

Régulation de l'expression des gènes

Introduction

On appelle expression génétique l'ensemble des phénomènes qui permettent à un gène d'être exprimé en ARN, puis s'il s'agit d'un gène codant, en protéine.

Cette expression se diffère d'un organisme vivant à l'autre (procaryote et eucaryote) la raison pour laquelle existe un phénomène appelé la régulation de l'expression génétique

La régulation génétique est 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.

Deux modes de régulation de l'expression d'un gène ciblent par une molécule régulatrice :

D'une façon positive : l'interaction déclenche la transcription du gène

D'une façon négative : l'interaction empêche la transcription du gène

I-Chez les procaryotes

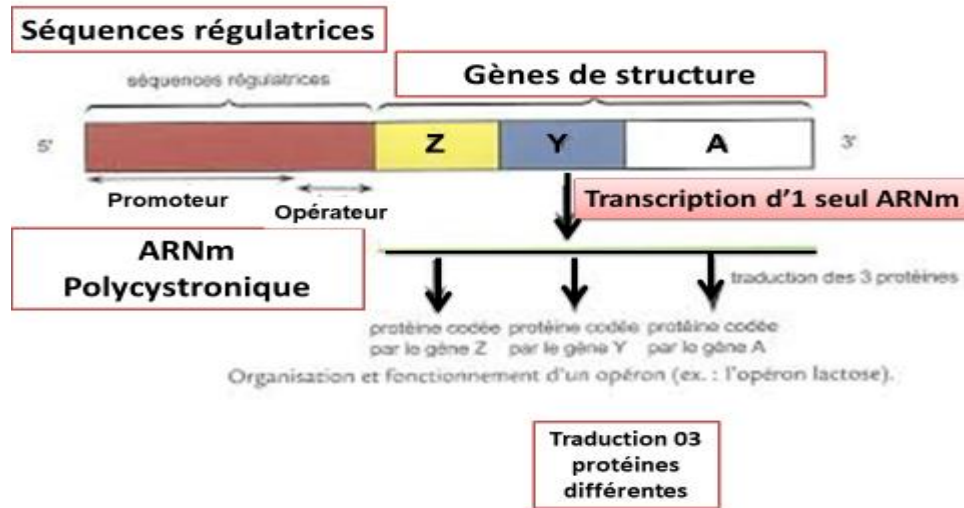
Chez les procaryotes les gènes qui participent à la réalisation d'une même fonction sont organisés en unité fonctionnelle= l'opéron

Opéron

Unité génétique fonctionnelle de régulation **présente uniquement chez les procaryotes** un ensemble de gènes qui seront transcrits à l'aide d'un même promoteur sous forme d'un seul **ARNm dit polycistronique** (un ARN spécifique contient l'information nécessaire pour former plusieurs protéines différentes)

Cette unité comprend :

- les gènes de structure
- un ou plusieurs gènes régulateurs codant des protéines régulatrices ; répresseurs ou activateurs
- des éléments de contrôle présent dans la séquence ADN ; promoteur, operateur



Opérateur : une région de l'ADN sur laquelle se fixe un répresseur pour contrôler l'expression d'un gène ou d'un groupe de gènes.

Promoteur : une région d'ADN en amont du site d'initiation de la transcription sur laquelle l'ARN polymérase peut se lier

Termineur : fin de transcription

-On distingue deux types d'opéron

Les opérons inductibles :

Codent pour des enzymes impliqués dans la voie catabolique

Exemple le plus connu : opéron lactose.

Les opérons répressibles :

Codent pour des enzymes impliqués dans la voie de la biosynthèse

Exemple : opéron tryptophane.

A-Exemple d'un opéron inducteur :

L'opéron lactose de la bactérie *ESCHERICHIA COLI* :

Organisation de l'opéron lactose

L'opéron lactose comprend :

- le gène **LacI en 5'** (gène régulateur I) possédant son propre promoteur code pour une protéine appelée répresseur I
- Trois gènes structuraux : **LacZ ,LacY,LacA**

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES

Dr. HABBATI. H

Le gène lacZ (code pour La β -galactosidase) : qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose

Le gène lacY (code pour La lactose perméase) : Cette protéine membranaire permet l'entrée du lactose dans la cellule.

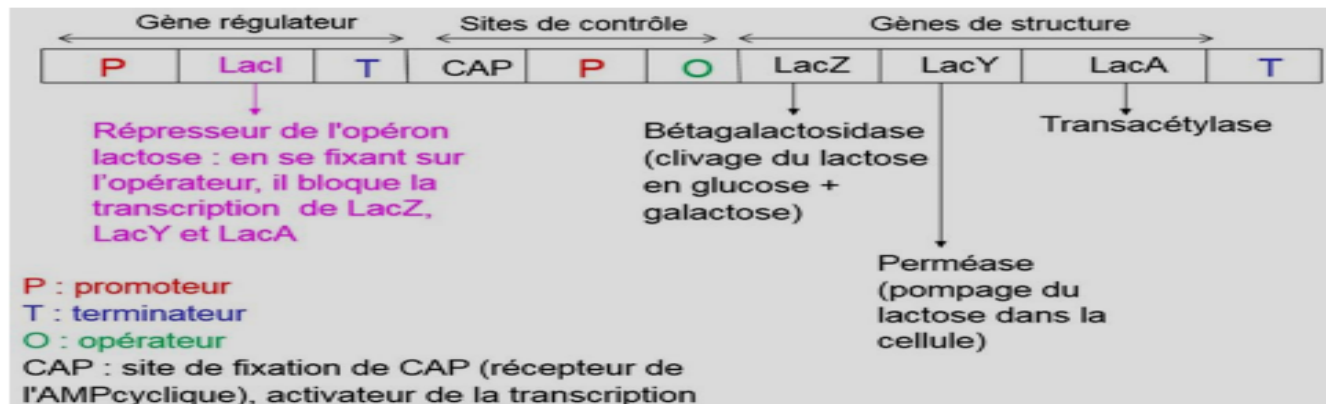
Le gène lacA (code pour la thiogalactoside transacétylase) : rôle inconnu de l'acétylation

☒ **Une région régulatrice DE CES TROIS GENES** comprend

le promoteur(p) et l'opérateur(o).

Le promoteur de ces trois gènes possède :

- En amont : un site CAP ((CAP:Catabolite-Activating-Protein) fixant une protéine CAP activée par l'AMPc : la fixation induit l'activation du promoteur et donc la transcription des gènes de structure.
- En aval : un opérateur, qui est une séquence d'ADN sur laquelle se fixe des protéines régulatrices permettant la régulation transcriptionnelle de l'opéron



La bactérie trouve sa source de carbone dans le catabolisme des sucres. Si le glucose est la source de carbone "préférée", le lactose peut également être consommé par la bactérie et métabolisé en galactose et glucose. Les enzymes nécessaires à l'utilisation du lactose ne seront synthétisées qu'en présence de ce substrat.

1-EN PRESENCE DE GLUCOSE ET ABSCENCE DE LACTOSE :

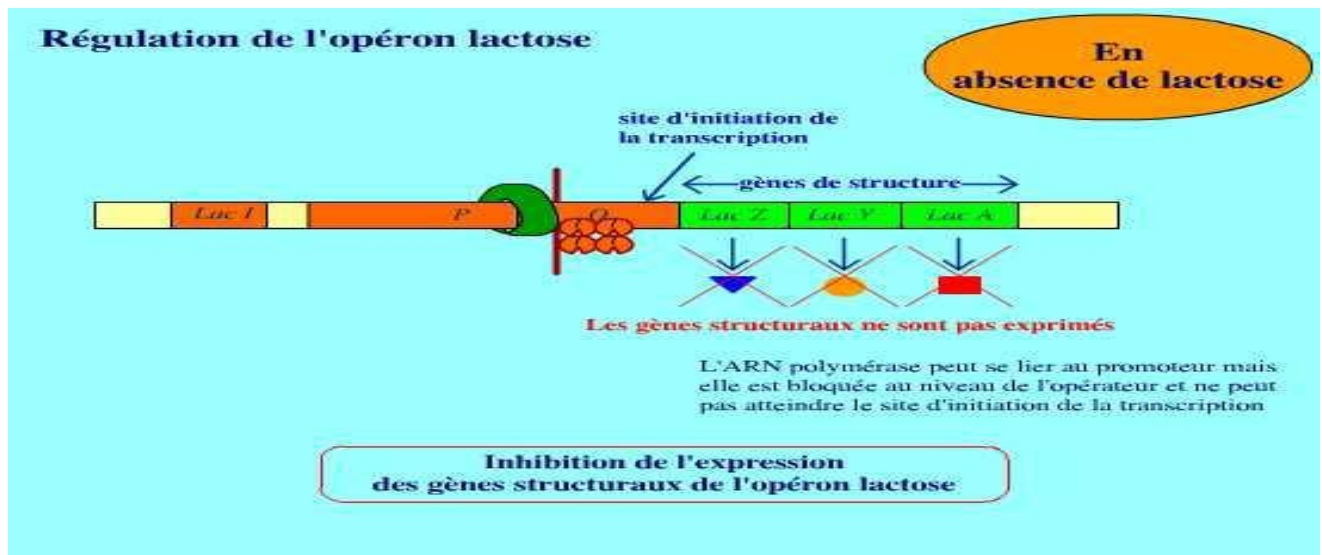
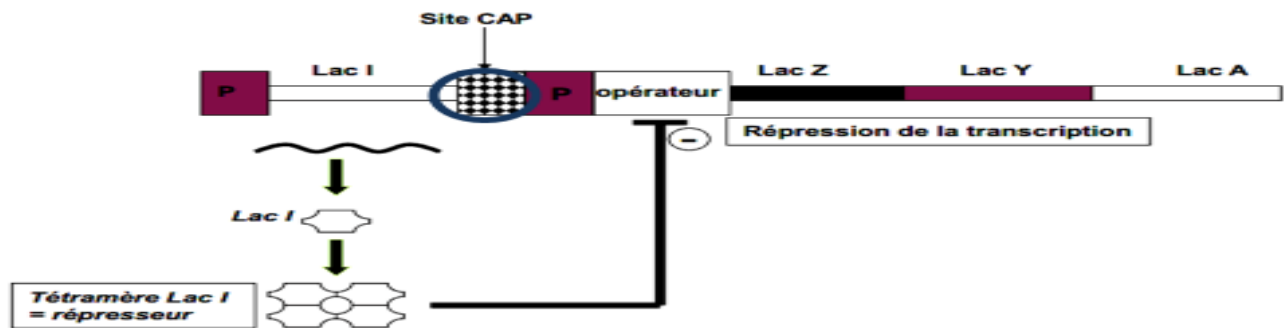
LORSQUE LA BACTERIE SE TROUVE DANS UN MILIEU dépourvu DE LACTOSE

LE GENE **LacI** est transcrit ensuite traduit ce qui va entraîner la synthèse du **REPRESSEUR** monomérique de la protéine qui s'assemble pour former un complexe tétraédrique (04 sous unités identiques) Ce complexe va se fixer sur l'opérateur empêchant l'avancé de

transcription de l'ARN polymérase (fixe sur l'opérateur)

Par conséquence

Pas d'expression des enzymes chargées de métabolisme du lactose (la bactérie utilise que Le glucose)



2-EN PRESENCE DE LACTOSE ET ABSCENCE DE GLUCOSE :

Grace à la perméase (une petite quantité présente dans la cellule), le lactose pénètre Dans cellule et va être transformé en allolactose qui procède une affinité pour le répresseur

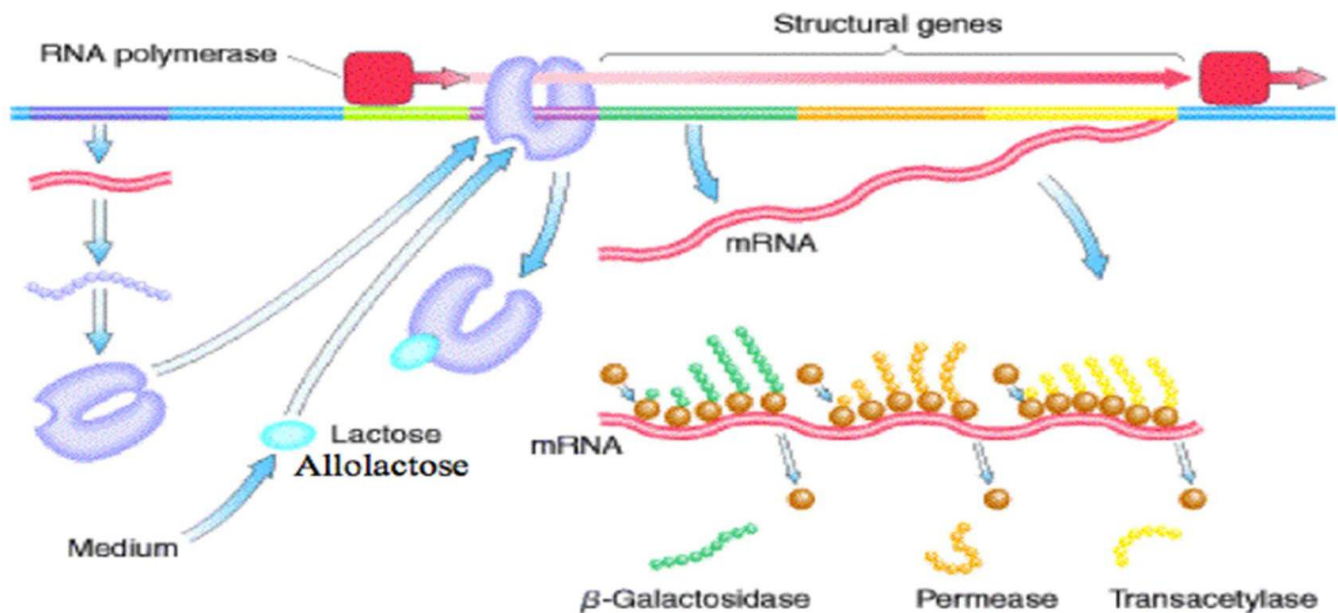
L'allolactose se fixe sur un site spécifique localisé sur le répresseur tetramérique s'accompagnant d'une modification de la conformation du répresseur et son détachement alors il ne pourra plus se fixer sur l'opérateur et donc permettant à l'ARN polymérase de progresser et d'entamer la transcription et par la suite la production des enzymes chargées

de métabolisme du lactose. Donc :

Le lactose agit comme inducteur des enzymes chargées de son métabolisme

Remarque :

L'absence du glucose induit l'accumulation de l'AMP cyclique qui va entraîner la fixation du complexe CAP-AMPc au niveau du promoteur



le lactose agit comme inducteur des enzymes chargées de sa métabolisation

3-En présence de glucose et de lactose :

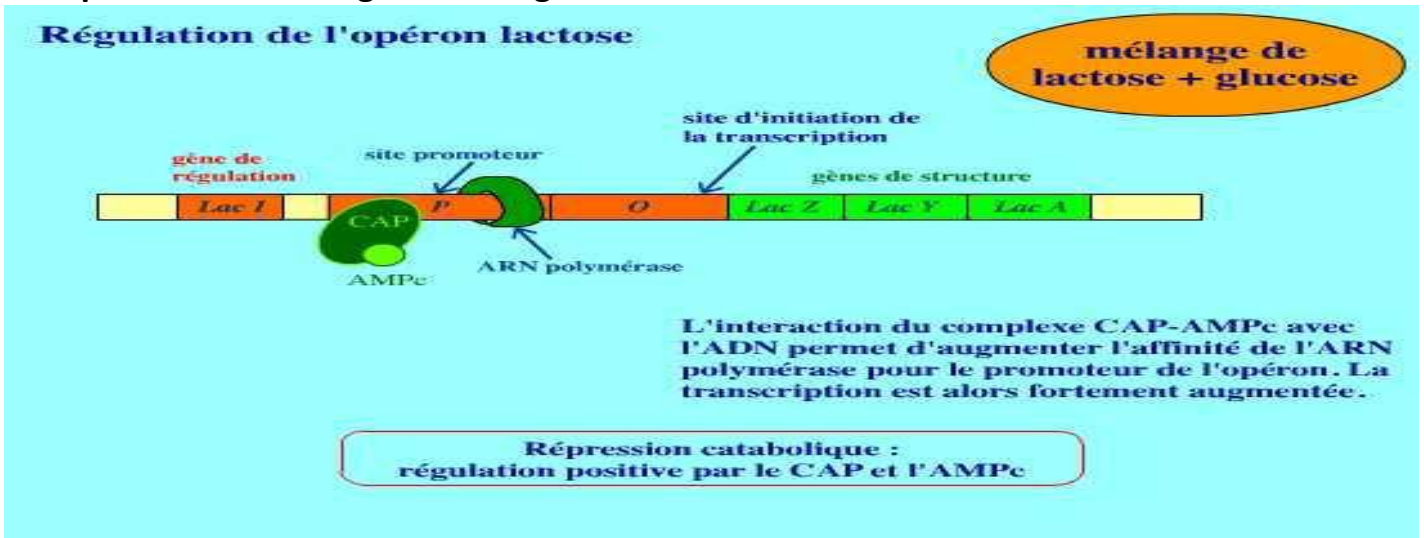
Dans ce cas la bactérie utilise préférentiellement le glucose

L'augmentation de taux de glucose va entraîner la diminution de concentration de l'AMPc donc pas de fixation de l'AMPc à la protéine CAP et par la suite pas de fixation de l'ARN polymérase donc pas d'expression de l'opéron lactose

Après l'épuisement du glucose, la bactérie se trouve privée d'une source d'énergie, elle Accumule l'AMPc Qui va se lier à la protéine CAP formant le complexe CAP-AMPc qui va se fixer sur le promoteur permettant ainsi la transcription de l'ARN polymérase et la production des enzymes chargées (l'allolactose est fixé sur le répresseur exprimé par le gène LacI)

Donc :

le complexe CAP-AMPc est un régulateur positif
 le répresseur est un régulateur négatif



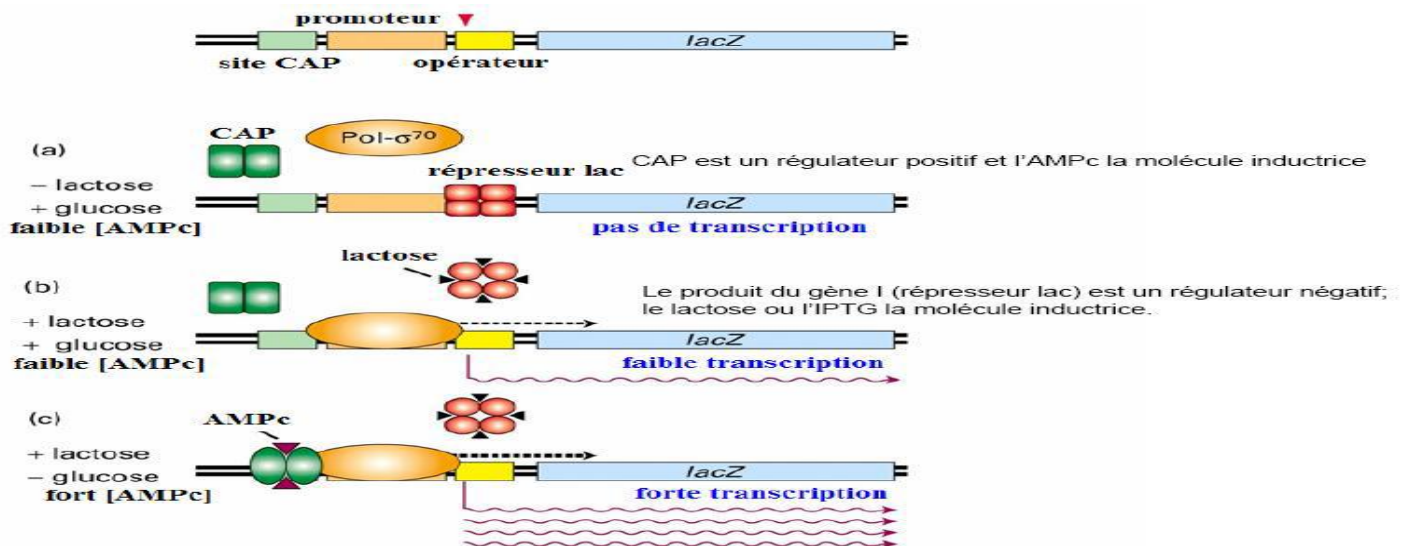
DONC

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

transcriptio 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 fixe plus sur l'opérateur

Transcription modérée de l'opéron=Utilisation préférentielle du



2- L'opéron tryptophane :

Le tryptophane est un acide aminé produit à partir de l'acide chorismique

Il est constitué des éléments suivants :

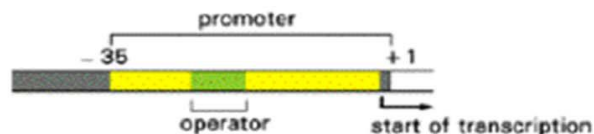
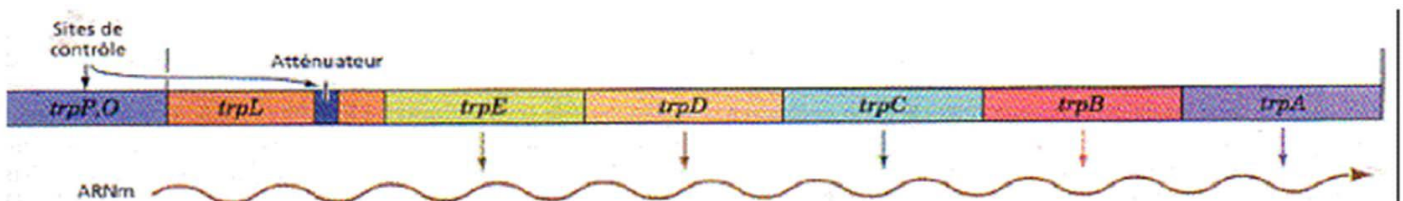
- 5 gènes de structure : *trpA*, *trpB*, *trpC*, *trpD*, *trpE* qui sont des gènes qui permettent de transformer le chorismate en tryptophane
- 1 gène régulateur *trpR* codant pour un apo-répresseur
- Des éléments de contrôle : représentés par le promoteur et le l'opérateur

En absence de tryptophane :

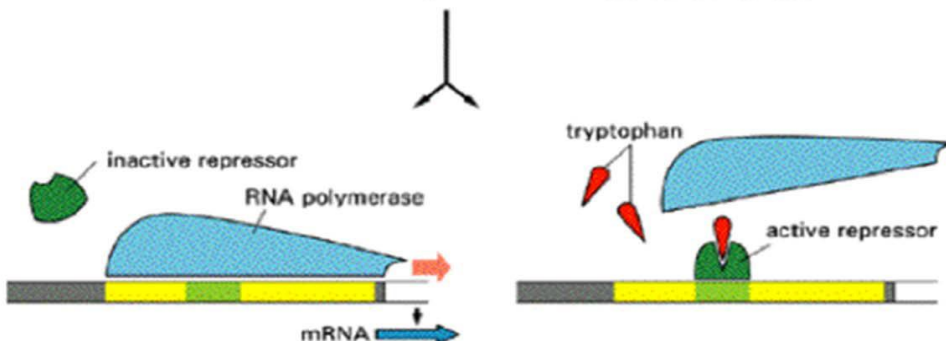
L'ARN polymérase se fixe sur le promoteur permettant la transcription des gènes de structure ainsi leur traduction aboutissant à la production de tryptophane

En présence de tryptophane :

Dans ce cas le tryptophane se lie au répresseur modifiant ainsi sa conformation ce qui lui permet de se fixer sur l'opérateur et d'empêcher la fixation de l'ARN polymérase et donc la transcription



absence de tryptophane, le répresseur ne se fixe pas : mode « ON »



Présence de tryptophane, le complexe tryptophane-répresseur se fixe : mode « OFF »

le tryptophane agit comme répresseur des enzymes chargés de sa biosynthèse

II-Chez Les Eucaryotes

- La régulation de l'expression génique chez les eucaryotes se diffère de celle des procaryotes
- L'expression génique chez les eucaryotes fait appel à différents niveaux de contrôle :

Les niveaux de régulation

A-Au niveau de l'ADN et chromatinien :

La chromatine existe sous deux formes :

Hétérochromatine = transcriptionnellement inactive (les gènes ne sont pas accessibles aux Polymérase)

Euchromatine= transcriptionnellement active

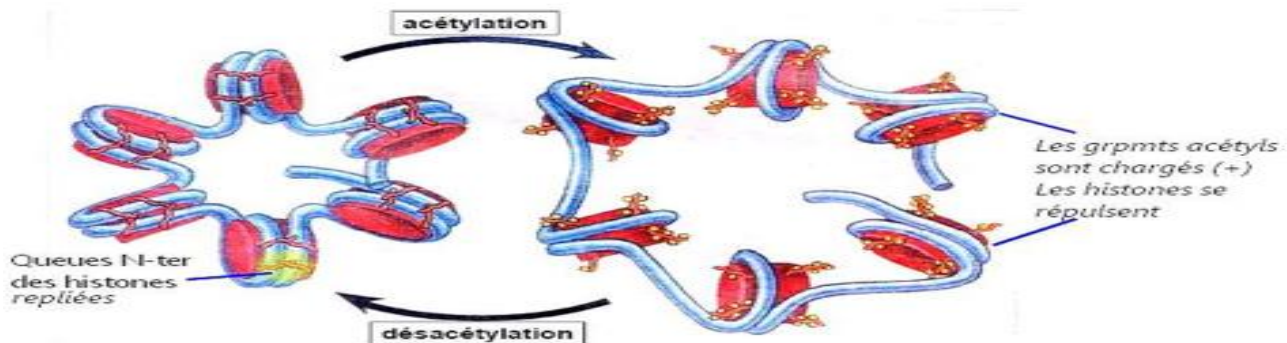
Modification des histones:

Certains enzymes vont modifier l'état de ces histones

(ex : acétylase, désacétylase, méthylase, déméthylase, phosphorylase, déphosphorylase.)

Ex : L'acétylation des histones induit une décondensation de la chromatine

Ce phénomène est réversible et est contrôlée par des histones acétylases transférases (HAT)



L'acétylation des histones entraîne une réorganisation de la chromatine

b) Modification de la structure d'ADN :

La majorité de l'ADN est sous forme de l'ADN B mais il existe une forme particulière de l'ADN : l'ADN Z qui (transcriptionnellement inactif) modifie la compaction de l'ADN

Méthylation de l'ADN

5-10% des cytosines sont méthyles (en carbone 5)

Cette méthylation réalisée par toute une série d'enzymes (méthylases)

Cette méthylation a un **rôle de diminuer la transcription**

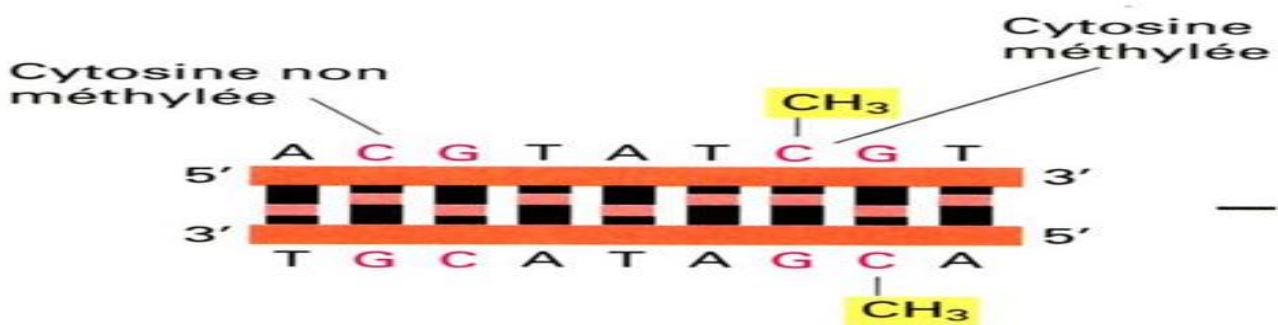
Exemple :

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

Pour qu'un gène soit transcrit

- *Il doit être activé* donc situé au niveau de l'euchromatine

- *qu'il soit non méthylé*



B- Au niveau de la transcription

La régulation de la transcription fait intervenir des facteurs régulateurs en se fixant sur l'ADN permettent de moduler positivement ou négativement la transcription en réponse à des stimuli externes spécifiques.

Ils sont soit synthétisés, soit activés à des instants précis et/ou dans des tissus spécifiques et permettent donc le contrôle de la transcription dans le temps et dans l'espace et en fonction des conditions environnantes.

- Cette régulation fait intervenir :

Les gènes des eucaryotes possèdent des séquences régulatrices, souvent présentes en amont du promoteur de ces gènes On appelle le motif d'ADN régulé **un cis-régulateur**

-Les séquences cis- régulatrice comprend

- Le promoteur
- Les séquences activatrices ou modératrices
- Les séquences insulateurs (isolateurs)=permet d'isoler le gène du reste de la chromatine
- Les séquences de réponse RE : ERE, GRE, CRE, IRE... (une courte séquence d'ADN qui sert de site de fixation pour des facteurs de transcription spécifiques.)
- La combinaison de plusieurs séquences

le facteur de transcription se fixant spécifiquement au cis régulateur de manière à l'activer ou à l'inhiber : **un trans-régulateur**

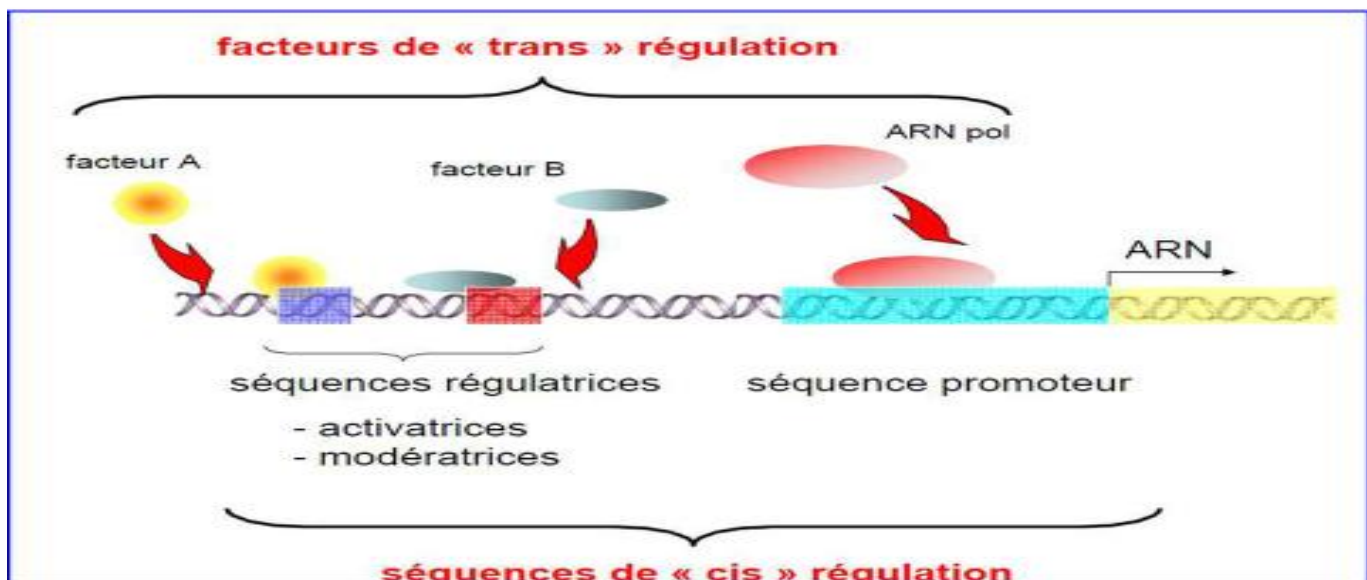
Les trans-régulateurs

Se sont des protéines codées par des gènes distincts de ceux qu'elles régulent.

Elles se déplacent dans la cellule pour aller se fixer sur des séquences cibles (cis) et moduler l'expression d'autres gènes.

Peuvent activer ou réprimer la transcription ou la traduction

certaines interviennent d'une manière générale, certains sont spécifiques et d'autres inducibles parfois des signaux extra cellulaire : ex : les hormones thyroïdiennes, stéroïdes agissant au niveau des récepteurs nucléaires



C.Au niveau post transcriptionnel

Après la transcription de l'ARN plusieurs systèmes de régulation peuvent intervenir

Le transcrit primaire (pré-ARNm) est la copie brute de l'ADN obtenue par la transcription chez les eucaryotes.

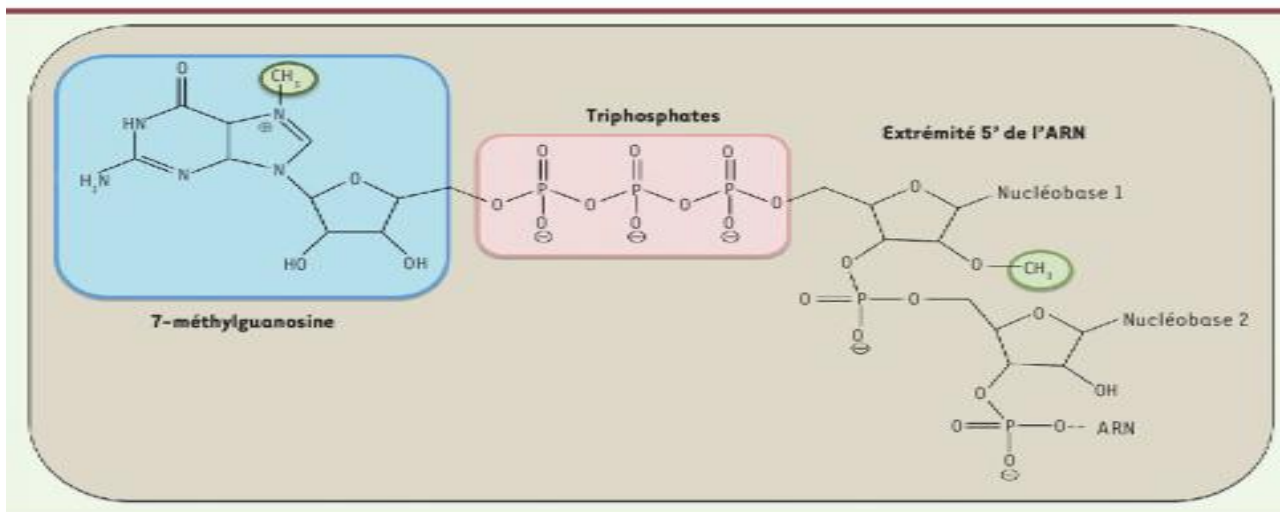
Pour devenir un ARN messager (ARNm) fonctionnel, il subit une série de modifications :
c'est la maturation.

Étapes de la maturation du pré-ARNm

La maturation de la plupart des transcrits primaires porte sur 3 points :

- **Ajout de la coiffe en 5'**

La **coiffe** est formée par addition d'un 7-méthylguanosine à l'extrémité 5' de l'ARN via un lien 5'-5' triphosphate.



La coiffe joue un rôle

.pour le démarrage de la traduction

.Protection contre la dégradation.

.Reconnaissance par le ribosome de l'extrémité 5' de l'ARNm pour la traduction.

. Export de l'ARNm hors du noyau

- **La polyadénylation**

En fin de transcription : Ajout d'une queue de 100–250 adénines (A) à l'extrémité 3' après clivage du transcrit. Le site est reconnu par un complexe protéique comportant une **poly-A** : **queue poly-A en 3'=polyadénylation**

Rôle

.assure la protection de l'ARNm contre les dégradations enzymatiques =Stabilité de l'ARNm.

.l'adressage du messenger vers le cytoplasme.

▪ L'épissage

Fait intervenir des **molécules d'ARN** autres que le transcrit primaire :
Élimination des introns (non codants) et liaison des exons (codants)

Epissage alternatif de l'ARN

un gène peut coder des protéines différentes

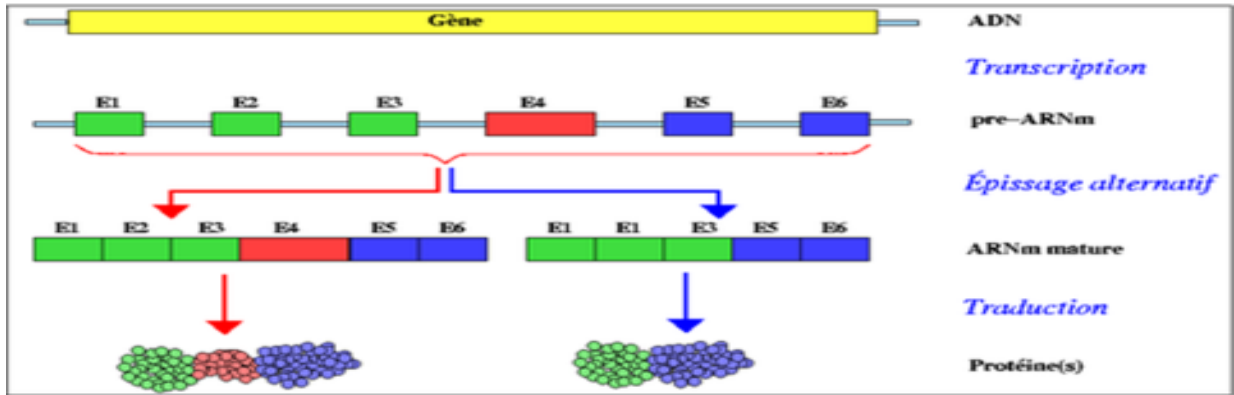
c'est un mécanisme post-transcriptionnel qui permet à un même gène de produire plusieurs **ARNm différents**, donc plusieurs **protéines différentes**, en variant la combinaison des exons conservés dans le transcrit final.

Le transcrit primaire (pré-ARNm) contient tous les exons et introns. Lors de l'épissage, certains exons peuvent être inclus ou exclus volontairement.

Cela produit plusieurs versions d'ARNm (appelées isoformes) à partir d'un même gène.

Ex : Dans la thyroïde l'excision et épissage d'un gène aboutit à une protéine qui est la calcitonine (Métabolisme du calcium et du phosphore) alors qu'au niveau du système nerveux le même gène sera épissé d'une manière différente aboutissant à la formation d'une protéine différente CGRP (calcitonin gene- related peptide) qui a un des médiateur de la douleur il a un effet vasodilatateur,

donc le même gène peut donner naissance à deux protéines dont la fonction est différente suivant le tissu dans lequel le gène est exprimé

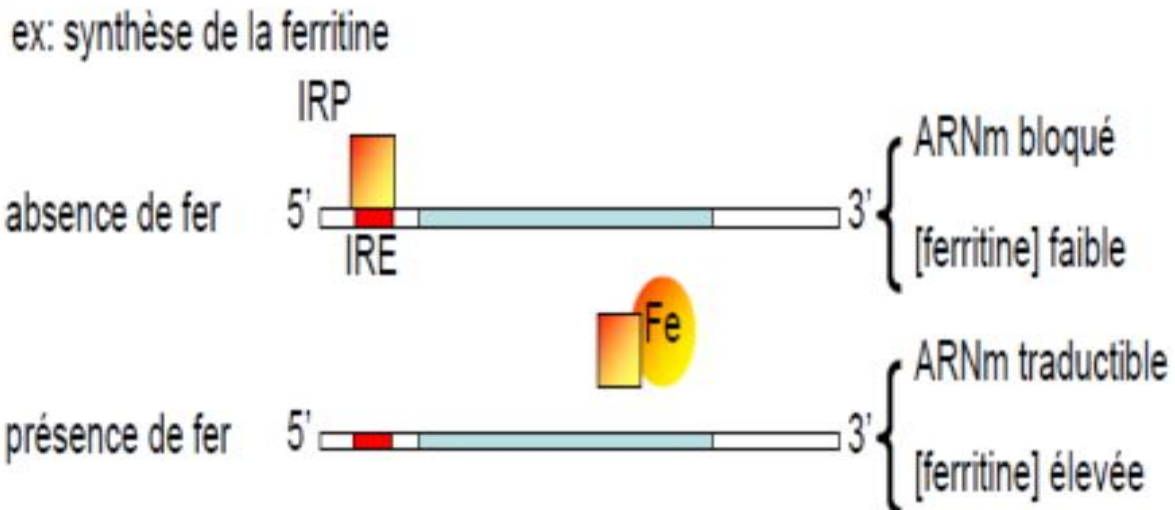


D-Au niveau de la traduction

Inhibition de lecture de l'ARN :

Ex : synthèse de la ferritine = molécule de stockage du fer excès dans la cellule
 -En absence du fer au niveau des cellules, il n'y a pas de nécessité de ferritine et par la suite l'ARNm sera bloqué et pas d'expression de ferritine

-En présence d'un excès de fer, l'ARNm traductible, il y a une expression de la Ferritine



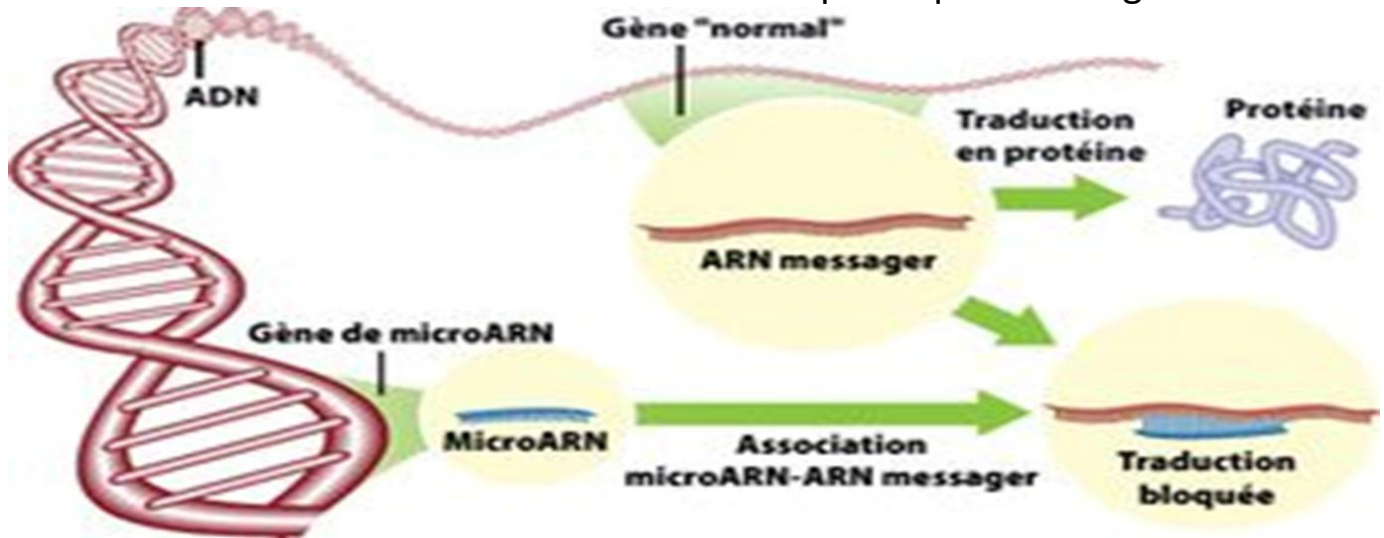
Inhibition des facteurs de traduction :

Qui intéresse :

- l'initiation
- l'élongation
- la terminaison

Les micro ARN

- sont des ARN non codants de 21 à 25 nucléotides qui contrôlent l'expression génique au niveau post-transcriptionnel
- Produit à partir d'un gène microARN
- transcrit par l'ARN polymérase II.
- Ne code pas de protéine mais régule l'expression des ARNm cibles.
- se lie à l'ARNm et inhibent sa traduction ou provoquent sa dégradation.



E. Au niveau post traductionnel :

Renferme les mécanismes mise en jeu dans la maturation et l'activation des protéines produites.

Références bibliographiques :

- 1) EBERHARD PASSARGE. Atlas de poche de Génétique. Médecine Sciences Flammarion 2003.. KLUG William, CUMMINGS Michael et SPENCER charlotte.
- 2) Génétique 8ème edition. Pearson Education 2006.
- 3) Professeur Joël LUNARDI. cours Régulation de l'expression du message génétique . Université Joseph Fourier de Grenoble. 2011/2012
- 4) . MAFTAH A, PETIT JM, JULIEN R. Mini Manuel de Biologie moléculaire 4ème édition. Dunod 2018.
- 5) . PETIT JM, ARICO S, JULIEN R. Mini Manuel de Génétique 2ème édition. Dunod 2011.
- 6) ***<https://rnbio.sorbonne-universite.fr>***