




**Université A.MIRA Bejaia**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Physico-Chimique**  
**Licence Génétique**

# **Génétique des Eucaryotes**

Chargée du module:  
**Dr. OURABAH A. epse BOUDJOUAN**

**2024-2025**



# **Chapitre V**

## **Régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes**



## **V.1. Contrôle épigénétique**

- Influence de la chromatine
- Méthylation de l'ADN

## **V.2. Régulation génétique**

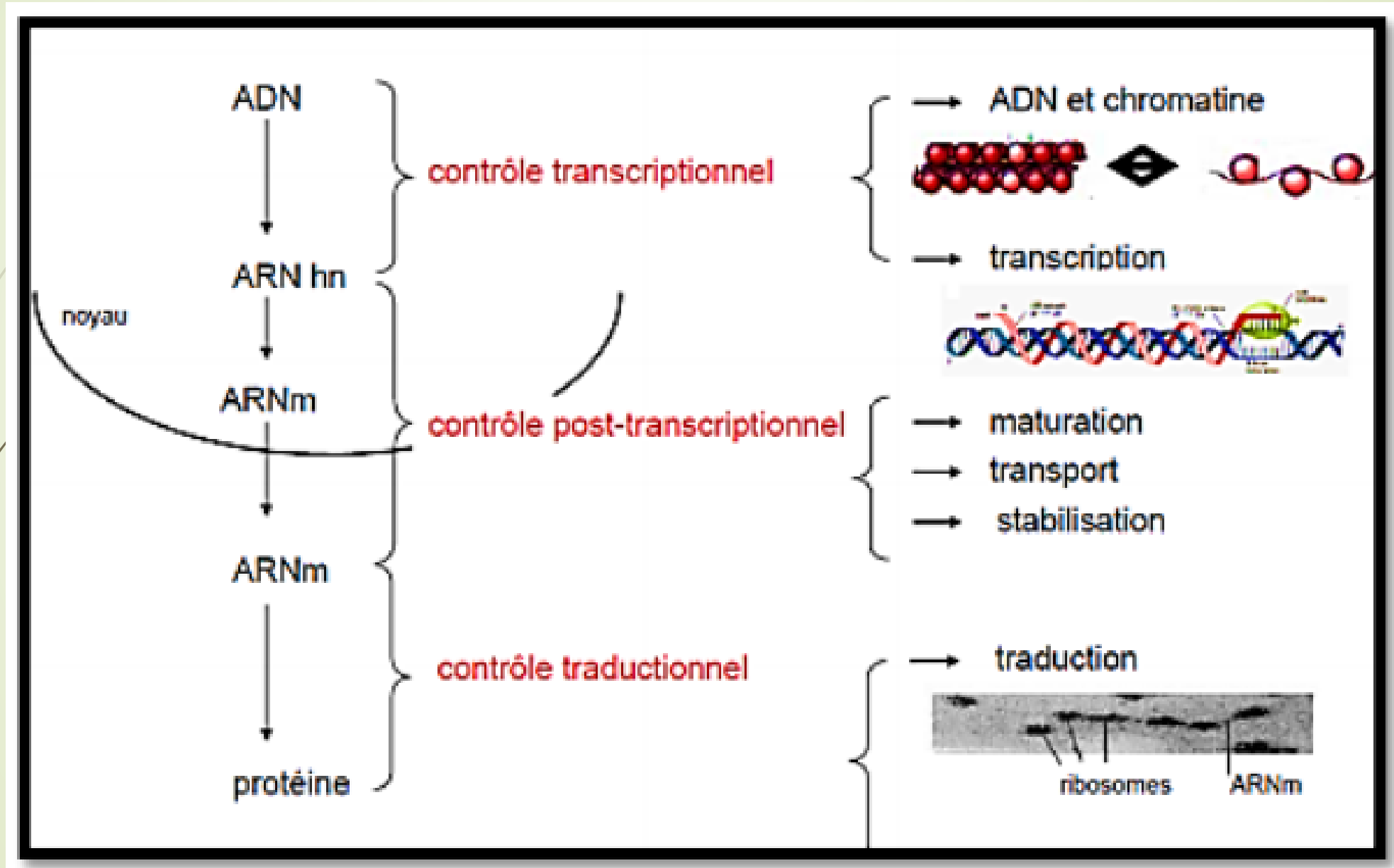
- Régulation transcriptionnelle
- Régulation post-transcriptionnelle
- Régulation traductionnelle et post-traductionnelle

**La régulation de l'expression des gènes** comporte l'ensemble des mécanismes de régulations mis en œuvre pour passer de l'information génétique incluse dans une séquence d'ADN à un produit de gène fonctionnel (ARN ou protéine).



La structure du gène ainsi que toutes les étapes allant de la séquence d'ADN au produit final peuvent être régulées, que ce soit la **transcription**, la **maturation des ARNm**, la **traduction des ARNm** ou la **stabilité des ARNm et protéines**.

# Niveaux de régulation de l'expression des gènes



# V.1. Contrôle épigénétique

## Génétique *versus* Épигénétique

### Modifications génétiques

➡ Mutation : Altération de la séquence nucléotidique



**Héritable !**

**Irréversible !**

### Modifications épigénétiques

➡ Aucune altération de la séquence nucléotidique

➡ Modification de l'activité transcriptionnelle des gènes



Méthylation de l'ADN  
(îlots CpG)



Modifications post-traductionnelles des  
histones  
(code histone)



# Influence de la chromatine

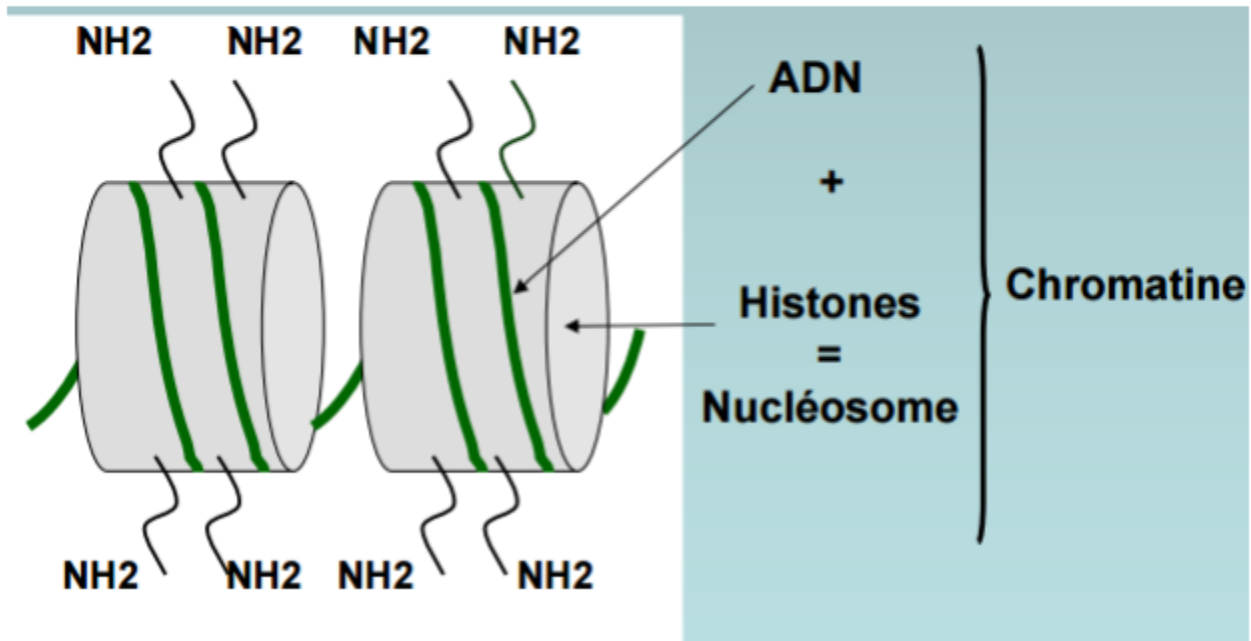
## Modifications post-traductionnelles des histones

- Acétylation (K)
- Méthylation (K/R)
- Phosphorylation (S/T)
- Ubiquitination (K)
- Sumoylation (K)
- ADP-ribosylation
- Glycosylation
- Biotinylation
- Carbonylation
- ...?

La région NH<sub>2</sub>-terminale des histones est accessible à l'extérieur du nucléosome. Les modifications d'histones chez les mammifères s'effectuent principalement sur cette région.

Le nucléosome, Octamère d'Histones :

2 histones H2A, 2 histones H2B, 2 histones H3, 2 histones H4





# Principaux types de modifications des histones

## Type de modification : Principaux Acides Aminés Modifiés

---

**Acétylation** : Lysines (K)

**Méthylation** : Lysines (K) / Arginines (R)

**Phosphorylation** : Sérines (S) / Tyrosines (Y)

## Enzymes de modifications des histones

## Type de modification : Enzymes impliquées

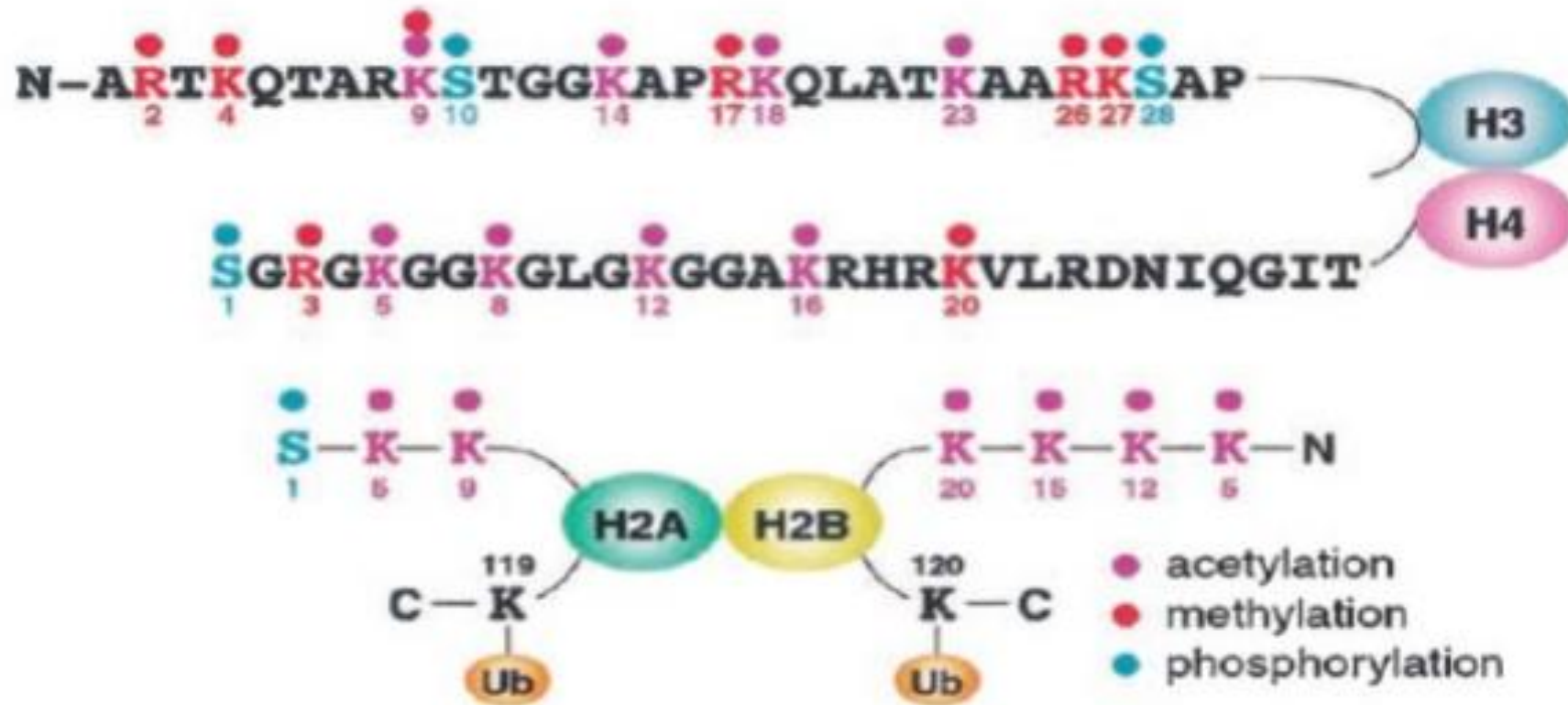
---

**Acétylation /  
Déacétylation** : Histone Acétyl Transférases (HAT) /  
Histone Déacétylases (HDAC)

**Méthylation /  
Déméthylation** : Histone Méthyl Transférases (HMT) /  
Déméthylases

**Phosphorylation  
Déphosphorylation** : Kinases /  
Phosphatases

## Modifications des extrémités NH2 terminales des histones

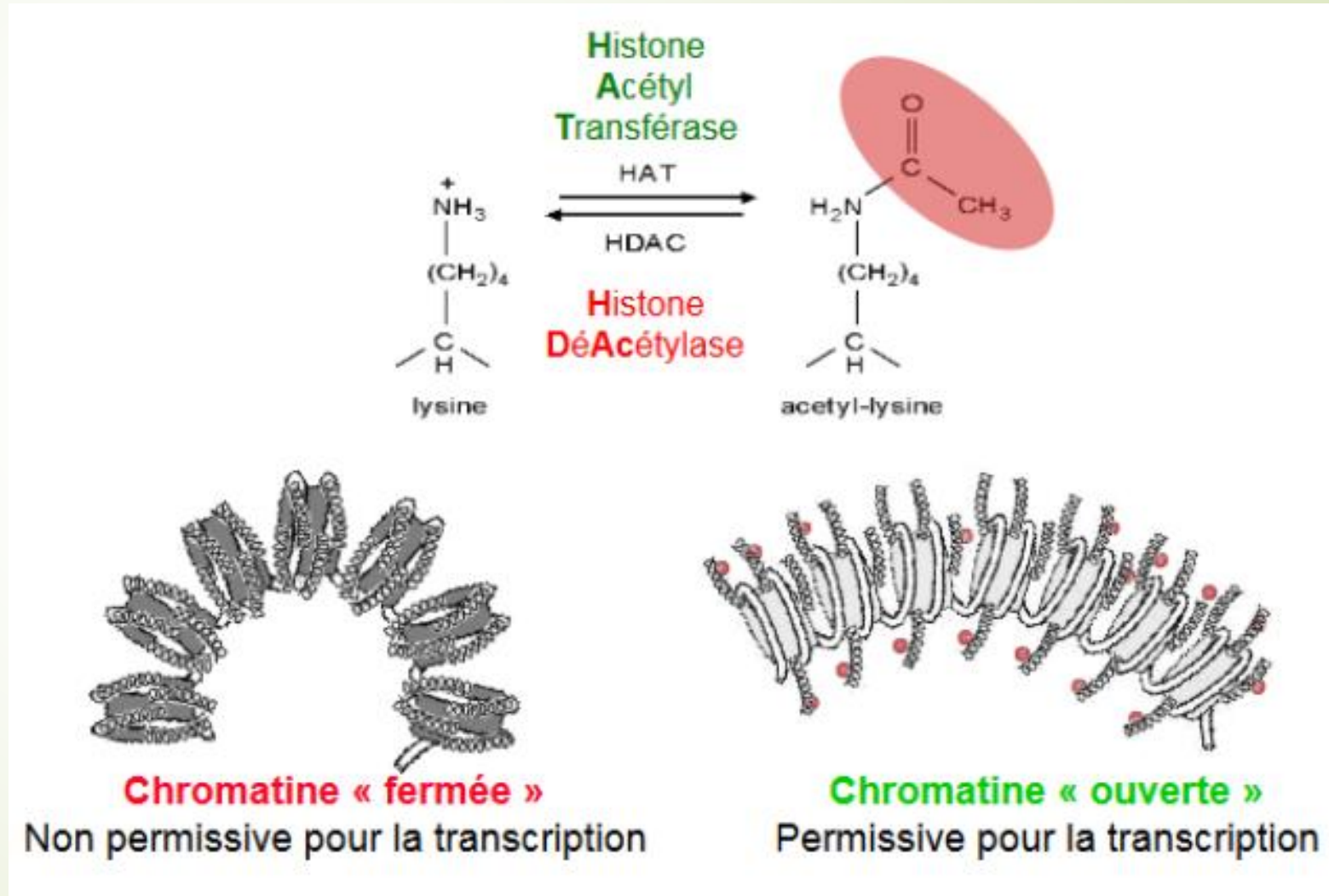


Acide aminé	Symboles		Chaîne latérale		
	3	1	Classe	Polairité	Charge à pH 7,4
Alanine	Ala	A	Aliphatique	Non polaire	Neutre
Arginine	Arg	R	Cation fixe	Basique polaire	Positive
Asparagine	Asn	N	Amide	Polaire	Neutre
Acide aspartique (aspartate)	Asp	D	Anion	Base de Brønsted	Négative
Cystéine	Cys	C	Thiol	Brønsted acid	Neutre
Glutamine	Gln	Q	Amide	Polaire	Neutre
Acide glutamique (glutamate)	Glu	E	Anion	Base de Brønsted	Négative
Glycine	Gly	G	Aliphatique	Non polaire	Neutre
Histidine	His	H	Cation Aromatique	Acide et base de Brønsted	Positive (10%) Neutre (90%)
Isoleucine	Ile	I	Aliphatique	Non polaire	Neutre
Leucine	Leu	L	Aliphatique	Non polaire	Neutre
Lysine	Lys	K	Cation	Acide de Brønsted	Positive
Méthionine	Met	M	Thioéther	Non polaire	Neutre
Phénylalanine	Phe	F	Aromatique	Non polaire	Neutre
Proline	Pro	P	Cyclique	Non polaire	Neutre
Sérine	Ser	S	Hydroxylique	Polaire	Neutre
Thréonine	Thr	T	Hydroxylique	Polaire	Neutre
Tryptophane	Trp	W	Aromatique	Non polaire	Neutre
Tyrosine	Tyr	Y	Aromatique	Acide de Brønsted	Neutre
Valine	Val	V	Aliphatique	Non polaire	Neutre

## 1- Acétylation des histones

L'acétylation des histones est réversible: Transition chromatine active/chromatine fermée

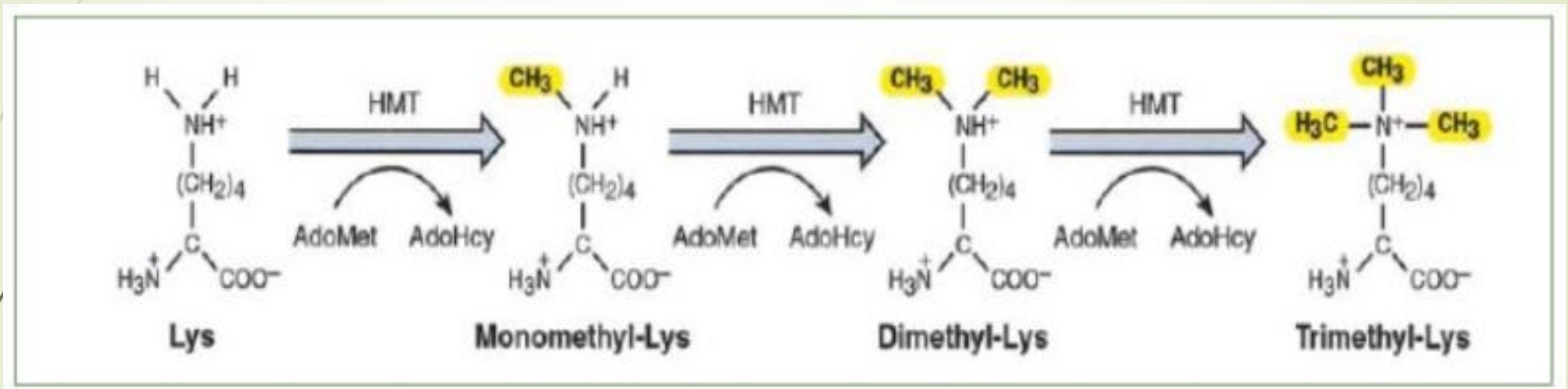
- Acétylation des histones par les histones acétyltransferases (HAT) : neutralise la charge (+) des lysines et atténue sa liaison avec l'ADN qui se décompacte et devient accessible. → activation de la transcription .
- Désacétylation par les histones désacétylases (HDAC) : retire le groupement acétyl des lysines qui retrouvent leur charge (+) et leur interaction avec la chromatine est rétablie, celle-ci se compacte. → répression de la transcription





## 2- Méthylation des histones

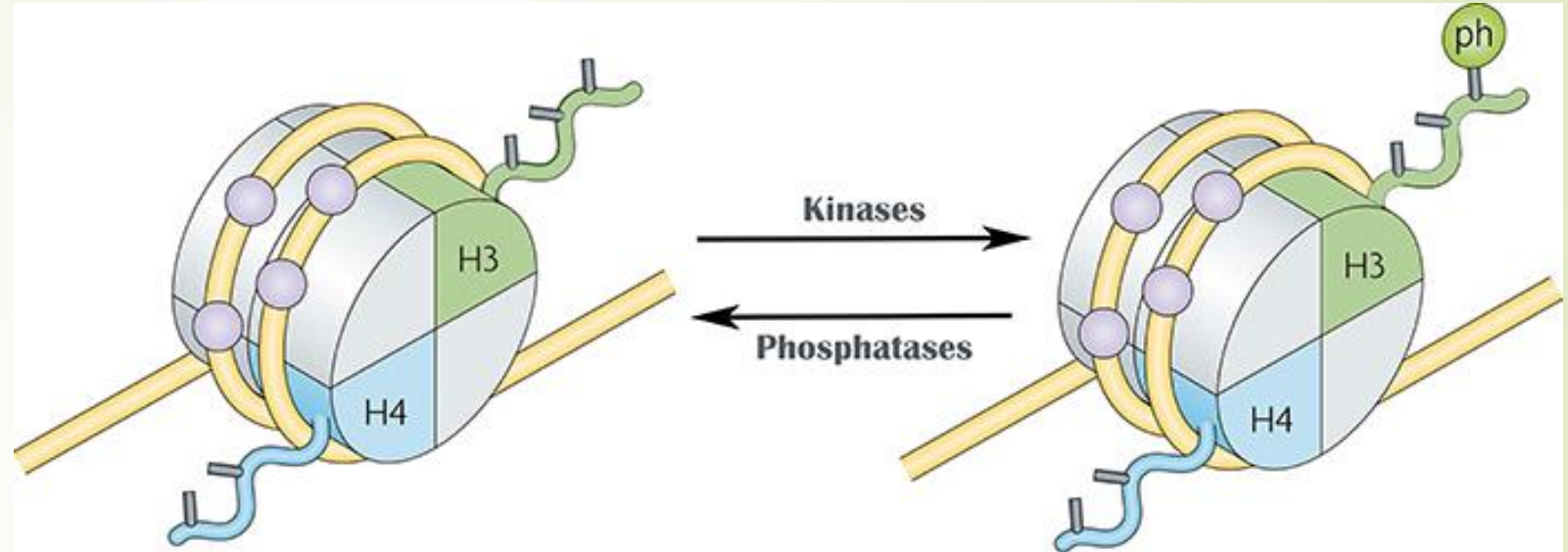
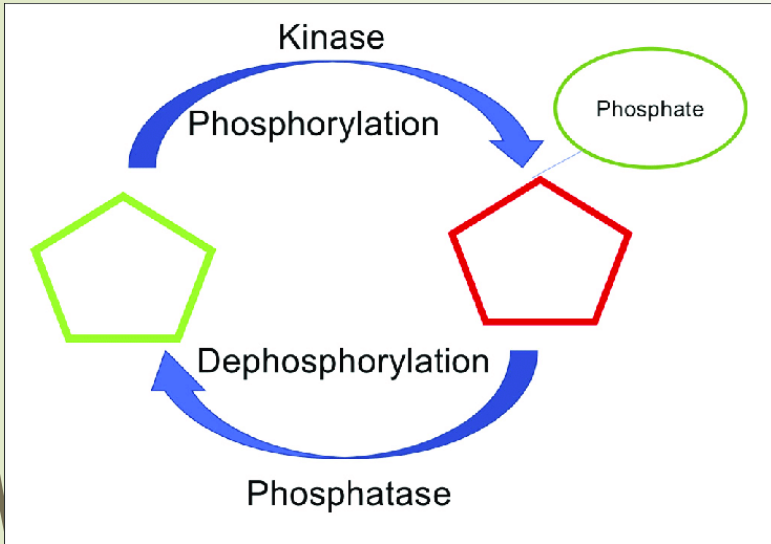
Marque épigénétique (mono- ou di- ou tri-méthylation) apposée sur un résidu spécifique des histones par une histone méthyl transférase (HMTase).



- **Activation** : Certaines marques de méthylation, comme la méthylation sur la lysine 4 de l'histone H3 (H3K4me<sub>3</sub>), sont associées à l'activation des gènes et aux promoteurs des gènes actifs.

- **Répression** : D'autres marques, comme la méthylation de la lysine 9 et de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K9me<sub>3</sub> et H3K27me<sub>3</sub>), sont liées à la répression génique, empêchant la transcription des gènes associés.

### 3- Phosphorylation des histones



La phosphorylation des histones peut rendre la chromatine plus ouverte ou plus fermée, permettant d'activer ou de réprimer l'expression génique. Par exemple, la phosphorylation de la sérine 10 de l'histone H3 (H3S10ph) est souvent associée à l'activation transcriptionnelle, en facilitant l'accès aux facteurs de transcription.



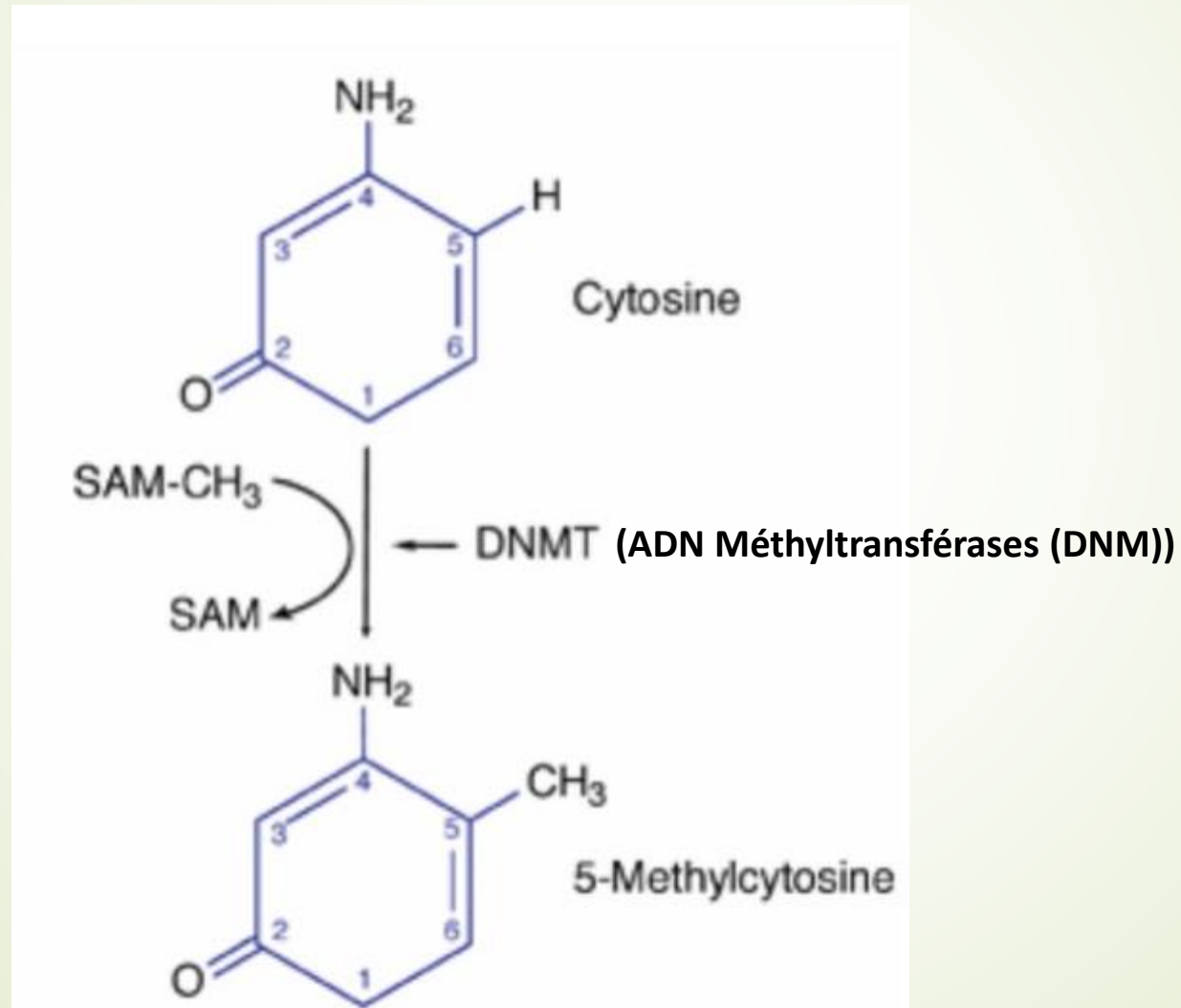
# Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un **processus épigénétique** dans lequel certaines bases nucléotidiques peuvent être modifiées par l'addition d'un groupement méthyle ( $-CH_3$ ) à la place d'un atome d'hydrogène.

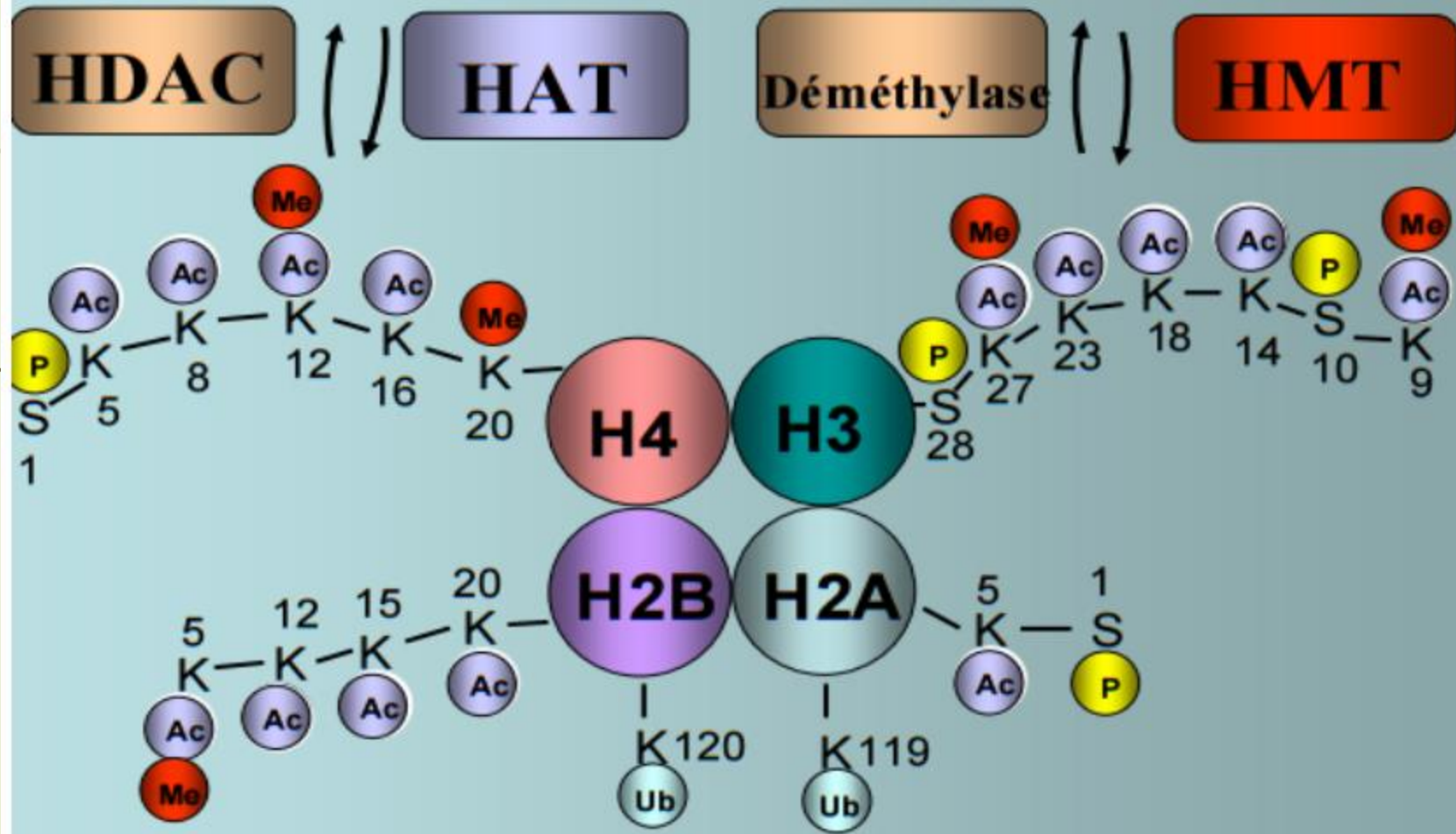
Chez les vertébrés, le mécanisme est une méthylation de la cytosine en 5- méthylcytosine dans **les séquences C-G** de l'ADN.

La méthylation des bases déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes.

## Réaction de méthylation de l'ADN



# Principales modifications post-traductionnelles des histones chez l'Homme



## V.2. Régulation génétique

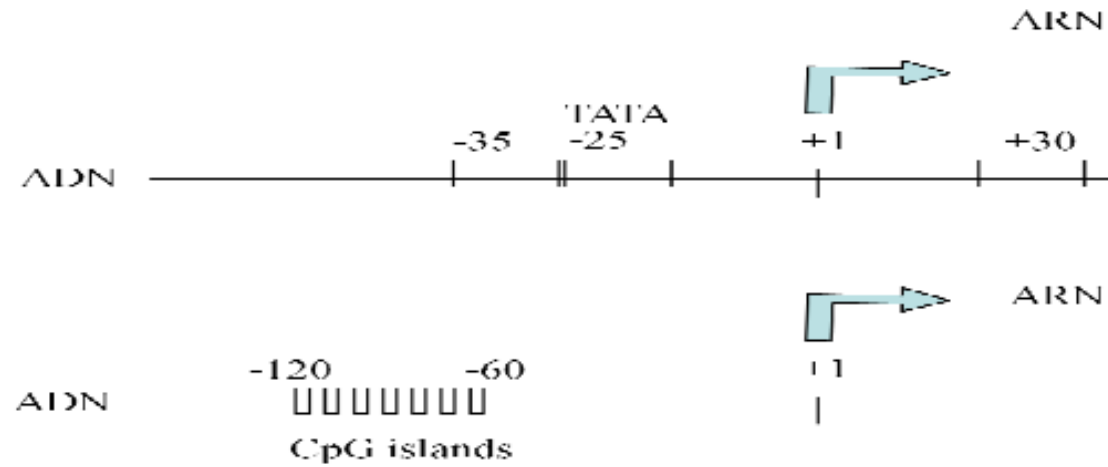
### 1. Régulation transcriptionnelle

#### **Facteurs CIS:**

Séquences jouant un rôle régulateur direct, éléments du promoteur et enhancer (s).

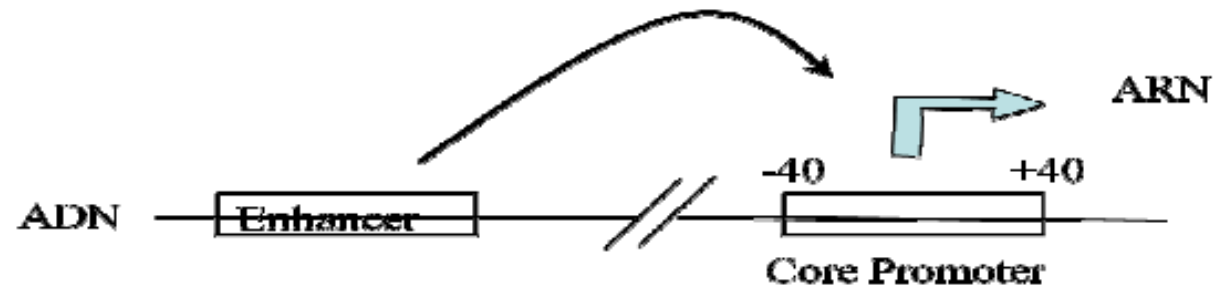
- Combinaison propre promoteur / enhancer permet des réponses transcriptionnelles finement réglables et adaptées à chaque gène ...
- Promoteur : en amont du site d'initiation, motifs (CAAT, TATA box...)
- Séquences activatrices ou modératrices : amplificateurs qui ont une localisation variable.

## Facteurs CIS: Promoteur et Initiation de la Transcription



## Facteurs CIS: Enhancers

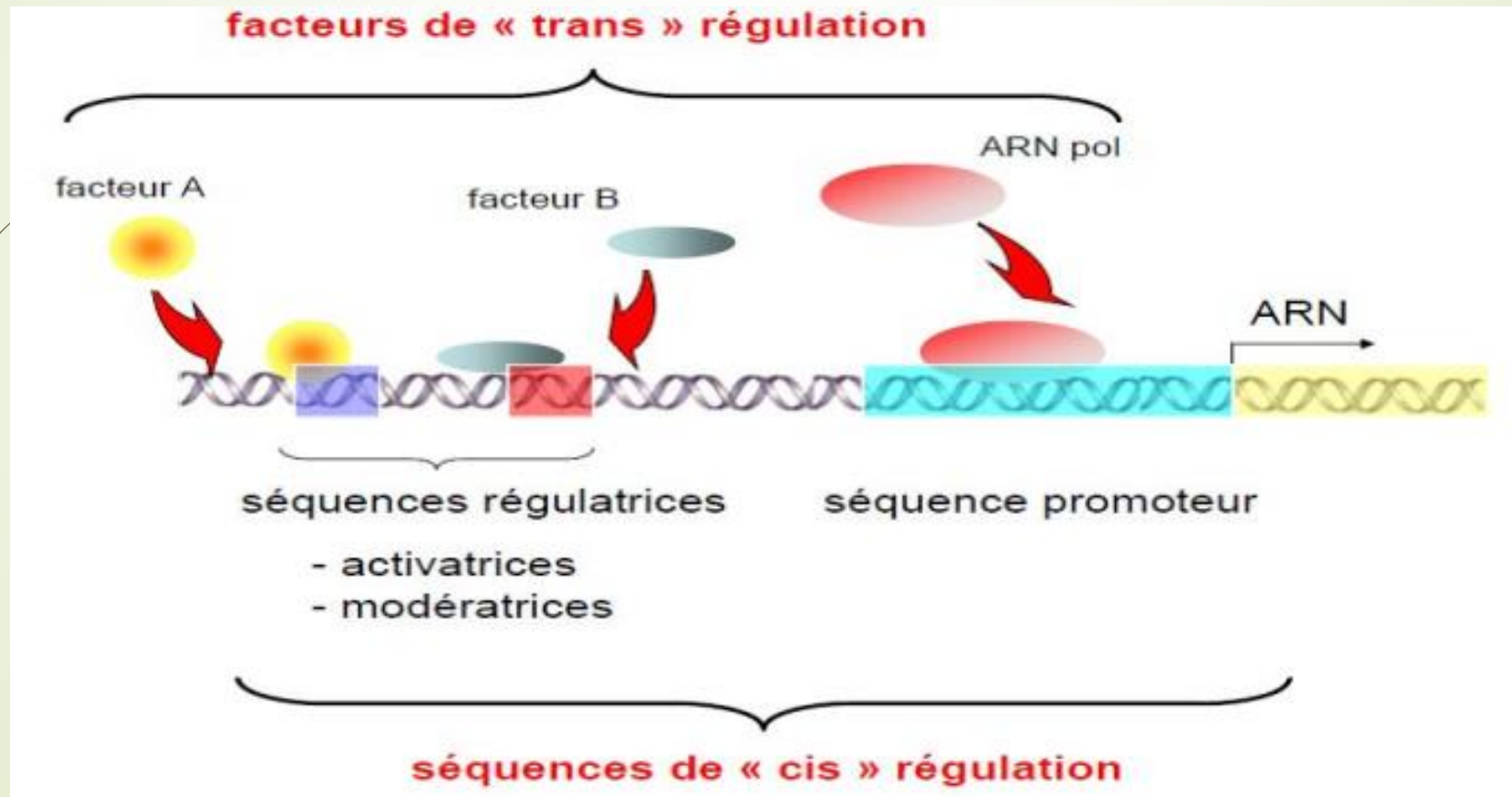
**Localisation distale par rapport au promoteur: jusqu'à plusieurs milliers de pb**  
**Stimule l'expression en recrutant des protéines activatrices**





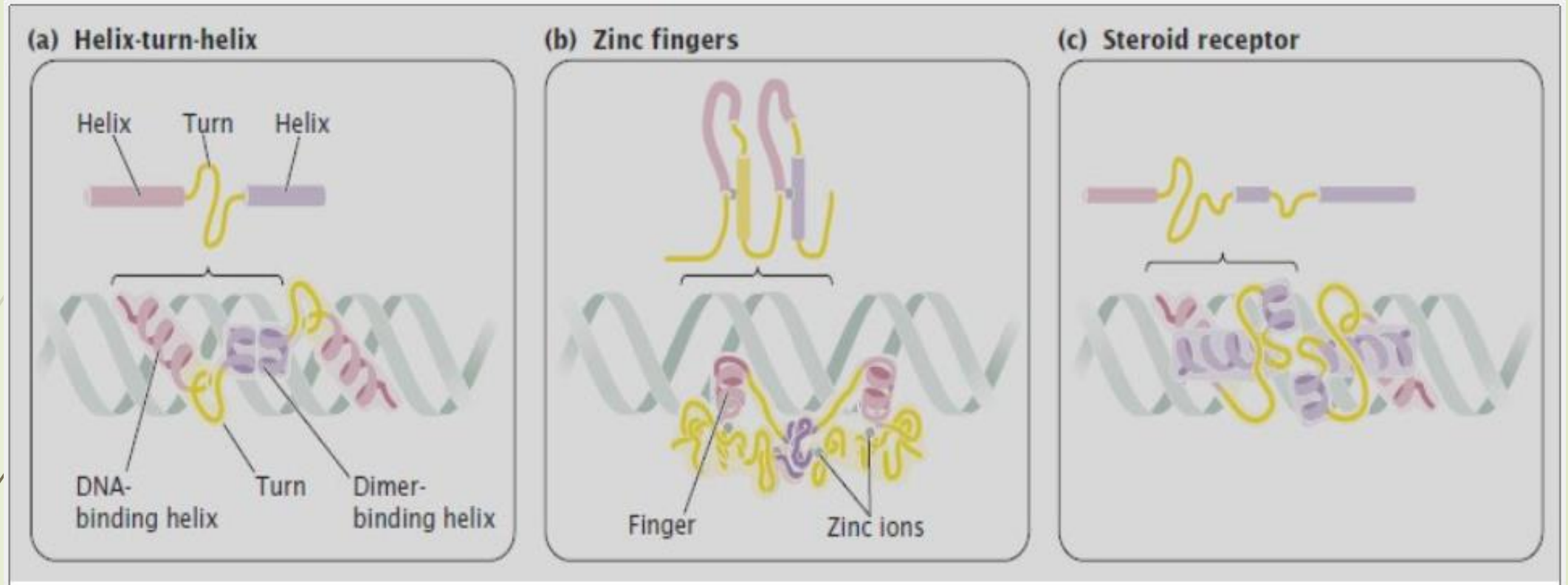
## Facteurs TRANS:

Il s'agit des facteurs de transcription généraux et spécifiques.





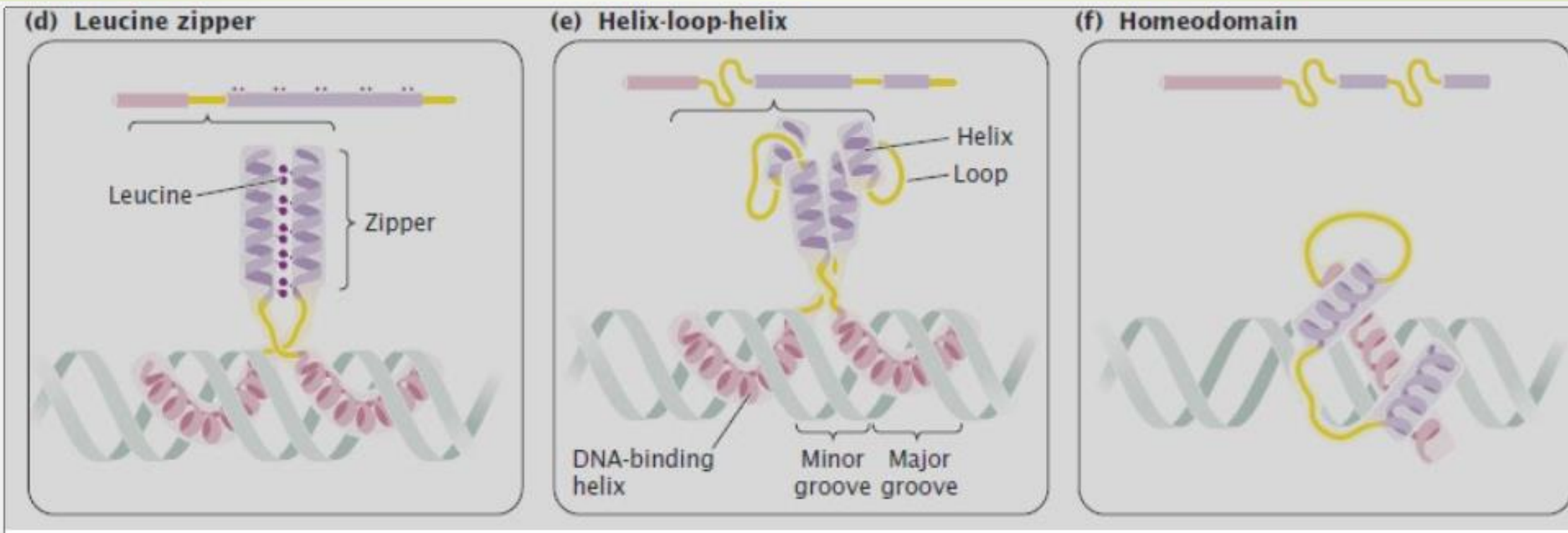
Ces facteurs régulateurs sont des familles de protéines comportant des motifs récurrents. Ces protéines qui se lient à l'ADN peuvent être groupées en plusieurs types sur la base de leur structure:



**a- Le motif hélice-tour-hélice**=deux hélices alpha connectées par un tour.

**b- Le motif en doigts de zinc**= boucle d'acides aminés contenant un ion zinc unique. Ce motif interagit avec le grand sillon et forme des liaisons hydrogènes avec les bases de l'ADN.

**c- Le récepteur stéroïde**=2 hélices alpha avec un ion zinc pour chacune et entourée de quatre résidus cystéines. Perpendiculaires l'une par rapport à l'autre. L'une interagit avec le grand sillon et la deuxième est parallèle à l'ADN.

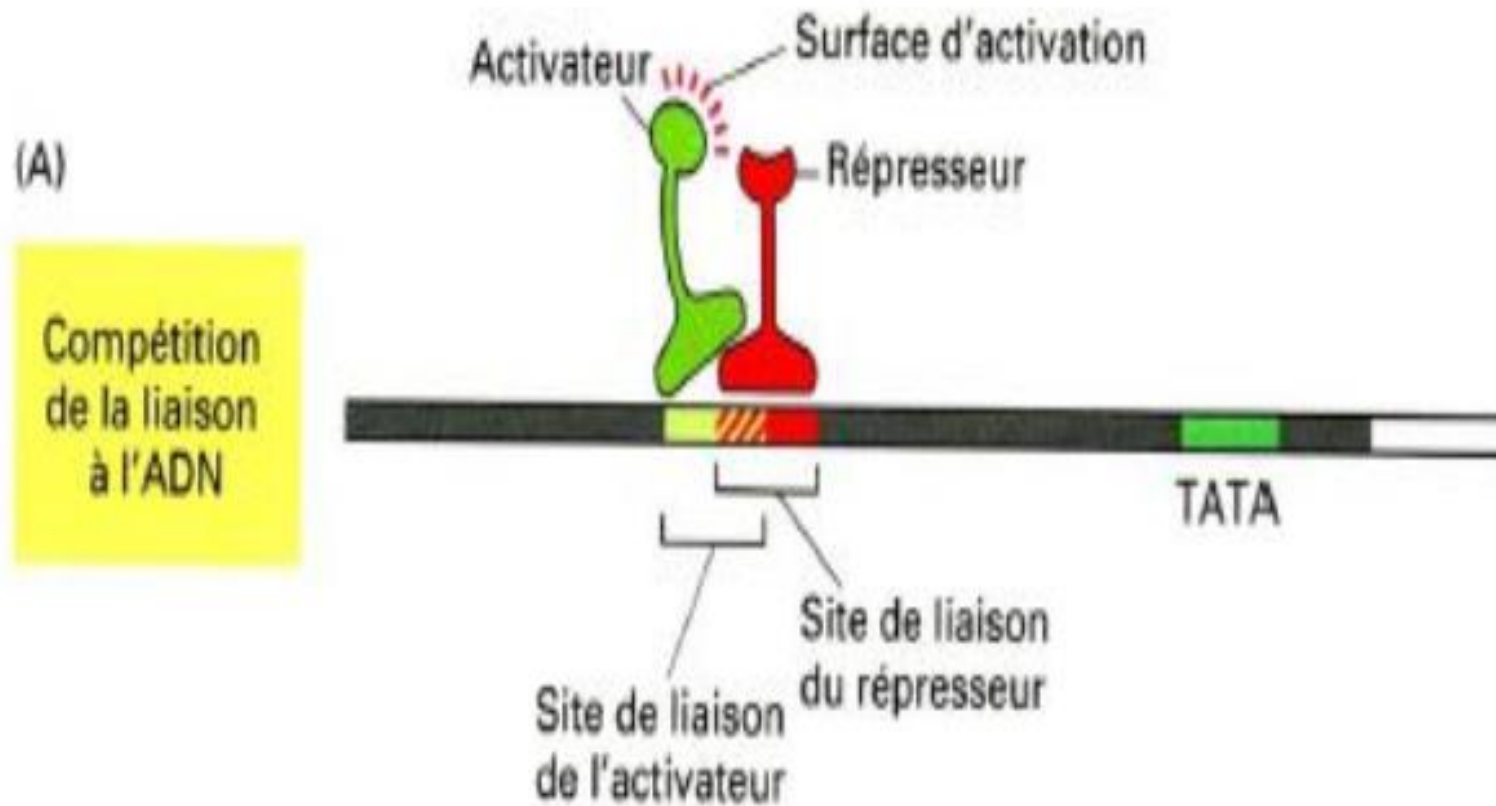


**d- Le motif en fermeture éclair à leucine**=hélice de leucines et bras d'acides aminés basiques (les acides aminés basiques interagissent avec l'ADN et deux hélices à leucines forment une fermeture éclair).

**e- Le motif hélice-boucle-hélice**= deux hélices alpha séparées par une boucle d'acides aminés. L'assemblage de deux chaînes polypeptidiques contenant ces domaines forme une protéine de liaison à l'ADN fonctionnelle. (La région qui contient le nombre le plus élevé d'aa basique se lie à l'ADN).

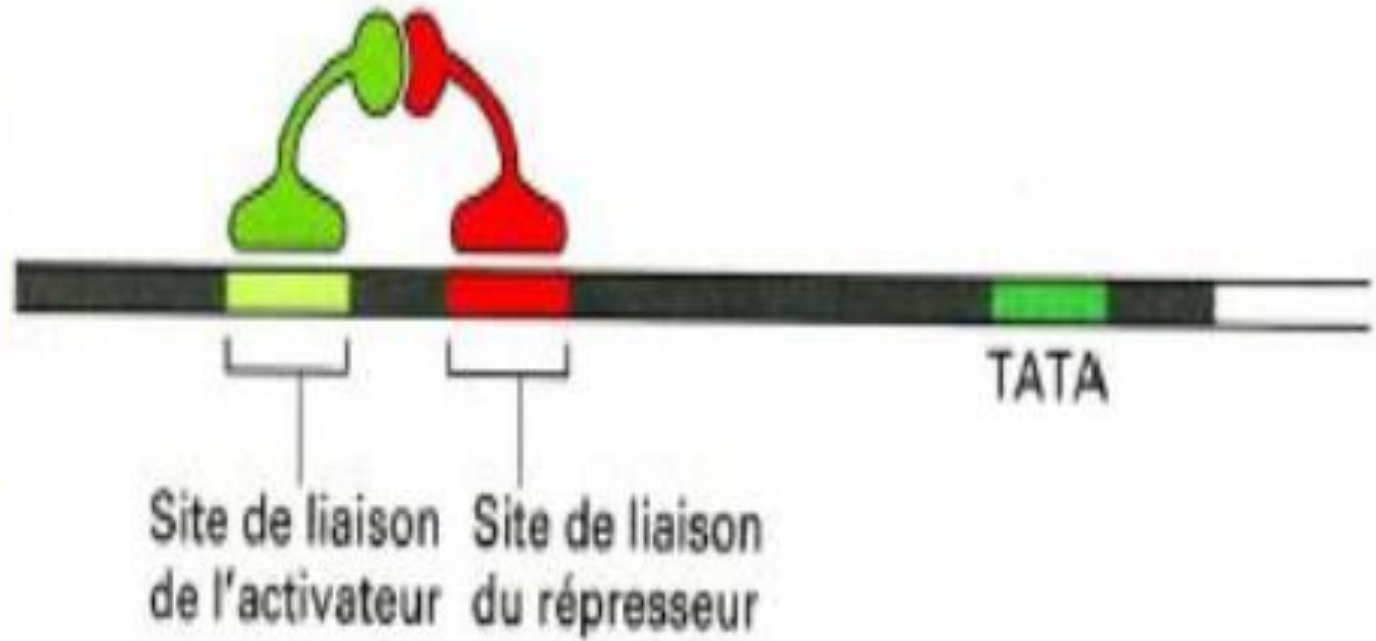
**f- Le motif à homéodomaine** = 3 hélices alpha, la troisième hélice s'insère dans le grand sillon de l'ADN.

Ces protéines sont capables d'interagir avec l'ADN de façon séquence-spécifique pour réguler l'expression des gènes en contrôlant l'assemblage de la machinerie transcriptionnelle.



(B)

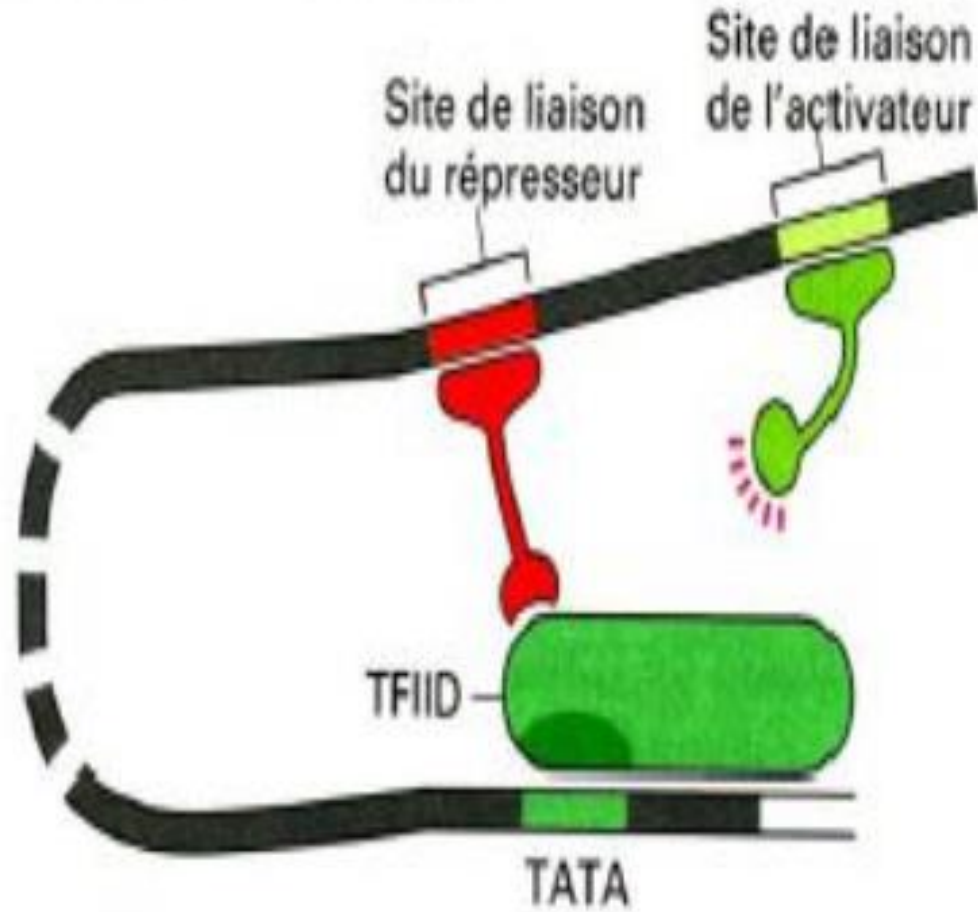
Masquage  
de la surface  
d'activation





(C)

Interaction directe  
avec les facteurs  
généraux de  
transcription



## 2. Régulation post-transcriptionnelle

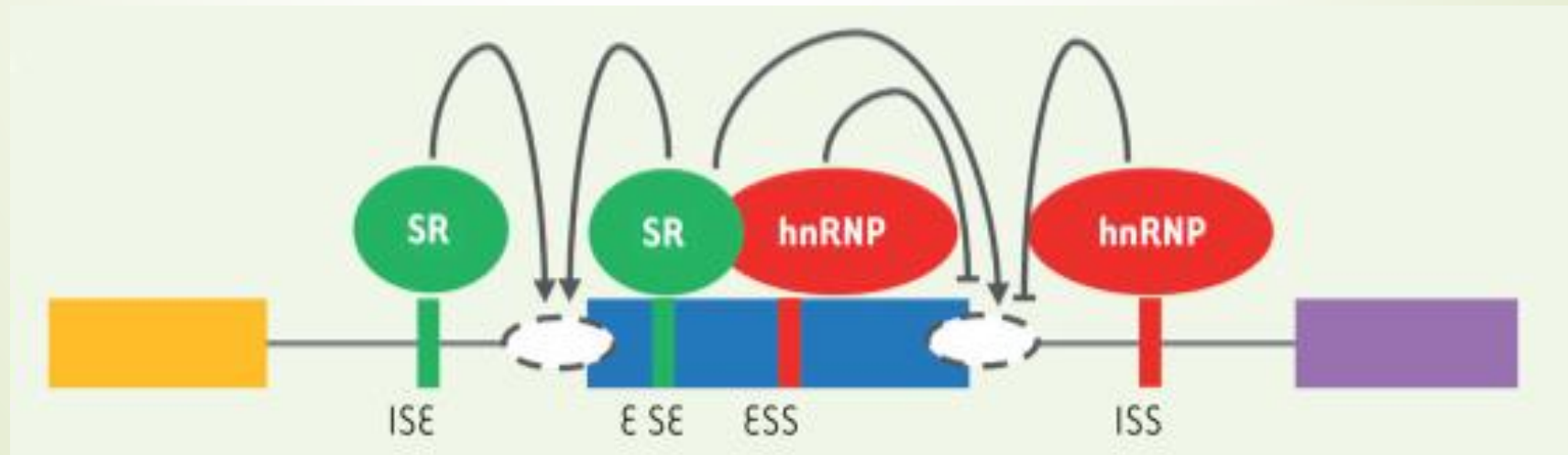
La régulation post-transcriptionnelles recouvrent de nombreuses modalités qui s'appliquent généralement de façon simultanée pour réguler de façon complexe l'expression d'un gène et permettre son adaptation fine, comme par exemple :

- ❖ L'épissage alternatif.
- ❖ Modification de la stabilité des mRNA.




## ❖ L'épissage alternatif

Les deux grandes familles de facteurs d'épissage sont les protéines riches en acides aminés sérine et arginine, nommées protéines SR, et les protéines des particules ribonucléoprotéiques hétérogènes nucléaires (hnRNP). De manière simplifiée, il est souvent admis que les protéines SR se fixent sur les séquences activatrices (ESE, pour *exonic splicing enhancer* dans les exons, ou ISE, pour *intronic splicing enhancer* dans les introns) pour favoriser la reconnaissance des sites d'épissage. À l'inverse, les hnRNP sont généralement connues pour se fixer sur les séquences inhibitrices (ESS, pour *exonic splicing silencer* dans les exons, ou ISS, pour *intronic splicing silencer* dans les introns) pour altérer la reconnaissance d'un site en le masquant. La reconnaissance d'un exon et son inclusion dépend de la combinaison des facteurs d'épissage impliqués (présence et concentration cellulaire).



## Modification de la stabilité des mRNA

- L'étape de disparition des mRNA est régulée au même titre que la transcription.
- Différentes modalités de régulation de la décroissance des mRNA:
  - Première étape de déadénylation (ou suppression de la queue poly A) réalisé par la «Poly(A) nucléase » .
  - Dégradation spécifique d'ARNm comportant un codon stop prématuré (ARN non sens) résultant d'une mutation par le mécanisme NMD (Non-sens Mediated Decay).

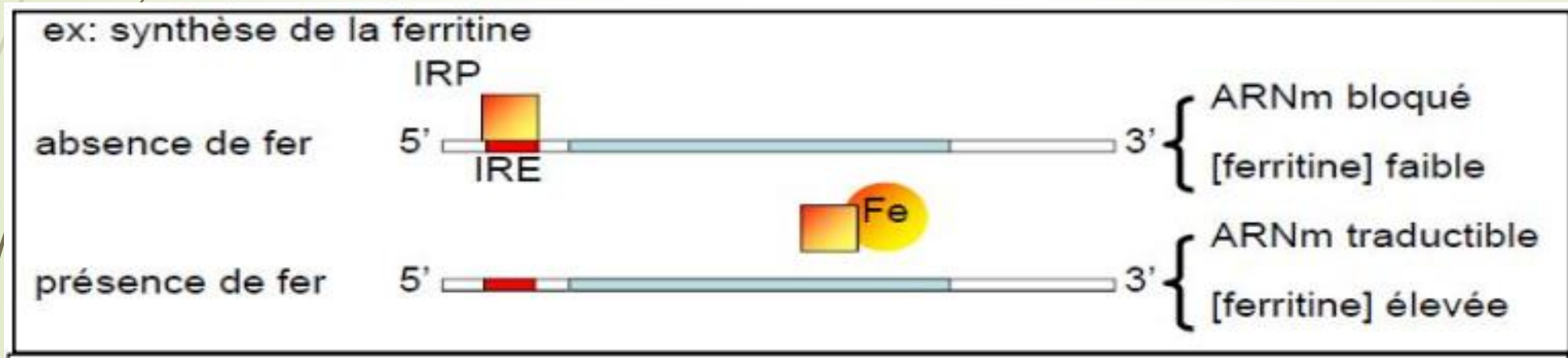


Le **Nonsense-mediated decay** ou **NMD** ou **dégradation des ARNm non-sens** est un mécanisme de contrôle qualité des ARNm cellulaires chez les eucaryotes. Il vise à éliminer les ARNm qui comportent un codon stop prématuré, résultant soit d'une erreur de transcription, soit d'une mutation, soit encore d'une erreur d'épissage. Ceci permet d'éviter la production de protéines tronquées qui pourraient avoir des effets délétères pour la cellule. Ce processus prend place dans le cytoplasme des eucaryotes.

### 3. Régulation traductionnelle et post-traductionnelle

#### Régulation traductionnelle

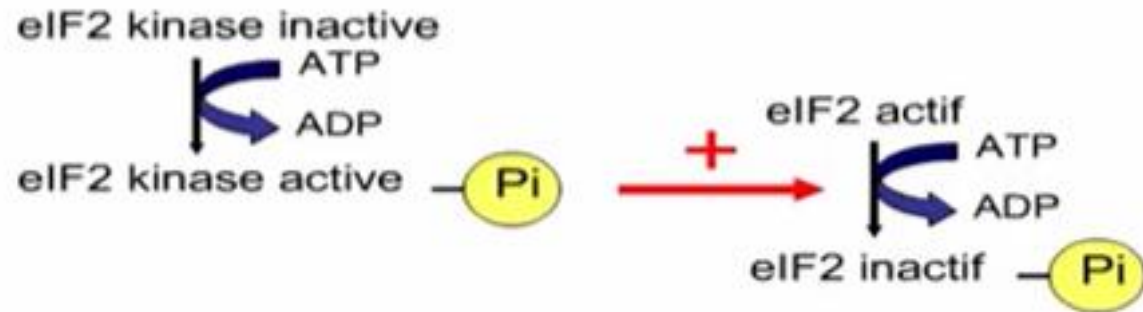
##### A. Inhibition de la lecture de l'ARN par RE en 5'



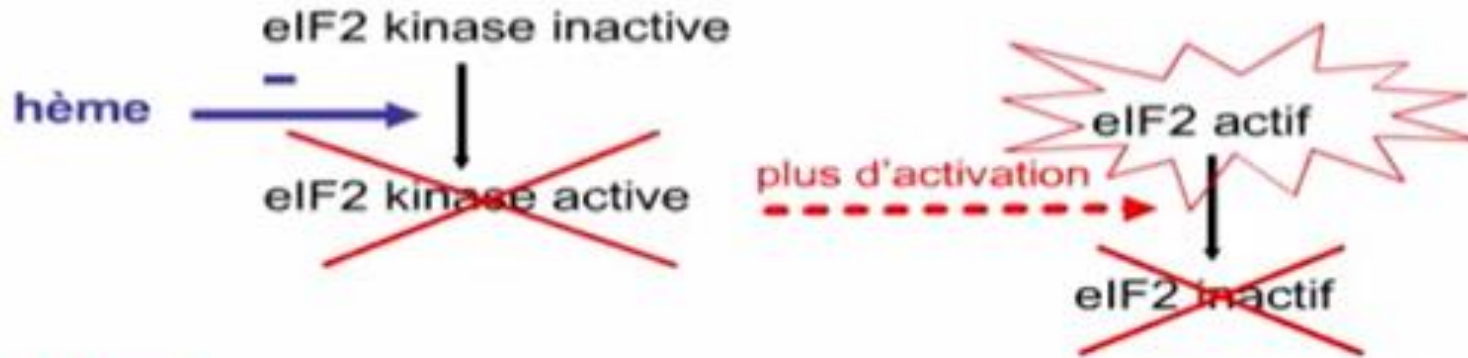
IRP : Iron Regulatory Protein  
IRE : Iron Responsive Element

## B. Inhibition des facteurs de traduction (initiation, élongation, terminaison)

Exp: Synthèse de  $\beta$ -globine



**absence d'hème :** eIF2 kinase active  $\rightarrow$  eIF2 inactif  $\rightarrow$  pas de  $\Sigma$  de  $\beta$ -globine



**présence d'hème :** eIF2 kinase inactive  $\rightarrow$  eIF2 actif  $\rightarrow$   $\Sigma$  de  $\beta$ -globine



## Régulation post-traductionnelle

La régulation post-traductionnelle est un ensemble de mécanismes qui modifient les protéines après leur traduction, c'est-à-dire après leur synthèse dans les ribosomes à partir de l'ARN messenger. Le but de cette régulation est de contrôler la fonction, la localisation, la stabilité et l'activité des protéines dans la cellule, ce qui est essentiel pour la réponse aux signaux cellulaires, l'adaptation aux changements de l'environnement, et la réalisation des fonctions biologiques spécifiques.





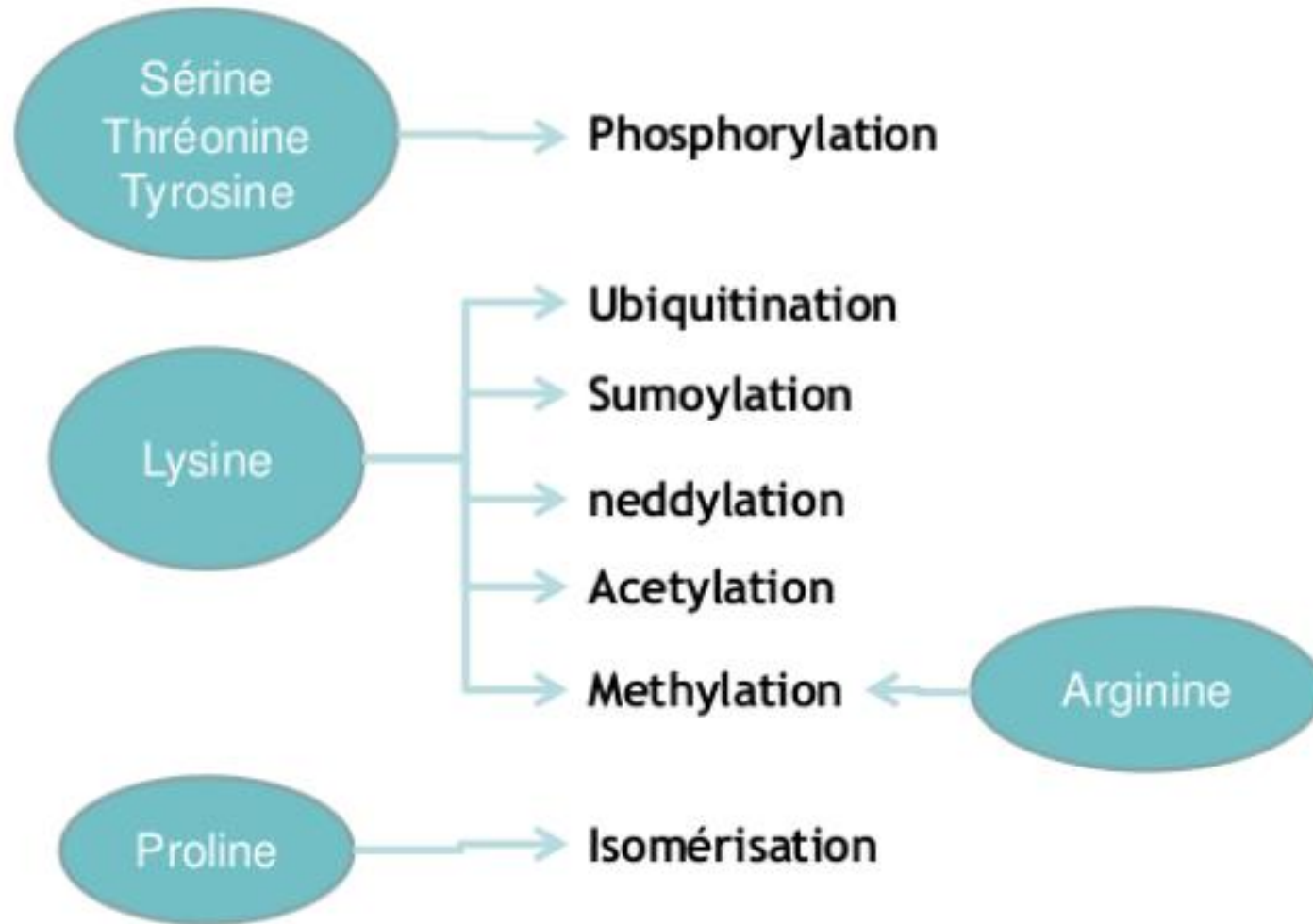
Les protéines synthétisées peuvent subir plusieurs modifications:

**Glycosylation:** Addition d'un fragment glucidique généralement à l'asparagine, à l'hydroxylysine, à la sérine ou à la thréonine.

**Acétylation:** Addition d'un groupe acétyle à l'extrémité N-terminale de la chaîne polypeptidique.

**Méthylation:** Addition d'un groupe méthyle à la lysine ou à l'arginine.

**Phosphorylation:** Addition d'un groupe phosphate à la sérine, thréonine ou tyrosine.





Les principales raisons pour lesquelles la régulation post-traductionnelle est importante incluent :

**1.Activation ou inhibition des protéines** : Certaines modifications, comme la phosphorylation ou la déphosphorylation, peuvent activer ou inhiber l'activité d'une protéine pour qu'elle réponde aux signaux cellulaires.

**2.Contrôle de la localisation cellulaire** : Des modifications comme l'ajout de groupes lipidiques ou de séquences d'adressage peuvent diriger les protéines vers des compartiments cellulaires spécifiques (noyau, membrane plasmique, mitochondries, etc.).

**3.Prolongation ou réduction de la durée de vie des protéines** : Les modifications post-traductionnelles, comme l'ubiquitination, marquent parfois les protéines pour leur dégradation par le protéasome, ce qui permet de réguler leur concentration dans la cellule.

**4.Modulation des interactions protéiques** : Certaines modifications (ex. : glycosylation) influencent la capacité des protéines à interagir avec d'autres protéines ou molécules, affectant ainsi des processus comme la signalisation cellulaire ou la réponse immunitaire.

**5.Réponse rapide aux stimuli** : Les modifications post-traductionnelles permettent des réponses cellulaires rapides en modulant directement les protéines déjà présentes, plutôt que d'attendre la synthèse de nouvelles protéines, ce qui est crucial dans des situations de stress ou de signalisation rapide.