



Université Mohamed Khider-Biskra
Faculté des sciences exactes
et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie



BIOLOGIE MOLÉCULAIRE: RÉGULATION DE L'EXPRESSION GÉNÉRIQUE

Introduction:

- ❖ Les gènes d'un organisme vivant donné **ne sont pas tous exprimés en même temps**. Pour cela, il existe un phénomène qu'on retrouve aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes qui est **la régulation de l'expression des gènes**.
- ❖ À chaque étape de sa vie (croissance, différenciation ou réponse à des stimuli), une cellule doit réguler de façon précise l'expression de son information génétique.
- Chez les procaryotes cette régulation Permet **l'adaptation** de la cellule à son environnement immédiat.
- Chez les eucaryotes, la régulation permet **l'expression spécifique** des gènes de chaque type cellulaire bien que toutes les cellules ont le même patrimoine génétique.

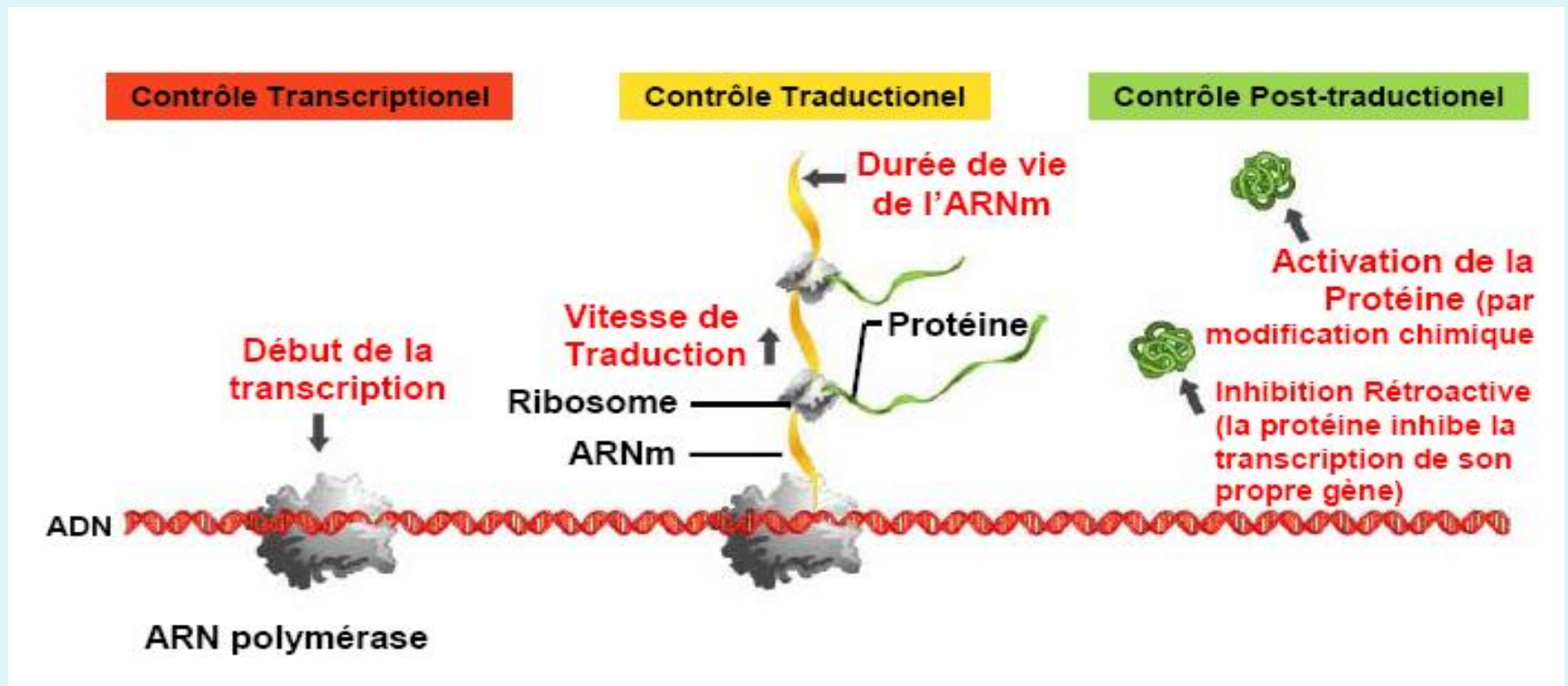
Introduction:

- ❖ la régulation de l'expression des gènes est cruciale pour la survie des organismes.
- ❖ Chaque étape doit être régulé, depuis les gènes jusqu'à la formation des protéines: N'importe quelle étape du processus de lecture de l'information génétique peut servir de cible pour la régulation.
- ❖ Les mécanismes de régulation sont différents entre les procaryotes et les eucaryotes.

La régulation chez les procaryotes

La régulation chez les procaryotes:

- ❖ 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. Et comme la durée de vie est très courte, la transcription et la traduction sont couplées, le point majeur de la régulation est l'initiation de la transcription.



La régulation chez les procaryotes:

1. Les opérons

1.1. Définition

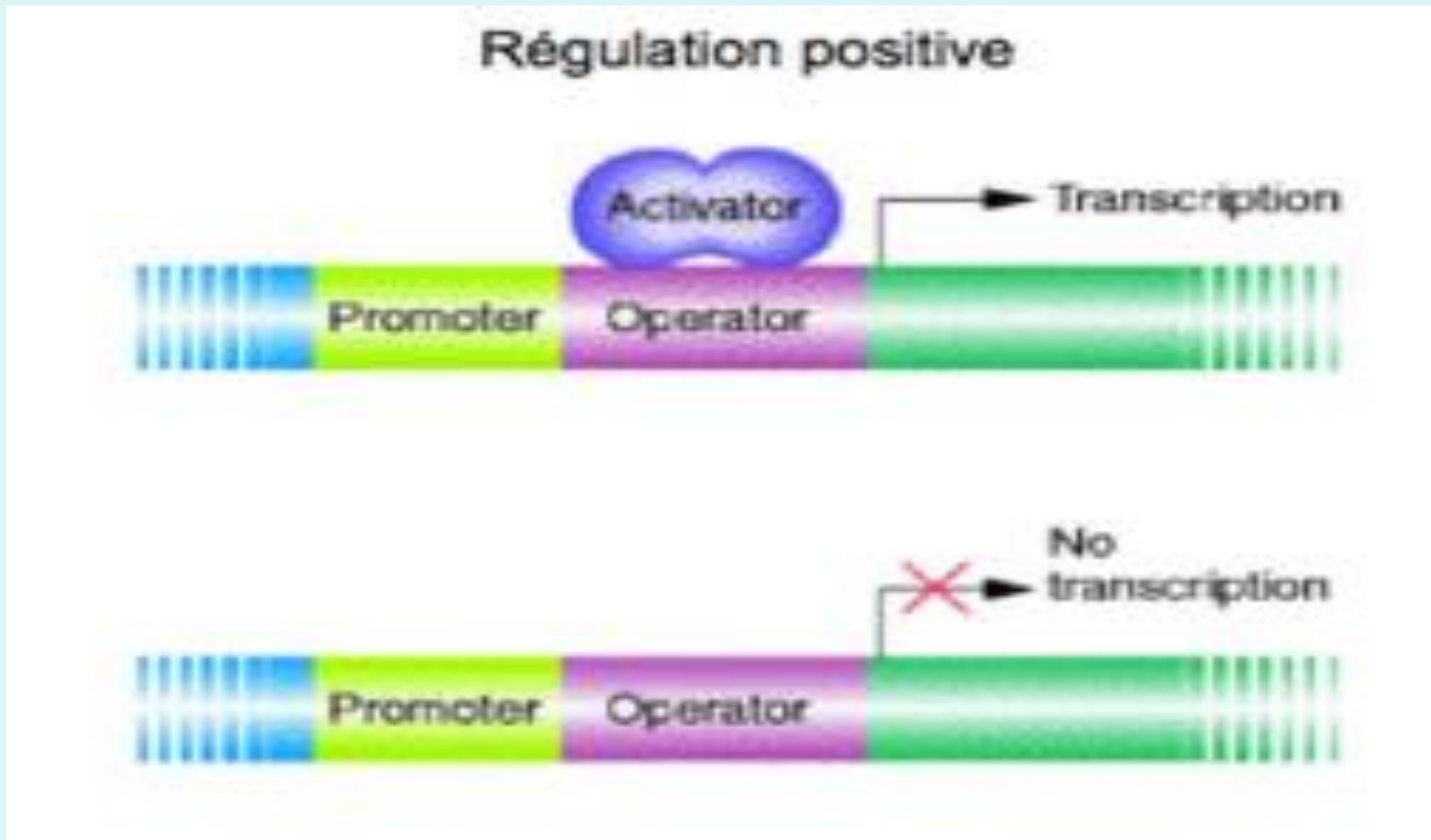
Un ensemble de gènes qui seront **co-transcrits** à l'aide d'un même promoteur et **co-traduit** en plusieurs protéines différentes. Cette unité comprend **les gènes de structure**, **1 ou plusieurs gènes régulateurs** codant des protéines régulatrices et **des éléments de contrôle** présent dans la séquence ADN

Il existe deux grands types d'opérons :

- **Les opérons inductibles** : codent pour des enzymes de la voie **catabolique** (voie de dégradation). Exemple : opéron lactose.
- **les opérons répressibles** : codent pour les enzymes de la voie **anabolique** (biosynthèse). Exemple : opéron tryptophane.
- ❖ **Deux modes** de régulation de l'expression d'un gène cible 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.

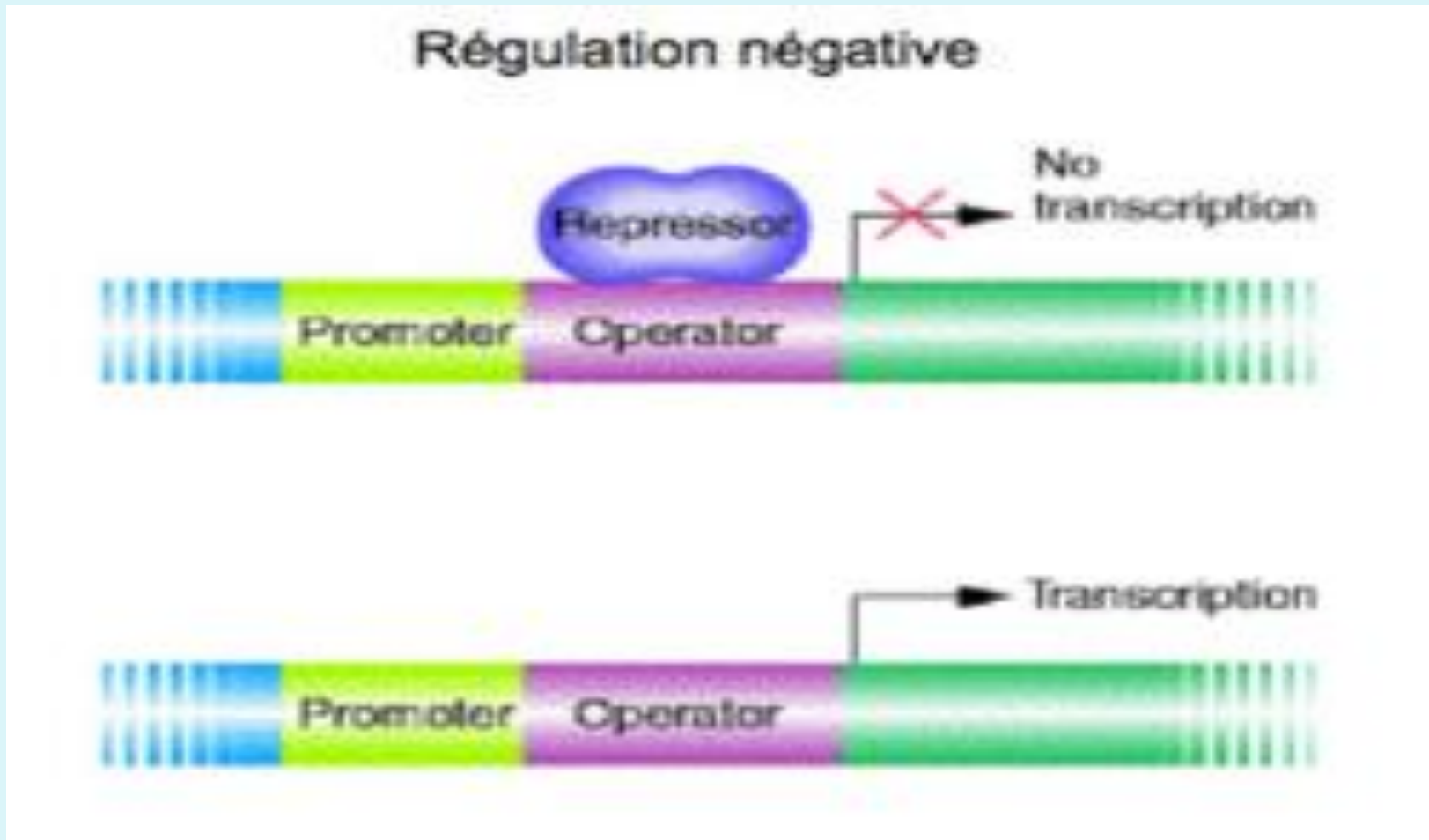
La régulation chez les procaryotes:

1.2. Régulation positive, régulation négative



La régulation chez les procaryotes:

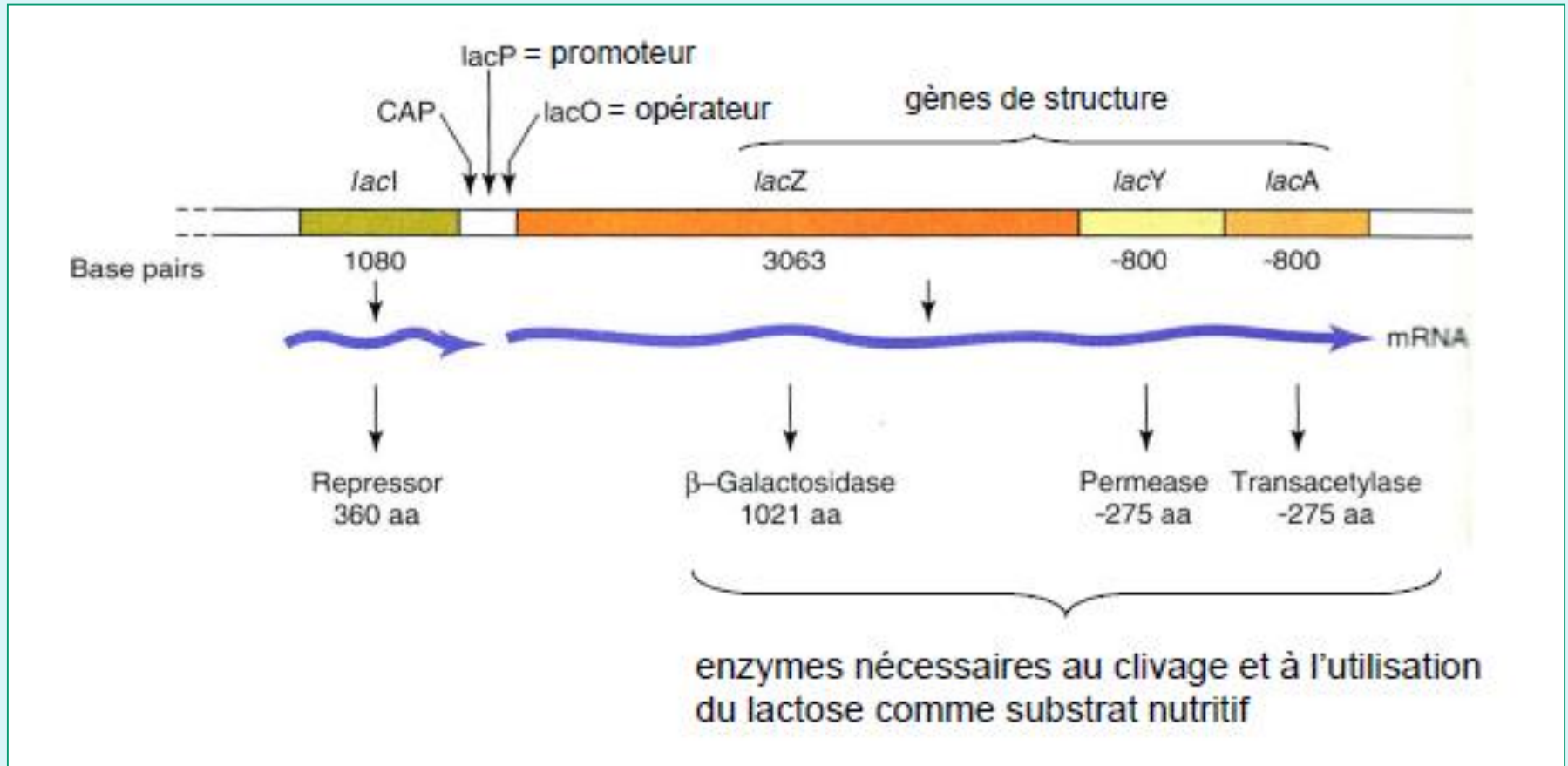
1.2. Régulation positive, régulation négative



La régulation chez les procaryotes:

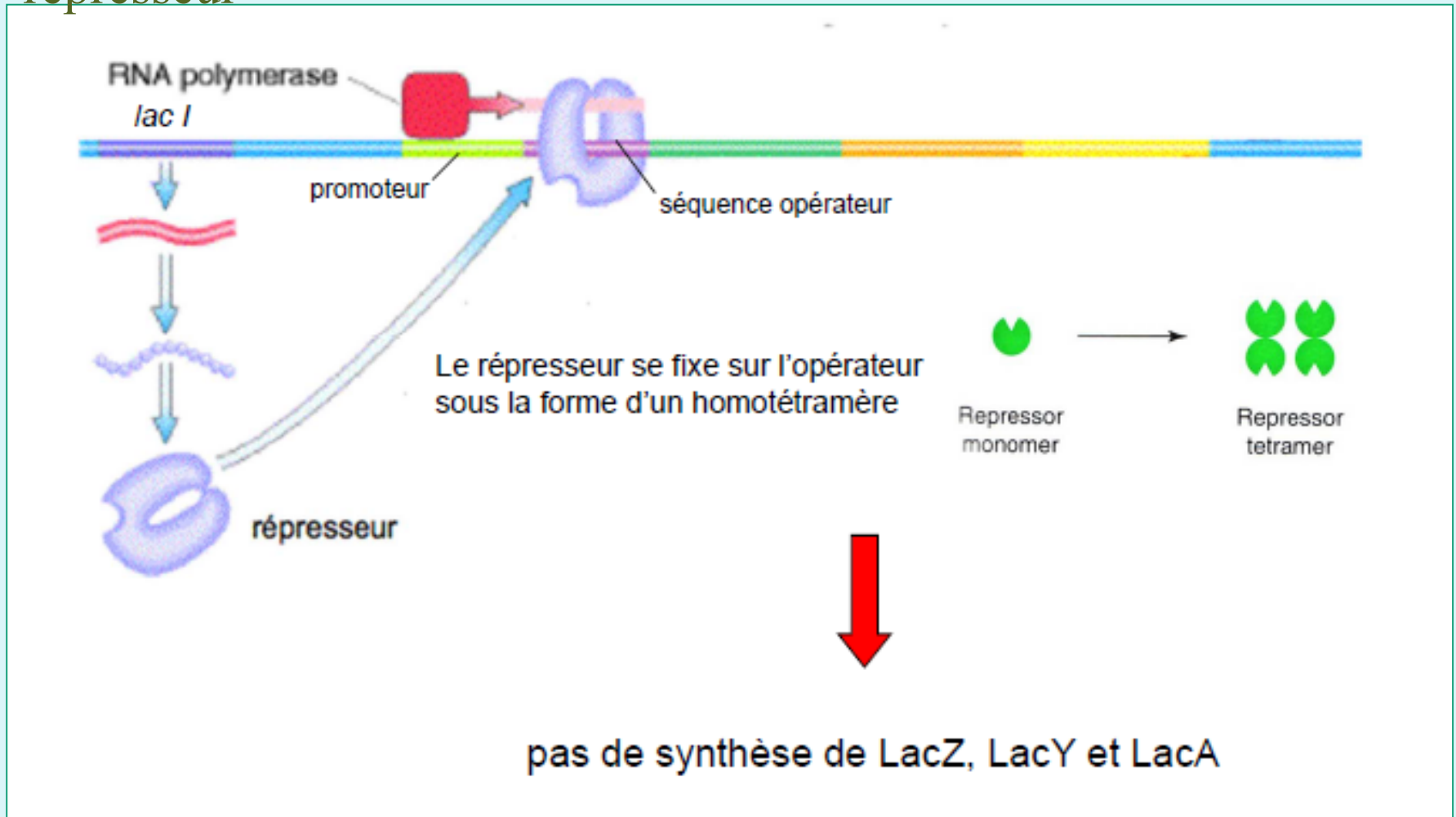
1.3. Induction, répression

Exemple d'un opéron catabolique: l'opéron lactose d'*E. coli*



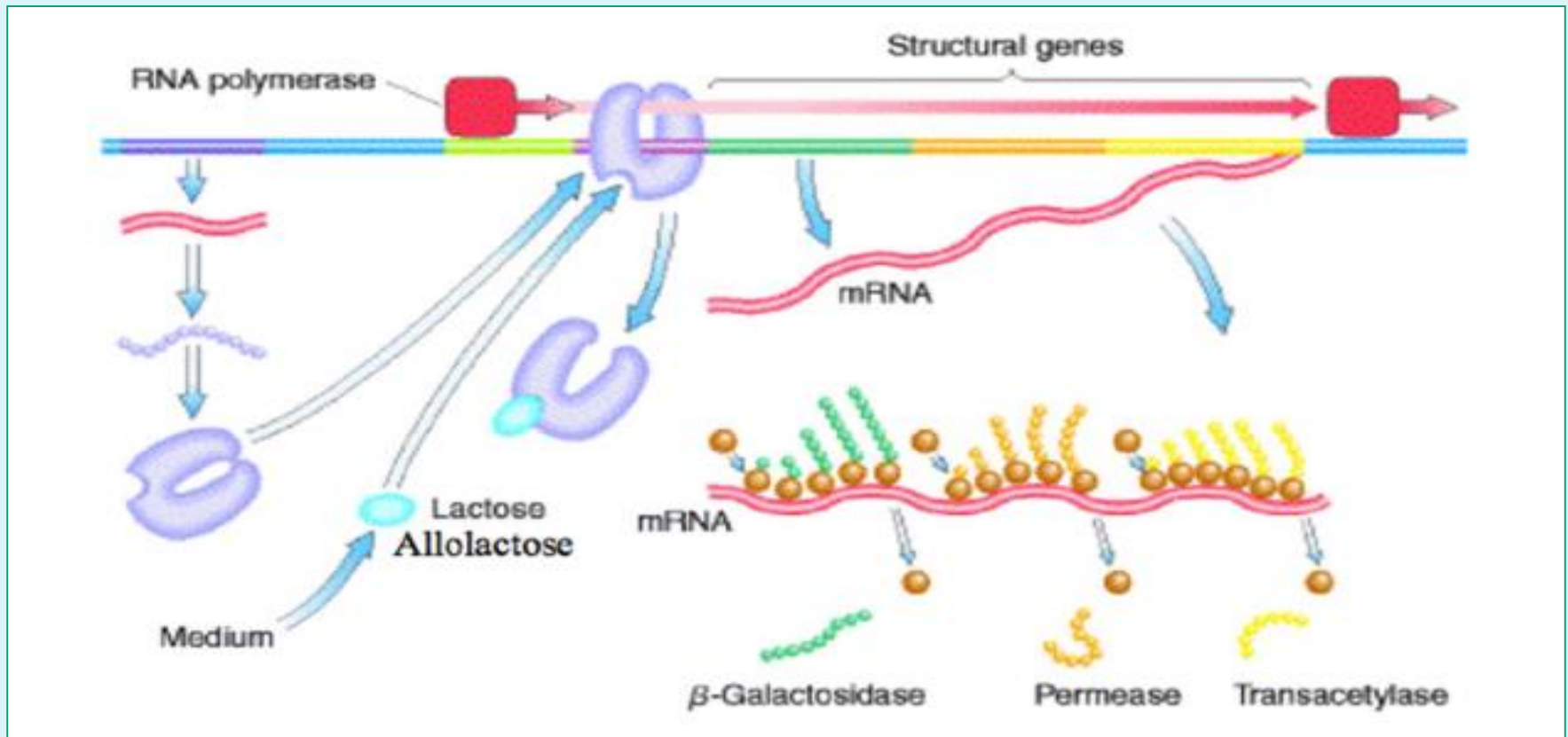
La régulation chez les procaryotes:

A. absence de lactose : transcription du gène *lac I* et synthèse du répresseur



La régulation chez les procaryotes:

b. présence de lactose dans le milieu : la fixation du lactose sur le répresseur entraîne la dissociation du complexe répresseur-opérateur permettant à l'ARN polymérase de transcrire les gènes de structure



➤ Le lactose agit comme **inducteur** des enzymes chargés de sa métabolisation

La régulation chez les procaryotes:

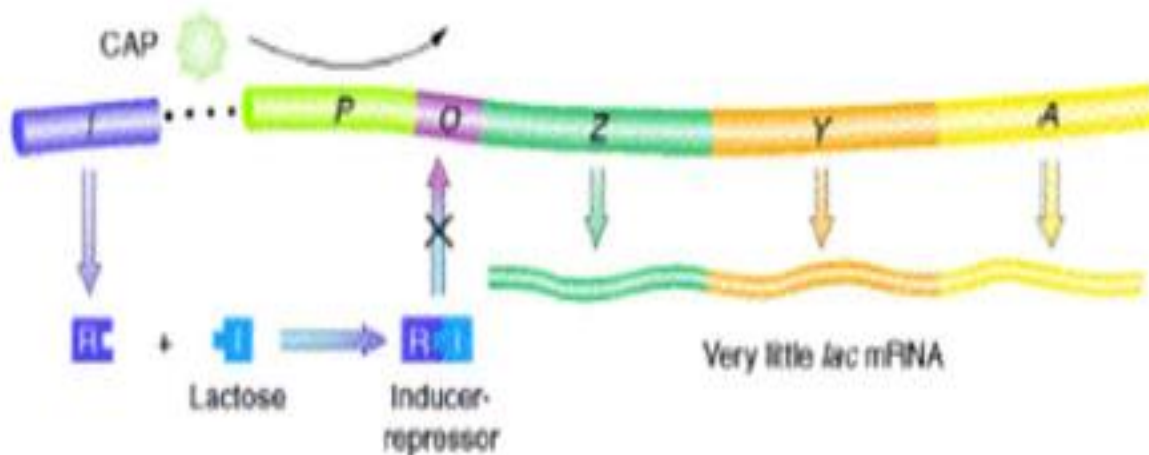
C. contrôle de l'expression de l'opéron en présence de glucose

Présence d'un site activateur (site CAP) sur le promoteur de l'opéron lactose activé par la fixation de la protéine CAP lorsqu'elle est associée à l'AMPc (CAP-AMPc).

La présence de glucose est accompagnée d'une faible concentration en AMPc : en présence de glucose (AMPc bas) : CAP ne se fixe pas sur le promoteur de l'opéron

- Présence de glucose (AMPc abaissé) : CAP ne se fixe pas sur le promoteur
- Présence de lactose: le répresseur ne fixe plus sur l'opérateur

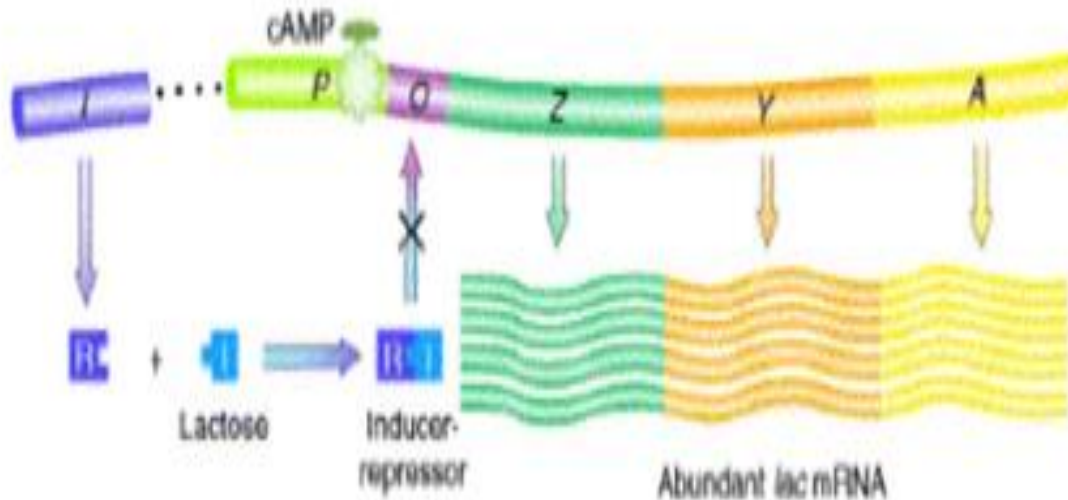
transcription modérée de l'opéron
Utilisation préférentielle du glucose



La régulation chez les procaryotes:

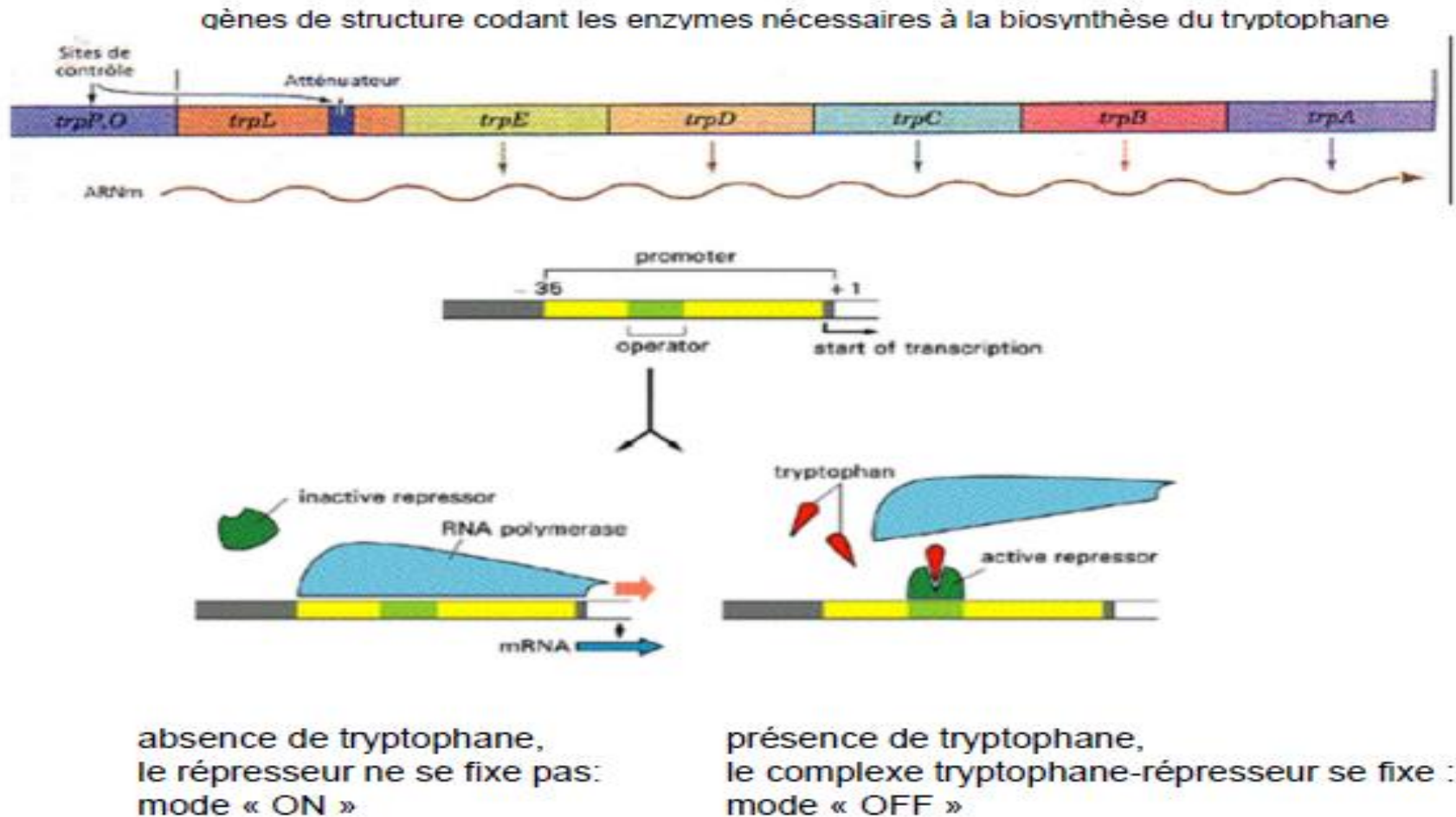
- Absence de glucose (AMPC élevé) : CAP-AMPC se fixe sur le promoteur
- Présence de lactose: le répresseur ne fixe plus sur l'opérateur

transcription optimale de l'opéron
utilisation du lactose



La régulation chez les procaryotes:

Exemple d'un opéron anabolique: l'opéron tryptophane d' *E. coli*

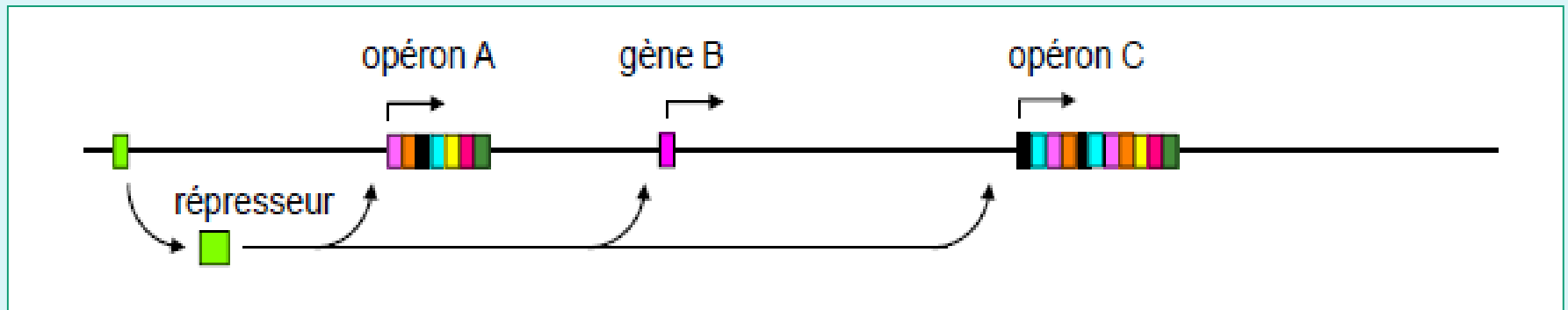


➤ Le tryptophane agit comme **répresseur** des enzymes chargés de sa biosynthèse

La régulation chez les procaryotes:

2. Les régulons

Ensemble fonctionnel de gènes (formant éventuellement des opérons) qui peuvent être localisés à différents endroits du double brin d'ADN et dont l'expression est régulé par un même répresseur transcriptionnel



3. Les ribo-régulateurs

Partie 5' (non traduite : 5' UTR) d'un ARNm qui peut lier une petite molécule cible dont la liaison affecte l'activité du ou des gènes localisés en aval : l'ARNm qui contient un ribo-régulateur est directement impliqué dans la régulation de sa propre activité en fonction de la présence ou de l'absence de la molécule cible

La régulation chez les eucaryotes

La régulation chez les eucaryotes:

- La régulation précise de l'expression des gènes est indispensable à la **production et au maintien** des nombreux types cellulaires et tissulaires d'un organisme pluricellulaire.
- Les cellules **se différencient** en types cellulaires précis grâce à des combinaisons de gènes exprimés et réprimés.
- Chez les eucaryotes, le contrôle de l'expression des gènes se fait au niveau des points de control suivants:
 - ✓ Activation de la structure d'un gène
 - ✓ Initiation de la transcription
 - ✓ Maturation du transcrit
 - ✓ Traduction de l'ARNm
 - ✓ Modification post-traductionnelle

La régulation chez les eucaryotes:

1. Activation de la structure d'un gène: les gènes sont à l'état actif dans les cellules qui les expriment:

➤ **L'ADN peut exister sous deux formes structurales:** euchromatine, ou hétérochromatine. Sous cette dernière forme, les gènes ne sont pas accessibles aux polymérase.

➤ **Position des gènes le long du chromosome:** 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.

➤ **Remaniement de la chromatine:** en jouant sur la manière dont l'ADN est enroulé autour des nucléosomes, l'expression des gènes est régulée.

➤ **Modification des histones:** les histones peuvent être méthylés, acétylés et /ou phosphorylés. Cela modifie l'expression de l'ADN au niveau de ces histones.

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

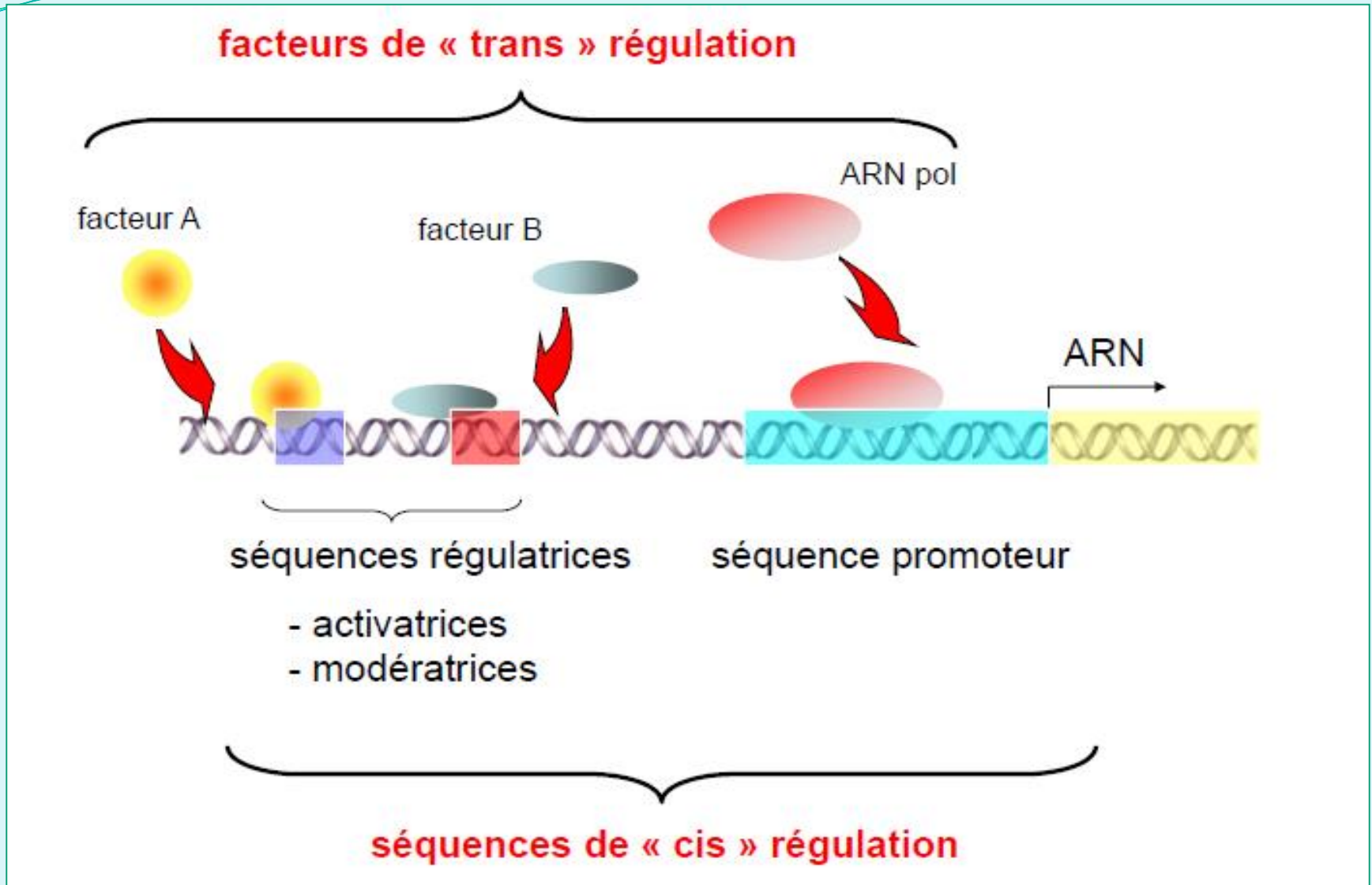
Remarque : la méthylation est conservée au cours des divisions cellulaires

La régulation chez les eucaryotes:

2. Initiation de la transcription:

- 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**
 - ❖ **Le facteur de transcription** se fixant spécifiquement au cis régulateur de manière à **l'activer** ou à **l'inhiber** un **trans-régulateur**.
- Les cis-régulateurs sont des séquences de 6 à 15 nucléotides et sont de deux types:
 - ✓ **Eléments à localisation fixe:** les promoteurs
 - ✓ **Eléments à localisation variables:** les séquences stimulatrices (enhancers) et les séquences extinctrices (silencers)
- 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.
- La transcription peut aussi être régulée par **des signaux extracellulaires** (hormones stéroïdes, thyroïdiennes...qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

La régulation chez les eucaryotes:



La régulation chez les eucaryotes:

3. Maturation du transcrit:

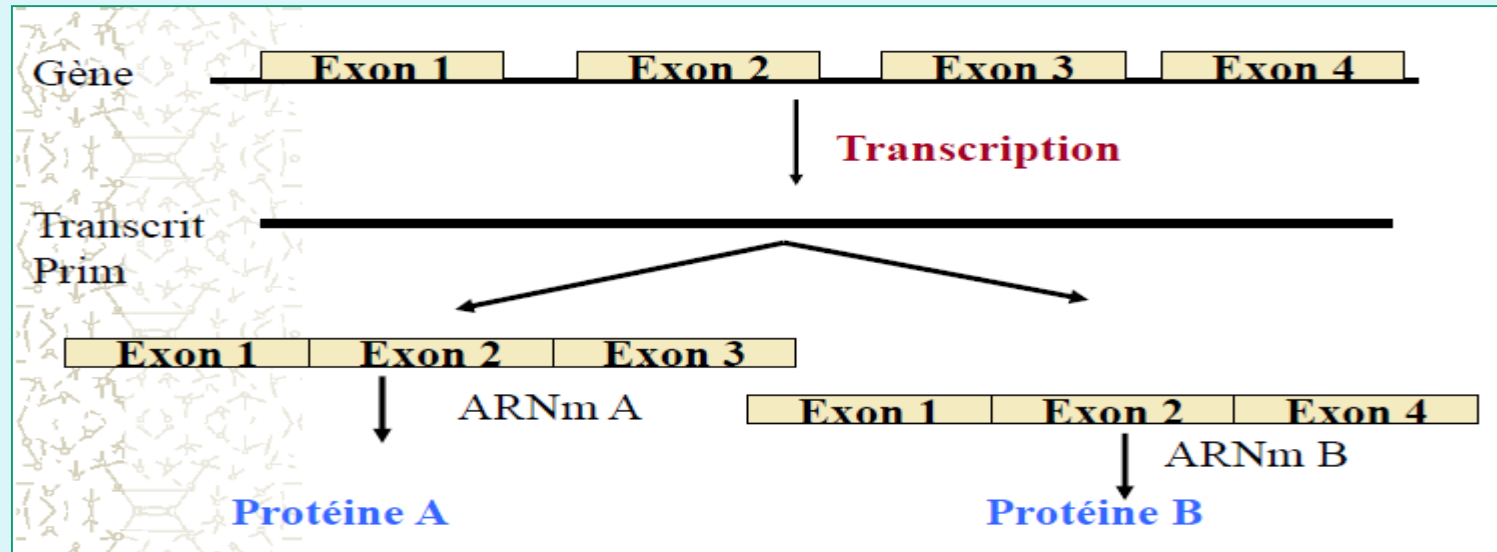
3.1. Epissage alternatif:

Grâce à l'épissage alternatif, un gène peut coder des protéines différentes (quoi que similaires).

En fonction des conditions ou des besoins, la protéine A ou la protéine B sera synthétisée:

- Certains cas, fonction du **sexe**
- D'autres cas, fonction des **tissus**

3.2. Modification du site de coupure-polyadénylation: la durée de vie de l'ARNm dépend de la queue poly A, car plus elle est longue plus la durée de vie de l'ARNm est longue



La régulation chez les eucaryotes:

4. Traduction de l'ARNm:

- La traduction d'un ARNm commence à partir du premier codon AUG rencontré. Cependant un ribosome peut "sauter" un codon initiateur.
- Certaines protéines régulent leur propre traduction en se fixant sur la séquence d'initiation de la traduction de l'ARN messenger. Le ribosome ne peut alors se lier à l'ARN messenger et ne peut donc pas le traduire.
- Une autre possibilité repose sur l'utilisation d'ARN antisens, s'appariant à l'ARN messenger et formant un ARN double brin empêchant la traduction.
- Enfin, un dernier cas utilise la faculté de formation de structures secondaires par l'ARN messenger.

Remarque: ces régulations traductionnelles peuvent rencontrer chez les procaryotes.

La régulation chez les eucaryotes:

5. Modification post-traductionnelle

Il englobe les différents mécanismes qui sont mis en jeu dans **la maturation et l'activation** des protéines produites. (forme active ou inactive de la protéine selon les besoins de la cellule)