



RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES

Pr Jonathan LOPEZ

Posez vos questions



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

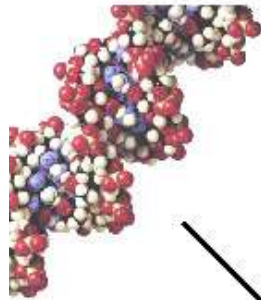
Code
d'événement
BDRZYS

0 Du gène aux protéines

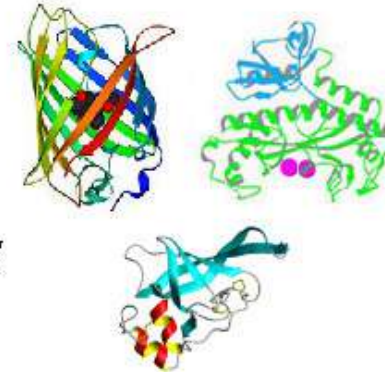


Identique dans toutes les cellules somatiques

GENOME



PROTEOME

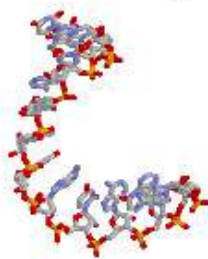


Dynamiques et très REGULÉS

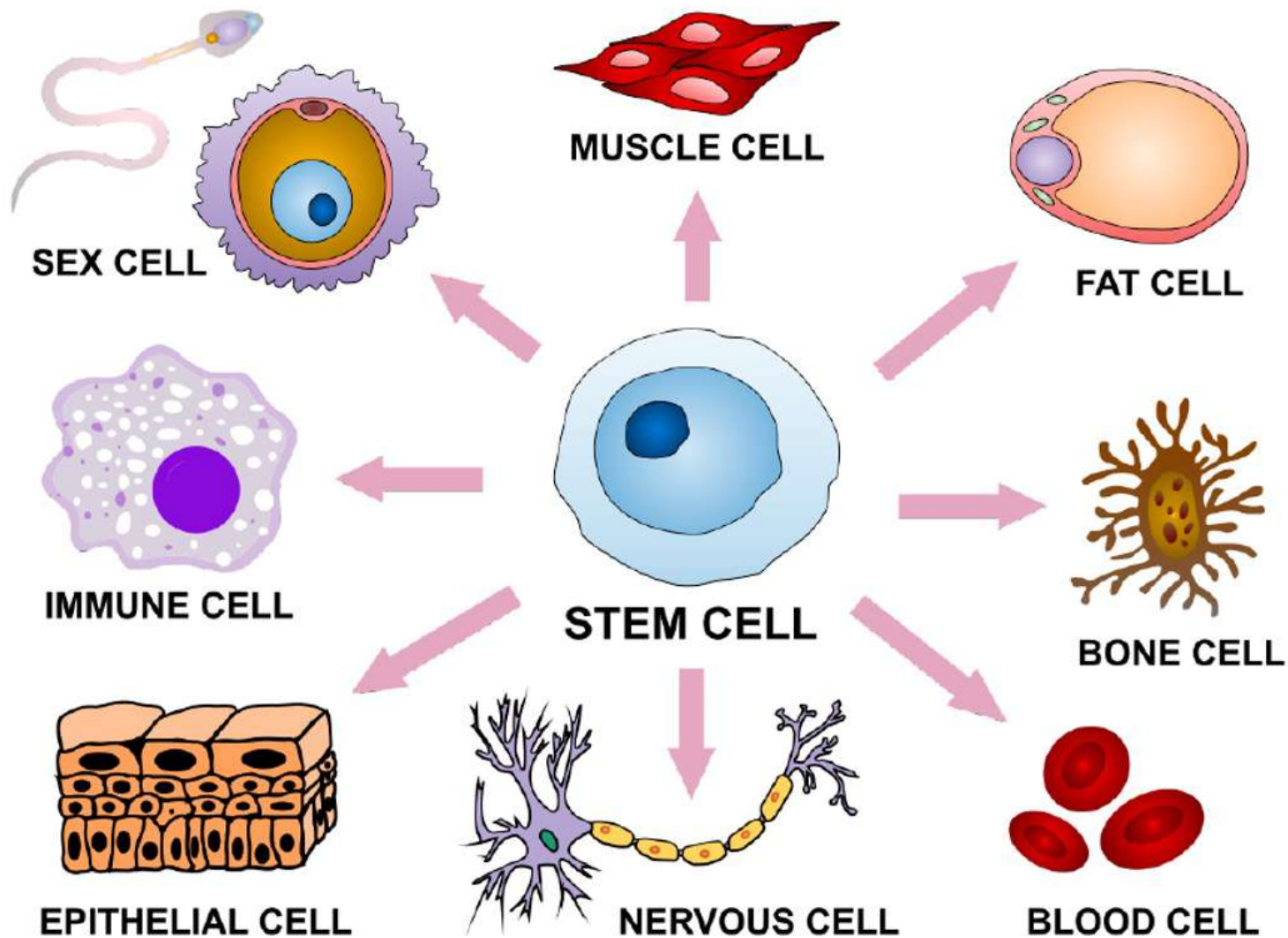
Génome : support de l'information génétique

Protéines et ARN : produits de l'expression des gènes

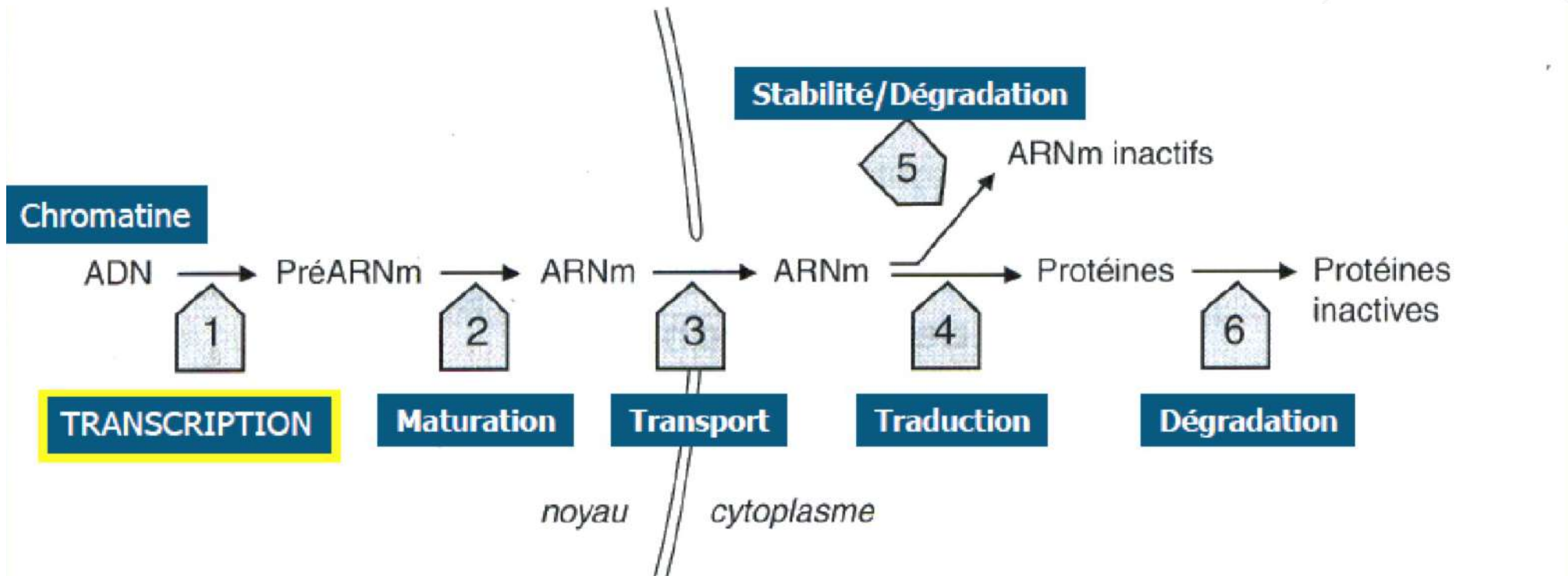
TRANSCRIPTOME



0 L'expression des gènes définit le devenir cellulaire



① Du gène aux protéines



Eucaryotes : régulation essentiellement
TRANSCRIPTIONNELLE

① Transcriptome



- Ensemble des **ARN** (messagers, ribosomiques, de transfert et non codants)
- Ensemble des **gènes actifs** dans un **tissu donné** et dans des conditions environnementales données



0 PLAN

- **Régulation transcriptionnelle**
 - Opéron lactose
 - Promoteur
 - Epigénétique
 - Transduction du signal
- **Régulation post-transcriptionnelle**



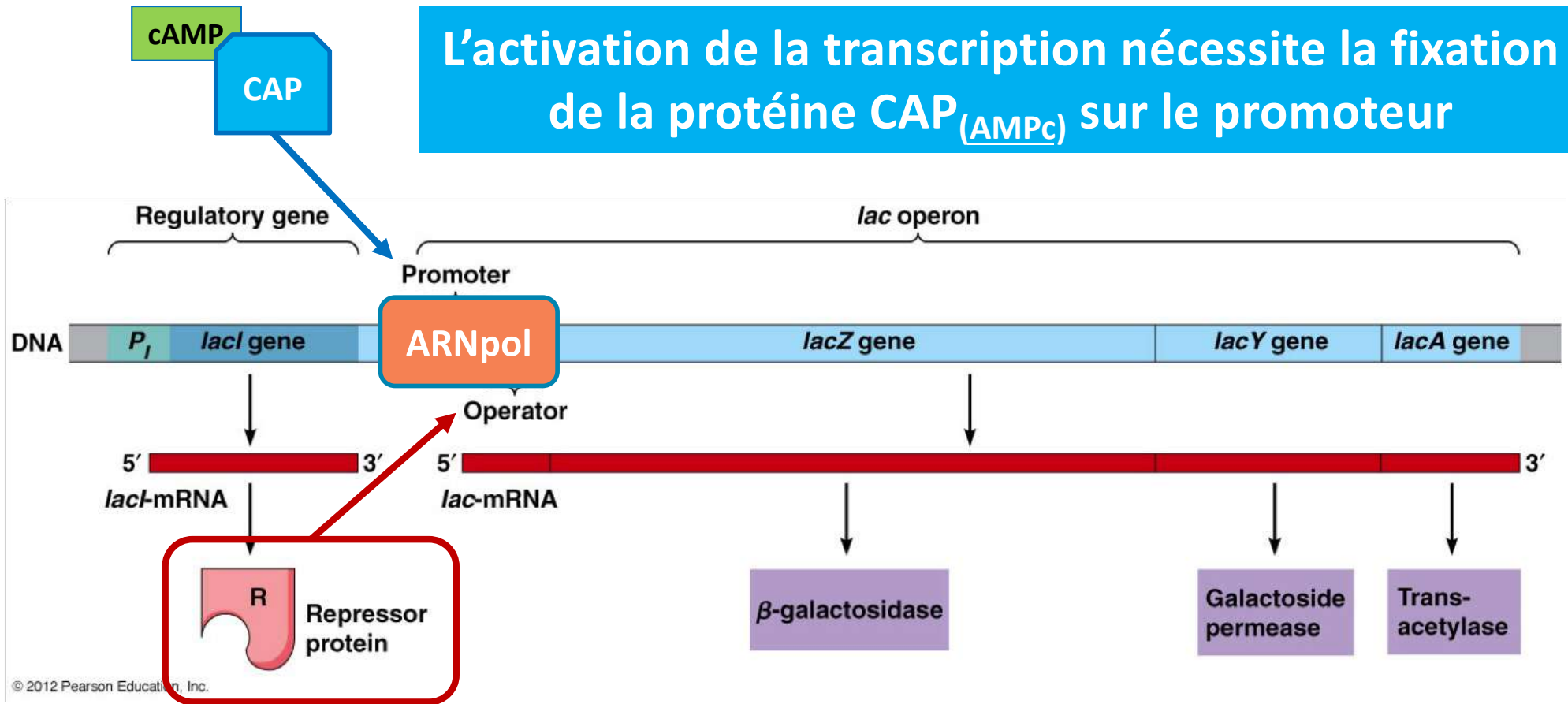
Jacob/Monod Nobel 1965

1 Transcription : **Opéron lactose**

- Chez les **Procaryotes**
- Bactéries capables de s'adapter à l'absence de glucose \Rightarrow Opéron lactose
- Opéron = **unité d'ADN fonctionnelle regroupant des gènes** qui opèrent sous le signal d'un **même promoteur** qui régule leur transcription et concourent à la réalisation d'une **même fonction physiologique**
- Transcrit polycistronique : 1 ARNm avec plusieurs CDS traduit en plusieurs protéines

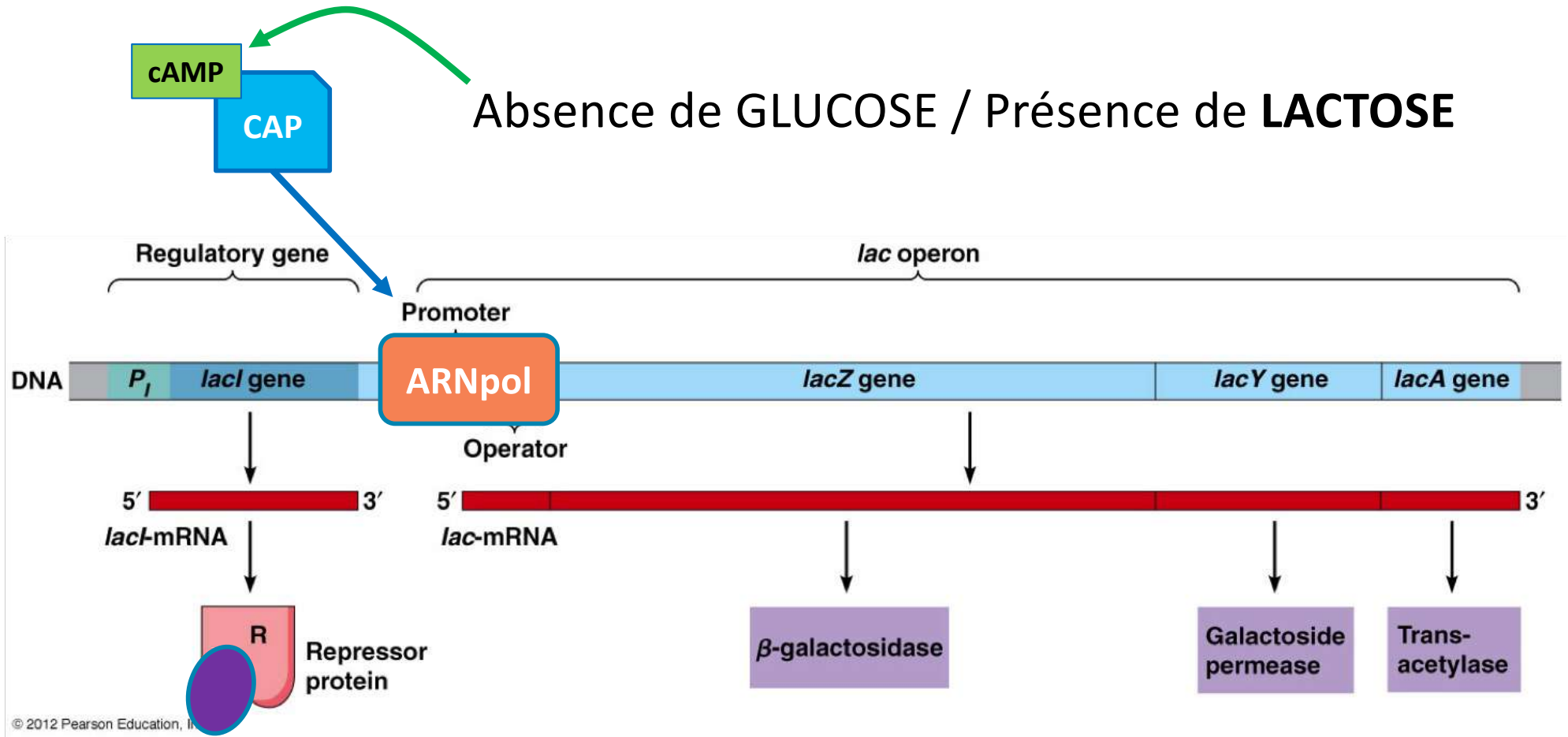
1 Transcription : Opéron lactose

L'activation de la transcription nécessite la fixation de la protéine CAP_(AMP_c) sur le promoteur



La fixation du répresseur sur l'opérateur bloque la transcription des gènes de l'operon

1 Transcription : Opéron lactose



Absence de GLUCOSE / Présence de **LACTOSE**

Le lactose séquestre le répresseur

Opéron INITIÉ

1 Transcription : **Opéron lactose**

Ce que nous a appris l'opéron lactose:

- **Activation de la transcription** d'un groupe de gènes par fixation de l'ARN polymerase sur un promoteur
- **Régulation positive ou négative** par liaison de facteurs "trans" (répresseur, AMPc/CAP) sur des séquences d'ADN régulatrices "cis" en amont du gène

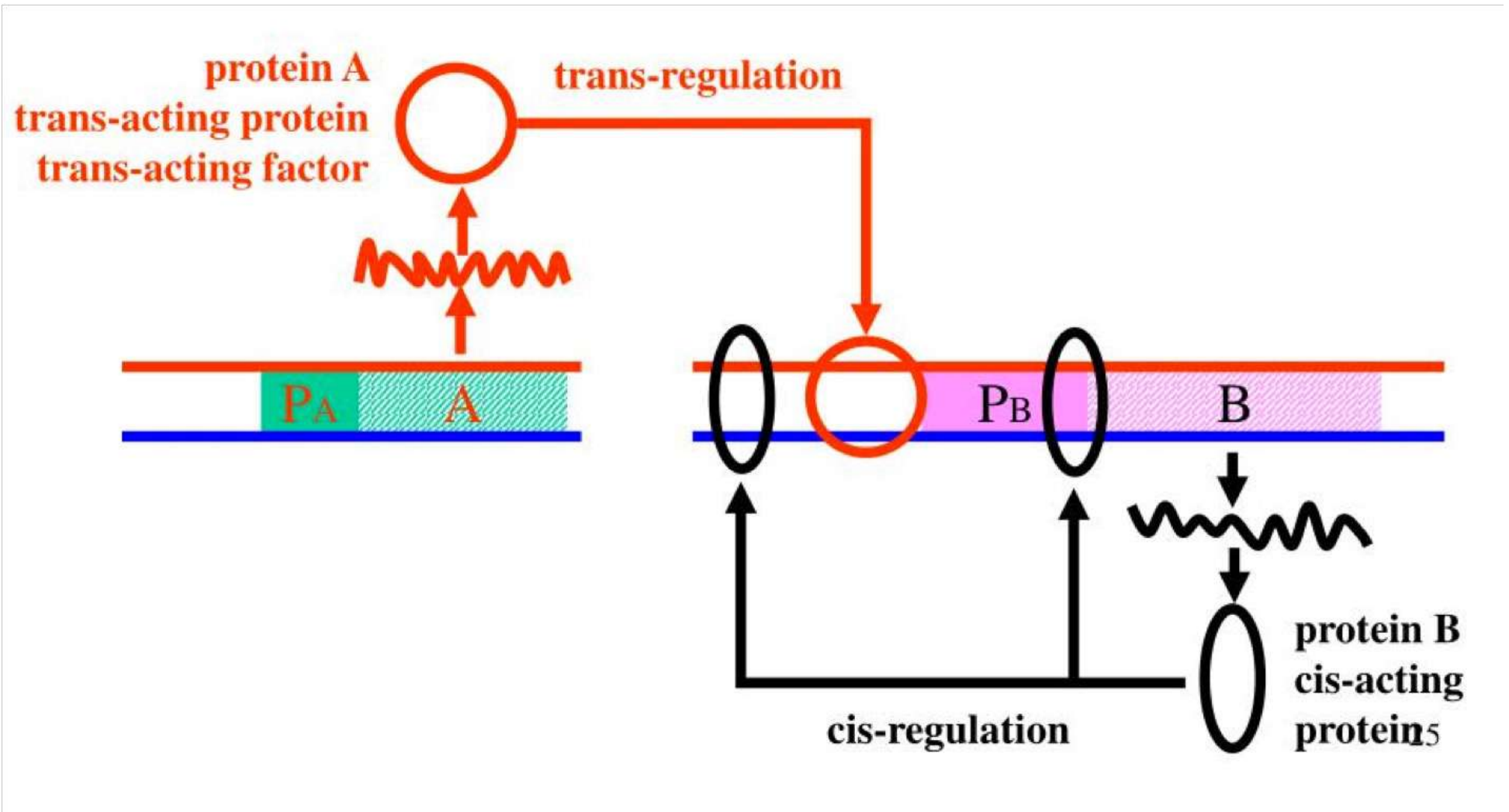
0 PLAN

- **Régulation transcriptionnelle**
 - Opéron lactose
 - **Promoteur**
 - Epigénétique
 - Transduction du signal
- Régulation post-transcriptionnelle

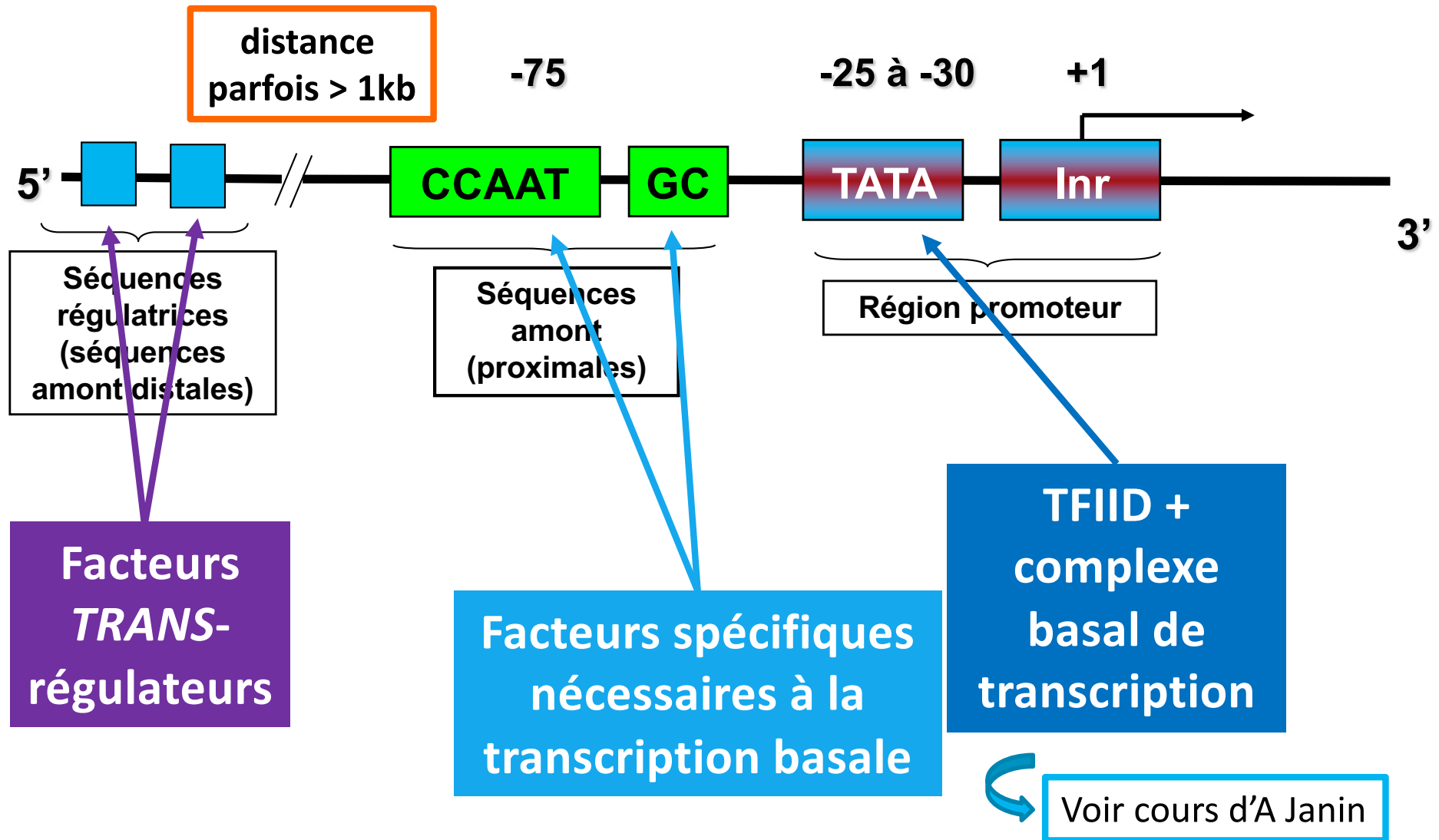
1 Transcription : Promoteur

- Facteur **CIS** = séquences d'ADN situées sur le même brin d'ADN que le gène qu'elles régulent
⇒ identique dans toutes les cellules
- Facteur **TRANS** = protéines codées par des séquences d'ADN situées sur **une autre région** du génome
⇒ expression régulée de manière différente selon le type cellulaire

1 Transcription : Promoteur



1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices



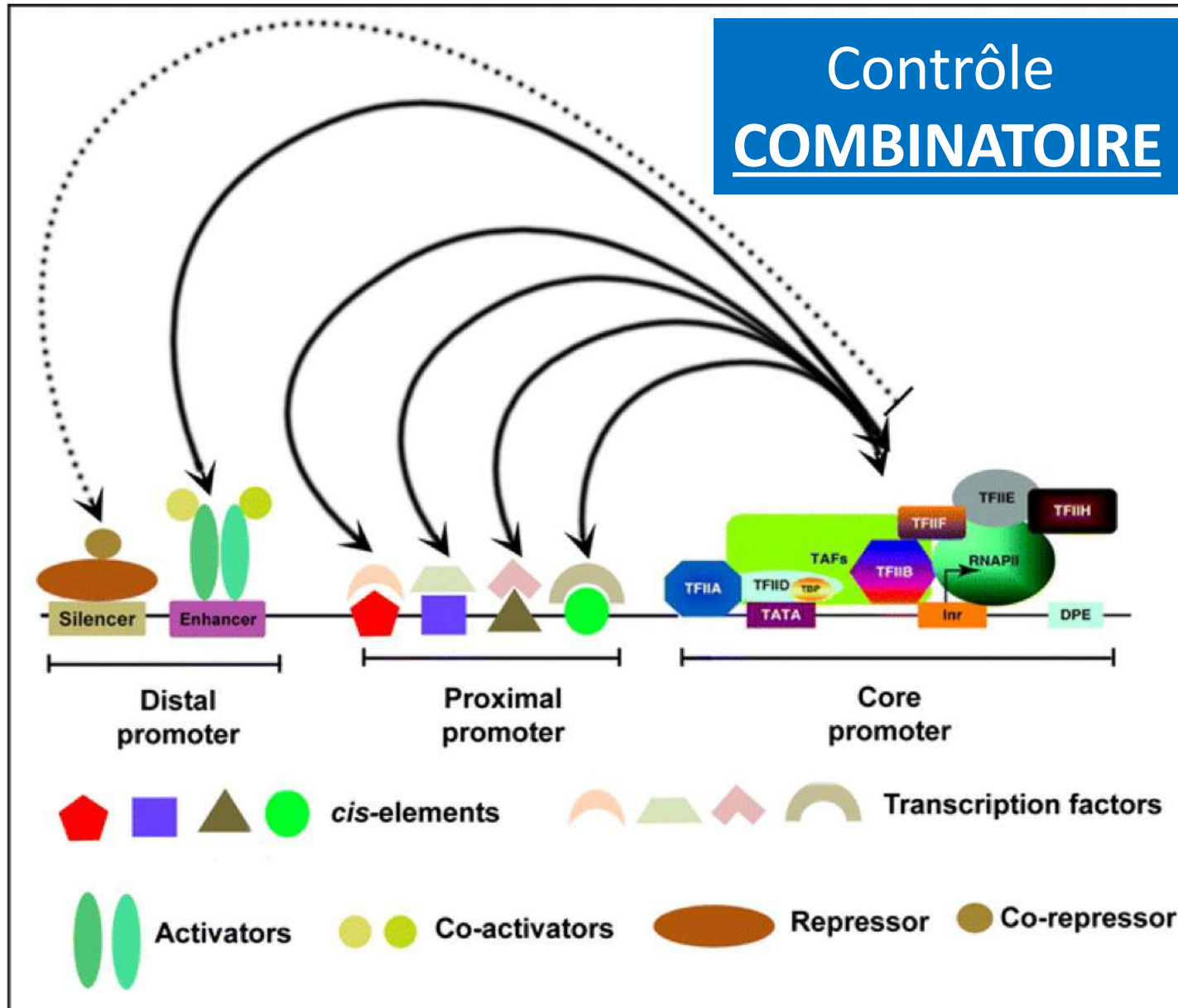
1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices distales

- Aussi appelées **Response Elements (RE)**
- Séquences **activatrices = ENHANCERS**
- Séquences **inhibitrices = SILENCERS**



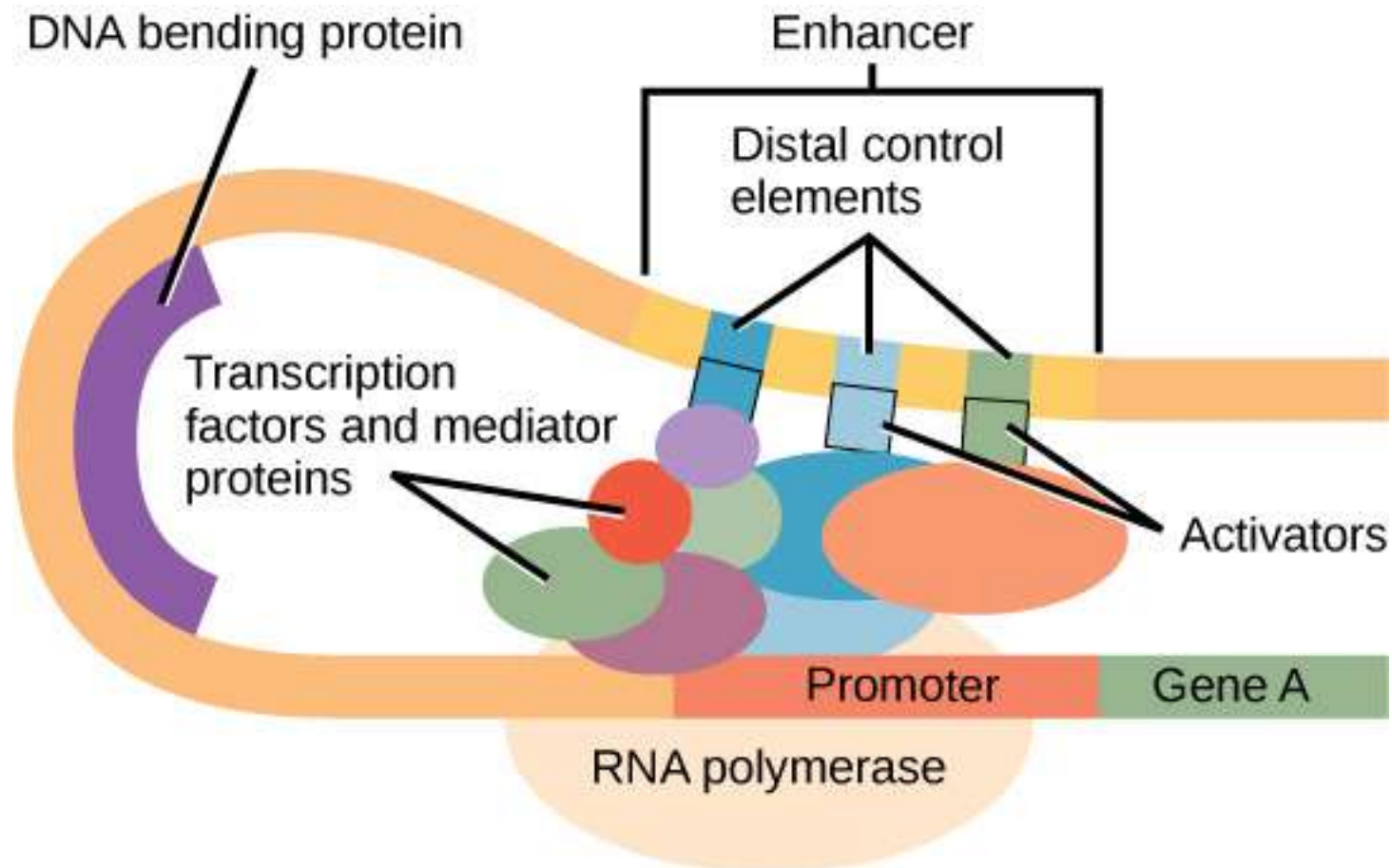
La régulation transcriptionnelle dépend de la nature des facteurs *TRANS* qui lient ces séquences *CIS* en réponse à des stimuli externes spécifiques

1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices



1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices

Contrôle
COMBINATOIRE



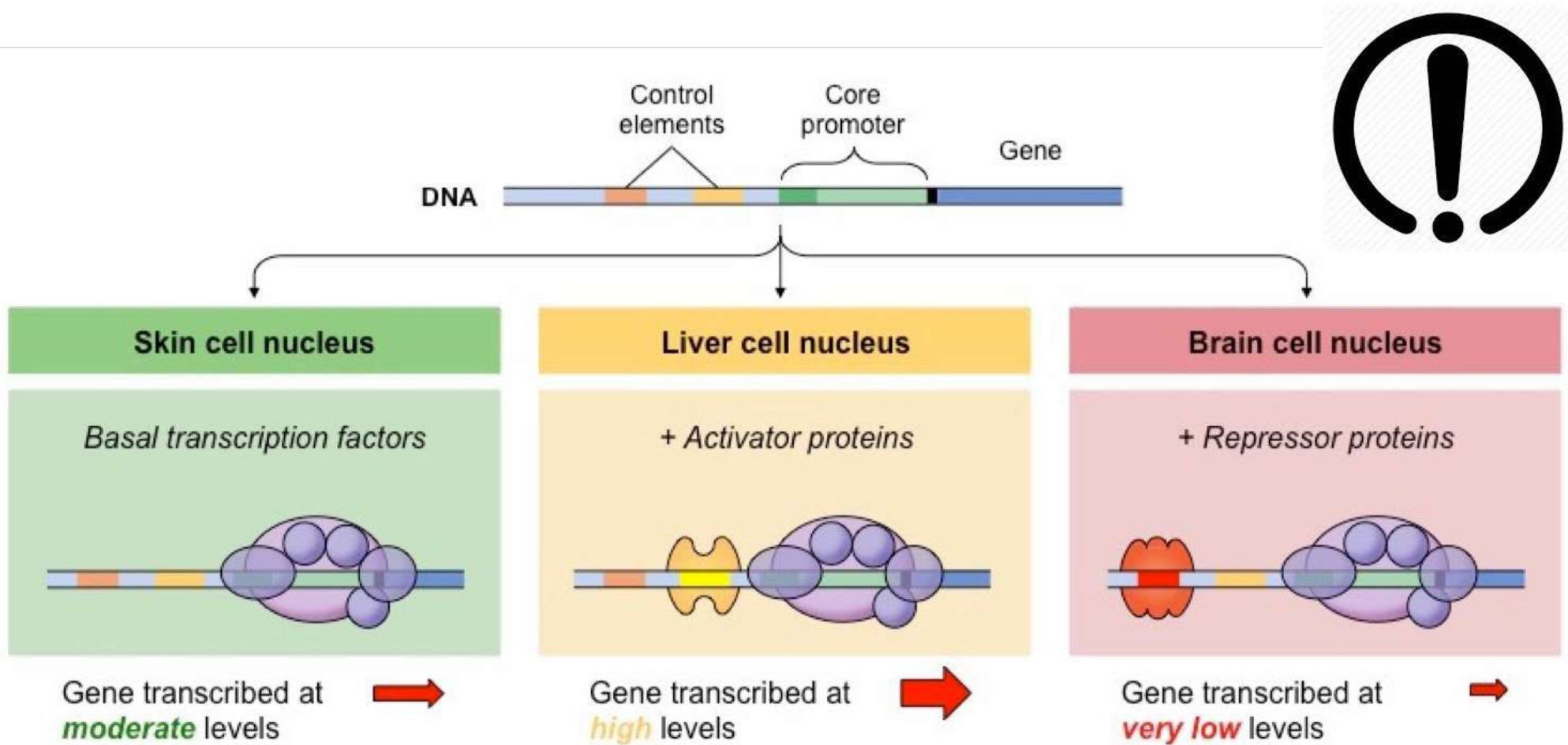
REPLIEMENT
des régions
régulatrices et
promotrices

1 Transcription : **Facteurs *TRANS*-régulateurs**

- **Protéines**
- **Synthétisés ou activés à des instants spécifiques ou dans des tissus spécifiques**
- **Contrôle** de la transcription dans le temps et dans l'espace et **en fonction des conditions environnementantes**
- **Contrôle combinatoire**: effets différents en fonction des autres protéines présentes

⇒ **seulement 2 à 3000 gènes exprimés par un type cellulaire spécifique**

1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs



Régulation **TISSU**-spécifique de l'expression des gènes

Exemples : insuline par les cellules beta du pancréas, albumine par le foie, GFAP par les astrocytes...

1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs

Domaine de liaison à l'ADN



Operator DNA

DNA-binding domain

Linker

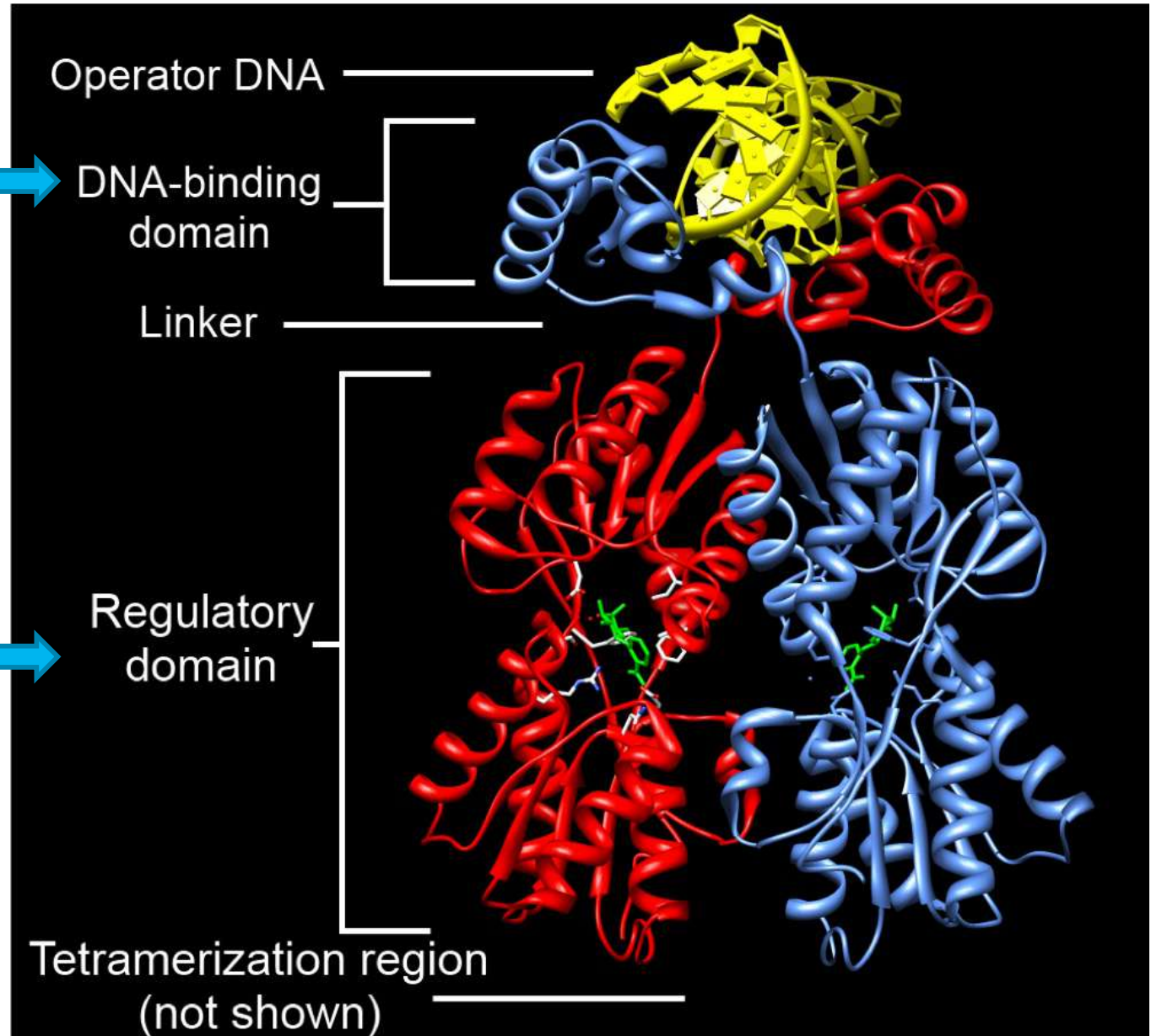
Domaine de transactivation

Interaction avec d'autres FT



Regulatory domain

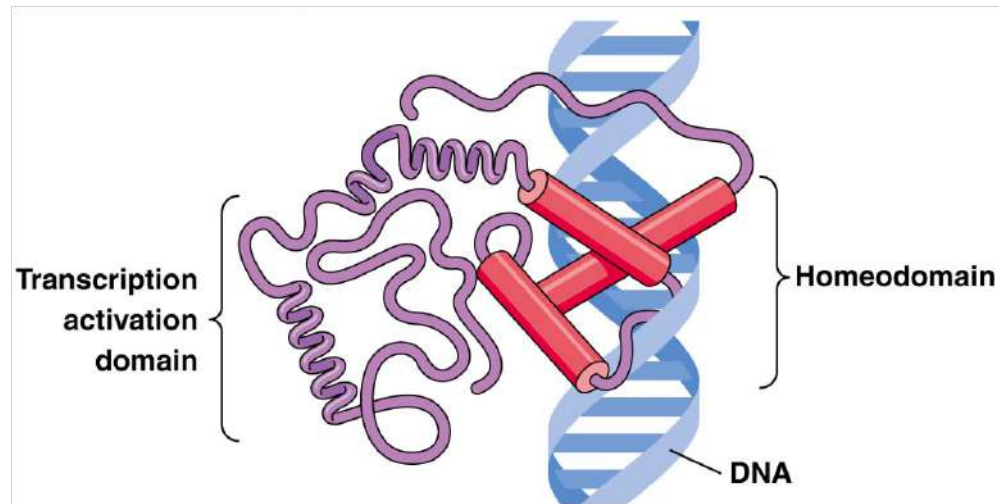
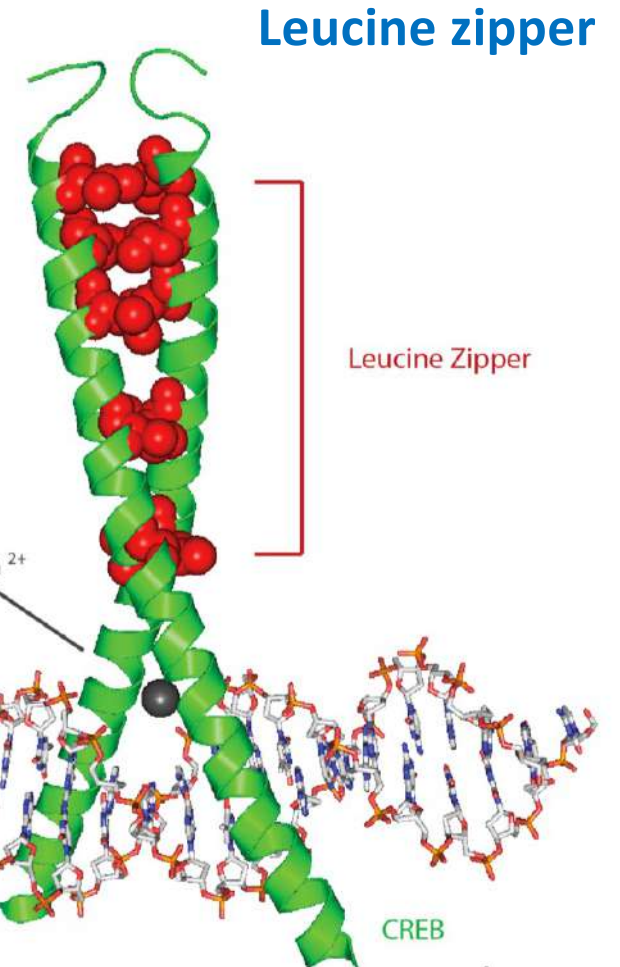
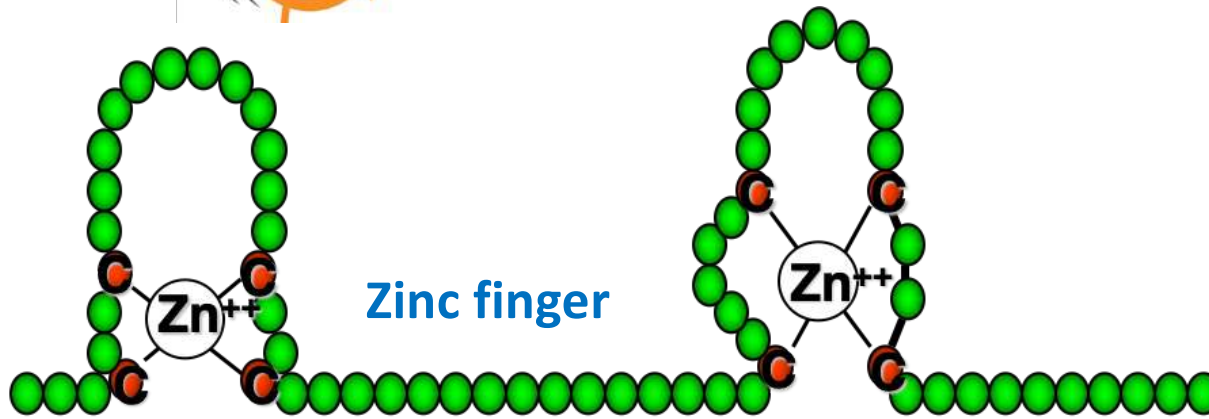
Tetramerization region
(not shown)



1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs

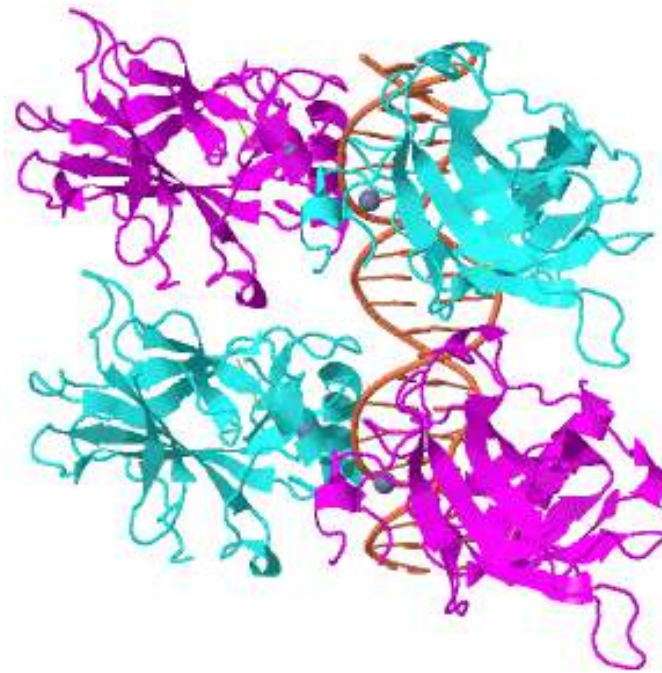
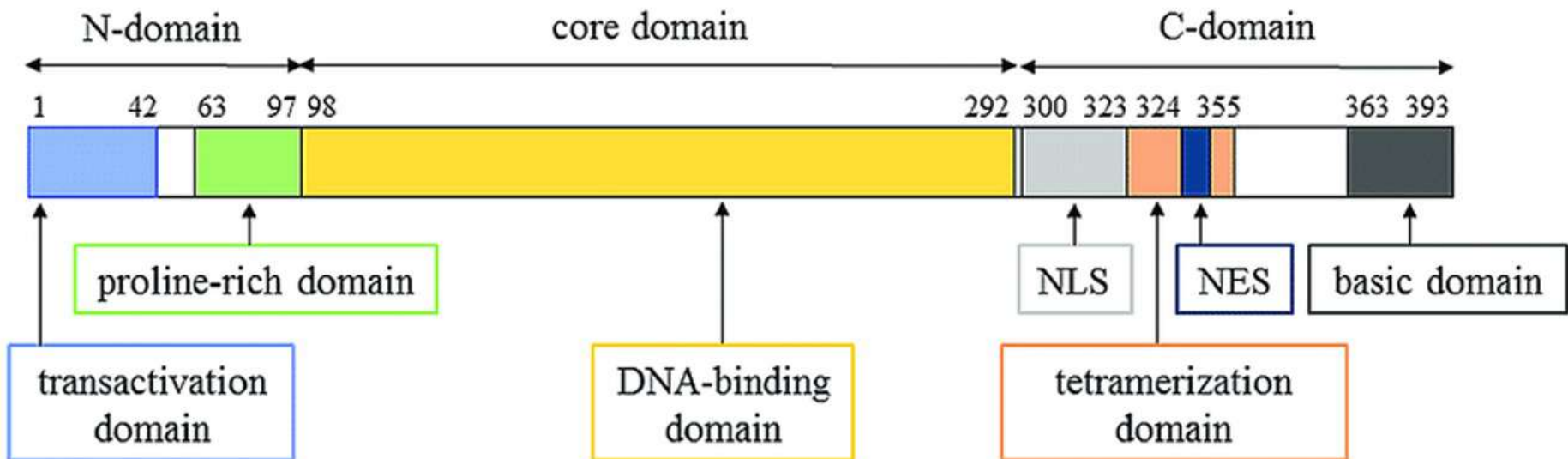


Domaines de liaison à l'ADN



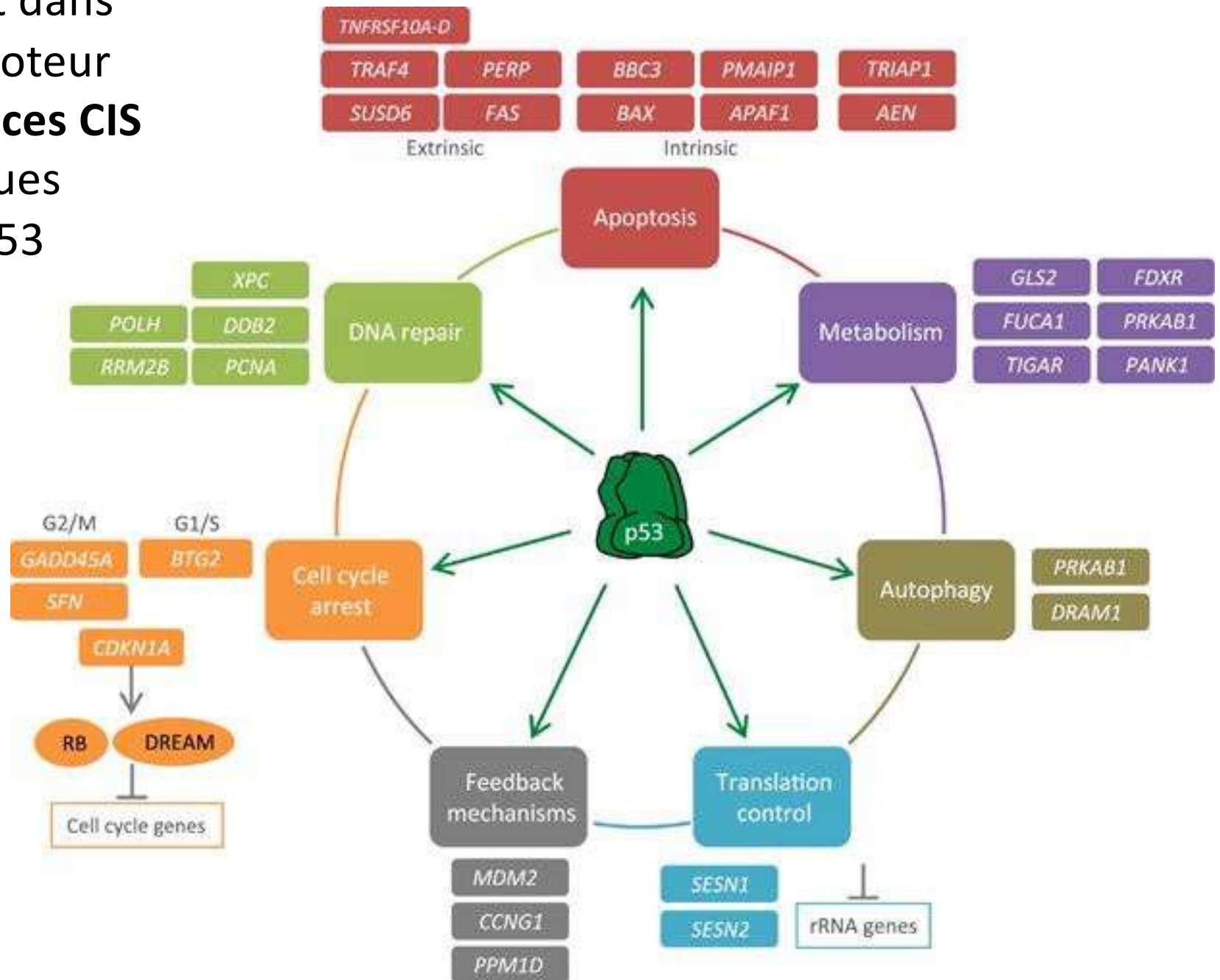
Hélice-boucle-hélice

(a)

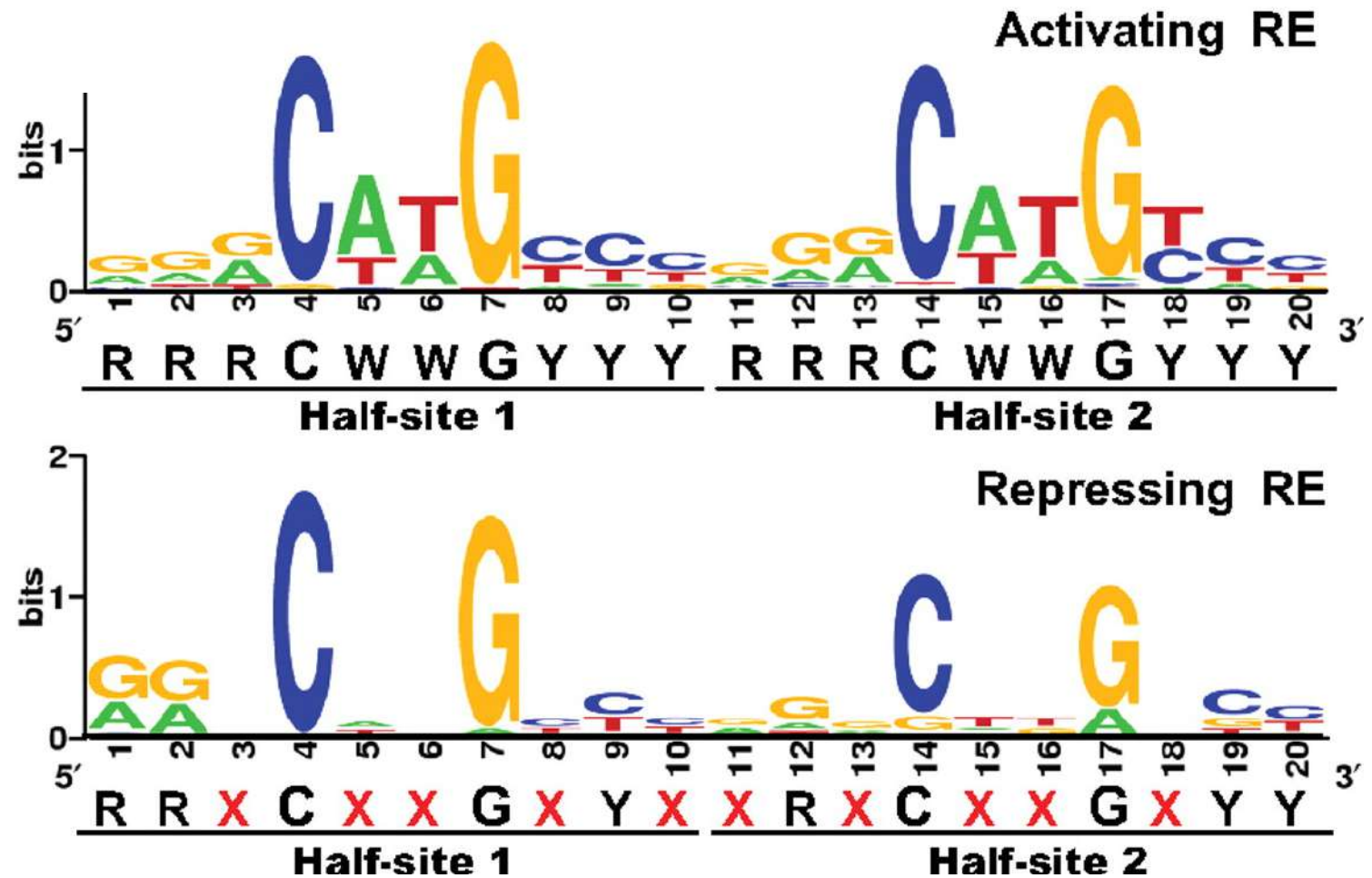


TP53

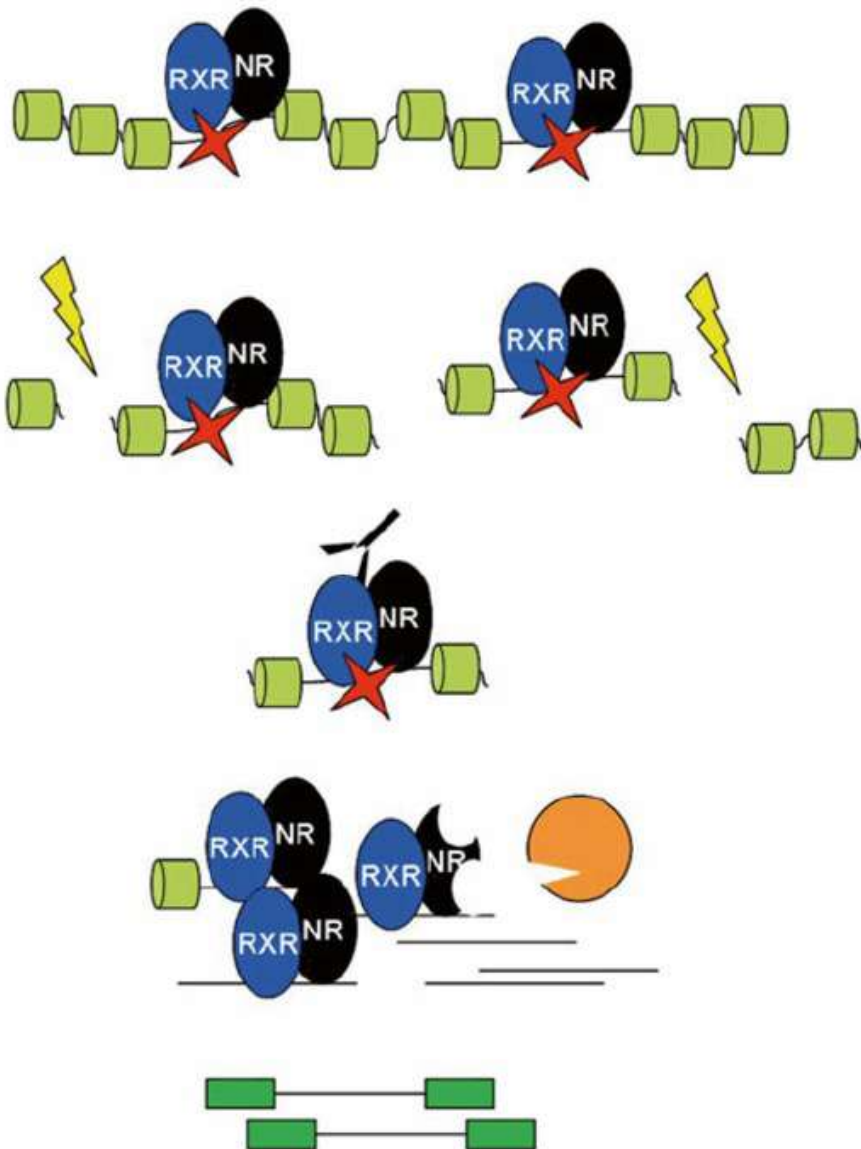
Tous ces gènes possèdent dans leur promoteur des **séquences CIS** reconnues par TP53



Tous ces gènes possèdent dans leur promoteur des **séquences CIS** reconnues par TP53



1 Comment identifier les gènes régulés par un facteur de transcription donné ?



1. Chromatin crosslinking



2. Chromatin shearing



3. Immunoprecipitation



4. De-crosslinking

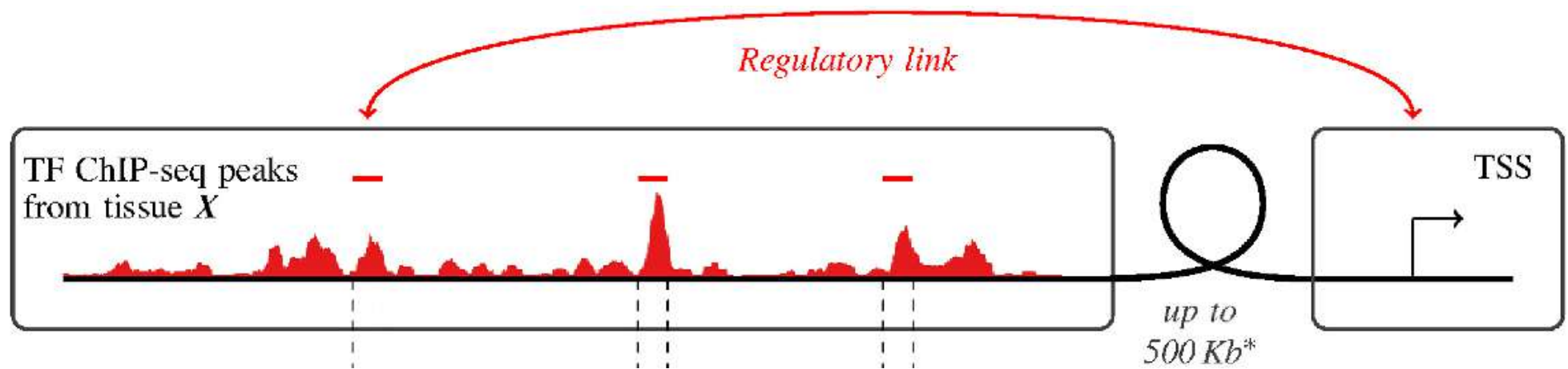


5. Library preparation



ChIP =
Chromatin
Immuno
Precipitation

1 Comment identifier les gènes régulés par un facteur de transcription donné ?



Identification des **séquences CIS-régulatrices**
en amont d'un gène d'intérêt

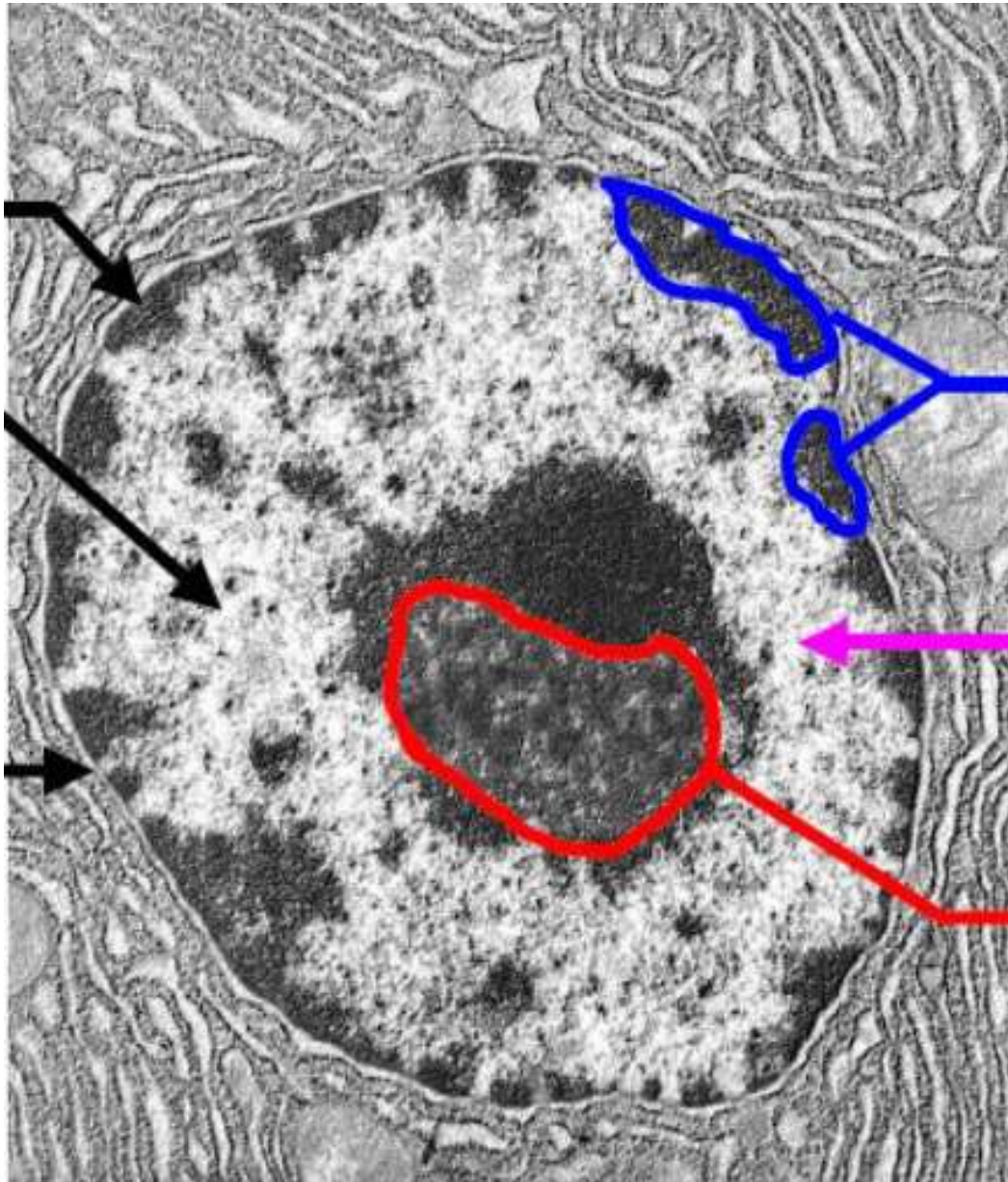
OU

Identification des **gènes régulés par un facteur de transcription**

0 PLAN

- **Régulation transcriptionnelle**
 - Opéron lactose
 - Promoteur
 - **Epigénétique**
 - Transduction du signal
- Régulation post-transcriptionnelle

1 Transcription : Epigénétique



- très compactée
- transcription inactive

Hétéro-
chromatine

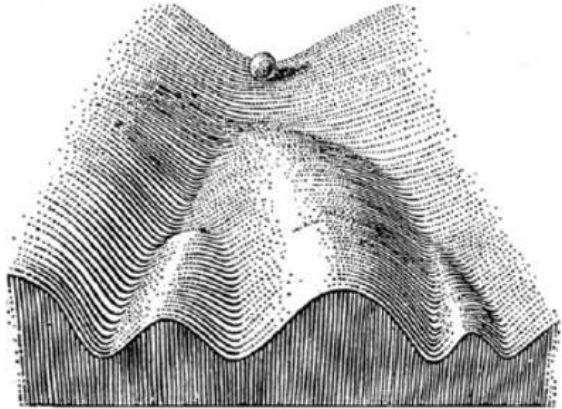
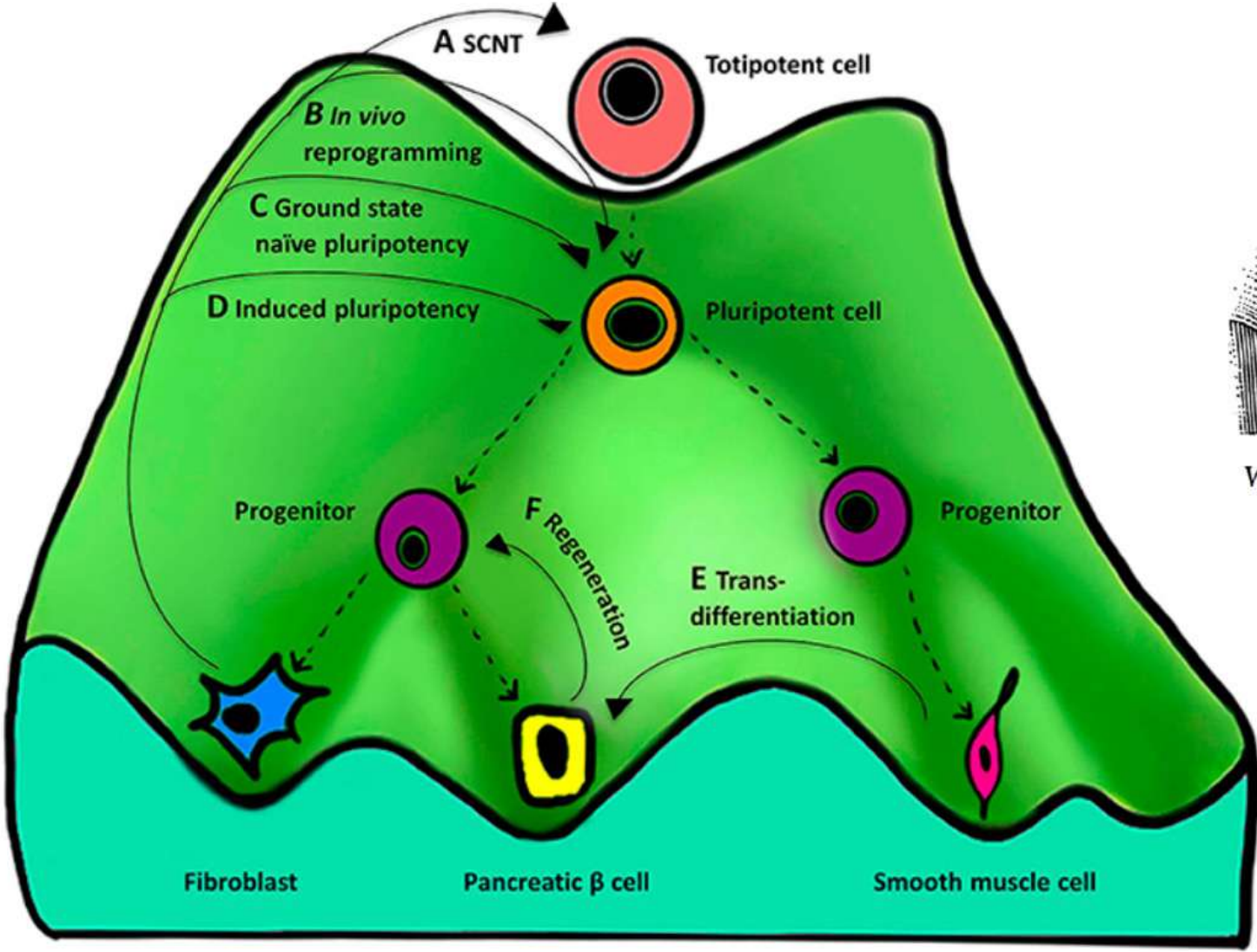
Euchromatine

- décondensée
- transcription active

Nucléole






L'épigénétique contrôle le devenir cellulaire

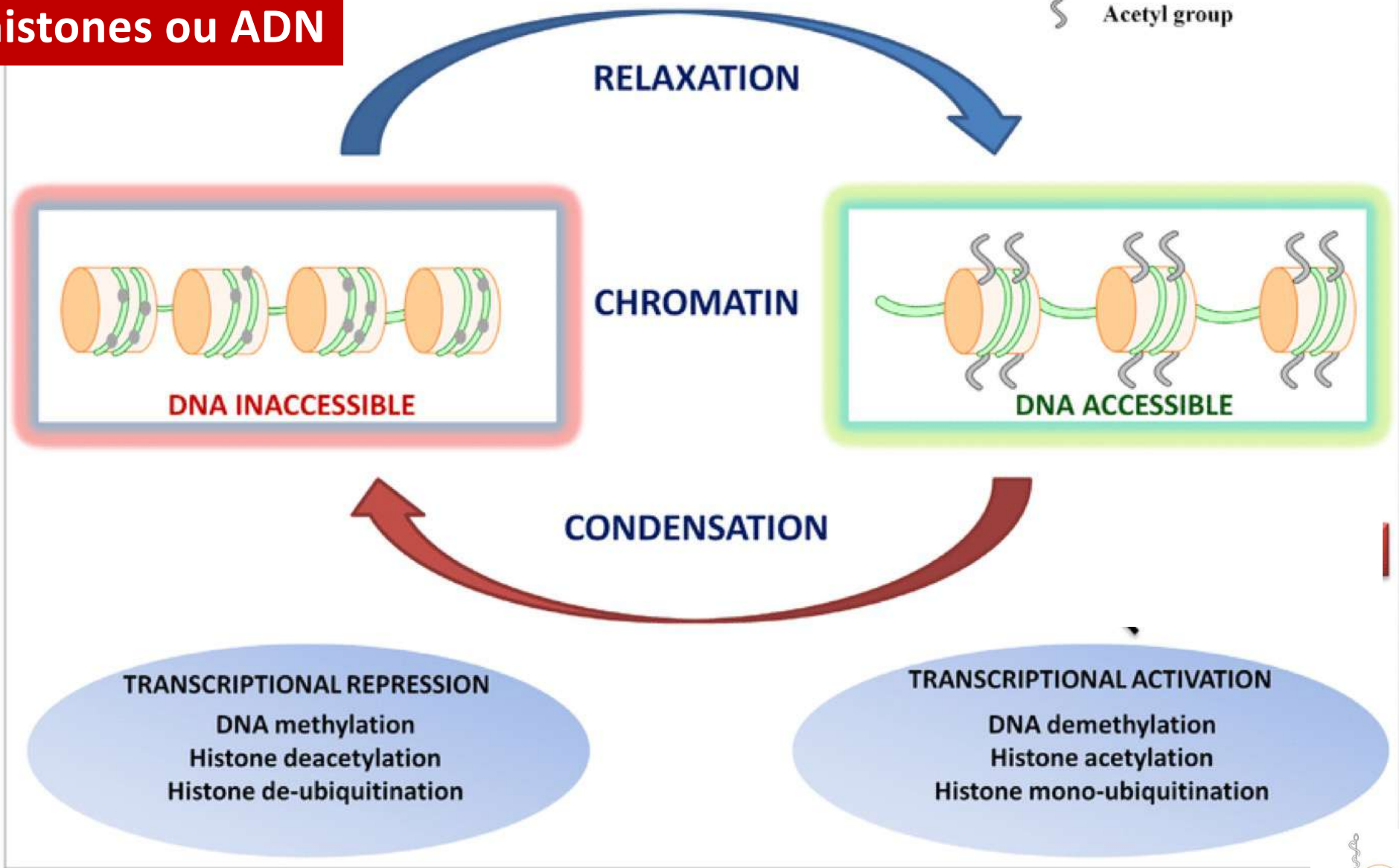


Waddington's Epigenetic Landscape

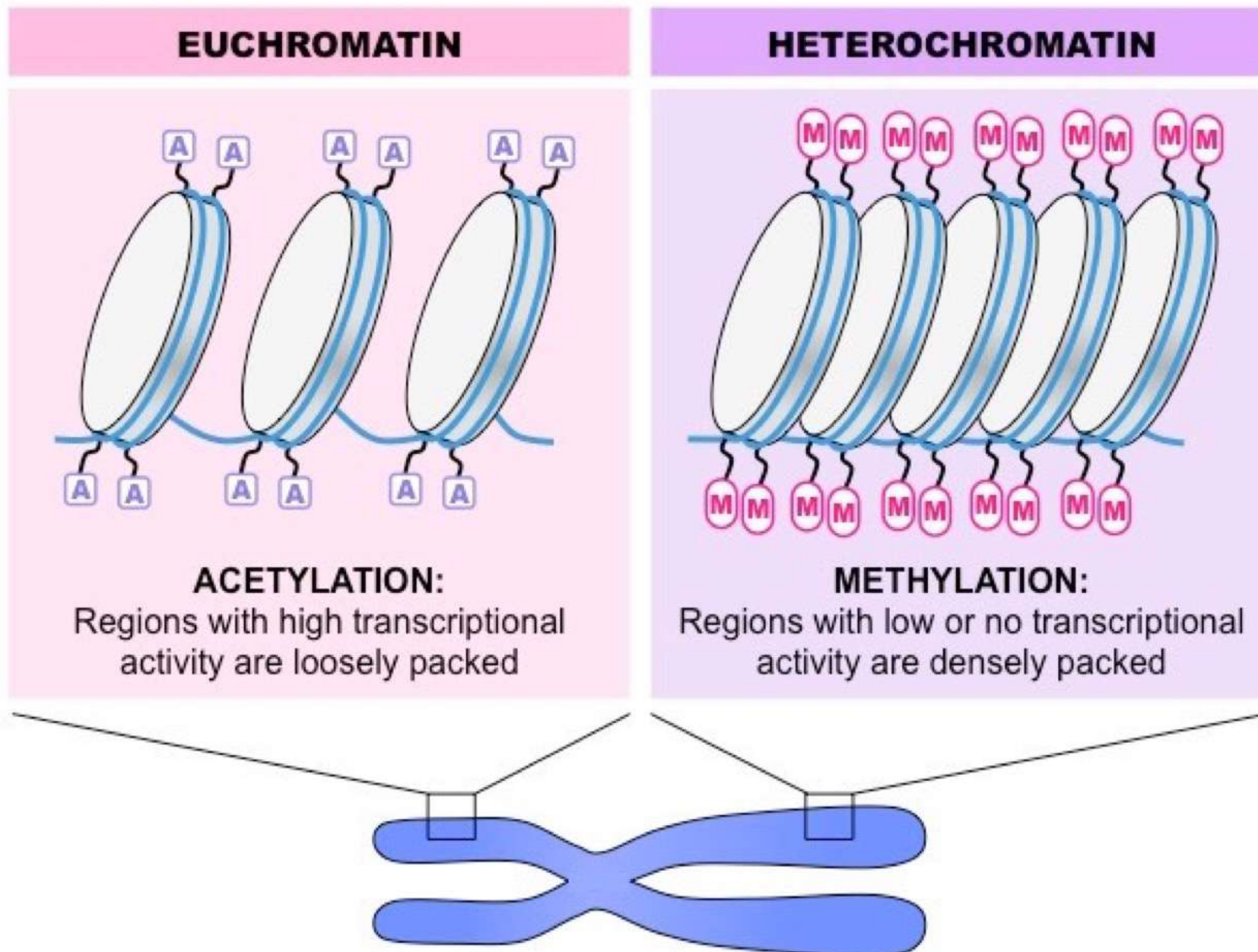
1 Transcription : Epigénétique

Modifications
histones ou ADN

-  Chromatin (DNA + histone)
-  Methyl group
-  Acetyl group



1 Transcription : « Code Histones »



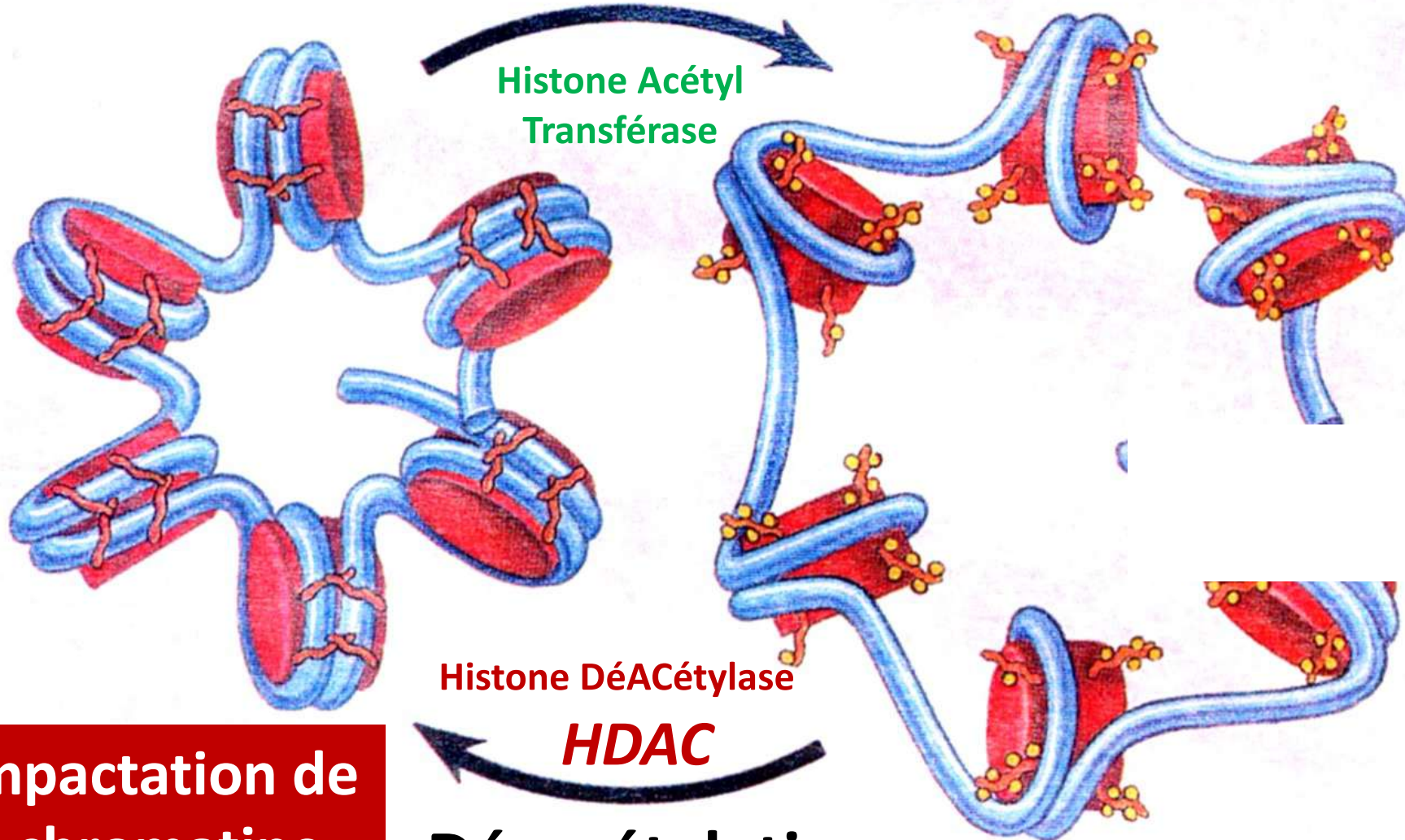
1 Transcription : « Code Histones »

Acétylation

Décondensation de la chromatine

HAT

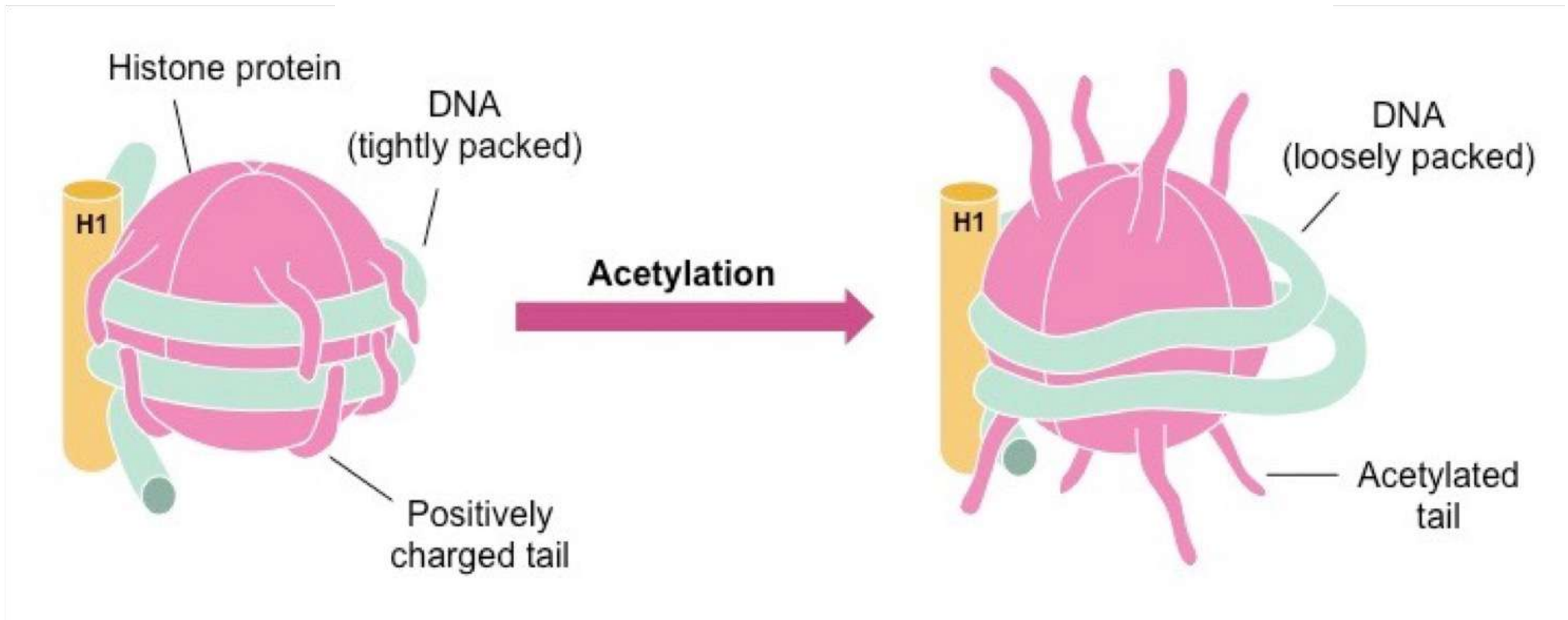
Histone Acétyl
Transférase



Compactation de
la chromatine

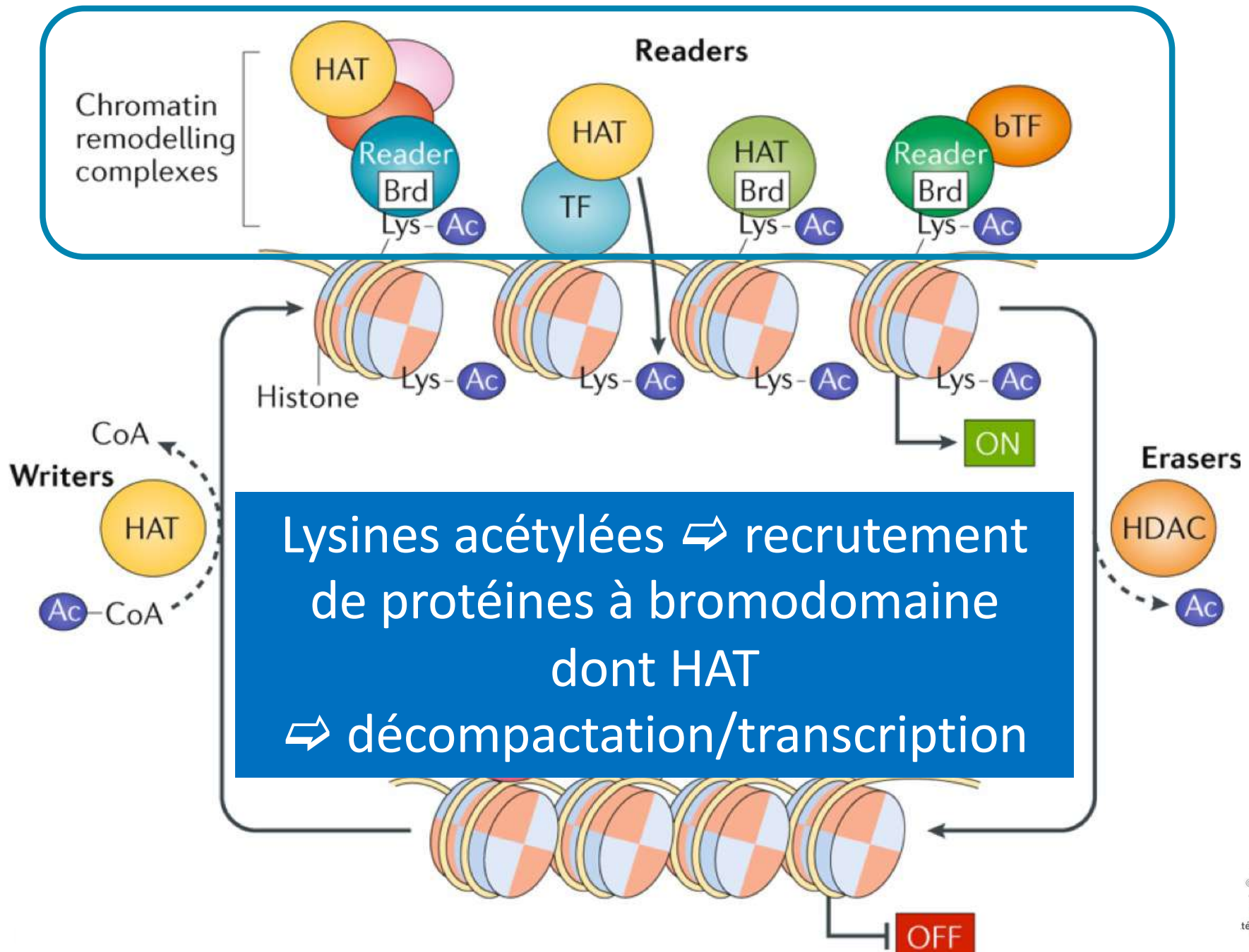
Désacétylation

1 Transcription : « Code Histones »

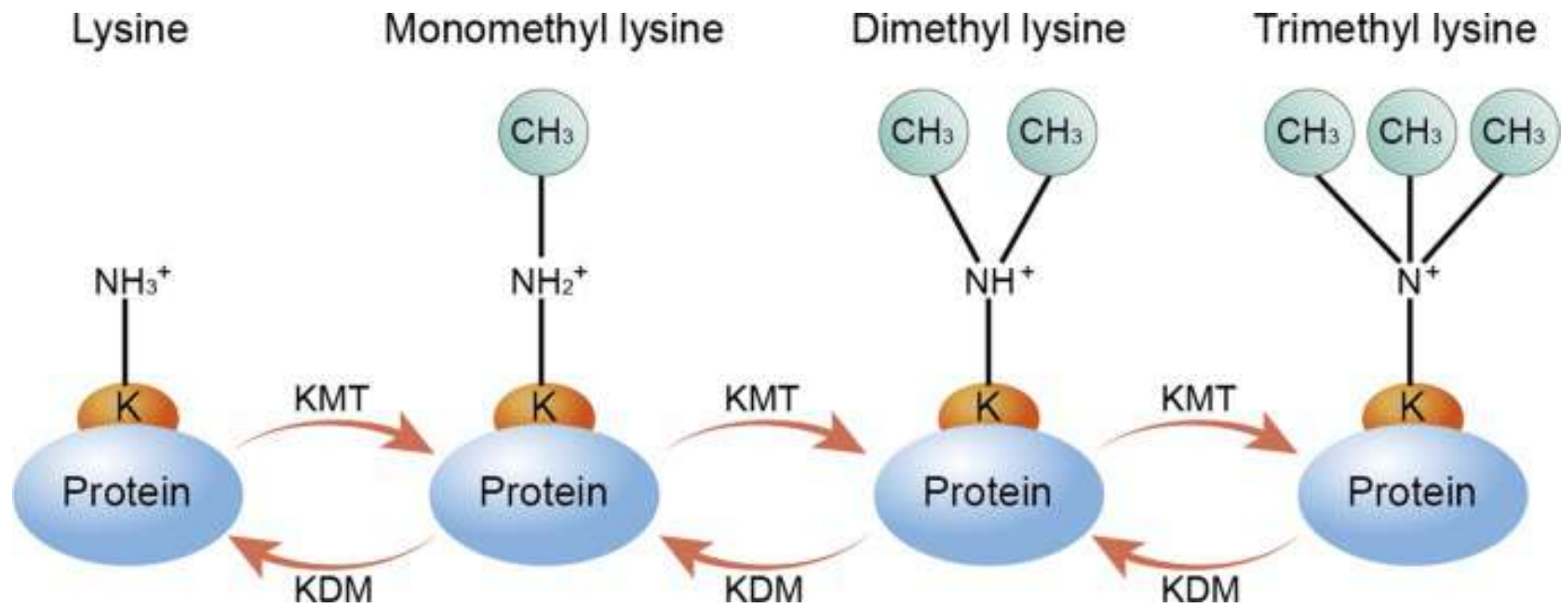


Acétylation ⇔ perte charge (+)

1 Transcription : « Code Histones »



1 Transcription : « Code Histones »

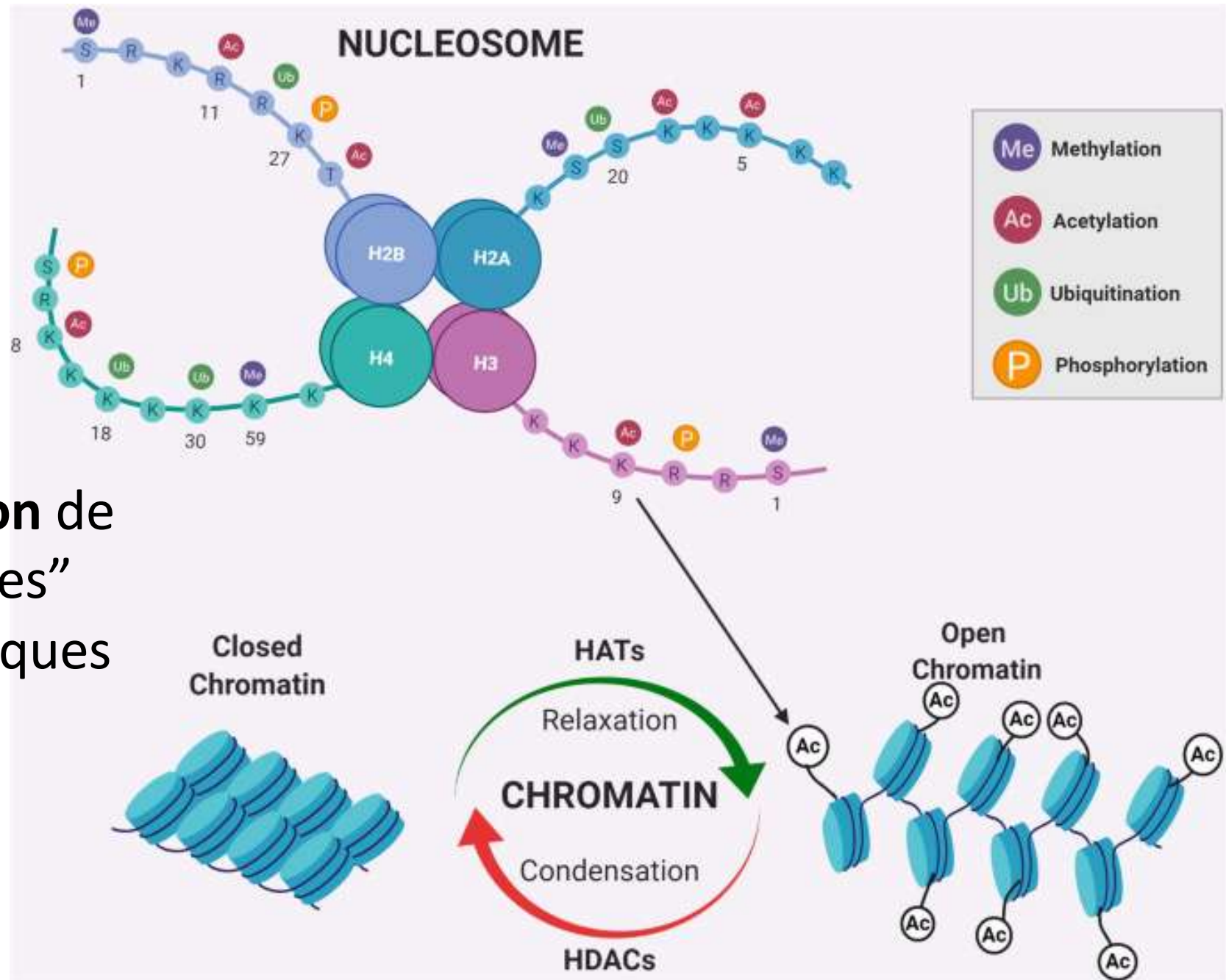


Méthylation \Leftrightarrow conservation charge (+)

KMT : lysine methyltransferase

KDM : lysine déméthylase




1 « Code Histones »

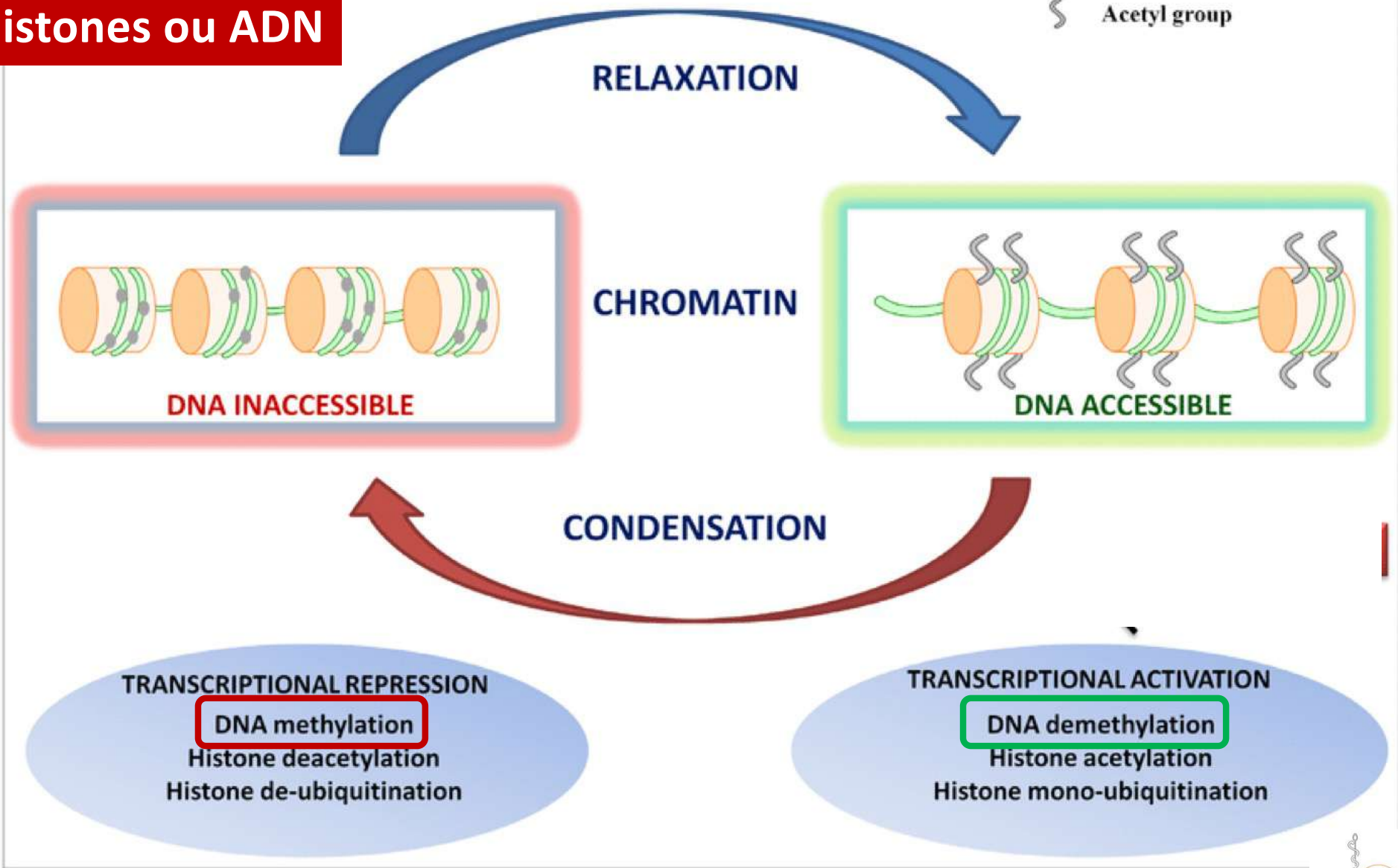


Intégration de
“marques”
épigénétiques

1 Transcription : Epigénétique

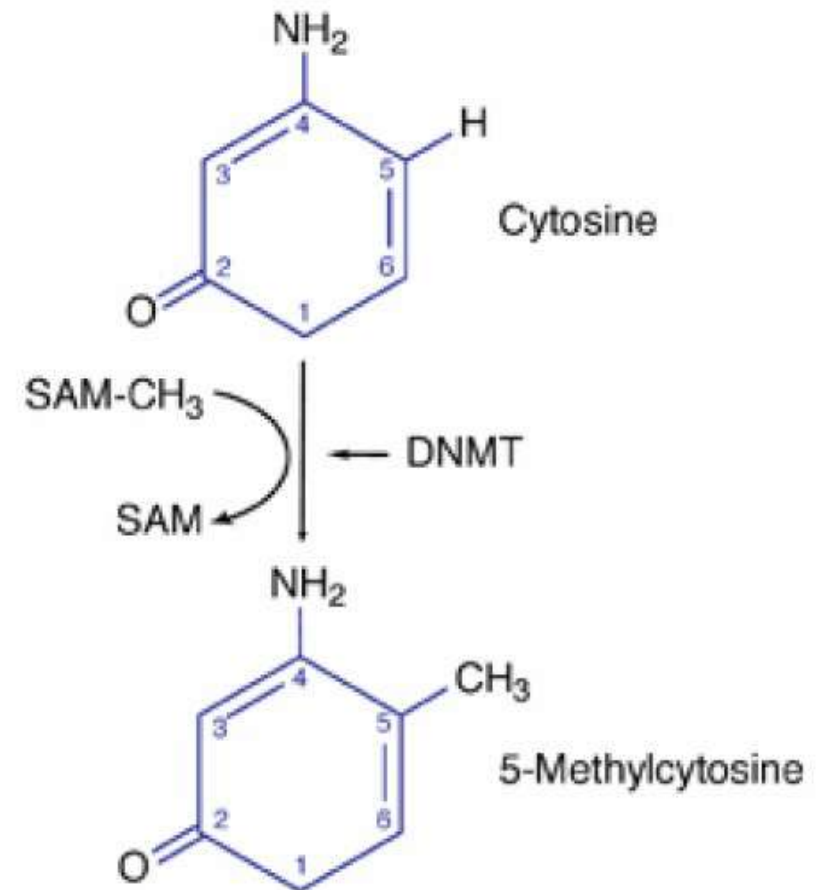
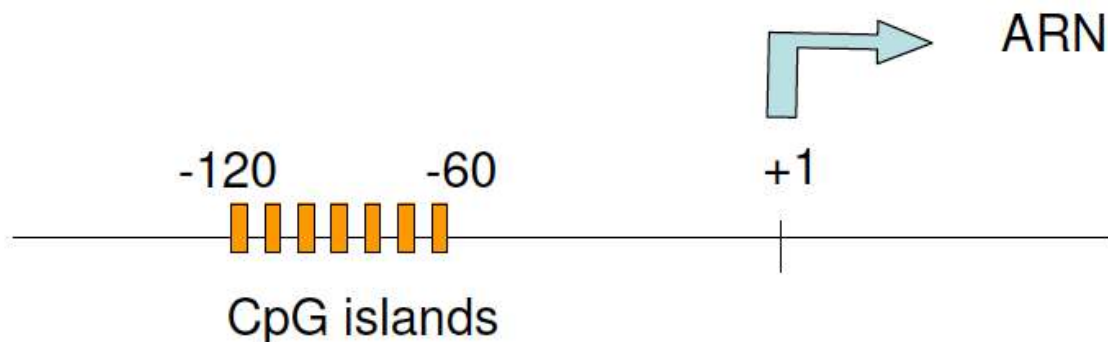
Modifications
histones ou ADN

-  Chromatin (DNA + histone)
-  Methyl group
-  Acetyl group



1 Transcription : Méthylation de l'ADN

- Conversion **cytosine en 5-méthylcytosine** au niveau des **ilots CpG** par des **DNA methyltransferases**
- Méthylation promoteurs: **inhibe la transcription**

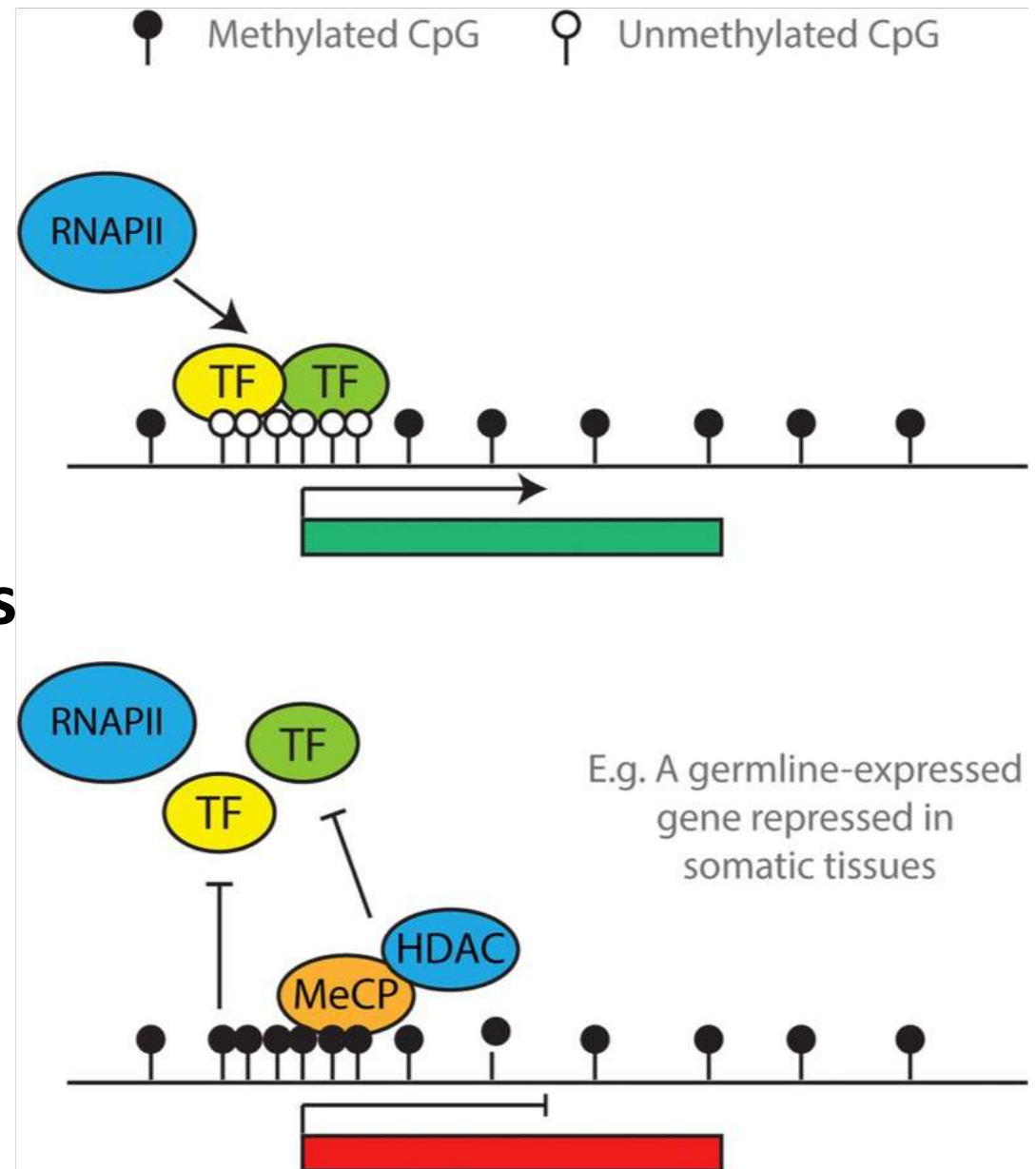


SAM= S-Adenosyl Methionine; DNMT= DNA methyl transferase

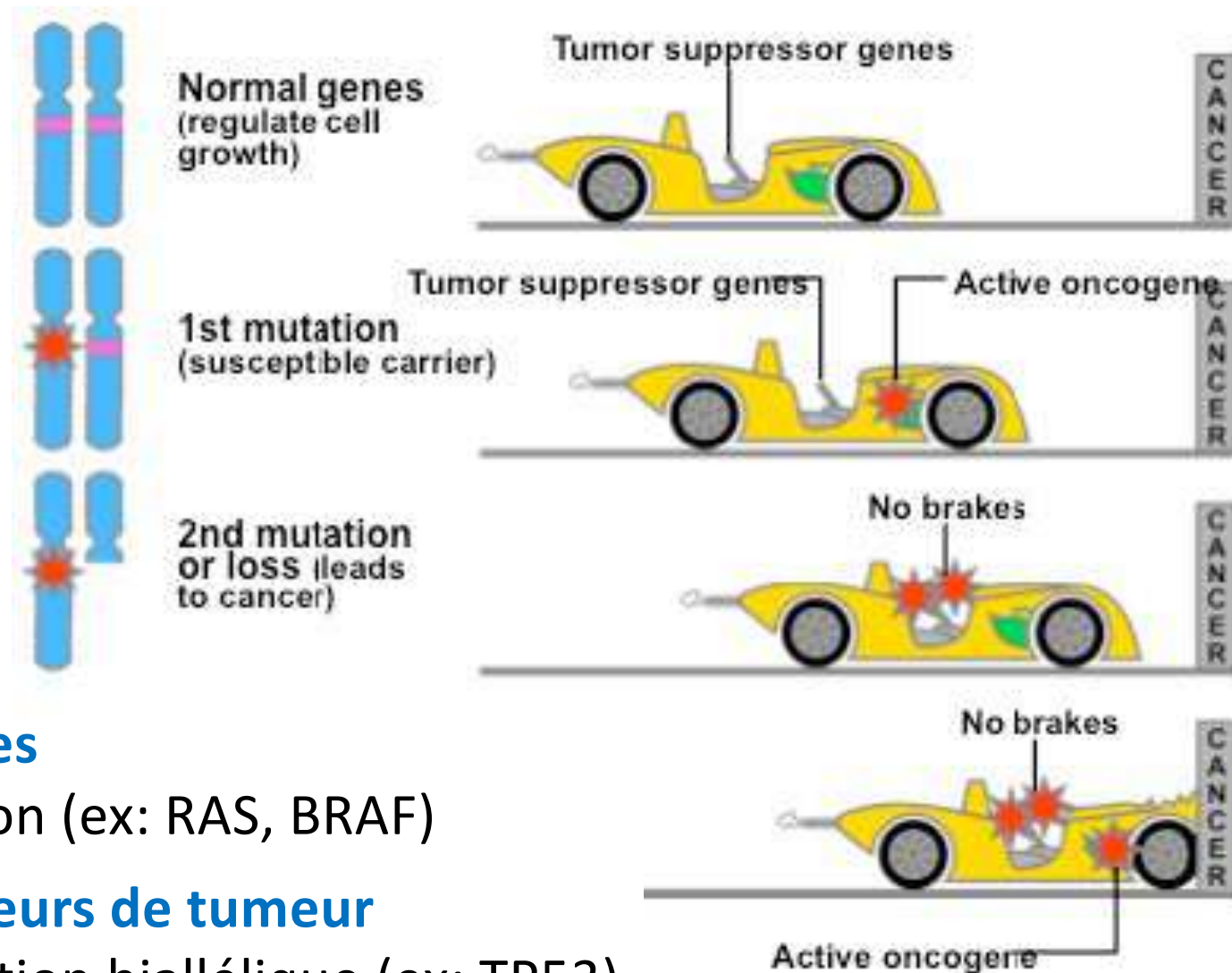
1 Transcription : Méthylation de l'ADN

■ mCpG

- Liaison répresseur **MeCP1/2**
- Recrutement **HDAC (co-répresseur)**
 - ⇒ déacétylation des histones
 - ⇒ condensation de la chromatine
 - ⇒ répression de la transcription



1 Transcription : Méthylation de l'ADN



Oncogenes

> activation (ex: RAS, BRAF)

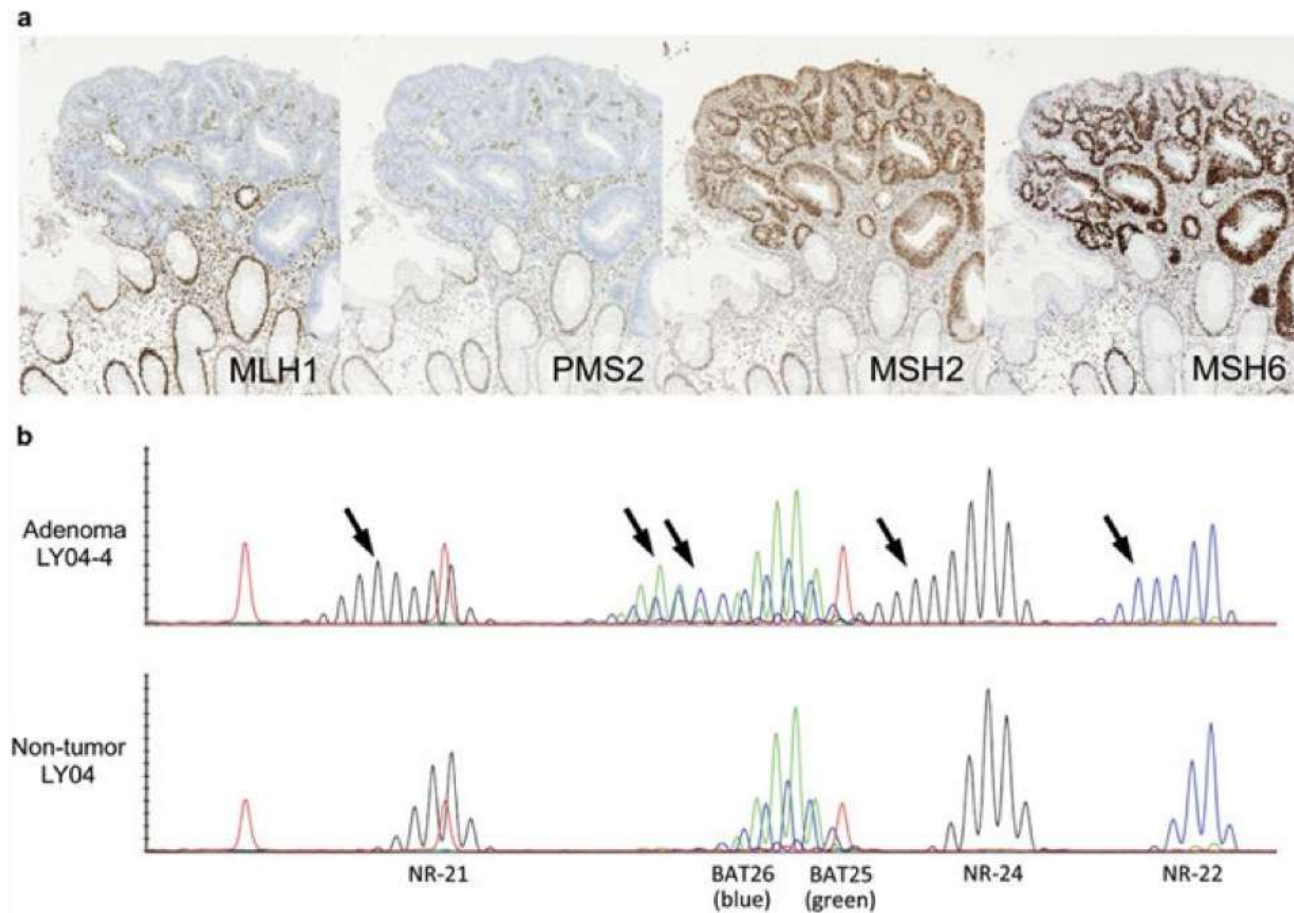
Suppresseurs de tumeur

> inactivation biallélique (ex: TP53)



HYPERMETHYLATION des promoteurs des gènes supresseurs de tumeur

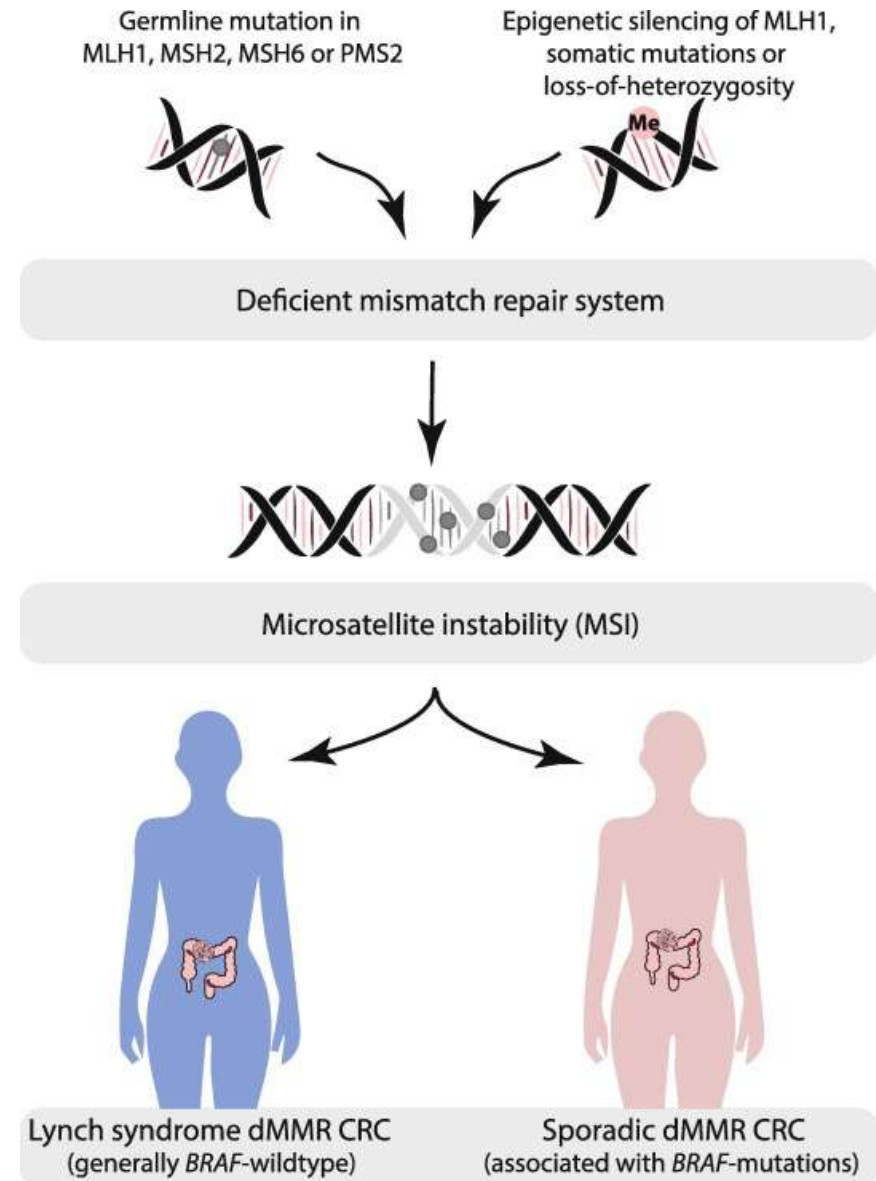
1 Transcription : Méthylation de l'ADN



Instabilité des microsatellites (MSI) dans certains cancers colorectaux par perte de protéines de réparation de l'ADN

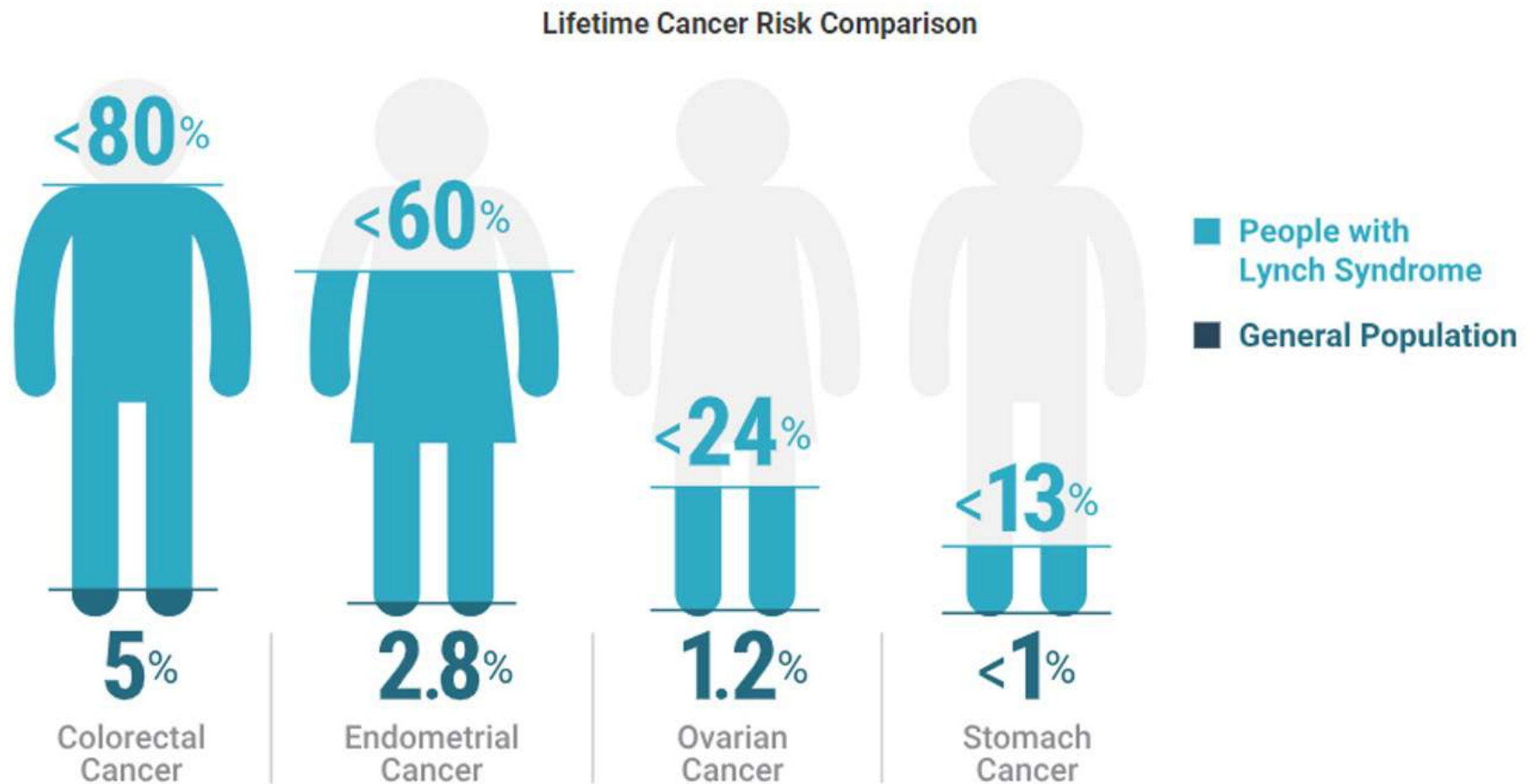
1 Transcription : Méthylation de l'ADN

- **Déficiences du système MMR**
 - **germinale** ⇒ **Syndrome de Lynch** (héréditaire)
 - **somatique** ⇒ **cancers colorectaux sporadiques**
- mutations inactivatrices, LOH, hyperméthylation
- **Perte de MLH1 ?**



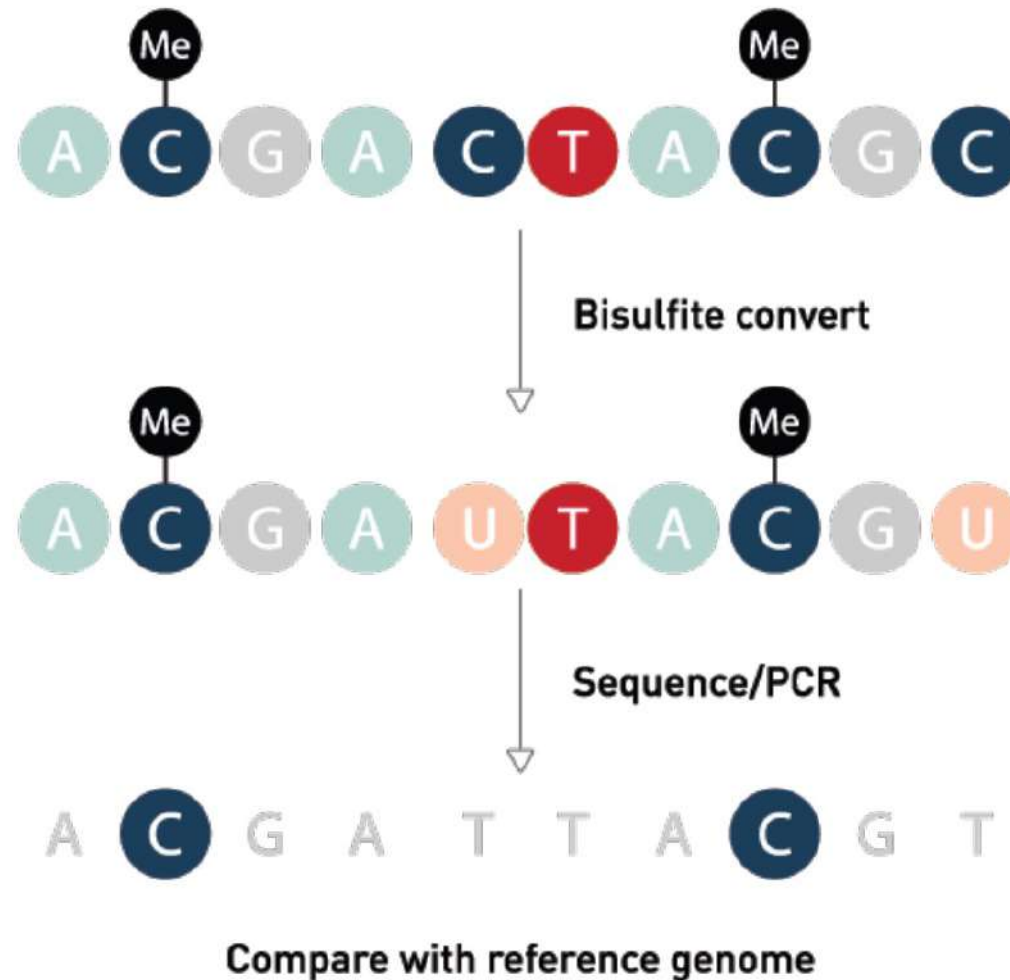
1 Transcription : Méthylation de l'ADN

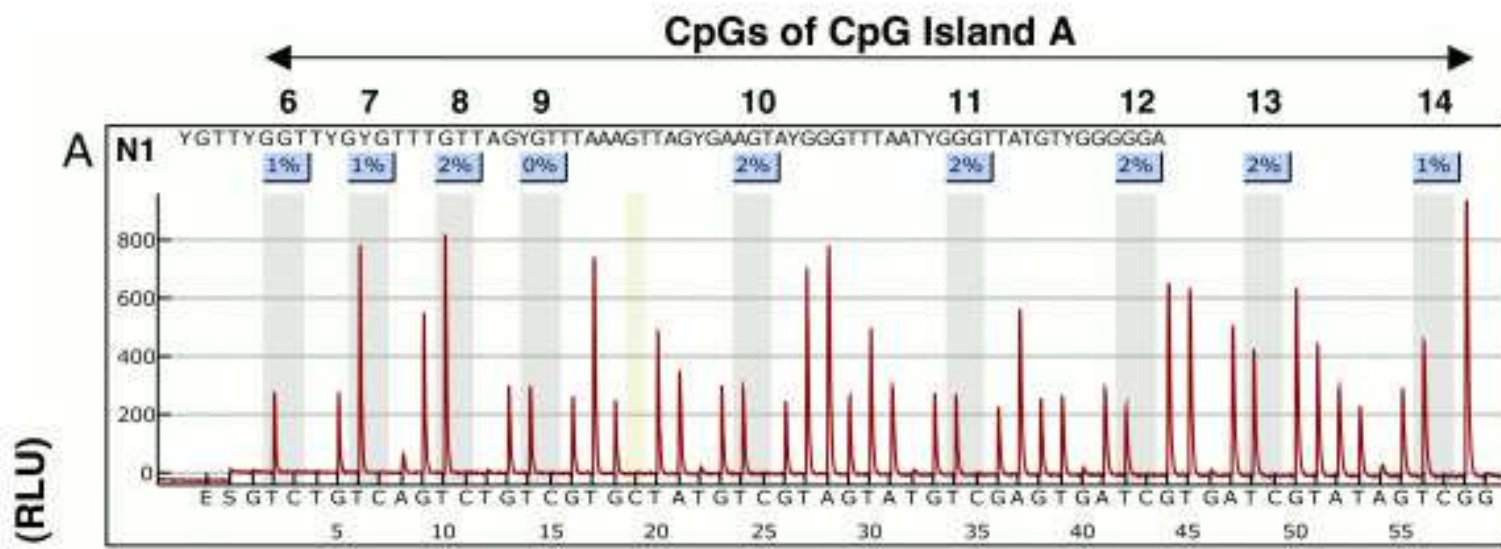
■ Syndrome de Lynch



Caractérisation du méthylome

- **Globale versus ciblée** (ex: seulement les promoteurs)
- **Avec ou sans conversion par le BISULFITE**



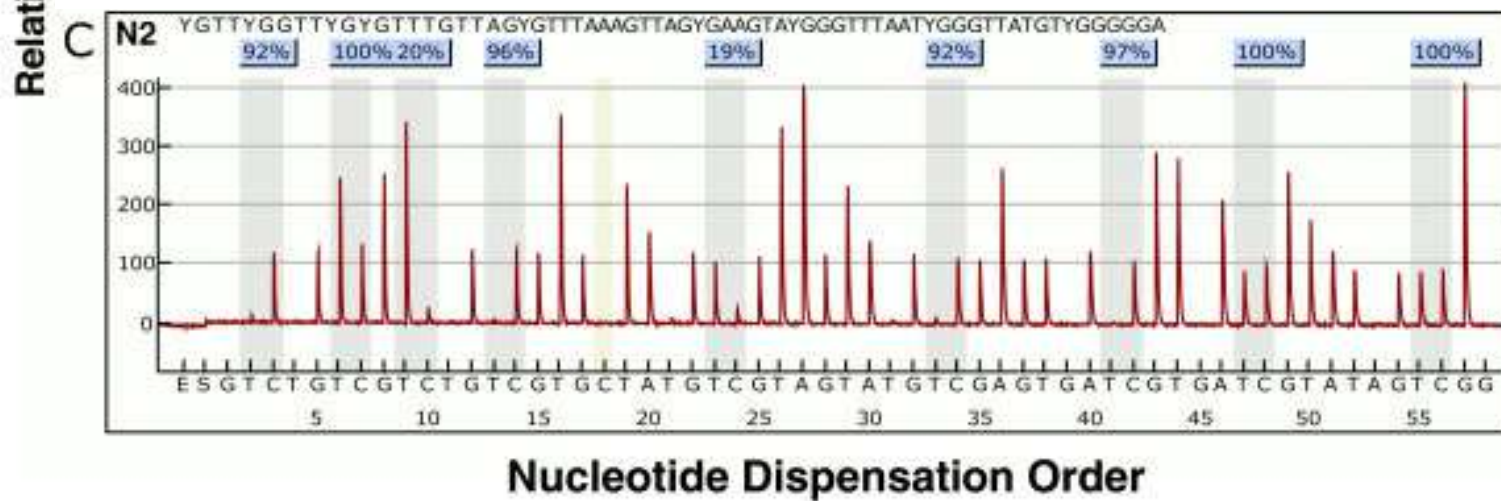


MLH1 peu méthylé

⇒ Probable **Sd de Lynch**

Hyperméthylation de MLH1

⇒ **PAS Sd de Lynch**



Posez vos questions



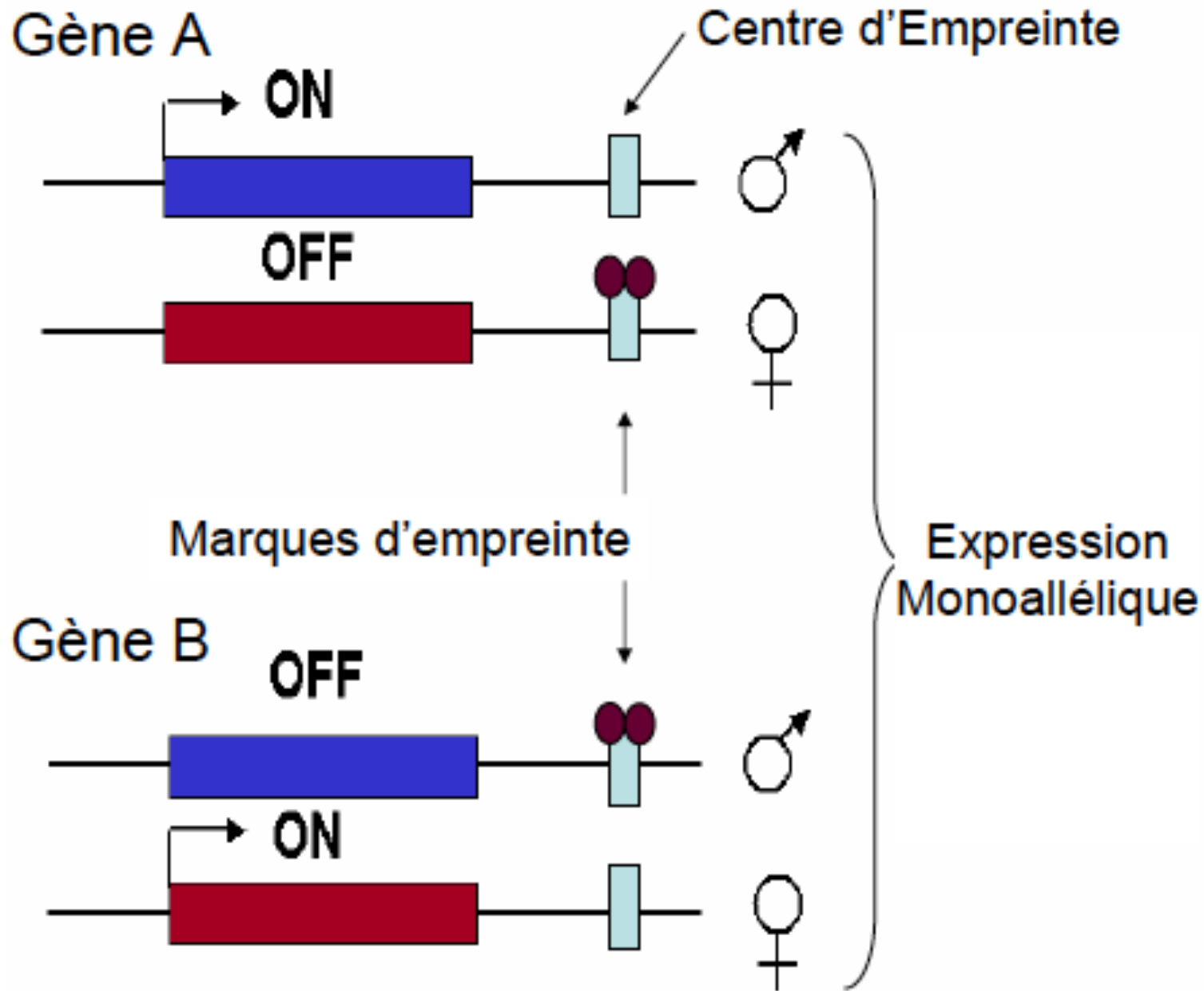
- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code
d'événement
BDRZYS

1 Épigénétique : **Empreinte parentale**

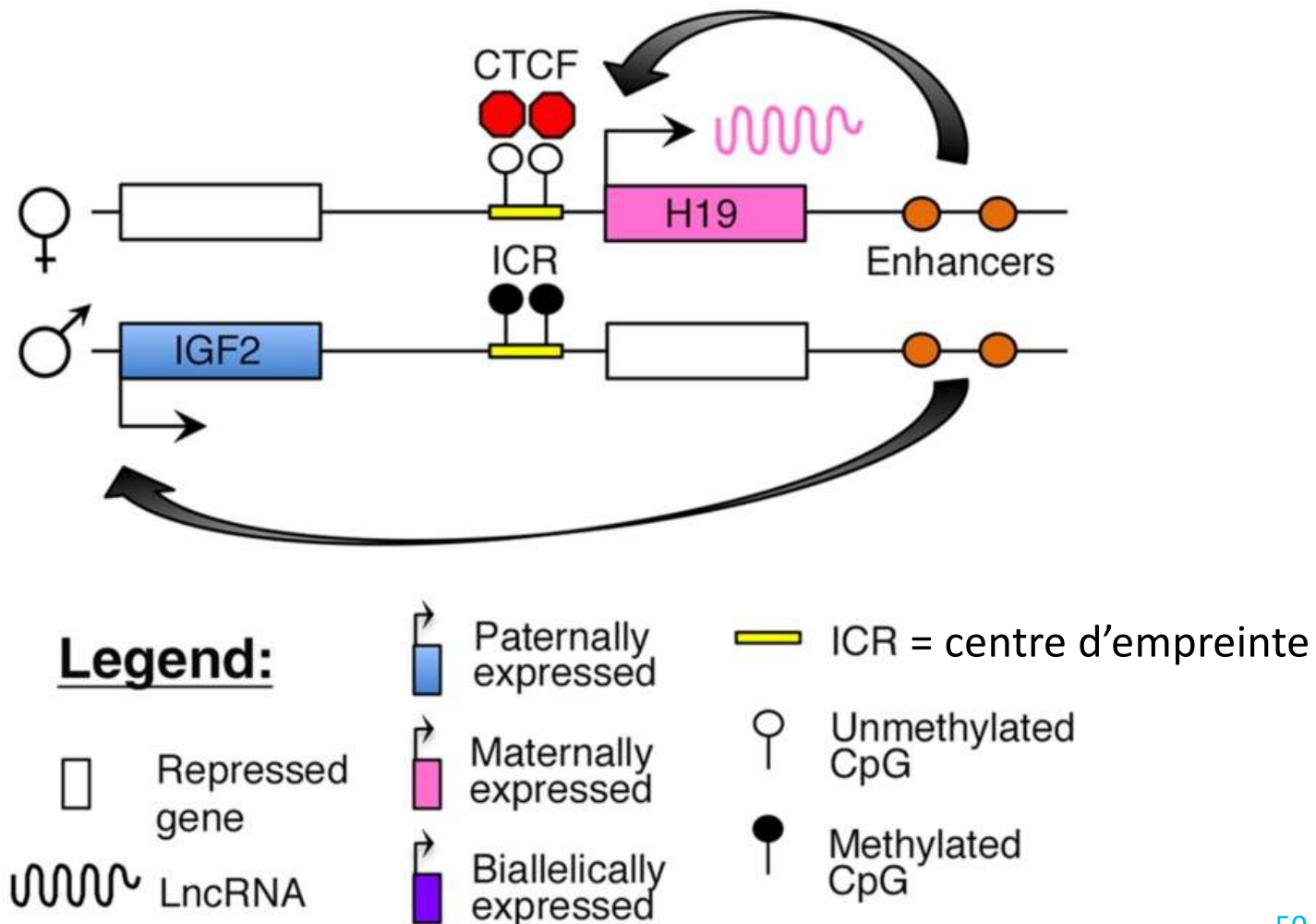
- Hérité mendélienne: même information quelle que soit le sexe du parent dont l'allèle est hérité.
- Empreinte parentale
 - **Méthylation différentielle** de certaines régions du génome chez le père et chez la mère
 - Transmission de ces marques épigénétiques différentes à la descendance
 - Conduit à la répression stable d'une des copies du gène (**expression hémizygote**)

1 Épigénétique : Empreinte parentale



1 Épigénétique : Empreinte parentale

- Locus *IGF2* : répression de l'allèle maternel / expression de l'allèle paternel



1 Épigénétique : **Empreinte parentale**

- Tumeurs de Wilms (néphroblastome)
 - **Méthylation du centre d’empreinte chez la mère**
 - ⇒ répression de H19
 - ⇒ enhancers accessibles
 - ⇒ **expression bi-allélique d’*IGF2* (double dose)**
- Syndrome de Silver-Russel (RCIU)
 - **Déméthylation du centre d’empreinte chez le père**
 - ⇒ expression de H19
 - ⇒ blocage de l’accès aux enhancers
 - ⇒ **pas d’expression de l’allèle paternel d’*IGF2***

0 PLAN

- **Régulation transcriptionnelle**
 - Opéron lactose
 - Promoteur
 - Epigénétique
 - **Transduction du signal**
- Régulation post-transcriptionnelle

1 Transcription : **TRANSDUCTION** du **SIGNAL**

Les facteurs de transcription sont régulés par des signaux de l'environnement cellulaire

⇒ signalisation intracellulaire vers le noyau
modifiant l'expression des gènes

- Facteurs **hydrosolubles** (EGF, GH...) : action via des **récepteurs membranaires**
- **Hormones liposolubles** (stéroïdes, T4, ...) : action via des **récepteurs nucléaires**

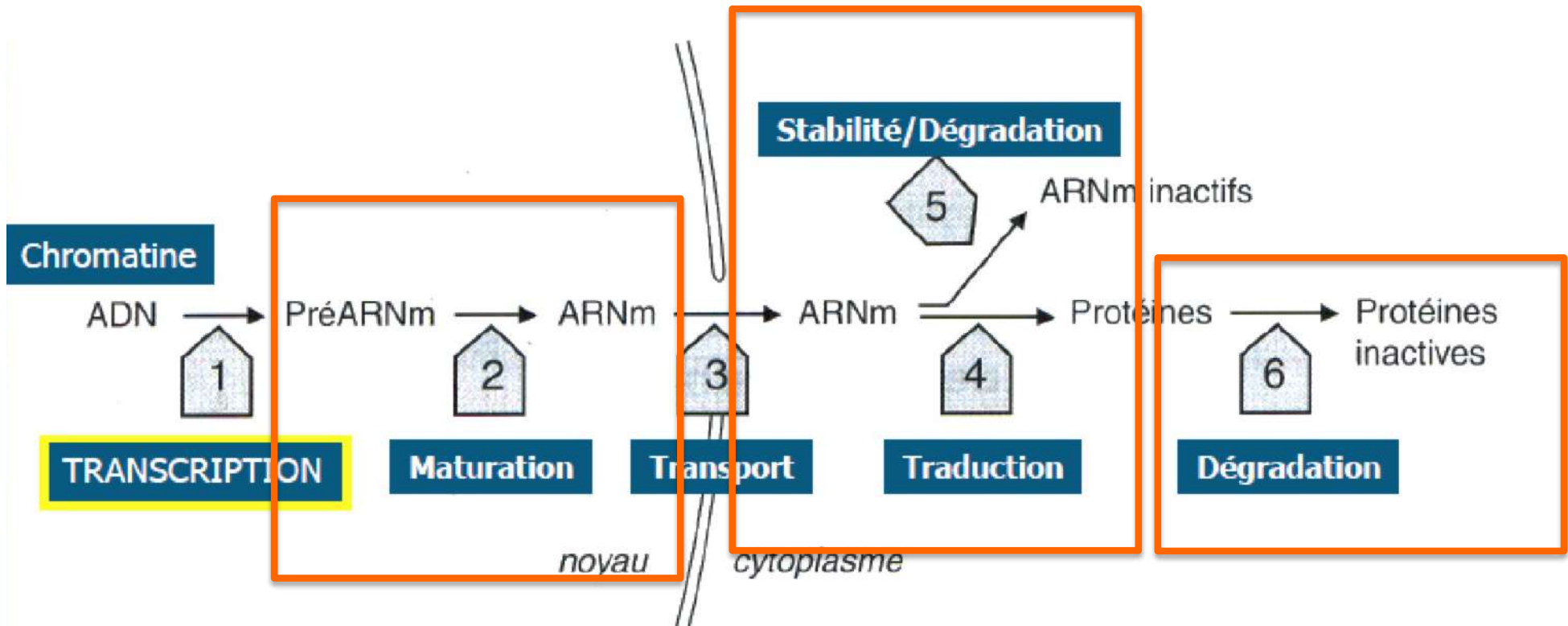


Voir le cours de biologie cellulaire

0 PLAN

- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Epissage
 - Correction de l'ARN
 - ARN non codants
 - Traductionnelle
 - Post-traductionnelle

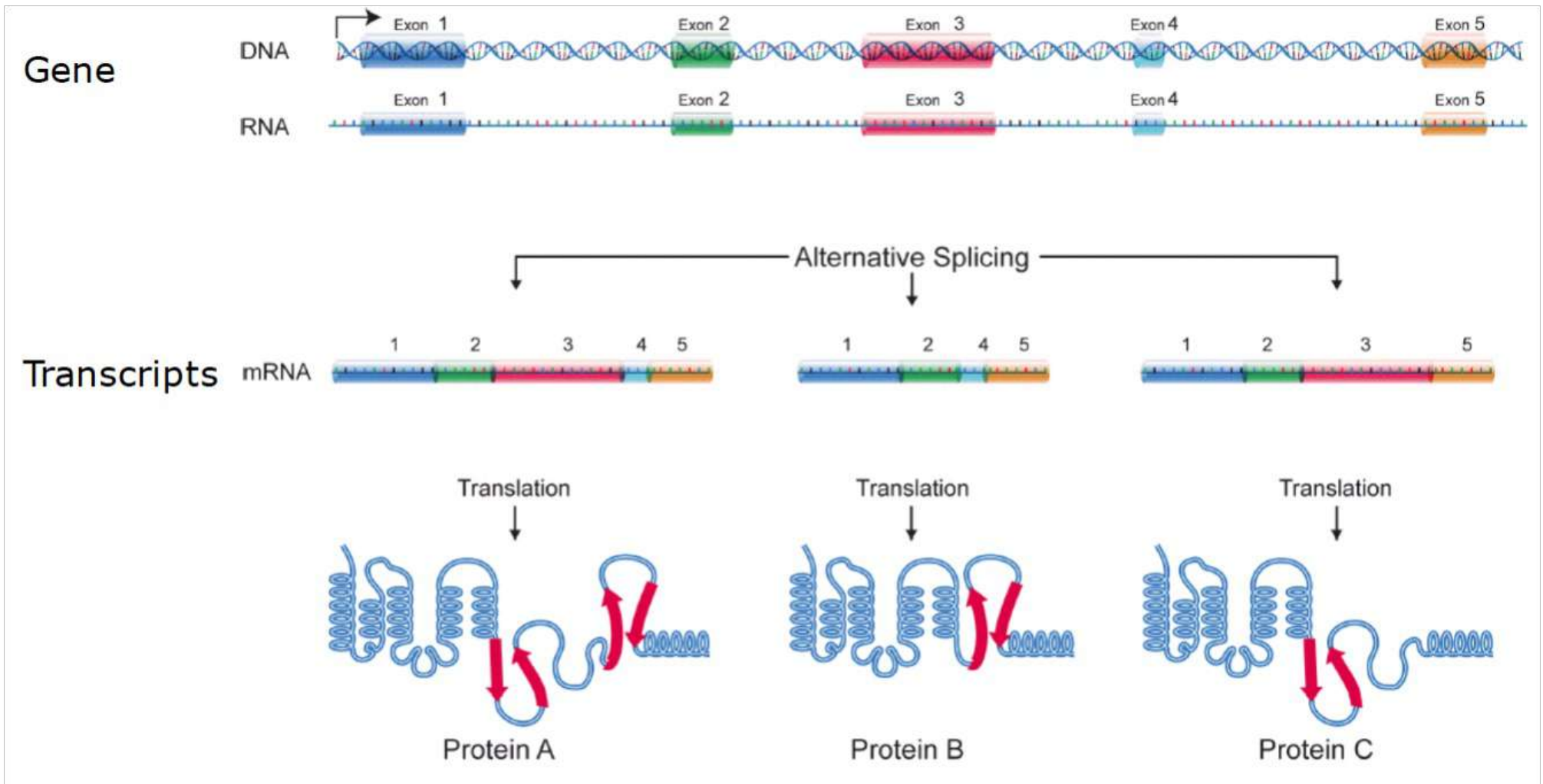
2 Post-transcription : REGULATIONS



0 PLAN

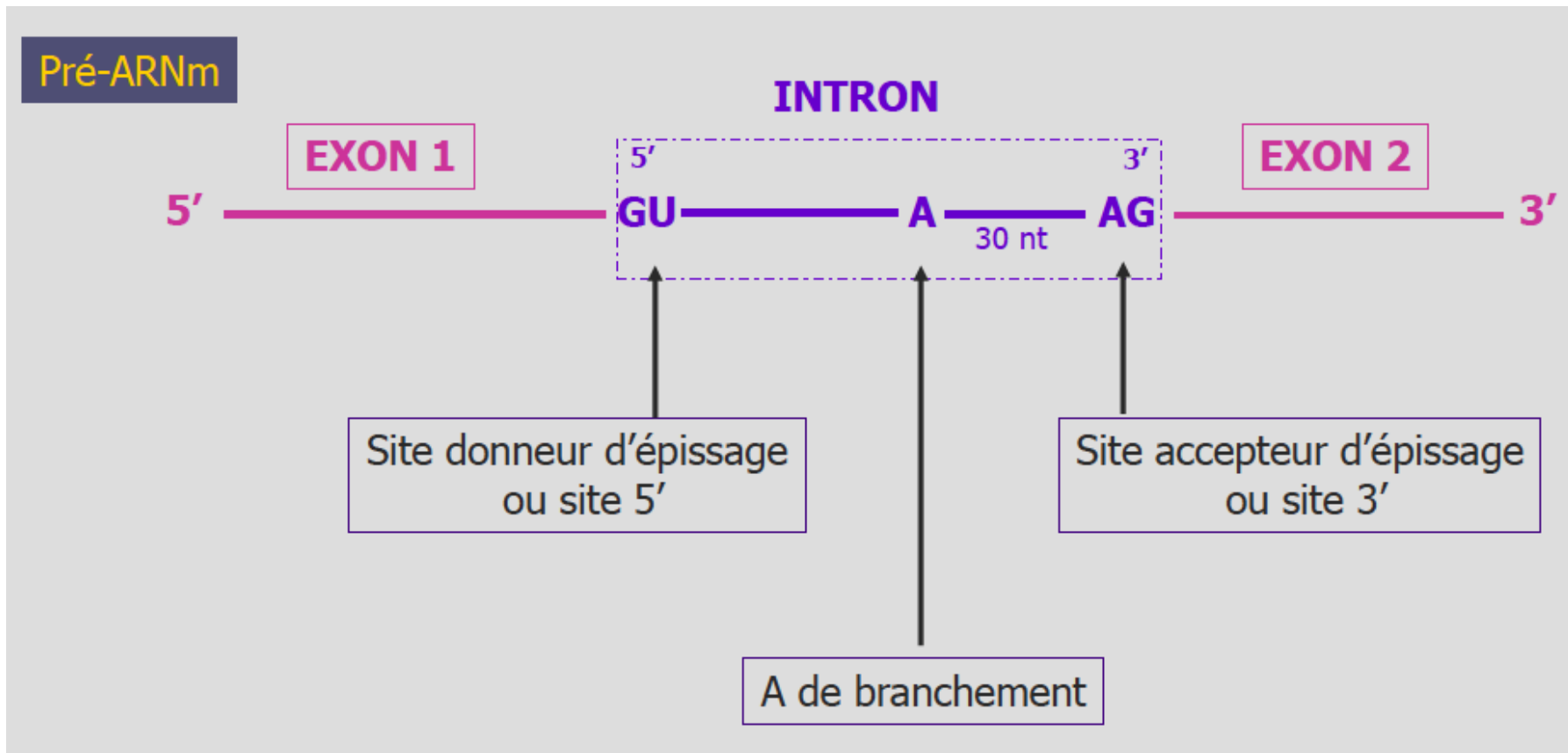
- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - **Epissage**
 - Edition de l'ARN
 - ARN non codants
 - Traductionnelle
 - Post-traductionnelle

2 Post-transcription : **EPISSAGE**



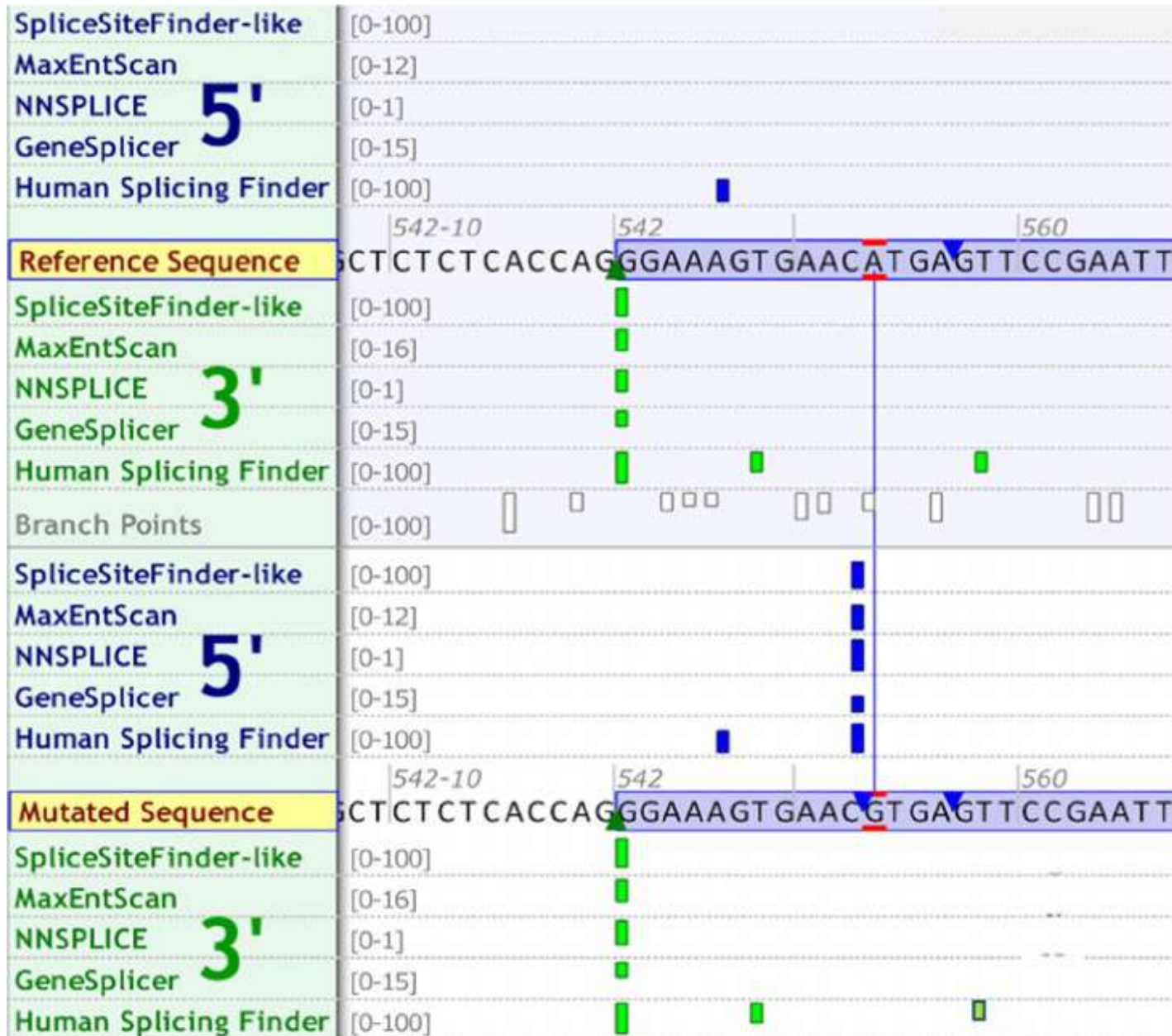
2 Post-transcription : **EPISSAGE**

- **Importance +++ des sites donneurs et accepteurs d'épissage**



Voir le cours d'A Janin

2 Post-transcription : EPISSAGE



Mutation intronique → création d'un nouveau site donneur d'épissage

2 Post-transcription : **EPISSAGE**

■ Séquences régulatrices proches de ces sites

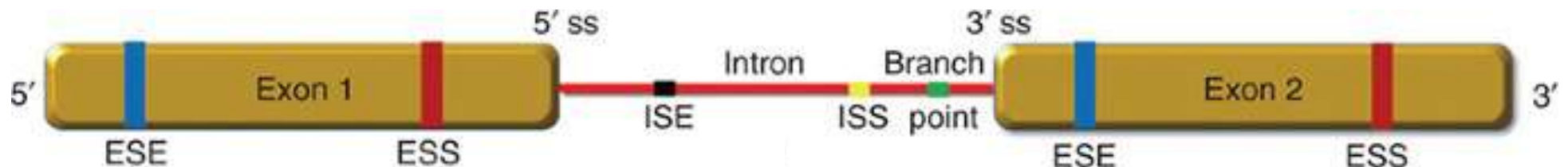
- ESE (Exonic Splicing Enhancers) ou ISE (Intronic Splicing Enhancers)

⇒ fixation de protéines SR (riches en Ser ou Arg)

⇒ aide au **recrutement du splicéosome**

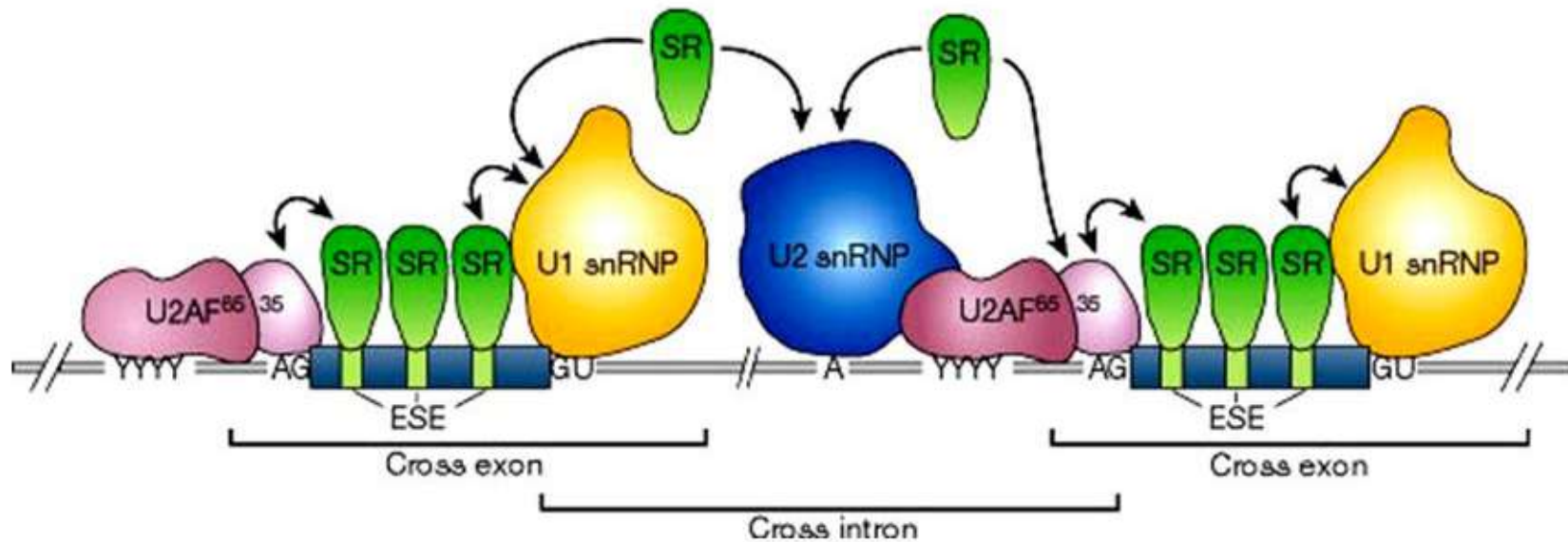
- ESS ou ISS (Exonic ou Intronic Splicing **Silencers**)

⇒ fixation de protéines empêchant le recrutement du splicéosome



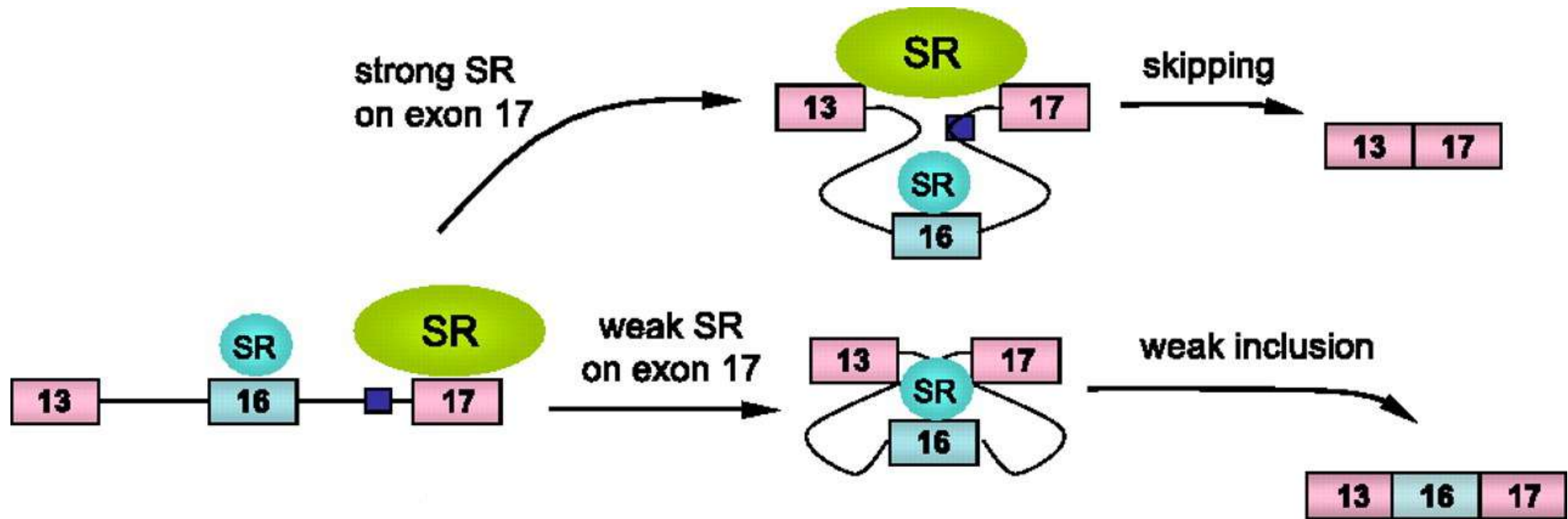
2 Post-transcription : **EPISSAGE**

■ Protéines SR : la “colle” du splicéosome



2 Post-transcription : **EPISSAGE**

■ Protéines SR : la “colle” du splicéosome



2 Post-transcription : EPISSAGE



Mutation
 → Perte du site ESE

0 PLAN

- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Epissage
 - **Edition de l'ARN**
 - ARN non codants
 - Traductionnelle
 - Post-traductionnelle

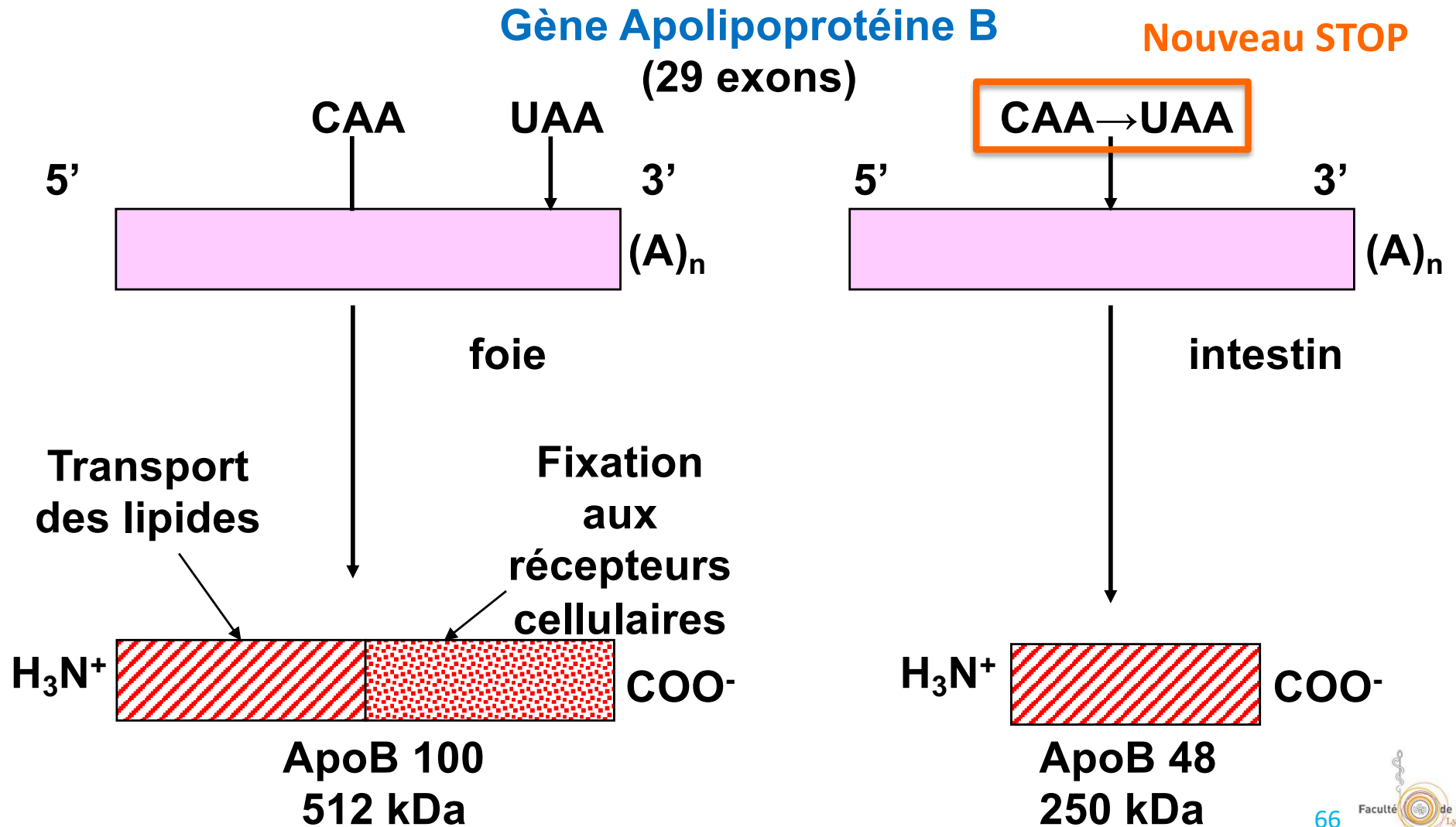
3 Post-transcription : **RNA editing**

- **Edition de l'ARN après la transcription**
 - ⇒ **séquence \neq de celle de l'ADN transcrit**
- **Mécanismes:**
 - **Insertion ou délétion d'uridines dans l'ARNm**
 - **Substitution de base**
- **Isoformes tissus-spécifiques**
 - **STOP anticipé, épissage alternatif**
 - **Stabilité, transport**

3 Post-transcription : RNA editing

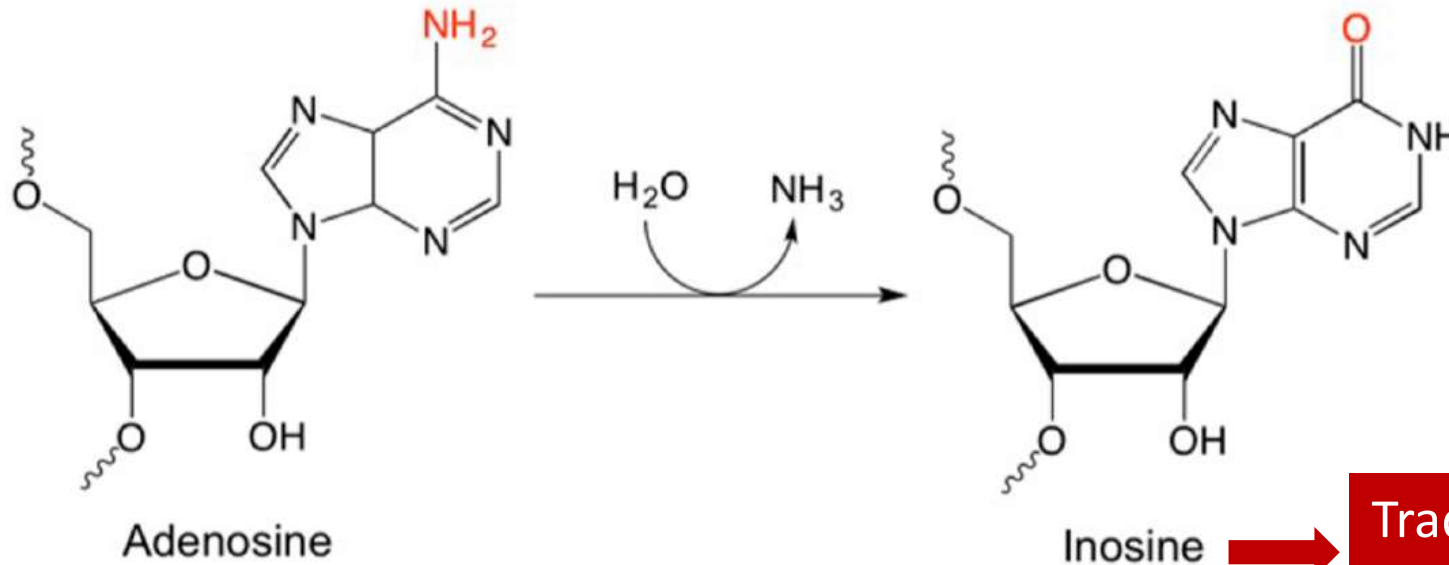
Désamination oxydative:
cytidine > uridine

Présence d'une
Cytidine désaminase
APOBEC intestinale



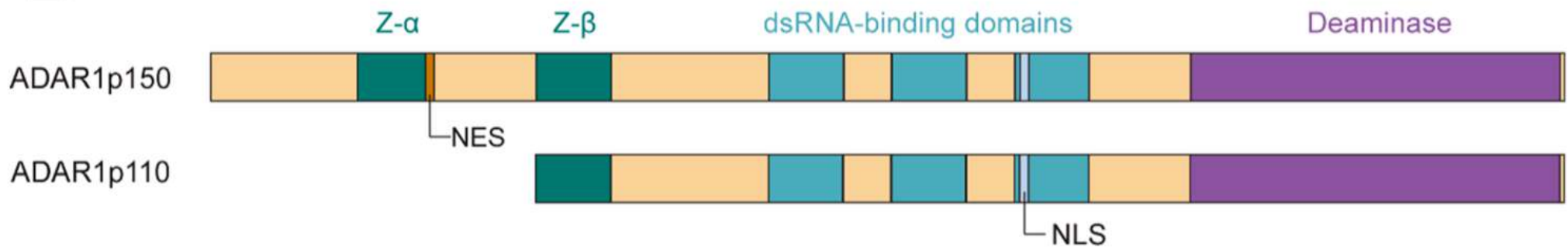
3 Post-transcription : RNA editing

A



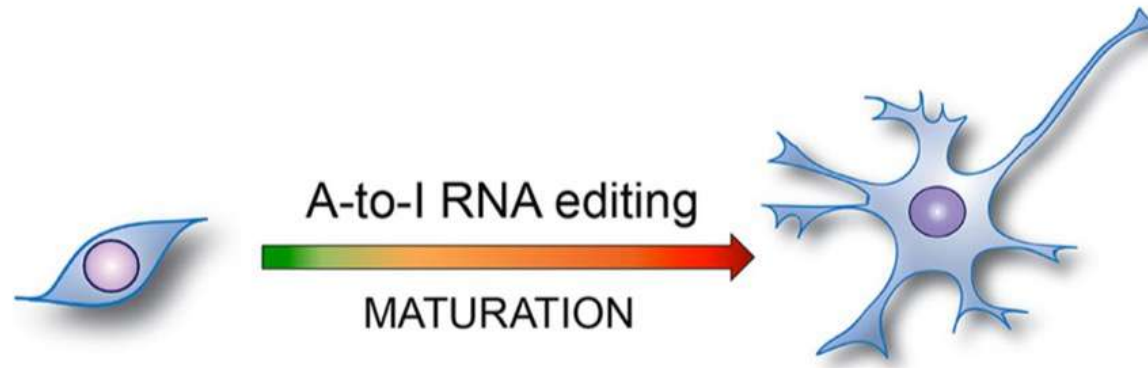
Traduit comme une Guanosine

B

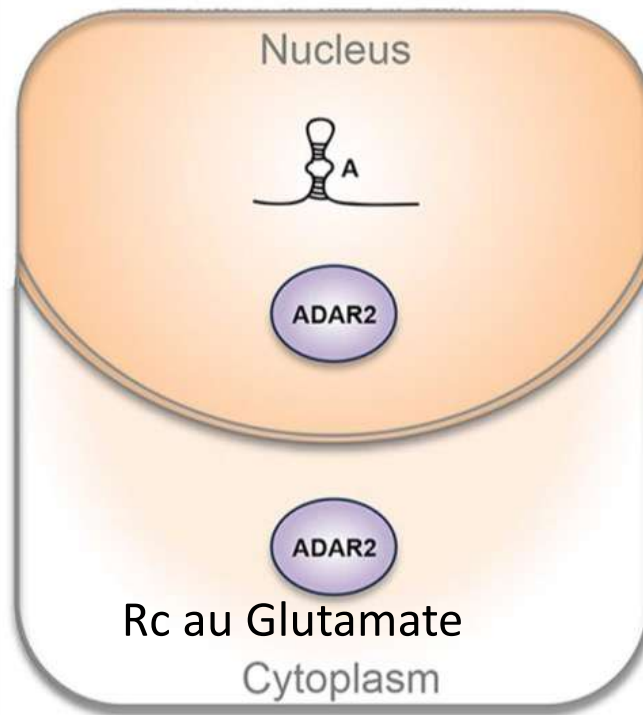


Adénosine désaminase ADAR : adenosine > inosine

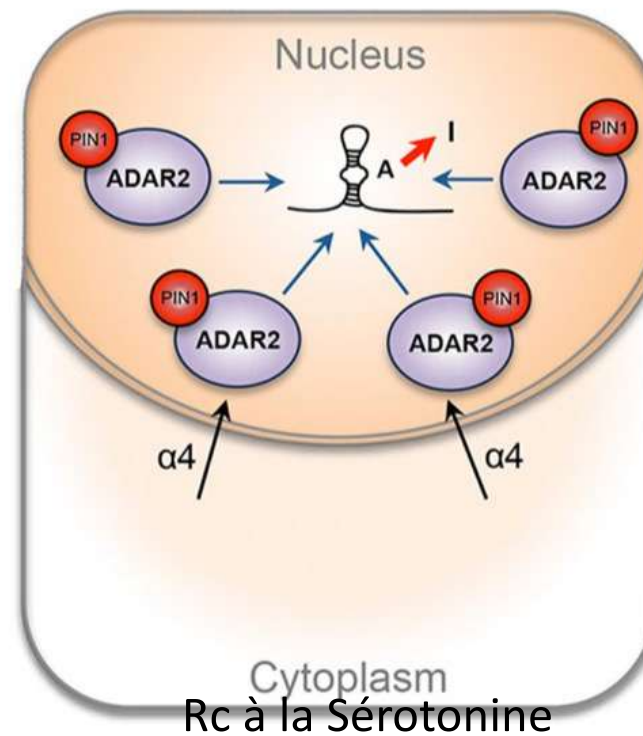
3 Post-transcription : RNA editing



Immature neuron



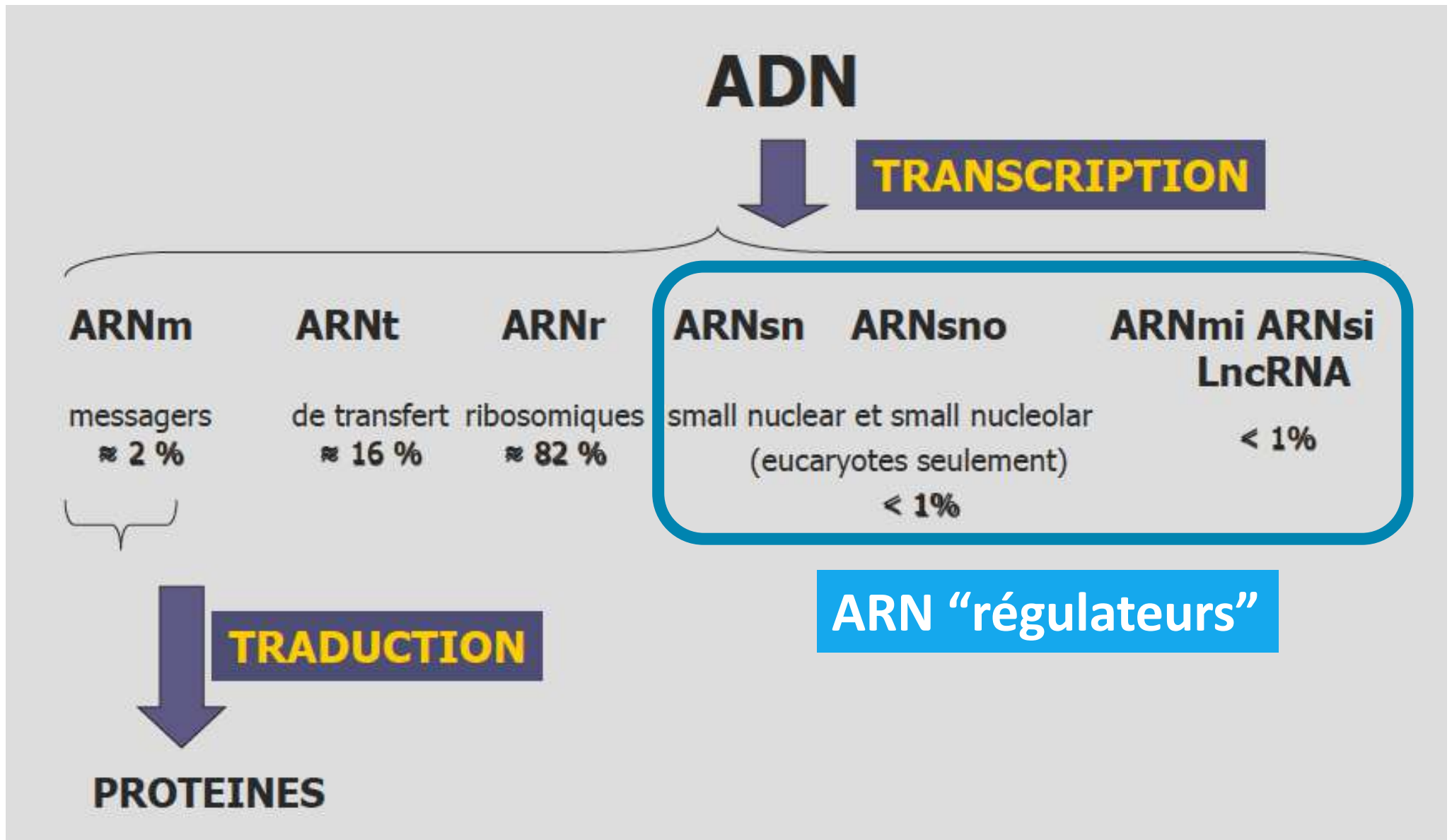
Mature neuron



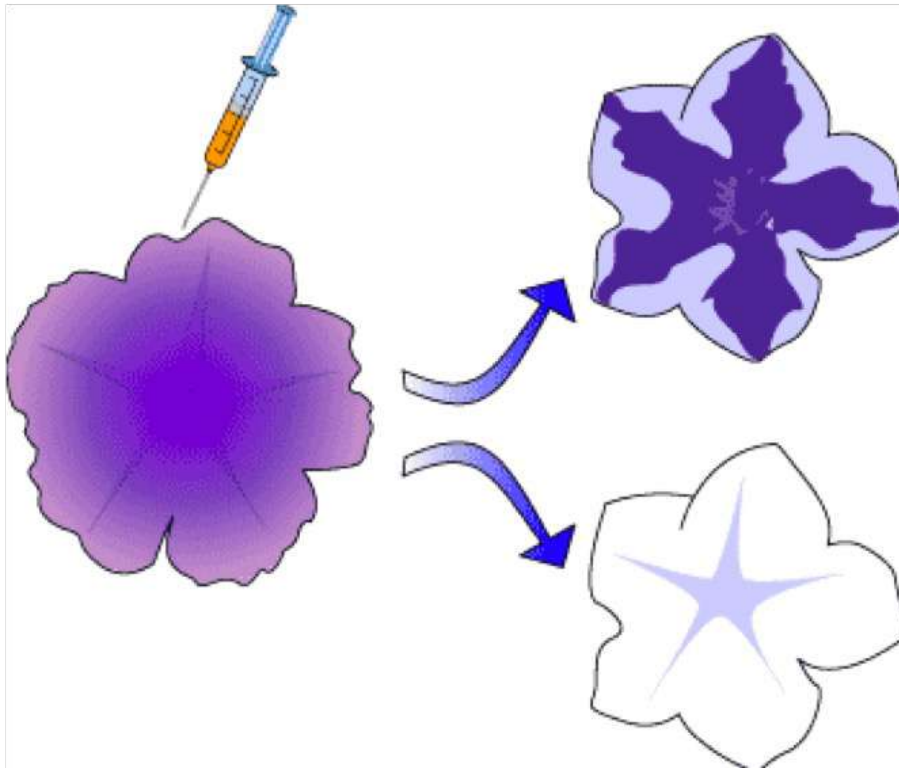
0 PLAN

- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Epissage
 - Edition de l'ARN
 - **ARN non codants**
 - Traductionnelle
 - Post-traductionnelle

4 Post-transcription : ARN non codants



4 Post-transcription : **ARN interférents**



■ **Un résultat inattendu...**

- Objectif : renforcer la coloration de Petunia
- Injection de l'ARN codant pour l'enzyme qui synthétise le pigment
 - ⇒ suppression de la pigmentation



4 Post-transcription : **ARN interférents**



The **Nobel Prize** in Physiology or Medicine 2006 was awarded jointly to Andrew Z. **Fire** and **Craig C. Mello** "for their discovery of **RNA interference** - gene silencing by double-stranded **RNA**."

4 Post-transcription : **ARN interférents**

- **ARN non codant** simple ou double brin qui interfère avec un ARNm spécifique conduisant à sa **dégradation et/ou à la diminution de sa traduction en protéine**
- 2 classes d'ARNi
 - **Small interfering RNA (siRNA) : double brin**, origine **exogène** (virus ou outil de recherche en BM)
 - **Micro-ARN (miRNA) : simple brin**, origine **endogène**, codés par le génome nucléaire
 - ⇒ régulent l'expression **>30%** des gènes humains

4 Post-transcription : ARN interférents

2024 NOBEL PRIZE: THE ANIMAL RESEARCH BEHIND THE DISCOVERY OF MICRO RNA

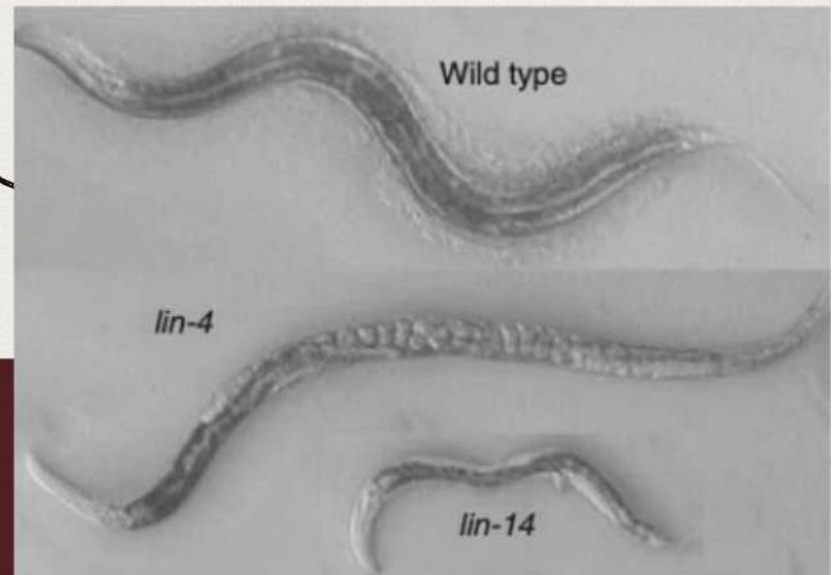
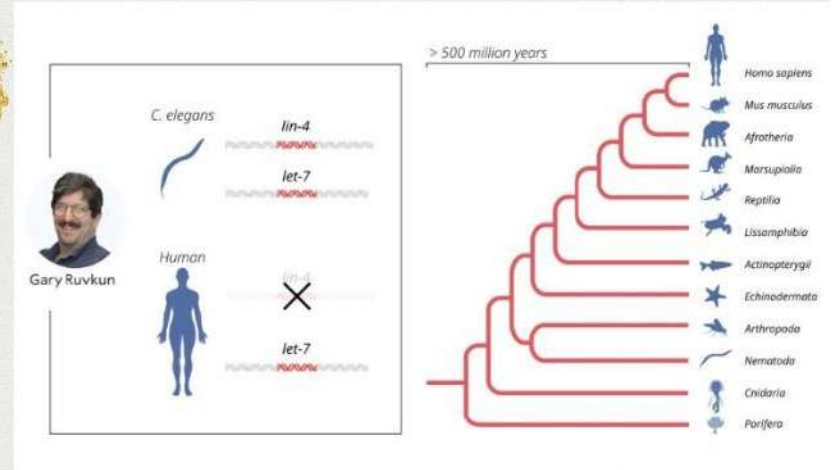
Illustrations: Niklas Elmehed



Victor Ambros

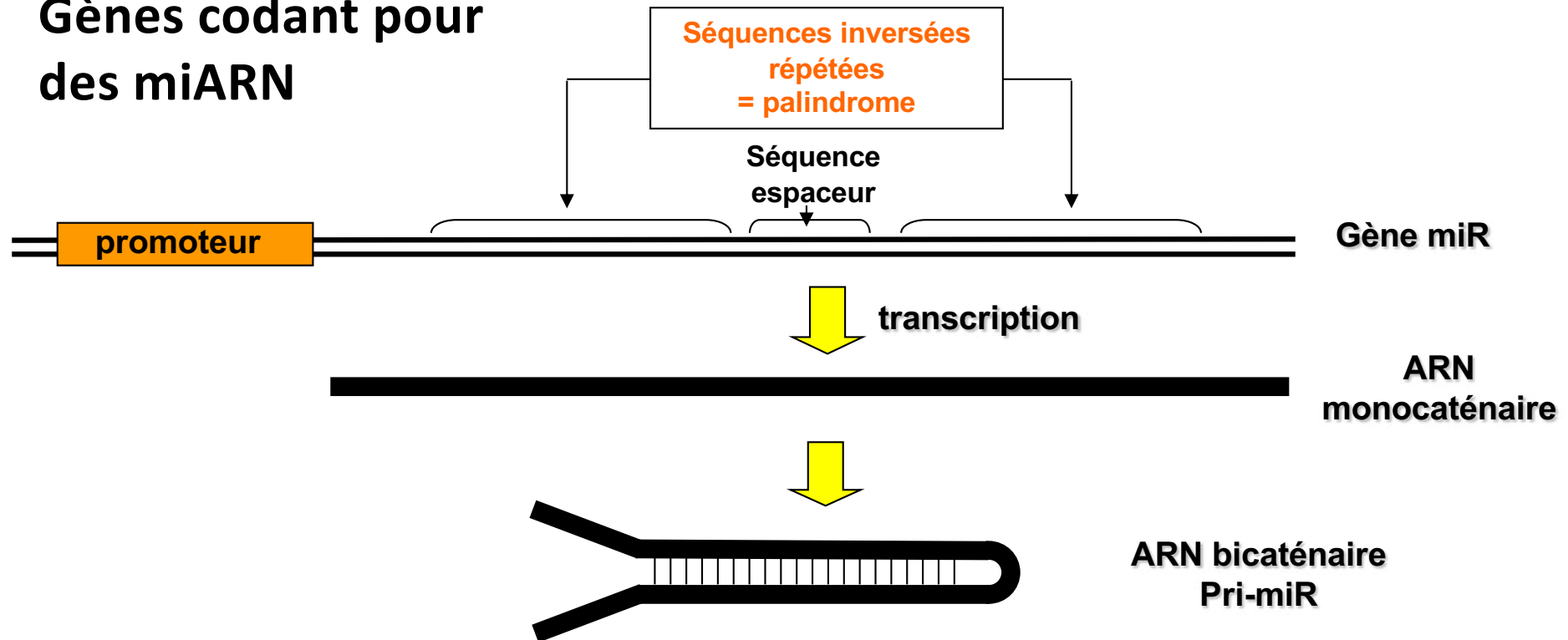
Gary Ruvkun

"for the discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation"



4 Post-transcription : ARN interférents

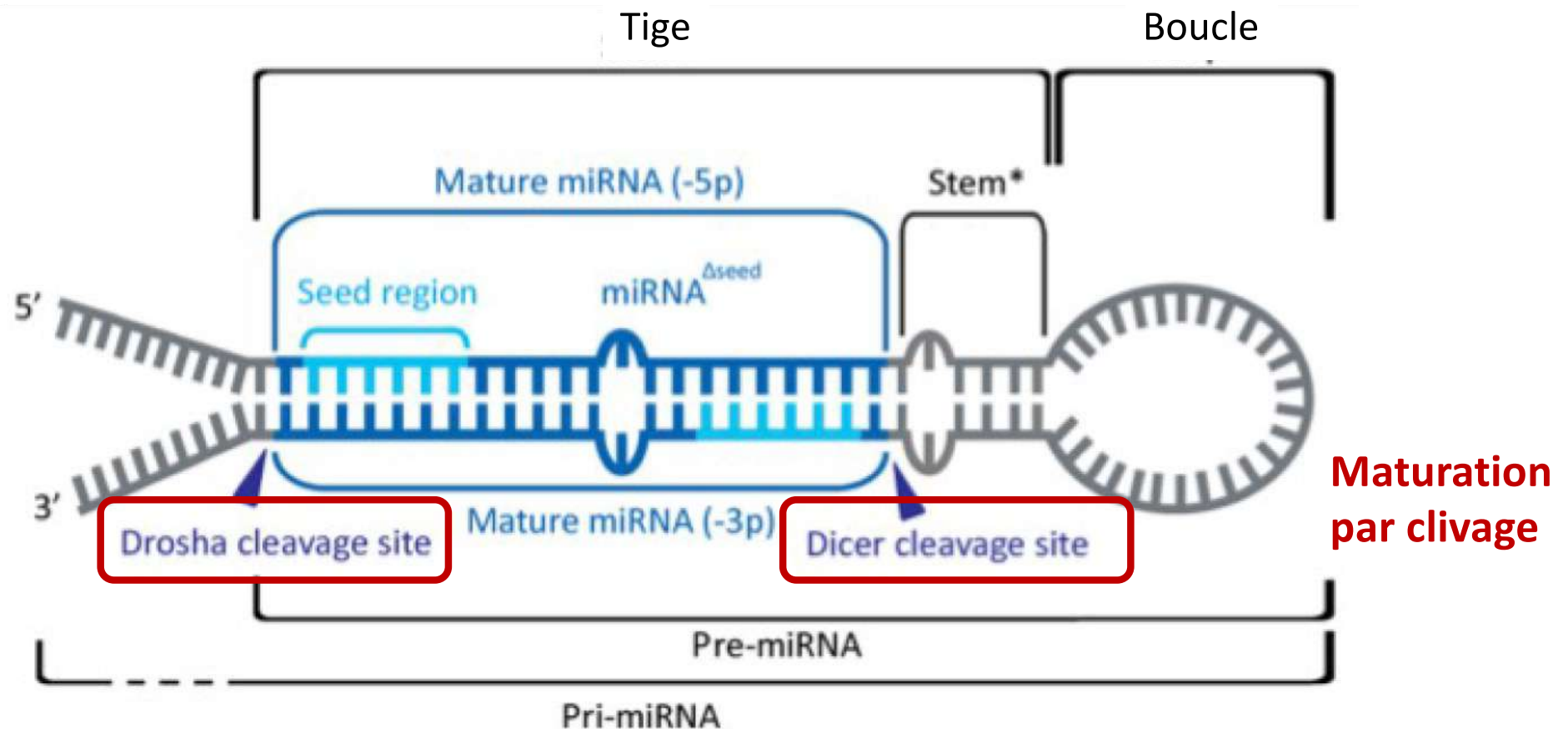
Gènes codant pour des miARN



- Regroupés en **clusters**
- 20% avec promoteur indépendant
- **40% dans introns**, 10% dans exons, 10% dans des séquences répétées Alu

4 Post-transcription : **ARN interférents**

■ Structure secondaire en épingle à cheveux



Micro-ARN matures : ARN double brin de 21-24 nts

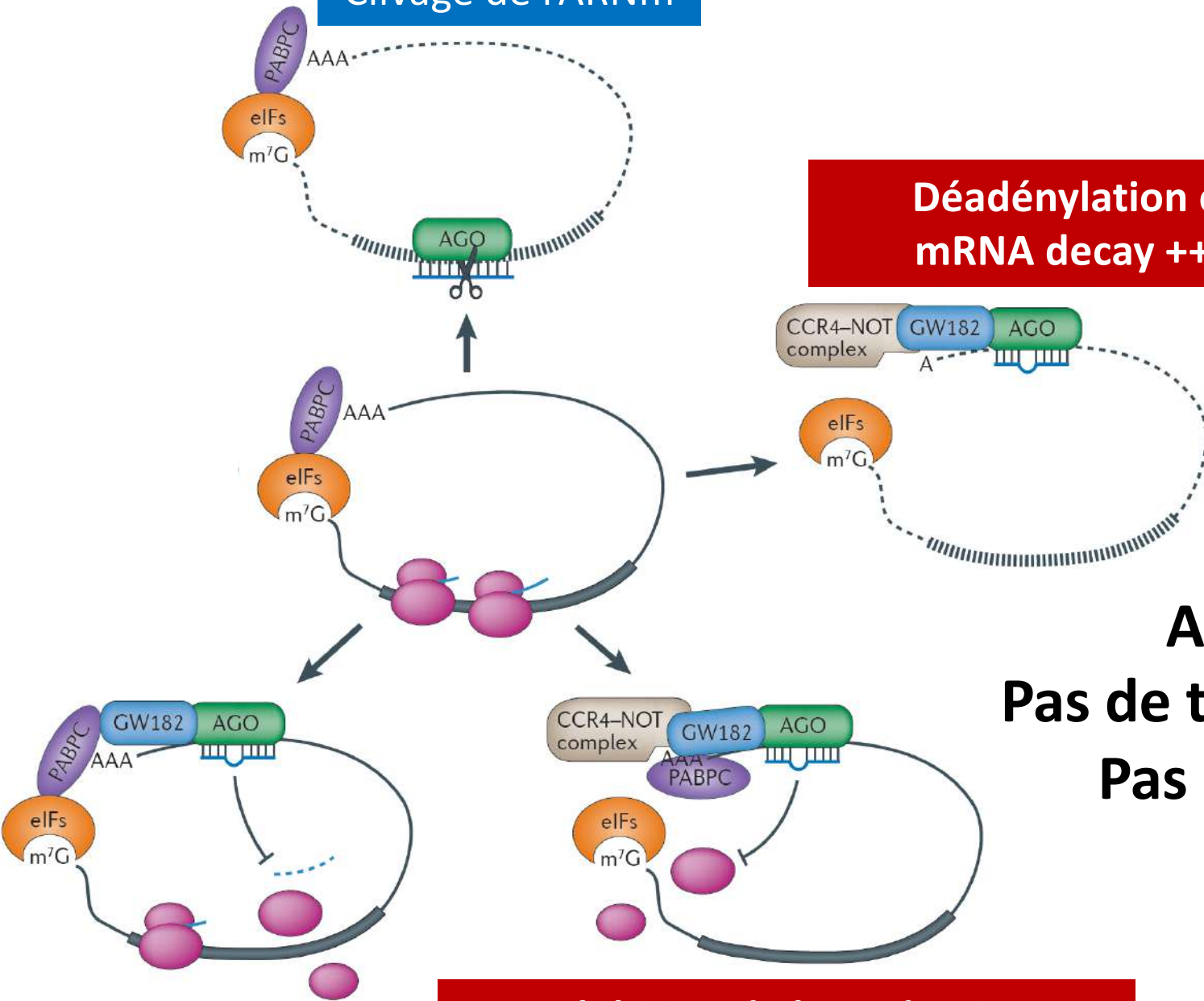
4 Post-transcription : **ARN interférents**

- Séquence du mi-ARN mature **inversement complémentaire** avec la région ciblée sur l'ARNm

ARNm

5' (...)AUCGAUCGAUCGAAACCCUUUGGGAUCGAUCG (...) 3'

Clivage de l'ARNm



Déadénylation et
mRNA decay +++

AU TOTAL:
Pas de traduction donc
Pas de protéine

Inhibition de la traduction

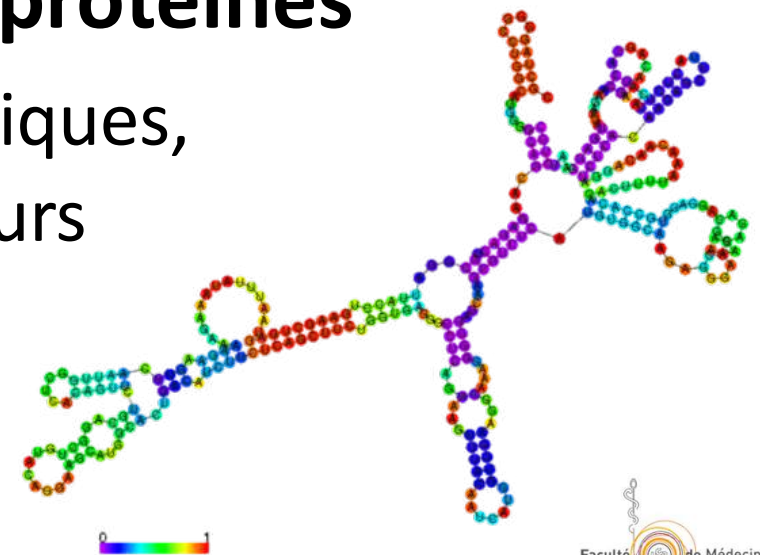
4 Post-transcription : **Longs ARN non codants**

■ Long non coding RNA (lncRN)

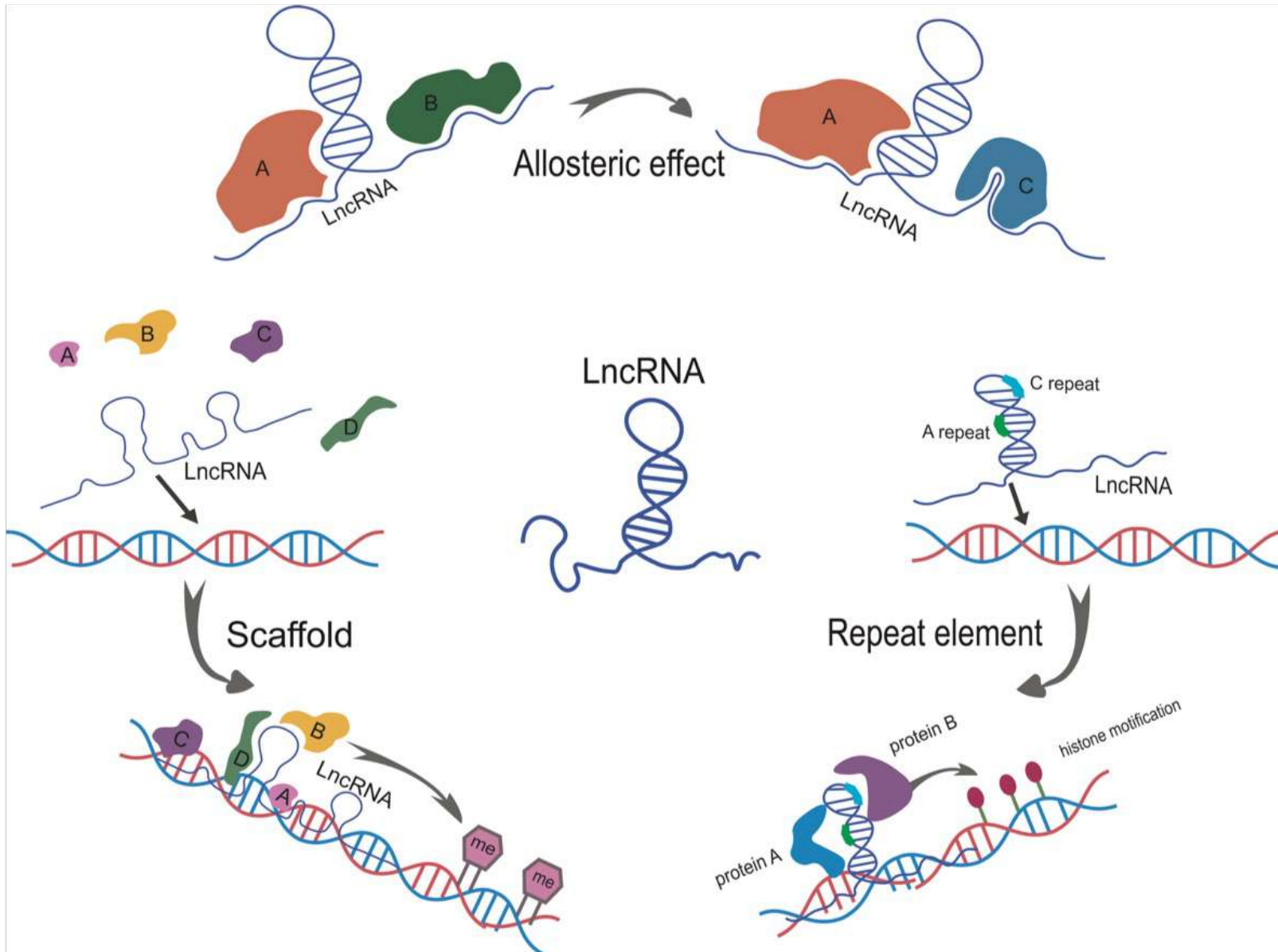
- >200 nts → 10.000 nts
- Transcrits par RNAPol II
- pas de cadre de lecture long ⇔ pas de protéine
- Présents dans **cytoplasme et noyau**

■ Interaction avec ADN et/ou protéines

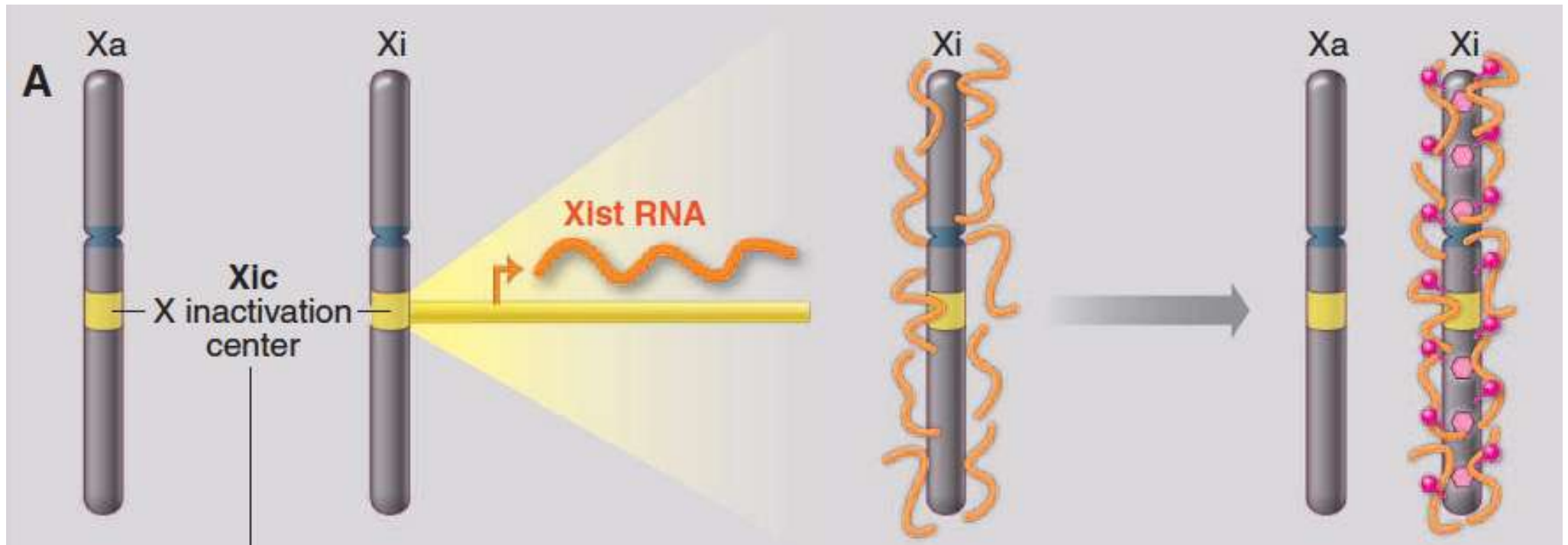
- Echafaudage complexes protéiques, piégeage de facteurs régulateurs
- Contrôle épigénétique
- Régulation transcriptionnelle



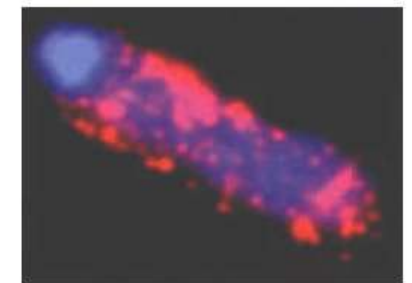
4 ARN non codants : Longs ARN non codants



2 ARN non codants : **lncRNA**



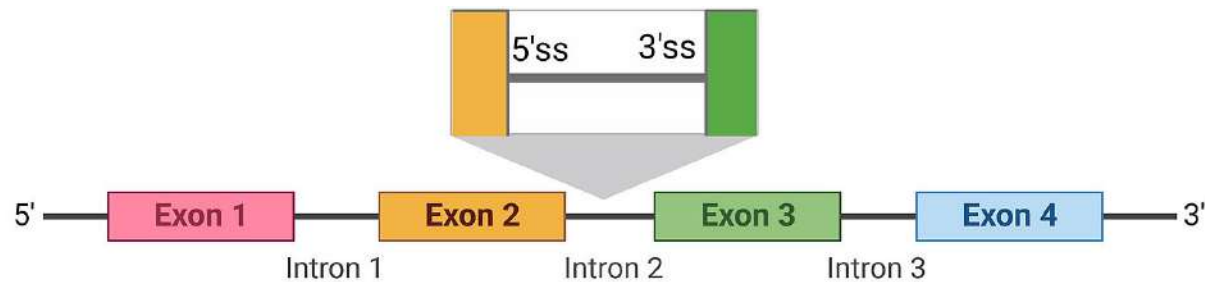
- Transcrit d'une partie du chromosome X qui sera inactivé (Xi)
- Interaction de Xist avec un complexe répresseur
 - ⇒ Hétérochromatinisation
 - ⇒ Inactivation de l'X



Xist en rouge
Chromosome Xi en bleu

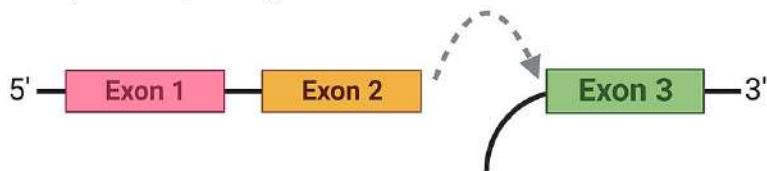
2 ARN non codants : circRNA

■ ARN circulaires



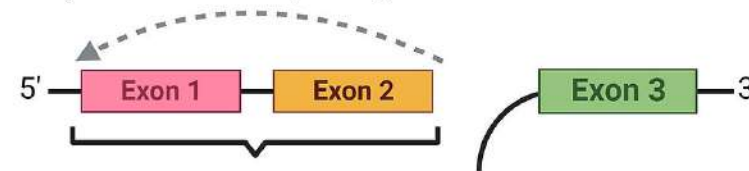
Mature mRNA

A.1) Self-splicing

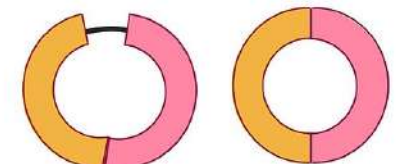


circRNA biogenesis

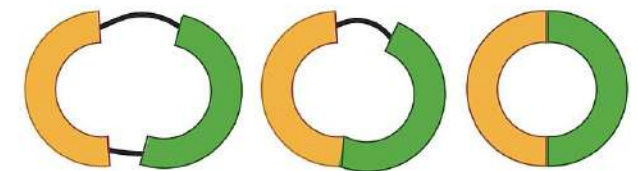
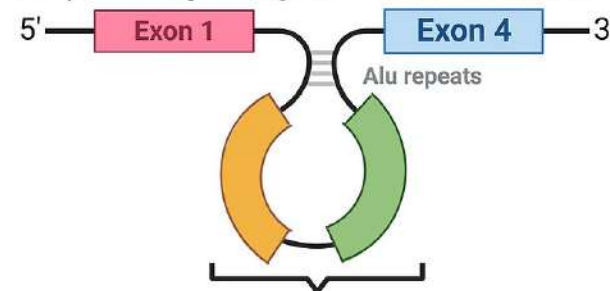
B.1) Direct back-splicing



circRNA



B.2) Intron pairing-driven circularization

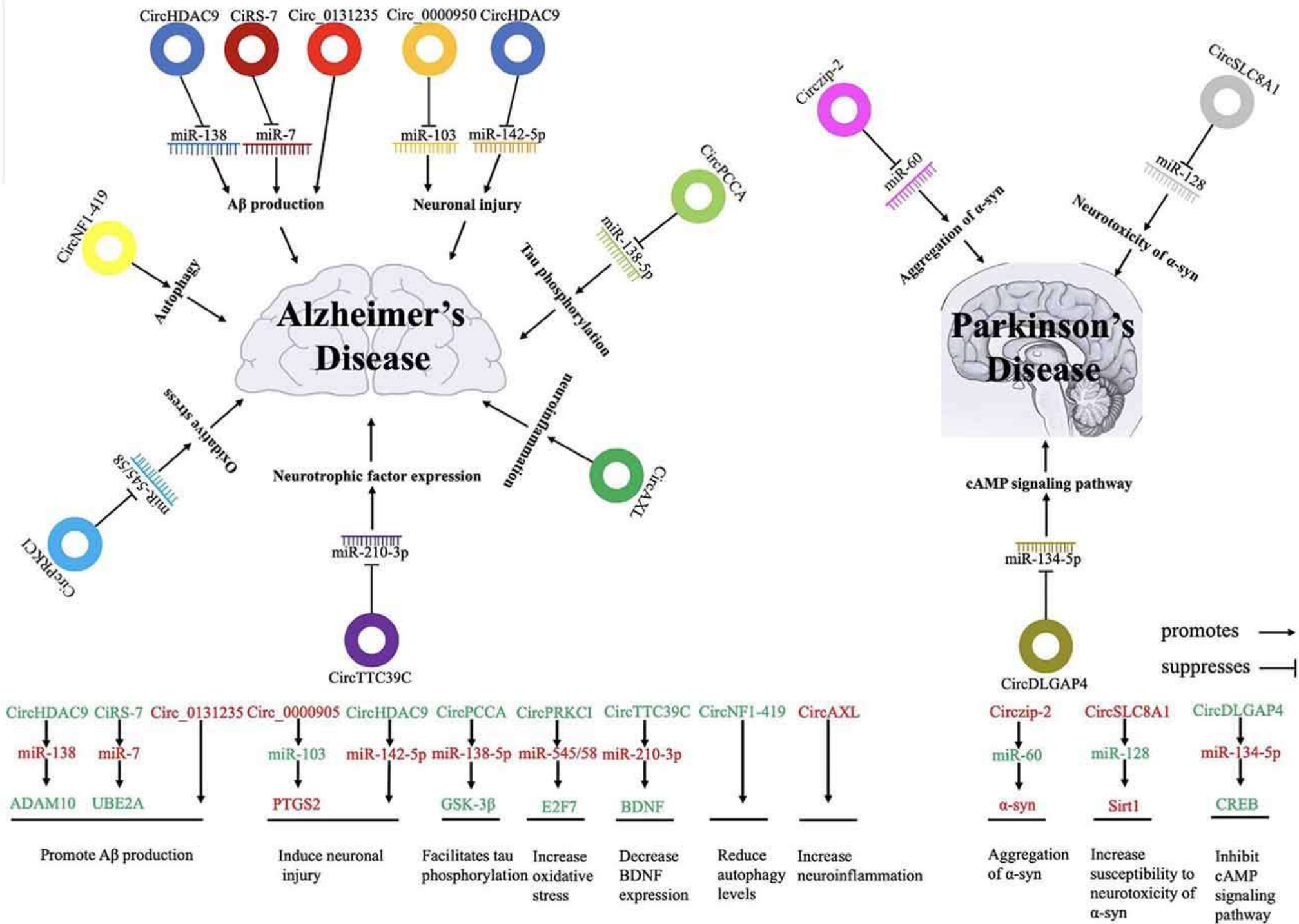


Circularisation par liaison covalente des extrémités 5' et 3'

2 ARN non codants : **circRNA**

■ **ARN circulaires**

- Issus de gènes codants
- en général 1-5 exons
- Stabilité +++ (insensibles aux exonucléases)
- Régulation de l'expression de genes
 - “Éponges” à miRNA
 - **Liaison aux RNA binding proteins (RBP)** et autres ARN dans les complexes ribonucléoprotéiques
 - (Traduction)



Posez vos questions



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

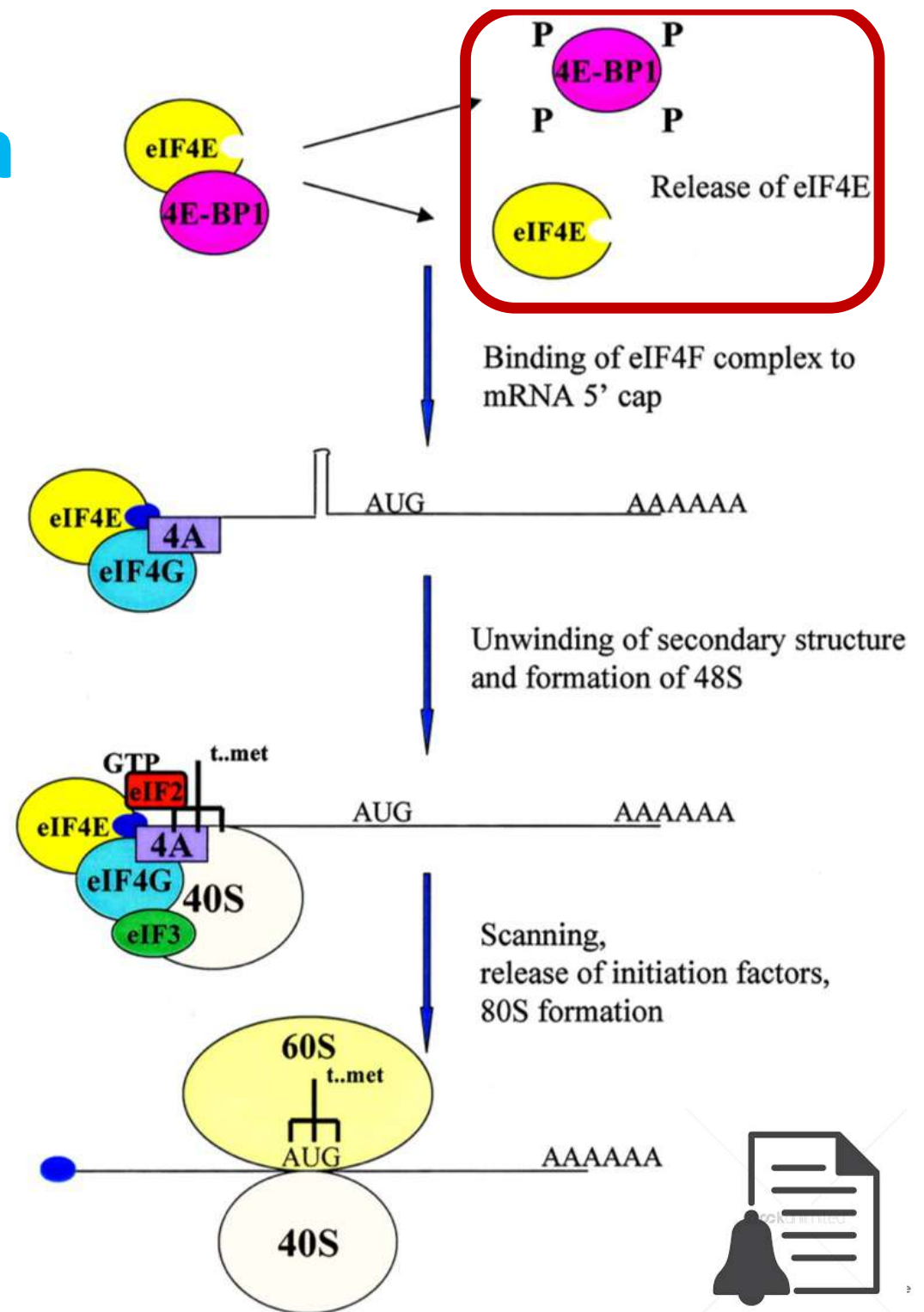
Code
d'événement
BDRZYS

0 PLAN

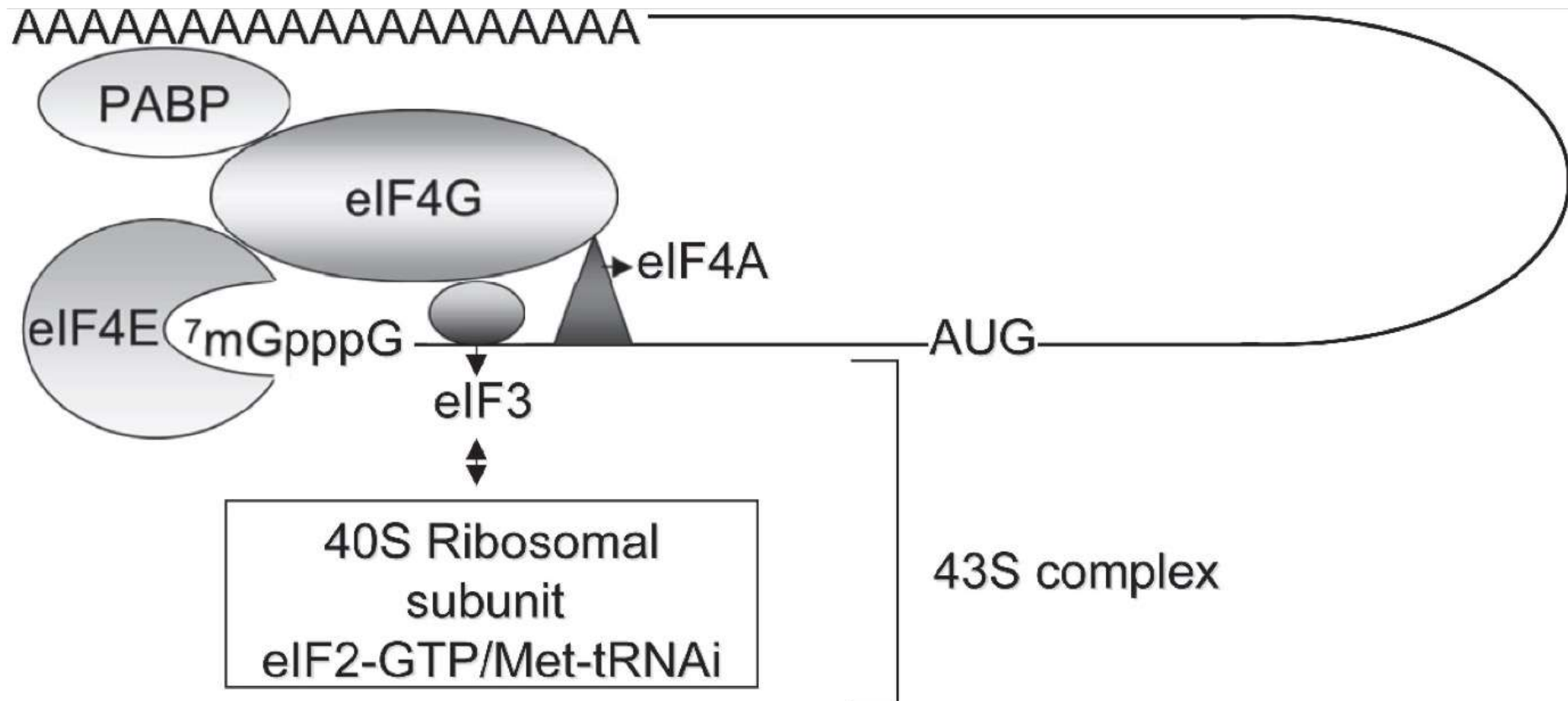
- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Epissage
 - Edition de l'ARN
 - ARN non codants
 - **Traductionnelle**
 - Post-traductionnelle

3 Traduction : **Initiation**

- La traduction est initiée par les **facteurs eIF**
 - Association à la **CAP**
 - Recrutement de la **sous-unité 40S** du ribosome
- **eIF4E est séquestré par 4E-BP1** sauf quand elle est **phosphorylée**
⇒ dégradation par le **protéasome**



3 Traduction : **Initiation**

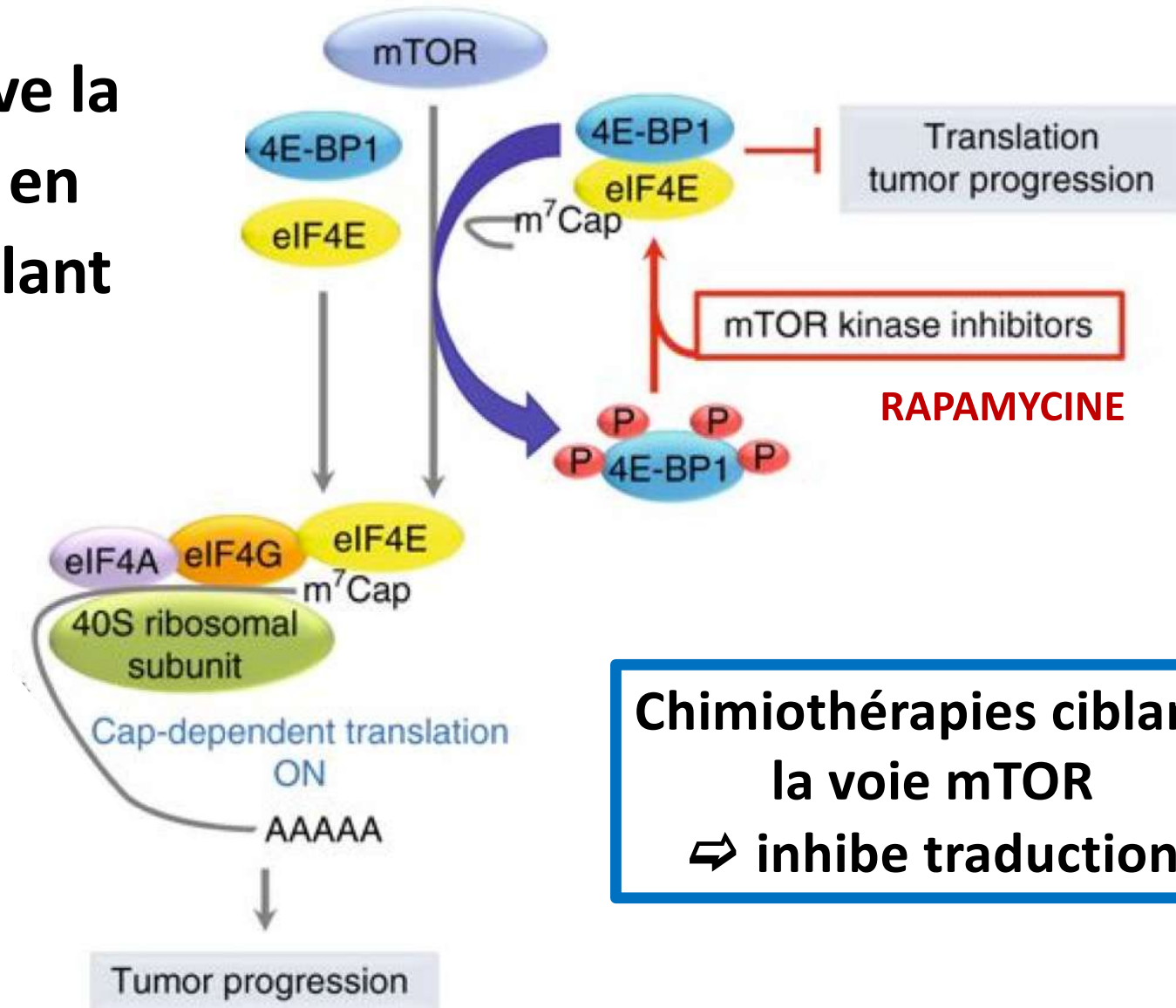


Les **protéines liant la queue polyA** contribuent à l'assemblage du complexe d'initiation de la traduction



3 Traduction : Régulation par mTOR

- **mTOR** active la traduction en phosphorylant **4E-BP1**

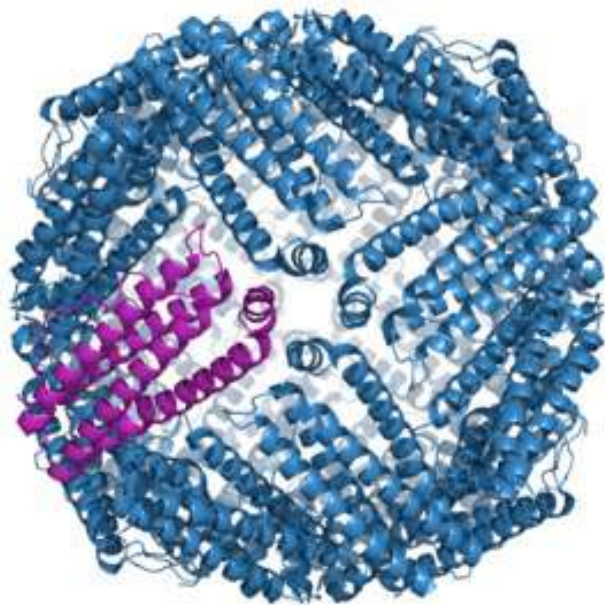


Chimiothérapies ciblant la voie mTOR
⇒ inhibe traduction



3 Traduction : **Métabolisme du fer**

- Fer essentiel à la synthèse de nombreuses protéines (hémoglobine, cytochromes, ...)
- Mais excès de fer délétère



24 polypeptides de Ferritine forment une coque sphérique pouvant contenir jusqu'à 2400 atomes de fer

⇒ Accumulation de fer quand rare: transferrine et son récepteur : entrée du Fer dans la cellule

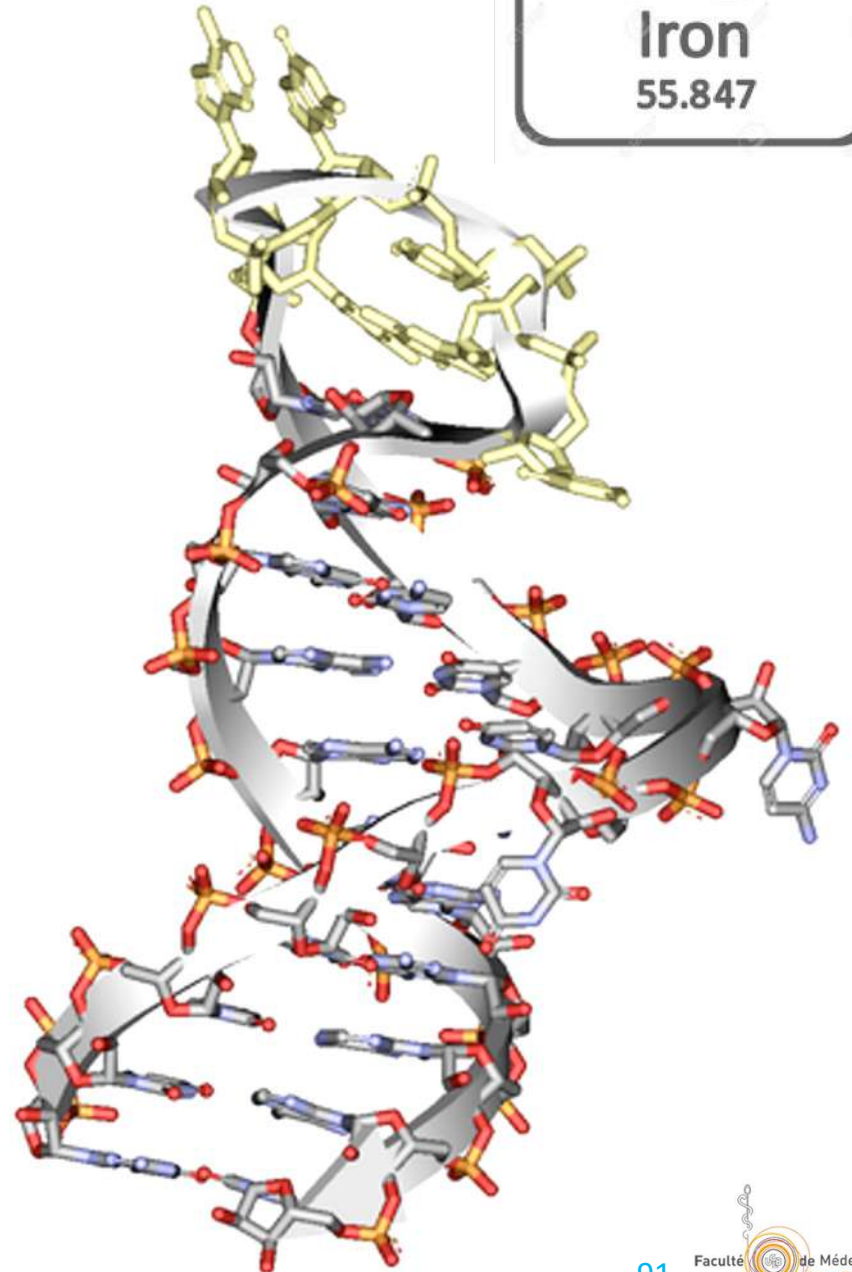
⇒ Stockage si excès: ferritine (foie et rein)



3 Traduction : **Métabolisme du fer**

Présence sur les **ARNm de la ferritine et du récepteur de la transferrine** de séquences **IRE (iron-response element)**
⇒ **liaison IRP (IRE binding proteins)**

IRP=ACONITASE

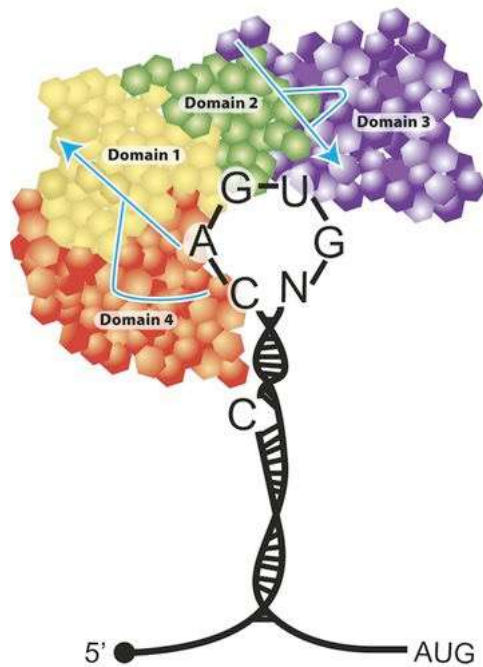




3 Traduction : Métabolisme du fer

Fe ↓

Fe ↑



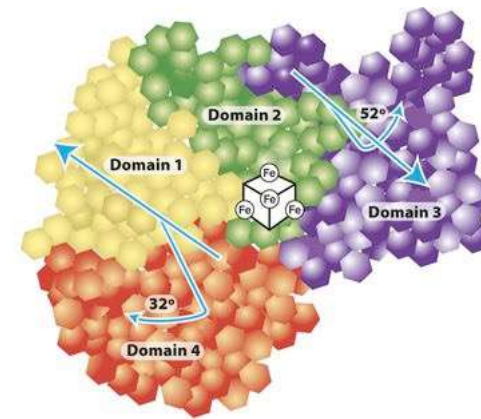
IRP liée aux IRE
de l'ARNm

ISC assembly

ISC disassembly

NO
H₂O₂

hypoxia



IRP cytosolique

Les IRP se fixent aux IRE
en **absence** de fer



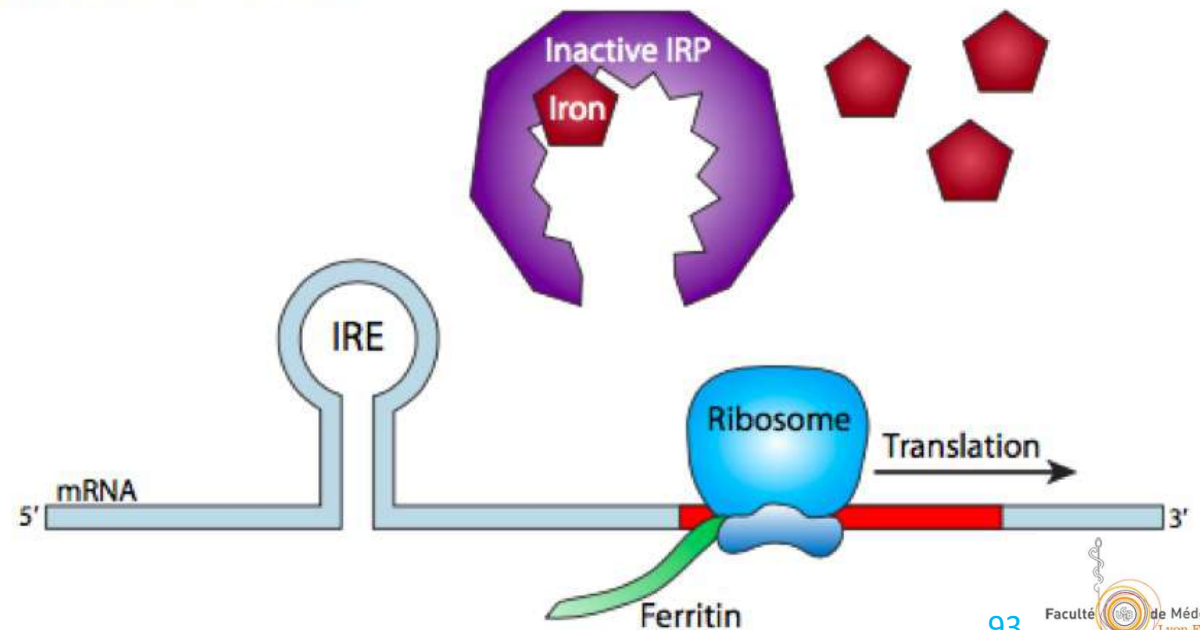
③ Traduction : Métabolisme du fer

Ferritine (IRE en 5'UTR): fixation des IRP (en absence de fer) **bloque** l'assemblage du ribosome
 ⇒ pas de stockage

A. Low Iron Concentration

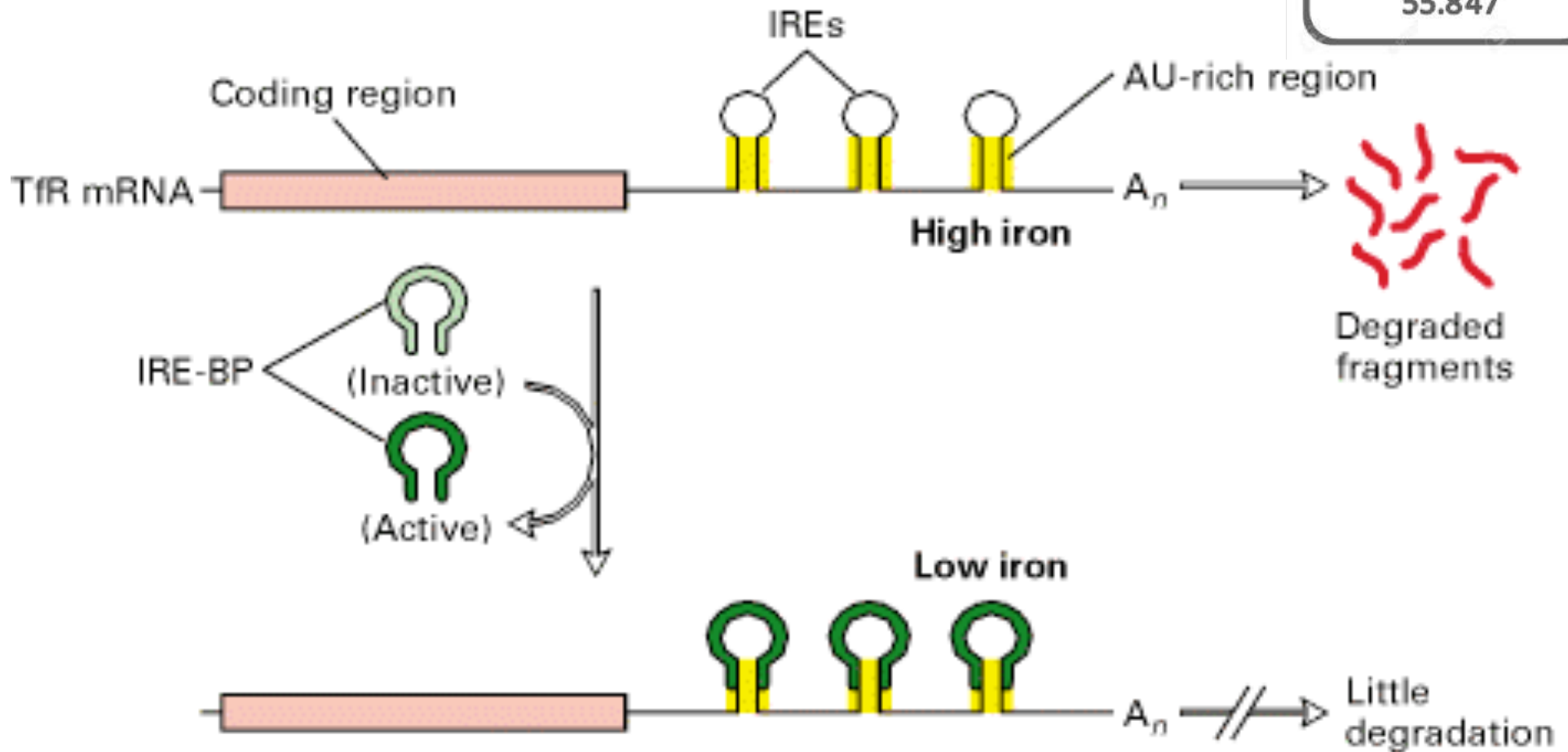


B. High Iron Concentration





3 Traduction : Métabolisme du fer



TfR (IRE en 3'UTR): fixation des IRP (en absence de fer)
stabilise l'ARNm ⇔ entrée de fer

0 PLAN

- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Epissage
 - Edition de l'ARN
 - ARN non codants
 - Traductionnelle
 - **Post-traductionnelle**
 - **Modifications post-traductionnelles**
 - **Dégradation**

4 Post-traduction : **Modifications post-traductionnelles**

- **Modification chimique** d'une protéine, réalisée le plus souvent par une enzyme, **après sa synthèse** ou au cours de sa vie dans la cellule
- ⇒ **changement de fonction** de la protéine
- Fonctions régulatrices multiples
 - Activités enzymatiques
 - Interactions prot/prot ou prot/ADN
 - Localisation cellulaire
 - Stabilité

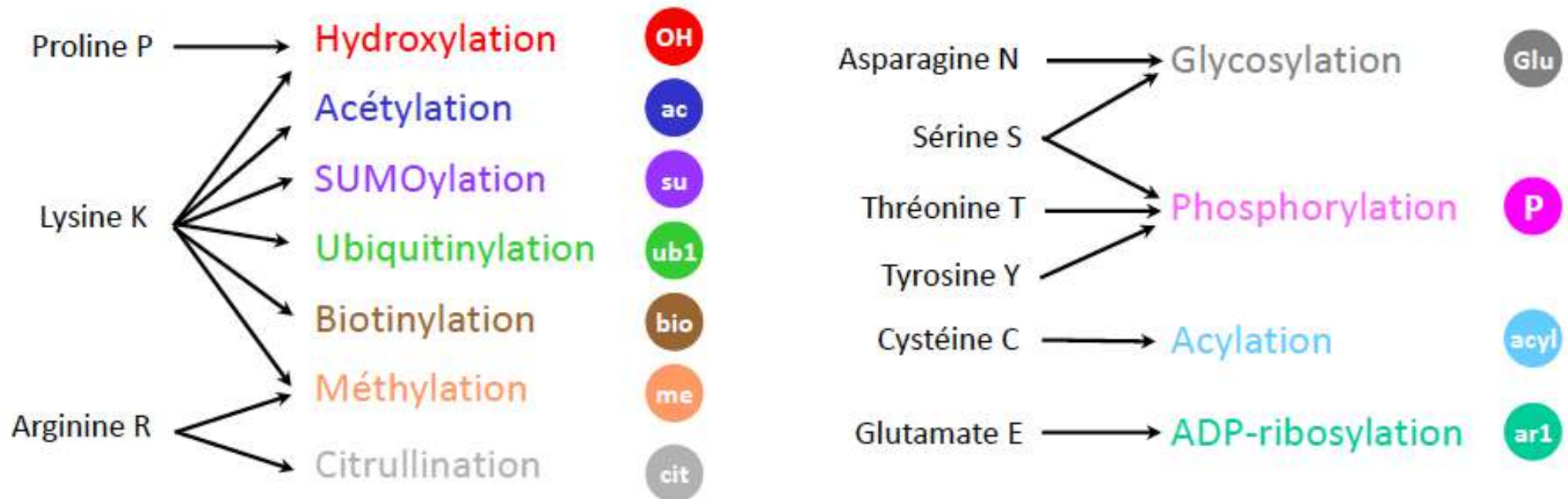
Signalisation cellulaire

4 Post-traduction : **Modifications post-traductionnelles**

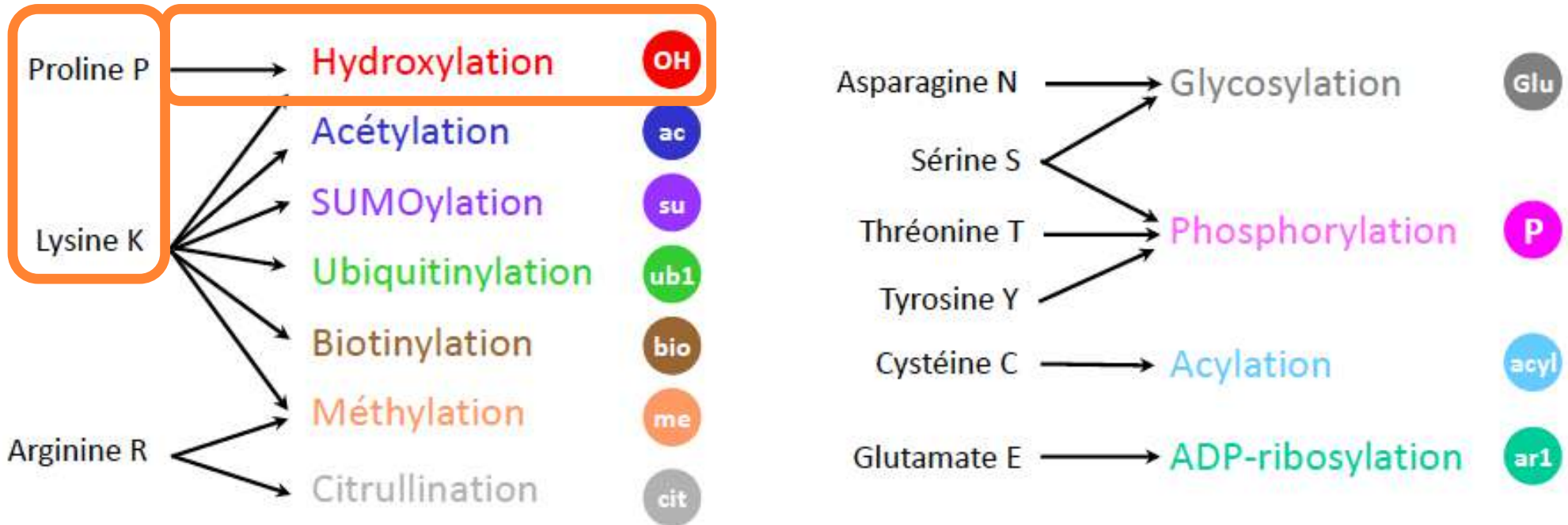
- Très diverses
 - **Addition d'un groupement fonctionnel** : acetylation, methylation, phosphorylation, hydroxylation, glycosylation, myristoylation, palmytoylation, etc
 - **Addition de peptides/proteines** : ubiquitination, sumoylation
 - **Changement de la nature chimique des AA** : citrullination, deamidation
 - **Changements structuraux** : ponts di-sulfures, clivage par proteases

4 Post-traduction : Modifications post-traductionnelles

- Très diverses
- Souvent **spécifiques d'AA**

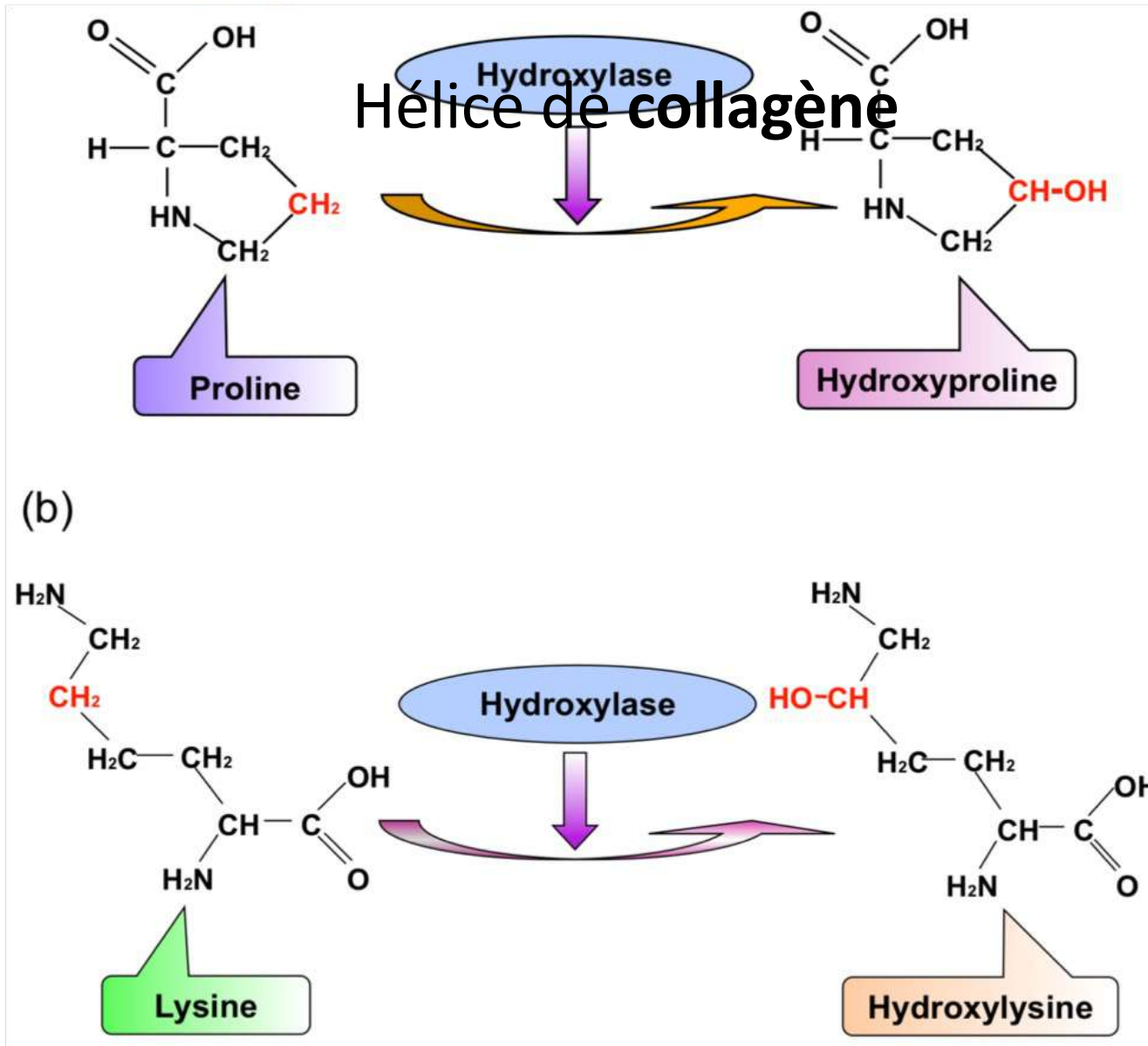


4 Post-traduction : Hydroxylation



Transfert d'un **hydroxyle**
sur une **Proline** ou une **Lysine**
par une **hydroxylase**

4 Post-traduction : Hydroxylation

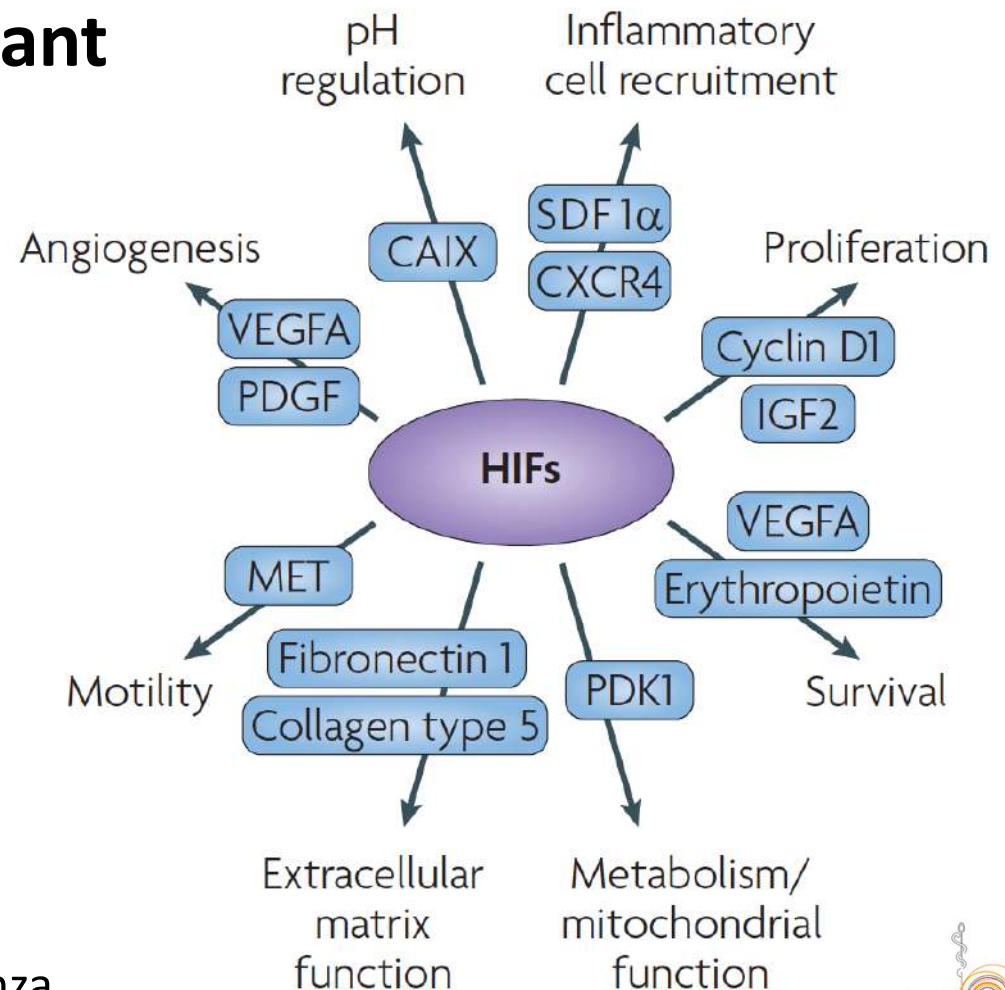


4 Post-traduction : **Hydroxylation**

- **HIF1 α** (Hypoxia Inducible Factor 1 α) **est induit par l'hypoxie \Rightarrow transcription de gènes-cibles permettant l'adaptation cellulaire à l'absence d'O₂**



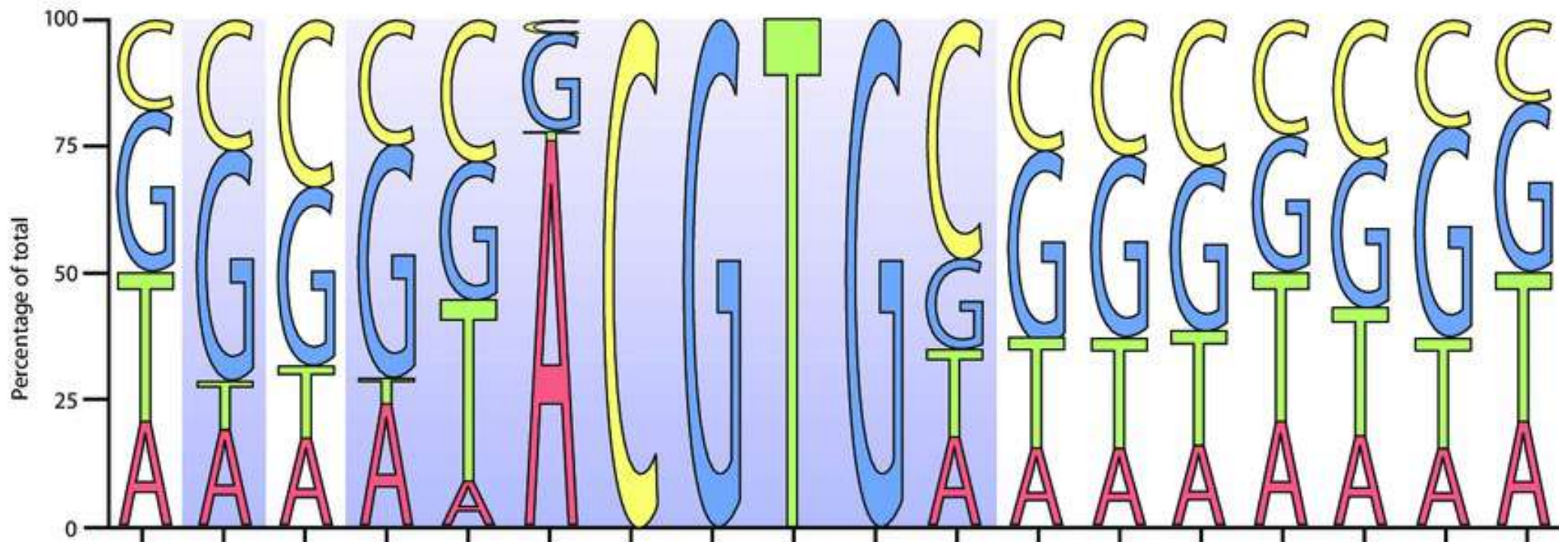
William Kaelin, Peter Ratcliffe, Gregg Semenza



4 Post-traduction : **Hydroxylation**

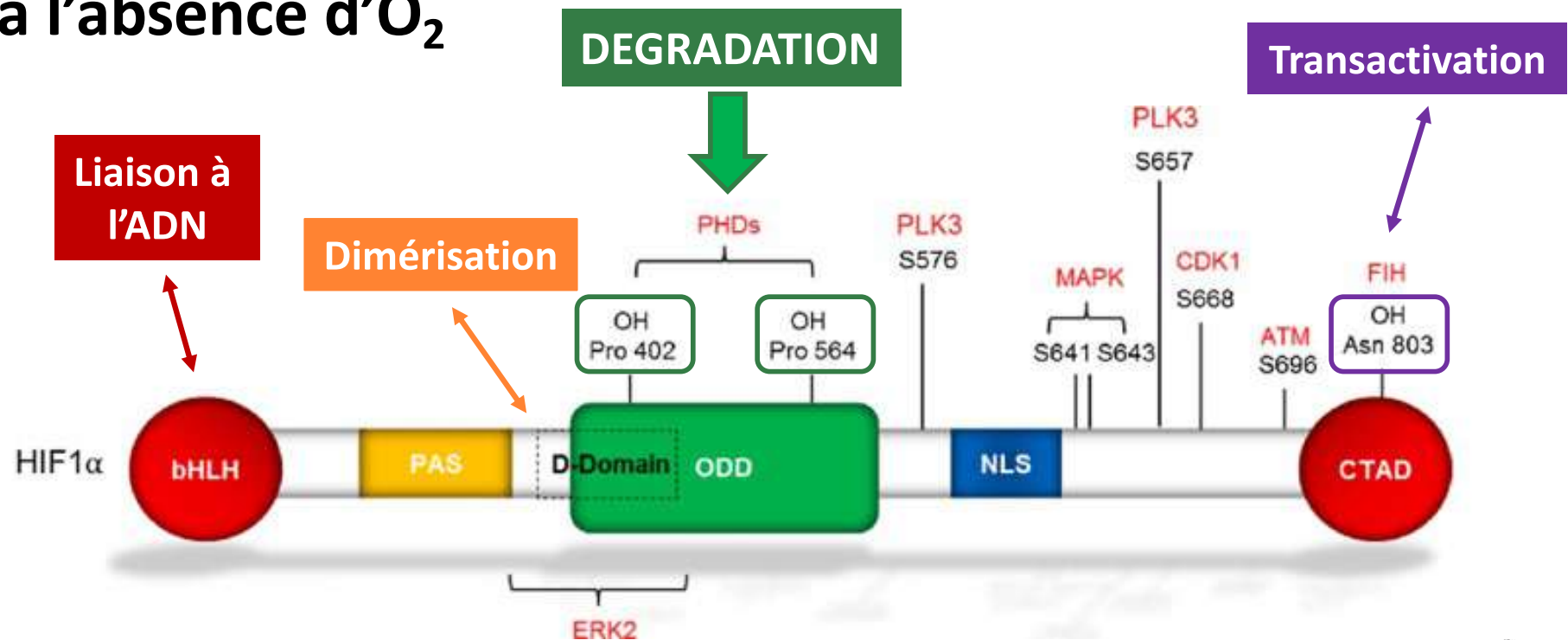
- **HIF1 α** (Hypoxia Inducible Factor 1 α) est induit par l'hypoxie \Rightarrow transcription de gènes-cibles permettant l'adaptation cellulaire à l'absence d'O₂

HIF Response Element (HRE)



4 Post-traduction : Hydroxylation

- **HIF1 α** (Hypoxia Inducible Factor 1 α) est induit par l'hypoxie \Rightarrow transcription de gènes-cibles permettant l'adaptation cellulaire à l'absence d'O₂



4 Post-traduction : Hydroxylation

O₂

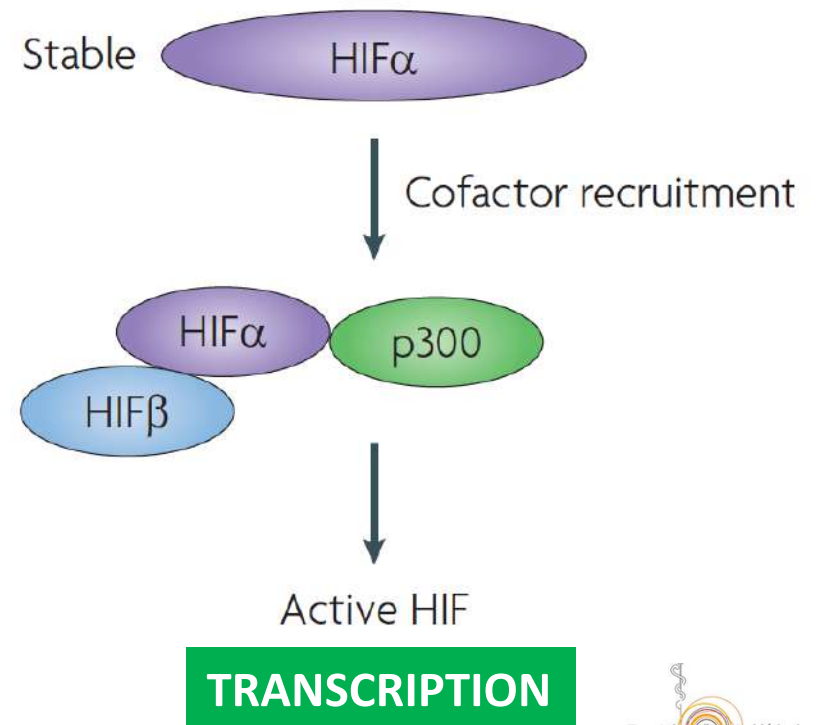
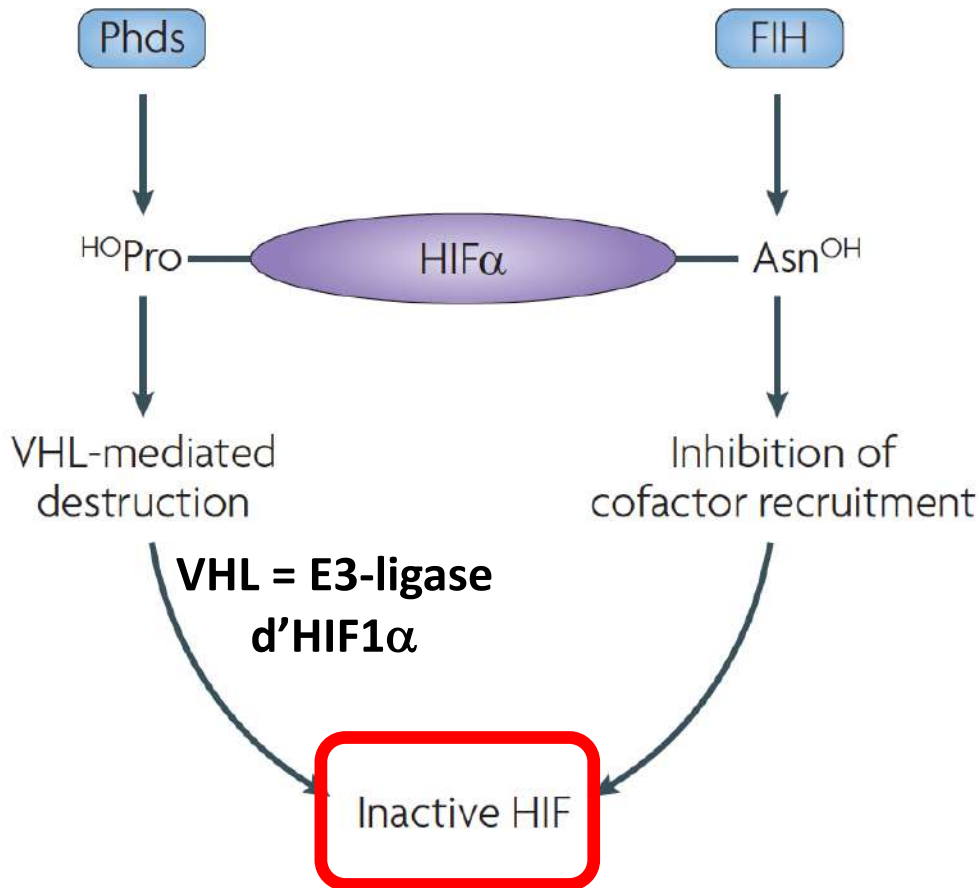
Beaucoup d'O₂

(or ↑ ROS, fumarate, succinate or NO)

Active HIF hydroxylases

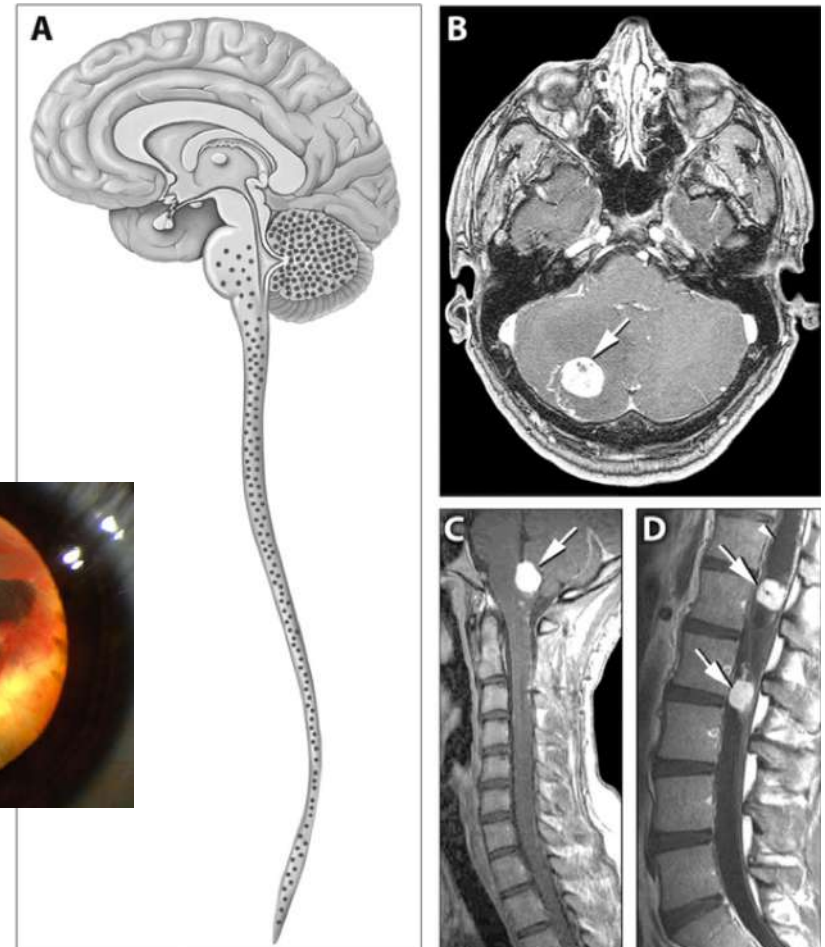
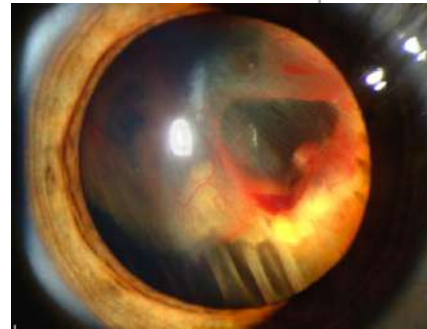
Inactive HIF hydroxylases

Hypoxie



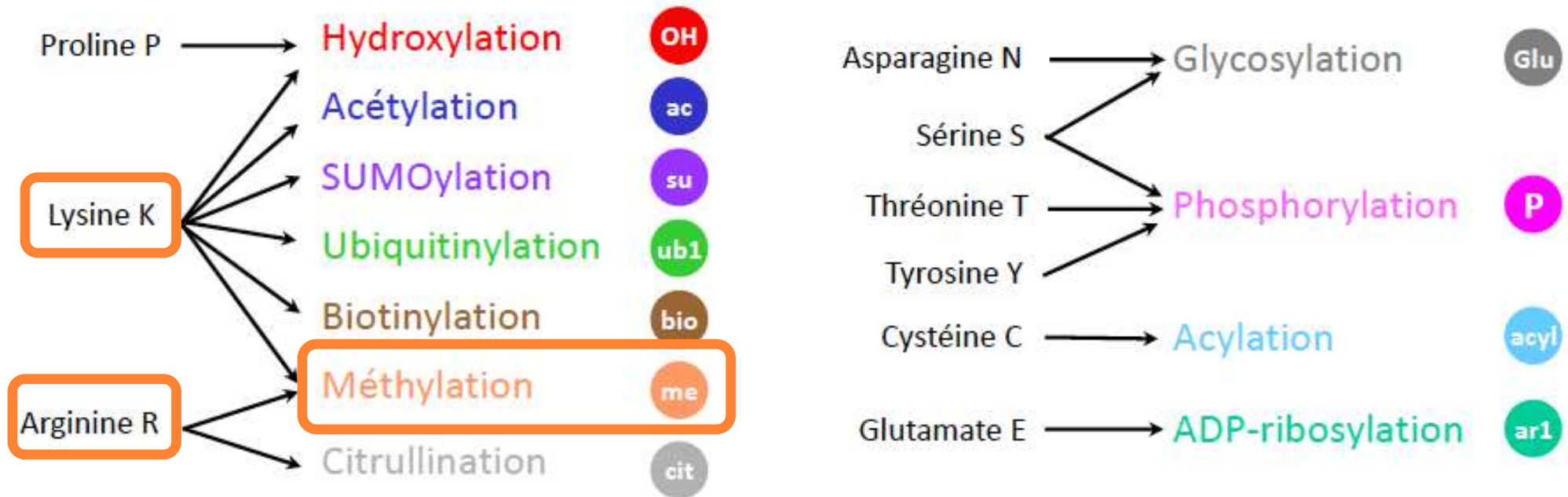
4 Post-traduction : **Hydroxylation**

- Mutations inactivatrices de VHL
⇒ HIF1 α n'est plus dégradé en présence d'O₂
- Autosomique dominante
- Tumeurs très vascularisées
 - Cervelet
 - Moelle épinière
 - Rétine



**Maladie de
Von Hippel-Lindau**

4 Post-traduction : Méthylation

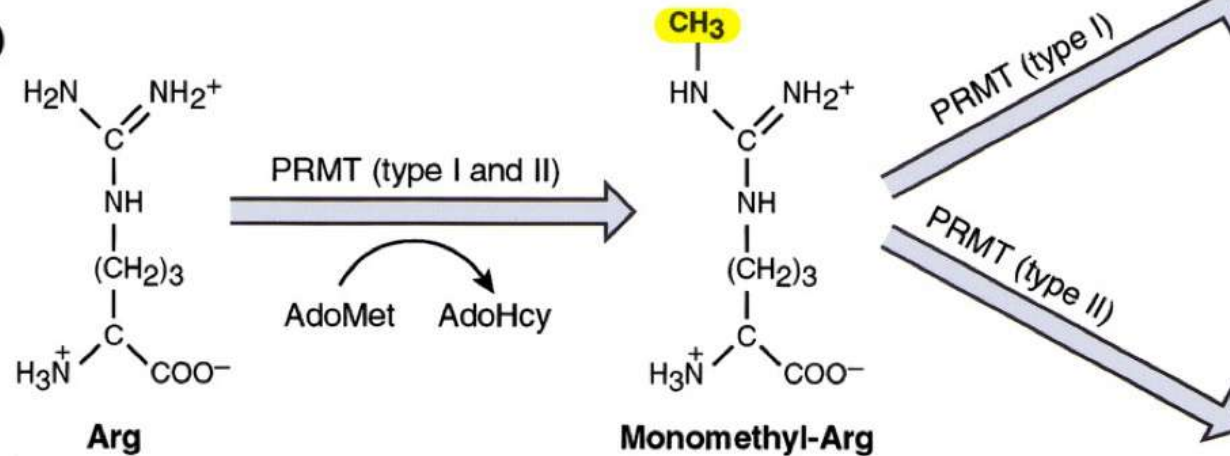


Ajout d'un **groupement méthyle (-CH₃)**
sur une **Lysine** ou une **Arginine**

4

Post-traduction : Méthylation

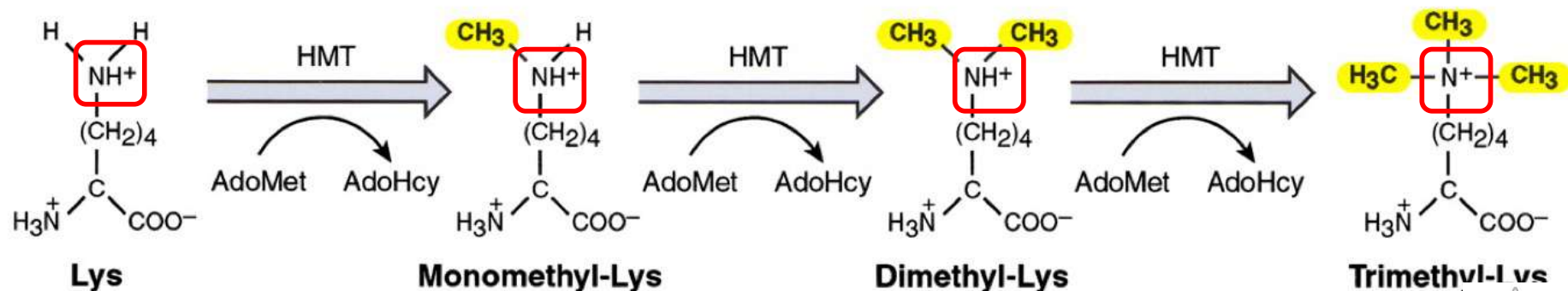
A



Protein arginine methyltransferases (PRMTs)

B

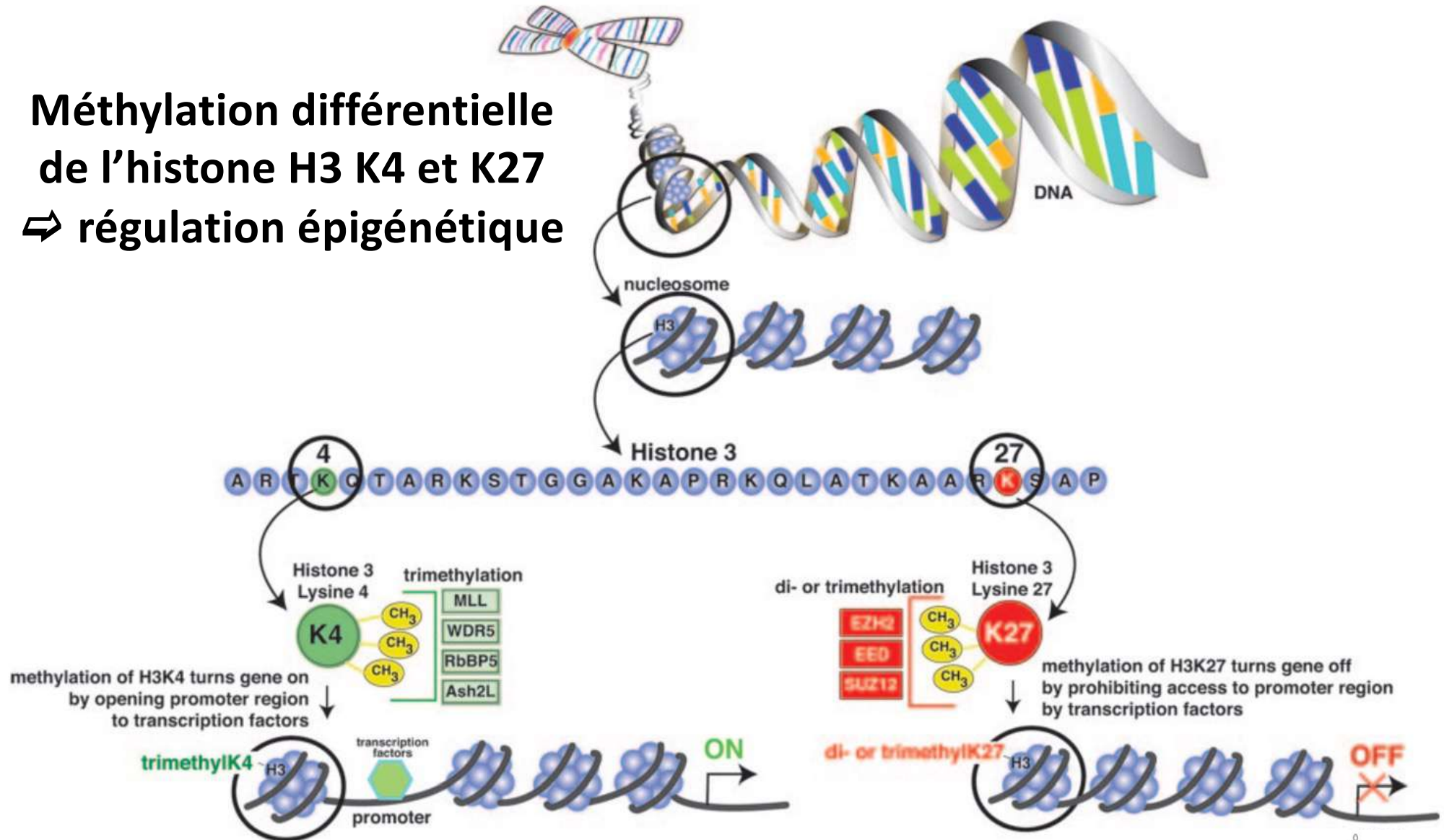
Histone methyltransferases (HMT)



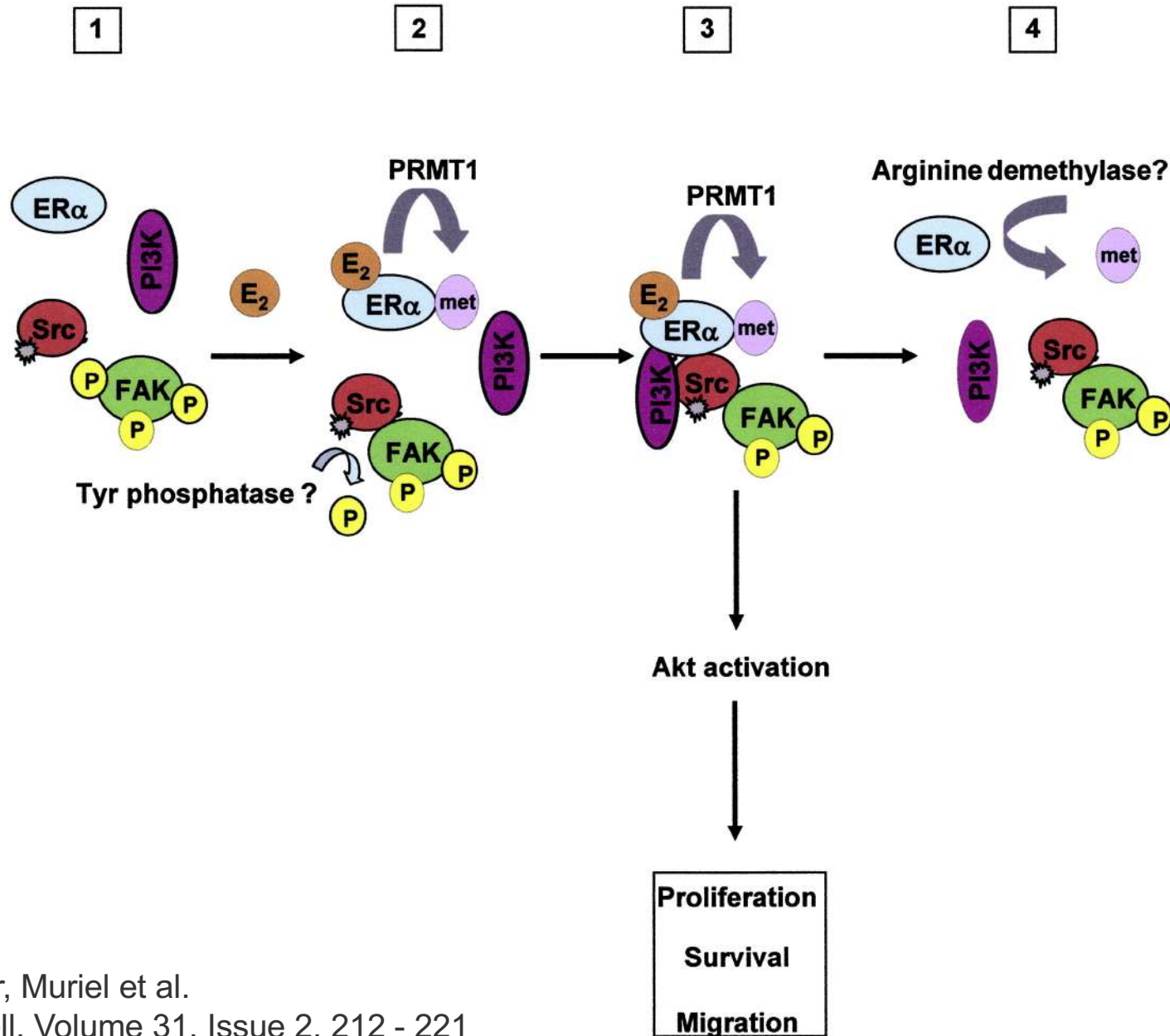
Maintien de la charge (+)

4 Post-traduction : Méthylation

Méthylation différentielle de l'histone H3 K4 et K27
⇒ régulation épigénétique



4 Post-traduction : Méthylation



0 PLAN

- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Epissage
 - Edition de l'ARN
 - ARN non codants
 - Traductionnelle
 - **Post-traductionnelle**
 - Modifications post-traductionnelles
 - **Dégradation**

5 Dégradation : **Dégradation des protéines**

■ **Demi-vie** des protéines

- Équilibre dégradation/resynthèse
- Temps de renouvellement : qqs min à 150 h
- Corrélation avec la nature du résidu N-terminal

■ **Fonctions**

- **Renouvellement** des protéines intracellulaires
- **Élimination des protéines mal repliées / anormales**
- **Signalisation**

5 Dégradation : 2 voies de dégradation

Lysosome
Autophagie

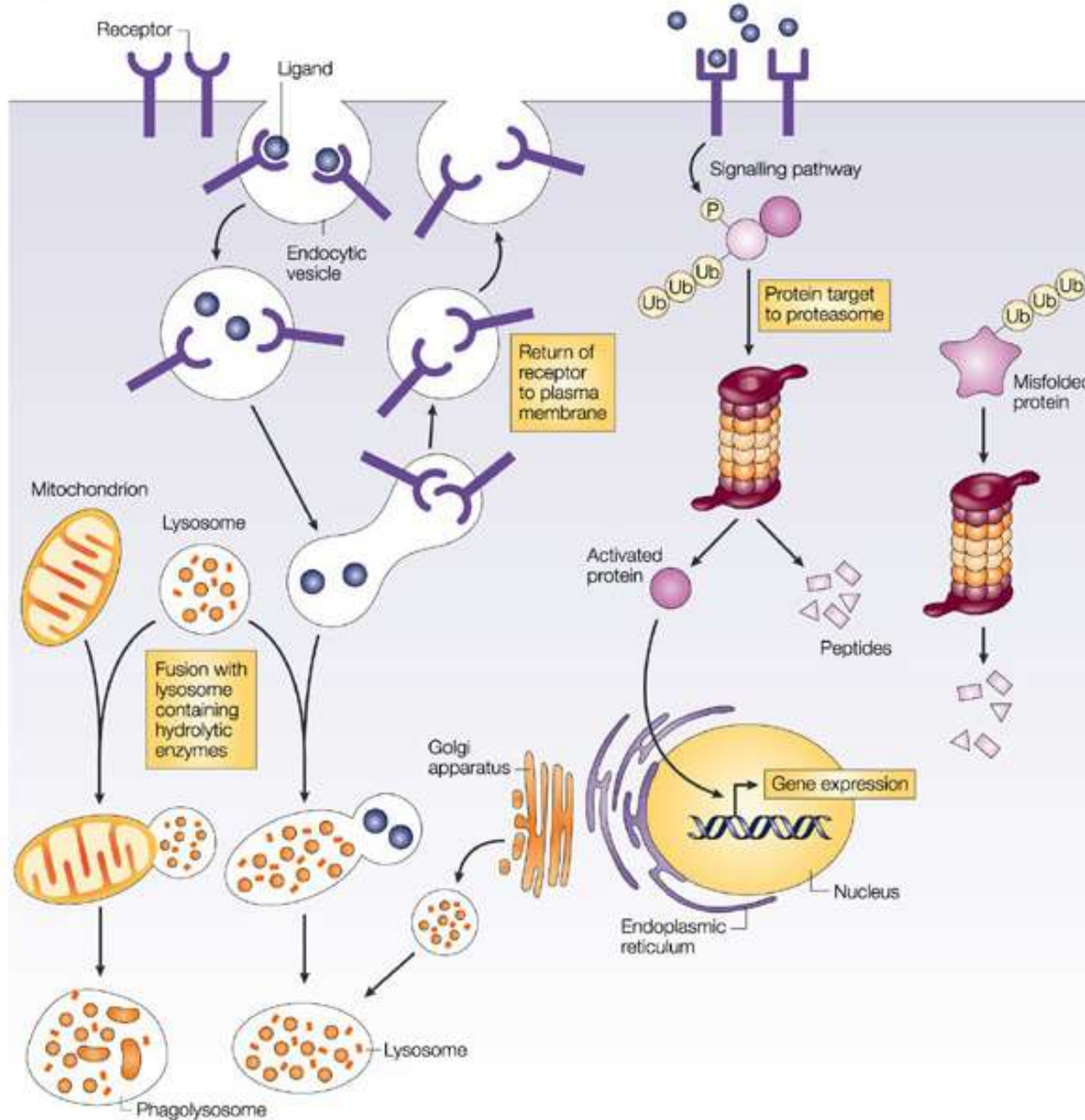


Yoshinori
Ohsumi

Prix Nobel
Médecine
2016



UE1 : Protéines-



Protéasome
(Ubiquitin-
Proteasome
System)



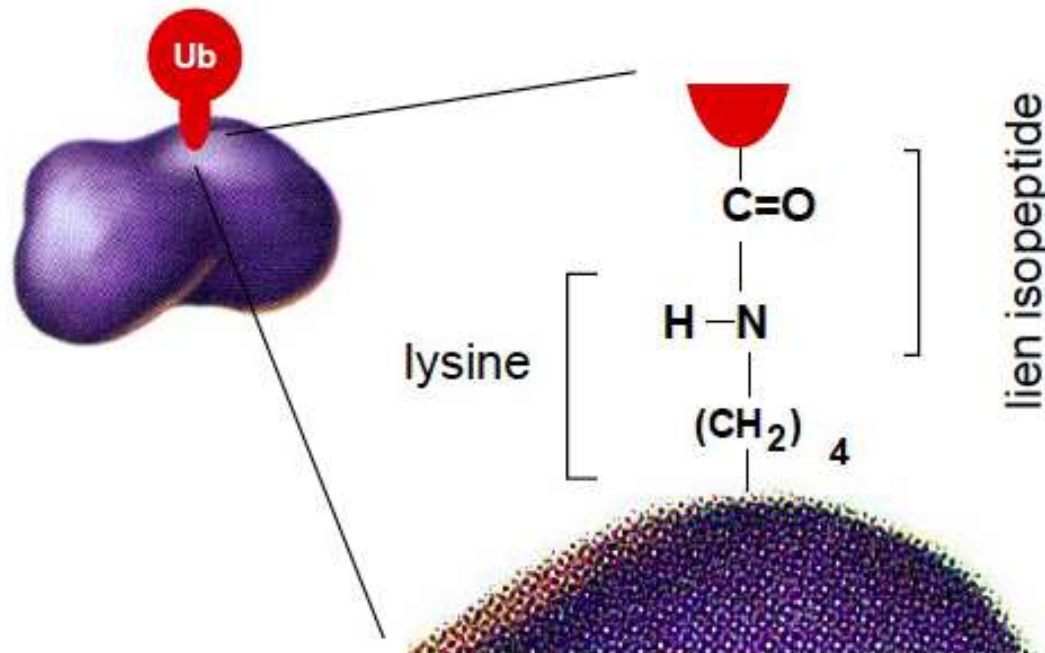
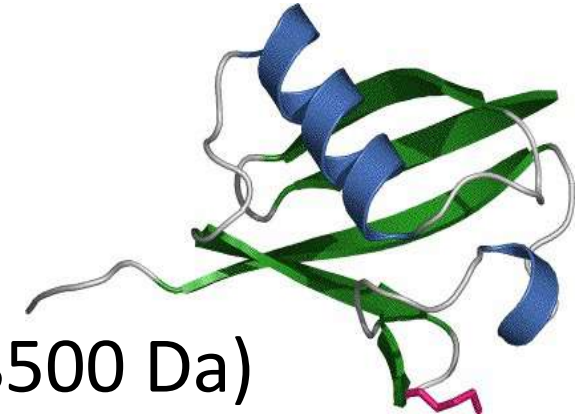
A Ciechanover
A Hershko
I Rose
Prix Nobel
Chimie 2004



5 Dégradation : Ubiquitination

■ Ubiquitine

- Petite protéine ubiquitaire (76AA, 8500 Da)
- Très conservée chez les eucaryotes
- Structure globulaire sauf les 4AA en Cter

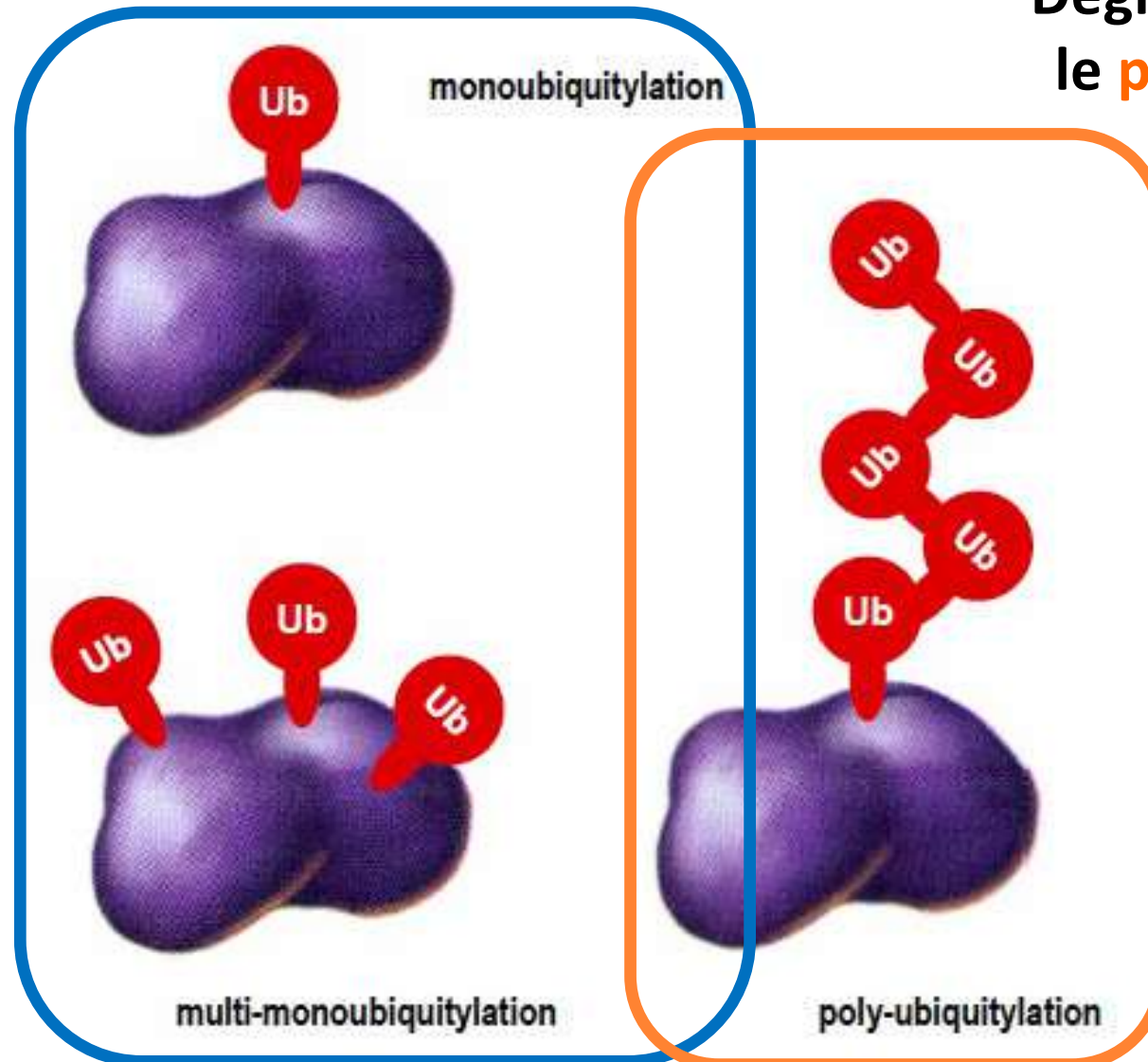


Liaison amide avec le COOH Cter de la glycine terminale et un NH₂ de la protéine substrat (**Lys+++**)

5 Dégradation : Ubiquitination

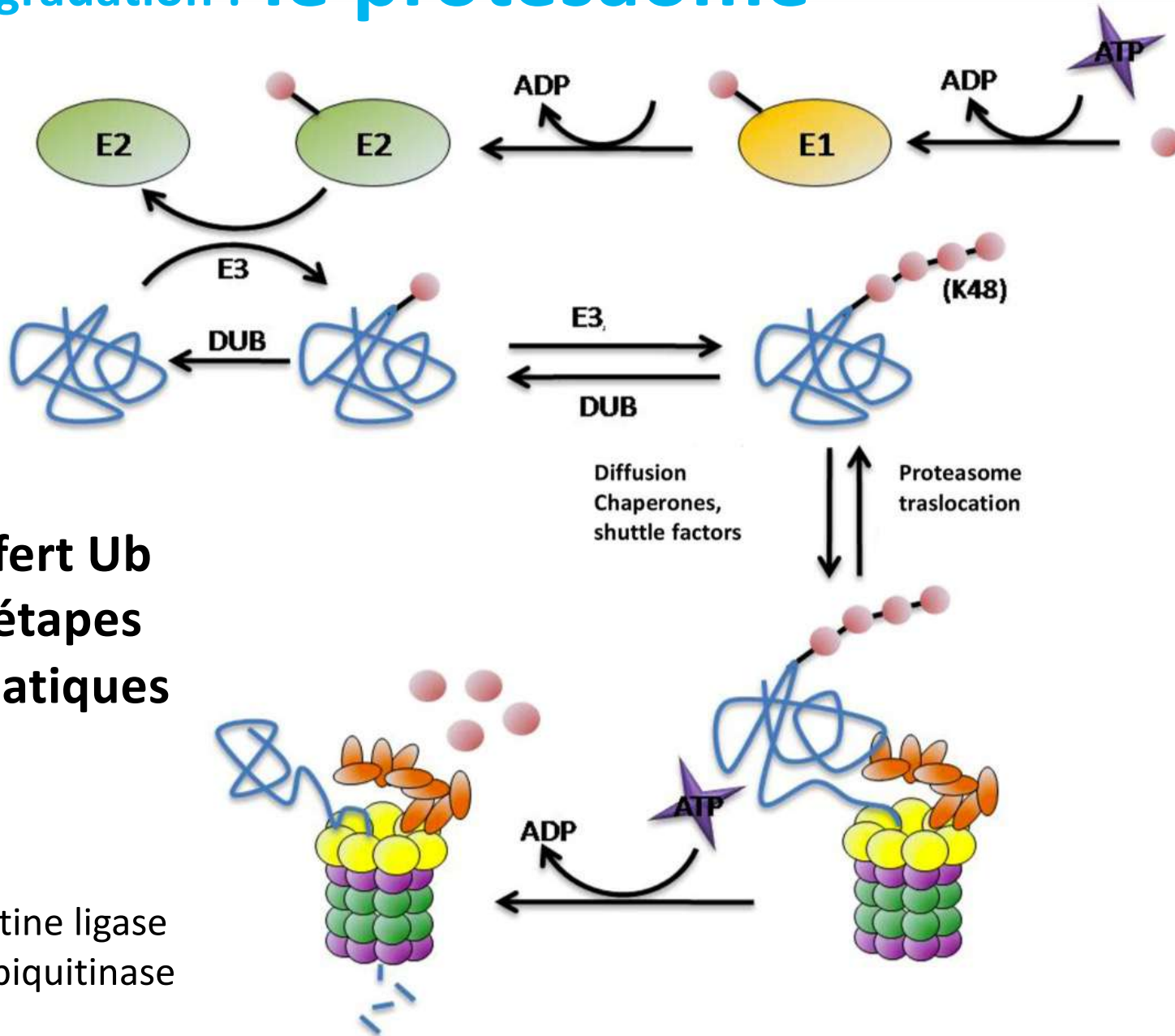
Dégradation par le **protéasome**

Signalisation, adressage



> 3Ub en chaîne

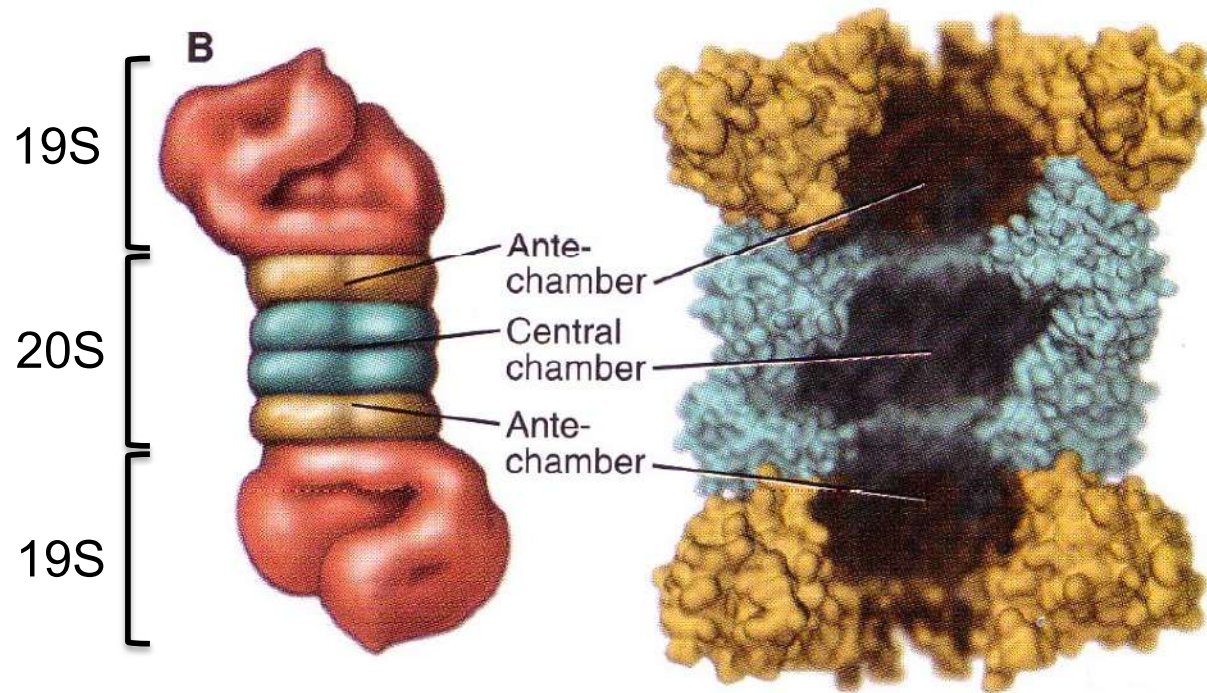
5 Dégradation : le protéasome



Transfert Ub
en 3 étapes
enzymatiques

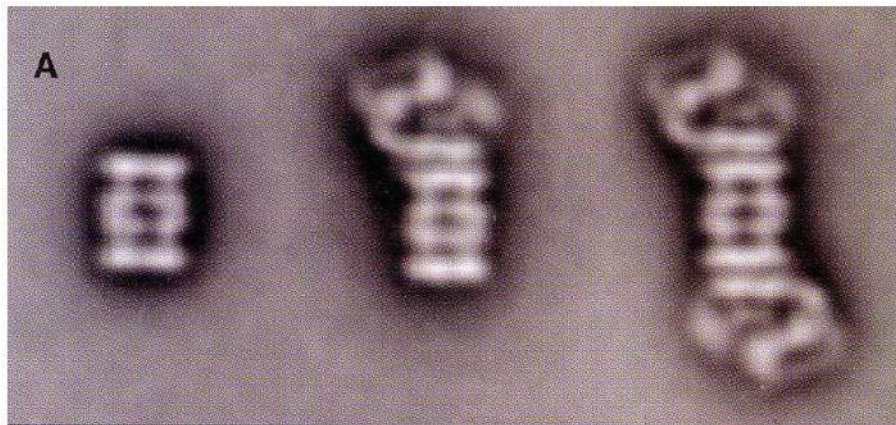
E3 : ubiquitine ligase
DUB : deubiquitinase

5 Dégradation : le protéasome

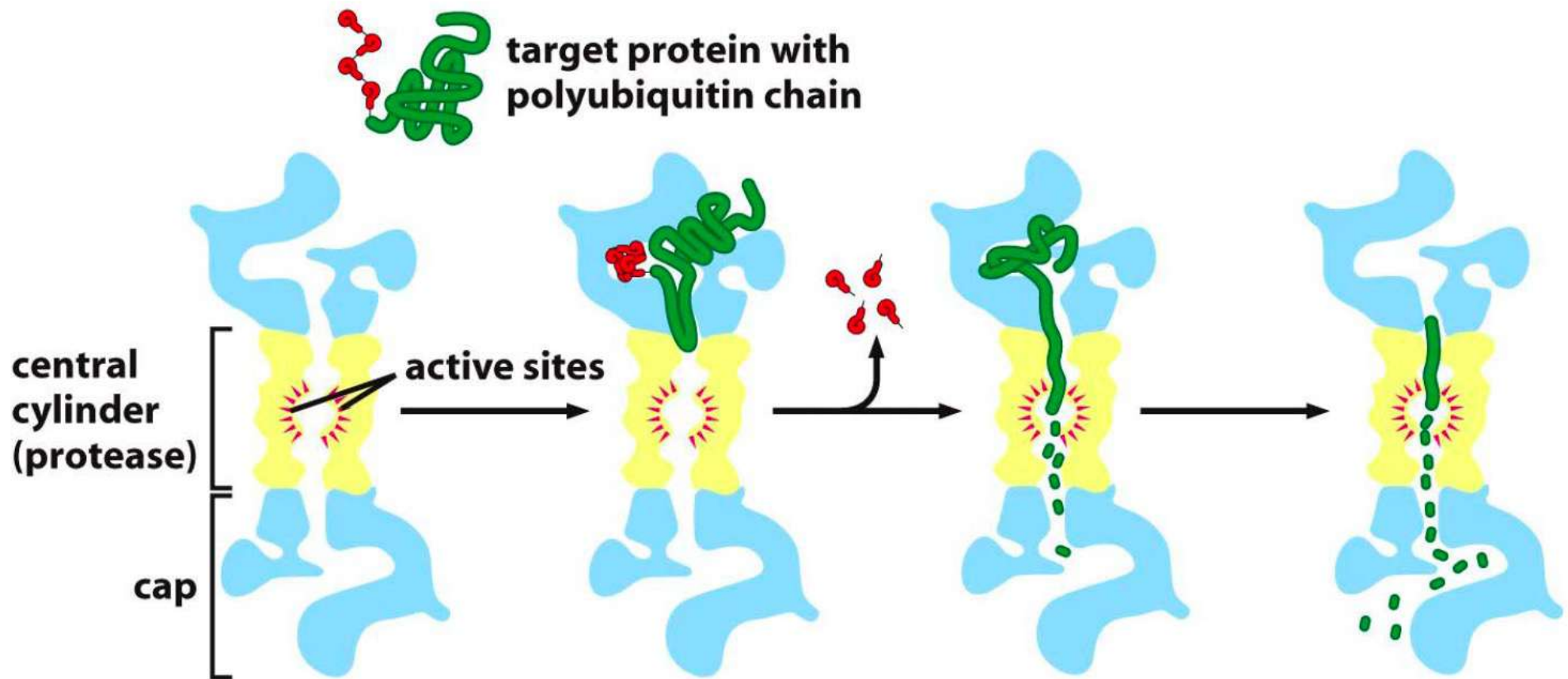


Protéasome 26S

Supra-complexe à activité protéase
responsable de la dégradation des protéines-Ub
⇒ peptides (3-7AA)



5 Dégradation : le protéasome



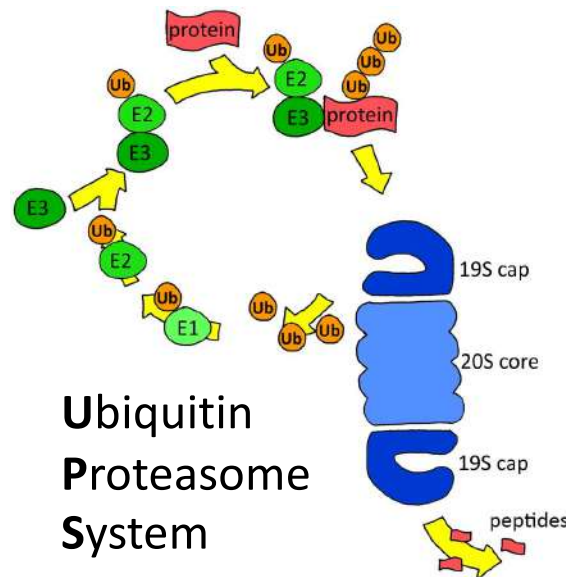
1. Liaison des chaînes poly-Ub et déubiquitination au niveau de la coiffe

2. Translocation et dégradation dans le 20S

5 Dégradation : le protéasome

Dégradation des **protéines mal repliées**

Recyclage des **AA**



Signalisation intracellulaire

Contrôle temporelle au cours du **développement**

Contrôle de la **localisation subcellulaire**

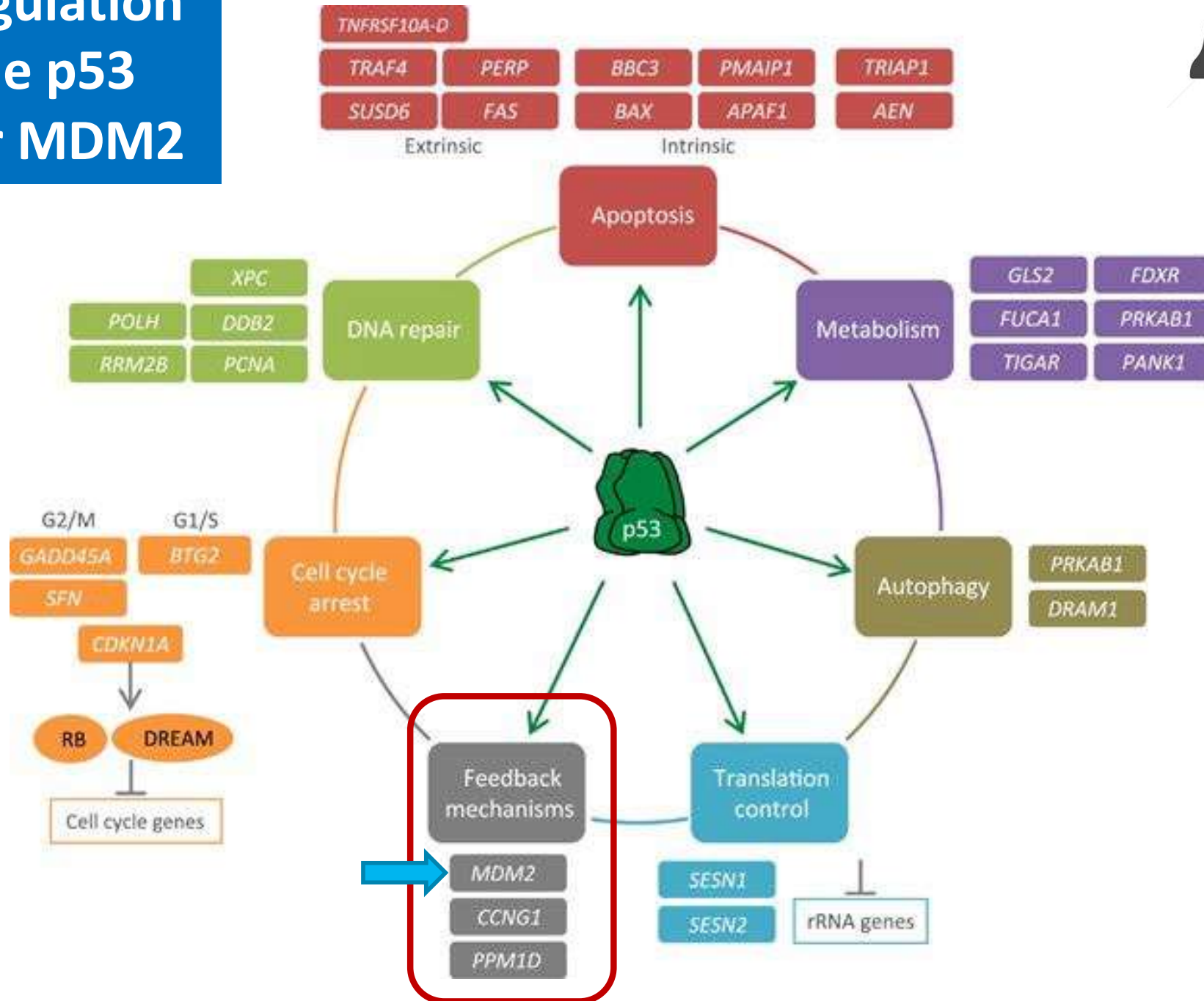
5 Dégradation : le protéasome

■ Syndrome d'Angelman "Happy puppet syndrome"

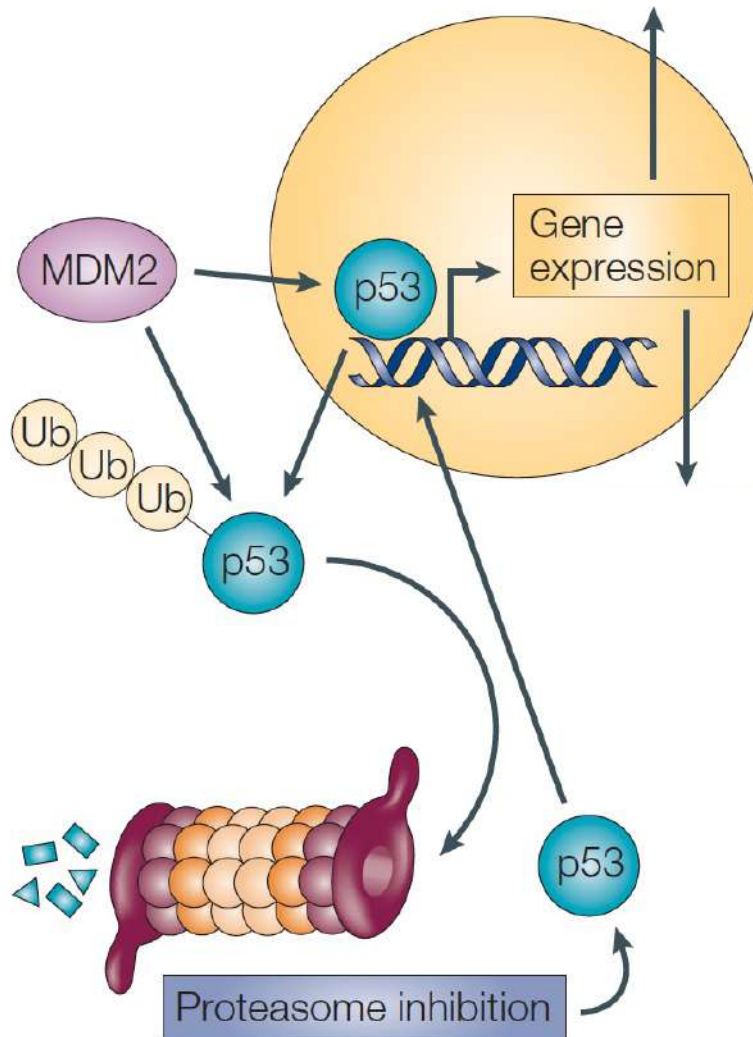


- Délétion partielle du chr15 maternel \Rightarrow **perte de la ligase E6-AP** normalement exprimée au niveau de l'hippocampe et du cervelet
- **Trouble sévère dvlpmt neurologique**
 - Retard mental, déficit important de la parole
 - Epilepsie (80%)
 - Démarche ébrieuse par ataxie cérébelleuse et/ou trémulations des membres
 - Enfants très joyeux, riant de façon inappropriée
 - Apparence faciale

Régulation de p53 par MDM2



Régulation de p53 par MDM2



- **Cellule normale**
 - ⇒ p53 stimule la transcription de *mdm2* (**feedback loop**)
 - ⇒ **ubiquitination et dégradation en continu de p53 par le protéasome**
- **Signal de mort (DNA damage)**
 - ⇒ **ARF séquestre MDM2**
 - ⇒ **p53 ne peut plus lier MDM2 et n'est plus dégradé**
 - ⇒ **activation transcription**

0 L'essentiel

- **Régulation DYNAMIQUE de l'expression des gènes** ⇔ adaptation à l'environnement
- **Régulation de la transcription +++**
 - Accessibilité de la chromatine
 - Facteurs protéiques TRANS se fixant sur des séquences CIS
- **Régulation post-transcriptionnelle**
 - Épissage, édition, ARN non codants
 - Traduction
- **Modifications et dégradation des protéines**

Évaluez-vous



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code
d'événement
BDRZYS

Merci de votre attention



**UNIVERSITÉ
DE LYON**