

Biologie moléculaire

E- Régulation de l'expression des gènes

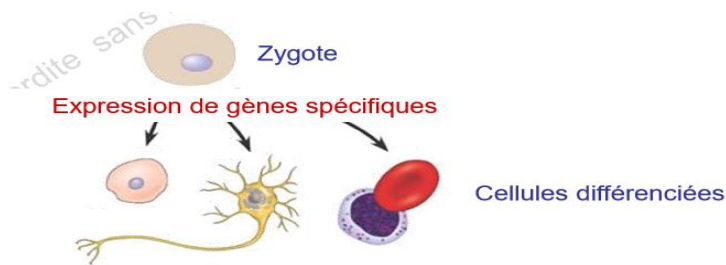
Généralités

Les cellules de l'organisme sont issues d'une cellule unique, le zygote. Elles possèdent donc toutes le même patrimoine génétique.

Mais les cellules spécialisées de l'adulte sont différenciées et n'exercent qu'un nombre restreint de fonctions qui leurs sont spécifiques.

Elles n'expriment pour cela qu'une partie de ce patrimoine génétique

L'expression des gènes doit être régulée et contrôlée. +++



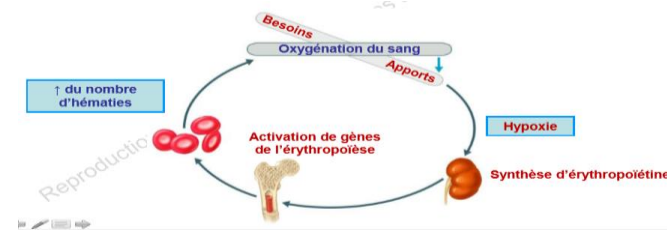
La régulation de l'expression des gènes est nécessaire au cours du développement. Elle permet la formation des différents types cellulaires de l'organisme.

L'expression précoce de certains gènes suffit pour induire la différenciation d'un type cellulaire donné et l'expression des gènes spécifiques de cette lignée.

Ex: L'expression du gène MyoD suffit pour la différenciation musculaire.

Cette régulation est également nécessaire chez l'adulte. Elle assure le renouvellement cellulaire et le maintien de l'homéostasie.

Une cellule doit répondre aux changements de son environnement. En réponse aux signaux adéquats, elle régule l'expression des gènes pour former de nouvelles cellules ou s'adapter aux conditions extérieures.



Les procaryotes s'adaptent aussi à leur environnement

La régulation est uniquement transcriptionnelle chez les procaryotes++

E. Coli est capable de croître en présence de glucose ou de lactose.

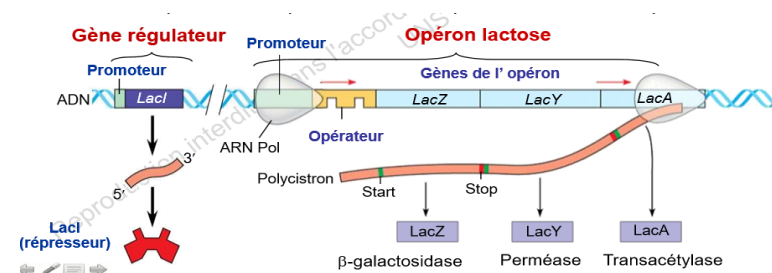
En présence de glucose et lactose, elle préfère utiliser d'abord le glucose. Lorsque que le glucose est épuisé, le lactose est utilisé après un temps de latence nécessaire à l'activation de l'expression des gènes du catabolisme du lactose, regroupés en un ensemble appelé opéron lactose.

Le métabolisme du lactose repose sur un opéron comprenant:

-Un promoteur unique fixant l'ARN polymérase et en aval, une séquence appelée opérateur suivie des gènes du catabolisme du lactose regroupés

-Le gène LacI situé à distance régule la transcription de l'opéron.

Le gène LacI code un REPRESSEUR, la protéine LacI, capable de se lier à l'opérateur.+++++



La protéine LacI réprime l'opéron en se liant à l'opérateur.+++

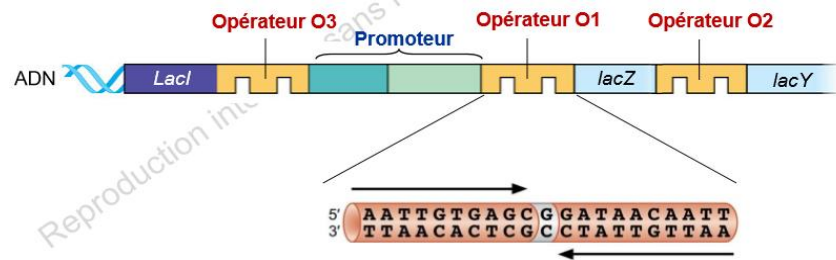
L'**opérateur** est constitué de **trois séquences** appelées **O1, O2 et O3**.

Les séquences O1 et O3 encadrent le promoteur de l'opéron.

Chaque **séquence opératrice** est un **palindrome « presque » parfait**.

Elle est constituée d'une séquence répétée quasi-identique sur les deux brins et qui constitue un **motif de fixation spécifique pour la protéine LacI**.

Chaque opérateur peut fixer deux monomères de la protéine LacI.



La polymérase à une affinité faible pour le promoteur

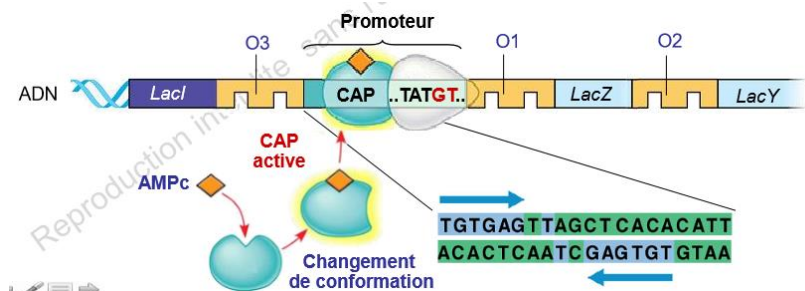
L'absence du répresseur LacI ne suffit pas pour initier la transcription ++

La **séquence de la TATA box (TATAA)** est imparfaite (TAT**G**T).

La **polymérase** doit être **stabilisée** par la **protéine CAP**.

En présence d' **AMPC**, la **protéine CAP** se fixe à une région du promoteur, la **région CAP**, elle aussi constituée de **deux séquences répétées inversées**.

Chacune fixe un monomère de la protéine CAP.

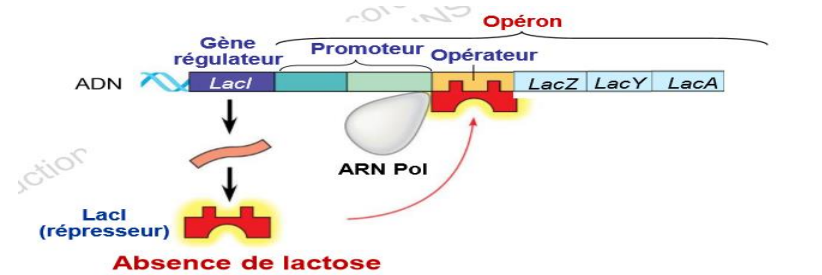


En l'**absence de lactose**, l'expression de l'opéron est inutile.

La protéine LacI exerce joue **son rôle de répresseur**.

Elle possède un **site de fixation pour le lactose**, mais en son **absence** est dans une conformation qui lui permet de **se fixer aux séquences opératrices** et **d'enfermer le promoteur**.

La fixation de l'ARN polymérase et la transcription sont bloquées par LacI.++



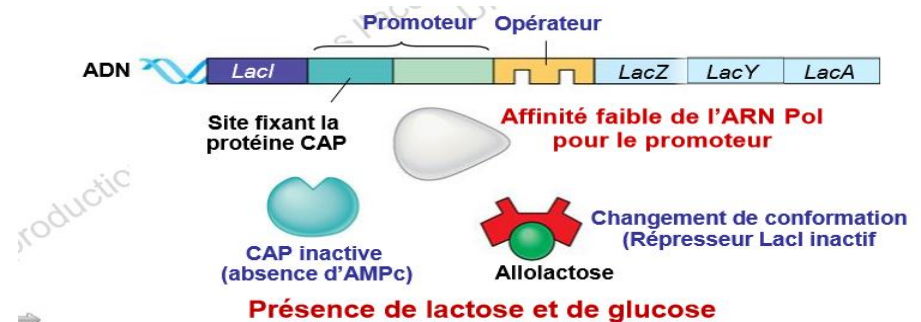
L'expression de l'opéron est induite par le lactose++

En présence de **lactose** et de **glucose**, la **transcription** reste faible.

Le **lactose** (sous forme d'un isomère, l'**allolactose**) joue un **rôle permissif** en **se liant au répresseur LacI**+++ , ce qui l'empêche de se fixer à l'**opérateur**.

Mais le **glucose** réprime l'opéron en empêchant la **production d'AMPC**++

En effet l'**affinité de la polymérase pour le promoteur** est **faible** en **l'absence d'une protéine activée par l'AMPC, appelée CAP** (cAMP Activated Protein)++++++

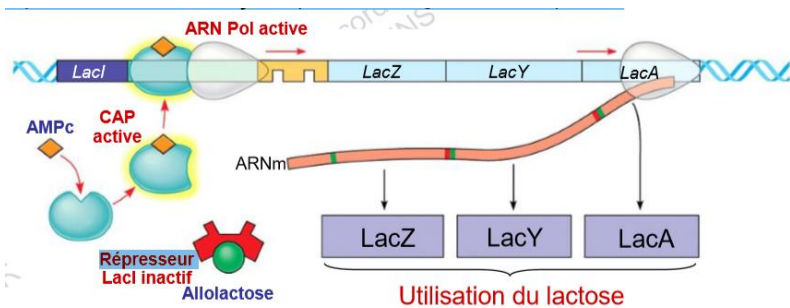


L'induction est maximale en présence de lactose et d'AMPc

En présence de lactose sans glucose, la **transcription est maximale** ++
Les effets du lactose et de l'AMPc s'additionnent.

Le lactose se fixe au répresseur et l'empêche de se lier à l'opérateur.

L'AMPc active la protéine CAP qui lie le promoteur et stabilise l'ARN Pol, laquelle transcrit de façon optimale les gènes de l'opéron



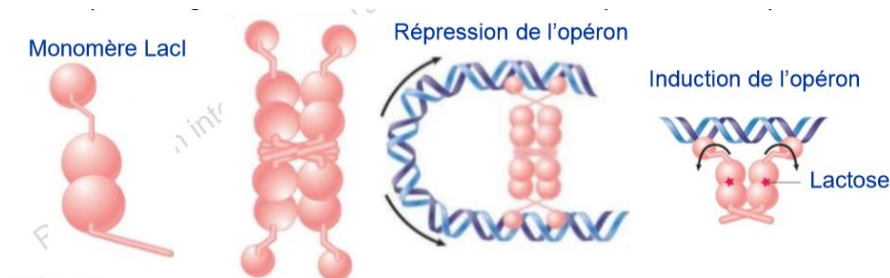
La protéine LacI réprime l'opéron en se liant à l'opérateur

La protéine LacI forme un homotétramère.

Chaque monomère reconnaît une des séquences cible des opérateurs.

En se fixant aux régions **O1** et **O3** qui encadrent le promoteur, le **tétramère** forme une **boucle d'ADN** enfermant le promoteur qui est alors **inaccessible**

La protéine LacI possède un site de fixation du lactose qui inhibe sa liaison à l'ADN par changement de conformation et induit l'expression de l'opéron.

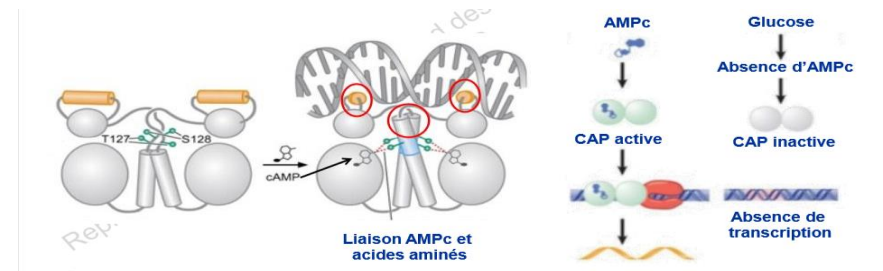


La protéine CAP active l'opéron en stabilisant la polymérase.

Elle possède un site de fixation pour l'AMP cyclique.

La fixation de l'AMPc induit un changement de conformation qui lui permet de se lier à la région CAP et d'interagir avec l'ARN polymérase.

Le glucose réduit la production d'AMPc et inhibe l'expression de l'opéron.



Les enseignements du modèle de l'opéron lactose :

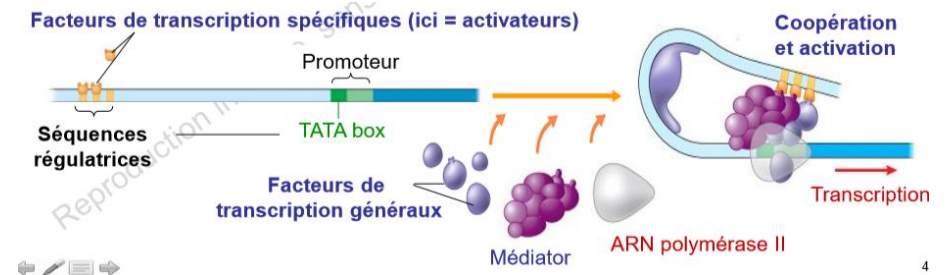
L'expression des gènes est contrôlée par des protéines régulatrices.

Les protéines activatrices aident l'ARN polymérase à se lier à l'ADN.

Les protéines répressives bloquent sa liaison à l'ADN.

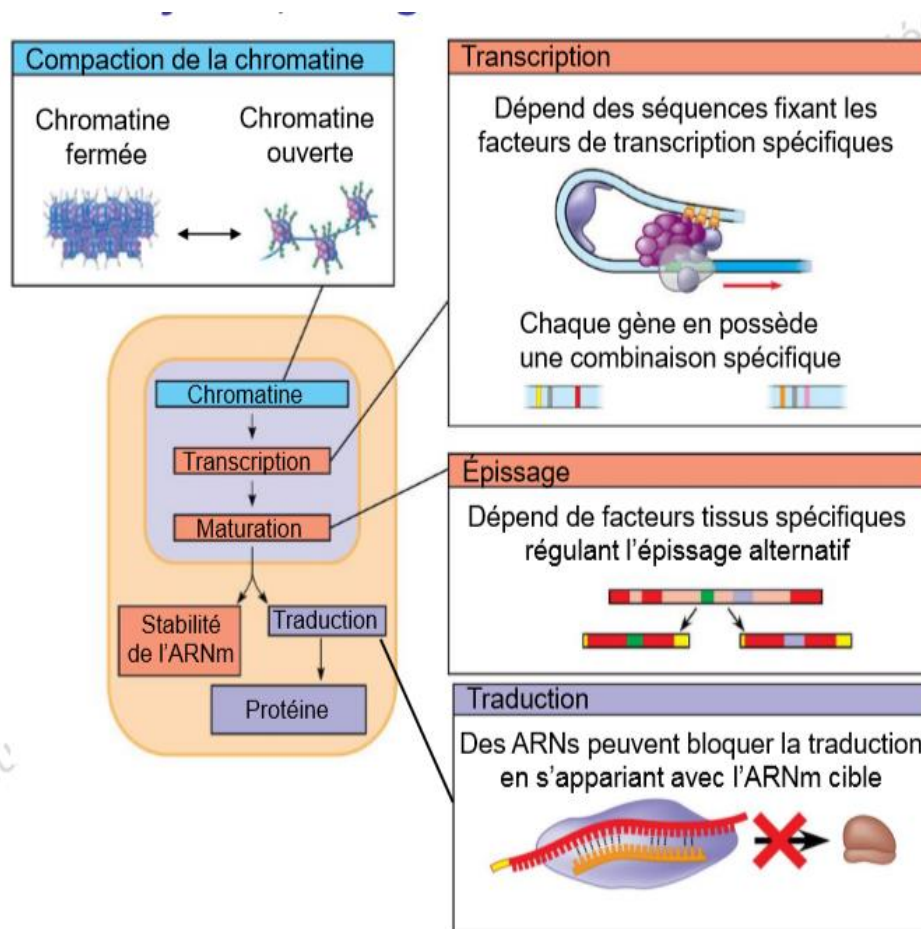
Les phénomènes d'allostérie et de coopération jouent un rôle important dans cette régulation qui peut se faire à distance grâce au repliement de l'ADN.

Ces concepts s'appliquent à la régulation eucaryote de la transcription.



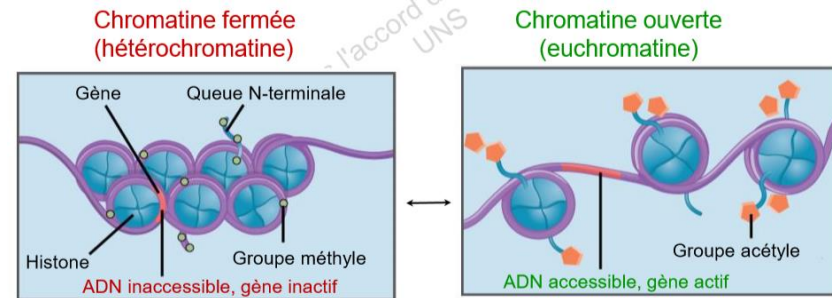
LA REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES :

Chez les eucaryotes, la régulation est à différents niveaux : +++



1- La transcription nécessite une chromatine décompactée

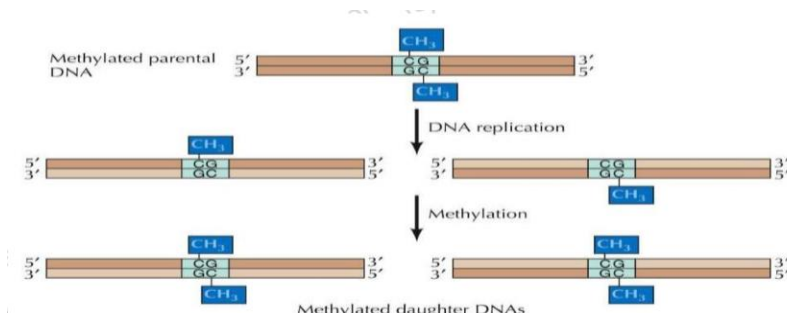
Sa compaction dépend de **modifications épigénétiques (gènes inchangés)**. Certaines sont des **modifications post-traductionnelles réversibles** de la **queue N-terminale des histones**: (dé)méthylation, (dé)acétylation, etc... D'autres reposent sur la **méthylation de l'ADN** au niveau de la **cytosine de dinucléotides CG**, fréquents dans le **promoteur des gènes** et appelés **îlots CpG**.



2-L'ADN est méthylé par des ADN méthyl-transférases (DNMTs)

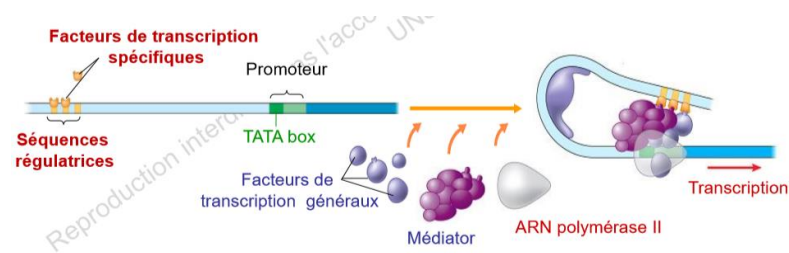
Certaines méthylent l'ADN de novo. Elles favorisent la **différenciation précoce** au cours du développement.

D'autres recopient un profil existant après la réplication. Les **informations de compaction** peuvent ainsi être **transmises** et des cellules peuvent **conserver un profil de différenciation d'une génération à l'autre**.



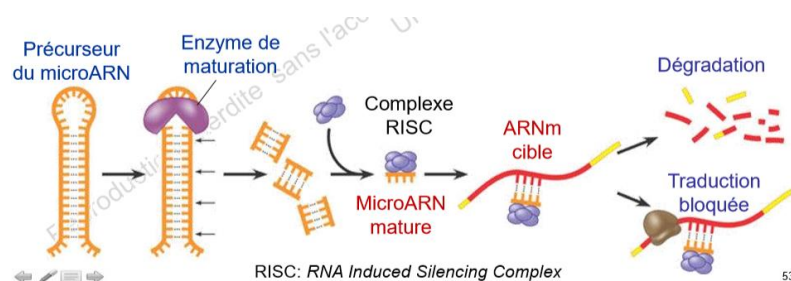
3-L'initiation de la transcription dépend de facteurs régulateurs+

Certains **facteurs de transcription l'activent**, d'autres la **répriment**.
Ils **se lient aux séquences régulatrices proximales et distales** des gènes.
Ils recrutent les enzymes régulant localement la chromatine.
Ils **(dé)stabilisent l'assemblage de la machinerie basale** de transcription.
Et sont eux-mêmes **régulés par d'autres signaux** (métabolites, hormones...)



4-La traduction peut être régulée par les microARN

C'est un mécanisme **d'inhibition spécifique de l'expression d'un gène**.
Un **microARN** est **transcrit** sous la forme d'un **précurseur en épingle à cheveu**.
Il subit une **maturation par clivage en fragments double-brin** (~20 nt).
Un brin de l'un des fragments est complémentaire d'un ARNm cible.
Le **complexe RISC s'associe à ce brin** et le guide vers son **ARNm cible** qui est **détruit** ou dont la **traduction sera bloquée** (appariement parfait ou non).



Points clés

La régulation se fait au niveau de la transcription chez les procaryotes.++
Dépend de protéines se fixant à l'ADN (LacI, CAP) qui sont régulées par des signaux environnementaux (lactose, glucose, AMPc pour l'opéron lactose)
La régulation se fait à de multiples niveaux chez les eucaryotes .
Dépend d'enzymes induisant des modifications épigénétiques des histones et de l'ADN et des facteurs de transcription spécifiques se fixant à l'ADN
Dépend de facteurs régulant l'épissage, l'édition des ARNm ou leur traduction.
Tous ces facteurs sont également sous contrôle environnemental, médié à l'échelle de l'organisme par de multiples signaux (hormones, etc...)