



**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**

**2023-2024**



# **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**

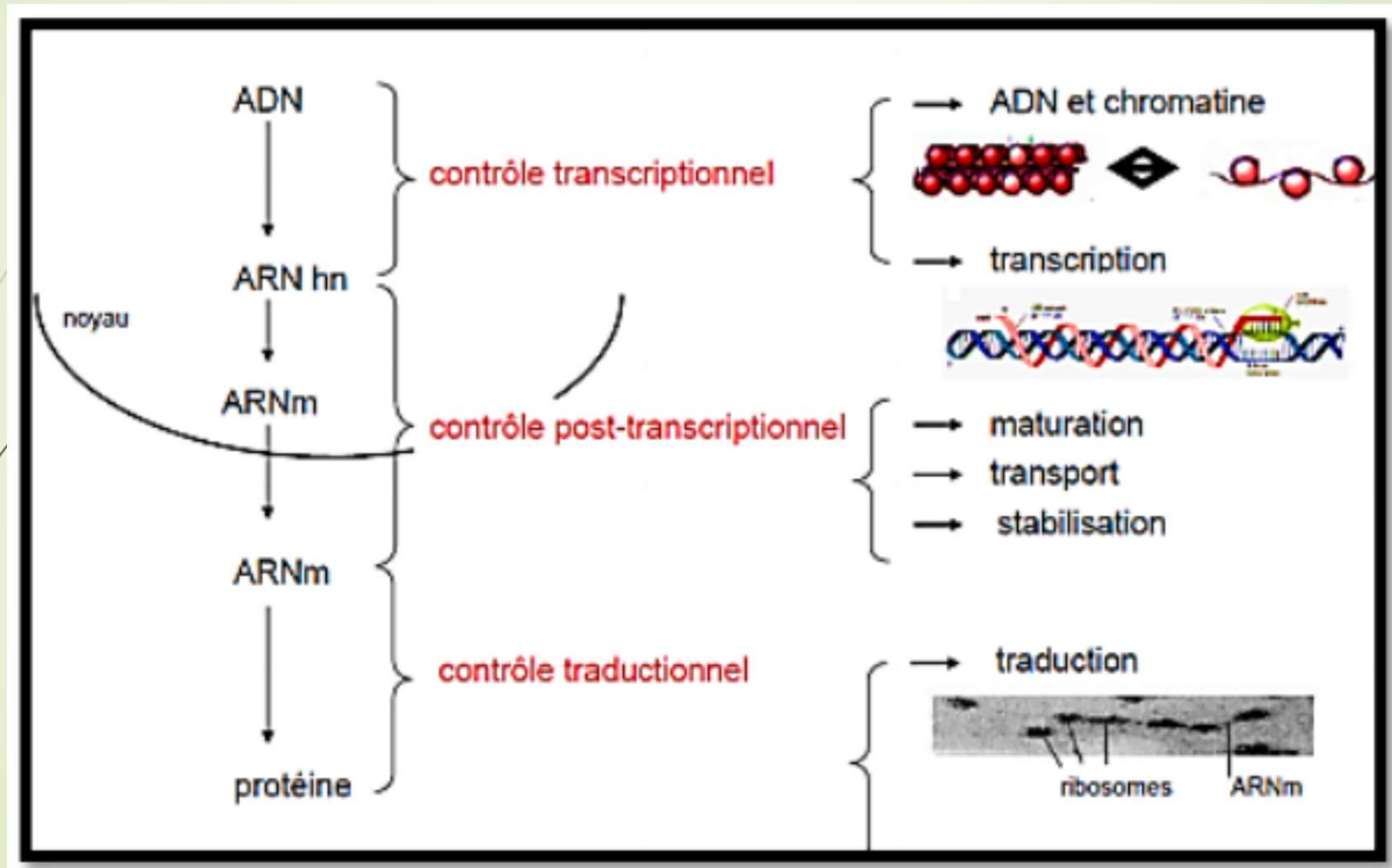
- Régulation transcriptionnelle
- Régulation post-transcriptionnelle
- Régulation traductionnelle et post-traductionnelle

**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* Épigénétique

#### 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

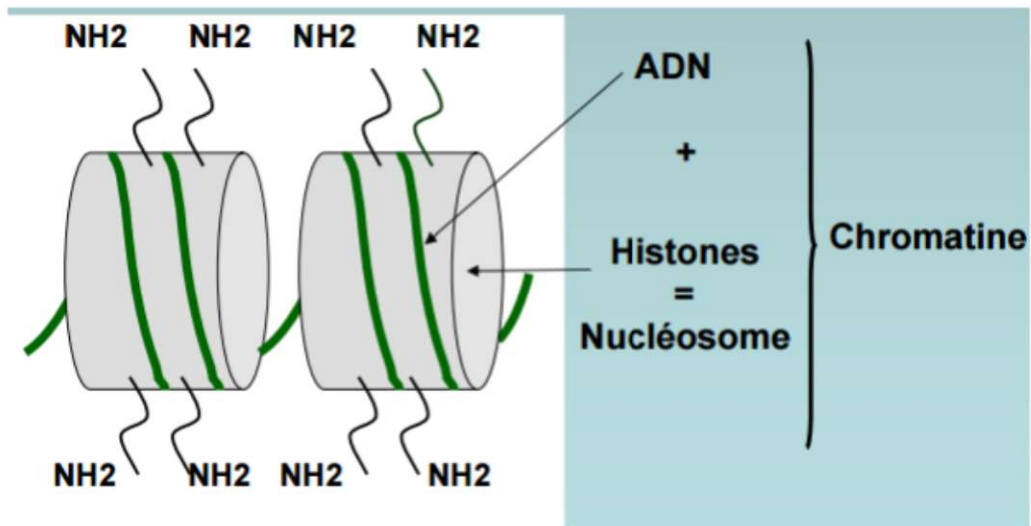
### Modifications post-traductionnelles des histones

- 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

---

|                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| <b>Acétylation</b>     | : Lysines (K)                 |
| <b>Méthylation</b>     | : Lysines (K) / Arginines (R) |
| <b>Phosphorylation</b> | : Sérines (S) / Tyrosines (Y) |

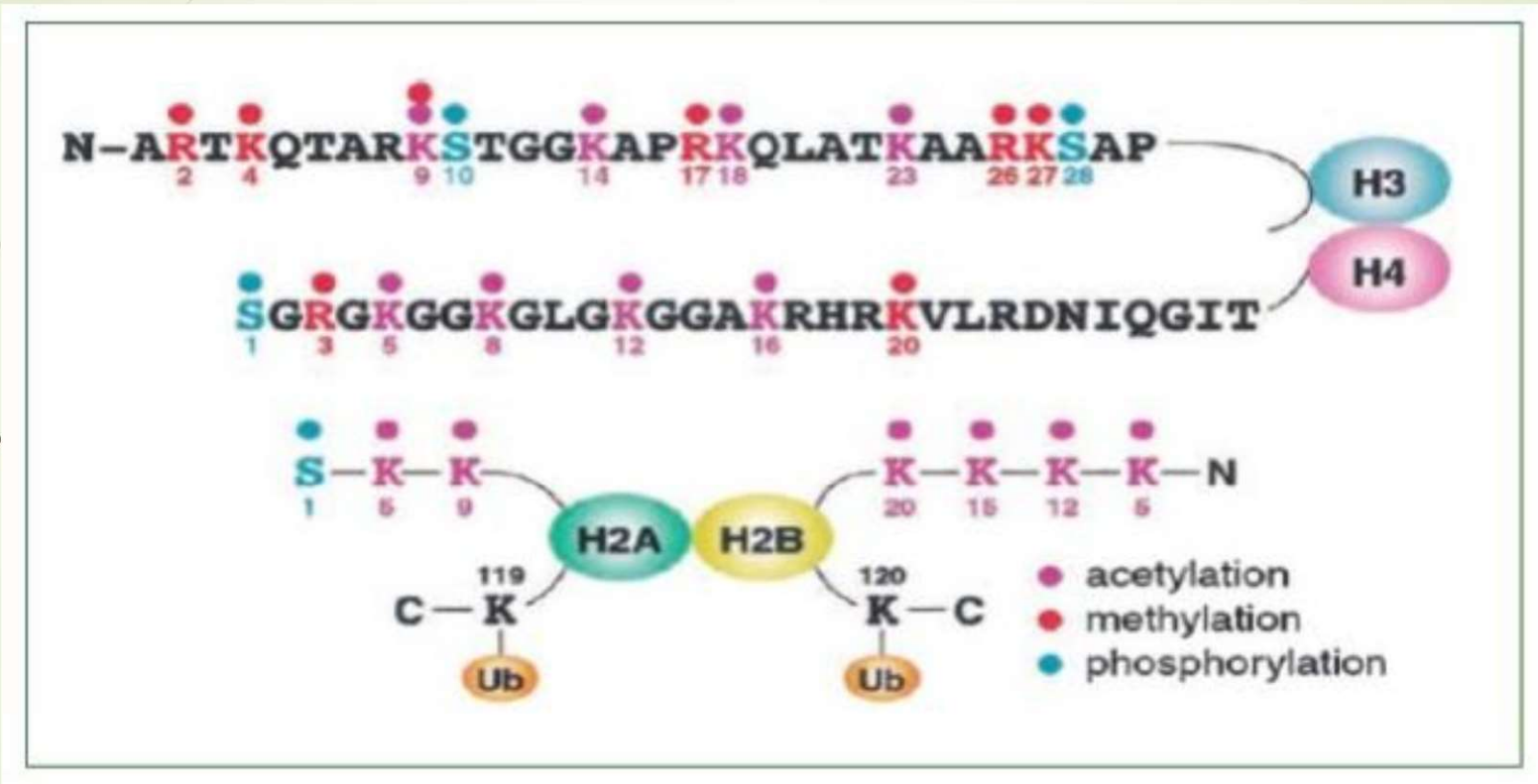
### Enzymes de modifications des histones

### Type de modification : Enzymes impliquées

---

|  |  |
|--|--|
| <b>Acétylation /<br/>Déacétylation</b>       | : Histone Acétyl Transférases (HAT) /<br>Histone Déacétylases (HDAC) |
| <b>Méthylation /<br/>Déméthylation</b>       | : Histone MéthylTransférases (HMT) /<br>Déméthylases                 |
| <b>Phosphorylation<br/>Déphosphorylation</b> | : Kinases /<br>Phosphatases  |

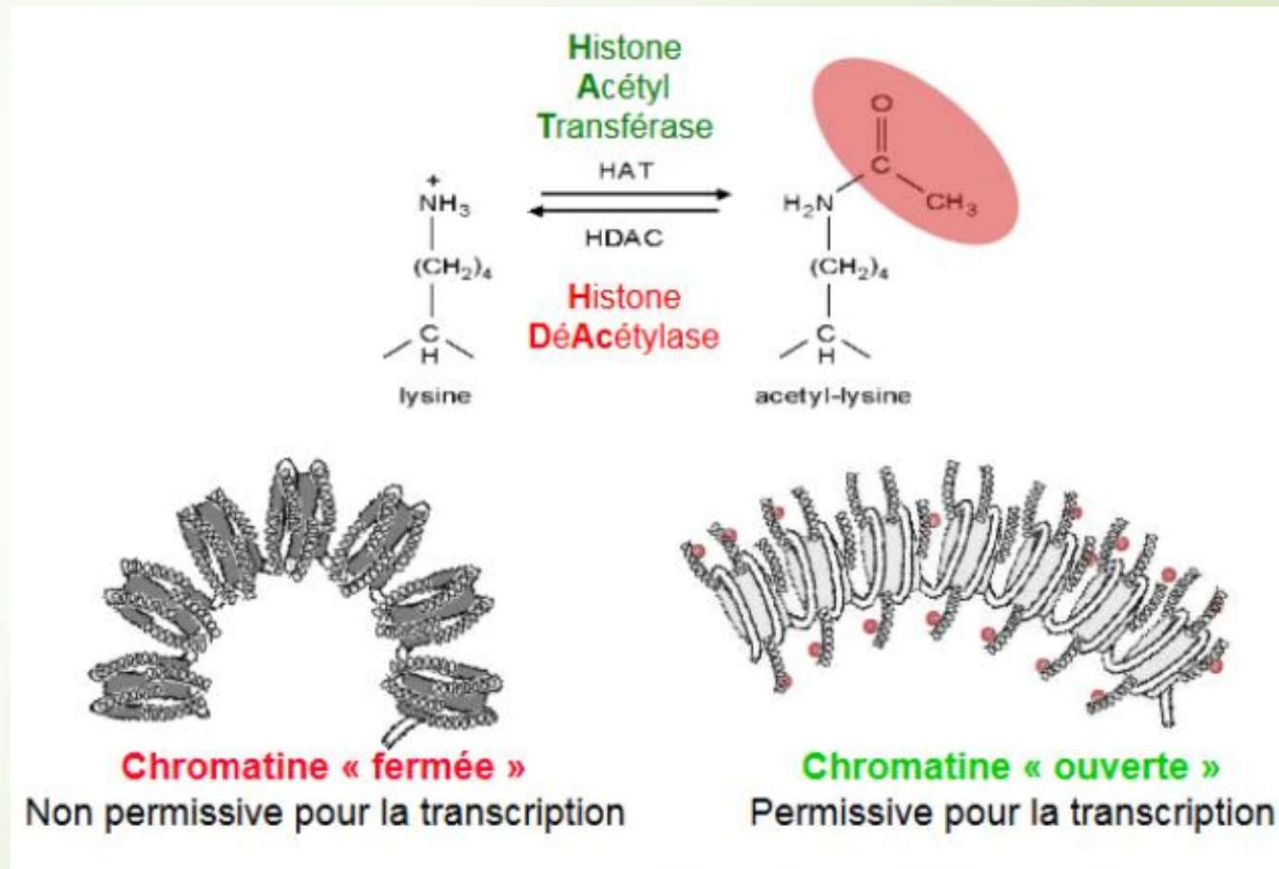
## Modifications des extrémités NH2 terminales des histones



## 1- Acétylation des histones

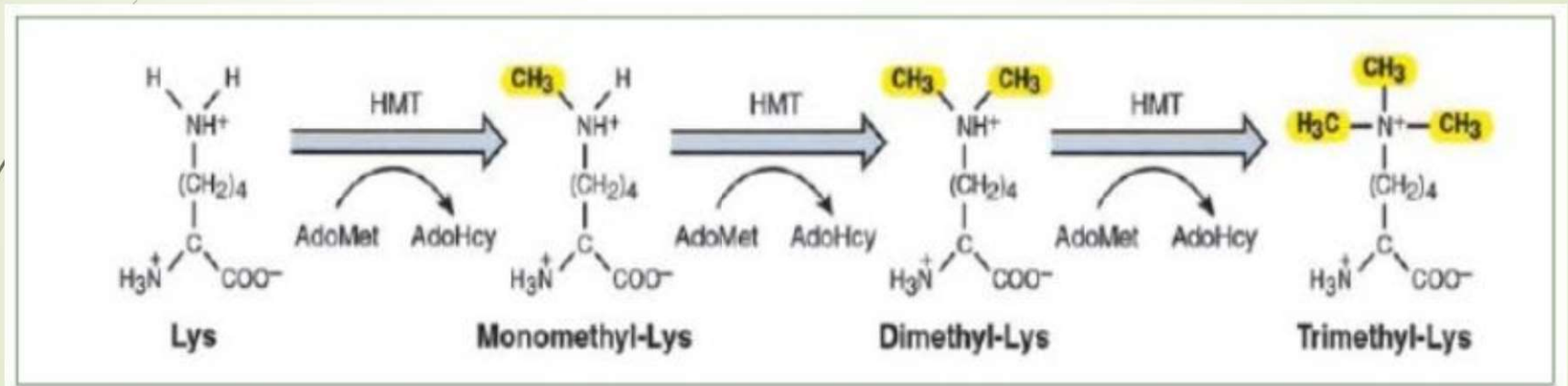
L'acétylation des histones est réversible: Transition chromatine active/chromatine fermée

- ❑ Acétylation des histones par les histones acétyltransférases (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

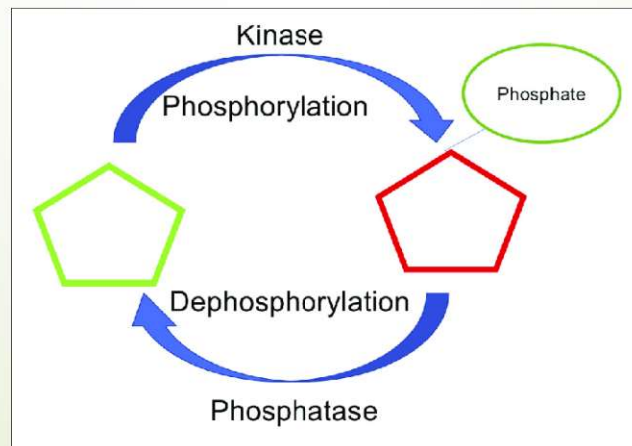
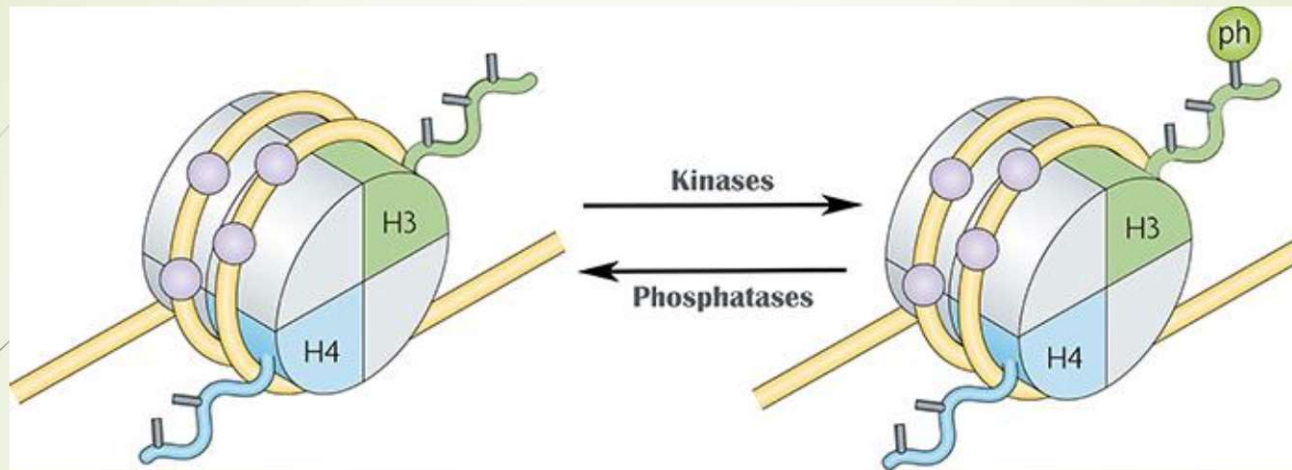


## 2- Méthylation des histones

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



### 3- Phosphorylation des histones



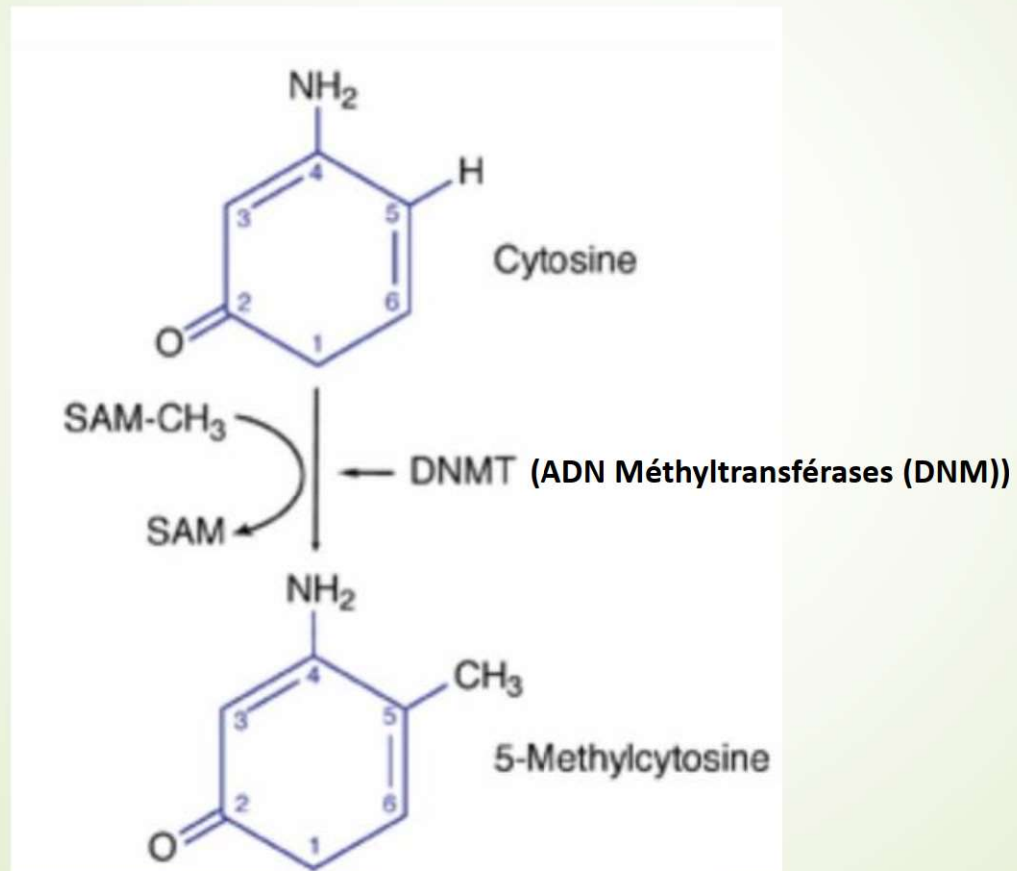
## Méthylation de l'ADN

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





## Les 3 familles d'ADN Méthyltransférases (DNMT):

**DNMT 1** : Maintien les profils de méthylation au cours des divisions cellulaires.

**DNMT 2** : Identifiée par homologie de séquence avec DNMT1. Pas de fonction connue sur la méthylation de l'ADN. (Méthylation de l'ARN de transfert de l'acide aspartique).

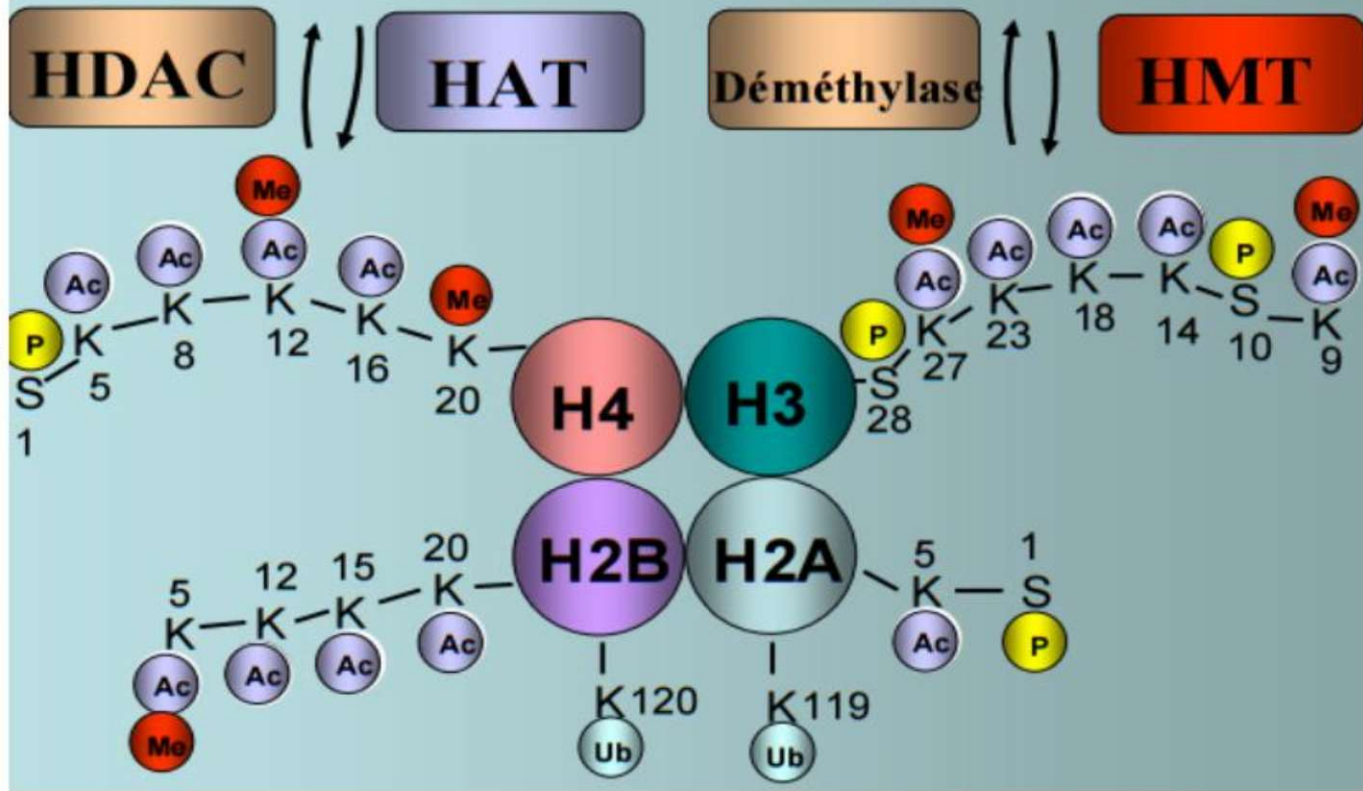
### **DNMT3**

**DNMT 3a** : Méthylation de novo, impliquée dans la méthylation des séquences régulatrices de l'expression des gènes.

**DNMT 3b** : Méthylation de novo, impliquée dans la méthylation des séquences « satellites » des centromères.



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



## V.2. Régulation génétique

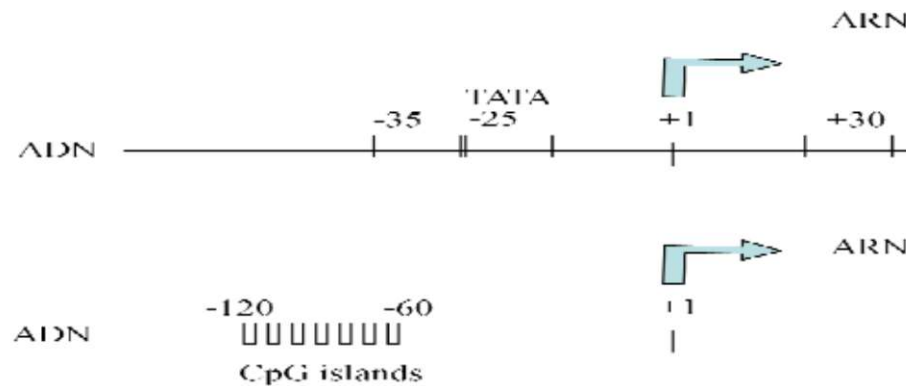
### 1. Régulation transcriptionnelle

#### **Facteurs CIS:**

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

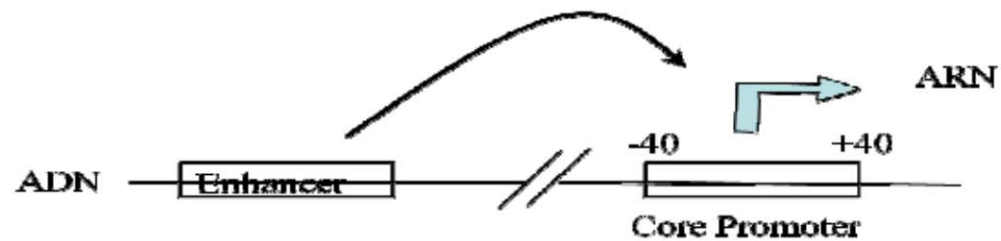
- Combinaison propre promoteur / enhancer permet des réponses transcriptionnelles finement réglables et adaptées à chaque gène ...
- Promoteur : en amont du site d'initiation, motifs (CAAT, TATA box...)
- Séquences activatrices ou modératrices : amplificateurs qui ont une localisation variable.

## Facteurs CIS: Promoteur et Initiation de la Transcription



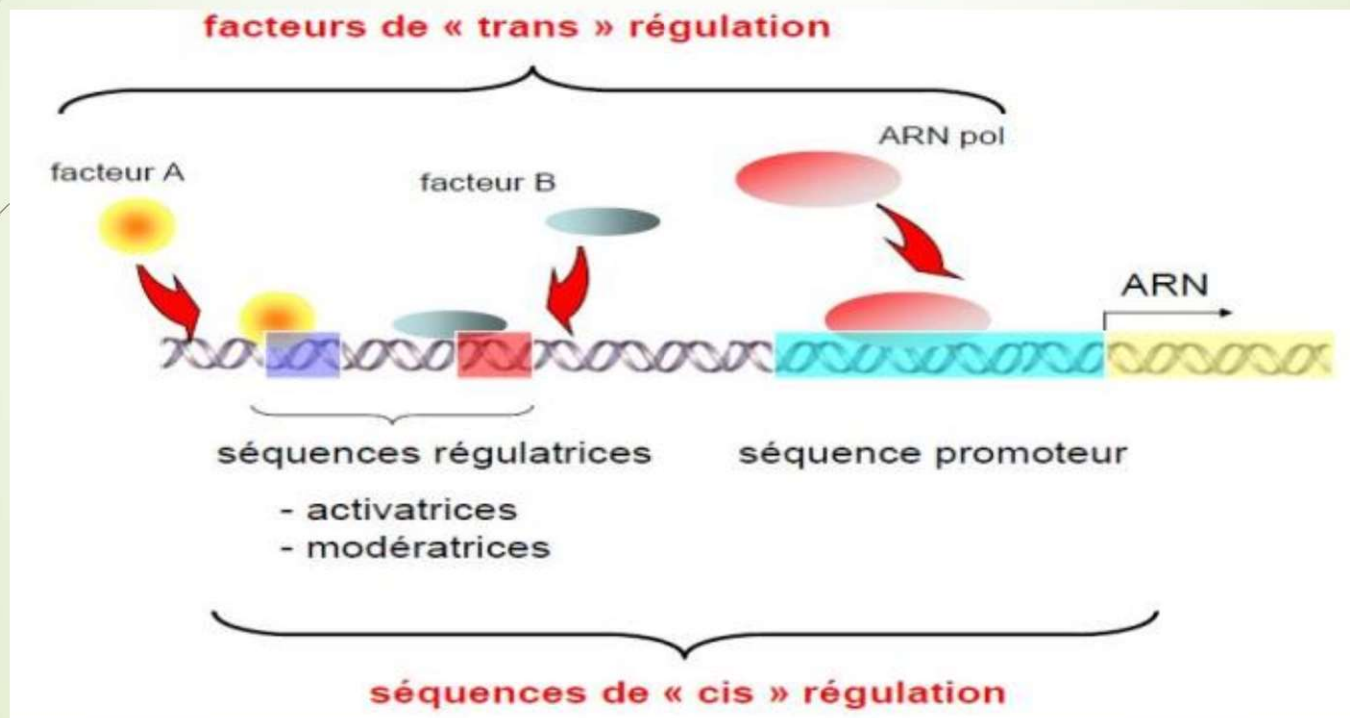
## Facteurs CIS: Enhancers

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

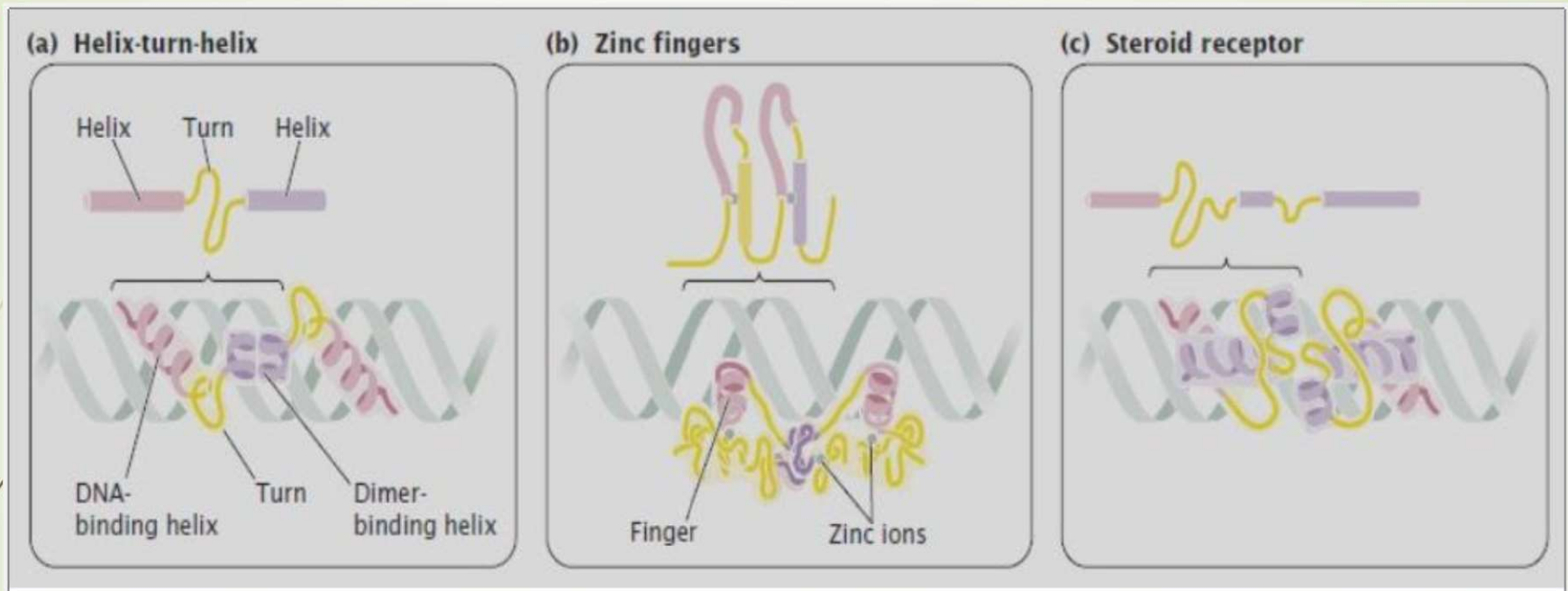


## Facteurs TRANS:

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



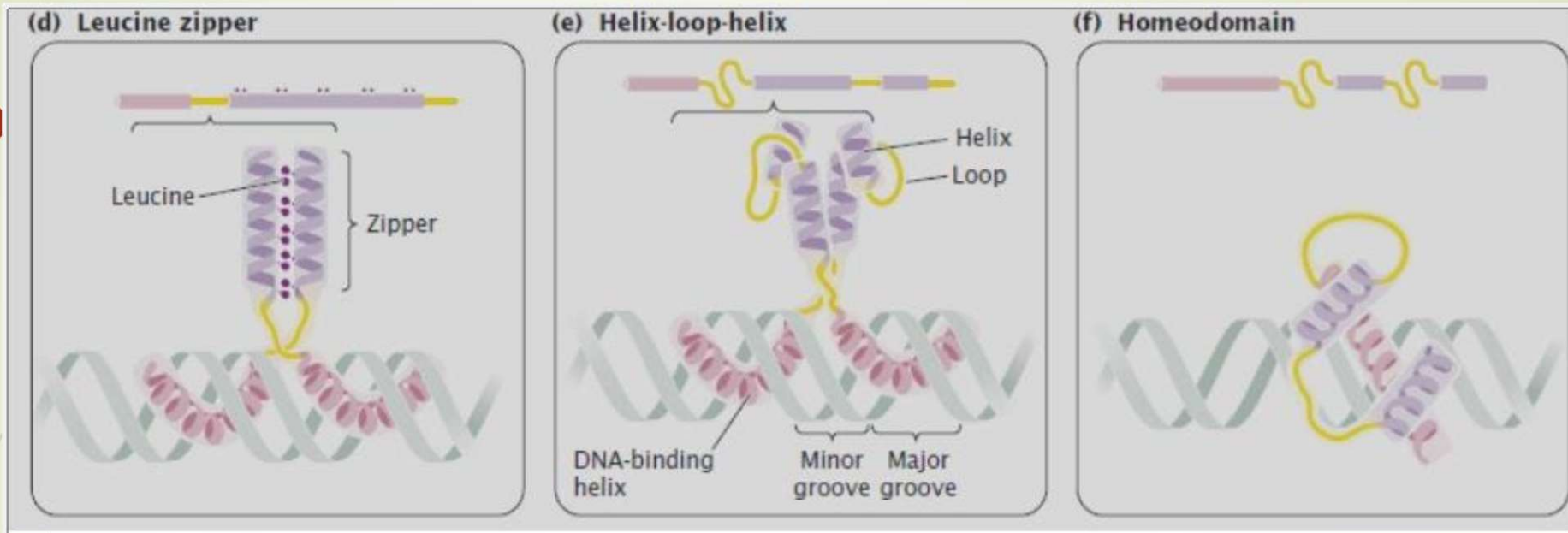
Ces facteurs régulateurs sont des familles de protéines comportant des motifs récurrents. Ces protéines qui se lient à l'ADN peuvent être groupées en plusieurs types sur la base de leur structure:



**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.

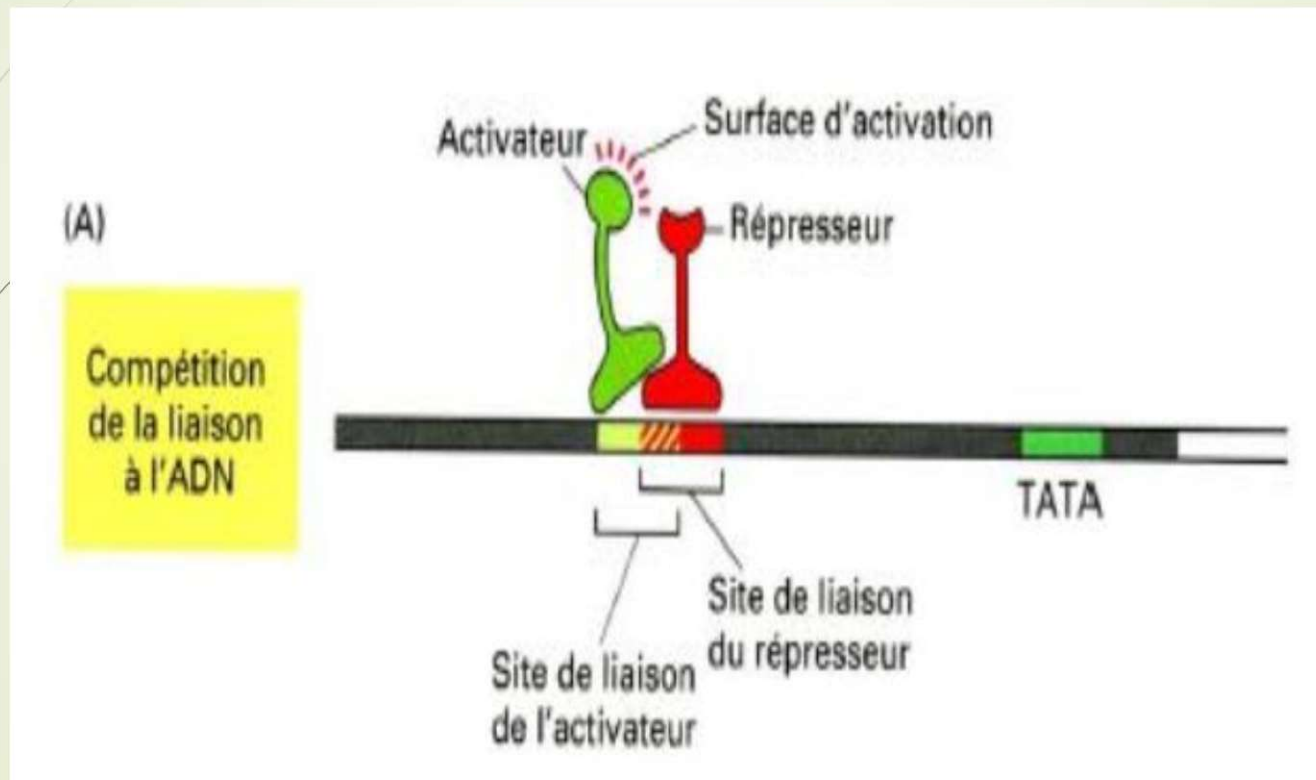


**d- Le motif en fermeture éclair à leucine**=hélice de leucines et bras d'acides aminés basiques (les acides aminés basiques interagissent avec l'ADN et deux hélices à leucines forment une fermeture éclair).

**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).

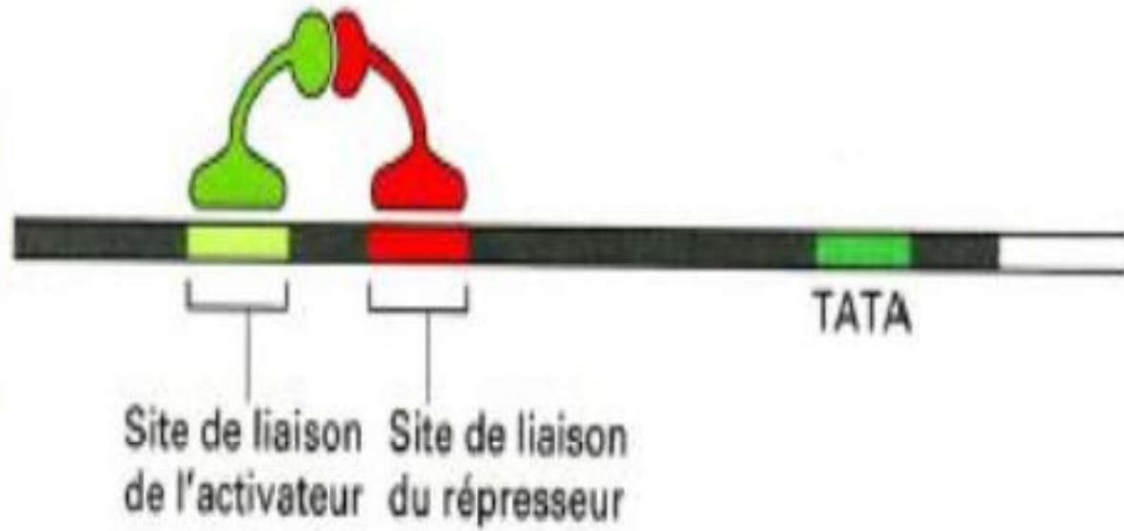
**f- Le motif à homéodomaine** = 3 hélices alpha, la troisième hélice s'insère dans le grand sillon de l'ADN.

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)

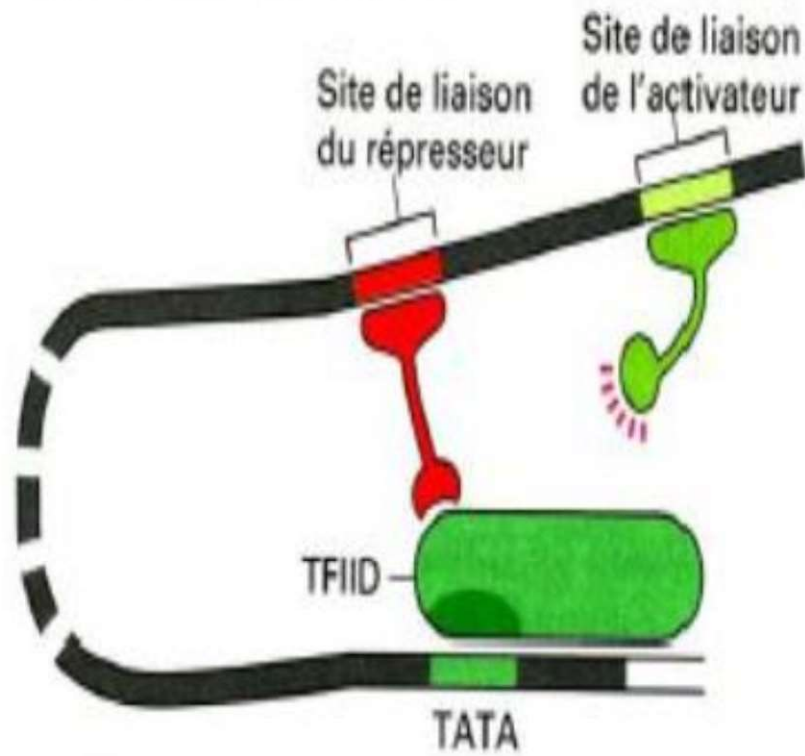
Masquage  
de la surface  
d'activation





(C)

Interaction directe  
avec les facteurs  
généraux de  
transcription





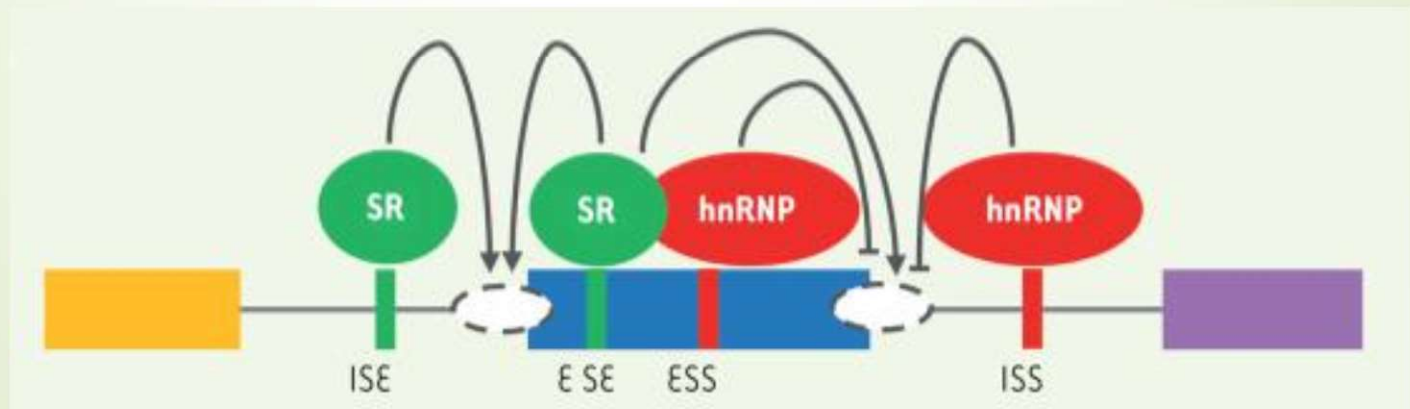
## 2. Régulation post-transcriptionnelle

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.

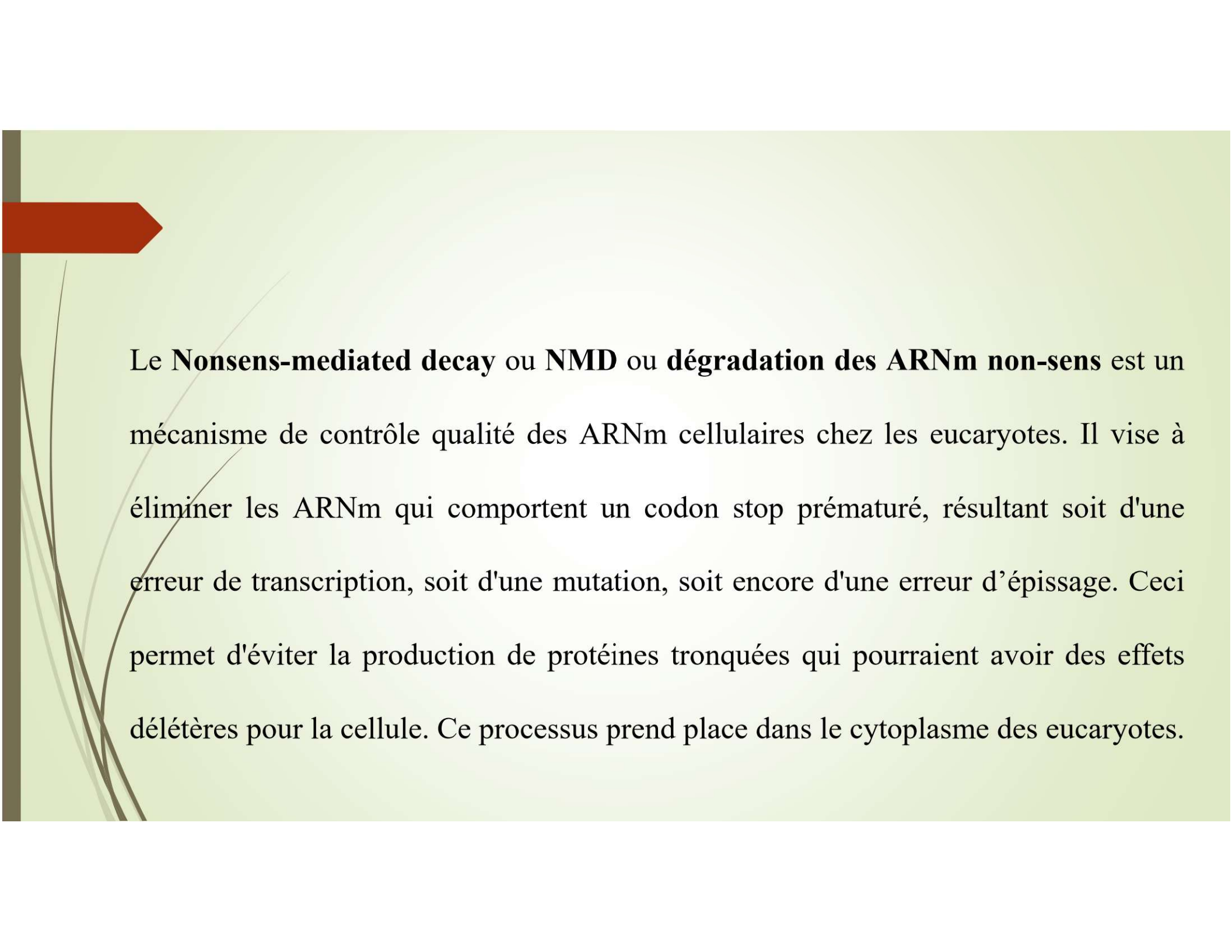
## ❖ L'épissage alternatif

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).

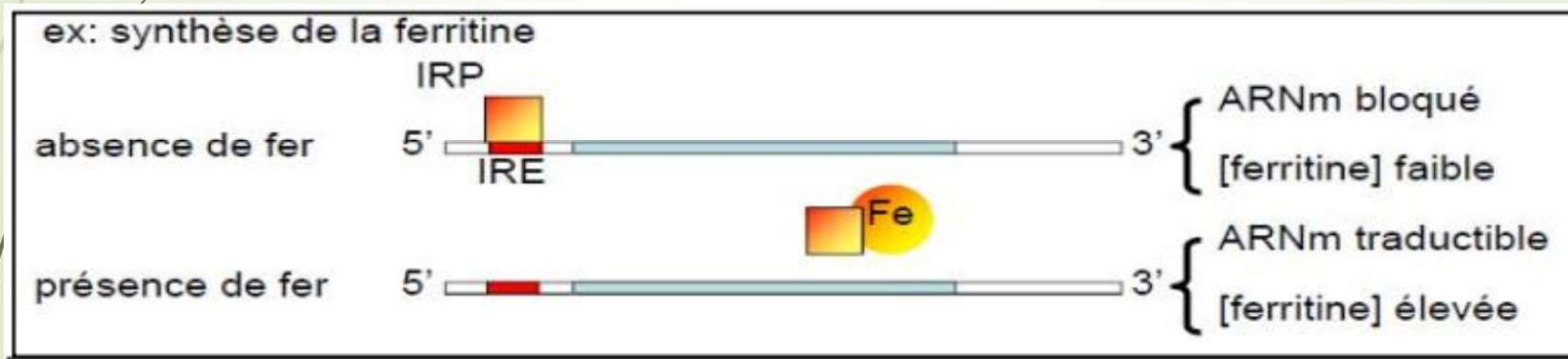


Le **Nonsense-mediated decay** ou **NMD** ou **dégradation des ARNm non-sens** est un mécanisme de contrôle qualité des ARNm cellulaires chez les eucaryotes. Il vise à éliminer les ARNm qui comportent un codon stop prématuré, résultant soit d'une erreur de transcription, soit d'une mutation, soit encore 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'

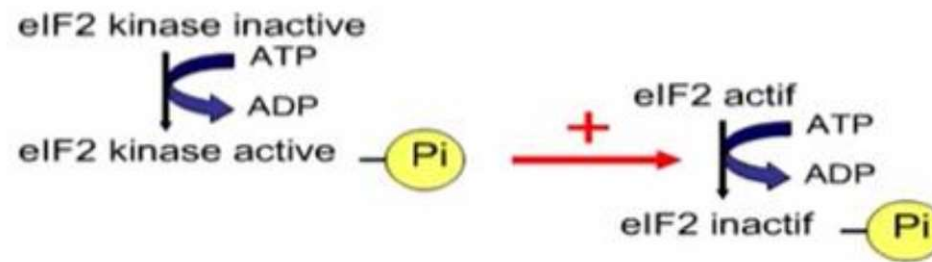


IRP : Iron Regulatory Protein

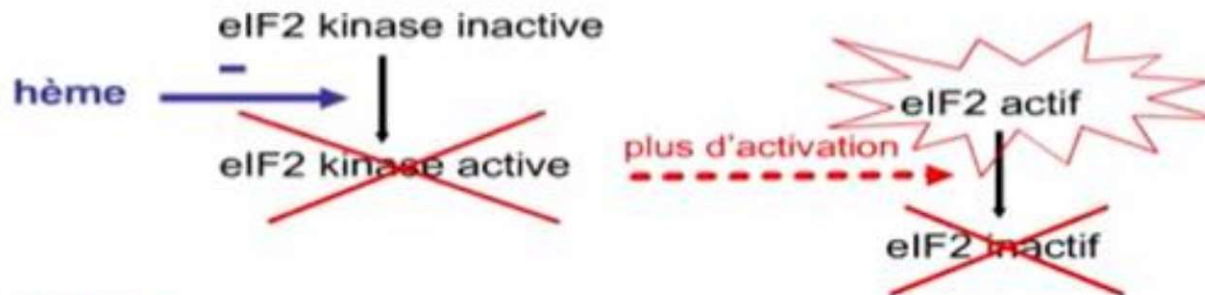
IRE : Iron Responsive Element

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

Exp: Synthèse de  $\beta$ -globine

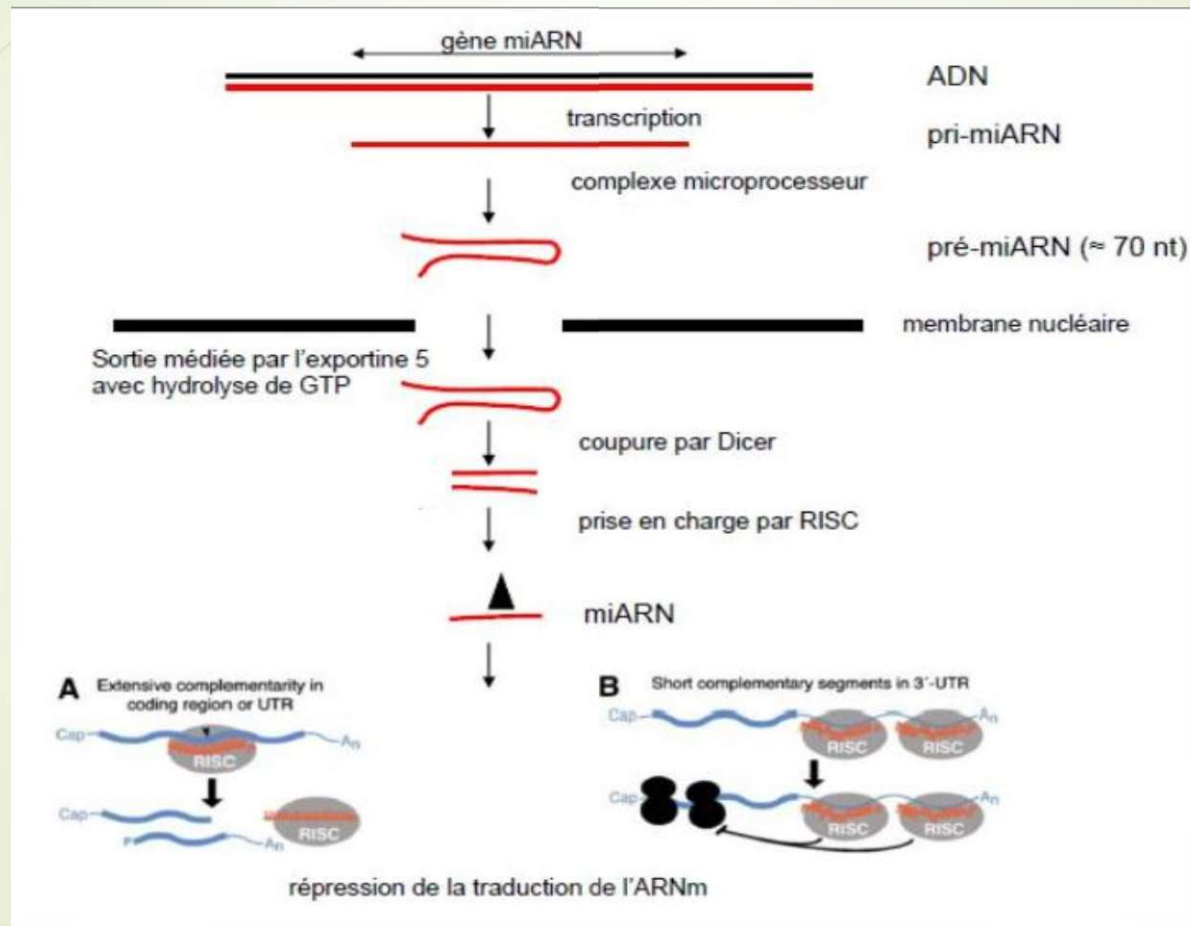


**absence d'hème :** eIF2 kinase active  $\rightarrow$  eIF2 inactif  $\rightarrow$  pas de  $\Sigma$  de  $\beta$ -globine



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

## C. Régulation par les micro-ARN





## Régulation post-traductionnelle

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.

