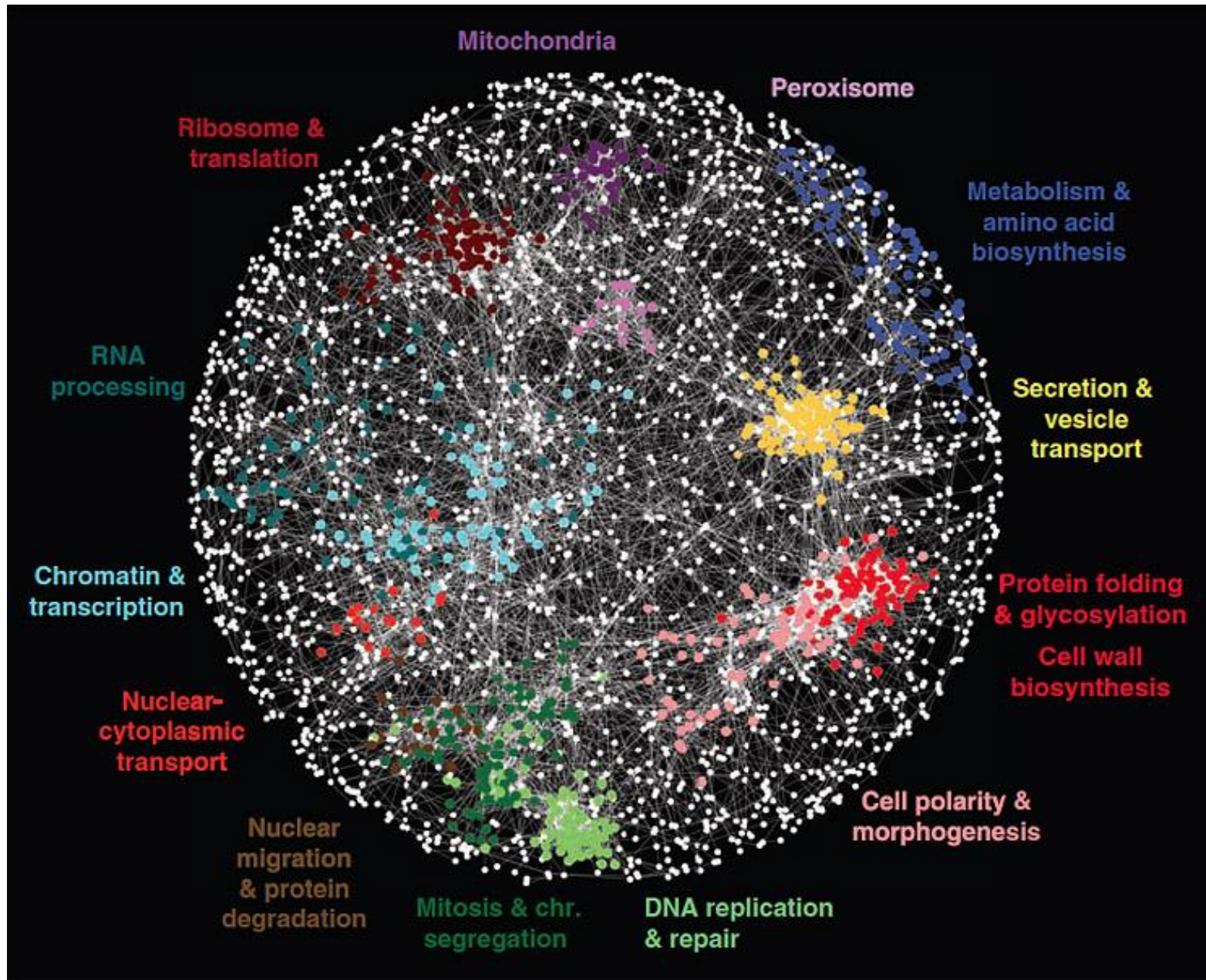


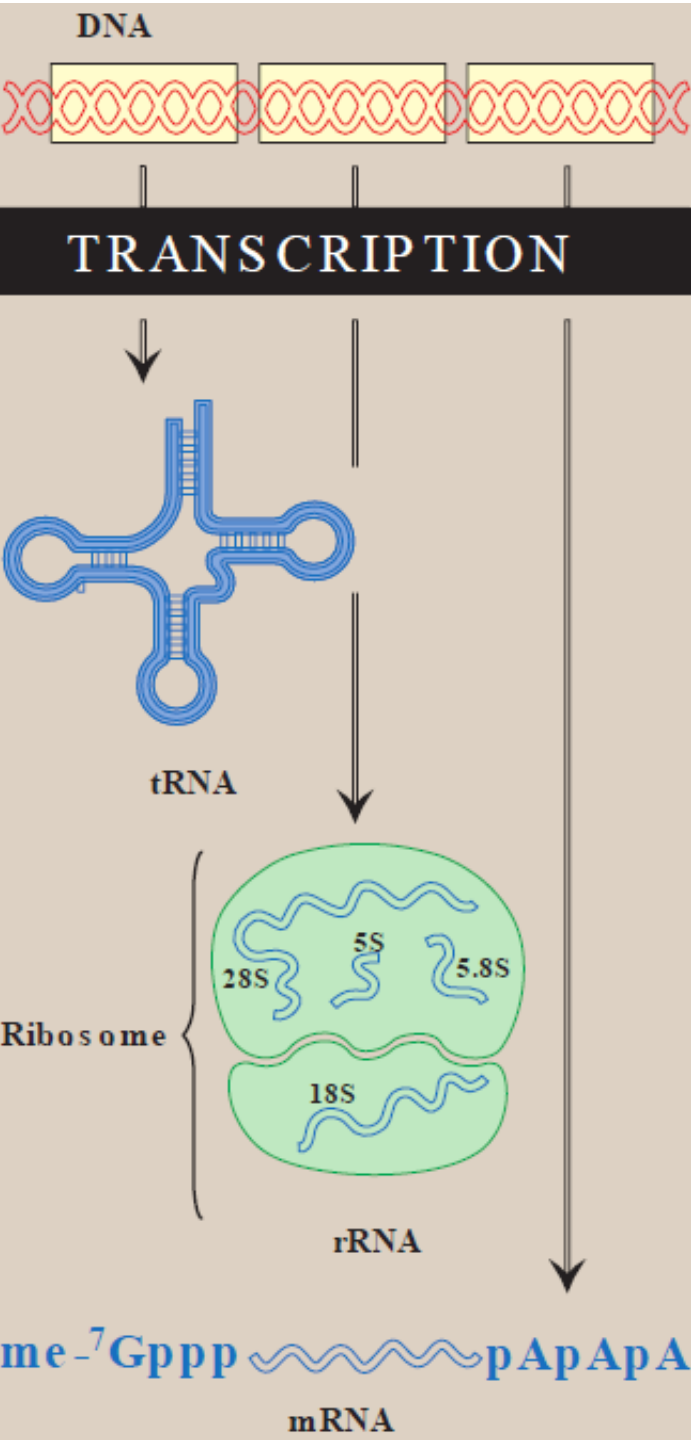
# Transcription des gènes



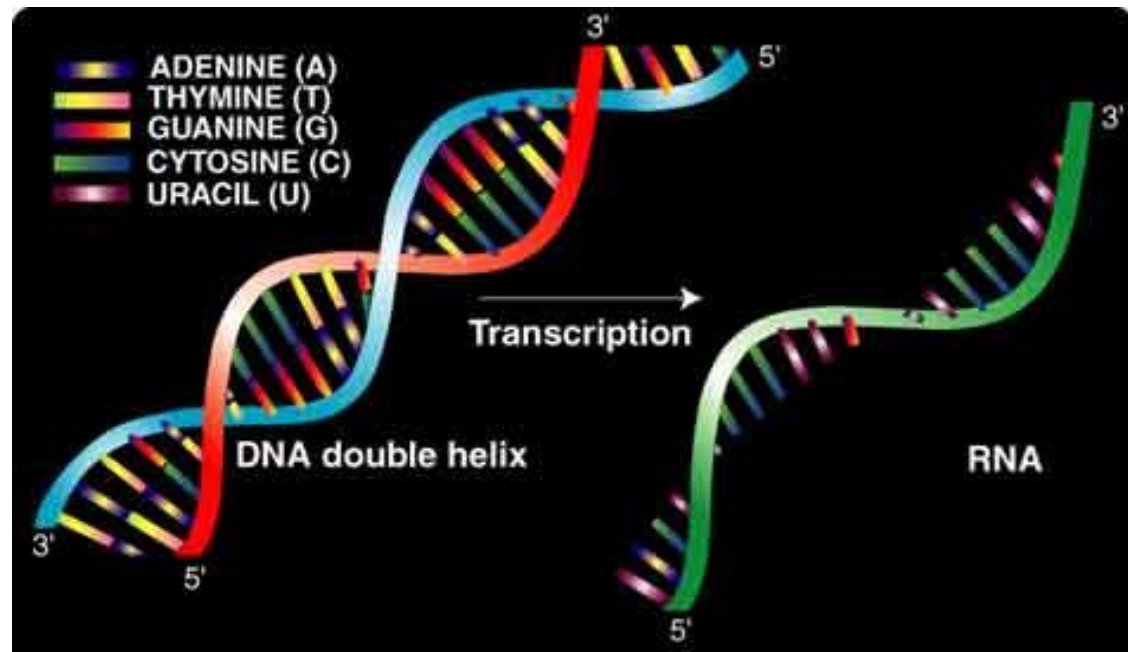
# Plan du cours

- Transcription des gènes chez les eucaryotes
  - Généralités
  - Structure et importance du promoteur
  - Régulation et déroulement de la transcription
  - Modifications du transcrit primaire
  - Structure de l'ARN messager.

# Expression des gènes



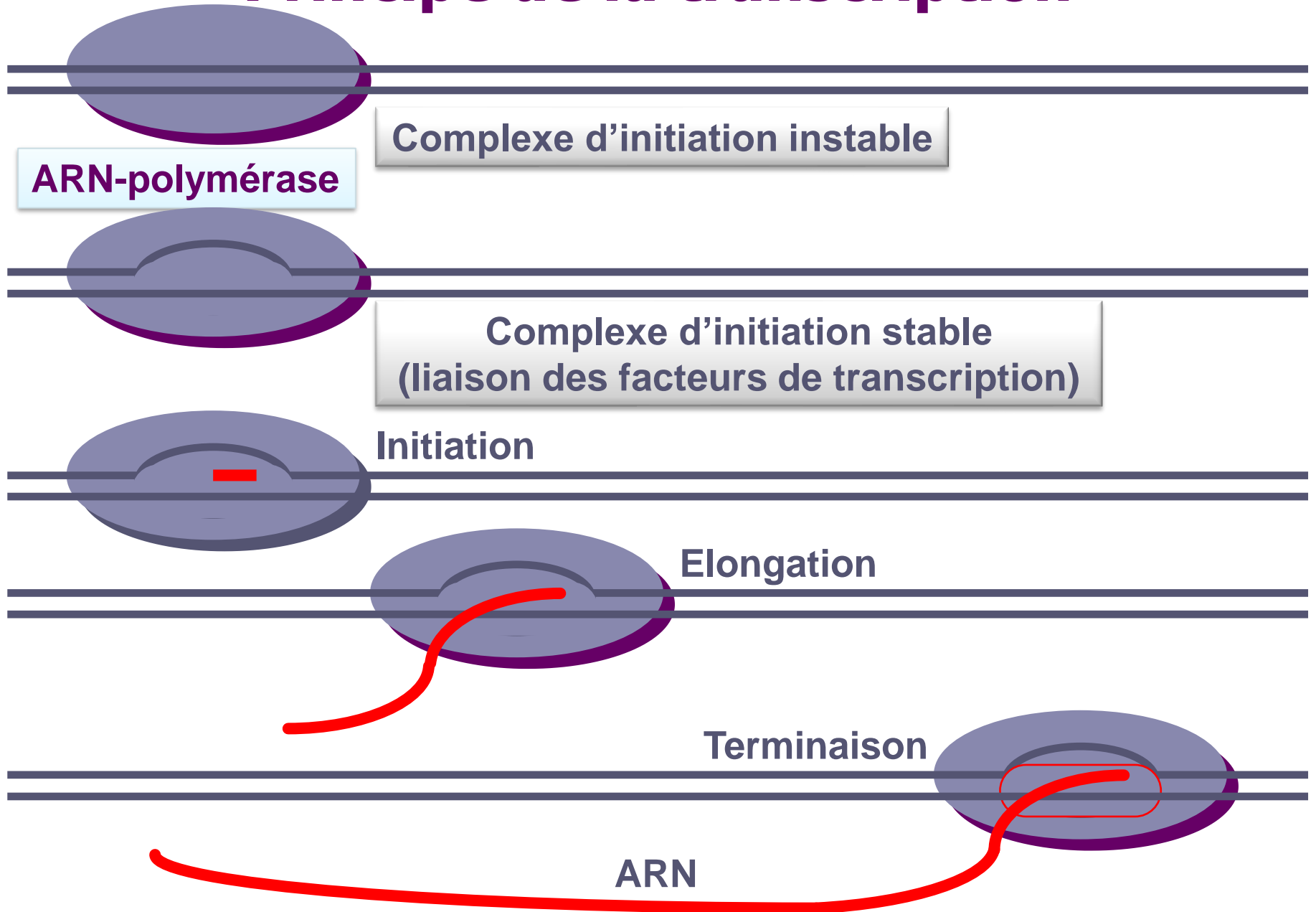
**Transcription:** utilisation de l'information génétique pour la synthèse des ARN cellulaires



# Généralités

- **Expression des gènes:** principe de colinéarité
  - Séquence de nucléotides de l'ADN → séquence de nucléotides de l'ARN → structure primaire des protéines (peptides)
- **Étapes**
  - Transcription: ADN → ARN
  - Traduction: ARN messagers → protéines
- **Transcription:** lecture d'un gène par l'ARN-polymérase ADN-dépendante → ARN complémentaire (transcrit primaire)
- **Enzymes de la transcription chez les eucaryotes**
  - ARN-polymérase I → ARN ribosomaux
  - ARN-polymérase II → ARN messagers, ARN nucléaires
  - ARN-polymérase III → ARN de transfert, ARN ribosomaux
  - ARN-polymérase mitochondriale → ARN mitochondriaux.

# Principe de la transcription

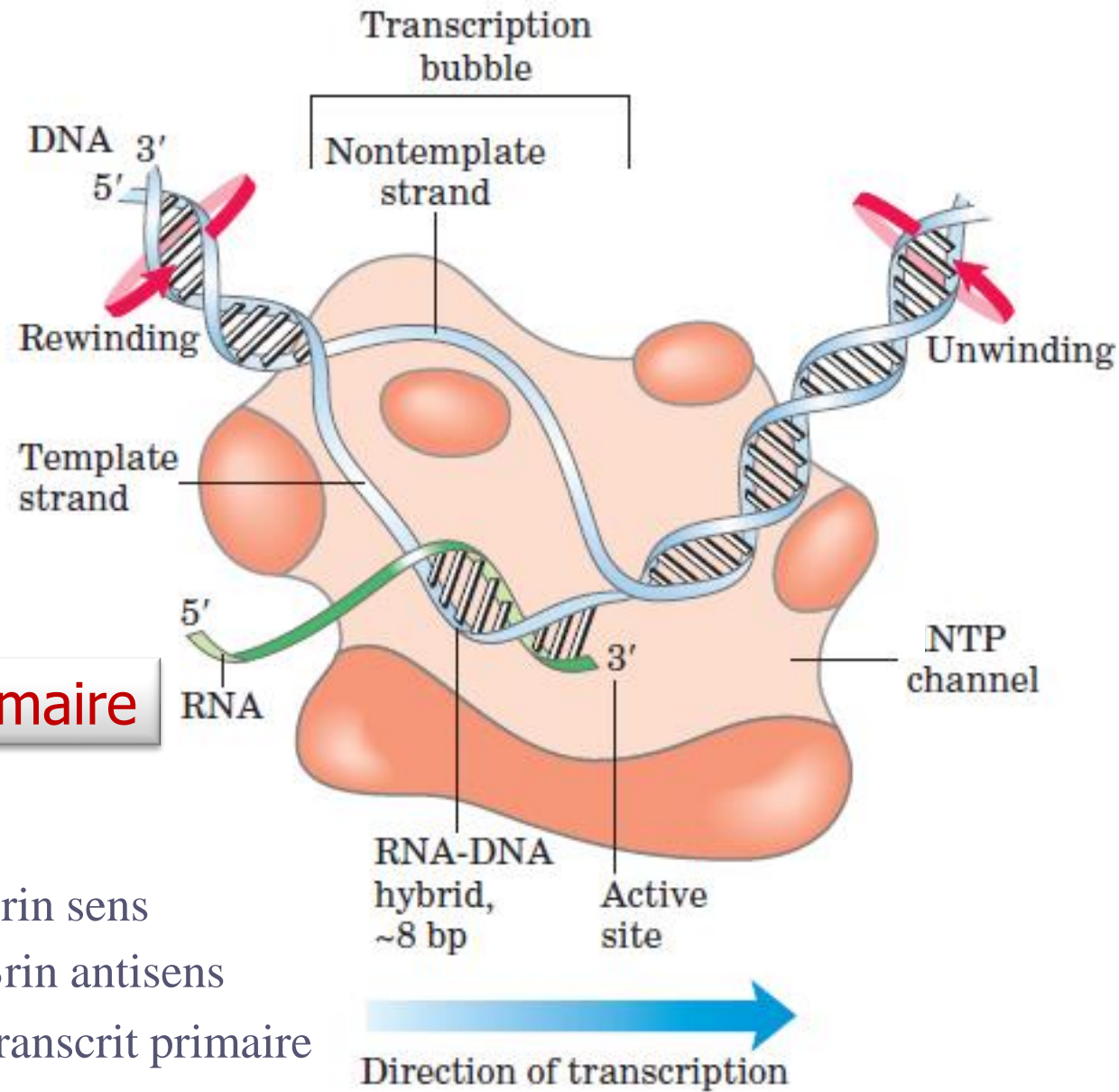


# Principe de la transcription

- **ARN-polymérase + facteurs de transcription:**  
reconnaissance des promoteurs → début des gènes
  - Liaison au promoteur → sélection du brin transcrit (matrice, antisens)
- **Événements ultérieurs**
  - **Dénaturation locale de l'ADN**
  - **Catalyse des réactions de la transcription**
    - Addition de nucléotides complémentaires à ceux du brin matrice
    - Direction de la synthèse du transcrit primaire: 5' → 3'
    - Transcrit primaire temporairement hybridé au brin antisens → libération au fur et à mesure que la polymérase avance
    - Fin du gène: signal de polyadénylation → fin de la transcription.

# Principe de la transcription

Transcrit primaire



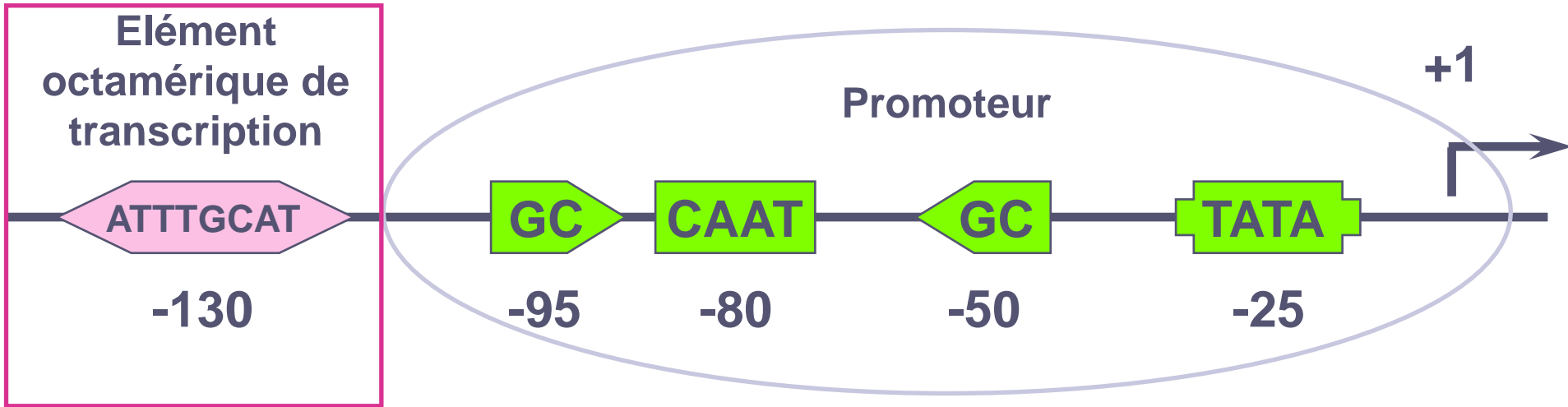
- (5') CGCTATAGCGTTT(3') Brin sens
- (3') GCGATATCGCAA(5') Brin antisens
- (5') CGCUAUAGCGUUU(3') Transcrit primaire

**Transcrit primaire:** ARN complémentaire au brin antisens, identique au brin sens

# Structure du promoteur

- **Promoteur**: séquence reconnue par les protéines nucléaires (ARN-polymérase + facteurs de transcription) → début de la transcription
- **Spécificité du promoteur de chaque gène**: séquences similaires et différentes par rapport à d'autres promoteurs
- **Séquences « consensus » des promoteurs eucaryotiques**
  - $\approx -25$  → séquence TATAAAA (boîte TATA) → reconnaissance par TBP, sous-unité de TFIID, cofacteur de l'ARN-polymérase II
  - $\approx -50, -95$  → boîtes GC → liaison des facteurs d'initiation de la transcription
  - $\approx -80$  → séquence CAAT (boîte CAT) → liaison des protéines régulatrices de la transcription.

# Structure du promoteur chez les eucaryotes



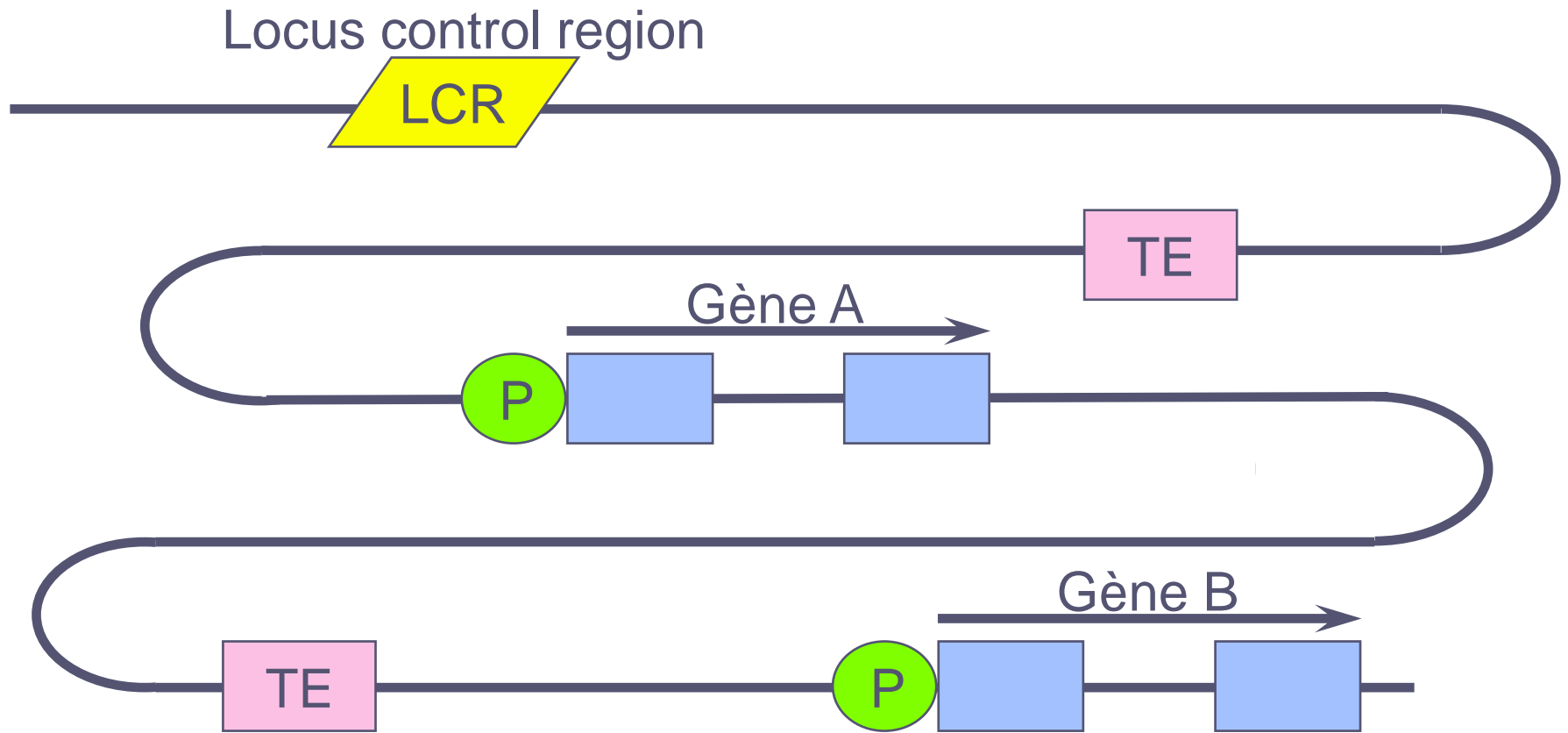
Élément octamérique de transcription: liaison du facteur OTF → régulation de l'initiation

- **Promoteur**: initiation (+1) → niveau élémentaire (faible)
- **Ajustement fin (fréquence, durée de l'initiation)**: intervention des facteurs *trans*-régulateurs attachés aux séquences régulatrices (situées en dehors du promoteur).

# Régulation de l'expression des gènes

- **Gènes domestiques**: expression constante, continue (protéines structurelles, enzymes nécessaires en quantité constante, ARN de transfert et ribosomaux...)
- **Majorité des gènes**: expression contrôlée (temps, nécessités tissulaires, signaux internes / environnementaux)
  - **Facteurs *cis*-régulateurs**: séquences d'ADN → contrôle de la transcription
    - **Séquences régulatrices**: promoteur, séquences LCR, TE (éléments octamériques, séquences d'activation, d'inhibition, HRE)
  - **Facteurs *trans*-régulateurs**: protéines de liaison à l'ADN; fixation sur les séquences régulatrices → modulation de la transcription.

# Séquences régulatrices chez les eucaryotes



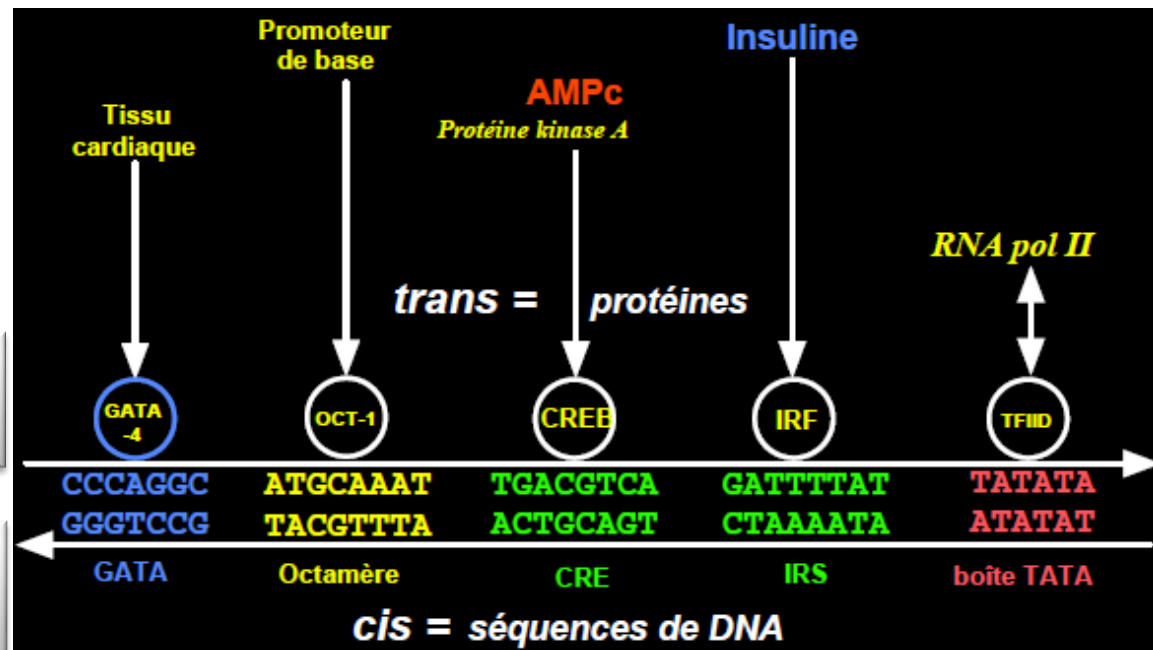
**Élément régulateur régional (LCR):** contrôle de plusieurs gènes

**Élément de transcription (TE):** éléments octamériques de transcription, séquences d'activation, d'inhibition, éléments de réponse aux hormones (HRE)

**Promoteur (P):** initiation élémentaire de la transcription

# Facteurs *trans*-régulateurs

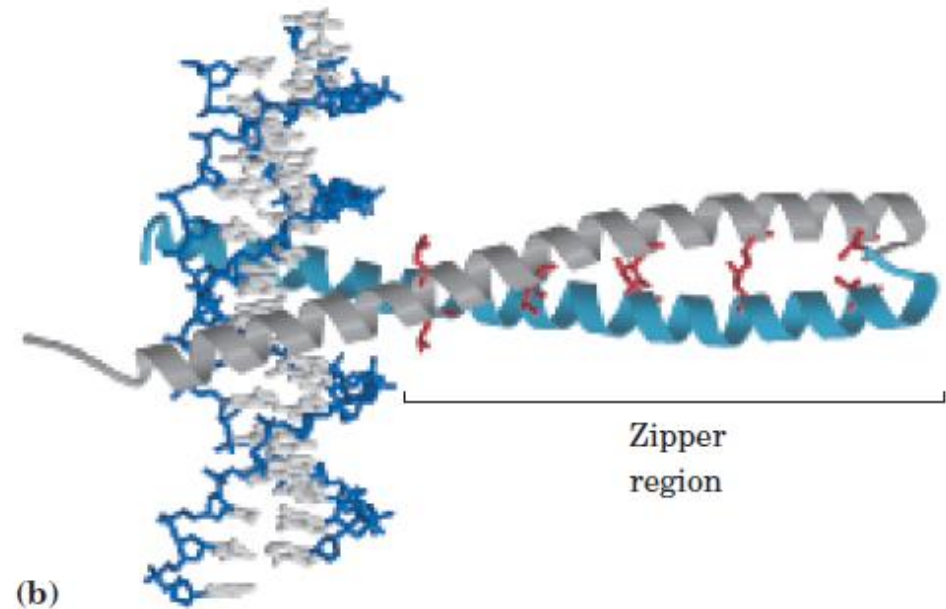
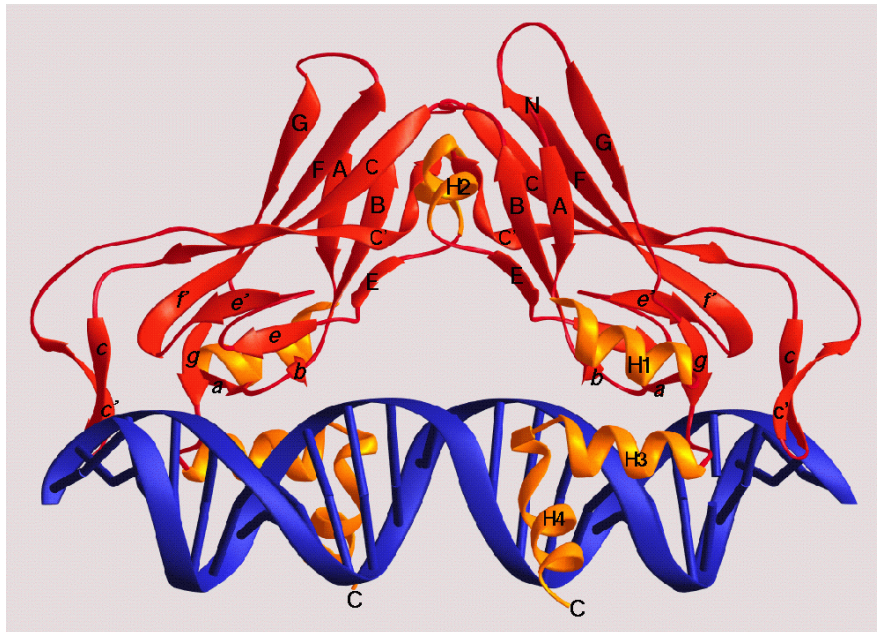
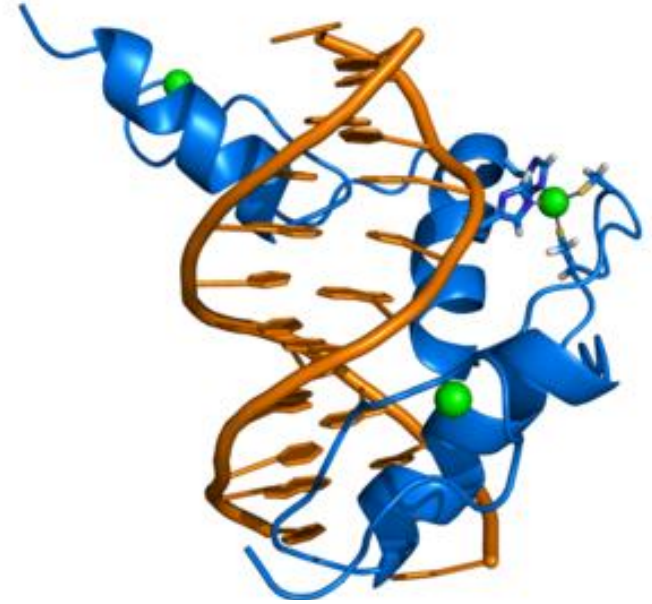
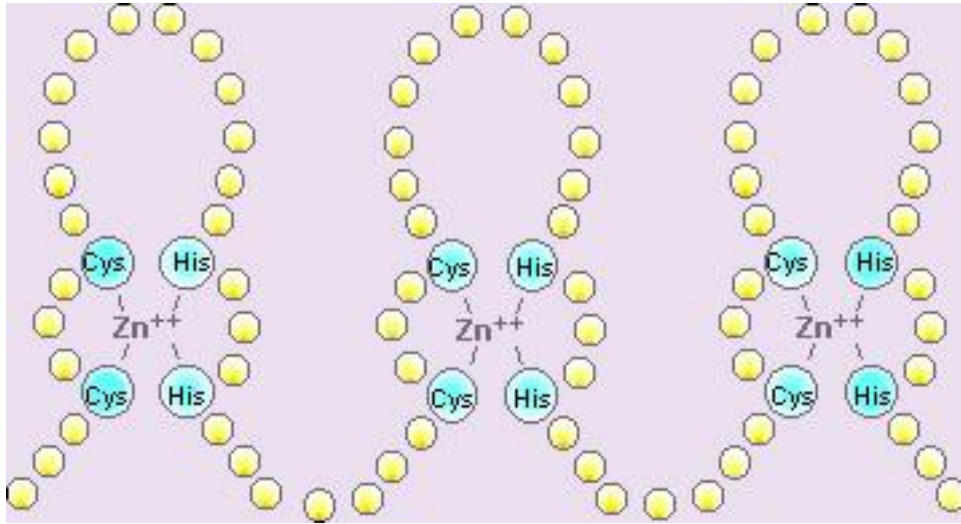
- Liaison aux séquences régulatrices (selon les signaux reçus par les cellules)  
→ induction/répression de la transcription
- Protéines pourvues de domaines spécifiques de liaison à l'ADN
  - Doigts à zinc ( $\approx 30$  acides aminés, ions de  $Zn^{2+}$  → boucles)
  - Fermeture éclair à LEU (hélices- $\alpha$  riches en LEU)
  - Homéodomaines (région basique, hélice- $\alpha$ , boucle, hélices- $\alpha$ )
  - Hélices- $\alpha$  acides (riches en ASP, GLU).



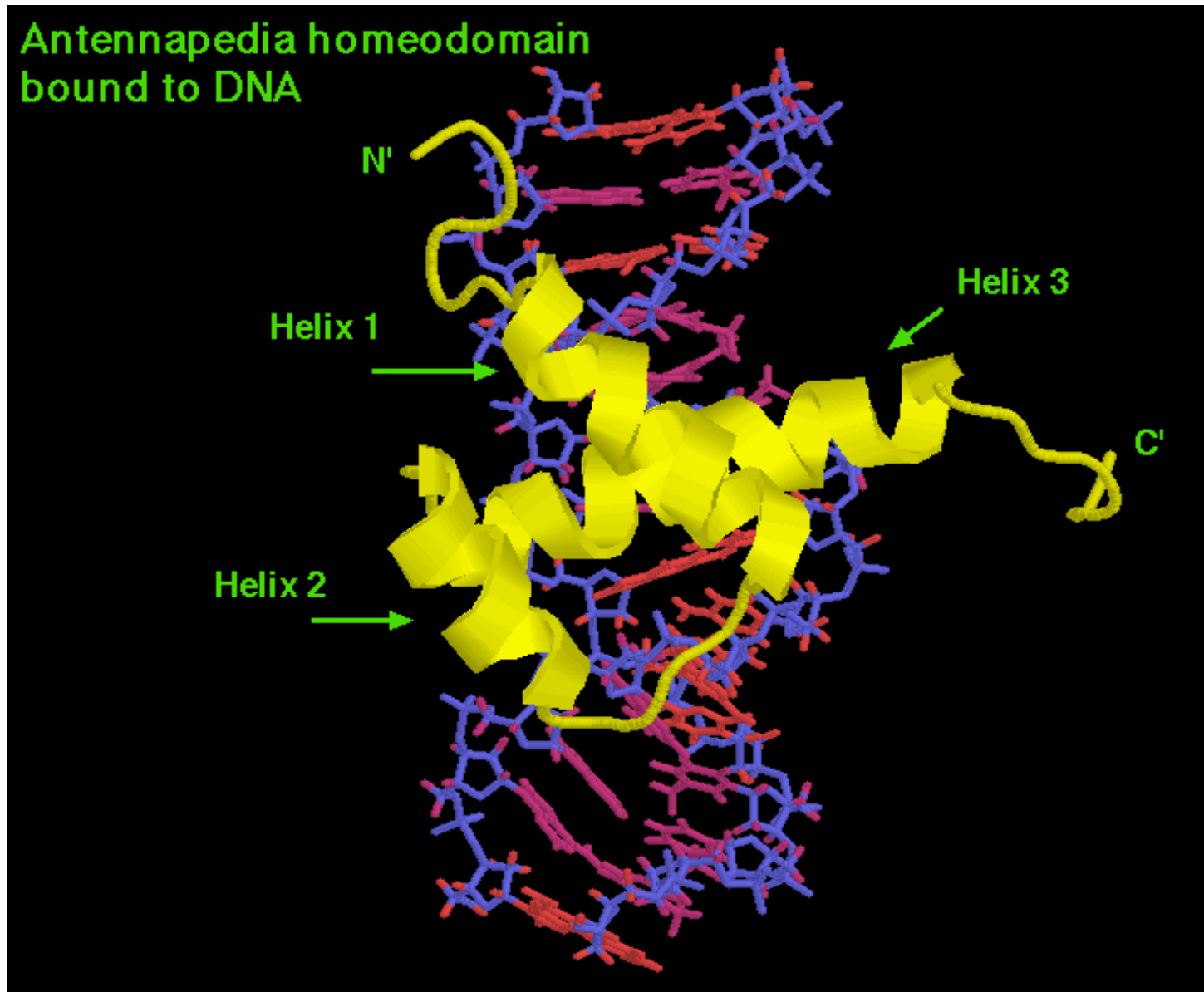
Facteurs *trans*-régulateurs

Facteurs *cis*-régulateurs

# Domaines de liaison à l'ADN



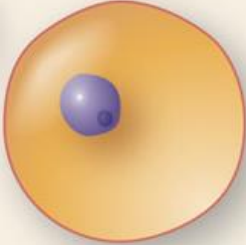


# Homéodomaines

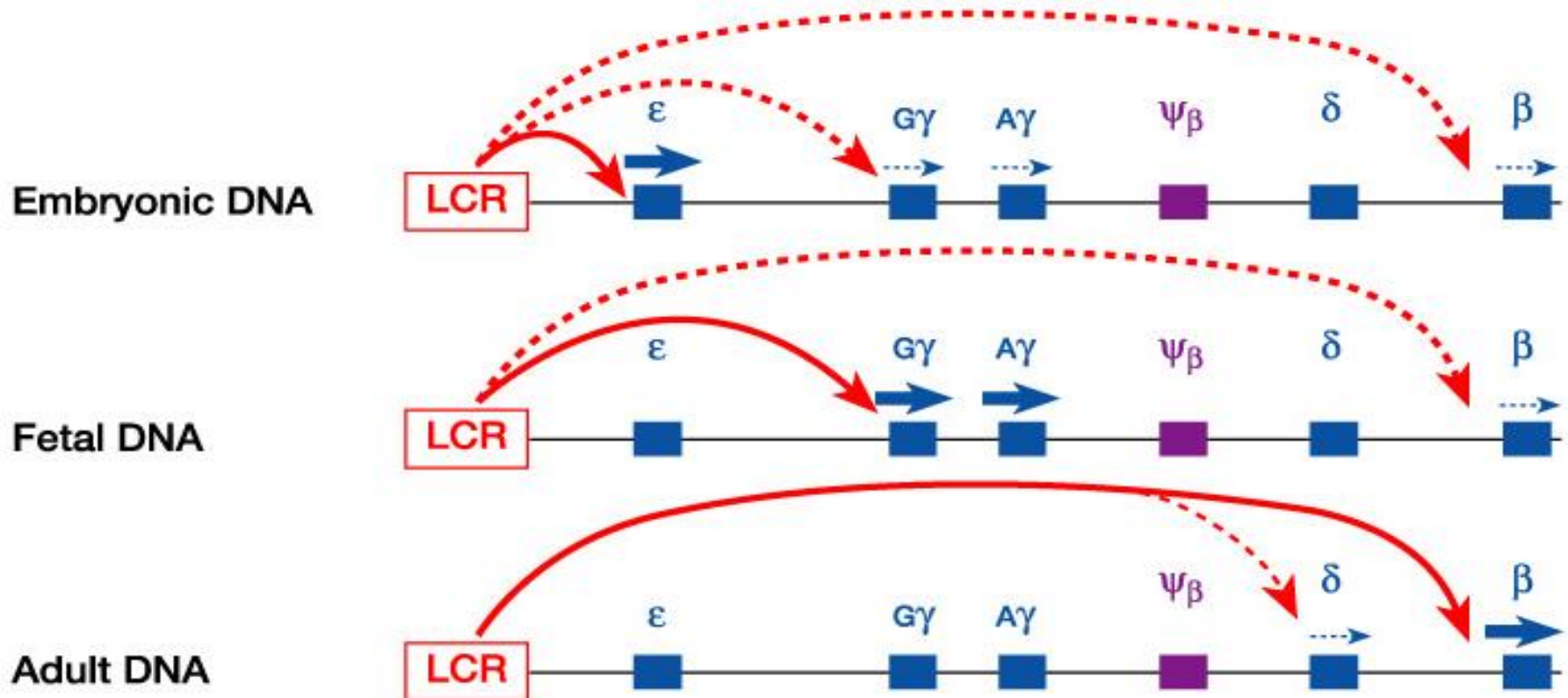


# Exemple: différenciation tissulaire

- Régulation de la transcription → différenciation des cellules (expression des panels de gènes différents, malgré le génotype identique des cellules nucléés).

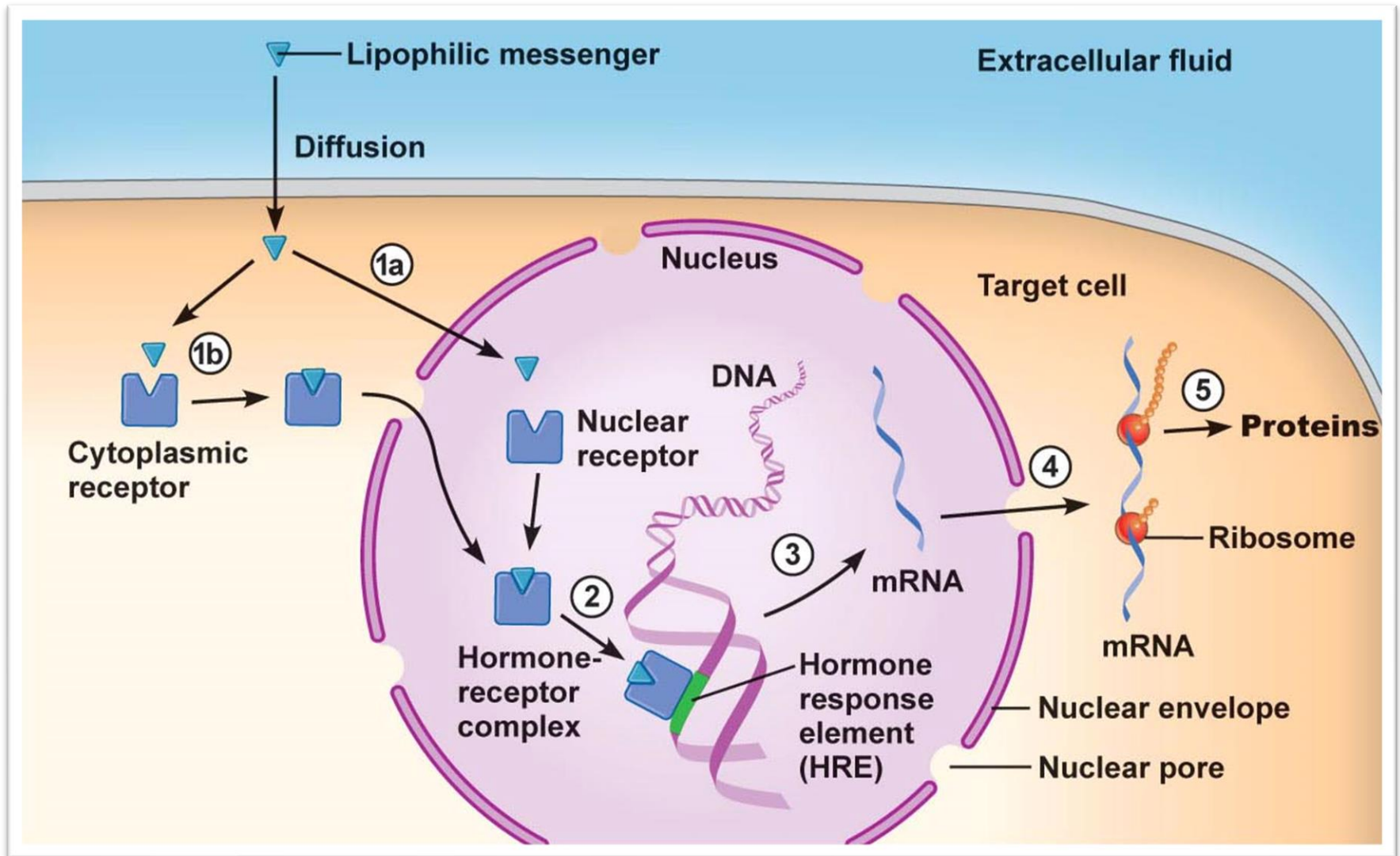
Type de cellule	Hématie	Muscle	Pancréas
Type de gène			
Domestique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hémoglobine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Myosine	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Exemple: régulation de la transcription en fonction du temps



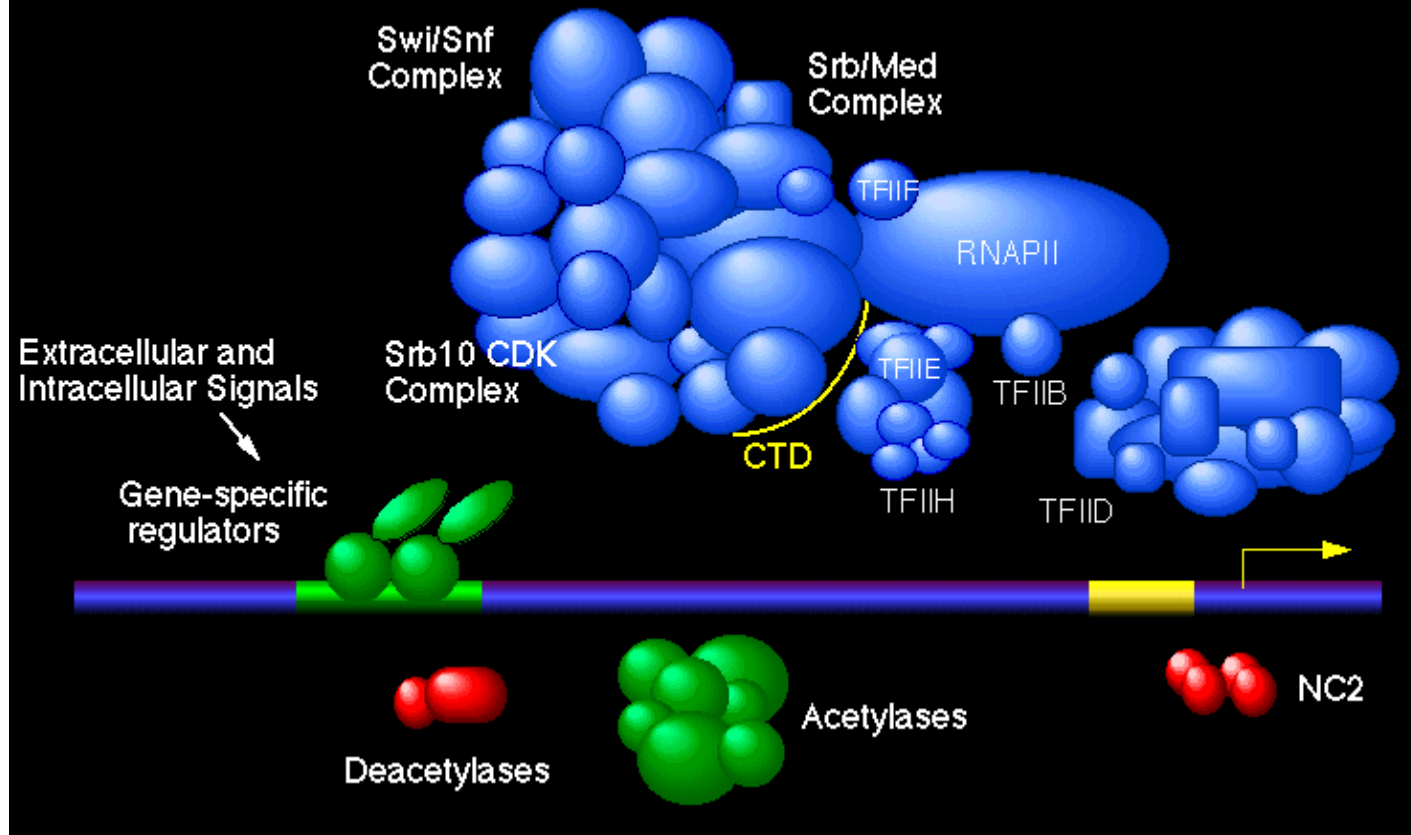
Expression des gènes de la globine (chromosome 11)

# Exemple: régulation de la transcription par les hormones



# Transcription des gènes codant pour les protéines

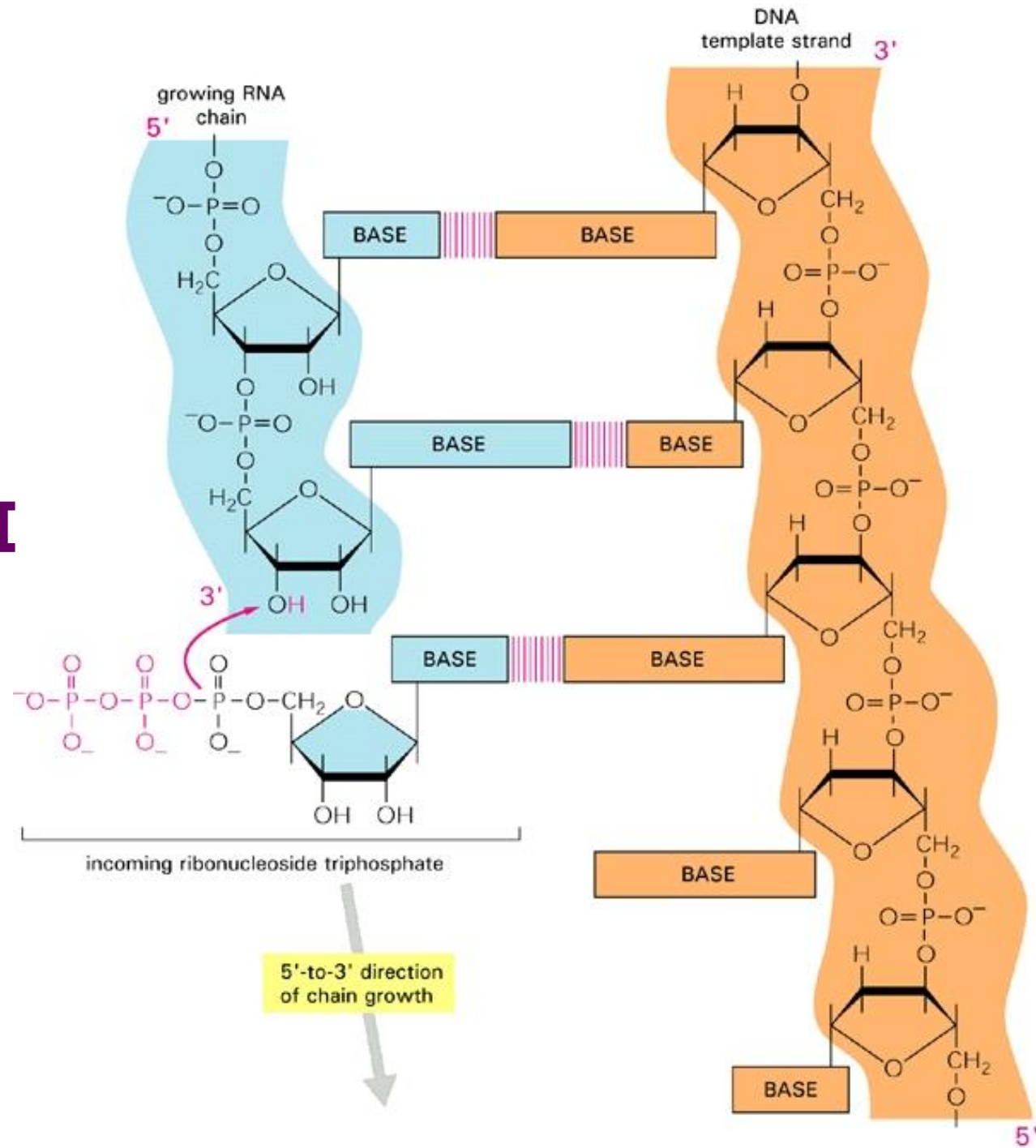
## Constituants du complexe d'initiation de la transcription



# Initiation de la transcription

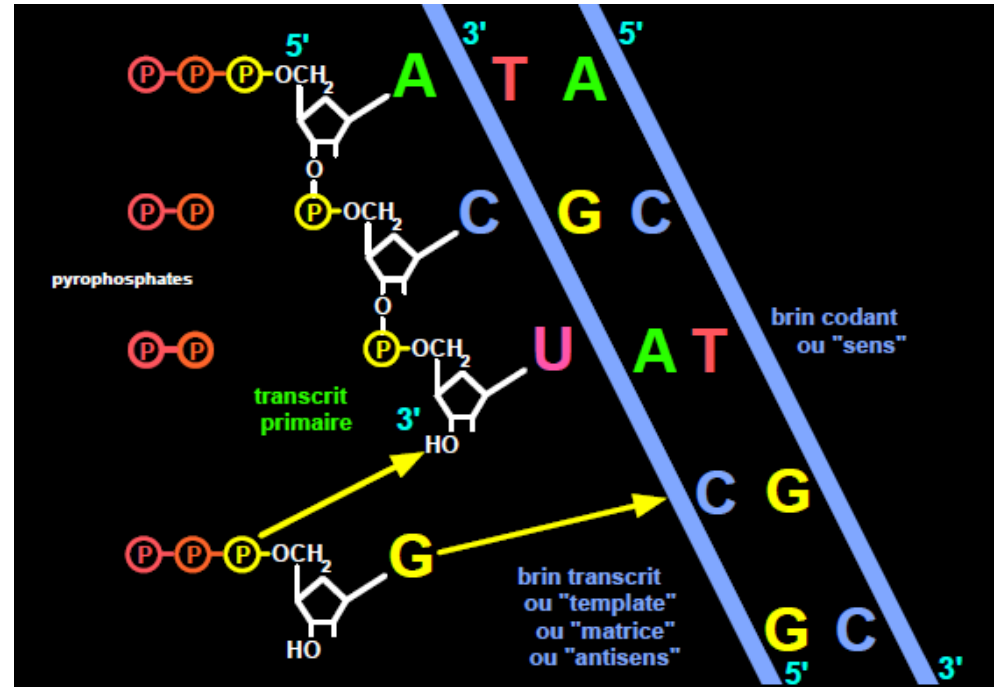
- **Relaxation de la chromatine**: accès des protéines nucléaires à l'ADN
- **ARN-polymérase II**: transcription des gènes codant pour des protéines
- **Substrats**: NTP (ATP, GTP, CTP, UTP)
- **Énergie**: liaison riche en énergie entre le 5'-PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et les 2 autres; pyrophosphatase: hydrolyse du PP<sub>i</sub>
- **Facteurs d'initiation de la transcription** (TFII-A, B, D, E, F, H, J): cofacteurs de l'ARN-polymérase II
  - **TBP**: reconnaissance de la boîte TATA du promoteur
  - **TFII-H**: dénaturation + déroulement de la double hélice
  - **Complexe d'initiation de la transcription**: ≈ 100 nucléotides (brin antisens) → ouverture + dénaturation locale de la double hélice
  - **Complexe d'initiation stable**: ≈ 30 protéines
  - **Assemblage de ce complexe**: activé/inhibé par les facteurs *trans*-régulateurs liés aux séquences régulatrices.

# Réaction de l'ARN-polymérase II



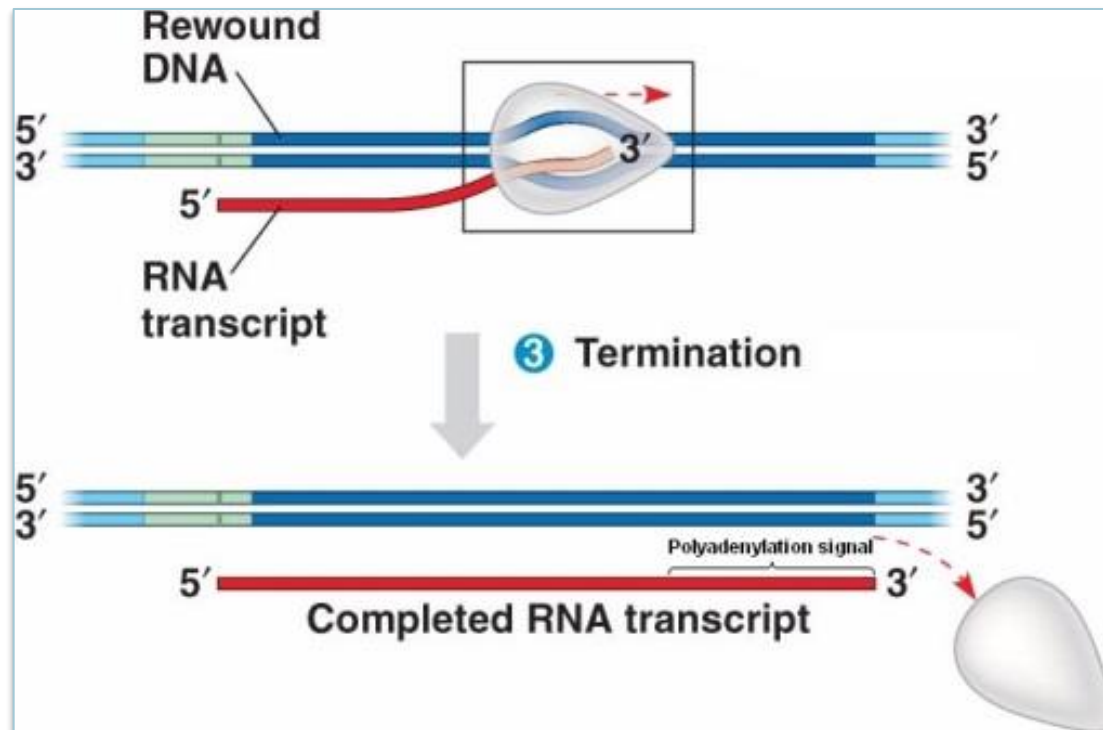
# Élongation

- Complémentarité des bases:  
A=T, U=A, G≡C, C≡G
- Chaque nucléotide doit être complémentaire à celui du brin antisens qui va lui faire face
- Energie: liaisons riches en énergie des NTP
- Synthèse de la liaison phosphodiester:  $5'\text{-PO}_4^{2-} \leftrightarrow \text{OH-C}_3'$
- Facteurs d'élongation: accélération de la transcription.

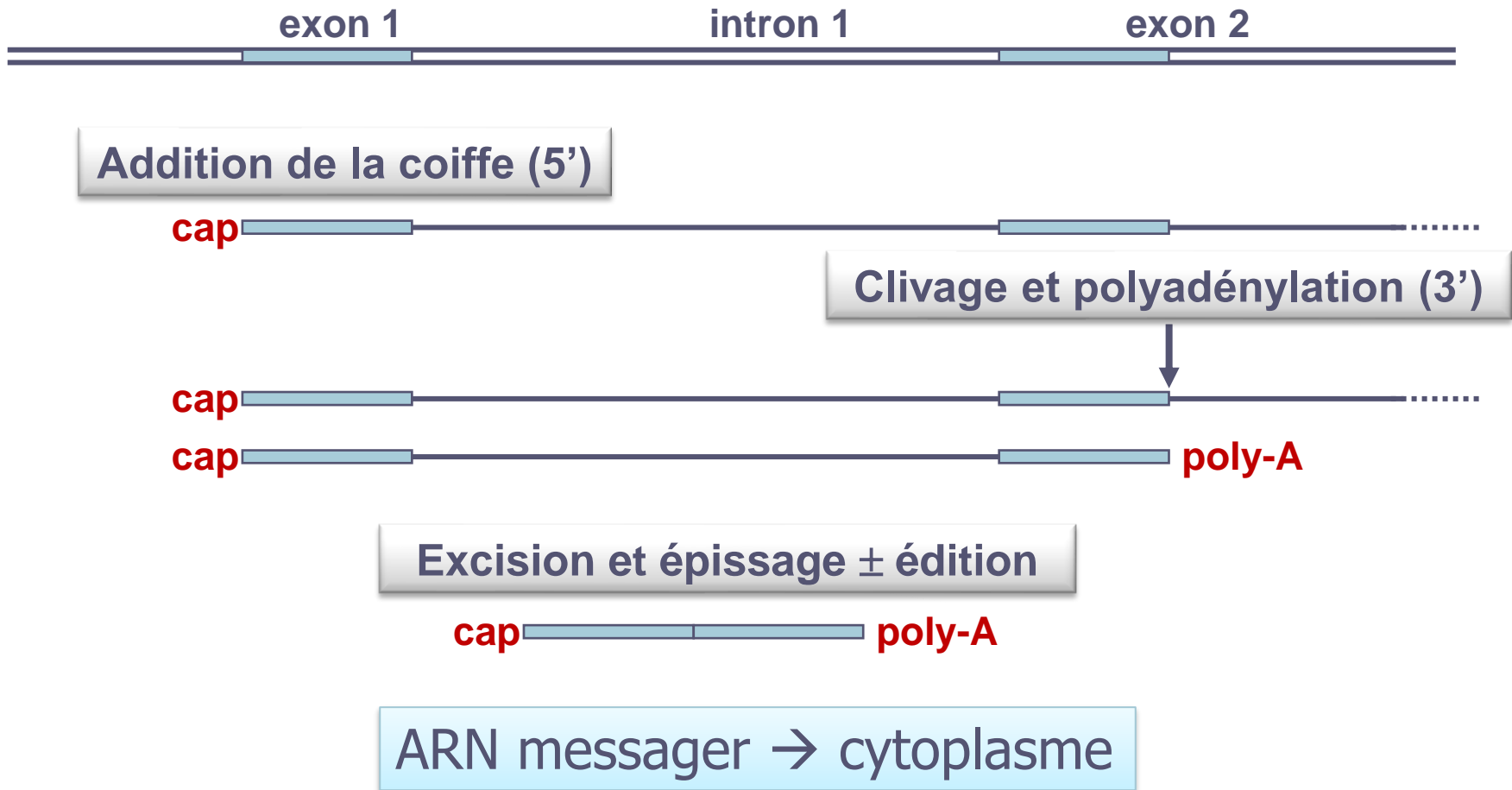


# Fin de la transcription

- **Fin du gène: signal de polyadénylation** (3'-TTATTT-5') → fin de la transcription
  - Synthèse de la séquence complémentaire (5'-AAUAAA-3') → arrêt de la transcription (quelques dizaines de nucléotides après)
- **Facteur protéique (Rho):** dissociation de l'ARN-polymérase → libération du transcrit primaire
  - ARNhn → gènes codant pour des protéines.

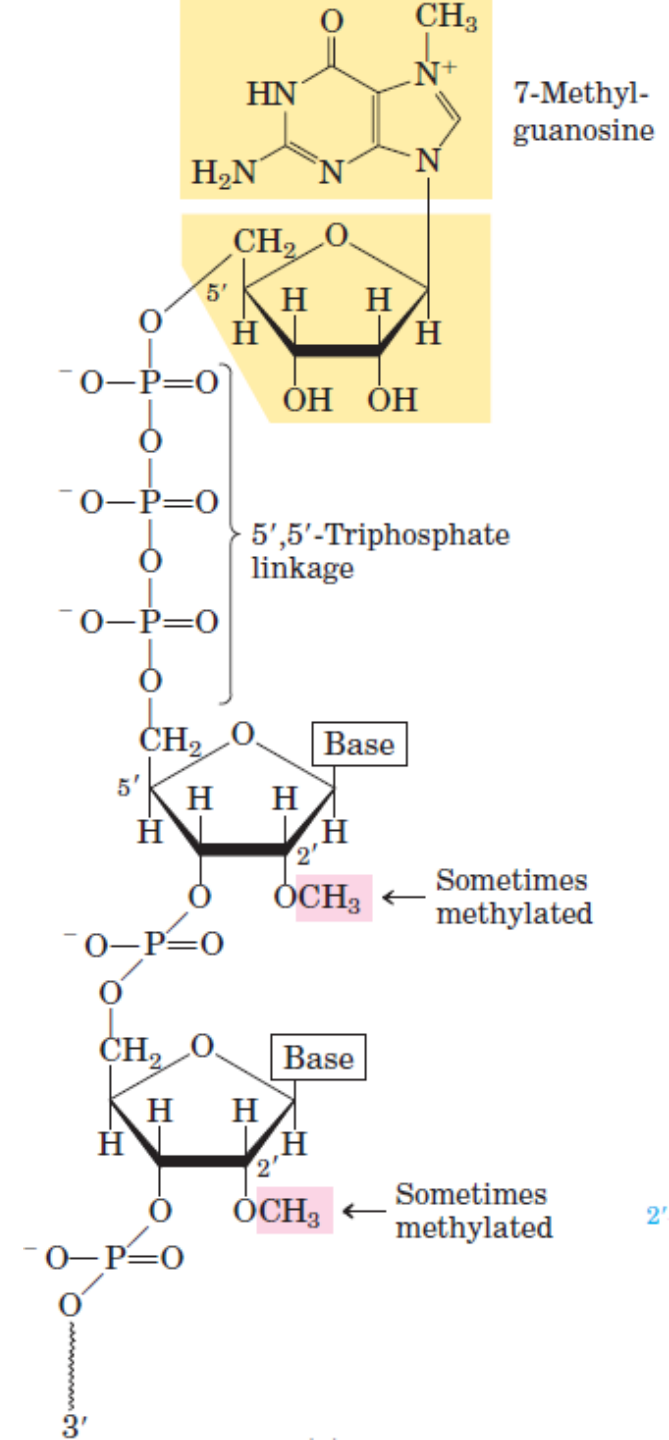


# Modifications du transcrit primaire

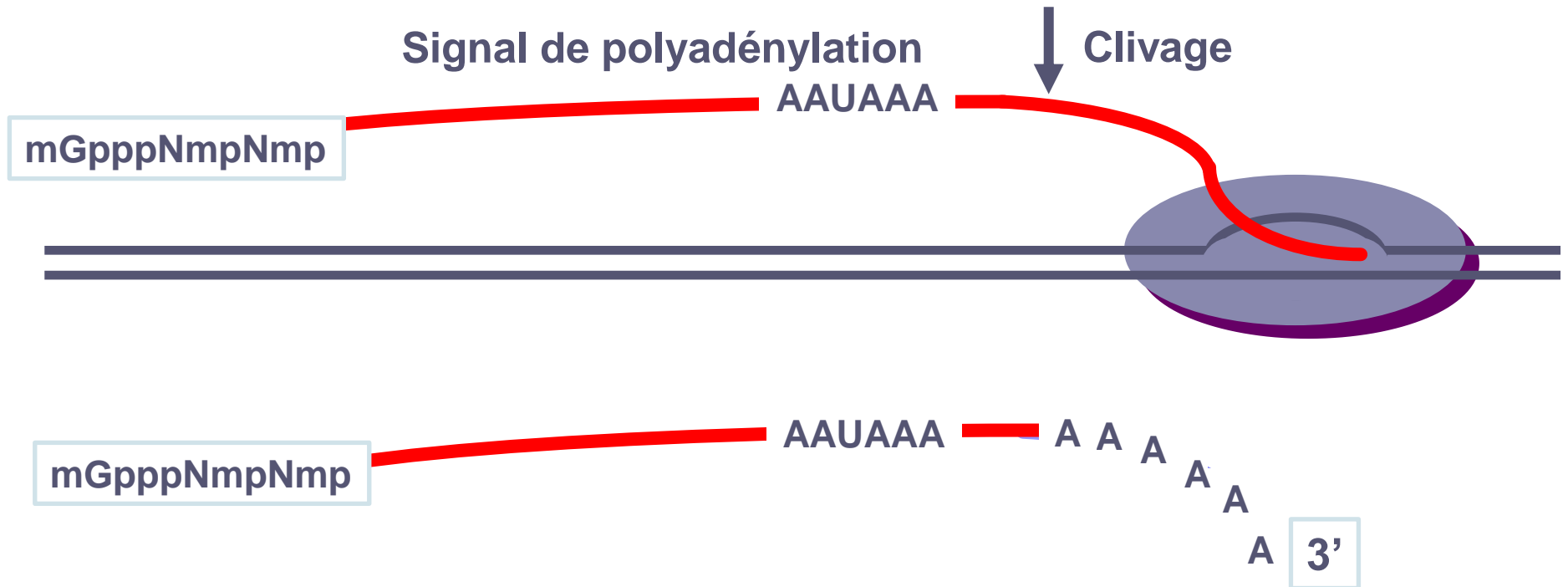


# Coiffe du messenger

- **Synthèse**: addition enzymatique de la 7-méthyl-guanosine sur le dernier  $\text{PO}_4^{2-}$  du premier nucléotide + méthylation des nucléotides suivants
- **Importance**
  - Protection face aux exonucléases cytoplasmiques
  - Emplacement correct de l'ARN messenger sur le ribosome.

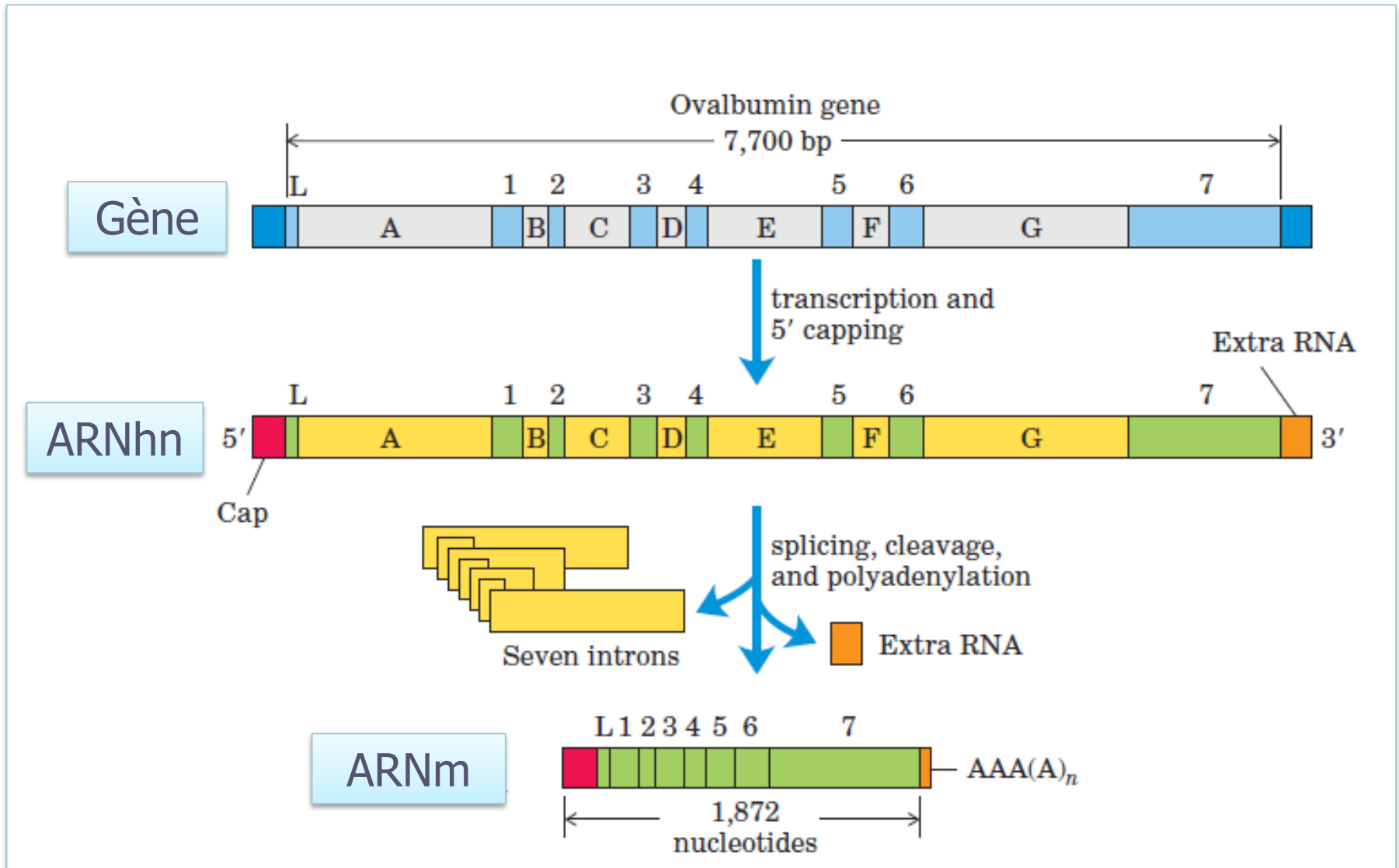


# Addition de la queue poly-A



Clivage après le signal 5'-AAUAAA-3' → poly-A-polymérase:  
500-2000 (A) après le dernier nucléotide à l'extrémité 3' →  
protection (RNA-ses cytoplasmiques)

# Excision des introns, épissage des exons

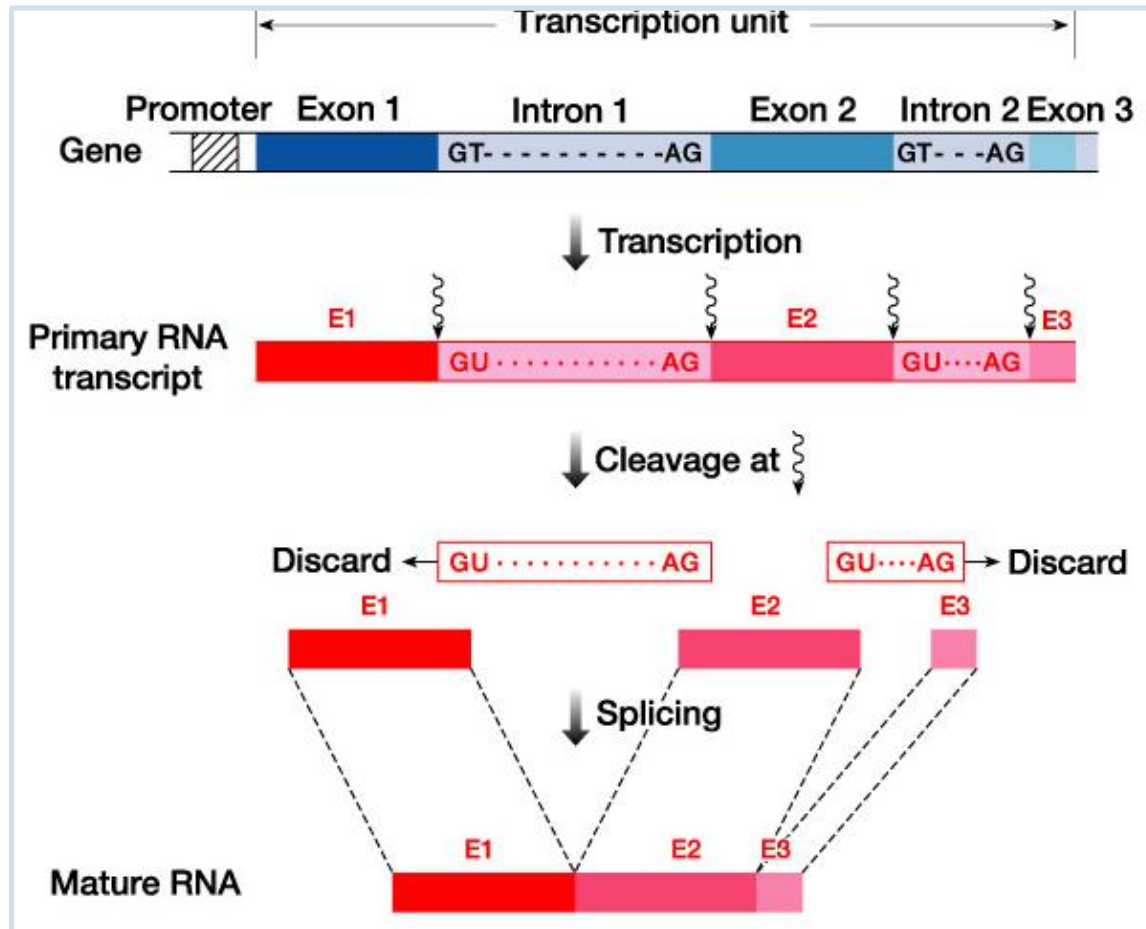


# Exons et introns

- **Gènes des eucaryotes:** suite d'exons, séparés par des introns
  - **Exons:** conservés dans l'ARNm → traduction en séquences d'acides aminés
  - **Introns:** parties non-codantes → excision du transcrit primaire
  - **Epissage:** raccordement des exons bout à bout → séquence de l'ARNm
  - **Epissage alternatif:** même transcrit primaire → plusieurs ARNm
- **Exon → domaine protéique** (une partie d'un domaine): protéines ayant plusieurs domaines → gènes ayant au moins autant d'exons
- **Alternance exons-introns** → évolution des gènes (protéines)
  - Modification des gènes: insertion, délétion, substitution d'un exon entier → apport, disparition, modification d'un domaine protéique.

# Excision et épissage

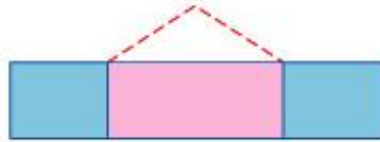
- Séquences « consensus » des jonctions exon-intron
  - GU → site donneur en 5', AG → site accepteur en 3' de l'intron
  - Ribozymes nucléaires: reconnaissance des séquences → clivage de l'ARN; ligases: fermeture de la brèche.



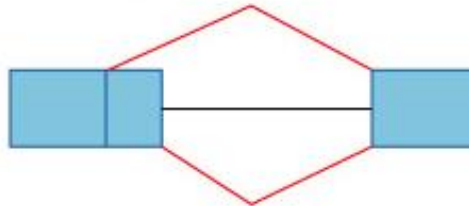
# Épissage alternatif

Épissage alternatif (70% des gènes) → isoformes protéiques  
(protéines codées par le même gène)

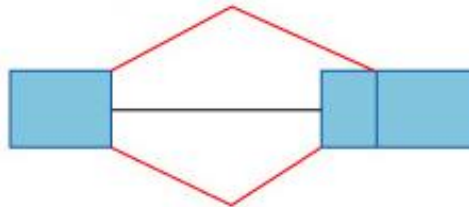
(A) Retained intron



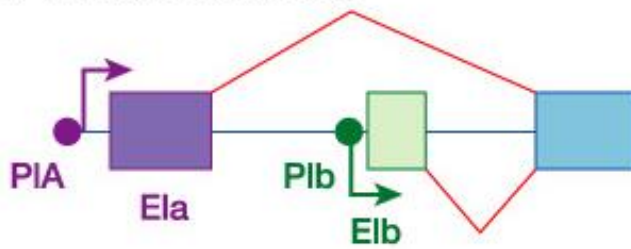
(B) Competing 5' splice sites



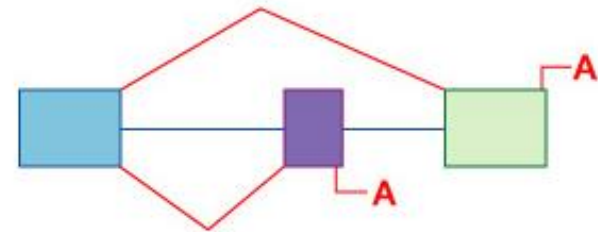
(C) Competing 3' splice sites



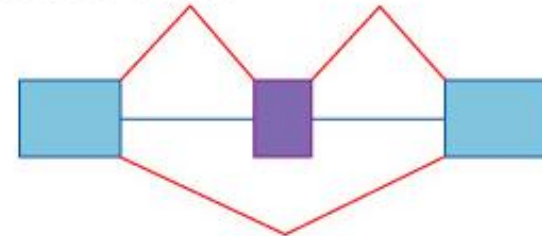
(D) Multiple promoters



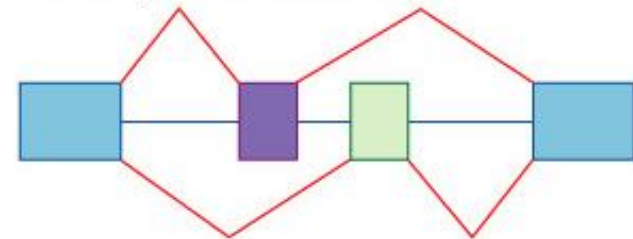
(E) Multiple poly(A) sites



(F) Cassette exons

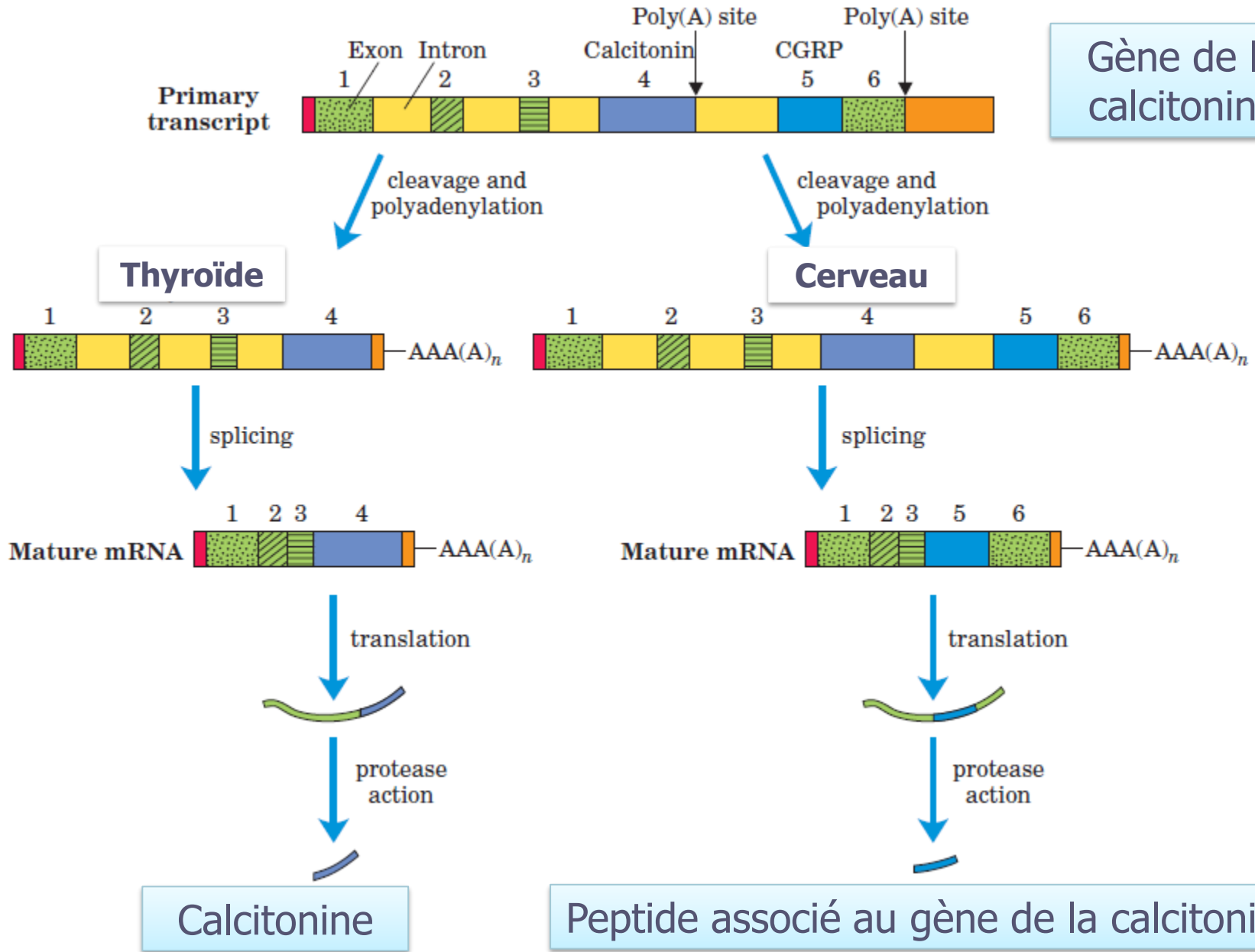


(G) Mutually exclusive exons



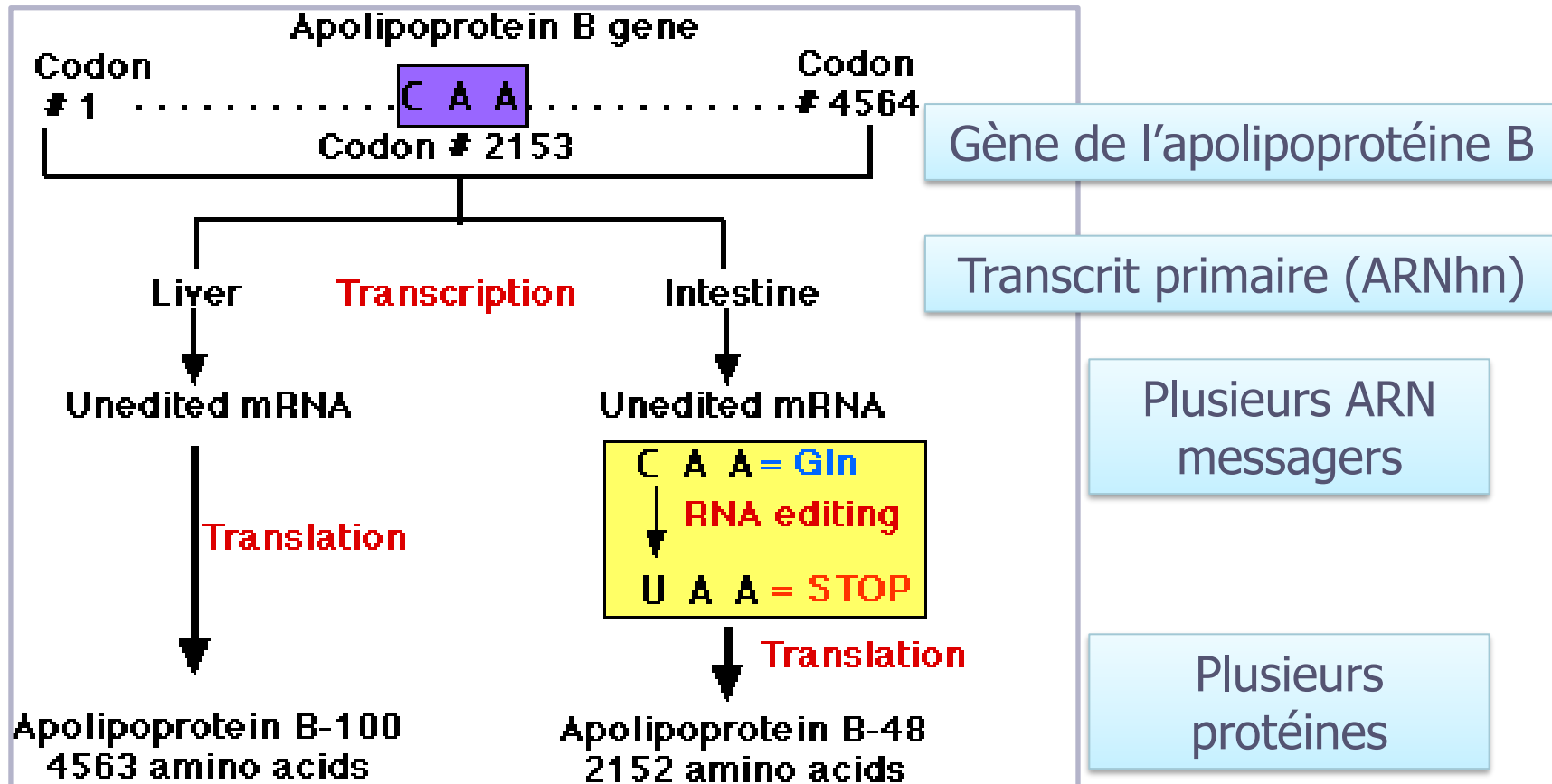
# Epissage alternatif

Gène de la calcitonine



# Edition du transcrit primaire

- **Enzymes**: modification des bases → variation de la séquence de l'ARNhn → ARNm différents
  - Cytosine-désaminase (C → U): codon STOP → protéines différentes (exemple: apoprotéines B<sub>100</sub> → foie, B<sub>48</sub> → intestin).





# Structure du messenger

