



CHAPITRE II

REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES

I- Régulation de l'expression des gènes 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.

- ✓ Certaines enzymes ne sont synthétisées que lorsque leurs substrats sont présents dans la cellule : ces enzymes sont dites *inductibles*.
- ✓ D'autres enzymes ne sont synthétisées que lorsque leur produit final est absent, elles sont dites *répressibles*.
- ✓ Enfin, certaines enzymes sont produites par des gènes qui ne sont pas régulés, elles sont donc produites continuellement, que leur substrat soit présent ou pas. Ces enzymes sont dites *constitutives*. Les enzymes constitutives sont généralement celles dont la cellule a continuellement besoin, comme celles du métabolisme du glucose.

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

1- Définition de l'opéron

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

Il existe deux grands types d'opérons :

- ✓ **Les opérons inductibles** : codent pour des enzymes de la voie catabolique (dégradation).
Exemple : opéron lactose.
- ✓ **Les opérons répressibles** : codent pour des enzymes de la voie anabolique (biosynthèse). Exemple : opéron tryptophane.

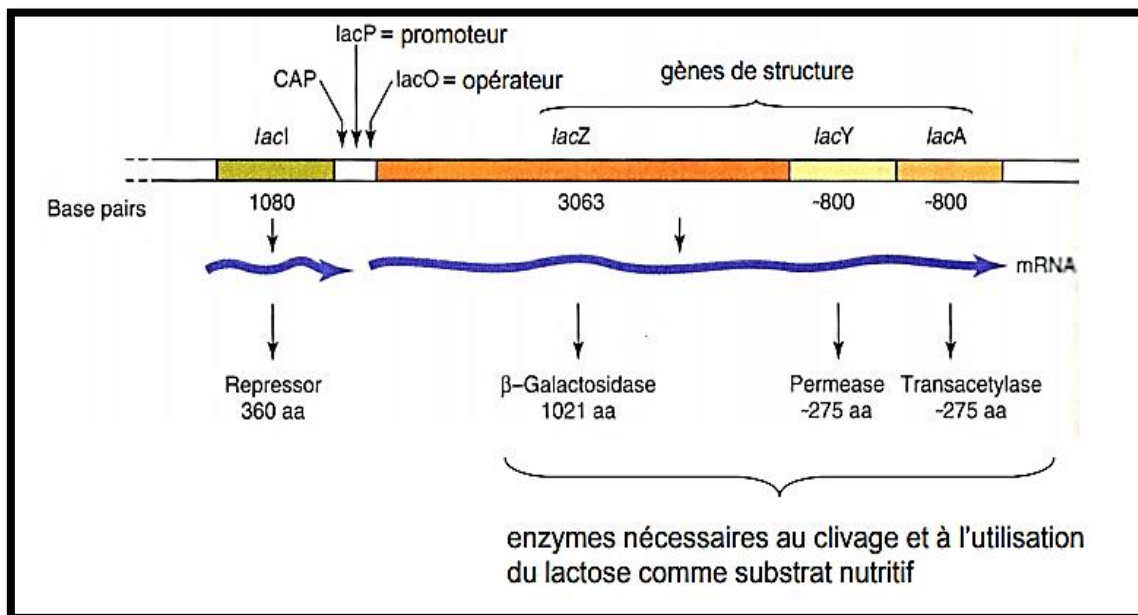
L'exemple le plus illustratif de la régulation de la transcription des enzymes inductibles est l'opéron lactose, celui des enzymes répressibles est l'opéron tryptophane.

2- Régulation de l'expression de l'opéron lactose (*lac ZYA*)

2-1- Structure de l'opéron lactose :

L'opéron lactose est constitué des éléments suivants :

1. Trois gènes de structure représentés par :
 - ✓ **Le gène *lac Z*** : qui code pour la *bêta galactosidase* qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.
 - ✓ **Le gène *lac Y*** : qui code pour *une perméase* qui permet le passage du lactose à travers la membrane cellulaire.
 - ✓ **Le gène *lac A*** : code pour *la transacétylase*.
2. Un gène régulateur (gène I) qui code pour une protéine appelée répresseur.
3. Un promoteur des gènes de structures : qui permet la fixation de l'ARN polymérase ou le répresseur
4. Un opérateur.



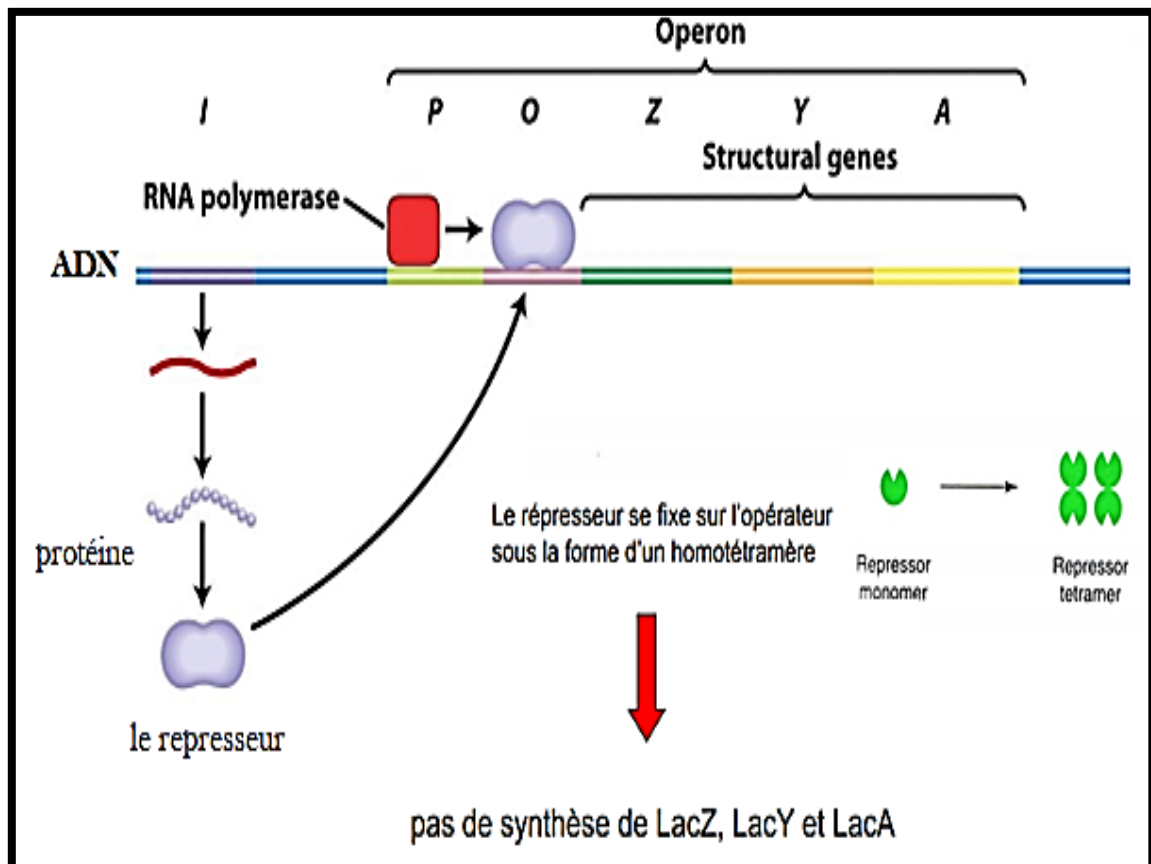
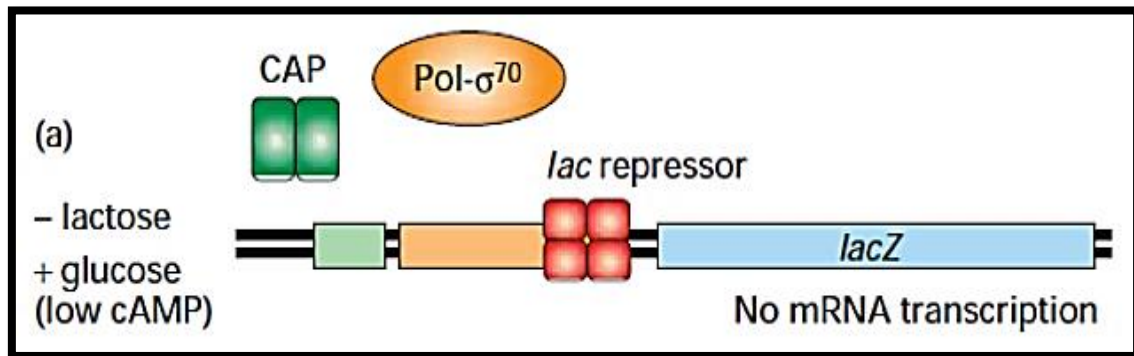
2-2- Caractéristiques de l'opéron lactose

1. Les gènes de l'opéron *lac* ont un fort niveau d'expression seulement en présence du lactose, et en absence du glucose (la source de carbone et d'énergie préférée).
2. L'opéron *lac* ne possède pas un promoteur fort pour cette raison la fixation de l'ARN polymérase doit être stimulée par une protéine d'activation spécifique, appelé protéine réceptrice d'AMPc (CRP) ou protéine activatrice du catabolisme (CAP). Qui se fixe sur le site CAP.

2-3- Régulation de l'opéron lactose

1- En présence de glucose et absence de lactose :

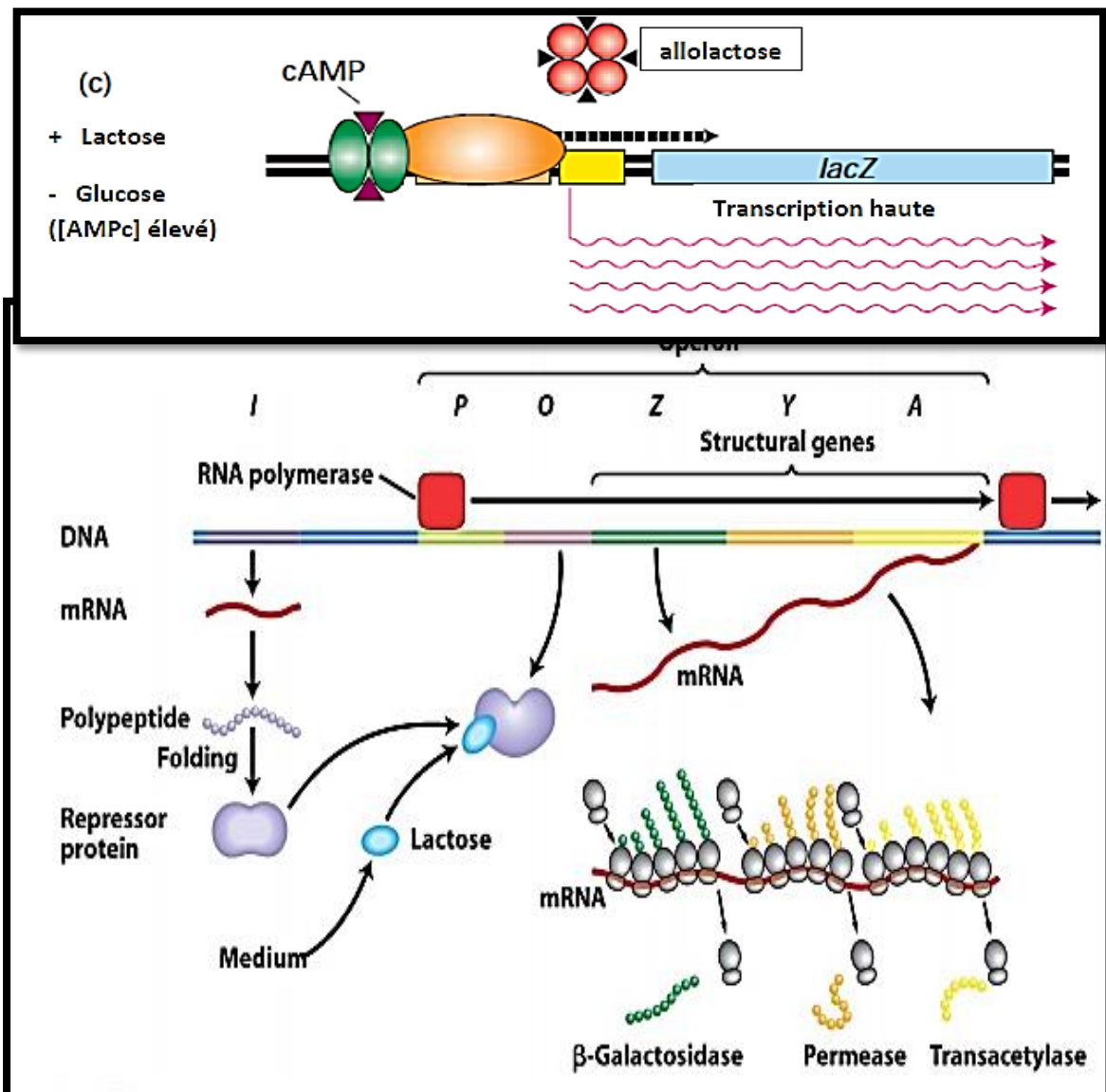
Le gène I code pour une protéine : le Répresseur qui se lie à l'opérateur (sous une forme tétramérique), ce qui empêche l'ARN polymérase (fixée au promoteur) de progresser pour effectuer la transcription. Donc les trois enzymes ne sont pas produites car leurs gènes correspondants ne s'expriment pas, ils sont réprimés.



2- En présence de lactose et absence de glucose

En présence de lactose une molécule inductrice est synthétisée par une réaction de transglycosylation à partir du lactose (β , 1-4), il s'agit de **l'allolactose (β -D-galactopyranosyl- (1-6)- β -glucopyranose)**. Cette molécule va se fixer sur le répresseur et l'inactiver de sorte qu'il ne puisse plus se fixer à la séquence de l'opérateur. Permettant ainsi à l'ARN polymérase activée d'initier la synthèse de l'ARN (la synthèse des enzymes).

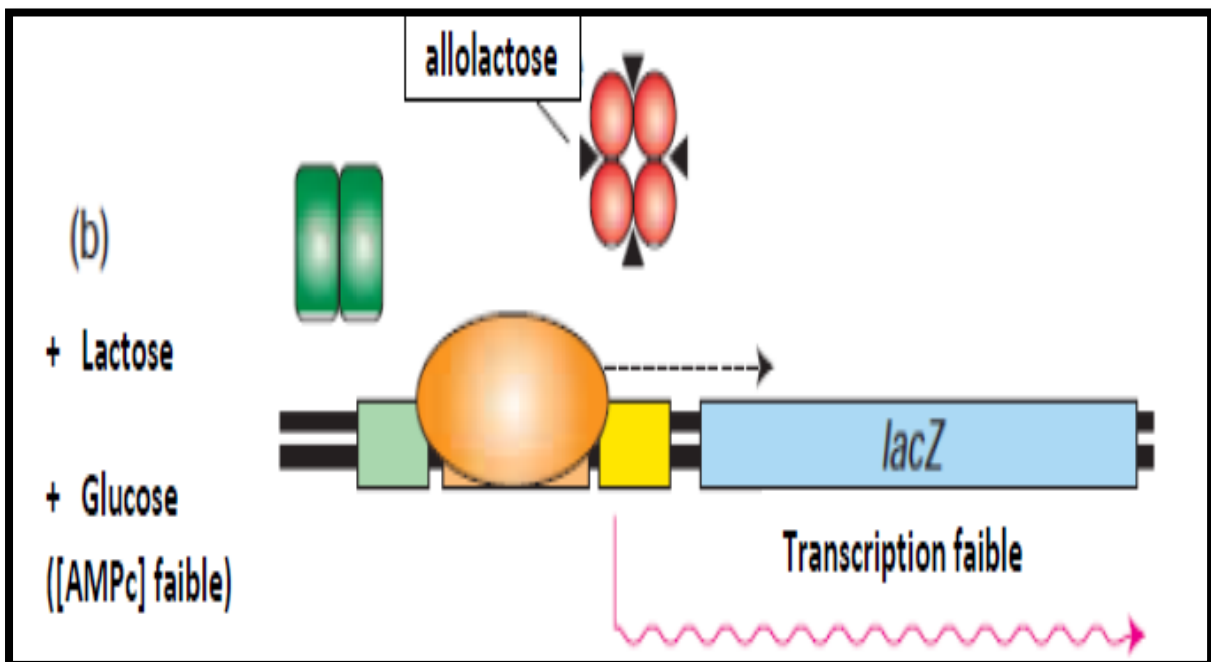
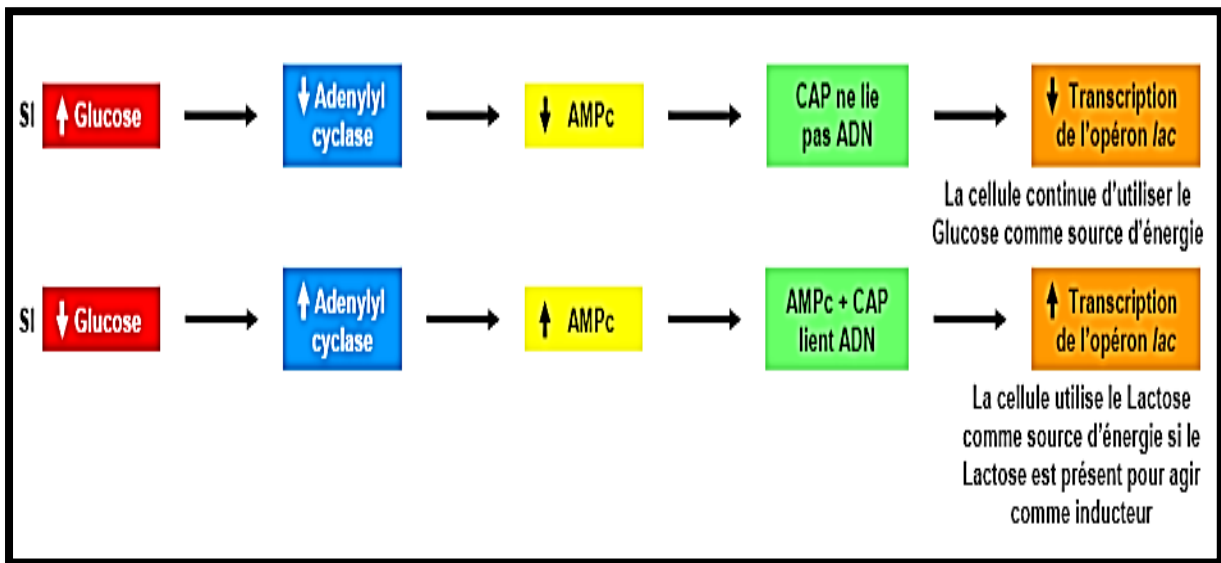
En absence du glucose, les niveaux d'AMPc (synthétisée à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase) augmentent, aboutissant à la fixation de la CAP à l'AMPc. Le complexe CAP-AMPc se fixe sur le site CAP. Induisant une forte fixation de l'ARN polymérase au promoteur pour augmenter le taux de la transcription (x50 fois).



3- En présence de glucose et lactose :

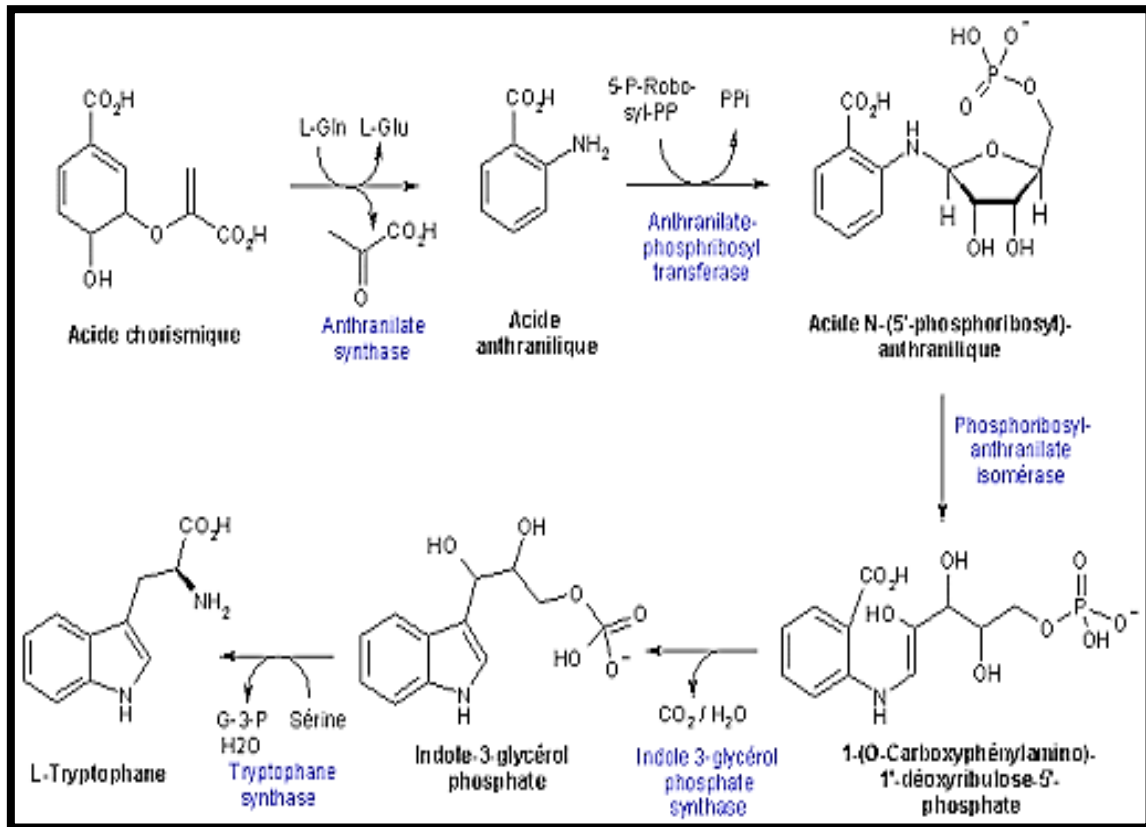
La **présence du lactose** induit la synthèse de l'allolactose qui se fixe au répresseur induisant son inactivation donc il se détache de la séquence de l'opérateur permettant à l'ARN polymérase activée d'initier la synthèse de l'ARN et des enzymes.

Cependant, **en présence de glucose** les niveaux d'AMPc diminuent et le complexe CAP-AMPc ne se forme pas et il ne se fixe pas sur le site CAP. Et donc la transcription n'est pas accélérée (faible taux de transcription).



3- Régulation de l'expression de l'opéron Tryptophane

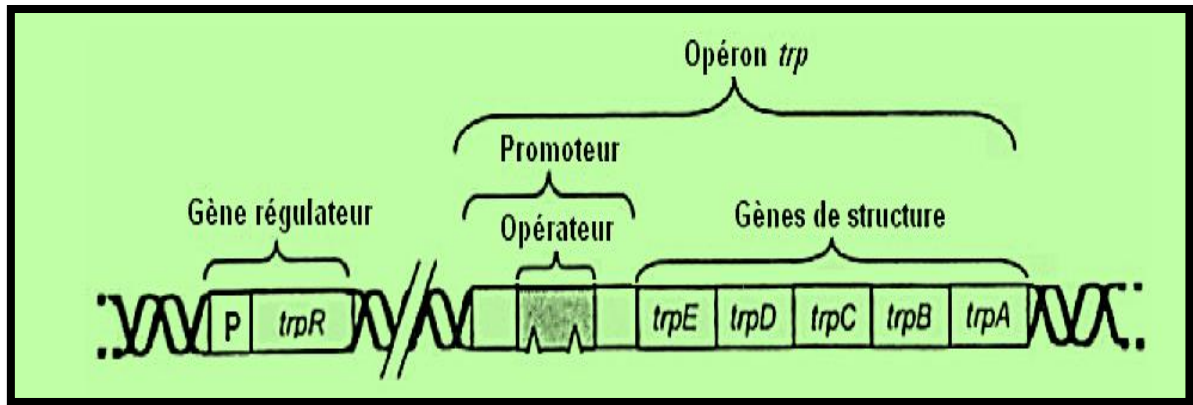
L'ensemble des gènes qui codent pour les enzymes de la voie de synthèse de tryptophane constitue l'*opéron trp*.



3-1- Structure de l'opéron Tryptophane :

L'opéron Tryptophane est constitué des éléments suivants :

- Gènes de structure** : cinq gènes codant pour des enzymes impliquées dans la synthèse du tryptophane (TrpE, TrpD, TrpC, TrpB et TrpA).
- Gène régulateur TrpR très éloigné de l'opéron *trp*** : codant pour un apo-répresseur (**répresseur Trp**). (Lorsque le gène *trpR* est transcrit, il y a production d'un répresseur sous forme inactive qui n'a pas d'affinité pour l'opérateur *trp*. Il ne prend sa forme active que s'il s'unit à une molécule de tryptophane).
- Un promoteur**
- Un opérateur** (la région de l'opérateur se situe à l'intérieur du promoteur)



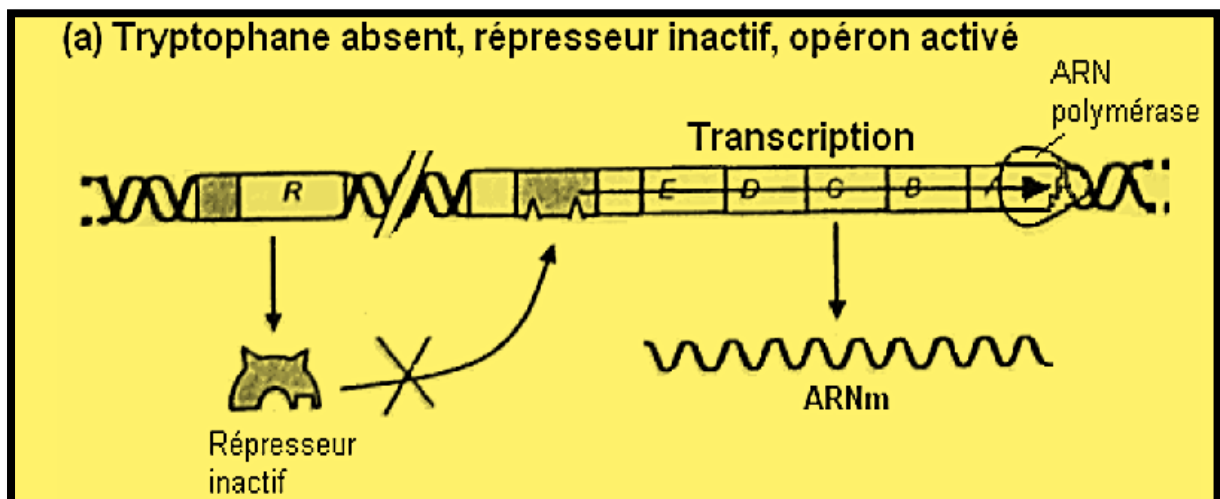
3-2- Régulation de l'opéron Tryptophane

3-2-1- Régulation par répression

Les gènes de l'opéron *Trp* sont contrôlés par un répresseur et ne s'expriment qu'à l'épuisement de tryptophane (l'absence du tryptophane qui arrête la répression).

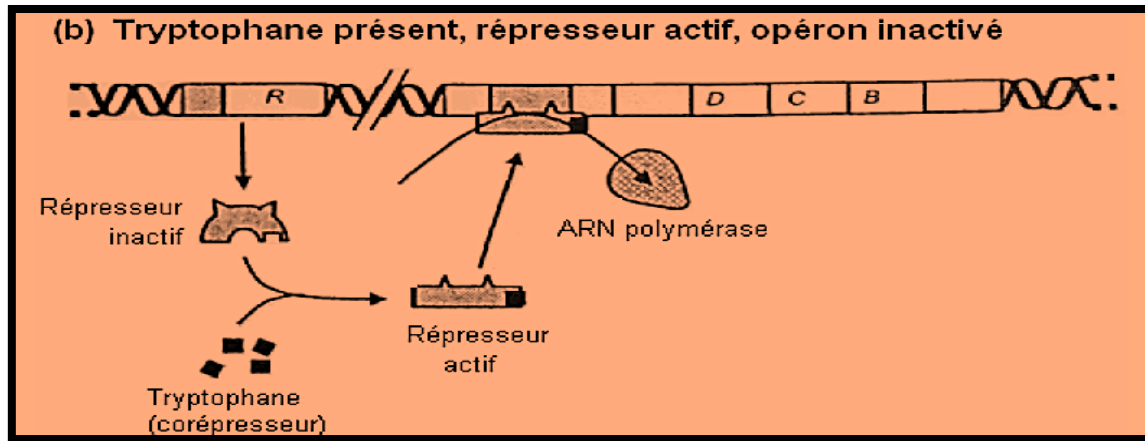
En absence du tryptophane :

Le répresseur est incapable de se fixer sur l'opérateur *trp*, l'ARN polymérase peut se lier au promoteur et transcrire les 5 gènes de structure.



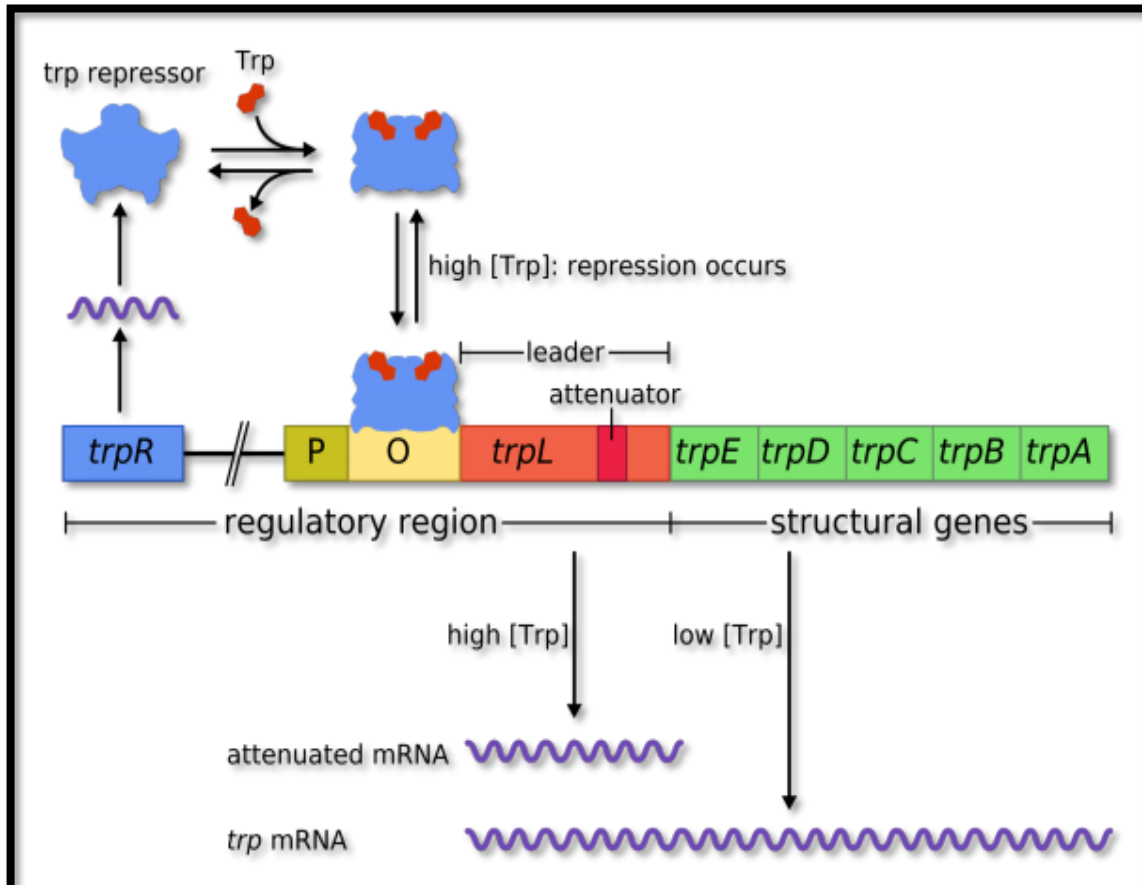
En présence du tryptophane :

Lorsqu'il y a du tryptophane dans la cellule, il se fixe au répresseur *Trp*, cela forme un complexe répresseur fonctionnel qui se lie à l'opérateur *trp* et réprime la transcription des cinq gènes de structure de l'opéron.



Le tryptophane, (le produit final des enzymes codées par l'opéron *trp*) agit ainsi comme un *co-répresseur*, c'est ce qui fait que lorsqu'on fournit à la bactérie du tryptophane, elle s'arrête d'en produire.

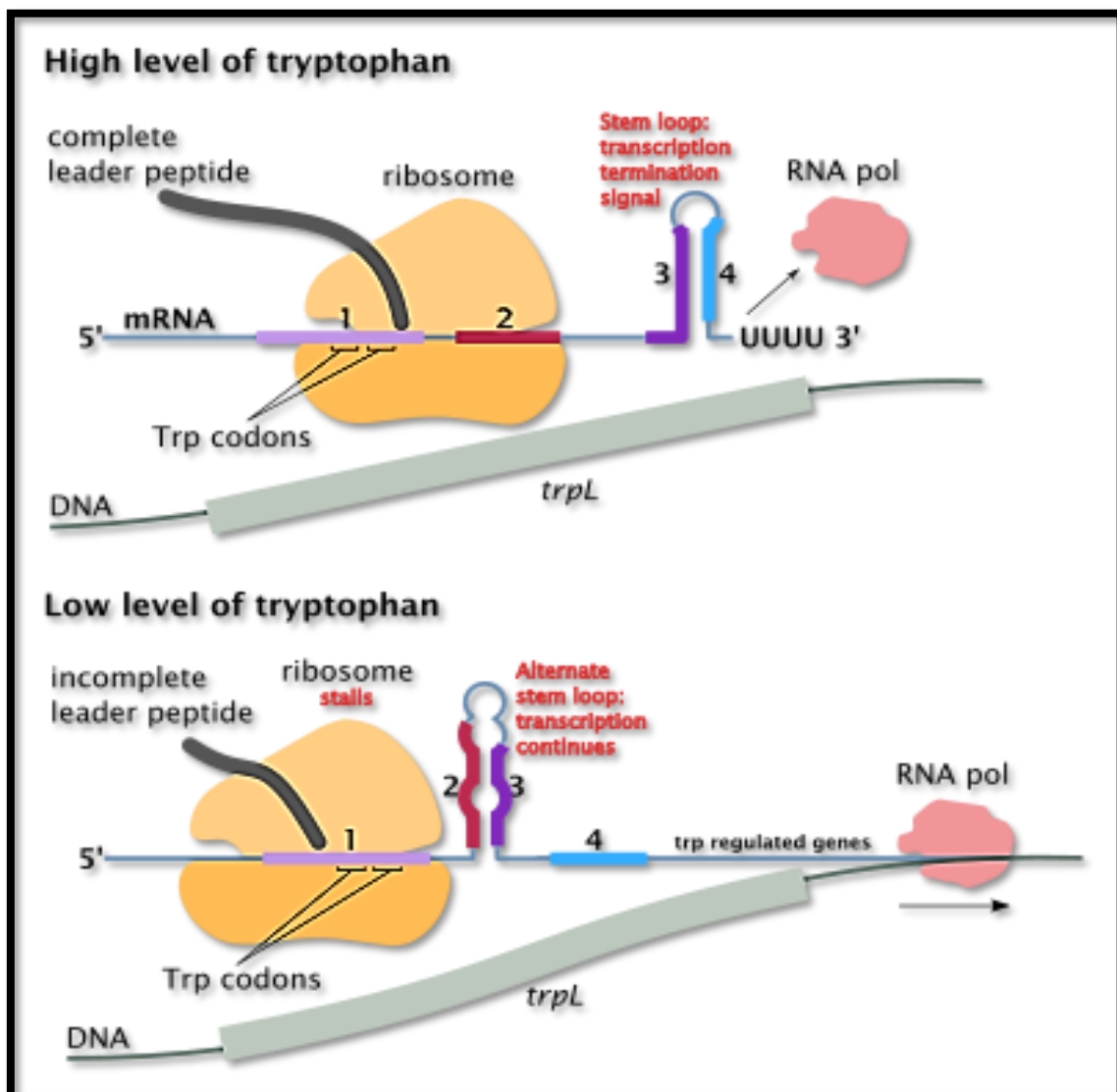
Si la concentration en tryptophane dans le milieu diminue, le tryptophane se dissocie du répresseur Trp, celui-ci quitte l'opérateur *trp* et la transcription des gènes de structure de l'opéron *trp* reprend. Les enzymes de la voie de synthèse du tryptophane constituent donc un exemple d'enzymes répressibles, c'est-à-dire que leur synthèse est inhibée par la présence du tryptophane.



3-2-2- Régulation par atténuation

- ✓ L'atténuation est un mécanisme de régulation de l'expression des gènes présent en particulier chez les bactéries.
- ✓ Elle consiste en une terminaison prématurée de la transcription, en amont des gènes de structure. Il n'y a alors pas de synthèse d'un ARN messager complet et donc pas d'expression.
- ✓ L'atténuation dépend de la capacité de l'ARN à former des structures secondaires entre des régions complémentaires

Si les taux de tryptophane sont élevés, la plupart des transcrits terminent leur synthèse de façon prématurée (incomplète). Au contraire, si les taux sont insuffisants, la polymérase transcrit les gènes en entier.



II- Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes

1- Introduction

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 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.

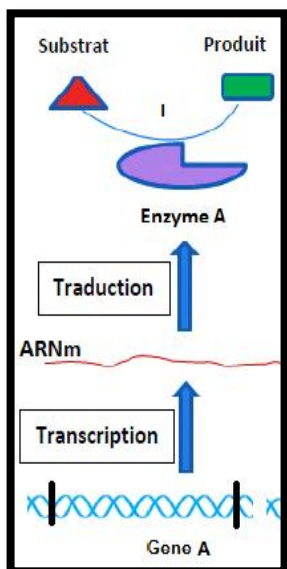
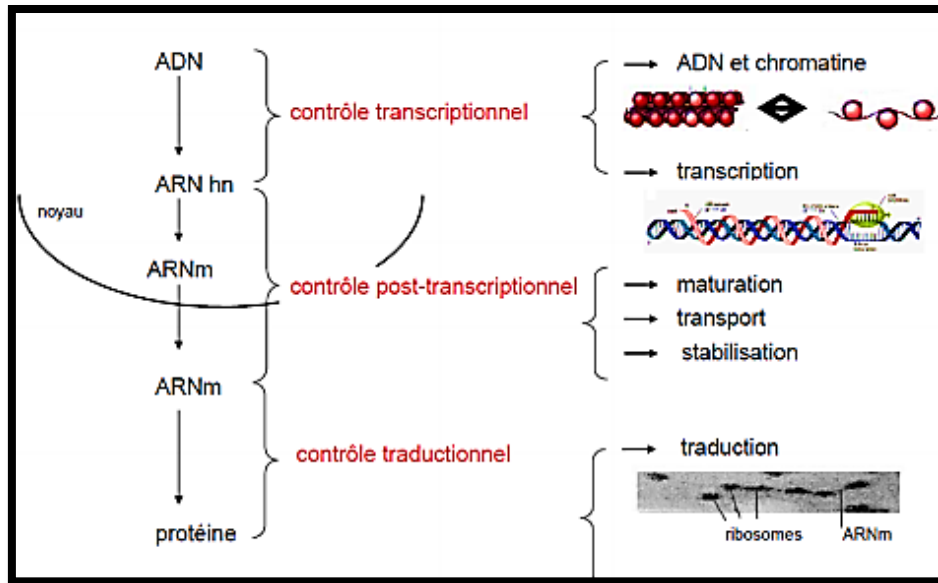
2- Structure des gènes eucaryotes

- ✓ Les gènes eucaryotes sont constitués de segments d'ADN codants (exons) et non codants (introns).
- ✓ La présence d'introns intercalés le long de la séquence codante constitue la différence la plus frappante entre un gène eucaryote et 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-prémessager.
- ✓ 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.

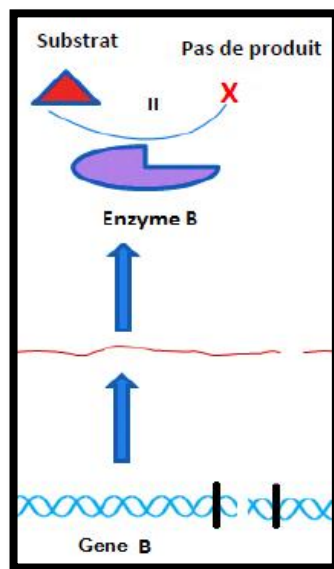
3- Niveaux de régulation de l'expression des gènes eucaryotes

Il n'y a pas de modèle général de régulation génétique chez les eucaryotes comme c'est le cas chez les procaryotes. La régulation de l'expression des gènes eucaryotes peut se faire à plusieurs niveaux.

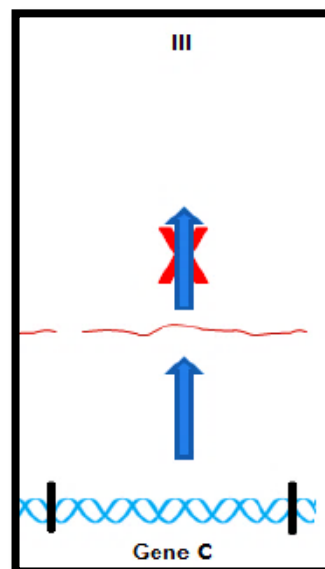
1. Niveau chromatinien
2. Niveau transcriptionnel (Maturation de l'ARN pré-messager ; Transport de l'ARNm du noyau vers le cytoplasme)
3. Niveau traductionnel
4. Niveau post-traductionnelles



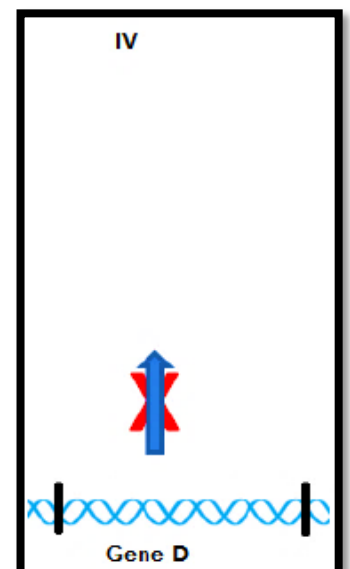
Absence de contrôle



Contrôle de l'activité enzymatique (post traductionnel).



Contrôle traductionnel (Pas de synthèse de l'enzyme)

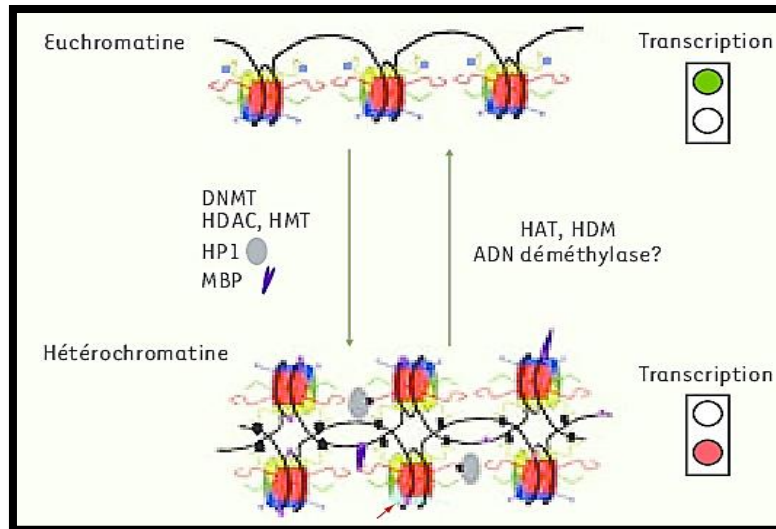


Contrôle transcriptionnelle (Pas de synthèse d'ARNm).

3-1- Niveau chromatinien :

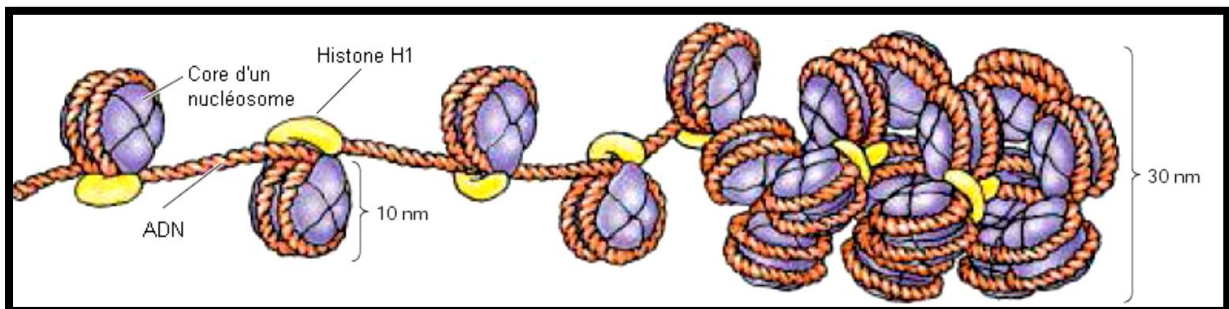
A. Accessibilité de l'ADN

L'ADN peut exister sous forme lâche appelée *Euchromatine*, ou sous forme compactée, l'*hétérochromatine*. Sous cette dernière forme, les gènes ne sont pas accessibles aux polymérasés.



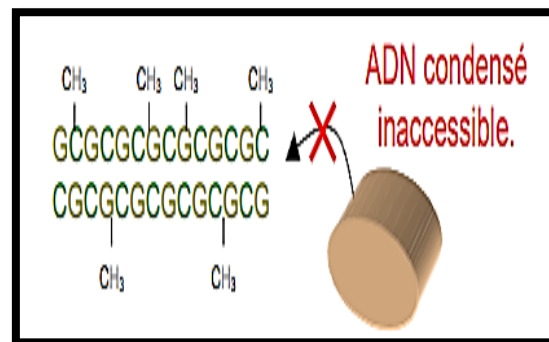
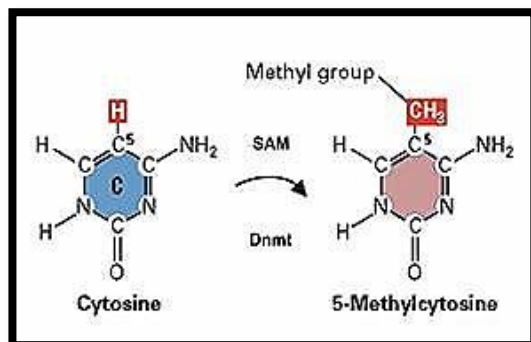
B. Remaniement de la chromatine

En jouant sur la manière dont l'ADN est enroulé autour des nucléosomes, l'expression des gènes est régulée.



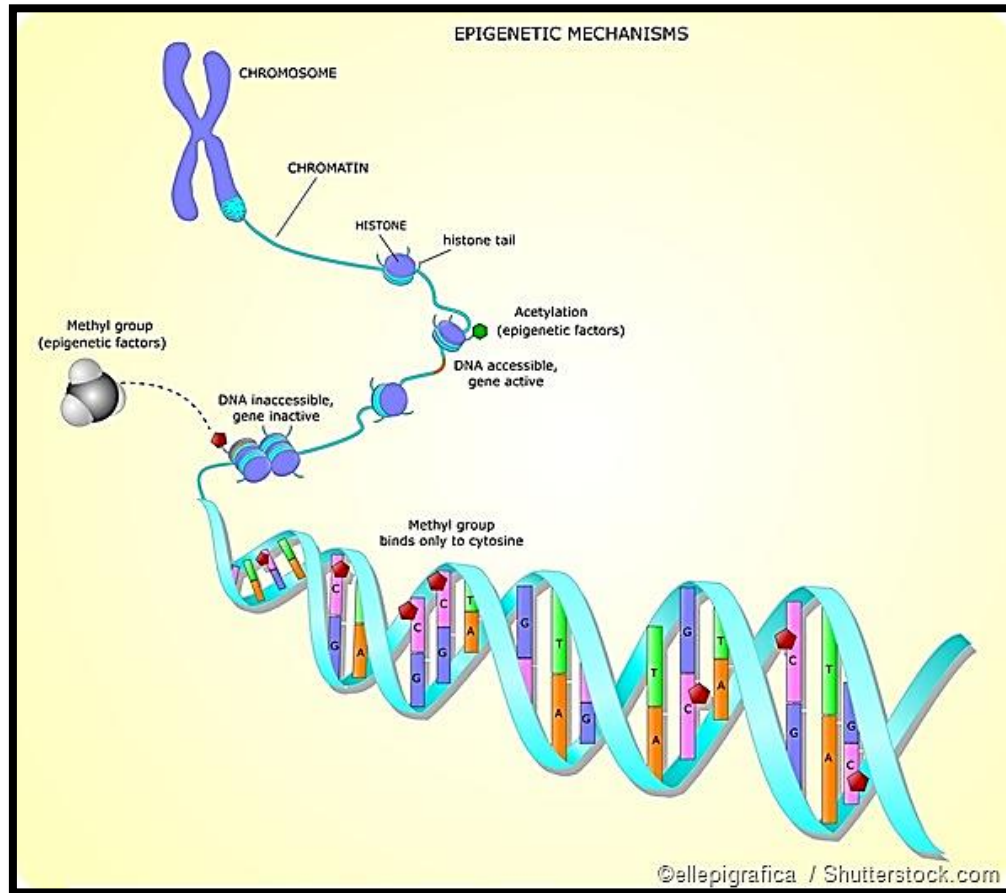
C. Méthylation des bases

L'ADN peut être méthylié au niveau des bases, notamment *les répétitions de G et C*. La méthylation des bases est reconnue par des enzymes et déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes.



D. Modification des histones

Les histones peuvent être méthylés, acétylés et /ou phosphorylés. Cela modifie l'expression de l'ADN au niveau de ces histones.



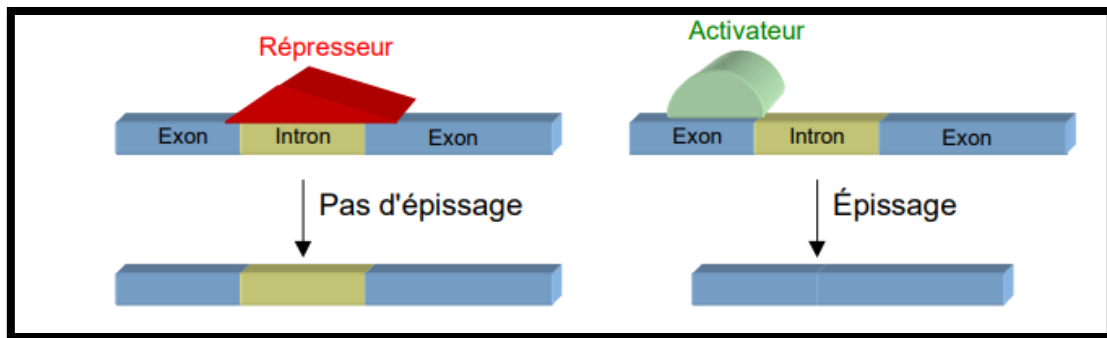
3-2- Régulation transcriptionnelle

La régulation de la transcription peut survenir en réponse aux signaux exogènes et endogènes. Les régulateurs endogènes les plus connus sont les hormones.

- Les hormones peuvent se fixer sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules cibles générant ainsi un signal intracellulaire transmis à l'ADN qui peut activer ou réprimer un gène ou un groupe de gènes particuliers.
- Ou passer librement à travers la membrane plasmique pour atteindre leurs récepteurs qui peuvent être dans le cytoplasme ou le noyau.

3-3- Régulation post-transcriptionnelle par le contrôle de la maturation des ARNm

Des protéines peuvent se lier au transcrit primaire afin de modifier l'épissage des introns. (activation ou inhibition).



3-4- Régulation de la traduction

La synthèse de la protéine est régulée par le taux d'un métabolite cellulaire. Exemple : 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.

3-5- 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.