

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
Dr Benzerdjeb Benaouda

جامعة أبو بكر بلقايد

UNIVERSITÉ DE TLEMCEM



1ère année
Module: Génétique

Régulation de l'expression génétique

Dr H. BOULENOUAR

Année Universitaire : 2016/2017

PLAN

INTRODUCTION

RÉGULATION CHEZ LES PROCARYOTES

RÉGULATION CHEZ LES EUCARYOTES

INTRODUCTION

- Les cellules peuvent s'adapter pour utiliser les ressources du milieu de manière optimale, ou elle peuvent se différencier
- Le contrôle de l'expression des gènes est essentiel pour le maintient équilibré de la croissance cellulaire. Ce contrôle permet à la cellule d'ajuster ses synthèses aux conditions environnementales



L'expression des gènes désigne le processus par lequel l'information génétique est lue pour aboutir à la fabrication de molécules qui auront un rôle actif dans le fonctionnement cellulaire

INTRODUCTION

- La régulation des gènes se fait aux différentes étapes de l'expression
- Deux modes de régulation de l'expression d'un gène cible par une molécule régulatrice :
 - 1- d'une façon positive : l'interaction déclenche l'expression du gène grâce à des **activateurs**
 - 2- d'une façon négative : l'interaction empêche l'expression du gène grâce à des **répresseurs**.

INTRODUCTION

➤ En 1961 Jacob et Monod établissent le modèle de l'expression dans lequel ils distinguaient 2 sortes de séquences d'ADN : agissant en **trans** ou en **cis**

- 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 operateur)

INTRODUCTION

Régulation de l'expression des gènes

Chez les procaryotes

Chez les eucaryotes

PLAN

INTRODUCTION

RÉGULATION CHEZ LES PROCARYOTES

RÉGULATION CHEZ LES EUCARYOTES

Régulation chez les procaryotes

- Les bactéries régulent l'expression de leurs gènes de manière à ne produire que ce dont la cellule a besoin
- Elles peuvent faire varier la quantité des produits des gènes en faisant varier le taux d'expression
- Le mieux connu parmi les mécanismes est le contrôle de la transcription
- La régulation au niveau traductionnel est peu utilisée chez les procaryotes. On pourra donner l'exemple de la régulation de la synthèse de protéines ribosomiques dont les gènes sont organisés en opérons. Un excès de celles-ci entraîne l'inhibition de leur propre traduction.

Régulation chez les procaryotes

Organisation des gènes bactériens

- Les gènes bactériens sont arrangés sous forme d'opérons, qui sont régulés de façon coordonnée.
- Un opéron est composé d'un ensemble de gènes sous le contrôle d'un système régulateur unique.
- Les gènes sont transcrits à partir d'une région régulatrice commune, sous la forme d'un ARNm polycistronique qui sera traduit en protéines différentes.
- Cet opéron est contrôlé par une protéine de régulation : *Répresseur* ou *activateur*

Régulation chez les procaryotes

❖ Opérons inductibles: codent pour des enzymes impliquées dans la voie catabolique et sont induits par le substrat de cette voie

❖ Opérons répressibles: Codent pour des enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse et l'expression est contrôlée par le produit final de la chaîne

Exemple d'un opéron inductible:

Opéron lactose (Opéron Lac)
= Synthèse des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose

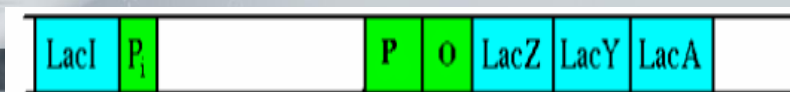
Exemple d'un opéron répressible:

Opéron tryptophane (Opéron Trp)
= Synthèse des enzymes nécessaires à la synthèse du tryptophane

Régulation chez les procaryotes

Structure de l'opéron lac

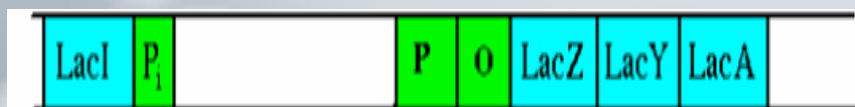
- L'opéron lac d'Escherichia coli a une longueur de 6237pb
- Il est constitué des éléments suivants:
 - Des éléments régulateurs:
 - Promoteur (P)
 - Opérateur (O)
 - Un gène régulateur: **Lac I** possédant son propre promoteur et localisé en amont de l'opéron lac → Code pour la protéine répresseur I
 - 3gènes structuraux: LacZ, Lac Y, Lac A.



Régulation chez les procaryotes

Opéron lac

- Lac Z**: La B galactosidase: Hydrolyse le lactose en ses sucres constitutifs
- Lac Y**: La lactose perméase: Transport du lactose à l'intérieur de la cellule
- Lac A**: La transacétylase: Hydrolyse du lactose

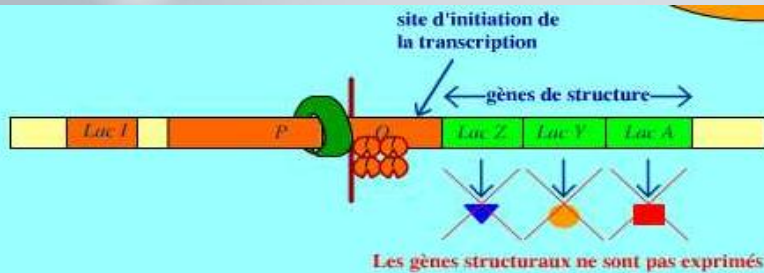


Régulation chez les procaryotes

Opéron lac

➤ En absence du lactose:

- Fixation du répresseur sur l'opérateur
- Blocage de la progression de l'ARN polymérase ce qui empêche la transcription des gènes

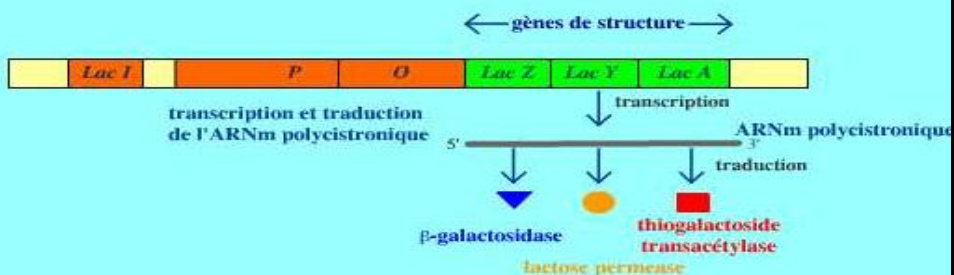


Régulation chez les procaryotes

Opéron lac

➤ En présence du lactose:

- Fixation du Lactose qui agit comme inducteur sur le répresseur
- Changement de la conformation du répresseur qui ne pourra plus se fixer à l'opérateur
- Ce qui conduit à la progression de l'ARN polymérase et la transcription des gènes



Régulation chez les procaryotes

Opéron lac

❖ Contrôle de l'expression de l'opéron lactose en présence de Glucose

- Le glucose réprime l'expression de l'opéron lactose
- Intervention de la protéine CAP «Protéine Activatrice du Catabolisme »
- Présence d'un site activateur (Site CAP) sur le promoteur de l'opéron Lac activé par la fixation de la protéine CAP lorsqu'elle est associée à l'AMPc
- En absence de glucose: augmentation du taux d'AMPc qui forme un complexe avec la protéine CAP et l'active.
- En présence de glucose: baisse du taux d'AMPc: empêche l'activation de CAP

Le complexe AMPc-CAP est un régulateur positif.

Régulation chez les procaryotes

Opéron lac

❖ Contrôle de l'expression de l'opéron lactose en présence de Glucose

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

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



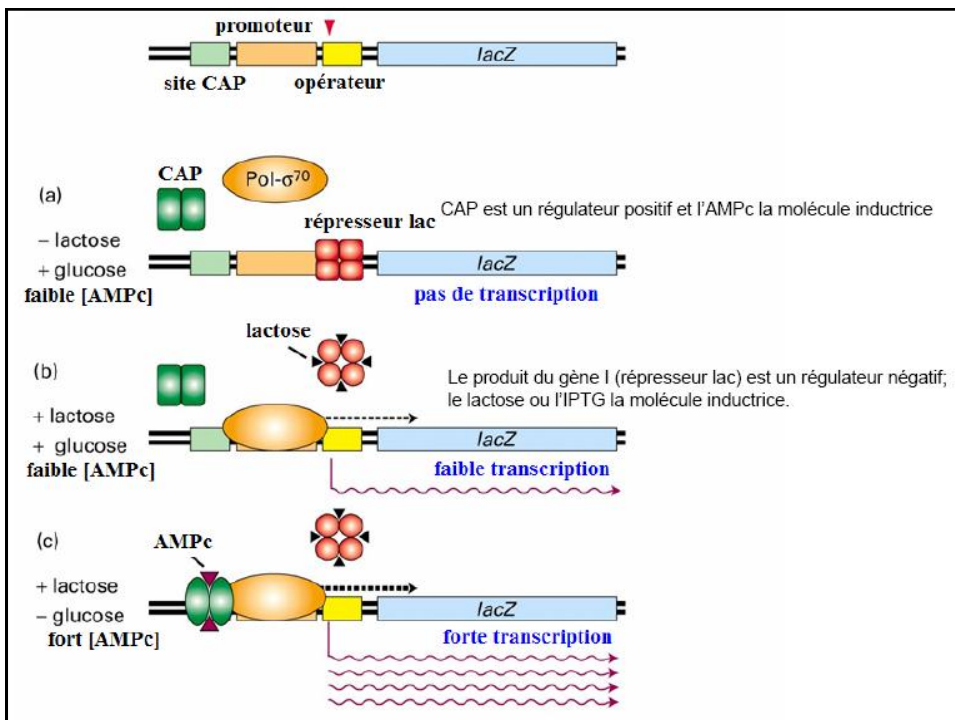
transcription modérée de l'opéron
Utilisation préférentielle du glucose

Régulation chez les procaryotes

Opéron lac

Tableau récapitulatif

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



Régulation chez les procaryotes

Opéron Trp

- L'opéron Tryptophane est constitué des éléments suivants:

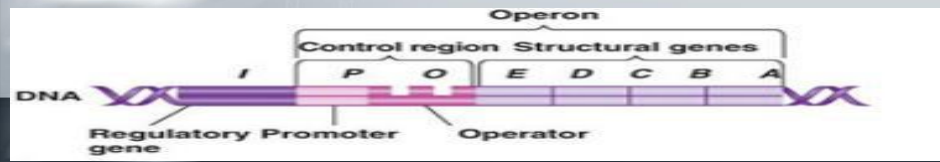
- Gènes de structure: **Trp A**, **Trp B**, **Trp C**, **Trp D** et **Trp E** qui sont des gènes qui permettent de transformer le **chorismate** en tryptophane)

- Eléments de contrôle :

représentant le site de fixation du répresseur au niveau de la région en amont des gènes de structure ou opérateur et Promoteur

- Gène régulateur: TrpR codant pour un apo-répresseur.

- La transcription est régulée par le taux de tryptophane dans la cellule.



<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

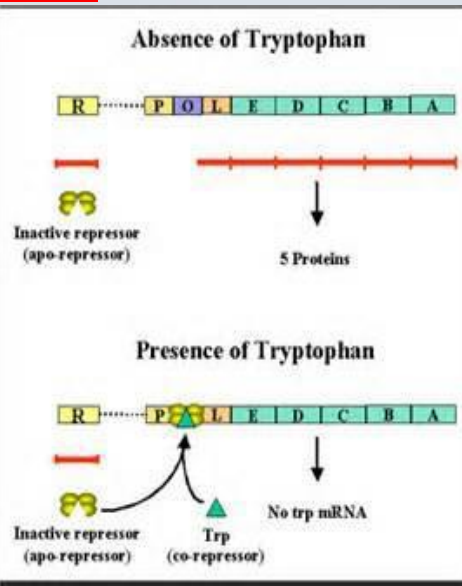
Régulation chez les procaryotes

Opéron Trp

❖ Activation/répression de la transcription :

➤ En absence de Trp, la transcription des 5 gènes se produit. Le répresseur seul ou apo-répresseur est inactif.

➤ En présence de l'acide aminé, le complexe Trp-répresseur devient actif et bloque la progression de l'ARN polymérase. Il s'agit d'une régulation négative et le Trp est un co-répresseur



Régulation chez les procaryotes

Opéron Trp

❖ Atténuation de la transcription:

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

- Ce mécanisme est possible en raison de la présence, en amont des gènes de structure (entre l'opérateur et ces gènes) d'une séquence appelée: atténuateur

PLAN

INTRODUCTION

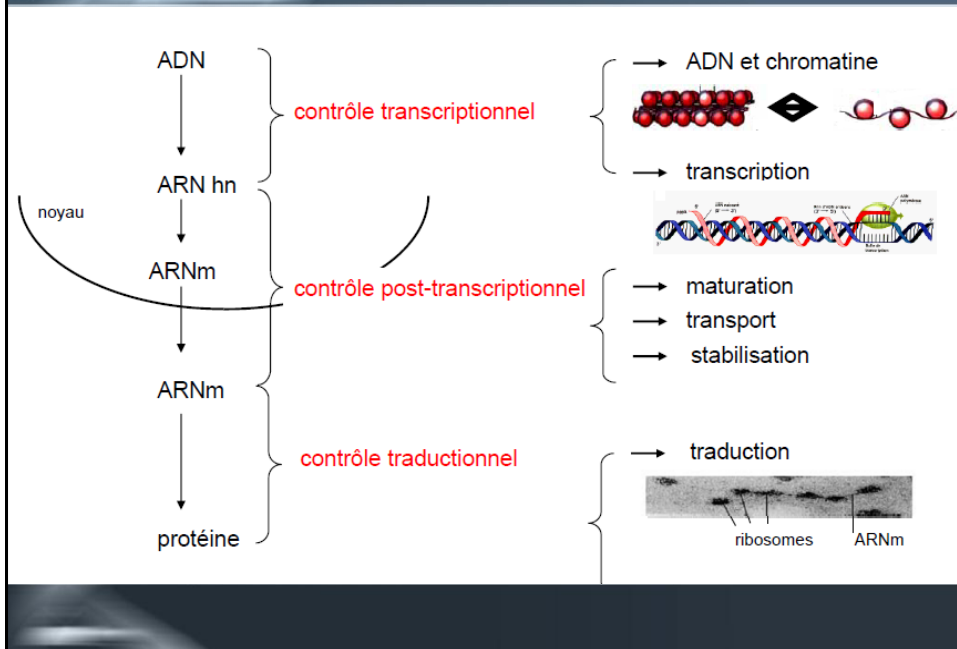
RÉGULATION CHEZ LES PROCARYOTES

RÉGULATION CHEZ LES EUCARYOTES

Régulation chez les eucaryotes

- ✓ La régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes est différente de celle des procaryotes
- ✓ Les gènes réalisant la même fonction physiologique et les séquences qui les contrôlent sont dispersés dans le génome.
- ✓ Les seuls concepts de bases retrouvés dans les deux types de régulations sont : la présence de promoteurs et les liaisons protéines régulatrices-DNA.
- ✓ Il n'y a pas de modèle général de régulation génétique chez les eucaryotes comme c'est le cas chez les procaryotes.
- ✓ La régulation génétique chez les eucaryotes s'exerce à différents niveaux.

Régulation chez les eucaryotes



Régulation chez les eucaryotes

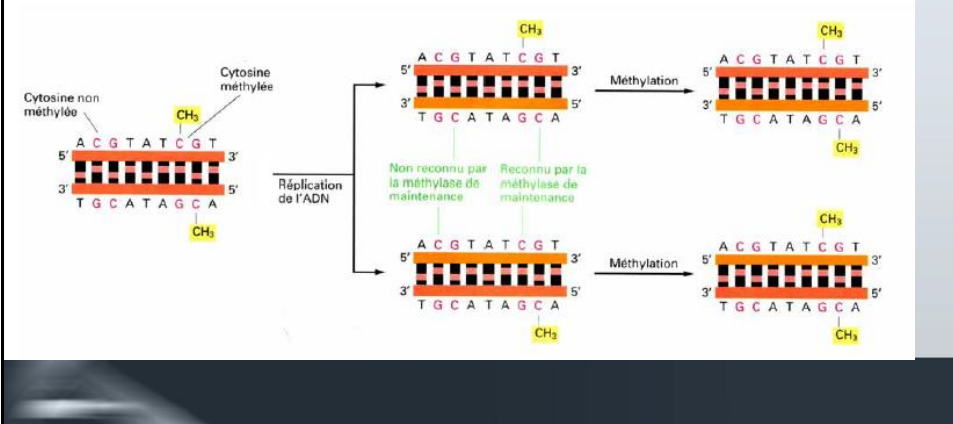
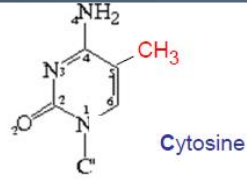
➤ Niveau chromatinien:

- Acétylation, méthylation des histones
- Méthylation des cytosines de l'ADN
- Hétérochromatine et Euchromatine

Régulation chez les eucaryotes

Méthylation de l'ADN

- 5 à 10 % des cytosines sont méthylées
- îlots CpG
- méthylases et profil de méthylation
 - méthylation conservatrice
 - méthylation *de novo*
 - DNA-méthyltransférase (dnmt)



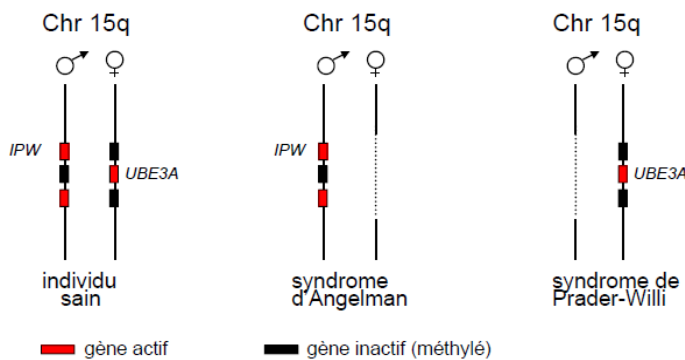
Régulation chez les eucaryotes

la méthylation diminue la transcription

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

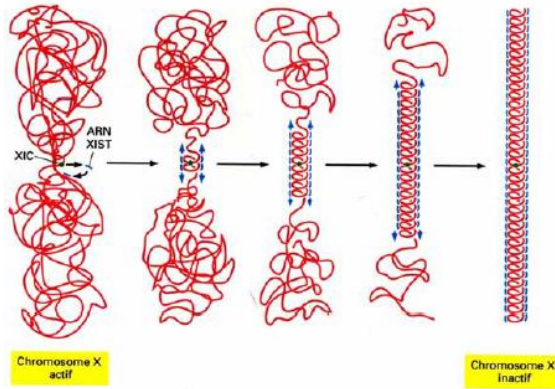
méthylation et empreinte génétique parentale

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



Régulation chez les eucaryotes

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

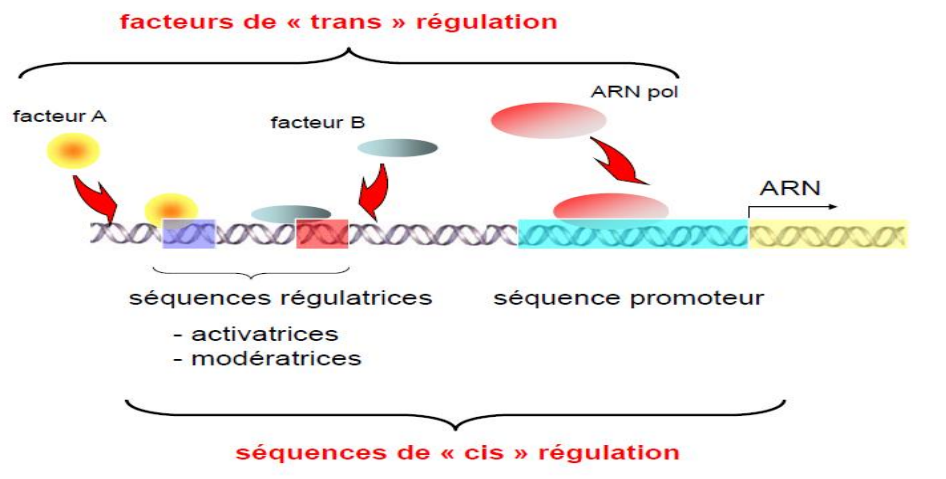


Locus XIC méthylé : gène Xist non transcrit → chr X actif
Locus XIC non méthylé : gène Xist transcrit → chr X inactivé

Régulation chez les eucaryotes

► Niveau transcriptionnel

- Choix des promoteurs
- Facteurs transcriptionnels



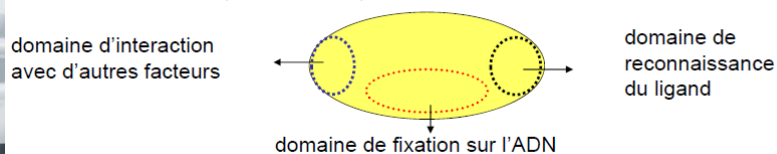
Régulation chez les eucaryotes

Séquences cis régulatrices

- promoteur : -1 à ≈ -100 , motifs (CAAT, TATA...)
- séquences activatrices ou modératrices :
 - localisation variable
 - nombreuses
 - parfois spécificité tissulaire
- insulateur
- séquences de réponses RE : ERE, GRE, CRE, IRE...
- combinaisons

Protéines trans régulatrices

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



Régulation chez les eucaryotes

➤ Niveau transcriptionnel

-Facteurs transcriptionnels

-La transcription peut aussi être régulée par des signaux extracellulaires (hormones stéroïdes, thyroïdiennes...qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

hélice-coude-hélice

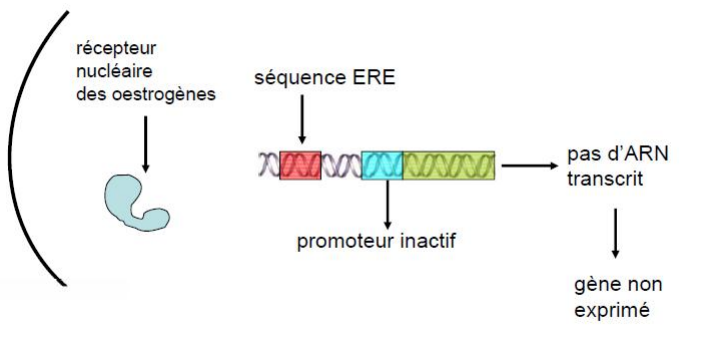
dimère hélice-boucle-hélice

« doigts de zinc »

« leucine zipper » ou glissière à leucine

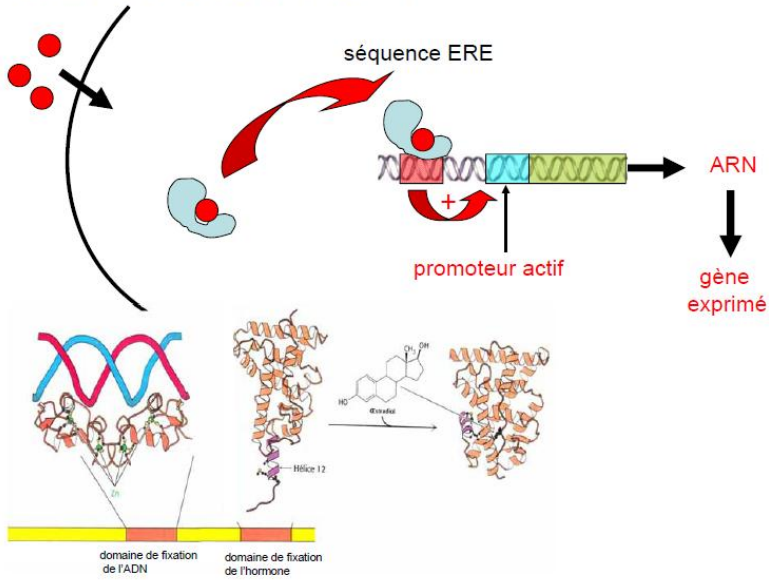
Régulation chez les eucaryotes

exemple d'activation de la transcription par les hormones oestrogéniques



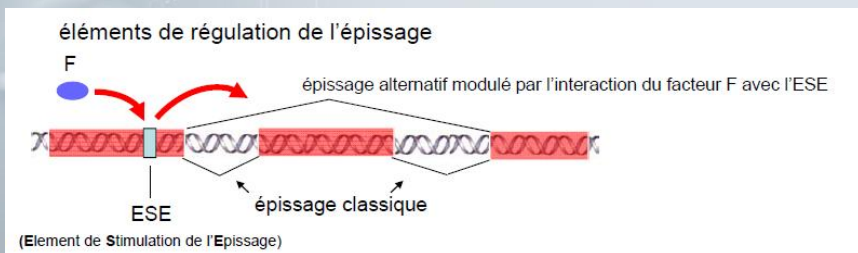
Régulation chez les eucaryotes

Situation en présence d'oestrogènes

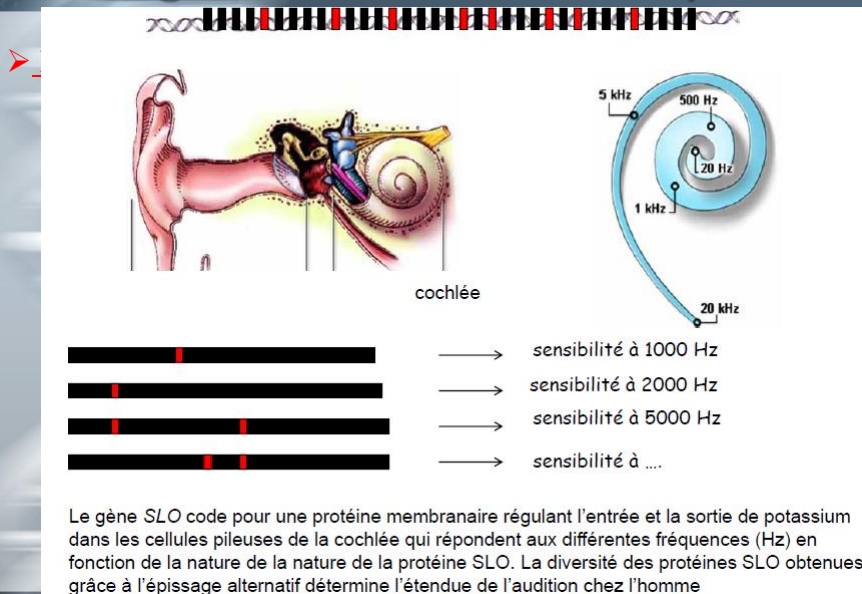


Régulation chez les eucaryotes

- Niveau post transcriptionnel



Régulation chez les eucaryotes



Régulation chez les eucaryotes

➤ Niveau post transcriptionnel

- Epissage alternatif
- Durée de vie de l'ARNm

➤ Modification de l'ARNm

- Un exemple important est celui du gène de l'apolipoprotéine B impliqué dans le métabolisme des lipides.

➤ Niveau post traductionnel

- Il englobe les différents mécanismes qui sont mis en jeu dans la maturation et l'activation des protéines produites.

