

La régulation métabolique s'exerce sur la régulation de :

La synthèse d'enzymes	L'activité des enzymes.
-----------------------	-------------------------

La synthèse des enzymes est régulée par l'expression génique.

La régulation génique

Chez la Bactéries (et les Eucaryotes)

Les organismes unicellulaires s'adaptent aux conditions du milieu en modulant la production de leurs enzymes par la régulation de l'expression génique. Par exemple, les Bactéries sont capables de moduler l'expression des gènes pour ne synthétiser que les molécules vitales qui sont absentes de leur environnement.

Rmq. Les mécanismes de régulation de l'expression génique chez les organismes unicellulaires sont également présents chez les Eucaryotes.

Modèle de l'opéron

Un opéron est un groupe de gènes transcrit qui contient la majorité du temps toutes les instructions de fabrication de l'ensemble des enzymes nécessaire à l'accomplissement d'une activité métabolique. La transcription de l'opéron est contrôlée par une séquence d'ADN unique appelée promoteur.

Promoteur site où l'ARN polymérase se lie avant de commencer la transcription.

Il existe deux types d'opérons en fonction de l'état par défaut dans lequel ils sont :

Inductibles (actif) la transcription est l'état par défaut	Répressibles (inactif)
--	------------------------

La régulation est dite :

négative lorsque les opérons peuvent être inactivés.	positive lorsqu'une protéine de régulation déclenche la transcription.
--	--

Rmq : la régulation négative peut avoir lieu

Opérateur inductible

Un gène avec un opérateur actif est naturellement transcrit en ARNm. Il peut être inactivé par une protéine qui vient se fixer sur l'opéron et l'ARN polymérase de se fixer et ainsi la transcription. Cette protéine est appelée répresseur.

Le répresseur est codé par une autre séquence d'ADN avec un promoteur généralement moins strict. Souvent, il s'active lorsqu'il se lie avec le produit du gène qu'il bloque. Il va alors se fixer sur le ARN polymérase et empêcher la transcription.

Le répresseur peut être inactivé par une molécule appelé inducteur.

Corépresseur (également coactivateur) molécule nécessaire à l'activation du récepteur.

Rmq. Les liaisons sont réversibles.

Allostérique propriété d'une enzyme dont l'activité est modifiée par la liaison d'une molécule sur un site différent du site actif.

Activateur protéine qui se lie à l'ADN et qui stimule la transcription.

Rmq. L'action conjugué d'activateurs et de répresseurs permet à la cellule de régler précisément la vitesse de production des enzymes.

Chez les Eucaryotes

Chez les organismes pluricellulaires, toutes les cellules d'un individu partagent le même génome mais elles ont une utilisation très différentes de leur gène en fonction de leur rôle.

Les cellules humaines n'expriment simultanément et au maximum 20% de leurs gènes. Chaque cellule doit utiliser un sous ensemble de gènes uniques qui correspond au rôle qu'elle doit accomplir.

Expression génique différentielle L

La régulation de l'expression génétique peut avoir lieu :

À la transcription	Après la transcription
Avant la transcription La vitesse de transcription	L'épissage La maturation Le transport vers le cytoplasme. Dégradation de l'ARN

Tous l'ADN n'est pas accessible à la transcription par la cellule notamment lorsque :

Il est condensé (sous forme d'hétérochromatine)	Lorsqu'il est méthylé
---	-----------------------

L'hétérochromatine

Une partie est présente sous forme d'hétérochromatine, une forme condensée de l'ADN qui n'est que rarement utilisée. Elle peut être décondensée par la cellule par l'acétylation (ajout d'un groupement -COCH₃) des histones.

Rmq : Les chromosomes ne sont pas totalement dispersés aléatoirement dans le noyau. Certains sites inter et intra chromosomique sont rassembler et forme des régions riches en ARN et protéine régulatrice appelé usine à transcription.

L'ADN méthylé

L'ADN peut être rendu inactif par l'ajout de groupement méthyle (-CH₃) sur la chromatide par une enzyme. Cet état est réversible mais la méthylation n'est que rarement supprimée. En cas de division cellulaire, la méthylation sera transmise aux cellules filles.

Ainsi, l'ensemble des cellules issues d'une cellule mère partageront une utilisation communes des gènes tissus spécialisés avec des cellules.

La méthylation serait responsable de la transmission de caractères épigénétiques des parents aux enfants.

La régulation de l'initiation de la transcription.

Le promoteur est associé à de nombreuses séquences régulatrices appelées éléments de contrôle. Les éléments de contrôle (ou régulateur) sont dits :

Proximaux s'ils sont à proximité du promoteur	Distaux s'ils sont loin du promoteur appelé également amplificateur.
---	--

Rmq : Les élément de contrôle distaux peuvent être situés en amont en aval ou à l'intérieur d'un intron.

Chaque amplificateur n'est associé qu'a un seul gène.

Amplification élément de contrôle site de liaison de facteurs de transcription amplificateur.

Les éléments de contrôle sont des sites de l'ADN où viennent se fixer des protéines appelé facteurs de transcription qui agissent sur la vitesse de déplacement de l'ARN polymérase c'est-à-dire la vitesse de transcription.

Facteur de transcription protéine qui vient se fixer sur les éléments de contrôle pour réguler la transcription. Elle agit directement sur la chromatide.

Les facteurs de transcription sont classés en deux catégories :

Généraux (nécessaire à la transcription)	Spécifique (régule la vitesse activateur répresseur)
--	--

Les facteurs de transcription sont formés par

Un domaine de liaison qui est le site de liaison avec l'ADN (les éléments de contrôle)	Un ou plusieurs domaines d'activation
--	---------------------------------------

Les domaines d'activation se lient soit

aux protéines régulatrices	composante du mécanisme de transcription (les facteurs de transcriptions généraux ou des protéines médiatrices)
----------------------------	---

Les facteurs de transcriptions agissent soit :

activateurs	répresseur
-------------	------------

Rmq. : La plupart des activateurs et répresseurs agissent directement sur la forme de la chromatide et sur les histones.

La permet à la cellule de régler précisément la vitesse de transcription Le contrôle combinatoire

Les amplificateurs

Amplificateur séquence de l'ADN situé en amont aval ou à l'intérieur d'un intron constitué d'une combinaison unique pour chaque gène d'environ une dizaine d'éléments de contrôle.

Chaque élément de contrôle est composé d'une dizaine de nucléotides et peut se lier à 1 ou 2 facteurs de transcriptions.

Les amplificateurs se trouvent loin du promoteur. Ils sont rapprochés par les courbures de l'ADN induite par des protéines de la séquence génique.

Rmq. : Une grande partie de la régulation dépend des liaisons avec les activateurs.

Chaque élément de contrôle est une séquence qui contient environ 10 nucléotides et qui se lie à 1 ou 2 facteurs de transcription spécifiques.

La transcription de gènes qui codent pour des protéines impliquées dans une même voie métabolique est coordonné grâce à l'utilisation d'un ensemble commun d'éléments de contrôle spécifique.

Généralement l'activations des gènes se fait en réponse à un message extracellulaire.

Les répresseurs

Les répresseur agissent s soit :

En se liant au site de liaison des activateur ce qui empêche la liaisons avec les composantes ou avec les protéines régulatrices.	En désactivant le complexe de transcription.
---	--

les activateurs

Les activateurs disponibles diffèrent en fonction du type de cellules permet l'activation des différents amplificateurs.

Les mécanismes de régulation post transcriptionnel

La transcription n'est qu'une étape dans la production des protéines. La régulation peut avoir lieu après la transcription de l'ADN en ARNm. Elle permet notamment à la cellule de pouvoir adapter rapidement son métabolisme sans modifier son expression génique.

La régulation peut avoir lieu :

Avant que l'ARNm ne soit traduit en protéine	Pendant les étapes qui rendent la protéine fonctionnelle
--	--

La régulation avant la traduction

La régulation peut s'exercer

- L'épissage.
- La disponibilité de l'ARNm
- La dégradation de l'ARNm.

Rmq: Chez les bactéries, la dégradation de l'ARNm survient quelques minutes après leur fabrication.

L'épissage

Le nombre de façon permet de générer une grande diversité de protéines à partir d'un seul gène en fonction de protéines.

Régulation de la traduction

La traduction peut être régulé par des protéines qui viennent se fixer aux extrémités de l'ARNm et qui empêchent l'appareillage des ribosomes.

Dans les ovules, un certain nombre d'ARN n'ont pas de queue poly A suffisamment longue pour que débute la traduction. Une enzyme vient ajouter des nucléotides au moment où débute le développement embryonnaire.

Régulation post traductionnelle

La régulation post traductionnelle peut avoir lieu avant que la protéine devienne fonctionnelle notamment :

- La maturation et le transport (en fonction des types de protéines)
- Le repliement
- Le clivage pour devenir des protéines fonctionnelle offre l'opportunité de bloquer le processus et éviter la formation de protéines fonctionnelles.

Rmq : Certaines modifications fonctionnelles sont nécessaires à l'activation des protéines pour comme les glucides membranaire qui ne sont actif qu'une fois sur le site destination.

La régulation génique et le développement

La régulation génique est primordiale à la fois :

- pour coordonner le développement chez les Animaux afin de permettre à un individu d'émerger d'une seule cellule.

- Pour que chaque cellule puisse réaliser le rôle qui lui est destiné notamment car toutes les cellules partagent le même génome.

Le développement

Le développement animal résulte de trois processus interdépendants et simultanés :

La division cellulaire	La différenciation cellulaire	La morphogénèse
------------------------	-------------------------------	-----------------

Les mécanismes qui conduisent une seule cellule à donner naissance à des cellules filles différentes mais qui partagent le même génome vient du fait qu'elles régulent différemment l'expression de leurs gènes. Le destin que la cellule devra adopter est déterminé par l'information :

- Transmise par la cellule mère qui a généré des cellules légèrement différentes. La répartition initiale, non aléatoire et inégale des éléments est particulièrement déterminante lors de la division de l'ovocyte.
- Issue de l'interaction avec les cellules voisines qui libèrent des molécules comme des hormones de croissance...

Déterminant cytoplasmique éléments inégalement répartis entre les cellules filles qui les contraignent à réguler d'une façon particulière leur expression génétique et ainsi à devenir un type de cellule particulier.

La combinaison des différents déterminants

L'environnement facteur de plus en plus

Les molécules de surfaces des cellules voisines

Les facteurs de croissances

Deviennent plus important au fur et à mesure du développement

Induction changements du comportement cellulaire provoqués par les stimulus de l'environnement.

Les maladies de dérégulation de l'expression génétiques : les cancers

Les cancers sont dû un dérèglement du cycle cellulaire d'une cellule provoquer par l'accumulation de modifications de l'ADN. La cellule se multiplie anormalement vite et de façon anarchique.

Les cancers sont principalement le résultat de la modification dans le fonctionnement de certains gènes qui codent notamment pour des facteurs de croissances, les récepteurs et les molécules impliqués dans la communication cellulaires.

Oncogène gène mutant à l'origine du cancer. Le gène dans sa version non cancéreuse est appelé proto-oncogène.

Par rapport à une cellule normale, la protéine produite par l'oncogène :

Est soit en quantité anormalement élevé.	Soit à une activité anormalement élevé.
--	---

Rmq : L'augmentation de l'activité de la protéine est uniquement dû une modification de la séquence d'ADN de l'oncogène c'est-à-dire à un changement dans la structure de la protéine.

L'augmentation de la quantité de la protéine a principalement comme origine :

- Une mutation du code de l'oncogène qui modifie la structure de la protéine ce qui provoque un ralentissement de son élimination.
- Une multiplication des copies de l'oncogène
- Une mutation dans les séquences régulatrices liés à l'oncogène.

Les causes de l'apparition des oncogènes

Les trois principales causes à l'origine de la transformation d'un gène en oncogène sont :

La translocation d'ADN	La multiplication de ces copies	La mutation
------------------------	---------------------------------	-------------

Elles pour principalement attribuable à des facteurs :

Biologique (mutation aléatoire, virus...)	Environnement (pollution, UV...)
---	----------------------------------

Les gènes suppresseurs de tumeurs

Il existe des gènes suppresseurs de tumeurs

Chez l'Homme les principales mutations à l'origine des cancers sont :

Dans 50% des cas liée à la protéine p53

Dans 30% des cas RAS.

RAS code pour une protéine G (récepteur membranaire) responsable de la division cellulaire.

P53 protéine qui inhibe la division cellulaire notamment lorsque l'ADN est endommagé. Elle stoppe le cycle cellulaire pour permettre à la cellule de réparer son code génétique ou dans les cas les plus grave, il provoque l'apoptose de la cellule

L'apparition de cancer s'explique par l'accumulation de mutation d'autant plus avec l'âge.

Le risque de développer un cancer n'est pas le même pour chaque personne. Certains individus ont des prédispositions génétique c'est-à-dire qu'elles ont hérités de leurs parents de sorte que le nombre de mutations nécessaire à l'apparition d'un cancer est lié à l'ADN de ses parents.

Dans 15% des cancers sont liés à des virus.