

## La régulation de l'expression des gènes

### I- Généralités :

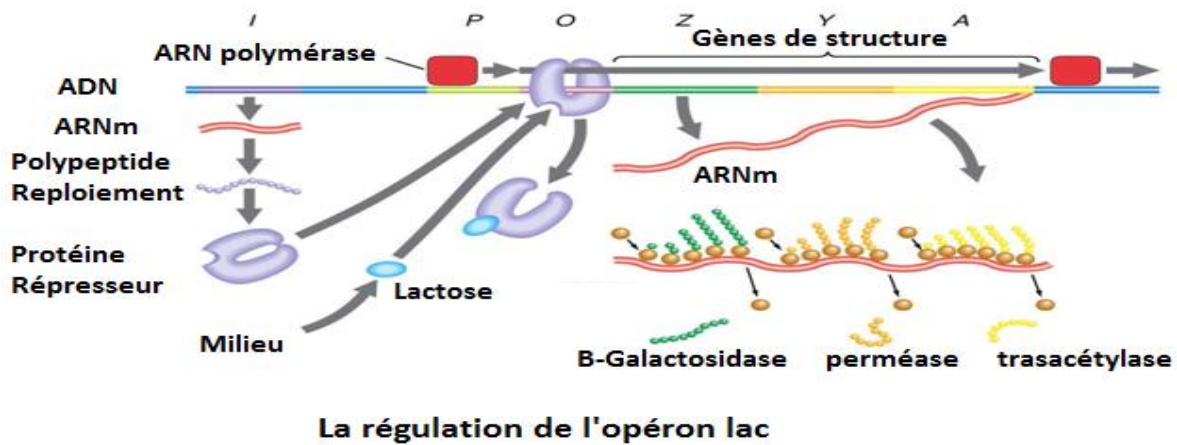
La cellule doit être capable d'élaborer des mécanismes pour réguler l'expression des gènes codant. Pour cela deux conditions sont requises :

- 1- Les cellules doivent être capables d'activer ou de réprimer la transcription de chaque gène ou groupe de gènes spécifiques.
- 2- Les cellules doivent savoir reconnaître les conditions environnementales dans lesquelles elles doivent activer ou réprimer la transcription des gènes adéquats.

Chez les procaryotes comme chez les eucaryotes, les gènes sont régulés principalement à l'étape de l'initiation de la transcription, le plus souvent par des protéines capables d'activer ou d'inhiber le fonctionnement du gène.

### II- La régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes :

Chez les procaryotes les gènes sont regroupés en opérons, on a l'exemple de l'opéron lactose (opéron lac), nécessaire au transport et au métabolisme du lactose chez E. coli, il est composé de trois gènes Z, Y, et A.



- Un quatrième gène, le gène I, proche des gènes Z, Y et A sans leur être directement adjacent, code pour une protéine répresseur ainsi nommée parce qu'elle peut bloquer l'expression des gènes Z, Y et A.

\* Le gène Z code pour la  $\beta$ -galactosidase.

\* Le gène Y code pour une perméase.

\* Le gène A qui code une enzyme **transacétylase** (pas nécessaire au métabolisme du lactose).

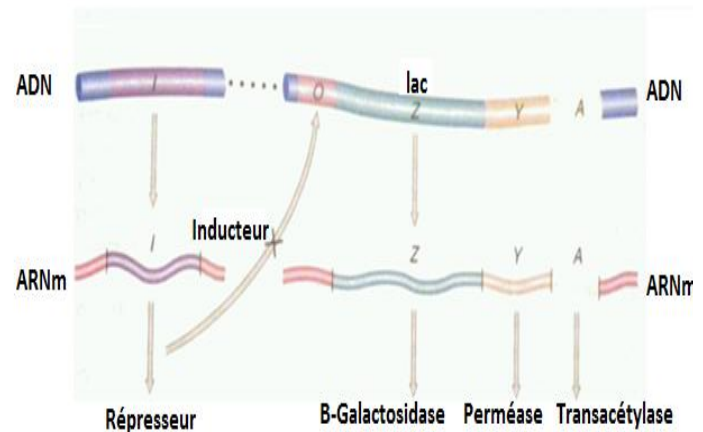
Ces trois gènes sont transcrits en **une seule molécule d'ARNm multigénique**

- Le répresseur se fixe à une région de l'ADN proche du début du gène Z ainsi que du promoteur P, cette région est appelée : l'opérateur = région O. En se fixant à l'opérateur le répresseur empêche l'initiation de la transcription par l'ARN polymérase.

Les segments POZYA constituent un **opéron**, c'est-à-dire une **unité génétique d'expression coordonnée**

- Le répresseur lac possède 2 sites de reconnaissance l'un pour l'opérateur et l'autre pour le lactose et certains de ses analogues. Lorsque le répresseur fixe des dérivés du lactose, il subit un changement de conformation. Cette petite modification de forme change son site de liaison à l'opérateur, de telle manière que le répresseur perd son affinité pour celui-ci, ainsi en réponse à la liaison de dérivés du lactose, le répresseur se détache de l'ADN.

- La levée de la répression pour le système lac est appelée induction, les dérivées du lactose qui inactivent le répresseur et provoquent l'expression des gènes lac, sont appelés inducteurs (activateurs).

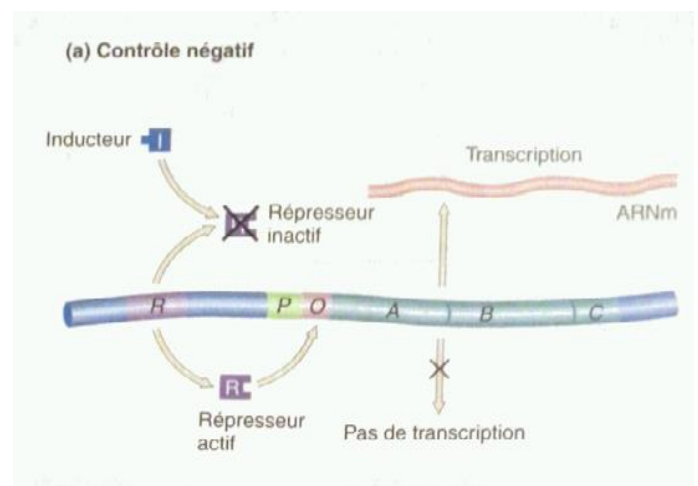


L'opéron lac

#### a- Le contrôle négatif de la transcription

-La régulation est négative lorsqu'il y a répression transcriptionnelle (pas de transcription). Grâce au répresseur actif (élément négatif), qui bloque l'expression des gènes de l'opéron en se fixant à un site opérateur (O) en absence d'induction (lactose et les dérivés du lactose).

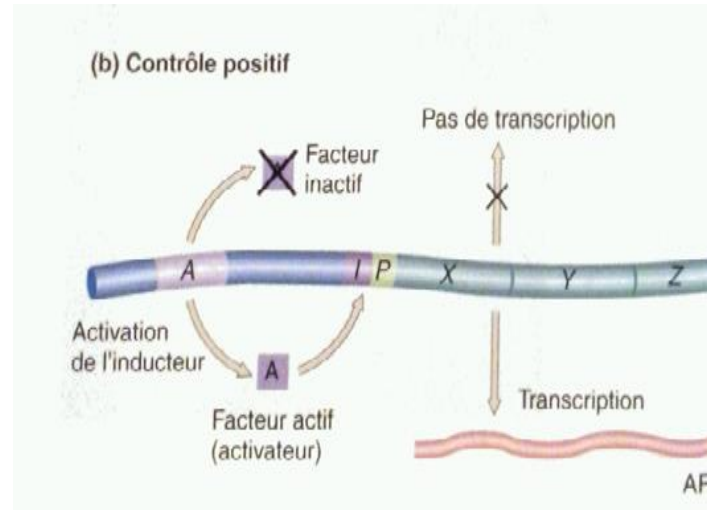
- Le répresseur est inactivé par un activateur (inducteur) ou par une mutation.



### **b- Contrôle positif:**

La régulation est positive lorsqu'il y a induction transcriptionnelle (il y a transcription).

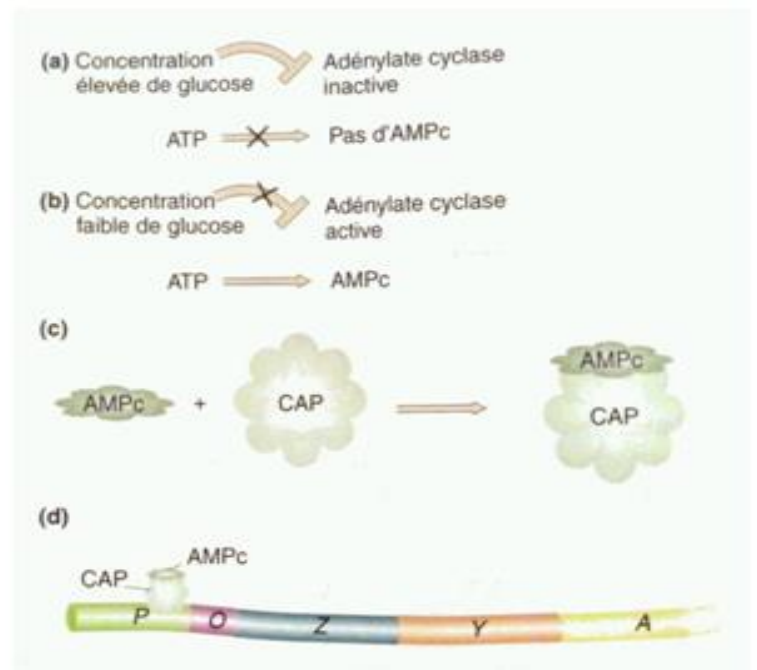
L'opéron lac possède un niveau de contrôle qui lui permet de rester inactif en présence de glucose. Des catabolites du glucose peuvent convertir un facteur inactif en un facteur actif, comme dans le cas de l'AMP cyclique (nécessaire à l'activation de l'opéron lac) et de la protéine CAP (protéine activatrice des catabolites). Un facteur inactif du contrôle positif empêche toute expression de gènes. L'activateur se fixe à la région de contrôle de l'opéron appelé I dans ce cas.



- En présence d'une concentration élevée de glucose, un produit de dégradation du glucose inhibe l'enzyme adénylate cyclase, empêchant la conversion de l'ATP en AMPc.

- En présence d'une concentration faible de glucose, il n'y a pas de produit de dégradation, adénylate cyclase est alors active et de l'AMPc est formé.

- Lorsque le milieu contient de l'AMPc, celui-ci agit comme un effecteur et forme un complexe AMPc-CAP agit comme un activateur de la transcription de l'opéron lac en se fixant à une région située à l'intérieur du promoteur lac.



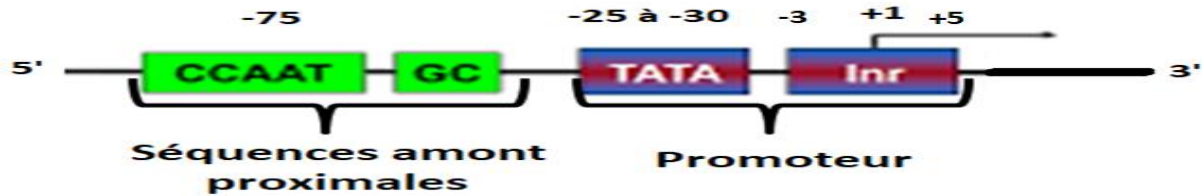
**Le contrôle de l'opéron lac par les catabolites**

## **III- La régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes :**

### **A- Les séquences agissant en cis dans la régulation de la transcription :**

**1- Le promoteur proximal (central)** TATA box situé à - 30 pb en amont du site d'initiation de la transcription. Ce promoteur est incapable d'assurer seul une transcription efficace.

**2- Eléments proches du promoteur proximal** (Les boîtes GC et CAAT) distants de - 75 à - 200 pb du site d'initiation.



Une séquence cis est une séquence d'ADN capable de moduler l'expression d'un gène présent en générale sur le même chromosome.

### **B- Les éléments agissant en cis dont la fonction est indépendante de la distance :**

- Ce sont des séquences de nucléotides situés à des milliers de nucléotides du promoteur proximal. Malgré la distance qui sépare les promoteurs proximaux de ces éléments, ces derniers agissent sur le promoteur proximal comme **activateurs (enhancers)** ou **répresseurs (silencers)**.

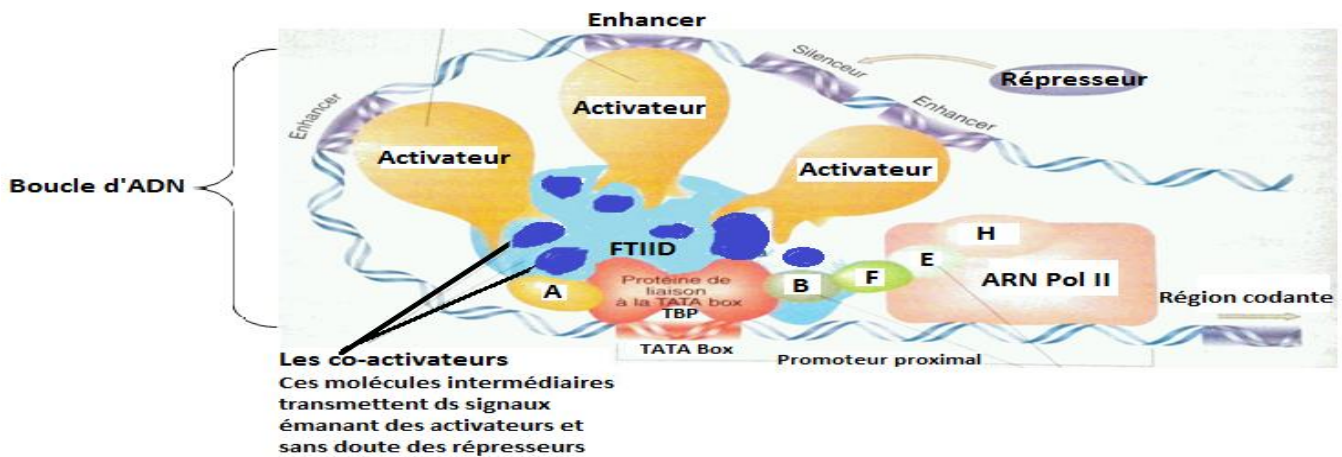
### **C- Les facteurs de contrôle agissant en trans dans la transcription :**

- Les facteurs agissant en trans ou facteurs trans sont des protéines originaires du cytoplasme qui se fixent sur un élément cis de l'ADN. Ils jouent un rôle important en activant et régulant la transcription en modulant l'efficacité de la lecture du gène par l'ARN polymérase II.

#### **1- Les protéines régulatrices qui se fixent au promoteur proximal ou les facteurs de transcription**

#### **2- Les protéines régulatrices qui se fixent à des enhancers et à des silencers :**

Les activateurs ou répresseurs, ce sont des protéines qui se fixent aux séquences enhancers ou silencers. Ces protéines communiquent avec les FTII par le biais de coactivateurs, dans ce modèle se forme une boucle d'ADN, qui amène les protéines activatrices fixées sur des enhancers distants, à proximité de complexes protéiques associées aux séquences proximales du promoteur.



**L'assemblage moléculaire contrôlant la transcription dans les cellules humaines**

## Bibliographie

- 1- Burstein C, Cohn M, Kepes A, Monod J. Rôle du lactose et de ses produits métaboliques dans l'induction de l'opéron lactose chez Escherichia coli. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*. 1965;95(4):634-639. doi:10.1016/0005-2787(65)90517-4
- 2 - Griffiths, Anthony.J.F.Miller, Jefferey. H. SUZUKI, DAVIDT. 3éd.Introduction à l'analyse génétique. Paris: de boeck; 2002,
- 3- Kuhlman T, Zhang Z, Saier MH, Hwa T. Combinatorial transcriptional control of the lactose operon of Escherichia coli. *PNAS*. 2007;104(14):6043-6048. doi:10.1073/pnas.0606717104
- 4- Lewis M, Chang G, Horton NC, et al. Crystal Structure of the Lactose Operon Repressor and Its Complexes with DNA and Inducer. *Science*. 1996;271(5253):1247-1254. doi:10.1126/science.271.5253.1247
- 5- Mellon I, Hanawalt PC. Induction of the Escherichia coli lactose operon selectively increases repair of its transcribed DNA strand. *Nature*. 1989;342(6245):95-98. doi:10.1038/342095a0