

Introduction

Les gènes d'un organisme vivant ne sont pas tous exprimés en même temps. La régulation des gènes se fait aux différentes étapes de l'expression (transcription ou traduction) et permet leur **activation** ou leur **répression**.

Chez les procaryotes, cette régulation permet l'adaptation de la cellule à son environnement immédiat.

Chez les eucaryotes, toutes les cellules ont le même patrimoine génétique ; la régulation permet donc l'expression spécifique des gènes de chaque type cellulaire.

Au niveau de l'ADN, il existe des séquences régulatrices régulant les gènes qui leurs sont **adjacents** sur le même chromosome, on dit que ces séquences sont actives en « **cis** » et on parle d'élément **cis-régulateurs**.

Sur ces séquences vont se fixer des facteurs de régulations, dit **trans-régulateurs**, ne provenant pas de séquences adjacentes mais de l'expression d'un **autre gène** situé ailleurs sur le génome (exemple : cf. opéron lactose dans la suite du cours).

A) Régulation de l'expression des gènes dans la cellule procaryote

1) Au niveau transcriptionnel

- La transcription est souvent régulée par des facteurs protéiques qui se lient à l'ADN.
- Les gènes soumis à ces régulations sont impliqués dans différentes voies métaboliques ; on distingue donc :

La régulation de l'expression des gènes impliqués dans les **voies cataboliques**

La régulation de l'expression des gènes impliqués dans les **voies anaboliques**

- **L'opéron**

Chez les procaryotes, les gènes sont groupés en unités fonctionnelles appelées **opérons**.

Un opéron est une unité d'ADN fonctionnelle regroupant des gènes qui opèrent sous le signal d'un même promoteur, une section d'ADN qui déclenche leur transcription, ces gènes sont nécessaires à une même fonction métabolique. Chaque opéron comporte un nombre variable de gènes de structure appelés **cistrons** et des séquences d'ADN responsables de la **régulation**.

Un opéron est constitué de 3 composants principaux :

- **Le promoteur** : c'est une séquence de nucléotides qui permet la transcription du gène en ARNm. Il est reconnu par l'ARN polymérase qui initie la transcription. Lors de la synthèse de l'ARN, le promoteur indique quel gène doit s'exprimer et donc quelles protéines la cellule doit produire. Dans un opéron il est commun à tous les gènes.
- **L'opérateur** : c'est un segment d'ADN et/ou de l'ARN messenger auquel un signal chimique (une molécule régulatrice) se lie. Ce peut être soit un signal répresseur soit un signal activateur de la transcription (opérateur ADN) ou de la traduction (opérateur ARN) des gènes de l'opéron.
- **Les gènes structuraux** : ce sont les gènes contrôlés de manière coordonnée grâce à l'opérateur, c'est-à-dire co-transcrits sous forme d'un ARN messenger polycistronique (cistrons).

Le gène régulateur ne fait pas systématiquement partie de l'opéron en lui-même mais il est essentiel à son fonctionnement. Ce gène code le signal moléculaire qui se lie à l'**opérateur**. Cependant il peut être spatialement très éloigné de l'opéron sur le chromosome.

Il existe deux grands types d'opérons :

- **Les opérons répressibles** : codent pour les enzymes de la voie anabolique (biosynthèse).

Exemple : opéron tryptophane.

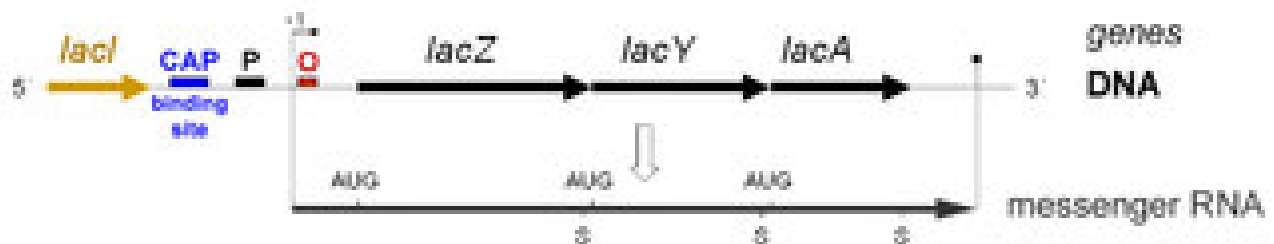
- **Les opérons inductibles** : codent pour des enzymes de la voie catabolique (dégradation), exemple: opéron lactose.

1.1. Régulation de l'expression des gènes impliqués dans les voies cataboliques

Exemple : l'opéron lactose

Au niveau de l'opéron lactose on peut mettre en évidence trois gènes de structures : les gènes *Lac Z*, *Lac Y* et *Lac A*, codant pour des protéines différentes. Les gènes de ces protéines faisant partie d'une même unité de transcription, on parle alors d'**unité polycistronique**.

- Le gène **Lac Z** code pour la **β -galactosidase** qui hydrolyse le lactose (β 1-4) en galactose et glucose, le gène **Lac Y** code pour la **β -galactoside-perméase** qui permet l'entrée du lactose dans les bactéries et le gène **Lac A** code pour la **β -galactoside-transacétylase** qui acétyle les β -galactosides non métabolisables qui peuvent alors être éliminés hors de la cellule par diffusion par la membrane plasmique.
- L'expression de ces enzymes est régulée par les éléments régulateurs : Un élément actif **en cis**, l'opérateur, et un facteur actif **en trans**, le répresseur, qui est le résultat du gène **Lac I** et qui agit au niveau de l'opérateur. Le répresseur est produit sous la forme d'un tétramère qui est actif et lie l'opérateur avec une grande affinité.

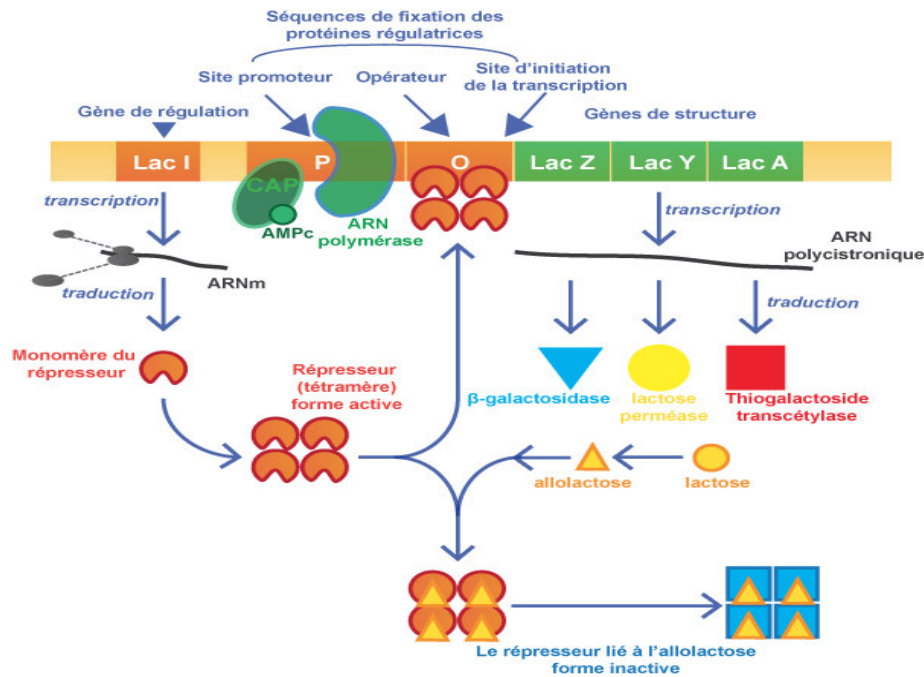


Fonctionnement de l'opéron lactose

Comme dit précédemment, le produit du gène **Lac I** est le répresseur. Le répresseur est produit sous la forme d'un tétramère qui est actif et lie l'opérateur avec une grande affinité.

En absence de lactose, le gène *Lac I* est exprimé et entraîne la formation du tétramère qui se fixe sur l'opérateur. Cette fixation entraîne une incapacité de l'ARN-polymérase à transcrire les gènes de structure.

En présence de lactose, le gène *Lac I* est également exprimé mais cette fois-ci chaque monomère du tétramère fixe l'allolactose qui est le métabolite du lactose au sein d'E-Coli. Cette fixation entraîne la modification de la structure du répresseur qui ne peut plus se fixer sur l'opérateur permettant la transcription des gènes de l'opéron. De cette manière le **lactose** est l'**inducteur physiologique**.



En présence de glucose et absence de lactose

Dans ce cas, il y a inhibition de la transcription (répression) des 3 gènes de structure.

Dans ces conditions, le gène Lac I est exprimé et entraîne la formation du tétramère qui se fixe sur l'opérateur. Cette fixation entraîne une incapacité de l'ARN-polymérase à transcrire les gènes de structure, car elle ne peut pas progresser vers ces gènes à partir de son site de fixation qui est le promoteur.



NB: On peut faire la remarque que de nombreux gènes impliqués dans le transport et le catabolisme des oses sont regroupés en opérons (exemple des opérons arabinose, maltose et galactose).

Observation :

Lorsque l'on met *E. Coli* en présence de glucose et de lactose en quantité défini, le métabolisme peut être départagé en 2 phases correspondant à la croissance d'*E. Coli* dans le milieu de culture.

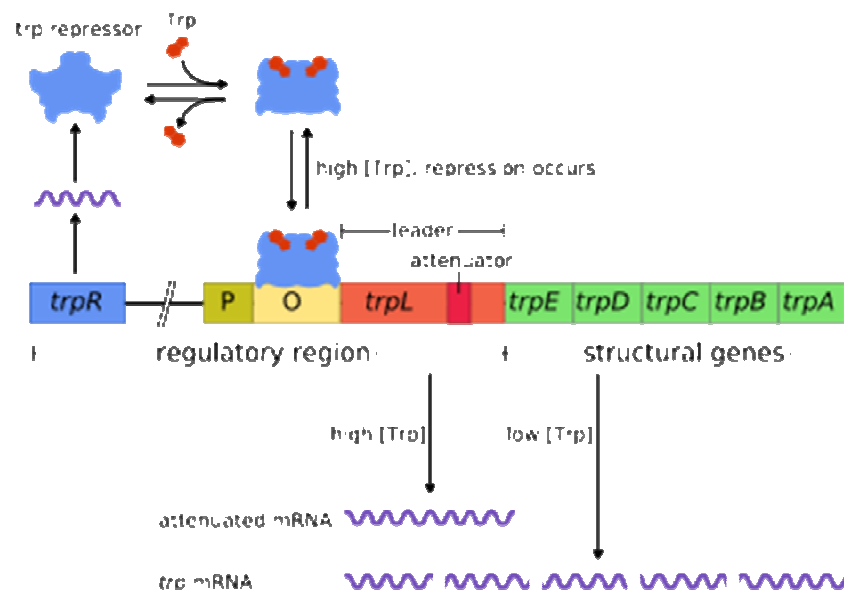
- La première phase correspondant au catabolisme du glucose, avec inhibition de la transcription des gènes de l'opéron ; le glucose pouvant être métabolisé directement par la bactérie, il sera donc utilisé préférentiellement.
- La deuxième phase correspondant au catabolisme du lactose, avec activation de la transcription des gènes de l'opéron.

La latence entre la phase I et II s'explique par le temps pris par la bactérie pour synthétiser les gènes de l'opéron.

1.2. Régulation de l'expression des gènes impliqués dans les voies anaboliques

Pour les voies anaboliques on prendra comme exemple l'opéron tryptophane (acide aminé essentiel) qui est un exemple de gène **répressible**.

Dans l'opéron on visualise différents gènes : Trp A, Trp B, Trp C, Trp D et Trp E qui sont des gènes de structure permettant de transformer le chorismate en tryptophane ; ainsi que les éléments de contrôle et le répresseur.



En absence de tryptophane, le répresseur ne se lie pas à l'opérateur ce qui entraîne la transcription des gènes de structure de l'opéron.

En présence de tryptophane, le répresseur se lie au tryptophane et devient ainsi « actif », pouvant se lier à l'opérateur, ce qui entraîne l'inhibition de la transcription des gènes de structure de l'opéron.

Le tryptophane est ici un **co-répresseur**.

2) Au niveau traductionnel

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.

B) Régulation de l'expression des gènes dans la cellule eucaryote

1- Régulation de l'expression des gènes par des hormones ou des cytokines

Les hormones ou les cytokines influencent leurs cellules cibles en activant la transcription de certains gènes.

Les hormones stéroïdes pénètrent dans les cellules où elles se fixent à une protéine récepteur hormonal des stéroïdes, la détachant ainsi d'une protéine inhibitrice. Le récepteur se dimérise et se transloque vers le noyau où il se fixe aux promoteurs des gènes cibles et active leur transcription.

Les hormones polypeptidiques et les cytokines se fixent à des récepteurs situés à la surface de la cellule. L'activation de gènes est déclenchée par la transduction du signal suivant un réseau de protéines activées de façon séquentielle par des phosphorylations (cascade de signalisation).

2- Activation du gène au niveau du chromosome

- La régulation de la structure de la chromatine se fait par méthylation, ainsi la méthylation d'un promoteur bloque la transcription.
- Pour que le gène soit transcrit, il ne faut pas qu'il soit méthylé. La méthylation des bases est reconnue par des enzymes et déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes.

- Un gène activé doit être situé dans des régions non compactées de la chromatine (**euchromatine**). A défaut, le gène ne sera pas accessible aux polymérases.

3- Régulation au niveau transcriptionnel

- La transcription eucaryote est régulée par les régions **cis-régulatrices** (Boîte TATA, Promoteurs, et surtout par des régions de type enhancers, silencers) et par les facteurs **trans-régulateurs** (facteurs protéiques de transcription : initiation, élongation et terminaison).

NB: Les régions du type *enhancers*: une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour stimuler la transcription) et *silencers*: une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour empêcher la transcription).

- Les interactions entre l'ARN polymérase II et les facteurs de transcription conduisent à la formation du complexe d'initiation de la transcription au niveau de la boîte TATA. D'autres facteurs de transcription modifient le taux d'initiation de transcription en se fixant au promoteur et en influant sur la stabilité du complexe d'initiation de la transcription (cf. chapitre de la Transcription de l'ADN).

4- Régulation au niveau post-transcriptionnel

- **Epissage alternatif** : Confère maturation des transcrits primaires (cf: chapitre : Transcription de l'ADN).
- **Edition de l'ARN** : L'édition de l'ARN correspond tout comme l'épissage alternatif à obtenir deux protéines différentes à partir d'un même gène, mais le mécanisme est différent. Ceci est possible par le fait qu'un même gène est traité différemment suivant l'organe où il se trouve.

5- Régulation au niveau traductionnel et post-traductionnel

La régulation peut se faire par modulation de la durée de vie des ARNm. En effet généralement les ARNm ont une vie assez courte mais certains ARNm ont une vie plus longue, exemple la chaîne de l'hémoglobine.