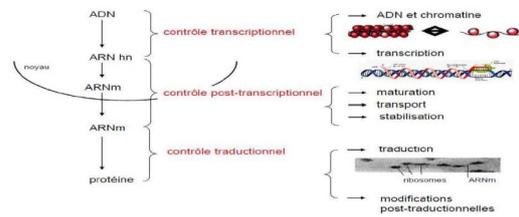


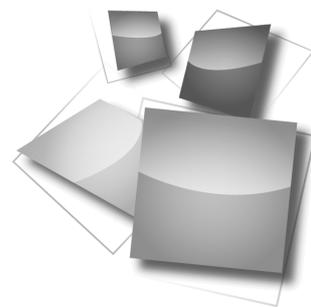
Biologie Moléculaire

Cellule télé-enseignement



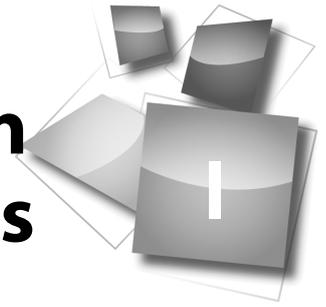
OUNIS LEYLA

Table des matières



I - Chapitre 4 : La régulation de l'expression des gènes	3
1. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES PROCARYOTES	4
1.1. Quelques définitions	4
1.2. Stratégies de contrôle de l'initiation de la transcription	4
2. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES	8
2.1. Régulation au niveau de l'ADN	9
2.2. Contrôle au niveau du site promoteur par intervention de facteurs spécifiques de la transcription	11
2.3. Contrôle de l'épissage	11
2.4. Contrôle de la traduction par les interférents	12
2.5. Exercice	12
Solution des exercices rédactionnels	14
Glossaire	15
Abréviations	16
Références	17

Chapitre 4 : La régulation de l'expression des gènes



REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES PROCARYOTES

4

REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES

8

L'expression des gènes est essentielle pour l'organisme. Parmi 4000 gènes d'une bactérie et les 100000 gènes du génome humain seul une partie est exprimée à un moment donné et dans une cellule donnée.

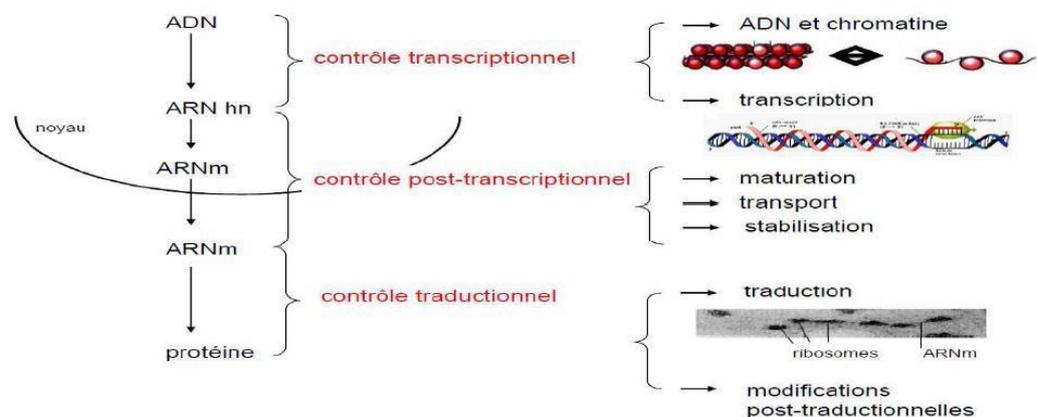
Chez les organismes pluricellulaires, les cellules sont hautement spécialisées. Une cellule de l'œil humain par exemple synthétise les protéines important pour la couleur de l'œil mais ne produit pas les enzymes de détoxification qui sont présente dans les cellules hépatiques.

Chaque cellule s'arrange donc pour n'exprimer que certains de ces gènes. C'est une régulation de l'expression génétique c'est-à-dire que :

- La cellule doit posséder le moyen de mettre en route ou d'arrêter l'expression de chaque gène ou de chaque groupe de gènes particulier.
- Elle doit être capable de reconnaître les situations où il est nécessaire d'activer ce gène ou ce groupe de gènes.

Il existe au moins 6 niveaux possibles où la synthèse et la quantité d'une protéine peut être régulée :

- 1- Régulation au niveau de l'ADN
- 2- Régulation au niveau de la synthèse du transcrit primaire.
- 3- Maturation post-transcriptionnelle de l'ARNm.
- 4- Dégradation de l'ARNm.
- 5- Synthèse protéique.
- 6- Modifications post-traductionnelles.



1. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES PROCARYOTES

Chez les procaryotes, l'activité génique est régulée essentiellement au niveau de l'initiation de la transcription. Les gènes sont regroupés en unité appelé opéron. Chaque opéron comporte un nombre variable de gène de structure contigus appelé cistron (séquence codant pour les protéines).

1.1. Quelques définitions

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

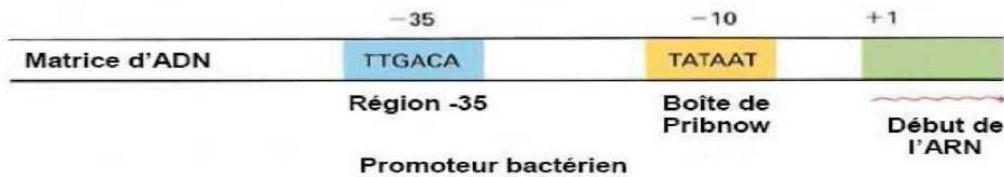
- **Gène de régulation** : code une protéine impliquée dans la régulation d'expression d'autre gène.
- **Facteur de transcription**: protéine de régulation transcriptionnelle.
- **Activateur**: protéine qui stimule l'initiation de la transcription favorise l'expression d'un gène.
- **Répresseur** : protéine 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).

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

Il existe 2 modes distincts de contrôle de l'initiation de la transcription :

1.2.2. Contrôle constitutif

Qui dépend de la structure en bases du promoteur. La variabilité dans la séquence consensus du promoteur provoque une modification de l'efficacité du promoteur



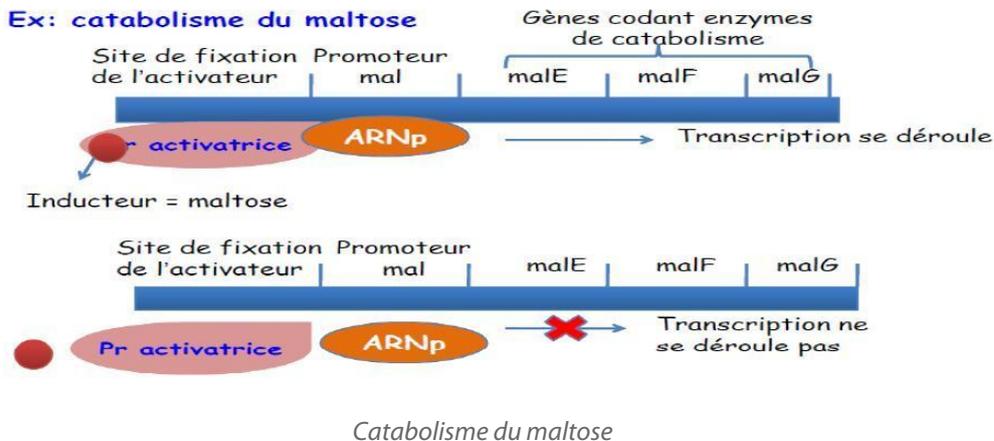
1.2.3. Contrôle de régulation

La liaison d'une protéine spécifique à un site donné de l'ADN influence l'ensemble des événements composant l'assemblage du complexe d'initiation et/ou l'initiation d'une synthèse productive d'ARN par l'ARN polymérase.

Il existe deux modes de régulation de l'expression d'un gène cible par une molécule régulatrice :

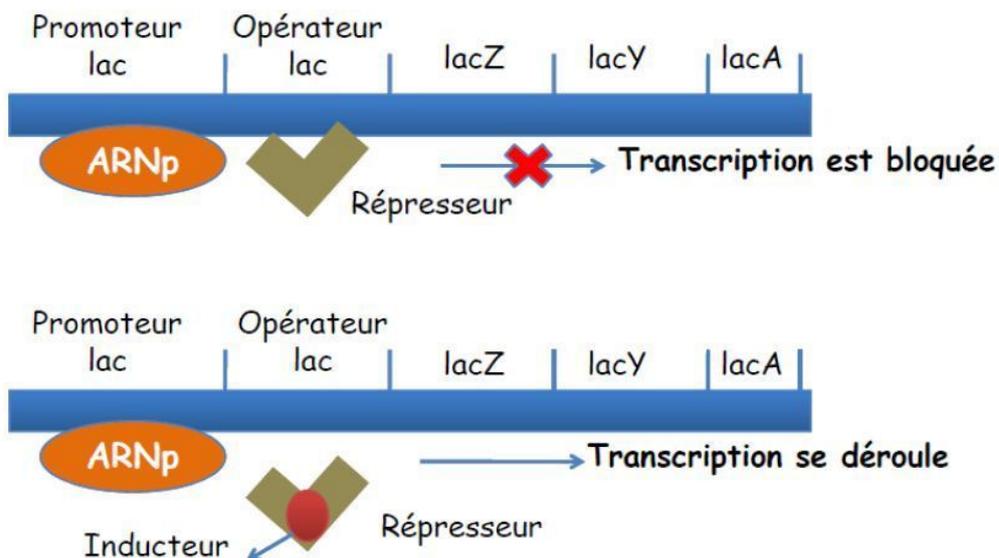
Le contrôle positif de la transcription

Une interaction qui déclenche la transcription du gène ou d'un groupe de gènes. Un facteur de transcription (activateur) doit assister l'ARN polymérase pour l'initiation au niveau du promoteur, s'il n'y a pas de facteur de transcription, le gène est inactif.



Le contrôle négatif de la transcription

Une interaction qui empêche la transcription du gène ou d'un groupe de gènes. Lorsque la protéine répresseur se fixe à l'opérateur, l'ARN polymérase ne peut plus initier la transcription ce qui empêche l'expression du gène.

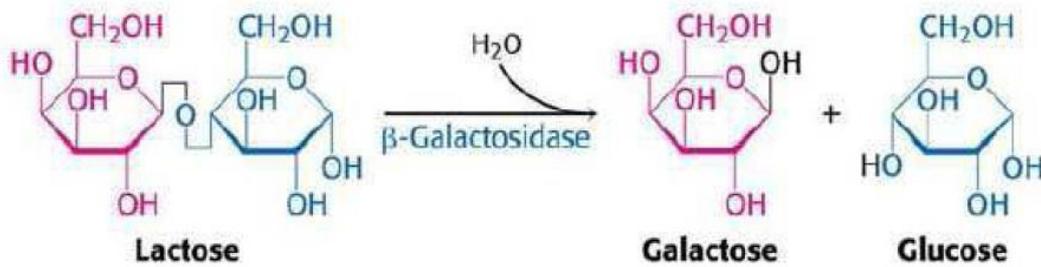


1.2.4. Quelques exemples de la régulation de l'expression des opérons chez l'E.Coli

Opéron lactose d'E. Coli

Organisation de l'opéron lactose

Le lactose est un disaccharide pouvant être utilisé comme source de carbone unique pour la croissance d'E. Coli.



Répression catabolique, régulation positive :

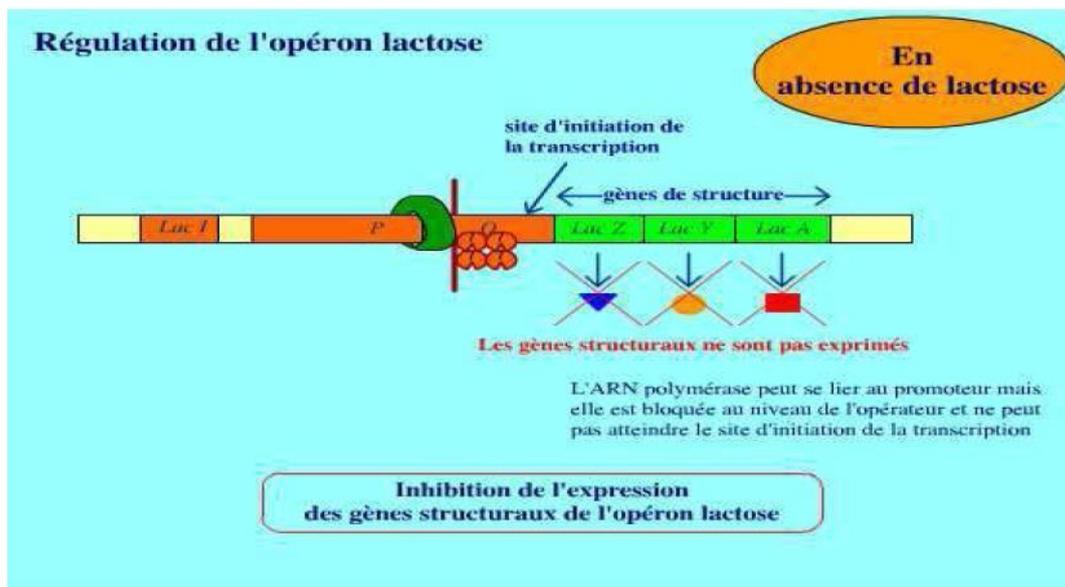
Un mécanisme de régulation supplémentaire s'ajoute au système répresseur-opérateur et qui est dû à la présence ou l'absence de glucose.

L'opéron lactose est induit seulement si il y présence de lactose et absence de glucose, En fait, si le lactose et le glucose sont présents en même temps, la bactérie va métaboliser préférentiellement le glucose (pour des raisons énergétiques et nutritionnelles): elle n'a donc pas besoin des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose et l'opéron n'est pas induit.

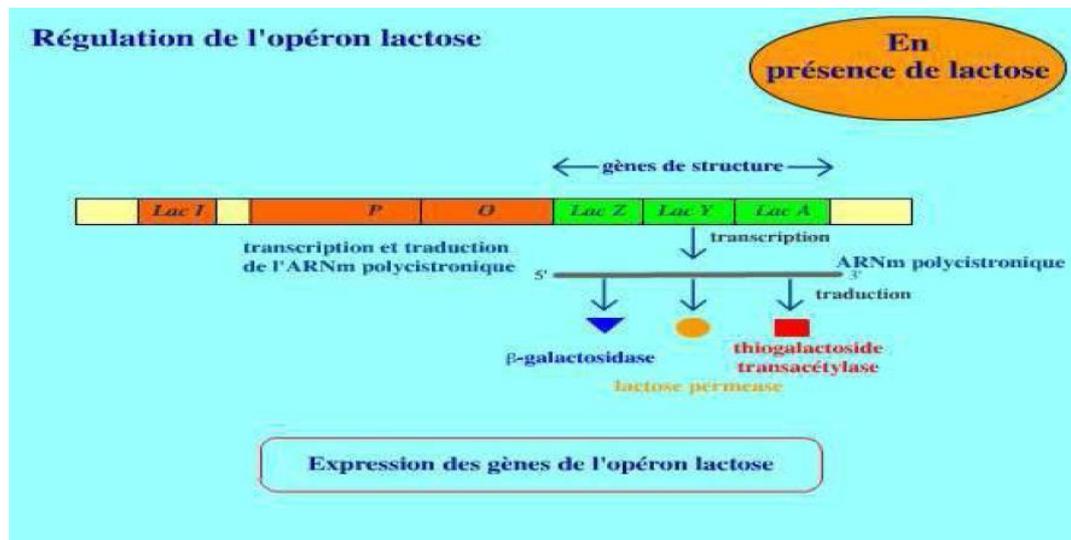
Ce mécanisme de régulation est appelé la répression catabolique car il fait intervenir un produit de la dégradation du glucose pour empêcher l'induction de l'opéron lactose. L'effet de ce produit de catabolisme du glucose s'exerce sur la concentration de l'AMPc.

Lorsque le glucose est présent en concentration élevée, celle de l'AMPc diminue. Lorsque la concentration du glucose diminue, celle de l'AMPc augmente.

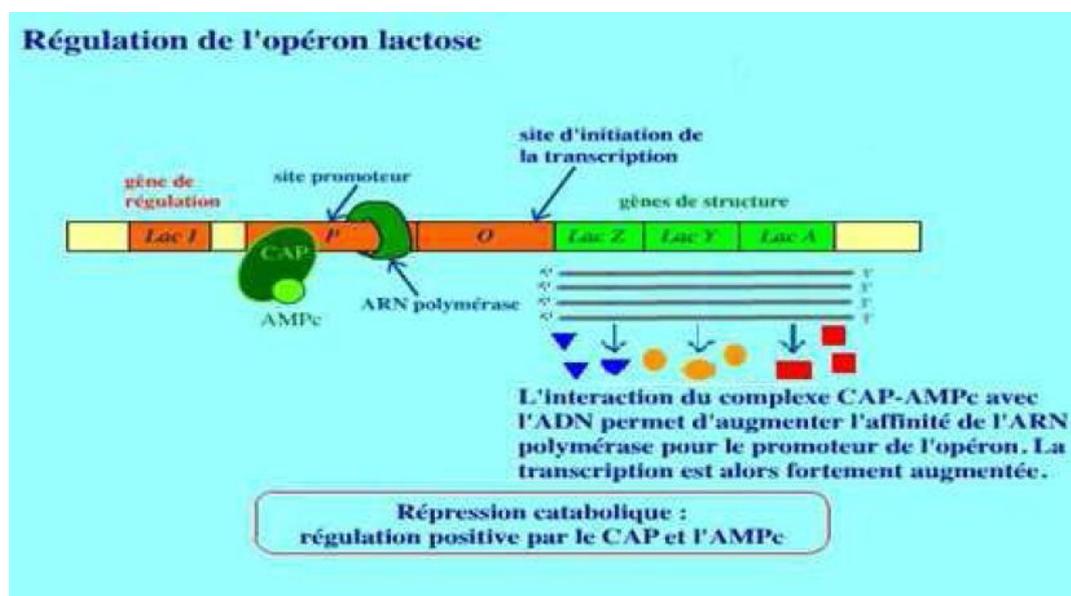
Ce n'est que lorsque la concentration en glucose diminue que le métabolisme du lactose devient nécessaire. Un signal de carence alimentaire est alors déclenché sous forme d'une augmentation du taux d'AMPc. Cet AMPc forme un complexe avec une protéine appelée CAP . Ce complexe se lie à l'ADN en amont du site de fixation de l'ARN polymérase. L'interaction du complexe CAP-AMPc va agir comme un inducteur et augmenter l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron. Cette régulation positive peut permettre d'augmenter d'un facteur 50 la transcription de l'opéron lactose. On comprend alors qu'en présence de glucose, il n'y a pas de complexes CAP-AMPc disponibles : le niveau de transcription de l'opéron lactose est donc très faible.



Régulation de l'opéron lactose



Régulation de l'opéron lactose



Régulation de l'opéron lactose

OPÉRON TRYPTOPHANE

un exemple d'opéron anabolique répressible

L'opéron lactose représente un système où la synthèse d'une enzyme est induite en présence de son substrat.

Il existe des systèmes dans lesquels un excès de produit mène à l'arrêt de la production des enzymes qui participe à sa synthèse c'est le cas du tryptophane.

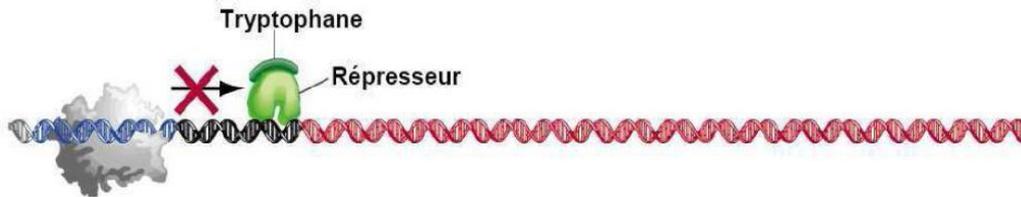
- Le tryptophane est un acide aminé nécessaire à la synthèse des protéines que les bactéries sont capable de synthétiser, au contraire de l'homme pour lequel cet acide aminé est essentiel.
- L'opéron tryptophane contient 5 gènes codant pour les enzymes de la biosynthèse du tryptophane. Ces gènes sont exprimés par un seul ARNm.
- La synthèse de l'ARNm de l'opéron est contrôlée par un répresseur tryptophane, codé par un gène de régulation situé en amont de l'opéron tryptophane qui bloque la transcription lorsqu'il est lié par le tryptophane (corépresseur).

Fonctionnement de l'opéron tryptophane

L'expression de cet opéron est régulée par le taux de tryptophane dans la cellule :

En présence de tryptophane (PAS DE TRANSCRIPTION)

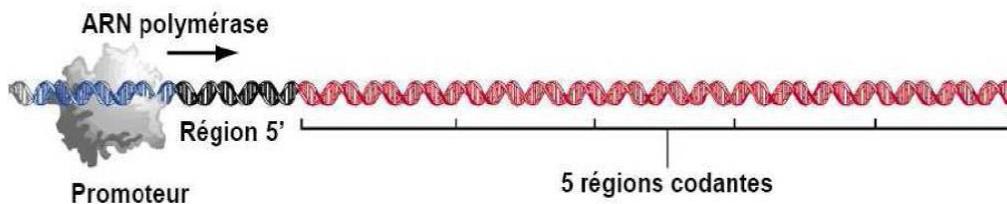
En présence de tryptophane, le répresseur tryptophane se fixe au tryptophane, ce qui lui permet de se fixer sur la séquence de l'opérateur tryptophane empêchant ainsi la fixation de l'ARN polymérase au promoteur tryptophane et par la suite empêchant la transcription.



En absence de tryptophane (TRANSCRIPTION)

En absence de tryptophane, le répresseur est incapable de se fixer à l'opérateur et la transcription a lieu.

(Au contraire pour l'opéron lactose ce n'est qu'après avoir lié le lactose que le répresseur lac^c ne s'attache plus à l'opérateur)



2. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES

Chez les eucaryotes, il existe au moins 6 niveaux possibles où la synthèse et la quantité d'une protéine peut être régulée.

- 1- Régulation au niveau de l'ADN
- 2- Régulation au niveau de la synthèse du transcrit primaire.
- 3- Maturation post-transcriptionnelle de l'ARNm.
- 4- Dégradation de l'ARNm.
- 5- Synthèse protéique.
- 6- Modifications post-traductionnelles.

2.1. Régulation au niveau de l'ADN

Deux états de chromatine peuvent être distingués :

- L'euchromatine: qui consiste en ADN actif, de structure globalement décondensée permettant l'expression génique.
- L'hétérochromatine: régions d'ADN condensé qui consiste en ADN principalement inactif.

L'hétérochromatine peut à son tour se subdiviser en deux types:

- L'hétérochromatine constitutive: qui n'est globalement pas exprimée. Elle est située autour du centromère et du télomère et consiste en général en des séquences répétitives.
- L'hétérochromatine facultative: qui contient généralement des gènes éteints.

Il est facile d'imaginer que lorsque l'ADN est sous sa forme la plus condensée, les protéines nécessaires à la transcription ne vont pas pouvoir y accéder.

Il y a deux mécanismes qui sont impliqués dans la transformation des euchromatines en hétérochromatines facultative:

- Modification chimique des histones
- La méthylation de l'ADN

2.1.1. Modification chimique des histones

Les modifications des histones déterminent la structure des chromatines ;

Exp: l'acétylation des histones favorise la décondensation de la chromatine, et donc l'expression des gènes.

De même la méthylation et la phosphorylation des histones vont favoriser la décondensation de la chromatine, mais dans une moindre proportion que l'acétylation.



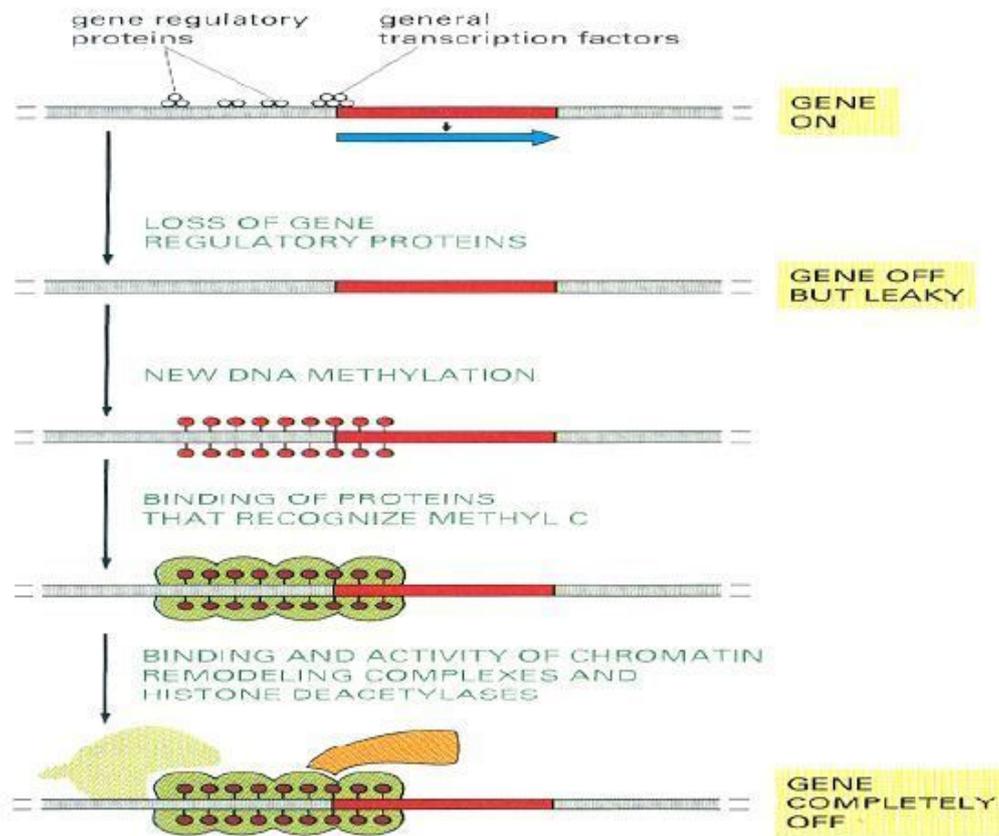
2.1.2. La méthylation de l'ADN

Chez les eucaryotes seuls les cytosines sont méthylables sur leur carbone 5. De plus, cette méthylation touche presque exclusivement des îlots CG.

Cette méthylation joue un rôle très important dans l'inactivation des gènes, en permettant le recrutement des histones désacétylases qui vont augmenter les interactions avec

l'ADN, et donc favoriser la condensation de la chromatine.

On a ainsi trouvé dans des organes différents où un gène été méthylé pour ne pas synthétiser une protéine, et un organe où le même gène été non méthylé pour permettre la synthèse de cette protéine.



2.2. Contrôle au niveau du site promoteur par intervention de facteurs spécifiques de la transcription

Dans les cellules eucaryotes, les gènes codant des protéines sont tous transcrits par l'ARN polymérase II.

La transcription est initiée par la formation d'un complexe d'initiation qui met en jeu la fixation de l'ARN polymérase et les différents TFI à la boîte TATA box située approximativement à 25 pb en amont du site d'initiation de la transcription

Le complexe d'initiation composé de l'ARNpol II et des différents TFI est suffisant pour obtenir une activité transcriptionnelle in vitro mais à très faible taux. L'augmentation de cette

activité basale (ou sa répression) est sous la dépendance de facteurs de transcriptions spécifiques qui vont interagir avec le complexe d'initiation.

Ces protéines activatrices ou inhibitrices se lient à des éléments distaux, séquences spécifiques de l'ADN, appelées enhancers lorsqu'ils recrutent des cofacteurs activateurs, ou silencers

lorsqu'ils recrutent des cofacteurs inhibiteurs. Ces éléments distaux peuvent être situés à des milliers de nucléotides en amont ou en aval du promoteur et agissent sur le promoteur par le jeu de courbures de l'ADN.

Malgré la distance qui sépare les promoteurs proximaux des promoteurs distaux, ces derniers agissent sur le promoteur proximal comme activateurs (enhancers;) ou répresseurs

(silencers) par le jeu de courbures de l'ADN, des facteurs de transcription et du médiateur qui maintient liés tous ces acteurs.

2.3. Contrôle de l'épissage

Nous avons déjà vu que le mécanisme d'épissage nécessite la fixation du spliceosome qui reconnaît des séquences particulières de l'intron.

Il existe d'autres protéines capables de reconnaître des séquences proches appelées protéines SR. Lorsqu'elles sont fixées elles aident le recrutement du spliceosome.

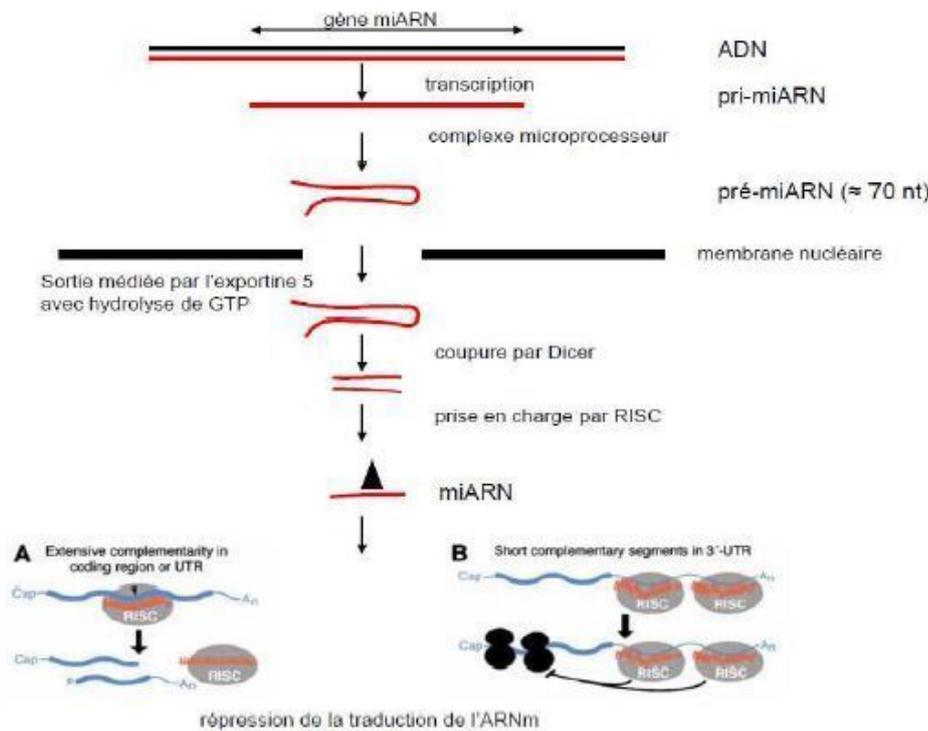
De la même manière ces sites peuvent être reconnus par des protéines qui empêchent le recrutement du spliceosome ; pas de maturation.

2.4. Contrôle de la traduction par les interférents

2.4.1. Inhibition de la traduction par ARNmi

Un précurseur appelé pré-ARNmi est transcrit dans le noyau où il subit une maturation qui forme des boucles. Il sort ensuite du noyau vers le cytoplasme où il subit une seconde maturation par la protéine DICER[§] reconnaissant les boucles, ce qui forme de l'ARNmi monocaténaire d'une longueur de 22N.

Cette ARNmi va ensuite s'associer à un complexe RISC qui va guider l'ARNmi vers une région de l'ARNm avec laquelle elle va s'apparier selon la règle de complémentarité (appariement imparfait) pour inhiber la traduction, mais elles peuvent également agir par clivage de l'ARNm.



2.4.2. Inhibition de la traduction par les ARNsi

Il semble que ces ARNsi soit capable d'agir de la même manière que les ARNmi pour inhiber la traduction et également pour le clivage de l'ARNm.

On pense que c'est la qualité de l'hybridation qui oriente vers une voie plutôt qu'une autre:

si l'hybridation est partielle, la traduction sera inhibée, si l'hybridation est parfaite, le clivage aura lieu.

2.5. Exercice

Question

[Solution p 14]

Qu'est-ce-que la REGULATION GENETIQUE

Question

[Solution p 14]

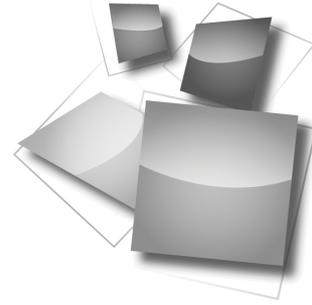
Quelles sont les deux modes de régulation de l'expression d'un gène cible par une molécule régulatrice

Question

[Solution p 14]

est ce qu'il y aura une transcription en présence de l'opéron tryptophane ?

Solution des exercices rédactionnels



> Solution n° 1

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

> Solution n° 2

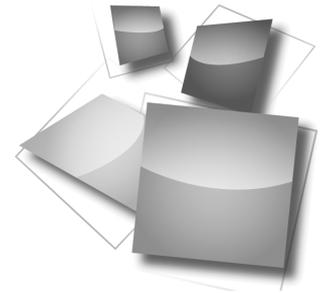
- 1- d'une façon positive : l'interaction déclenche la transcription du gène
- 2- d'une façon négative : l'interaction empêche la transcription du gène

> Solution n° 3

En présence de tryptophane, le répresseur tryptophane se fixe au tryptophane, ce qui lui permet de se fixer sur la séquence de l'opérateur tryptophane empêchant ainsi la fixation de l'ARN polymérase au promoteur tryptophane et par la suite empêchant la transcription.



Glossaire



ADN

Cette molécule, de structure hélicoïdale, est plus ou moins longue selon les espèces (cyclique chez les bactéries, finie chez les organismes pluricellulaires). Elle se compose d'un unique ou de deux brins appariés. Elle est classiquement composée de quatre paires de bases azotées : adénine associée à la thymine, et cytosine associée à la guanine. Sa longueur est exprimée en nombre de bases.

chromosomes

structures différenciées apparaissant dans une cellule en cours de division, sous forme de bâtonnets. Chez les eucaryotes, ils sont situés dans le noyau de la cellule. Constitués d'ADN et de protéines, ils renferment le matériel génétique des cellules. Le génome de la cellule est donc fragmenté entre les différents chromosomes. Ils sont le support de l'hérédité. Ils sont doués du pouvoir d'autoreproduction.

DICER

une enzyme impliquée dans le processus d'ARN interférence. Elle intervient dans la formation de microARN et de siRNA chez les eucaryotes supérieurs, en coupant respectivement un pre-microARN (pre-miARN) ou un ARNm double brin.

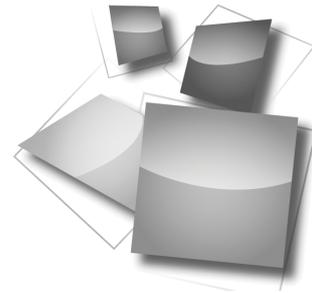
gène

unité d'hérédité contrôlant un caractère particulier. Cet élément génétique correspondant à un segment d'ADN ou d'ARN (virus), situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque région de l'ADN qui produit une molécule d'ARN fonctionnelle est un gène. Le gène est responsable d'une fonction spécifique, correspondant le plus souvent à la synthèse d'une protéine. Chez les eucaryotes les gènes sont portés par les chromosomes mais aussi par l'ADN extranucléaire, cas des mitochondries et des chloroplastes. Chez les procaryotes, les gènes sont localisés dans un chromosome circulaire et éventuellement dans des plasmides.

Le syndrome de l'X fragile

(Retard mental lié à X), le triplet de bases impliqué : CGG (10- 50)...Sujet Sain , CGG(52-500)...Sujet malade-----Donc mutation par amplification de triplet de bases.

Abréviations



AMPc : adénosine monophosphate cyclique

CAP : Catabolite gene Activator Protein

lac : lactose

TFII : facteur de transcription II

ARN mi : micro-ARN

RISC : RNA-induced silencing complex

ARNsi : small interfering RNA

ADN : Acide désoxyribonucléique

T : thymine

G : guanine

C : cytosine

A : adénine

FMR : fragil mental retardation

AP : site apurinique ou apyrimidique

I : hypoxantine

GTP : guanosine triphosphate

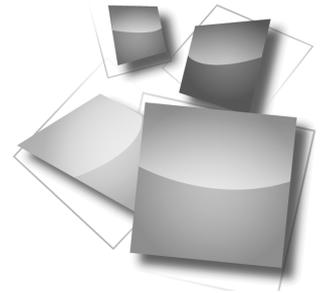
EMS : Ethyle méthane sulfonâtes

FAD : une flavine adénine dinucléotide

ARNm : acide ribonucléique messenger

MGMT : O6-méthyle-guanine-méthyle-transférase

Références



[livre]

William Kluge, Michael rumming, Charlotte sponser- Génétique .Edition Pearson 2006.

[site]

http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/BELKADI/laila/COURS_TD_REGULATION_BM_S5_2014-201!

[site]

<http://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/reparation-de-ladn.html>

[site]

<http://gec.sdv.univ-paris-diderot.fr/genetique/chapitre9.html>

[wikipédia]

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mutation-génétique>