

La régulation de l'expression des gènes



Présentée par: Dr DAHMANI. D.I

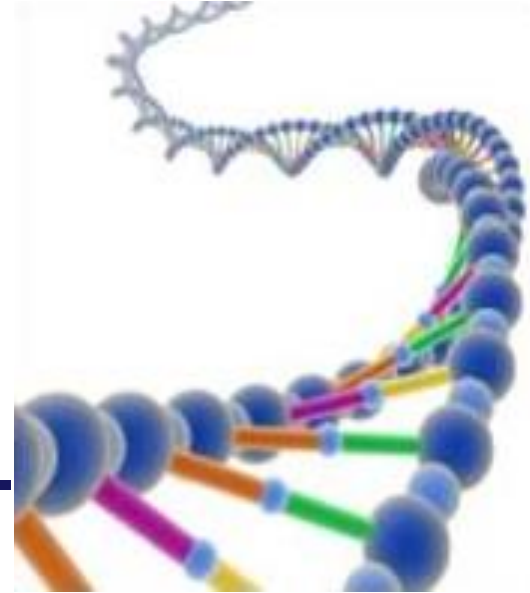


GENERALITES

L'expression d'un gène peut être régulée à plusieurs étapes, la plus commune étant celle de l'initiation de la transcription. Il ya deux raison qui peuvent justifier cela.

- Le coût en énergie et en ressources pour la transcription
- La régulation lors de l'initiation est plus facilement réalisable.

CHEZ LES PROCARYOTES





1 .INTRODUCTION

1

- Cette régulation est souvent contrôlée par des signaux extracellulaires
- Ces signaux sont donnés par les molécules présentes dans le milieu

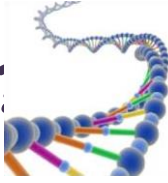
2

- Transmis aux gènes par des protéines régulatrices

3

- Ces protéines régulatrices contrôlent l'accès de l'ARN
- Donc ces protéines aidpolymérase aux promoteurs de l'ADN bactériens (contrôle du taux de la transcription).

1.1. Qu'est-ce-que la REGULATION GENETIQUE :



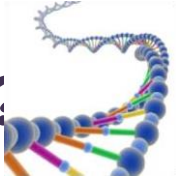
=Un moyen pour la cellule de développer des mécanismes qui lui permettent de réprimer les gènes qui codent pour des protéines inutiles et de les activer au moment où ils deviennent nécessaires

Les gènes codant ces protéines sont appelés les gènes régulateurs. Il ya deux types de protéines régulatrices :

1- **Les activateurs**=> d'une façon **positive** : l'interaction déclenche la transcription du gène

2- **Les répresseurs**=> d'une façon **négative** : l'interaction empêche la transcription du gène

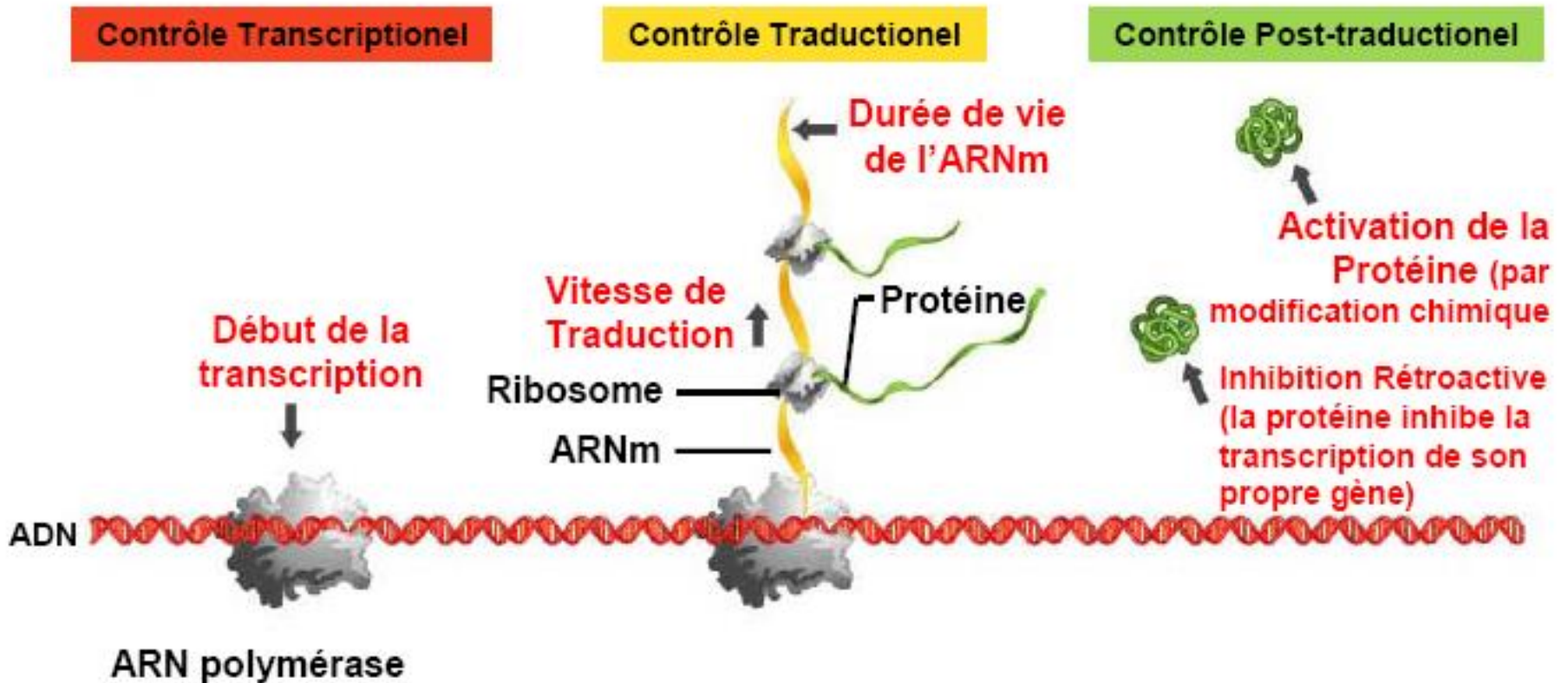
1.2. Pourquoi il y a régulation de l'expression des gènes?



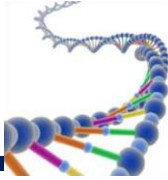
Pour répondre aux conditions changeantes de l'environnement immédiat

La question posée dans ce chapitre est celle du choix des portions du génome devant être exprimées à un moment donné dans un environnement donné.

1.3. Niveaux de régulation



Quelques constats



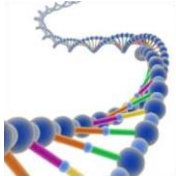
1. Un organisme unicellulaire, avec un temps de génération très court, doit pouvoir répondre rapidement à des changements de son environnement.
2. Les demi-vies de la plupart des ARNm sont courtes (de l'ordre de quelques minutes).
3. La transcription et la traduction sont couplées et se réalisent dans le même compartiment cellulaire.

La régulation génique doit prendre effet tôt

effectivement

**LE POINT DE CONTRÔLE MAJEUR =
L'INITIATION DE LA TRANSCRIPTION.**

2. Régulation de la transcription



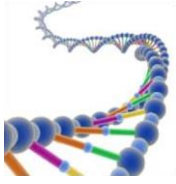
2.1. Stratégies de contrôle de l'initiation de la transcription

2 modes distincts de contrôle de l'initiation de la transcription

1- un contrôle constitutif qui dépend de la structure du promoteur

2- un contrôle de régulation qui est sous la dépendance de protéines régulatrices

Quelques définitions

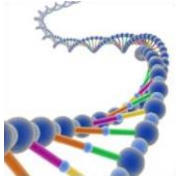


● **Facteur de transcription**: protéine de régulation transcriptionnelle.

● **Activateur**: protéine qui stimule l'initiation de la transcription favorise l'expression d'un gène.

● **Répresseur** : protéine qui inhibe la transcription et empêche l'expression d'un gène.

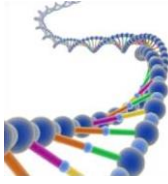
● **Opérateur** : site cible de la protéine répresseur (souvent proche du site d'initiation de la transcription)



● **Gène de structure** : code une protéine structurale, une enzyme ou une protéine régulatrice.

● **Gène de régulation** : code une protéine impliquée dans la régulation d'expression d'autre gène.

Quelques définitions...



• **Trans** : les produits sont libres de diffuser pour trouver une cible (activateur, répresseur)

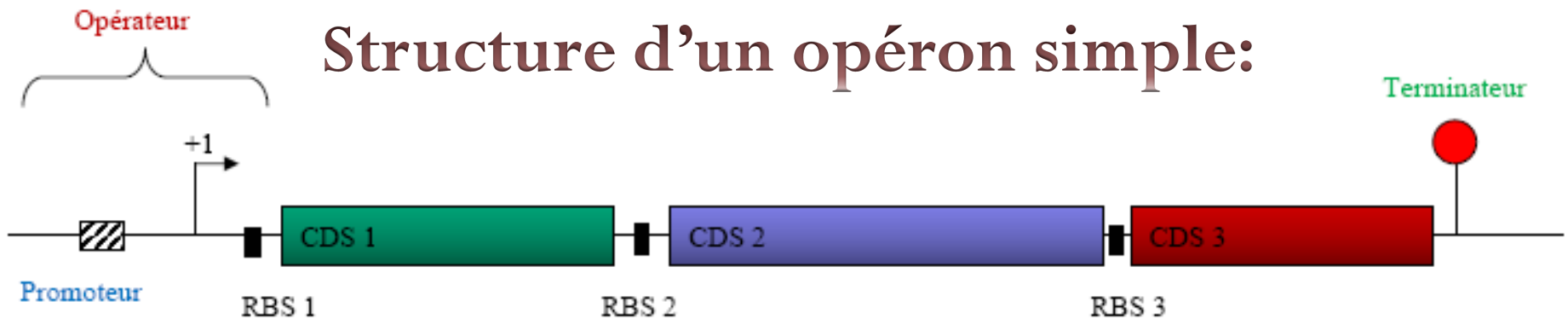
• **Cis** : pour toute séquence d'ADN non transformée en une autre molécule, elle agit in situ et touche l'ADN auquel elle est liée (promoteur et opérateur)

• **Opéron** : Un opéron est un ensemble de gènes ayant vocation à fonctionner de manière coordonnée de façon à produire les protéines répondant à une voie physiologique bien intégrée, ainsi qu'à apporter les mécanismes de régulation de cette voie

Notion d'opéron

⊙ généralement trouvés chez les procaryotes, avec quelques exemples maintenant connus chez les eucaryotes (Némathelminthes, Plathelminthes).

⊙ chez les bactéries, quand un promoteur sert une série de gènes groupés, l'ensemble de gènes s'appelle un *opéron*.



Opérateur : contrôle de la transcription

Promoteur : fixation de l'ARN polymérase

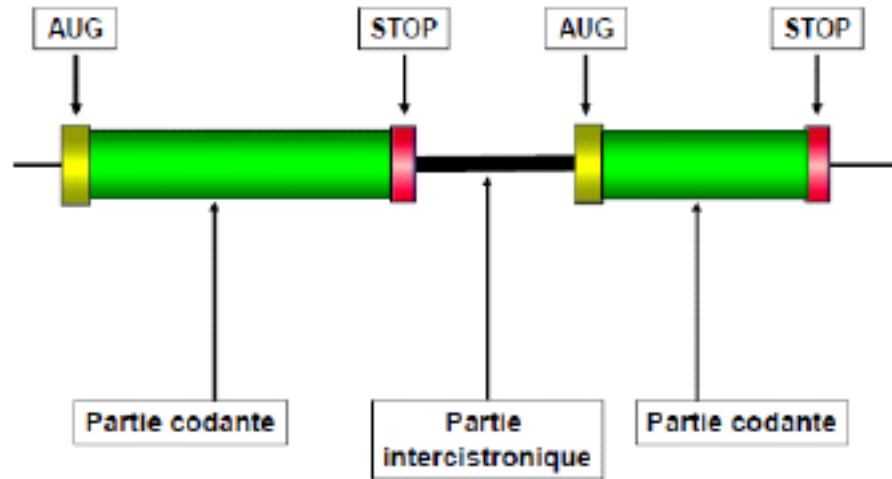
+1 : début de la transcription

RBS ('ribosome binding site') : fixation du ribosome

CDS ('coding sequence') : séquence codant pour une protéine

Termineur : fin de la transcription

Chez les procaryotes, l'ARNm est **polycistronique** : il présente plusieurs séquences codantes indépendantes, chacune entourée d'un codon start et d'un codon stop.



En général, toutes les protéines codées par un même ARNm polycistronique sont **produites simultanément** et de manière **coordonnée**, et interviennent dans une **même séquence biochimique**.

NB :

- Un cistron est une séquence codante encadrée par AUG puis STOP
- Certains ARNm peuvent avoir plus de 2 cadres de lectures



Induction

« Opéron Lactose »

Synthèse des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose

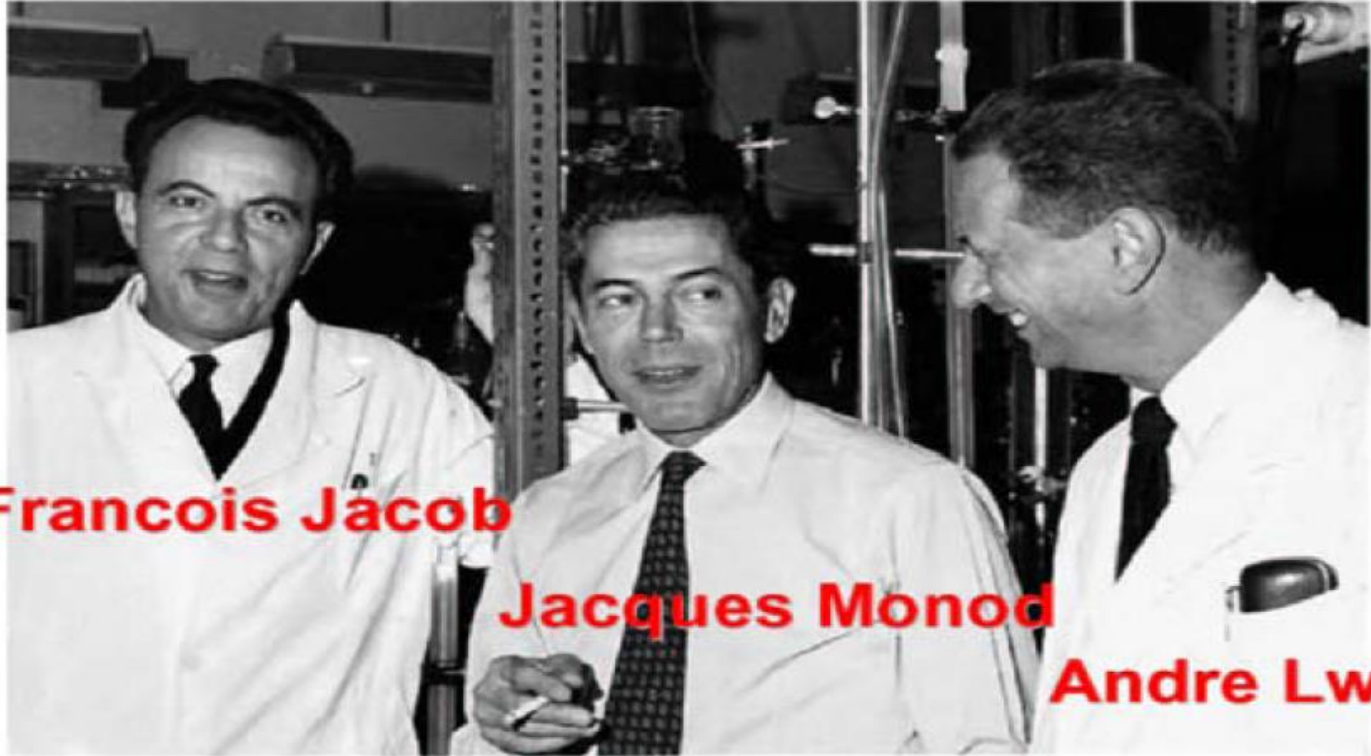
Répression

« Opéron Tryptophane »

Synthèse des enzymes impliquées dans la biosynthèse du tryptophane

Induction
« Opéron Lactose »

L'exemple le plus étudié de ce type de régulation est le contrôle de l'opéron lactose d'*E.coli*. Historiquement, les expériences portées sur l'analyse génétique de mutants bactériens a permis de découvrir tous les éléments régulateurs du métabolisme du lactose (disaccharide présent dans le lait des mammifères)



Jacob et Monod ont proposé qu'un répresseur pouvait bloquer la synthèse d'ARNm d'un ensemble spécifique de gènes, *l'opéron lactose (Lac)*, à moins qu'un inducteur, le lactose, se lie au répresseur. Lwoff, Jacob et Monod ont gagné le **prix Nobel de médecine et de physiologie en 1965**

Régulation de l'expression des gènes impliqués dans les voies cataboliques

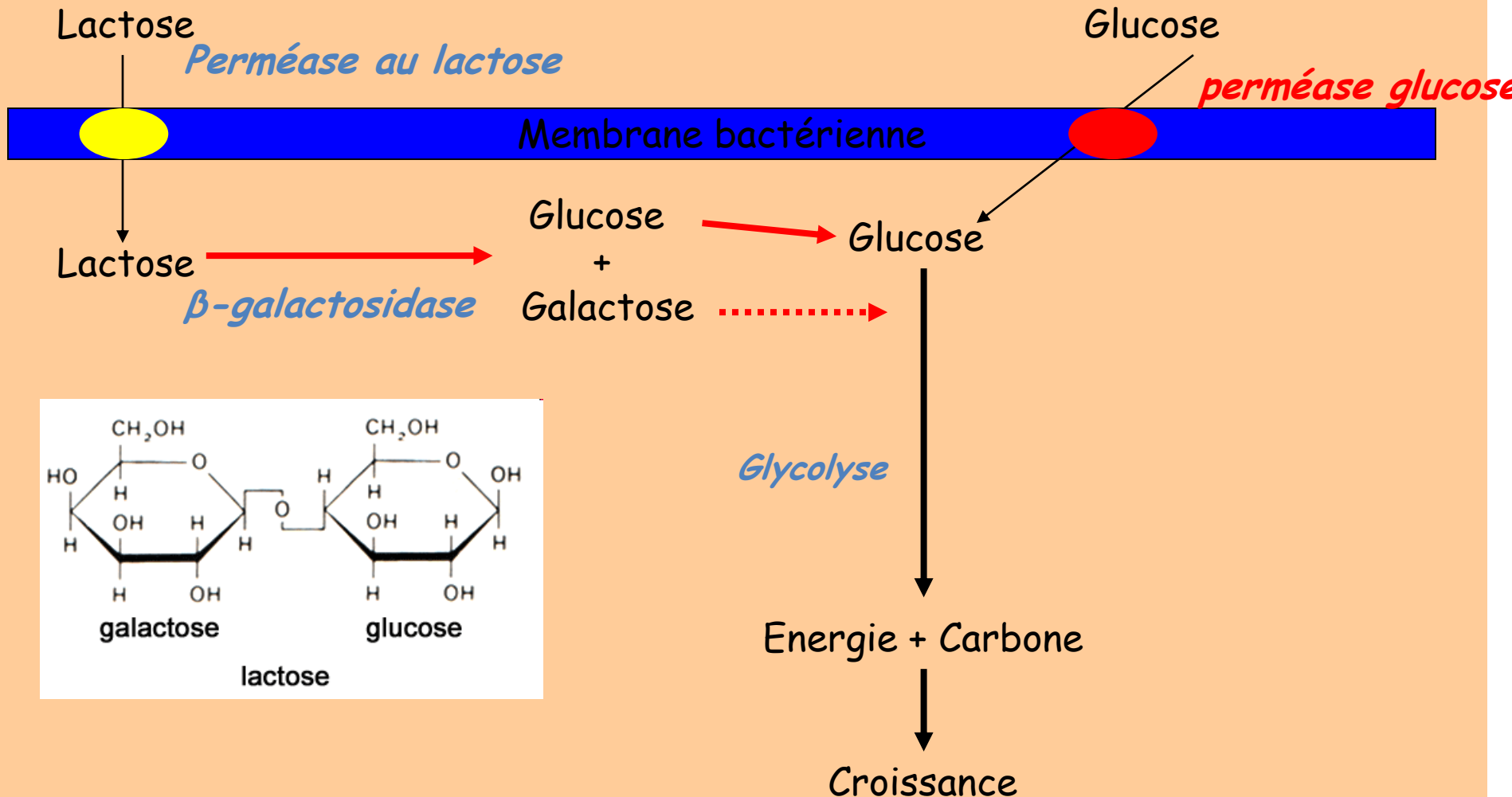


Chez les procaryotes, le contrôle de l'expression des gènes permet essentiellement à la cellule d'ajuster des synthèses en fonction des besoins nutritionnels, face à un environnement changeant, de façon à assurer la croissance et division cellulaire.

La cellule bactérienne a besoin d'une source de carbone, qu'elle trouve dans le catabolisme des sucres.

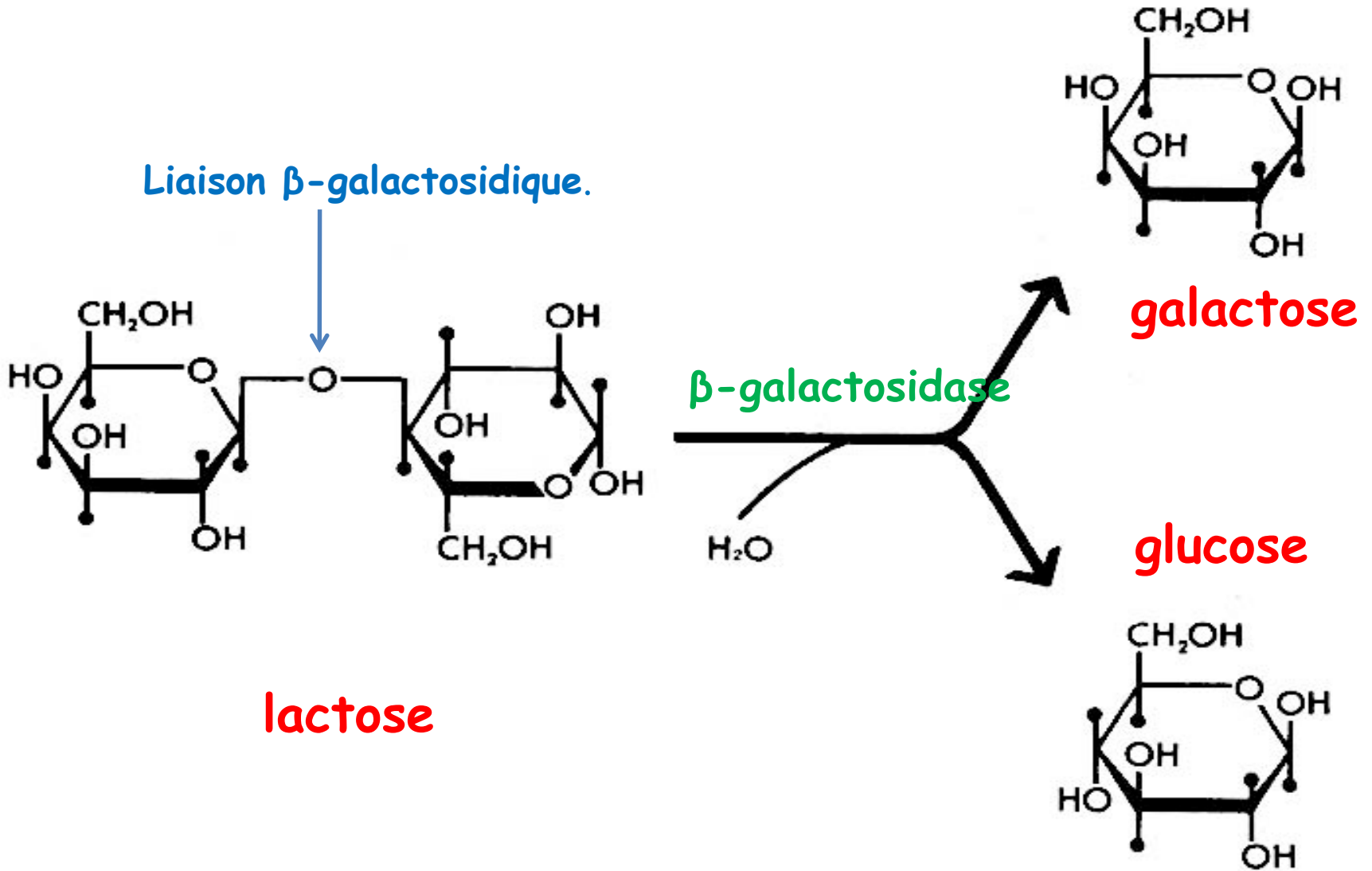
Le lactose n'étant pas utilisable comme source directe, on a besoin d'un clivage du lactose (grâce à une β -galactosidase) pour obtenir du glucose et secondairement du galactose.

Métabolisme du glucose et lactose



➤ L'utilisation du lactose implique les mêmes enzymes que celles nécessaires pour le glucose mais aussi une perméase et la β -galactosidase

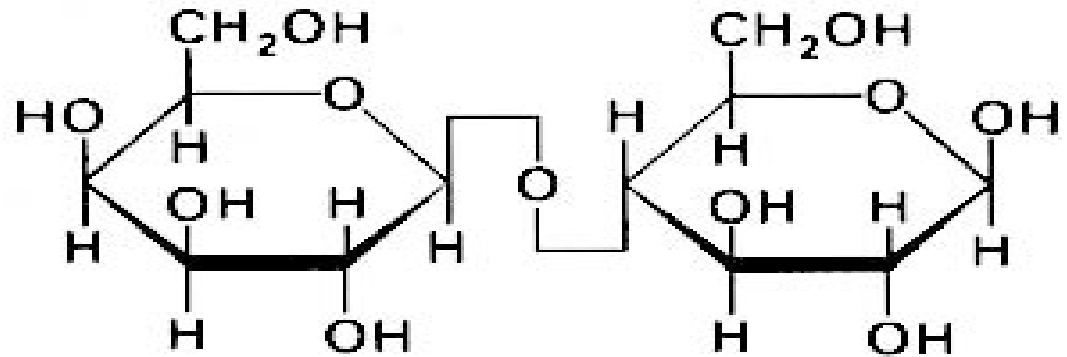
STRUCTURE DU LACTOSE



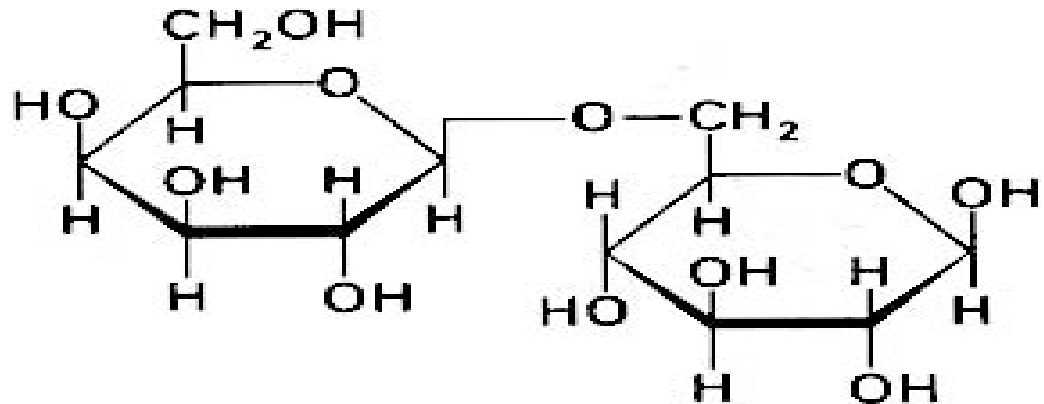
ALLOLACTOSE EST L'INDUCTEUR

La β -galactoside transacétylase, enzyme de masse moléculaire 60 kDa transformant le lactose $\beta,1-4$ en allolactose $\beta,1-6$ par transglycosylation

lactose $\beta,1-4$

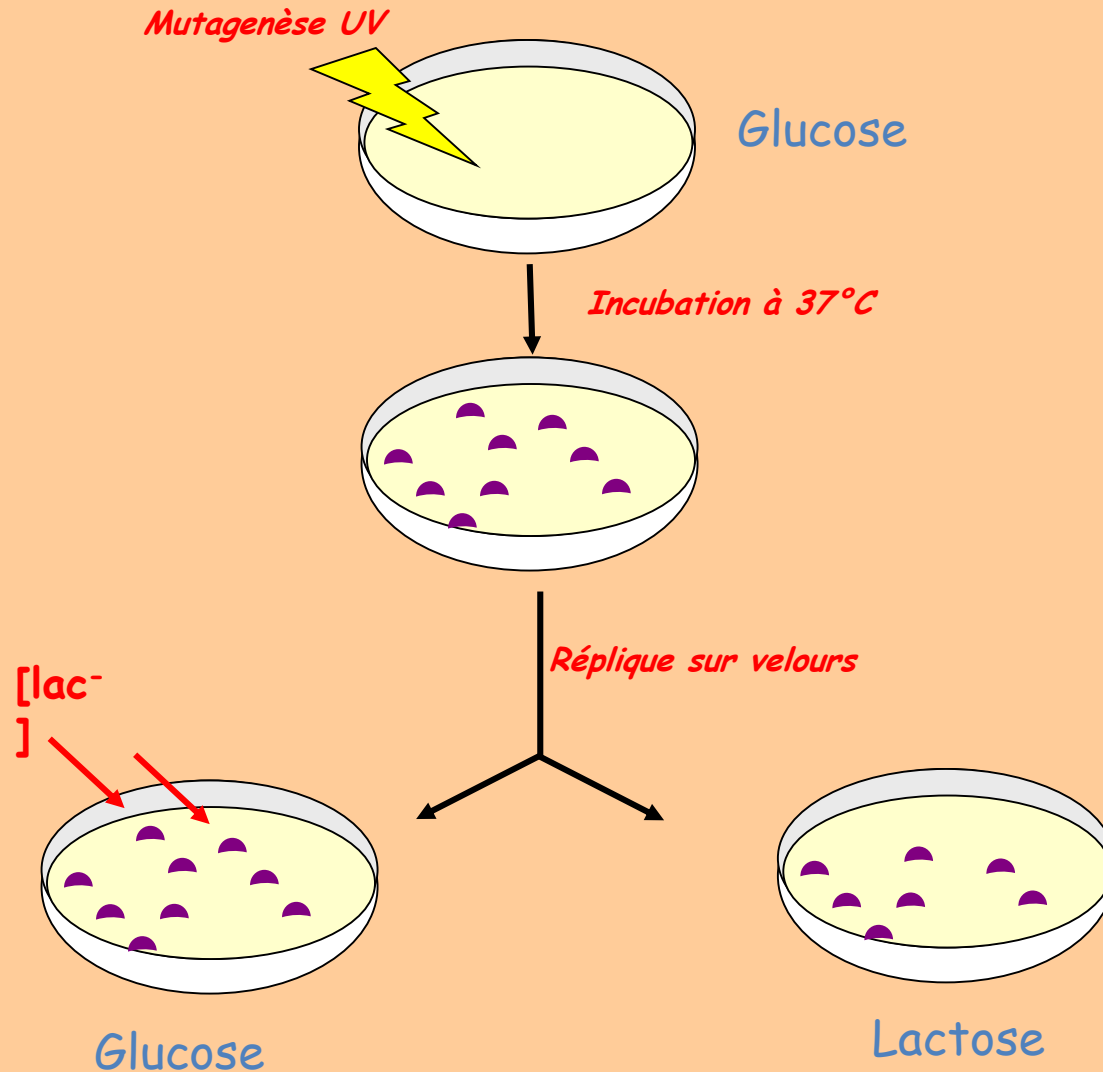


allolactose $\beta,1-6$

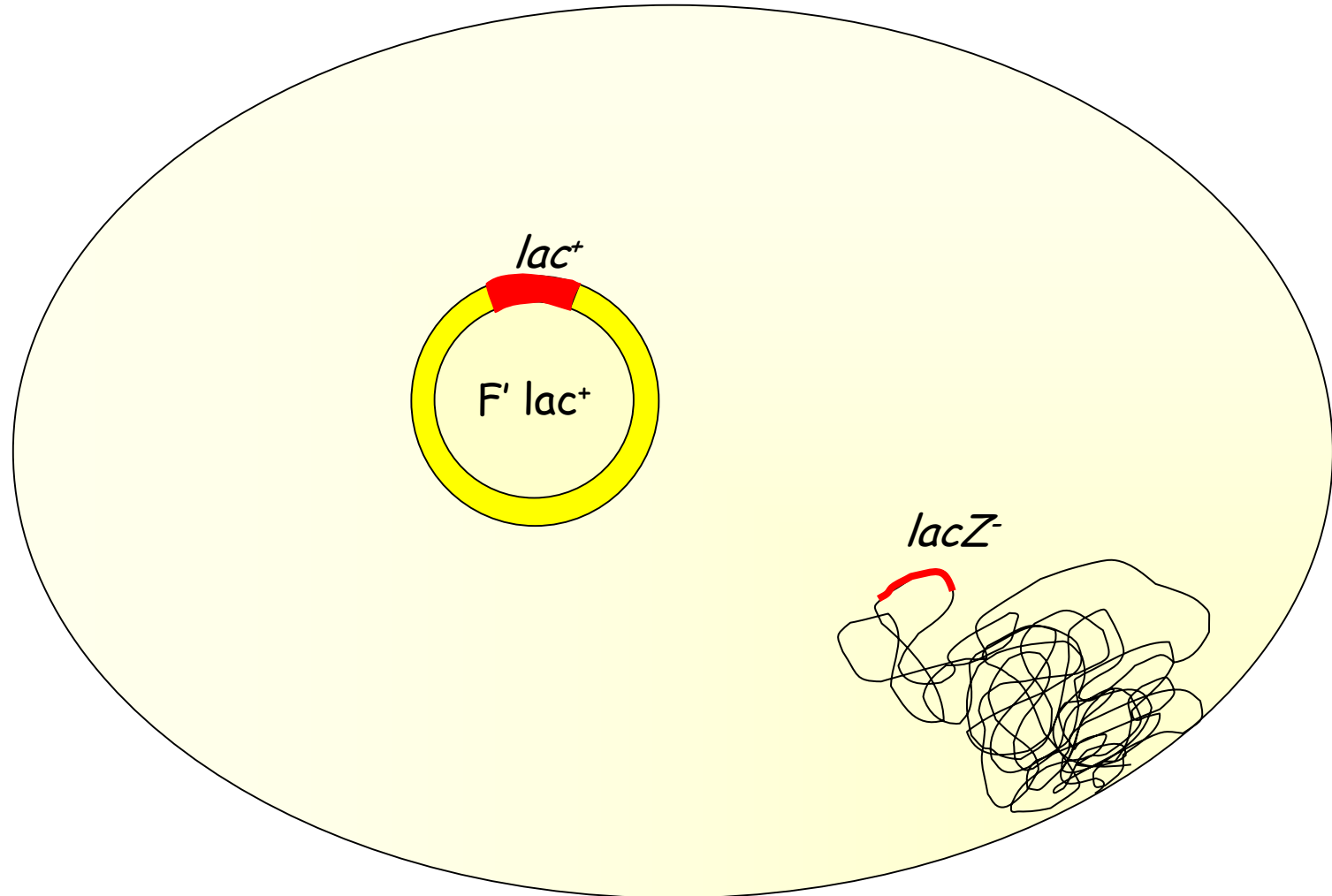
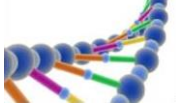


Analyse génétique du métabolisme du lactose

- Recherche de mutants incapables d'utiliser le lactose : phénotype [lac⁻]



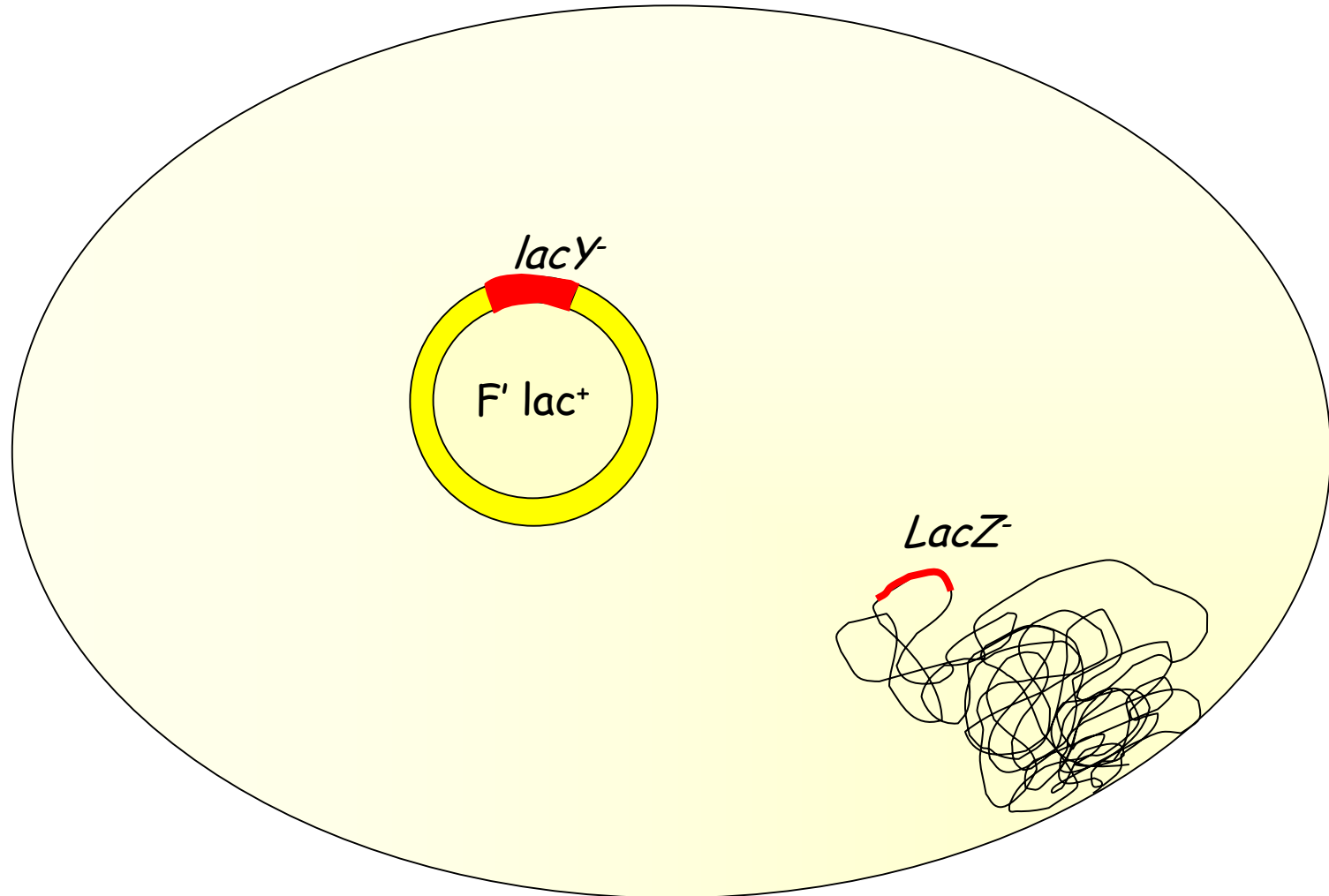
Test de dominance



Le mérodiploïde (F'(lac⁺)/lacZ⁻) a le phénotype [lac⁺]

➤ **La mutation lacZ⁻ est récessive**

Tests de complémentation



Le mérodiploïde a le phénotype [*lac⁺*]

➤ Les mutations *lacZ⁻* et *lacY⁻* affectent des gènes différents

Conclusion analyse génétique



2 gènes impliqués dans le métabolisme du lactose : *lacZ* et *lacY*
Les mutations sont récessives : perte de fonction du gène

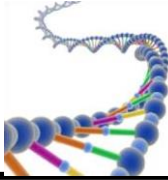
Mutant *lacZ*⁻ : incapable de métaboliser le lactose quelle que soit la $[C]_{\text{lactose}}$ dans le milieu de culture. Des expériences avec du lactose radioactif montrent qu'il est transporté dans la cellule. Pas d'activité β -galactosidase : **le gène *lacZ* code la β -galactosidase**

Mutant *lacY*⁻ peut métaboliser le lactose si $[C]_{\text{lactose}}$ dans le milieu de culture est forte. L'activité β -galactosidase est alors normale (même paramètres cinétiques que la β -galactosidase sauvage) : **le gène *lacY* code la perméase au lactose.**

Les analyses de croisements entre les mutants montrent que ces deux gènes sont très proches l'un de l'autre.



Structure de l'opéron « lac »



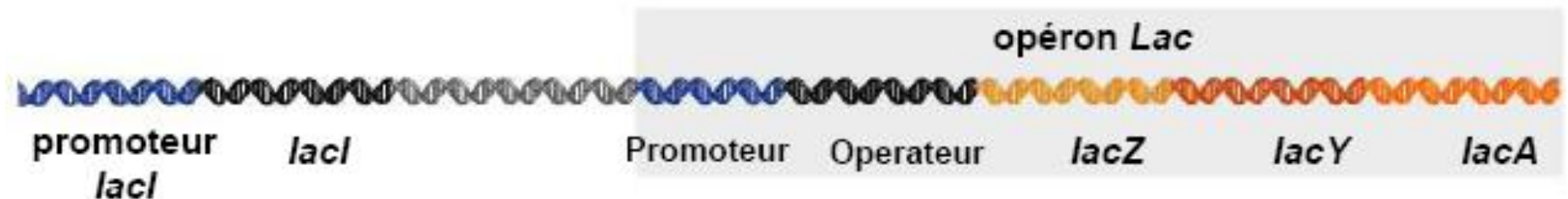
L'opéron lactose d'*Escherichia coli* a une longueur de **6 237 pb.**

Il est constitué des éléments suivants :

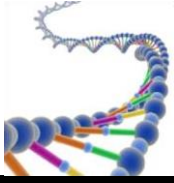
- 3 gènes structuraux : **lacZ**, **lacY** et **lacA**.

Des éléments régulateurs, **promoteur P** et **opérateur O**, agissant en cis.

- 1 gène régulateur, **lacI**, possédant son propre promoteur et localisé en amont de l'opéron lac.



Structure de l'opéron « lac »



3 gènes structuraux :

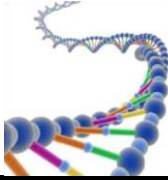
- **lacZ**: la **β -galactosidase**: hydrolyse le lactose en ses sucres constitutifs (clive le lactose en Glu + Gal).
- **lacY**: la **lactose perméase**: assure la perméabilité de la bactérie au lactose, permet les échanges de sucres à travers la membrane)
- **lacA**: la **transacétylase**: hydrolyse du lactose

1 gène régulateur:

- **lacI**: la **protéine répresseur lac**. gène adjacent n'appartenant pas à l'opéron) encode un répresseur qui bloque la transcription de l'opéron lactose.

Les enzymes du métabolisme du lactose sont inductibles

Le promoteur de ces trois gènes possède



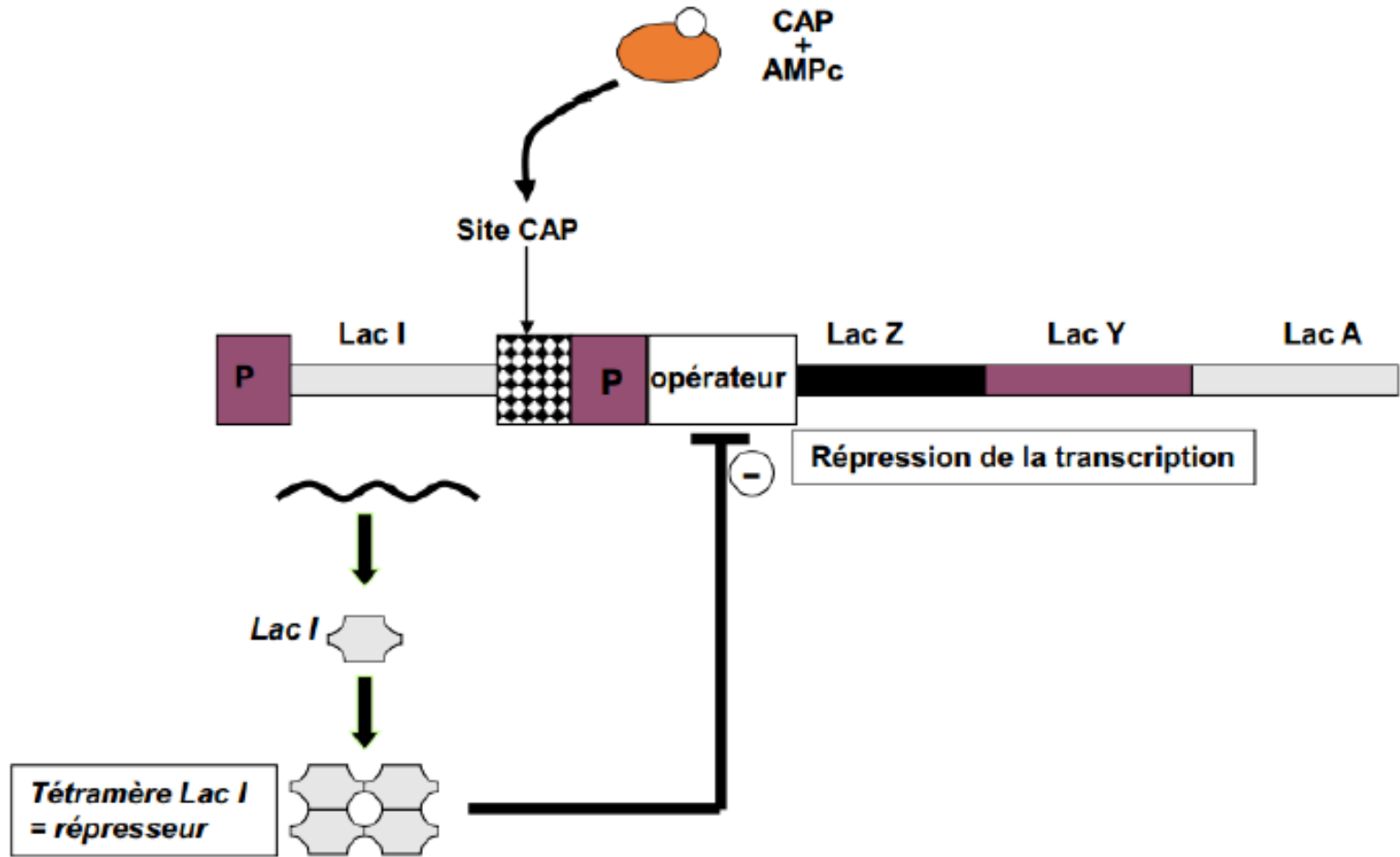
En amont :

▪ (

En

▪ (

▪ (



nes

la

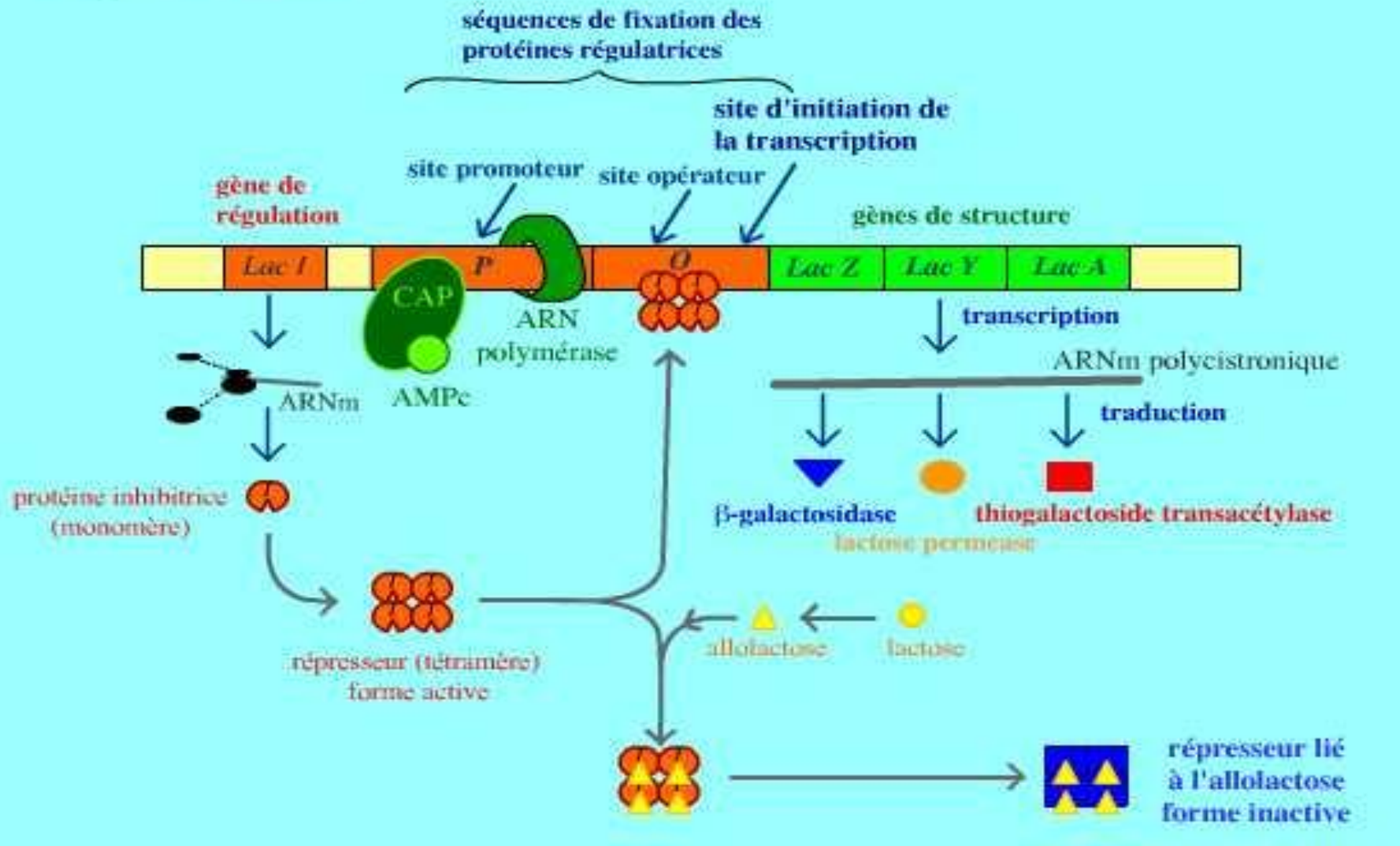
et

ors

inactif. Le gène Lac I possède son propre promoteur.

L'organisation de l'opéron lactose.

L'opéron lactose



L'opéron lactose

Régulation négative par un répresseur => En absence de lactose :

Le répresseur est fixé sur l'opérateur et maintient la transcription dans un état réprimé.

En présence de l'inducteur (lactose), le répresseur est inactivé et quitte l'opérateur: c'est l'induction

Régulation positive par un activateur => En absence de glucose

[AMPc] est forte. La protéine CRP fixe l'AMPc et devient capable de reconnaître une région proche du promoteur. Elle interagit avec l'ARN pol et facilite son recrutement en -10 et -35 du promoteur.

Le modèle opéron de Jacob et Monod : établi d'après l'opéron lactose

Un opéron comprend un certain nombre de gènes régulés par un seul promoteur et éventuellement un opérateur. L'ARNm produit est polycistronique. L'expression des gènes contenus dans l'opéron nécessite l'interaction entre des séquences cis (promoteur et opérateur) et des séquences trans (facteurs de transcription).

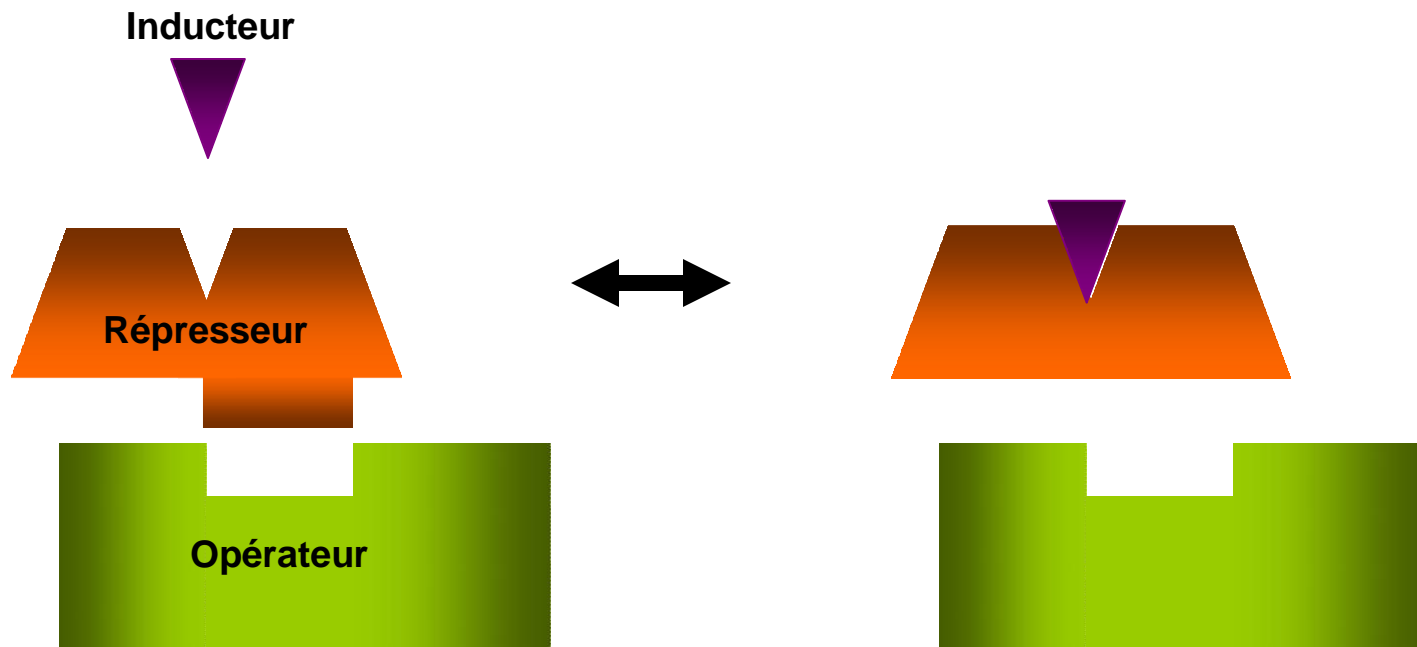
Comment se fait l'induction ?

Une propriété très intéressante de certaines protéines est l'**allostérie** :

- la fixation d'une molécule particulière (ligand) provoque la modification globale de la structure tridimensionnelle d'une protéine réceptrice.
- Le lactose a une affinité pour la protéine répresseur LacI et sa liaison provoque une transition allostérique de celui-ci.

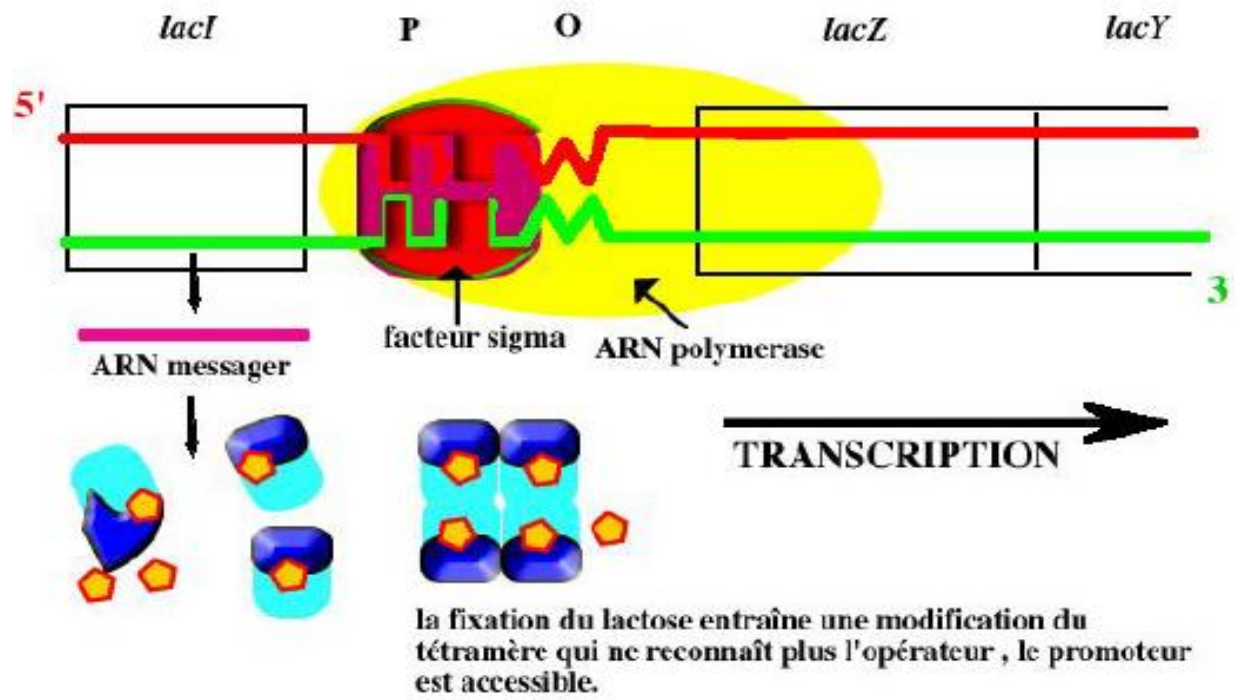
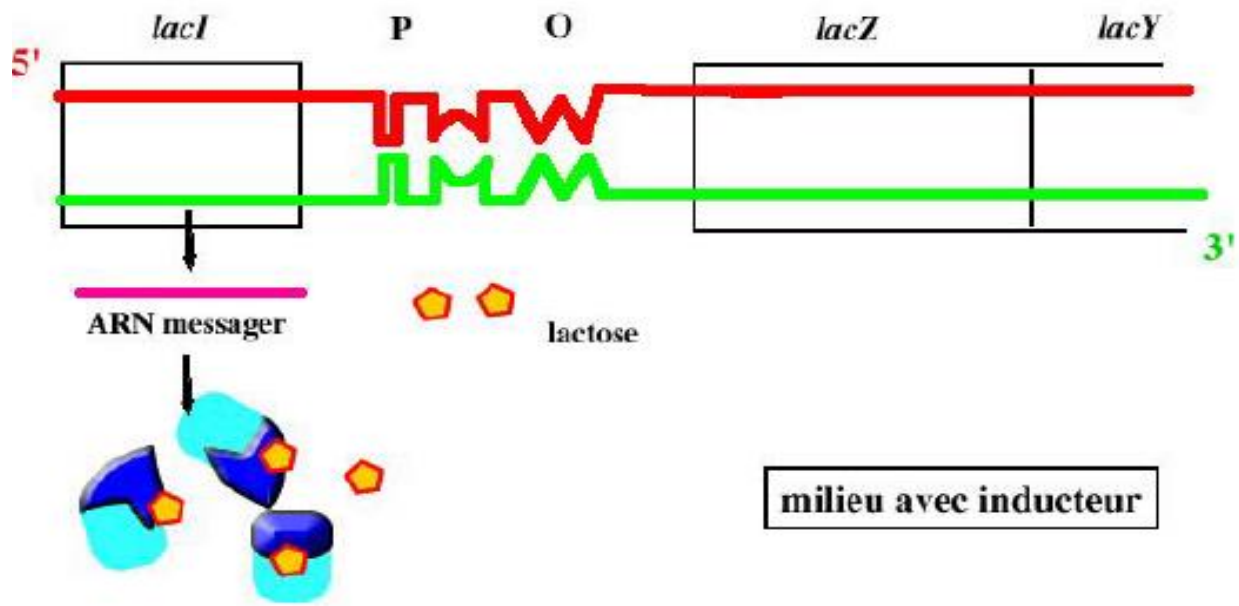


L'allostérie



Des protéines sont dites allostériques lorsqu'elles peuvent modifier leurs conformations et ainsi leurs sites de liaison.

Exemples de protéines allostériques: activateurs, répresseurs, etc.



Le principe de l'interaction entre une protéine (en tant que séquence spécifique d'acides aminés conditionnant sa structure tridimensionnelle) et une séquence d'ADN permet de comprendre l'effet des mutations constitutives I^- et O^c .

L'induction



En absence de lactose dans le milieu de culture, pas d'activité β -galactosidase détectable : il existe un inducteur

- le lactose lui même?
- produit de dégradation du lactose?

L'IPTG, isopropyl thiogalactoside est un analogue non métabolisable du lactose. Il n'est donc pas clivé par la β -galactosidase ; pourtant c'est un inducteur de l'expression de la β -galactosidase : on parle **d'inducteur gratuit**



La dominance en *cis* et en *trans*

Exemple de dominance en *trans*

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

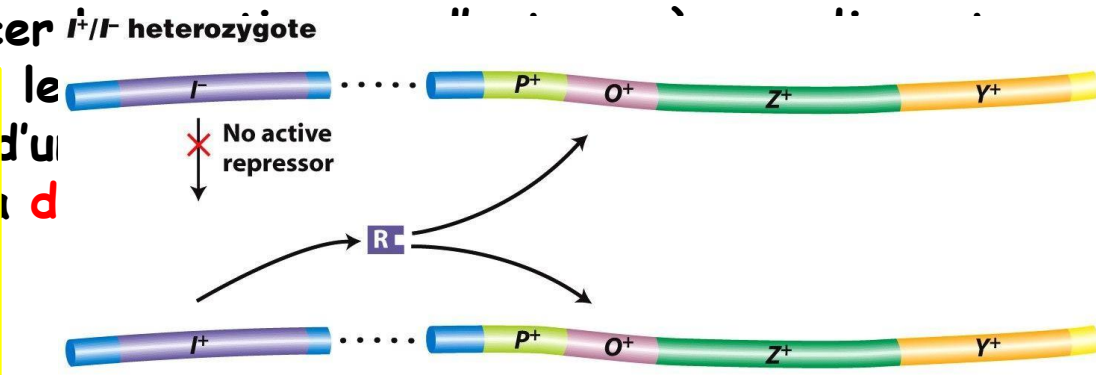


Figure 10-9
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Exemple de dominance en *cis*

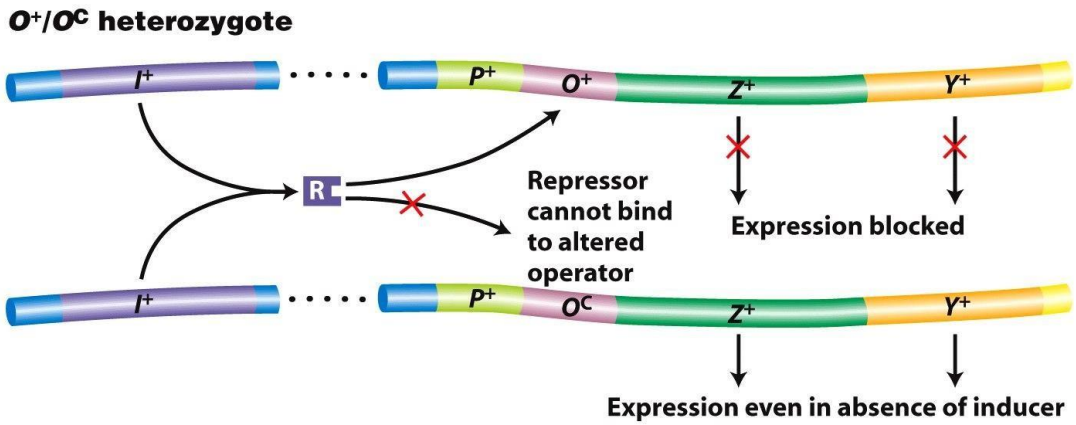


Figure 10-8
Introduction to Genetic Analysis, Ninth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

facteur *trans* désigne quant à elle les facteurs de transcription agissant sur ces séquences *cis*



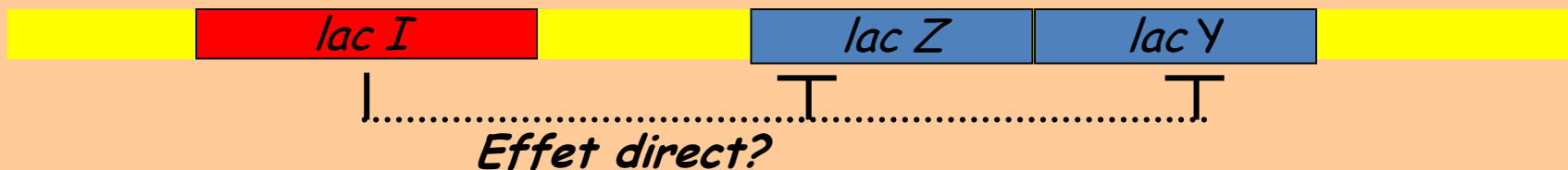
Chez ces mutants, en présence de glucose comme seule source de carbone, la β -galactosidase est produite : perte d'induction ; les souches sont toujours de phénotype $[lac^+]$, car toujours capables de dégrader le lactose

Mutant $lacI^-$

Mutation récessive (pas de β -galactosidase produite dans une souche $F'(lacI^-)/lacI^+$) = dans la souche $lacI^-$, la protéine codée par $lacI$ n'est pas fonctionnelle

En l'absence de la protéine LacI, les gènes $lacZ$ et $lacY$ sont transcrits quand il y a du glucose comme seule source de carbone.

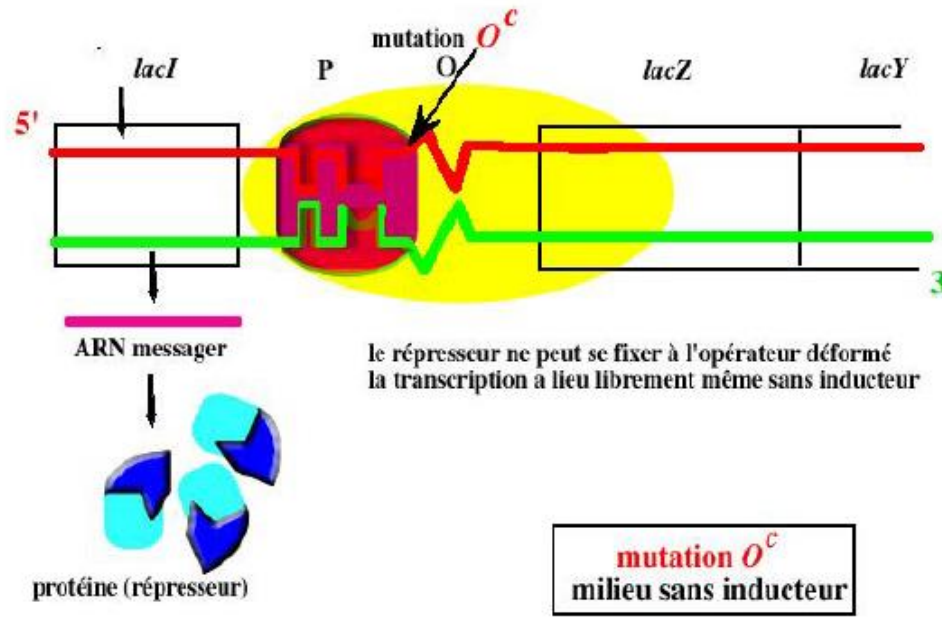
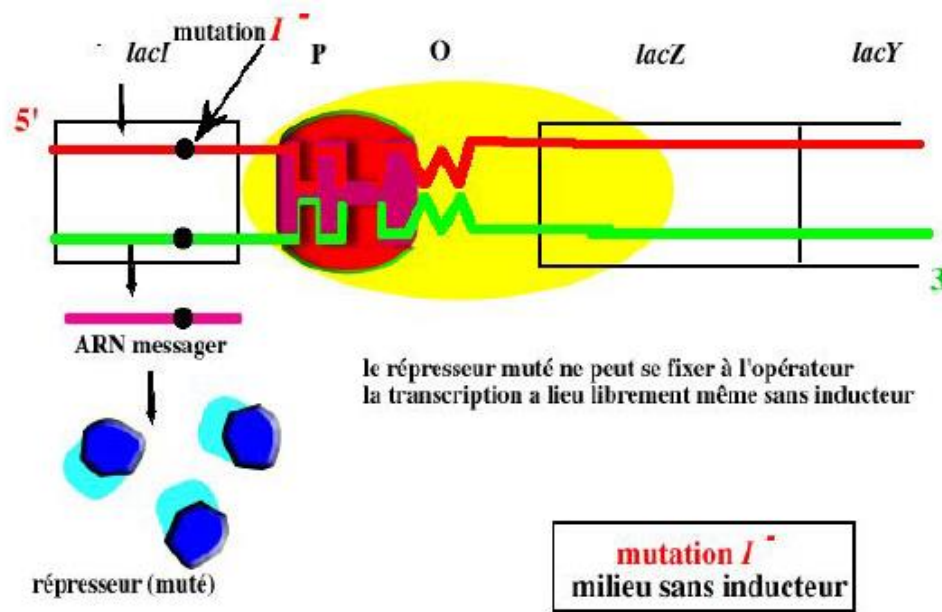
La protéine LacI est donc un répresseur. Ce répresseur ne fonctionne que quand il n'y a pas de lactose



BASE DU RAISONNEMENT EN GENETIQUE

Les mutants constitutifs = La mutation dans le gène I

- Conduit à une altération de la structure du répresseur voire à une absence de la protéine (allèle nul).
- Dans tous les cas, une liaison répresseur - opérateur ne peut s'établir et l'ARN polymérase peut se fixer au promoteur.
- Si le répresseur possède une structure correcte, mais que la séquence opératrice est altérée par une mutation (O_c par exemple), le résultat est le même : aucune possibilité de former un complexe répresseur - opérateur ; la transcription de l'opéron s'effectue en permanence



Les mutants constitutifs 2 : Le mutant O^c



Le mutant O^c a un phénotype constitutif

L'allèle O^c présente une relation de dominance/récessivité originale vis à vis de l'allèle sauvage pour le phénotype constitutif !

Génotype	Activité β -galactosidase	Phénotype	Dominance
$F'(lacO^c, lacZ^+)/lacO^+, lacZ^-$	Constitutive	$[lac^+]$	$lacO^c$ dominant / $lacO^+$
$F'(lacO^c, lacZ^-)/lacO^+, lacZ^+$	Inductible	$[lac^+]$	$lacO^+$ dominant / $lacO^c$

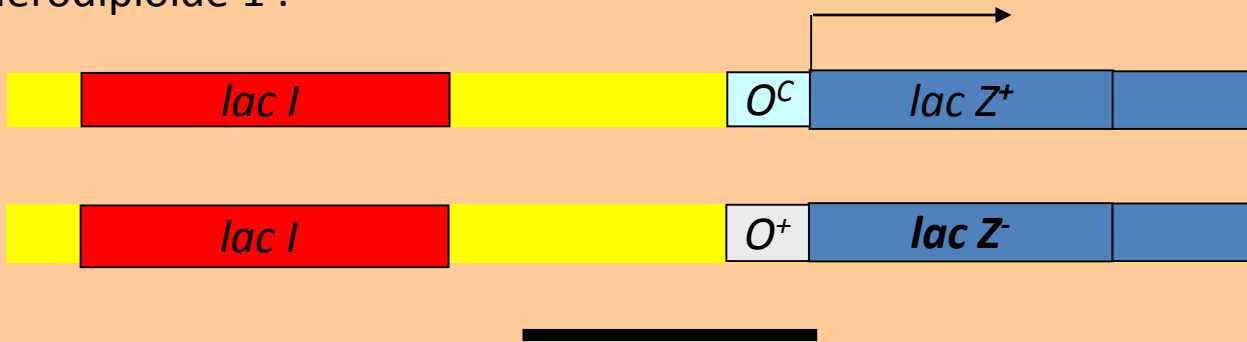
➤ ??????????????????

Mutant :



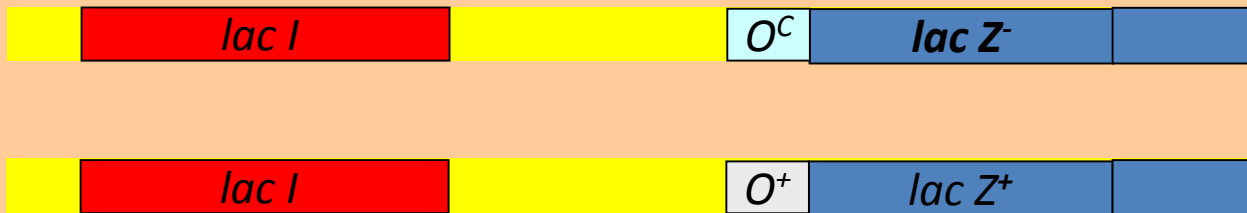
Activité
 β -Galactosidase
constitutive

Mérodiploïde 1 :



constitutive

Mérodiploïde 2 :

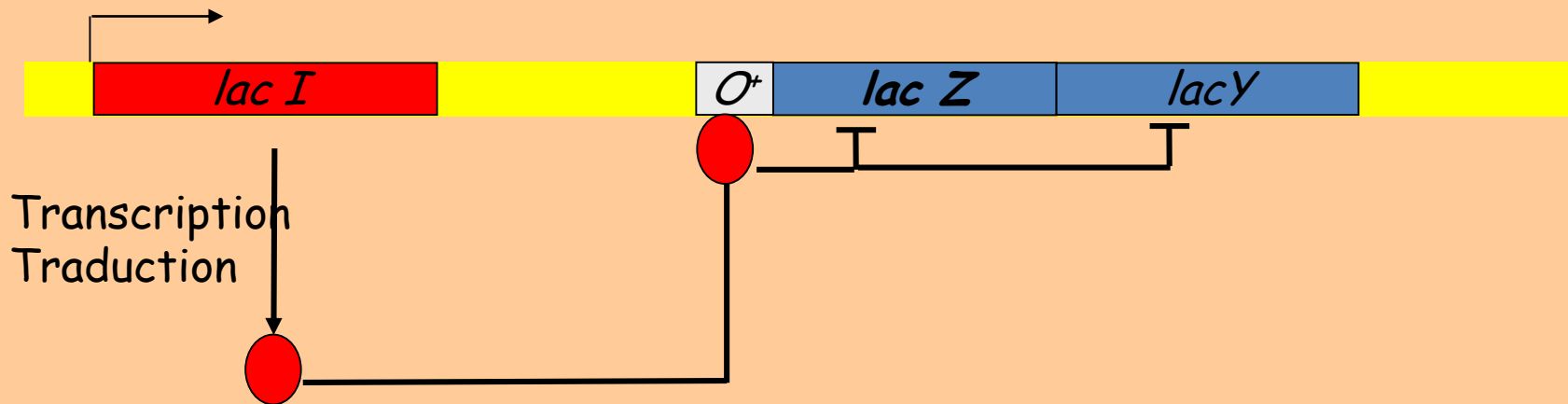
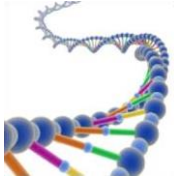


inductible

Chaque fois que O^c et *lacZ⁺* sont sur le même brin d'ADN (en cis),
Le phénotype est constitutif; idem avec *lacY⁺*

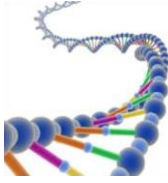
➤ La mutation O^c est cis-dominante

L'opérateur *lacO*



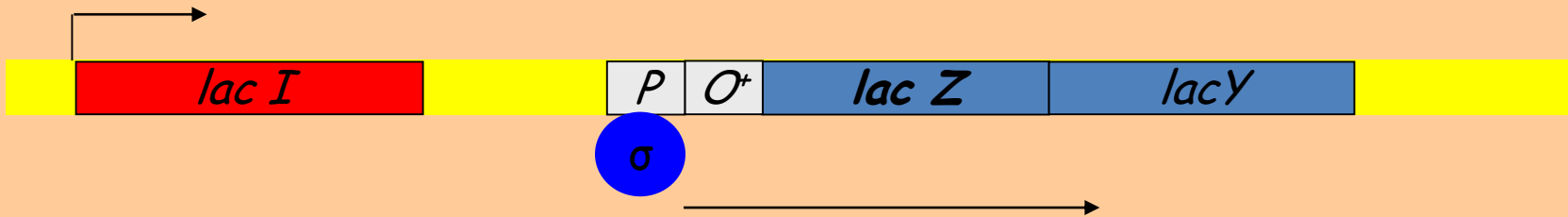
➤ La région *lacO* est le site de fixation du répresseur. Dans le mutant *lacO^c*, le répresseur LacI est incapable de se fixer sur l'opérateur, d'où l'absence de répression et le phénotype constitutif. *lacO* est donc une séquence d'ADN reconnue par une protéine

Mutants non inductibles 1 : la région P (promoteur)



Ces mutants ont un phénotype [lac^-] :

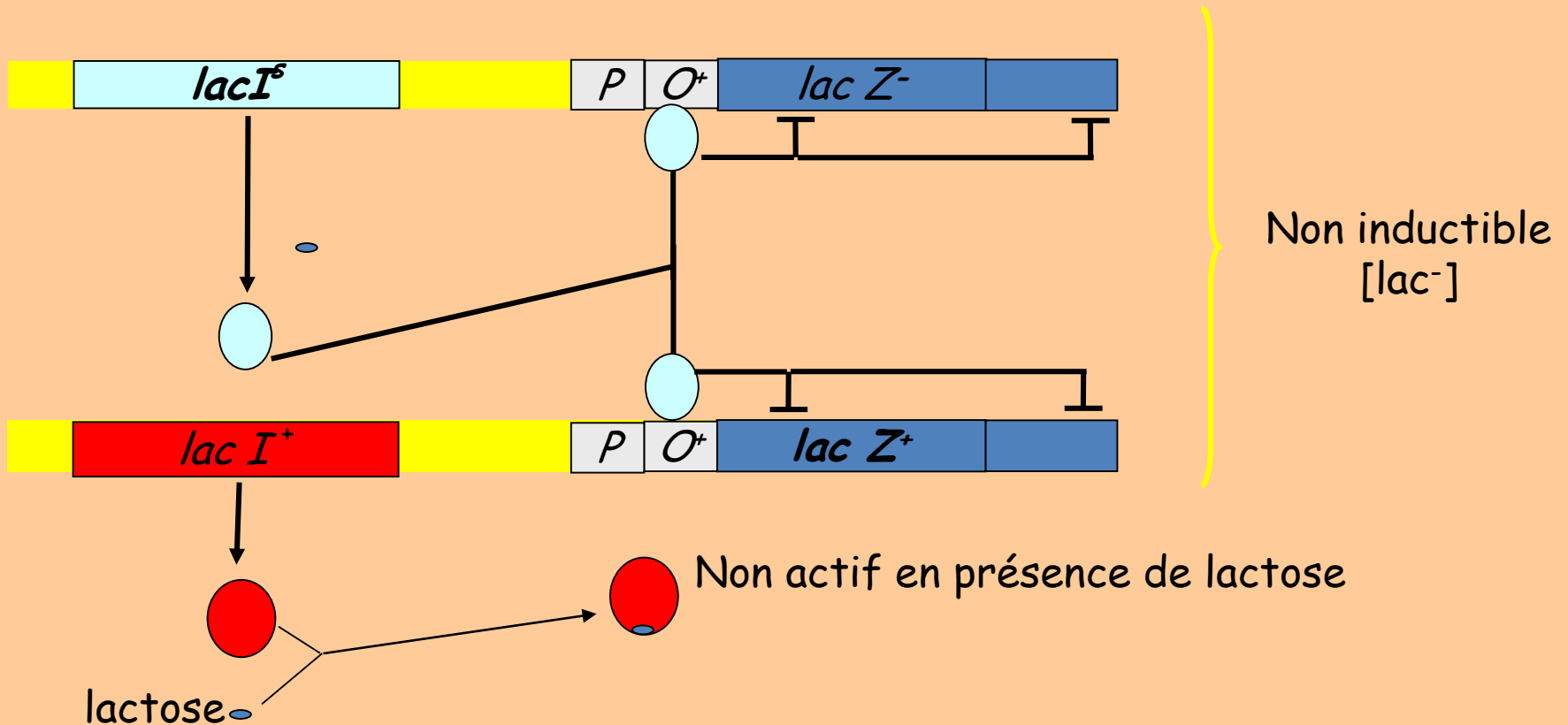
➤ La mutation $lacP^-$ est cis-dominante : $lacP$ est le promoteur, site de fixation de l'ARN polymérase (sous unité σ)



Mutants non inductibles 2:
Le mutant *lacI^s*

Activité
 β -Galactosidase

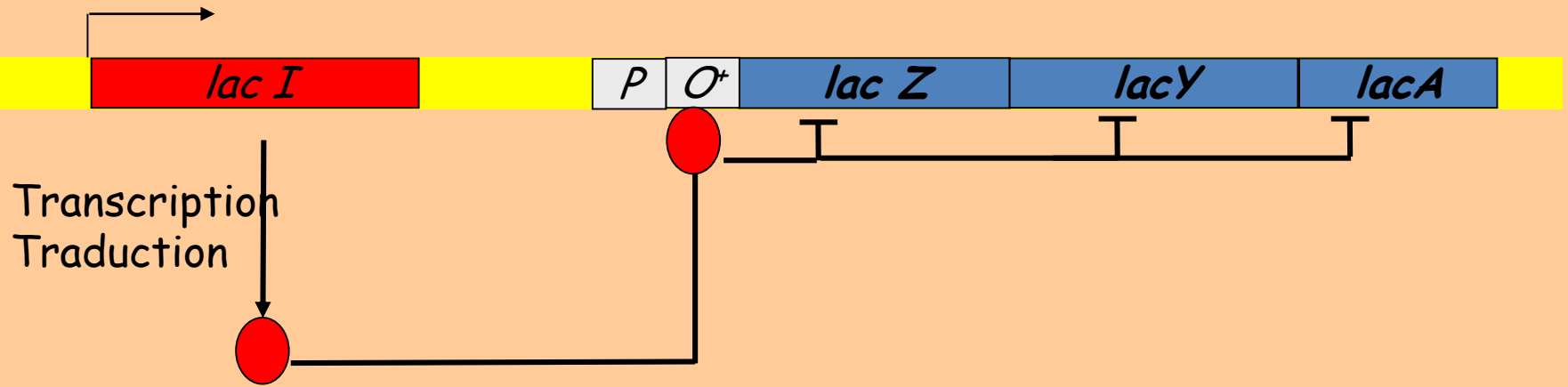
La mutation *lacI^s* est dominante : en présence de lactose ()



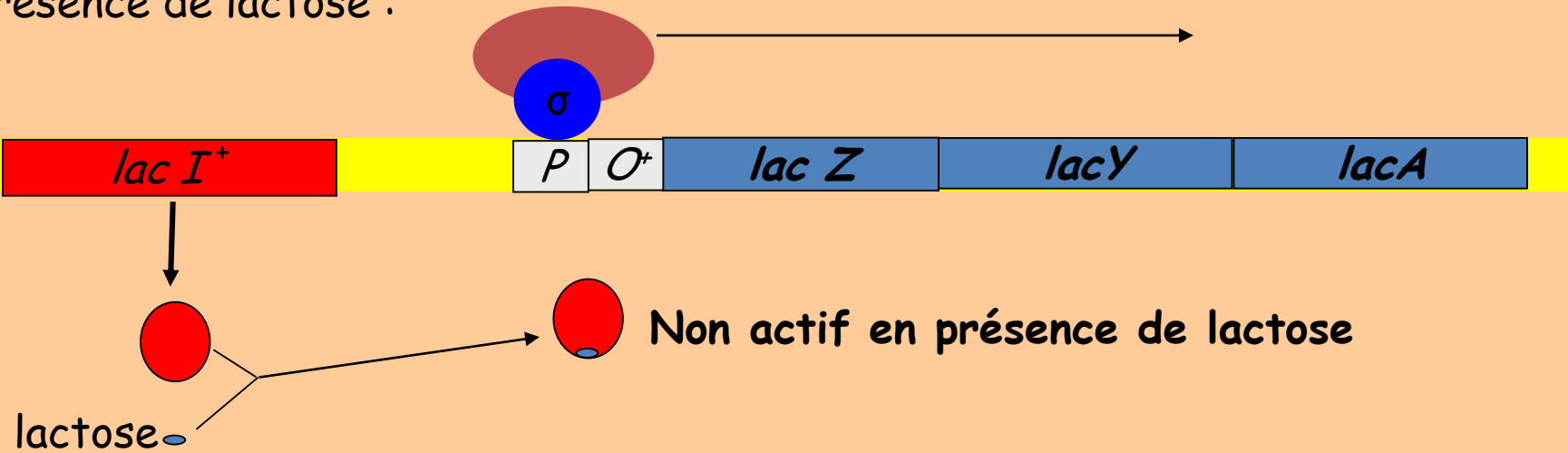
L'allèle *lacI^s* est un répresseur « super actif ». Contrairement à la protéine LacI, LacI^s est incapable de fixer le lactose

Un premier modèle : l'opéron Un ensemble de gènes régulés par un opérateur

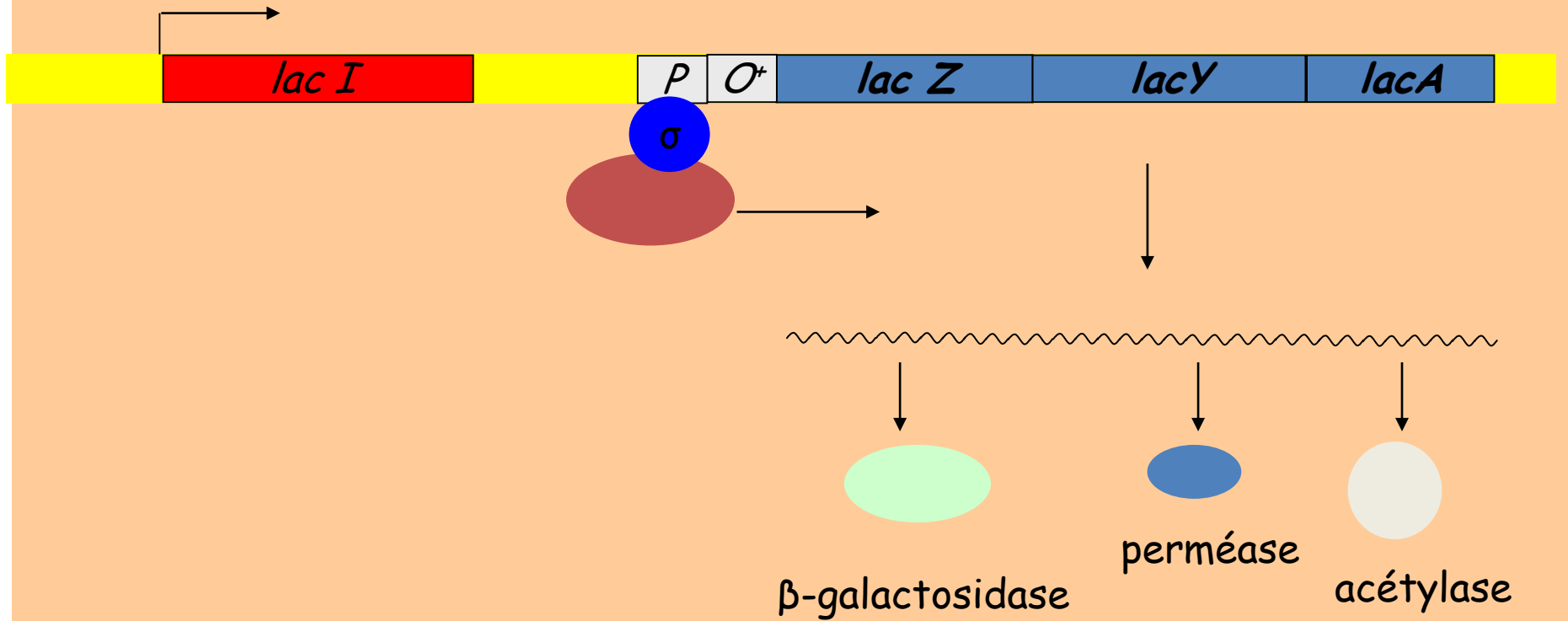
En absence de lactose :



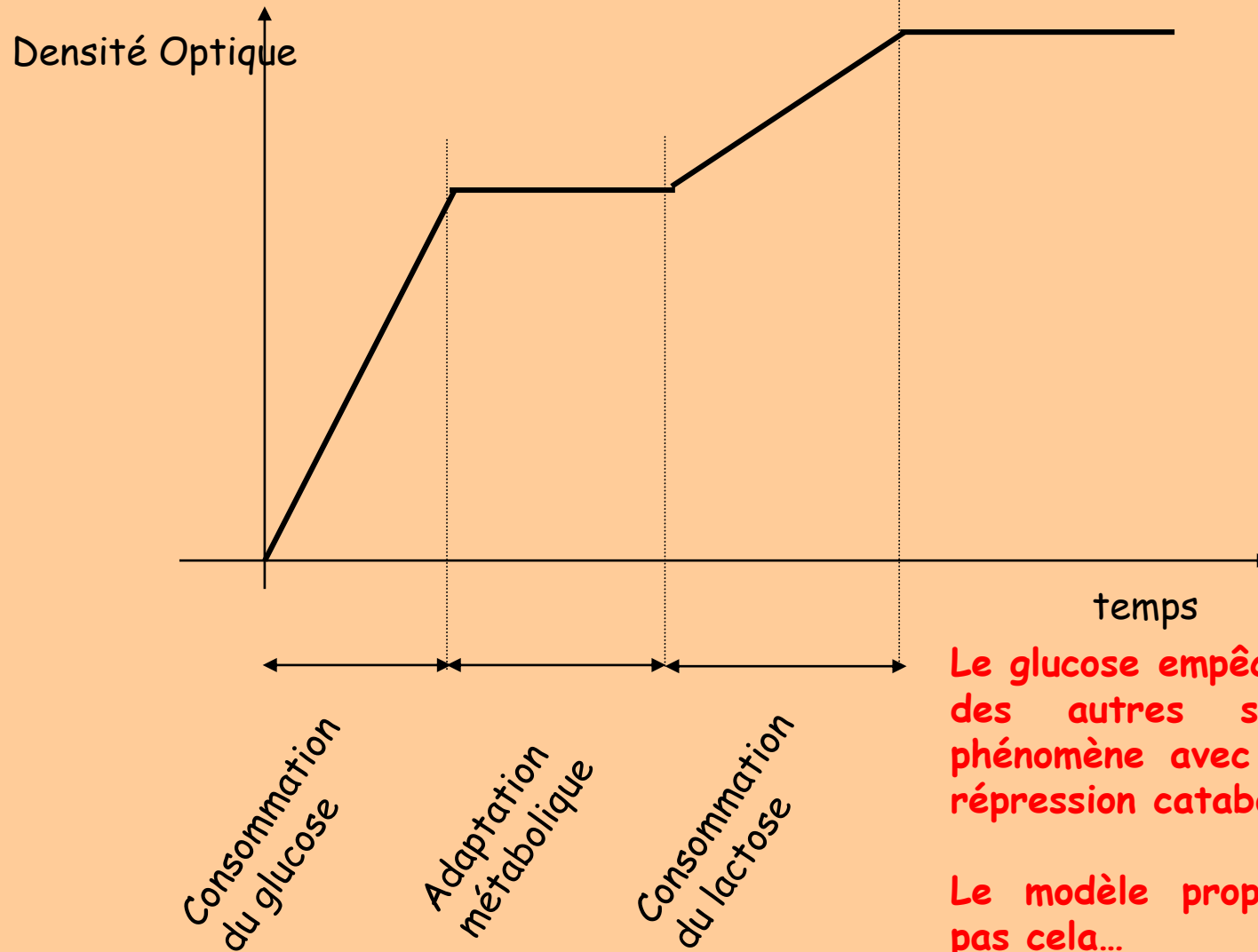
En présence de lactose :



Un seul ARNm, 3 protéines : ARNm polycistronique



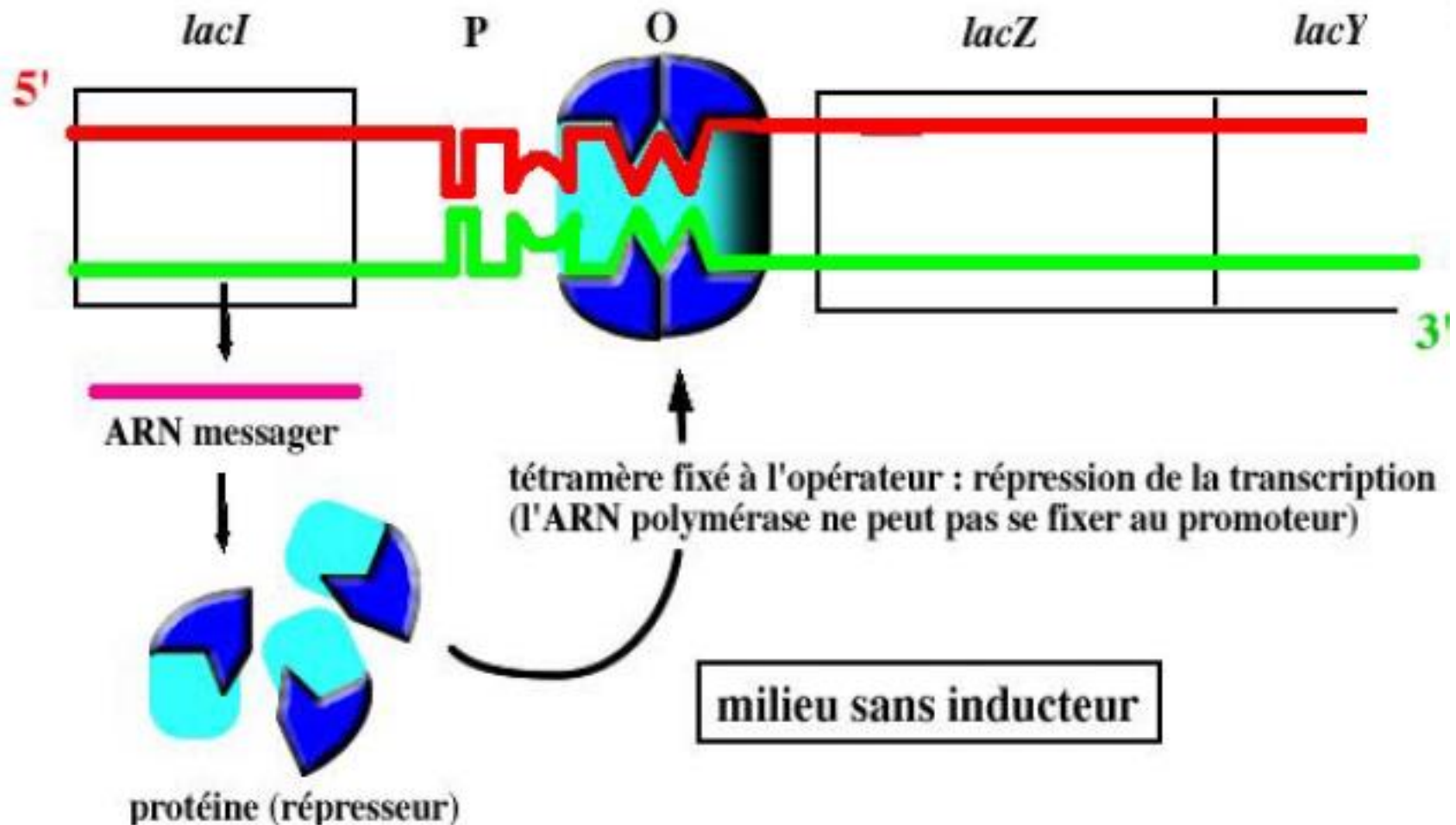
Croissance dans un milieu contenant du glucose ET de lactose



Le glucose empêche l'utilisation des autres sucres (même phénomène avec le maltose) : répression catabolique.

Le modèle proposé n'explique pas cela...

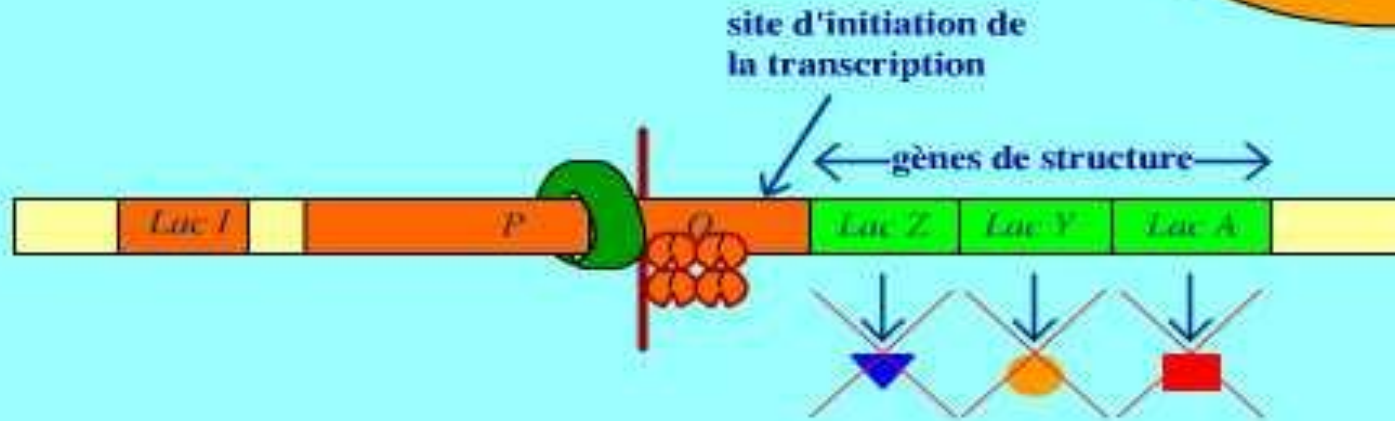
Synthèse du répresseur.



Régulation négative de la transcription.

Régulation de l'opéron lactose

En absence de lactose



Les gènes structuraux ne sont pas exprimés

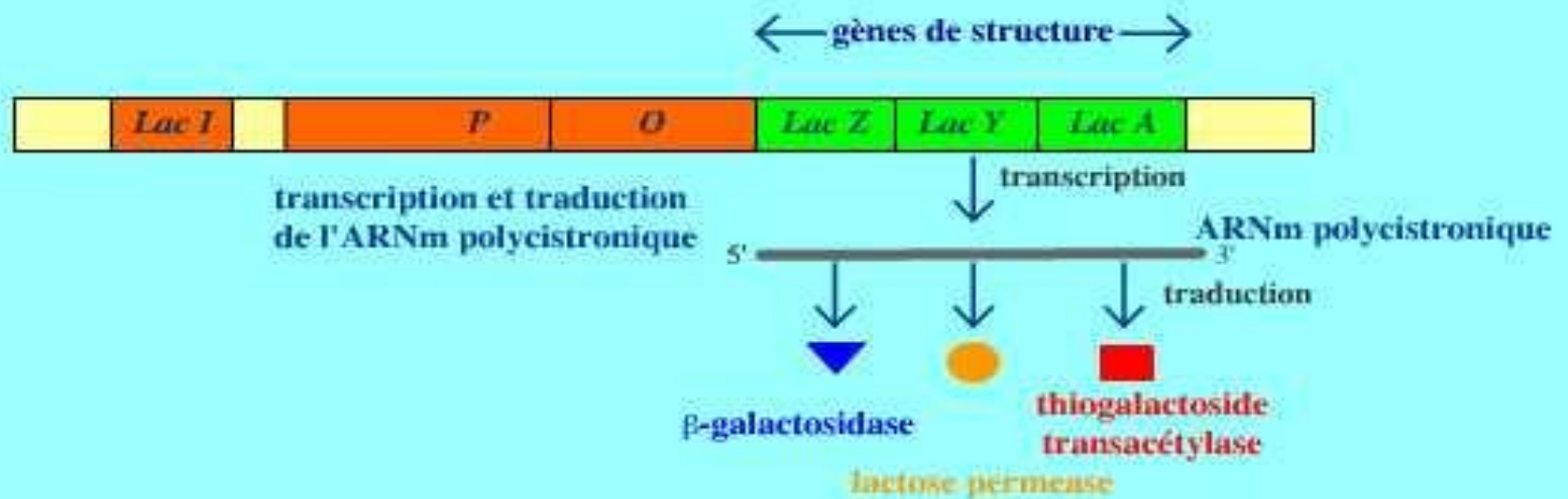
L'ARN polymérase peut se lier au promoteur mais elle est bloquée au niveau de l'opérateur et ne peut pas atteindre le site d'initiation de la transcription

Inhibition de l'expression
des gènes structuraux de l'opéron lactose

Levée de l'inhibition de la transcription.

Régulation de l'opéron lactose

En présence de lactose

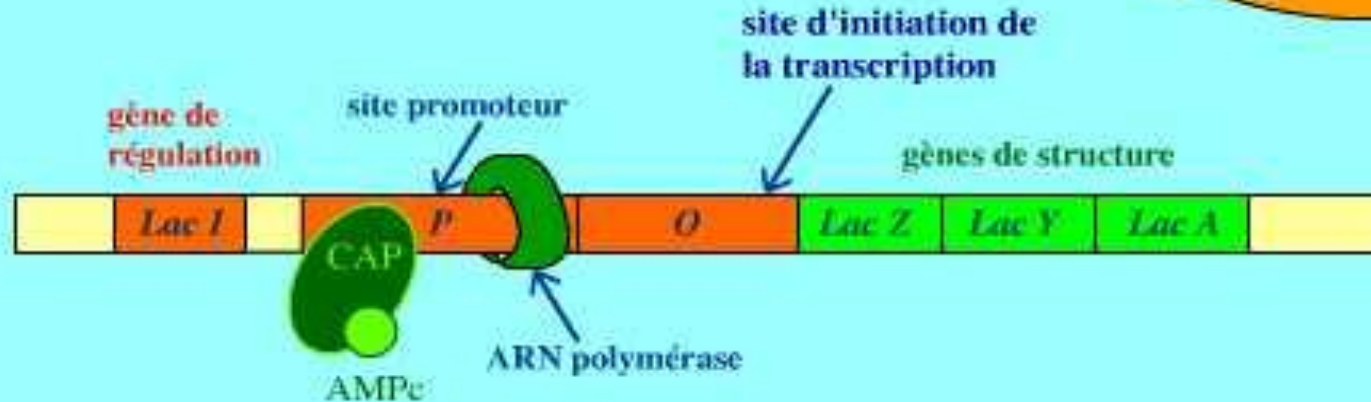


Expression des gènes de l'opéron lactose

Répression catabolique, régulation positive.

Régulation de l'opéron lactose

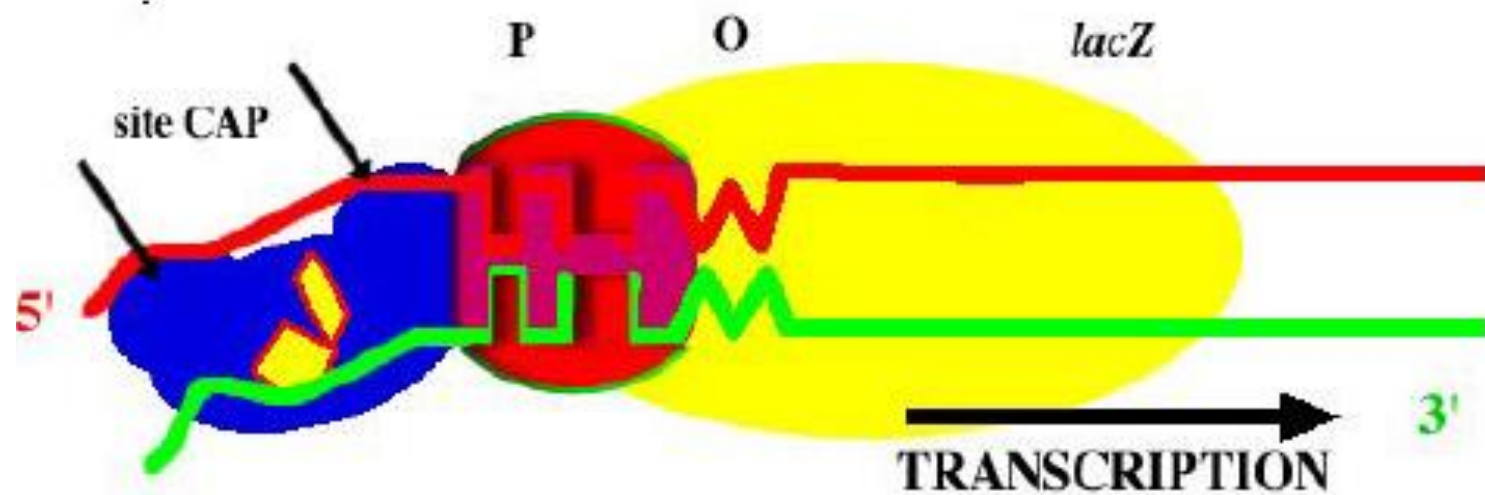
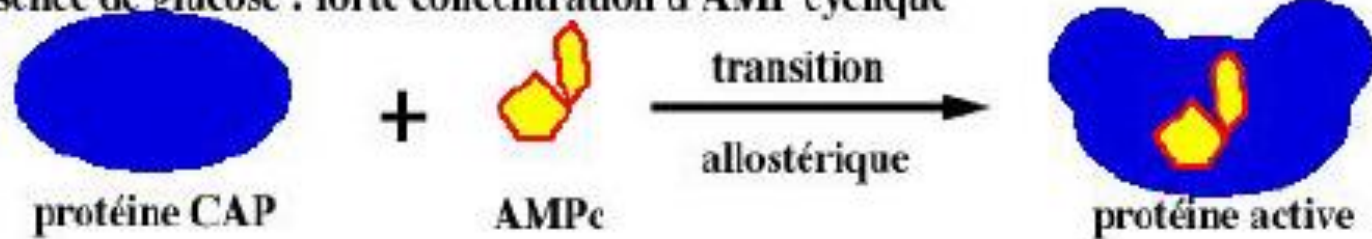
mélange de
lactose + glucose



L'interaction du complexe CAP-AMPC avec l'ADN permet d'augmenter l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron. La transcription est alors fortement augmentée.

Répression catabolique :
régulation positive par le CAP et l'AMPC

absence de glucose : forte concentration d'AMP cyclique



RECAPITULATIF

3 Scénarios:

1- Pas de lactose présent

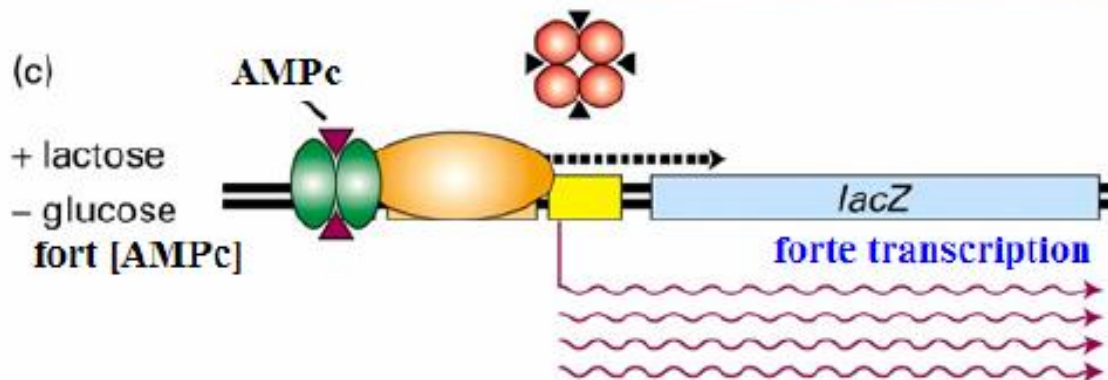
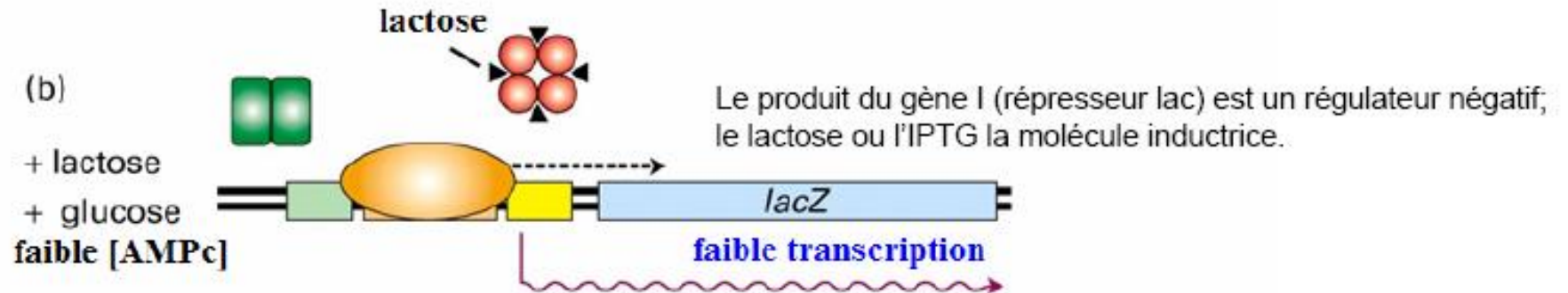
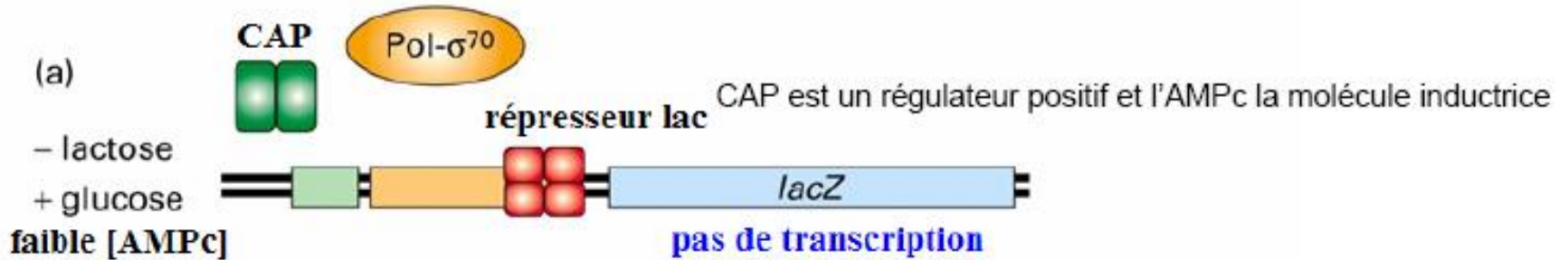
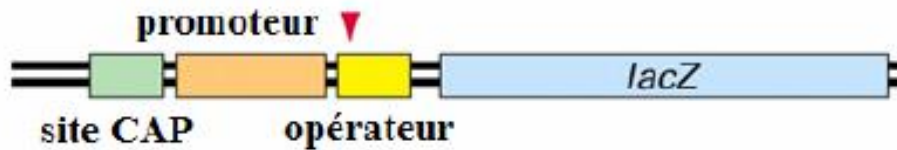
L'opéron est "éteint" → pas d'ARNm synthétisé

2- Lactose présent; glucose présent également

La présence du lactose inactive le répresseur → il y a Transcription
(Parce que le Glucose est présent → AMPc est faible → CAP ne peut aider la transcription)

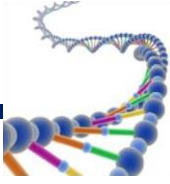
3- Lactose présent; pas de glucose

la présence de lactose inactive le répresseur → il y a Transcription
(Il n'y a pas de Glucose → [AMPc] est élevée → AMPc se fixe à la CAP (activation) → CAP se fixe & 'aide' la transcription : Niveau élevé de transcription)



Répression
« Opéron Tryptophane »

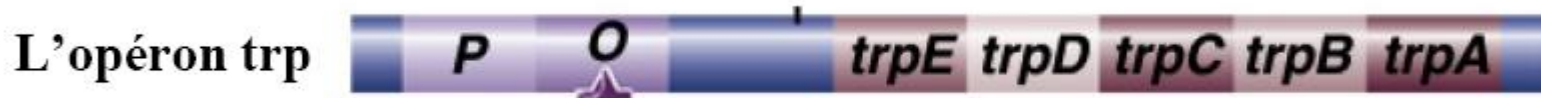
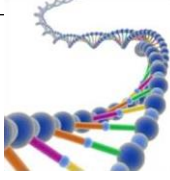
Régulation de l'expression des gènes impliqués dans les voies anaboliques



Contexte biologique:

- ❖ Le tryptophane est un acide aminé. Nécessaire à la synthèse des protéines. Peu fréquent dans les protéines.
- ❖ Régulation à différents niveaux:
Activation/répression de la transcription.
Atténuation de la transcription.

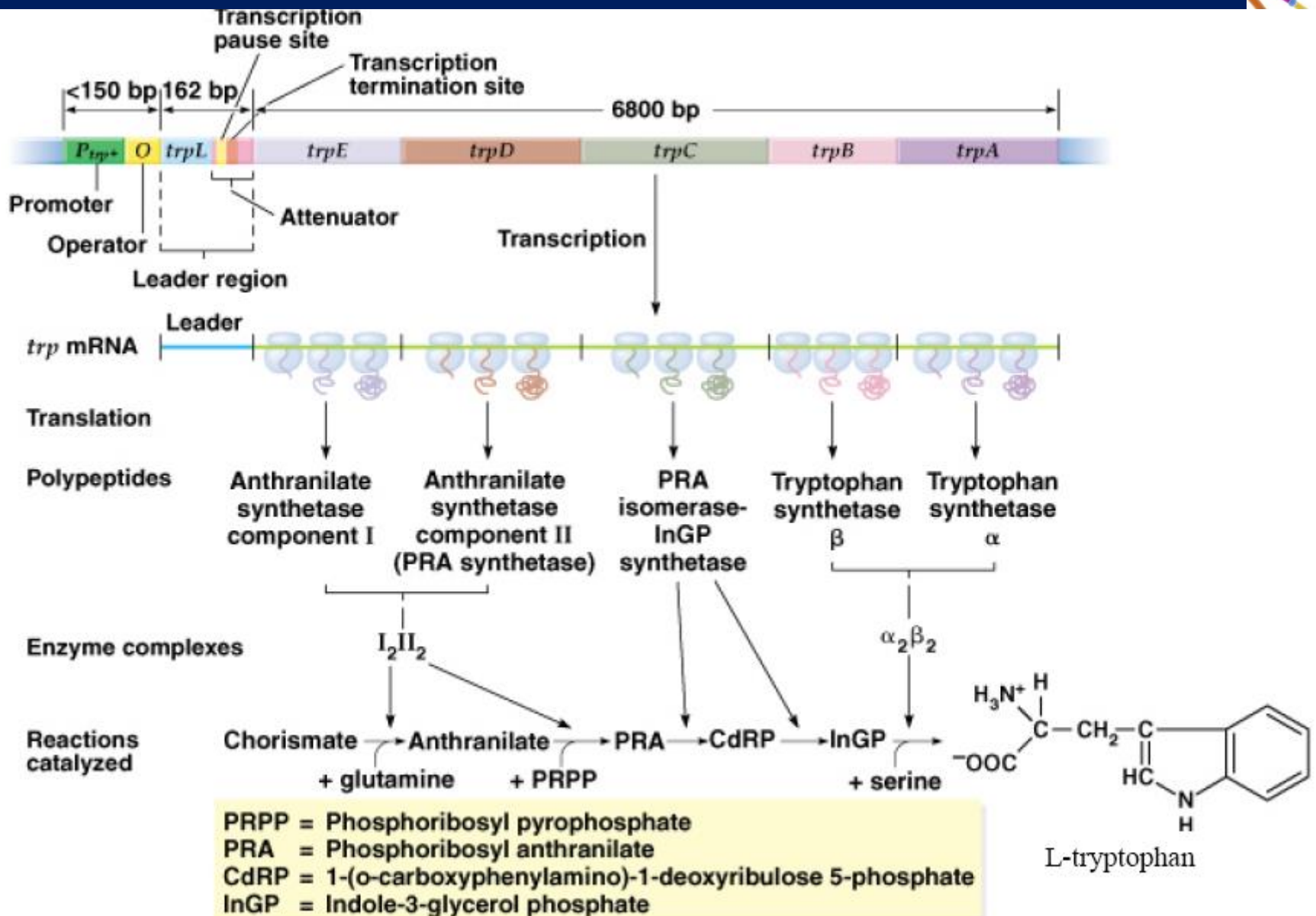
OPERON trp: Définition et structure



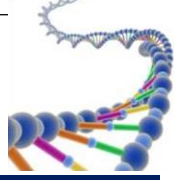
- ❖ L'**opéron trp** code pour les enzymes requises pour la synthèse du tryptophane (trpA et trpE)
- ❖ La synthèse de l'ARNm de l'opéron est contrôlée par un **répresseur** qui bloque la transcription lorsqu'il est lié par le tryptophane (**co-répresseur**)

<i>trp E</i>	Anthranilate synthase
<i>trp D</i>	Phosphoribosyl anthranilae transférase
<i>trp C</i>	Phosphoribosyl isomérase/indoleglycérol phosphate synthase
<i>trp B</i>	Tryptophan synthétase α
<i>trp A</i>	Tryptophan synthase β

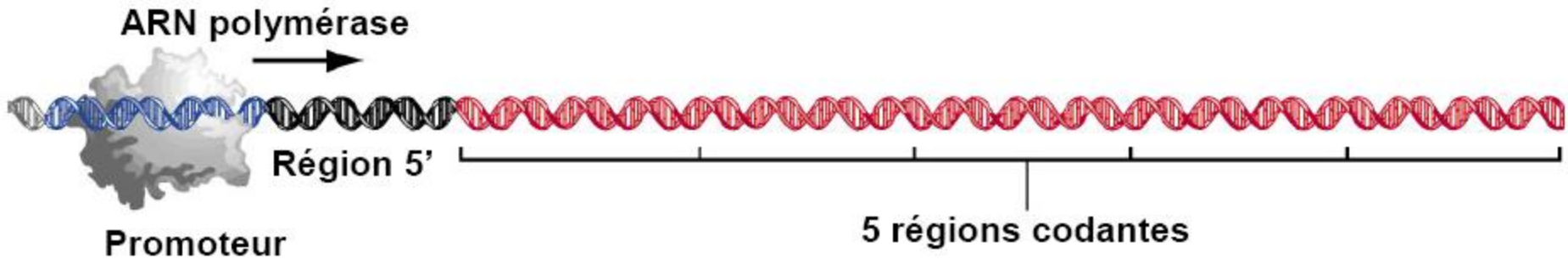
Organisation de l'opéron *Trp* d'*E. coli*



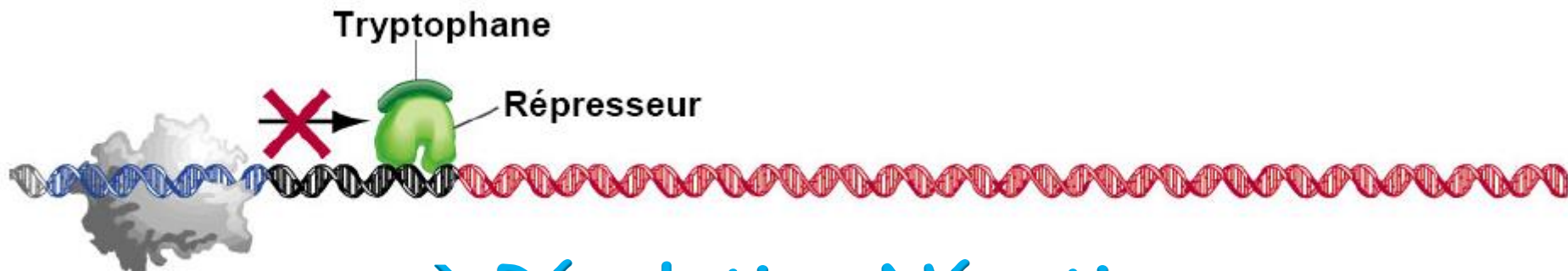
OPERON trp: fonctionnement



Lorsque le tryptophane est absent, la transcription se produit

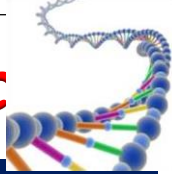


Lorsque le tryptophane est présent, la transcription est bloquée.



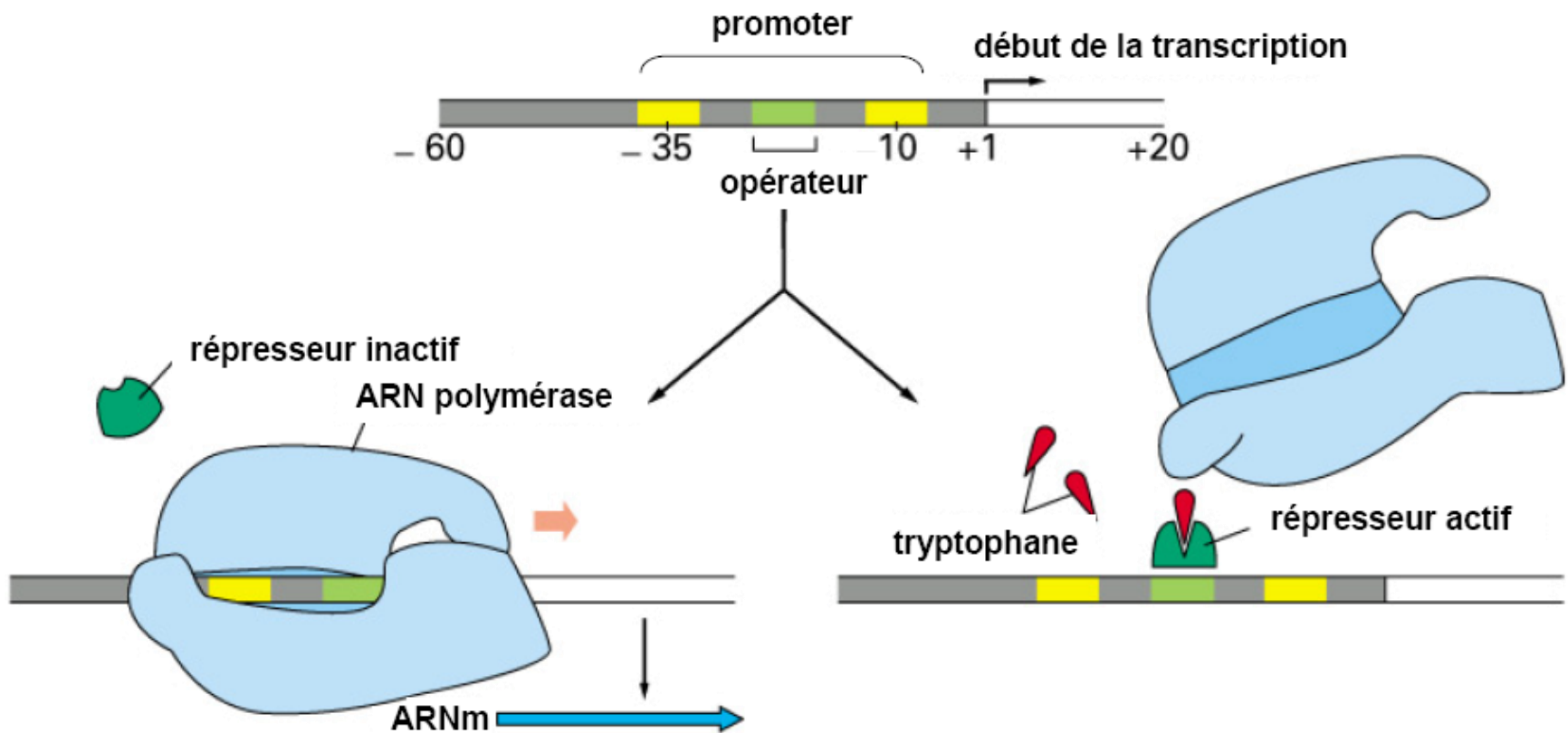
→ Régulation Négative

Régulation de l'opéron tryptophane chez *E. coli*



Mécanisme n°1 Interaction répresseur-opérateur

- ❖ La fixation du tryptophane au répresseur trp altère sa structure.
- ❖ Un déplacement de 0,8nm des hélices impliquées dans la reconnaissance permet au répresseur d'interagir avec l'ADN.



Cependant, en l'absence du répresseur, la synthèse de l'ARNm de l'opéron *trp* est encore **partiellement réprimée** par la présence de tryptophane

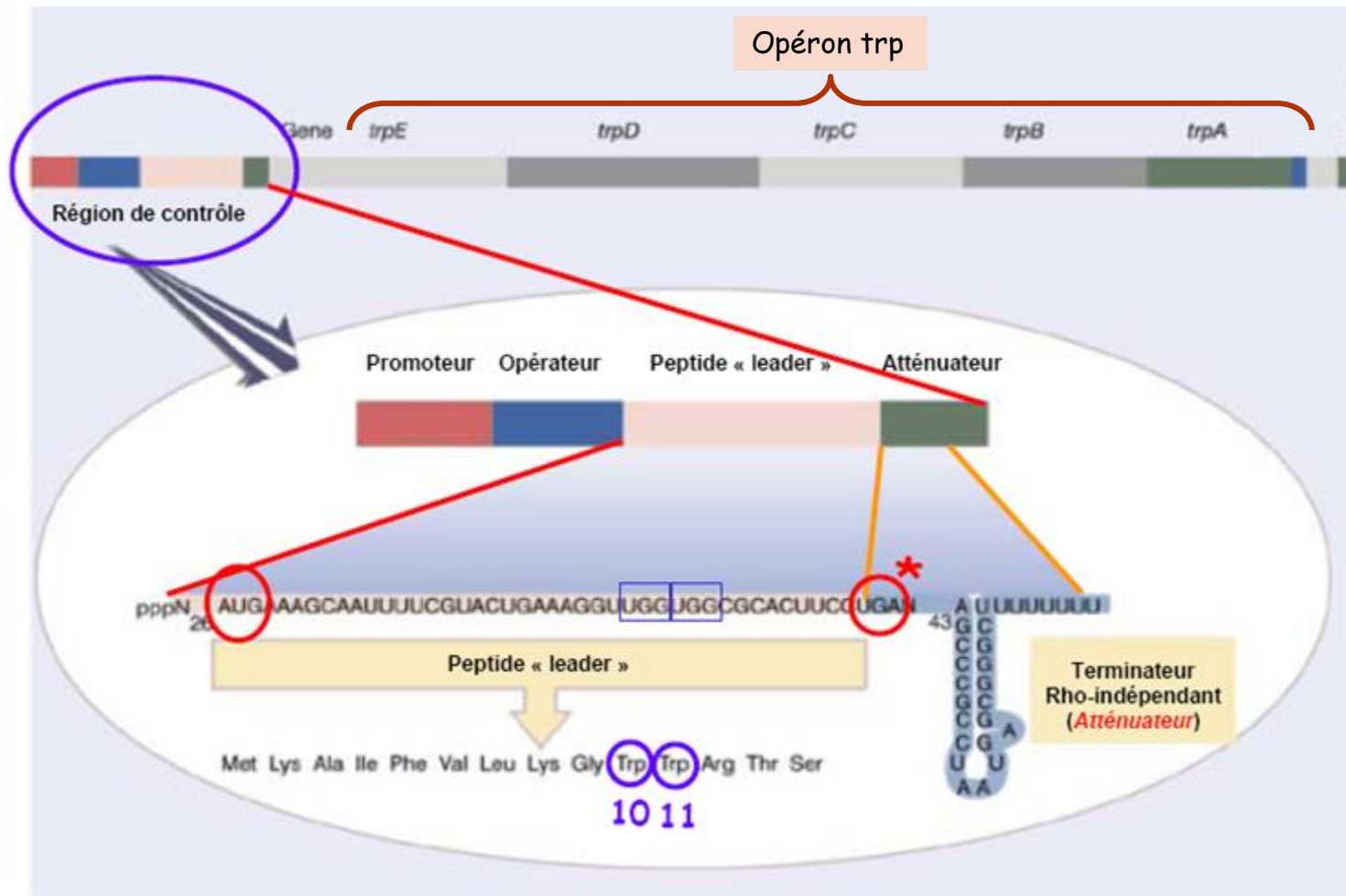
Expression de l'opéron *trp* dans des souches *trpR*⁺ et *trpR*⁻

	Avec Tryptophane (%)	Sans Tryptophane (%)
<i>trpR</i> ⁺	8	100
<i>trpR</i> ⁻	33	100

Mécanisme n°2

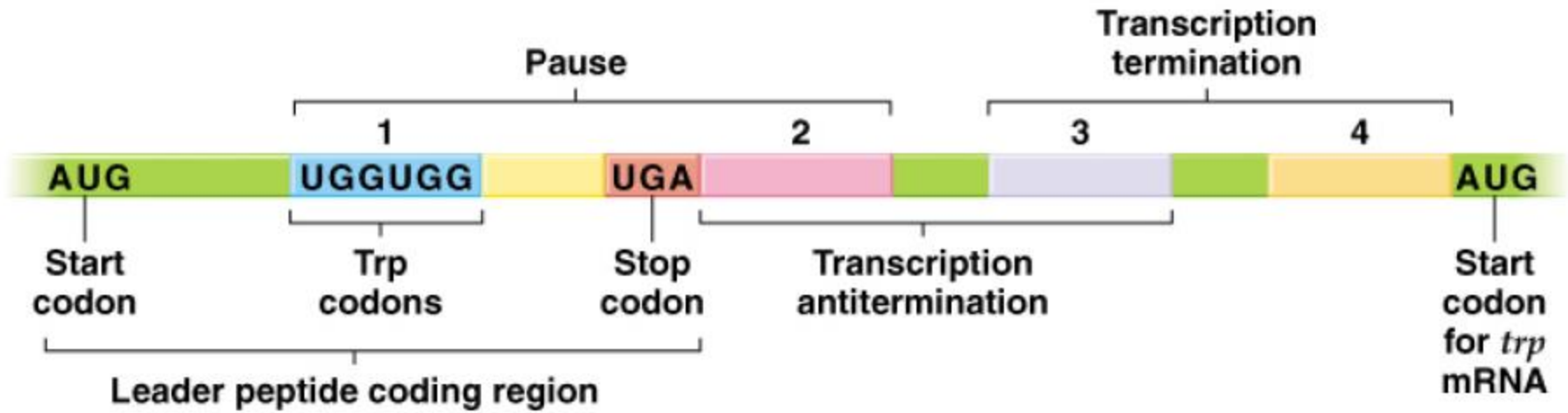
Terminaison de la transcription

- La transcription est également contrôlée par atténuation, processus qui aboutit à la traduction d'un petit polypeptide.
- Quand les cellules sont privées de tryptophane, les gènes de l'opéron sont exprimés au taux le plus fort;
- Quand la privation en tryptophane est moins sévère, les gènes de l'opéron s'expriment à un niveau plus faible que le maximum.
- L'atténuation régule le niveau de transcription par un facteur de 8 à 10 et combiné avec le mécanisme 1 (interaction répresseur-opérateur) il y a diminution de la transcription d'un facteur 560 à 700.

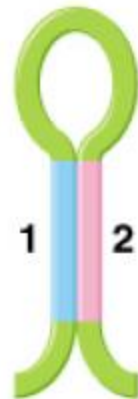


- Une petite séquence codante en amont de l'opéron trp contient deux codons tryptophane successifs.
- Lorsque la quantité de tryptophane dans la cellule est limitée, le ribosome *arrête* à ces codons trp
- La capacité du ribosome de lire ces codons régule un choix de tige et boucle (*terminateur* ou *anti-terminateur*)

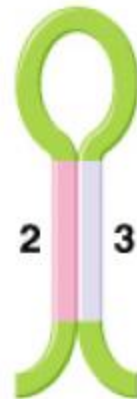
Organisation de la région leader/atténuateur de l'opéron *trp*



Structures ARN alternatives



Pause

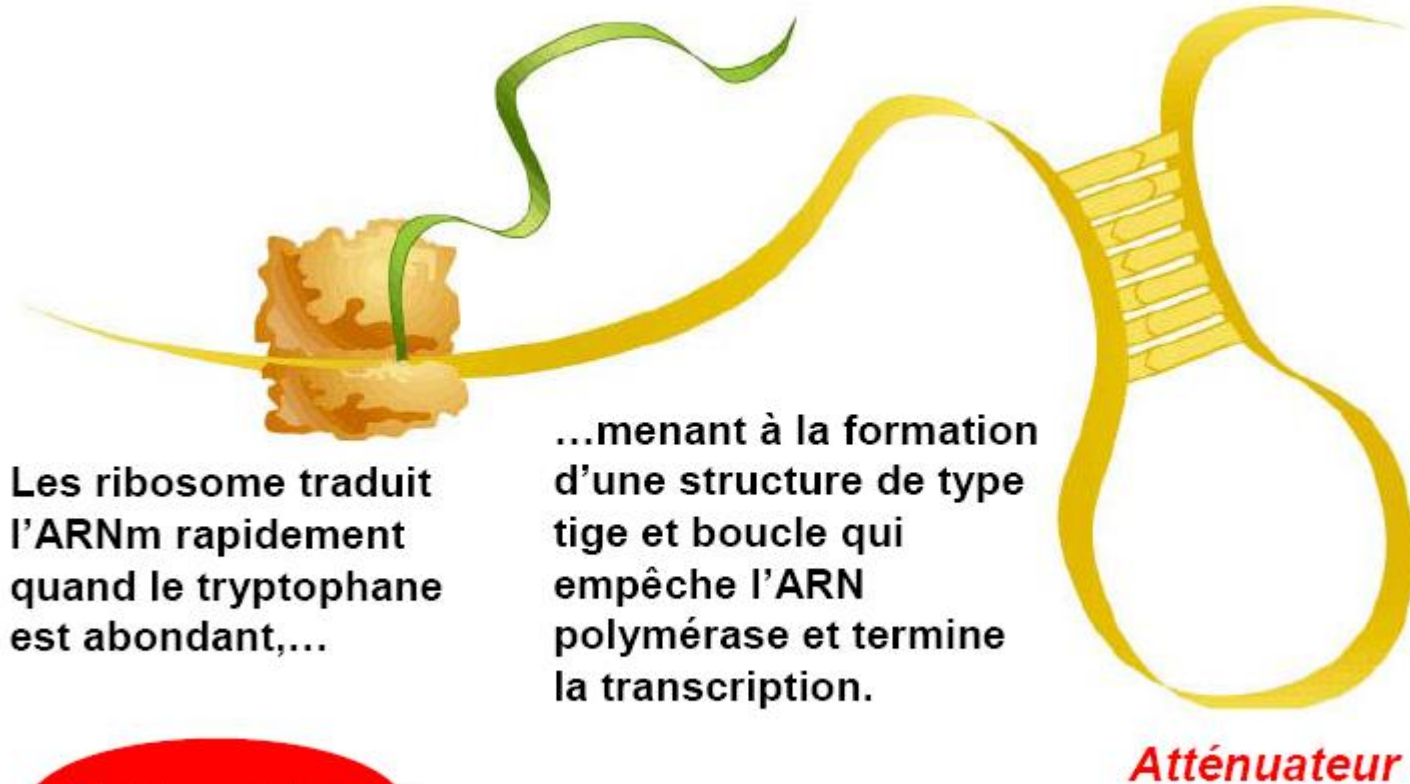


Antitermination



Termination

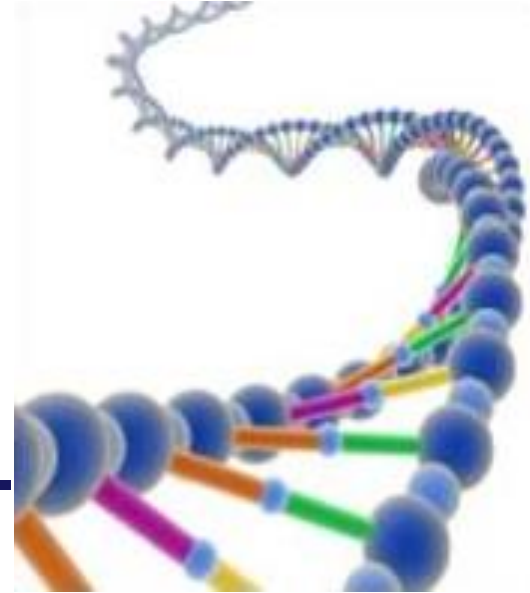
La position du ribosome joue un rôle important dans le phénomène d'atténuation



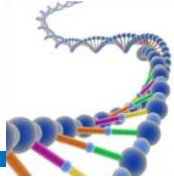
Atténuation

Atténuation: mécanisme qui contrôle la capacité de l'ARN polymérase de lire un *atténuateur*, qui est un *terminateur* placé au début de la transcription

CHEZ LES EUCARYOTES



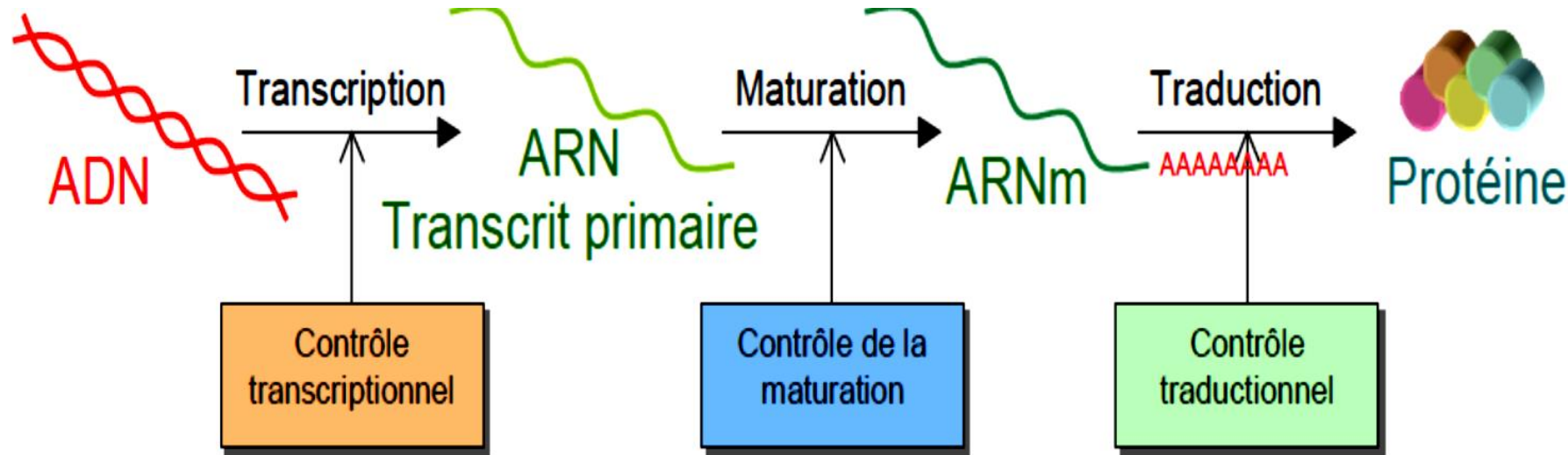
Mise en évidence et signification de la régulation



A. Mise en évidence

- Les cellules peuvent s'adapter pour utiliser les ressources du milieu de manière optimale, ou elles peuvent se différencier.
-
- Cela suggère que des cellules, de matériel génétique identique, expriment leurs gènes de manière différente.

B. Niveaux de régulation



Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Acétylation des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

ou répressive.

■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

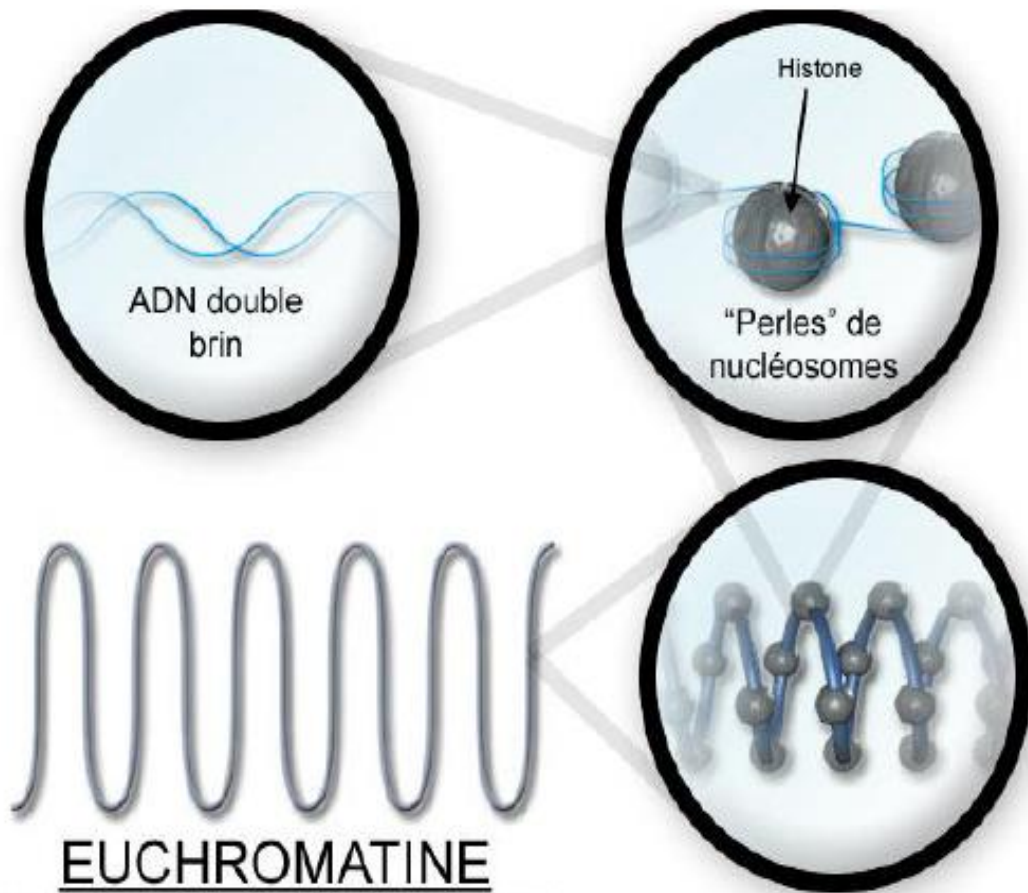
Coupures.



Niveau chromatinien:

A. Accessibilité de l'ADN

L'ADN peut exister sous forme lâche appelée **euchromatine**, ou sous forme compactée, l'**hétérochromatine**. Sous cette dernière forme, les gènes ne sont pas accessibles aux polymérase.

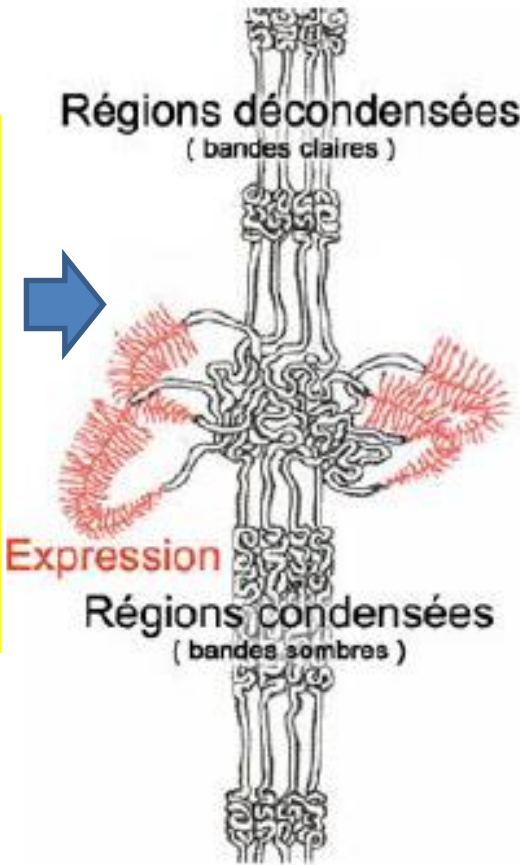


□ Position des gènes le long du chromosome:

- ✓ Certaines parties du chromosomes sont plus condensées que d'autres. Ainsi en plaçant un chromosome près d'un **téломère**, on observe que le gène est nexprimé.
- ✓ En effet, les télomères sont des régions condensées.
- ✓ Au cours du développement, en changeant les régions qui sont condensées, la cellule contrôle quels gènes sont exprimés, et permet la croissance normale de l'organisme.

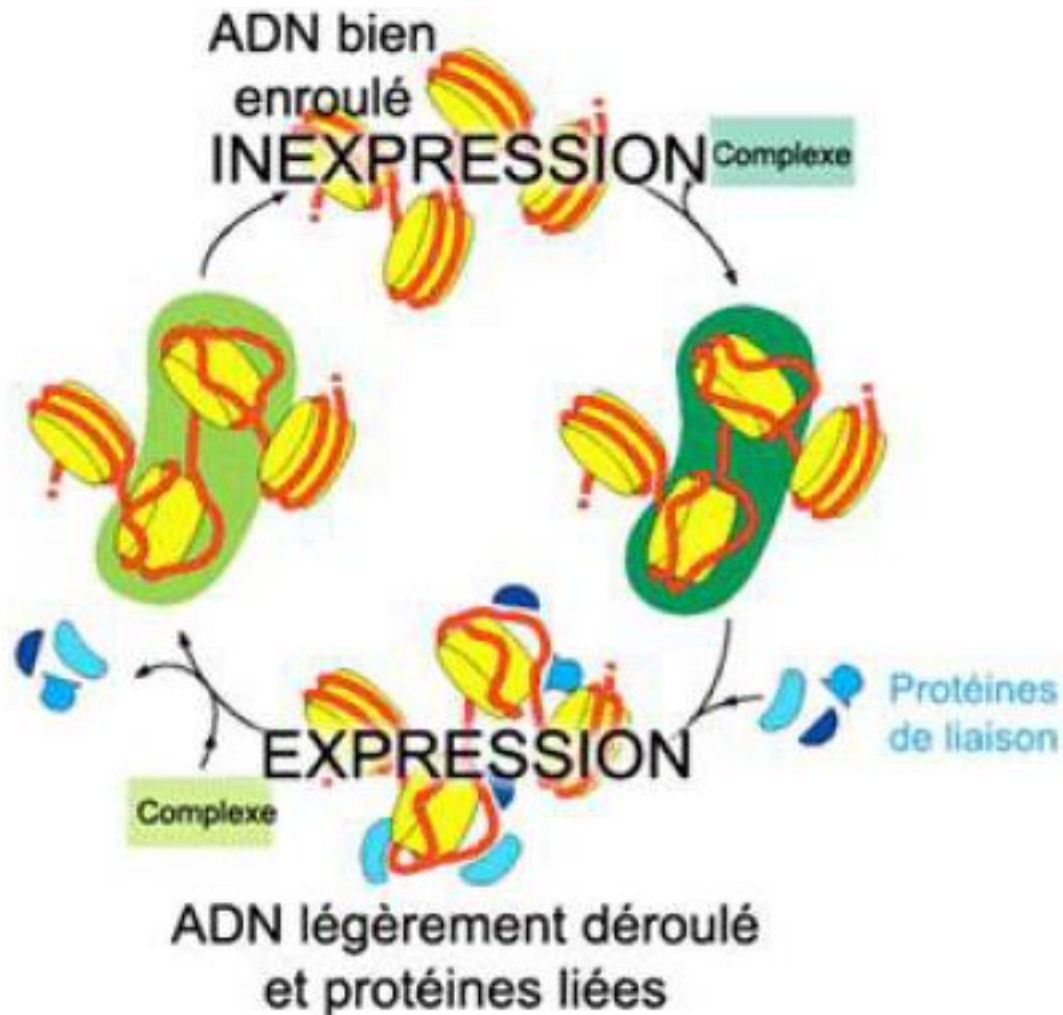


Ex: les chromosomes **polyténiques** sont des chromosomes géants qui, observés au microscope, laissent apparaître des bandes claires et des bandes sombres. Ces bandes correspondent en fait à des alternances entre régions condensées et décondensées.



□ Remaniement de la chromatine:

En jouant sur la manière dont l'ADN est enroulé autour des nucléosomes, l'expression des gènes est régulée.



Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

ou répressive.

■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

Coupures.



Modification des histones

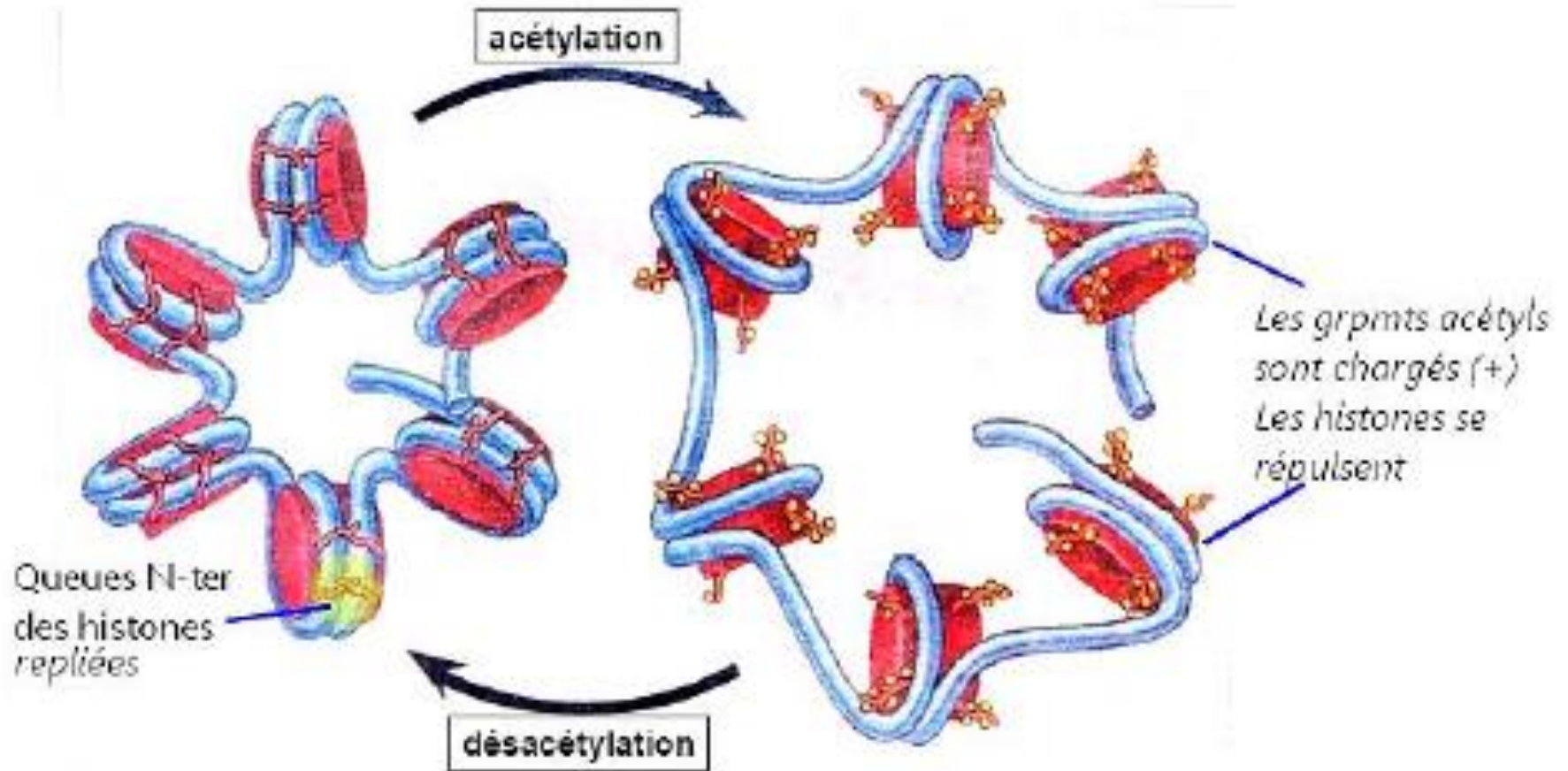
- Les histones composant les nucléosomes peuvent présenter des **modifications post-traductionnelles transitoires** (réversibles) : l'**acétylation**, la **méthylation**, la **phosphorylation** et l'**ubiquitination**, ainsi que d'autres modifications plus rares.
- Les interactions entre ces histones et leur état sont complexes, et les modifications post-traductionnelles des histones ont été proposées comme formant un « code » qui dicterait l'état chromatinien et la régulation d'un gène ou d'un locus.
- Le code histone montre des modifications sur des sites très précis (à l'acide aminé près) et joue un rôle dans la compaction de la chromatine et dans l'accessibilité des facteurs de transcription (machinerie ou régulation).
- De plus, ces histones sont partiellement transmissibles de la cellule mère à la cellule fille, l'information épigénétique est donc potentiellement conservée.

- L'acétylation des histones → induit une décondensation de la chromatine
- L'addition d'un groupement acétyles sur les histones → des charges qui ont un rôle répulsif entre les nucléosomes.

Ce phénomène est réversible et est contrôlée par des **histones acétylases transférases (HAT)**. L'élimination d'un groupement acétyl se fait par des **désacétylases**.

- **L'euchromatine** correspond aux régions transcrites.
- **L'hétérochromatine** peut être de 2 sortes :
 - **Constitutive**, elle n'est jamais transcrite
 - **Facultative**, elle peut être transcrite si elle est décondensée

L'acétylation des histones induit une décondensation de la chromatine.



Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

ou répressive.

■ Niveau post traductionnel:

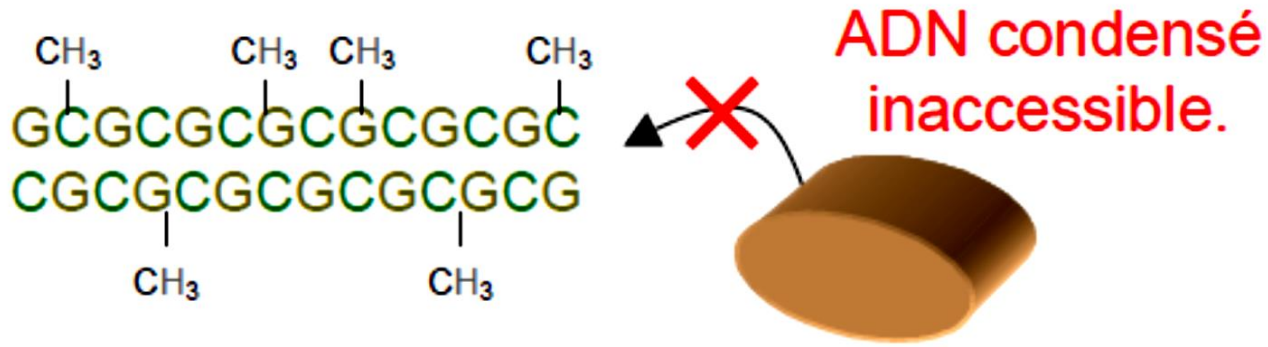
Modifications covalentes.

Coupures.

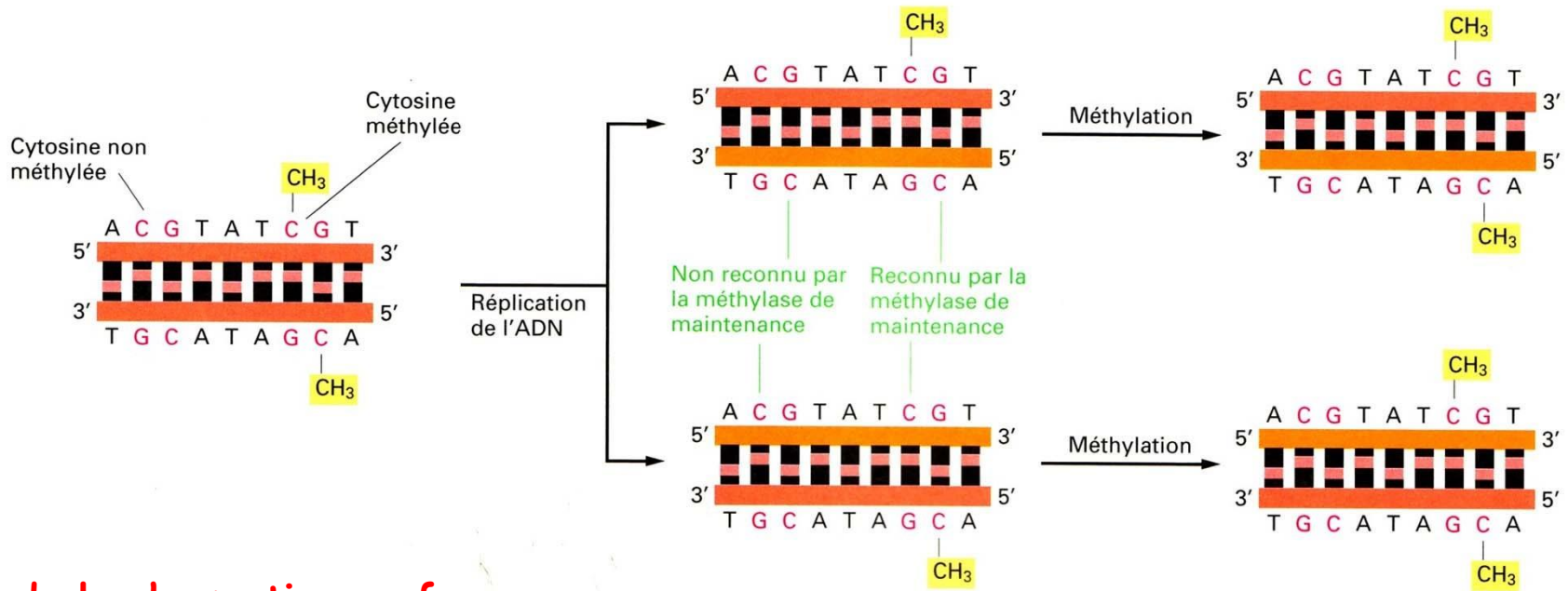


Méthylation des cytosines

L'ADN peut être méthylé au niveau des bases, notamment les répétitions de **G** et **C**. La méthylation des bases est reconnue par des enzymes et déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes.



Remarque : la méthylation est conservée au cours des divisions cellulaires



État de la chromatine en fo

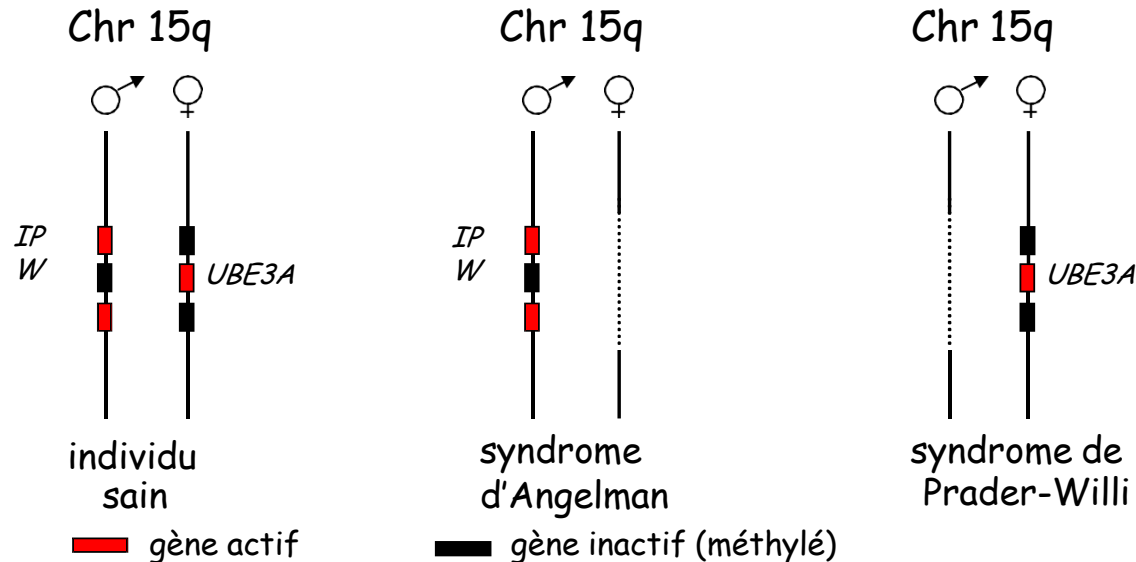
DN

	Transcription active	Transcription inactive
État de la chromatine	Ouverte, sensibilité à la DNase I (euchromatine)	Condensée (hétérochromatine)
Acétylation des histones	Histones acétylées	Histones désacétylées
Méthylation de l'ADN (îlots CpG)	Faible méthylation sur promoteur	Forte méthylation sur promoteur

- la méthylation diminue la transcription
 - cellules cancéreuses hypométhylées
 - le syndrome Immunodeficiency Centromere instability and Facial anomalies (ICF)
 - la 5-azacytidine stimule la transcription

→ méthylation et empreinte génétique parentale

- épigénétique
 - délétion en 15q11-13 de l'allèle maternel = syndrome d'Angelman
 - délétion en 15q11-13 de l'allèle paternel = syndrome de Prader-Willi



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

- domaine de régulation XIC méthylé : gène Xist non transcrit → chr X actif
- domaine de régulation XIC non méthylé : gène Xist transcrit → chr X inactivé

Différents niveaux de contrôle



- Niveau chromatinien:

 - Modification des histones.

 - Méthylation des cytosines.

- Niveau transcriptionnel:

 - Choix du promoteur.

 - Facteurs transcriptionnnnnnels.

- Niveau post transcriptionnel:

 - Epissage alternatif.

 - Durée de vie de l'ARNm.

 - L'édition.

- Niveau traductionnel:

 - Protéine activatrice

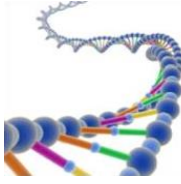
 - ou répressive.

- Niveau post traductionnel:

 - Modifications covalentes.

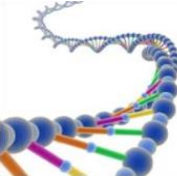
 - Coupures.

Régulation transcriptionnelle

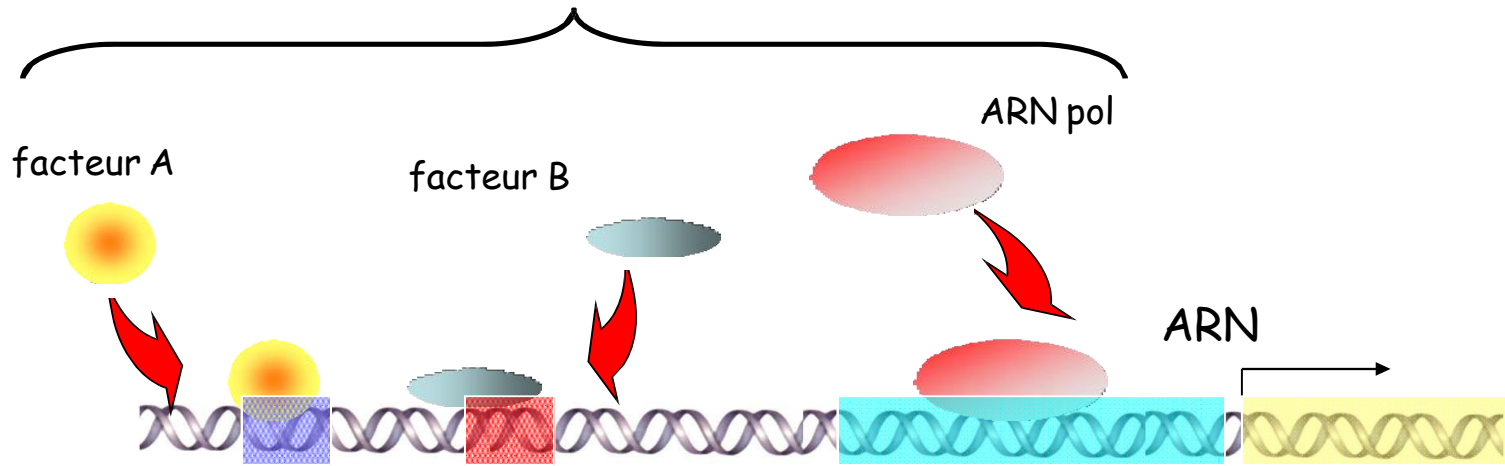


- Les gènes des eucaryotes possèdent des séquences régulatrices, souvent présentes en amont du promoteur de ces gènes. On appelle le **motif d'ADN régulé** un **cis-régulateur**, et le **facteur de transcription** se fixant **spécifiquement** au cisrégulateur de manière à **l'activer** ou à **l'inhiber** un **trans-régulateur**.
- Les cis-régulateurs sont des séquences de **6 à 15 nucléotides**, pouvant être placées **en amont, entre, ou dans les introns** de la séquence codante.
- Les trans-régulateurs reconnaissent ces séquences et **activent** ou **inhibent** leur expression. Ces protéines possèdent un **domaine de fixation sur l'ADN**, un **domaine d'action** (répression ou activation) et souvent un **domaine d'interaction avec d'autres ligands**.
- Le domaine de fixation est souvent constitué des structures suivantes : Héliceboucle-hélice, fermeture à Leucine, doigts de Zinc.

Régulation transcriptionnelle



facteurs de « trans » régulation



séquences régulatrices

- activatrices
- modératrices

séquence promoteur

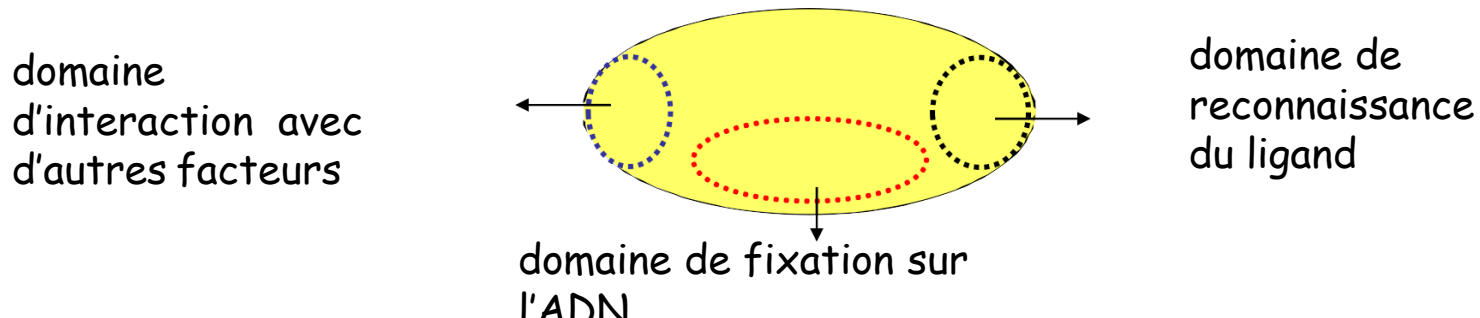
séquences de « cis » régulation

1. Séquences cis régulatrices

- **promoteur** : en amont du site d'initiation, motifs (CAAT, TATA...)
- **séquences activatrices ou modératrices** :
 - localisation variable
 - nombreuses
 - parfois spécificité tissulaire
- **séquences de réponses RE** : ERE, GRE, CRE, IRE...
- **combinaisons**
- **Insulateur**

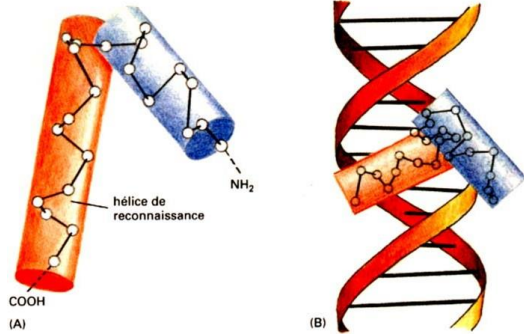
2. Protéines trans régulatrices

- **facteurs de transcription**
 - généraux
 - spécifiques (tissus, stade de développement, ...)
 - inductibles (phosphorylation, protéolyse, ligands...)
- **familles de protéines comportant des motifs récurrents**

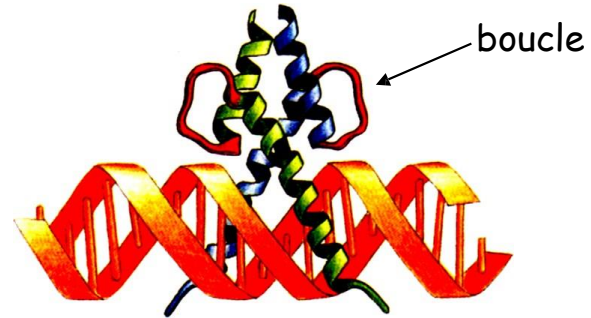


3. Motifs d'interaction avec l'ADN

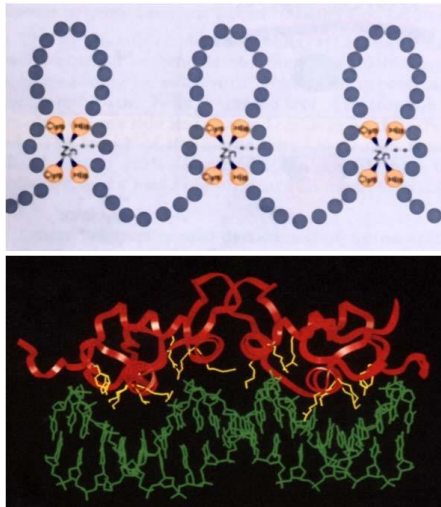
■ hélice-coude-hélice



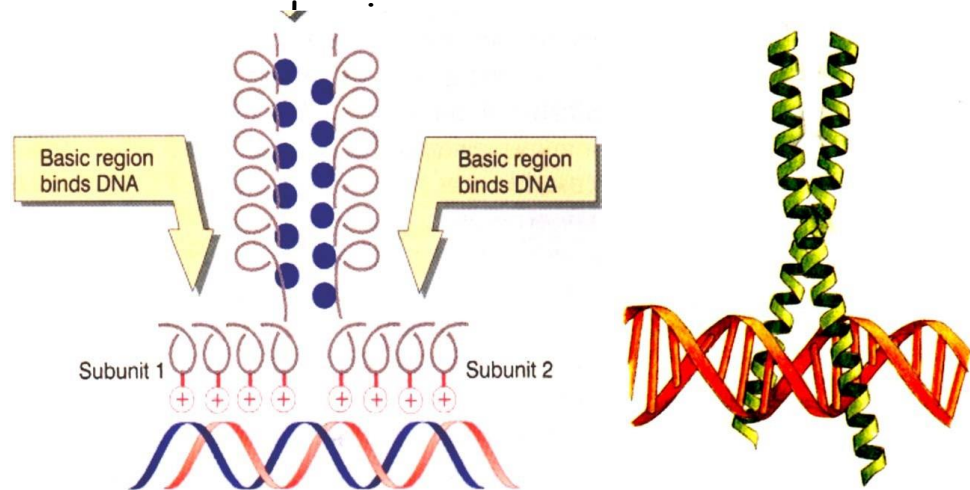
■ dimère hélice-boucle-hélice



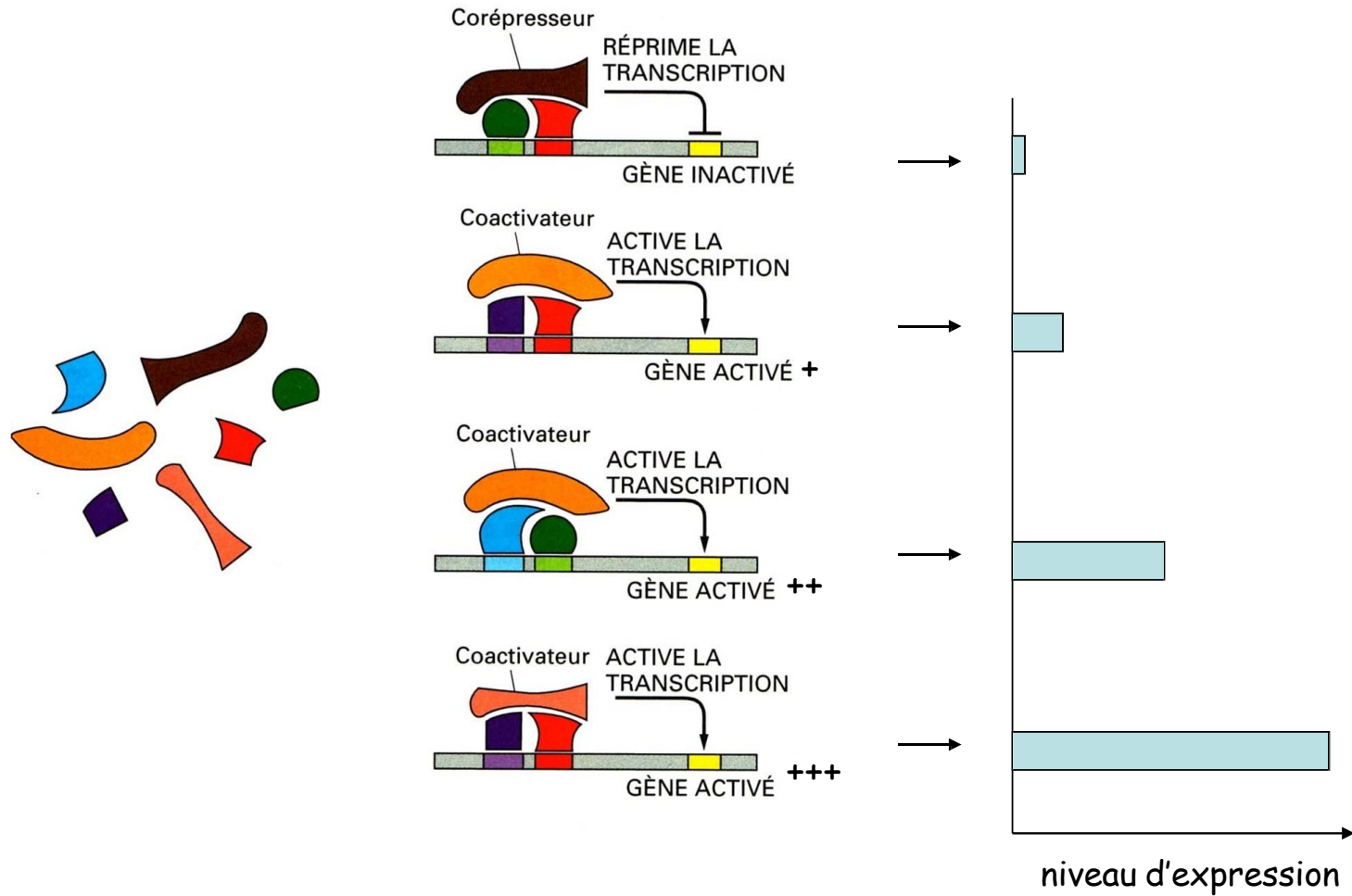
■ « doigts de zinc »



■ « leucine zipper » ou glissière à



4. La modulation de la transcription implique généralement plusieurs protéines...





la modulation de l'expression d'un gène peut être obtenue de différentes manières ...

(a) High glucose

ATP

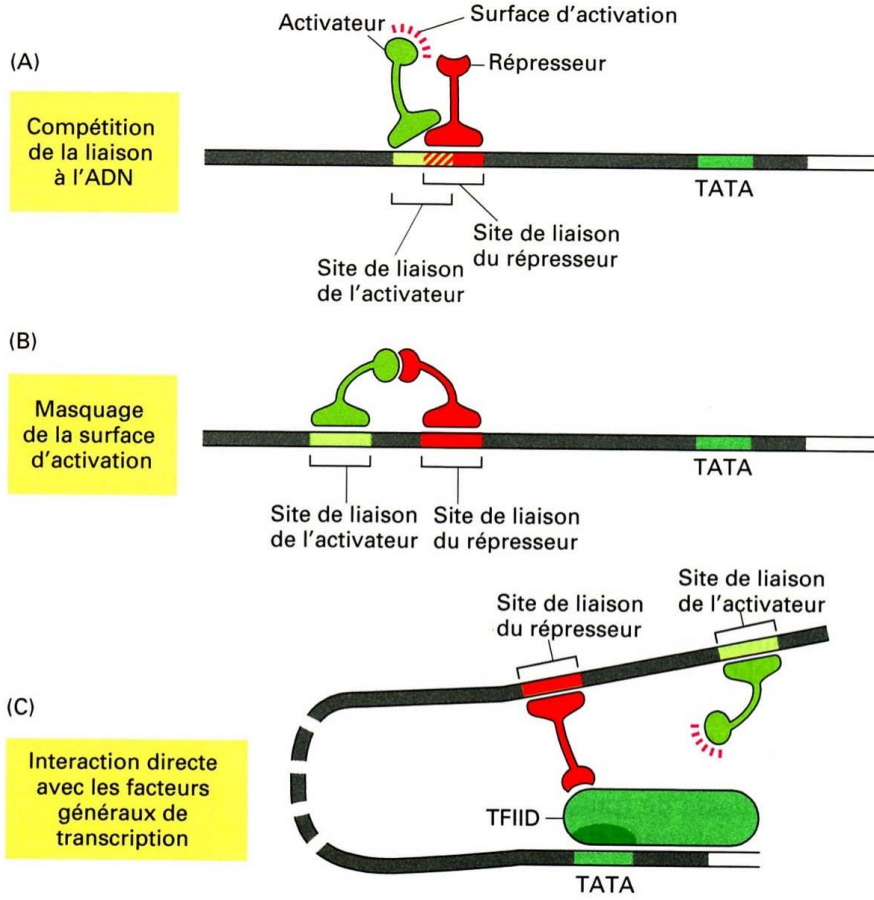
(b) Low glucose

ATP

(c)



(d)



Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

ou répressive.

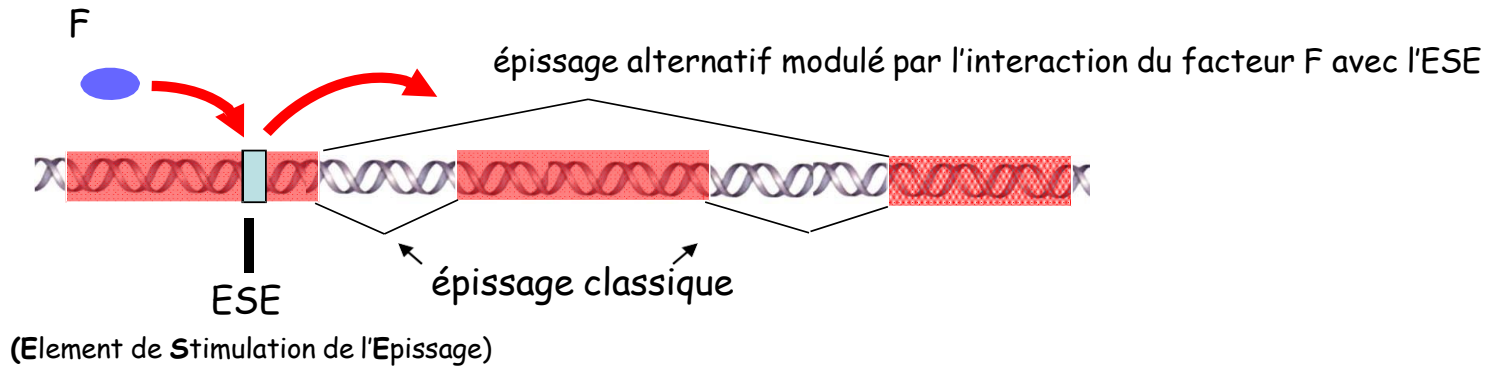
■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

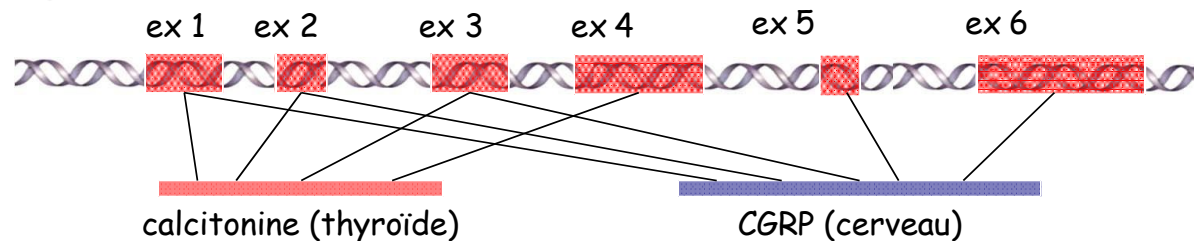
Coupures.



➤ éléments de régulation de l'épissage



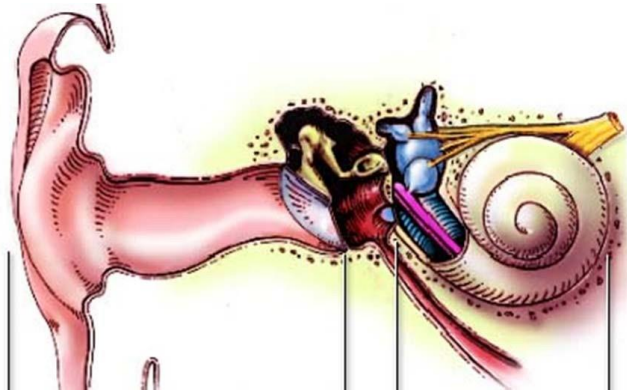
➤ protéines de fonction différente



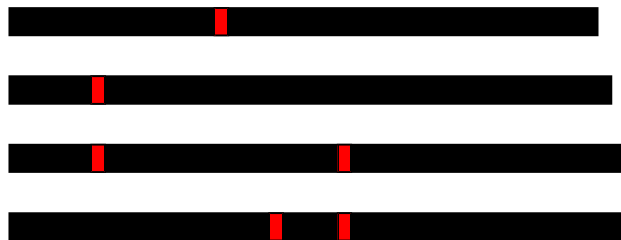
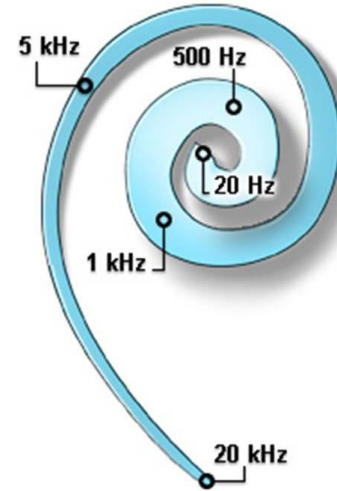
➤ famille de protéines aux fonctions voisines



gène *slo* (35 exons dont 8 optionnels) : \approx 500 transcrits différents soit 500 protéines SLO



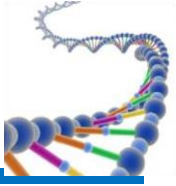
cochlée



- sensibilité à 1000 Hz
- sensibilité à 2000 Hz
- sensibilité à 5000 Hz
- sensibilité à ...

Le gène *SLO* code pour une protéine membranaire régulant l'entrée et la sortie de potassium dans les cellules pileuses de la cochlée qui répondent aux différentes fréquences (Hz) en fonction de la nature de la nature de la protéine *SLO*. La diversité des protéines *SLO* obtenues grâce à l'épissage alternatif détermine l'étendue de l'audition chez l'homme

Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

ou répressive.

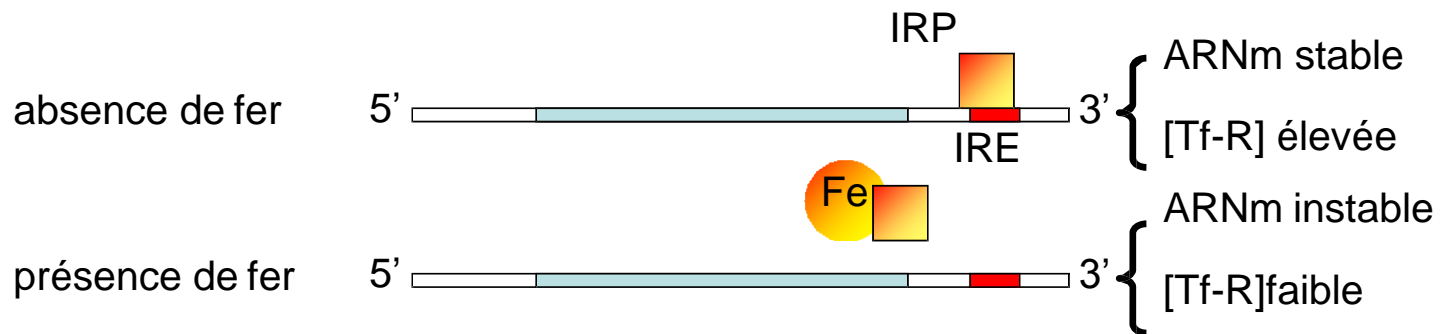
■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

Coupures.

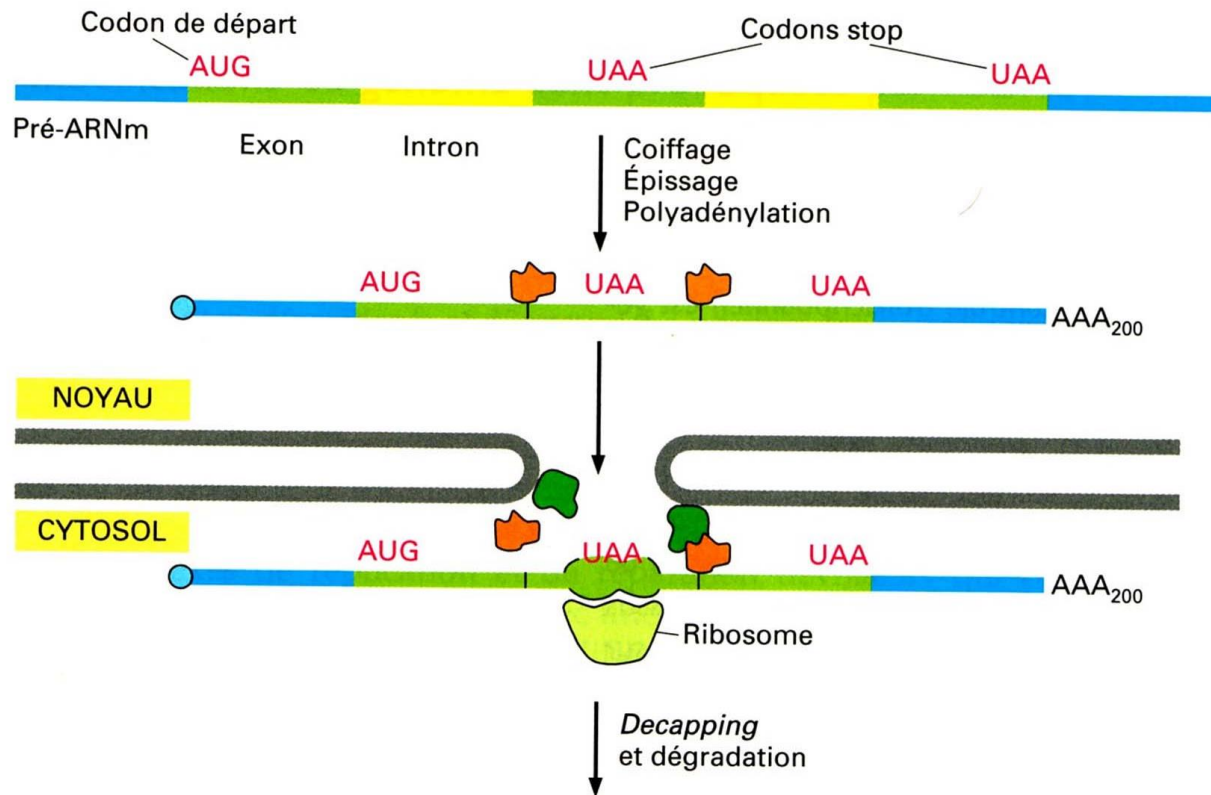


- stabilisation de l'ARN en 3' et polyadénylation différentielle
- stabilisation de l'ARN en 3'
 - Éléments Riches en AU (ARE) et protéines de fixation (ARE-BP)
 - Protéines Puf et séquences riches en UG
 - Séquences de stabilisation riche en pyrimidines (α et β -globine, α -collagène)
- stabilisation de l'ARN par RE spécifique en 3' (ex: récepteur de la transferrine)

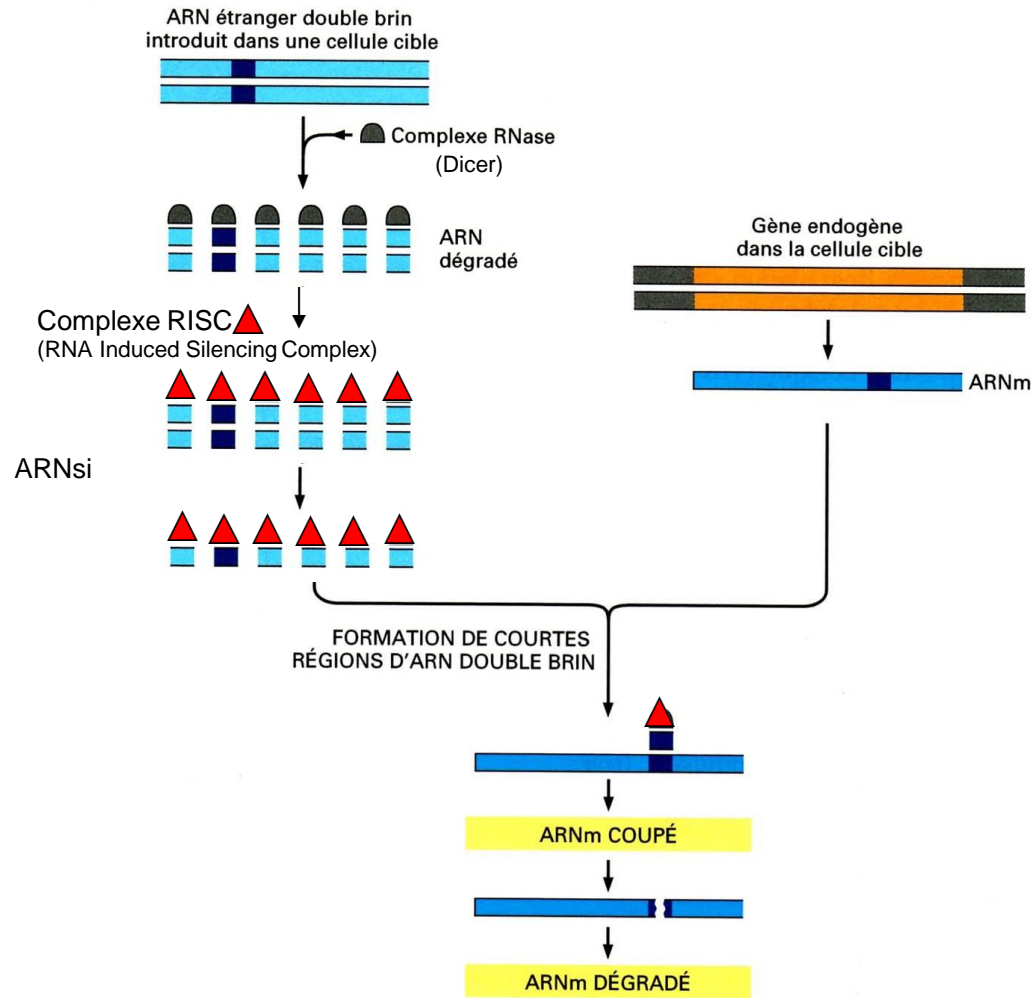


- dégradation de l'ARNm par le produit de traduction (ex: β -tubuline)

- dégradation spécifique d'ARNm comportant un codon stop prématuré (ARN non sens) résultant d'une mutation par le mécanisme NMD (Non-sens Mediated Decay)



■ dégradation des ARNm par le mécanisme d'interférence ARN



Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

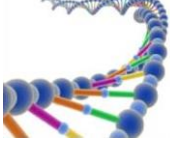
Protéine activatrice

ou répressive.

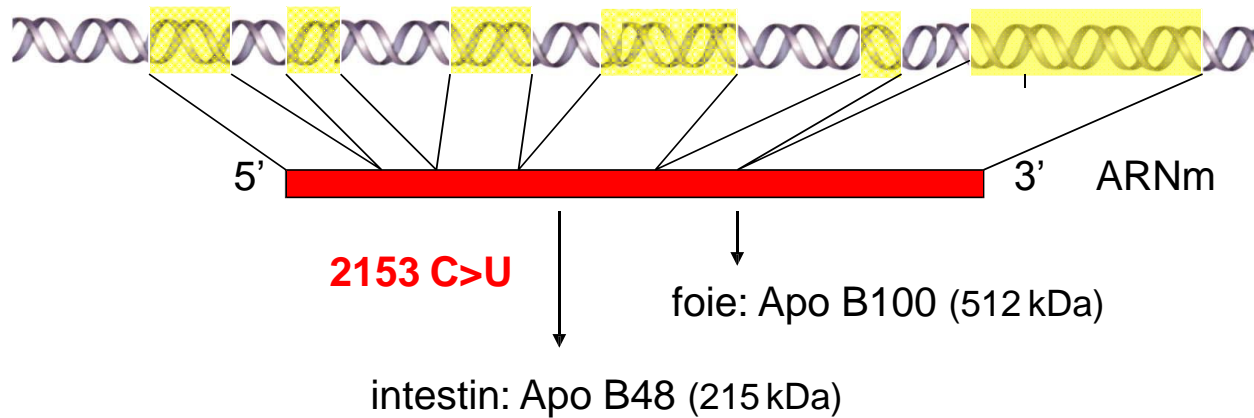
■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

Coupures.



➤ édition de l'apolipoprotéine B



Gène → ARNm₁ → protéine₁



Édition (Insertion, Délétion et/ou Remplacement de nucléotides) → ARNm₂ → protéine₂

Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

ou répressive.

■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

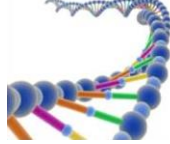
Coupures.



Niveau traductionnel:

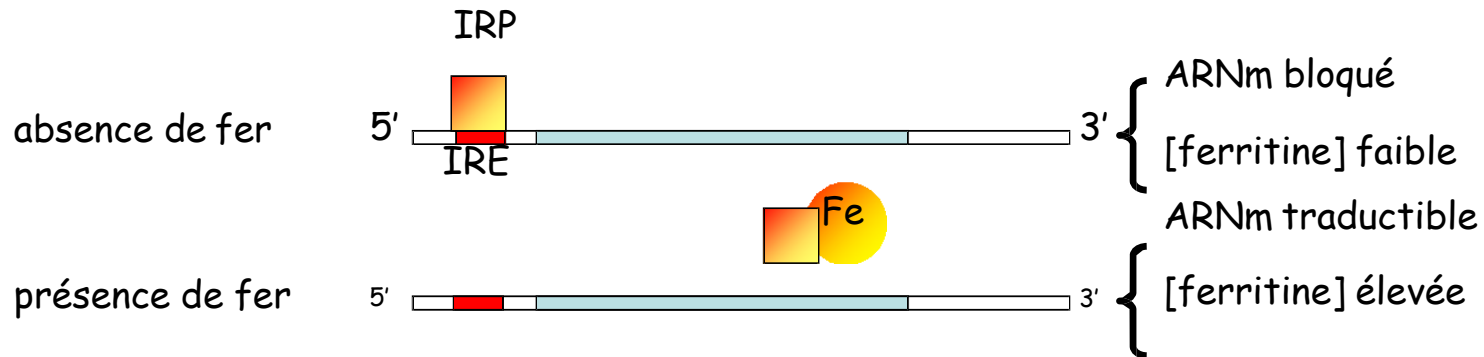
La traduction d'un ARNm commence à partir du premier codon **AUG** rencontré. Cependant un ribosome peut "sauter" un codon initiateur.

En effet, la détection de ce codon par le ribosome dépend des codons voisins et de la présence de facteurs de traduction (eIF).



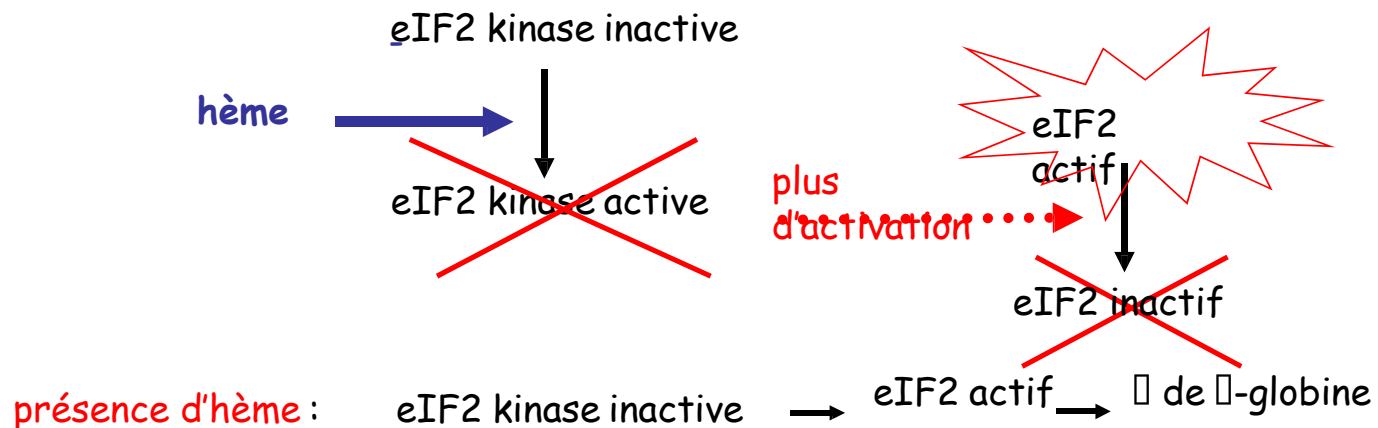
1. Inhibition de la lecture de l'ARN par RE en 5

ex: synthèse de la ferritine

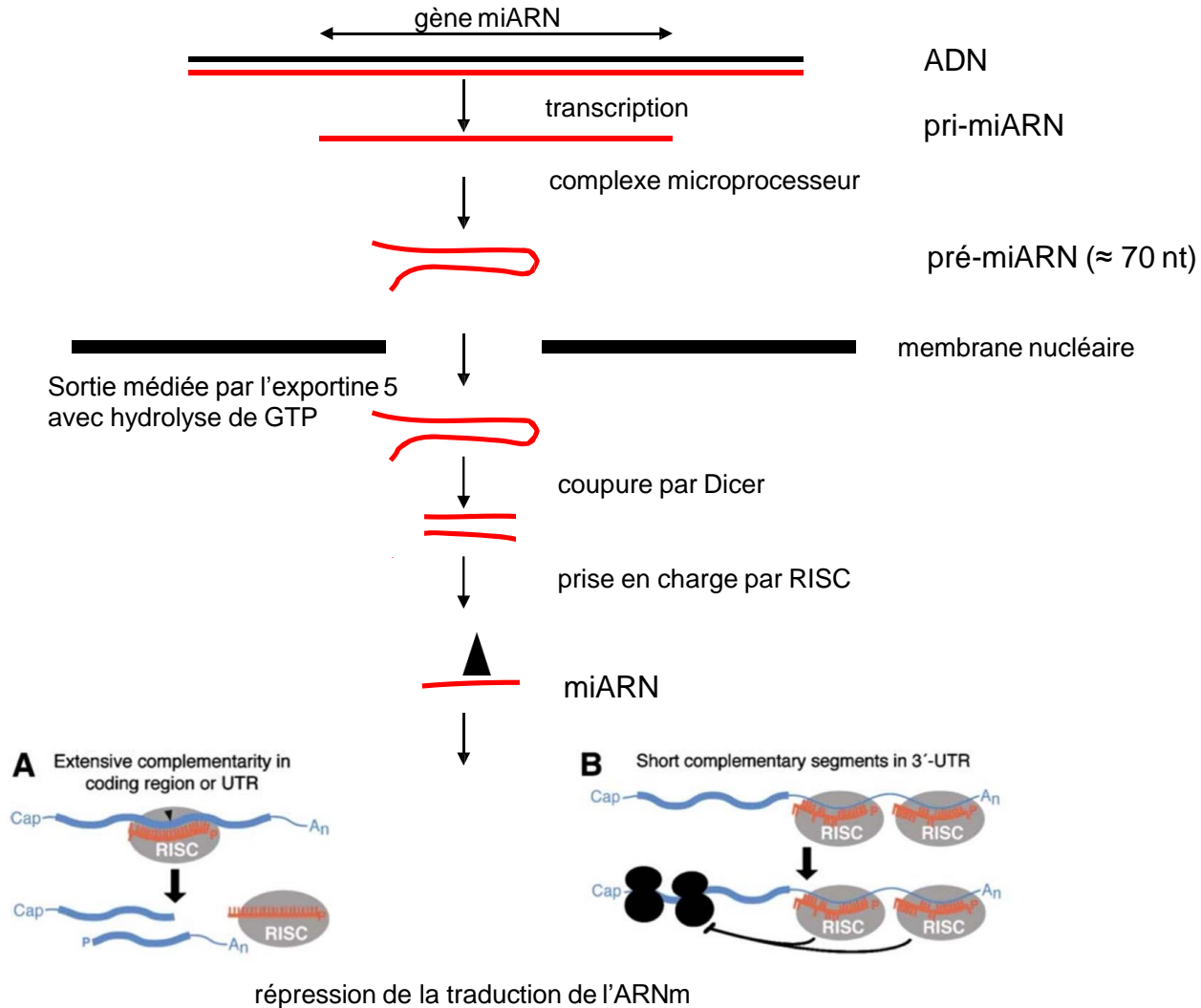


2. Inhibition des facteurs de traduction (initiation, élongation, terminaison)

ex: synthèse de la α -globine



3. Régulation par les micro ARN



Différents niveaux de contrôle



■ Niveau chromatinien:

Modification des histones.

Méthylation des cytosines.

■ Niveau transcriptionnel:

Choix du promoteur.

Facteurs transcriptionnnnnnels.

■ Niveau post transcriptionnel:

Epissage alternatif.

Durée de vie de l'ARNm.

L'édition.

■ Niveau traductionnel:

Protéine activatrice

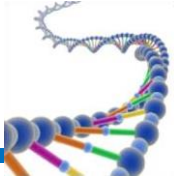
ou répressive.

■ Niveau post traductionnel:

Modifications covalentes.

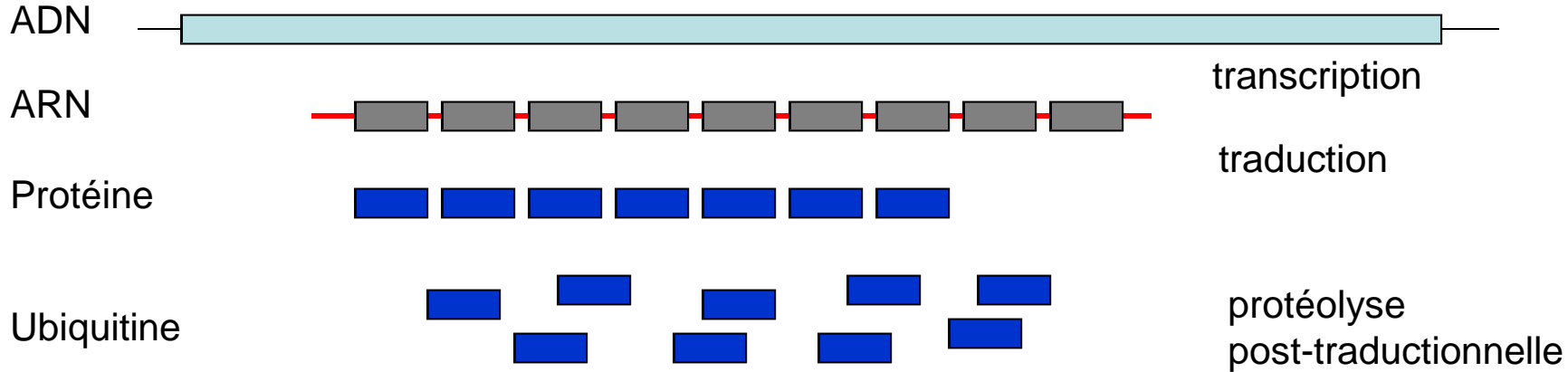
Coupures.

Niveau post traductionnel=



■ ex de la biosynthèse de l'ubiquitine

UbB



■ ex de la myostatine

