

Chapitre 9 : RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES

INTRODUCTION :

On appelle **expression génétique** l'ensemble des phénomènes qui permettent à un gène (unité élémentaire de l'information génétique situé à une position donnée, le locus, dans le génome) d'être exprimé en ARN puis, s'il s'agit d'un gène codant une protéine, en protéine. Ce processus impliquant des polymérisations, il fait partie de l'anabolisme. Cette expression se diffère d'un organisme vivant à l'autre (procaryote et eucaryote) la raison pour laquelle existe un phénomène appelé la régulation de l'expression génétique.

La régulation génétique est 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.

Deux modes de régulation de l'expression d'un gène ciblent par une molécule régulatrice :

- D'une **façon positive** : l'interaction déclenche la transcription du gène.
- D'une **façon négative** : l'interaction empêche la transcription du gène.

Les protéines représentent le produit final de l'expression des gènes, le taux de leur production est strictement contrôlé en fonction des besoins de la cellule. Le taux de la synthèse des protéines peut être régulé au niveau des étapes de la transcription ou la traduction, le contrôle de la transcription étant le plus important que ce soit pour les procaryotes ou pour les eucaryotes.

1.Chez les procaryotes

Les micro-organismes sont capables de contrôler l'expression de leurs gènes. Ce contrôle permet essentiellement à la cellule d'ajuster ses synthèses en fonction des besoins nutritionnels, face à un environnement changeant, de façon à assumer la croissance et la division cellulaire. Le contrôle de l'expression des enzymes permet un ajustement rapide des activités métaboliques en réponse aux fluctuations des niveaux intracellulaires des sucres, d'acides aminés ou de nucléotides.

L'exemple le plus illustratif de la régulation de la transcription chez les bactéries est l'**opéron lactose**. La compréhension de cette régulation est basée sur la connaissance de la structure des gènes procaryotes eux-mêmes.

2.Organisation des gènes bactériens

Chez les procaryotes les gènes qui participent à la réalisation d'une même fonction sont organisés en **unité fonctionnelle= l'opéron**. Par définition, un **opéron** est une **unité génétique** trouvée uniquement chez les **procaryotes** composé de **gènes** adjacents qui seront régulés et transcrit ensemble à l'aide d'un même promoteur et l'ARN messager ainsi obtenu est dit

polycistronique (un ARN spécifique contient l'information nécessaire pour former plusieurs protéines différentes).

L'ARNm polycistronique présente plusieurs séquences codantes indépendantes dites cistrons

L'opéron comprend :

- Les gènes de structure
- Un ou plusieurs gènes régulateurs codants des protéines régulatrices : répresseurs ou activateurs
- Des éléments de contrôle présents dans la séquence d'ADN ; promoteur, operateur

***Opérateur** : une région de l'ADN sur laquelle se fixe un répresseur pour contrôler l'expression d'un gène ou d'un groupe de gènes.

***Promoteur** : une région d'ADN en amont du site d'initiation de la transcription sur laquelle l'ARN polymérase peut se lier

***Termineur** : fin de transcription.

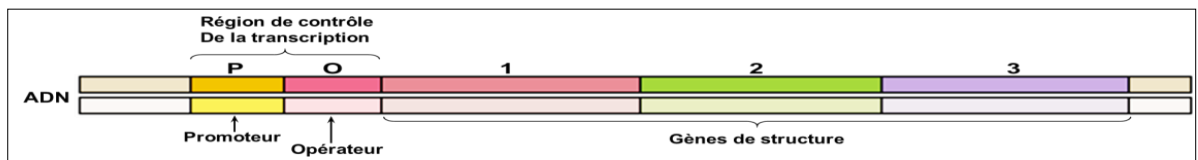


Figure 1 : Organisation générale des opérons.

L'interaction d'une protéine régulatrice avec l'opérateur contrôle la transcription de l'opéron en favorisant ou en empêchant l'accès de l'ARN polymérase au promoteur. L'induction active la transcription ; la répression la prévient. On distingue deux types d'opérons :

Les opérons inductibles :

Codent pour des enzymes impliqués dans la voie catabolique Exemple le plus connu : opéron lactose.

Les opérons répressibles :

Codent pour des enzymes impliqués dans la voie de la biosynthèse Exemple : opéron tryptophane.

3. Exemple d'opérons inductibles(inducteur) : L'opéron Lactose

Avec l'étude de l'opéron lactose, François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff ont été les premiers scientifiques à décrire un système de régulation de la transcription des gènes. Ils proposent l'existence de deux classes de gènes qu'ils différencient par leur fonction : les gènes structuraux et les gènes régulateurs. C'est à partir de ces travaux qu'est né le concept de la régulation génique. (Prix Nobel de physiologie et médecine en 1965).

L'opéron lactose est un segment d'ADN qui contient :

- Trois gènes de structure **LacZ**, **LacY** et **LacA** qui codent respectivement pour :
 - Le gène **lacZ** (code pour La **β-galactosidase**) : qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.
 - Le gène **lacY** (code pour La **lactose perméase**) : Cette protéine membranaire permet l'entrée du lactose dans la cellule.
 - Le gène **lacA** (code pour la **thiogalactoside transacétylase**) : rôle inconnu de l'acétylation.

NB.Ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme du lactose par le colibacille(*E. coli*).

En plus de ces trois gènes, l'opéron lactose contient aussi :

- **Un promoteur (P)** et **un opérateur (O)** (Figure.2).
- En amont de l'opéron lactose se trouve **un gène régulateur** appelé **gène Lac I** qui code pour une protéine appelée "**répresseur lac**".

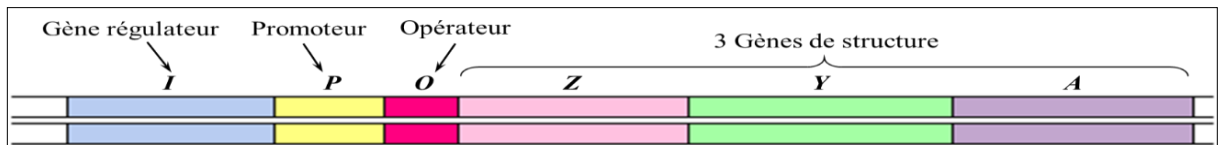


Figure 2 : Structure de l'opéron *lac*.

***En l'absence de lactose,** le répresseur *lac* se fixe à l'opérateur, ce qui bloque la progression de l'ARN polymérase fixée au promoteur empêchant ainsi la transcription des gènes *Lac Z*, *LacY* et *Lac A* (Figure 3) **une régulation négative.**

***Quand le lactose est présent,** il se fixe au répresseur *lac* et change sa conformation de sorte qu'il ne peut plus se fixer à l'opérateur. Ce dernier étant libre, l'ARN polymérase n'est plus bloquée et les gènes *lac Z*, *lacY* et *lac A* sont transcrits **régulation positive.**

* Le lactose induit ainsi l'expression des enzymes nécessaires à son métabolisme. Le lactose est donc l'**inducteur** de l'opéron lactose.

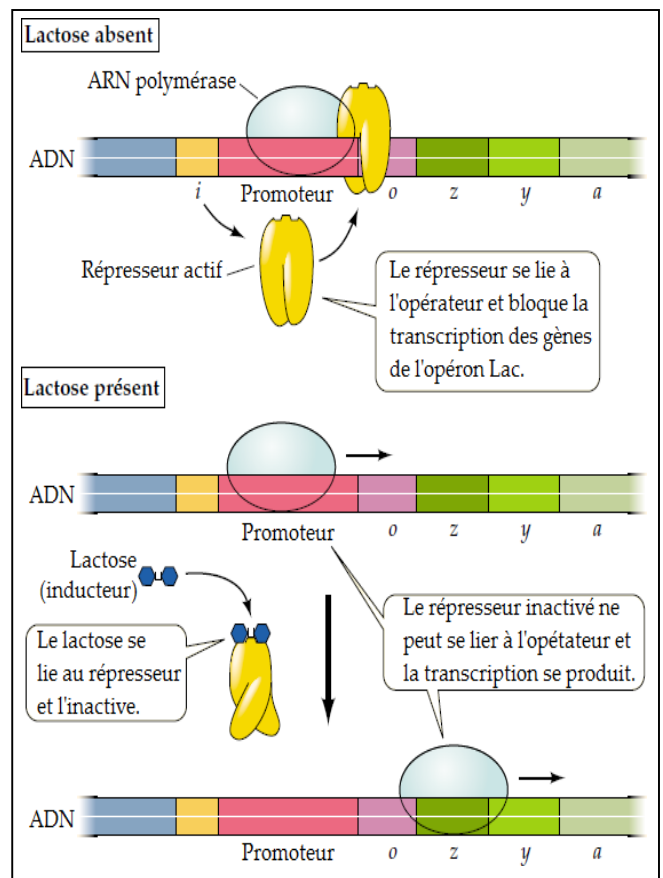


Figure 3 : Régulation de la transcription de l'opéron *lac* par un répresseur *lac*.

NB. L'opéron *lac* répond à la définition du système inductibles, c'est-à-dire dans lesquels les enzymes ne sont produites que lorsque leur substrat est présent (dans ce cas c'est le lactose).

4.Chez les eucaryotes

La régulation de la synthèse des protéines chez les eucaryotes est beaucoup plus complexe que chez les procaryotes. Chez les eucaryotes supérieurs, les cellules sont spécialisées ; une cellule nerveuse ne synthétise pas la même protéine que la cellule musculaire ou du foie, pourtant, elles contiennent toutes les mêmes chromosomes et donc le même ADN et les mêmes gènes. En effet, la cellule n'exprime pas tous ces gènes en même temps, cette expression est strictement contrôlée, et elle diffère d'un type cellulaire à un autre, ceci constitue la base du développement embryonnaire et de la différenciation cellulaire.

4.1.Structure des gènes eucaryotes

La figure (4) montre l'organisation typique du gène eucaryote et ses régions régulatrices. La présence d'introns intercalés le long de la séquence codante constitue la différence la plus frappante par rapport à un gène procaryote. L'ARN polymérase reconnaît et se lie à une séquence qui se trouve en amont du gène appelée **promoteur**. Ce promoteur donne le signal à l'ARN polymérase qui transcrit alors les introns en même temps que les séquences exons. Les introns seront enlevés plus tard au cours de la maturation de l'ARN-pré-messager. La maturation de l'ARN comprend aussi l'addition du CAP (coiffe) à l'extrémité 5', et l'addition de la queue poly A à l'extrémité 3'. Une autre caractéristique propre aux gènes eucaryotes est la présence de séquences régulatrices non codantes supplémentaires qui peuvent se trouver à des milliers de bases à distances du promoteur. Ces séquences appelées **amplificateurs** (ou enhancers) exercent une forte influence et permettent d'amplifier la transcription du gène.

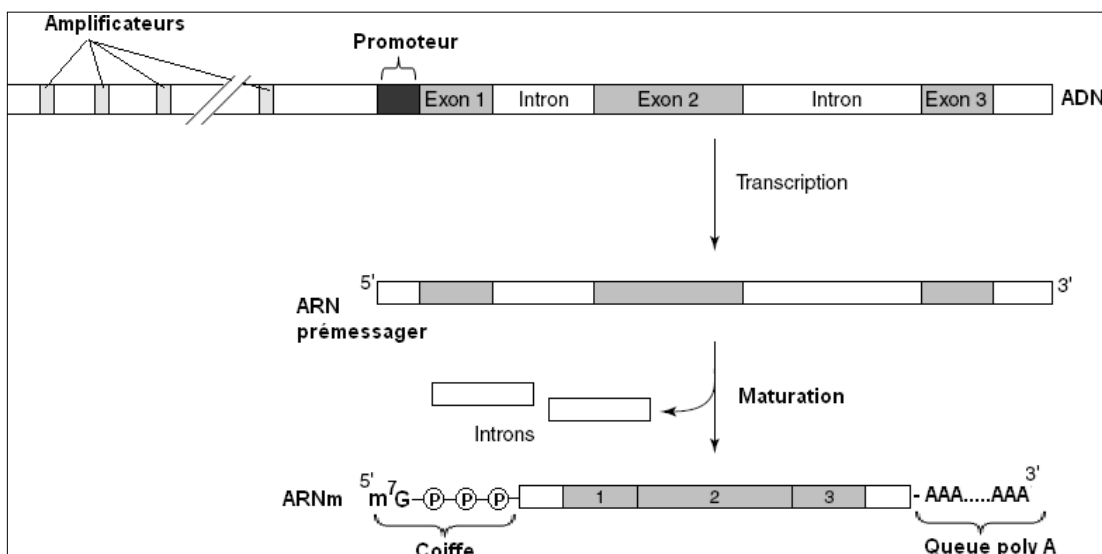


Figure 4 : Structure typique d'un gène eucaryote.

La régulation de l'expression des gènes eucaryotes peut se faire à six niveaux principaux :

- 1.La décondensation des nucléosomes ;
- 2.La transcription (ADN → ARN)
- 3.La maturation de l'ARN pré-messenger
- 4.Le transport de l'ARNm du noyau vers le cytoplasme
- 5.La traduction (ARNm → protéine)
- 6.Les modifications post-traductionnelles

Voici des exemples présentant d'une manière générale quelques niveaux et mécanismes de régulations de la synthèse des protéines chez les cellules eucaryotes :

1.AU NIVEAU DE L'ACTIVATION DU GENE

*Pour qu'un gène soit transcrit, il doit être activé. Un gène activé est situé dans des régions non compactées de la chromatine (euchromatine). Sinon, le gène ne sera pas accessible aux polymérasés.

*L'autre condition 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.

2. REGULATION DE LA TRANSCRIPTION

Les principaux phénomènes de régulation concernent surtout cette étape.

* La régulation concerne en général la phase d'initiation faisant intervenir les différents FACTEURS DE TRANSCRIPTION (d'initiation) qui se fixent à l'ADN et provoquent des effets NEGATIFS ou POSITIFS sur la transcription (suivant les besoins de la cellule concernée).

*La transcription eucaryote est aussi régulée par les régions du type enhancers (une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour stimuler la transcription), silenciers (une région d'ADN qui peut fixer des protéines pour empêcher la transcription)

* La transcription peut aussi être régulée par des signaux extracellulaires (hormones stéroïdes, thyroïdiennes... qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

1. AU NIVEAU TRADUCTIONNEL ET POST-TRADUCTIONNEL

2.2. Régulation de la traduction

* La synthèse de la ferritine (une protéine de stockage du fer) est régulée par les taux du fer dans l'organisme. Quand le fer est absent, une protéine (l'IRE-BP) peut se lier à l'ARNm de la ferritine au niveau d'une région appelée : élément sensible au fer. Cela empêche la traduction de l'ARNm de la ferritine. Cependant, quand le fer est présent, l'IRE-BP ne peut

plus se lier à l'ARNm et la traduction peut se faire efficacement.

2.2.Régulation post-traductionnelle

➤ Quelques protéines sont seulement en activité si elles sont phosphorylées. La phosphorylation est effectuée par des enzymes appelées **kinases**. L'enlèvement des résidus de phosphate est assuré par les **phosphorylases**. Dans les systèmes complexes, il y a souvent une cascade de kinases et de phosphorylases qui activent une série de protéines, menant finalement à un facteur de transcription. Le facteur de transcription devient alors activé et participe dans la régulation de l'expression d'un gène ou un ensemble particulier de gènes.

➤ 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.