

# G2 – Expression génétique

Chez les eucaryotes, l'information génétique portée par l'ADN est transcrite en ARNm, qui sert d'intermédiaire pour la synthèse des protéines. Le code génétique, élucidé grâce aux travaux de Crick, Brenner, Nirenberg et Khorana, repose sur des codons de trois nucléotides correspondant à un acide aminé et possède des propriétés de redondance, de non-ambiguïté et de ponctuation avec des codons start et stop.

L'expression des gènes permet l'utilisation de l'information contenue dans l'ADN pour produire des protéines et des ARN fonctionnels comme les ARNt ou ARNr.

La transcription consiste à copier une séquence d'ADN en ARN complémentaire. Chez les eucaryotes, différentes ARN polymérases assurent cette fonction selon le type de gène : la polymérase I produit les préARNr, la polymérase III les petits ARN non traduits, et la polymérase II synthétise les ARNpm et les petits ARN nucléaires. Les gènes possèdent des séquences régulatrices cis, promoteurs et enhanceurs, qui recrutent des facteurs de transcription pour former un complexe de transcription efficace. Le TBP se fixe sur la boîte TATA du promoteur, suivi de TFIIIB, puis du complexe ARN polymérase II associé à plusieurs complexe comme TFIID, qui ouvre l'ADN grâce à son activité hélicase.

L'ARNpm formé est mûri avec l'ajout d'une coiffe en 5', une polyadénylation en 3' et un épissage qui élimine les introns et relie les exons. L'épissage alternatif permet de produire plusieurs protéines à partir d'un même transcrit, augmentant la diversité des protéines.

La traduction de l'ARNm repose sur le code génétique universel, où chaque codon de trois bases spécifie un acide aminé. Les ARNt-aminoacyl synthétases chargent les ARNt avec leurs acides aminés correspondants, et la liaison entre ARNt et ARNm dans le ribosome permet l'allongement de la chaîne polypeptidique.

La traduction comprend trois étapes : initiation, élongation et terminaison. L'ARNt-initiateur portant la méthionine s'installe dans le site P, et le ribosome progresse le long de l'ARNm, ajoutant les acides aminés un à un. L'apparition d'un codon stop déclenche la libération de la protéine et la dissociation du ribosome. Les protéines possédant une séquence signal sont dirigées vers le réticulum endoplasmique et subissent des modifications post-traductionnelles dans l'appareil de Golgi. Les autres protéines restent dans le cytosol ou sont transportées vers des organites spécifiques. Ces mécanismes assurent la précision et la régulation de l'expression génétique.

L'expression de l'information génétique est finement régulée. Le contrôle de l'expression génétique repose sur des régulations transcriptionnelles et des mécanismes post-transcriptionnels. Par exemple, l'initiation de la transcription dépend de séquences cis – enhanceur ou silencer, des facteurs de transcriptions spécifiques ou encore la compaction de l'ADN. Des régulations post-transcriptionnelles comme l'interférence par ARNmi ou ARNsi, ajustent la quantité d'ARNm disponible pour la traduction. Ensemble, ces processus permettent de coordonner l'expression des gènes avec le développement, le type cellulaire et les signaux environnementaux, assurant ainsi un phénotype adapté et fonctionnel.

## PLAN

---

### Introduction

- I. **Modalité de l'expression génétique**
  - A. Mise en évidence du lien gène / protéine
  - B. Mise en évidence d'un intermédiaire entre l'ADN et les protéines : l'ARN
- II. **De l'ADN à l'ARN : la transcription (exemple des eucaryotes)**
  - A. Principe global de la transcription
  - B. Initiation de la transcription
  - C. Élongation de l'ARNpm
  - D. Terminaison de la transcription
- III. **Maturation de l'ARN pm en ARN m**
  - A. Addition de la coiffe
  - B. Addition d'une queue Poly-A
  - C. Épissage
- IV. **De l'ARN aux protéines (exemple des eucaryotes)**
  - A. Mise en évidence du lien ARN – Protéine : élucidation du code génétique
  - B. Export des ARN vers le cytoplasme
  - C. Déroulement de la traduction
  - D. Adressage des protéines
- V. **Mécanismes de contrôle de l'expression génétique**
  - A. Importance d'un contrôle de l'expression
  - B. Mécanismes de contrôle de la transcription
  - C. Contrôle post-transcriptionnel par interférence ARN

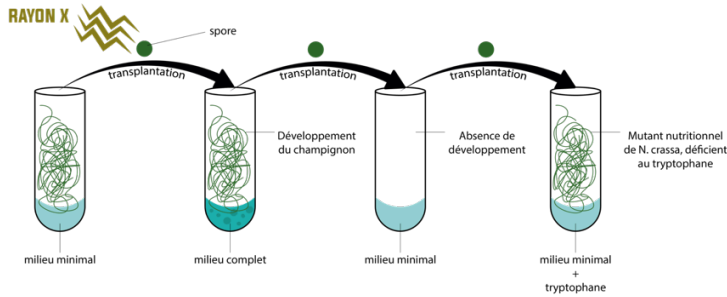
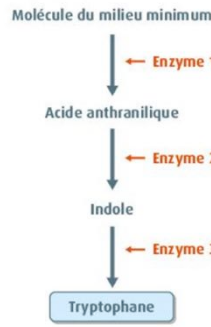
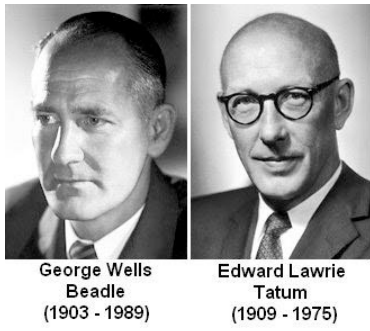
### CONCLUSION

## ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Expérience et résultats d'expérience de Beadle et Tatum ©Belin, 2019 .....	3
Figure 2 : Expériences de Charles Yanosky ©Yanosky, 1967 .....	3
Figure 3 : Impact de l'utilisation de RNase sur une coloration au vert de méthyle pyronine © Jurand 1976 .....	3
Figure 4 : Observation de cellule d'épiderme d'oignon coloré au vert de méthyl pyronine .....	3
Figure 5 : Résultats théoriques d'une autoradiographie après marquage de l'ARN ©Belin, 2019 .....	4
Figure 6 : Ordre d'intervention des facteurs des transcription .....	4
Figure 7 : Mécanisme d'épissage ©Campbell, 2004 .....	4
Figure 8 : Structure de la coiffe ©Wikimedia .....	4
Figure 9 : Interprétation d'une structure en arbre de Noël © univ-lille.fr .....	4
Figure 10 : Influence de Fox-1 sur l'épissage de CALCA ©Fournier, d'après Zhou et al, 2006 .....	5
Figure 11 : Résultat des expériences de Crick et Brenner de 1961 ©Yanovsky, 2007 .....	5
Figure 12 : Schéma des expériences de Nirenberg, 1961 ©vivelessvt.....	5
Figure 13 : Quelques exceptions au code génétique universel ©Peycru, 2019 .....	5
Figure 14 : Code génétique © planet-vie.ens.fr .....	5
Figure 15 : Électronographie au MET présentant le passage de l'ARN vers le cytoplasme © Mehlin et al, 1992 –Adaptée sur Belin .	5
Figure 16 : Structure d'un ribosome ©planet-vie.ens.fr.....	6
Figure 17 : Photographie réalisée au MET présentant la traduction d'un ARNm en polypeptide=polysome .....	6
Figure 18 : Mécanisme d'élongation .....	6
Figure 19 : Mécanisme de liaison entre les 2 AA lors de l'élongation ©J. Nicolas .....	6
Figure 20 : Mécanisme d'adressage co-translationnel ©J. Nicolas .....	6
Figure 21 : Mécanismes de la terminaison ©J. Nicolas .....	6
Figure 22 : Exemple de protéines synthétisées par les ribosomes cytosoliques et modalités d'adressage .....	7
Figure 23 : Fonctionnement du transporteur TOM-TIM ©Pfanner et al, 1997 .....	7
Figure 24 : Expression de la protéine GLUT2 en fonction des différents organes ©proteinatlas.org.....	7
Figure 25 : Impact d'une mutation sur le phénotype ©Campbell .....	7
Figure 26 : Modalités de liaison à l'ADN des facteurs de transcription spécifiques ©Peycru, 2019 .....	7
Figure 27 : Mécanisme d'action du facteur de transcription P53 © acces.ens-lyon .....	8
Figure 28 : Modèle du "looping" expliquant la formation d'un complexe de transcription fonctionnel ©Peycru, 2019 .....	8
Figure 29 : Différentes modification épigénétique d'histones © Han-Teo Lee et al, 2020 .....	8
Figure 30 : Mécanisme d'inhibition du gène FLC © P. Baduel.....	8
Figure 31 : Modalités du contrôle de l'expression par interférence mettant en jeu les ARNsi et ARNmi © Peycru, 2019 et G. Camus8	

## LEXIQUE

ADN	Dicer / RISC	Polyadénylation → Queue Poly-A
Aminoacyl-ARNt-synthetase	Épigénétique	Promoteur
Aminoacyl-ARNt	Épissage	Protéine SRP
Acide aminé	Euchromatine	Ribosome
Adressage	Enhancer / Silencer	Ribozyme
ARNm	Exons / Introns	Séquence activatrice
ARNr	Export nucléaire	Séquence inhibitrice
ARNt	Facteur d'élongation	Séquence Kozak
ARNmi	Facteur de transcription	Site A, E et P
ARNpm	Hétérochromatine	SRP ( <i>Signal Recognition Particle</i> )
ARNsi	Histones	Spliceosome
ARN Polymérase	Initiation / Élongation / Terminaison	Transcription
Codon	Liaison peptidique	Traduction
Codon d'initiation	Maturation	Translocateur
Coiffe 5' = coiffe méthylguanosine	Méthionine	Transport TOM/TIM
Chromatine	Méthylation	Vernalisation
Complexe d'interférence à ARN (RISC)	Peptide signal	Wobble
Contrôle de l'expression génétique		



©Antoine FOURNIER

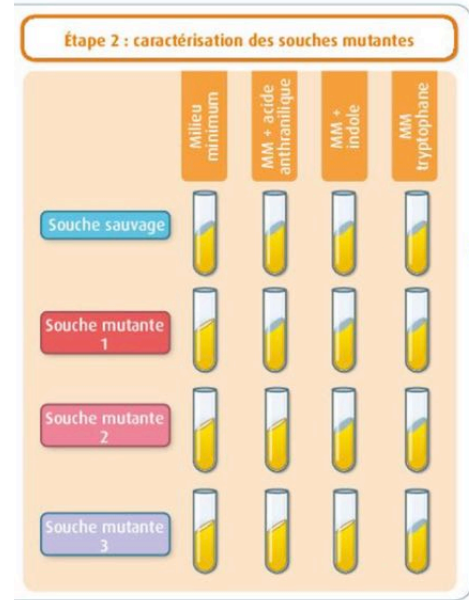
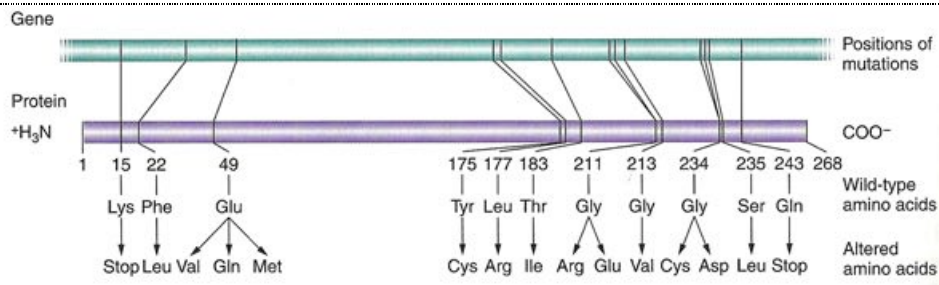


Figure 1 : Expérience et résultats d'expérience de Beadle et Tatum ©Belin, 2019



	1	2	3	4				
NORMAL DNA	GAG CTC	GTT CAA	CCT GGA	AAA TTT	CCT GGA	TAA ATT	AGC TCG	CGG GCC
MUTANT 1 DNA	GCG COC	GTT CAA	CCT GGA	AAA TTT	CCT GGA	TAA ATT	AGC TCG	CGG GCC
MUTANT 2 DNA	GAG CTC	GTT CAA	CCT GAA	AAA TTT	CCT GGA	TAA ATT	AGC TCG	CGG GCC
MUTANT 3 DNA	GAG CTC	GTT CAA	CCT GGA	AAA TTT	CAT GTA	TAA ATT	AGC TCG	CGG GCC
MUTANT 4 DNA	GAG CTC	GTT CAA	CCT GGA	AAA TTT	CCT GGA	TAA ATT	ACC TGG	CGG GCC
GENETIC MAP	1	2	3	4				
NORMAL PROTEIN	LEU	GLN	GLY	PHE	GLY	ILE	SER	ALA
MUTANT 1 PROTEIN	ARG	GLN	GLY	PHE	GLY	ILE	SER	ALA
MUTANT 2 PROTEIN	LEU	GLN	GLU	PHE	GLY	ILE	SER	ALA
MUTANT 3 PROTEIN	LEU	GLN	GLY	PHE	VAL	ILE	SER	ALA
MUTANT 4 PROTEIN	LEU	GLN	GLY	PHE	GLY	ILE	TRP	ALA

Figure 2 : Expériences de Charles Yanosky ©Yanosky, 1967

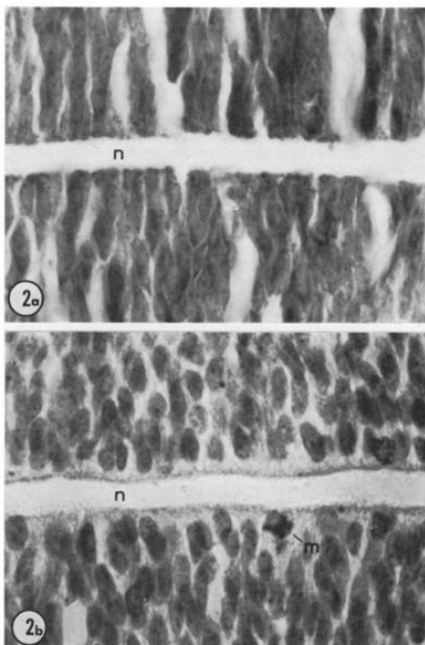
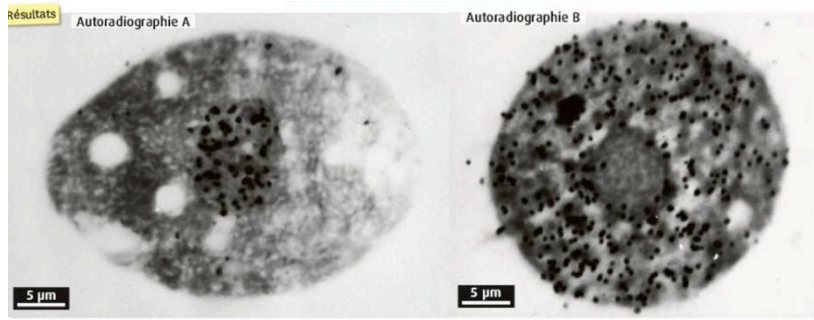


Fig. 2. Transverse sections of spinal cord of 5 day old chick embryo fixed in 2.5% glutaraldehyde and stained with methyl green-pyronin. (a) without digestion and (b) after digestion with 1 mg/ml RNase for 3 hr at 38°C. After digestion with RNase pyronin stain from cytoplasm disappears almost completely; consequently methyl green stained nuclei are prominently seen in them. m, mitosis; n, neutral tube. x 1000



Figure 4 : Observation de cellule d'épiderme d'oignon coloré au vert de méthyl pyronine

Figure 3 : Impact de l'utilisation de RNase sur une coloration au vert de méthyle pyronine © Jurand 1976



Pulse avec ARN marqué à l'uracile radiomarquée (quelques minutes)  
Chase de 15 minutes

Figure 5 : Résultats théoriques d'une autoradiographie après marquage de l'ARN ©Belin, 2019

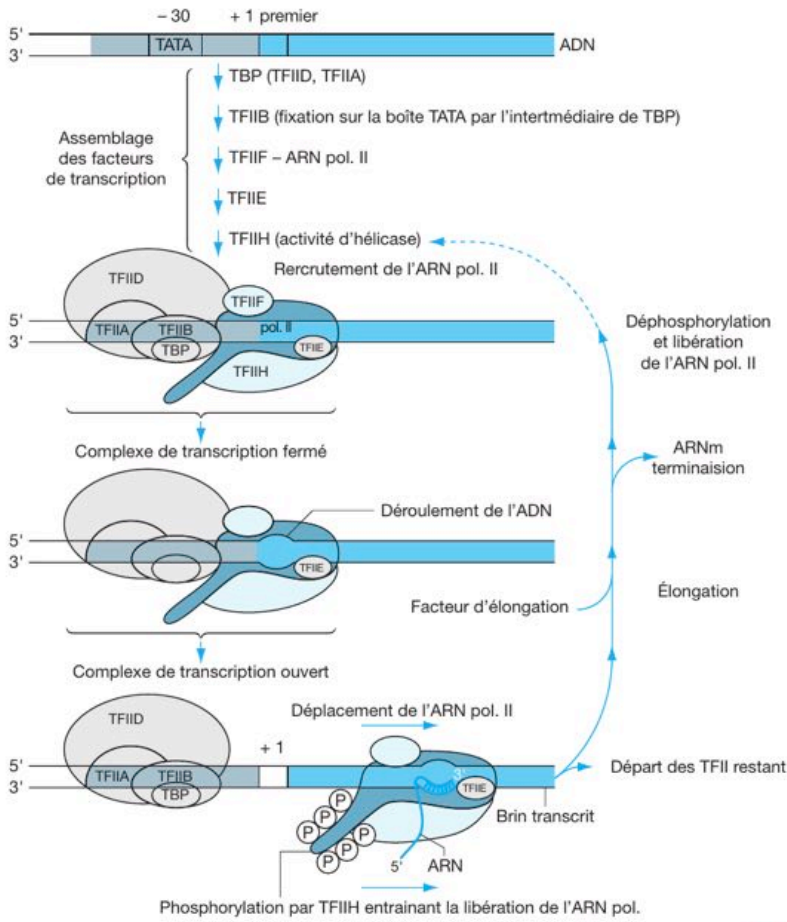
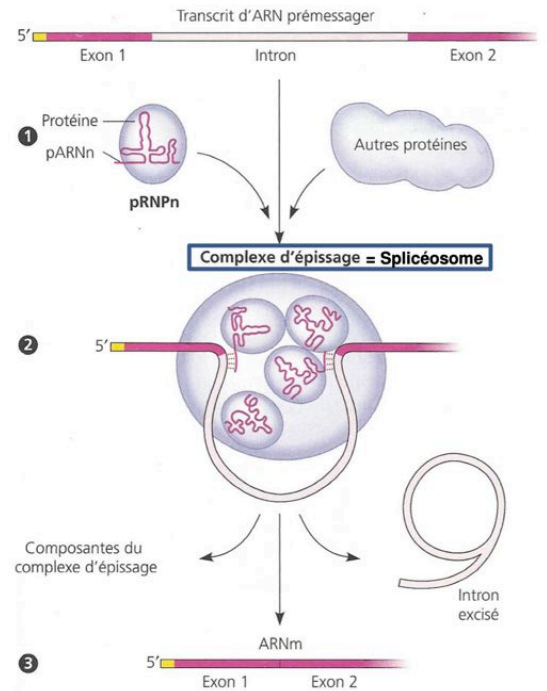


Figure 6 : Ordre d'intervention des facteurs des transcription



**Rôles des complexes d'épissage et des pRNP 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 (pRNP) 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 (pARN) 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'exons encadrée par la séquence guide à l'extrémité 5' et la séquence remorque à l'extrémité 3'.

Figure 7 : Mécanisme d'épissage ©Campbell, 2004

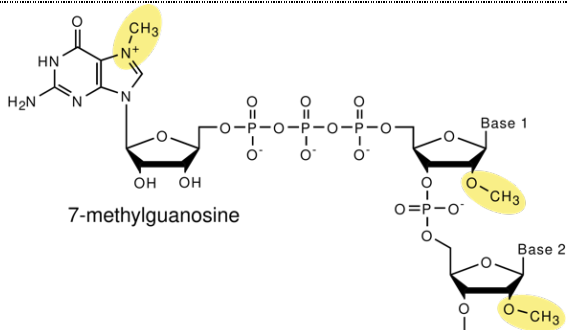


Figure 8 : Structure de la coiffe ©Wikimedia

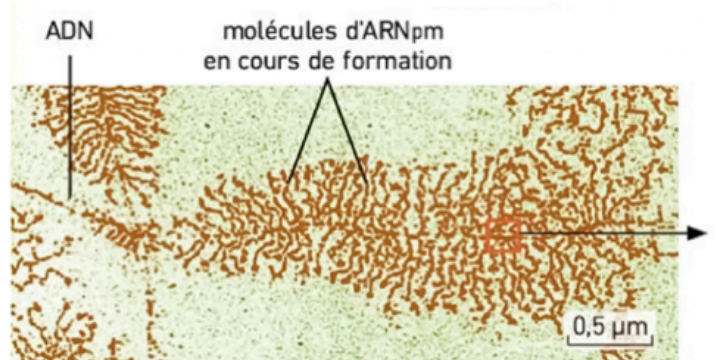


Figure 9 : Interprétation d'une structure en arbre de Noël © univ-lille.fr

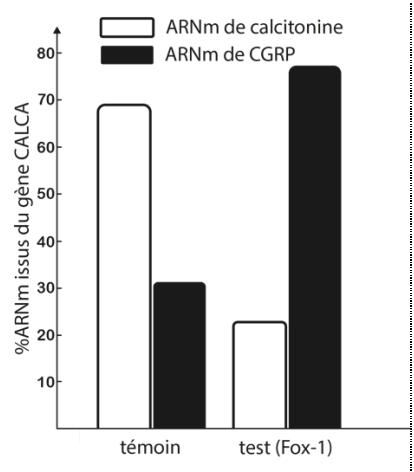


Figure 10 : Influence de Fox-1 sur l'épissage de CALCA ©Fournier, d'après Zhou et al, 2006

	MUTATION	PHENOTYPE
Wild-type sequence	NONE	rII <sup>+</sup>
FC0 mutant	+	rII <sup>-</sup>
Suppression of FC0	+ -	rII <sup>+</sup>
Two base additions	+ +	rII <sup>-</sup>
Three base additions	+ + +	rII <sup>+</sup>

+ Base addition  
- Base deletion

Figure 11 : Résultat des expériences de Crick et Brenner de 1961 ©Yanovsky, 2007

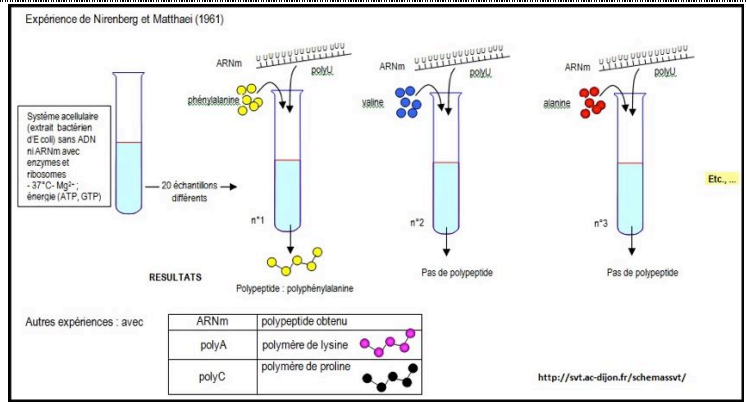


Figure 12 : Schéma des expériences de Nirenberg, 1961 ©vivelessvt

	Cas général	Cas particulier
Codon UGA	Codon stop	Tryptophane (génom mitochondrial)
Codons CUU, CUA, CUC, CUG	Leucine	Thréonine (génom nucléaire de la levure)
Codon GUG	Valine	Codon initiateur chez des procaryotes

Tableau 14.2 Le code génétique.  
(a) Le code génétique « universel » (entre parenthèses, les acides aminés désignés par une unique lettre conventionnelle) ;  
(b) quelques exceptions à l'universalité du code génétique.

Figure 13 : Quelques exceptions au code génétique universel ©Peycru, 2019

		2 <sup>e</sup> base										
		U	C	A	G							
1 <sup>ère</sup> base	U	UUU	Phénylalanine (Phe, F)	UCU	Sérine (Ser, S)	UAU	Tyrosine (Tyr, Y)	UGU	Cystéine (Cys, C)	U		
		UUC		UCC			UAC		UGC		C	
		UUA	Leucine (Leu, L)	UCA			UAA	STOP	UGA	STOP	A	
		UUG				UCG		UAG	STOP	UGG	Tryptophane (Trp, W)	G
C	CUU	Leucine (Leu, L)	CCU	Proline (Pro, P)	CAU	Histidine (His, H)	CGU	Arginine (Arg, R)	U			
	CUC				CAC		CAC			CGC		C
	CUA				CCA		CAA		Glutamine (Gln, Q)	CGA		A
	CUG				CCG		CAG			CGG		G
A	AUU	Isoleucine (Ile, I)	ACU	Thréonine (Thr, T)	AAU	Asparagine (Asn, N)	AGU	Sérine (Ser, S)	U			
	AUC				AAC		AAC		AGC		C	
	AUA				ACA		AAA	Lysine (Lys, K)	AGA	Arginine (Arg, R)	A	
	AUG		Méthionine (Met, M)		ACG		AAG		AGG		G	
G	GUU	Valine (Val, V)	GCU	Alanine (Ala, A)	GAU	Aspartate (Asp, D)	GGU	Glycine (Gly, G)	U			
	GUC				GCC		GAC			GGC		C
	GUA				GCA		GAA		Glutamate (Glu, E)	GGA		A
	GUG				GCG		GAG			GGG		G

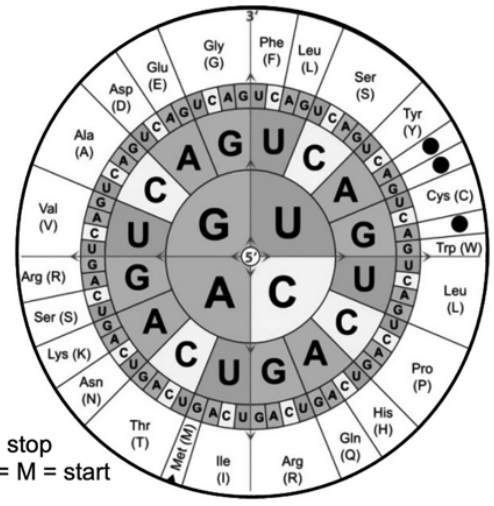


Figure 14 : Code génétique © planet-vie.ens.fr

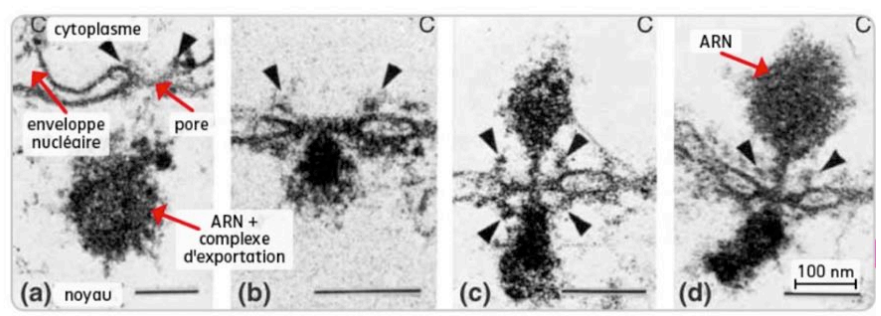


Figure 15 : Électronographie au MET présentant le passage de l'ARN vers le cytoplasme © Mehlin et al, 1992 –Adaptée sur Belin

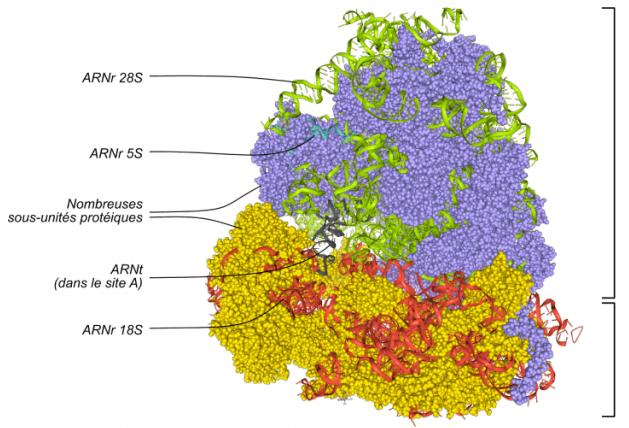


Figure 16 : Structure d'un ribosome ©planet-vie.ens.fr

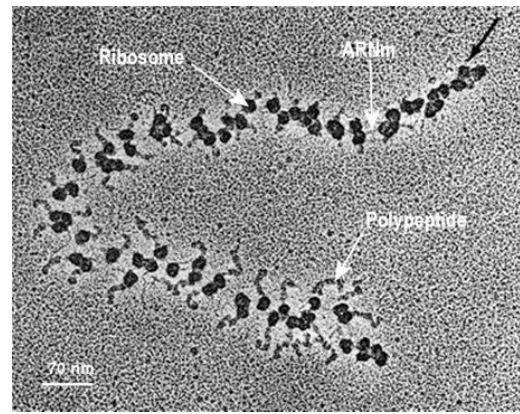


Figure 17 : Photographie réalisée au MET présentant la traduction d'un ARNm en polypeptide = polysome

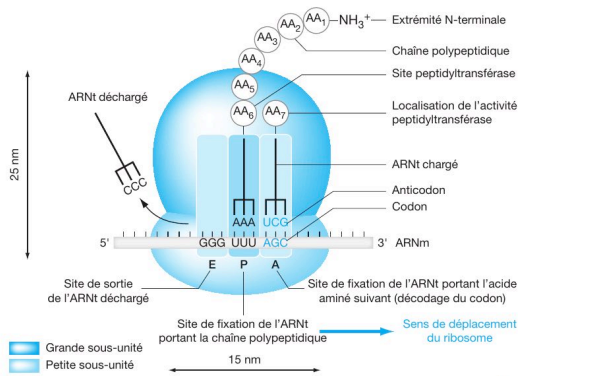


Figure 18 : Mécanisme d'élongation

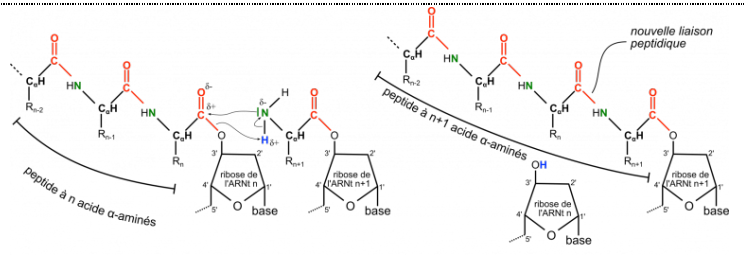


Figure 19 : Mécanisme de liaison entre les 2 AA lors de l'élongation

©J. Nicolas

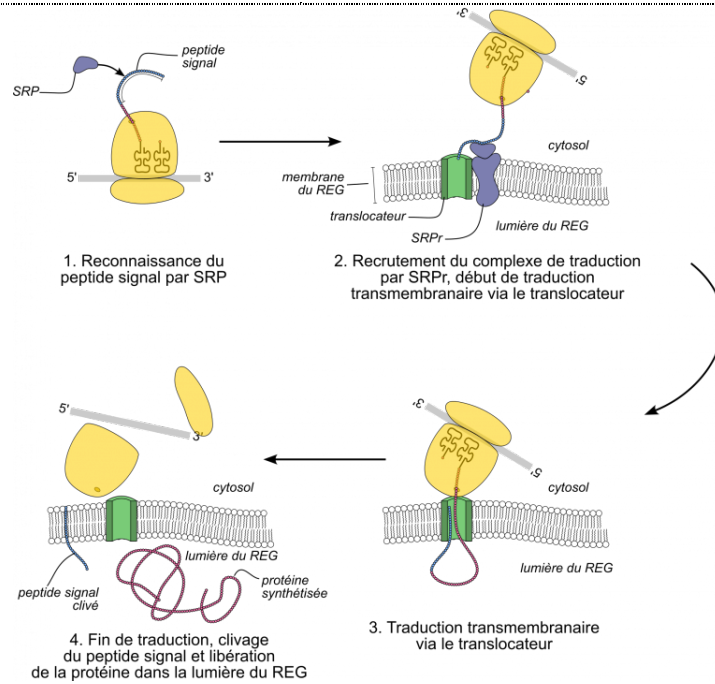


Figure 20 : Mécanisme d'adressage co-translational ©J. Nicolas

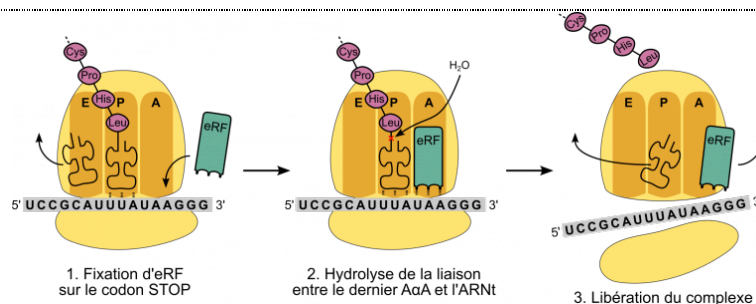


Figure 21 : Mécanismes de la terminaison ©J. Nicolas

	Exemples	Modalités d'adressage
<b>Protéines cytosoliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombreuses enzymes (ex : enzymes de la glycolyse)</li> <li>• Protéines de vésiculation (ex : clathrines...)</li> <li>• Protéines du cytosquelette</li> <li>• Protéines motrices (ex : dynéine, kinésine, myosine...)</li> </ul>	Adressage <b>par défaut</b> (pas de séquence signal) Mécanisme d'adressage à une partie du cytoplasme méconnue
<b>Protéines nucléaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine de compaction de la chromatine</li> <li>• Enzymes de la réplication et de la transcription</li> <li>• Protéines des spliceosomes</li> <li>• Protéines des sous-unités ribosomiques</li> </ul>	Adressage via <b>peptide signal</b> (N-term riche en AA basique), reconnue par protéines solubles ( <b>importines</b> ) prenant en charge les protéines adressées au noyau au travers des <b>poros nucléaires</b> (conso d'ATP pdt le transport)
<b>Protéines mitochondriales et chloroplastiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certaines sous-unités de l'ATP-synthase</li> <li>• Certaines sous-unités d'enzymes du cycle de Krebs et Calvin</li> </ul> D'autres sont directement synthétisées dans la mitochondrie et les plastes	Adressage par un <b>peptide signal</b> (riche en AA basique), reconnue par des prot chaperonnes vers le système de transport des membranes externe et interne des mitochondries (système <b>TOM/TIM</b> ) et des chloroplastes (système <b>TOC/TIC</b> - Translocon at the Inner envelope of Chloroplasts)

Figure 22 : Exemple de protéines synthétisées par les ribosomes cytosoliques et modalités d'adressage

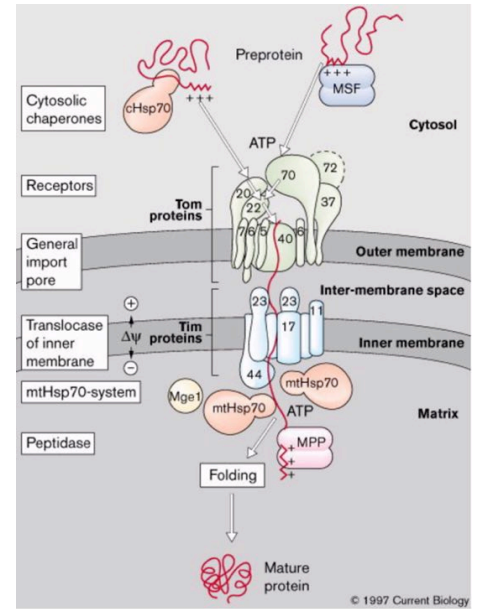


Figure 23 : Fonctionnement du transporteur TOM-TIM ©Pfaner et al, 1997

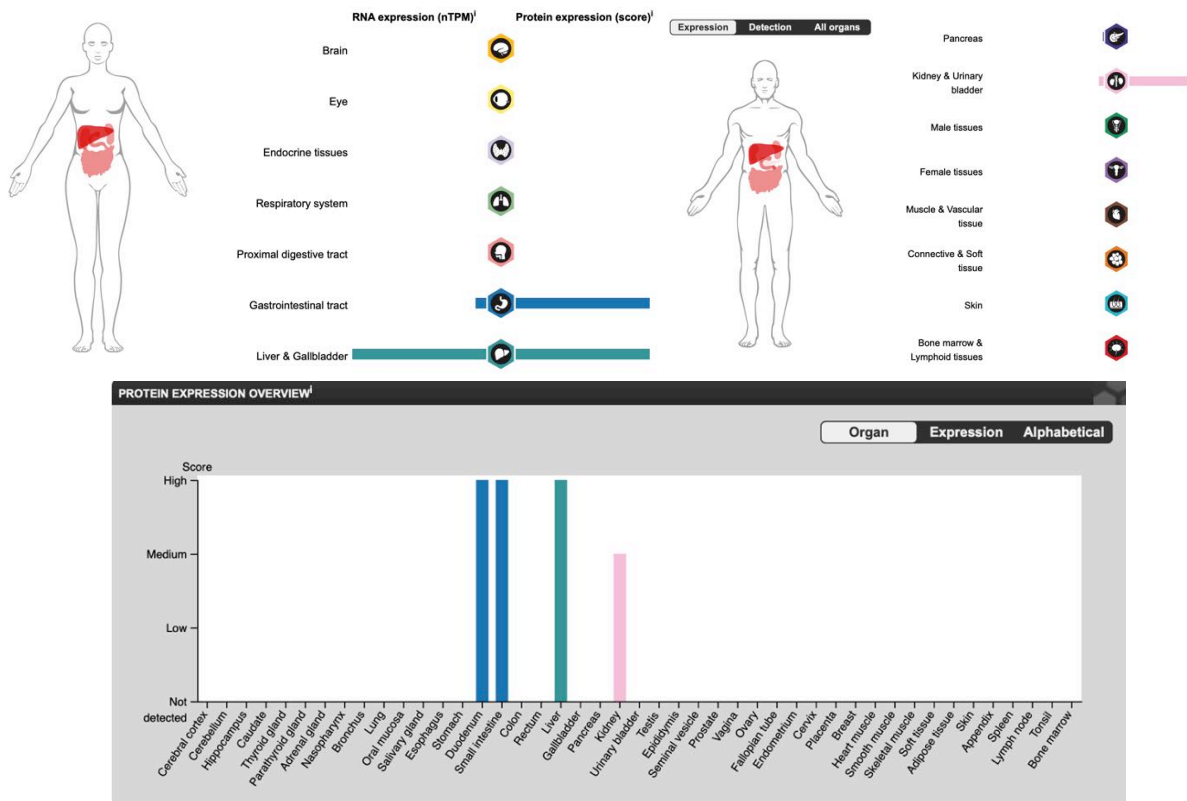


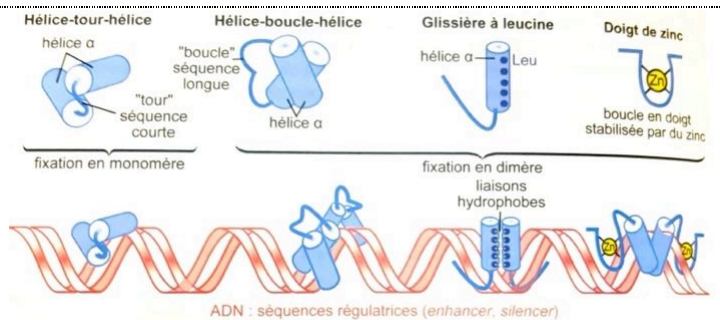


Figure 24 : Expression de la protéine GLUT2 en fonction des différents organes ©proteinatlas.org

	Structure primaire	Structures secondaire et tertiaire	Structure quaternaire	Fonction	Forme des globules rouges
<b>Hémoglobine normale</b>	1 Val 2 His 3 Leu 4 Thr 5 Pro 6 Glu 7 Glu	Sous-unité β	Hémoglobine normale	Les molécules ne s'associent pas ; chacune transporte le dioxygène.	 10 μm (2000 x)
<b>Hémoglobine des hématies falciformes</b>	1 Val 2 His 3 Leu 4 Thr 5 Pro 6 Val 7 Glu	Région hydrophobe Sous-unité β	Hémoglobine des hématies falciformes	Les molécules interagissent les unes avec les autres et cristallisent sous forme de fibres insolubles ; la capacité de transport du dioxygène est considérablement réduite.	 10 μm (2000 x)

▲ Figure 5.21 La substitution dans une protéine d'un seul acide aminé par un autre acide aminé provoque l'anémie à hématies falciformes.

Figure 25 : Impact d'une mutation sur le phénotype ©Campbell



Diversité des facteurs de transcription spécifiques et modalités de liaison à l'ADN.

Figure 26 : Modalités de liaison à l'ADN des facteurs de transcription spécifiques ©Peycru, 2019

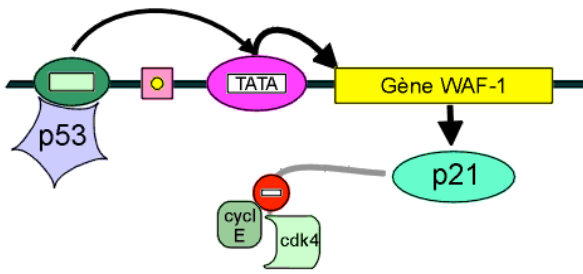


Figure 27 : Mécanisme d'action du facteur de transcription P53 © [accés.ens-lyon](https://www.acces.ens-lyon.fr/)

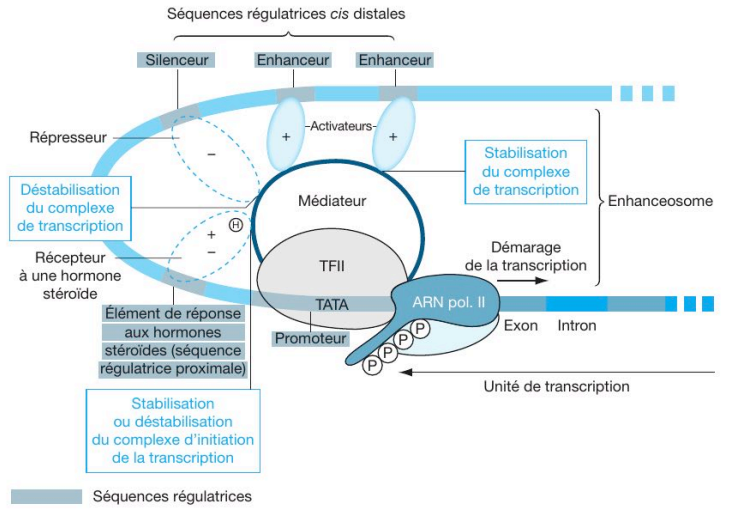


Figure 28 : Modèle du "looping" expliquant la formation d'un complexe de transcription fonctionnel ©Peycru, 2019

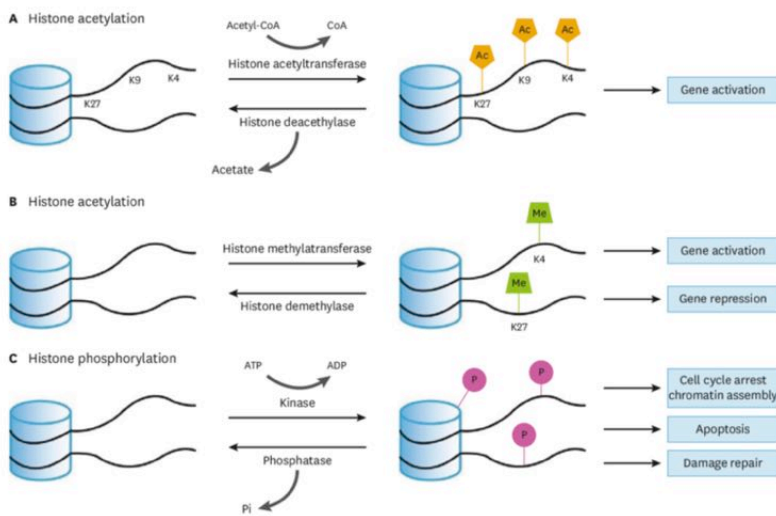


Figure 29 : Différentes modification épigénétique d'histones © [Han-Teo](https://www.han-teo.com/) [Lee et al., 2020](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.01.001)

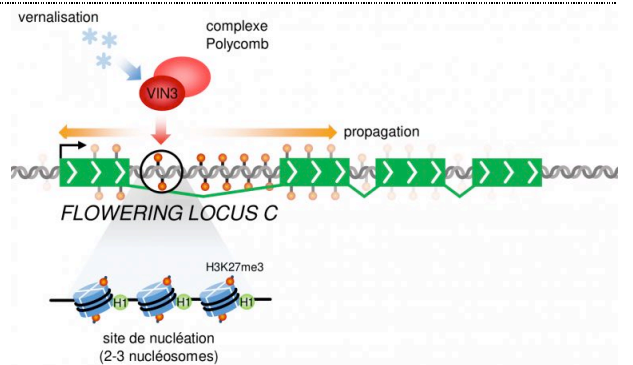


Figure 30 : Mécanisme d'inhibition du gène FLC © [P. Baduel](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.001)

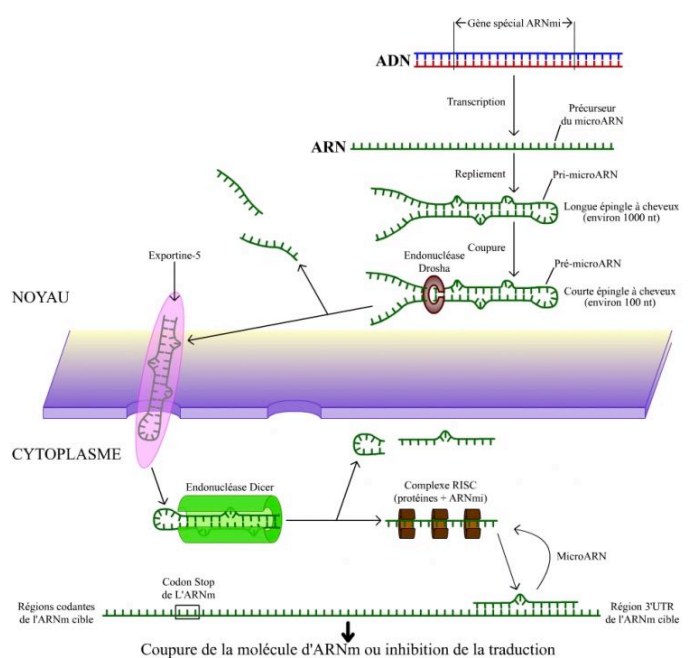
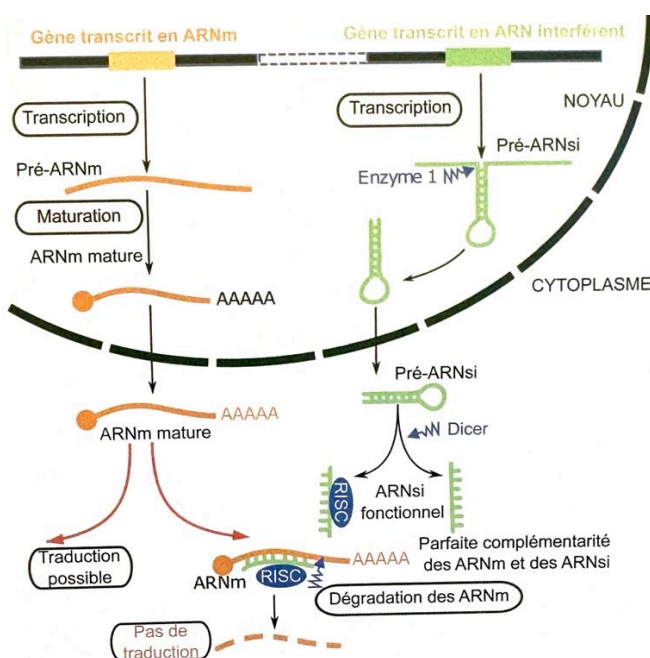


Figure 31 : Modalités du contrôle de l'expression par interférence mettant en jeu les ARNsi et ARNmi © Peycru, 2019 et [G. Camus](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.001)