



# Génétique moléculaire et cellulaire P4



Module : Génétique

2eme année Pharmacie

Dr. Khedidja BENSEDDIK

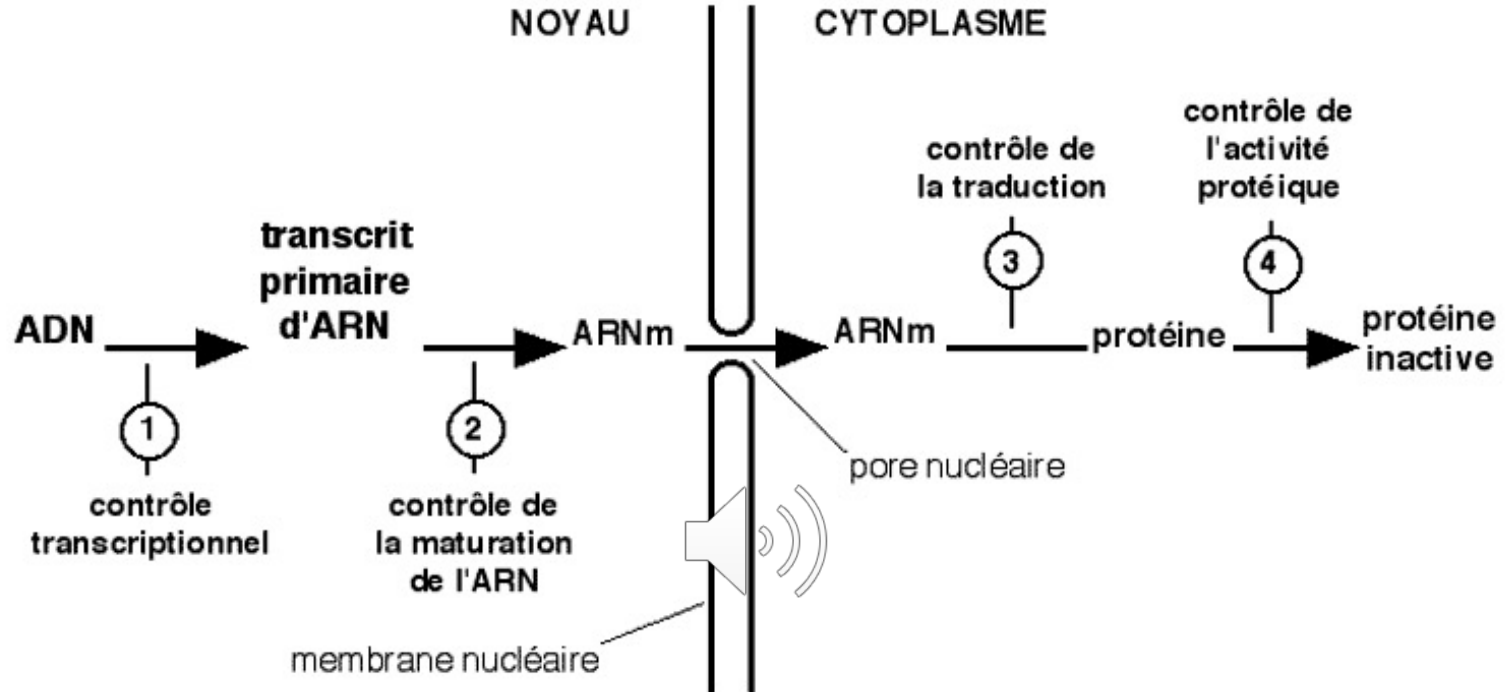
# La Transcription



## Plan du cours :

1. promoteur
2. régulation
3. étapes essentielles
4. maturation du transcrit primaire

# Transcription et Régulation de l'expression protéique



- ✓ Pour l'expression d'un gène, la **régulation** à lieu à quatre niveaux :
  1. **lors de la transcription**
  2. **lors de la maturation du transcrit**
  3. **lors de la traduction**
  4. **lors de l'activation de la protéine mature**
- ✓ Le point de contrôle principal est la transcription : la RNA polymérase est l'enzyme-clé de l'expression d'un gène.

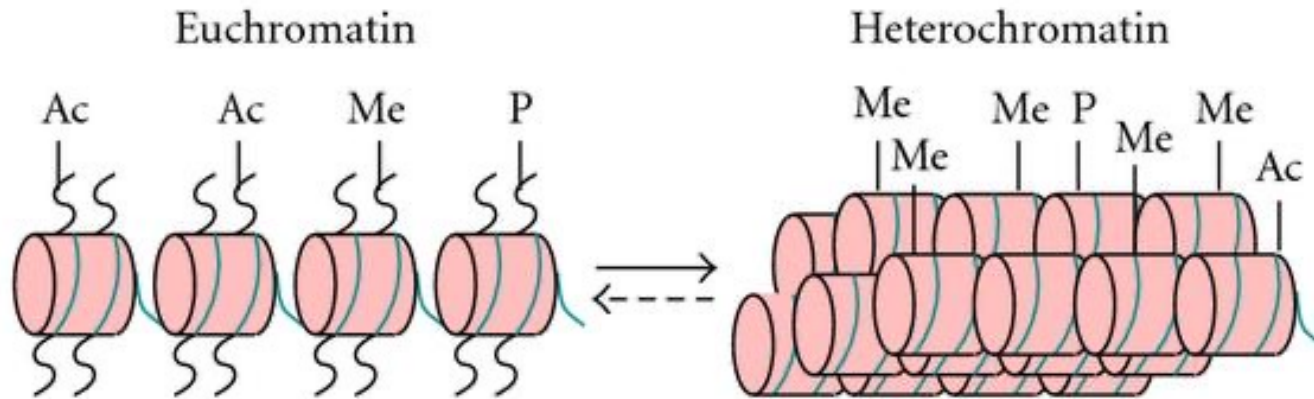
# Transcription

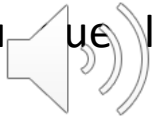
**C'est la lecture d'un gène par une RNA-polymérase qui synthétise un ARN dont la structure primaire reproduit celle du brin sens de ce gène.**



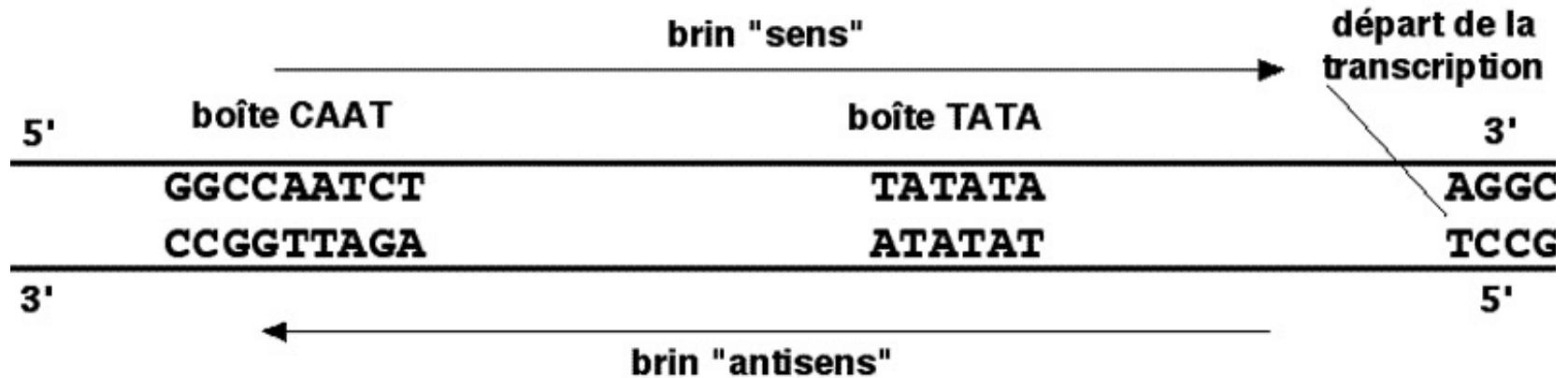
- ✓ La transcription est conduite par plusieurs enzymes :
  - **RNA-polymérase I** qui synthétise les RNA cytoplasmiques : RNA ribosomiques (18 S- 5,8 S- 28 S)
  - **RNA-polymérase II** qui synthétise les RNA messagers qui contiennent l'information destinée à la traduction et certains des snRNA
  - **RNA-polymérase III** qui synthétise les petits RNA (tRNA, rRNA 5 S, snRNA, 7SLRNA)

# Transcription : Régulation au niveau de la chromatine



- ✓ La transcription ne peut avoir lieu  lorsque la chromatine est sous forme d'euchromatine.
- ✓ **L'inactivation d'un gène, d'un groupe de gènes ou d'un chromosome (*silencing*) est due principalement à la méthylation de cytosines sur des séquences CG.** Ex : corps de Barr.
- ✓ En dehors de la méthylation, l'hétérochromatine est maintenue par les histones des nucléosomes. Leur queue peut être acétylée par une transférase spécifique et désacétylée par une désacétylase.
- ✓ Quand les histones sont désacétylés, les nucléosomes sont compactés en hétérochromatine, l'acétylation désagrège ces structures et les rend perméables aux facteurs de transcription.
- ✓ **L'acétylation des histones est donc un préalable nécessaire à la transcription chez les eucaryotes.**

# Transcription : Brins sens et antisens



- ✓ Pour servir de modèle la transcription doit faire la copie de la séquence d'un **brin de DNA**, qualifié de **brin « sens »** ; l'autre brin en est le complémentaire on le dit « antisens ».
- ✓ La transcription se fait en synthétisant un **RNA** complémentaire de la séquence du brin antisens, donc **identique** à celle du **brin sens**.
- ✓ Il y a un **brin sur lequel la boîte TATA est en aval (côté 3')** de la boîte CAAT, c'est le **brin « sens »** qui contient le message et un brin sur lequel la boîte CAAT est en aval (côté 3') de la boîte TATA, c'est le brin « antisens » qui doit servir de modèle pour la transcription.

# Transcription : Promoteur



```
TATTTAACTGATTTCACCCAAATGCTTTGAACCTGGGAATGTACCTCTC
CCCCTCCCCACCCCCAACAGGAGTGAGACAAGGGCCAGGGCTATTGCC
CTGCTGACTCAATATTGGCTAATCACTGCCTAGAAGTGAATAAGGTGATC
AAATGACCAGGTGCCTTCAACCTTTACCCTGGTAGAAGCCTCTTATTCA
CCTCTTTTCTGCCAGAGCCCTCCATTGGGAGGGGACGGGC GGAAGCTG
TTTTCTGAATTTGTTTTACTGGGGGTAGGGTATGTTTCAGTGATCAGCAT
CCAGGTCATTCTGGGCTCTCCTGTTTTCTCCC CGTCTCATTACACATTA
ACTCAAAAACGGACAAGATCATTACACTTGCCCTCTTACCCGACCCTC
ATTCCCCTAACCCCATAGCCCTCAACCCTGTCCCTGATTTCAATTCTT
TTCTCCTTTCTTCTGCTCCCCAATATCTCTCTGCCAAGTTGCAGTAAAG
TGGGATAAGGTTGAGAGATGAGATCTACCCATAATGGAATAAAGACACC
ATGAGCTTTCCATGGTATGATGGGTTGATGGTATTCCATGGGTTGATAT
GTCAGAGCTTTCAGAGAAATAACTTGGAATCCTGCTTCCTGTTGCATT
CAAGTCCAAGGACCTCAGATCTAAAAGAATGAACCTCAAATATACCTGA
AGTGTACCCCTTAGCCTCCACTAAGAGCTGTACCCCTGCCTCTCACC
CCATCACCATGAGTCTTCCATGTGCTTGTCTCTCCTCCCCATTCTC
CAACTTGTTTATCCTCACATAATCCCTGCCCACTGGCCCATCCATAGT
CCCTGTCACCTGACAGGGGTGGGTAAACAGACAGGTATATAGCCCTTC
CTCTCCAGCCAGGGCAGGCACAGACACCAAGGACAGAGACGCTGGCTAG
```

- ✓ La dernière ligne de cette image est la séquence du premier exon du gène de l'apolipoprotéine A-II.
- ✓ Les 900 nucléotides qui précèdent contiennent de nombreuses séquences reconnues par des protéines nucléaires qui permettent le début de la transcription ou la régulation de la transcription.



# Transcription : Promoteur

On distingue en particulier :

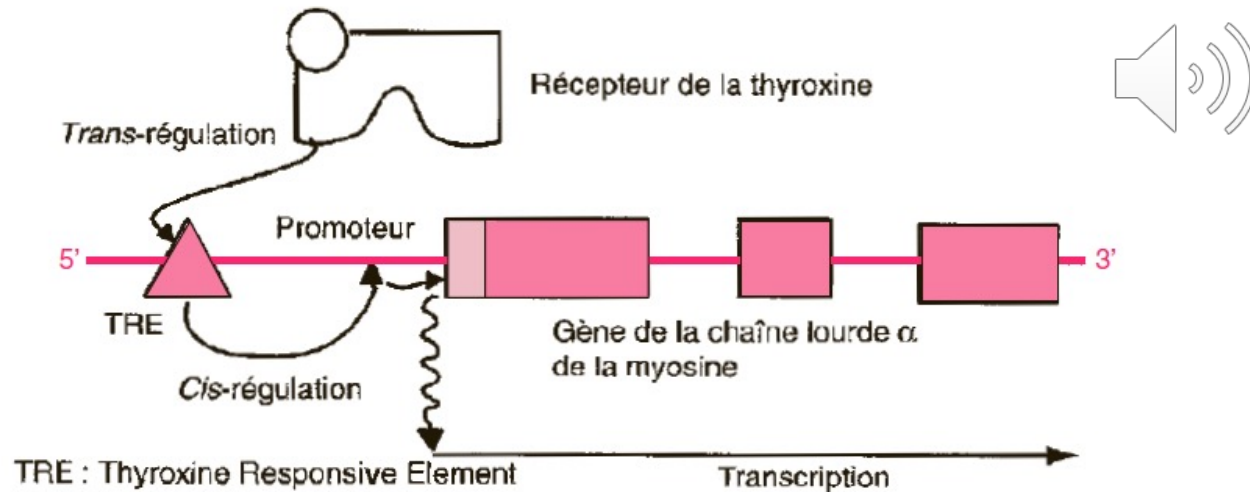
1. Vers -20 -30 (20 à 30 nucléotides en amont de +1 le premier nucléotide transcrit en direction de l'extrémité 5' du brin sens), une **séquence TATATA** appelée « boîte TATA », qui est spécifiquement reconnue par la protéine TFIID, cofacteur de la RNA-polymérase II

```
TATTAACTGATTTCACCCAAATGCTTTGAACCTGGGAATGTACCTCTC
CCCCCCCCACCCCAACAGGAGTGAGACAAGGGCCAGGGCTTTGGCC
CTGCTGACTCAATATTGGCTAATCACTGCCTAGAACTGATAAATGATC
AAATGACCAGGTGCCTTCAACCTTTACCCTGGTAGAAGCCTCTTATTC
CCTCTTTTCTGCCAGAGCCCTCCATTGGGAGGGGACGGGCGGAAGCTG
TTTTCTGAATTTGTTTTACTGGGGGTAGGGTATGTTTCAGTGATCAGCAT
CCAGGTCATTCTGGGCTCTCCTGTTTTCTCCCCGTCCTCATTACACATTA
ACTCAAAAACGGACAAGATCATTACACTTGCCCTCTTACCCGACCCTC
ATTCCCCTAACCCCATAGCCCTCAACCCTGTCCCTGATTTCAATTCTT
TTCTCCTTTCTTCTGCTCCCCAATATCTCTCTGCCAAGTTGCAGTAAAG
TGGGATAAGGTTGAGAGATGAGATCTACCCATAATGGAATAAAGACACC
ATGAGCTTTCCATGGTATGATGGGTTGATGGTATTCCATGGGTTGATAT
GTCAGAGCTTTCCAGAGAAATAACTTGGAAATCCTGCTTCCTGTTGCATT
CAAGTCCAAGGACCTCAGATCTAAAAGAATGAACCTCAAATATACCTGA
AGTGTACCCCTTAGCCTCCACTAAGAGCTGTACCCCTGCCTCTCACC
CCATCACCATGAGTCTTCCATGTGCTTGTCTCTCTCTCCCCCATTTCTC
CAACTTGTTTATCCTCACATAATCCCTGCCCCACTGGCCCATCCATAGT
CCCTGTCACCTGACAGGGGTGGGTAAACAGACAGGATATATAGCCCTTC
CTCTCCAGCCAGGGCAGGCACAGACACCAAGGACAGAGACGCTGGCTAG
```

2. Vers -80 une séquence GGCCATCCAT à la fois « **boîte CAT ou CAAT** » et « boîte GC », sur laquelle viennent se fixer d'autres protéines de la transcription (CTF et Sp-1)
3. De nombreuses autres séquences (en jaune) où se fixent des protéines régulatrices de la transcription. Par exemple, une **séquence TRE** (TGACTCA) au début de la troisième ligne de cette image, sur laquelle vont se **fixer des protéines** de la famille AP-1 pour **activer la transcription**.

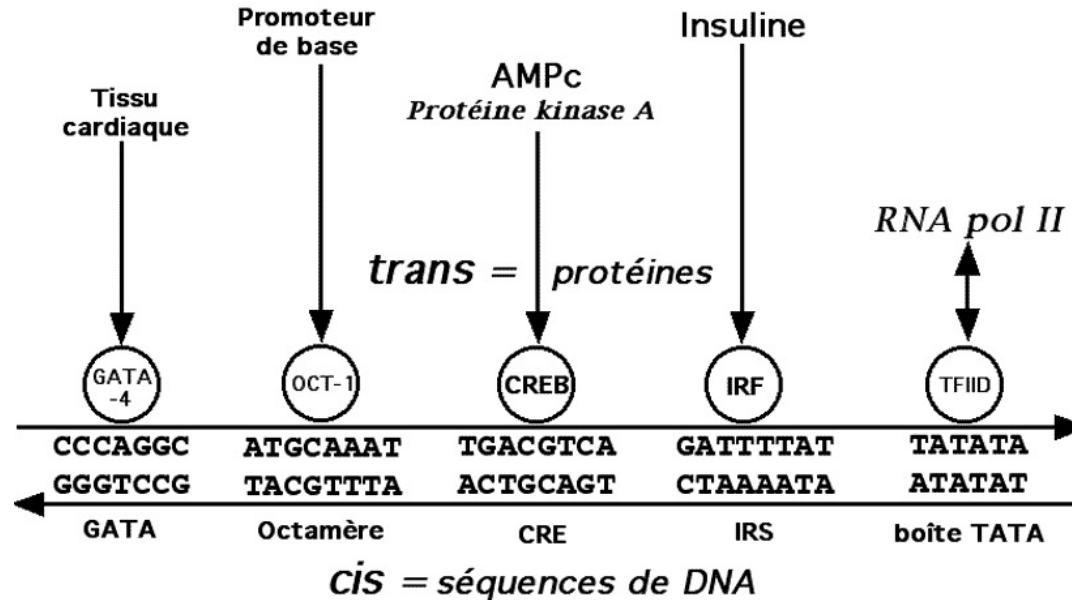


# Transcription : Cis et Trans régulateurs



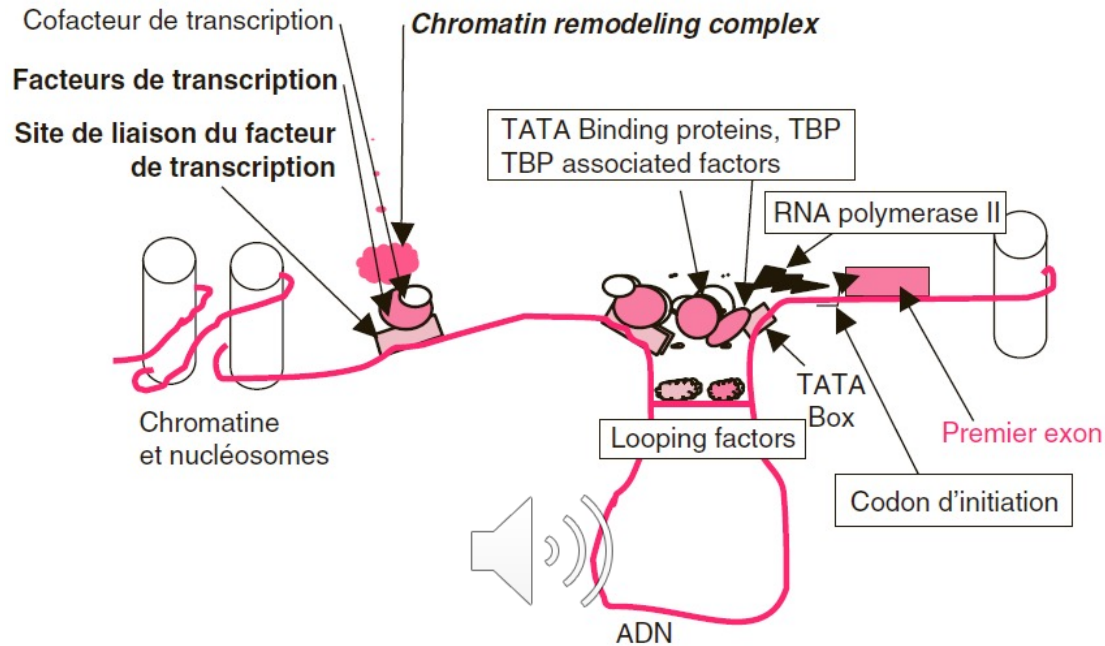
- ✓ La **cisrégulation** est l'opération ADN-ADN par laquelle la séquence régulée va contrôler l'activité du promoteur et donc la transcription.
- ✓ La **transrégulation** est la régulation contrôlée par des facteurs diffusibles qui interagissent avec les séquences régulatrices d'ADN situées en amont du point d'initiation de la transcription du gène ou avec d'autres facteurs. Les facteurs en question agissent en trans.
- ✓ Les séquences du promoteur sont reconnues par une classe de protéines spécifiques dont la structure permet une liaison avec le DNA (**DNA binding proteins**).
- ✓ Dans le promoteur il y a souvent 20 ou 30 sites de fixation pour des facteurs trans-régulateurs dont beaucoup ont un effet inducteur (**enhancer**) ou répresseur (**silencer**) sur l'expression du gène.

# Transcription : Cis et Trans régulateurs



- ✓ Il existe des **éléments essentiels** présents dans la plupart des gènes :
  - élément principal comme la boîte TATA
  - éléments de base comme l'Octamère reconnu par le facteur OCT-1
- ✓ Il existe des éléments qui **répondent à des facteurs dont la présence dépend des signaux** qui parviennent à la cellule, principalement :
  - les hormones comme l'insuline
  - les seconds messagers comme l'AMP cyclique
- ✓ Il y a encore des **éléments spécifiques d'un type cellulaire** permettant l'expression différente des gènes de manière tissu-spécifique
- ✓ Leur liaison avec le DNA dépend le plus souvent de circonstances physiologiques qui induisent ou répriment l'expression du gène

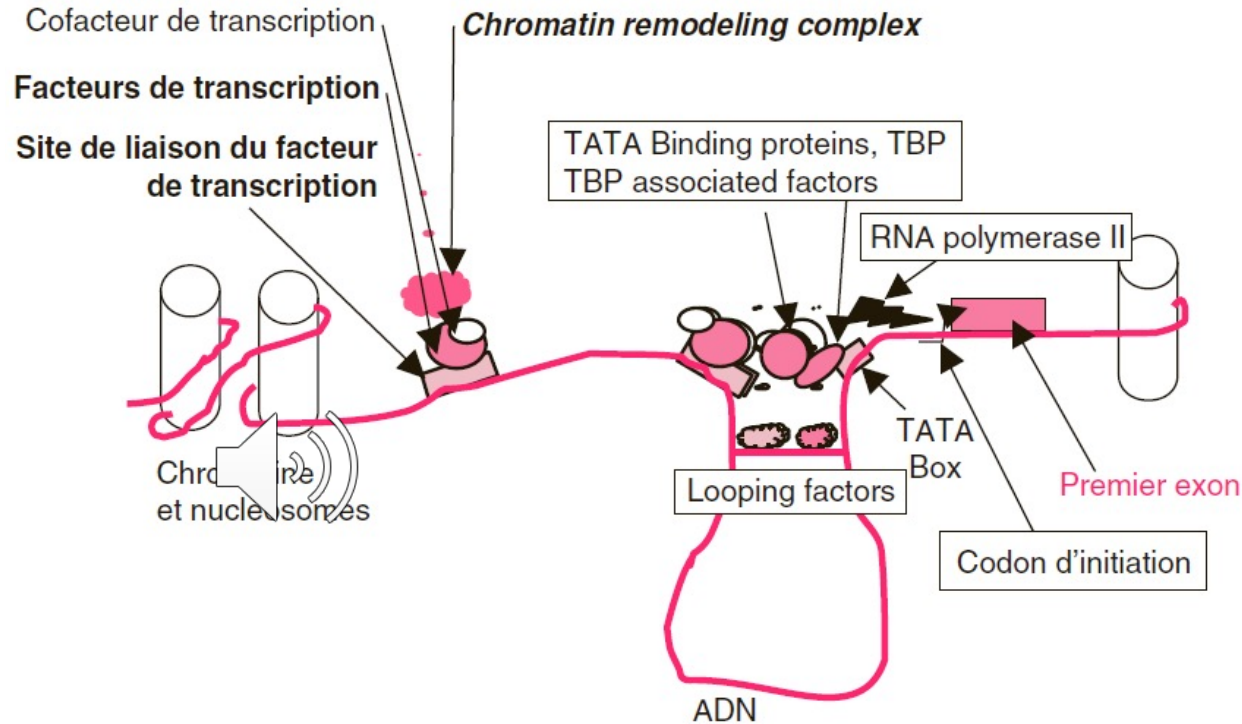
# Transcription : Cis et Trans régulateurs



- ✓ L'initiation de la transcription nécessite plusieurs douzaines de protéines qui interagissent :
  - La RNA polymérase II est un complexe de 15 protéines, la « *TATA binding protein* », les « *TBP associated factors* » sont au nombre de 8, il y a en plus les facteurs de transcription et leurs très nombreux cofacteurs.
  - La transcription demande également une réorganisation spatiale des complexes, par les « *looping factors* » entre autres, ainsi que plusieurs facteurs qui remodelent la chromatine.

# Transcription : Cis et Trans régulateurs

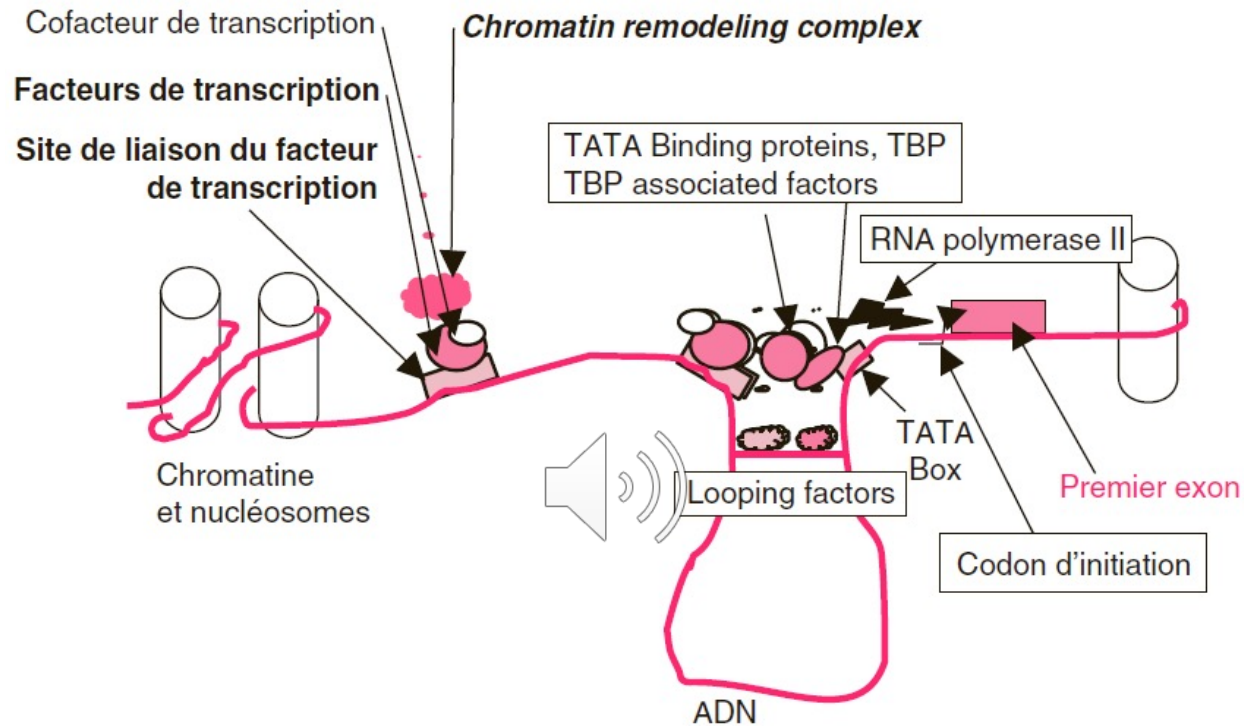
✓ Les sites régulateurs peuvent être situés à des emplacements très variables par rapport à la séquence codante : le locus *Shh*, par exemple, est à 800 kb du site de transcription, son activité dépend de facteurs qui forment et déforment les boucles d'ADN et rapprochent ainsi le promoteur de la séquence codante.



✓ Certains promoteurs peuvent être introniques (*CCR5*), voir même exonique (*keratin 18*).

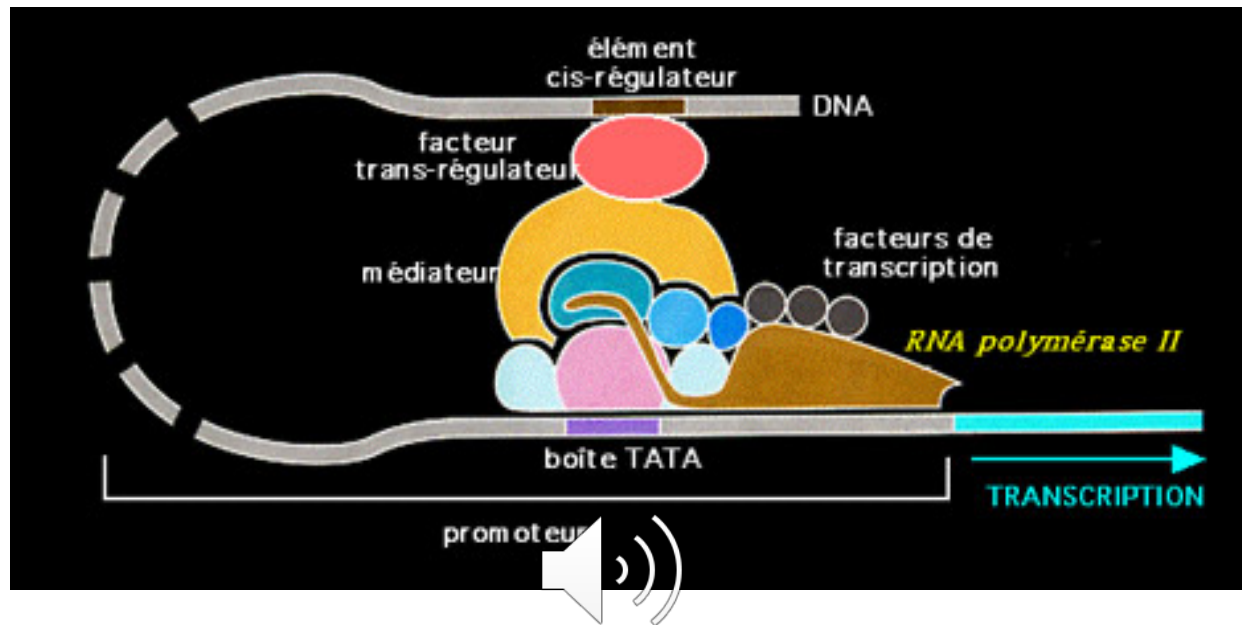
✓ Les facteurs généraux non spécifiques, communs à la plupart de gènes (TFI, II et III) agissent en cis, les facteurs plus spécifiques, sensibles aux hormones par exemple, agissent en trans.

# Transcription : Cis et Trans régulateurs



- ✓ La transcription d'un gène peut être modifiée par des mutations au niveau de la séquence codante, mais elle peut aussi être altérée par des mutations au niveau des promoteurs ou des facteurs de transcription.

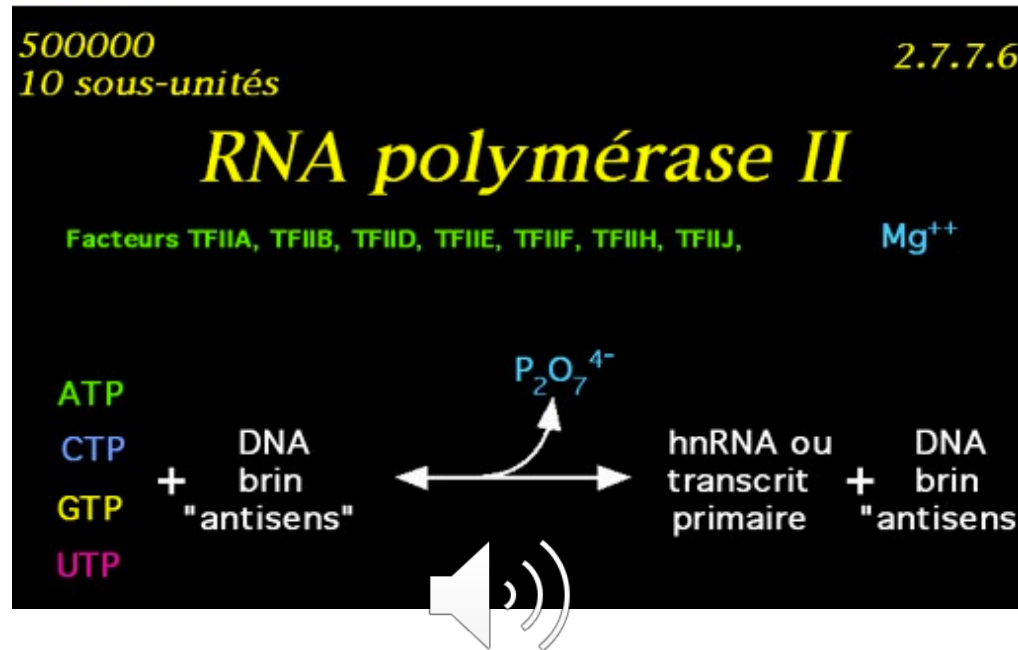
# Transcription : Régulation de la RNA polymérase



- ✓ Le **couple cis-régulateur trans-régulateur** lié entre en contact avec le **complexe d'initiation de la RNA polymérase** par l'intermédiaire d'un ensemble de protéines appelé médiateur.
- ✓ La **RNA polymérase peut donc démarrer la transcription** lorsqu'elle est activée par les facteurs de transcription dont certains sont liés à ces éléments comme les boîtes TATA ou CAAT en fonction du signal reçu, par l'intermédiaire du médiateur (activation ou inhibition).
- ✓ La liaison du trans-régulateur et du médiateur nécessite un repliement du DNA du promoteur pour permettre le rapprochement de ces protéines.



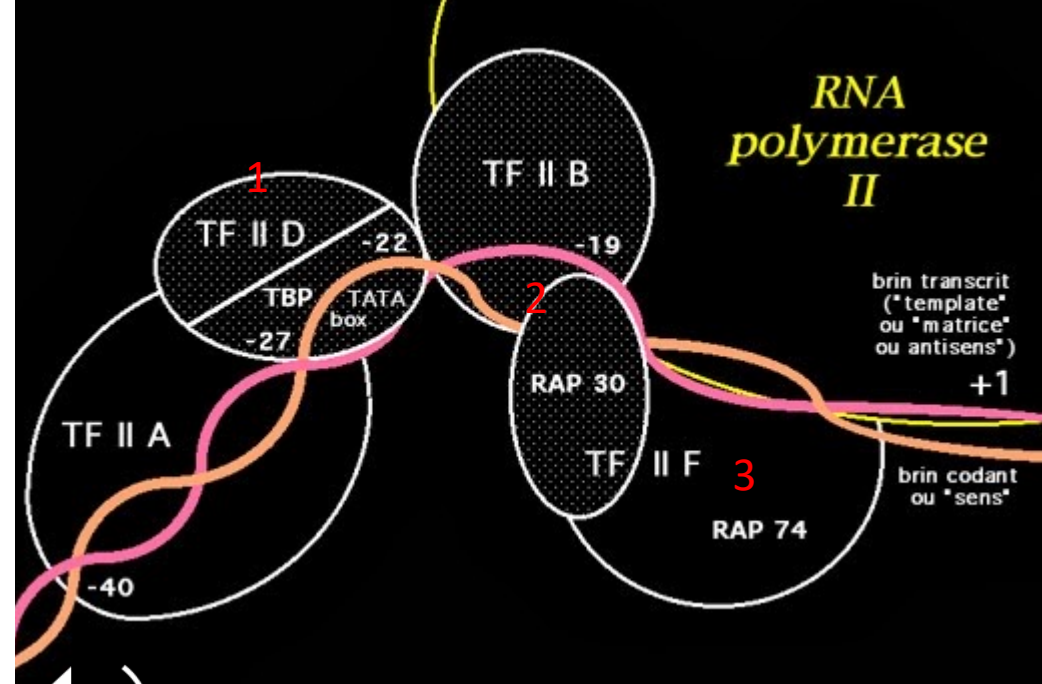
# Transcription : RNA polymérase II



- ✓ La RNA polymérase II est l'enzyme de la transcription des gènes de classe 2.
- ✓ Elle est présente dans tous les noyaux cellulaires.
- ✓ La transcription qu'elle catalyse nécessite des ribonucléosides triphosphates comme substrats (ATP, CTP, GTP et UTP), plusieurs cofacteurs protéiniques et le Mg.
- ✓ L'énergie de la réaction est fournie par l'hydrolyse des liaisons riches en énergie des nucléosides triphosphates.

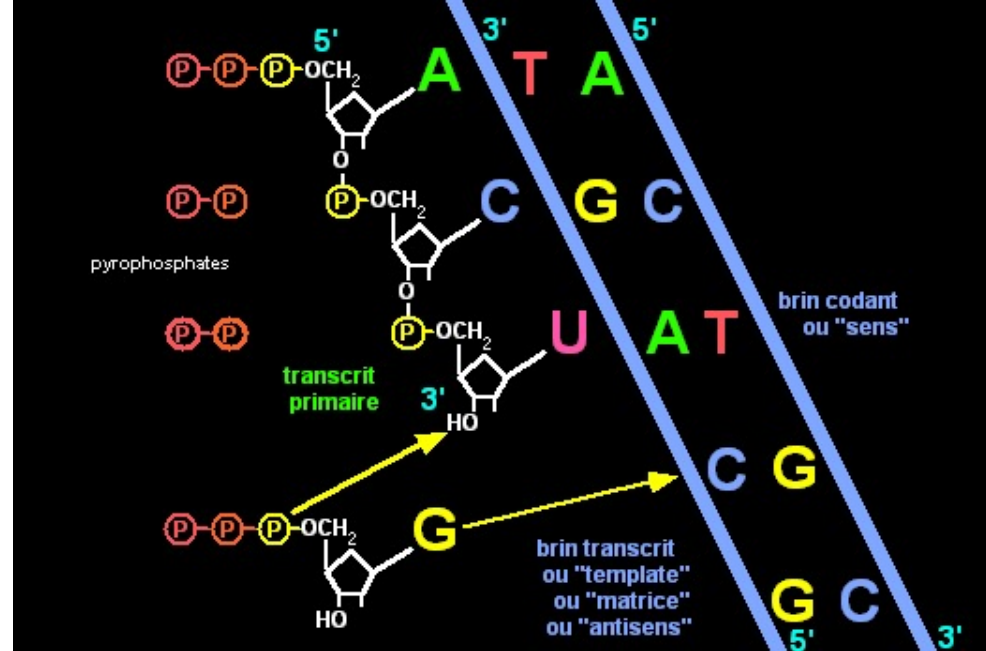
## Transcription : Initiation de la transcription

L'initiation de la transcription sur un promoteur humain implique plusieurs facteurs de transcription, connus sous les noms de TFIIA, TFIIIB, TFIIID, TFIIIE, TFIIIF, TFIIH et TFIIJ en plus de la RNA polymérase II elle-même.



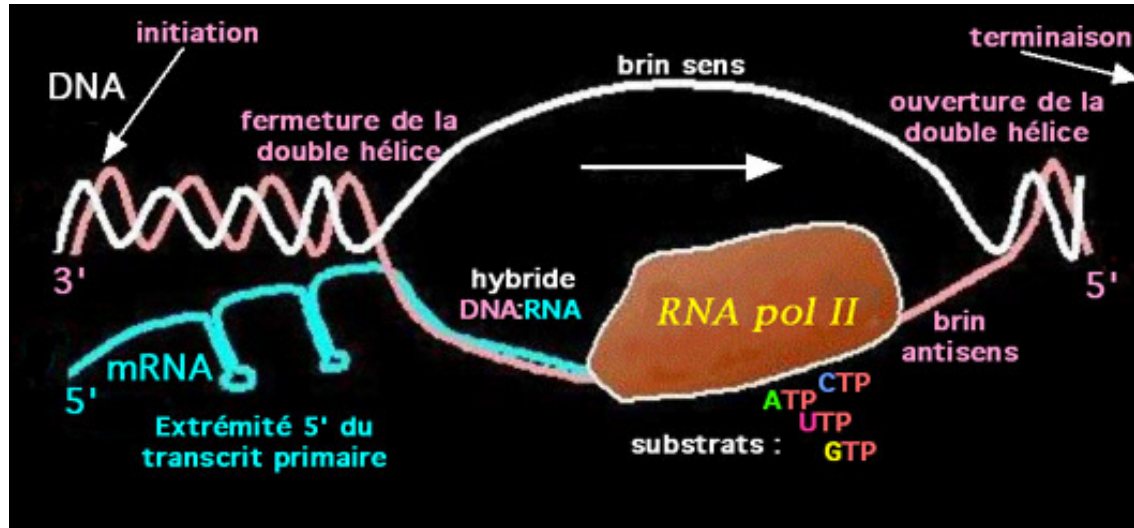
1. Au centre de ce mécanisme initial, il y a l'association de TBP, la sous-unité reconnaissant le DNA du facteur TFIIID, avec la boîte TATA du promoteur
2. L'adjonction successive de TFIIIB et de RAP30, petite sous-unité de TFIIIF, sont ensuite nécessaires pour la fixation de la polymérase et déterminent à la fois le brin transcrit et le sens de la transcription
3. A ce complexe, s'ajoutent plusieurs sous-unités dont la TFIIH.
4. Alors la transcription peut commencer si les ribonucléosides substrats sont présents.
5. Le complexe d'initiation de la transcription recouvre une séquence d'environ 100 nt du brin antisens. TFIIH provoque l'ouverture et le déroulement partiel de la double hélice à cet endroit.
6. La transcription commence à environ 22 nucléotides de la boîte TATA en direction opposée à celle de-CAAT et se poursuit en remontant le brin antisens de 3' à 5'.
7. La formation de ce complexe est activée ou inhibée par les facteurs trans-régulateurs liés aux séquences cis-régulatrices du même promoteur.

## Transcription : Elongation de la transcription



- ✓ La RNA polymérase construit un RNA hybridé avec le brin antisens du DNA, dont la séquence primaire est la copie du brin sens mais composée de ribonucléotides au lieu des désoxyribonucléotides et d'uracile à la place de la thymine.
- ✓ Au cours de cette élongation la RNA polymérase II est accompagné d'une série de facteurs d'élongation qui modifient la chromatine pour permettre l'avancée de l'enzyme, empêchent la formation d'obstacles comme des épingles à cheveux et facilitent l'avancée de la polycondensation.

# Transcription : Elongation de la transcription



- ✓ La double hélice est ouverte en une boucle où se place la RNA polymérase II.
- ✓ Le transcrit primaire reste hybridé sur quelques nucléotides avec le brin anti-sens puis s'en détache pour permettre à la double hélice de se reformer après le passage de la polymérase.
- ✓ L'extrémité 5' du transcrit primaire libérée se condense en structures secondaires (épingles à cheveux).
- ✓ La polymérase poursuit la synthèse du transcrit primaire en condensant les ribonucléotides jusqu'à ce qu'elle rencontre les signaux de terminaison.
- ✓ A la rencontre des signaux de terminaison, la polymérase se détache du DNA, libère le transcrit primaire et la double hélice finit de se refermer.

## Transcription : Fin de la transcription

```
GTCTTACTTTGAAAAGTCAAAGGAGCAGCTGACACCCCTG
sSerTyrPheGluLysSerLysGluGlnLeuThrProLeu
ATCAAGAAGGCTGGAACGGAAGCTGGTTAACTTCTTGAGCT
IleLysLysAlaGlyThrGluLeuValAsnPheLeuSerT
ATTCGTGGAAGCTTGGAACACAGCCTGCCACCCAGTGAAG
yrPheValGluLeuGlyThrGlnProAlaThrGlnStop
TGTCCAGACCATTGTCTTCCAACCCAGCTGGCCTCTAGA
ACACCCACTGGCCAGTCCTAGAGCTCCTGTCCCTACCCAC
TCTTTGCTACAATAAATGCTGAATGAATCCAGCTCTGAGC
CTGGTATGTTTGGGGACTGGGAAAAGTAGGGGAGTAAGG
GAGGAGAAGAGGAAGGAAAAGGAAAAATCTGCTTCTAGAA
GGAGAGAGGTTTGAGTGAGGGGTGAAGAAAGGATTGA
AGACACAACCTGATGAAAATGACAGGATGAGGGTGCCGTGA
TTCTCCAAACCCAGAGTCTCCTACAGCCTGGGCACGACTC
TGCAGGTGAACACTAAAGAGGGCTTTTGCATTTGCACAAGGAA
```

- ✓ La transcription du gène de l'apoA-II se poursuit sur 1329 nt.
- ✓ Vers la fin du gène des facteurs liés à la RNA-polymérase reconnaissent sur le brin antisens une séquence 3'-TTATTT-5' suivie dans la plupart des gènes (mais pas tous) d'un autre signal 3'-ATACAAAC- 5' qui libèrent la RNA polymérase.
- ✓ La transcription s'arrête en effet peu après le premier signal et la fin du transcrit s'écrit 5'-AAUAAAUGCUGAAUGAAUCC-3'OH.
- ✓ La RNA-polymérase libère le DNA et le transcrit RNA primaire qui contient la copie de l'information génétique permettant l'expression du gène sous forme de protéine.

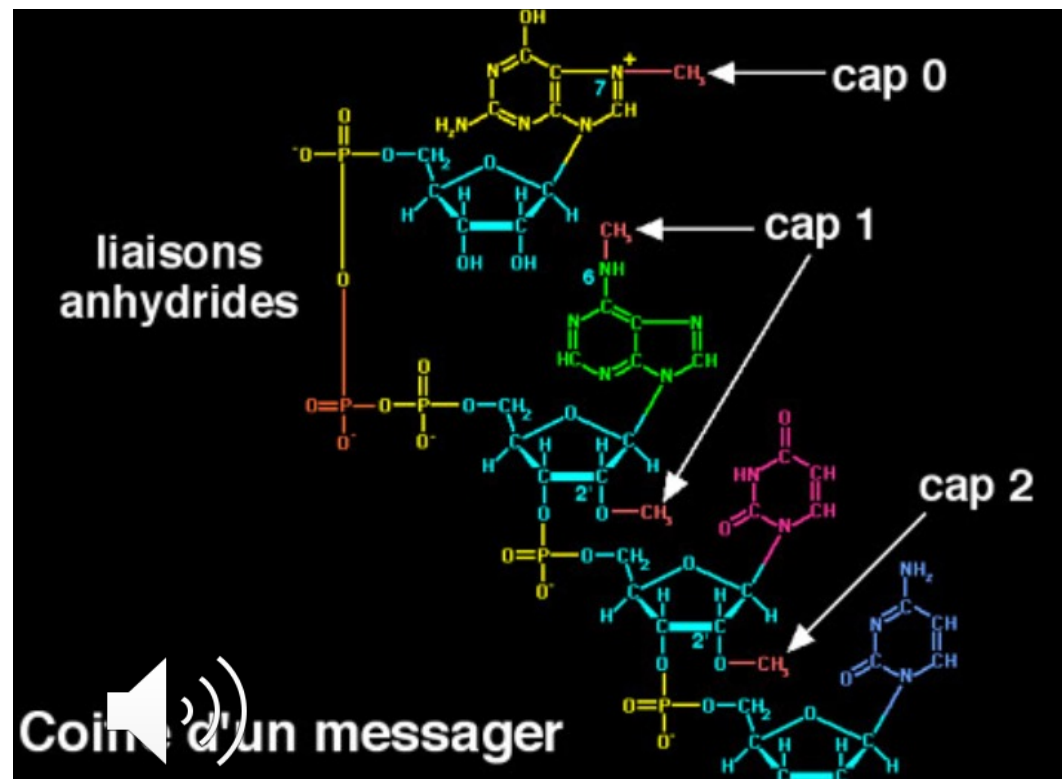
## Transcription : Modifications du transcrit

- **Coiffe : Me-G-ppp-5'**
- **Queue poly-A :**  
**3'-AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA**
- **Edition : CAA → UAA**
- **Excision - épissage :**  
**exon-intron-exon-intron-exon**  
**exon-exon-exon**



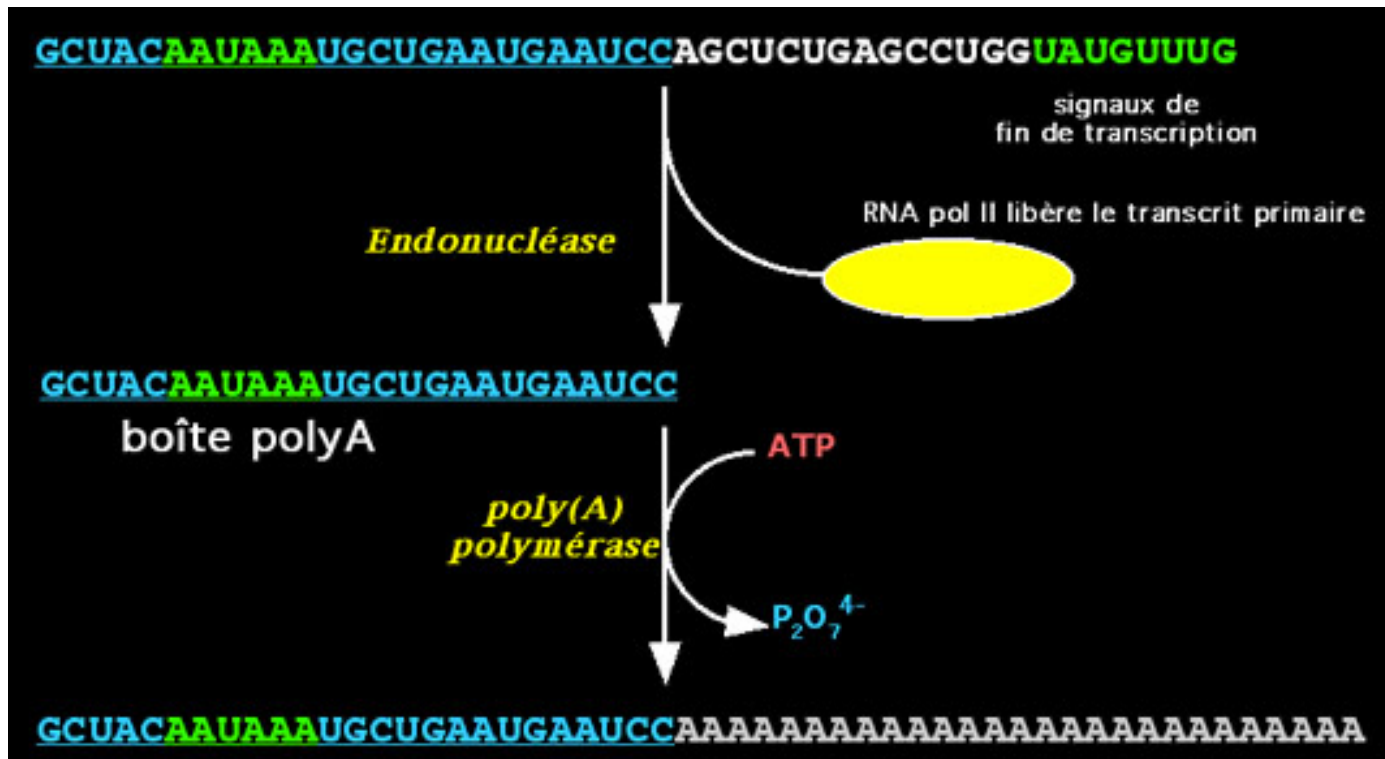
## Transcription : Coiffe d'un messenger

- ✓ Les RNA messagers sont détruits par des ribonucléases dans le cytoplasme.
- ✓ Leur hydrolyse libère des nucléotides qui seront recyclés pour la synthèse de nouveaux acides nucléiques.



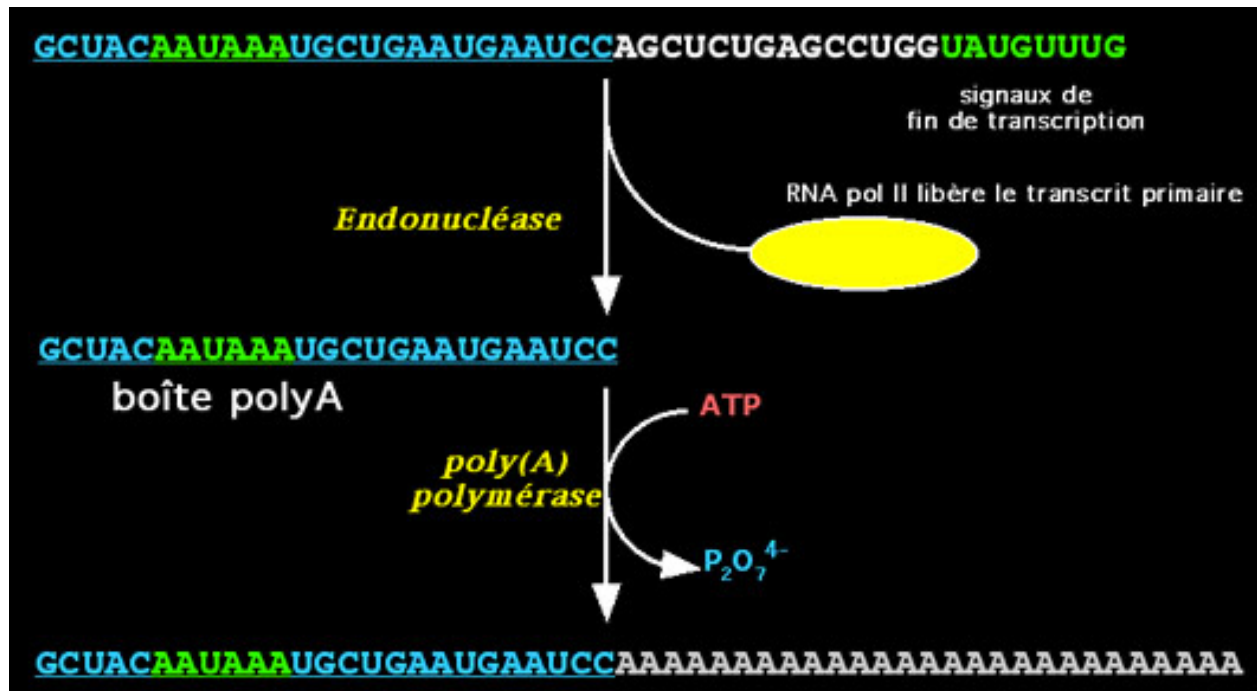
- ✓ Pour protéger les RNA messagers de ce catabolisme, une structure particulière dissimule l'extrémité 5' terminale de ces RNA. Cette structure est appelée coiffe du messenger (cap).
- ✓ Au minimum, il y a fixation d'un GMP sur le deuxième phosphate du nucléoside triphosphate qui se trouve à l'extrémité 5' du transcrit. Ce GMP est méthylé sur son azote n°7.
- ✓ Si le nucléotide initial comprend une adénine; celle-ci peut être méthylée sur l'azote n°6.
- ✓ Les riboses des nucléotides initiaux sont quelquefois méthylés sur l'oxygène de la fonction alcool en 2'.

# Transcription : Queue polyA



- ✓ Des signaux de fin de transcription se retrouvent à la fin de la plupart des gènes des mammifères : TATGTTTC.
- ✓ A la lecture de ces signaux la RNA polymérase II s'arrête de transcrire et quitte le DNA en libérant le transcrit primaire.
- ✓ Aussitôt une endonucléase coupe la fin du transcrit environ une quinzaine de nucléotides après le signal : AAUAAA dit boîte de polyadénylation (ou boîte polyA).
- ✓ Sur l'extrémité 3'OH de cette coupure, une polyA polymérase va condenser un grand nombre de nucléotides, tous à adénine. Le transcrit primaire se trouve allongé d'une « queue poly(A) » de plus de mille nucléotides.

# Transcription : Queue polyA

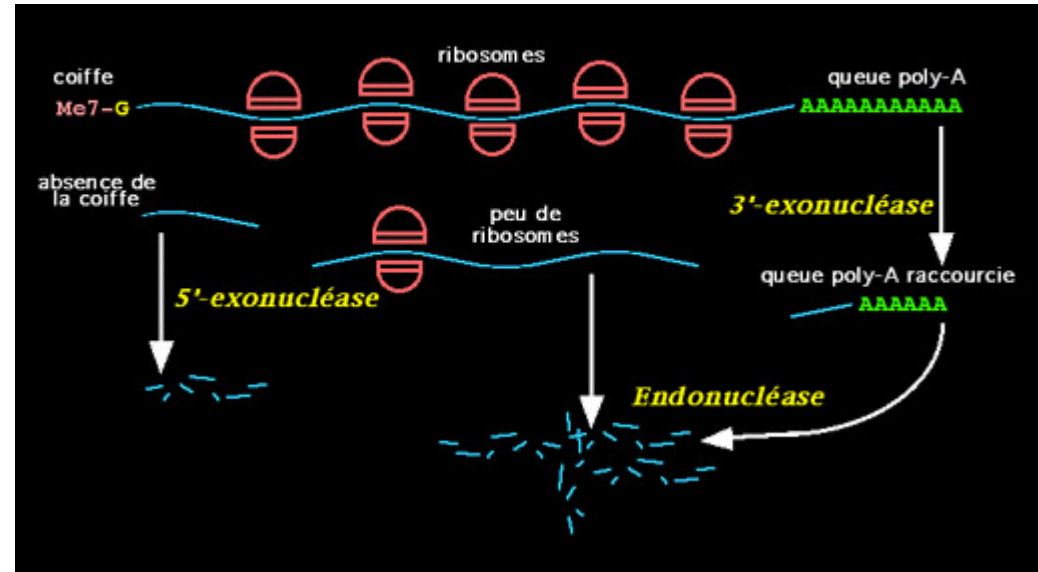


- ✓ Cette queue polyA est indispensable à la maturation et à l'activité du RNA messenger qui la porte. Elle sera lentement digérée par les exonucléases du cytoplasme lorsque le messenger sera actif.
- ✓ Lorsqu'elle sera réduite à quelques centaines de nucléotides le messenger vieilli sera détruit totalement pour être remplacé par un messenger neuf au besoin.

# Transcription : Stabilité du messager




- ✓ L'ARN messager est une copie de travail du gène, destinée à diriger la traduction catalysée par les ribosomes.
- ✓ Son extrémité 5'-phosphate est protégée par la coiffe sans laquelle le RNA est dégradé dès la transcription par des 5' exonucléases.

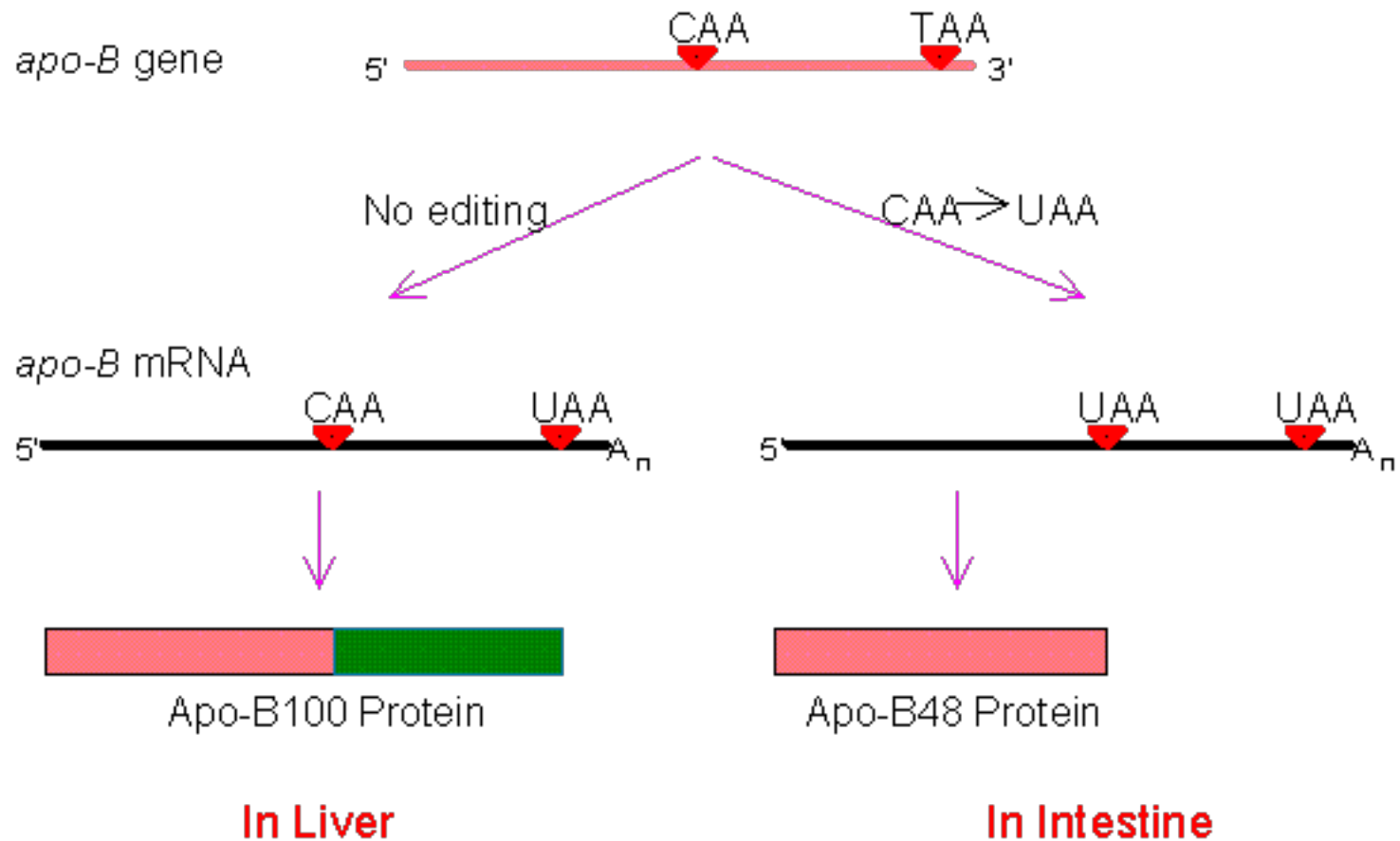


- ✓ Son extrémité 3'-OH est constituée d'une longue queue poly(A) qui est lentement digérée par des 3' exonucléases. Lorsque cette hydrolyse est avancée, le messager est alors inapte à la traduction et sera détruit par les endonucléases.
- ✓ Les messagers qui portent peu de ribosomes (parce que l'initiation de la traduction est ralentie ou inhibée) sont détruits directement par les endonucléases.
- ✓ Certains messagers ont une durée de vie courte : beaucoup de ceux qui interviennent dans les mécanismes post-prandiaux (après les repas) ont une durée de vie de l'ordre de 2 heures et doivent être entièrement resynthétisés à chaque repas.
- ✓ D'autres messagers, dans le système nerveux central par exemple, sont complètement stables durant des années.

## Transcription : Edition du messenger

- ✓ L'édition est une modification post-transcriptionnelle des ARN qui change la séquence codante existant au niveau de l'ADN
- ✓ Elle peut se dérouler pendant la transcription ou de manière post-transcriptionnelle.
- ✓ Elle recouvre trois événements différents : l'addition de nucléotide(s), le remplacement d'une base ou la modification d'une base au niveau de l'ARN primaire
  
- ✓ **Exemple** : C→U par une cytosine désaminase spécifique pour le transcrit issu du gène ApoB  

- **L'ApoB100** (forme lourde 550 kDa) transporte les lipides endogènes (dans le sang) alors que **l'ApoB48** (forme légère, 48 kDa) transporte les lipides exogènes (permet le passage de la lumière intestinale vers les entérocytes). **Ces deux protéines sont codées à partir du même gène avec une édition :**
- La transcription de ce gène est suivie d'une édition spécifiquement régulée au niveau de l'intestin qui crée un codon stop. On obtient alors une ApoB48. L'absence d'édition donne une ApoB100 produite au niveau du foie.

# Transcription : Edition du messager





# Transcription : La transformation du transcrit primaire

```
capAGGCACAGACACCAAGGACAGAGACGCUGGCCUAGGUAAGAUAAAGGAGGCCAAGAUGUGU
GAGCAGCAUCCAAAGAGGCCUGGGCUUCAGUUGUGGAGAGGGAGAGAGCCAGGUUGGAAUG
GGCAGCAGGUAGGGAGAUCCUGGGGAGGAGCUGAAGCCAUUUGGCUUCAGUGUCCCCCA
AACCCCCACCACCCUCUUCUAGGCCGCCUCCCCACUGUUACCACAUGAAGCUGCUCGC
AGCAACUGUGCUACUCCUCACCaucUGCAGCCUUGAAGGUGGGUGUGAUUAGGAGAGGGGG
CCAAAAGGGAGAAUGUGCUGGGUUAUAGCUACCUAUCUGCCUGUGCUCUUAUAUCCAGG
UCUGGCAACC AAAGGGCUCAAAAGGAAGAUAUCCUCUCUAAAAGCCCAGAAAGCCC AUC
CAAAGAUCUGGCUGGAUACCUUUUUGGGGAGGGGGCAGAGAGCUGGGGUGGUACUGGCAG
AGGUAUGGCAGGAGGCCAAGAUUCACUGCUGUGGACCCAGCUGAAAAGAGUGUGUGUGUGU
GUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGGGCAGGAGCUUUGGUUCGGAGACAGGCCAAAGGAGCCAUGU
GUGGAGAGCCUAGUUUCUCAGUACUCCAGACCUGACUGACUAUGGCAAGGACCUGAUGG
AGAAGGUCAAGAGCCCAGAGCUUCAGGCCGAGGCCAAGUAAGUCUCAGGGCAAGGGGUUCA
GGGGCUGUGGAACUGUGGAGAGAAAGAAAGGGAAUGAGAGGUCCCACAGAAGUCUGAACC
CAGGGGUGGGGAUUAGGGCAGAUUAGGCUUAAAUUGCAGAGAAAAGUAUUUCAUACCCA
AAGAUCACACAGCUCUUAAGAUAGAGAGGAACAGCAAGAACUGGGCCUUGAAUUCAGUC
UCUAGAGUCUGUCCUCUACCUAGC AAAGGUCUUGACUCUAUCCUACCUAGGGGCUUUGC
CAUGC GAUGGACCAGGCACUAGAGUUUGGGGACCUGAGUCAGUCUGCUCUGACCUCACC
ACCACCAAGGCCCCUGCCAGUGCCUAGGGUCCUCAGAUUAAACUCUAUCCCCUCACCUA
UCCAGGUCUUAACUUGAAAAGUCAAAAGGAGCAGCUGACACCCUGAUC AAGAAGGCUGGAA
CGGAACUGGUUAAUCUUCUUGAGCUAUUUCGUGGAACUUGGAACACAGCCUGCCACCCAGUG
AAGUGUCCAGACCAUUGUCUUC AACCCAGCUGGCCUCUAGAACACCCACUGGCCAGUCC
UAGAGCUCCUGUCCUACCCACUCUUGCUACAUAUAAUGCUGAAUGAAUCCAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
```



- ✓ Le transcrit primaire de l'apoA-II contenait avant modification 1329 nucléotides.
- ✓ Il a reçu une coiffe (cap), GMP méthylé fixé sur le phosphate  $\beta$  de l'ATP en 5' du transcrit primaire. Et une queue poly-A synthétisée en 3' après la fin du transcrit.
- ✓ Trois introns vont être excisés après quoi le transcrit primaire devenu RNA messenger sera transporté vers le cytoplasme pour la traduction.

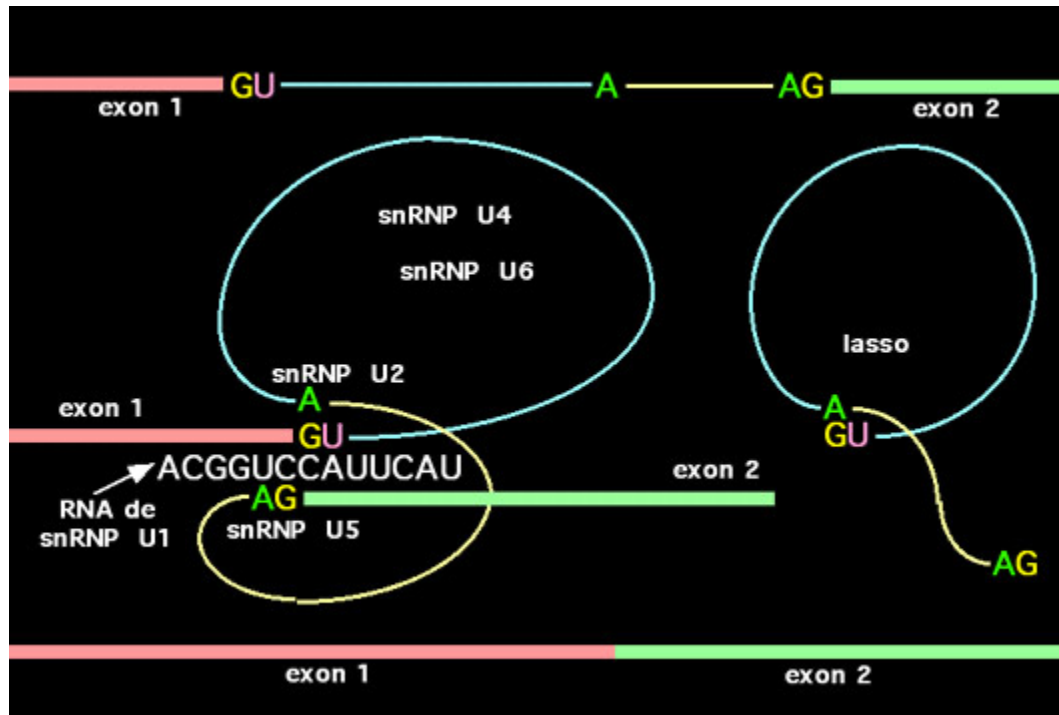
# Transcription : Excision - épissage



**Une étape de la maturation post-transcriptionnelle  
où les introns sont supprimés du transcrit et  
où les exons sont liés les uns à la suite des autres**

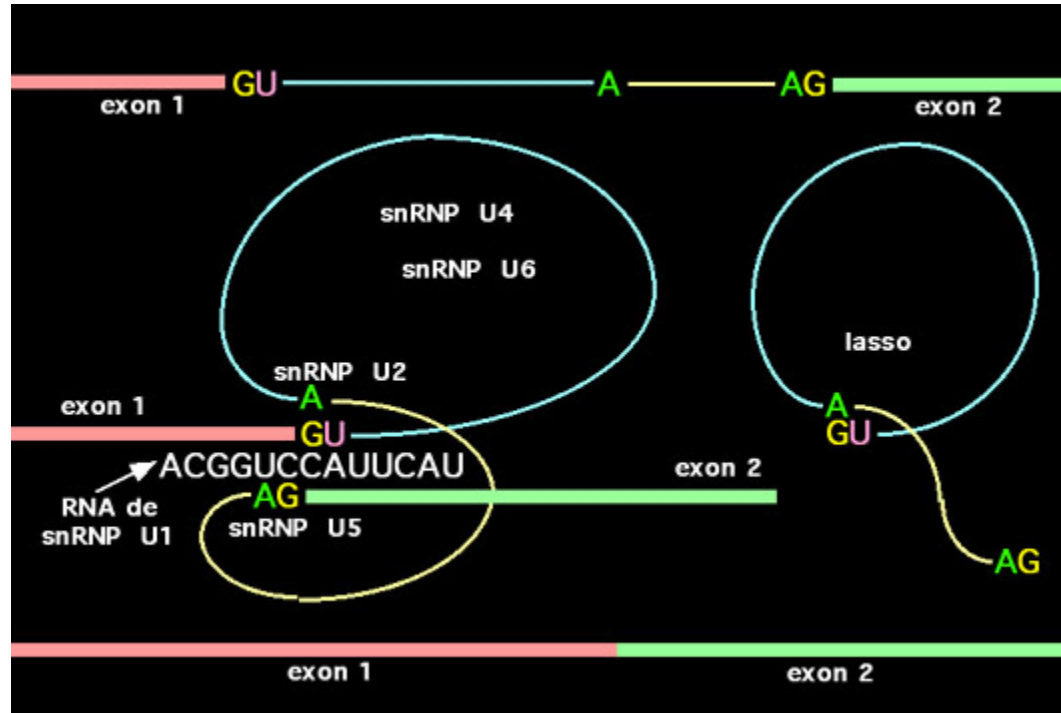
- ✓ Les introns, parties non codantes des gènes des eucaryotes, sont coupés (excision) de la structure primaire des RNA au cours de la maturation des messagers.
- ✓ Les exons, parties codantes, sont ensuite liés entre eux bout à bout (épissage), pour établir la séquence primaire du RNA messenger.
- ✓ L'excision et l'épissage représentent de façon simplifiée l'action : coupure du RNA (endoribonucléase) et la fermeture de la brèche (RNA ligase).
- ✓ L'épissage peut être alternatif, c'est à dire peut conduire à plusieurs structures de mRNA : les RNA messagers alternatifs ont des exons en commun et des exons propres à chacun.

## Transcription : Formation du lasso



- ✓ L'excision des introns et l'épissage fait appel à des facteurs spécifiques : ribonucléoprotéines contenant des petits RNA (snRNP), ribozymes (RNA ayant des propriétés catalytiques), et d'autres enzymes spécifiques (maturases)...
- ✓ La structure secondaire du transcrit met en contact trois séquences de l'intron : - la séquence du début de l'intron (extrémité 5' ou **site donneur**) la séquence de la fin de l'intron (extrémité 3' ou **site accepteur**) - un nucléotide à adénine (**site de branchement**) environ 40 nucléotides avant le site receveur.

## Transcription : Formation du lasso

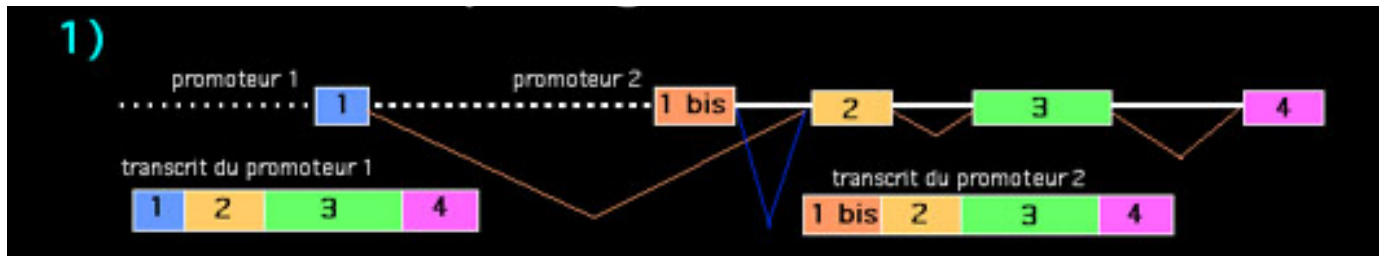


- ✓ Le site donneur commence habituellement par un nucléotide à guanine dont le phosphate est détaché de l'exon précédent pour être transféré sur le carbone 2' de l'A du branchement. Le dernier nucléotide du site accepteur, aussi une guanine détachée de l'exon suivant
- ✓ Le premier nucléotide de l'exon 2 est lié par son phosphate 5' au carbone 3' du dernier nucléotide de l'exon 1.
- ✓ L'intron, libéré sous forme de lasso, est détruit par des nucléases. Le transcrit perd successivement tous ses introns et les exons épissés constituent la séquence codante du messenger.

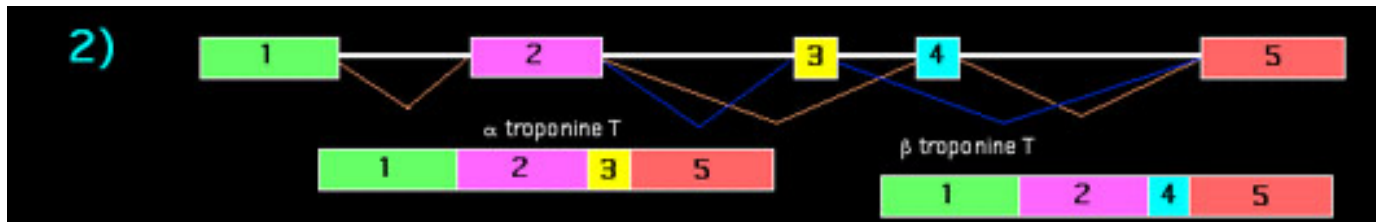
# Transcription : Epissages alternatifs



- ✓ Du fait de la présence de protéines régulatrices sur le transcrit primaire, l'épissage peut quelquefois se faire de façon différente d'une cellule à l'autre.
- ✓ Il est possible de faire dépendre l'expression d'un gène de deux promoteurs différents, répondant à des régulations différentes. Chacun de ces promoteurs est lié à un exon 1 ou 1bis qui seront épissés alternativement avec la suite du transcrit.



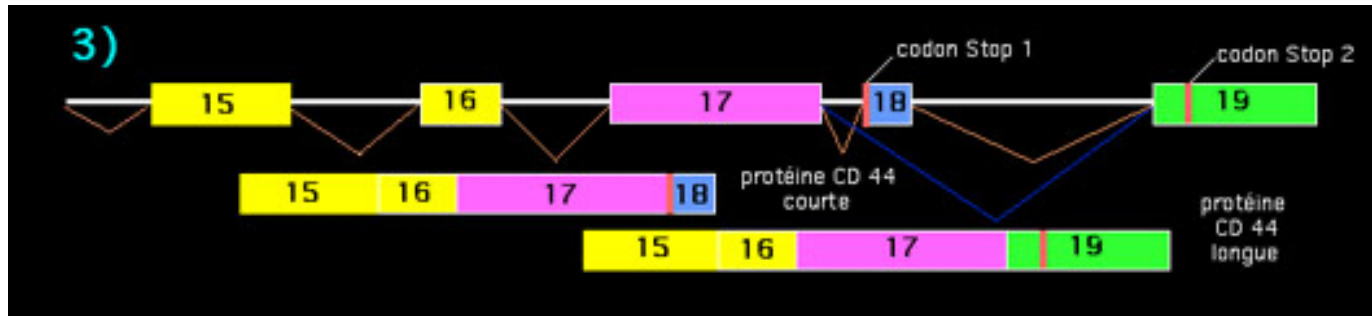
- ✓ Il est possible de garder alternativement soit l'exon 3 soit l'exon 4 du gène de la troponine T. Si l'exon 3 est conservé on obtient l' $\alpha$ -troponine T et si l'exon 4 est conservé on obtient la  $\beta$ -troponine T. Cet épissage alternatif est à l'origine de nombreuses protéines isoformes.



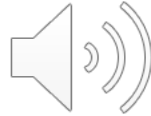
# Transcription : Epissages alternatifs



- ✓ On peut encore avoir plusieurs exons à la fin du gène contenant des codons Stop. Dans ce cas l'épissage alternatif donnera des protéines de longueurs différentes.



# Transcription : Messenger mature



Le RNA messager comprend plusieurs séquences :

```
cap-AGGCACAGACACCAAGGACAGAGACGCUGGCCUAGGCCGCCUCCC
CACUGUUACCAACAUGAAGCUGCUCGCAGCAACUGUGCUACUCCUCACC
MetLysLeuLeuAlaAlaThrValLeuLeuLeuThr
AUCUGCAGCCUUGAAGGAGCUUUGGUUCGGAGACAGGCAAAGGAGCCAU
IleCysSerLeuGluGlyAlaLeuValArgArgGlnAlaLysGluProc
GUGUGGAGAGCCUAGUUUCAGUACUUCAGACCUGUGACUGACUAUGG
ysValGluSerLeuValSerGlnTyrPheGlnThrValThrAspTyrGln
CAAGGACCUGAUGGAGAAGGUCAAGAGCCCAGAGCUUCAGGCCGAGGCC
yLysAspLeuMetGluLysValLysSerProGluLeuGlnAlaGluAla
AAGUCUUACUUUGAAAAGUCAAGGAGCAGCUGACACCCUGAUCAGA
LysSerTyrPheGluLysSerLysGluGlnLeuThrProLeuIleLysL
AGGCUGGAACGGAACUGGUUAACUUCUUGAGCUAUUUCGUGGAACUUG
ysAlaGlyThrGluLeuValAsnPheLeuSerTyrPheValGluLeuGln
AACACAGCCUGCCACCCAGUGAAGUGUCCAGACCAUUGUCUCCAACCC
yThrGlnProAlaThrGlnStop
CAGCUGGCCUCUAGAACACCCACUGGCCAGUCCUAGAGCUCCUGUCCCU
ACCCACUCUUUGCUCACAAUAAAUGCUGAAUGAAUCCAAAAAAAAAAAAA
```

- ✓ une séquence 5' non-codante, qui ne sera pas traduite : correspond dans cet exemple à l'exon 1 et à une partie de l'exon 2 dans le gène de l'apoA-II. Sur cette séquence va se construire le complexe d'initiation de la traduction où les ribosomes vont s'assembler successivement pour commencer la traduction ;
- ✓ un codon AUG qui fixe le tRNA de la méthionine initiale ;
- ✓ des séquences de codons successifs pour incorporer les acides aminés du signal-peptide (en vert)
- ✓ la séquence des codons dont les acides aminés formeront la séquence primaire de la protéine ;
- ✓ le codon de terminaison (ici, UGA).
- ✓ une séquence 3' non-traduite qui s'achève par la queue poly-A.



**Fin**

