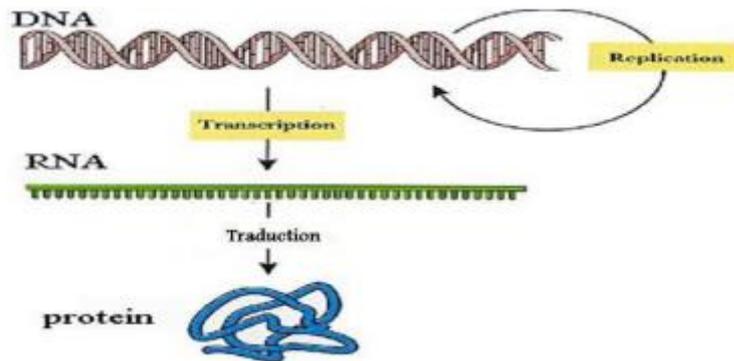


Chapitre 4 : L'expression de l'information génétique et son contrôle

L'expression des gènes, encore appelée expression génique ou expression génétique, désigne l'ensemble des processus biochimiques par lesquels l'information héréditaire stockée dans un gène est lue pour aboutir à la fabrication de molécules qui auront un rôle actif dans le fonctionnement cellulaire, comme les protéines ou les ARN. C'est l'acte par lequel une cellule assemble une chaîne protéique en combinant des acides aminés isolés présents dans son cytoplasme, guidé par l'information, contenue dans l'ADN.

Elle se déroule en deux étapes :

- La transcription de l'ADN en ARN messager
- La traduction de l'ARN messager en une protéine



1. La transcription

1.1. La transcription

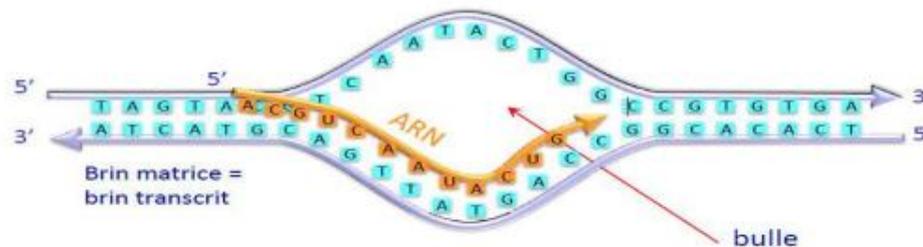
- Au cours de la transcription, un brin d'ADN qui compose un gène, appelé brin non codant, sert de modèle pour la synthèse d'un brin d'ARN correspondant (complémentaire) par une enzyme appelée l'ARN polymérase. Ce brin d'ARN se nomme le transcrit primaire.
- La transcription est le processus de copie du matériel génétique (ADN ou ARN) en ARN. Chez les procaryotes une seule ARN-polymérase effectue la transcription pour tous les types d'ARN, tandis que chez les eucaryotes trois ARN-polymérases différentes interviennent selon qu'il s'agit de produire un ARN ribosomique, un ARN messager ou un petit ARN (ARN de transfert par exemple).

- La transcription correspond à la synthèse d'une molécule d'ARN à partir d'une matrice d'ADN. Les gènes sont transcrits seulement quand leurs produits sont nécessaires pour la cellule. Ces produits correspondent soit à une chaîne polypeptidique soit à un ARN fonctionnel.

La transcription nécessite trois composants essentiels :

1.1.1. La matrice de transcription (le brin transcrit)

Le brin utilisé pour la transcription est appelé brin matrice. L'autre brin n'est normalement pas transcrit. La transcription produit une molécule d'ARN qui a la même polarité et la même séquence de bases que le brin qui n'a pas servi de matrice, sauf que l'ARN contient U à la place de T. Pour cette raison, le brin non transcrit est appelé « brin sens ».



1.1.2. Le système de transcription

La transcription est effectuée par une ARN polymérase dont l'action est assistée par plusieurs protéines auxiliaires qui s'associent à la polymérase à différentes étapes du processus. Il s'agit principalement des facteurs de transcription (TFI, TFII...).

1.1.3. Les substrats de la transcription

L'ARN est synthétisé à partir de ribonucléosides triphosphates (rNTP) qui sont ajoutés un à un à l'extrémité 3'-OH de la chaîne en formation. Deux groupements phosphate sont clivés du rNTP entrant, et le groupement phosphate restant forme une liaison phosphodiester qui attache le nucléotide à la molécule d'ARN en croissance. Les nucléotides sont toujours ajoutés à l'extrémité 3' de la molécule, donc le sens de transcription est de 5' vers 3'.

1.2. Les mécanismes de la transcription ADN

Les étapes de la transcription, la transcription se déroule en trois étapes :

- L'initiation ;
- L'élongation ;
- La terminaison.

1.3. Les caractéristiques générales de la transcription sont :

1.3.1. Les règles de base

La synthèse d'un ARN à partir d'ADN s'effectue toujours :

- Dans le sens 5' à 3'
- De manière antiparallèle par rapport à la portion d'ADN copiée
- De façon complémentaire

1.3.2. Les éléments nécessaires à la transcription

La synthèse d'un ARN nécessite :

- la présence de nucléotides propres au ARN, c'est-à-dire contenant du ribose, des bases A, U, G et C et sous forme de nucléotides triphosphates
- la présence de l'enzyme ARN polymérase, les sels de magnésium sont indispensables à cette enzyme. La polymérisation se fait dans sens 5' 3', les ARN polymérases n'ont pas d'activité de relecture (exonucléasique 3' 5')
- la présence d'une matrice d'ADN servant de modèle. Lors d'une transcription, l'un des brins d'ADN est transcrit et l'autre pas, mais que ce ne sera pas toujours le même brin.

1.2. TRANSCRIPTION PROCARYOTIQUE

La synthèse de l'ARN comprend trois phases successives : l'initiation, l'élongation de la chaîne polynucléotidique et enfin, la terminaison.

La transcription s'effectue grâce à l'ARN polymérase qui contient 5 sous unités : 2 chaînes α , 1 chaîne β , 1 chaîne β' et 1 chaîne σ (sigma).

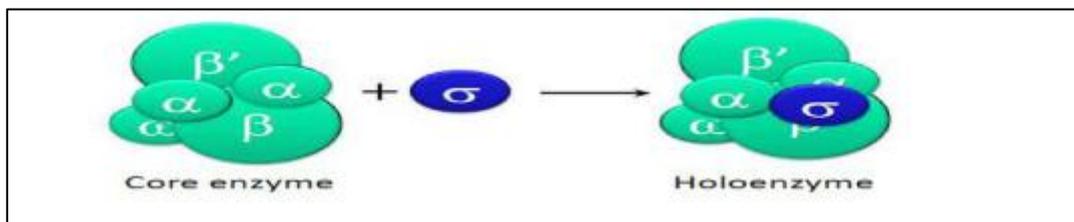


Figure 1. Structure de l'ARN polymérase d'Ecoli.

1.2.1. Initiation (Fixation polymérase sur les sites promoteurs) :

Chez toutes les bactéries, le démarrage de la transcription est conditionné par la reconnaissance de séquences spécifiques de l'ADN appelées sites promoteurs. L'analyse de nombreuses d'ADN situées en amont de site de démarrage de la transcription ont permis de définir les séquences du site promoteur (Fig.28) :

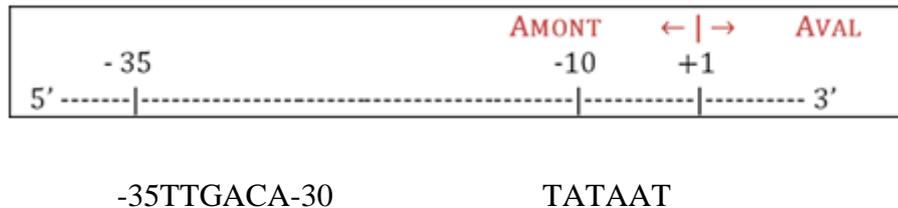
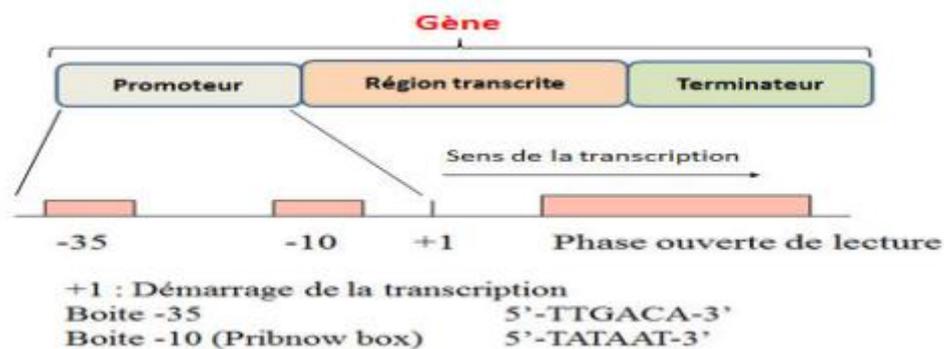


Figure 2. Les séquences du site promoteur

- En -10 du site d'initiation on trouve la TATA box ou boîte de Pribnow : « TATAAT »
- En -35 du site d'initiation on trouve : « TTGACA »

La sous unité σ est associée de manière transitoire (non permanente) avec les autres sous unités, elle se lie au site promoteur. Les séquences -10 et -35 sont reconnues par la sous unité sigma rentre en contact avec les deux séquences. Cette liaison se traduit par une ouverture de la double hélice.



Des points de contact supplémentaires entre l'ARN polymérase (les autres sous unités) et l'ADN se forment, et la transcription va pouvoir commencer. La sous unité sigma se séparera alors de l'enzyme (dès que la chaîne d'ARN aura quelques nucléotides) pour aller se lier à une autre molécule d'ARN polymérase.

La sous-unité sigma σ permet donc une reconnaissance spécifique du site promoteur par l'ARN-polymérase et diminue l'affinité de l'enzyme pour les régions non promotrices. Il agit de

manière cyclique, en effet après l'initiation faite, le facteur sigma se détache pour être recyclé et réutilisé pour d'autres initiations de gènes.

1.2.3. Élongation

L'ouverture de la double hélice va permettre l'addition de nucléotides complémentaires au brin orienté 3' 5'. Le premier nucléotide fixé est le plus souvent ATP ou GTP plutôt que CTP et exceptionnellement UTP. La synthèse de la liaison phosphodiester est réalisée par la sous-unité β qui correspond à la sous-unité catalytique de l'ARN-polymérase.

La polymérisation se fait bien dans le sens 5'→ 3' et elle s'effectue en l'absence de toute amorce préexistante.

- Le premier ribonucléotide est sous forme triphosphate, les autres sont sous forme monophosphate.
- Puis création de la liaison phosphodiester au niveau du 3'OH avec un autre ribonucléotide qui va libérer son pyrophosphate, ce qui libère l'énergie nécessaire à la réaction.
- Ensuite progression de l'ARN polymérase et de la boucle de transcription en supprimant les liaisons hydrogènes. Une fois la séquence transcrite, l'ADN se renature spontanément

1.2.3. Terminaison

Quand l'ARN polymérase reconnaît un dernier signal sur l'ADN : le site de terminaison, la synthèse s'achève et il y aura dissociation du complexe ADN-ARN polymérase suivie par la libération de la polymérase et de la chaîne d'ARN qui vient d'être transcrite.

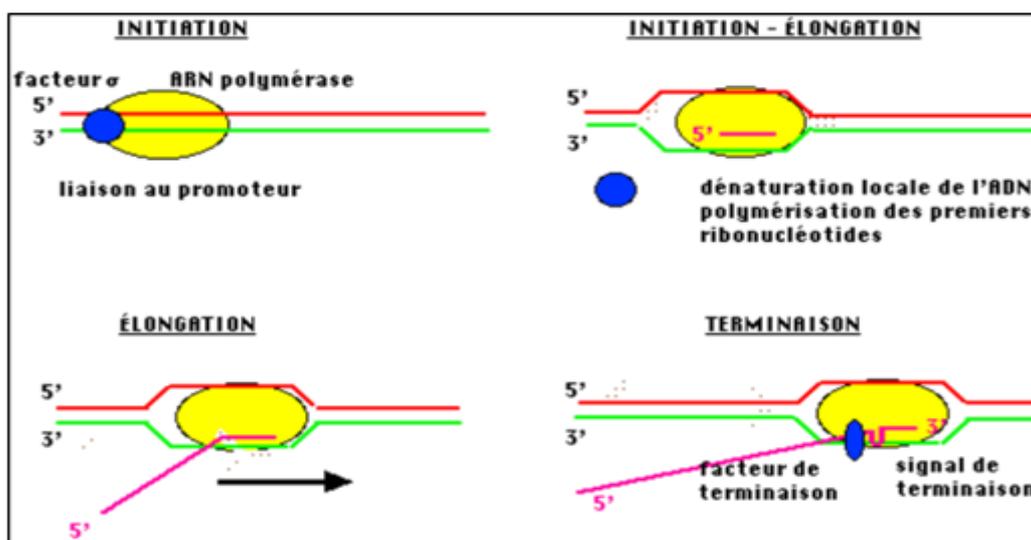


Figure 3. La transcription chez les procaryotes

1.3. Maturation des transcrits primaires

- Le transcrit primaire correspond à l'ARN non mature qui nécessite une maturation sous forme de clivages ou de modifications de bases.

-Généralement chez les procaryotes, il y a peu de modifications pour les ARNm ; beaucoup d'ARNm sont traduits en protéines alors qu'ils sont encore transcrits

-Le transcrit primaire code soit pour un produit (une protéine), on parle d'ARN **monocistronique**, soit pour plusieurs produits, on parlera alors d'ARN **polycistronique**

1.4. TRANSCRIPTION CHEZ LES EUCARYOTES

Dans le cas des eucaryotes, la transcription est effectuée dans le noyau, et est similaire à celle des procaryotes, mais de plus grande complexité. Différents ARNp transcrivent différents types de gènes. L'ARNp transcrit les pré-ARNm, tandis que l'ARNp et les ARNp transcrivent les ARN ribosomiaux et les ARNt, respectivement. Les ARN transcrits sont ensuite modifiés. Le pré-ARNm, par exemple, subit un processus de maturation qui après des coupes et des épissures successives élimine certains segments de l'ARN appelés introns pour produire l'ARNm final.

Les ARN-polymérase eucaryotes

1. Les eucaryotes ont trois types d'ARN-polymérase, chacun catalysant la synthèse d'une classe différente d'ARN.

- ARN-polymérase I pour les ARNr 5,8 ; 18 et 28 S

- ARN-polymérase II pour les ARNm

- ARN-polymérase III pour les ARNt, ARNr 5 S et pour les petits ARN

2. L'ARN-polymérase n'est pas suffisante pour démarrer la transcription, elle nécessite d'autres protéines interagissant avec l'ADN du promoteur, appelées TF (transcription factor) Selon la classe ARN-polymérase on distingue:

TF I interagissant avec l'ARN-polymérase I

TF II interagissant avec l'ARN-polymérase II

TF III interagissant avec l'ARN-polymérase III

3. Les modifications post-transcriptionnelles chez les eucaryotes sont importantes en particuliers celles des ARNm

1.4.1. Initiation

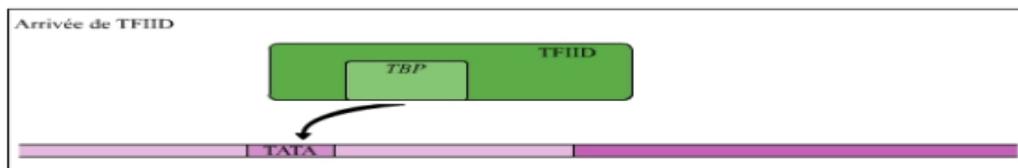
-Contrairement à ce qui se passe chez les procaryotes, l'ARNpol II des eucaryotes ne reconnaît pas seul le promoteur proximal. Elle effectue ce travail en compagnie de nombreux cofacteurs protéiques qui se recrutent les uns les autres et qui forment avec elle un complexe d'initiation.

-Ces facteurs sont notés TFIIA, TFIIB, etc. pour Transcription Factor for RNA polymerase II. Ils correspondent aux facteurs généraux de la transcription, car ils s'assemblent sur tous les promoteurs utilisés par l'ARNpol II. La séquence d'assemblage du complexe d'initiation.

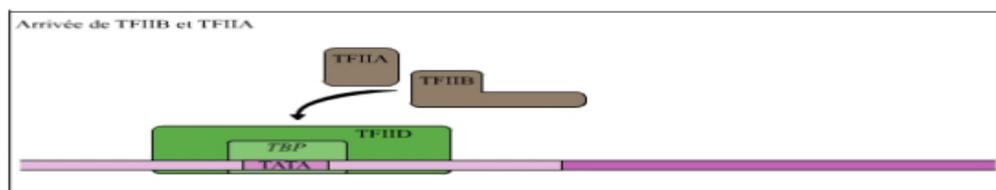
-La TBP est la première protéine qui reconnaît une séquence spécifique de l'ADN initiateur de la transcription (la boîte TATA). Le facteur TFIIB semble impliqué dans la sélection précise du site d'initiation (nucléotide à partir duquel se déroule la transcription).

Le facteur TFIIF comporte plusieurs activités enzymatiques dont une activité hélicase permettant l'ouverture de la double hélice d'ADN au niveau du promoteur, et une activité kinase responsable de la phosphorylation de la queue C-terminale de l'ARN polymérase II. Cette phosphorylation provoque une modification de la structure tridimensionnelle de l'ARN polymérase qui entraîne la dissociation du complexe d'initiation et le début de la transcription. La liaison du complexe de transcription au promoteur proximal provoque l'ouverture et le déroulement des deux brins de son ADN, tout en indiquant le brin qui va être transcrit.

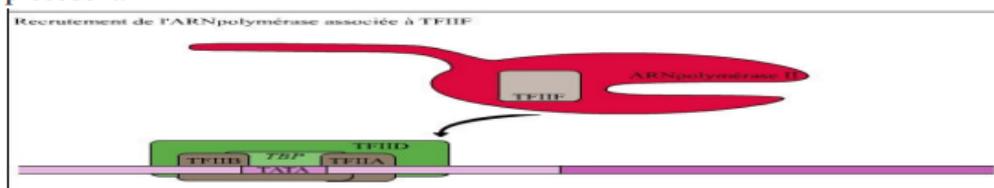
-La TBP est la première protéine qui reconnaît la boîte TATA



TFII A et TFII B se lient au complexe TFIID-ADN pour le stabiliser



- **TFII B recrute TFII F** préalablement fixé à l'ARN polymérase, ce qui permet la liaison de l'enzyme au complexe précédent.



-**TFII E**, puis **TFII H** complètent le complexe de pré-initiation.

1.4.2. Elongation

L'ARN polymérase liée au TFIIF avance sur le brin matrice, ajoutant les NMP à l'extrémité 3'OH de la chaîne en cours de synthèse (20 nucléotides /s). Dans la bulle de transcription, l'ARN naissant et l'ADN matrice forment un hétéroduplex sur une dizaine de Pb.

- Au fur et à mesure de la progression de l'ARN polymérase II ; l'ARN nouvellement synthétisé se sépare de l'ADN. La double hélice se reforme.

1.4.3. Terminaison chez les eucaryotes

Les signaux de terminaison sont moins bien connus que chez les procaryotes .La transcription par l'ARN polymérase II se poursuit au-delà de la fin du dernier exon de l'ARNm. L'arrêt de la transcription est lié à la polyadénylation de l'extrémité 3'OH du transcrit.

1.5. Maturation des ARN pré-messager

Après sa synthèse, le pré-ARNm subit des modifications

- **À l'extrémité 5'**: addition d'une coiffe=coiffage=capping
 - Préviend la dégradation prématurée
 - Intervient dans l'initiation de la synthèse protéique
- **À l'extrémité 3' OH**: addition d'une queue poly A
 - Exportation des ARNm matures hors du noyau
 - Stabilisation de certains ARNm
 - Signal de reconnaissance pour le ribosome
 - Protection de l'extrémité 3' de l'ARN des exonucléases.

• Epissage

A. Le coiffage ou capping

Après l'initiation de la transcription, lorsque 20 à 30 nucléotides ont été incorporés, l'extrémité 5'-P est coiffée par addition d'un nucléotide à guanine méthylé en position 7 (m7G) relié par une liaison 5'5' triphosphate non usuelle.

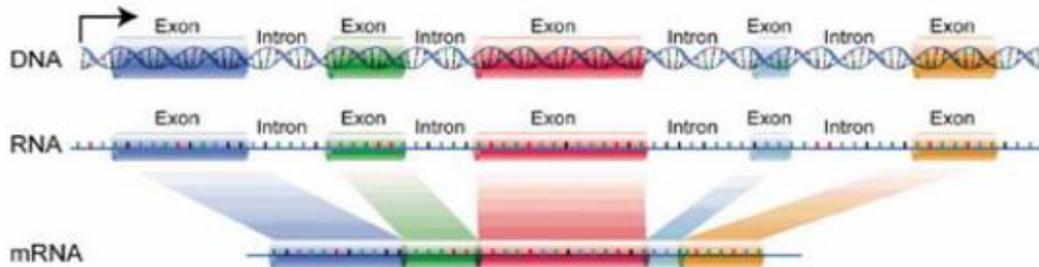
B. Polyadénylation en 3'

- L'ARN polymérase II synthétise de l'ARN m au-delà du segment contenant la séquence AAUAAA (signal de polyadénylation) .Ce signal de polyadénylation est reconnu par le facteur CPSF (Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor).
- 10 à 20 nucléotides en aval de cette séquence, une endonucléase coupe l'ARNm.

- Par son activité A-polymérisique, la poly (A) polymérase ajoute 100 à 250 adénines à l'extrémité 3' du transcrit primaire et ceci sans matrice.

C. Excision des introns et épissage des exons (ou splicing)

• Le transcrit primaire du ARNm est constitué par une alternance de séquences codantes : les exons et de séquences non codantes : les introns.



Après l'addition de la coiffe et la polyadénylation, le transcrit primaire est soumis à :

- l'excision des introns (élimination)
- l'épissage (splicing) des exons (la réunion bout à bout des exons restants qui constituent l'ARNm) ;
- Un intron comporte 3 séquences consensus qui jouent un rôle clé lors de l'épissage :
 - **Site donneur d'épissage** (dinucléotide GU) à l'extrémité 5'
 - **Site accepteur d'épissage** (dinucléotide AG) à l'extrémité 3' des introns
 - **Site de branchement** : comporte une adénosine qui joue un rôle central dans le processus d'épissage.

D. L'épissage alternatif

• A partir d'un transcrit primaire on peut avoir deux ou plusieurs ARNm matures qui seront à l'origine de la formation de protéines différentes. Ceci est possible grâce à l'épissage alternatif qui consiste en l'élimination de certains exons.

• Certains exons sont constants au niveau des différents ARNm matures et d'autres sont variables et spécifiques du tissu dans lequel se trouve la protéine. L'ARNm mature est ensuite transporté au travers des pores nucléaires vers le cytoplasme où il est traduit.

2. La traduction

Le code génétique :

La seconde étape dans la synthèse d'un polypeptide consiste en la traduction de l'information portée par l'ARNm. Le code génétique (voir tableau du code génétique) permet de passer du langage nucléique élaboré par les 4 signes représentés par les 4 bases de l'ARNm, au langage protéique élaboré par 20 signes représentés par les 20 acides aminés susceptibles d'entrer dans la constitution d'un polypeptide.

		Seconde lettre				
		U	C	A	G	
Première lettre	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

L'unité élémentaire de ce code est le codon, formé par trois bases successives sur l'ARNm. Puisqu'il y a 4 nucléotides différents et que chaque codon en comporte 3, il existe au total $4^3 = 64$ codons possibles. Comme il y a 20 acides aminés il y a donc 44 codons supplémentaires. 3 codons correspondent à des codons STOP ou non-sens, les autres sont des synonymes qui codent pour différents acides aminés.

2.1. Initiation : Le ribosome, petit organite cytoplasmique (« atelier d'assemblage des protéines ») commence la lecture du gène dont la séquence est copiée sur l'ARN messager. Il reconnaît un endroit de la molécule appelé codon initiateur. Chaque ribosome est formé de deux sous-unités : la petite sous-unité porte un site de lecture de l'ARN messager et la grosse sous-unité présente un site catalytique. Un ribosome se comporte par conséquent comme une enzyme caractérisée par un site actif. Il catalyse la polymérisation des acides aminés de la protéine qui est en train de se former.

2.2. Élongation :

Le déplacement relatif du ribosome et de l'ARN messager s'accompagne de l'allongement progressif de la chaîne polypeptidique ; à chaque triplet de nucléotides de l'ARN messager correspond un acide aminé précis qui s'incorpore à la chaîne polypeptidique en formation. La correspondance entre les triplets de nucléotides de l'ARN messager et les acides aminés s'effectue selon les principes du code génétique.

La prise en charge de chacun des 20 acides aminés s'effectue grâce à des ARNt (ARN transfert) spécifiques dont une partie se fixe sur chaque codon. Une liaison peptidique permet l'accrochage de chaque nouvel acide aminé (apporté par un ARN transfert) au dernier acide aminé de la chaîne en cours d'élongation. Le nouvel acide aminé arrivant devient provisoirement à son tour le dernier.

a. Accrochage d'un nouvel aminoacylARNt dans le ribosome :

Le deuxième ARNt vient avec l'acide aminé n°2 dans le site A de la grande sous unité, c'est le codon n°2 placé sur l'ARNm après le codon AUG qui détermine donc le choix du 2ème codon c'est-à-dire du 2ème ARNt donc du 2ème acide aminé.

b. La formation de la liaison peptidique :

- Il y a rupture de la liaison entre la Met et le 1erARNt, c'est alors que se forme la liaison peptidique entre le COOH libre de la méthionine et le NH₂ de l'acide aminé n°2 porté par l'ARNt n°2.

Mais en fait, le COOH de la méthionine n'étant pas libre puisqu'il est engagé dans la liaison avec le 1erARNt, la formation de la liaison peptidique donnant le dipeptide et le détachement du 1erARNt se font simultanément (en même temps), c'est la peptidyltransferase qui intervient

à ce stade. A ce moment il y a formation d'un dipeptide logé dans le site A et porté par l'ARNt n°2, l'ARNt n°1 est éjecté du site P et libéré dans le cytoplasme.

c. Translocation

- Le ribosome va avancer d'un cran sur l'ARNm dans la direction 5'→3'. Un cran veut dire 3 nucléotides ou codon. Un nouveau codon n°3 se trouve donc en face du site A, simultanément l'ARNt n°2 qui portait le dipeptide est passé du site A au site P, il a donc changé de loge, d'où le nom de translocation.
- De nombreux cycles vont se succéder avec à chaque fois les mêmes trois étapes.
- L'ARNm formé est lu par plusieurs ribosomes (séparés par une centaine de nucléotides) et permet ainsi la synthèse de plusieurs molécules protéiques.
- Les ribosomes s'attachent à l'ARNm les uns après les autres et forment alors un polysome succession de ribosomes le long d'un même ARNm) (

2.3. Terminaison : Le ribosome parvient sur un des trois codons « stop » ou « non sens », codon auquel ne correspond aucun acide aminé. La dissociation entre l'ARN messager et la chaîne polypeptidique terminée s'effectue alors.

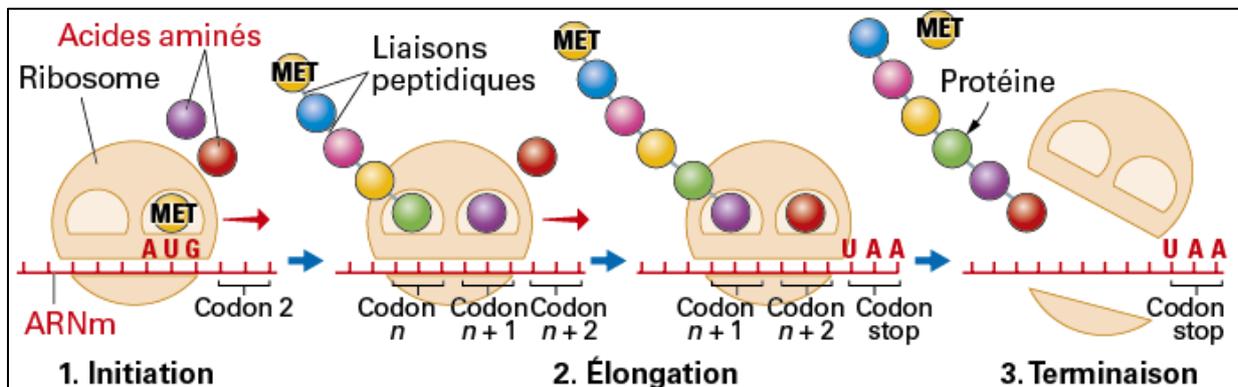


Figure 4. La traduction

3. Régulation de l'expression des gènes

La régulation de l'expression des gènes contrôle l'activité d'un gène. Elle définit si, et dans quelle mesure, un gène est exprimé, c'est-à-dire quand un gène doit être lu et copié en ARN.

Le promoteur d'un gène est un segment d'ADN qui contrôle l'expression du gène. Le promoteur se lie à une enzyme, l'ARN polymérase, qui lit la séquence d'ADN et génère la molécule d'ARN correspondante. Le promoteur définit si un gène doit être transcrit et à quel taux. Certains promoteurs sont constamment actifs alors que d'autres ne sont actifs que dans certaines cellules et selon les besoins.

Les facteurs de transcription sont des protéines qui se lient à l'ADN et régulent l'activité d'un promoteur. Il existe des facteurs de transcription qui agissent en facteurs positifs (activateurs), alors qu'il en existe d'autres qui agissent en facteurs négatifs (répresseurs).

Outre les facteurs de transcription et le promoteur, la régulation génétique implique de nombreux autres acteurs.

3.1. Structure typique d'un gène eucaryote :

La structure d'un gène codant pour une protéine est constituée de nombreux éléments dont la séquence codante pour la protéine proprement dite ne représente souvent qu'une petite partie. Ces éléments comprennent les introns et les régions non traduites de l'ARNm mature.

La présence d'introns, c'est-à-dire de séquences non codantes intercalées le long de la séquence codante, constitue la différence la plus frappante entre un gène eucaryote et un gène procaryote. Nous avons vu que l'ARN polymérase reconnaît et se lie à une séquence qui se trouve en amont du gène appelée promoteur.

Ce promoteur donne le signal à l'ARN polymérase qui transcrit alors les introns en même temps que les séquences codantes appelées exons. Les introns seront enlevés plus tard au cours de la maturation du Pré-ARNm de sorte que les introns n'apparaissent dans l'ARNm final. La maturation de l'ARN comprend aussi l'addition d'une coiffe de 7-méthyl guanosine triphosphate (7-méthyl GTP) appelé CAP à l'extrémité 5', et l'addition du poly A à l'extrémité 3'

3.2. Expression des gènes

La régulation post-transcriptionnelle est une phase de la régulation de l'expression des gènes comprenant tous les mécanismes affectant directement les molécules d'ARN produites lors de la transcription. Elle permet aux cellules de s'adapter rapidement aux changements de leur environnement.

Ainsi que La régulation post-traductionnelle réfère au contrôle de la quantité de protéines actives, par la régulation de l'activité (modification post-traductionnelle) ou de sa stabilité. Il existe plusieurs formes.

Elle s'effectue soit au moyen d'événements réversibles (modifications post-traductionnelles, telles que la phosphorylation ou la séquestration) soit au moyen d'événements irréversibles (**protéolyse**).

3.2.1. La régulation de l'expression des gènes au niveau transcriptionnel

En amont des séquences codantes ou gènes se trouvent des séquences bien conservées appelées séquences promotrices (ou promoteur proximal). Elles servent de point d'ancrage pour l'ARN polymérase qui va assurer la transcription du gène en ARN. Au sein de ces séquences courtes on trouve des séquences consensus appelées « boîtes » : boîte TATA, boîte CAAT, boîte CG.

a. Chez les procaryotes

Chez les procaryotes, l'ARN polymérase se lie seule au promoteur afin d'assurer sa transcription. La régulation de l'expression des gènes se fait grâce à des organisations géniques particulières appelés **opérons**.

Elles associent au promoteur une séquence dite opérateur sur laquelle peut venir se fixer soit un facteur protéique « **activateur** », soit un facteur protéique « **répresseur** ». Dans le premier cas, la transcription a lieu uniquement si le facteur activateur est fixé sur l'opérateur. Dans le second cas, l'ARN polymérase est bloquée et ne peut assurer la transcription en présence du facteur répresseur.

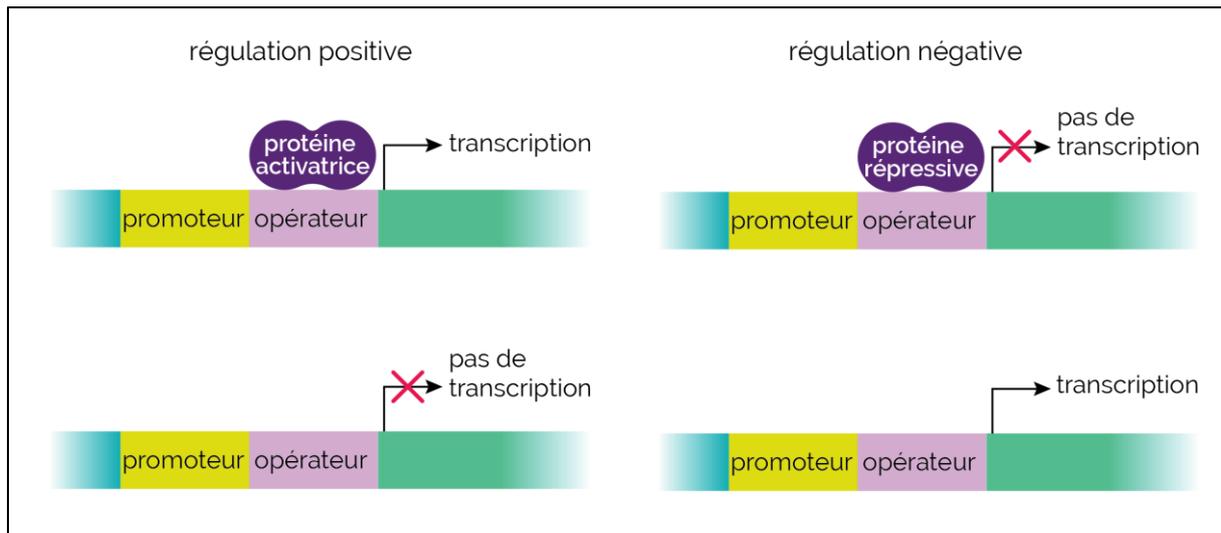


Figure 5. Expression des gènes

L'opéron : Unité de régulation d'un ensemble de gènes adjacents qui seront transcrits à l'aide d'un même promoteur sous forme d'un seul ARNm (polycistronique), puis traduit en plusieurs protéines différentes. Cette unité comprend des gènes de structure (CISTRONS), un ou plusieurs gènes régulateurs codant pour des protéines régulatrices et des éléments de contrôle présent dans la séquence d'ADN. Il existe deux grands types d'opérons :

Les opérons inductibles : codent pour des enzymes de la voie catabolique (dégradation).
Exemple : opéron **lactose**.

Les opérons répressibles : codent pour des enzymes de la voie anabolique (biosynthèse).
Exemple : opéron **tryptophane**.

L'exemple le plus illustratif de la régulation de la transcription des enzymes inductibles est l'opéron lactose, celui des enzymes répressibles est l'opéron tryptophane. Les gènes dont l'expression dépend de signaux intra- ou extracellulaires. Les gènes qui s'expriment de façon différentielle au cours du développement embryonnaire.

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 Lac I 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

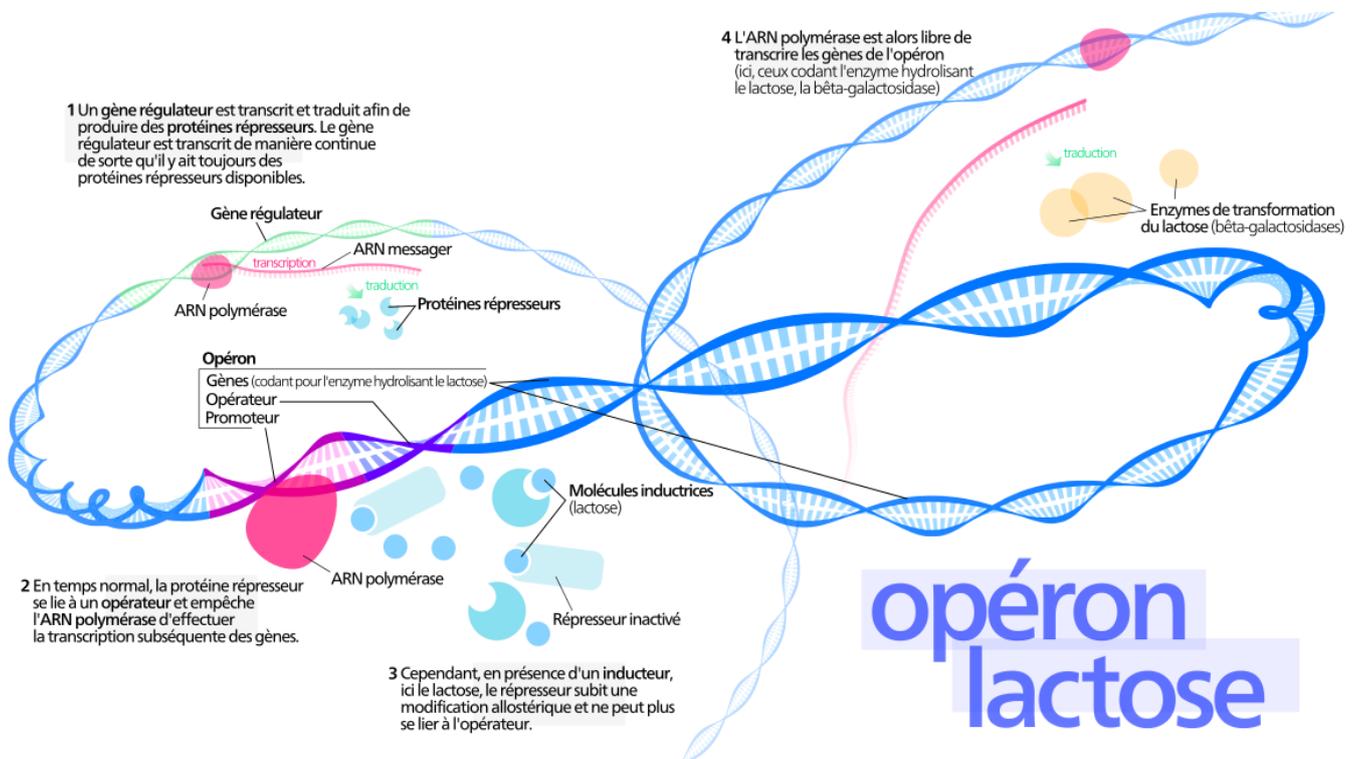


Figure 6. Operon lactose

b. Chez les eucaryotes

Dans un organisme pluricellulaire, les gènes peuvent s'exprimer différemment. On distingue :
Les gènes dont l'expression est ubiquitaire c'est-à-dire qu'elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme. Exemple. Les gènes codant pour des protéines de structure cellulaire ou des enzymes impliquées dans des mécanismes cellulaires communs à toutes les cellules.

Les gènes dont l'expression est spécifique à un tissu ou un type cellulaire. Le produit de ces gènes est alors directement impliqué à la fonction de la cellule.

3.2.2. Séquences régulatrices et facteurs de transcription

- Chez les eucaryotes, l'ARN polymérase agit en interaction avec des cofacteurs protéiques qui s'associent entre eux pour former un complexe protéique appelé complexe d'initiation. L'ARN polymérase fait partie de ce complexe. Une fois fixé au promoteur proximal, il permet la transcription du gène à un niveau basal.
- L'augmentation et la répression de l'expression des gènes font intervenir d'autres protéines appelées facteurs de transcription. Ils agissent en se liant physiquement avec des séquences plus ou moins éloignées du promoteur via des motifs particuliers dont la mutation peut abolir la fonction régulatrice du facteur.
- Les séquences reconnues par ces facteurs peuvent être très éloignées du promoteur proximal, mais leur liaison va induire des courbures de l'ADN conduisant à l'activation ou la répression de l'expression des gènes grâce à des interactions protéines-protéines.
- Ces mécanismes vont permettre la régulation de l'expression des gènes dans les cellules spécialisées. En effet, certains facteurs de transcription peuvent avoir une expression tissulaire qui ne va permettre leur action que dans un type de cellule.

3.2.3. L'impact des méthylations sur la transcription des gènes

La structure même de la molécule d'ADN intervient dans la régulation de l'expression des gènes. En effet, chez les eucaryotes, les cellules possèdent toutes au moins deux exemplaires d'un même gène (deux allèles identiques ou différente), mais seul un de ces allèles s'exprime.

Les chromosomes sont constitués d'une molécule d'ADN enroulée autour de complexes protéiques appelés histones. Le tout forme la chromatine qui existe sous deux états :

- **l'hétérochromatine**, état condensé transcriptionnellement inactif
- **l'euchromatine**, état moins condensé favorisant la transcription des gènes.

La molécule d'ADN peut être méthylée notamment au niveau des nucléotides cytosine. Le profil de méthylation de la molécule est reconstitué à l'issue de chaque réplication. Il est donc conservé au cours des divisions cellulaires et dans la descendance. Plus une séquence portera des méthylations moins elle sera transcrite.

Les histones peuvent subir, elles aussi des modifications pouvant être déterminante pour la structure de la chromatine (acétylation, méthylation, phosphorylation, etc.) qui conduisent à un remodelage des nucléosomes.

3.3. La régulation de l'expression des gènes au niveau post- transcriptionnel et traductionnel

a. Niveau post-transcriptionnel

- À l'issue de la transcription, les ARN pré-messagers subissent des modifications permettant de les stabiliser (coiffe protectrice et queue polyA) ainsi que des épissages alternatifs conduisant à la modification de leur séquence.
- La configuration des épissages va déterminer le niveau d'expression des gènes et la diversité des protéines produites. Ainsi, d'une cellule à une autre un même gène ne donnera pas forcément les mêmes protéines.
- L'épissage est régulé grâce à la présence de séquences spécifiques (ESE, Element de Stimulation de l'Épissage) qui sont reconnues par des facteurs protéiques. L'épissage n'aura lieu que si le facteur est exprimé dans la cellule.

Exemple(s). Expression de la calcitonine et de la **CGRP**

Un même gène est exprimé dans les cellules de la thyroïde et des cellules nerveuses. Dans le premier type cellulaire, l'épissage donne la calcitonine et dans le second type cellulaire la CGRP. Ces deux protéines sont produites de façon différentielle dans les cellules spécialisées et n'assurent pas la même fonction.

b. Niveau traductionnel

La traduction a lieu dans le cytoplasme grâce aux ribosomes. Ceux-ci prennent en charge les ARNm exportés du noyau. Le décodage démarre au niveau du codon initiateur AUG et s'arrête au niveau du codon-stop. Cette étape peut être bloquée par l'interaction de facteurs protéiques avec les ARNm qui deviennent ainsi non traductibles.

Expression des gènes					
Introduction à la génétique	Théorie fondamentale de la biologie moléculaire : ADN ARN ARNm Protéine Code génétique Biosynthèse des protéines				
Transcription	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">Régulation de la transcription</td> <td>Facteurs de transcription Facteur trans Facteur cis ARN polymérase Promoteur Amplificateur Inactivateur Activation CRISPR Site d'initiation de la transcription Atténuation transcriptionnelle</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Régulation post-transcriptionnelle</td> <td>Modifications post-transcriptionnelles Édition Épissage Épissage alternatif Polyadénylation Dégradation des ARNm non-sens Interférence par ARN Micro-ARN</td> </tr> </table>	Régulation de la transcription	Facteurs de transcription Facteur trans Facteur cis ARN polymérase Promoteur Amplificateur Inactivateur Activation CRISPR Site d'initiation de la transcription Atténuation transcriptionnelle	Régulation post-transcriptionnelle	Modifications post-transcriptionnelles Édition Épissage Épissage alternatif Polyadénylation Dégradation des ARNm non-sens Interférence par ARN Micro-ARN
Régulation de la transcription	Facteurs de transcription Facteur trans Facteur cis ARN polymérase Promoteur Amplificateur Inactivateur Activation CRISPR Site d'initiation de la transcription Atténuation transcriptionnelle				
Régulation post-transcriptionnelle	Modifications post-transcriptionnelles Édition Épissage Épissage alternatif Polyadénylation Dégradation des ARNm non-sens Interférence par ARN Micro-ARN				
Traduction	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">Régulation de la traduction</td> <td>Facteurs d'initiation PABP Ribosome ARNt IRES Coiffe</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Régulation post-traductionnelle</td> <td>Modifications post-traductionnelles (ajout de groupe fonctionnels, peptidiques, modifications structurales ou chimiques ; par exemple : phosphorylation) Protéolyse</td> </tr> </table>	Régulation de la traduction	Facteurs d'initiation PABP Ribosome ARNt IRES Coiffe	Régulation post-traductionnelle	Modifications post-traductionnelles (ajout de groupe fonctionnels, peptidiques, modifications structurales ou chimiques ; par exemple : phosphorylation) Protéolyse
Régulation de la traduction	Facteurs d'initiation PABP Ribosome ARNt IRES Coiffe				
Régulation post-traductionnelle	Modifications post-traductionnelles (ajout de groupe fonctionnels, peptidiques, modifications structurales ou chimiques ; par exemple : phosphorylation) Protéolyse				

Facteur Trans : Les facteurs trans jouent un rôle important surtout chez les eucaryotes où ils activent et régulent la transcription en modulant l'efficacité de la lecture du gène par l'ARN polymérase II (et donc modulant l'expression du gène en aval).

Facteur cis : sont une partie de l'ADN non codant (séquences du génome qui ne sont pas traduites en protéines) et qui influent sur le niveau de transcription des gènes.

Activation CRISPR : L'activation CRISPR (CRISPRa) est un type d'outil CRISPR qui utilise des versions modifiées des effecteurs CRISPR sans activité endonucléase, avec des activateurs transcriptionnels ajoutés sur dCas9 ou les ARN guides (ARNg).

Facteur d'initiation PABP : La PABP. Dans le cytoplasme, la séquence poly(A) en 3' des ARNm se lie à une protéine spécifique : la PABP ou poly(A)-binding protein. La PABP interagit à son tour avec le facteur d'initiation eIF4 qui est lié à l'extrémité 5' du même ARNm, par l'intermédiaire de la coiffe. Ainsi les ARNm forment des pseudo-cercles