

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE D'ALGER 1
FACULTE DE MEDECINE D'ALGER



2^{ème} ANNEE MEDECINE

Cycle Pré-clinique

GENETIQUE

La Régulation de l'expression des gènes

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020/2021

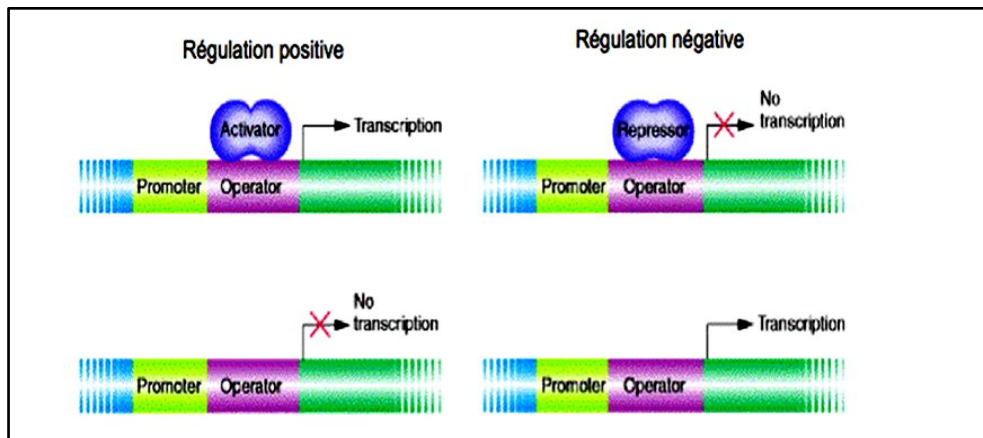
Auteur : Pr RAAF N B (faculté de médecine d'Alger, Université Alger 1)

PLAN :**I. Régulation génique des procaryotes
Les opérons****II. Régulation génique des eucaryotes**

1. Régulation chromatinienne
2. Régulation transcriptionnelle
3. Régulation post transcriptionnelle
4. Régulation traductionnelle
5. Régulation post-traductionnelle

Introduction

Les gènes d'un organisme vivant donné ne sont pas tous exprimés en même temps. Pour cela, il existe un phénomène qu'on retrouve aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes qui est la régulation de l'expression des gènes. La régulation des gènes se fait aux différentes étapes de l'expression (synthèse du produit d'un gène, ARN ou protéines) et permet son activation ou sa répression. La régulation peut être positive grâce à des activateurs ou négative grâce à des répresseurs.



Chez les procaryotes, cette régulation permet l'adaptation de la cellule à son environnement immédiat. Chez les eucaryotes, la régulation permet l'expression spécifique des gènes de chaque type cellulaire bien que toutes les cellules ont le même patrimoine génétique.

1- Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes

Cette régulation peut s'effectuer au niveau de la transcription, de la traduction ou des deux.

Chez les Procaryotes les gènes sont groupés en unités fonctionnelles appelées **OPERONS**. Chaque opéron comporte un nombre variable de gènes de structure appelés **CISTRONS** et des séquences d'ADN responsables de la régulation. L'opéron possède un promoteur et un opérateur.

Il existe deux grands types d'opérons :

- **Les opérons inducibles**: codent pour des enzymes de la voie catabolique (voie de dégradation). Exemple : opéron lactose.
- **Les opérons répressibles** : codent pour les enzymes de la voie anabolique (biosynthèse). Exemple: opéron tryptophane.

- **L'opéron lactose**

Au niveau de l'opéron lactose, on peut mettre en évidence trois gènes de structures : les gènes Lac Z, Lac Y et Lac A, codant pour des protéines différentes. Les gènes de ces protéines faisant partie d'une même unité de transcription, on parle alors **d'unité polycistronique**.

L'opéron est induit, seulement, en présence de lactose ET ABSENCE de glucose, En fait, en présence de lactose ET glucose, l'opéron n'est pas induit, car l'ARN polymérase ne peut pas s'attacher au niveau du promoteur.

I : gène codant le répresseur

P : Promoteur

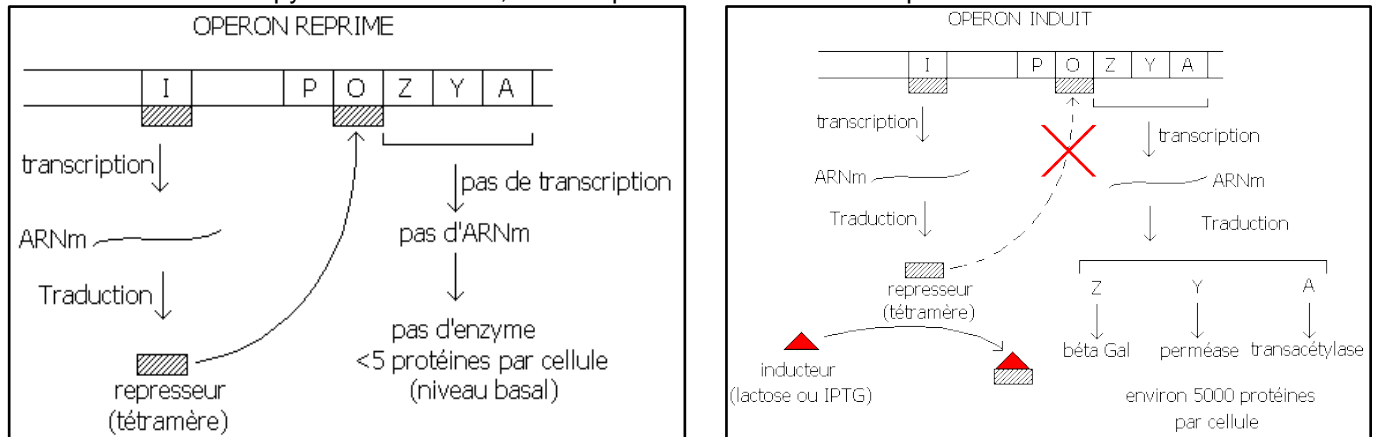
O : Opérateur

Z : gène codant la bêta-galactosidase

Y : gène codant pour une perméase

A : gène codant pour une transacétylase

IPTG : IsoPropylThioGalactoside, induit l'opéron lactose mais n'est pas métabolisé.



En absence de lactose, le gène Lac I est exprimé et entraîne la formation du tétramère qui se fixe sur l'opérateur. Cette fixation entraîne une incapacité de l'ARN polymérase à transcrire le gène dont le promoteur se situe avant l'opérateur.

En présence de lactose, le gène Lac I est également exprimé mais cette fois-ci chaque monomère du tétramère fixe l'allolactose qui est le métabolite du lactose au sein d'*E. coli*. Cette fixation entraîne la modification de la structure du répresseur qui ne peut plus se fixer sur l'opérateur permettant la transcription des gènes de l'opéron.

- **opéron tryptophane**

L'opéron tryptophane présente 5 gènes (Trp A, Trp B, Trp C, Trp D et Trp E) codants pour des enzymes impliquées dans la biosynthèse du tryptophane. La transcription est régulée par le taux de tryptophane dans la cellule. En amont des gènes de structure se trouve une séquence régulatrice codant pour un répresseur. Si le tryptophane est présent dans la cellule, il se fixe au répresseur qui est alors activé et peut se fixer à l'opérateur, ce qui va empêcher l'ARNp d'effectuer la transcription. Le tryptophane agit comme corépresseur; si le tryptophane est absent, le répresseur ne peut pas se fixer à l'opérateur donc la transcription a lieu.

2- Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes

LES DIFFERENTS NIVEAUX DE CONTROLE DES GENES EUCARYOTES

Il existe plusieurs niveaux de contrôle :

- **AU NIVEAU DE L'ACTIVATION DU GENE**

Pour qu'un gène soit transcrit, il doit être activé. Un gène activé est situé dans des régions non compactées de la chromatine (euchromatine). Sinon, le gène ne sera pas accessible aux polymérases. L'autre condition pour que le gène soit transcrit ; il ne faut pas qu'il soit méthylé. La méthylation des bases est reconnue par des enzymes et déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes.

- **REGULATION DE LA TRANSCRIPTION**

Les principaux phénomènes de régulation concernent surtout cette étape.

- La régulation concerne en général la phase d'initiation faisant intervenir les différents FACTEURS DE TRANSCRIPTION (d'initiation) qui se fixent à l'ADN et provoquent des effets NEGATIFS ou POSITIFS sur la transcription (suivant les besoins de la cellule concernée).
- La transcription eucaryote est aussi régulée par les régions du type enhancers (une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour stimuler la transcription), silencers (une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour empêcher la transcription)
- La transcription peut aussi être régulée par des signaux extracellulaires (hormones stéroïdes, thyroïdiennes...qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

- **AU NIVEAU TRADUCTIONNEL ET POST-TRADUCTIONNEL**

La régulation peut se faire par modulation de la durée de vie des ARNm. En effet généralement les ARNm ont une vie assez courte mais certains ARNm ont une vie plus longue, on prendra comme exemple la chaîne de l'hémoglobine.

La régulation précise de l'expression des gènes est indispensable à la production et au maintien des nombreux types cellulaires et tissulaires d'un organisme pluricellulaire.

Les cellules se différencient en types cellulaires précis grâce à des combinaisons de gènes exprimés et réprimés.

LES DIFFERENTS NIVEAUX DE CONTROLE DES GENES EUCARYOTES :

Il existe plusieurs niveaux de contrôle :

1- AU NIVEAU DE L'ACTIVATION DU GENE :

Pour qu'un gène soit transcrit, il doit être activé. Un gène activé est situé dans des régions non compactées de la chromatine (euchromatine). on les appelle régions sensibles ou hypersensibles.

L'autre condition pour que le gène soit transcrit ; il ne faut pas qu'il soit méthylé.

2- REGULATION DE LA TRANSCRIPTION :

Les principaux phénomènes de régulation concernent surtout cette étape.

-La régulation concerne en général la phase d'initiation faisant intervenir les différents

FACTEURS DE TRANSCRIPTION (d'initiation) qui se fixent à l'ADN et provoquent des effets NEGATIFS ou POSITIFS sur la transcription (suivant les besoins de la cellule concernée).

-La transcription peut aussi être régulée par des signaux extracellulaires (hormones stéroïdes, Thyroïdiennes...qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

3-CONTROLE DE LA MATURATION DE L'ARNm :

Exemple : l'épissage alternatif de l'ARNm (voir TD).

Grâce à l'épissage alternatif, un gène peut coder des protéines différentes (quoi que similaires).

Par exemple le transcrit primaire de la calcitonine (pré ARNm) contient 6 exons .il peut donner 2 ARNm matures différents

- Un ARNm mature qui contient les 4 premiers exons (exons : 1, 2, 3,4) .il est produit dans la cellule thyroïdienne et donne la calcitonine.

- L'autre ARNm mature ne possède pas le quatrième exon (donc constitué des exons : 1, 2, 3, 5,6).il code une protéine proche de la calcitonine dans les cellules de l'hypothalamus (CGRP : calcitonin rene related product).

A coté de l'epissage alternatif il existe d'autres phénomènes qui interviennent dans la maturation de l'ARNm : différents sites promoteurs (voir TD), différents sites de polyadénilation, durée de vie de l'ARNm (dépend de la queue poly A, car plus elle est longue plus la durée de vie de l'ARNm est longue).

4-CONTROLE DE LA TRADUCTION :

Un exemple important est celui du gène de l'apolipoprotéine B impliqué dans le métabolisme des lipides. Il code pour une protéine de 4538 acides aminés : l'apolipoprotéine B.

celle-ci est synthétisée dans le foie et sécrétée dans le sang, ou elle transporte les lipides Une forme apparentée mais plus courte que la protéine précédente :l'apo B- 48 (2153 acides aminés) est synthétisée dans l'intestin .le gène de l'apolipoprotéine B est transcrit, puis une désaminase intestinale convertit la cytosine du codon 2158 CCA (codon glutamine) en uracile.

Le codon glutamine se transforme en codon STOP (UAA), ce qui entraîne l'interruption de la traduction au niveau de ce codon.

5-CONTROLE POST TRADUCTIONNEL :

Il englobe les différents mécanismes qui sont mis en jeu dans la maturation et l'activation des protéines produites. (Forme active ou inactive de la protéine selon les besoins de la cellule)

Que faut-il retenir :

les exemples numériques et de pathologies sont destinés à illustrer le cours et à permettre une meilleure intégration des connaissances, de même les détails des séquences ou des protéines ainsi que les noms des médicaments cités à titre d'exemples ne sont pas à apprendre systématiquement - connaître les différents niveaux de régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes et les molécules informationnelles concernées - connaître les caractéristiques de la méthylation de l'ADN et ses effets sur l'expression des gènes - savoir quels sont les différents domaines que l'on peut rencontrer dans les facteurs trans-régulateurs. Connaître les 4 principaux motifs d'interaction des protéines avec l'ADN.

--Savoir expliquer les notions d'interaction et de combinaison de facteurs de régulation.

--savoir définir ce qu'est un épissage alternatif et ses conséquences, ce que l'on entend par modification éditoriale de l'ARN.

--connaître les principaux mécanismes qui peuvent modifier la stabilité des ARNm

--savoir expliquer une régulation traductionnelle ou post-traductionnelle - savoir ce qu'est un opéron, ce que signifient les termes de régulation positive, régulation négative, induction, répression, opérateur, répresseur.