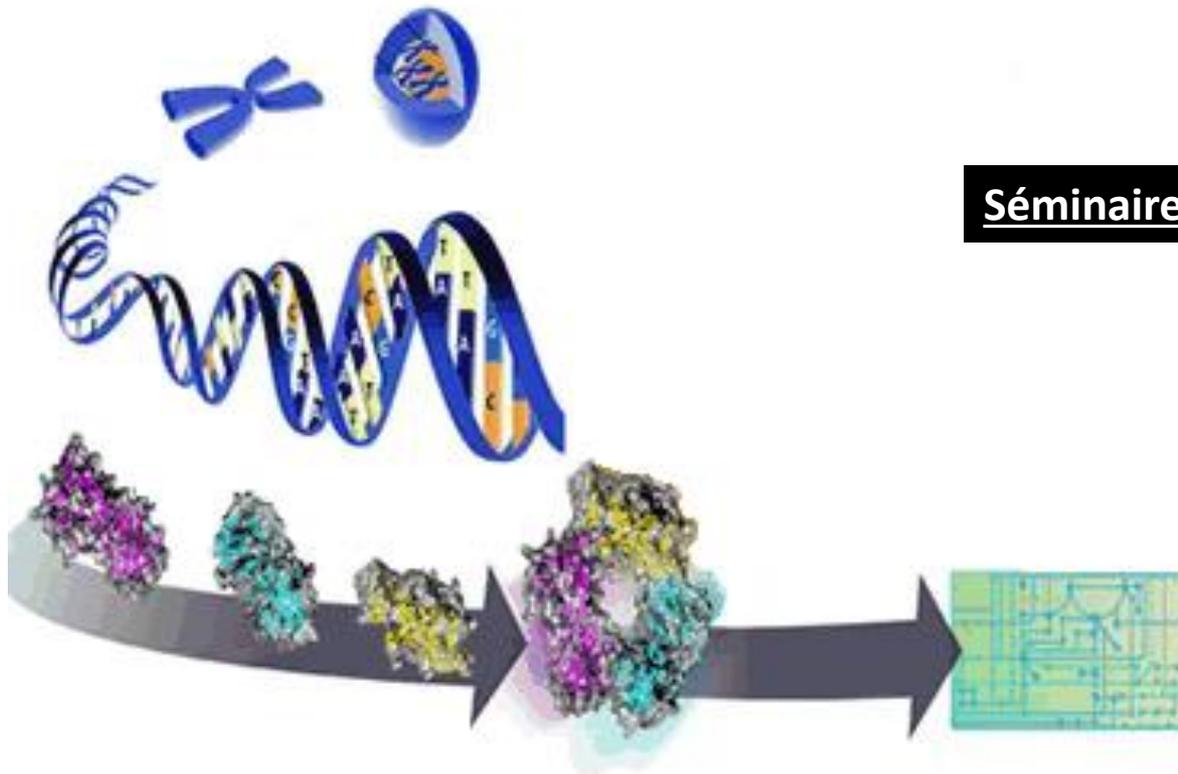




## Séminaires Sciences

*Expression Génétique, Vaccins & Applications Anticancer*

# Gènes et Notions d'Expression Génétique



# Rappels

- ❖ Nous allons commencer ce séminaire par une courte vidéo qui ne fait que rappeler très sommairement les informations de base sur le sujet du jour.

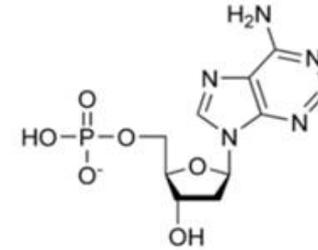


<https://www.youtube.com/watch?v=6IOAaNdKCrE>

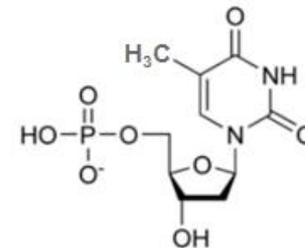


# L'acide désoxyribonucléique (ADN)

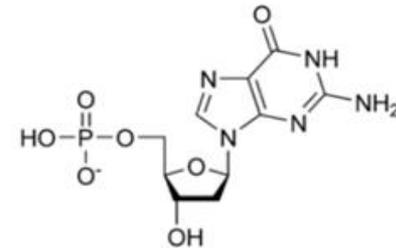
- ❖ Les acides nucléiques sont des **macromolécule** et plus précisément des **polymères séquencés**.
- ❖ Les constituants de base pour l'ADN sont **4 monomères** que l'on appelle **nucléotides**.
- ❖ **L'enchainement de ces nucléotides** suit des règles propres aux êtres vivants selon un code précis et porte en son sein toute l'information génétique.
- ❖ Les séquences des nucléotides jouent un rôle fondamental dans le **stockage**, le **maintien** et le **transfert** de l'information génétique chez tous les êtres vivants.
- ❖ Les acides nucléiques sont localisés dans le **noyau** cellulaire; ils sont présents aussi dans les **mitochondries** et en moindre quantité dans le **cytoplasme**.



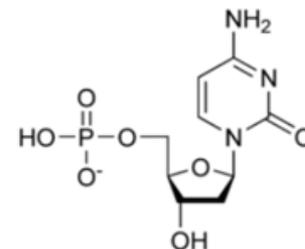
A



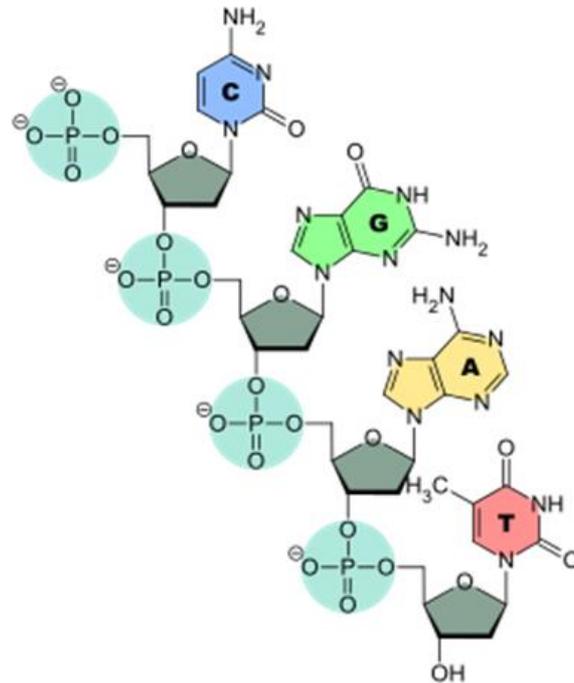
T



G

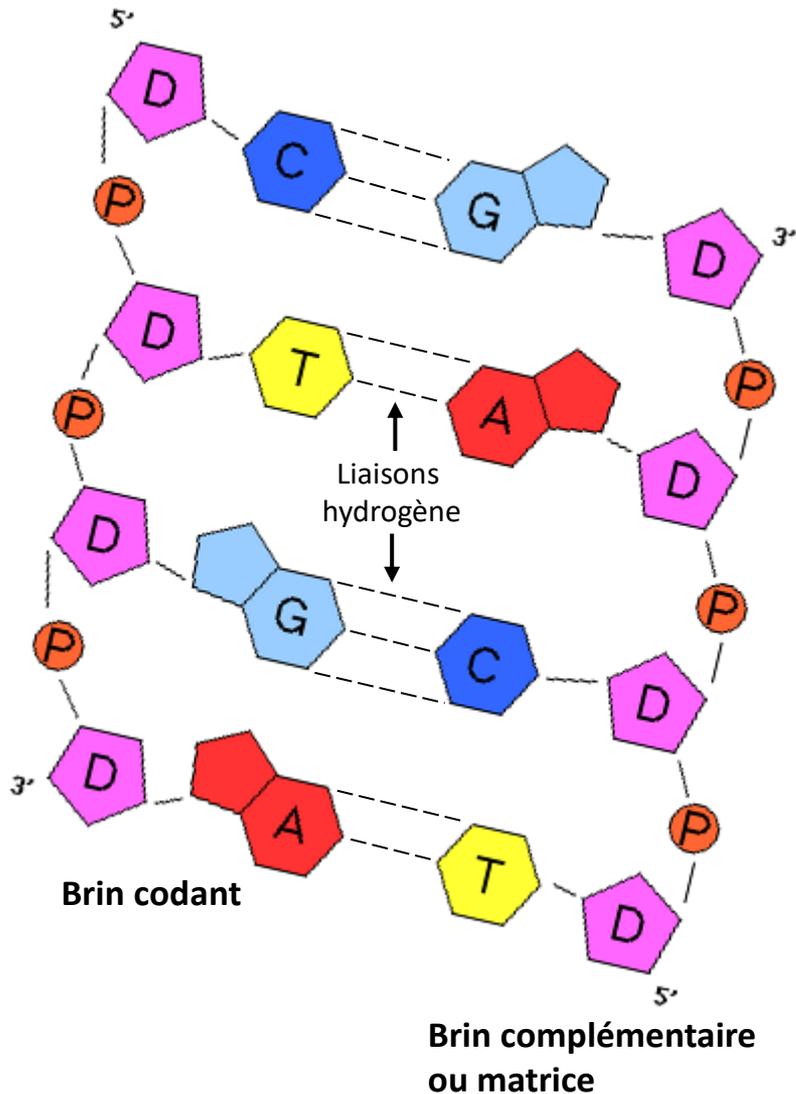


C

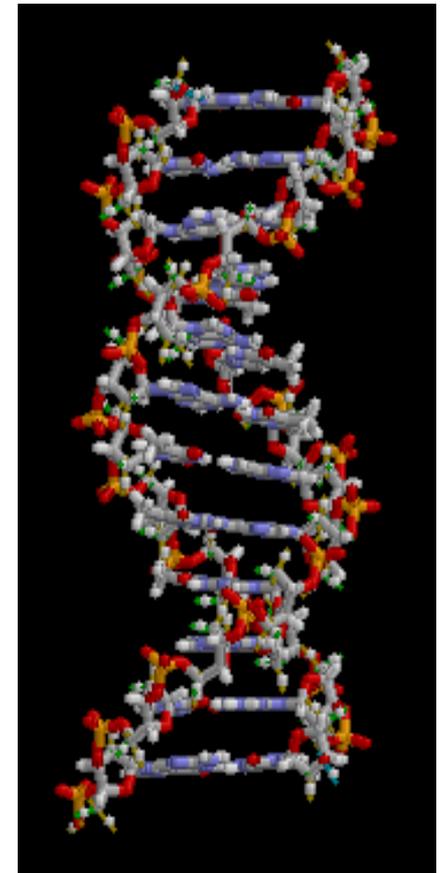


ADN simple brin: un enchainement de bases nucléiques ATCG  
Cet enchainement est très long et peut atteindre des centaines de millions d'unités.

Deux chaînes nucléiques s'associent pour donner l'acide nucléique ADN **double brin**.

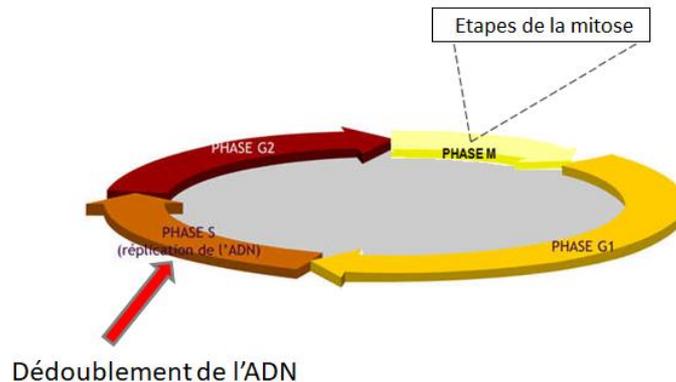


Chaque T face au A  
Chaque C face au G



# Réplication d'une molécule d'ADN: *Schéma de base*

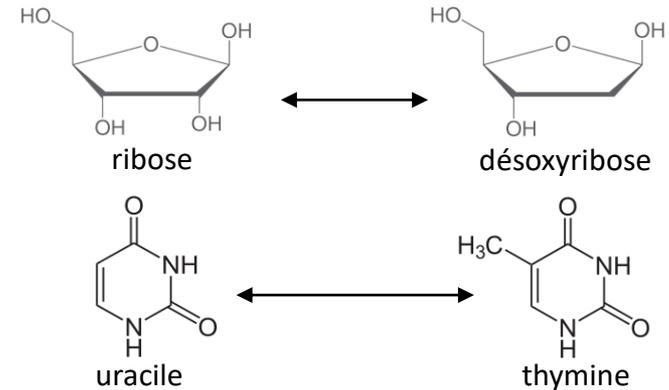
- ❖ Lors de la division cellulaire il est nécessaire de tout dupliquer y compris les acides nucléiques.
- ❖ La reproduction de la double hélice se fait par séparation des brins et double synthèse parallèle de brins complémentaires.
- ❖ Les deux brins se séparent par l'intervention d'une hélicase.
- ❖ Chacun des deux brins sert d'empreinte pour la construction d'un autre brin (le codant construit un complémentaire; le complémentaire construit un complémentaire qui devient codant)
- ❖ Les deux nouvelles molécules d'ADN en double hélice sont **identiques à la structure de l'ADN initial.**





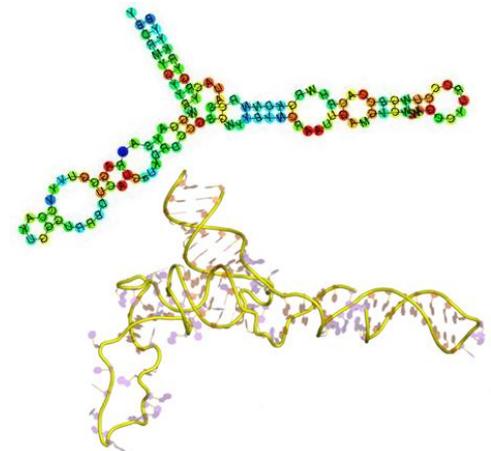
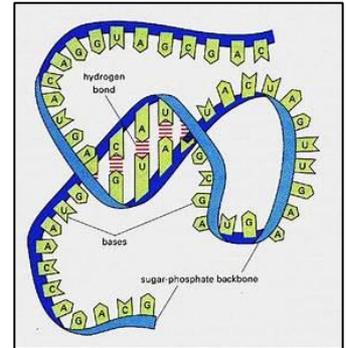
# ARN et ses particularités

1. L'ARN est un polymère dont les constituants sont semblables à ceux qui composent les ADN. Toutefois le sucre est un **ribose** à la place d'un **désoxyribose** et la **Thymine** est remplacée par l'**Uracile**.
2. Il s'agit d'un polymère **monocaténaire**.
3. L'ARN est sensiblement plus **petit en taille** par rapport à l'ADN (de quelques dizaines à quelques milliers de nucléotides).
4. La destination finale de l'ARN est le cytoplasme.
5. Contrairement à l'ADN, l'ARN est susceptible de se **dégrader facilement** et rapidement; il est continuellement produit par les cellules afin d'assurer la synthèse des protéines.
  - a. ARN messenger (ARNm)
  - b. ARN de transfert (ARNt)
  - c. ARN ribosomique (ARNr)



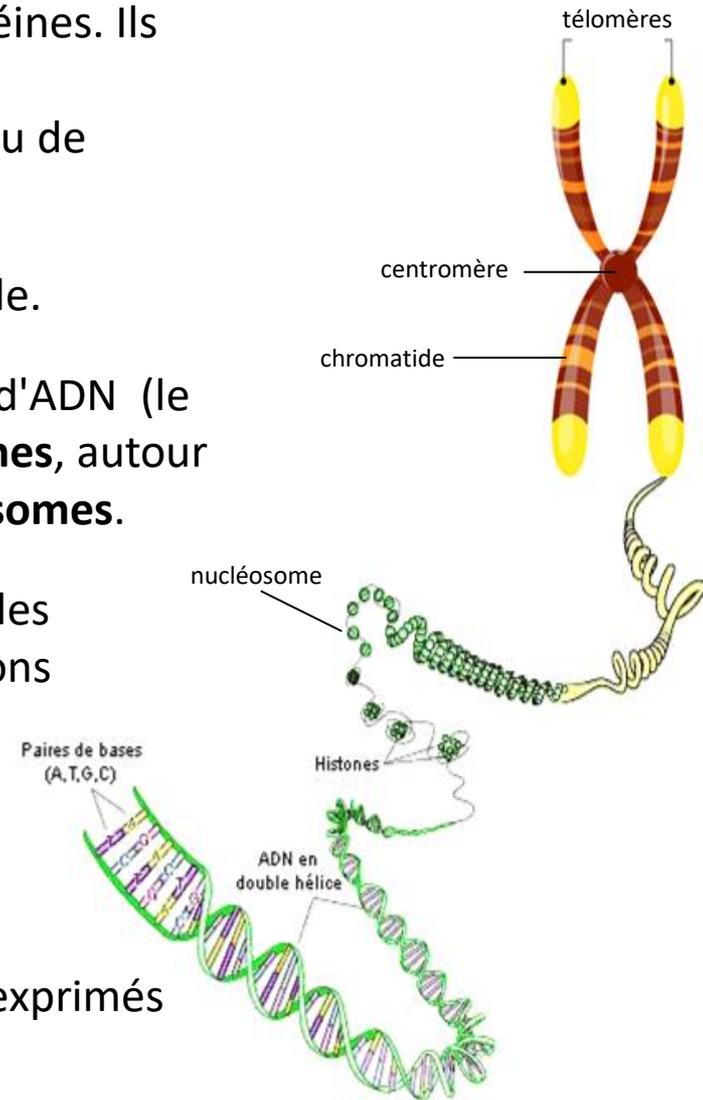
# Structures des ARN

- ❖ L'ARN est une molécule **monocaténaire** constituée d'un enchaînement de nucléotides (ribonucléotides) proches de ceux de l'ADN.
- ❖ Les chaînes d'ARN se **replient** le plus souvent **sur elles-mêmes**, formant une structure intramoléculaire qui peut être assez compacte.
- ❖ La description des appariements internes entre les bases d'un ARN s'appelle la **structure secondaire**. Cette structure peut être complétée par des interactions à distance qui définissent alors une structure tridimensionnelle ou structure tertiaire.
- ❖ La **structure tertiaire** des ARN est à la base de la richesse de leurs fonctions et en particulier de leur capacité à catalyser des réactions chimiques (ribozymes).
- ❖ Pour stabiliser les différentes structures la présence d'**ions magnésium** est souvent nécessaire: contrebalancer l'acidité libre des phosphodiesteres qui autrement auraient tendance à éloigner les structures par répulsion électrostatique.

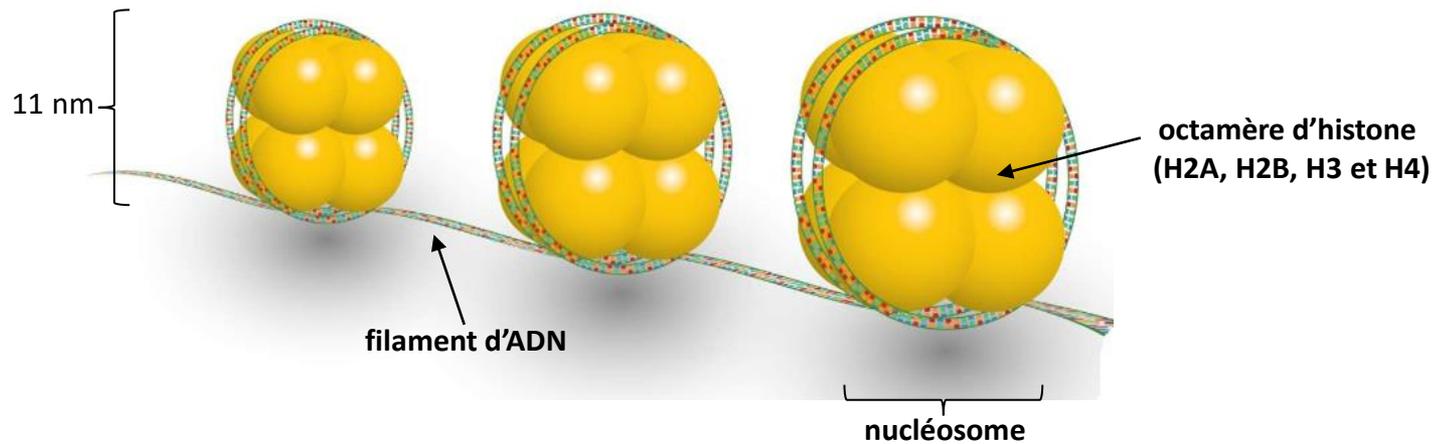
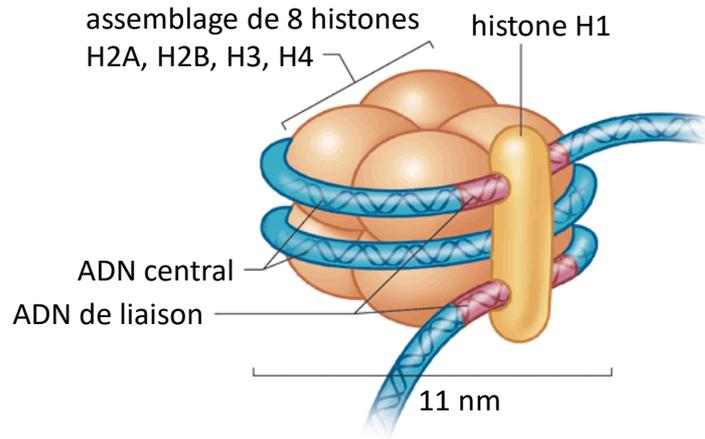


# Les Chromosomes

- ❖ Les chromosomes sont constitués d'ADN et de Protéines. Ils comportent deux **chromatides** sœurs reliées par le **centromère** (zone de fixation sur les fibres du fuseau de division).
- ❖ Il n'y a qu'une **seule molécule d'ADN** par chromatide.
- ❖ Chaque chromatide est formée d'une molécule d'ADN (le **nucléofilament**) associée à des protéines, les **histones**, autour desquelles l'ADN s'enroule pour former des **nucléosomes**.
- ❖ Aux extrémités de chaque chromatide se trouvent les **télomères** qui assurent la protection des terminaisons chromosomiques. Les **télomères** et le **centromère** ne codent pas d'information génétique, il s'agit d'**ADN non codant**.
- ❖ Des régions condensées (**hétérochromatine**) et des régions décondensées, (**euchromatine**). Les gènes exprimés se localisent au niveau de l'euchromatine.

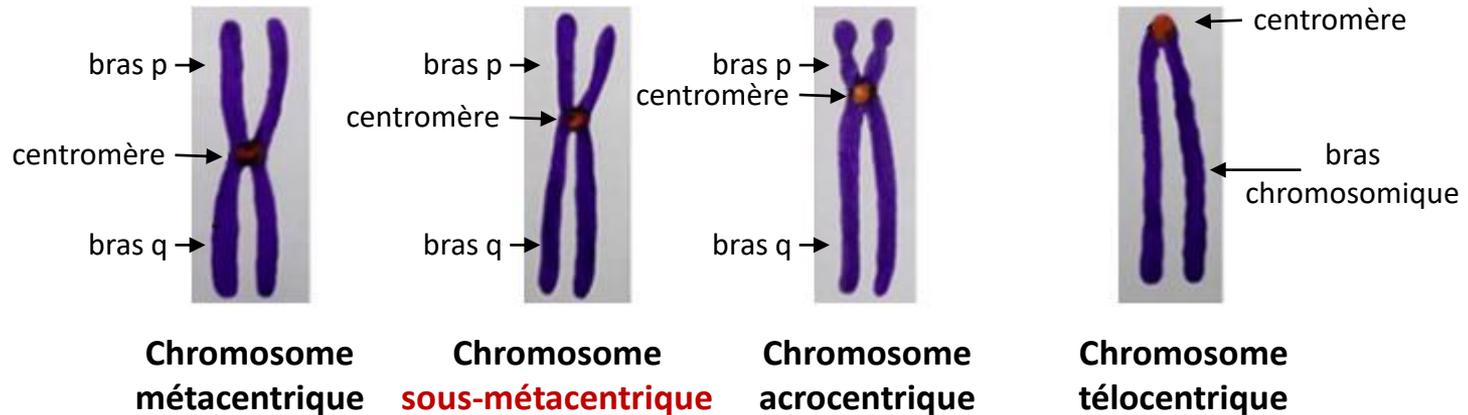


# Nucléofilament et ses constituants



# Classification des chromosomes par la position du centromère

- ❖ Le positionnement du centromère n'est pas exactement au centre du chromosome.
- ❖ Différentes positions peuvent être trouvées selon le cas mais pour un chromosome donné la position reste immuable.

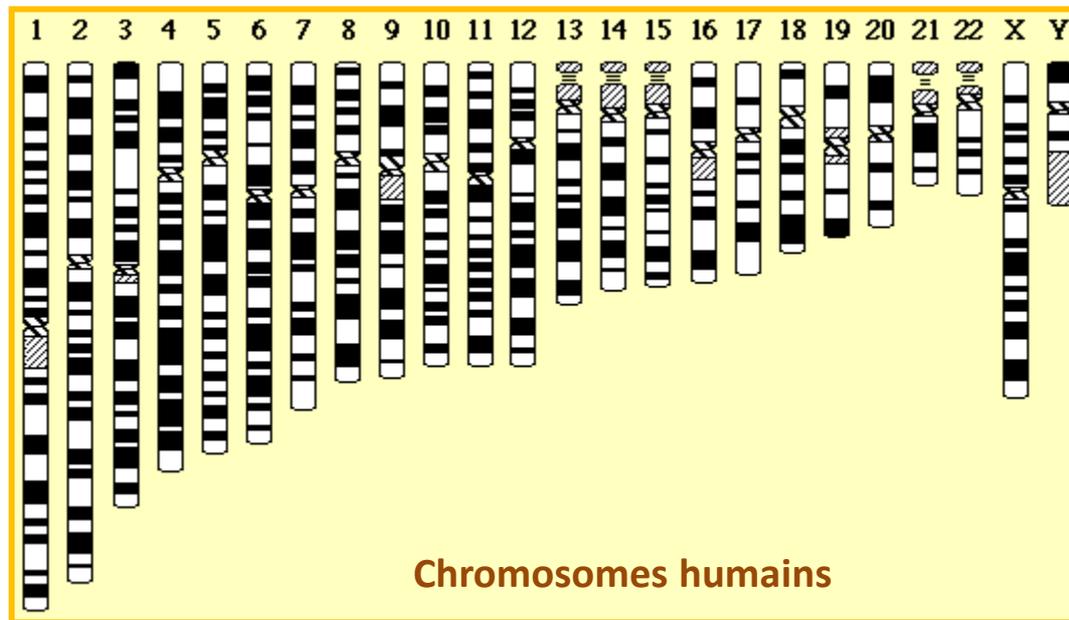


- *Quatre chromosomes humains ont une structure métacentrique, 1, 3, 19 et 20.*
- *Les chromosomes humains 13, 14, 15, 21 et 22 sont acrocentriques*
- *Tous les autres sont sous-métacentriques.*

# L'ensemble des chromosomes humains



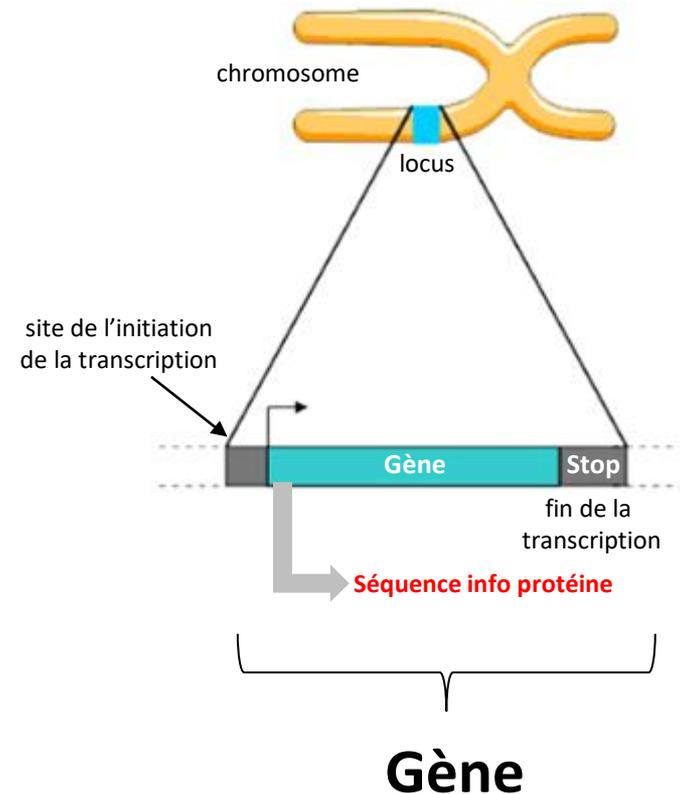
- ❖ L'espèce humaine possède **23 paires** de chromosomes de différente taille.
- ❖ Sur chaque chromosome on peut distinguer des bandes caractéristiques. L'analyse de ces bandes a permis historiquement à Morgan d'établir les premières cartes génétiques.



# Les gènes et le code génétique

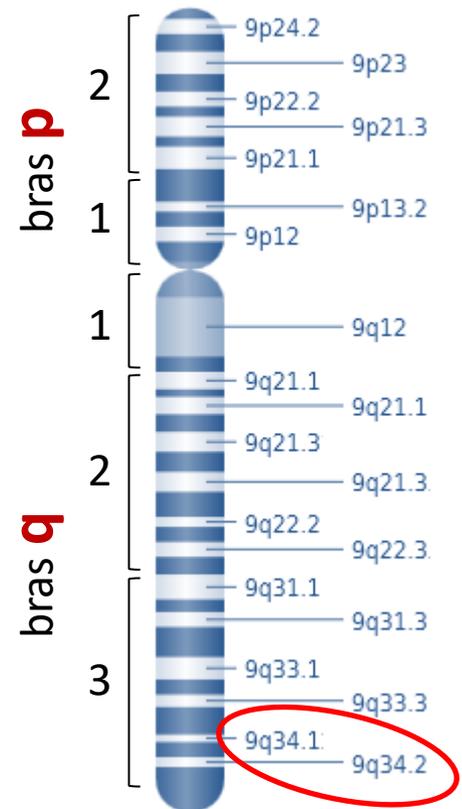
# Le gène

- ❖ Il s'agit d'une **information** portée par un fragment plus ou moins long d'ADN chromosomique. Un gène donné se trouve positionné toujours au même endroit sur son chromosome. C'est ainsi une **position** sur un chromosome et qui est normalement programmée pour être **transcrite en ARNm**.
- ❖ Ce fragment est caractérisé par un début appelé **site d'initiation** et d'une fin appelée **site de terminaison**.
- ❖ Chaque chromosome est porteurs de plusieurs centaines, voire **milliers de gènes**.



# Localisation d'un gène et nomenclature

- ❖ La localisation d'un gène est fondée sur le modèle des bandes claires et sombres.
- ❖ Le gène est d'abord localisé **par le numéro** du chromosome pour les chromosomes non sexuels (1 à 22 chez l'humain) et **par une lettre** pour les chromosomes sexuels.
- ❖ Une lettre suit la désignation du chromosome, **p** (désignant le **petit** bras du chromosome) ou **q** (désignant le **grand** bras du chromosome).
- ❖ La localisation est obtenue par les deux nombres suivants qui représentent la **région** et la bande. Plus le nombre indiquant la région est grand plus elle est **éloignée du centromère**.
- ❖ Ainsi le position du gène ABO (responsable des groupes sanguins) est en 9q34 chez l'humain soit chromosome 9, grand bras, région 3 et bande 4.



chromosome 9

# Quelques paradoxes ou incompréhensions

- ❖ Le dogme: Un gène code pour une protéine. Toutefois comment concilier le fait que le nombre de gènes humain est de 23.000 et le nombre de protéines est de plus de 300.000?
- ❖ Le nombre de nucléotides composant l'ADN chez l'homme est de 3,2 milliards, mais l'ADN codant (soit les gènes dans leur ensemble) ne représente que 1-3% du total?
- ❖ Les gènes comportent de longues séquences nucléotidiques qui sont intégralement transcrites, mais ne sont pas complètement traduites.



Anus<sup>1</sup> hospita atque incognita ad Tarquinium Superbum regem adit novem libros ferens, quos esse dicebat divina oracula; eos velle venundare<sup>2</sup>. Tarquinus pretium percontatus est. Mulier nimium atque immensum poposcit. Rex, quasi anus aetate desperet<sup>3</sup>, derisit. Tum illa foculum coram cum igni apponit, tris libros ex novem deurit<sup>4</sup> et, ecquid reliquos sex eodem pretio emere vellet, regem interrogavit. Sed enim Tarquinus id multo risit magis dixitque anum jam procul dubio delirare. Mulier ibidem statim tris alios libros exussit atque id ipsum denuo<sup>5</sup> placide rogat, ut tris reliquos eodem illo pretio emat. Tarquinus ore jam serio atque attentiore animo fit, eam constantiam confidentiamque non insuper habendam intellegit, libros tris reliquos mercatur nihilo minore pretio, quam quod erat petitum pro omnibus. Sed eam mulierem tunc a Tarquinio digressam postea nusquam loci visam constitit. Libri tres in sacrarium conditi « Sibyllini » appellati. Ad eos quasi ad oraculum quindecimviri adeunt, cum di immortales publice consulendi sunt.

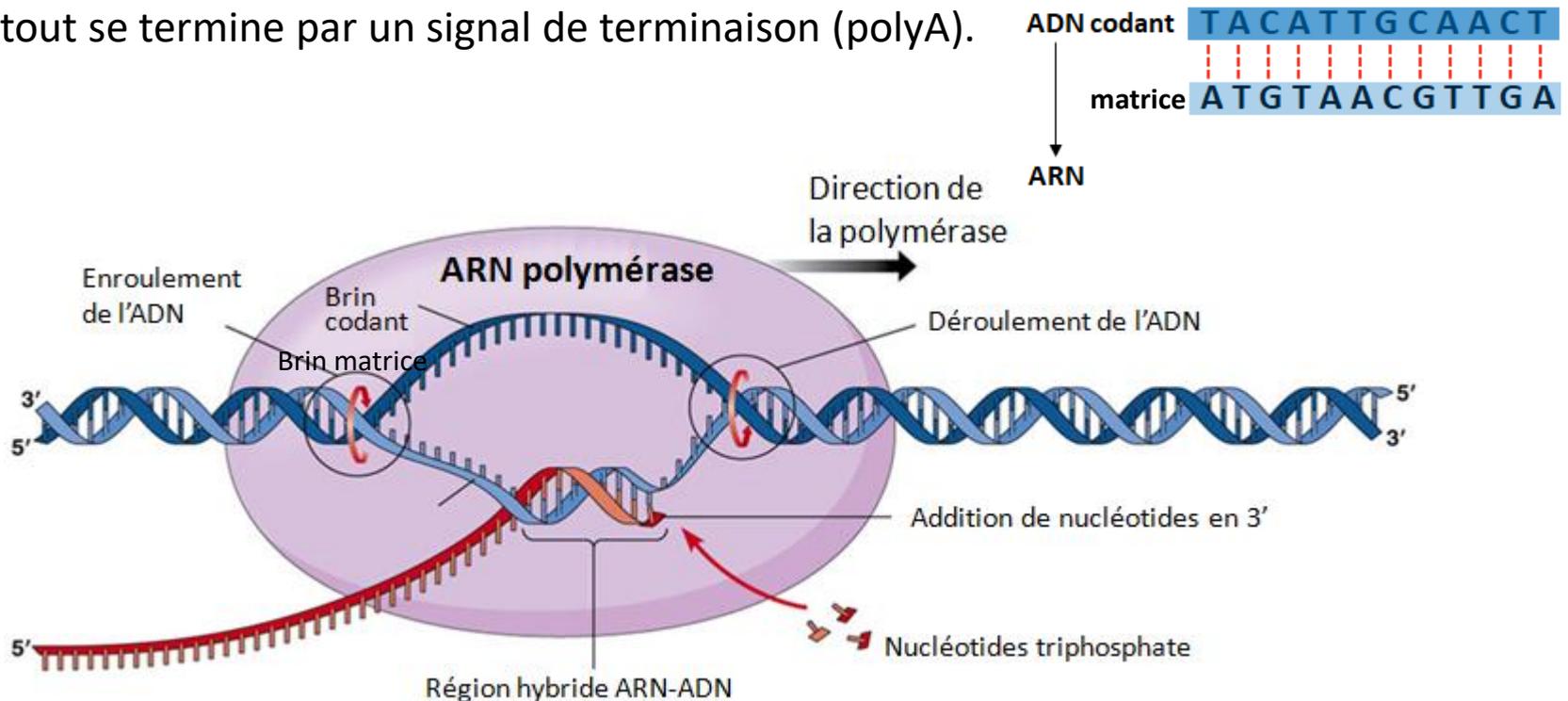


# Globalité du processus pour arriver à la synthèse de protéines

1. **Décompacter** l'ADN par des réactions enzymatiques ciblées.
2. **Copier ou Transcrire** l'ADN d'un gène en ARNm.
3. **“Nettoyer”** l'ARNm “brut” en ARNm décodable (épissage).
4. **Compléter** les extrémités de l'ARNm et l'exporter vers le cytoplasme.
5. **Traduire** l'information portée par l'ARNm en séquence protéique au moyen du code génétique et des ribosomes.
6. **Remodeler** la protéine par des modifications post-traductionnelle (PTM) pour la rendre biologiquement active (appareil de Golgi)

# L'essentiel du processus de transcription

- ❖ Une portion d'ADN (gène) est copiée en ARN: L'ADN s'ouvre partiellement et une copie complémentaire de la chaîne est produite nucléotide-après-nucléotide. Il s'agit de fabriquer la molécule brute d'ARNm. Dans cette opération très complexe interviennent plusieurs enzymes: les **promoteurs de la synthèse**, les **facteurs d'initiation**, de **enzymes de transcription**, etc.
- ❖ Le tout se termine par un signal de terminaison (polyA).



# Vidéo sur la Transcription

<https://youtu.be/VNmR1Fx8a4s>

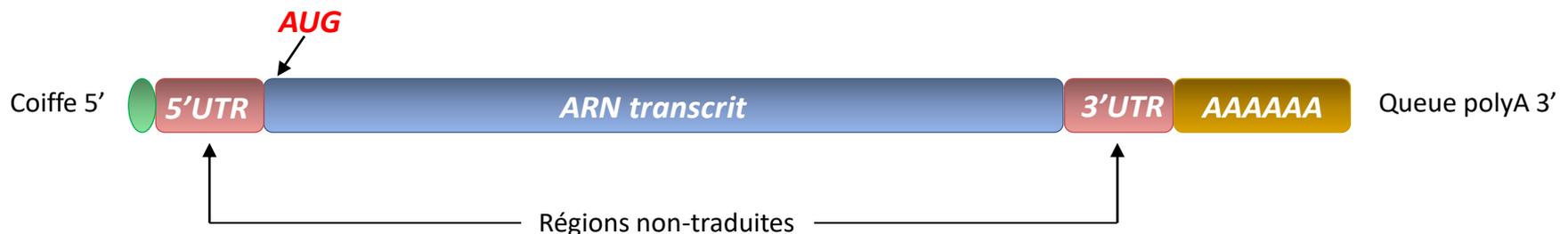
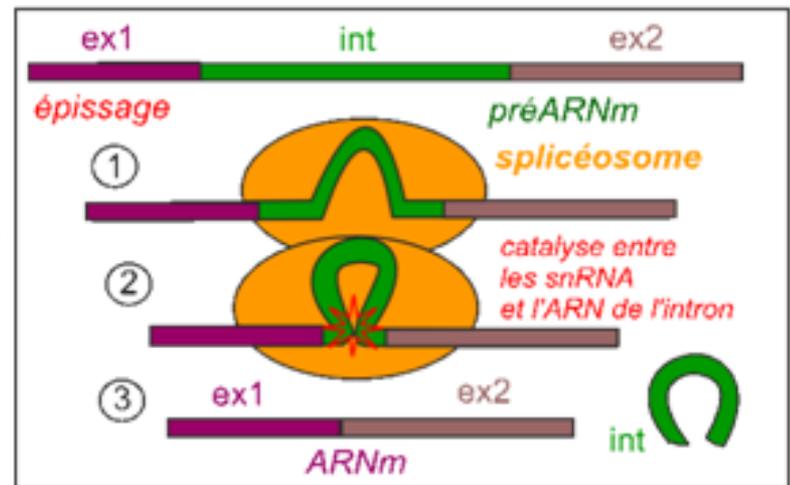


**LA TRANSCRIPTION**

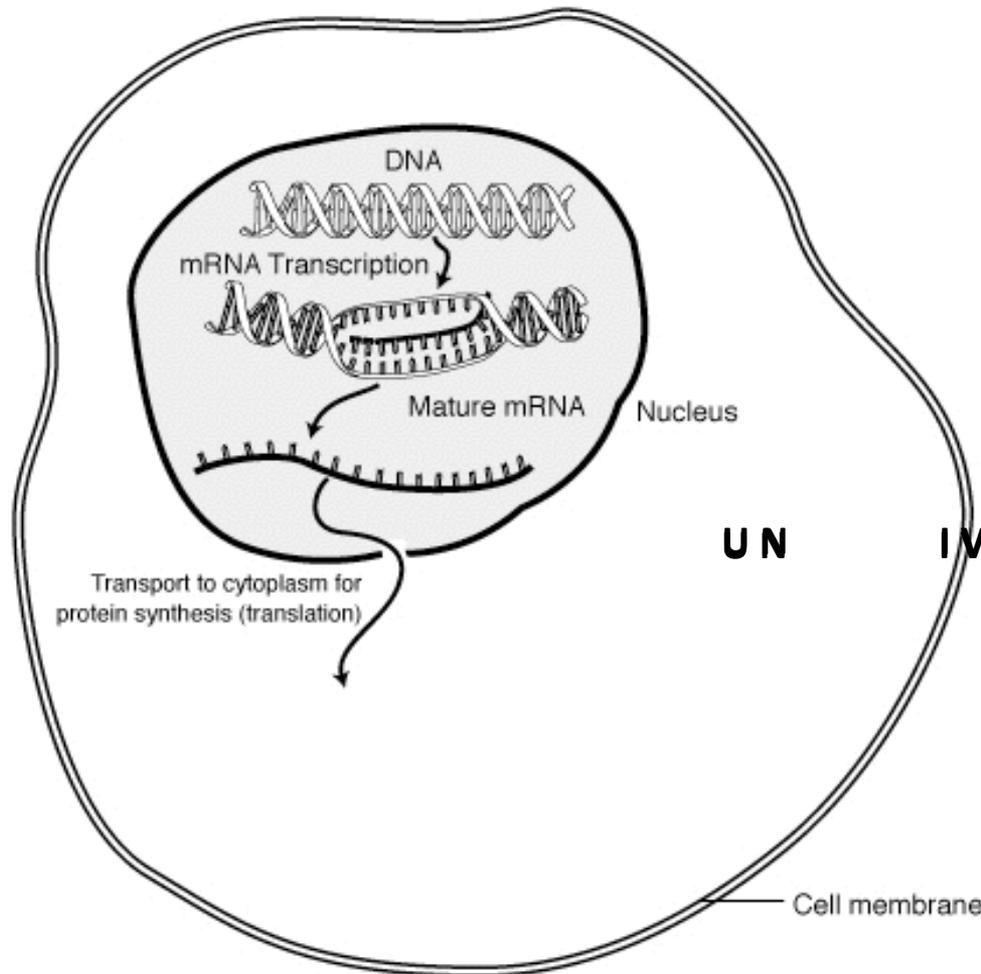
Thème N° 1 : Le système social économique, échange et impact de l'innovation politique

# La maturation du transcrit ou *Epissage*

- ❖ L'ARNm brut doit subir une opération de murissement qui comporte l'élimination de séquences nucléotidique non-codantes appelées introns (*épissage* ou *splicing* en anglais).
- ❖ L'opération se fait grâce à un complexe ribonucléoprotéique nucléaire (**snRNP**) comportant près de 200 protéines appelé **spliceosome**. Des séquences présentes sur l'ARN pré-messager de part et d'autre des introns, servent de **signaux d'épissage**.
- ❖ ARNm définitif quitte le noyau vers le cytoplasme



# Schéma qui résume la lecture d'un message Transcrit

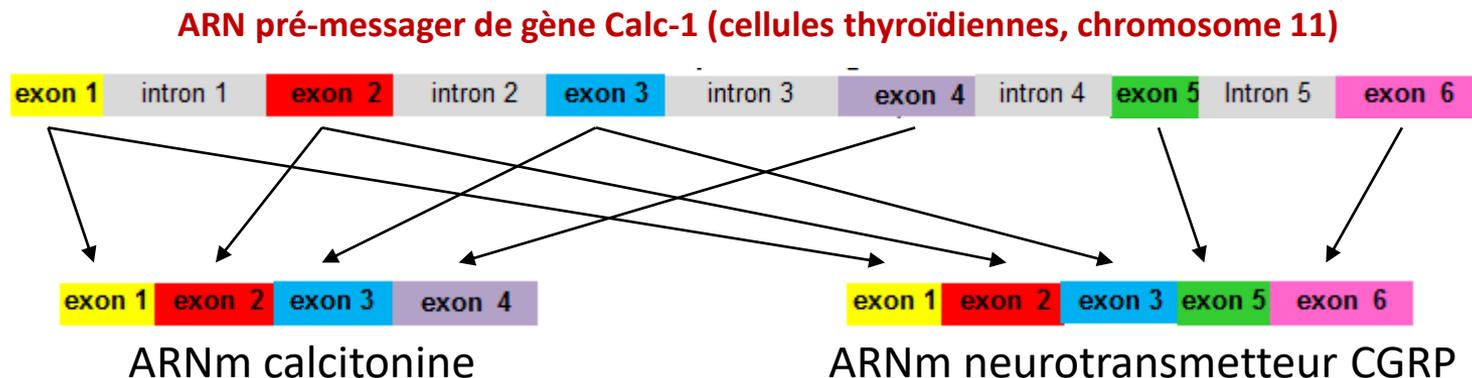


Exemple d'épissage:

**UN** **IVE UNIVERSIT** **LIBRE** **E** **LIB** **RE**

# Epissage alternatif: *comment un gène produit différentes protéines*

- ❖ Avant le séquençage complet de l'ADN humain le nombre de gène était estimé entre 200.000 et 300.000. Ensuite il a été constaté que le nombre de gène est en fait 20-25.000. Ce chiffre peut sembler faible en comparaison au nombre de protéine existantes dans notre protéome.
- ❖ Il peut être aussi jugé faible par comparaison au poisson zèbre ou bien à la souris qui comptent à peu près le même nombre de gènes.
- ❖ Il est donc évident que le nombre de gènes d'un organisme vivant ne reflète pas sa réelle complexité biologique. Ce paradoxe est essentiellement résolu par ce qu'on appelle l'**épissage alternatif**, une étape fondamentale de l'expression des gènes en protéines.



# Traduction: l'essentiel du processus

- ❖ C'est à partir de l'information génétique contenue dans l'ARNm que la synthèse des protéines par les ribosomes commence dans le cytoplasme.
- ❖ Cette étape est connue sous la dénomination de **Traduction**. Le **ribosome**, centre de la machinerie de synthèse des protéines, **interprète l'information portée par l'ARNm** et la traduit en une séquence d'acides aminés dans l'ordre indiqué sur l'ARNm. Cette traduction se fait selon le **code génétique** par triplets de nucléotides (les **codons**).
- ❖ Pour rappel il y a deux sous-unités dans le ribosome: la **petite sous-unité** qui est chargée de la **lecture des codons**, alors que la **grande sous-unité** catalyse la liaisons peptidique entre les acides aminés pour en **faire une protéine**.

# Le code génétique

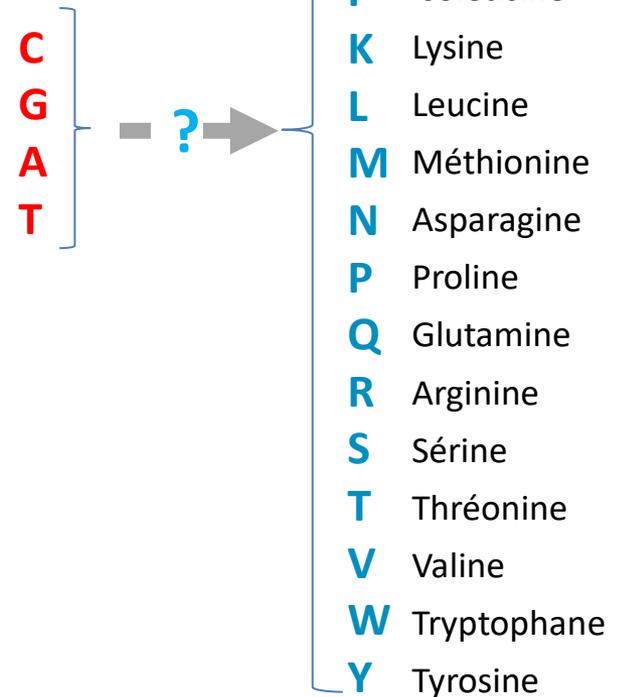
- ❖ Le gène s'exprime d'abord sous forme d'ARNm (**transcription**) pour ensuite produire une protéine (**traduction**).
- ❖ Entre l'ADN et l'ARN les composants de base sont les mêmes (nucléotides); toutefois entre l'ARN et les protéines on passe **des nucléotides aux acides aminés**.
- ❖ Ce transfert d'information **suppose un décodage**.
- ❖ En effet les protéines sont des séquences linéaires mais composées de molécules appelées acides aminés. Contrairement aux nucléotides (**quatre**) il y a **vingt** acides aminés.
- ❖ Comme l'information pour synthétiser une protéine provient des nucléotides, comment faire correspondre les nucléotides aux acides aminés?
- ❖ **Le code génétique** constitue l'ensemble des règles permettant de traduire les informations contenues dans le génome en protéines. Au sens large, il établit la correspondance entre le génotype et le phénotype d'un organisme.

Langage informatique	
Codage par octets	Caractères
01000000	@
01101101	m
01001101	M
11110001	ñ
11010001	Ñ

Code Braille				
0	1	2	3	4
5	6	7	8	9
a	b	c	d	e
f	g	h	i	j

# Comment transformer l'information codée de l'ADN en une protéine?

- ❖ Les **séquences de nucléotides** sur l'ADN **portent l'information** pour la construction de la séquence des protéines. Ces séquences sont d'abord copiées sur l'ARNm.
- ❖ Toutefois, les “alphabets” des nucléotides et des acides aminés ne concordent pas.
- ❖ L'information contenue dans l'ADN (ou ARN) est composée de 4 lettres (4 bases nucléiques): 'C' 'G' 'A' 'T' (U à la place de T dans l'ARNm).
- ❖ Le langage protéique est composé de 20 lettres (20 acides aminés): **A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y.**
- ❖ Comment **trouver les corrélations** de langage dans la mesure où une lettre nucléotidique ne correspond pas à une lettre de la protéine (acide aminé)?

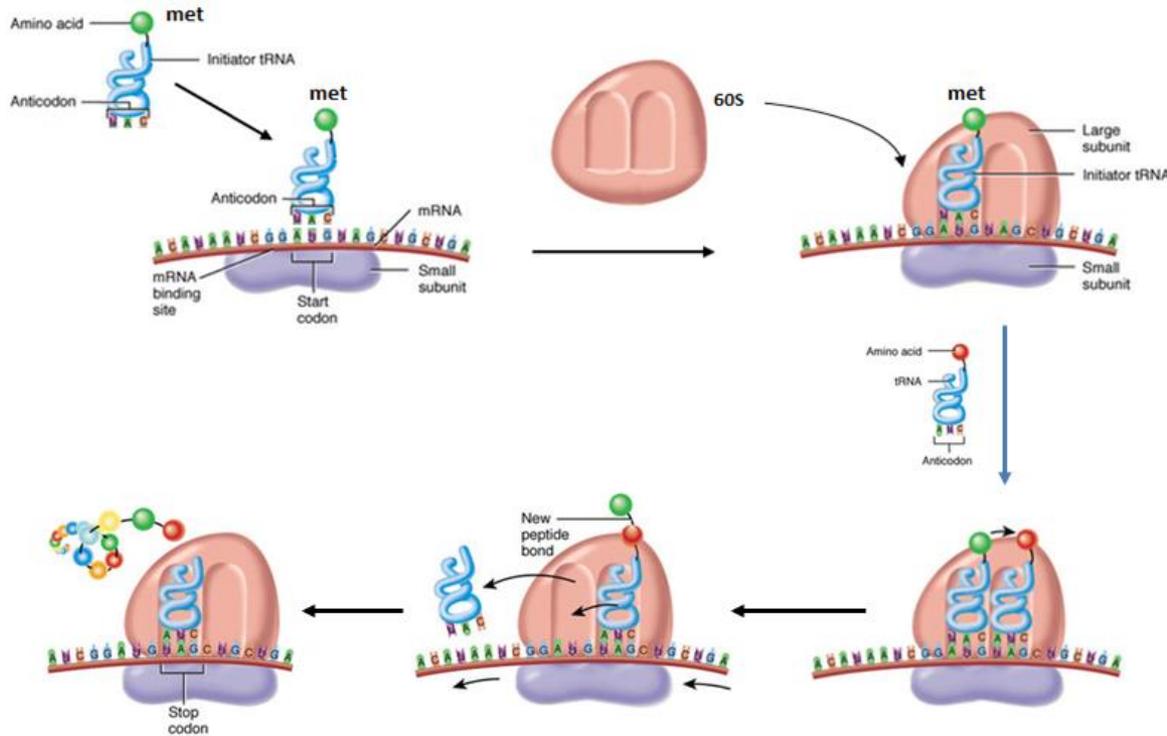


# Code génétique: *de l'ADN à la Protéine*

- ❖ Comment transformer un langage fait de 4 lettres en un autre de 20 lettres? ..... la recherche des corrélations.
  - ❖ Une seule lettre du code génétique ne pouvait pas correspondre à un acide aminé.
  - ❖ Un ensemble de bases nucléiques était une possibilité; mais combien?
  - ❖ Une combinatoire de deux lettres soit  $4^2$  (16 éléments) était encore insuffisante.
  - ❖ Une combinaison de trois lettres /soit  $4^3$  (64 éléments) pouvait largement couvrir l'alphabet des protéines (acides aminés). Ces triplets sont appelés **Codons**.

		Deuxième nucléotide						
		U	C	A	G			
Premier nucléotide	U	UUU UUC	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC	UGU UGC	U	C	
		UUA UUG						UAA UAG
	C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC	CGU CGC CGA CGG	U	C	A
		A						
A	AUU AUC AUA	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC	AGU AGC	U	C	A	
	AUG							AAA AAG
G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC	GGU GGC GGA GGG	U	C	A	
	G							GAA GAG
						Troisième nucléotide		

# Mécanisme de traduction et synthèse de la protéine

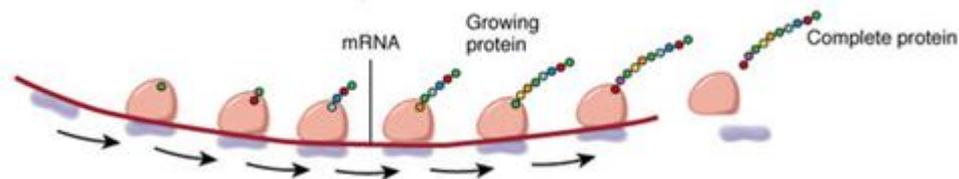


L'ARNm se pose sur la petite sous-unité du ribosome au niveau du codon **AUG**. L'ARNt porteur de la met s'approche et se pose sur le codon AUG. Ensuite la grande sous-unité recouvre l'ensemble.

Le tRNA dépourvu de son aa s'en va. Le second tRNA se déplace avec le mRNA et laisse la place à un autre tRNA.

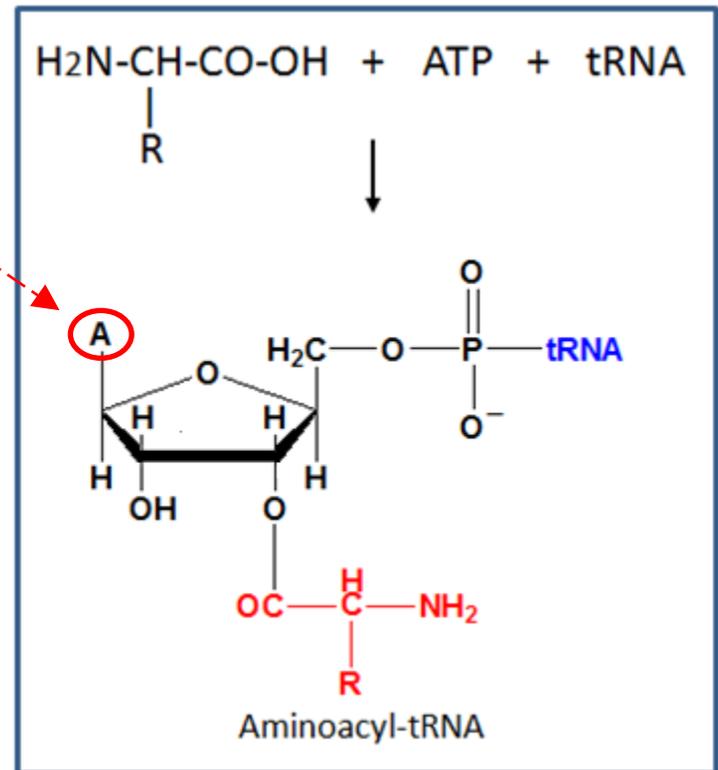
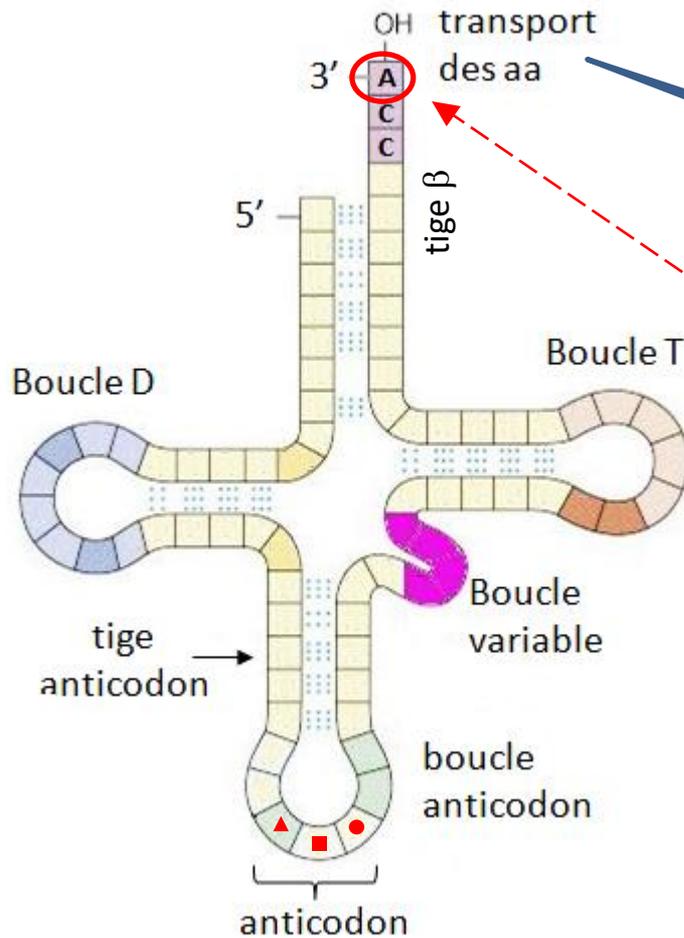
La suite des opérations se termine avec l'un des trois codons **STOP**

Lors de la rencontre du codon stop (codons stop **UAA**, **UAG** ou **UGA**,) la protéine est libérée.



Résumé des opérations de traduction d'une protéine

# ARNt: structure et liaison avec les acides aminés



# Vidéo sur la Traduction



SYNTHÈSE DES PROTEINES

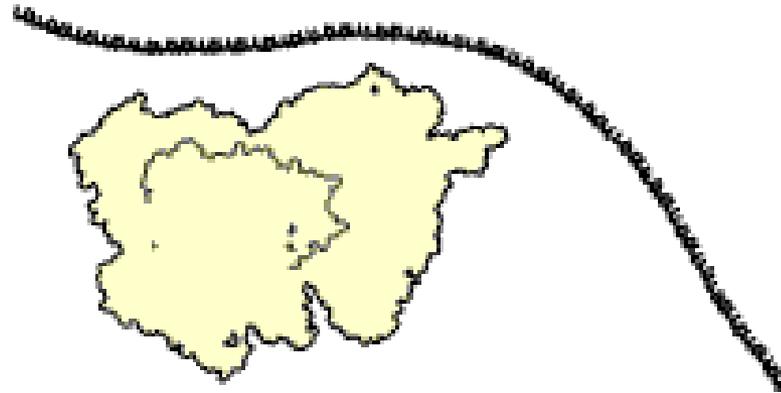
En Français:

<https://www.youtube.com/watch?v=y-WDrBHzN1I>

En Anglais:

<https://www.youtube.com/watch?v=wEESen0qPmA>

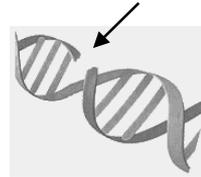
# Animation sur le mécanisme de la traduction



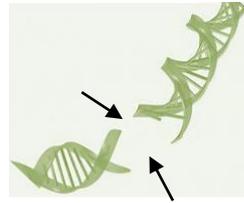
# Erreurs et Dommages de l'ADN: les réparations

***Des dommages se produisent par milliers et par jour sous l'action d'agents endogènes ou externes à la cellule.***

❖ Rupture d'un des deux brins.



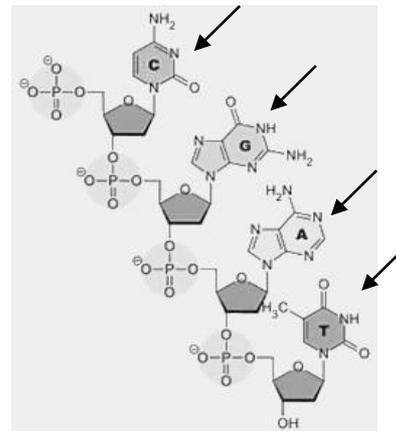
❖ Rupture des deux brins.



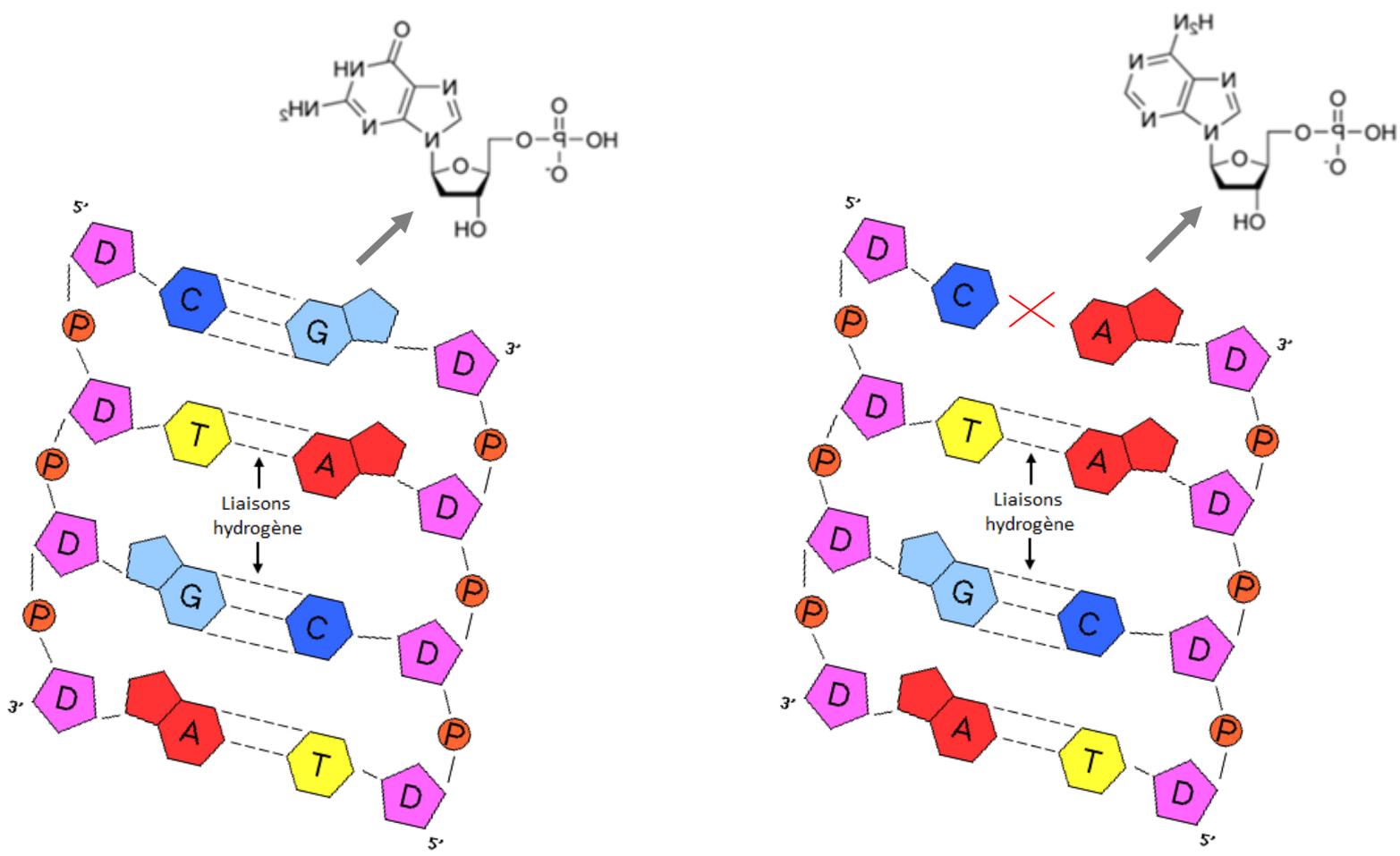
❖ Pontage entre deux bases voisines et aussi entre les deux brins (plus rare).



❖ Modifications des bases nucléiques.



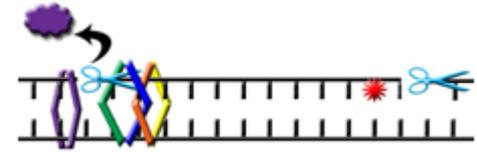
# Exemple d'erreur de Réplication (*Mismatch*)



# Les principaux systèmes de réparation de l'ADN

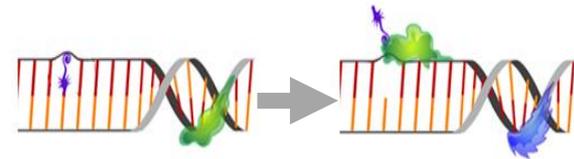
erreur

- ❖ La réparation des mésappariements ou “*Mismatch repair (MMR)*”.

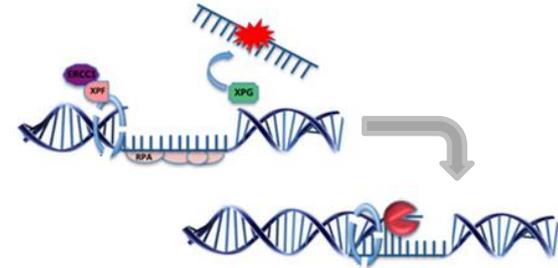


dommages

- ❖ La réparation par excision de base ou “*base excision repair (BER)*”.



- ❖ La réparation par excision de séquences de nucléotides ou “*nucleotides excision repair (NER)*”.



- ❖ La réparation par jonction d'extrémités non homologues ou “*non-homologous end joining (NHEJ)*”.



- ❖ La réparation par recombinaison homologue ou “*homologous end joining (HEJ)*”.



# Réparations Génomiques et Cycle Cellulaire

