# MODULE 2C

## Expression des gènes eucaryotes

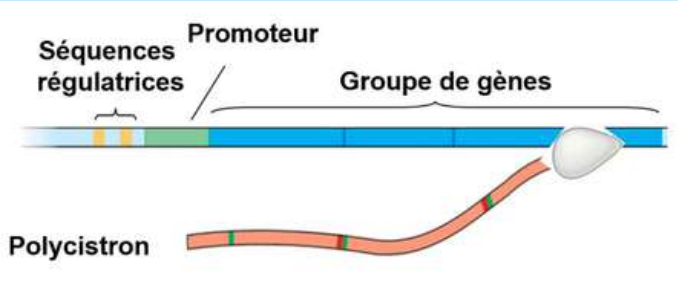


Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

# I - INTRODUCTION

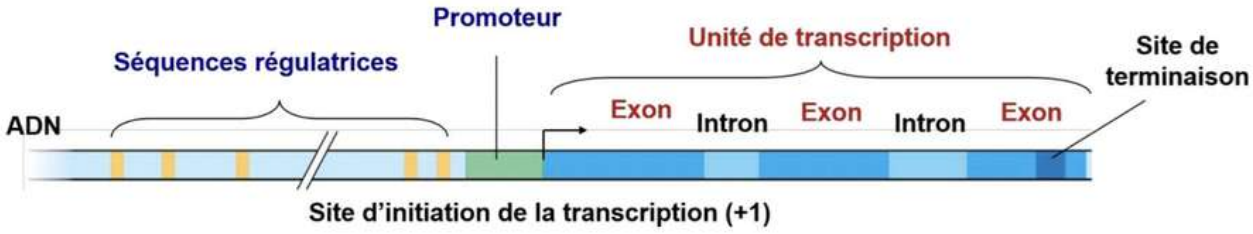
## 1) La structure des gènes

**Tut'rappel :**
Chez les procaryotes, les gènes sont organisés sous la forme d'**opérons** : ils sont regroupés et contrôlés par un **promoteur** et des séquences régulatrices qui sont communes.
De plus, leur séquence codante est **compacte et ininterrompue** et l'opéron tout entier va être transcrit sous la forme d'un unique et long ARN messager, le **polycistron** qui est immédiatement mature.




→ Par opposition aux gènes procaryotes, les **gènes codants eucaryotes sont morcelés et régulés de façon individuelle.**
Leur région destinée à être transcrite, ou unité de transcription, est morcelée.
En effet, c'est une succession de **régions codantes (= EXONS)**, dont la séquence nucléotidique sera convertie en séquences d'acides aminés, et de **régions non codantes (= INTRONS)** qui sont inutiles à la traduction.

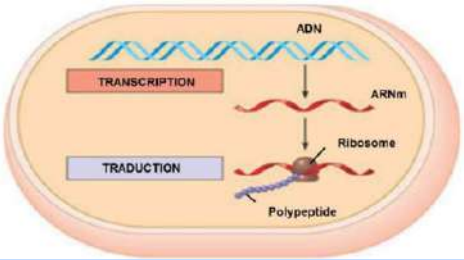
→ Leurs régions régulatrices, non transcrites, ne contrôlent qu'un seul gène à la fois.
Chaque gène possède en effet son **propre promoteur**, qui est représenté dans la majorité des cas par la TATA box, et ses **propres séquences régulatrices**.



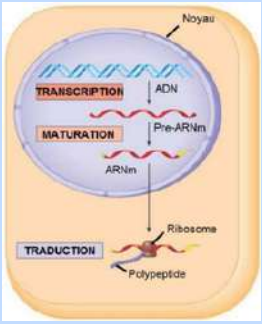

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

### 2) Organisation de l'expression génique

Chez les procaryotes, l'ARNm est d'emblée mature et en l'absence de noyau, la transcription et la traduction sont simultanées

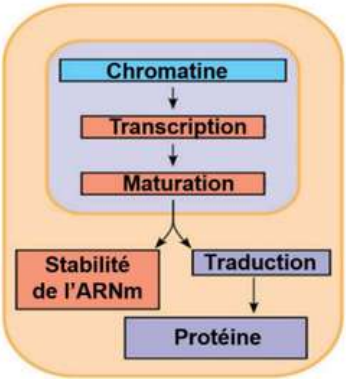



Chez les eucaryotes, la transcription et la traduction sont des étapes distinctes séparées par le noyau et par une étape de maturation




### 3) Régulation des gènes eucaryotes

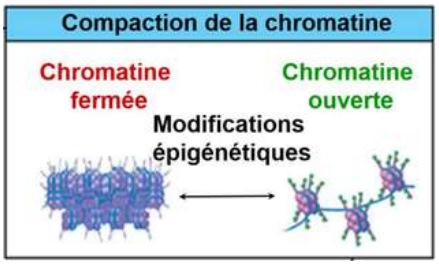
La régulation eucaryote ne se limite **pas**, comme chez les procaryotes, à une **régulation transcriptionnelle** ++++++




L'expression des gènes est régulée à plusieurs niveaux :

- Au niveau de la compaction de la chromatine (épigénétique)
- Au niveau de la transcription du gène
- Au niveau de la maturation du transcrit (de l'ARNm)
- Au niveau de la stabilité de l'ARNm
- Au niveau de la traduction du transcrit

## II- Régulation par l'épigénétique




> La compaction de l'ADN est une étape limitante de l'expression des gènes.

L'ADN peut exister sous une forme lâche (l'euchromatine), ou compactée (l'hétérochromatine). *Ça vous le savez déjà*
Les gènes ne sont accessibles que sous forme d'euchromatine, mais ces deux états chromatiniens sont **interconvertibles** *(= on peut passer d'une forme à une autre).*

Selon les besoins de la cellule, des mécanismes de régulation dits **épigénétiques** ++ vont permettre de passer d'un état à l'autre de façon localisée au niveau d'un gène donné, et ainsi autoriser sa transcription.



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

## Mais c'est quoi l'épigénétique ???

L'**épigénétique** fait référence à des informations non codées par l'ADN.+++
Elles dépendent de modifications qui influencent l'expression des gènes sans changer leur séquence.
Ces modifications dites épigénétiques vont agir sur le **niveau de compaction** de la chromatine en la rendant accessible ou non pour la transcription.
Elles sont dans une certaine mesure réversibles, permettant ainsi l'expression ou la répression d'un gène donné selon les besoins cellulaires

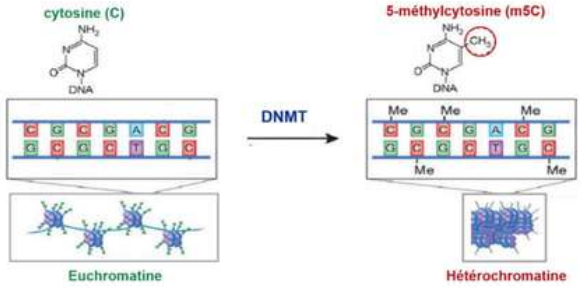
Grâce à l'épigénétique, une cellule va pouvoir transmettre à sa descendance **le profil d'expression de l'ensemble de ces gènes** en transmettant toutes ces informations de compaction et les modifications épigénétiques sous-jacentes.

Ainsi, cette mémoire épigénétique va jouer un rôle clé au cours du développement et tout au long de la vie, en assurant **la transmission et la conservation du profil de différenciation** des cellules de l'organisme.

On va distinguer deux types de modifications épigénétiques qui sont interdépendantes l'une de l'autre :

### 1) La méthylation de l'ADN

A proximité des séquences régulatrices des gènes, on trouve fréquemment des dinucléotides CG appelé **îlots CpG**.
La **méthylation de la cytosine** de ces ilots est assurée par des enzymes appelées **ADN méthyltransférases** ou **DNMT** pour DNA Methyltransferase.




Cette méthylation va avoir pour conséquence de placer la chromatine dans une **conformation fermée** et ainsi de **réprimer l'expression des gènes.**

Le profil de méthylation de l'ADN d'une cellule va pouvoir être **répliqué et transmis** en mitose et ainsi, des cellules vont pouvoir hériter d'informations de compaction et conserver un profil de différenciation d'une **génération à l'autre**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

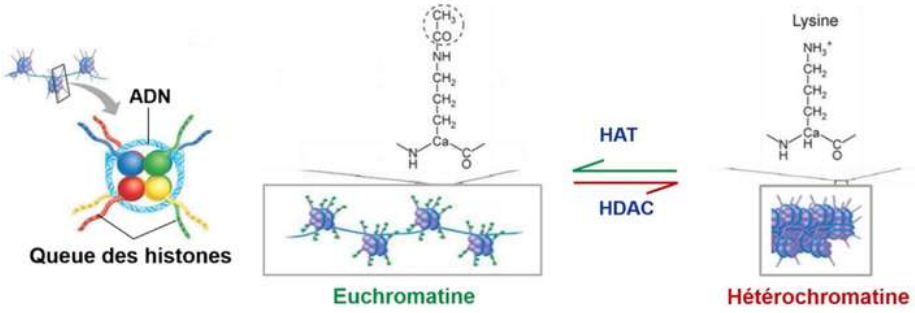
*Explication (pas à apprendre mais pour mieux comprendre) :*
*En gros ici ce qu'il faut retenir c'est qu'au niveau des îlots CpG (=petite région de l'ADN où il y a beaucoup de bases C et G) on va avoir des méthylations (= ajout d'un groupement méthyle -CH3) de la cytosine par des enzymes. Ces méthylations vont permettre de placer la chromatine en conformation fermé et ainsi bloquer l'expression des gènes (donc pas de protéines).*
*Cela va être transmis d'une génération à une autre.*

***Îlots CpG → méthylation → chromatine fermée → gène moins/pas exprimé***

## 2) Les modifications post-traductionnelles des histones

C'est le second type de modification épigénétique.
Ces modifications ciblent souvent la **queue N-terminale** des histones et impliquent des réactions réversibles d'acétylation, de phosphorylation, de méthylation, ou autres, au niveau des résidus lysine ou arginine de la queue des histones.

Exemple : l'acétylation de résidus lysine est assurée par des enzymes appelées histone acétyltransférases (HAT) et elle va être effacée à l'inverse par des histone déacétylases (HDAC). Cette acétylation de résidus lysine a le plus souvent pour effet de placer la chromatine dans une conformation ouverte. A l'inverse, les histone déacétylases vont placer la chromatine dans une conformation fermée.




**RECAP**

Régulation des gènes par l'épigénétique :

- **Méthylation de l'ADN (cytosine)** : conformation fermée
- **Modifications post-traductionnelles des histones** : acétylation lysine = conformation ouverte

# III- Régulation au niveau transcriptionnel

Les mêmes principes que chez les procaryotes vont s'appliquer, mais en plus complexe.
→ chaque gène eucaryote possède une combinaison personnalisée de séquences d'ADN régulatrices
→ ces séquences vont servir à fixer des régulateurs, des facteurs de transcription et des corégulateurs, qui peuvent activer ou réprimer la transcription.

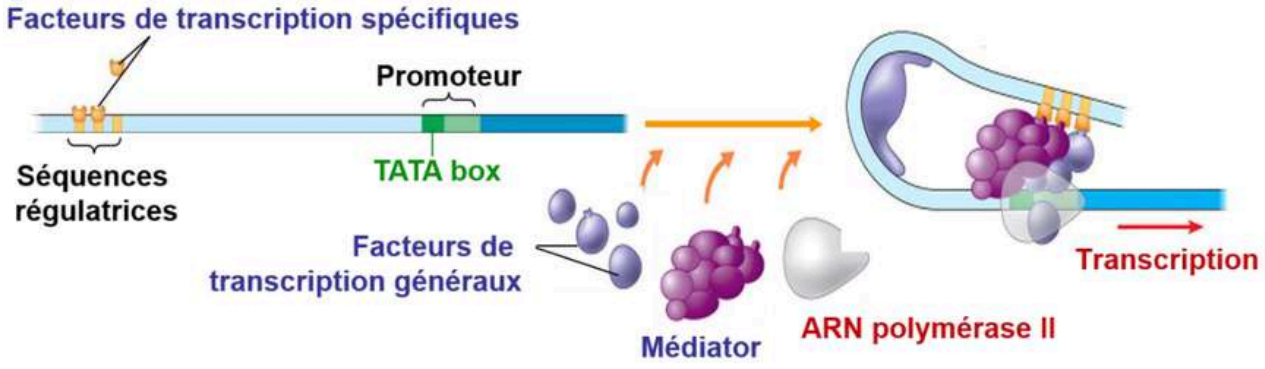
## 1) Les multiples intervenants dans la transcription d'un gène

La transcription d'un gène codant dépend de **multiples intervenants**, et ce sont les interactions entre ces différents intervenants qui vont réguler la formation de la machinerie transcriptionnelle, en facilitant son assemblage ou au contraire, en le réprimant.

- Les **facteurs de transcription spécifiques** qui se fixent aux séquences régulatrices propres à chaque gène.

- La **machine transcriptionnelle** est constituée (en ce qui concerne les gènes codant) par l'ARN polymérase II et des facteurs généraux de transcription ( TFIIA, B, D, E, F et H) qui vont faciliter la fixation de l'ARN polymérase II sur le promoteur et son activation (⚠️ facteurs généraux de transcription =/= facteurs spécifiques de transcription)

- Le **complexe Médiator** est un ensemble de multiples sous unités interchangeables qui jouent le rôle d'**intermédiaire** entre les facteurs de transcription spécifiques et la machinerie transcriptionnelle.





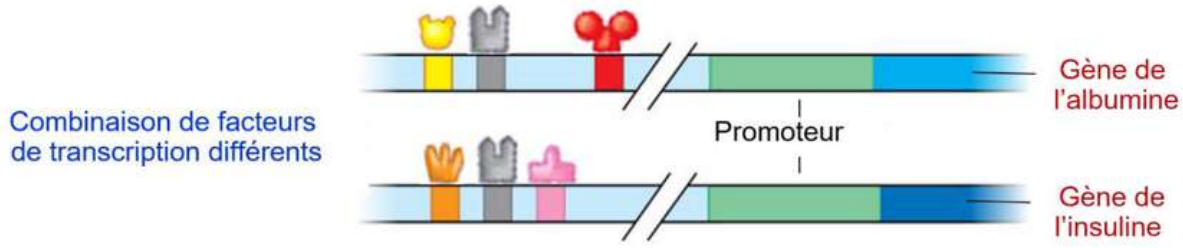

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

## 2) Chaque gène possède sa propre combinaison de séquences régulatrices

La particularité des gènes eucaryotes est d'être régulés de façon individuelle et personnalisée : chaque gêne va posséder sa propre combinaison de séquences régulatrices.

Si une séquence donnée peut être utilisée par différents gènes, c'est la **combinaison** des différentes séquences régulatrices d'un gène qui la rend unique.

Dans la mesure où une séquence donnée ne peut fixer qu'un facteur de transcription donné, l'**assortiment** des séquences régulatrices d'un gène va permettre sa régulation par une combinaison unique de facteurs de transcription.




*En gros ici il faut retenir que chaque gène possède sa propre combinaison de séquences régulatrices ce qui la rend unique. Sur chaque séquence on a un facteur de transcription spécifique qui va ensuite permettre l'expression ou non du gène. On voit entre l'albumine et l'insuline que même si la séquence grise est commune, la combinaison est différente donc les gènes sont régulés différemment.*

***Séquences régulatrices → fixation de facteurs de transcription → combinaison spécifique → régulation spécifique du gène***

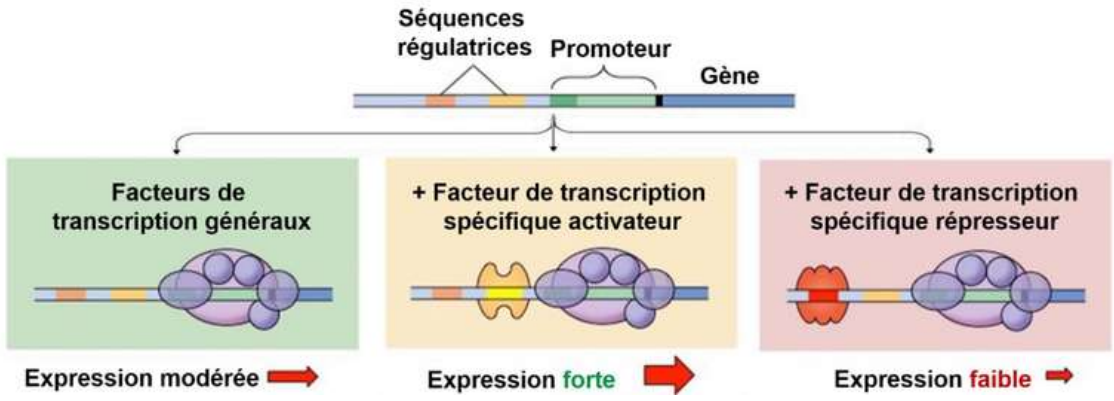
## 3- Les facteurs de transcription dits spécifiques modulent l'expression des gènes.

Le niveau de cette expression va dépendre de leur présence et de leur activité : ces facteurs spécifiques qui sont **variables** selon le moment et le type cellulaire.

- Un gène s'exprimera à un niveau faible si seuls les **facteurs de transcription généraux** sont présents.
- Il s'exprimera à un niveau plus élevé si aux facteurs de transcription généraux s'ajoute un **facteur de transcription spécifique** activateur (enhancer)
- Il s'exprimera à un niveau plus faible, voire pas du tout, si aux facteurs de transcription généraux s'ajoute un **facteur de transcription spécifique** répresseur (silencer). *SCHÉMA PAGE SUIVANTE*



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.



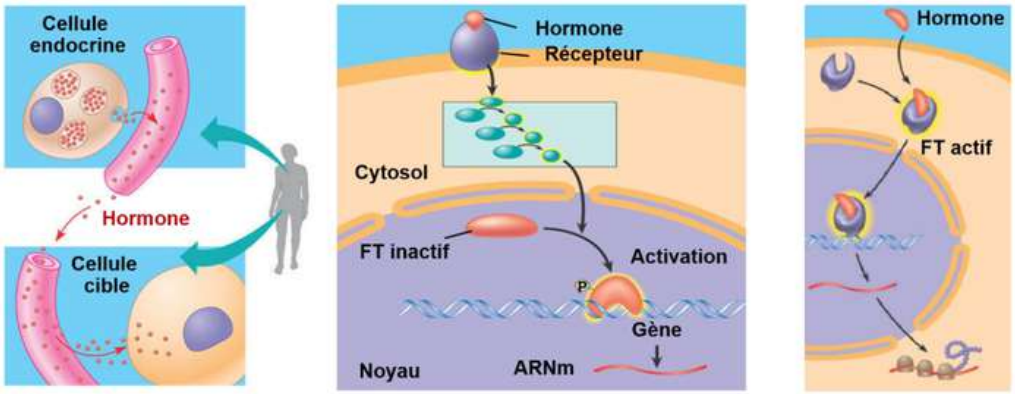

## 4) L'activité des facteurs de transcription

L'expression d'un gène est liée à **l'activité de ses facteurs de transcription spécifiques.** D'une façon générale, les facteurs de transcription sont très divers dans leur structure et leur mode de régulation. Un facteur de transcription donné peut être régulé par de nombreux stimuli activateurs ou répresseurs.

Par exemple : Les **hormones** sont un type de signal produit par des cellules spécialisées, les cellules endocrines, puis déversées dans la circulation sanguine jusqu'à une cellule cible qui va être reconnue par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique.
Dans certains cas, ce récepteur spécifique est un récepteur membranaire sur lequel l'hormone va se fixer et induire une **cascade de transmission d'un signal** allant jusque dans le noyau activer un facteur de transcription qui jusque-là était inactif. Et ainsi, ce facteur de transcription va pouvoir se fixer sur ses séquences cibles et activer l'expression d'un gène.

Dans d'autres cas, le facteur de transcription est lui-même le récepteur spécifique de l'hormone dont la fixation l'active et induit l'expression de ses gènes cibles.

*Hormone → récepteur membranaire → cascade de signalisation → activation d'un facteur de transcription → fixation sur l'ADN (séquences cibles) → expression du gène*

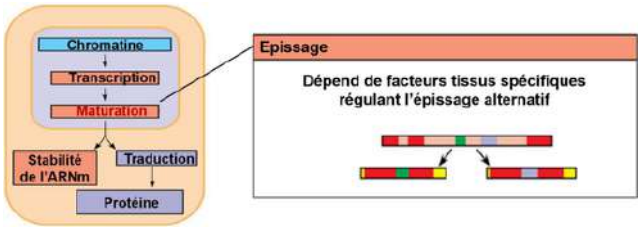





Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

# IV - Régulation au niveau de la maturation de l'ARN messager

Le niveau suivant de régulation de l'expression génique va être **post-transcriptionnel**, c'est à dire après la synthèse de l'ARN messager. Il va correspondre à un processus de **maturation** ++++ (contrairement aux procaryotes on se souvient) de cet ARN messager et qui comprend différentes étapes, dont celle de l'**épissage**.




## Mais c'est quoi l'épissage

L'**épissage** correspond à l'élimination des séquences non codantes, les **introns**, qui étaient présentes dans l'unité de transcription du gène et qui sont retrouvées dans l'ARN messager.

Ce phénomène d'épissage est soumis à une régulation et va pouvoir être variable (=**épissage alternatif**), ce qui au final va permettre à partir d'un seul gène, d'aboutir à **plusieurs ARNs messagers** et donc à **plusieurs protéines**. +++

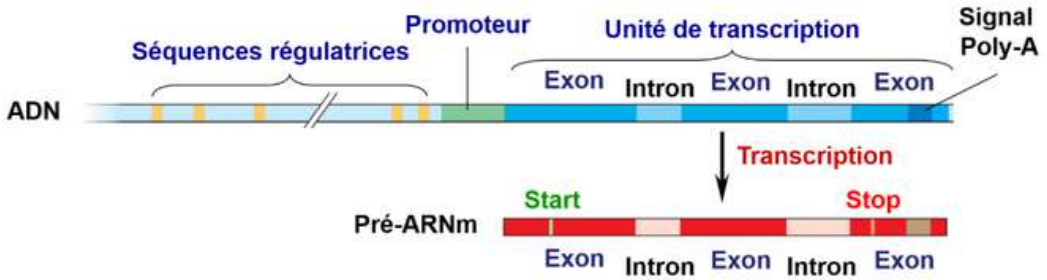
La régulation de ce phénomène d'épissage va dépendre de facteurs tissu-spécifiques qui régulent l'épissage alternatif.

*En gros on a vu que chez les procaryotes nos gènes sont constitués de séquences codantes (exons) et non codantes (introns) : l'épissage consiste à éliminer les introns qui ont été transcrit en ARNm.*

- Un gène codant eucaryote est d'abord transcrit en ARN pré-messager :

**Ce transcrit immature ne peut encore être utilisé pour la traduction,** car entre les signaux de début et de fin de la traduction, il contient des séquences codantes qui seront traduites, mais également des séquences non codantes, les introns, qui sont inutiles *(ça on vient de le voir)*.

En l'état, il ne peut pas être reconnu par la machinerie traductionnelle et est exposé à la dégradation par les nucléases.






Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

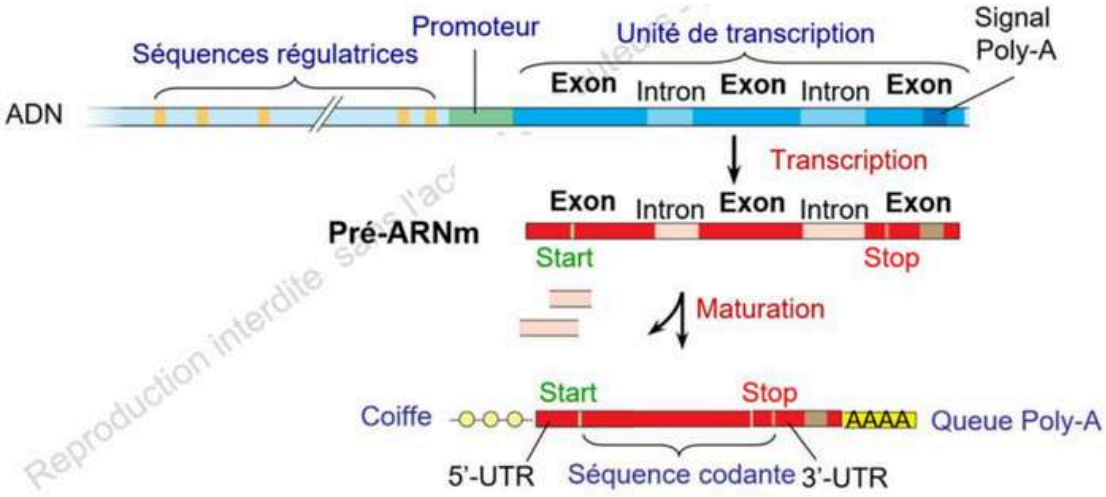
- Le transcrit primaire va devoir subir une maturation pour pouvoir être traduit :

Plusieurs modifications vont survenir en cours de transcription pour assurer cette maturation :

- L'**excision** (=élimination des introns) puis **épissage** des exons (= ligation), de telle sorte que la séquence codante du gène entre les signaux Start et Stop soit ininterrompue, encadrée de part et d'autre par les séquences 5'-UTR et 3'-UTR (qui ne seront pas traduites)

Ainsi, après l'élimination des introns et épissage des exons, la séquence codante du gène se retrouve intégralement dans l'ARN messager et ce, de façon ininterrompue entre les signaux Start et Stop du début et de fin de la traduction.

-La maturation va être poursuivie par l'ajout d'une structure appelée **coiffe** à l'extrémité **5'** de l'ARN messager et d'une structure appelée **queue Poly(A)** à l'extrémité **3'** de l'ARN messager.



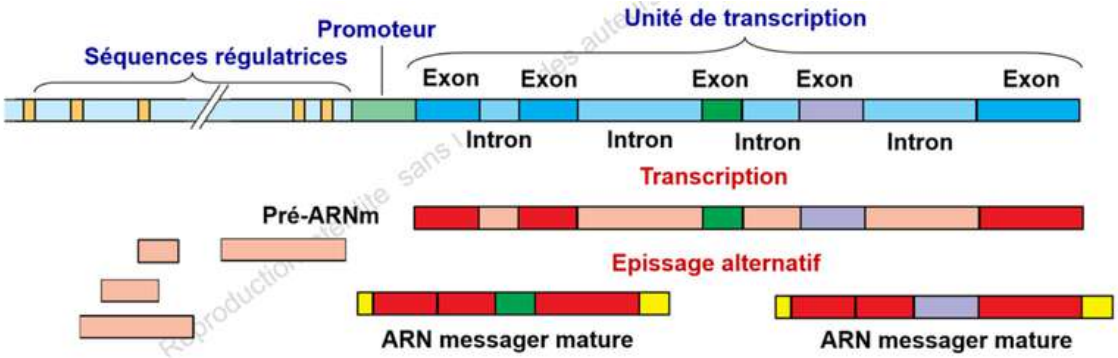

L'étape d'épissage est un processus qui est soumis à une régulation très fine et le transcrit primaire de la plupart des gènes va subir un **épissage alternatif**.

Au cours de ce processus, certains exons vont parfois être ignorés lors de l'épissage.
Ils seront "sautés" et ne se retrouveront donc pas dans l'ARN messager ou à l'inverse, des introns vont pouvoir être retenus et leur séquence être maintenue dans l'ARN messager mature final.



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

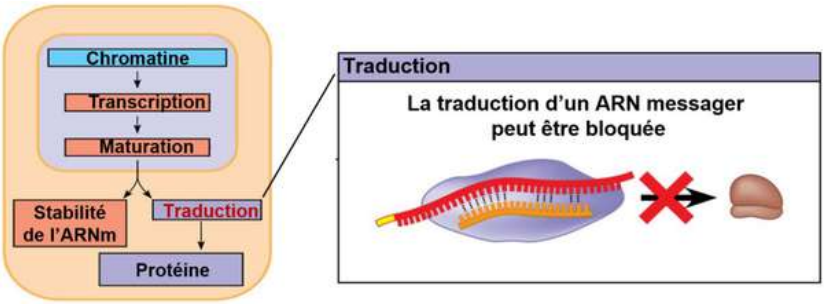
*Dans l'exemple ci-dessous, il est représenté un gène avec ses différents exons, dont deux sont indiquées par une couleur, l'un en vert et l'autre en violet.*
*Ces différents exons verts et violets se retrouvent dans le pré-ARN messager et grâce au processus d'épissage alternatif, on va dans l'exemple ci-dessous avoir production de deux ARNs messagers matures différents, l'un contenant l'exon vert et l'autre contenant l'exon violet.*
*On aurait pu également aboutir à un troisième ARN messager contenant cette fois-ci à la fois l'exon vert et l'exon violet.*




Ainsi, à partir d'**un seul et unique gène**, on peut obtenir grâce à ce processus d'épissage alternatif, **plusieurs ARNs messagers matures différents** et qui seront donc traduits en **isoformes protéiques différentes**.

Le choix des exons qui vont être ignorés ou maintenus va dépendre de mécanismes de régulation complexes et varie notamment selon le stade de développement et le type cellulaire.

## IV - Régulation au niveau de la traduction de l'ARN messager




Cette régulation va reposer sur des mécanismes généraux ou ciblant une protéine de façon plus spécifique :

> L'**ARN interférence** est par exemple un processus qui utilise des petits ARNs non codant pour ajuster la production d'une protéine en bloquant spécifiquement la traduction de son ARN messager.
> Dans d'autres cas, c'est la **structure secondaire de l'ARN messager** lui-même qui permet, par l'intermédiaire de protéines de liaison, d'adapter sa propre traduction aux conditions environnementales.



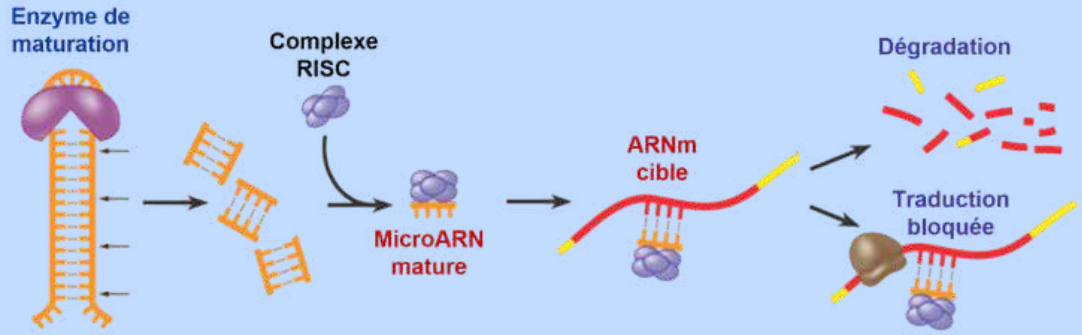
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

## Zoom sur les microARNs

Certains gènes codent pour des ARNs non codant, appelés **microARNs**.
La transcription de ce type de gènes va d'abord produire un précurseur.
Ce précurseur est replié sur lui-même et forme une structure appelée épingle à cheveux.

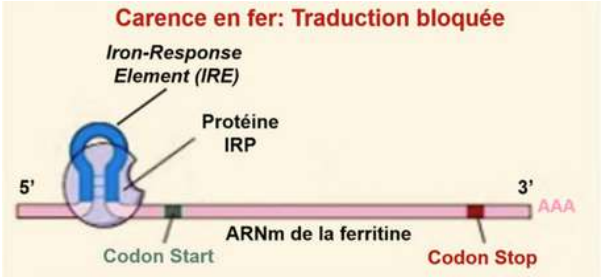
Sa **maturation** va être assurée par une enzyme appelée **DICER**, qui le clive en courts fragments d'ARN double- brin d'environ 20 nucléotides. Parmi ces fragments, il en existe un dont un brin est **complémentaire** d'un ARN messager cible.

Un complexe appelé **RISC** (RNA Induced Silencing Complex) va prendre en charge ce brin pour former un microARN mature.
Ce complexe va ainsi guider le microARN vers son ARN messager cible qui sera détruit ou dont la traduction sera bloquée selon que l'appariement (entre le microARN et son ARN messager cible) est parfait ou non.



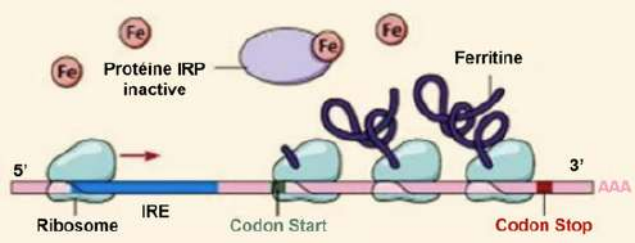

La régulation de la traduction de certains ARNs messagers repose sur leur **structure**. C'est le cas de plusieurs ARNs messagers impliqués dans le **métabolisme du fer**.
La ferritine est une structure macromoléculaire qui permet de stocker le fer dans la cellule et dont la synthèse doit être ajustée à l'état des stocks de l'organisme, à savoir faible en l'absence de fer, mais importante lorsque le fer est en excès.

- En l'absence de fer, une protéine appelée **IRP** (Iron Regulatory RNA- Binding Protein) va se fixer à une séquence appelée **IRE** (Iron Response Element) située dans la région 5'-UTR de l'ARN messager de la ferritine. La protéine IRP va forcer cette région à adopter une conformation en épingle à cheveux et bloquer ainsi la traduction de l'ARN messager et la synthèse de la ferritine.






Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.




- Lorsque le fer est en abondance, il va se fixer à la protéine IRP et l'empêcher de se lier à l'ARN messager dont la traduction intensive va pouvoir se produire.

# RÉCAP

- Les gènes eucaryotes sont régulés de façon individuelle et sont morcelés

> Leur unité de transcription contient des séquences codantes et non codantes.

> Les gènes eucaryotes contiennent chacun une combinaison de séquences régulatrices propres qui sont capables de recruter une **combinaison unique** de facteurs de transcription.

- La régulation de l'expression des gènes eucaryotes se fait à différents niveaux successifs.

> L'existence d'une conformation chromatinienne permissive est un prérequis à leur expression.

> L'intensité de leur transcription dépend de la disponibilité et de l'activité des facteurs de transcription se liant à leurs éléments de réponse génique.

> L'épissage est un **processus post-transcriptionnel** dont la régulation permet de diversifier les protéines produites à partir d'un seul gène

>La traduction peut être ajustée par ARN interférence ou via des éléments de réponse d'ARNs messagers.

*Bravo les loulous, vous avez fini ce module 2, vous êtes trop forts !!!! Cette partie n'est pas la plus facile, essayez de bien comprendre et vous verrez qu'à force de revoir le cours c'est pas si compliqué ! En plus, le prof ne cherche pas à vous piéger, il ne va pas trop dans les détails promis ! Si vous avez pas compris quelque chose n'hésitez surtout pas à me demander (forum, discord, messenger) ! Et n'hésitez pas non plus si ça va pas et que vous avez besoin de parler je suis là pour ça aussi* 🫶



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

# Et maintenant pour votre plus grand bonheur (et le mien)... les dédissssssssssss !!!!!!!!!!!!

Dédi à tous les tuteurs et aux personnes incroyables que j'ai rencontrés grâce au tut (une deuxième famille finalement, la "secte" comme on dit 👀 )

Dédi à Lena, Marie, Faustine, Angelika, Anaïs x2, Alizé, Lise, Ornella, Axel, Coline, Sara,... 💕

Dédi à nos soirées pizza sur la plage 💋

Dédi à Vaïana (aka Vaïananas votre incroyableeeee CT PBE) mvvv la meilleure CT en faittt, dédi à nos gossips et à nos discussions biennn longues en vocaux 🫶🏽

Antidédi aux mecs (notamment ceux qui font souffrir mes copines 😔)

Dédi aux p1 qui nous ont fait une lettre et qui nous ont offert des bonbons (trop choux les filles 💗)

DÉDI À MES FILLOTS EN FAIT VOUS ALLEZ DEADDDD VOUS ÊTES LES MEILLEURS : Malou, Bryan, Léa, Alexis, Sofiya, Maëlys, Léo, Lucie 💖

Dédi à ma soeur et à mon frère même si ils m'appellent jamais (j'peux crever ils le sauront pas) ❣️

Dédi (re) à Lena la meilleure des co-tuts 🫶🏽

Dédi à ma mamy et mon papy qui m'ont soutenu à distance pendant la p1 et me soutiennent encore ❤️

Dédi à mes cousines 💓

Antidédi à la hiérarchie

Dédi à ceux qui lisent les dédis avant de faire le cours (je faisais la même)

Antidédi aux cours obligatoires en pharma 😶

Antidédi au bus qui passe soit en avance, soit en retard mais jamais à l'heure... 💀

Dédi à VOUS : n'oubliez jamais pourquoi vous êtes là ! Vous êtes bien plus forts que ce que vous croyez, peu de gens sont capables de faire ce que vous faites alors continuez à vous battre et à tout donner et soyez fiers de vous 💖



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.