

GENETIQUE MOLECULAIRE

RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES (PROCARYOTES, EUCARYOTES)

DR. BENSAFI-GHERAÏBIA
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ BADJI MOKHTARI-ANNABA
2015-2016

RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES ???

Ensemble des mécanismes de régulations mis en œuvre pour passer de l'information génétique incluse dans une séquence d'ADN à un produit de gène fonctionnel (ARN ou protéine)

Elle a pour effet de moduler, d'accroître ou de décroître la quantité des produits de l'expression des gènes (ARN, protéines)

REGULATION GENETIQUE ?

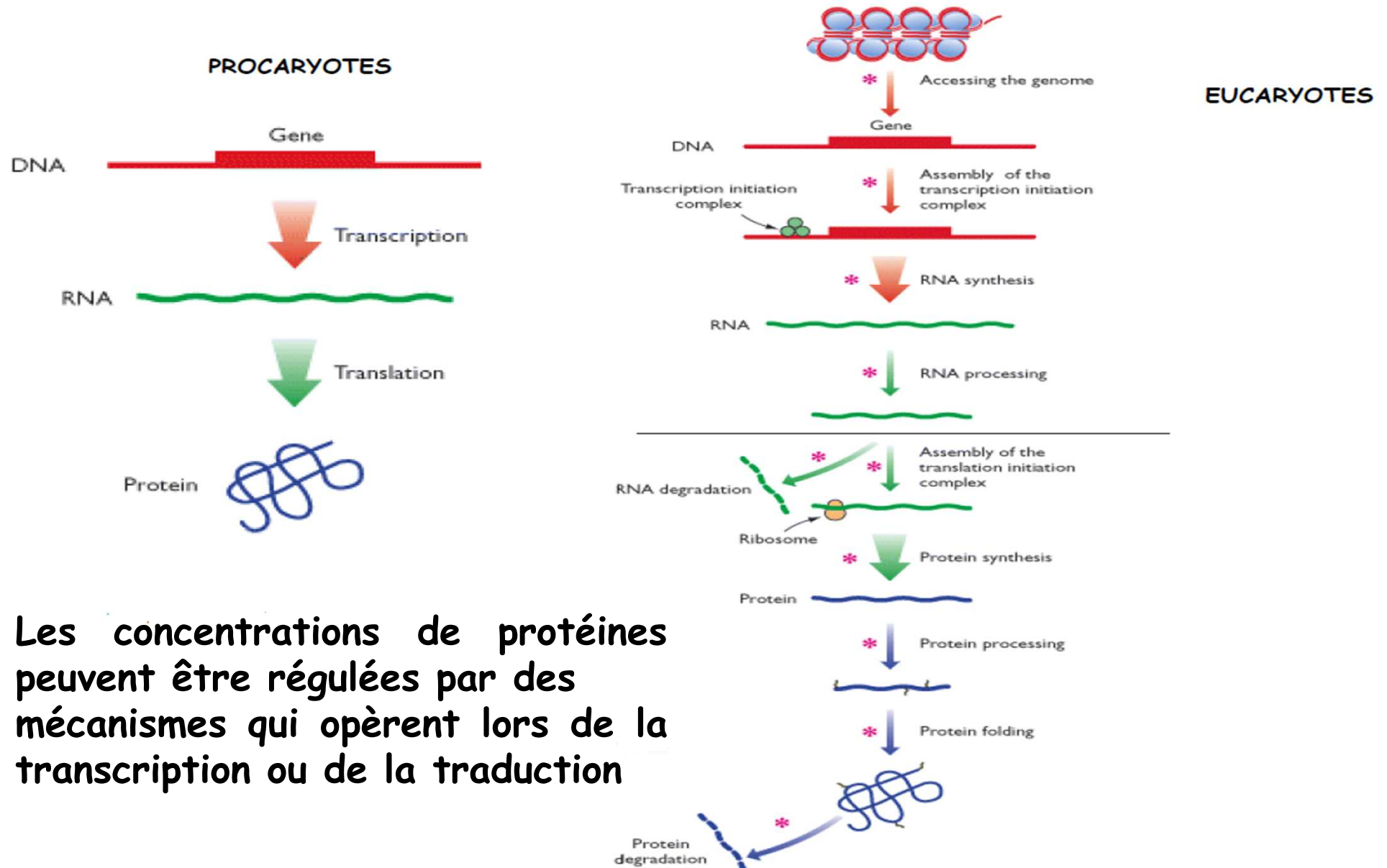
= Un moyen pour la cellule de développer des mécanismes qui lui permettent de **réprimer** les gènes qui codent pour des protéines inutiles et de les **activer** au moment où ils deviennent nécessaires

Choix des portions du génome
devant être exprimées à un
moment donné dans un
environnement donné

Le contrôle de l'expression génique est indispensable. **POURQUOI ?**

- Permet d'adapter la cellule à ses besoins nutritionnels et à son environnement
- Assurer une croissance et une différenciation cellulaire, structurelle et fonctionnelle normales
- Responsable du fait que, les cellules d'un individu possédant toutes le même génome mais ne l'expriment pas de la même façon

Toutes les étapes allant de la séquence d'ADN au produit final peuvent être **régulées** que ce soit la **transcription**, la **maturation des ARNm**, la **traduction des ARNm** ou la **stabilité des ARNm et protéines**



Les concentrations de protéines peuvent être régulées par des mécanismes qui opèrent lors de la transcription ou de la traduction

Quelques définitions

● **Facteur de transcription**: protéine de régulation transcriptionnelle

● **Activateur**: protéine qui stimule l'initiation de la transcription favorise l'expression d'un gène

● **Répresseur** : protéine qui inhibe la transcription et empêche l'expression d'un gène

● **Gène de structure** : code une protéine structurale, une enzyme ou une protéine régulatrice.

● **Gène de régulation** : code une protéine impliquée dans la régulation d'expression d'autre gène.

Comment réguler l'expression d'un gène ?

1- Régulation de sa transcription

* régulation positive (systèmes inductibles)

* régulation négatives (systèmes répresseurs)

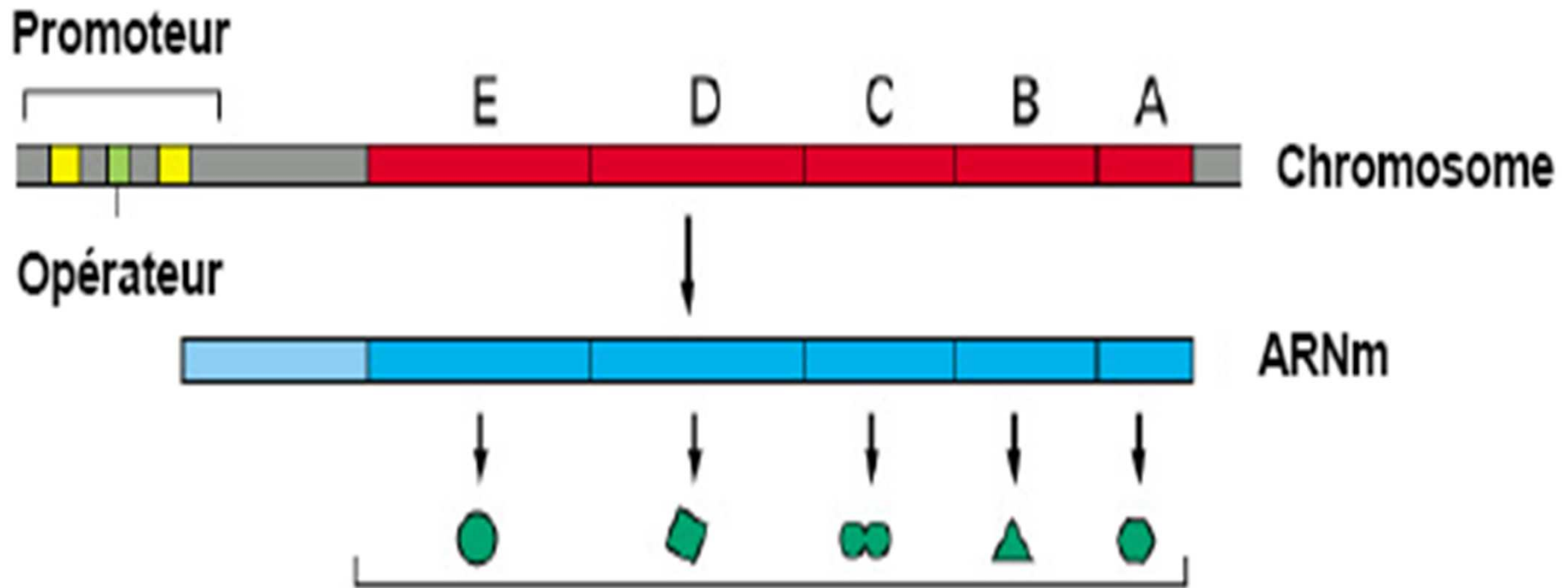
2- Régulation des phénomènes post-transcriptionnels (maturation des ARN, traduction, etc)

*RÉGULATION DE LA
TRANSCRIPTION CHEZ LES
PROCARYOTES*

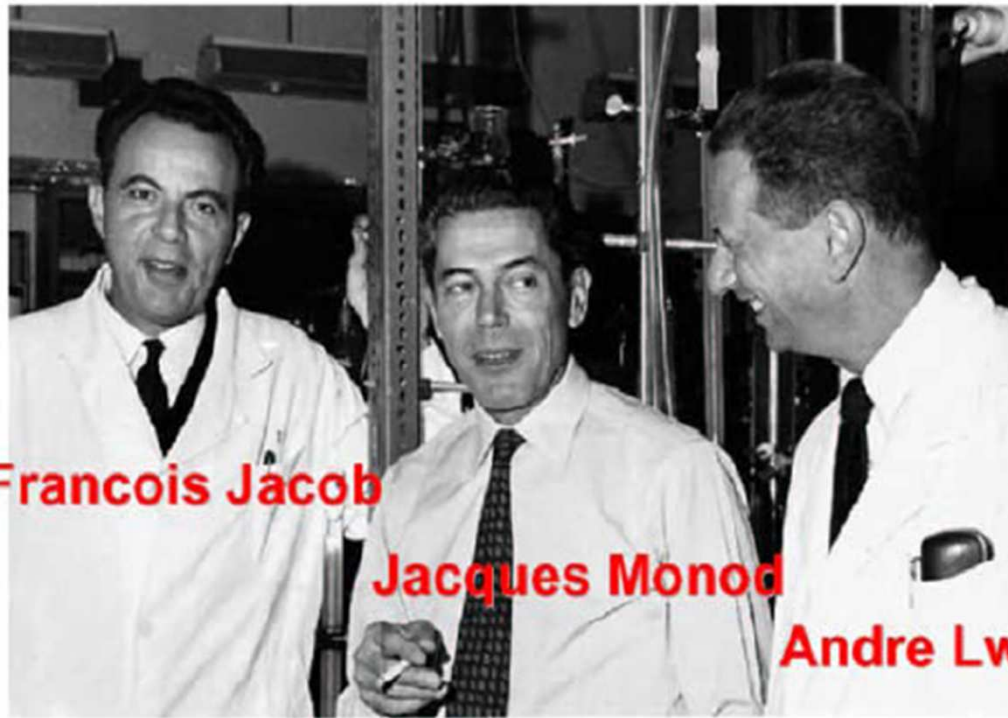
La notion d'opéron

OPERON = ensemble de gènes sous le contrôle d'un promoteur unique, transcrits en un seul ARNm dit polycistronique qui sera ensuite traduit en plusieurs protéines différentes

- Au milieu du promoteur (portion de la séquence d'ADN où se fixe l'ARN polymérase) on peut trouver un **opérateur**. Cet opérateur est l'élément central dans la régulation de la transcription chez les procaryotes



- tous ces gènes sont transcrits en un *ARNm simple*
- chaque section de ces ARNm (appelés *ARNm polycistroniques*) peut alors être traduite indépendamment
- les gènes d'un opéron donné codent souvent pour plusieurs enzymes actives dans une *même voie métabolique*



Francois Jacob

Jacques Monod

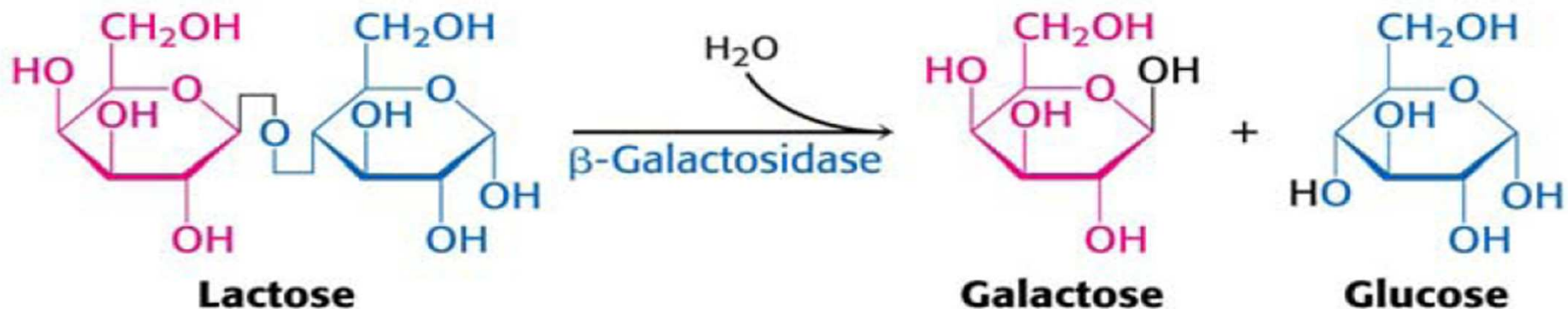
Andre Lwoff

1961 : Jacob et Monod décrivent comment des gènes adjacents impliqués dans le métabolisme du lactose sont régulés de façon coordonnée par un élément génétique localisé à proximité des gènes. Il y a des séquences d'ADN codant pour des produits agissant en trans ou en cis. (prix Nobel de médecine et de physiologie en 1965)

Régulation de l'opéron lactose chez *E. coli*

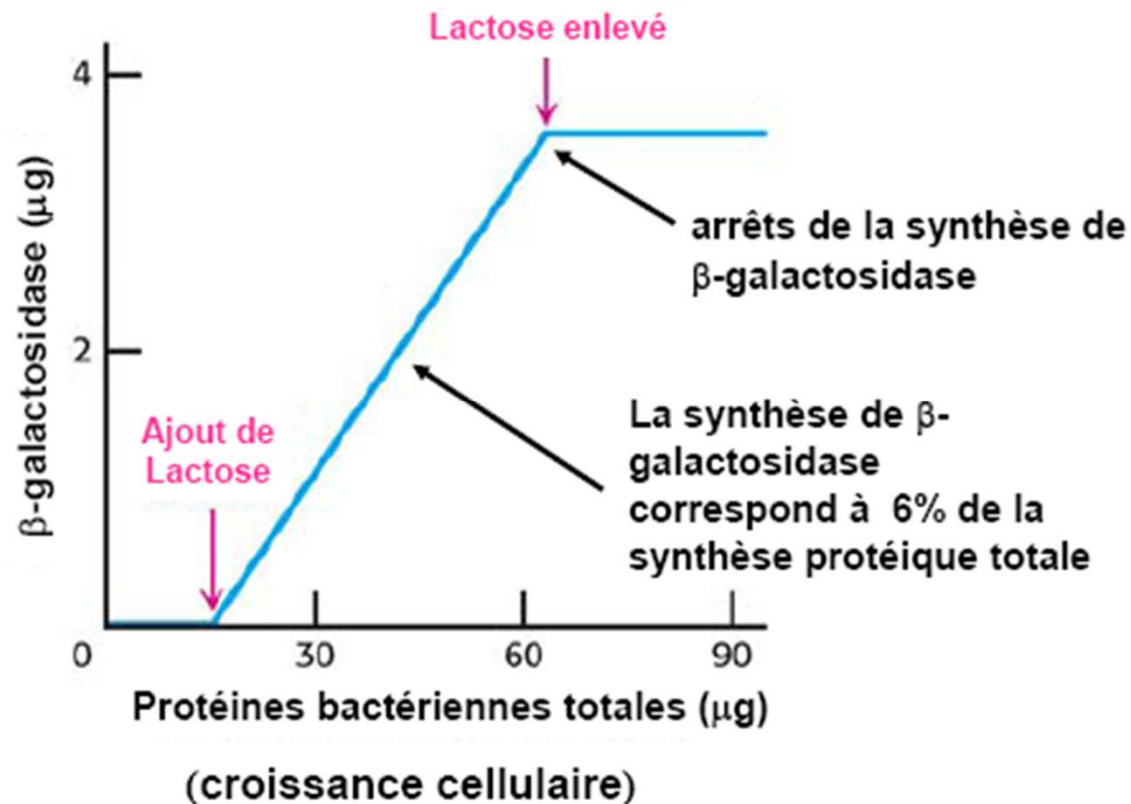
- Un exemple classique de la régulation dynamique de l'expression de gènes
- *E. coli* utilise le glucose s'il est disponible, mais peut métaboliser d'autres sucres si le glucose est absent.
- Les enzymes exigées pour métaboliser le lactose sont seulement synthétisées si le glucose est épuisé et le lactose est disponible

- **β -galactosidase**

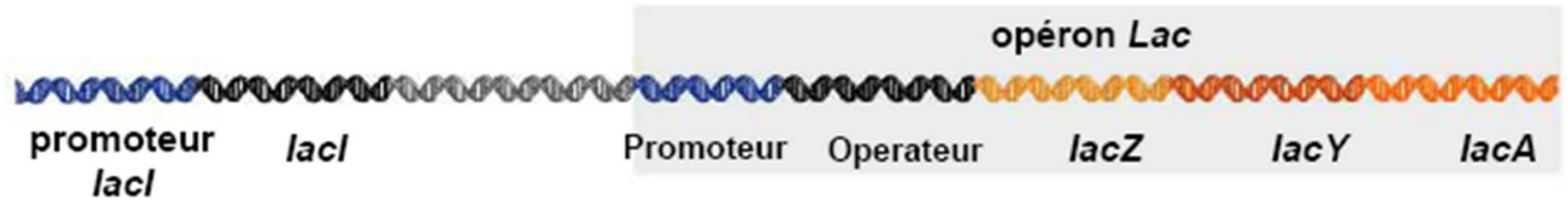


* lactose : disaccharide pouvant être utilisé comme source de carbone unique pour la croissance d'*E. coli*.

L'augmentation de la synthèse de β -galactosidase se produit seulement en l'absence des sources préférées de carbone/énergie telles que le glucose



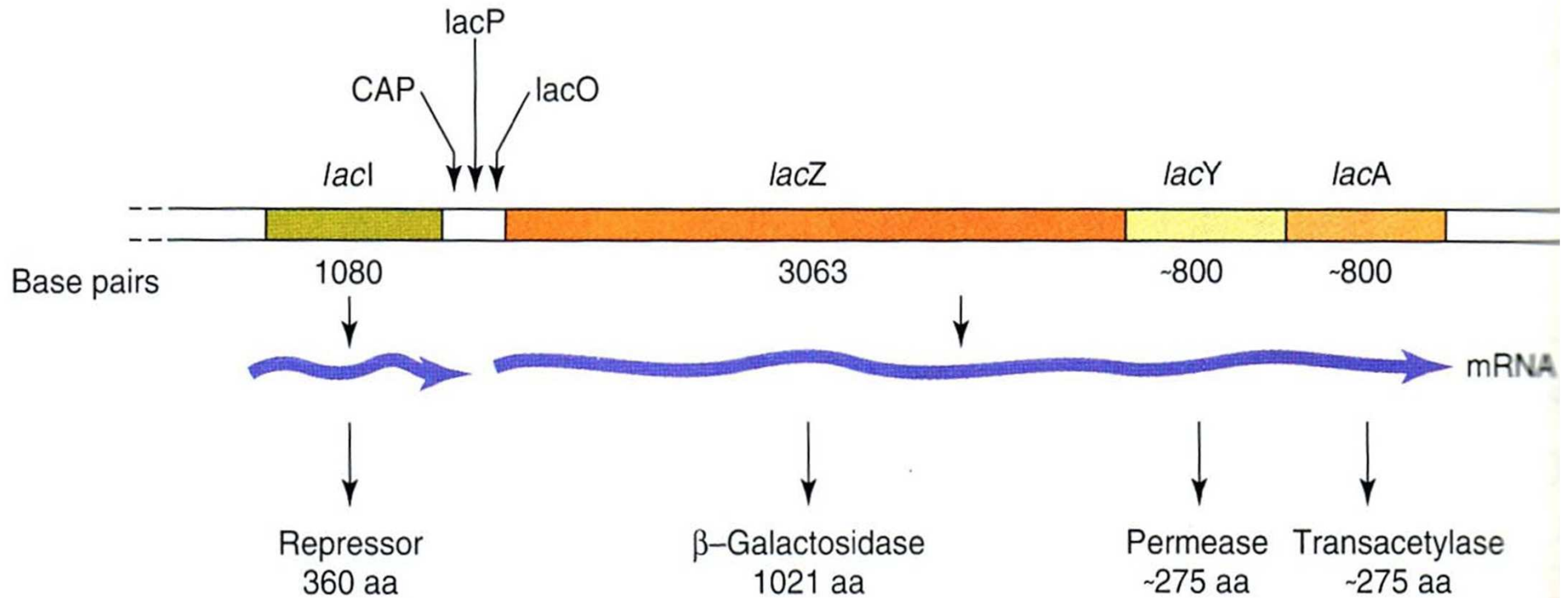
Cinétique d'induction de l'activité β -galactosidase chez *E. coli* :



- ➔ Le gène *lacZ* encode l'enzyme *β -galactosidase*, qui décompose le lactose (en galactose et glucose)
- ➔ Le gène *lacY* encode la galactosidase *perméase*, une protéine de transport pour le lactose.
- ➔ Le gène *lacA* encode la *thiogalactoside acétyltransférerase*.
- ➔ Le gène *lacI* (gène adjacent n'appartenant pas à l'opéron) encode un *répresseur* qui bloque la transcription de l'opéron lactose.

1.1 Opéron lactose: système inductible

Exemple de l'opéron lactose de la bactérie *E. coli*



Enzymes nécessaires au clivage et à l'utilisation du lactose comme substrat nutritif

1.1 Opéron lactose: système inductible

A- absence de lactose: transcription du gène lac I et synthèse du répresseur

No lactose present

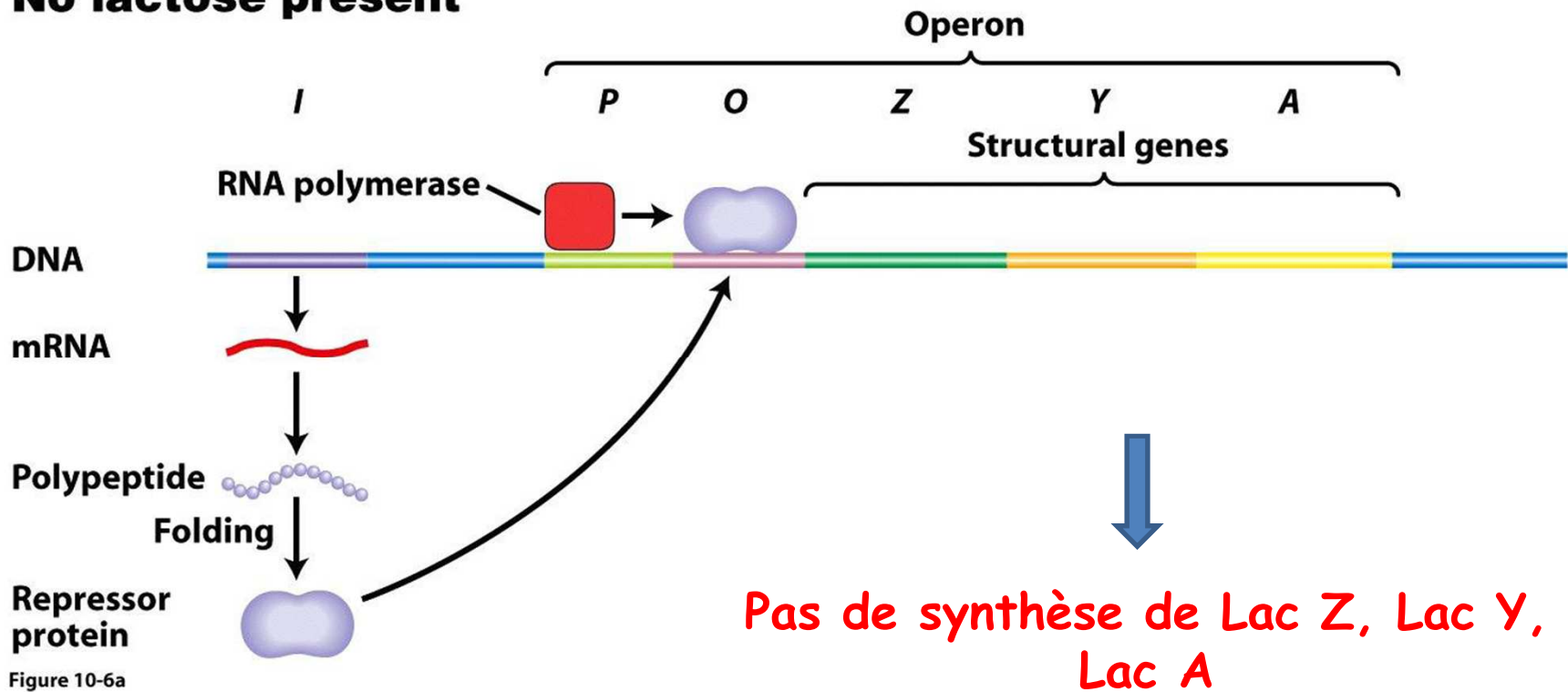


Figure 10-6a
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

1.1 Opéron lactose: système inductible

B- **Présence de lactose dans le milieu** : la fixation du lactose sur le répresseur entraîne la **dissociation** du complexe **répresseur-opérateur** permettant à l'ARN polymérase de transcrire les gènes de structure

Lactose present

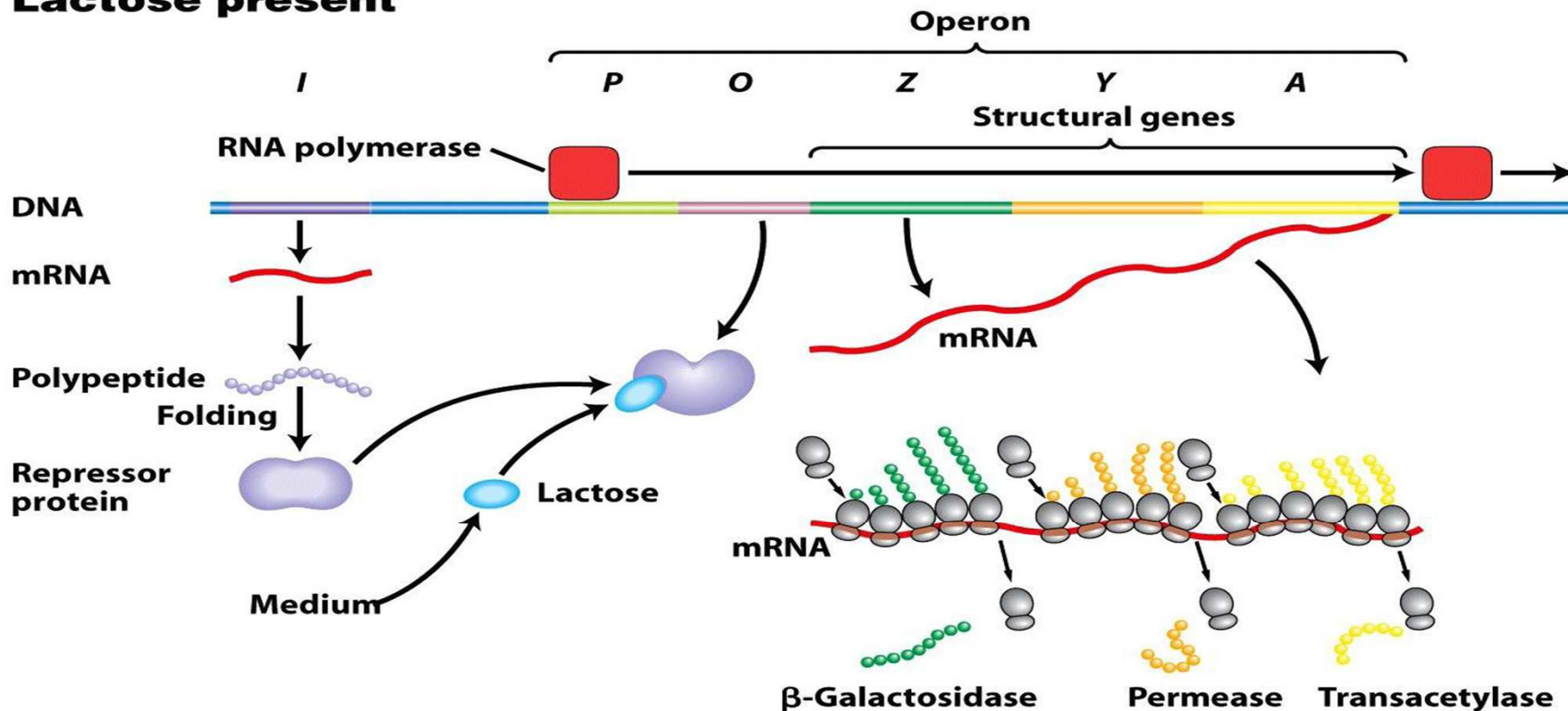


Figure 10-6b
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

le lactose agit comme inducteur des enzymes chargés de sa métabolisation

1.1 Opéron lactose: système inductible

C- contrôle de l'expression de l'opéron lactose en présence de glucose

Présence d'un site activateur (site CAP) sur le promoteur de l'opéron lactose activé par la fixation de la protéine CAP lorsqu'elle est associée à l'AMPc (CAP-AMPc)

La présence de glucose est accompagnée d'une faible concentration en AMPc :

CAP ne se fixe pas sur le promoteur de l'opéron

1.1 Opéron lactose: système inductible

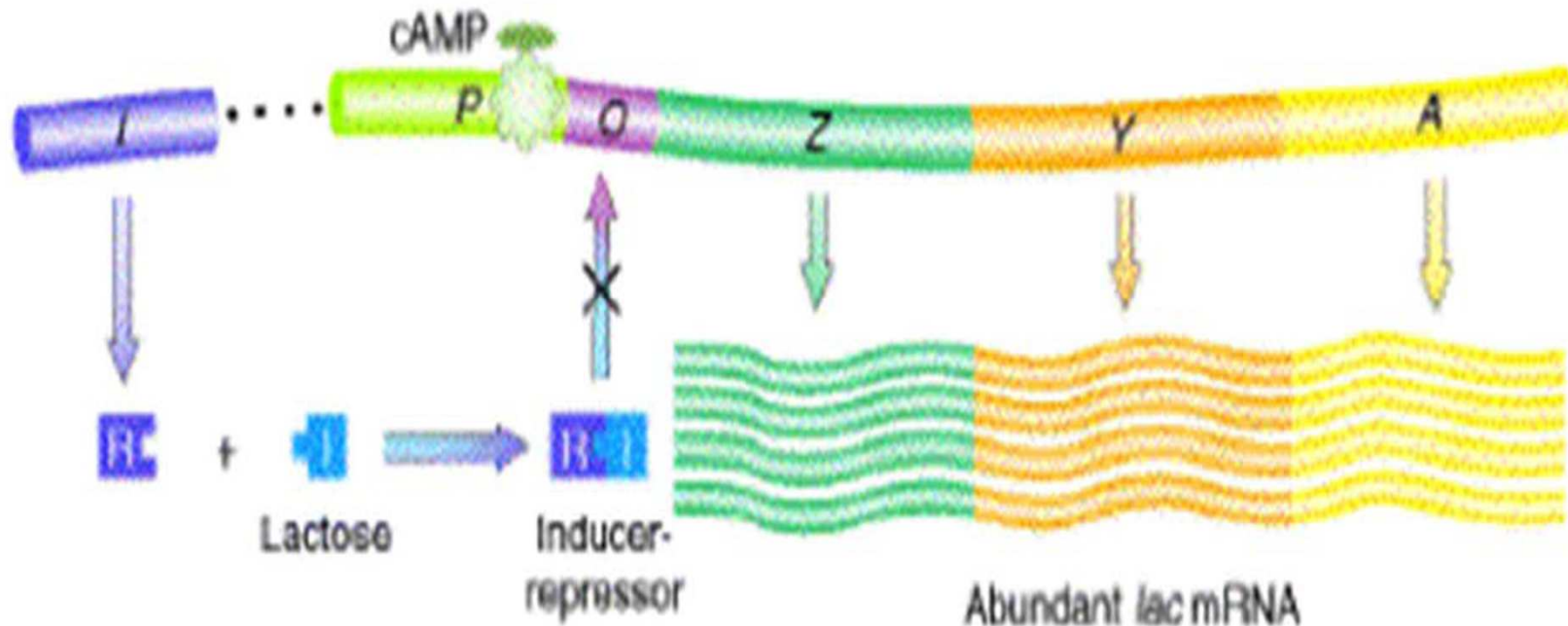
Absence de glucose (AMPc élevé) : CAP-AMPc se fixe sur le promoteur

Présence de lactose: le répresseur ne fixe plus sur l'opérateur



transcription optimale de l'opéron

utilisation du lactose

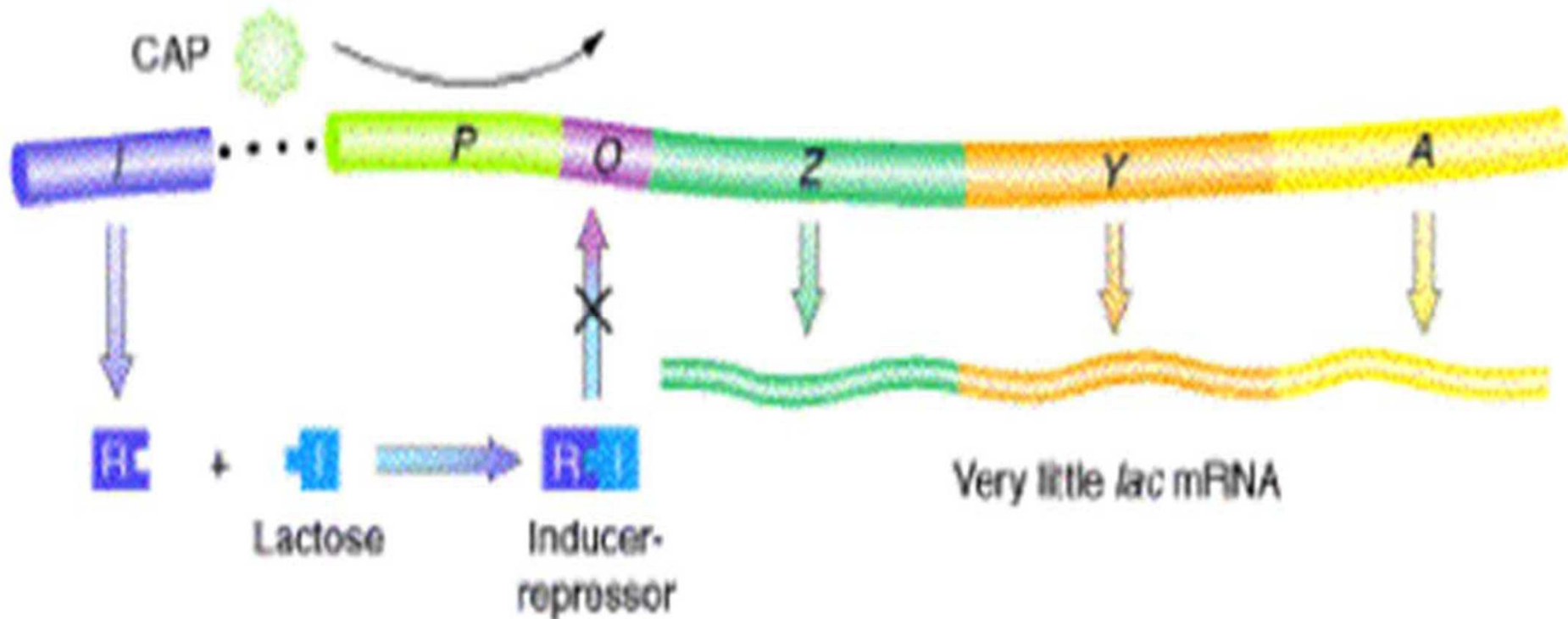


1.1 Opéron lactose: système inductible

Présence de glucose (AMPc abaissé) : CAP ne se fixe pas sur le promoteur
Présence de lactose: le répresseur ne fixe plus sur l'opérateur

↓
Transcription modérée de l'opéron

↓
Utilisation préférentielle du glucose



1- **ABSENCE DE LACTOSE**

L'opéron est "éteint" → pas d'ARNm synthétisé

2- **PRÉSENCE DE LACTOSE ET DU GLUCOSE**

La présence du lactose inactive le répresseur
→ il y a Transcription

(Parce que le Glucose est présent → cAMP est faible → CAP ne peut aider la transcription)

3- **PRÉSENCE DE LACTOSE ; ABSENCE DE GLUCOSE**

la présence de lactose inactive le répresseur
→ il y a Transcription

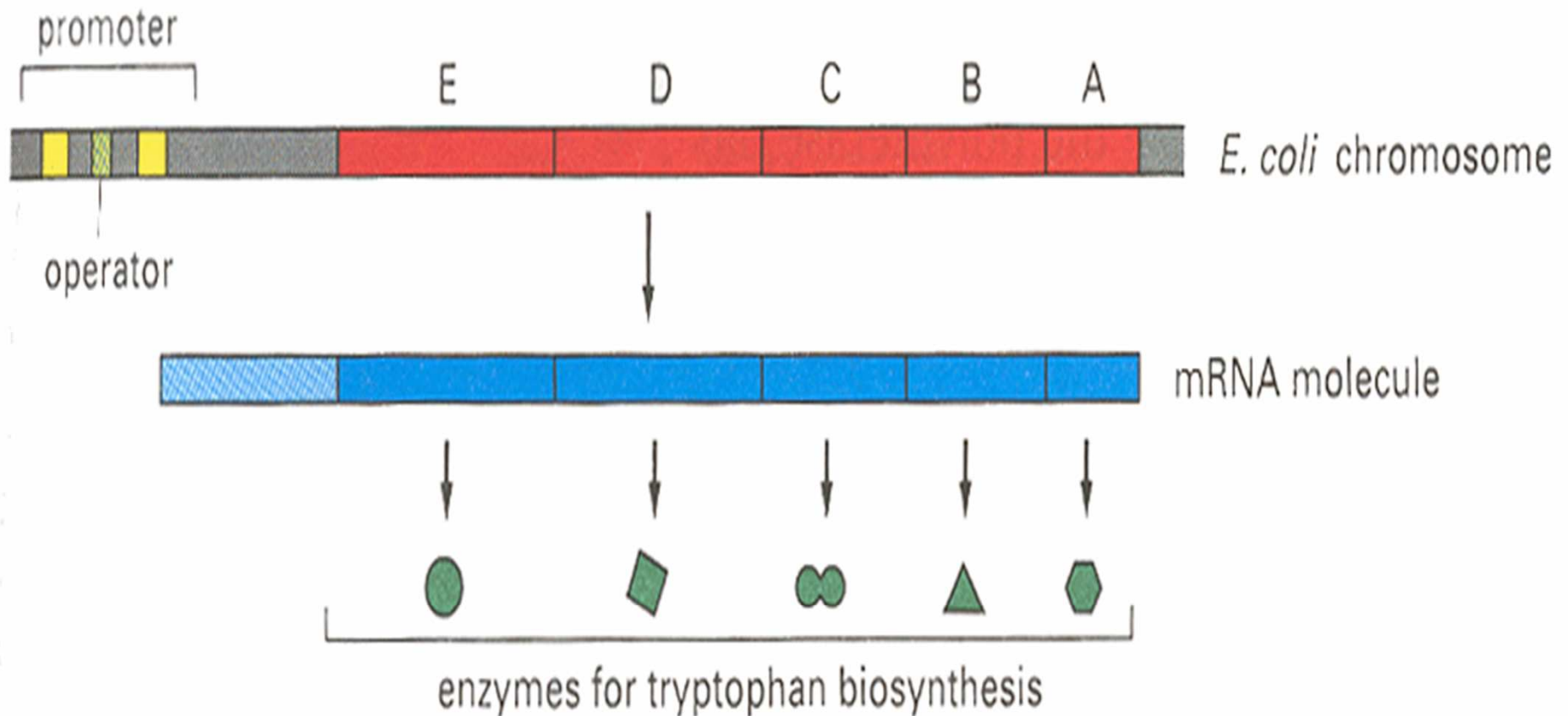
(Il n'y a pas de Glucose → [cAMP] est élevée → cAMP se fixe à la CAP (activation) → **CAP se fixe & 'aide' la transcription** :
Niveau élevé de transcription)

1.2 Opéron tryptophane: système répressible

La production des enzymes de la biosynthèse de la tryptophane peut être arrêtée

- En absence tryptophane, *E. coli* fabrique les enzymes nécessaires à sa biosynthèse.
- En présence tryptophane ces enzymes ne sont pas fabriqués. *Le tryptophane est répresseur.*

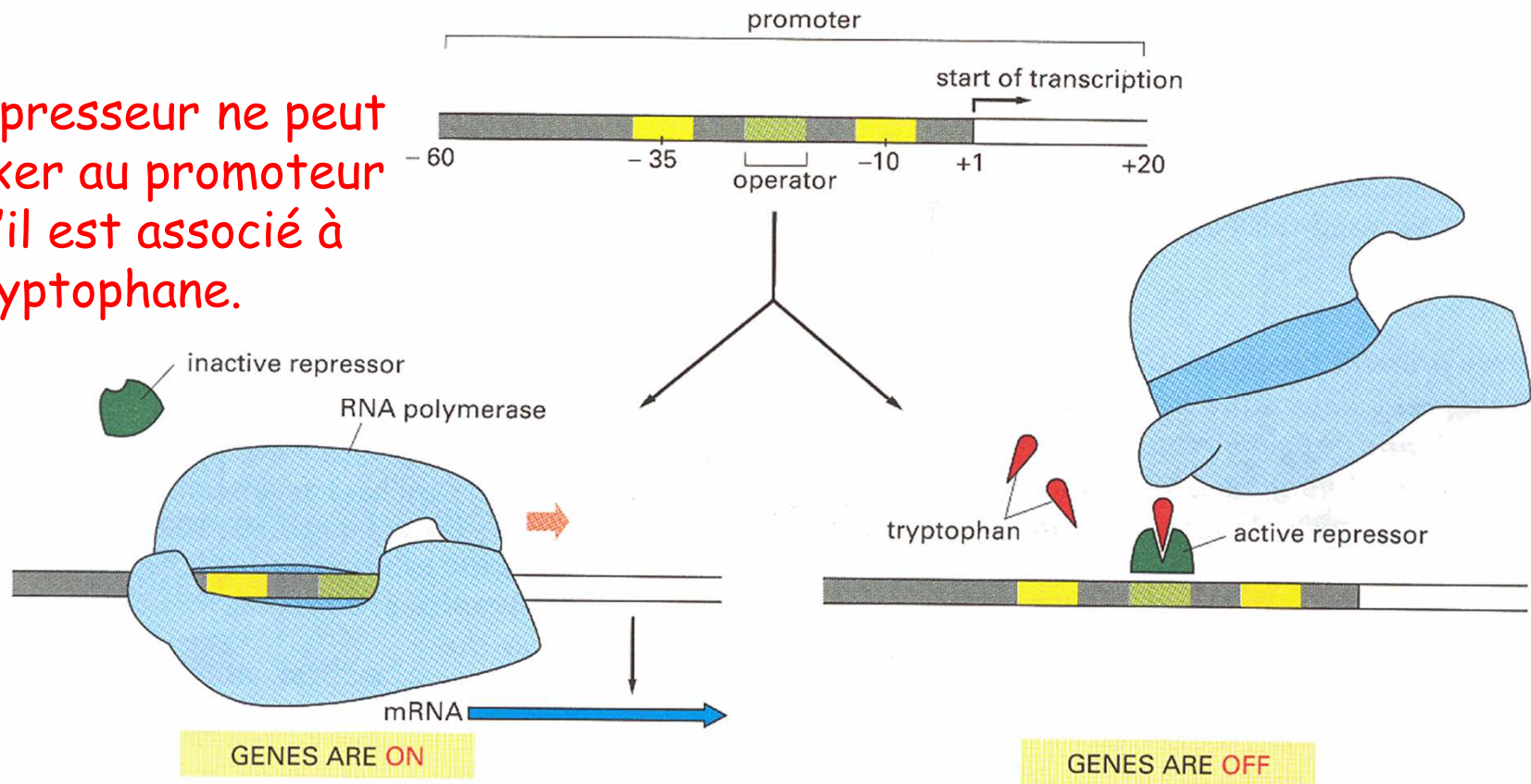
1.2 Opéron tryptophane: système répressible



1.2 Opéron tryptophane: système répressible

Les gènes impliqués dans la biosynthèse du tryptophane chez *E. coli*.

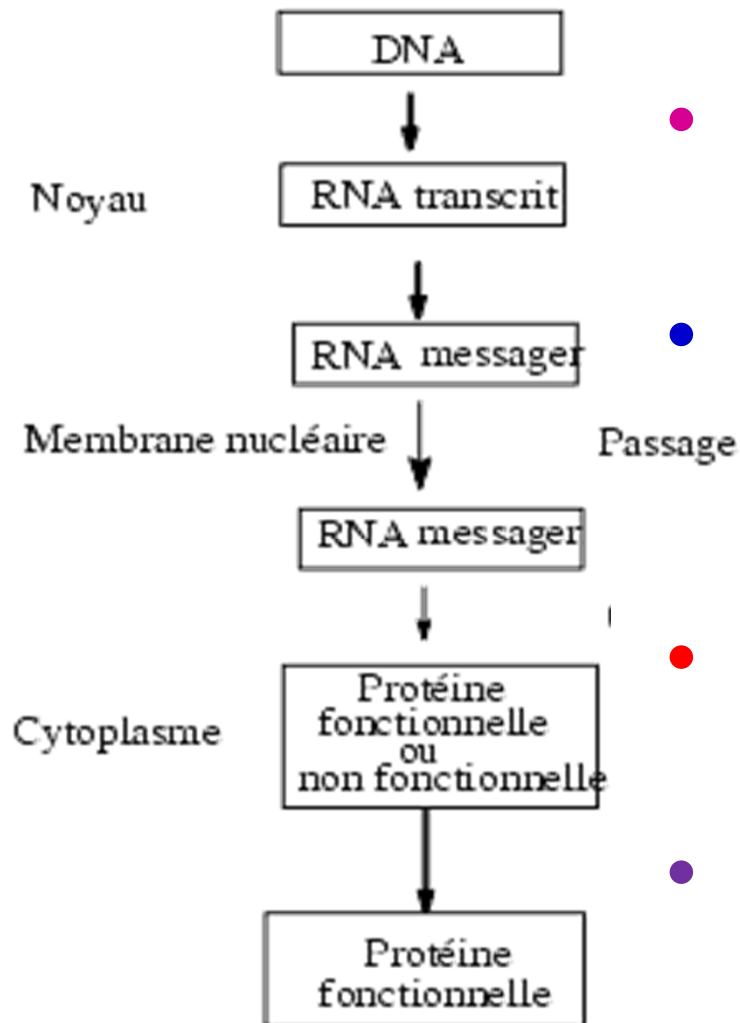
Le répresseur ne peut se fixer au promoteur que s'il est associé à du tryptophane.



LE CONTRÔLE DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE

2. Régulation génétique chez les eucaryotes

Niveaux de contrôle de l'expression des gènes eucaryotes



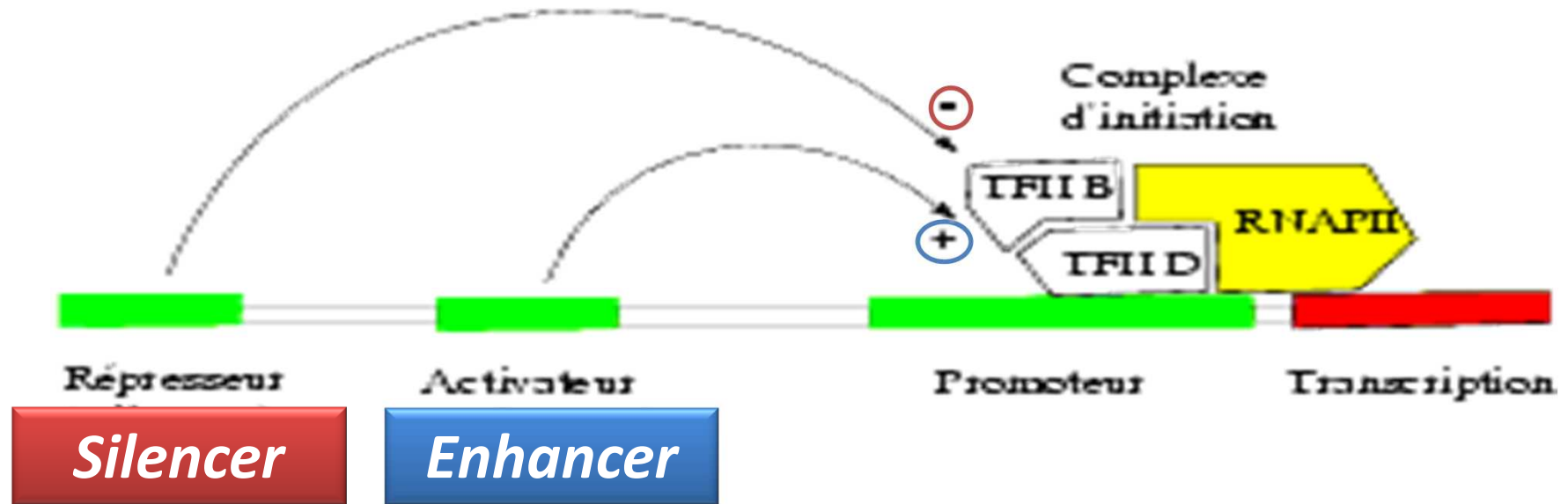
- L'initiation de la transcription

- La maturation de l'ARN

- La régulation de la traduction

- Post-traductionnelle

Activation à distance des gènes (initiation de la transcription)



-En plus des facteurs de transcription généraux qui se fixent à la boîte TATA et au reste du promoteur, la régulation de l'expression d'un gène eucaryote implique des facteurs d'activation ou d'inhibition qui peuvent **agir à distance**

- **Enhancer**: séquence d'ADN qui stimule l'initiation de la transcription .
- **Silencer**: séquence d'ADN qui inhibe la transcription

Édition de l'ARN (traduction)

L'édition de l'ARN modifie les informations génétique au niveau de l'ARN

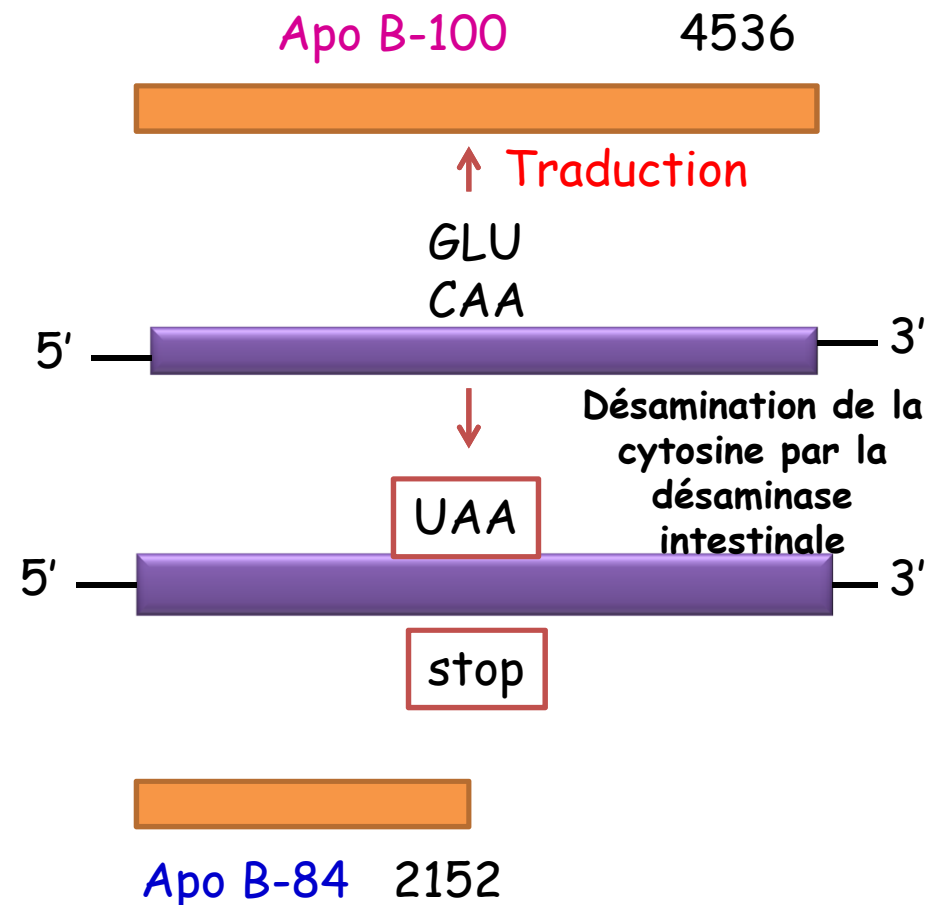
Ex: gène apolipoprotéine B

- Impliqué dans le métabolisme des lipides
- Code une protéine de 512 kDa et 4536 aa
- Synthétisée dans le foie et sécrétée dans le sang
- Elle transporte les lipides

- Apo B-84 une protéine apparentée
250 kDa, 2152 aa

- Synthétisée dans l'intestin
- Une désaminase intestinale convertit la cytosine du codon 2152 : CAA (codon glutamine) en uracile (UAA) codon stop

Ce qui entraîne l'interruption de la traduction.



Épissage alternatif de l'ARN (maturation de l'ARN)

- Un mécanisme important permet à un même gène de coder plusieurs protéines isoformes.
- Ces protéines diffèrent dans la séquence de leurs aa, entraînant des différences fonctionnelles

Ex: gène de la calcitonine

- Le transcrit primaire de ce gène contient 6 exons
- Après épissage, on obtient 2 types différents d'ARNm matures:

1- la calcitonine: composé des exons 1-4, produit dans la thyroïde

2- l'autre composé des exons 1,2,3,5 et 6 excluant l'exon 4, code une protéine proche de la calcitonine dans l'hypothalamus (CGRP: *calcitonin gene-related product*)

Ex: gène de la calcitonine

Gène de la calcitonine



Transcription
Transcrit ARN primaire



Maturation de l'ARN

ARNm cellules C dans la thyroïde



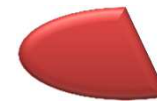
hypothalamus



calcitonine



Traduction
Différentes protéines



CGRP (calcitonin gene related peptide)