

REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES

Objectifs spécifiques: Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

1. Montrer l'intérêt de la régulation de l'expression des gènes
2. Décrire les mécanismes de régulation de l'expression de gènes chez les procaryotes
3. Décrire les mécanismes de régulation de l'expression de gènes chez les eucaryotes

Plan du cours :

- I. Introduction
- II. Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes
- III. Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes

I. INTRODUCTION :

On appelle expression génétique l'ensemble des phénomènes qui permettent à un gène (unité élémentaire de l'information génétique situé à une position donnée, le locus, dans le génome) d'être exprimé en ARN puis, s'il s'agit d'un gène codant une protéine, en protéine. Ce processus impliquant des polymérisations, il fait partie de l'anabolisme. 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.

Chez les procaryotes LA REGULATION DE L'expression génétique sert à répondre aux conditions Changeantes de l'environnement immédiat.

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

Le contrôle de l'expression génique peut se faire au cours de la transcription, la traduction ou bien les deux

II. REGULATION DE L'EXPRESSION GENETIQUE CHEZ LES PROCARYOTES :

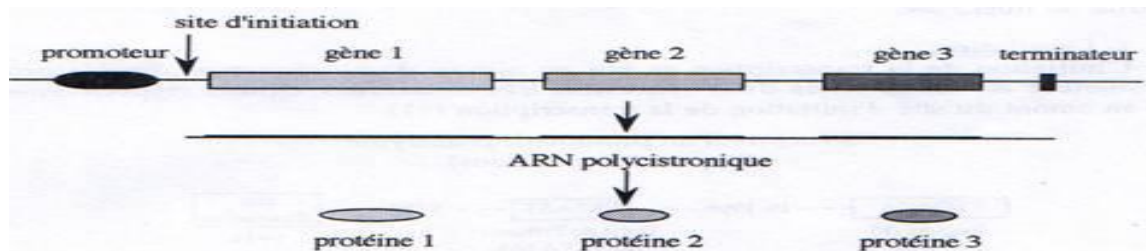
Chez les procaryotes les gènes qui participent à la réalisation d'une même fonction sont organisés en **unité fonctionnelle= l'opéron**

Par définition, un **opéron** est une **unité génétique** trouvée uniquement chez les **procaryotes** composé de **gènes** adjacents qui seront régulés et transcrit ensemble à l'aide d'un même promoteur et l'ARN messager ainsi obtenu est dit **polycistronique** (un ARN spécifique contient l'information nécessaire pour former plusieurs protéines différentes)

L'ARNm polycistronique présente plusieurs séquences codantes indépendantes dites cistrons

L'opéron comprend :

- Les gènes de structure
- Un ou plusieurs gènes régulateurs codants des protéines régulatrices : répresseurs ou activateurs
- Des éléments de contrôle présents dans la séquence d'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'opérons :

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.

Exemple d'un opéron inducteur :

L'opéron lactose de la bactérie ESCHERICHIA COLI :

Avec l'étude de l'opéron lactose, François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff ont été les premiers scientifiques à décrire un système de régulation de la transcription des gènes. Ils proposent l'existence de deux classes de gènes qu'ils différencient par leur fonction : les gènes structuraux et les gènes régulateurs. C'est à partir de ces travaux qu'est né le concept de la régulation génique. (Prix Nobel de physiologie et médecine en 1965)

Organisation de l'opéron lactose

L'opéron lactose comprend :

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

5'

3'



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.

*Comment fonctionne un opéron d'ESHERICHIA COLI ?

1-EN PRESENCE DE GLUCOSE ET ABSCENCE DE LACTOSE :

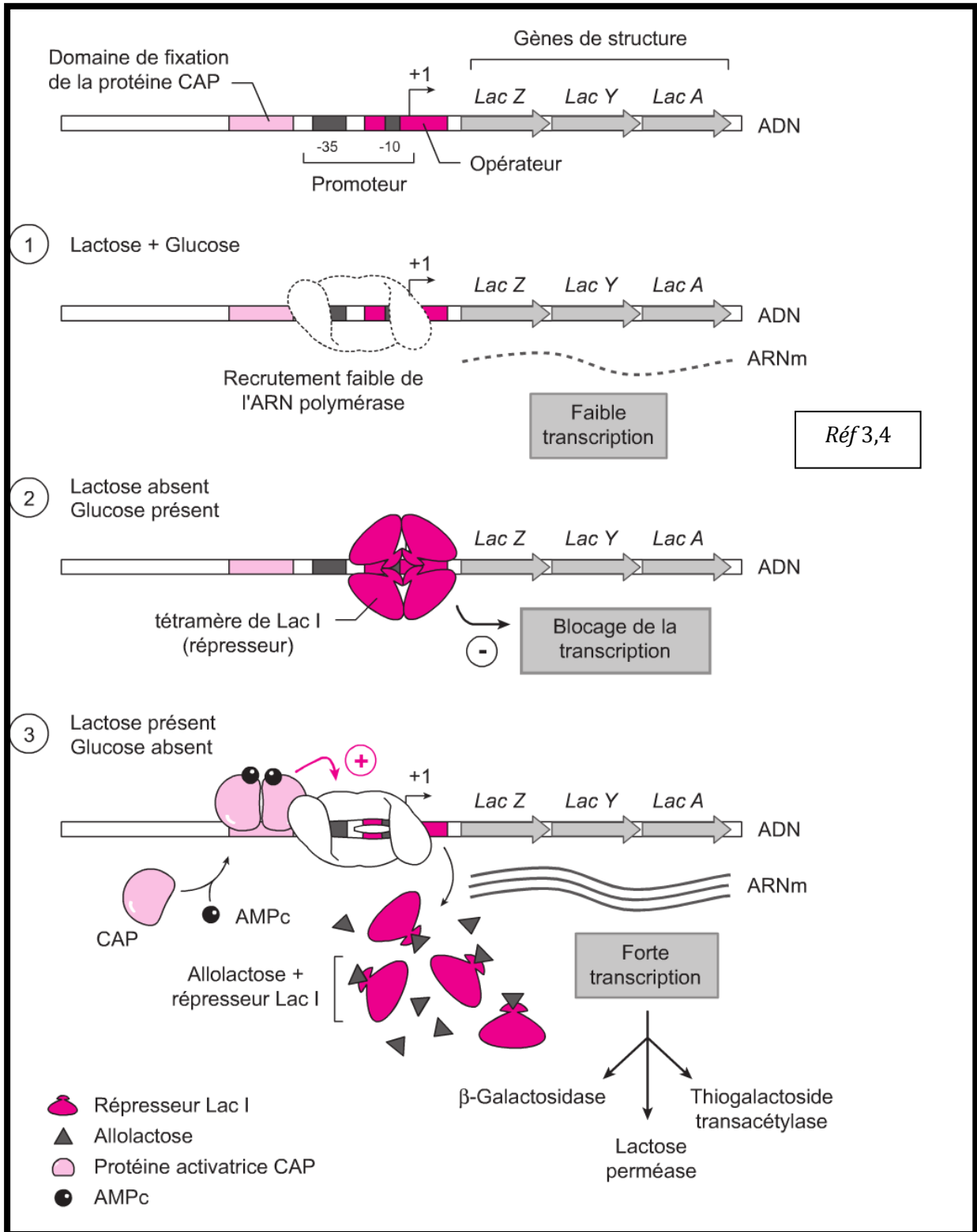
LORSQUE LA BACTERIE SE TROUVE DANS UN MILIEU dépourvu DE LACTOSE

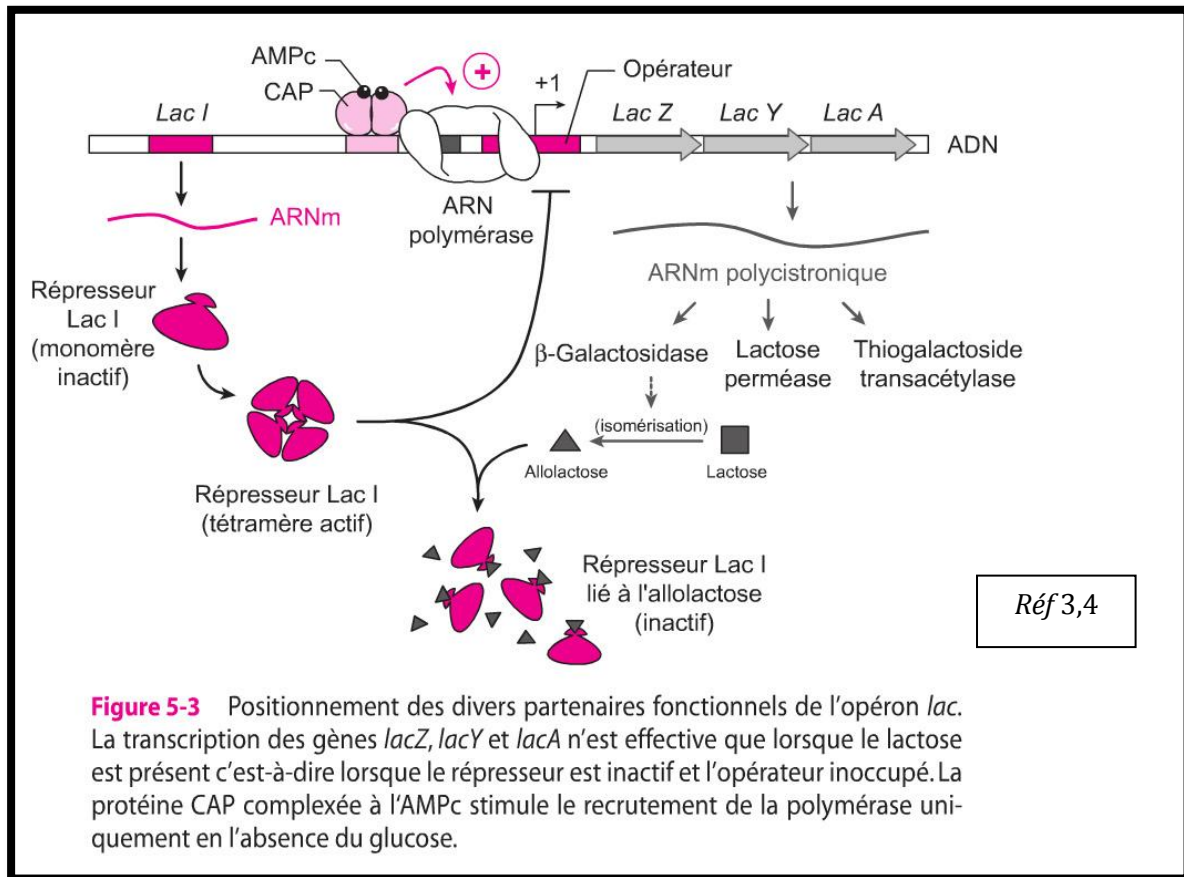
LE GENE LacI est transcrit ensuite traduit ce qui va entrainer la synthèse du REPRESSEUR monomérique de la protéine qui s'assemble pour former un complexe tétraédrique (04 sous unités identiques)

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 charges de métabolisme du lactose (la bactérie utilise que le glucose)



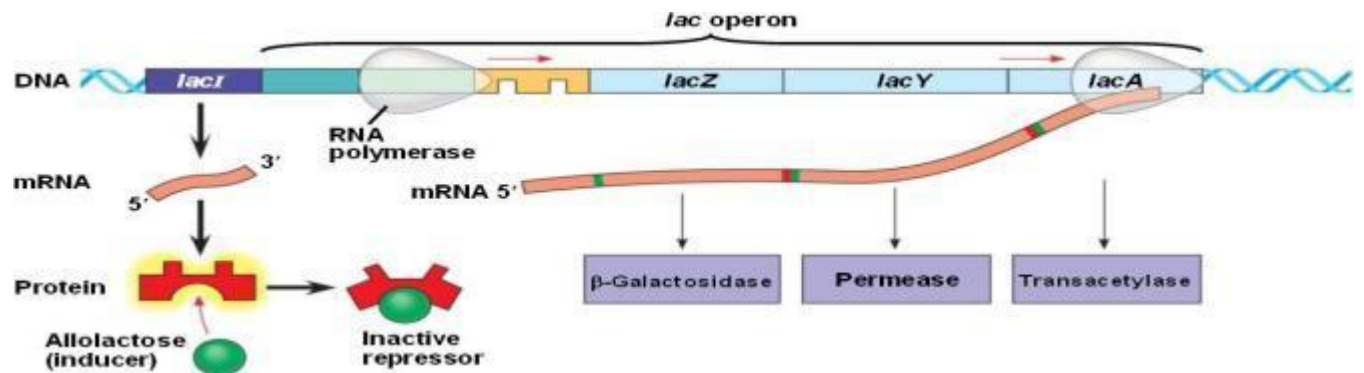


2-EN PRESENCE DE LACTOSE ET ABSCENCE DE LACTOSE :

Grace à la perméase (une petite quantité présente dans la cellule), le lactose pénètre dans la 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 entrainer la fixation du complexe CAP-AMPc au niveau du promoteur



3-En présence de glucose et de lactose :

Dans ce cas la bactérie utilise préférentiellement le glucose

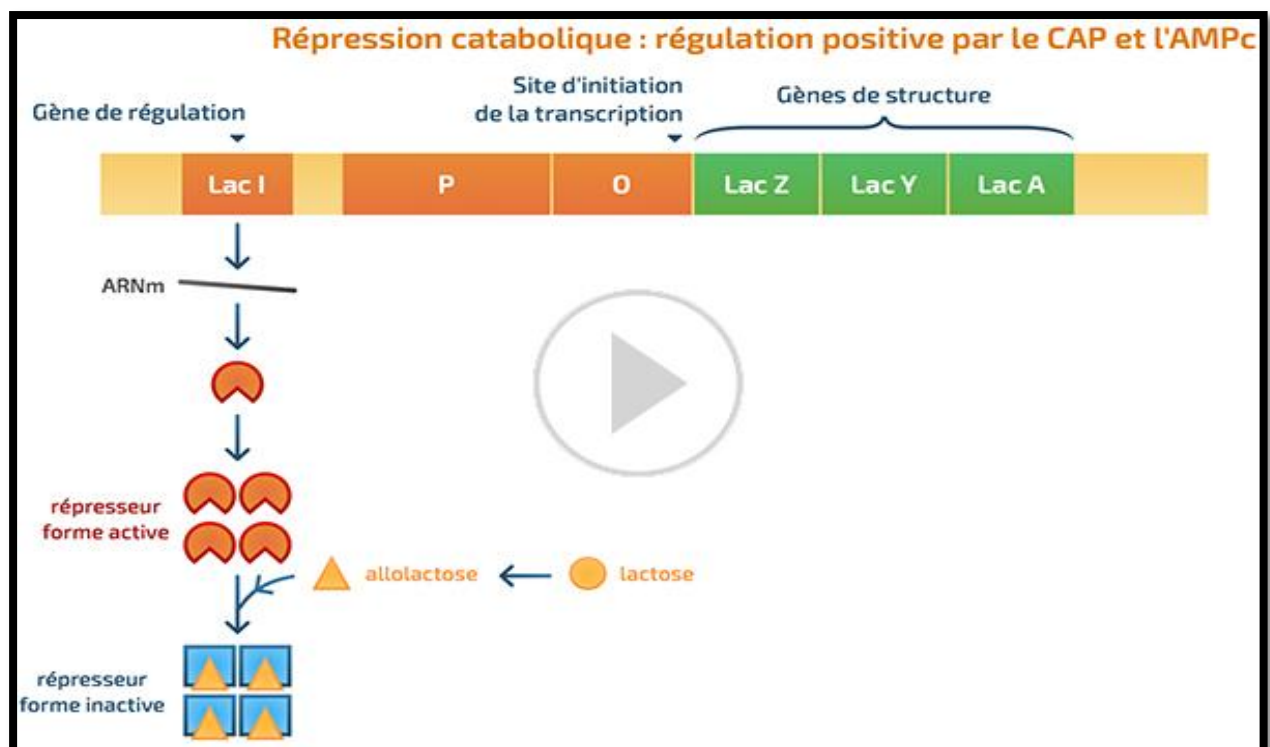
L'augmentation de taux de glucose va entrainer la diminution de concentration de l'AMPc donc pas de fixation de l'AMPc à la protéine CAP et par la suite pas de fixation de l'ARN polymérase donc pas d'expression de l'opéron lactose

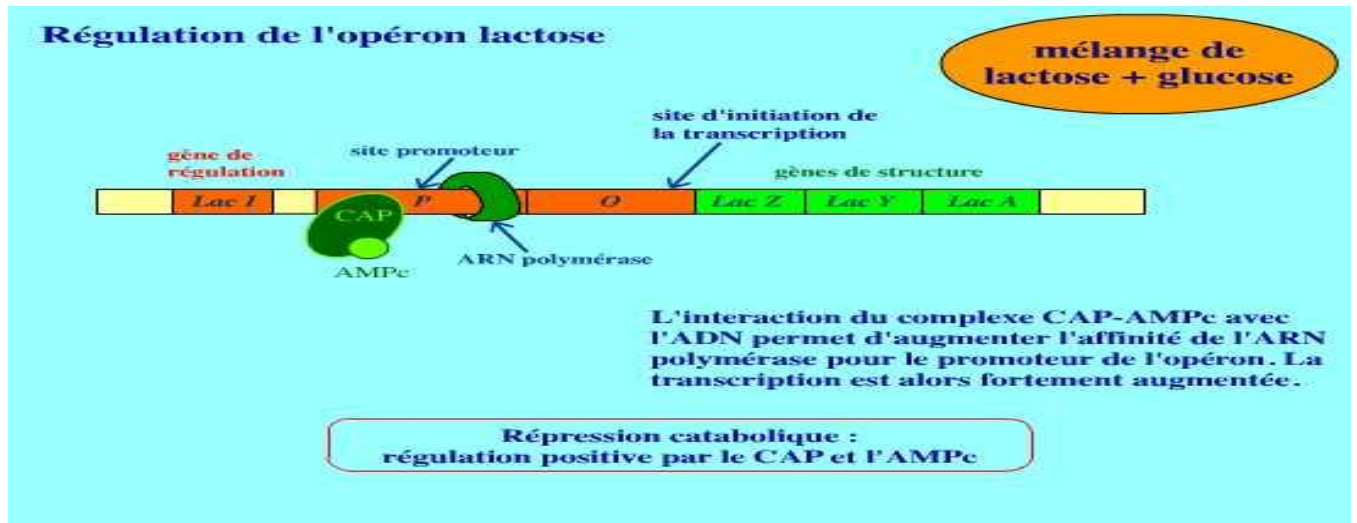
Après l'épuisement du glucose, la bactérie se trouve privée d'une source d'énergie, elle accumule l'AMPc Qui va se lier à la protéine CAP formant le complexe CAP-AMPc qui va se fixer sur le promoteur permettant ainsi la transcription de l'ARN polymérase et la production des enzymes chargées (l'allolactose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





Un tableau récapitulatif :

Glucose	lactose	Opéron lactose
+	+	Inactif car CAP non fixé au promoteur (pas d'AMPc)
+	-	Inactif car le récepteur est fixé à l'opérateur et le CAP est non fixé au promoteur
-	-	Inactif car le récepteur est fixé à l'opérateur
-	+	Actif car le récepteur n'est pas fixé à l'opérateur et l'AMPc-CAP est fixé au promoteur

Exemple d'un opéron répressible :

L'opéron tryptophane :

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

Il est constitué des éléments suivants :

-05 gènes de structure : *trpA*, *trpB*, *trpC*, *trpD*, *trpE* qui sont des gènes qui permettent de transformer le chorismate en tryptophane

-01 gène régulateur *trpR* codant pour un apo-répresseur

-Des éléments de contrôle : représentés par le promoteur et le l'opérateur

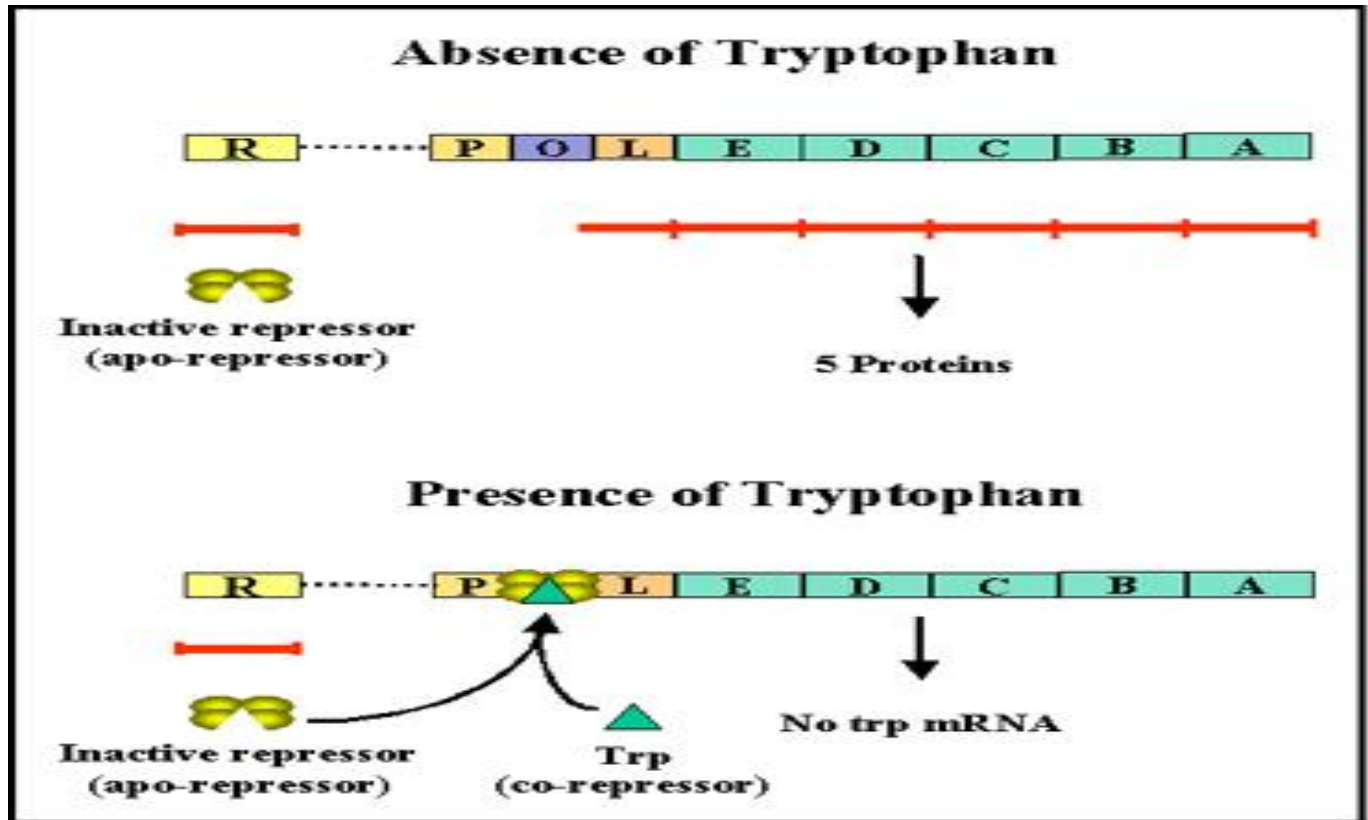
En absence de tryptophane :

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

Le tryptophane se comporte comme un répresseur de sa propre synthèse



III. LA REGULATION DE L'EXPRESSION GENIQUE 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 :

1. Au niveau de l'ADN et chromatinien :

La chromatine existe sous deux formes :

Hétérochromatine = transcriptionnellement inactive

Euchromatine = transcriptionnellement active

a) Modification des histones :

-Certains enzymes vont modifier l'état de ces histones (acétylase, désacétylase, méthylase, déméthylase, phosphorylase, déphosphorylase. ext)

Par ex : l'acétylation par histone acétyl transférase

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

c) Méthylation de l'ADN :

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

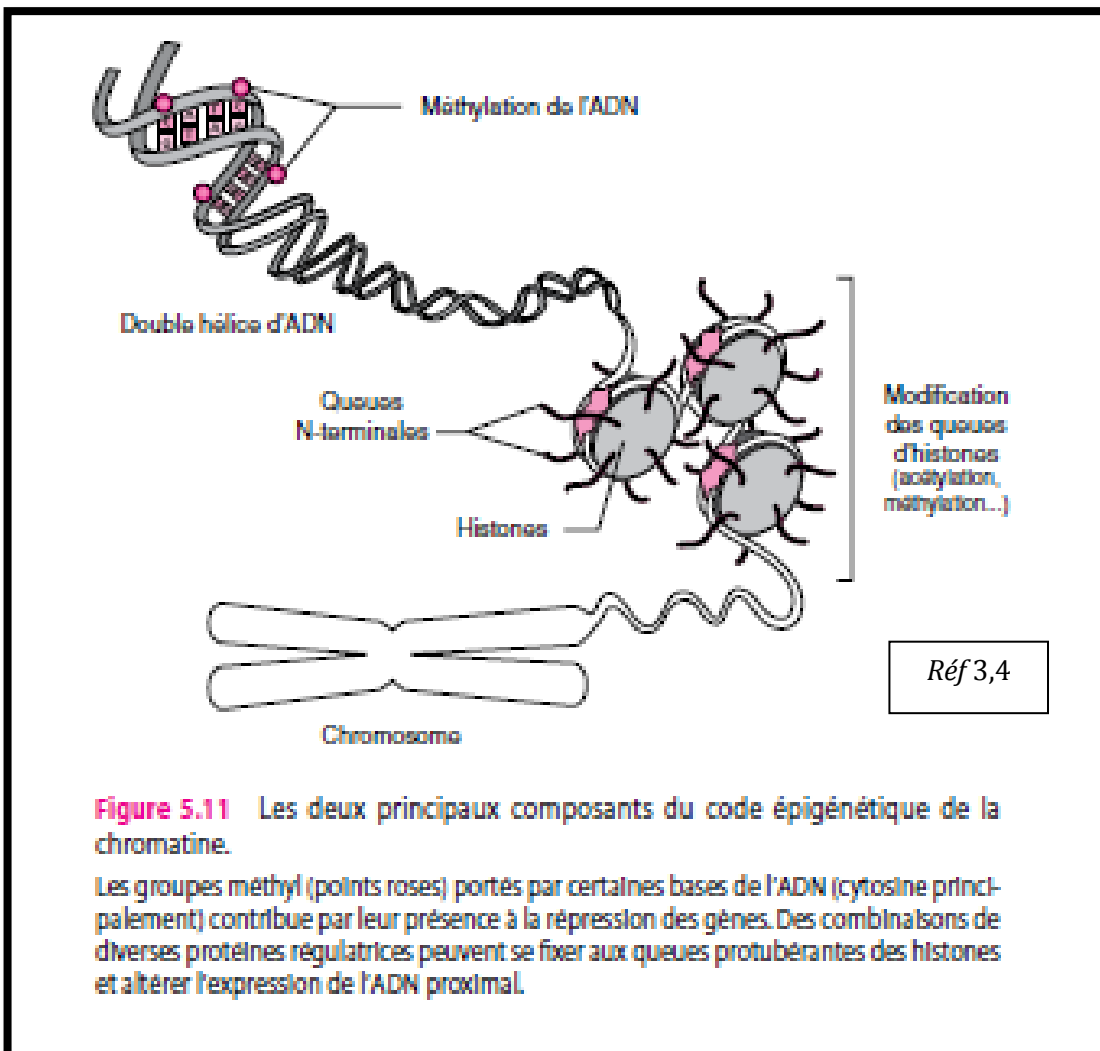
Cette méthylation réalisée par toute une série d'enzymes (méthylases)

Cette méthylation a un rôle de diminuer la transcription

* pour qu'un gène soit transcrit :

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

- qu'il soit non méthylé



2. 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 séquences cis- régulatrice (se trouvent au niveau d'ADN): 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
- La combinaison de plusieurs séquences

Les facteurs de régulation dite trans :

-certains interviennent d'une manière générale

-certains sont spécifiques

-d'autres inductibles

-parfois des signaux extra cellulaire : ex : les hormones thyroïdiennes, stéroïdes agissant au niveau des récepteurs nucléaires.

3. Au niveau post transcriptionnel :

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

L'épissage alternatif :

Un gène peut coder des protéines différentes

Par exemple :

Dans la thyroïde l'excision et épissage d'un gène aboutit à une protéine qui la calcitonine

(Métabolisme du calcium et du phosphore) alors qu'au niveau du système nerveux le même

Gene sera épissé d'une manière différente aboutissant à la formation d'une protéine différente CGRP (calcitonin gene- related peptide) qui a un effet vasodilatateur et effet cardiaque inotrope et chronotrope donc le même gène peut donner naissance à deux proteines dont la fonction est différente suivant le tissu dans lequel le gène est exprimé

4. Au niveau de la traduction

Plusieurs mécanismes sont mis en jeu

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 ARNm sera bloqué et pas d'expression de ferritine

En présence d'un excès de fer, 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

Des ARN non codants (21-25 nucléotides) contrôlent l'expression génique en s'appariant avec des ARN cibles portant une séquence homologe permettant la répression de la traduction de la protéine correspondante ou clivant l'ARNm cible au niveau du site de fixation du micro ARN

5. 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.
2. KLUG William, CUMMINGS Michael et SPENCER charlotte. Génétique 8ème édition. Pearson Education 2006.
3. MAFTAH A, PETIT JM, JULIEN R. Mini Manuel de Biologie moléculaire 4ème édition. Dunod 2018.
4. PETIT JM, ARICO S, JULIEN R. Mini Manuel de Génétique 2ème édition. Dunod 2011.

<https://rnbio.sorbonne-universite.fr>