

CHAPITRE III : REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES

1. Régulation au niveau de l'ADN

L'ADN est organisé en une structure dite « chromatine » grâce à des protéines histones. Des enzymes recrutées par des activateurs sont capables de modifier les histones ou bien l'ADN en ajoutant ou en retirant des groupements chimiques.

1.1. Domaines de la chromatine

- **Hétérochromatine** : état de l'ADN condensé, transcriptionnellement inactive (elle rend impossible la transcription). Typiquement, les séquences télomériques et centromériques sont sous forme d'hétérochromatine, ces régions contiennent peu ou pas de gènes.
- **Euchromatine** : état de l'ADN décondensé, transcriptionnellement active. Seules les séquences de l'euchromatine sont exprimées.

1.2. Modification des histones par Acétylation et Phosphorylation

La modification enzymatique des histones détermine la conformation de la chromatine (passage de l'hétérochromatine à l'euchromatine ou l'inverse), et par conséquent l'activité du gène. En effet l'état de modification épigénétique des histones est héréditaire.

- Les « histones acétyl-transférases » ajoutent des groupements acétate sur les histones, ce qui active les gènes (détachement des histones acétylées de l'ADN).
- Des répresseurs effectuent l'activité inverse : ils recrutent des modificateurs d'histones, comme les « histones désacétylases » capables de désacétyler les histones. Elles modulent ainsi l'accessibilité du gène par les enzymes de transcription (gène inactif à l'état hétérochromatine).
- La phosphorylation (ajout des groupements phosphate) des histones, permet d'inactiver les gènes.

1.3. Méthylation de l'ADN

D'autres enzymes « ADN méthylase » influent sur l'activité des gènes en méthylant (ajout des groupements « méthyle ») les bases cytosines et les sucres de l'ADN, ce qui inactive la chromatine (inhiber des gènes).

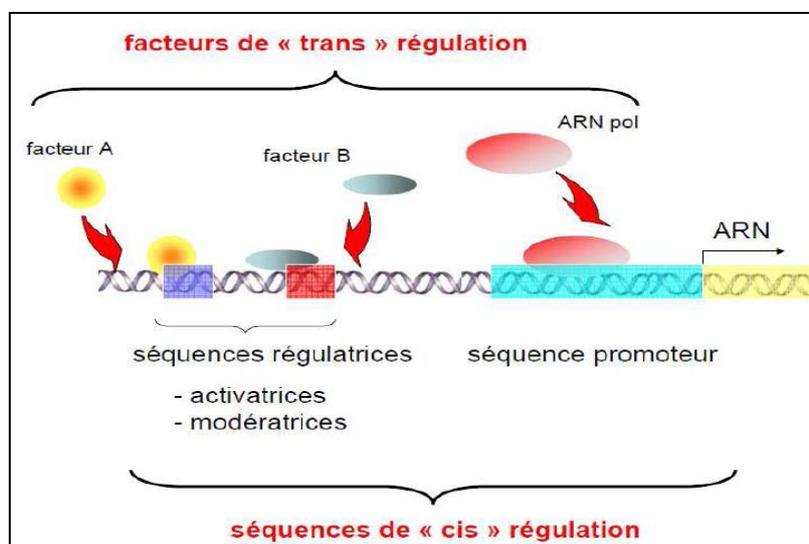
- Chez les eucaryotes, environ 5% des cytosines dans le génome sont méthylées
- La méthylation de l'ADN se produit généralement au niveau des séquences CpG. Ces îlots CpG (aussi appelés îlots CG) sont généralement associés aux promoteurs et donc à l'activité des gènes.
- La méthylation se produit après la réplication de l'ADN. À la suite de la réplication, les gènes codant pour ces méthyltransférases sont activés et les enzymes reconnaissent le brin hémiméthylé et méthylent le nouveau brin (elle touche les deux brins). C'est également un

phénomène d'extinction génique (en effet la méthylation empêche la liaison des complexes enzymatiques de la transcription ainsi que des activateurs).

Exemple : Il est à noter que chez les mammifères femelles, seul l'un des deux chromosomes X est actif. L'autre est désactivé par méthylation. Les cellules cancéreuses sont hypométhylées.

Certains gènes ne s'expriment que dans certains tissus car ils sont méthylés dans les autres. La méthylation d'ADN est héréditaire (épigénétique).

2. Régulation transcriptionnelle



2.1. Séquences cis-régulatrices

Les promoteurs des gènes sont des séquences nucléotidiques « cis-régulatrices » qui servent de sites de reconnaissance pour la machinerie transcriptionnelle. Ils déterminent le site d'initiation et la direction de la transcription. Un promoteur est constitué de séquences conservées suivantes :

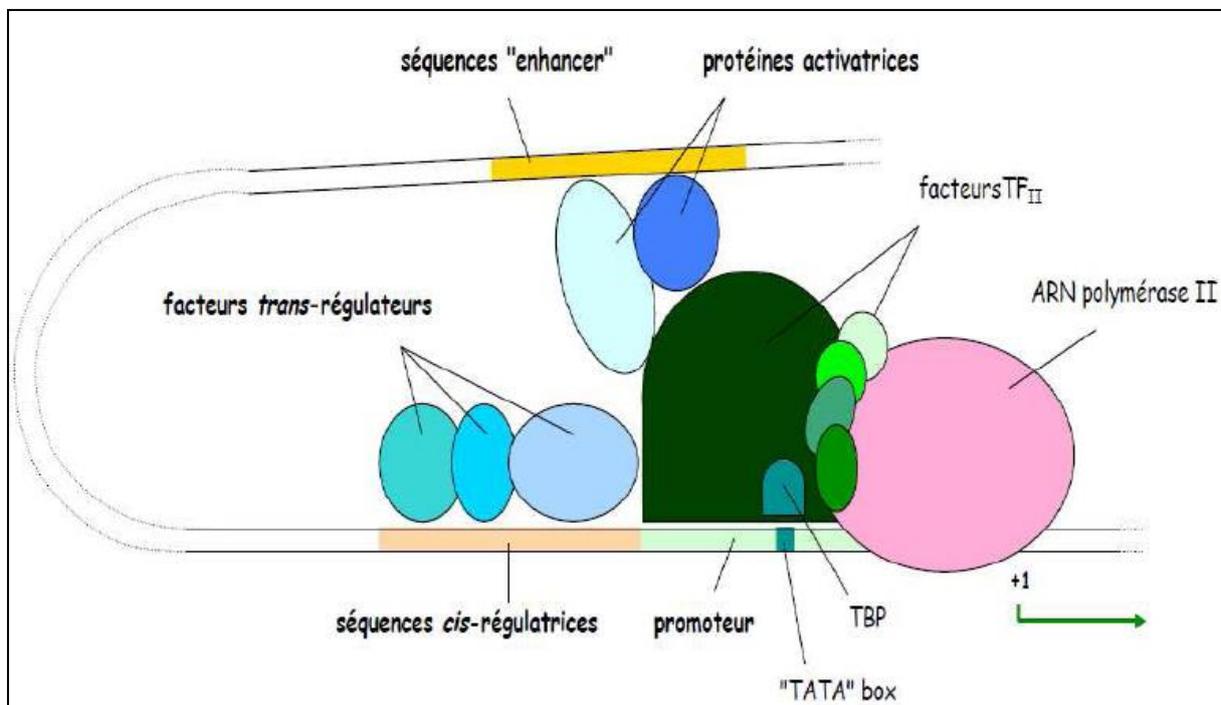
- **La boîte TATA** (séquence consensus de 7 à 8 paires de bases AT), située à -25 nucléotides en amont du site d'initiation de la transcription, elle lie l'ARN polymérase II.
- **La boîte CAAT** (séquence consensus CCAAT), localisée à -75 ou -80 pb en amont du site d'initiation de la transcription, c'est le site de fixation de protéines régulatrices sur l'ADN et elle augmente l'efficacité du promoteur.
- **La boîte GC** (séquence consensus GCGCGG), située à -100. Comme la boîte CAAT, la boîte GC lie les facteurs de transcription et agit comme enhancer (activateur de la transcription).

La transcription des gènes chez les eucaryotes est régulée non seulement par la région promotrice, mais également par des séquences situées de part et d'autre du gène à une distance importante :

➤ **Les enhancers** (activateur), activent les promoteurs de certains gènes en utilisant des facteurs de transcription qui modifient la conformation de la chromatine, puis induire des courbes et des boucles dans l'ADN pour le rapprocher du promoteur.

➤ **Les silencers**, inhibent la transcription avec le même mécanisme décrit pour les enhancers.

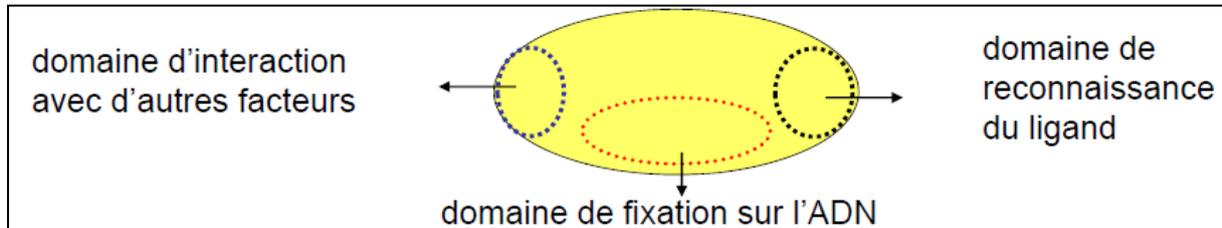
NB : Suivant les promoteurs, *le type, le nombre, la position et l'orientation de ces séquences varient*. Il arrive que des promoteurs soient dépourvus de certaines de ces séquences (taille des promoteurs varie). Mais tous ces facteurs influent sur la performance du promoteur.



2.2. Protéines trans-régulatrices

Ces protéines viennent se fixer aux séquences cis et peuvent être

- **Des activateurs ou facteurs de transcription**: se lient aux enhancers et capables d'interagir avec les protéines du complexe de transcription et l'ARN polymérase. Ces activateurs possèdent deux domaines fonctionnels, le domaine de liaison à l'ADN qui est l'enhancer (qui présente des structures tridimensionnelles spécifiques : doigts-à-zinc...) et le domaine qui active la transcription par interaction protéine-protéine. D'autres domaines peuvent exister comme les domaines de liaison à des co-activateurs (ligands) qui régulent leur activité (hormones ou petits métabolites).
- **Des enzymes** capables de modifier les nucléosomes.
- **Des répresseurs** empêchant la fixation, entre autres, de l'ARN polymérase.



Motifs d'interaction avec l'ADN

- **hélice-coude-hélice**

(A) (B)
- **dimère hélice-boucle-hélice**

boucle
- **« doigts de zinc »**
- **« leucine zipper » ou glissière à leucine**

Basic region binds DNA

Basic region binds DNA

Subunit 1

Subunit 2

3. Régulation post-transcriptionnelle

La régulation de l'expression des gènes peut se faire au niveau post-transcriptionnel. Elle consiste à un ajout d'une coiffe en 5' et d'une queue poly A en 3' de l'ARNm et l'épissage des exons et l'excision des introns. Une fois dans le cytoplasme, la stabilité de l'ARNm est contrôlée par des petits ARN cytoplasmiques (seule la stabilité des ARNm sera détaillée dans ce chapitre, les autres niveaux de régulation sont détaillés dans le chapitre transcription) .

L'extinction de l'expression génique par des petits ARN

Ces petits ARN d'environ 21 nucléotides ont initialement découvert chez les plantes sont capable de réguler l'expression de gènes dans le cytoplasme soit en induisant leur dégradation (ARNsi), ou bien en empêchant la traduction par leur liaison à l'extrémité 3' de l'ARNm (ARNmi).

A. Dégradation de l'ARNm par des petits ARN interférents (ARNsi) :

- Ce processus commence avec un double brin d'ARN (70 nucléotides) qui est dégradé par une protéine dite « Dicer » (activité ARNase double brin).
- Les produits de ce clivage sont des petits ARN (21 nucléotides) appelés « petits ARN interférents (ARNsi : *short interfering RNA*).
- Les ARNsi se séparent en simple brin (sens et anti-sens).
- Les brins antisens se lient à un complexe protéique RISC (RISC : RNA induced silencing complex).
- Les séquences des ARNsi reconnaissent leur complémentaires sur l'ARNm et se lient à ce dernier par hybridation ARN-ARN.
- Le complexe RISC coupe l'ARNm au niveau de la région hybridée à l'ARNsi, puis le fragment d'ARNm généré est dégradé.

B. Blocage de la traduction de l'ARNm par des micro-ARN (ARNmi) :

- Le précurseur des ARNmi est un ARN d'environ 130 nucléotides en forme d'épingle à cheveux (imparfaitement apparié).
- Cet ARN précurseur est dégradé par la protéine « Dicer » en plusieurs petits ARNmi (19 à 24 nucléotides).
- Ces ARNmi s'hybrident avec la région 3' non traduite (UTR) de l'ARNm et bloquent leur traduction.
- Chez les plantes, ces ARNmi peuvent aussi initier la dégradation des ARNm.

NB : le contrôle de l'expression génique joue un rôle dans le contrôle du développement.

La majorité des cibles des ARNmi d'*Arabidopsis thaliana* sont des facteurs de transcription importants dans le déterminisme cellulaire lors du développement de la plante.