

Régulation de l'expression des gènes

Chez les eucaryotes

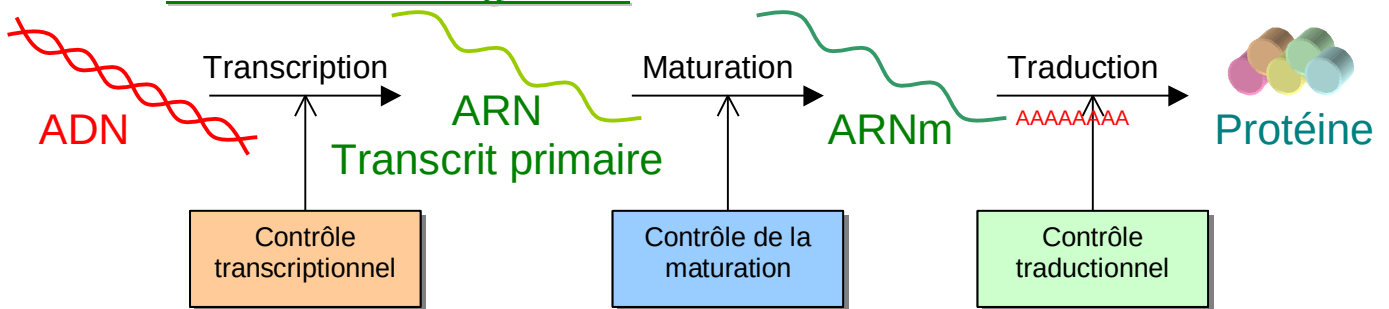
I Mise en evidence et signification de la régulation

A. Mise en évidence

Les cellules peuvent s'adapter pour utiliser les ressources du milieu de manière optimale, ou elles peuvent se différencier. Cela suggère que des cellules, de matériel génétique identique, expriment leurs gènes de manière différente.

Où peuvent s'effectuer ces régulations ?

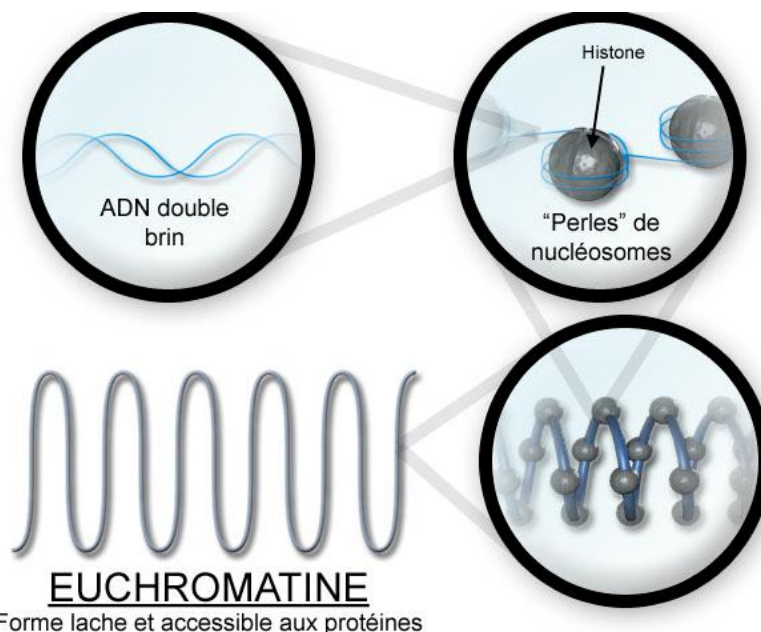
B. Niveaux de régulation



II Différents niveaux de contrôle

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 polymérase.



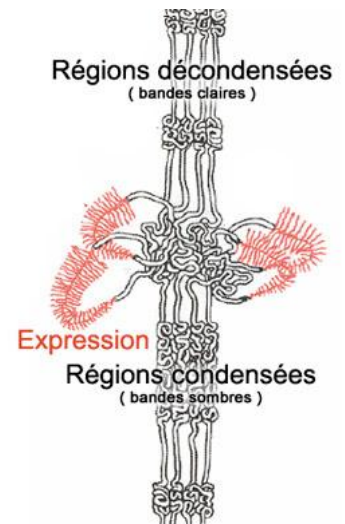
1) Position des gènes le long du chromosome

Certaines parties du chromosomes sont plus condensées que d'autres. Ainsi en plaçant un chromosome près d'un télomère, on observe que le gène est inexprimé. En effet, les télomères sont des régions condensées.

Au cours du développement, en changeant les régions qui sont condensées, la cellule contrôle quels gènes sont exprimés, et permet la croissance normale de l'organisme.

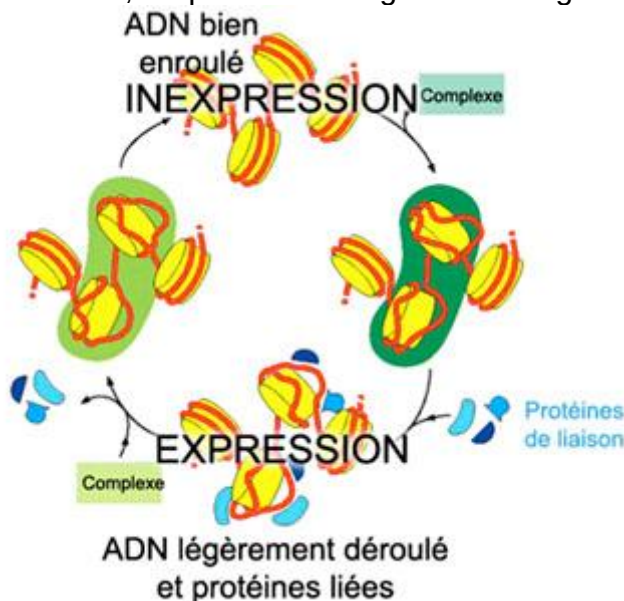


Ex : les chromosomes polyténiques sont des chromosomes géants qui, observés au microscope, laissent apparaître des bandes claires et des bandes sombres. Ces bandes correspondent en fait à des alternances entre régions condensées et décondensées.



2) Remaniement de la chromatine

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



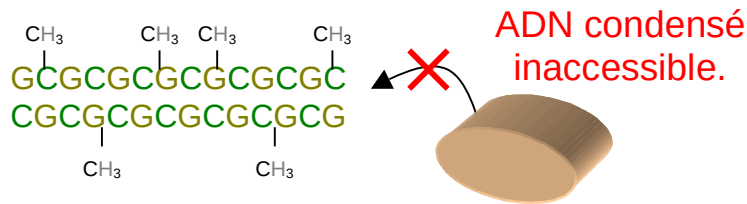
3) Modification des histones

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

N-terminal tail		modification state	"meaning"
N — 9 10 14 18 23 28 —		unmodified	gene silencing?
N — Ac — 14 —		acetylated	gene expression
N — Ac — 9 —		acetylated	histone deposition
N — Me — 14 —		methyated	gene silencing/ heterochromatin
N — P — 18 — P — 28 —		phosphorylated	mitosis/meiosis
N — P — 9 — Ac — 14 —		phosphorylated/ acetylated	gene expression
N — Me — 9 — P — 14 — Ac — 18 — Me — 23 —		higher-order combinations	?

4) Méthylation des bases

L'ADN peut être méthylé 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.



Remarque : la méthylation est conservée au cours des divisions cellulaires

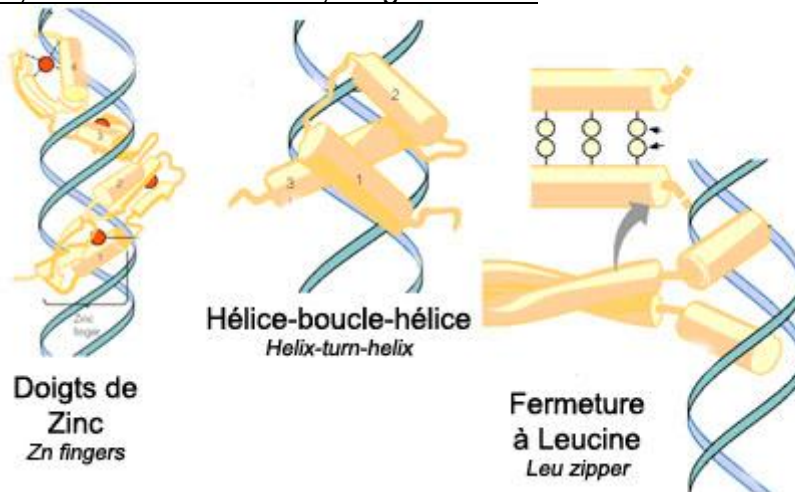
B. Séquences régulatrices

Les gènes des eucaryotes possèdent des séquences régulatrices, souvent présentes en amont du promoteur de ces gènes. On appelle le motif d'ADN régulé un cis-régulateur, et le facteur de transcription se fixant spécifiquement au cis-régulateur de manière à l'activer ou à l'inhiber un trans-régulateur.

Les cis-régulateurs sont des séquences de 6 à 15 nucléotides, pouvant être placées en amont, entre, ou dans les introns de la séquence codante.

Les trans-régulateurs reconnaissent ces séquences et activent ou inhibent leur expression. Ces protéines possèdent un domaine de fixation sur l'ADN, un domaine d'action (répression ou activation) et souvent un domaine d'interaction avec d'autres ligands.

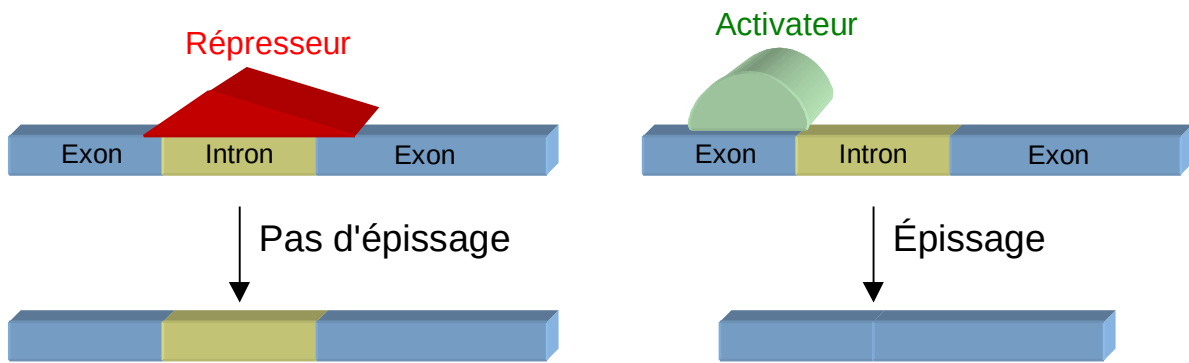
Le domaine de fixation est souvent constitué des structures suivantes : Hélice-boucle-hélice, fermeture à Leucine, doigts de Zinc.



III Régulation post-transcriptionnelle

A. Contrôle de la maturation des ARNm

Des protéines peuvent se lier au transcrit primaire afin de modifier l'épissage des introns. En effet, elles peuvent activer ou inhiber la coupure de certains introns.



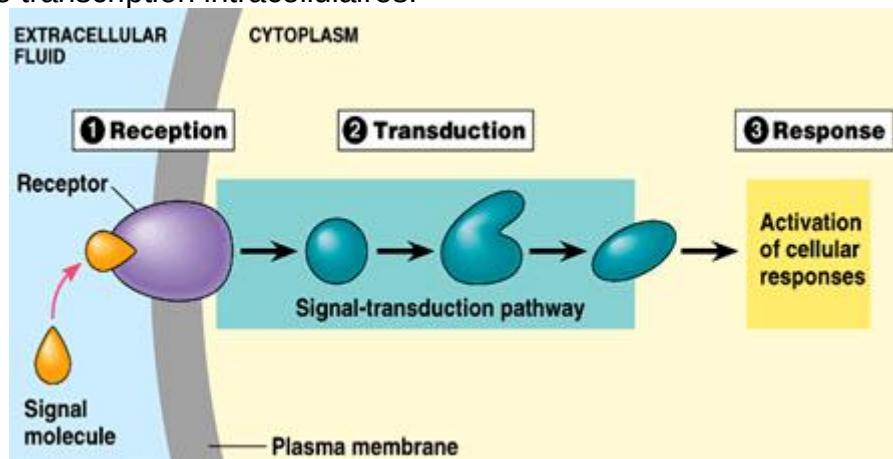
B. Contrôle de la traduction

La traduction d'un ARNm commence à partir du premier codon **AUG** rencontré. Cependant un ribosome peut "sauter" un codon initiateur. En effet, la détection de ce codon par le ribosome dépend des codons voisins et de la présence de facteurs de traduction (eIF).

V La transduction du signal

A. Signalisation et traitement de l'information

La transduction est la transmission d'un message extracellulaire vers les facteurs de transcription intracellulaires.



Différents messagers extracellulaires peuvent déclencher ces mécanismes : des hormones, des stimuli extérieurs (lumière, chaleur, nutriments ...) ou encore des interactions directes entre cellules.

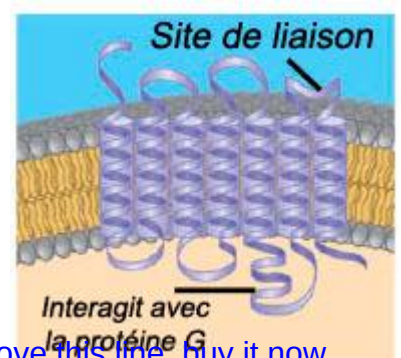
Les récepteurs de ces messages sont aussi variés : ils peuvent être membranaires et alors le messager reste hors de la cellule, la transmission se fait par une suite de réactions, ou ils peuvent être nucléaires et le messager entre dans la cellule pour activer directement le facteur de transcription.

B. Récepteurs transmembranaires

La plupart des signaux extracellulaires ne pouvant pas passer la membrane plasmique, un récepteur membranaire va transmettre le message. Ils sont en général constitués d'un domaine de fixation extracellulaire, ainsi que d'un autre domaine intracellulaire qui a généralement une activité enzymatique.

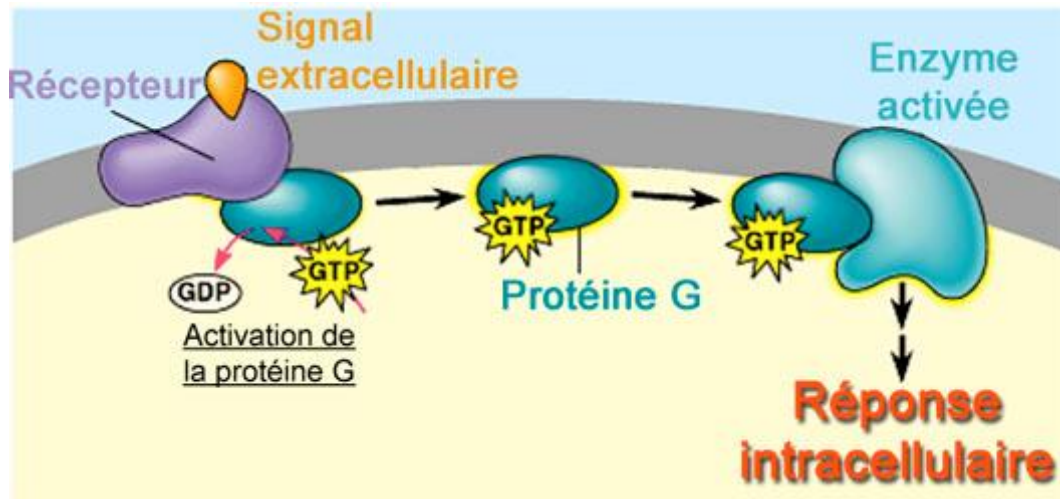
1) 7 domaines

Ces protéines possèdent 7 hélices intramembranaires. Au contact du signal extracellulaire, elles phosphorylent une protéine

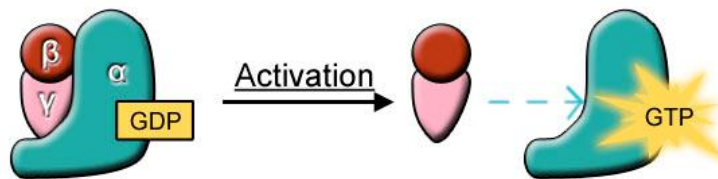


G qui va alors se déplacer pour activer une dernière enzyme, qui va alors pouvoir transmettre le signal dans la cellule .

Lorsque le signal n'est plus présent, la protéine G perd son groupement phosphate. Ces activations et inactivations sont très rapides.

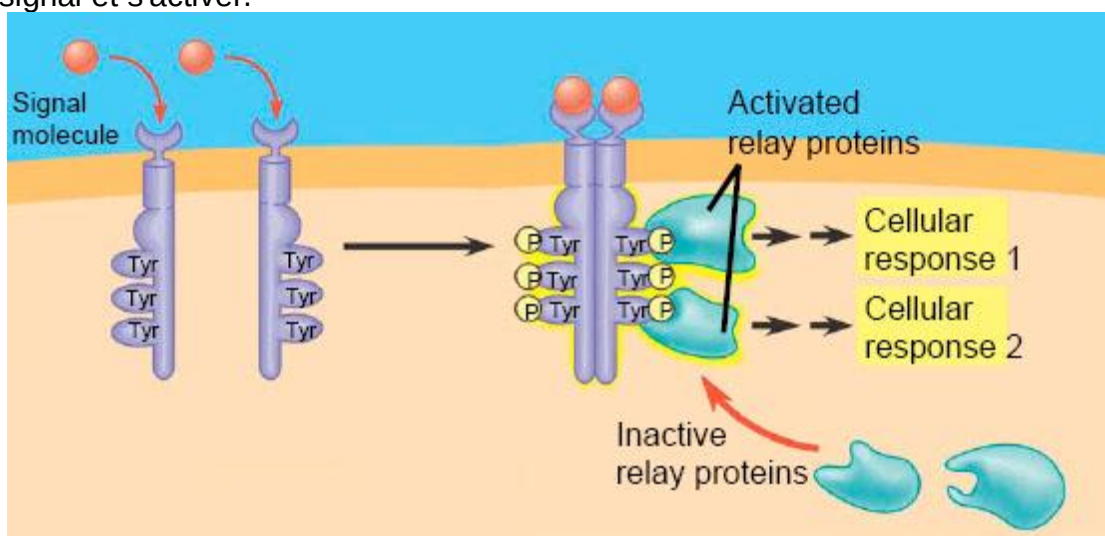


La protéine G est en fait constituée de deux sous-unités qui se séparent sous l'action du récepteur activé.



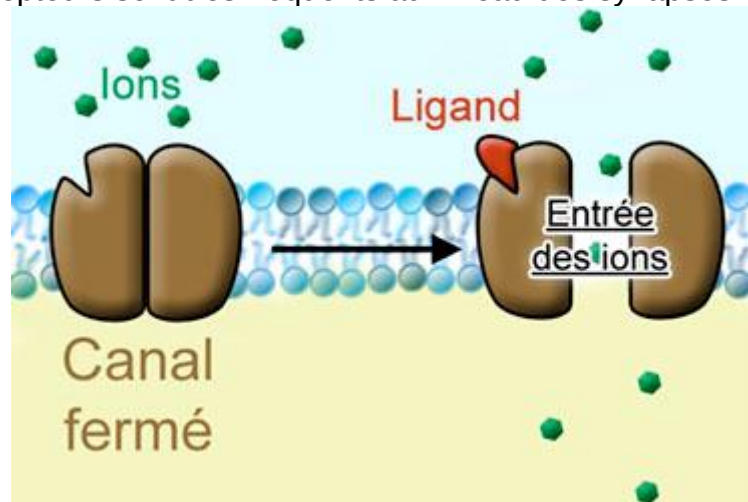
2) Tyrosine kinase

Ce récepteur est cette fois-ci constitué de deux sous-unités. Au contact du signal extracellulaire, elles s'associent et leurs extrémités intracellulaires deviennent phosphorylées au niveau des Tyrosines. Diverses protéines vont alors reconnaître ce signal et s'activer.



3) Canaux ioniques

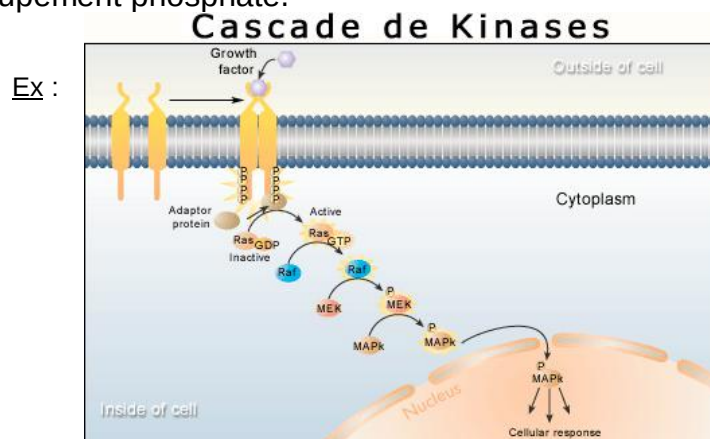
Ces protéines normalement fermées, peuvent être ouvertes par l'intermédiaire d'un ligand, ce qui va permettre le passage d'un certain type d'ions à l'intérieur de la cellule. Ces récepteurs sont très fréquents au niveau des synapses.



C. Transmission de l'information

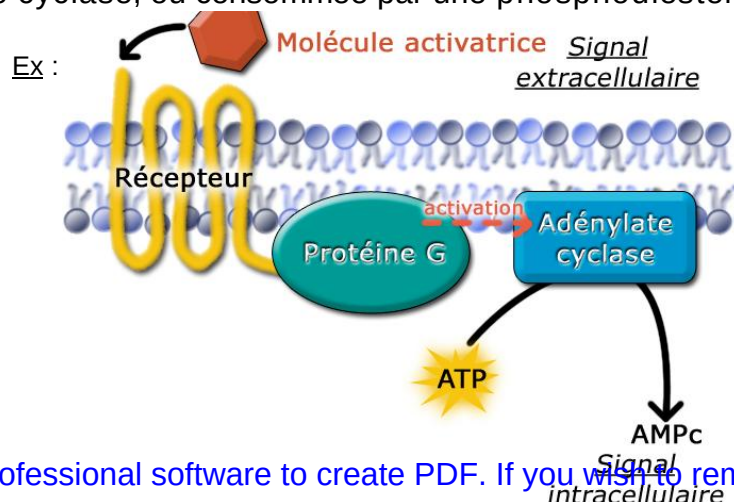
1) Modifications protéiques

À l'intérieur de la cellule, le signal intracellulaire peut se faire par l'intermédiaire d'enzymes qui deviennent activées par l'ajout ou le retrait d'un groupement chimique, telles que les kinases et les phosphatases qui ajoutent ou retirent un groupement phosphate.



2) Seconds messagers

Le signal intracellulaire peut aussi être pris en charge par de petites molécules appelées seconds messagers. La concentration de ces messagers à l'intérieur de la cellule fait varier son métabolisme. Par exemple, l'AMPc peut être synthétisées par une adénylate cyclase, ou consommée par une phosphodiesterase.



Il existe aussi des phospholipides membranaires qui peuvent jouer le rôle de second messenger, tels que le phosphatidylinositol. Une Tyrosine kinase peut activer une phospholipase C qui va couper le phospholipide. Le diacylglycérol ainsi libéré peut activer une kinase C, tandis que l'inositol peut activer certains récepteurs, notamment pour libérer du calcium dans les réticulums endoplasmiques.

