

Régulation de l'expression des gènes

3 types de gènes :

- – Gènes domestiques : sont actifs tout le temps dans toutes les cellules (House keeping genes)
- – Gènes spécifiques de tissus : sont actifs tout le temps dans certaines cellules
- – Gènes régulés : sont actifs à certains moments dans certaines cellules

Une caractéristique fondamentale des cellules procaryotes aussi bien qu'eucaryotes est leur capacité de réguler différenciellement l'expression de leur gènes

NIVEAUX DE CONTRÔLES DES GÈNES CHEZ LES PROCARYOTES

Chez les bactéries, la régulation des gènes est surtout transcriptionnelle. Elle s'exerce essentiellement à **3 niveaux**

1. **l'initiation de la transcription** +++
2. la terminaison de la transcription
3. la stabilité des ARN messagers

Chez les eucaryotes, il existe des niveaux supplémentaires affectant la **maturation des ARN messagers** et la **traduction** en protéines).

Chez les procaryotes

- le plus souvent la régulation s'effectue au niveau de l'initiation de la transcription.
- l'interaction de l'ARN polymérase avec les promoteurs peut être soit inhibée ou stimulée par des protéines qui se fixent au site ou a proximité du site de liaison de l'ARN polymérase.
- ces protéines sont: des Répresseurs et des Activateurs qui sont souvent influencées par des métabolites qui servent de:
 - co-répresseur
 - co-activateurs

Protéines de régulation transcriptionnelle

Les répresseurs peuvent se combiner avec des **Effecteurs** (petites molécules), ce qui affectent considérablement leur capacité de lier leur opérateur. Il existe **2** Sortes d'effecteurs:

1. **Inducteurs** : diminuent l'activité du répresseur sur l'opérateur.

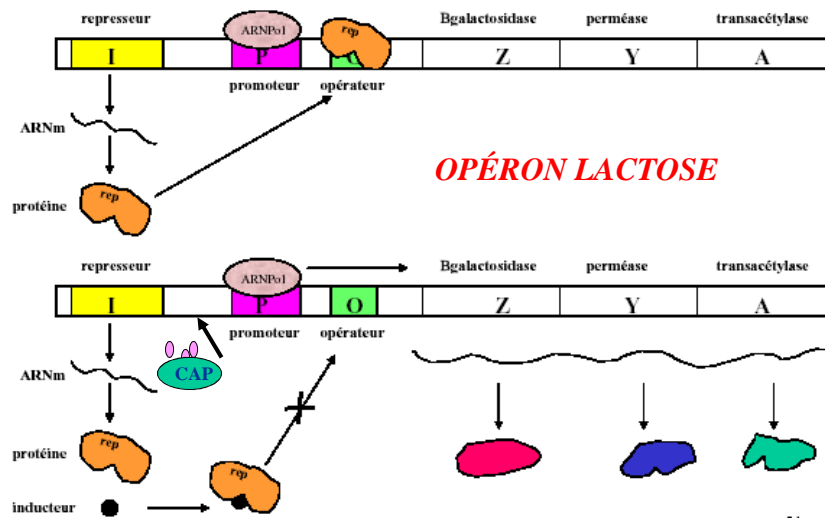
L'expression du gène est contrôlée par le substrat de la voie métabolique → *Exp*: **Liaison du Lactose au répresseur Lac**

2. **Co-Répresseurs**: Augmentent l'affinité de liaison du répresseur sur l'opérateur. (le répresseur n'est pas actif lorsque le co-répresseur est absent).L'expression du gène Est contrôlée par le produit final de la voie métabolique

Exp : le Tryptophane pour le répresseur Trp

RECAPITULATIF

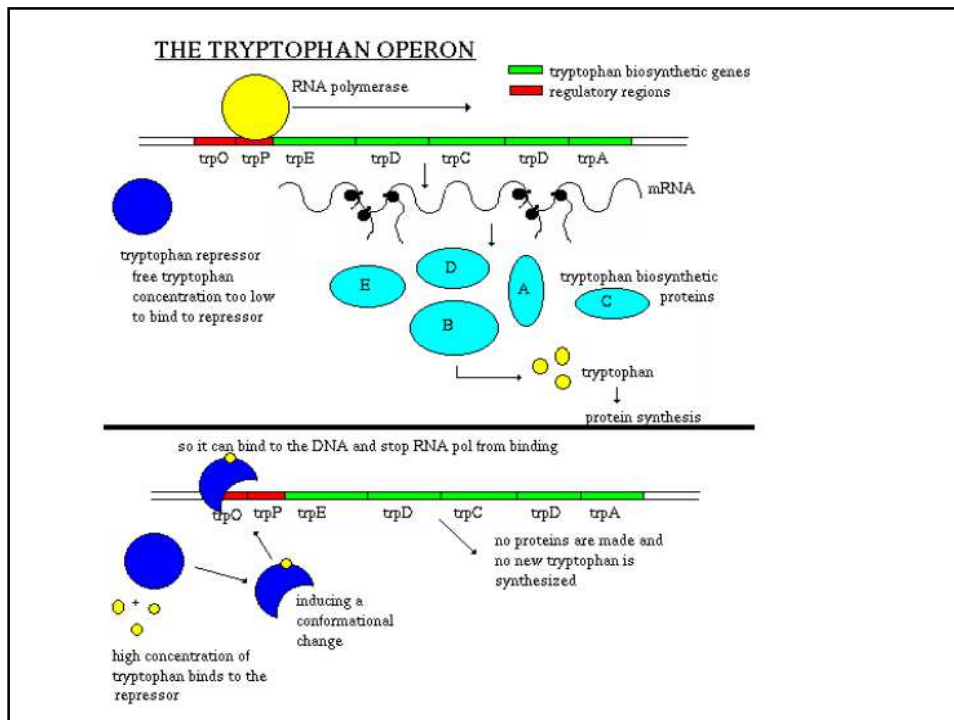
Le modèle de l'opéron



L'opéron « trp »

- Milieu riche en tryptophane :
 - fixation du tryptophane sur le répresseur.
 - fixation du répresseur sur l'opérateur.
 - transcription bloquée.
- Milieu pauvre en tryptophane :
 - absence de l'inducteur (tryptophane).
 - le répresseur ne se fixe pas sur l'opérateur.
 - la transcription aura lieu.

Le produit final de la transcription de l'opéron « trp » est l'acide aminé tryptophane est un **corepresseur**.



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

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

1- les protéines **régulatrices** peuvent agir a 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

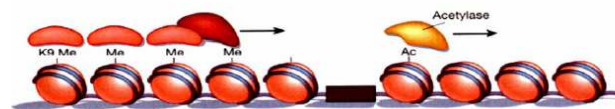
I. Régulation au niveau de l'ADN

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 »

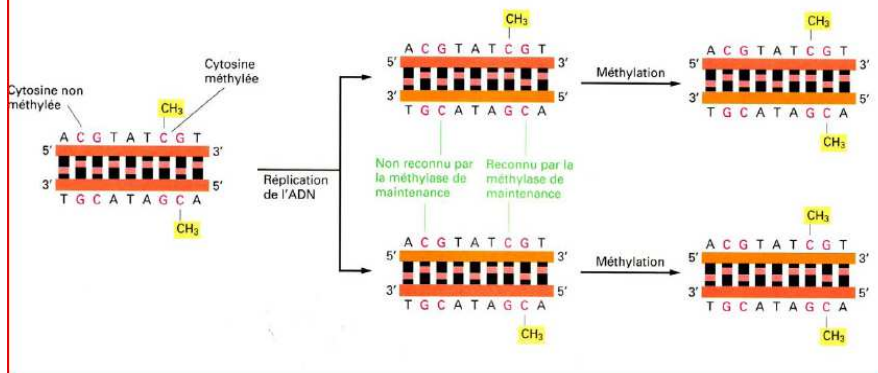
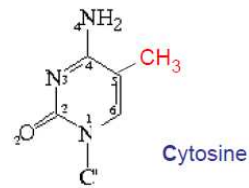


- complexe de remodelage des nucléosomes

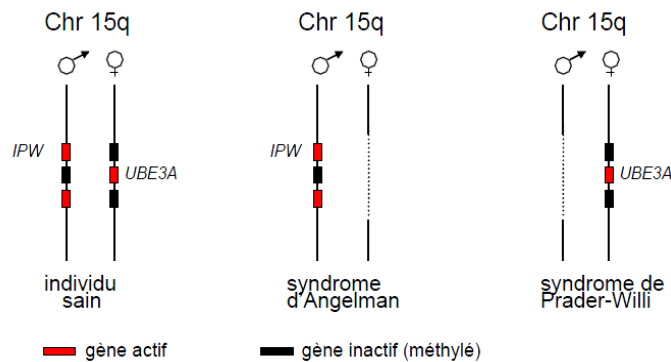
3. Structure de l'ADN (ADN-Z inactif au plan de la transcription)

4. Méthylation de l'ADN

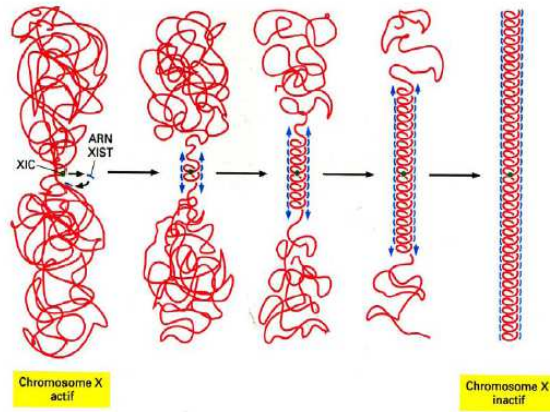
- 5 à 10 % des cytosines sont méthylées
- îlots CpG
- méthylases et profil de méthylation
 - méthylation conservatrice
 - méthylation *de novo*
 - DNA-méthyltransférase (dnmt)



- ➔ 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

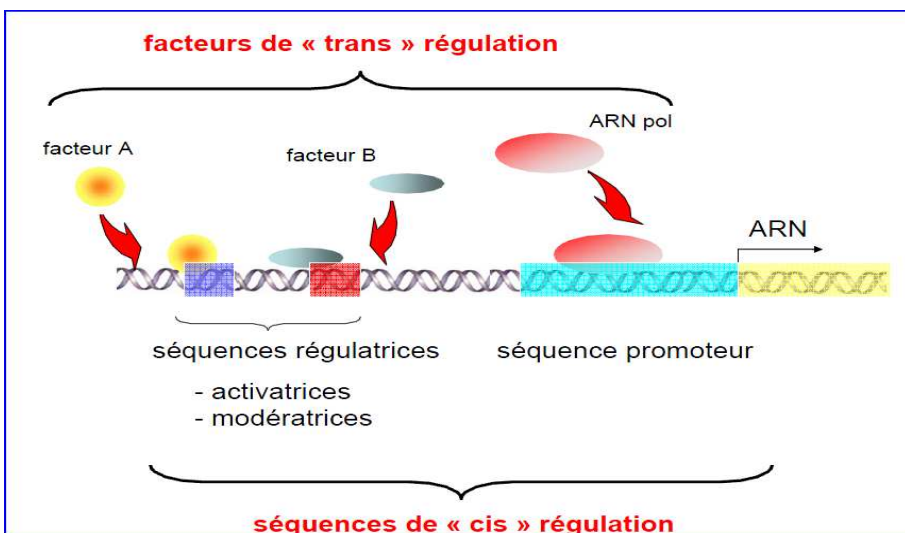


→ la méthylation participe à l'inactivation du chromosome X chez les femmes



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

Régulation transcriptionnelle



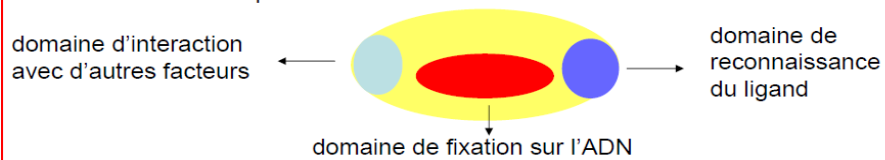
1. Séquences cis régulatrices

- 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

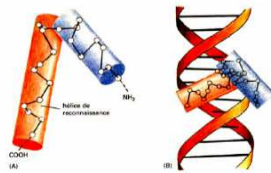
- facteurs de transcription
 - généraux
 - spécifiques (tissus, stade de développement)
 - inductibles (phosphorylation, protéolyse, ligands...)

- familles de protéines

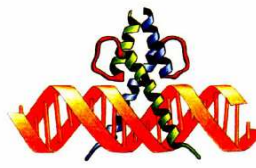


3. Motifs d'interaction avec l'ADN

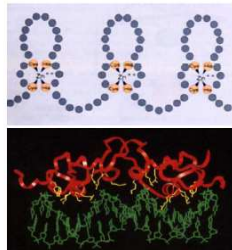
■ hélice-tour-hélice



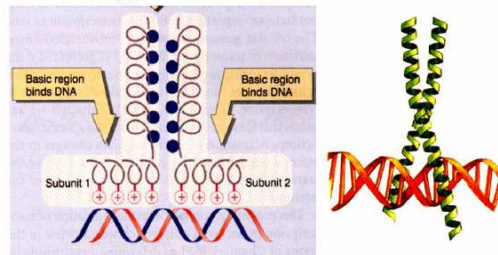
■ dimère hélice-tour-hélice



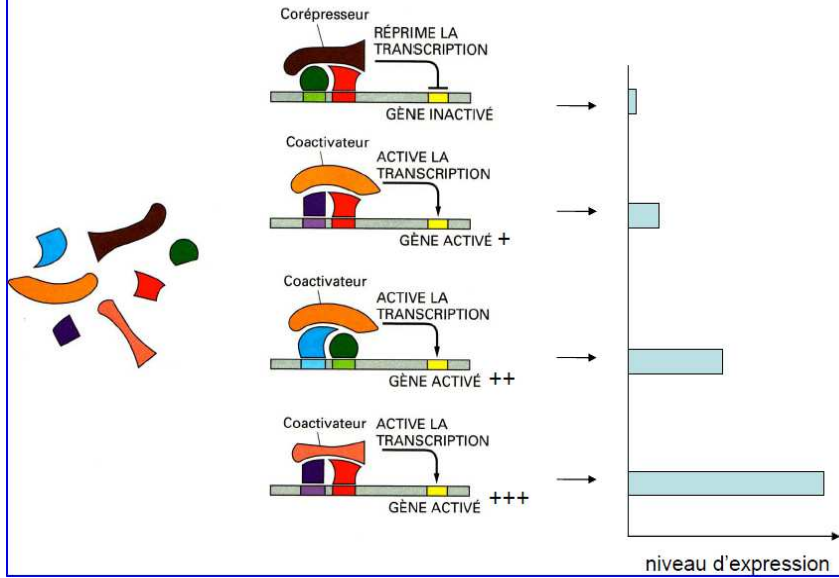
■ « doigts de zinc »



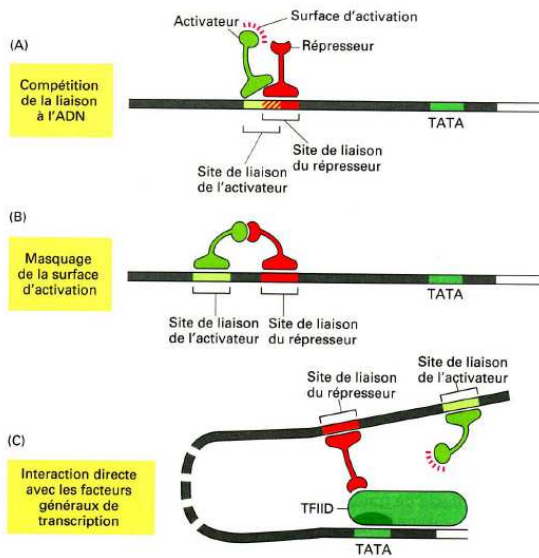
■ « leucine zipper »



La modulation de la transcription implique généralement plusieurs protéines



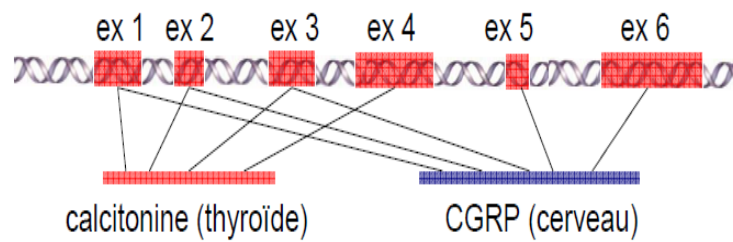
la modulation de l'expression d'un gène peut être obtenue de différentes manières ...



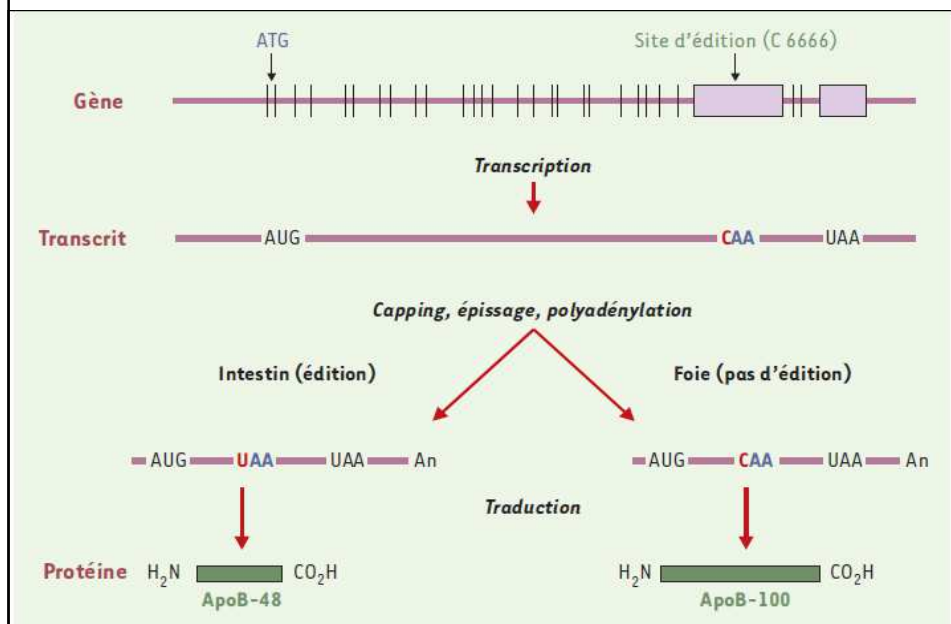
III. Régulation post-transcriptionnelle

1. Epissage alternatif

➤ protéines de fonction différente

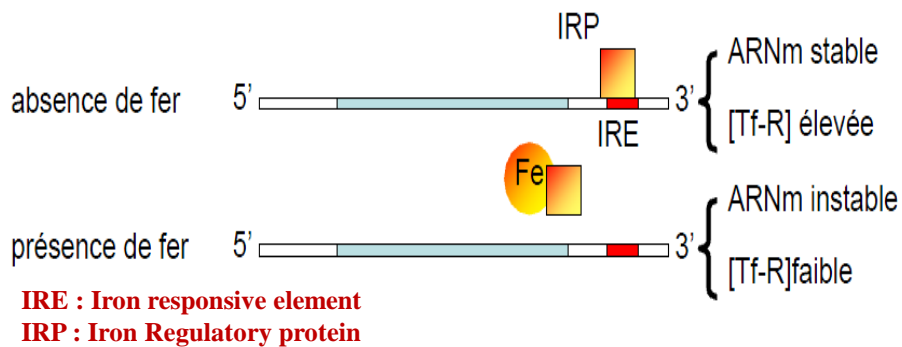


Régulation par modification éditoriale des ARNm

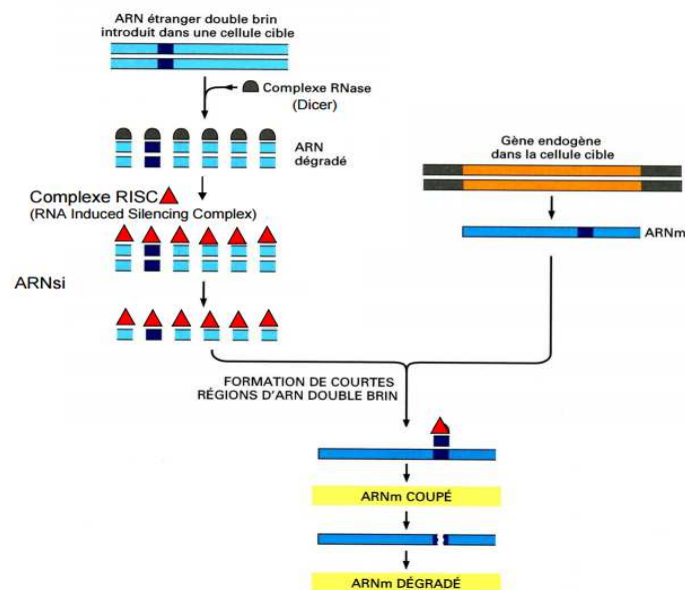


Modification de la stabilité des ARN m

- 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)

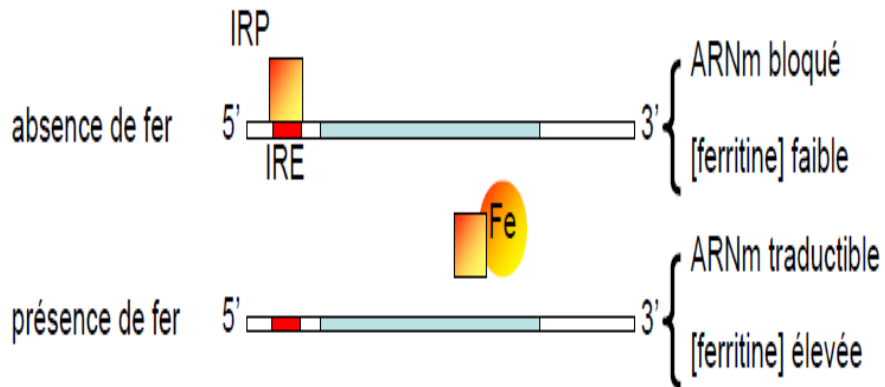


- dégradation des ARNm par le mécanisme d'interférence ARN

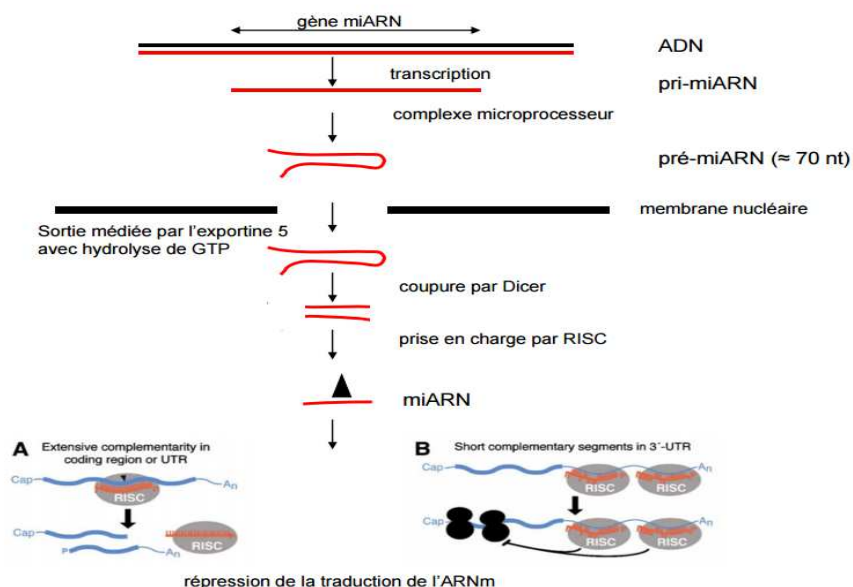


IV - Régulation traductionnelle

ex: synthèse de la ferritine

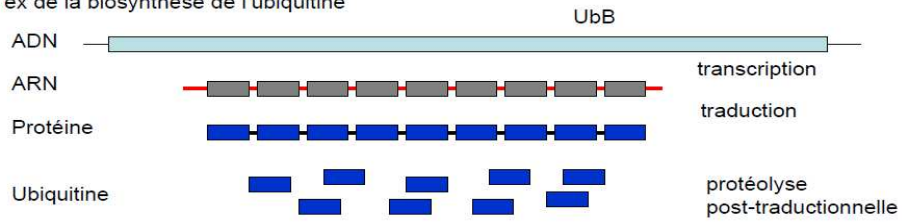


Régulation par les micro ARN (miARN)



V. Régulation post-traductionnelle

■ ex de la biosynthèse de l'ubiquitine



■ ex de la myostatine

