

*UE1 : Biochimie – Biologie moléculaire*

# Chapitre 7 : Régulation de l'expression du message génétique

Professeur Joël LUNARDI

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

# Chapitre 7. Régulation de l'expression du message génétique

## I. Régulation génique des procaryotes

1. Les opérons
2. Les régulons, les ribo-régulateurs

## II. Régulation génique des eucaryotes

1. Régulation chromatinienne
2. Régulation transcriptionnelle
3. Régulation post transcriptionnelle
4. Régulation traductionnelle
5. Régulation post-traductionnelle

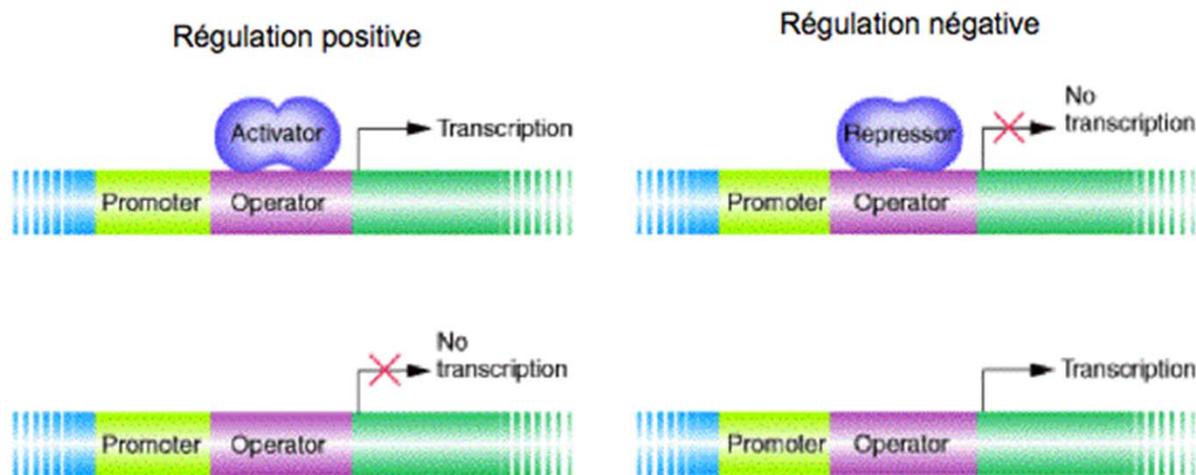
# I. Régulation de l'expression chez les procaryotes

## 1. Les opérons

### 1.1. Définition

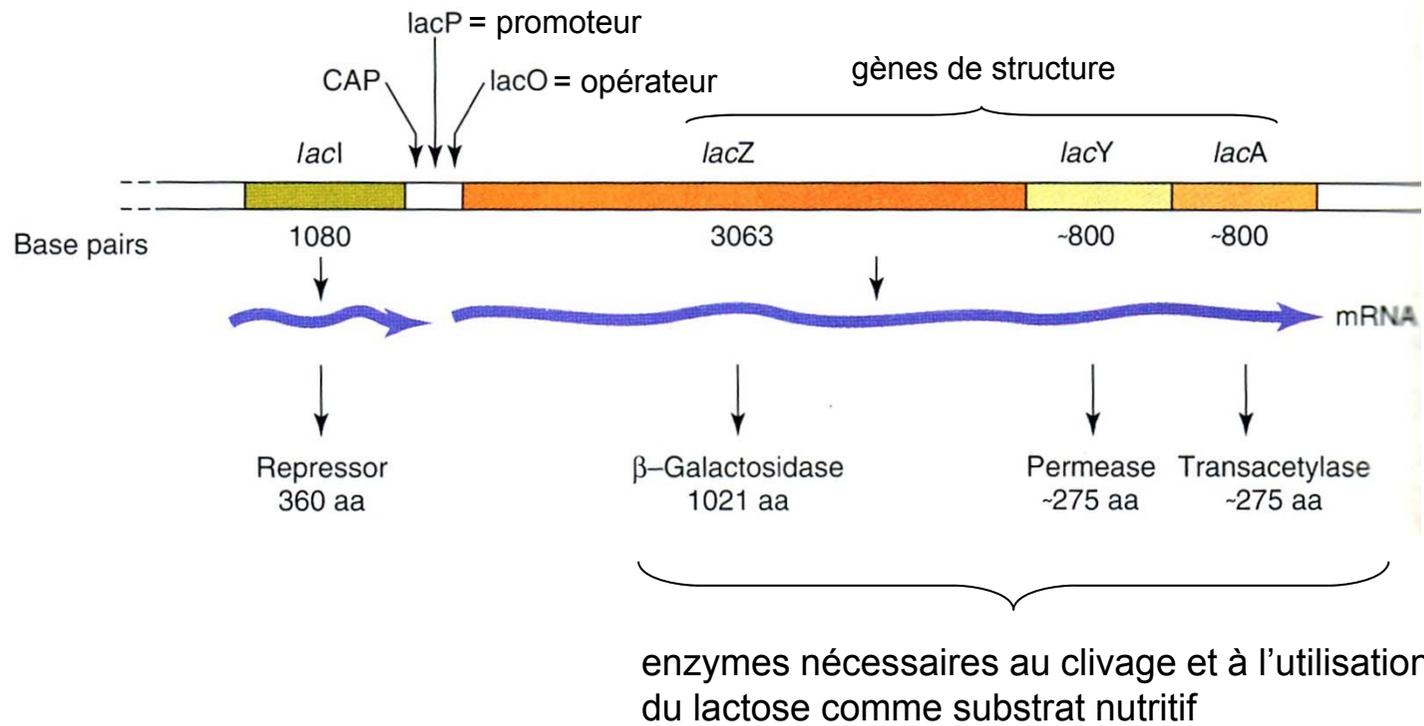
Unité de régulation d'un ensemble de gènes qui seront transcrits à l'aide d'un même promoteur sous forme d'1 seul ARNm traduit cependant en plusieurs protéines différentes. Cette unité comprend les **gènes de structure**, 1 ou plusieurs **gènes régulateurs** codant des protéines régulatrices et des **éléments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

### 1.2. Régulation positive, régulation négative

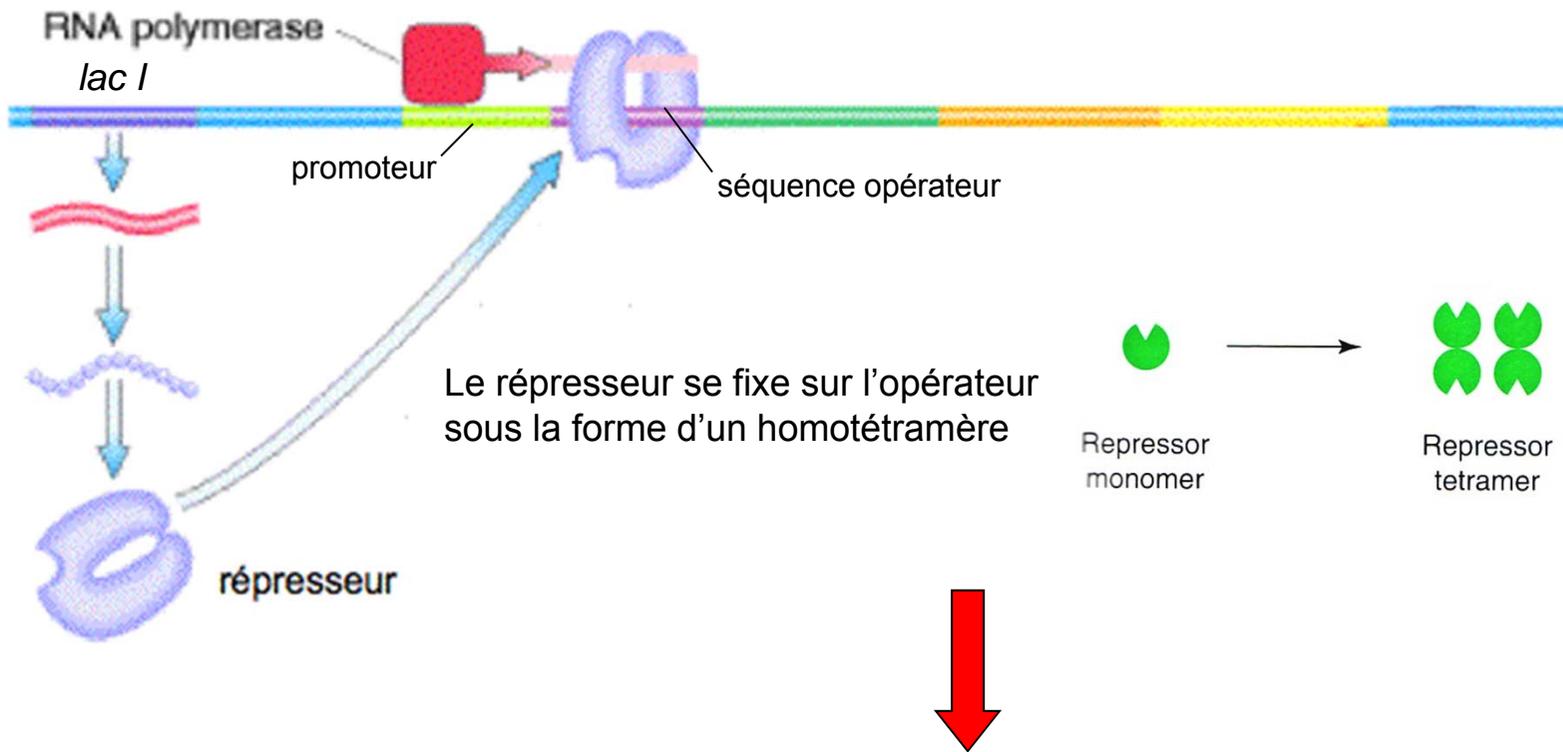


### 1.3. Induction, répression

## 1.4. Exemple de l'opéron lactose de la bactérie *Escherichia coli*

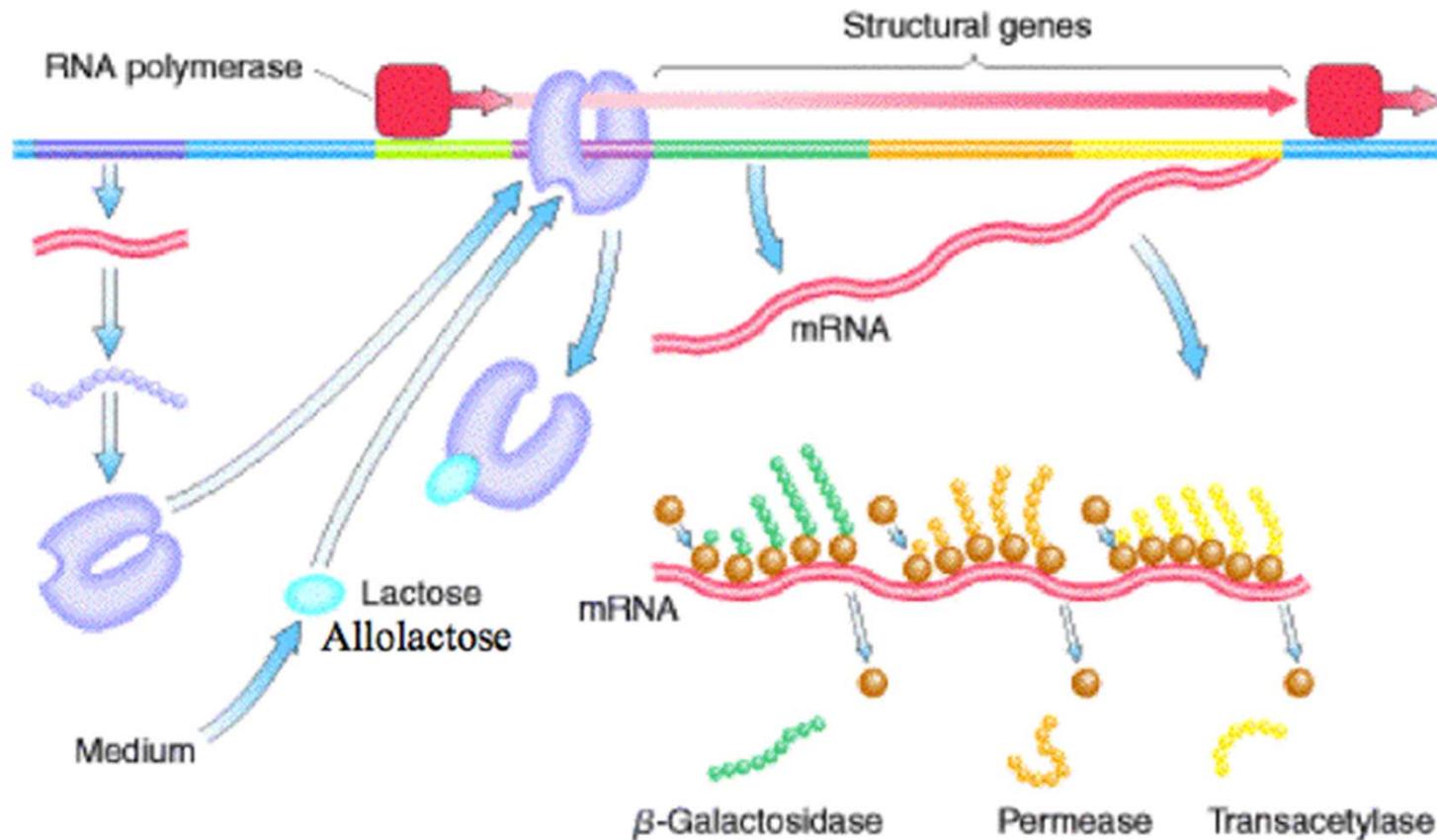


a. absence de lactose : transcription du gène lac I et synthèse du répresseur



pas de synthèse de LacZ, LacY et LacA

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

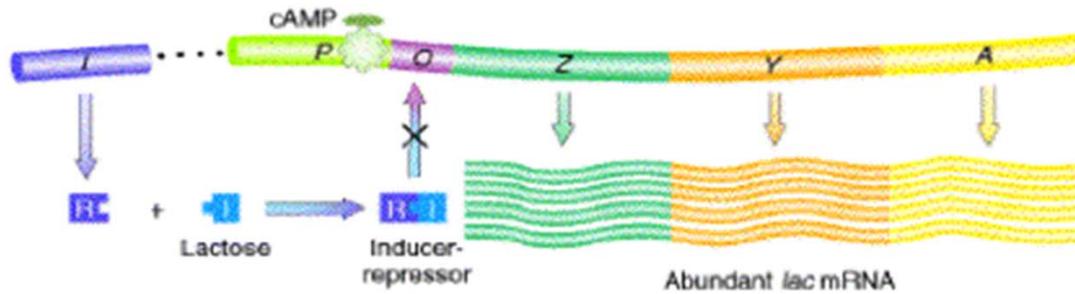
### c. contrôle de l'expression de l'opéron lactose en présence de glucose

- 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

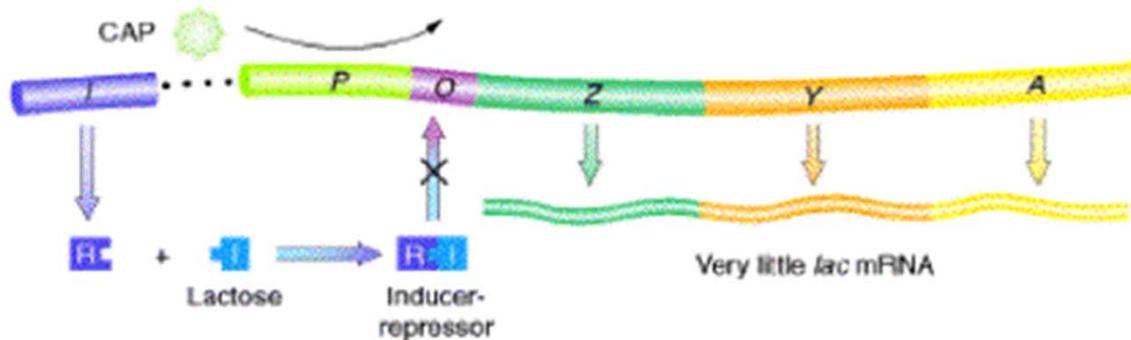
- Absence de glucose (AMPc élevé) : CAP-AMPc se fixe sur le promoteur  
Présence de lactose: le répresseur ne fixe plus sur l'opérateur

} transcription optimale de l'opéron  
utilisation du lactose



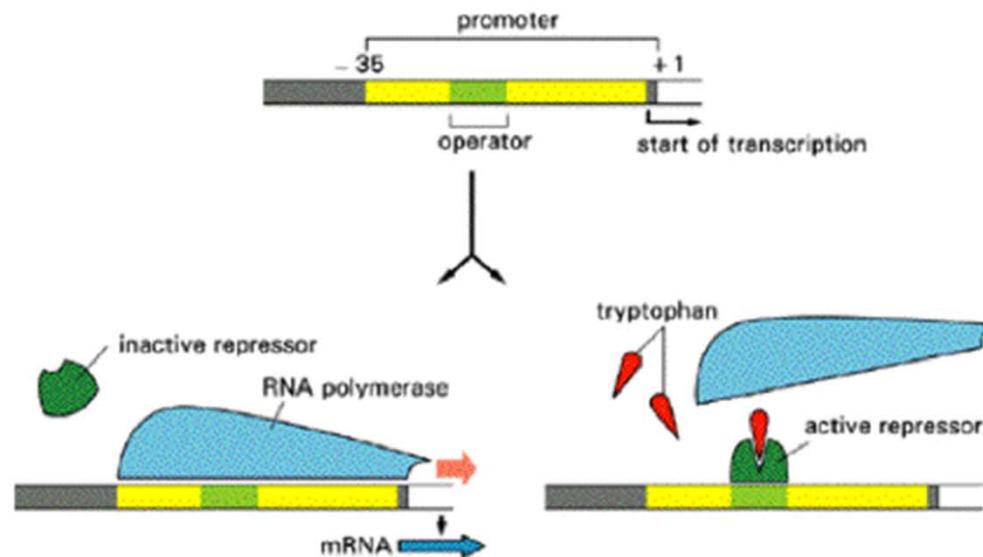
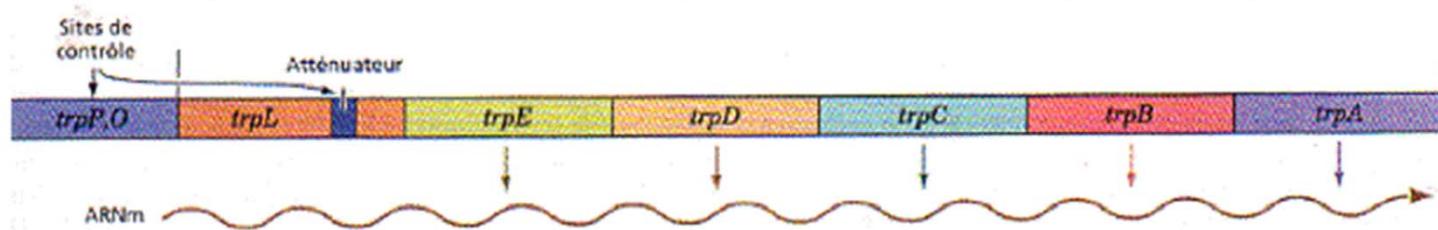
- Présence de glucose (AMPc abaissé) : CAP ne se fixe pas sur le promoteur  
Présence de lactose: le répresseur ne fixe plus sur l'opérateur

} transcription modérée de l'opéron  
Utilisation préférentielle du glucose



## 1.5. Exemple de l'opéron tryptophane de la bactérie *Escherichia coli*

gènes de structure codant les enzymes nécessaires à la biosynthèse du tryptophane



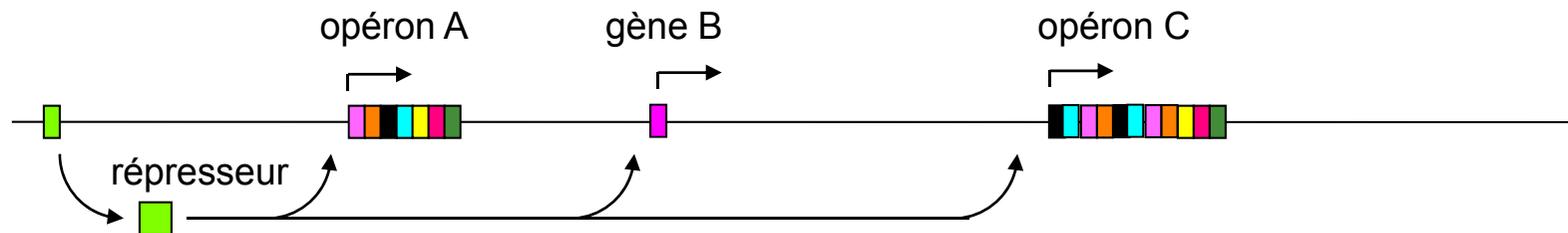
absence de tryptophane,  
le répresseur ne se fixe pas:  
mode « ON »

présence de tryptophane,  
le complexe tryptophane-répresseur se fixe :  
mode « OFF »

➤ le tryptophane agit comme répresseur des enzymes chargés de sa biosynthèse

## 2. Les régulons

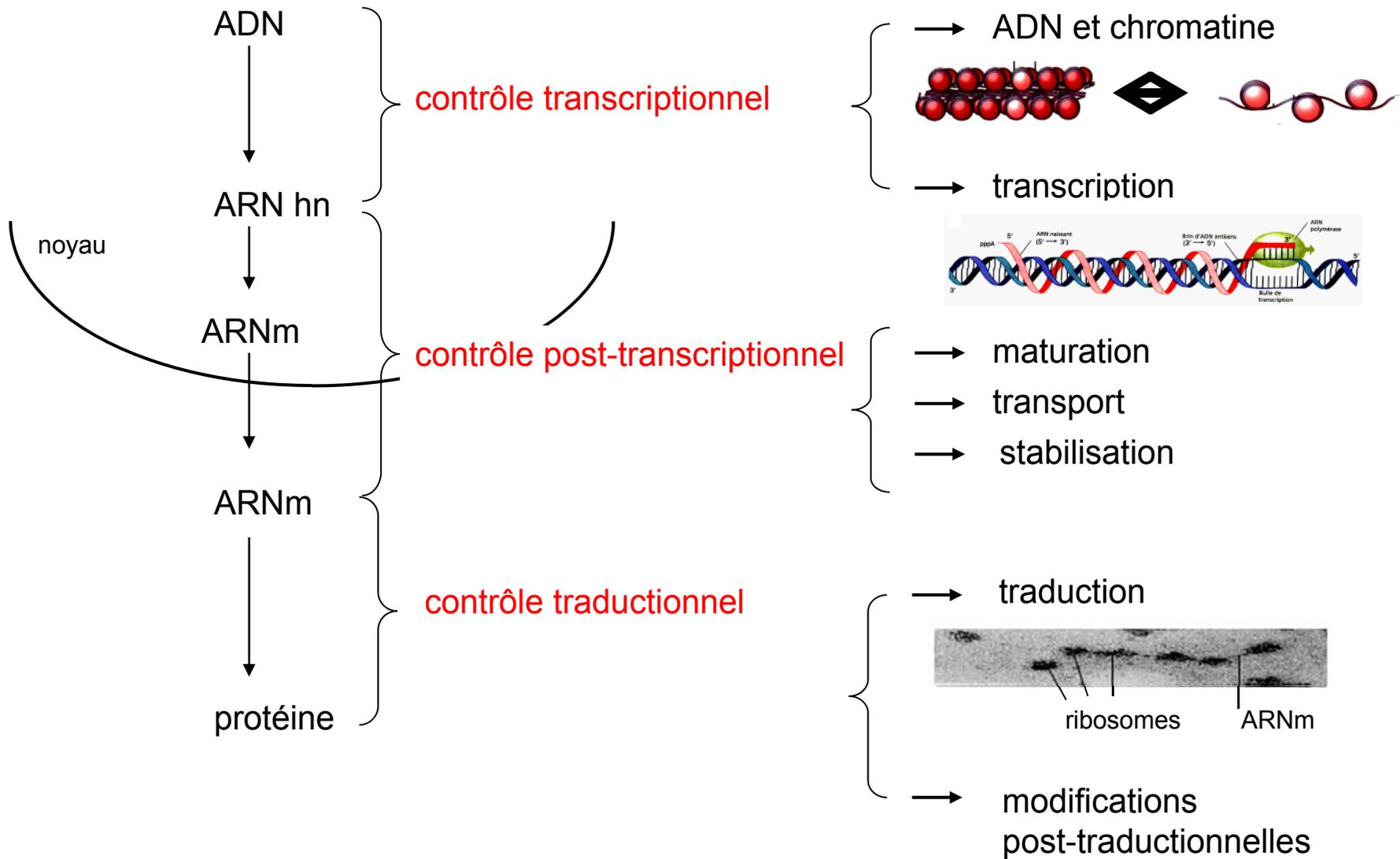
Ensemble fonctionnel de gènes (formant éventuellement des opérons) qui peuvent être localisés à différents endroits du double brin d'ADN et dont l'expression est régulé par un même répresseur transcriptionnel



## 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

# II. Niveaux de régulation de l'expression



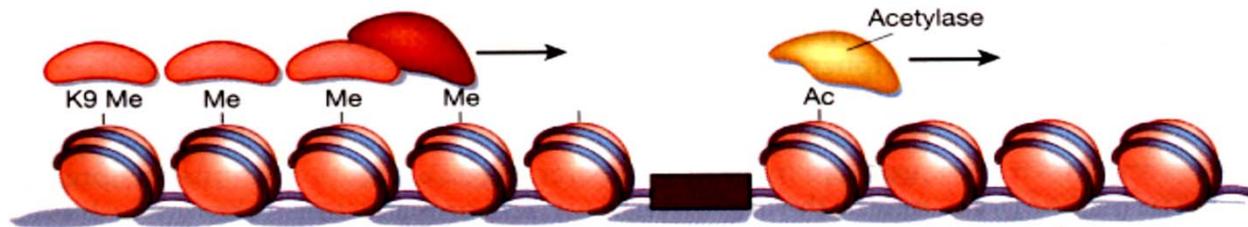
# 1. Régulation au niveau de l'ADN

## 1.1 Domaines de la chromatine

- hétérochromatine : état condensé, transcriptionnellement inactive, constitutive ou facultative
- euchromatine : transcriptionnellement active, sensible à la DNase, organisée en boucles de 40-100 kpb fixées à la matrice nucléaire (MAR: matrix associated regions)
- domaines fonctionnels, séquences isolatrices et régions de contrôle (LCR)

## 1.2. Modifications des histones

- les modifications des histones déterminent la structure de la chromatine :
  - acétylation: histones acétyl-transférases (HAT), désacétylase (HDAC)
  - ubiquitination, méthylation, phosphorylation....
  - « code histone »

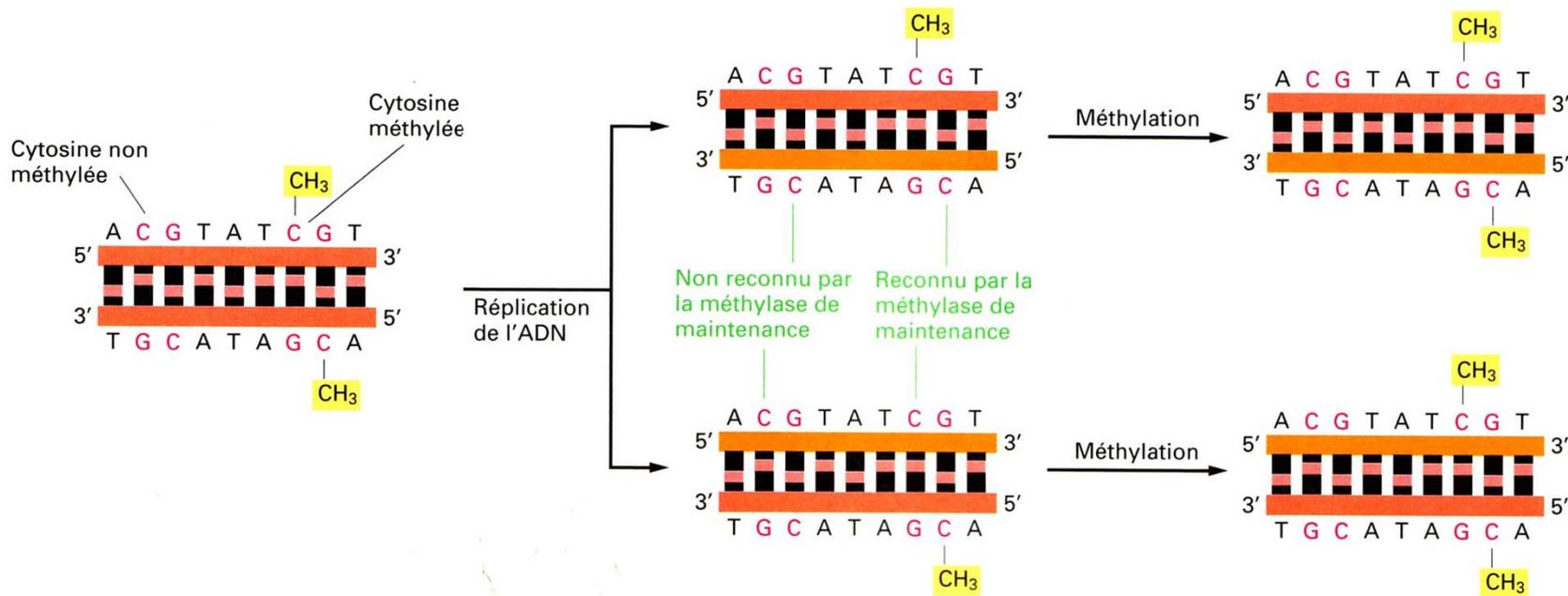
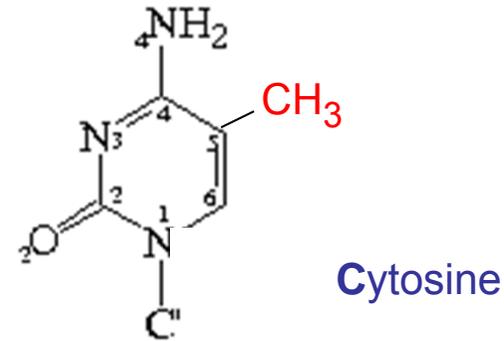


- complexe de remodelage des nucléosomes

## 1.3. Structure de l'ADN ( ADN-Z inactif au plan de la transcription )

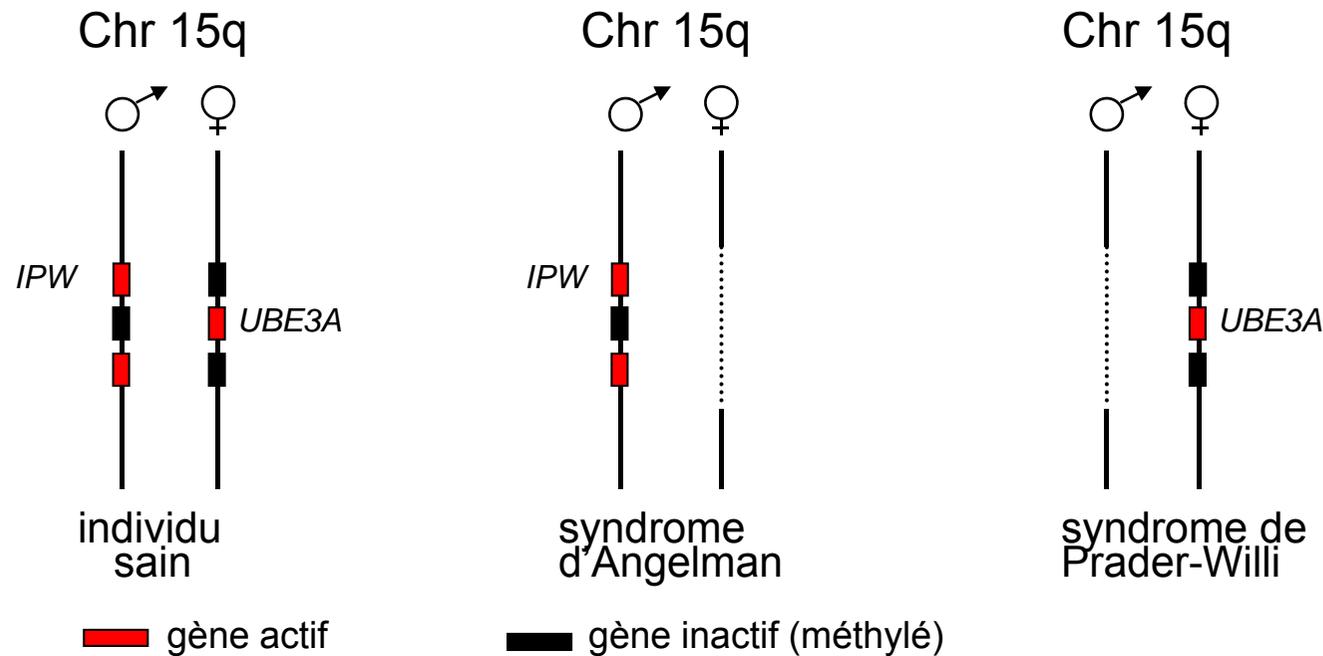
## 1.4. Méthylation de l'ADN

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



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

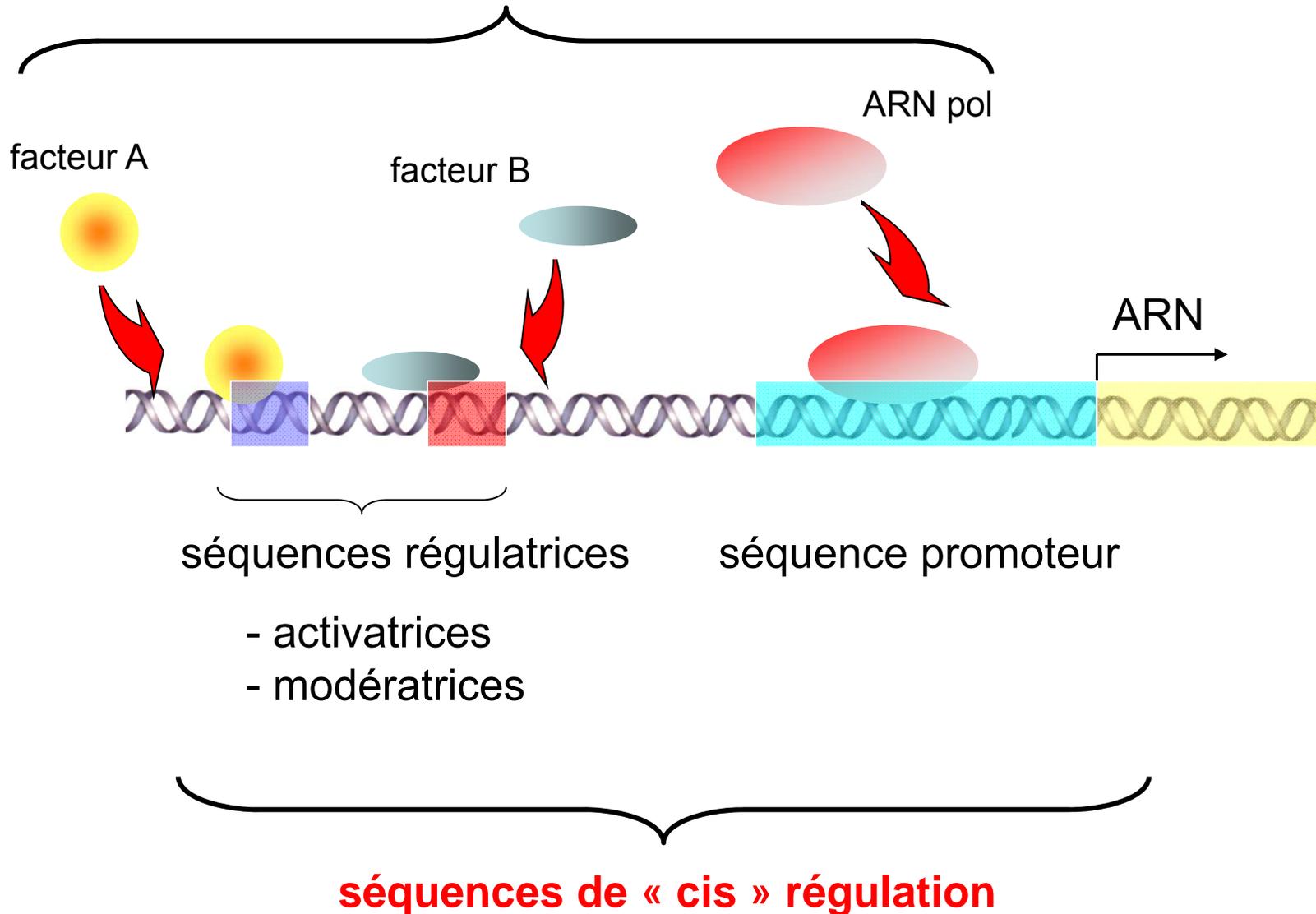
- méthylation et empreinte génétique parentale
  - épigénétique - délétion en 15q11-13 de l'allèle maternel = syndrome d'Angelman
  - délétion en 15q11-13 de l'allèle paternel = syndrome de Prader-Willi



- la méthylation participe à l'inactivation du chromosome X chez les femmes
  - domaine de régulation XIC méthylé : gène Xist non transcrit → chr X actif
  - domaine de régulation XIC non méthylé : gène Xist transcrit → chr X inactivé

## 2. Régulation transcriptionnelle

### facteurs de « trans » régulation

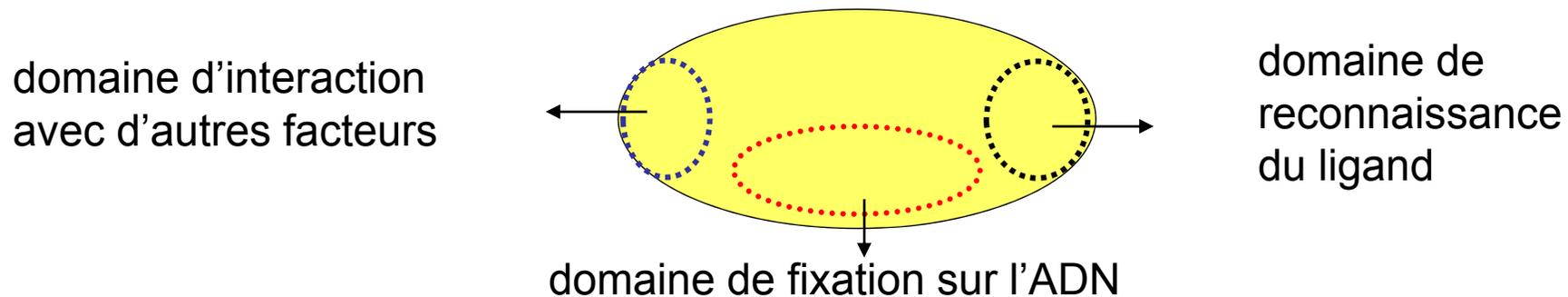


## 2.1. Séquences cis régulatrices

- promoteur : en amont du site d'initiation, motifs (CAAT, TATA...)
- séquences activatrices ou modératrices :
  - localisation variable
  - nombreuses
  - parfois spécificité tissulaire
- séquences de réponses RE : ERE, GRE, CRE, IRE...
- combinaisons
- insulateur

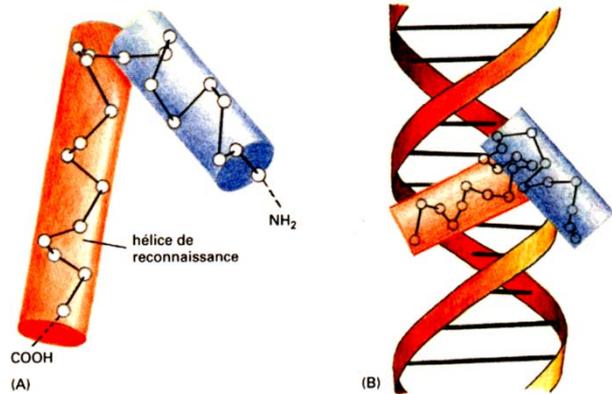
## 2.2. Protéines trans régulatrices

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

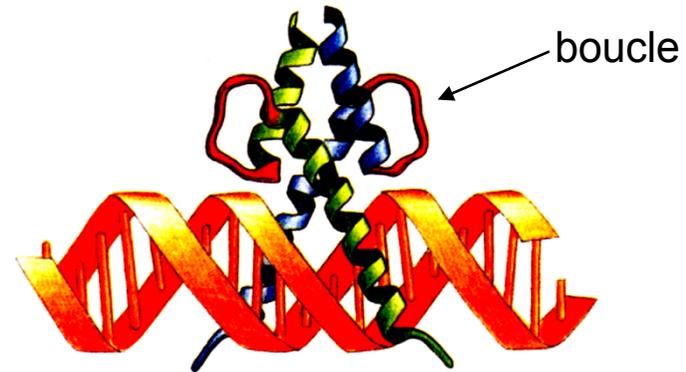


## 2.3. Motifs d'interaction avec l'ADN

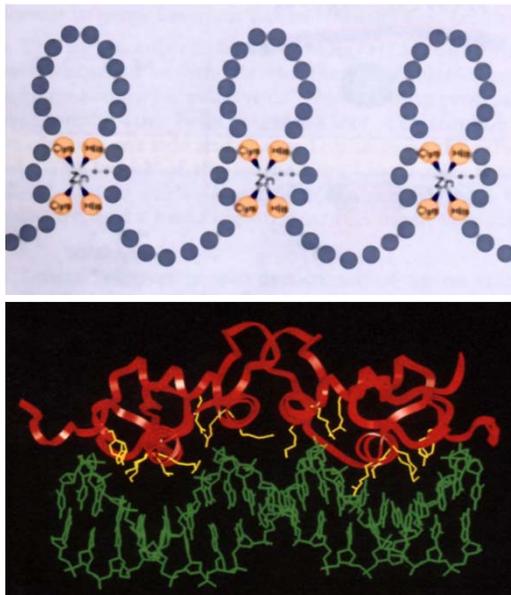
### ■ hélice-coude-hélice



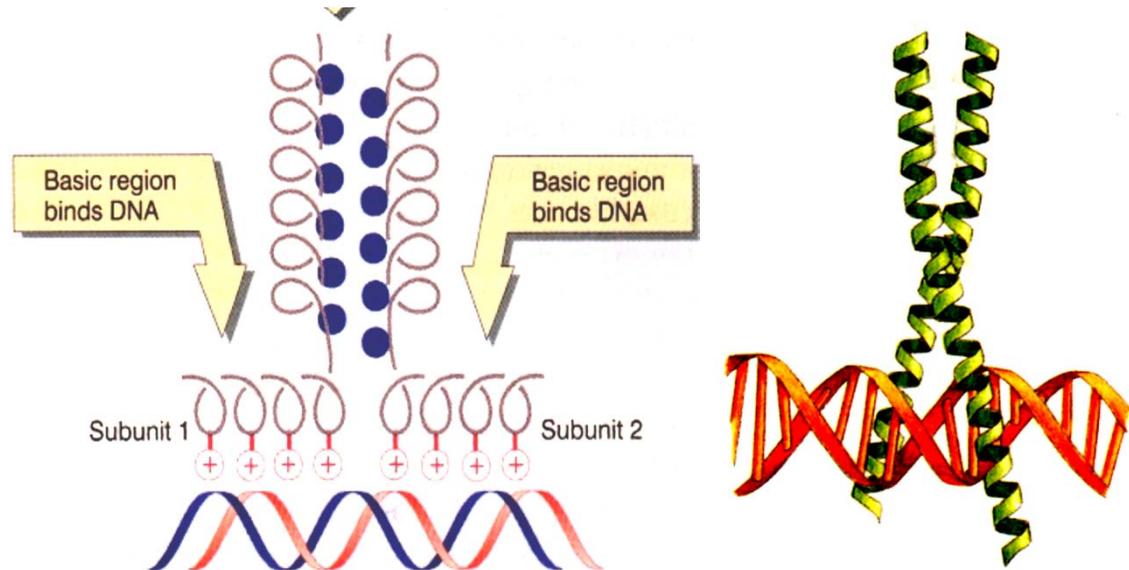
### ■ dimère hélice-boucle-hélice



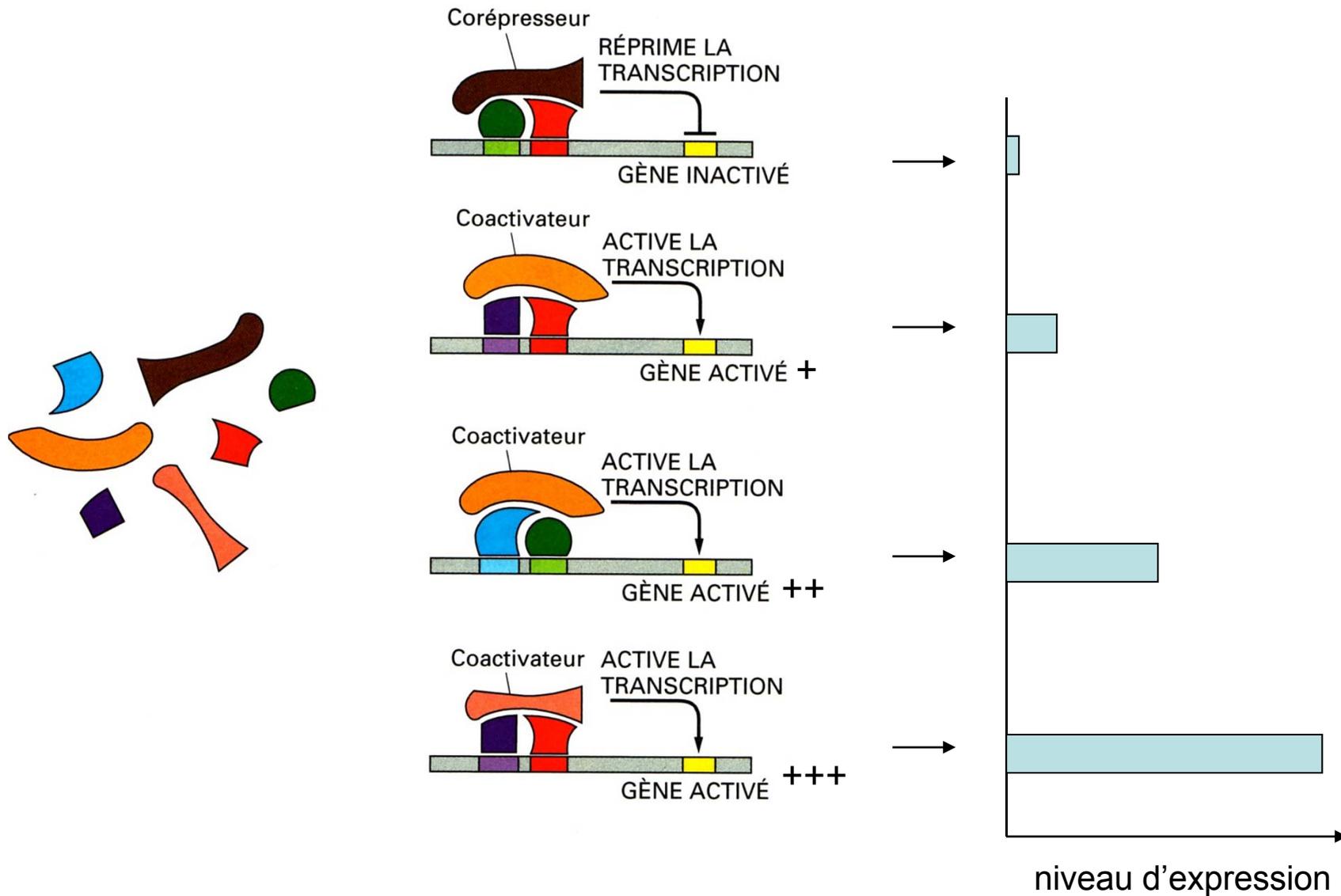
### ■ « doigts de zinc »



### ■ « leucine zipper » ou glissière à leucine

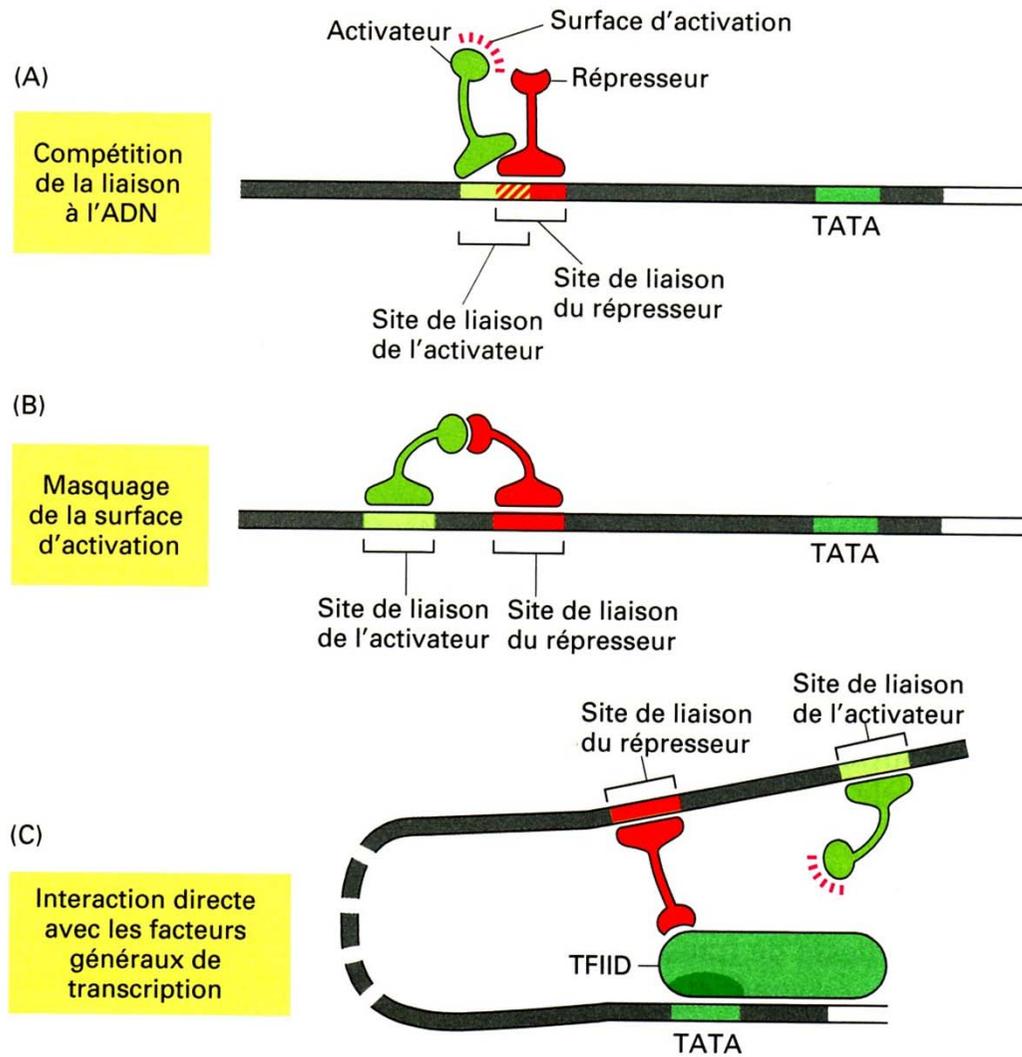


## 2.4. La modulation de la transcription implique généralement plusieurs protéines...





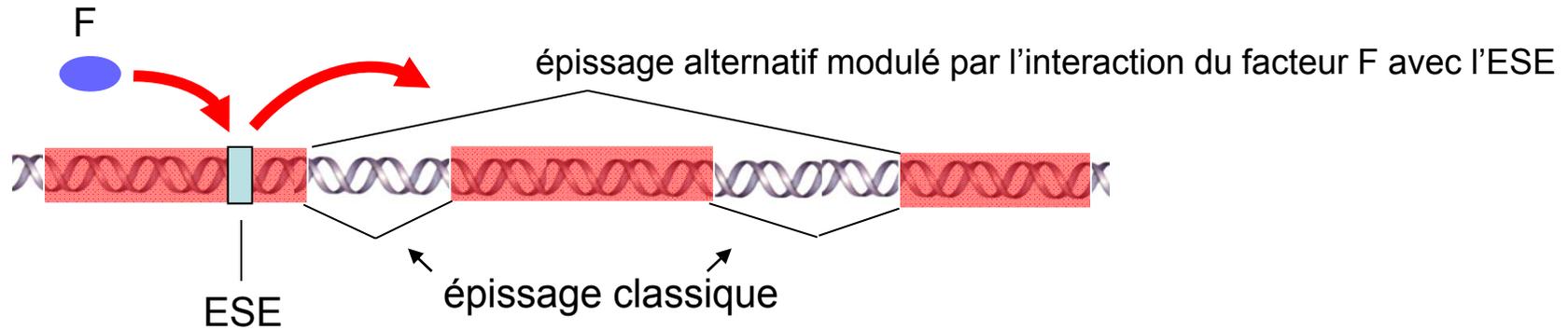
la modulation de l'expression d'un gène peut être obtenue de différentes manières ...



# 3. Régulation post-transcriptionnelle

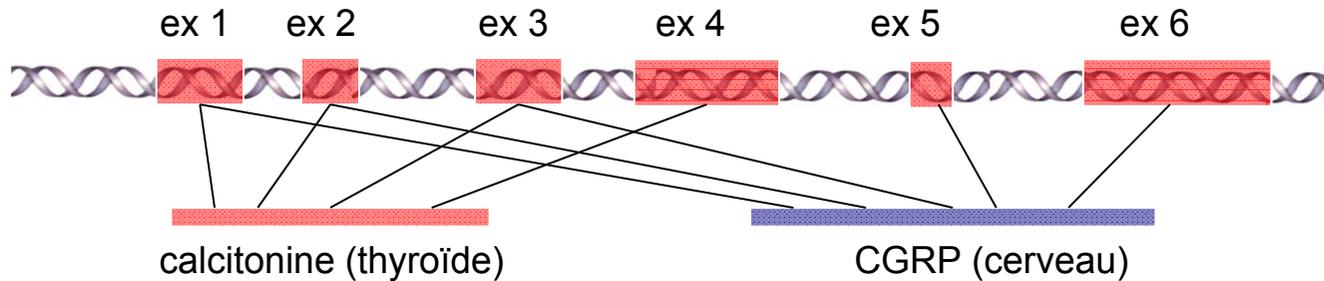
## 3.1. Epissage alternatif

➤ éléments de régulation de l'épissage



(Element de Stimulation de l'Epissage)

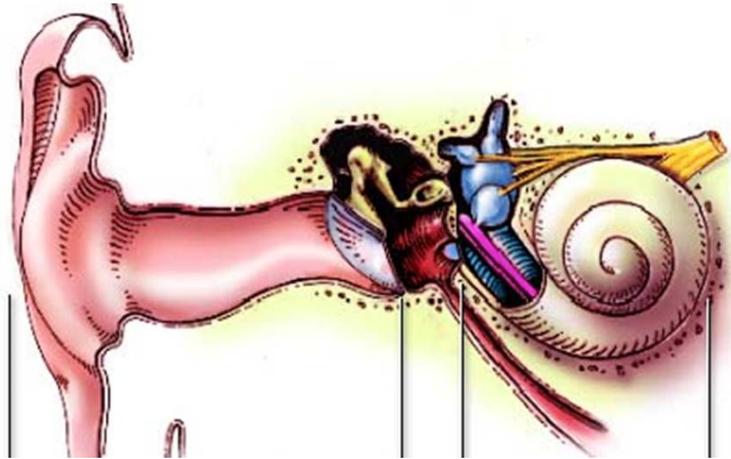
➤ protéines de fonction différente



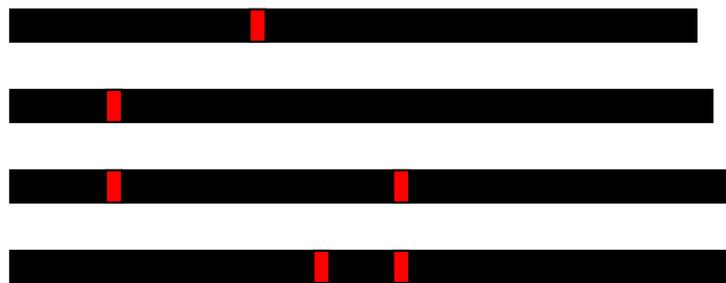
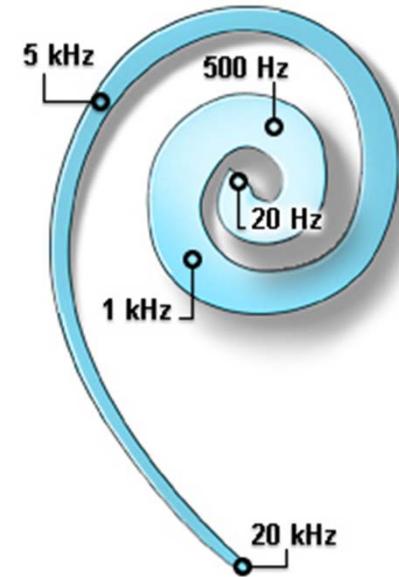
➤ famille de protéines aux fonctions voisines



gène *slo* (35 exons dont 8 optionnels) :  $\approx$  500 transcrits différents soit 500 protéines SLO



cochlée

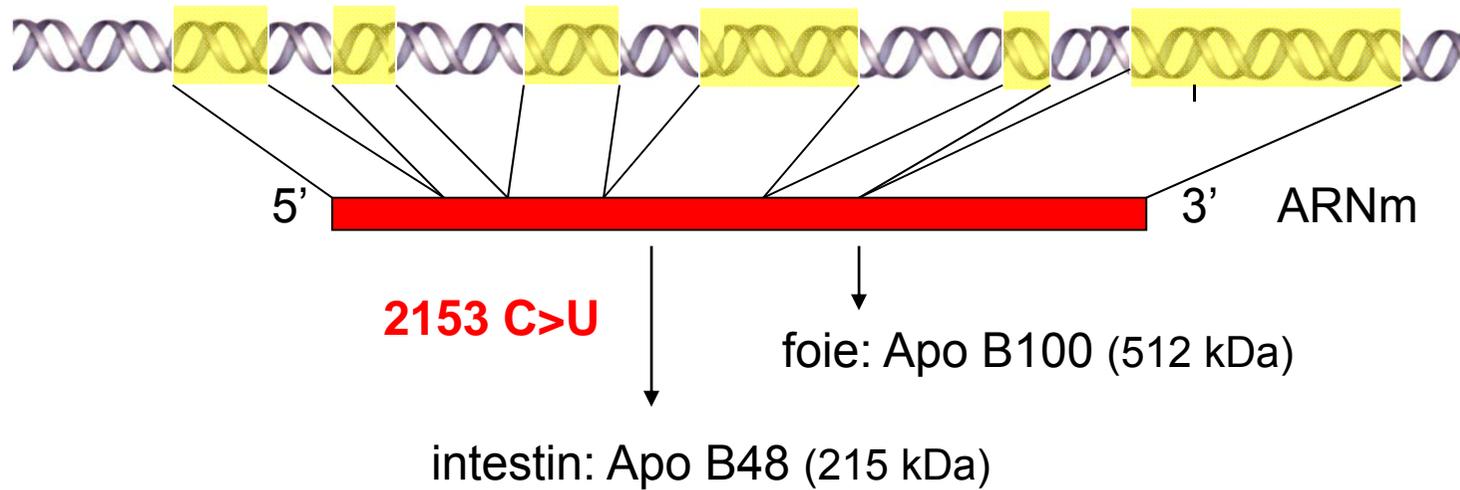


- sensibilité à 1000 Hz
- sensibilité à 2000 Hz
- sensibilité à 5000 Hz
- sensibilité à ...

Le gène *SLO* code pour une protéine membranaire régulant l'entrée et la sortie de potassium dans les cellules pileuses de la cochlée qui répondent aux différentes fréquences (Hz) en fonction de la nature de la nature de la protéine SLO. La diversité des protéines SLO obtenues grâce à l'épissage alternatif détermine l'étendue de l'audition chez l'homme

## 3.2. Modification éditoriale de l'ARNm

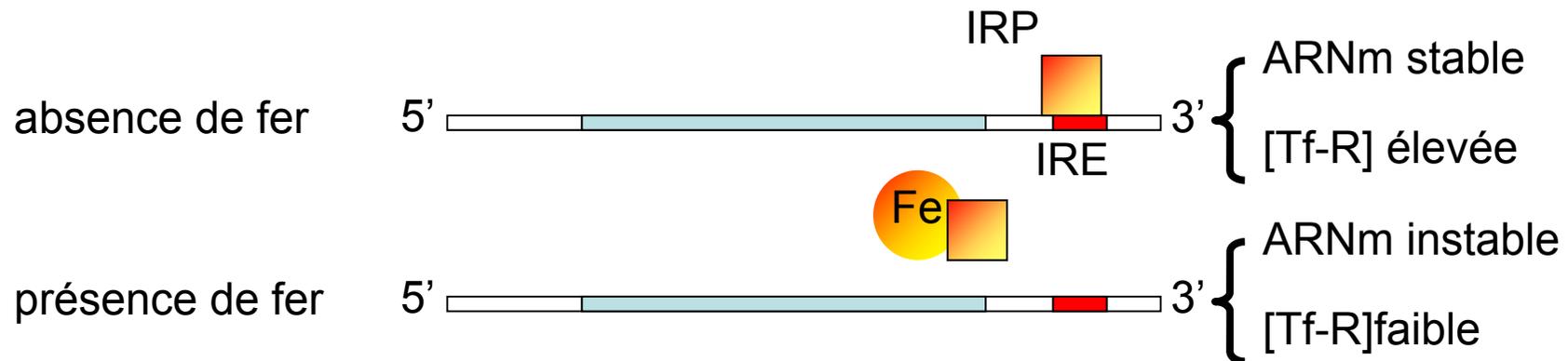
### ➤ édition de l'apolipoprotéine B



## 3.3. Modification du site de coupure-polyadénylation

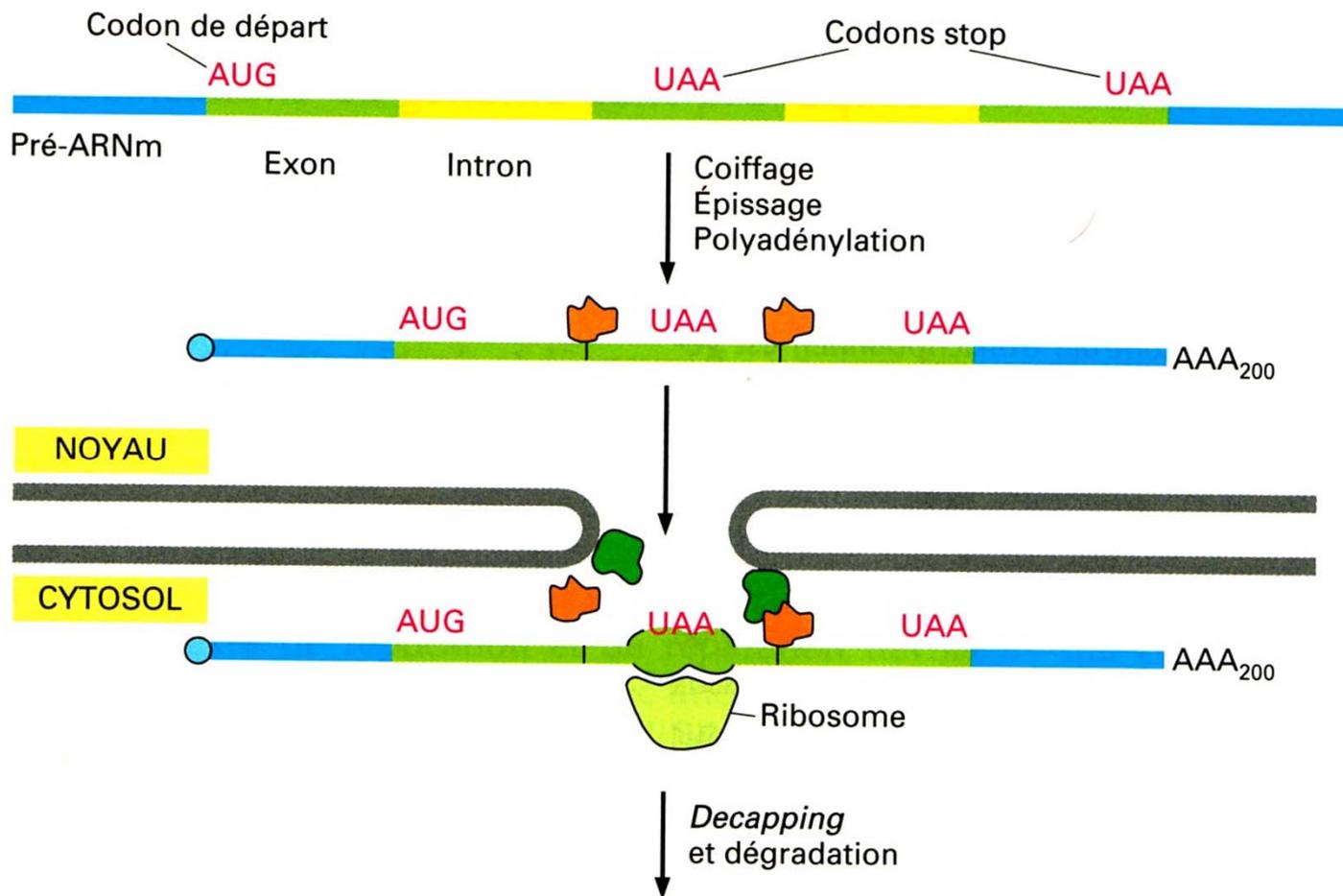
### 3.4. Modification de la stabilité des ARNm

- stabilisation de l'ARN en 3' et polyadénylation différentielle
- stabilisation de l'ARN en 3'
  - Eléments Riches en AU (ARE) et protéines de fixation (ARE-BP)
  - Protéines Puf et séquences riches en UG
  - Séquences de stabilisation riche en pyrimidines ( $\alpha$  et  $\beta$  -globine,  $\alpha$ -collagène)
- stabilisation de l'ARN par RE spécifique en 3' (ex: récepteur de la transferrine)

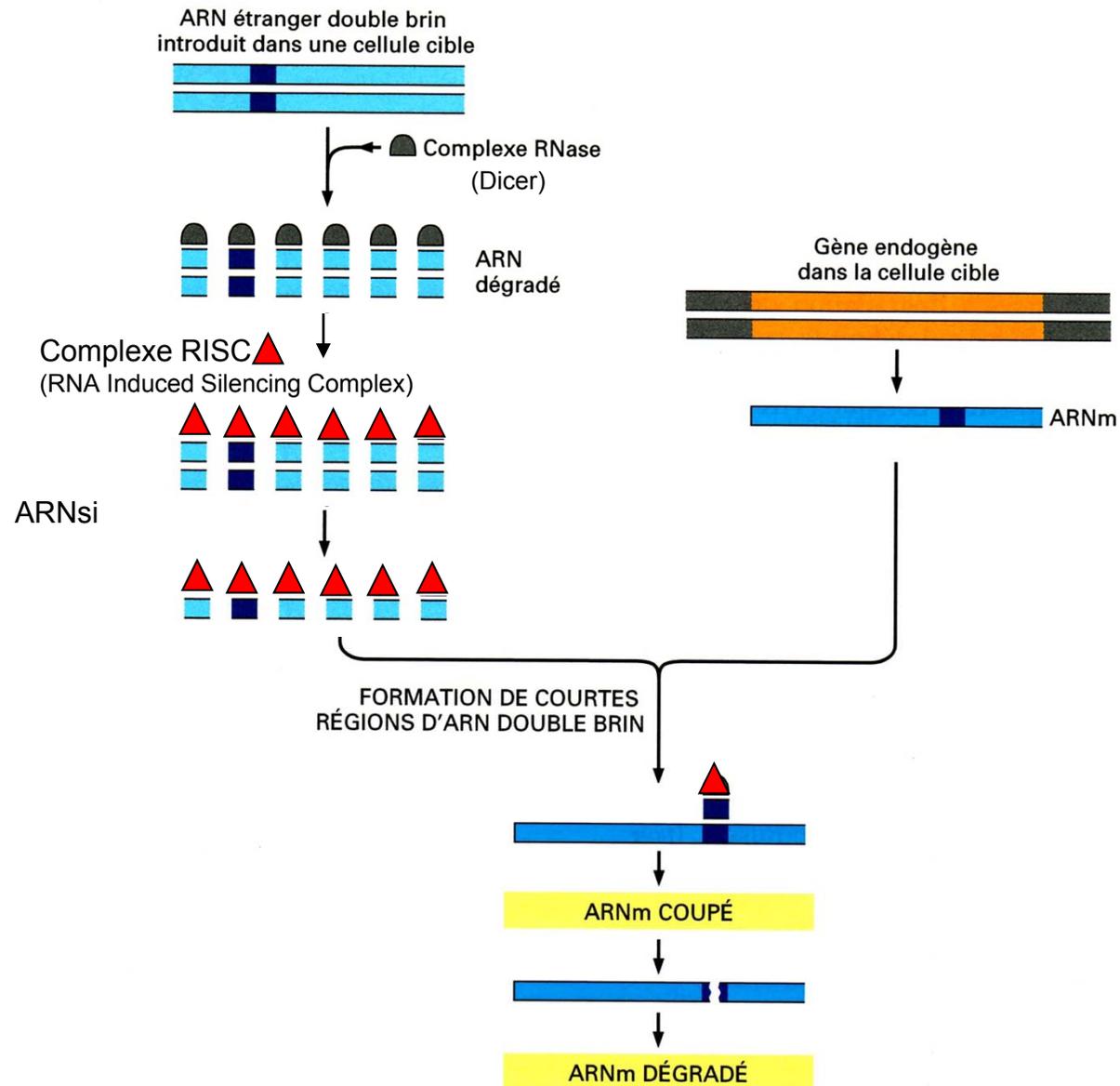


- dégradation de l'ARNm par le produit de traduction (ex:  $\beta$ -tubuline)

- dégradation spécifique d'ARNm comportant un codon stop prématuré (ARN non sens) résultant d'une mutation par le mécanisme NMD (Non-sens Mediated Decay)



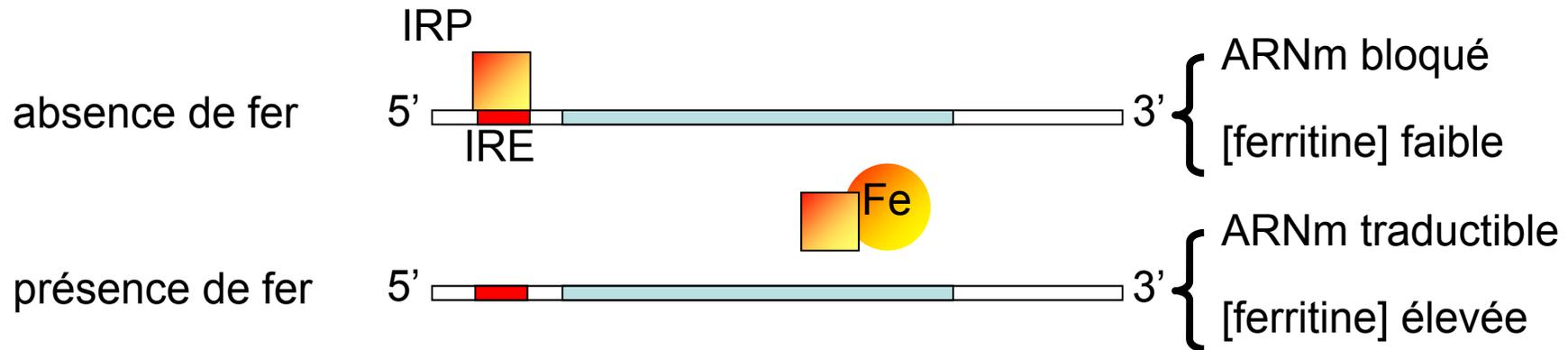
■ dégradation des ARNm par le mécanisme d'interférence ARN



## 4. Régulation traductionnelle

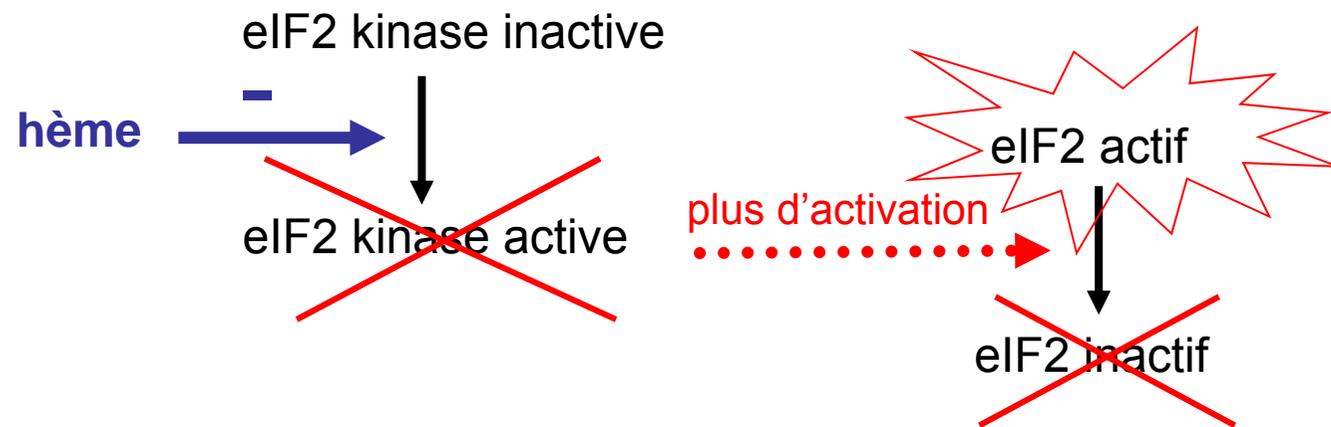
### 4.1. Inhibition de la lecture de l'ARN par RE en 5'

ex: synthèse de la ferritine



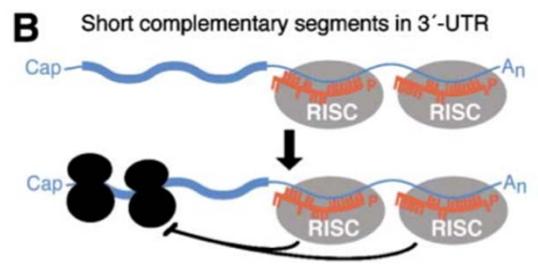
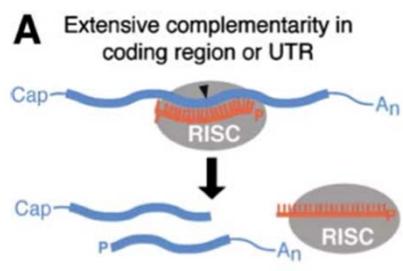
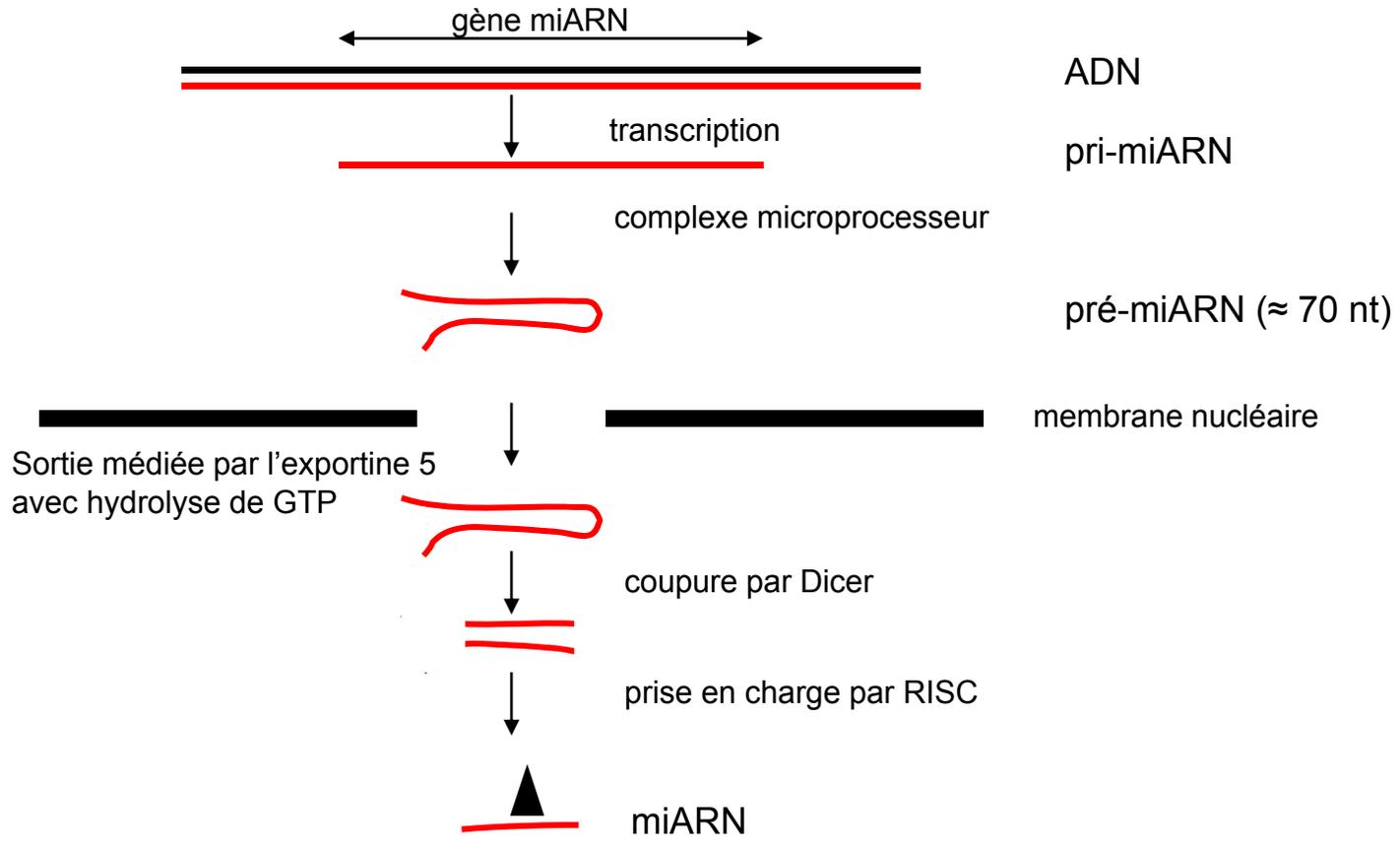
### 4.2. Inhibition des facteurs de traduction (initiation, élongation, terminaison)

ex: synthèse de la  $\beta$ -globine



présence d'hème : eIF2 kinase inactive  $\rightarrow$  eIF2 actif  $\rightarrow$   $\Sigma$  de  $\beta$ -globine

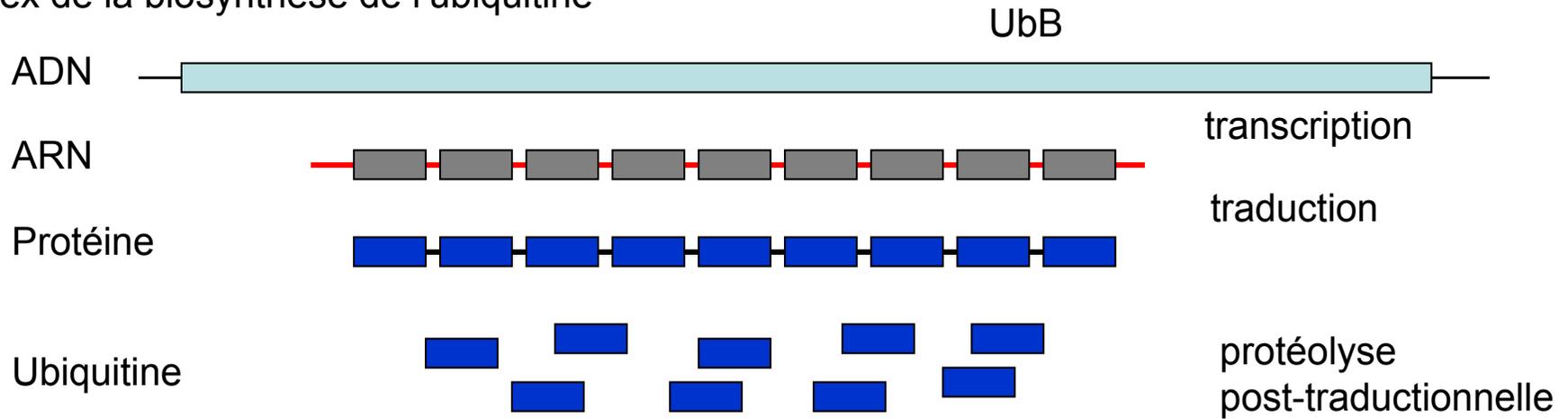
# 4.3. Régulation par les micro ARN



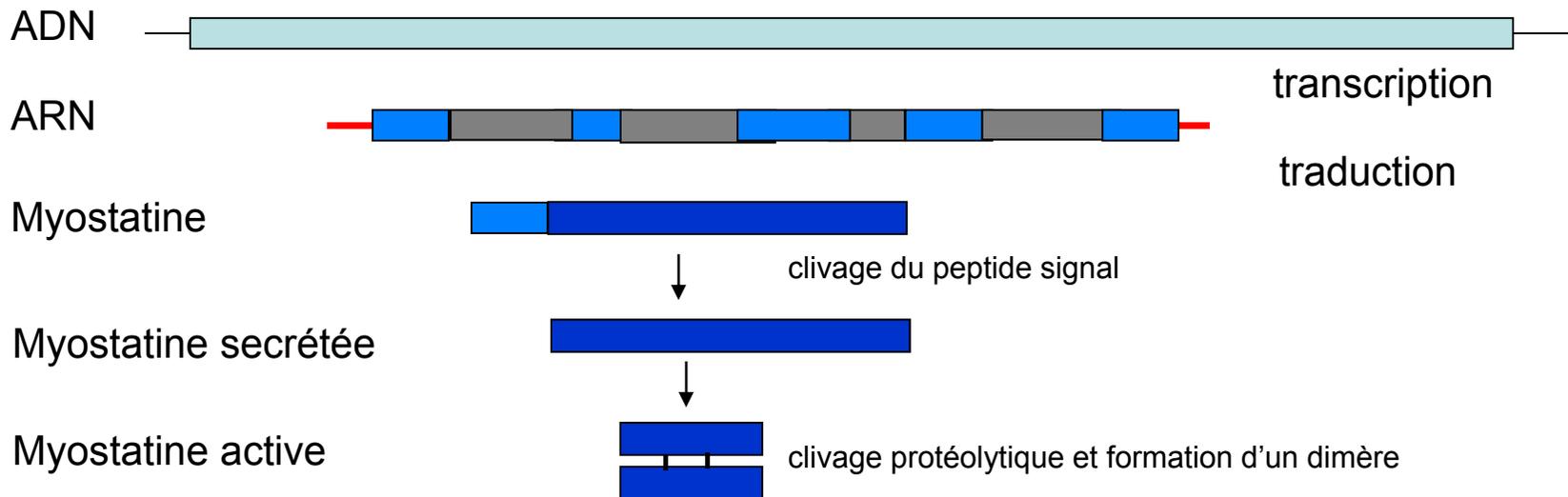
répression de la traduction de l'ARNm

# 5. Régulation post-traductionnelle

## ■ ex de la biosynthèse de l'ubiquitine



## ■ ex de la myostatine



## Que faut il retenir <sup>a</sup> :

- savoir ce qu'est un opéron, ce que signifient les termes de régulation positive, régulation négative, induction, répression, opérateur, répresseur
- connaître les différents niveaux de régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes et les molécules informationnelles concernées
- connaître les caractéristiques de la méthylation de l'ADN et ses effets sur l'expression des gènes
- savoir quels sont les différents domaines que l'on peut rencontrer dans les facteurs trans-régulateurs. Connaître les 4 principaux motifs d'interaction des protéines avec l'ADN. Savoir expliquer les notions d'interaction et de combinaison de facteurs de régulation.
- savoir définir ce qu'est un épissage alternatif et ses conséquences, ce que l'on entend par modification éditoriale de l'ARN.
- connaître les principaux mécanismes qui peuvent modifier la stabilité des ARNm
- connaître le mécanisme général de régulation par les siARN et les miARN
- savoir expliquer une régulation traductionnelle ou post-traductionnelle

<sup>a</sup> : *les exemples numériques et de pathologies sont destinés à illustrer le cours et à permettre une meilleure intégration des connaissances, de même les détails des séquences ou des protéines ainsi que les noms des médicaments cités à titre d'exemples ne sont pas à apprendre systématiquement*

# Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.