

La régulation de l'expression des gènes

Introduction

➤ Les cellules peuvent s'adapter pour utiliser les ressources du milieu de manière optimale, ou elles peuvent se différencier.

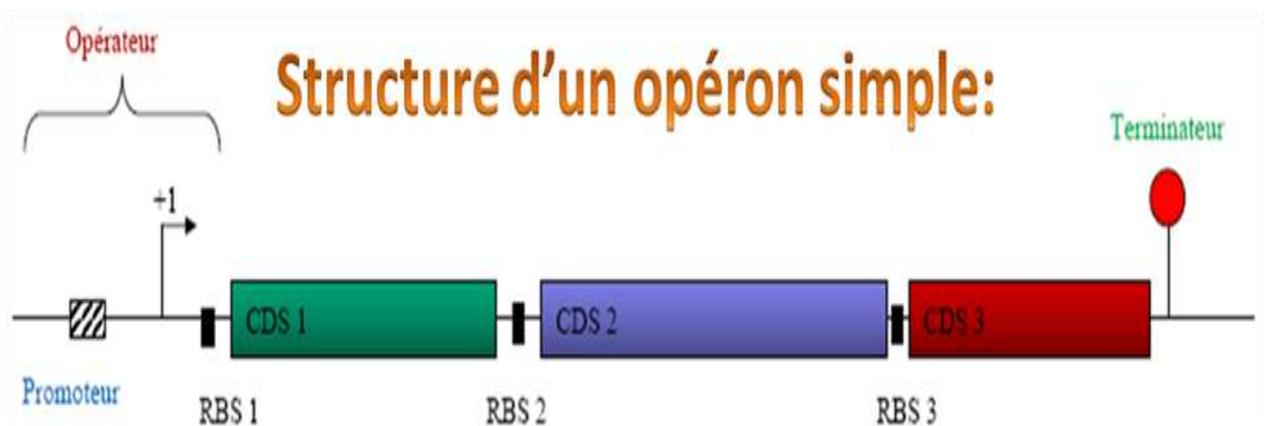
➤ Le contrôle de l'expression des gènes est essentiel pour le maintien équilibré de la croissance cellulaire. Ce contrôle permet à la cellule d'ajuster ses synthèses aux conditions environnementales.

L'expression des gènes désigne le processus par lequel l'information génétique est lue pour aboutir à la fabrication de molécules qui auront un rôle actif dans le fonctionnement cellulaire.

Régulation chez les procaryotes

Organisation des gènes bactériens

- Les gènes bactériens sont arrangés sous forme d'opérons, qui sont régulés de façon coordonnée.
- Un opéron est composé d'un ensemble de gènes sous le contrôle d'un système régulateur unique.
- Les gènes sont transcrits à partir d'une région régulatrice commune, sous la forme d'un ARNm polycistronique qui sera traduit en protéines différentes.
- Cet opéron est contrôlé par une protéine de régulation : **Répresseur ou activateur**
- Généralement trouvés chez les procaryotes, avec quelques exemples maintenant connus chez les eucaryotes (Némathelminthes, Plathelminthes).
- chez les bactéries, quand un promoteur sert une série de gènes groupés, l'ensemble de gènes s'appelle un **opéron**.



Opérateur : contrôle de la transcription

Promoteur : fixation de l'ARN polymérase

+1 : début de la transcription

RBS ('ribosome binding site') : fixation du ribosome

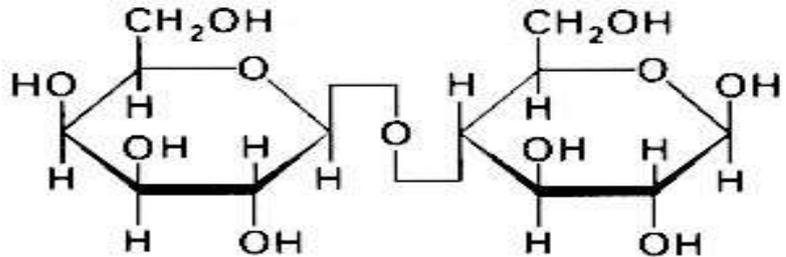
CDS ('coding sequence') : séquence codant pour une protéine

Terminateur : fin de la transcription

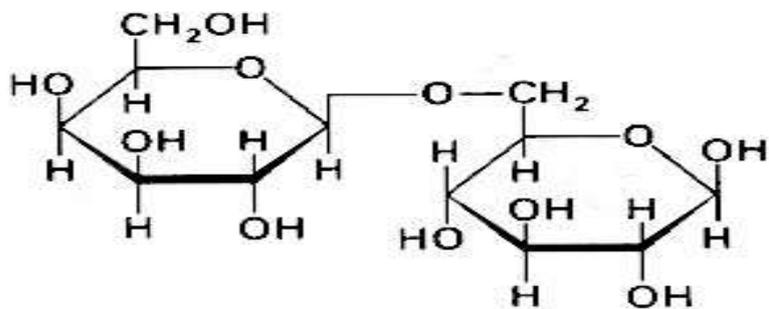
Allolactose est l'inducteur

La β -galactoside transacétylase, enzyme de masse moléculaire 60 kDa transformant le lactose β , 1-4 en allolactose β , 1-6 par transglycosylation.

Lactose β , 1-4



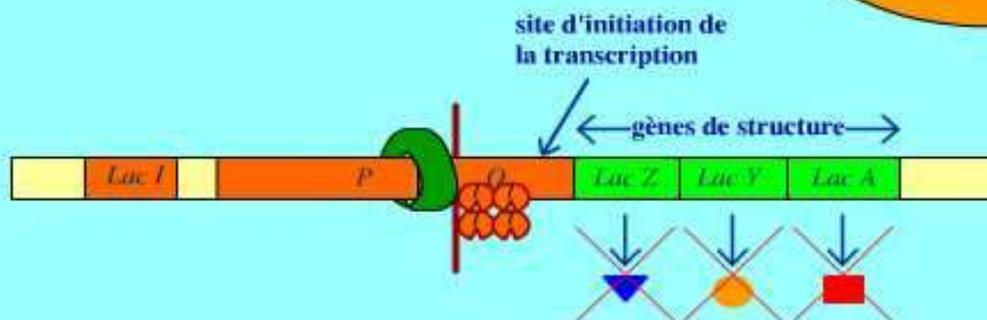
Allolactose β , 1-6



Régulation négative de la transcription

Régulation de l'opéron lactose

En absence de lactose

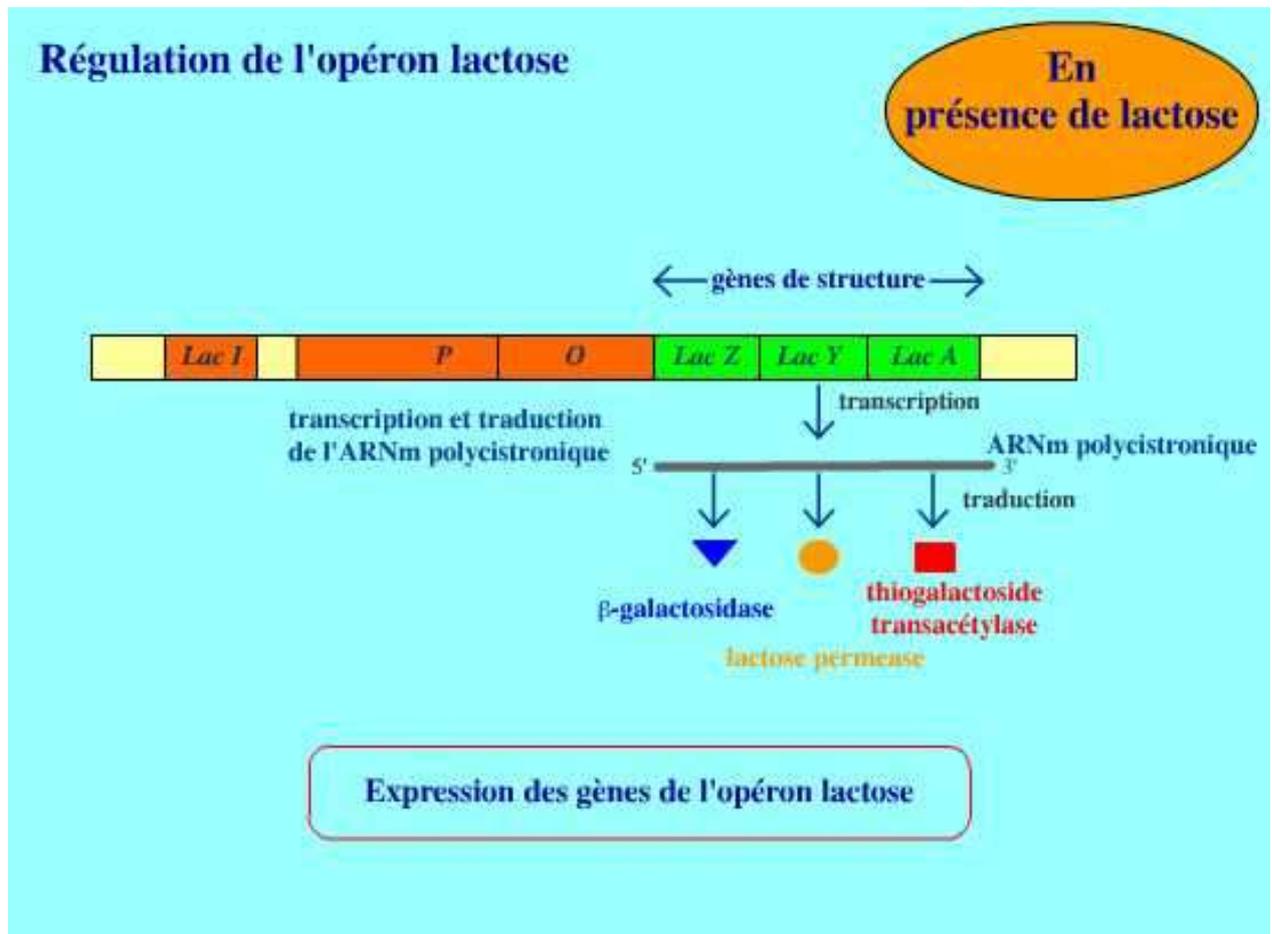


Les gènes structuraux ne sont pas exprimés

L'ARN polymérase peut se lier au promoteur mais elle est bloquée au niveau de l'opérateur et ne peut pas atteindre le site d'initiation de la transcription

Inhibition de l'expression
des gènes structuraux de l'opéron lactose

Levée de l'inhibition de la transcription



Contrôle de l'expression de l'opéron lactose en présence de Glucose

- Le glucose réprime l'expression de l'opéron lactose
- Intervention de la protéine CAP «Protéine Activatrice du Catabolisme»
- Présence d'un site activateur (Site CAP) sur le promoteur de l'opéron Lac activé par la fixation de la protéine CAP lorsqu'elle est associée à l'AMPC
- En absence de glucose: augmentation du taux d'AMPC qui forme un complexe avec la protéine CAP et l'active.

- En présence de glucose: baisse du taux d'AMPC: empêche l'activation de CAP

Le complexe AMPC-CAP est un régulateur positif.

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

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

Transcription optimale de l'opéron

Utilisation du lactose

Présence de glucose (AMPC abaissé) : CAP ne se fixe pas sur le promoteur

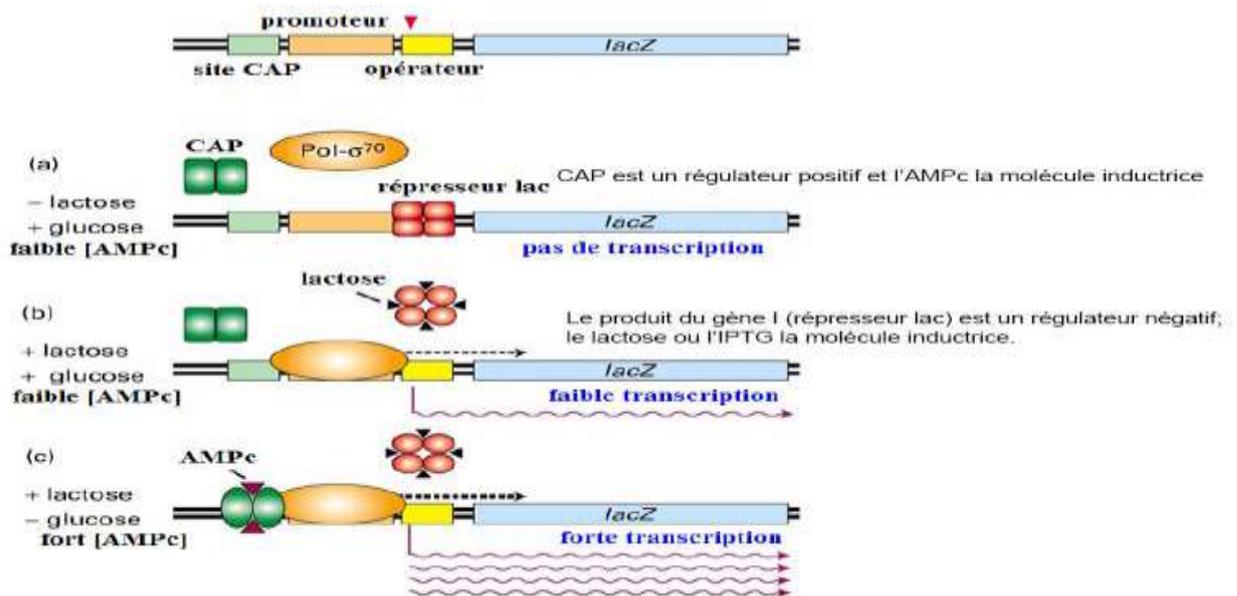
Présence de lactose : le répresseur ne se fixe plus sur l'opérateur

Transcription modérée de l'opéron

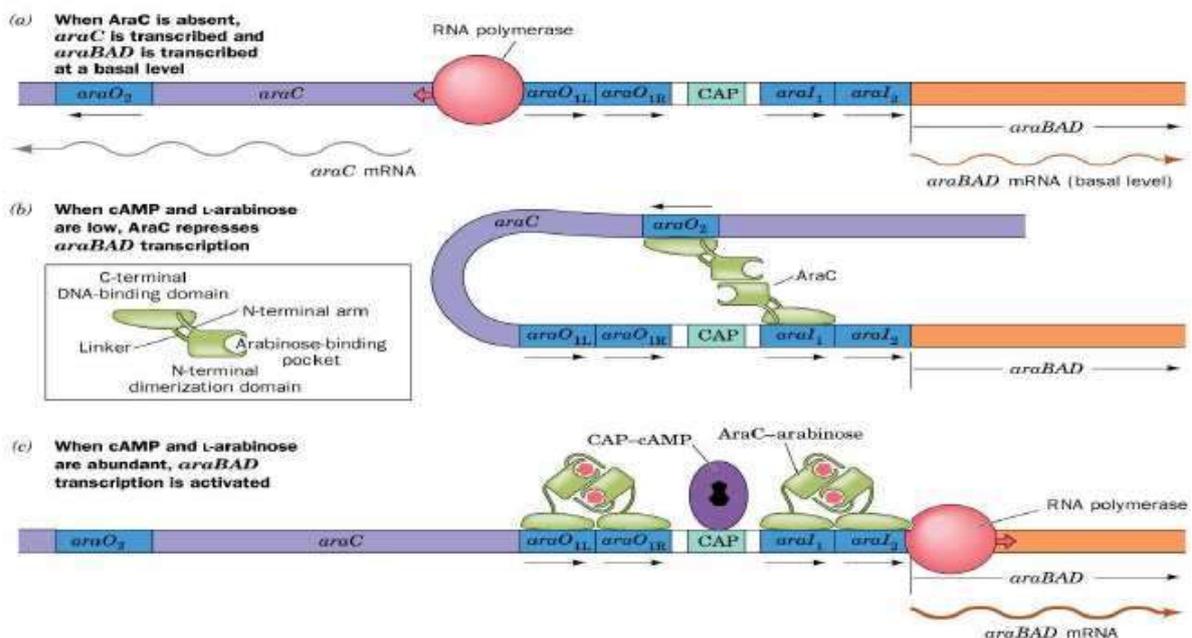
Utilisation préférentielle du glucose

Tableau récapitulatif

Glucose	Lactose	Operon lactose
+	+	Inactif car CAP non fixé au promoteur (pas d'AMPc).
+	-	Inactif car le répresseur est fixé à l'opérateur et le CAP est non fixé au promoteur.
-	-	Inactif car le répresseur est fixé à l'opérateur.
-	+	Actif car le répresseur n'est pas fixé à l'opérateur et l'AMPc-CAP est fixé au promoteur.



Contrôle de l'opéron Arabinose



Opéron « trp »

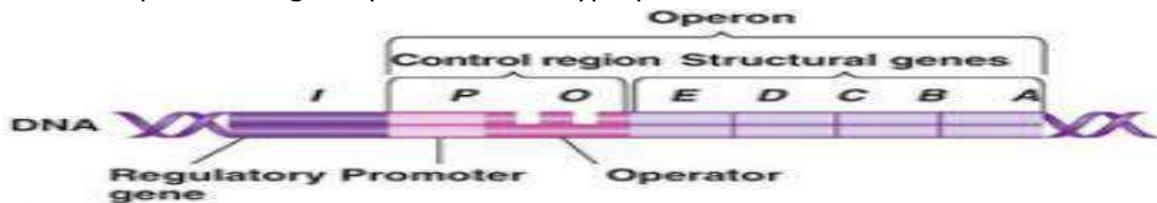
- L'opéron Tryptophane est constitué des éléments suivants:

◆ Gènes de structure : TrpA, TrpB, TrpC, TrpD et TrpE qui sont des gènes qui permettent de transformer le chorismate en tryptophane)

◆ Éléments de contrôle : représentant le site de fixation du répresseur au niveau de la région en amont des gènes de structure ou opérateur et Promoteur

◆ Gène régulateur : TrpR codant pour un apo-répresseur.

- La transcription est régulée par le taux de tryptophane dans la cellule.



Définition et structure

❖ L'opéron **trp** code pour les enzymes requises pour la synthèse du tryptophane (trpA et trpE)

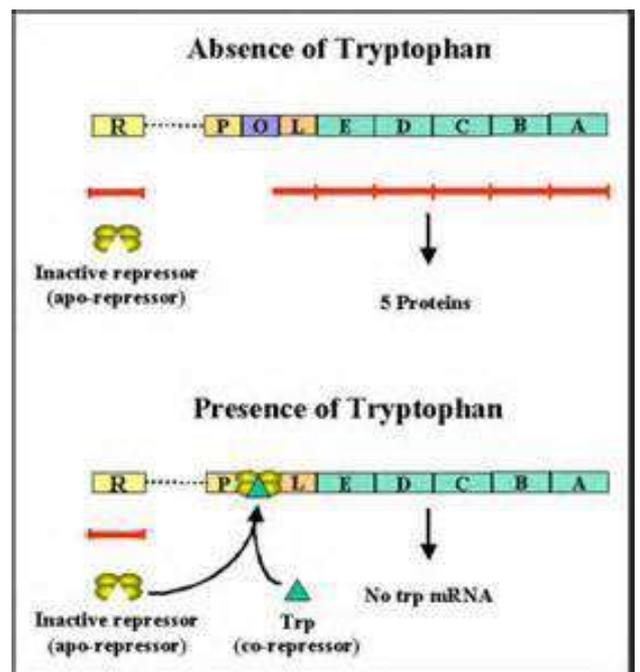
❖ La synthèse de l'ARNm de l'opéron est contrôlée par un **répresseur** qui bloque la transcription lorsqu'il est lié par le tryptophane (**co-répresseur**)

<i>trp E</i>	Anthranilate synthase
<i>trp D</i>	Phosphoribosyl anthranilae transférase
<i>trp C</i>	Phosphoribosyl isomérase/indoleglycérol phosphate synthase
<i>trp B</i>	Tryptophan synthétase α
<i>trp A</i>	Tryptophan synthase β

Activation/répression de la transcription :

➤ En absence de Trp, la transcription des 5 gènes se produit. Le répresseur seul ou apo-répresseur est inactif.

➤ En présence de l'acide aminé, le complexe Trp-répresseur devient actif et bloque la progression de l'ARN polymérase. Il s'agit d'une régulation négative et le Trp est un co-répresseur



❖ **Atténuation de la transcription :**

Atténuation : mécanisme qui contrôle la capacité de l'ARN polymérase de lire un atténuateur, qui est un terminateur placé au début de la transcription.

- Ce mécanisme est possible en raison de la présence, en amont des gènes de structure (entre l'opérateur et ces gènes) d'une séquence appelée : **atténuateur**

Régulation de l'expression génique chez les eucaryotes

- I. Régulation chromatinienne
- II. Régulation transcriptionnelle
- III. Régulation post transcriptionnelle
- IV. Régulation traductionnelle
- V. Régulation post-traductionnelle

Régulation de l'expression génique chez les eucaryotes

La régulation de la transcription chez les eucaryotes présente **3 différences importantes** par rapport à celle des procaryotes:

- 1- les protéines **régulatrices** peuvent agir à des **milliers de pb** du promoteur qu'elles influencent.
- 2- l'ARN poly II nécessite un groupe de protéines, les **facteurs généraux de la transcription**, qui doivent s'assembler sur le promoteur avant que la transcription ne commence.
- 3- l'empaquetage de l'ADN dans la chromatine fournit des **opportunités de régulation inexistantes** dans les procaryotes

I. Régulation au niveau de l'ADN

1. Domaines de la chromatine

- hétérochromatine : état condensé, transcriptionnellement inactive, constitutive ou facultative
- euchromatine : transcriptionnellement active, sensible à la DNase, organisée en boucles de 40-100 kpb fixées à la matrice nucléaire (MAR: matrix associated regions)
- domaines fonctionnels, séquences isolatrices et régions de contrôle (LCR)

2. Modifications des histones

- les modifications des histones déterminent la structure de la chromatine :
 - acétylation: histones acétyl-transférases (HAT), désacétylase (HDAC)
 - ubiquitination, méthylation, phosphorylation....
 - « code histone »

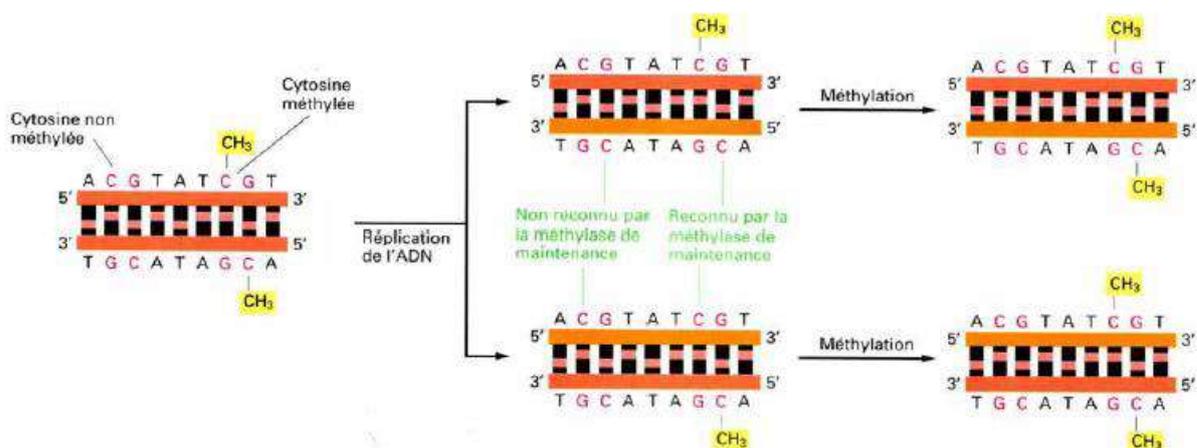
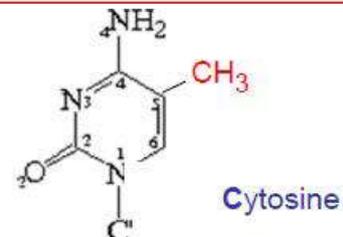


- complexe de remodelage des nucléosomes

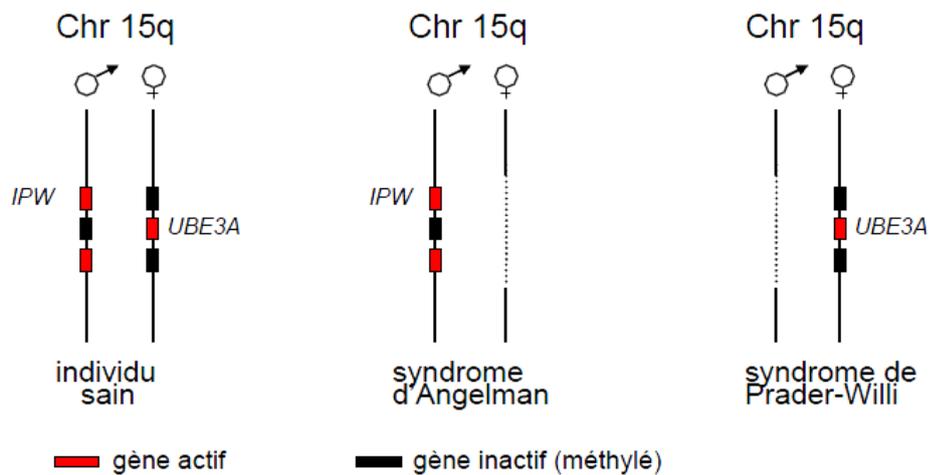
3. Structure de l'ADN (ADN-Z Inactif au plan de la transcription)

Méthylation de l'ADN

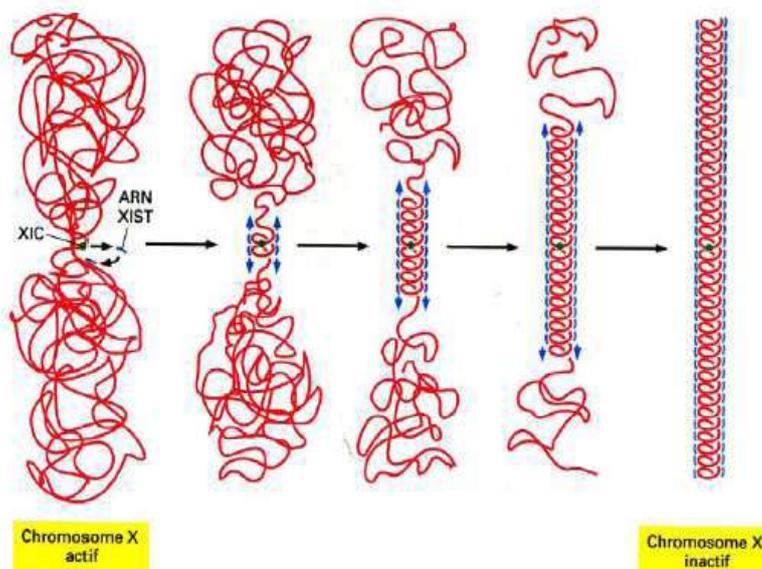
- 5 à 10 % des cytosines sont méthylées
- îlots CpG
- méthylases et profil de méthylation
 - méthylation conservatrice
 - méthylation *de novo*
 - DNA-méthyltransférase (dnmt)



- ➔ la méthylation diminue la transcription
 - cellules cancéreuses hypométhylées
 - le syndrome Immunodeficiency Centromere instability and Facial anomalies (ICF)
 - la 5-azacytidine stimule la transcription
- ➔ méthylation et empreinte génétique parentale
 - épigénétique - délétion en 15q11-13 de l'allèle maternel = syndrome d'Angelman
 - délétion en 15q11-13 de l'allèle paternel = syndrome de Prader-Willi



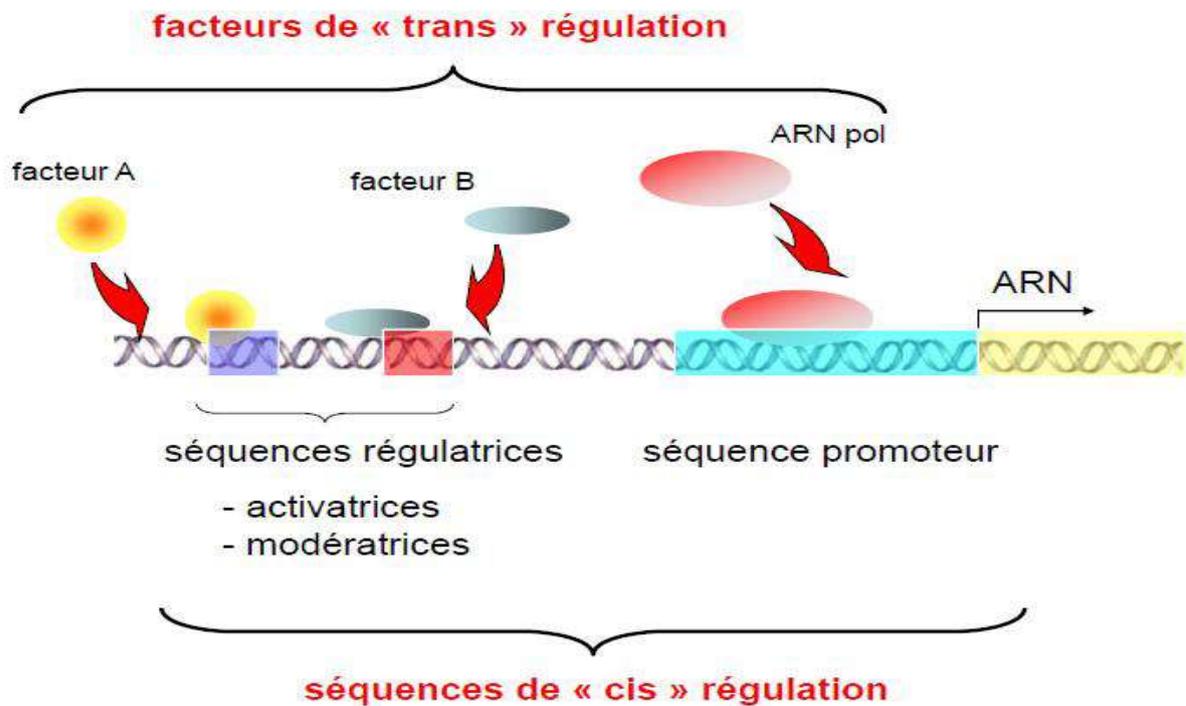
- ➔ la méthylation participe à l'inactivation du chromosome X chez les femmes



Locus XIC méthylé : gène Xist non transcrit → chr X actif
 Locus XIC non méthylé : gène Xist transcrit → chr X inactivé

II. Niveau transcriptionnel

- Choix des promoteurs
- Facteurs transcriptionnels

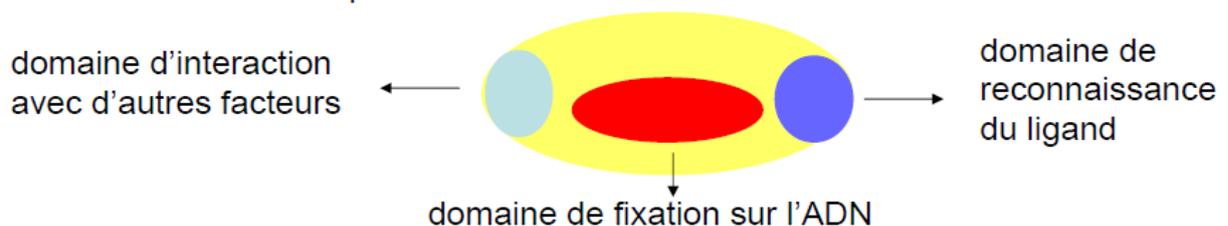


1. Séquences cis régulatrices

- promoteur : +1 à \approx -100 , motifs (CAAT, TATA...)
- séquences RE : GRE, CRE, IRE
- séquences activatrices ou modératrices :
 - localisation variable
 - nombreuses
- combinaisons

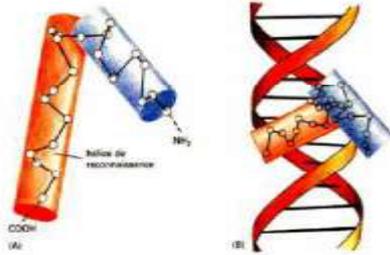
2. Protéines trans régulatrices

- facteurs de transcription
 - généraux
 - spécifiques (tissus, stade de développement)
 - inductibles (phosphorylation, protéolyse, ligands...)
- familles de protéines

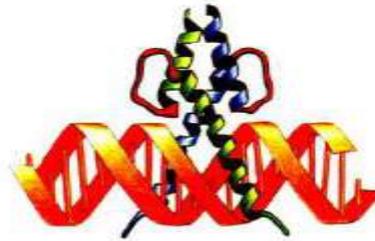


3. Motifs d'interaction avec l'ADN

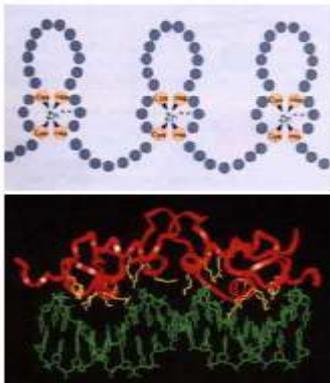
■ hélice-tour-hélice



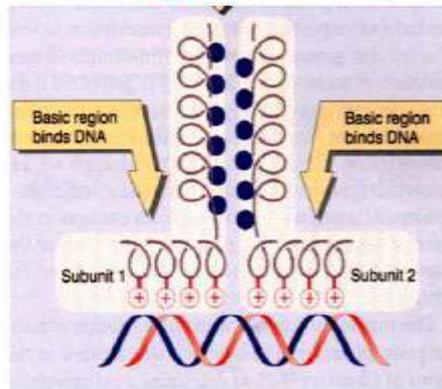
■ dimère hélice-tour-hélice



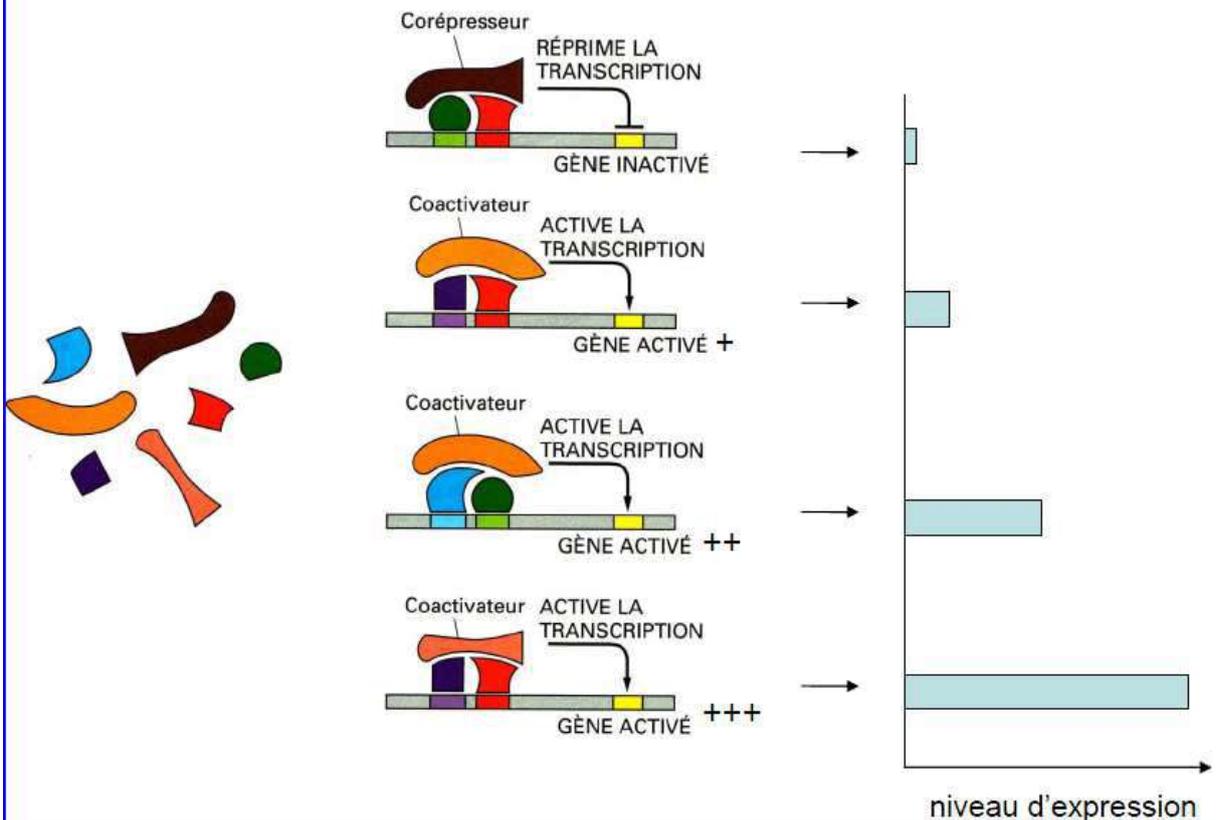
■ « doigts de zinc »



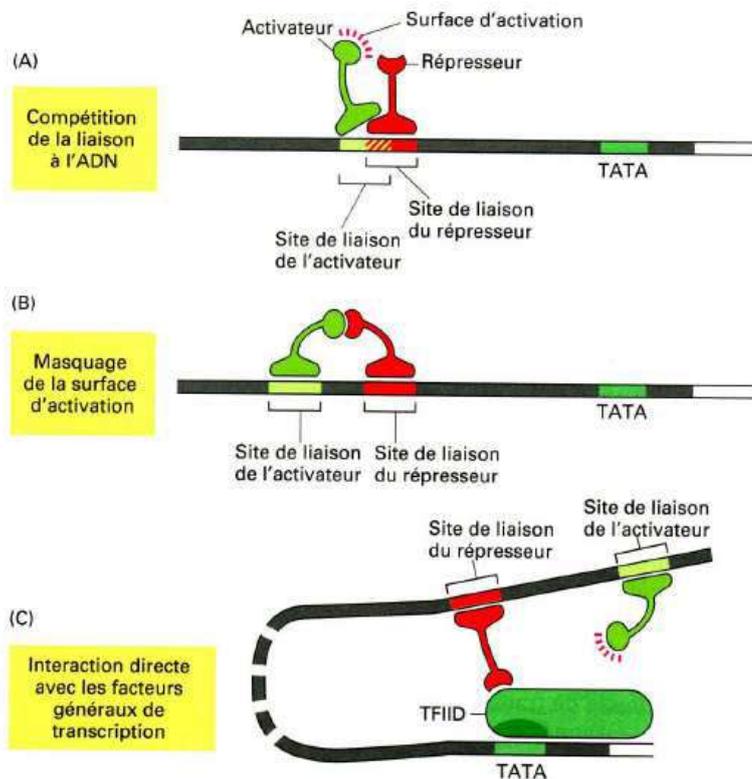
■ « leucine zipper »



La modulation de la transcription implique généralement plusieurs protéines



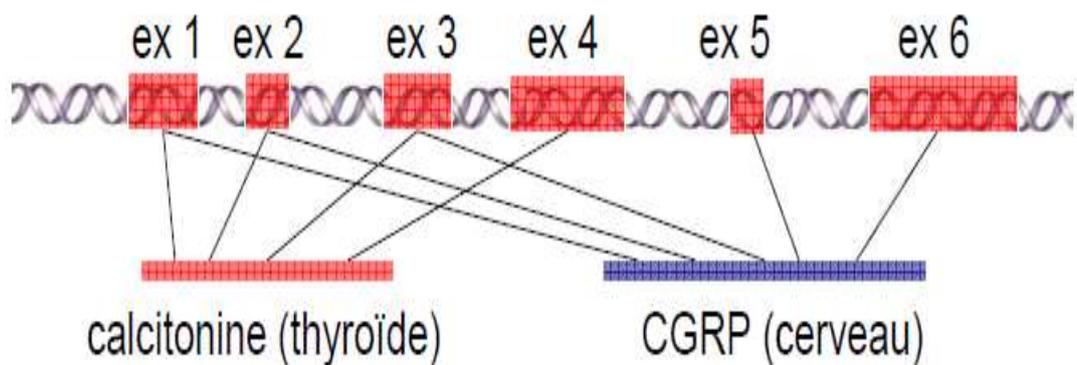
la modulation de l'expression d'un gène peut être obtenue de différentes manières ...



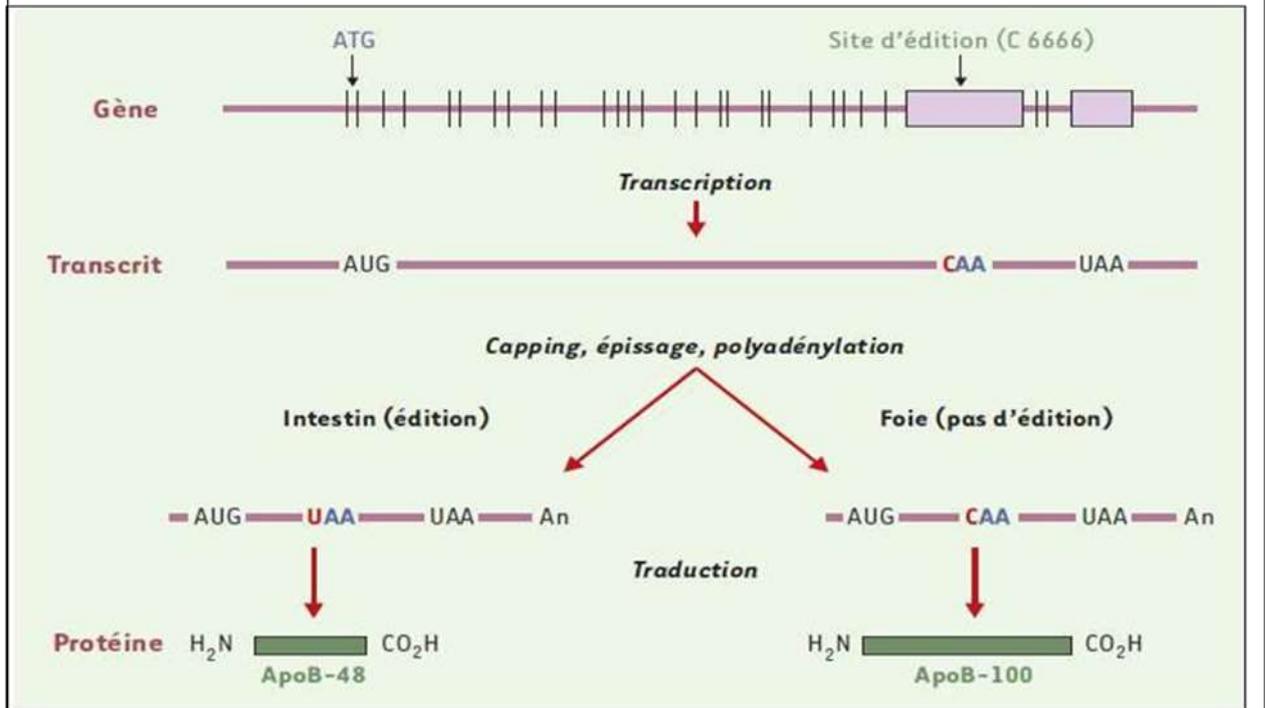
III. Régulation post-transcriptionnelle

1. Epissage alternatif

➤ protéines de fonction différente

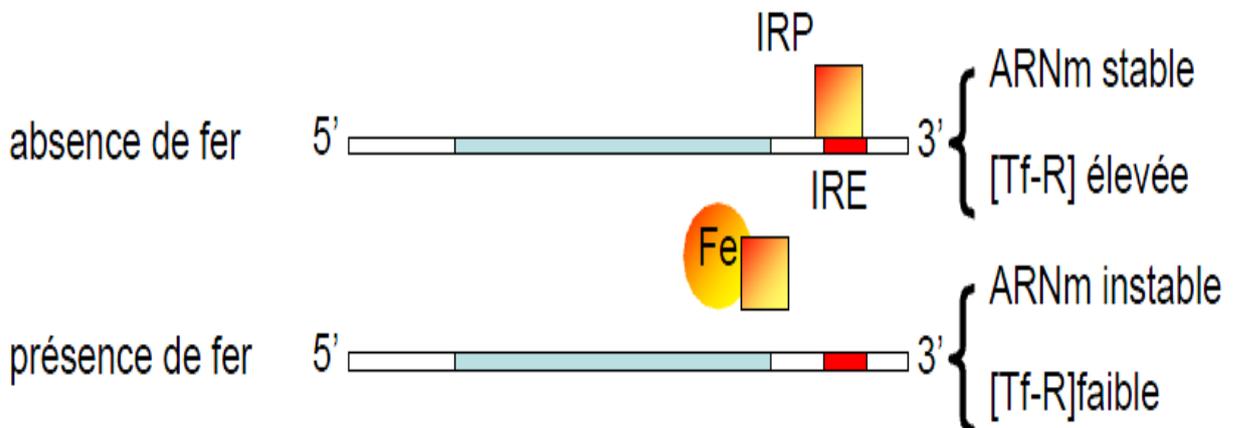


Régulation par modification éditoriale des ARNm

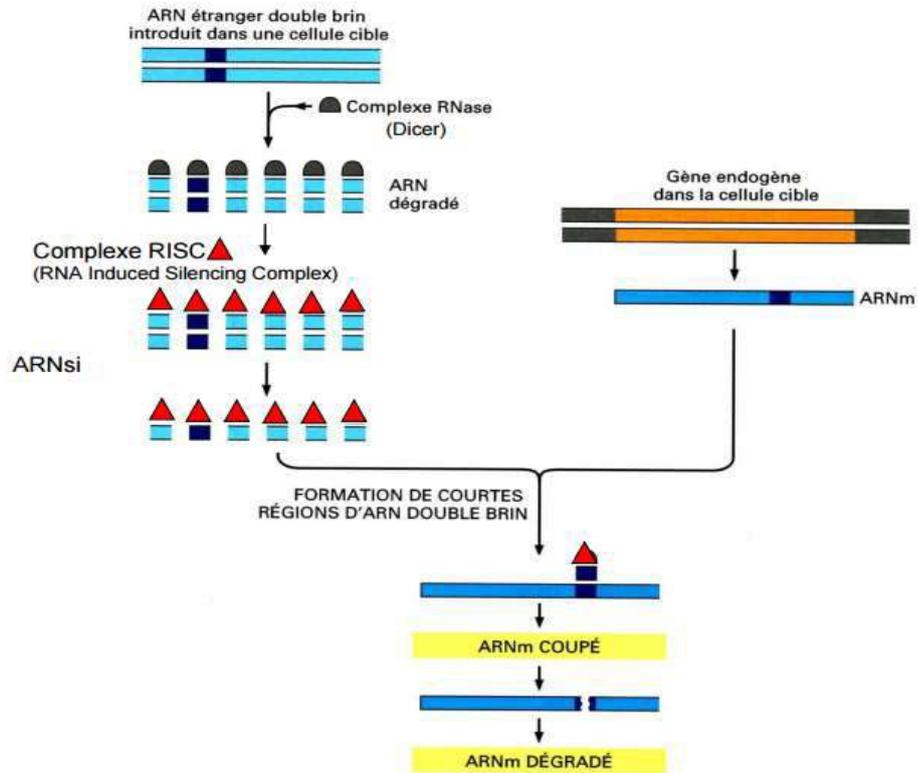


Modification de la stabilité des ARN m

- polyadénylation différentielle
- dégradation de l'ARNm par le produit de traduction (ex: β -tubuline)
- stabilisation de l'ARN par RE en 3' (ex: récepteur de la transferrine)

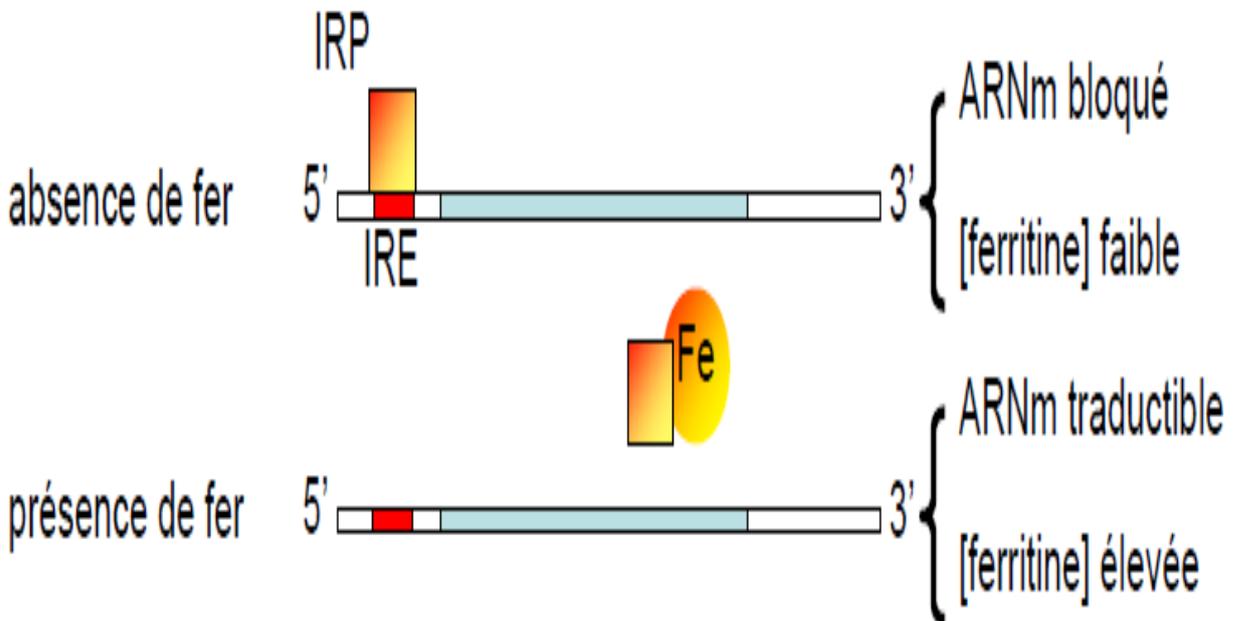


■ dégradation des ARNm par le mécanisme d'interférence ARN

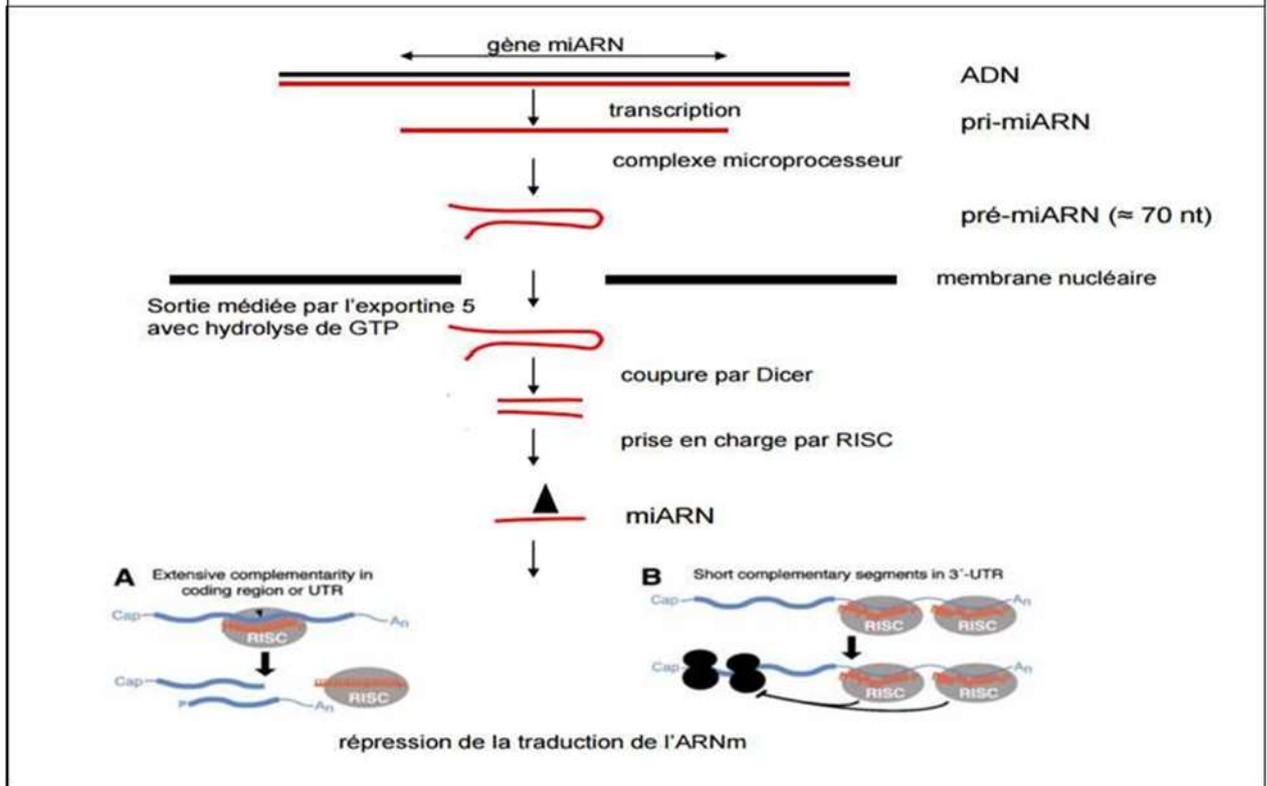


IV - Régulation traductionnelle

ex: synthèse de la ferritine

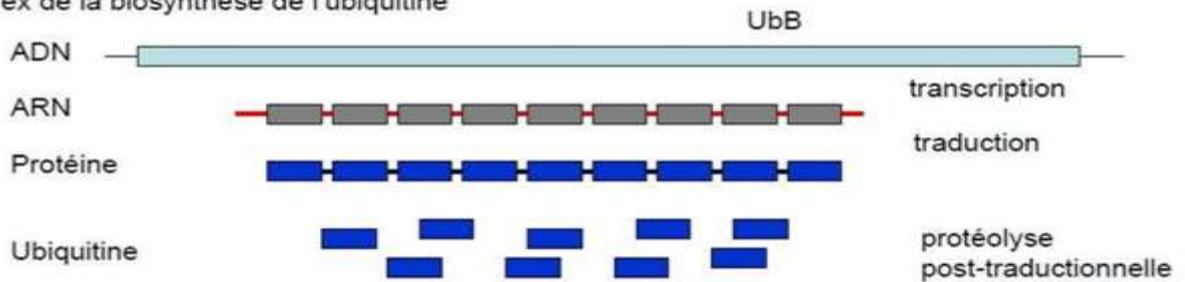


Régulation par les micro ARN (miARN)



V. Régulation post-traductionnelle

■ ex de la biosynthèse de l'ubiquitine



■ ex de la myostatine

