

Chapitre A4 : L'expression de l'information génétique

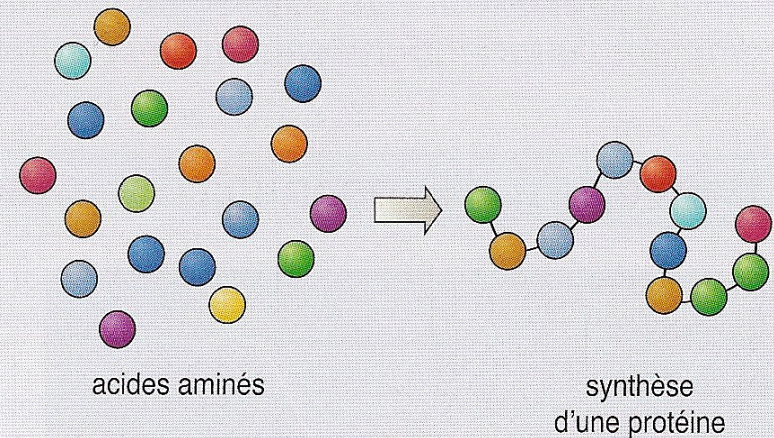
Problématique : *Comment les gènes s'expriment-ils à l'intérieur de la cellule et aux autres échelles d'observation d'un être vivant ?*

I. La découverte du rôle des gènes

Au cours des premières décennies du XX^e siècle, les travaux des biochimistes révèlent l'importance des protéines :

- certaines sont des **enzymes**, indispensables à la réalisation de toutes les réactions du métabolisme ;
- d'autres, comme l'hémoglobine, sont des **transporteurs** ;
- d'autres encore sont identifiées comme jouant un rôle structural (kératine du poil des mammifères, myosine des fibres musculaires...) ;
- vers le début des années 1950, l'établissement de la séquence des acides aminés d'une **hormone**, l'insuline, permet de comprendre que chaque protéine consiste en une séquence unique d'acides aminés.

Vingt acides aminés seulement entrent dans la composition des diverses protéines fabriquées par un être vivant. Lors de la **synthèse** d'une protéine, ces acides aminés sont enchaînés les uns à la suite des autres dans un ordre précis pour constituer la protéine.

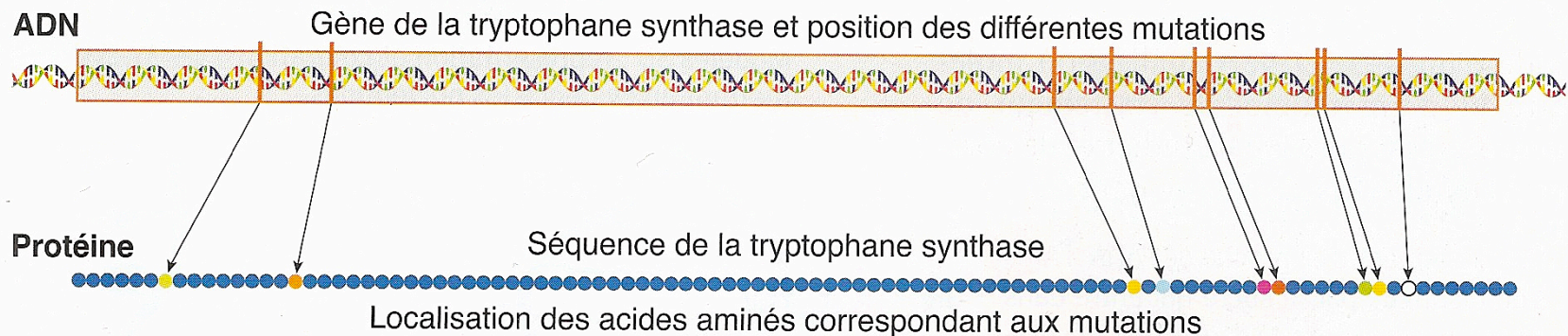


Mise en évidence de la correspondance gène-protéine

De la même façon, Charles Yanofsky parvient à isoler seize mutants bactériens différant pour le gène responsable de la formation de l'enzyme tryptophane synthase. Deux analyses sont menées simultanément :

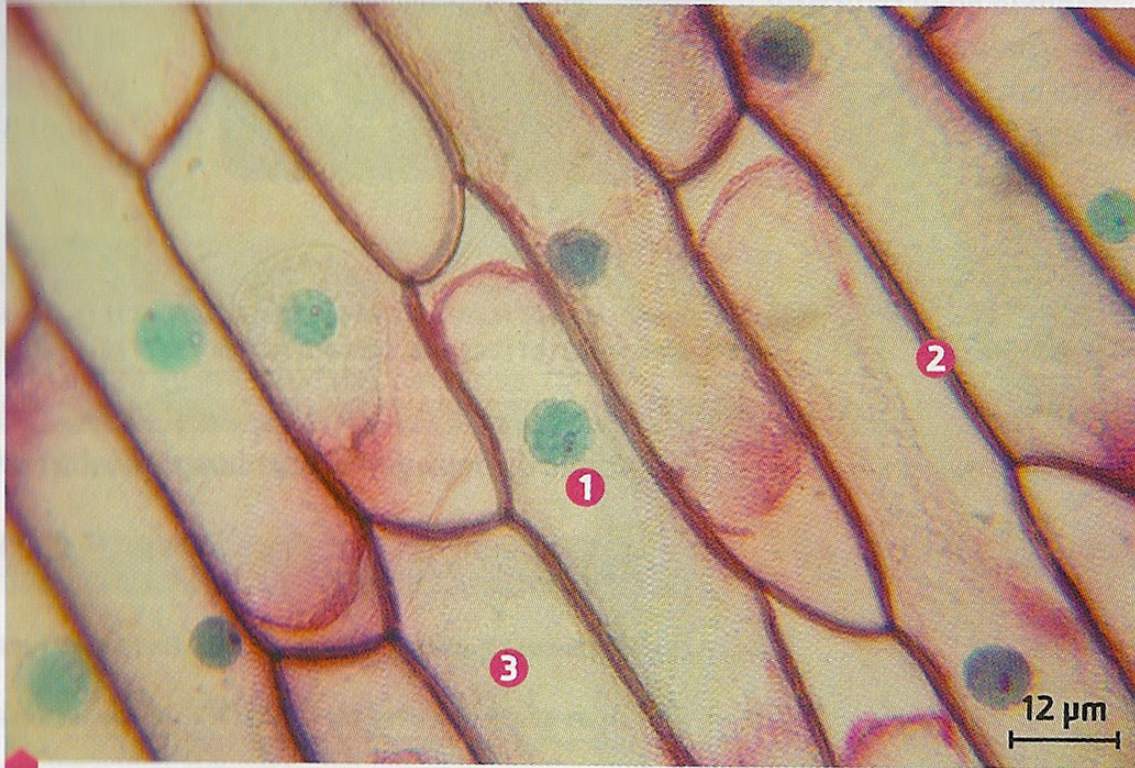
- la localisation des mutations sur l'ADN (carte génétique) ;
- le **séquençage** des acides aminés de l'enzyme pour chacun des mutants.

- En 1963, la position de mutations sur l'ADN et la position des modifications correspondantes sur la séquence d'une protéine est établie pour la première fois (voir *illustration ci-dessous*).



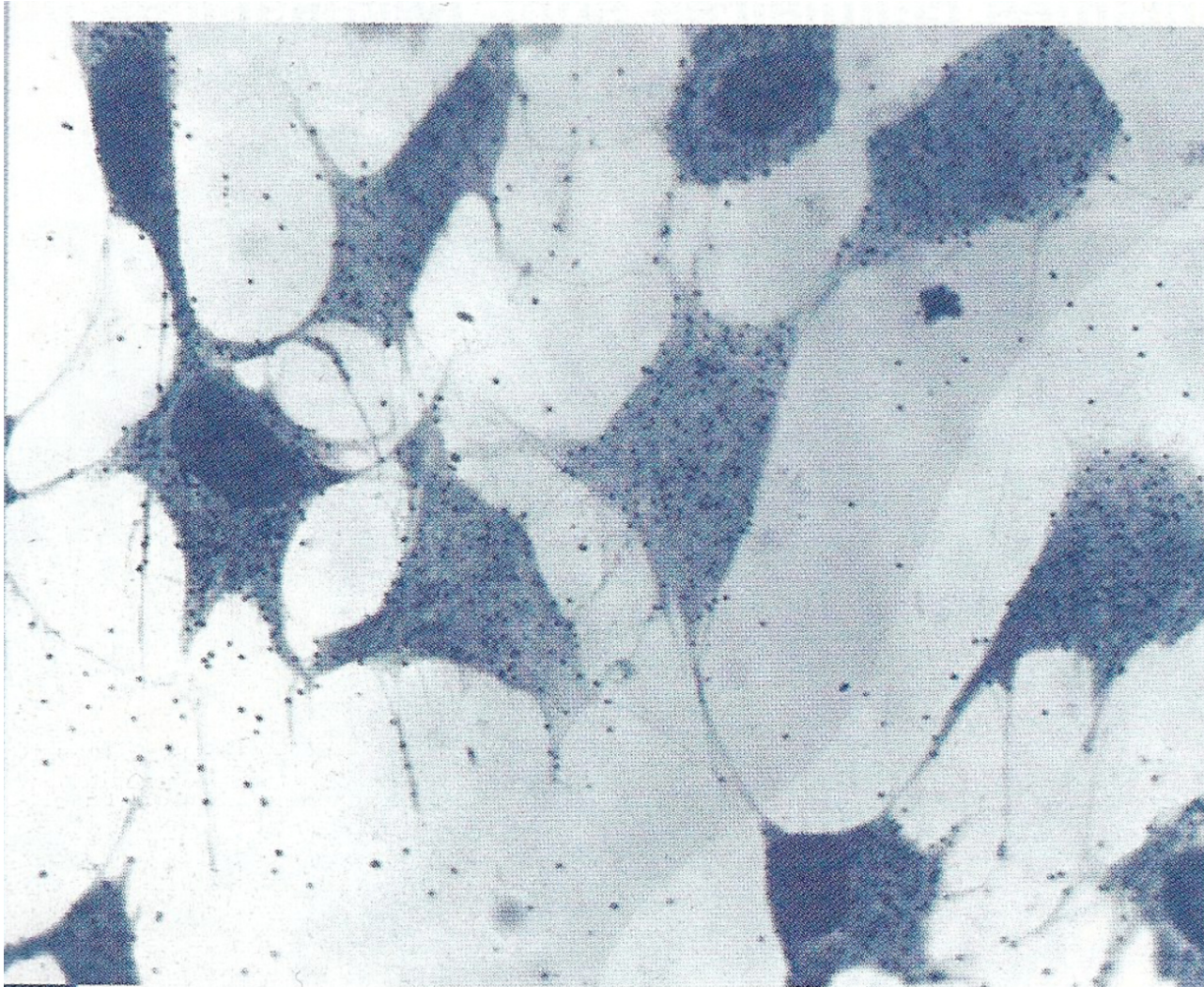
Carte simplifiée établie par Yanofsky : localisation approximative de quelques mutations et position des acides aminés respectivement modifiés sur la protéine (enzyme tryptophane synthase).

II. Le transfert de l'information génétique



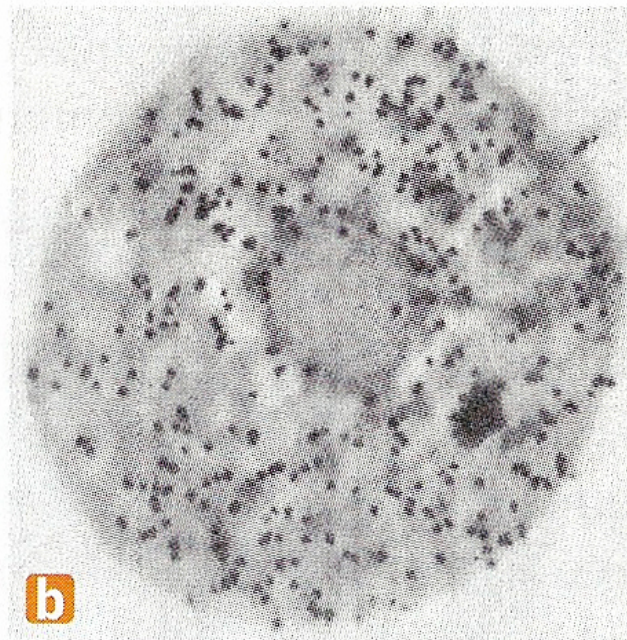
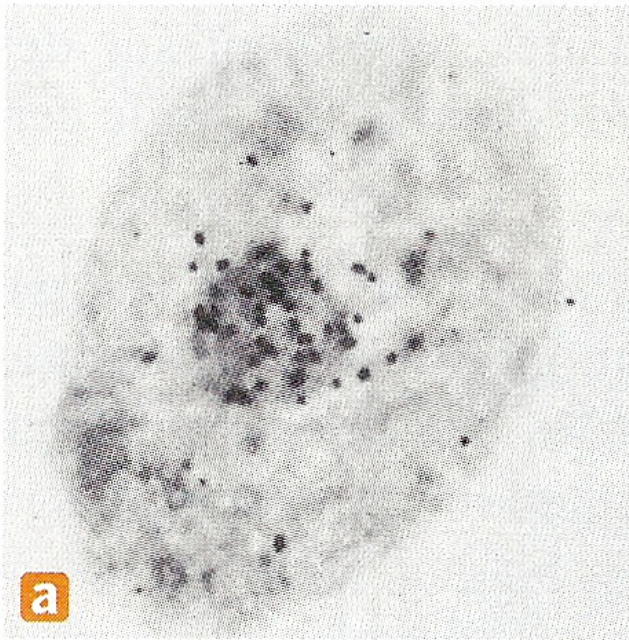
Cellules d'épiderme d'oignon coloré au vert de méthyle pyronine.
 On distingue les noyaux ①, les parois ② et les cytoplasmes ③ des cellules.
ADN coloré en vert / ARN coloré en rose

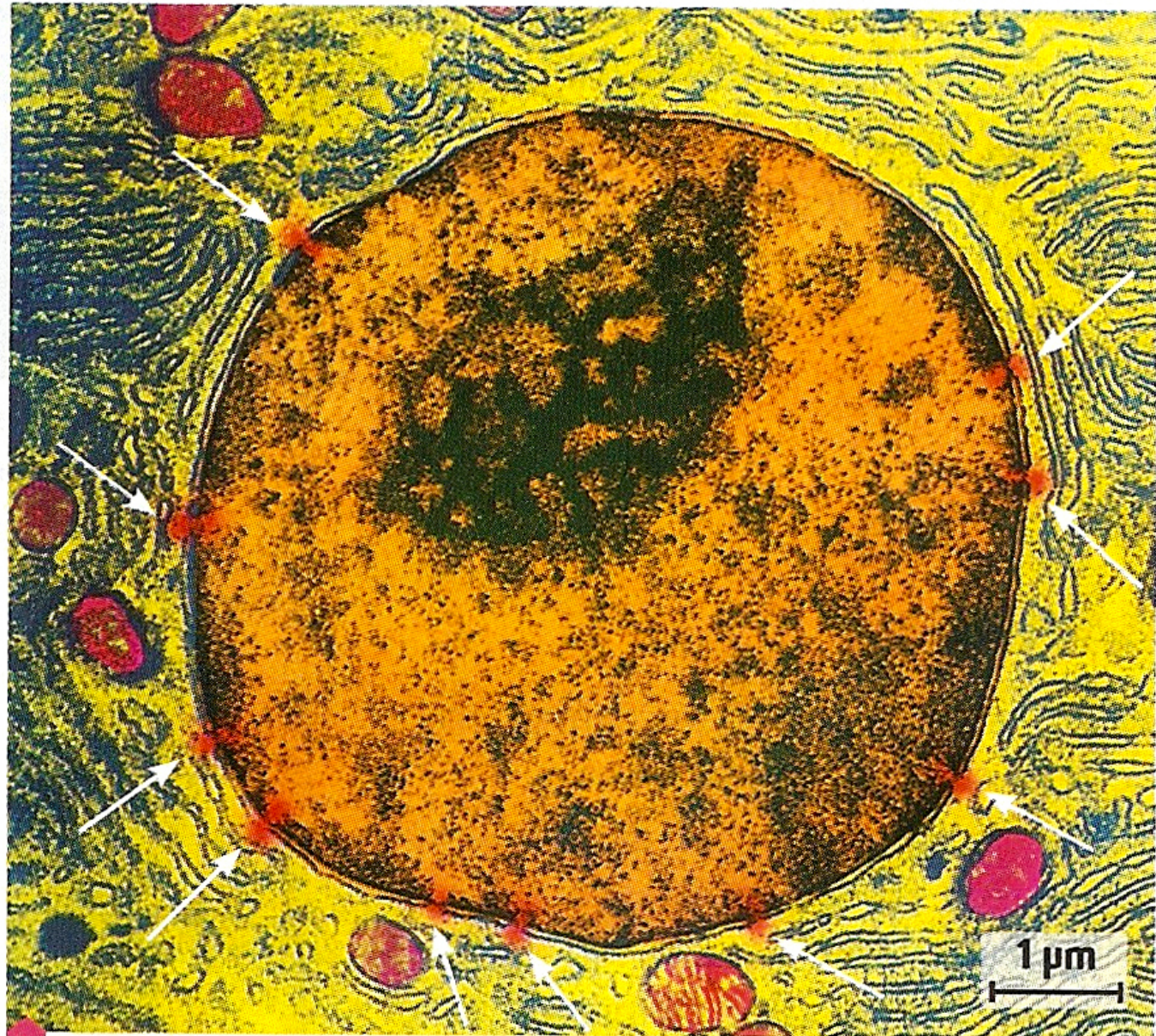
Lieu de la coloration :	Noyau	Cytoplasme
Coloration verte	oui	non
Coloration rose	oui	oui



1 Cellules nucléées et énucléées (MET, X 100): des acides aminés radioactifs (leucine tritiée ^3H) ont été ajoutés au milieu nutritif de cellules en culture. Certaines cellules sont normales, d'autres ont été énucléées (extraction du noyau) avant l'introduction de ^3H dans le milieu. Cette technique d'autoradiographie permet de localiser la leucine incorporée dans les protéines (points sombres).

En 1951, Brachet démontre qu'il existe une relation entre l'activité de synthèse des protéines et la présence dans la cellule d'ARN, un **acide nucléique** proche de l'ADN. Les deux *photographies ci-dessus* montrent une cellule cultivée pendant 15 minutes sur un milieu contenant un précurseur **radioactif** de l'ARN (**a**) et une autre, elle aussi cultivée pendant 15 minutes sur un milieu contenant un précurseur radioactif de l'ARN, puis placée une heure et demie sur un milieu non radioactif (**b**).





b Noyau de cellule (MET, image colorisée).

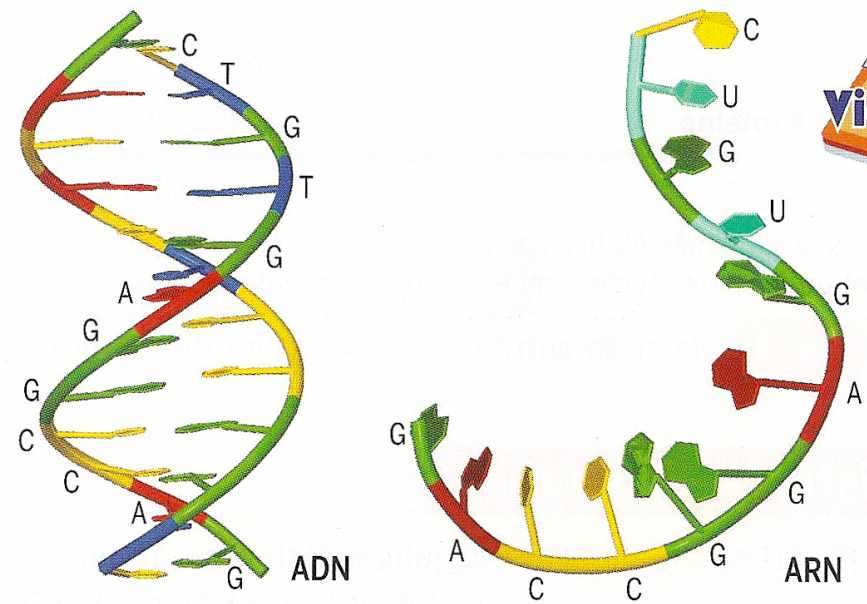
Les flèches indiquent la présence de pores dans l'enveloppe nucléaire.

ACTIVITÉ EXPÉRIMENTALE

À l'aide d'un logiciel de visualisation moléculaire et d'un logiciel de traitement de séquences, il est possible d'étudier et de comparer ADN et ARN correspondant.

Chimiquement très proche de l'ADN, l'ARN s'en distingue par le sucre qui entre dans sa composition (ribose dans l'ARN, désoxyribose dans l'ADN). Par ailleurs, dans l'ARN, il n'y a pas de thymine (T) mais de l'uracile (U). Il existe plusieurs catégories d'ARN : l'ARN assurant le transfert de l'information génétique est qualifié d'ARN messager (ARNm).

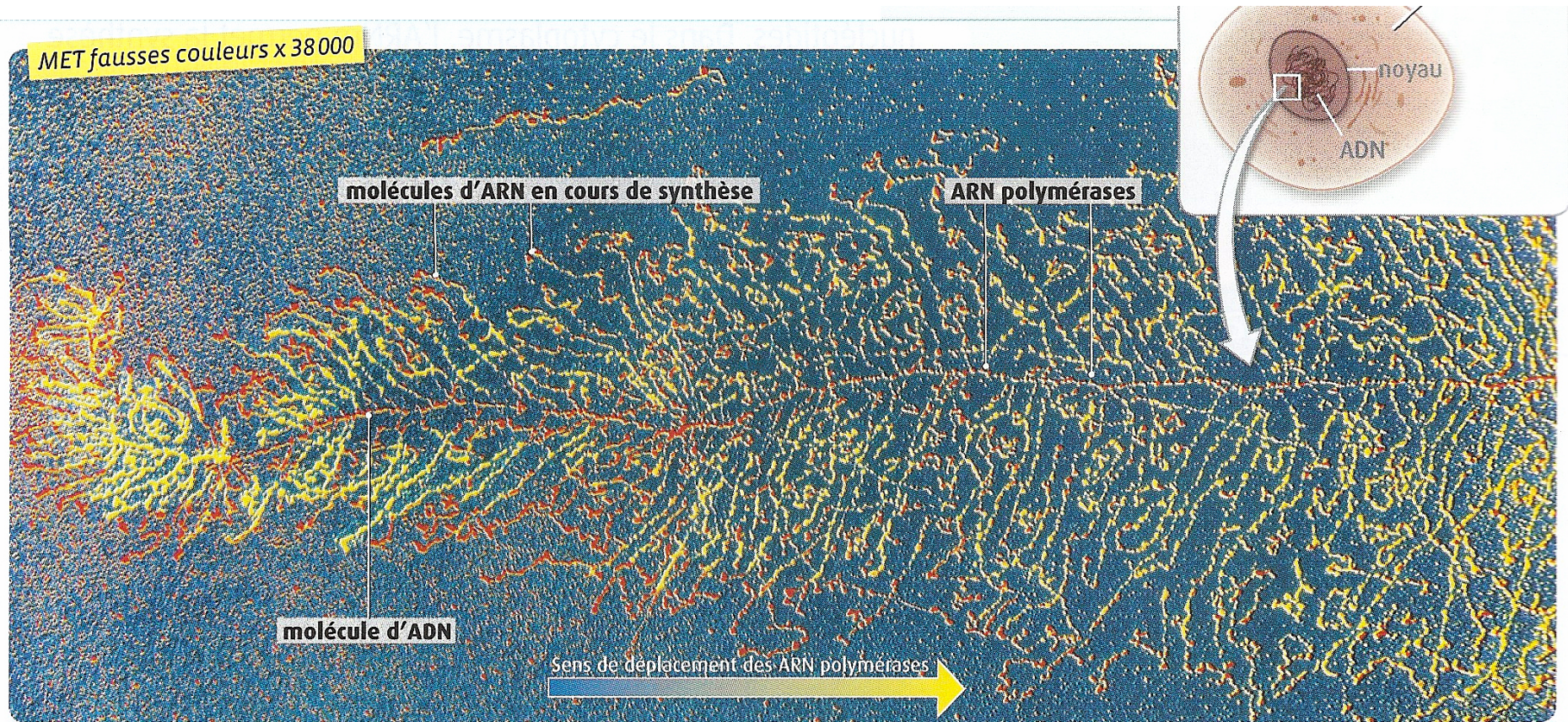
Modèles 3D : représentation et coloration mettant en évidence les nucléotides.



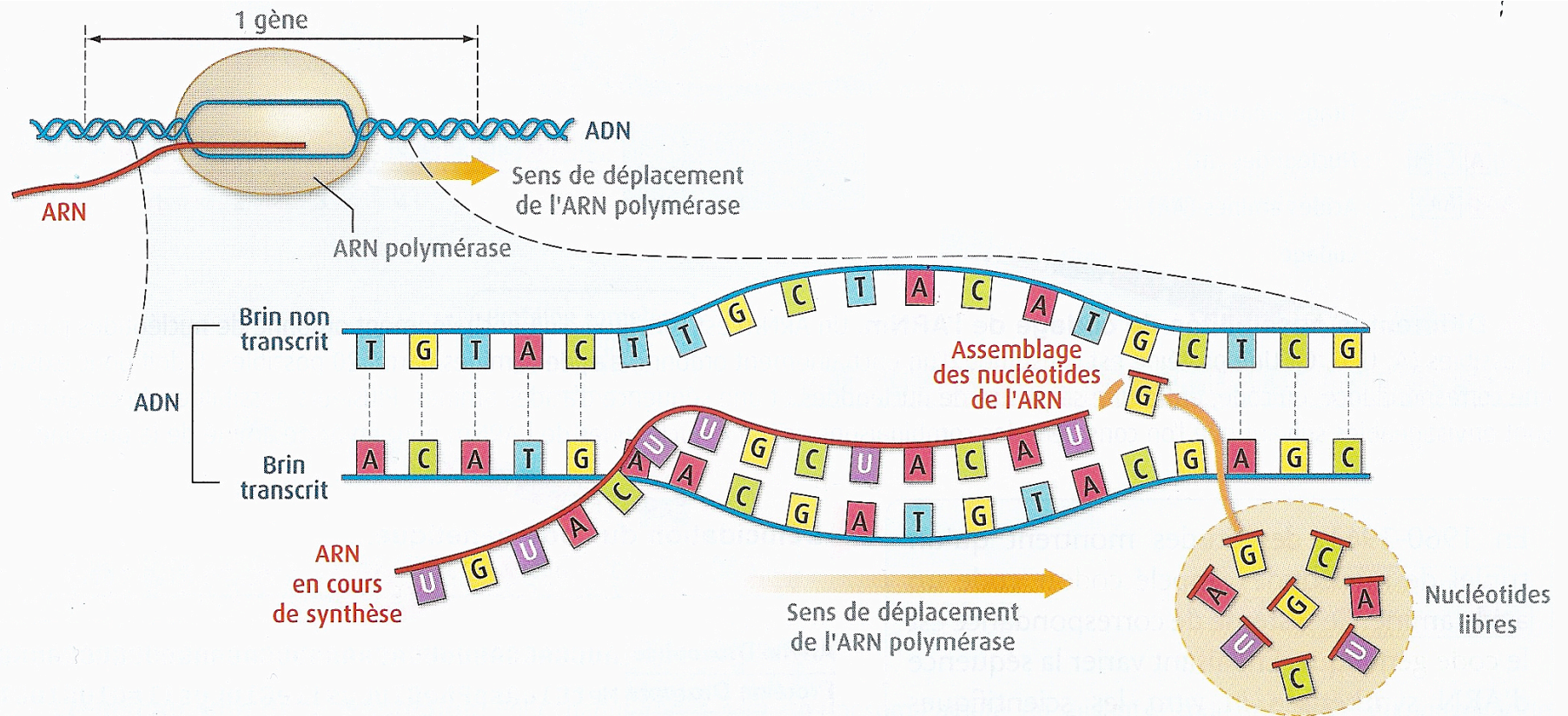
Ci-dessous : le début de la séquence d'ADN du gène dirigeant la synthèse de la globine β et l'ARN correspondant.

		10	20	30	40	50	60	70																																																													
ADN non transcrit	A	T	G	G	T	G	C	A	C	T	G	A	G	G	A	G	A	G	T	C	T	G	C	C	G	T	T	A	C	T	G	C	C	T	G	T	G	G	G	C	A	A	G	G	T	G	A	A	C	G	T	G	G	A	T	G	A	A	G	T	T	G							
ADN transcrit	T	A	C	C	A	C	G	T	G	G	A	C	T	G	A	G	G	A	C	T	C	T	T	C	A	G	A	C	G	G	C	A	A	T	G	A	C	G	G	G	A	C	A	C	C	C	G	T	T	C	C	A	C	T	T	G	C	A	C	C	T	A	C	T	T	C	A	A	C
ARN	A	U	G	G	U	G	C	A	C	C	U	G	A	C	U	C	C	U	G	A	G	A	G	A	G	U	C	U	G	C	C	G	U	A	C	U	G	C	C	U	G	U	G	G	G	C	A	A	G	U	G	A	A	C	G	U	G	G	A	U	G	A	A	G	U	U	G		

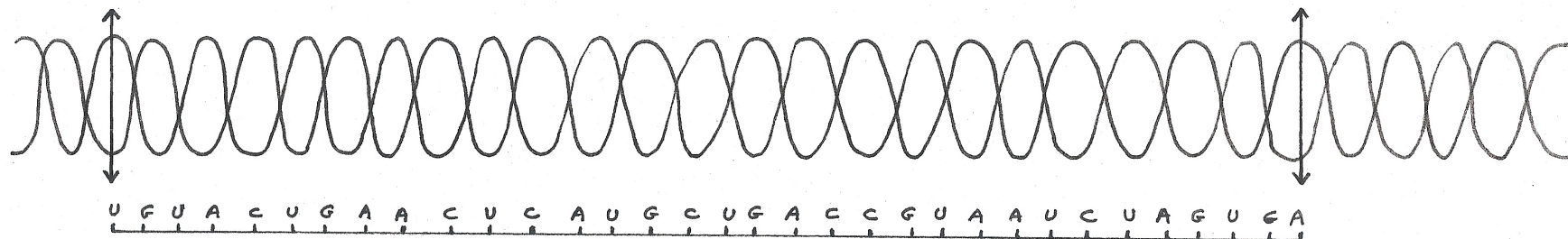
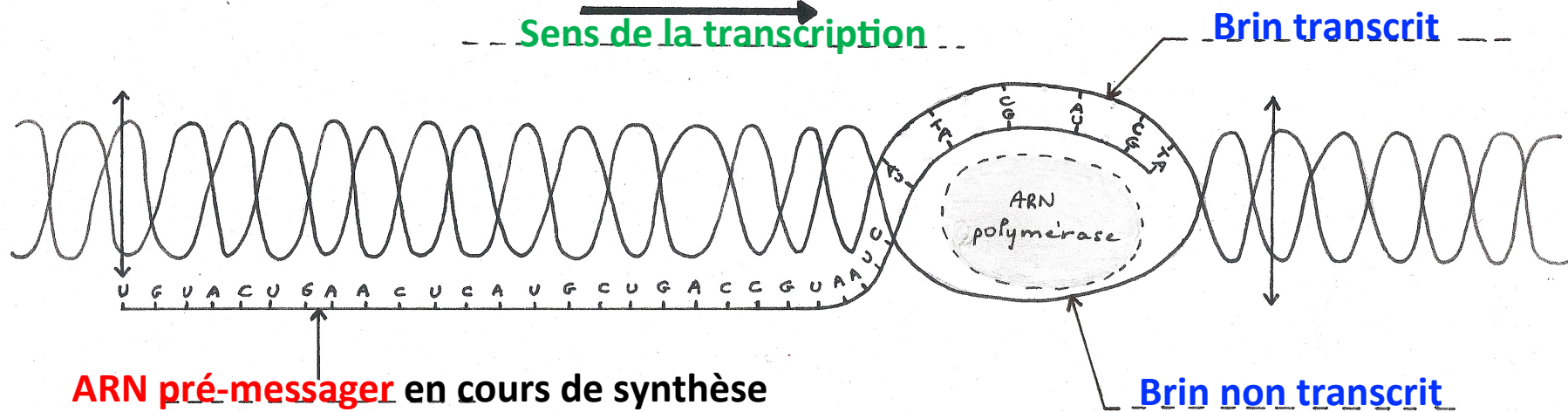
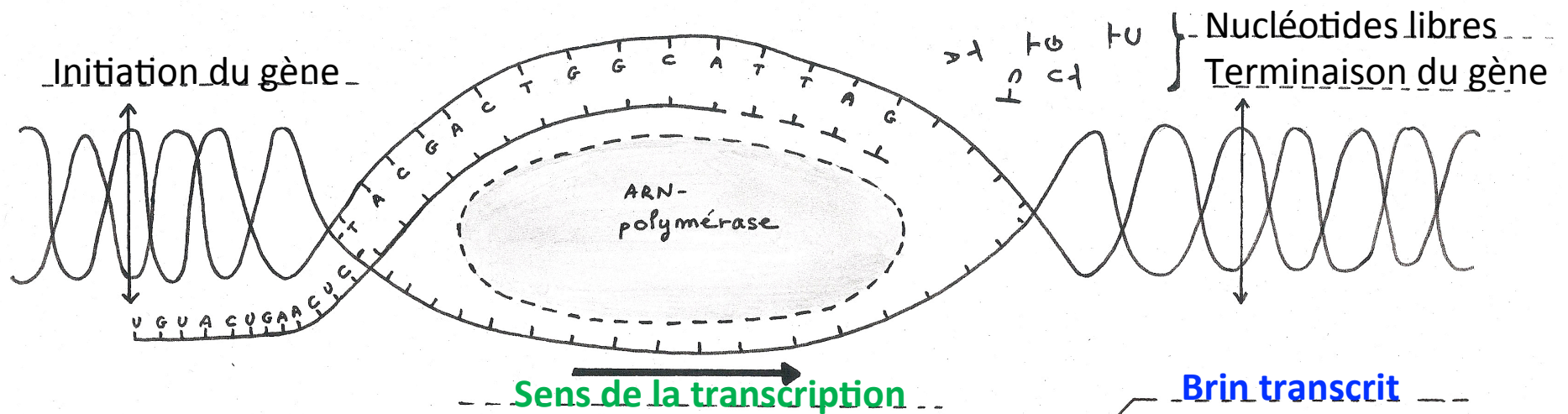
Doc. 3 Une étude de la correspondance entre ADN et ARN messager.



4 La synthèse d'ARN dans le noyau d'un ovule de grenouille. On dit qu'un gène est exprimé lorsque la protéine qu'il code est synthétisée par la cellule. Dans la première étape de l'expression d'un gène, plusieurs enzymes appelées ARN polymérase se déplacent simultanément et dans un seul sens tout le long de la séquence d'ADN du gène.



5 Le mécanisme de la transcription. Au fur et à mesure de son trajet sur un gène, l'ARN polymérase ouvre la double-hélice et permet la synthèse d'une molécule d'ARN complémentaire de l'un des deux brins d'ADN (brin transcrit). Ce mécanisme est la transcription. La totalité du gène est ainsi transcrite en une molécule d'ARN. L'ARN migre ensuite dans le cytoplasme. On le qualifie alors d'ARN messager (ARNm).



III. La découverte du code génétique et la traduction de l'ARN

B Le code génétique

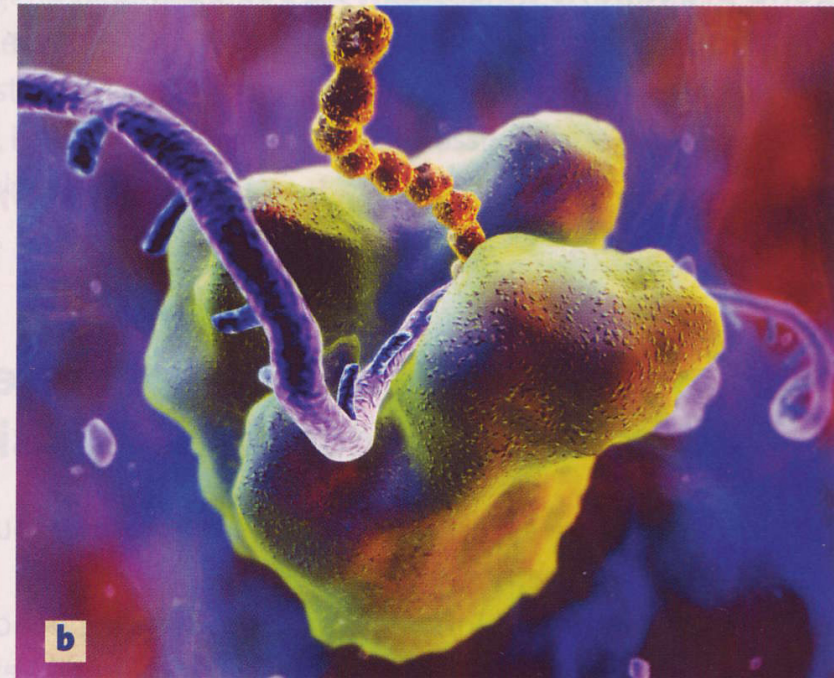
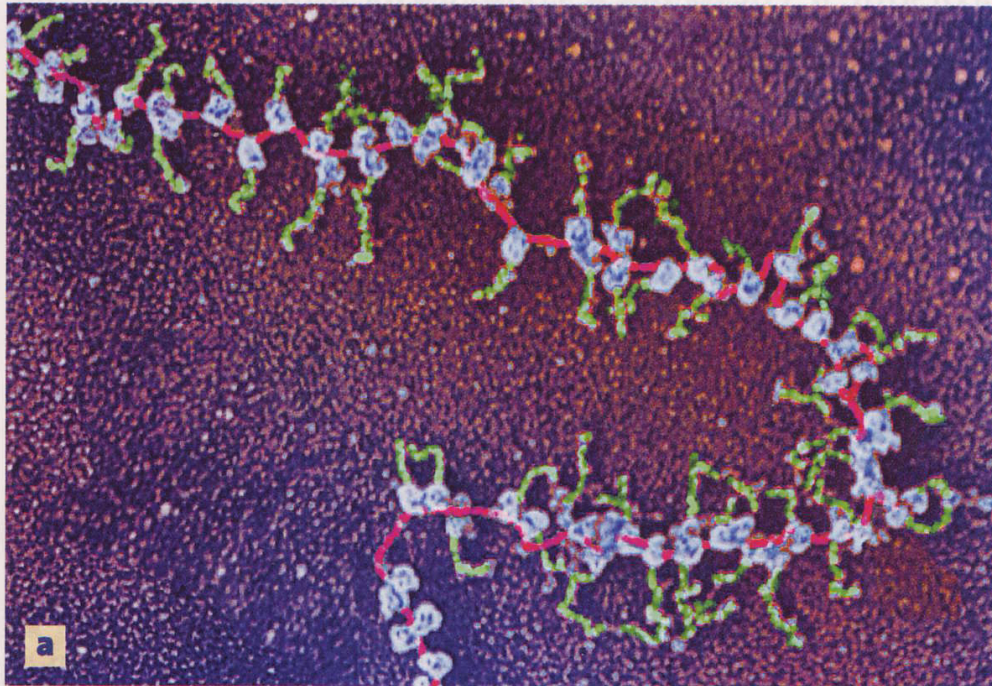
4 Le code génétique. La signification des codons est la même pour tous les êtres vivants : le code est universel. Les codons stop (ou non sens) ne correspondent à aucun acide aminé (ils commandent l'arrêt de la synthèse protéique). Le code est dit dégénéré car un acide aminé peut être représenté par plusieurs codons.

		Deuxième lettre				
		U	C	A	G	
Première lettre	U	UUU } phénylalanine UUC } UUA } leucine UUG }	UCU } UCC } sérine UCA } UCG }	UAU } tyrosine UAC } UAA } codons stop UAG }	UGU } cystéine UGC } UGA } codon stop UGG } tryptophane	U C A G
	C	CUU } leucine CUC } CUA } CUG }	CCU } CCC } proline CCA } CCG }	CAU } histidine CAC } CAA } glutamine CAG }	CGU } arginine CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } isoleucine AUC } AUA } AUG } méthionine	ACU } ACC } thréonine ACA } ACG }	AAU } asparagine AAC } AAA } lysine AAG }	AGU } sérine AGC } AGA } arginine AGG }	U C A G
	G	GUU } valine GUC } GUA } GUG }	GCU } GCC } alanine GCA } GCG }	GAU } acide aspartique GAC } GAA } acide glutamique GAG }	GGU } glycine GGC } GGA } GGG }	U C A G
						Troisième lettre

VOCABULAIRE

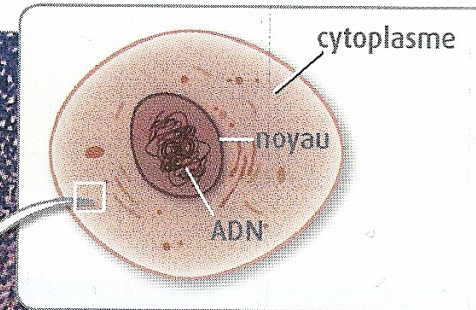
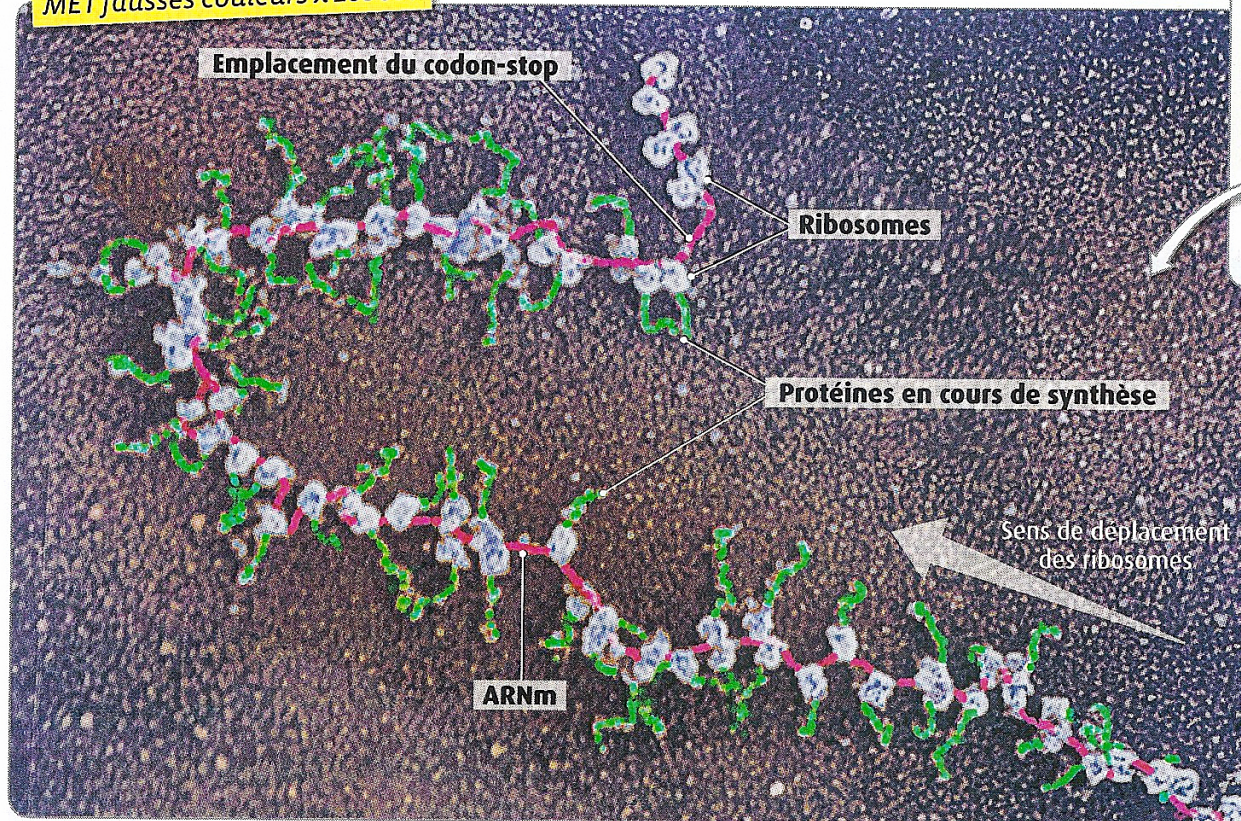
Chironome :
*insecte intéressant pour
ses chromosomes géants.*

Les chromosomes des glandes salivaires de la larve de **chironome** constituent un matériel de choix pour l'observation des mécanismes de la traduction. Une modélisation de ces mécanismes est présentée sur le *document 3*. Les ribosomes (en bleu) se déplacent le long de la molécule d'ARNm (en rouge) et les protéines (en vert) sont ainsi synthétisées > **Doc. 3a**. L'ARNm (en mauve), qui contient les instructions nécessaires à la synthèse des protéines (en orange), passe entre les deux sous-unités du ribosome (en jaune) > **Doc. 3b**.



> **Doc. 3** Modélisation de la synthèse protéique chez le chironome : (a) unité de traduction (x 135 000), (b) détail de l'association entre l'ARNm , un ribosome et la chaîne protéique en cours de synthèse.

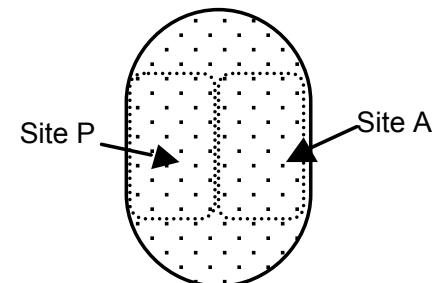
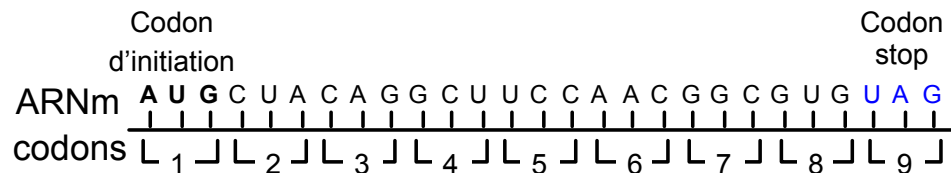
MET fausses couleurs x 200 000



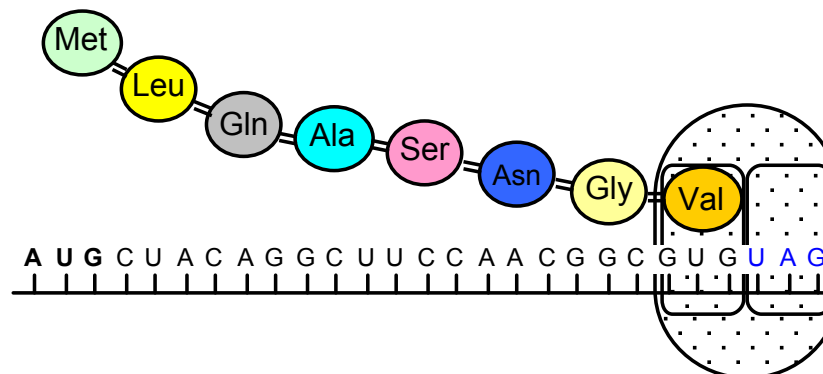
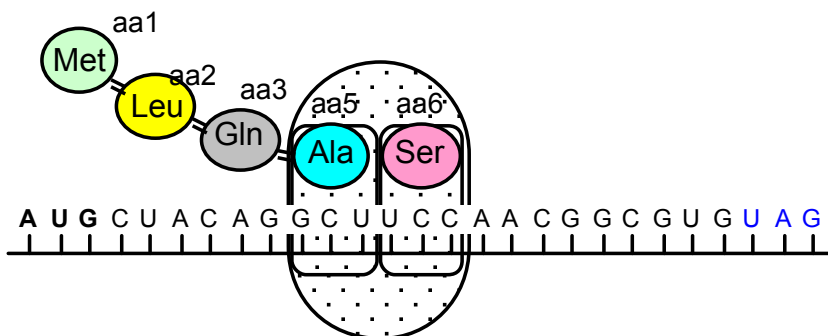
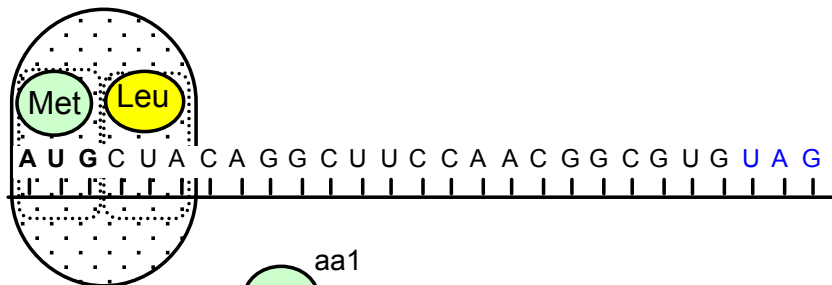
4 Des protéines en cours de synthèse dans le cytoplasme à partir d'une molécule d'ARNm.

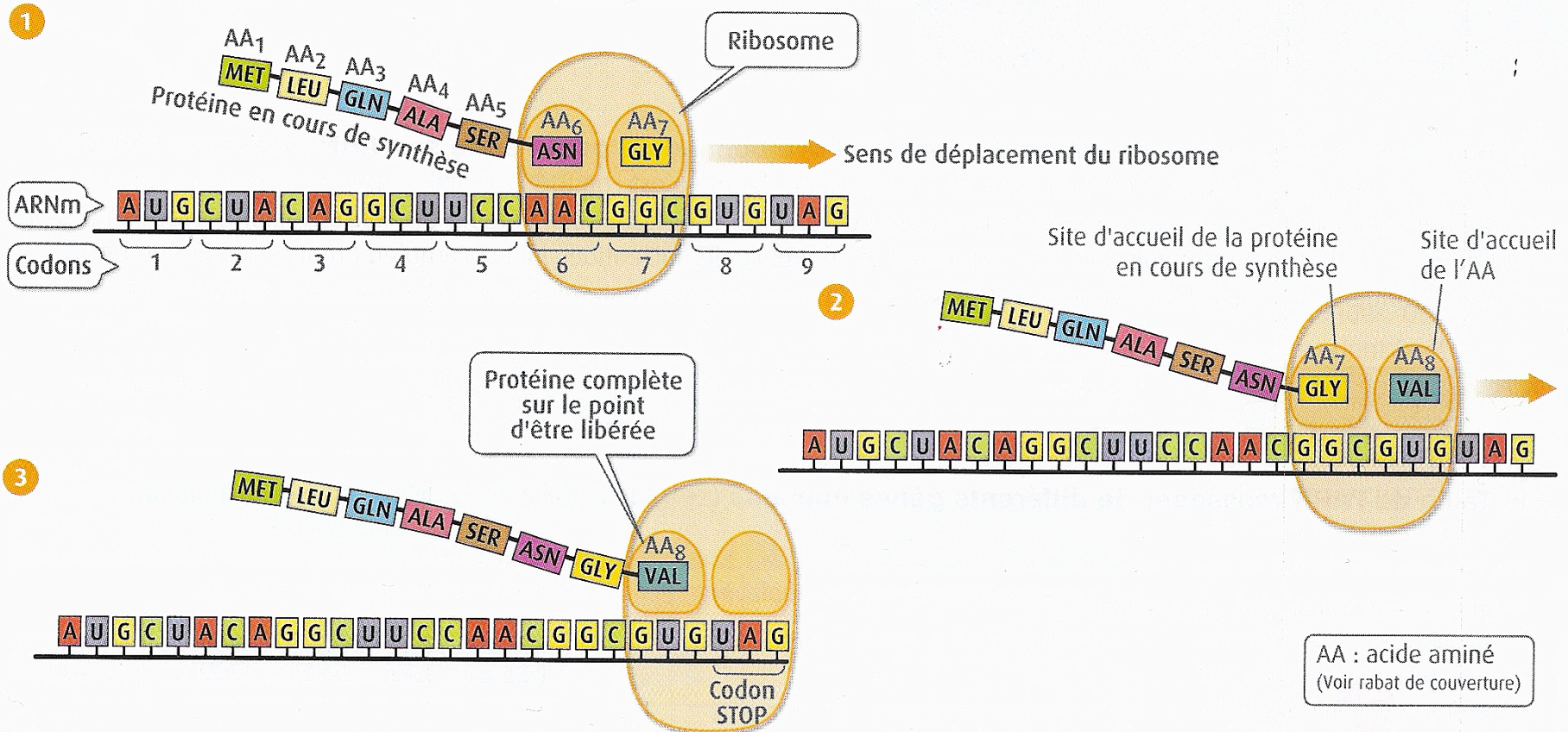
Le long de la molécule d'ARNm, des structures appelées ribosomes se déplacent et convertissent la séquence nucléotidique en un enchaînement d'acides aminés. Ce phénomène est appelé traduction.

Schéma des étapes de la traduction



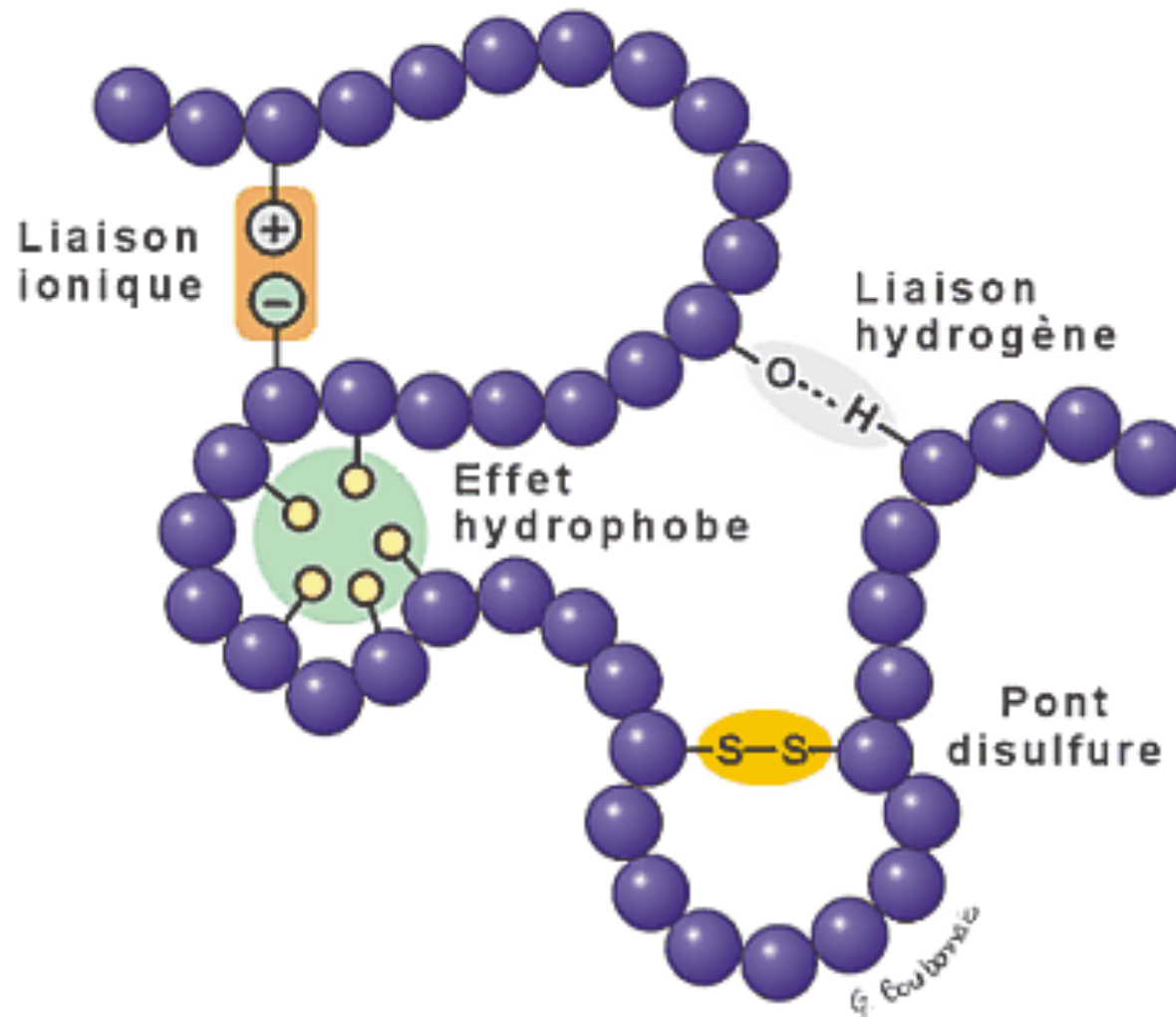
Ribosome, 2 sites sur les 3 sont représentés- les 2 sous-unités n'ont pas été dessinées





5 Le mécanisme de la traduction. Pour chaque codon « lu », le ribosome ajoute, en suivant le code génétique, un nouvel acide aminé sur la protéine en croissance. L'acide aminé se loge d'abord dans un site spécifique du ribosome, puis une liaison chimique est établie avec l'acide aminé précédent. Le ribosome avance alors d'un codon.

Doc 6 : Quelques exemples d'interactions possibles entre les radicaux des acides aminés

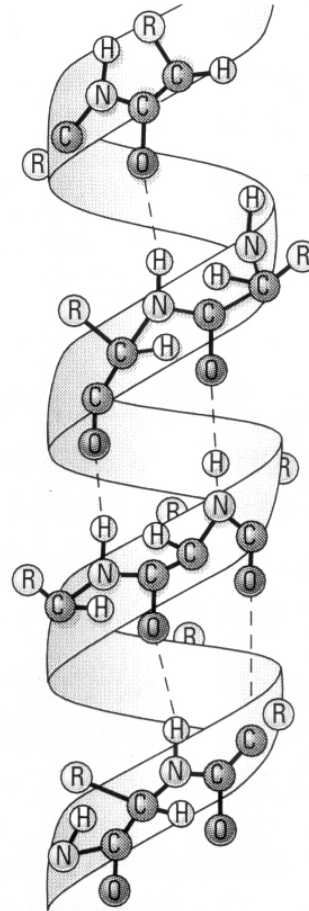


Doc 4 : La conformation spatiale d' une protéine

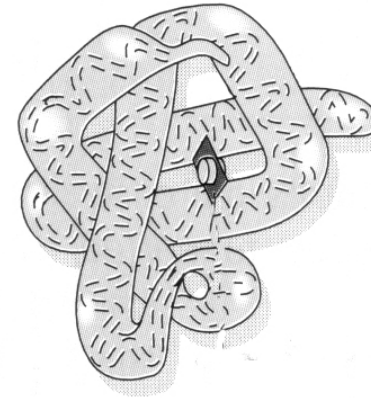
Structure primaire :
séquence en acides aminés
d'une chaîne polypeptidique

Val
|
His
|
Leu
|
Thr
|
Pro
|
Glu
|
Glu
|
Lys
|
Ser
|
Ala
|
Val
|
Thr
|
Ala
|
Leu
|

Structure secondaire :
une hélice α



Structure tertiaire :
repliement sous forme
globulaire



La **structure primaire** d' une protéine est l' enchaînement linéaire des acides aminés

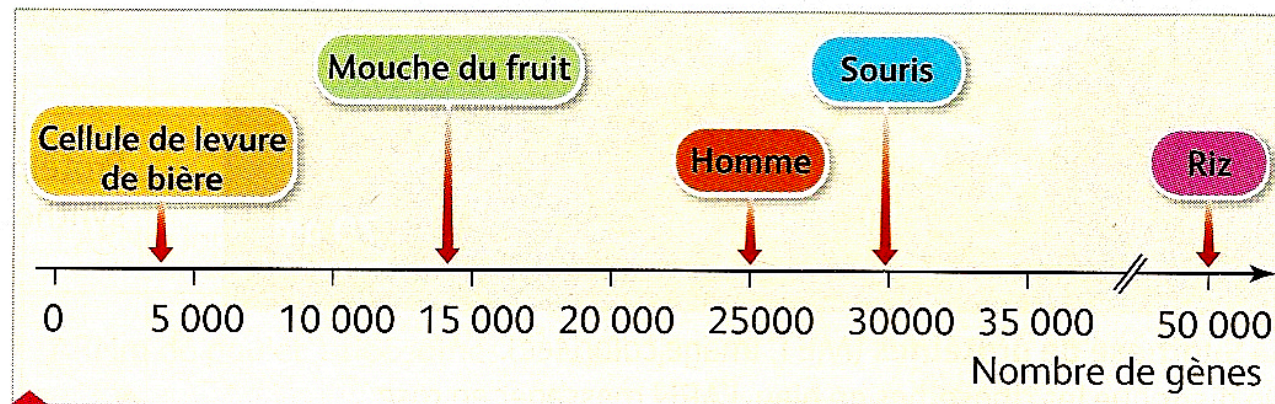
La **structure secondaire** correspond aux replis de la chaîne sous l' effet des liaisons hydrogènes.

La **structure tertiaire** correspond à l' ensemble des contorsions irrégulières dues aux liaisons entre les radicaux R des divers acides aminés.

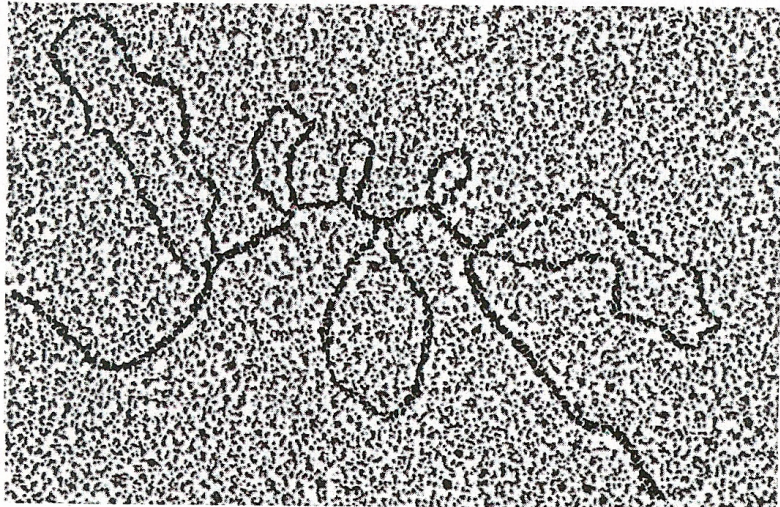
VI. La maturation de l'ARN

“ Un dogme de la génétique voulait que le nombre de gènes diffère peu de celui des protéines fabriquées par les cellules. On en déduisait que plus un organisme est évolué, plus le nombre de gènes doit être important. Il n'en est rien, les derniers résultats montrent que le génome humain est constitué d'environ 25 000 gènes, à peine plus qu'une mouche (14 000 gènes). Passée la surprise, il convenait d'expliquer comment la complexité et surtout la diversité d'organisation des tissus des mammifères s'accommodent d'aussi peu de gènes. Un élément de réponse est apporté par la confrontation des informations issues des programmes de séquençage des génomes avec les résultats des séquençages d'ARN messenger : chez l'homme, le nombre d'ARN messenger est supérieur à 100 000, soit environ quatre fois plus que de gènes. Ainsi chaque gène donne en moyenne quatre ARN, chacun donnant une protéine différente. On commence à entrevoir d'où vient la différence entre la drosophile et l'homme ! ”

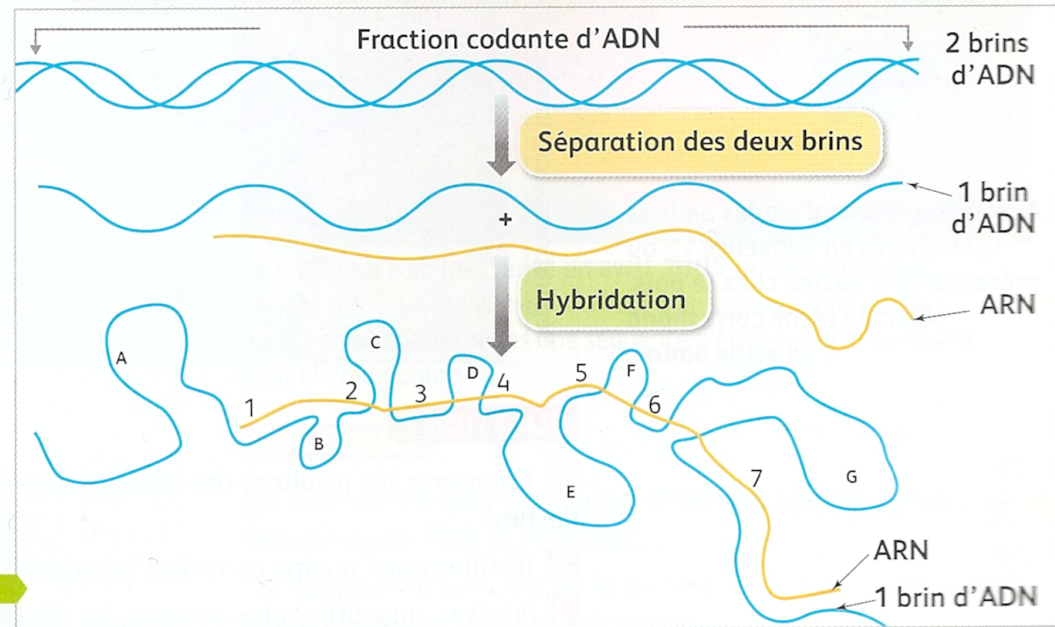
Extrait d'un article de la revue *Pour la science* n° 46 Janvier-mars 2005.



■ Comparaison du nombre de gènes de quelques organismes.



× 150 000



1 Hybridation de la molécule d'ADN du gène de l'ovalbumine de poule et de son ARN messager (ARNm).

Dans un tube à essai, la molécule d'ADN du gène de l'ovalbumine de poule est chauffée, ce qui sépare ses deux brins. On ajoute ensuite l'ARN messager (simple brin) correspondant à ce même gène. L'ARN peut alors établir des liaisons faibles avec l'un des brins d'ADN du gène (le brin transcrit, voir doc. 5 p. 51) quand sa séquence de nucléotides lui est complémentaire: on dit que l'ADN et l'ARN s'hybrident. Les molécules hybrides ADN/ARN sont ensuite observées au microscope électronique à transmission (MET).

Gène	Insuline	Collagène VII	CFTR	Dystrophine
Taille de l'ARNm	32 %	18 %	3,2 %	0,7 %

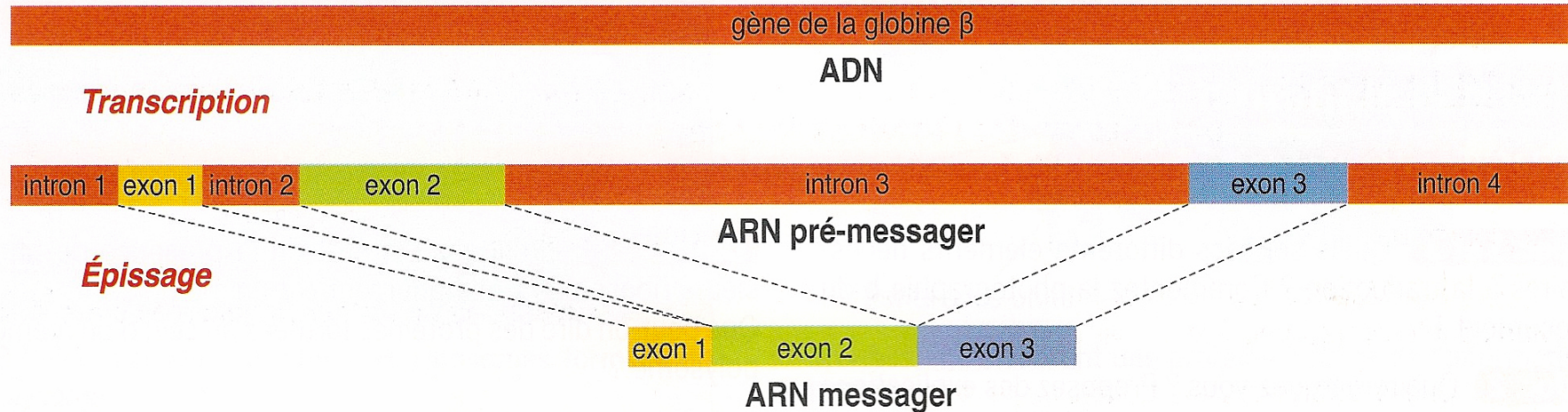
2 Taille de l'ARN messager de différents gènes humains (en % de la taille de l'ADN du gène correspondant)

Après la transcription, l'ARN pré-messager en cours de formation subit un **épissage** :

- des portions d'ARN appelées **introns** sont éliminées ;
- les autres portions d'ARN, appelées **exons**, sont liées

les unes aux autres pour former l'ARN messager qui sera exporté vers le cytoplasme.

En moyenne, les introns représentent 90 % de la séquence totale des gènes.



Doc. 2 La maturation de l'ARN pré-messager en ARN messager.

La tropomyosine est un des constituants du cytosquelette (ensemble de filaments qui donnent leur forme aux cellules).

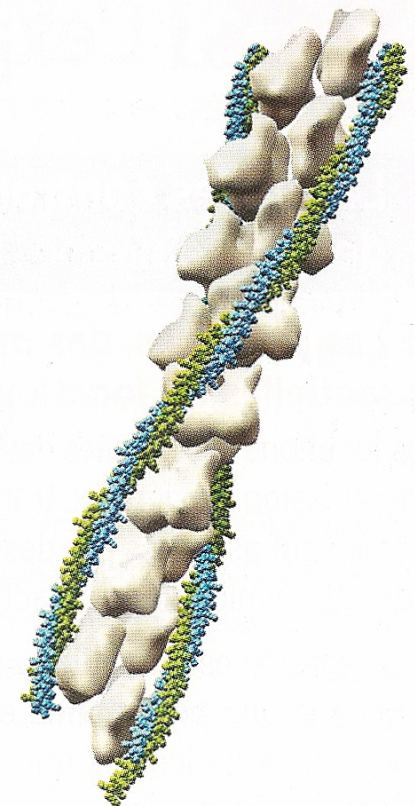
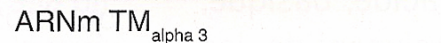
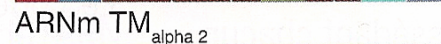
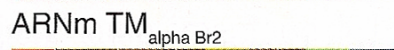
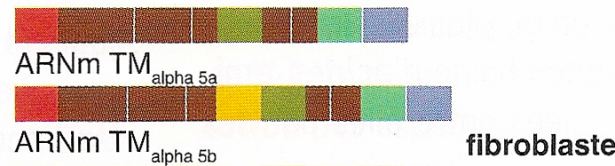
L'image ci-contre montre des fibres constituées de tropomyosine.

Toutes les cellules (fibres musculaires, neurones, etc.) n'ont pas la même tropomyosine. Ainsi, il existe au moins neuf formes de tropomyosine alpha. Ces neuf protéines différentes sont pourtant le résultat de l'expression d'un seul gène.

Ce gène est constitué de 15 exons dont 5 sont présents dans toutes les formes de la tropomyosine. Les autres exons sont éliminés ou bien retenus alternativement au cours de l'épissage.



ARN pré-messager - Tropomyosine alpha



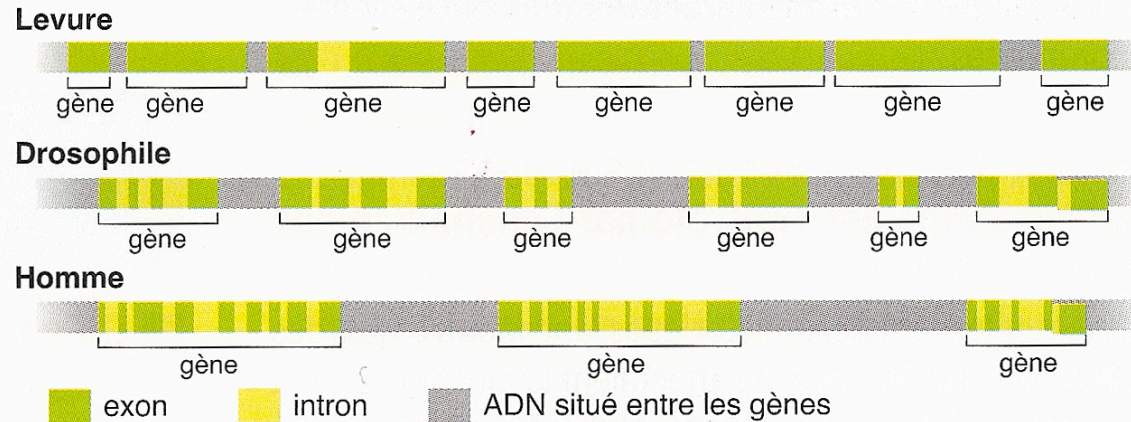
Fibres du cytosquelette constituées de molécules de tropomyosine

Doc. 3 Un gène, neuf protéines.

L'étude des génomes révèle l'importance de l'épissage des ARN chez les eucaryotes. Les gènes humains, par exemple, codent en moyenne pour deux à trois ARNm différents, le maximum étant atteint par le gène de la neurexine (une protéine impliquée dans la formation des synapses) avec 1728 formes différentes possibles !

Ainsi, plus que le nombre de gènes, ce processus s'avère particulièrement efficace pour générer une grande diversité de protéines.

Organisation du génome chez trois organismes

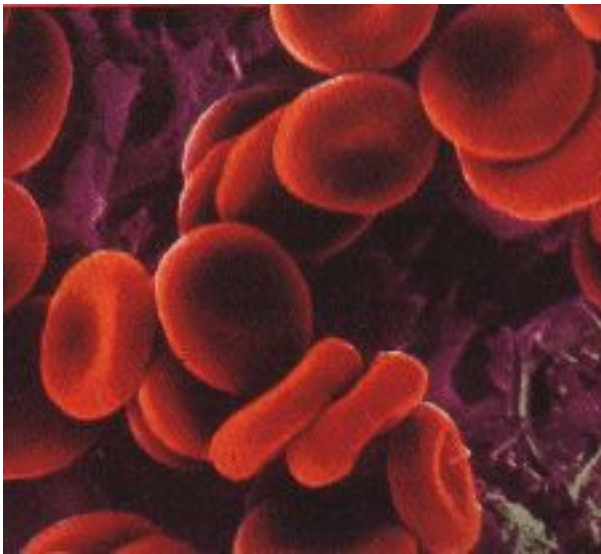


	Levure	Drosophile	Homme
Nombre de gènes (pour un million de nucléotides)	479	76	11
Nombre d'introns par gène (moyenne)	0,04	3	9

Doc. 4 L'importance de l'épissage alternatif.

V. Du génotype au phénotype

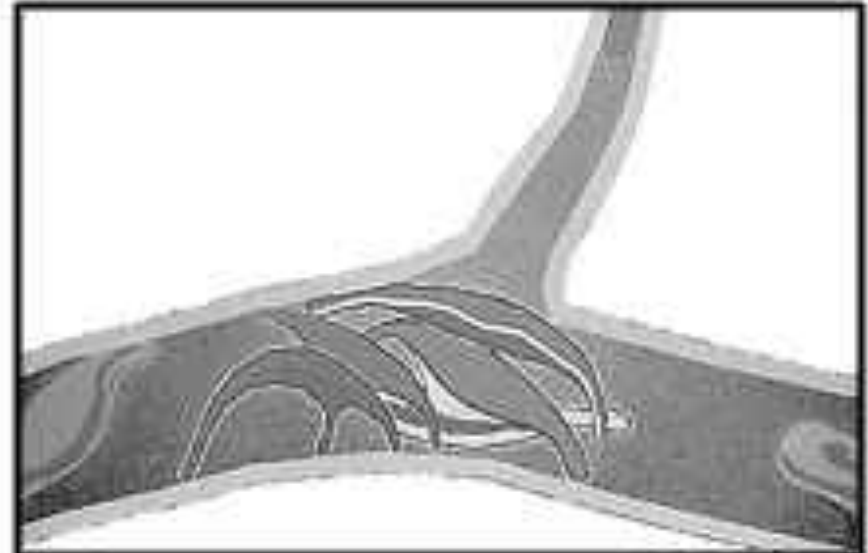
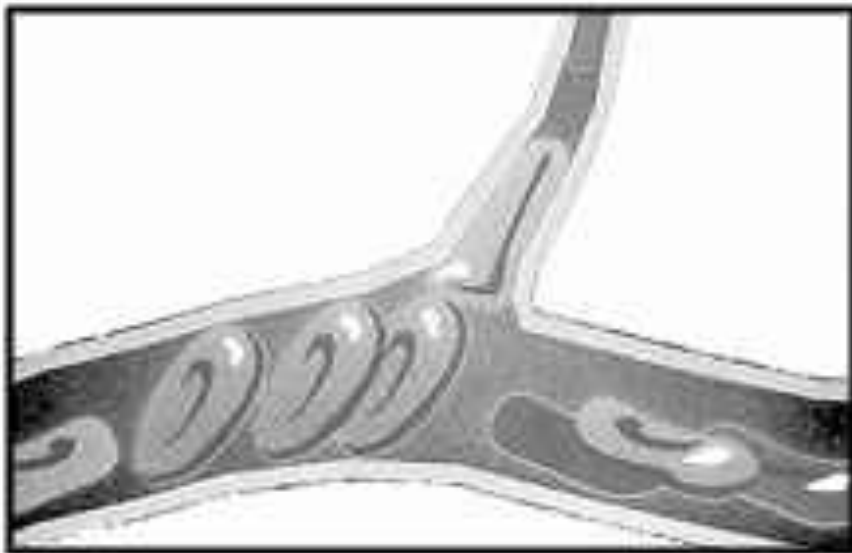
Le cas de la drepanocytose

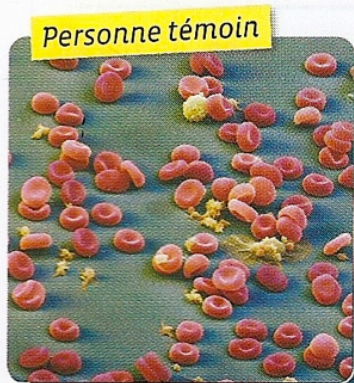


Globules rouges d'un sujet normal



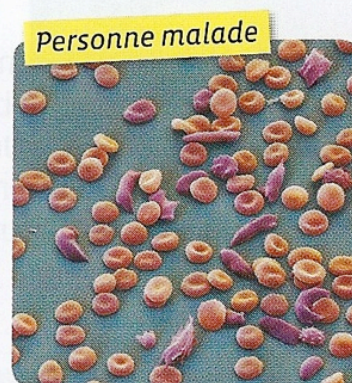
Globules rouges d'un sujet atteint de Drépanocytose





1 μm

Souplesse des hématies: grande



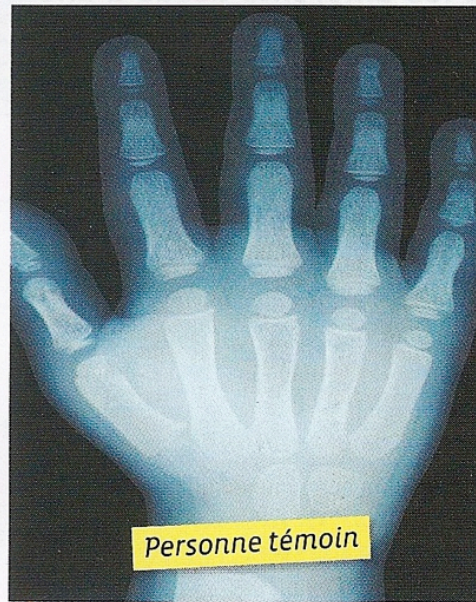
2 μm

Souplesse des hématies: faible

3 **Hématies d'une personne atteinte de drépanocytose et d'une personne témoin (vues au MEB).** Le diagnostic de la drépanocytose est confirmé par l'étude des hématies. Leurs caractéristiques constituent le **phénotype cellulaire** de la maladie. Chez un individu malade, certaines hématies ont une forme de faucille (hématies dites falciformes) qui les empêche de circuler dans les plus petits vaisseaux de l'organisme. Les hématies qui se trouvent ainsi bloquées sont détruites par les globules blancs.

La drépanocytose est une maladie génétique, souvent mortelle, particulièrement répandue dans certaines régions du monde (Afrique intertropicale, Inde, Antilles, Guyane, etc.). En Afrique, 1 enfant sur 100 naît avec la maladie. La drépanocytose se manifeste par une anémie chronique (diminution du nombre des hématies dans le sang) et une obstruction des petits vaisseaux sanguins, à l'origine de crises très douloureuses. La mauvaise oxygénation des tissus qui en résulte a des répercussions importantes sur l'ensemble des organes. Le tissu osseux est particulièrement touché: on observe des nécroses anormales et des troubles articulaires douloureux. L'ensemble de ces symptômes constitue le phénotype macroscopique de la drépanocytose.

1 La drépanocytose, une maladie des cellules sanguines.



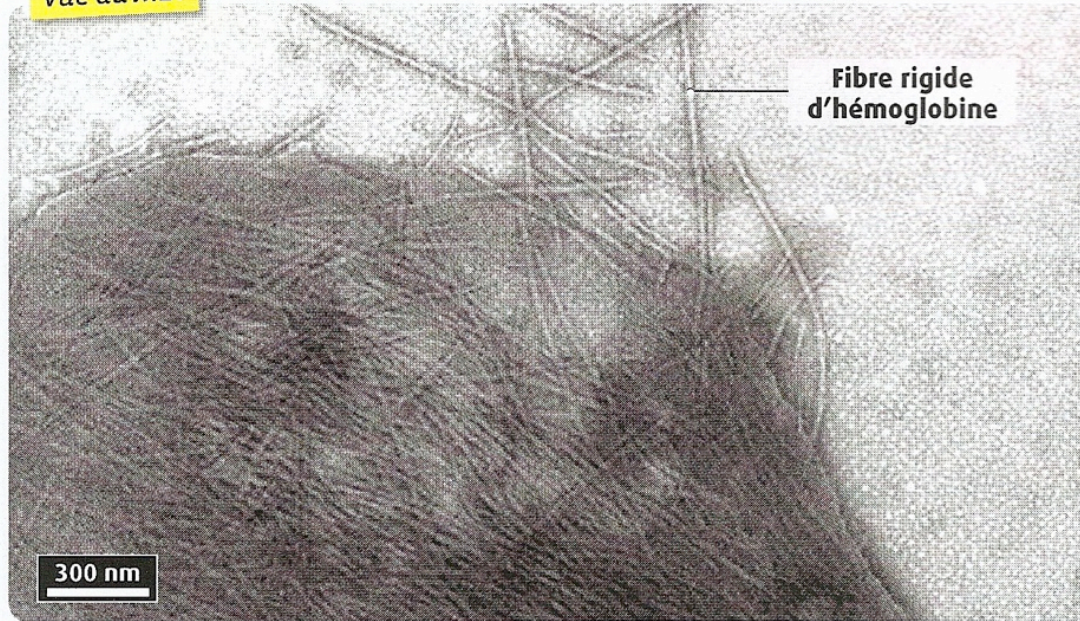
Personne témoin



Personne malade

2 Radiographie des mains d'une personne témoin et d'un patient atteint de drépanocytose. L'altération de la circulation sanguine dans les os provoque une irrégularité de croissance des doigts.

Vue au MET

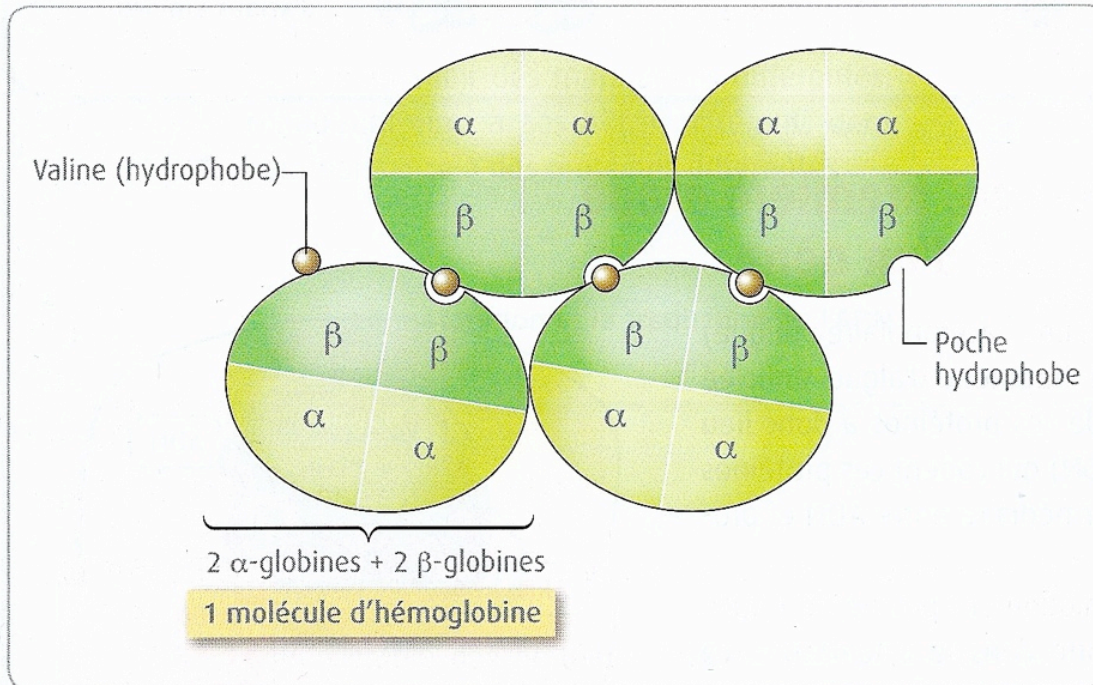


4

Une hématie d'une personne atteinte de drépanocytose.

Toutes les hématies contiennent de l'hémoglobine, une molécule formée par l'association de quatre protéines : deux α -globines et deux β -globines.

L'hémoglobine se lie au dioxygène sanguin au niveau des poumons et le libère au niveau des tissus. Le cytoplasme de l'hématie ci-contre est rempli de fibres rigides de désoxyhémoglobine (hémoglobine non liée au dioxygène) qui s'étendent sur toute sa longueur. Ces fibres ne sont jamais observées chez les personnes saines.



5 Schéma d'une fibre de désoxyhémoglobine dans une hématie falciforme. Ces fibres se forment suite à l'établissement de liaisons faibles entre une valine (hydrophobe) d'une β -globine et deux acides aminés hydrophobes d'une autre β -globine formant une poche hydrophobe.

L'apparition et l'intensité des symptômes chez une personne atteinte de drépanocytose dépendent de la formation des fibres rigides de désoxyhémoglobine dans les hématies et du blocage de ces dernières dans les vaisseaux sanguins. Certaines situations de la vie courante augmentent la survenue de crises. Citons par exemple un séjour en altitude, où le dioxygène se fait plus rare, la pratique d'un sport intensif ou bien un voyage en avion. Toutes ces situations favorisent la libération du dioxygène par l'hémoglobine. Autre exemple: le port de vêtements serrés ou encore le froid, qui ralentissent la circulation sanguine.

TP J'UTILISE ANAGÈNE

		0	3	6	9
Protéine HbA	◀▶	0	MetValHisLeuThrProGluGluLys		
Allèle HbA	◀▶	0	ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAG		
Protéine HbS	◀▶	0	MetValHisLeuThrProValGluLys		
Allèle HbS	◀▶	0	ATGGTGCACCTGACTCCTGTGGAGAAG		

6 Début de la séquence polypeptidique de la β -globine et de la séquence nucléotidique du gène de la β -globine chez un individu sain (allèle HbA) et un individu drépanocytaire (allèle HbS).

La suite des séquences est identique chez les deux individus, de même que la séquence de l' α -globine.

7 Des symptômes liés au mode de vie des patients.