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

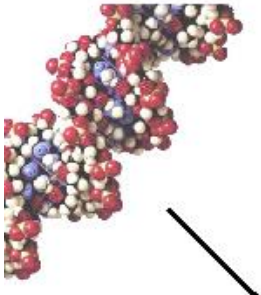
Code d'événement

BDRZYS

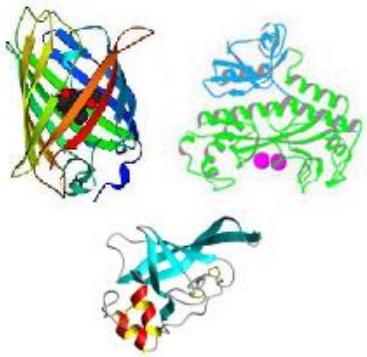
0 Du gène aux protéines

Identique dans toutes les cellules somatiques

GENOME

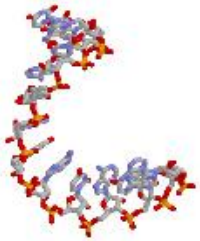


PROTEOME



Dynamiques et très REGULÉS

Génome : support de l'information génétique



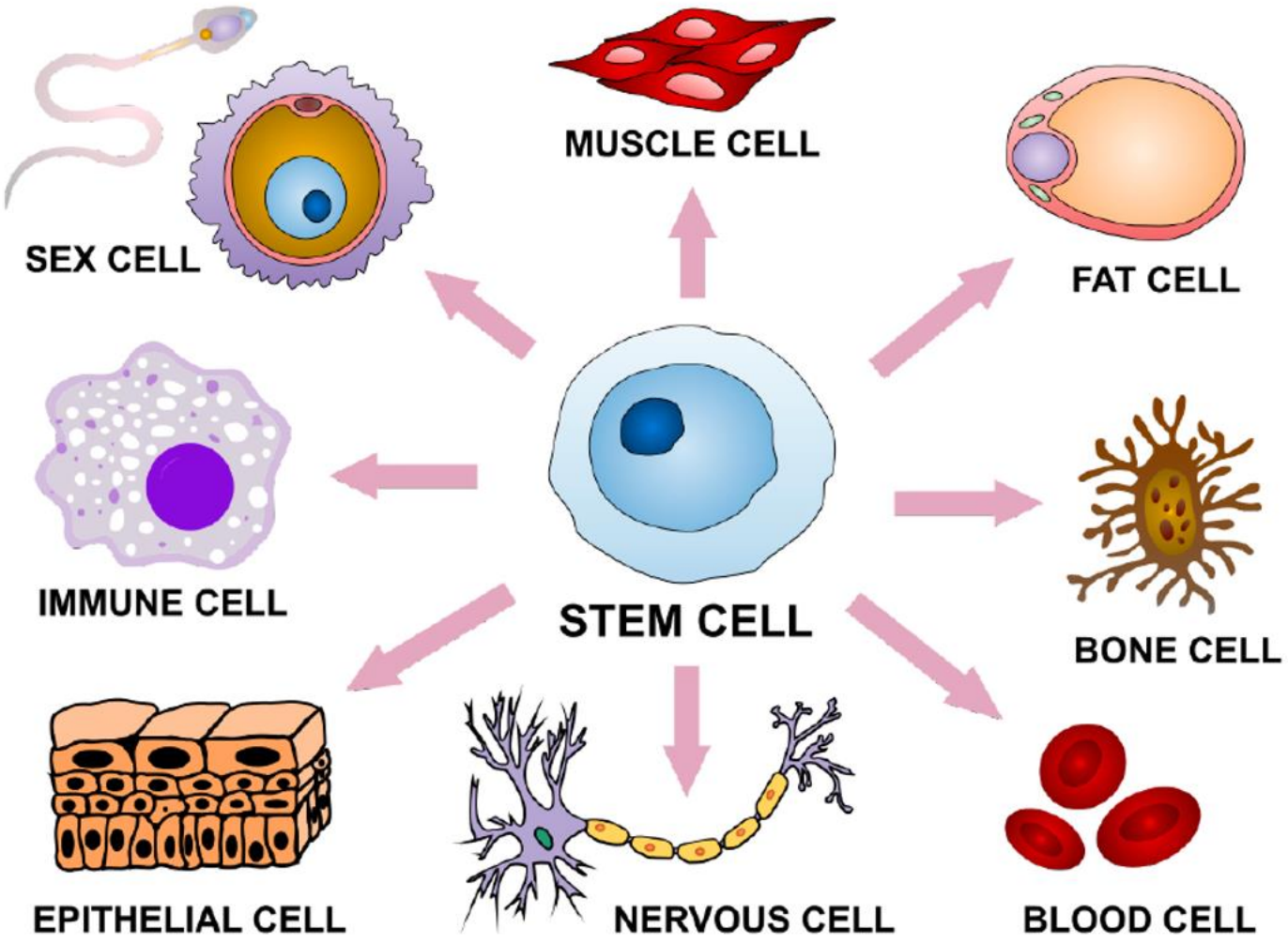
TRANCRIPTOME

Protéines et ARN : produits de l'expression des gènes

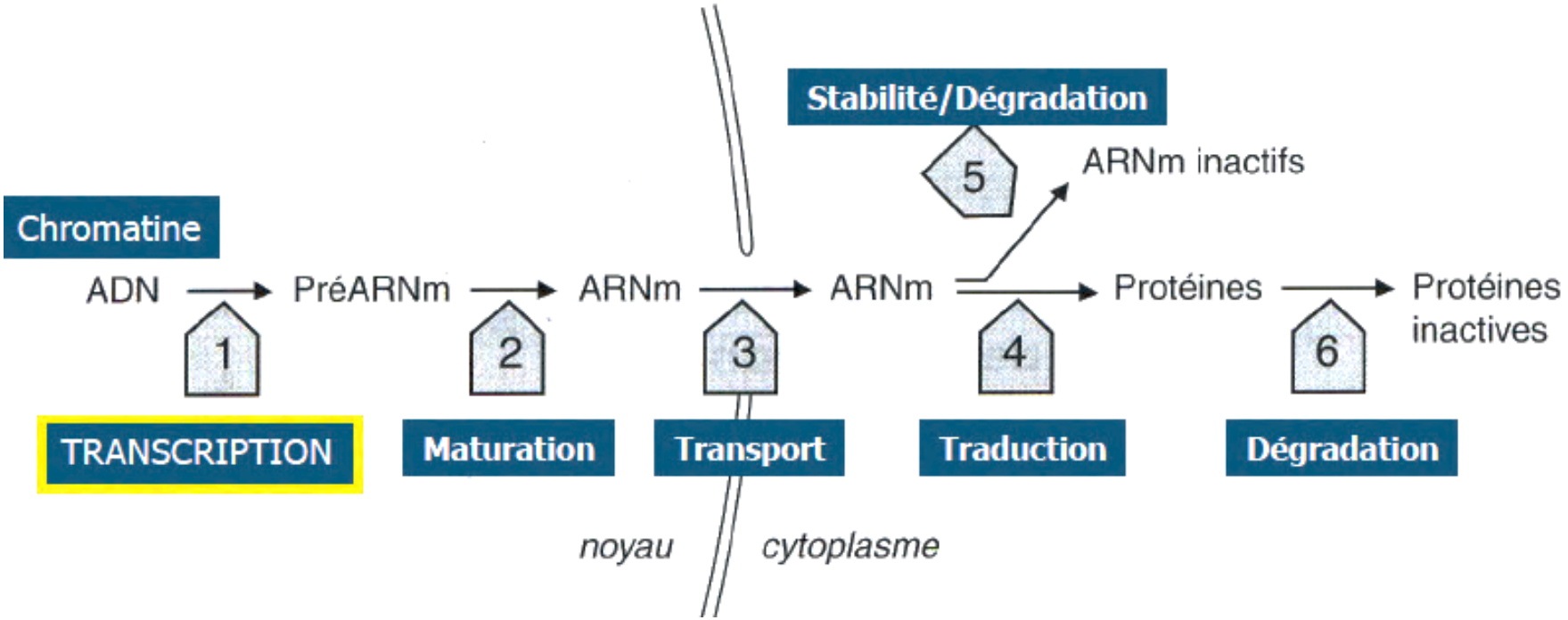




L'expression des gènes définit le devenir cellulaire



0 Du gène aux protéines



Eucaryotes : régulation essentiellement

TRANSCRIPTIONNELLE

0 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

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Transcription : Opéron lactose



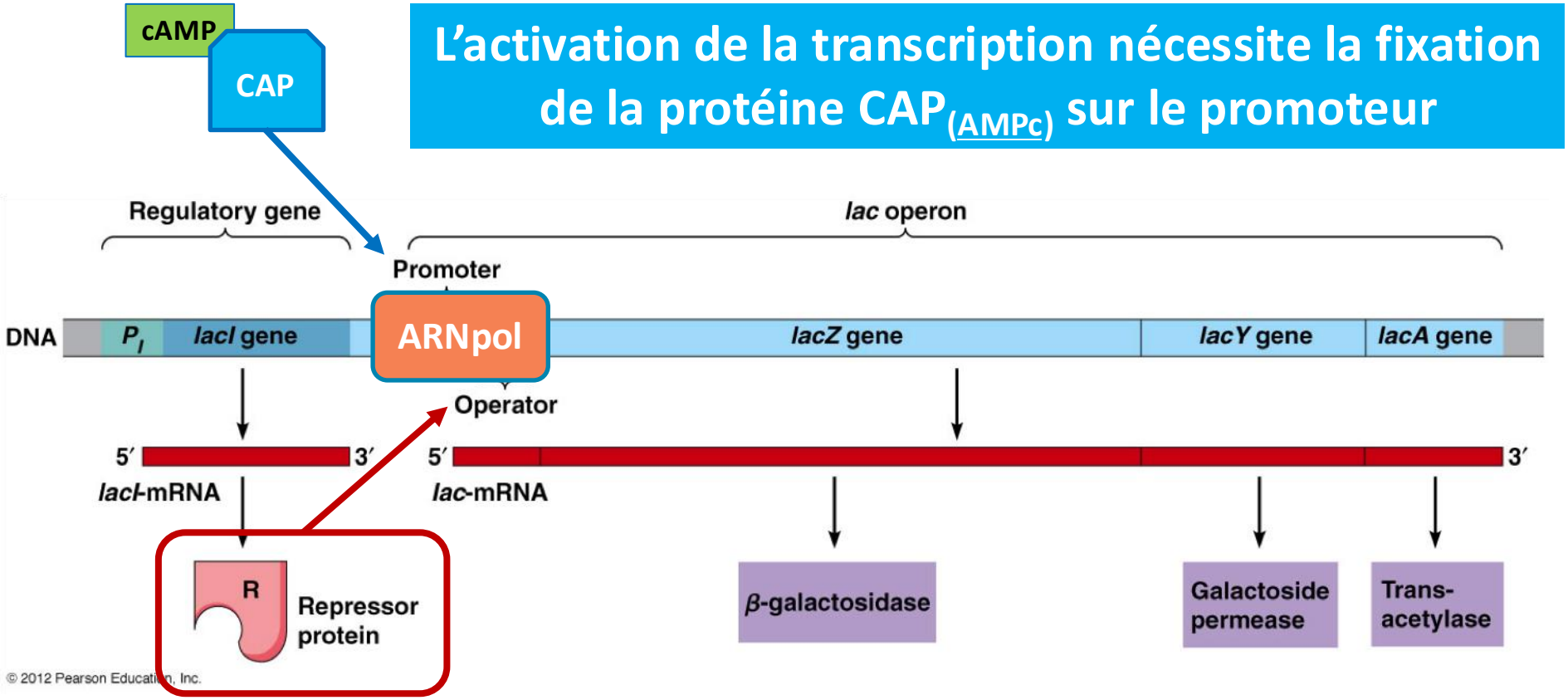
Jacob/Monod Nobel 1965

- Chez les **Procaryotes**
- Bactéries capables de s'adapter à l'absence de glucose ⇨ 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

Faculté de Médecine Lyon Est

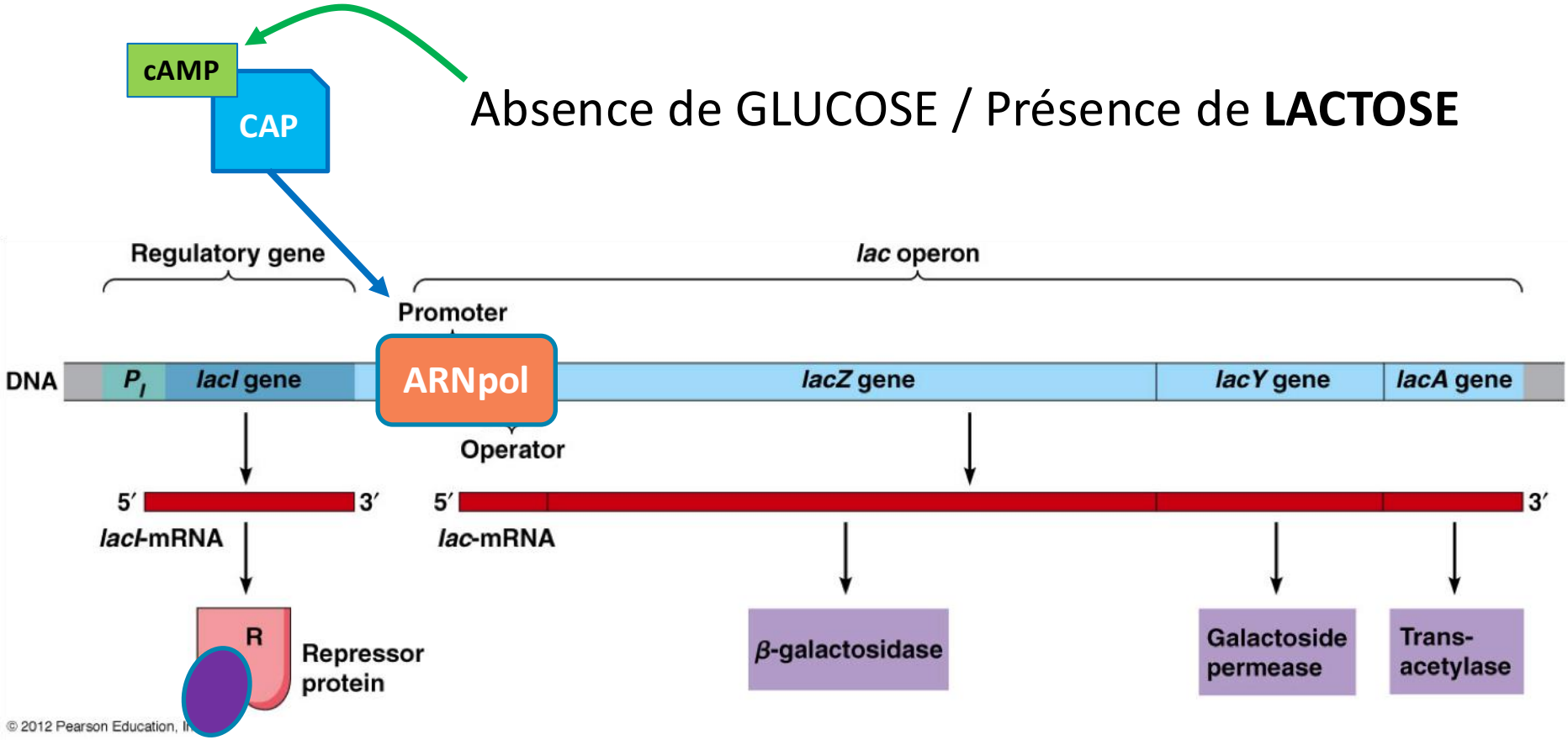
1 Transcription : Opéron lactose

L'activation de la transcription nécessite la fixation de la protéine $CAP_{(AMPc)}$ sur le promoteur



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

1 Transcription : Opéron 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

Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

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

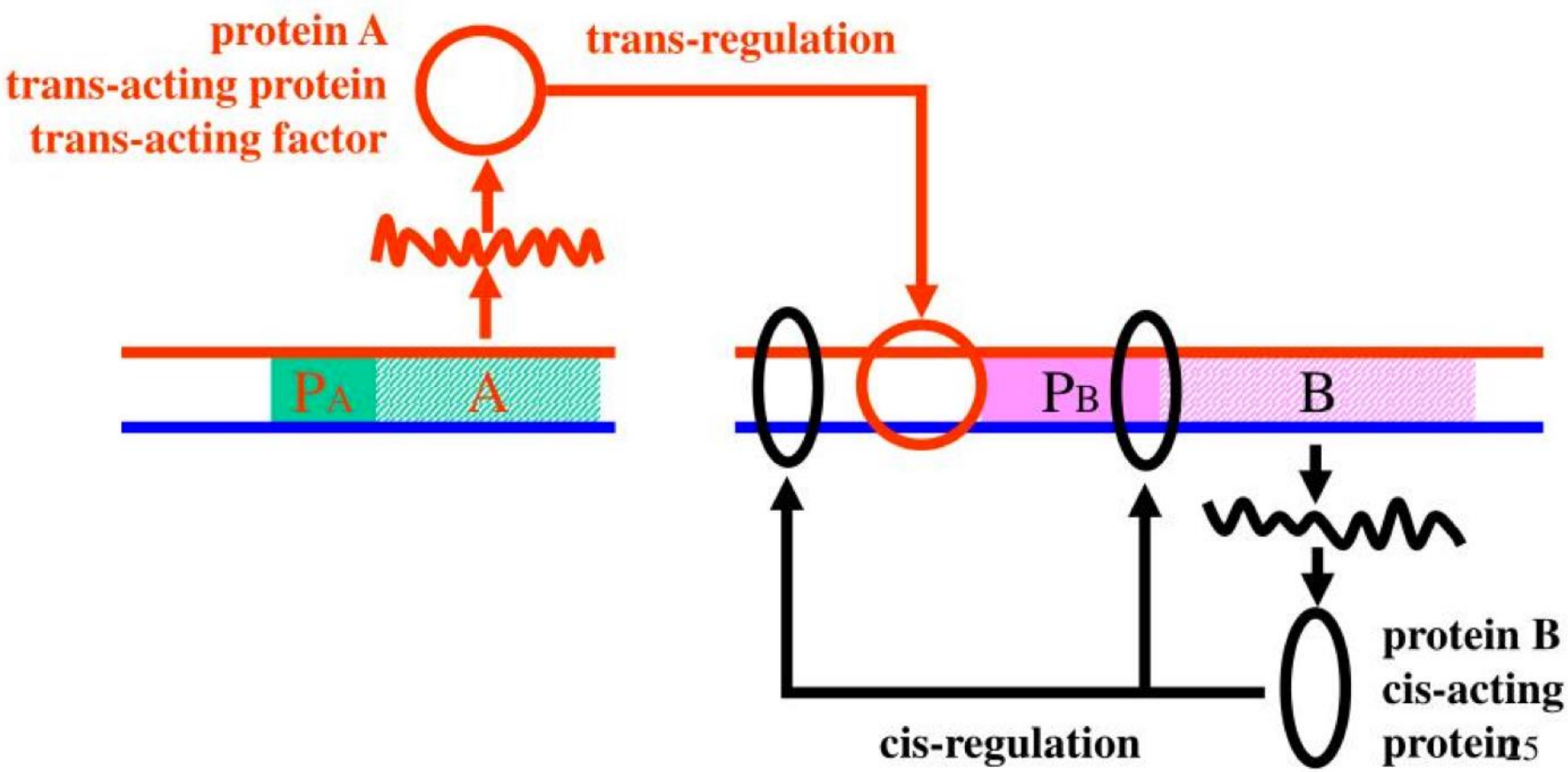
Faculté de Médecine Lyon Est

1 Transcription : Promoteur

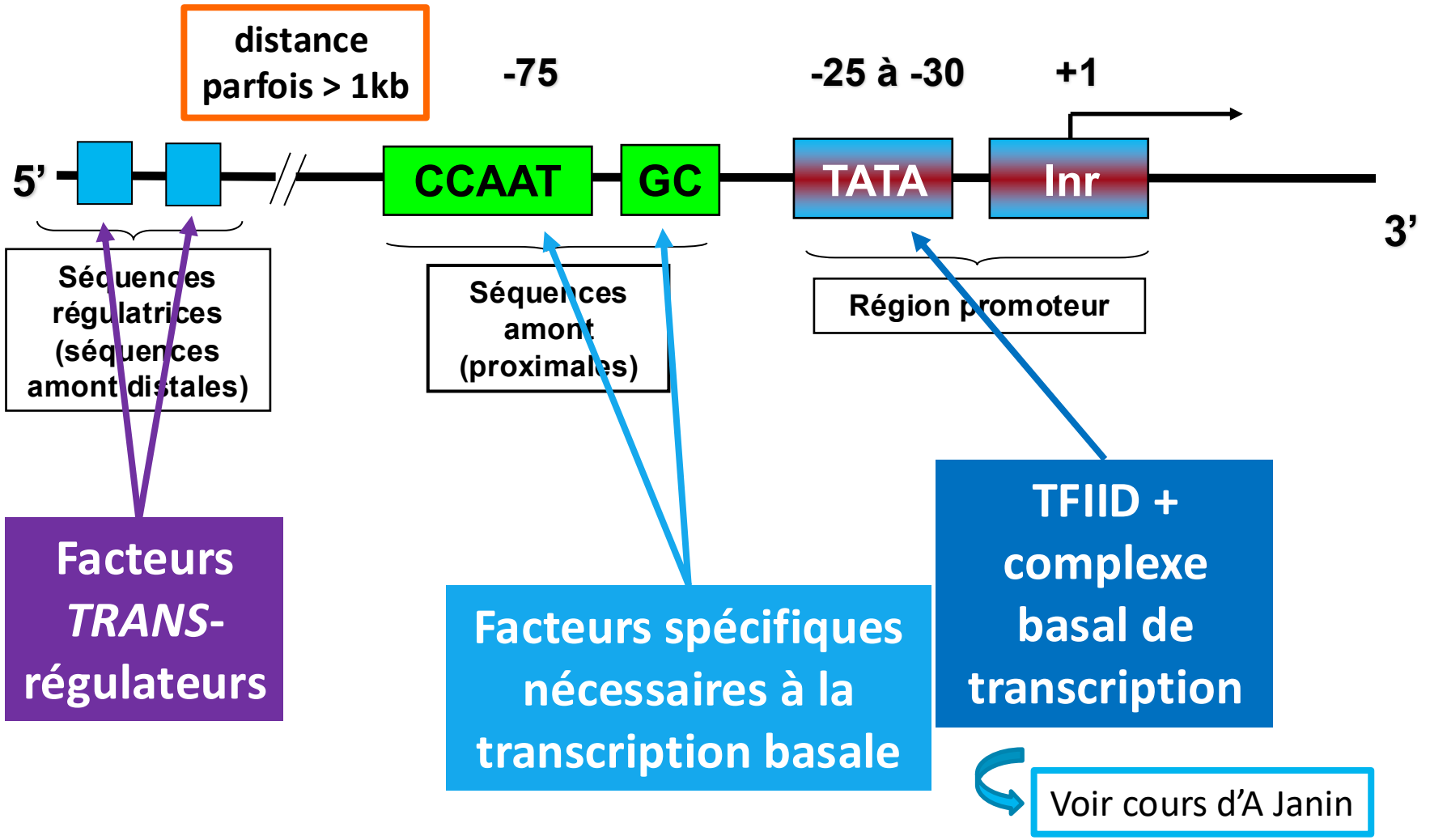
- **Facteur *CIS* = séquences d'ADN** situées sur le **même brin d'ADN que le gène** qu'elles régulent
  ⇨ **identique dans toutes les cellules**
- **Facteur *TRANS* = protéines codées par** des séquences d'ADN situées sur **une autre région du génome**
  ⇨ **expression régulée de manière différente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

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Transcription : Promoteur



1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices



1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices distales

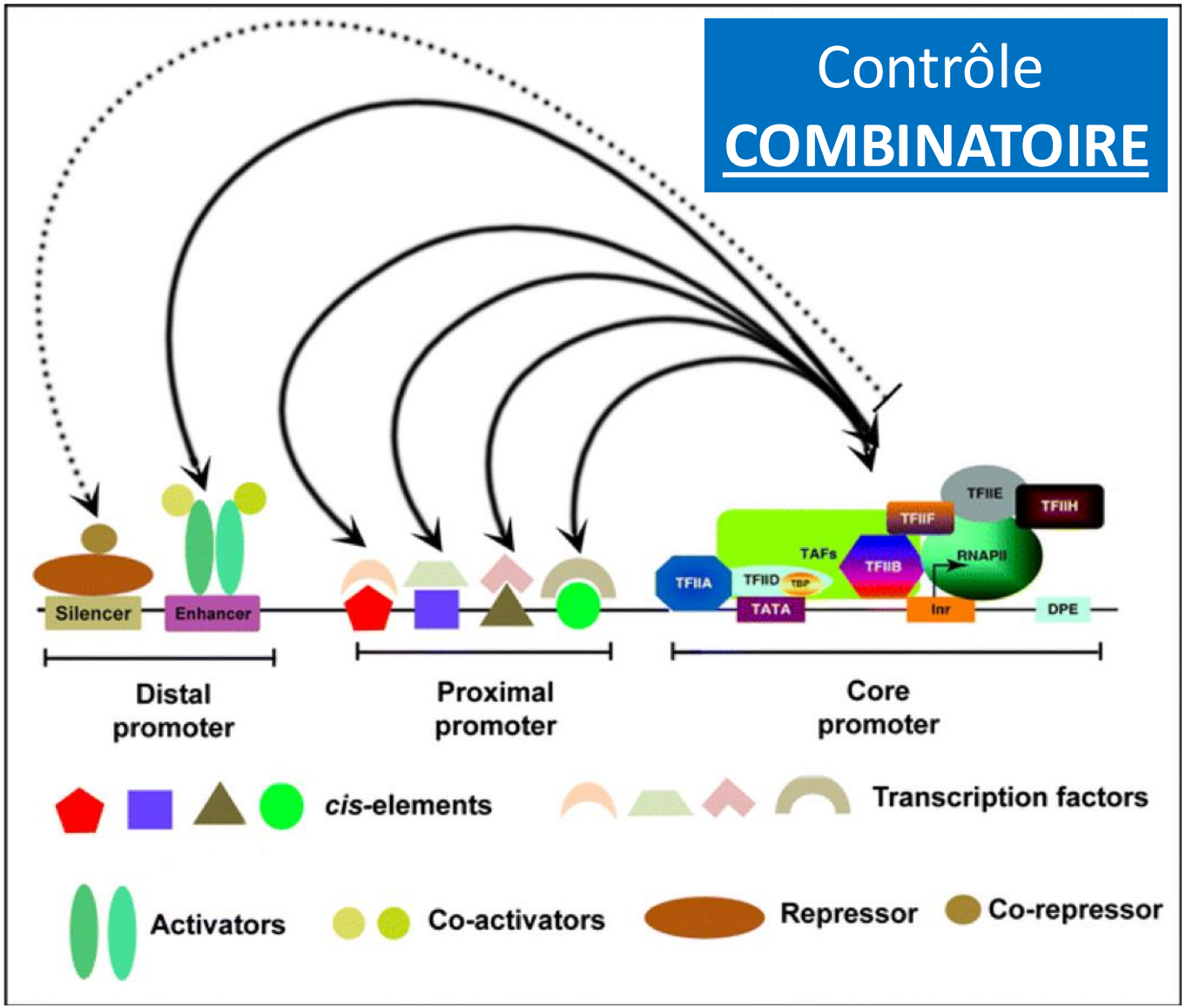
- Aussi appelées **Response Elements** (RE)
- Séquences **activatrices = ENHANCERS**
- Séquences **inhibitrices = SILENCERS**



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

Faculté de Médecine Lyon Est

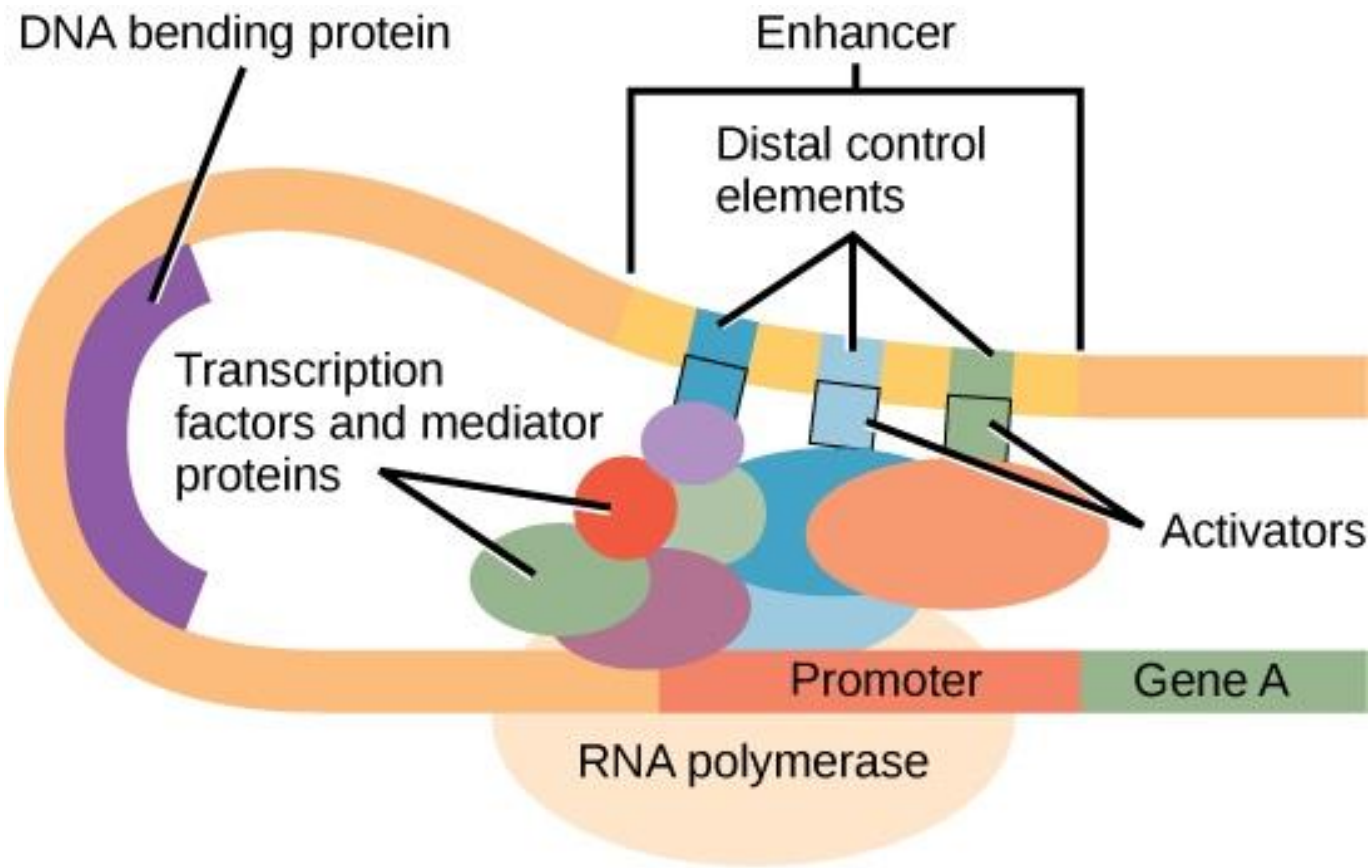
1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices



REPLIEMENT
des régions régulatrices et promotrices

1 Transcription : Séquences *CIS*-régulatrices

Contrôle
COMBINATOIRE



REPLIEMENT
des régions régulatrices et promotrices

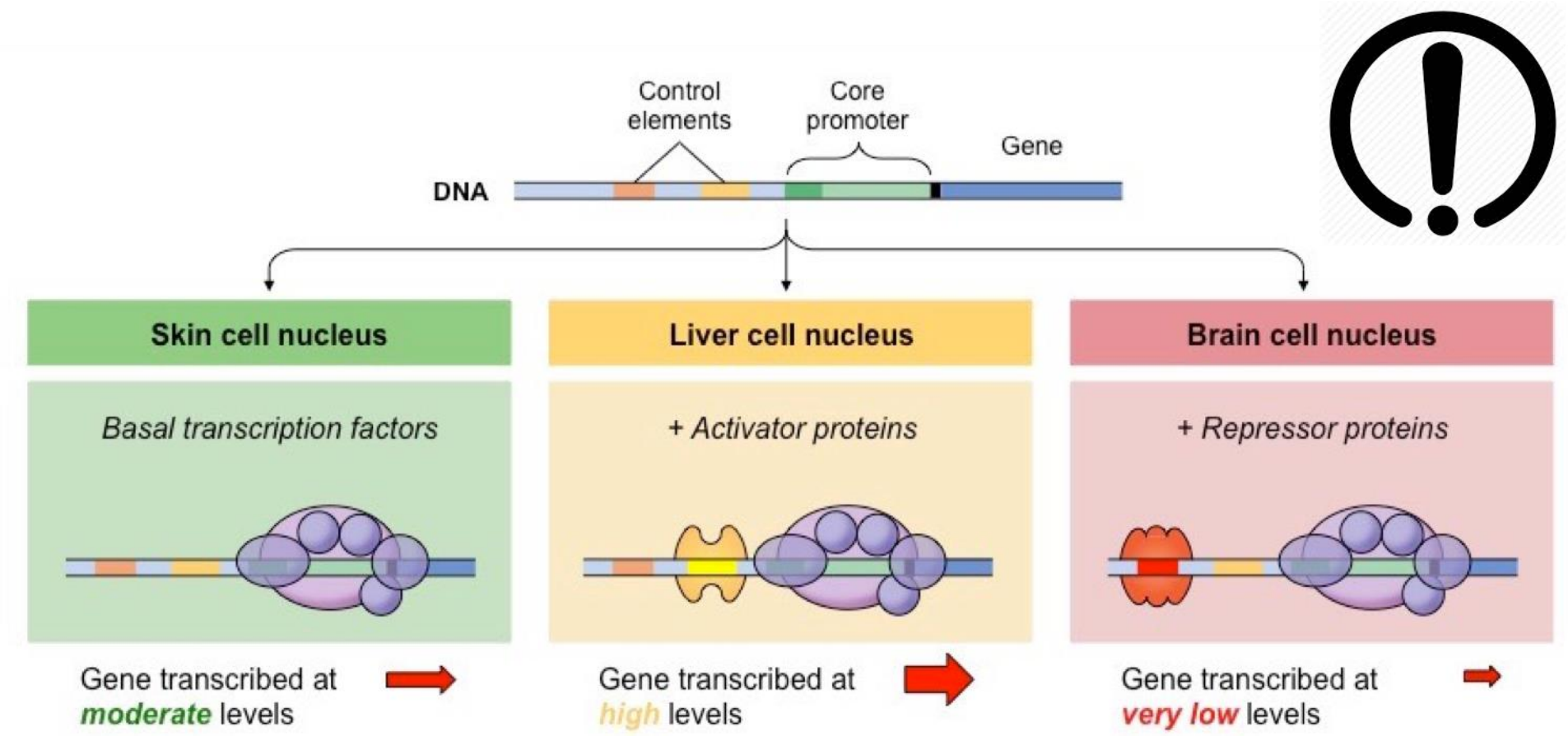
1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs

- **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 environnantes**
- **Contrôle combinatoire**: effets différents en fonction des autres protéines présentes

⇨ seulement 2 à 3000 gènes exprimés par un type cellulaire spécifique

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs



Régulation TISSU-spécifique de l'expression des gènes

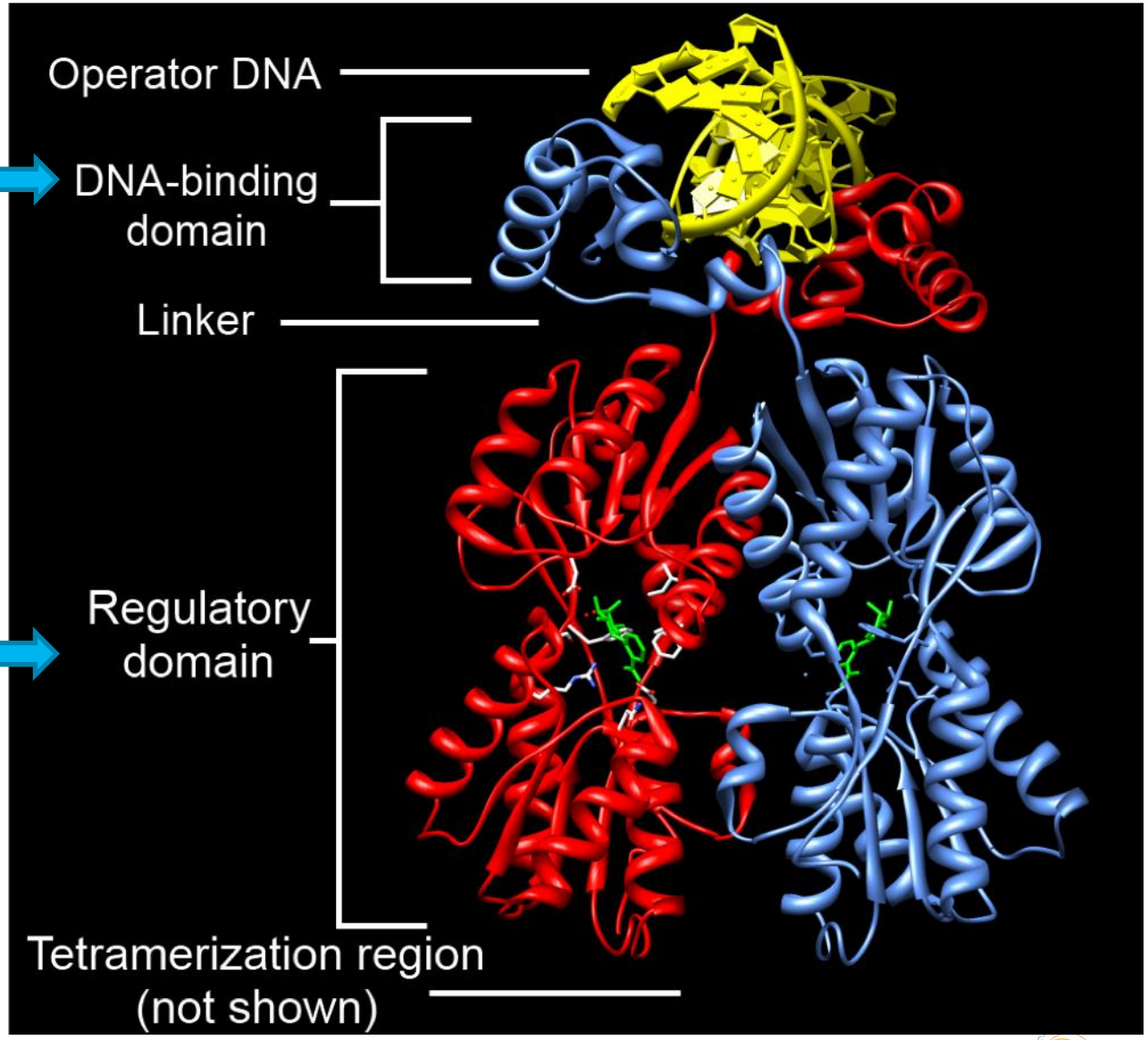
Exemples : insuline par les cellules beta du pancréas, albumine par le foie, GFAP par les astrocytes…

1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs

Domaine de liaison à l'ADN

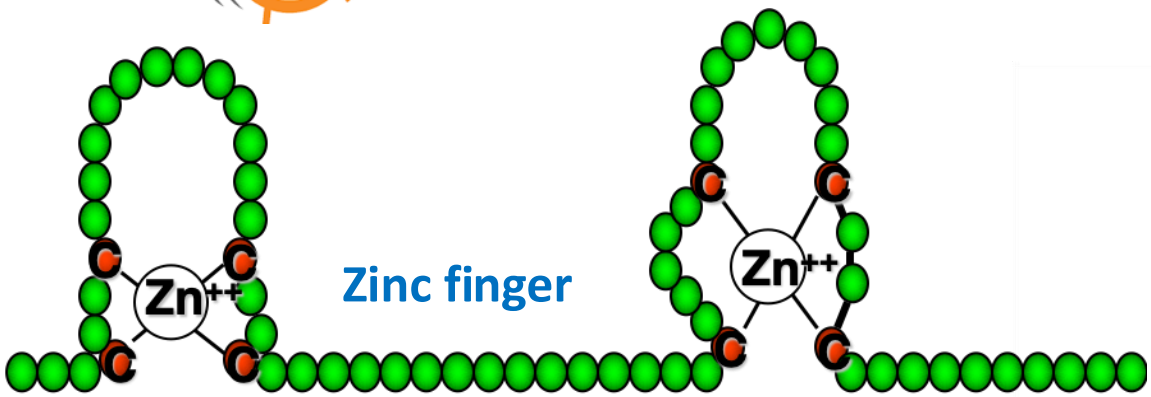
Domaine de transactivation

Interaction avec d'autres FT

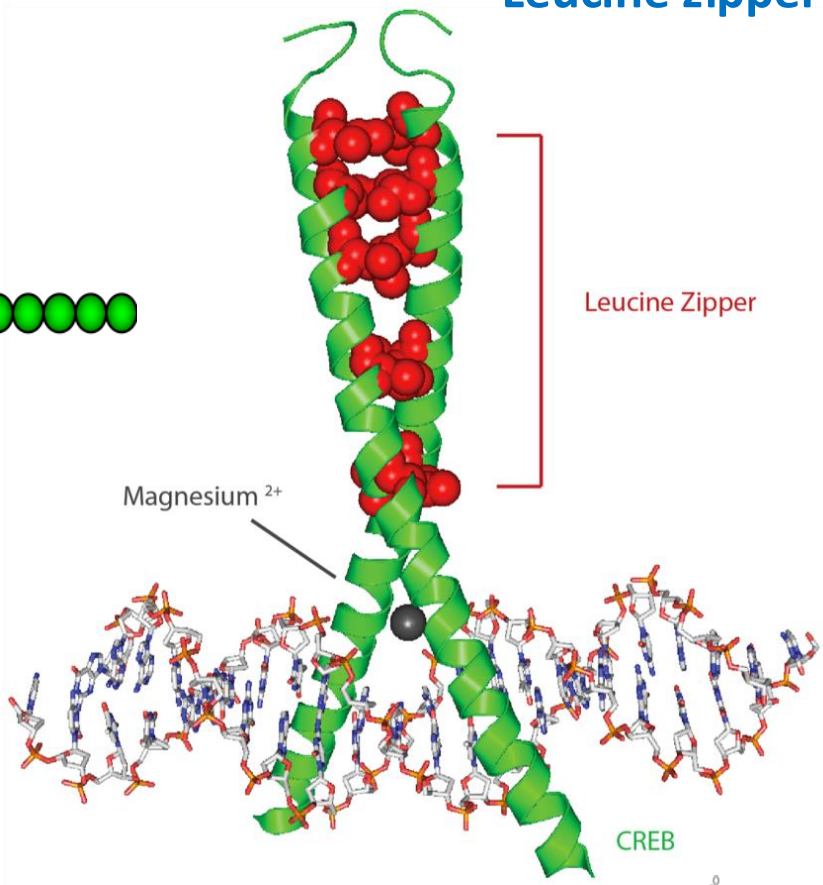


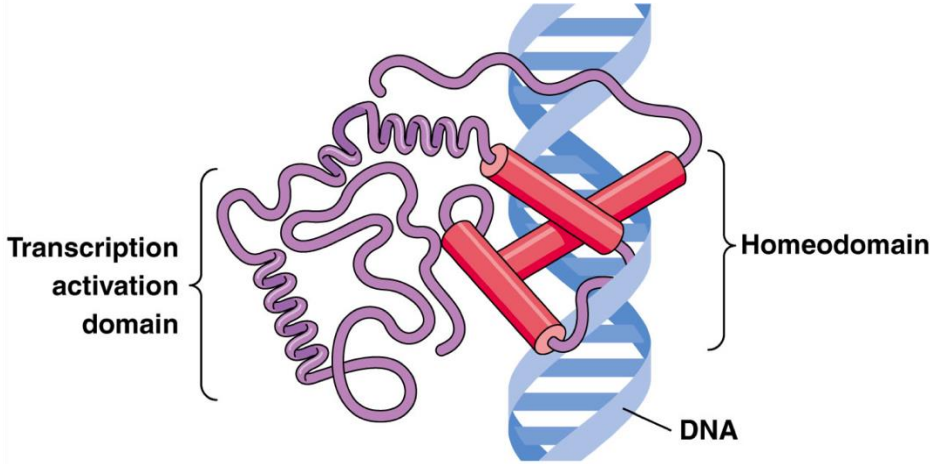
1 Transcription : Facteurs *TRANS*-régulateurs

Domaines de liaison à l'ADN

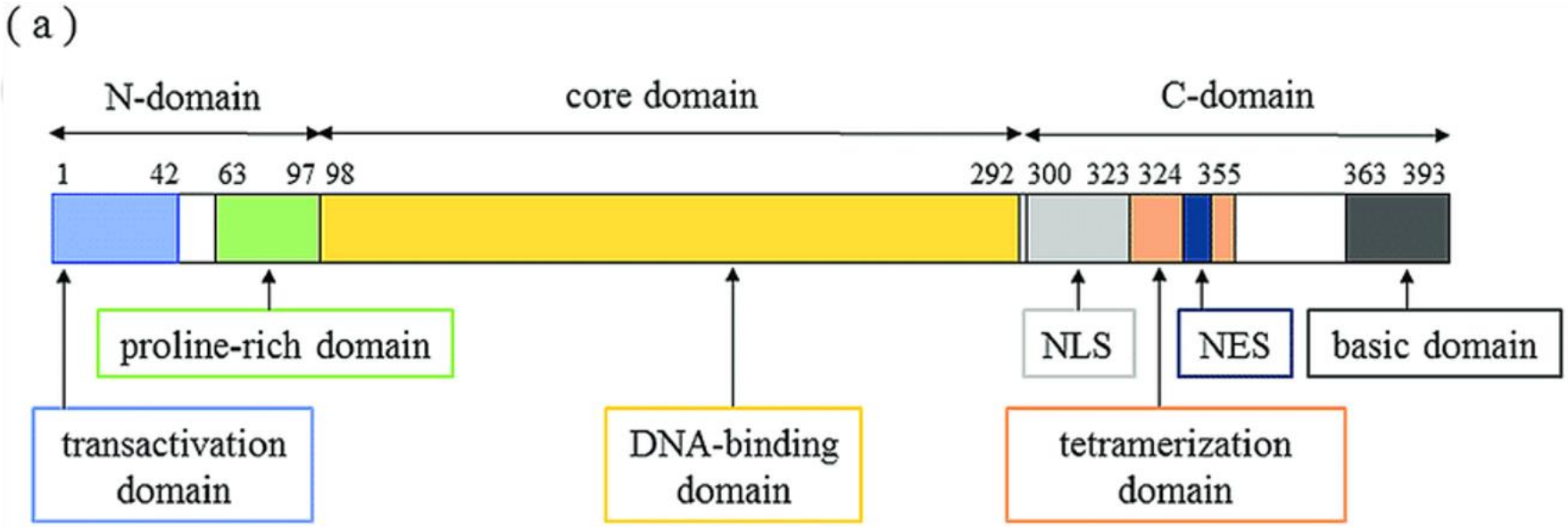


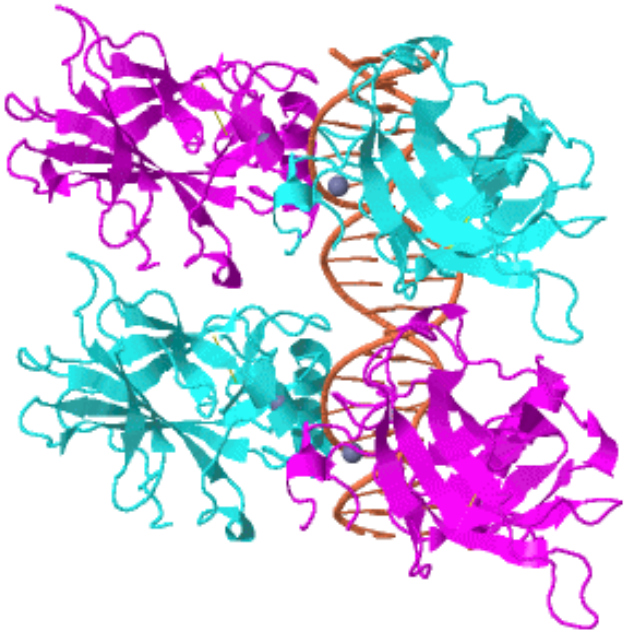
Leucine zipper





Hélice-boucle-hélice



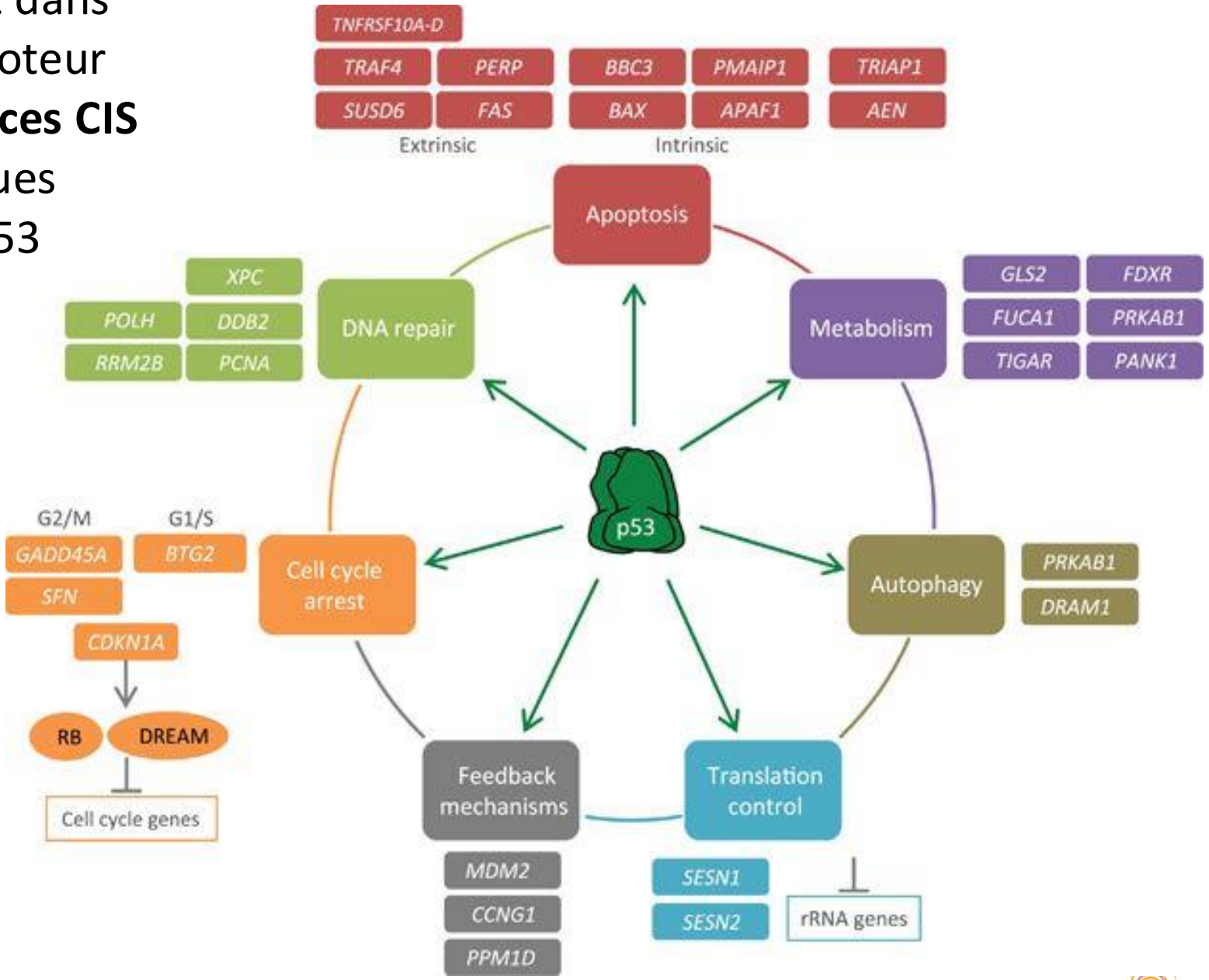


TP53

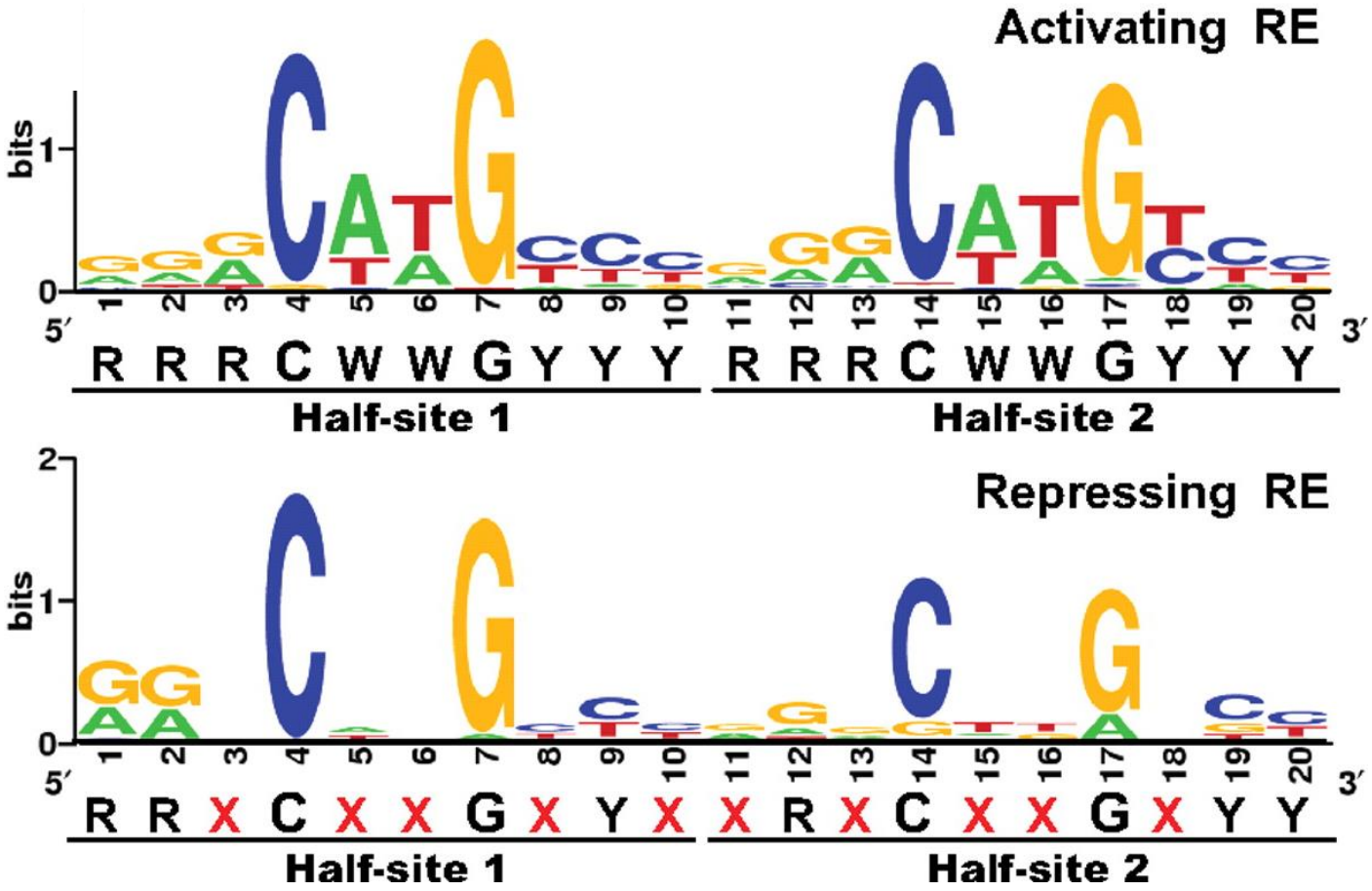
Jmol

Faculté de Médecine Lyon Est

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

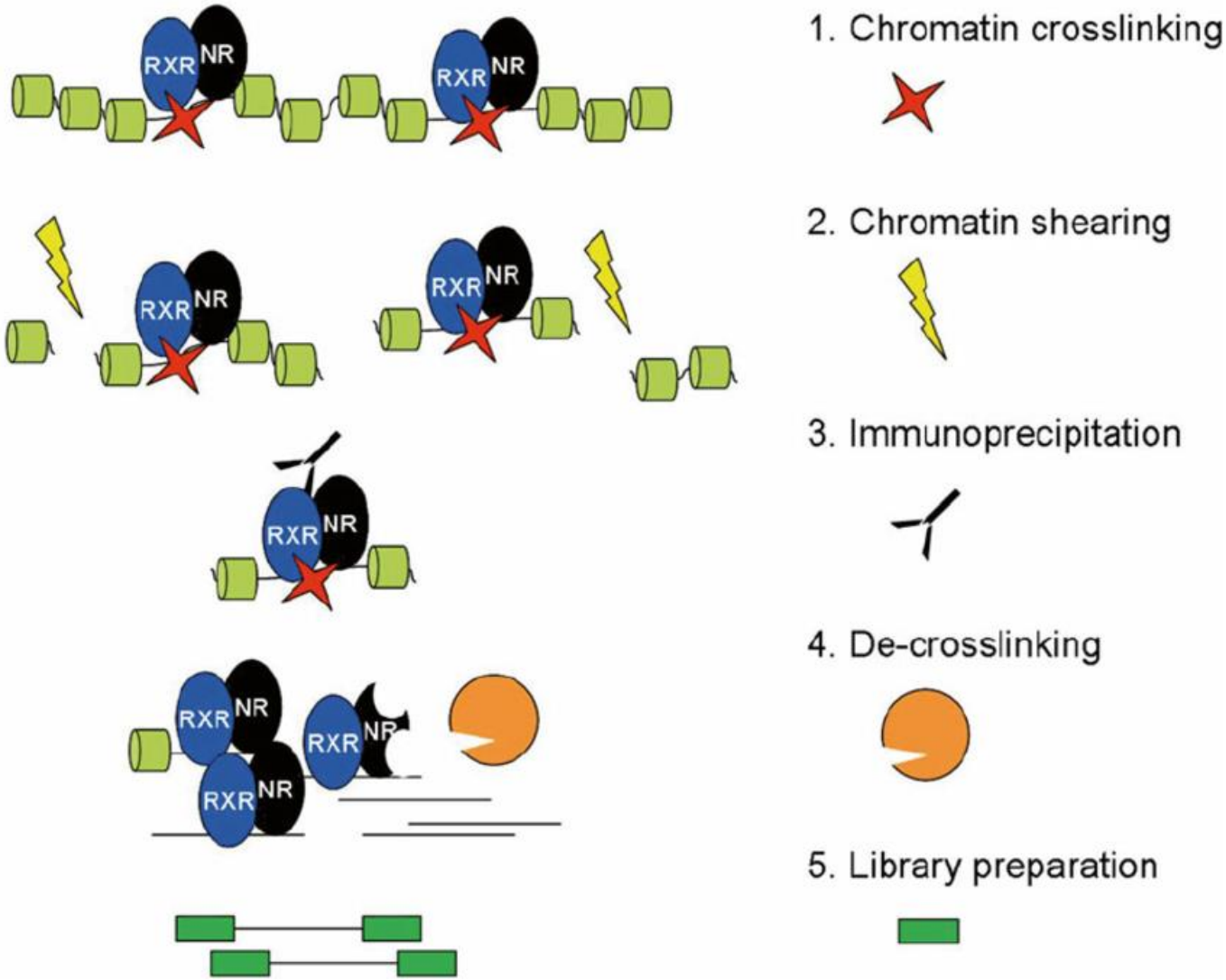


Tous ces gènes possèdent dans leur promoteur des **séquences CIS** reconnues par TP53



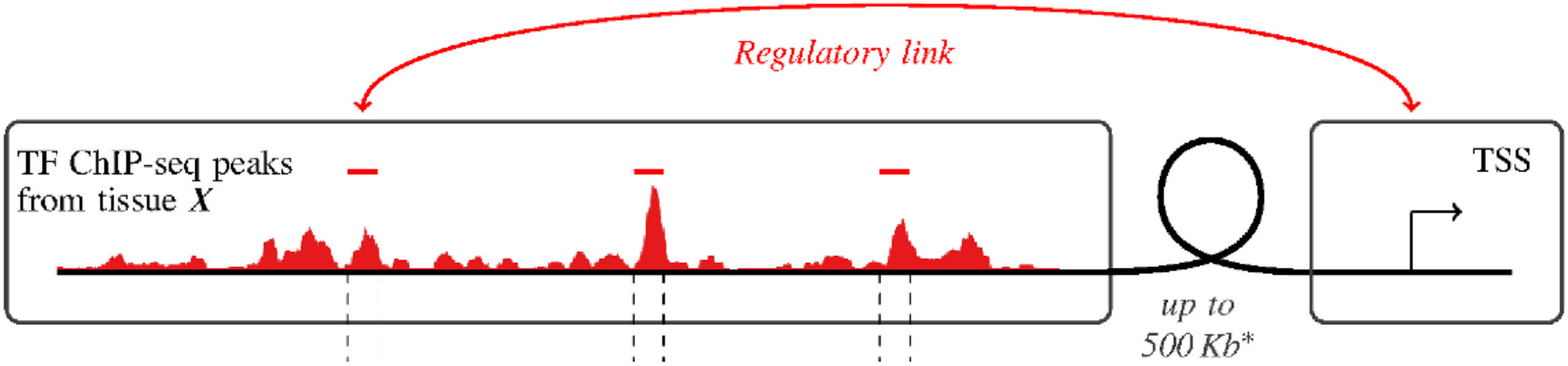
Bei Wang et al. PNAS. 2009

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



ChIP =
Chromatin
Immuno
Precipitation

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

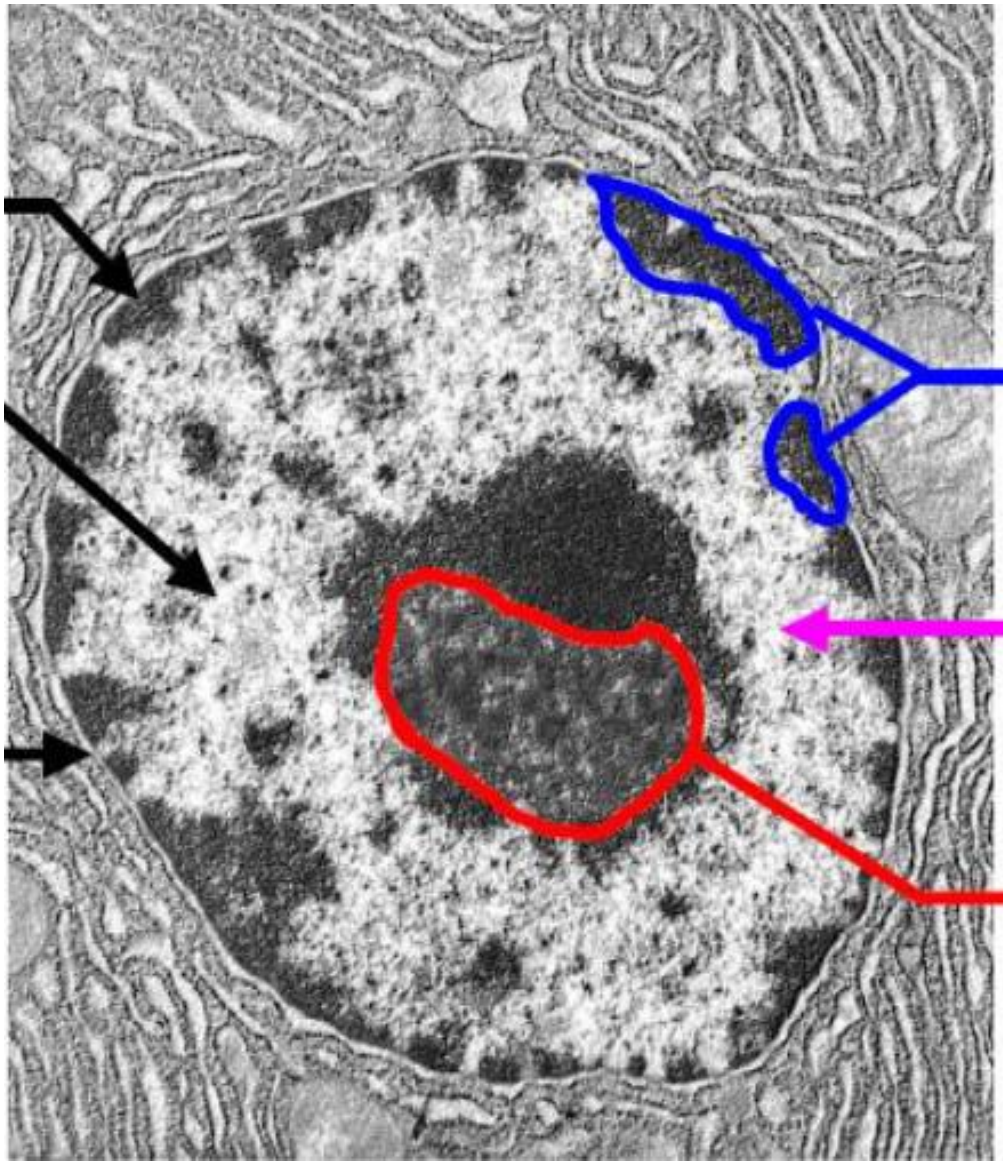


Identification des **séquences CIS-régulatrices**
en amont d'un gène d'intérêt
OU
Identification des **gènes régulés par un facteur de transcription**

0 PLAN

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

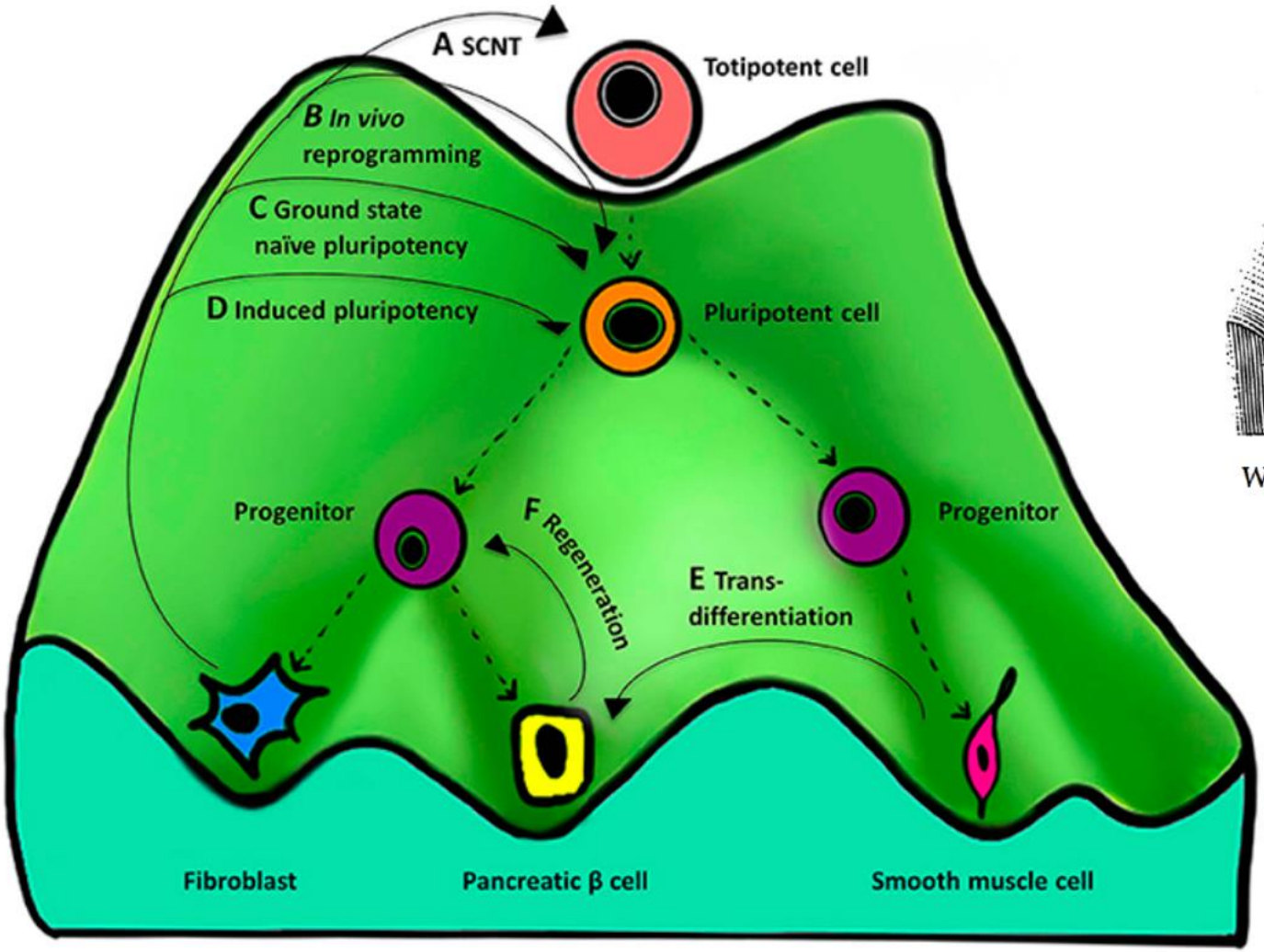
1 Transcription : Epigénétique

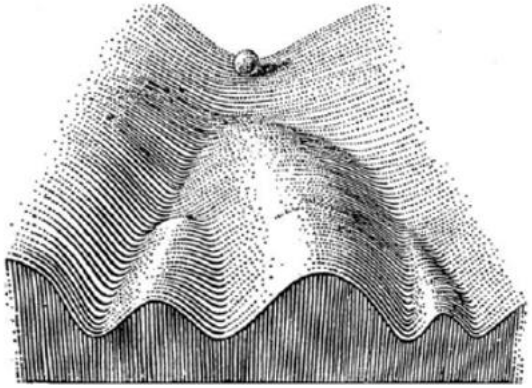


- très compactée
- transcription inactive

- décondensée
- transcription active

L'épigénétique contrôle le devenir cellulaire

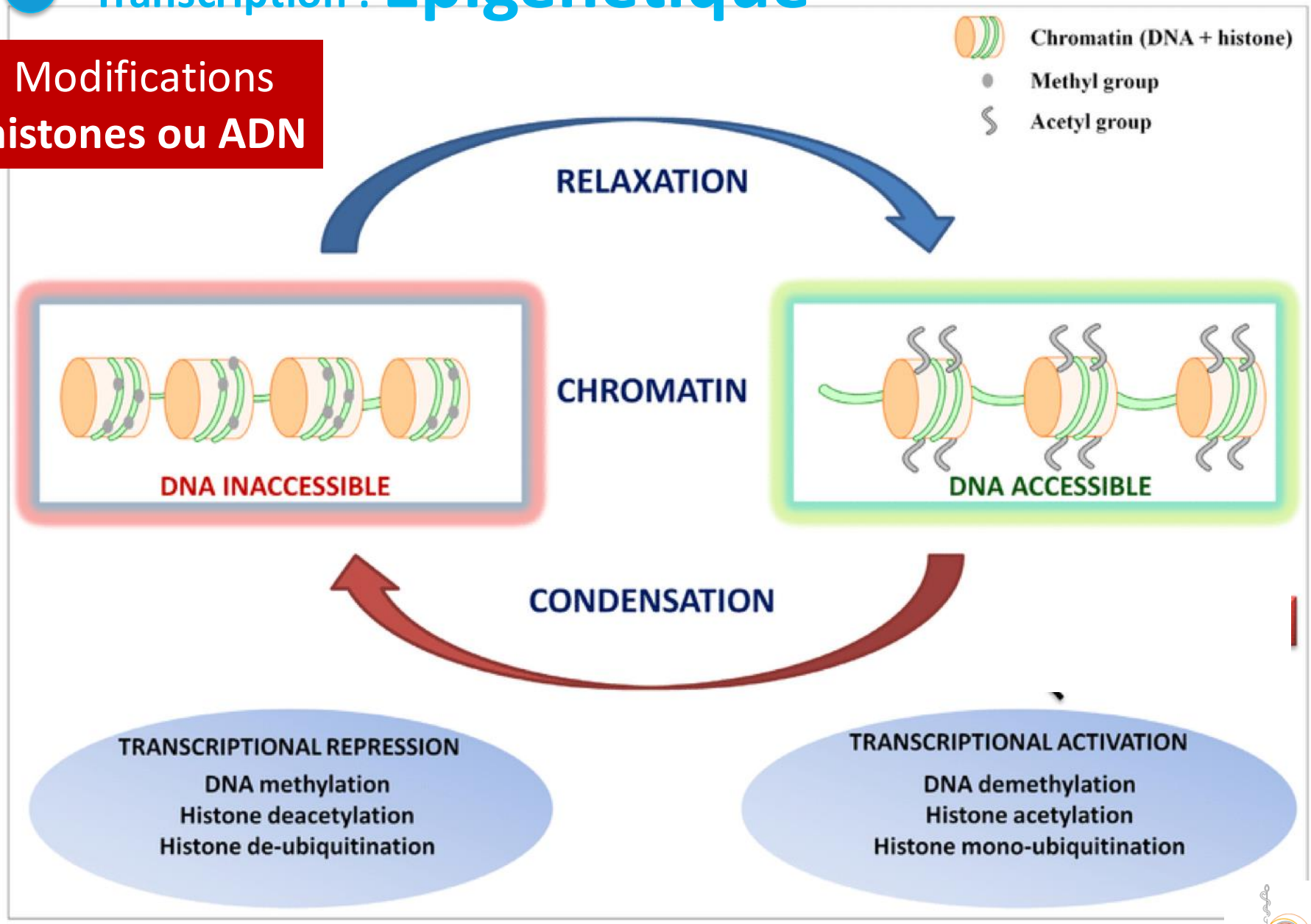




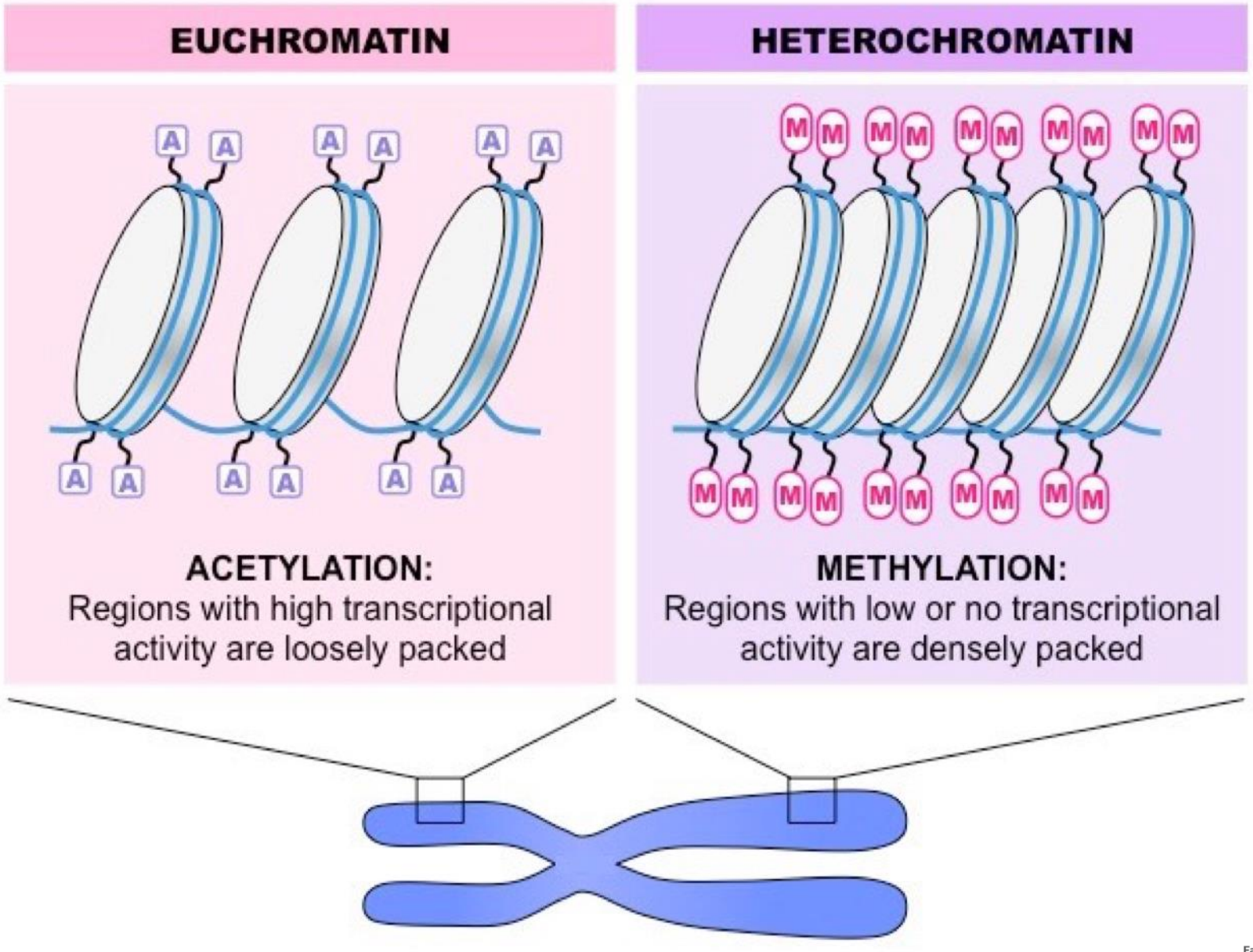
Waddington's Epigenetic Landscape

1 Transcription : Epigénétique

Modifications histones ou ADN



1 Transcription : « Code Histones »



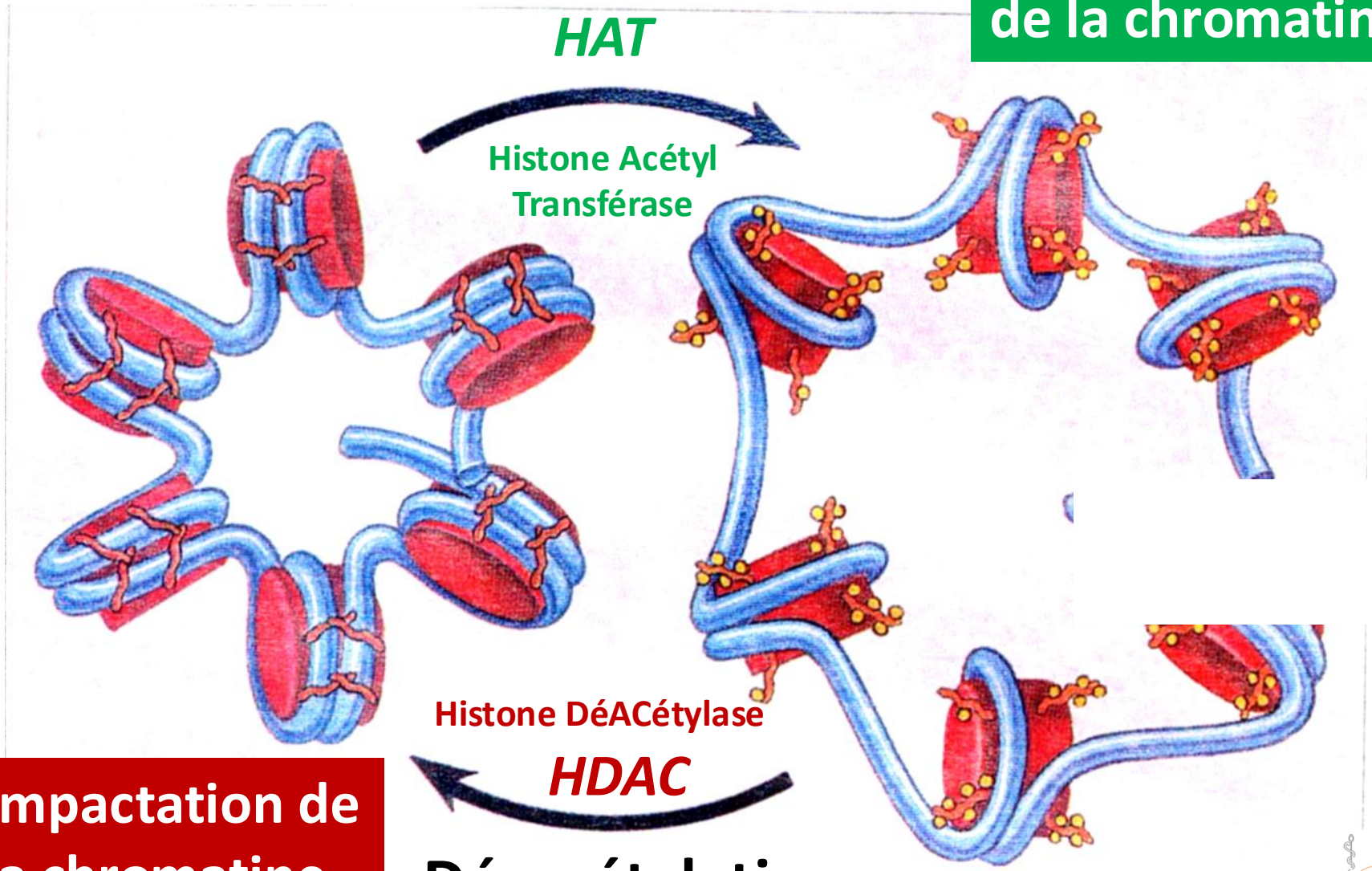
1 Transcription : « Code Histones »

Acétylation

HAT

Histone Acétyl Transférase

Décondensation de la chromatine



Histone DéACétylase

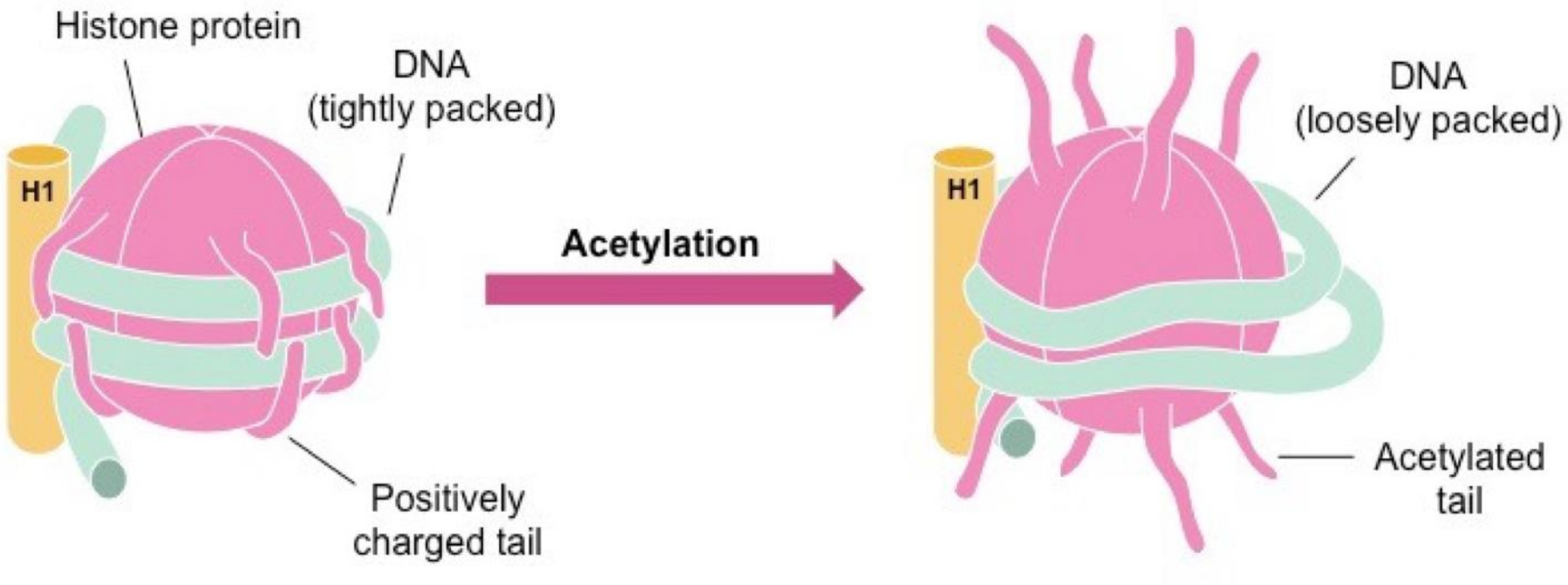
HDAC

Compactation de la chromatine

Désacétylation

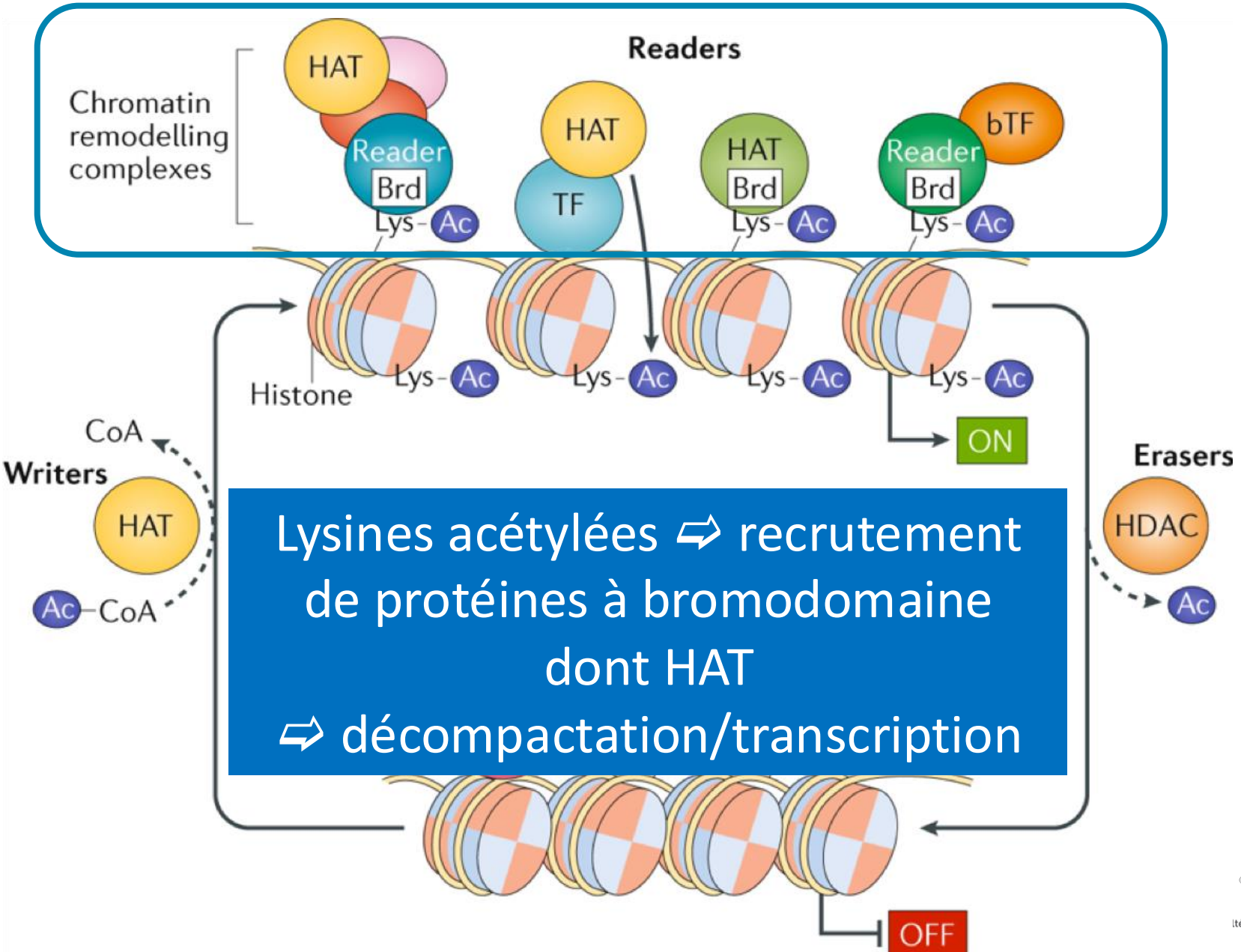
Faculté de Médecine Lyon Est

1 Transcription : « Code Histones »

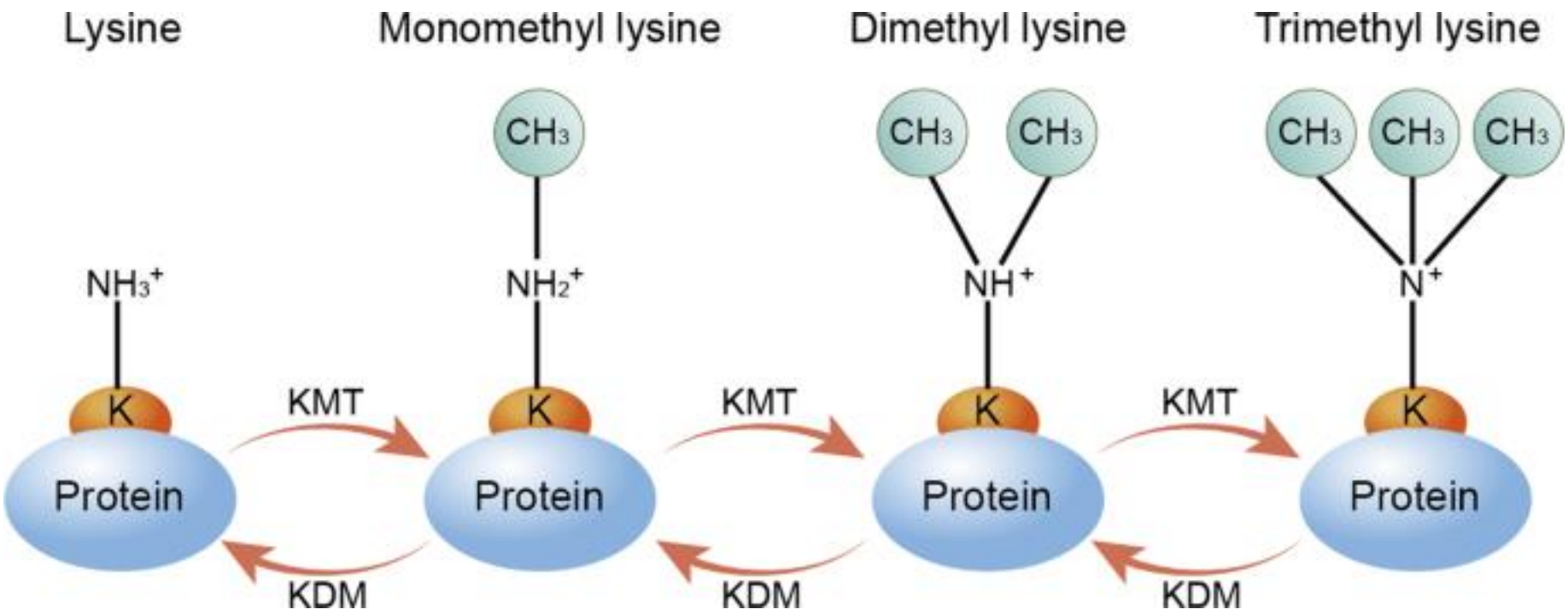


Acétylation ⇨ perte charge (+)

1 Transcription : « Code Histones »



1 Transcription : « Code Histones »

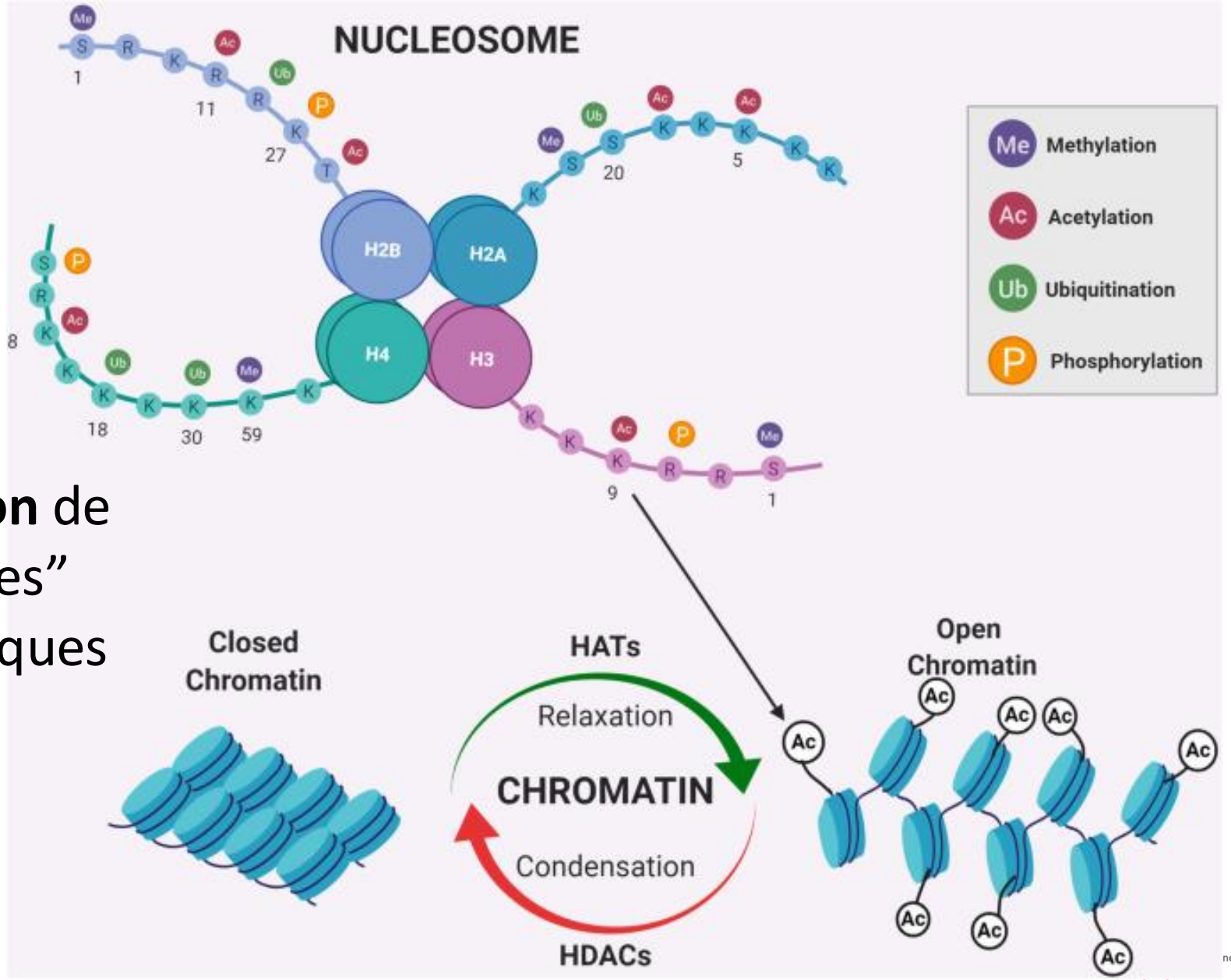


Méthylation ⇨ conservation charge (+)

KMT : lysine methyltransferase
KDM : lysine déméthylase

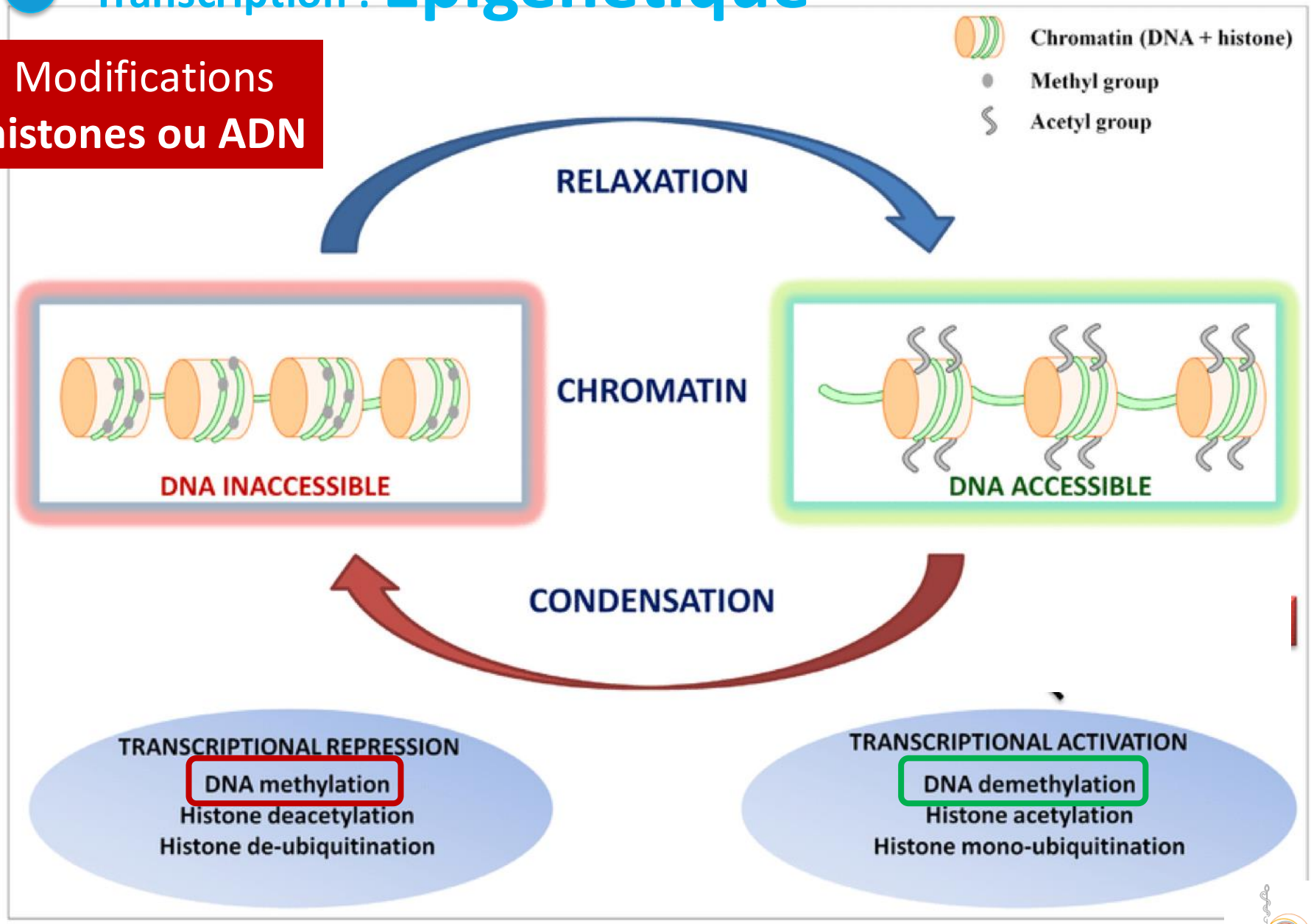
1 « Code Histones »

Intégration de “marques” épigénétiques



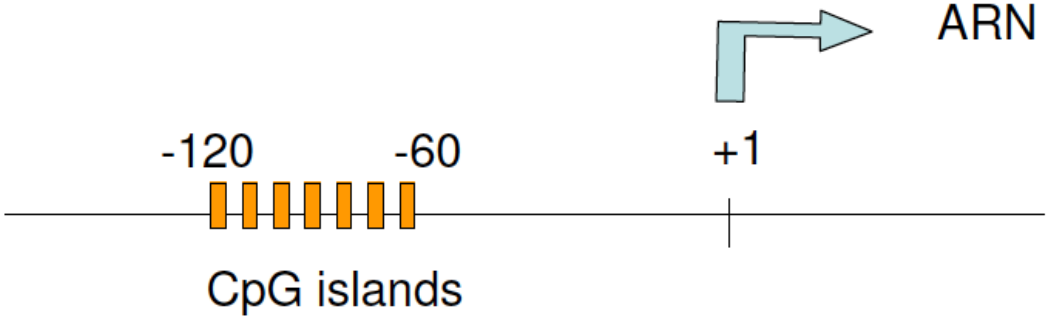
1 Transcription : Epigénétique

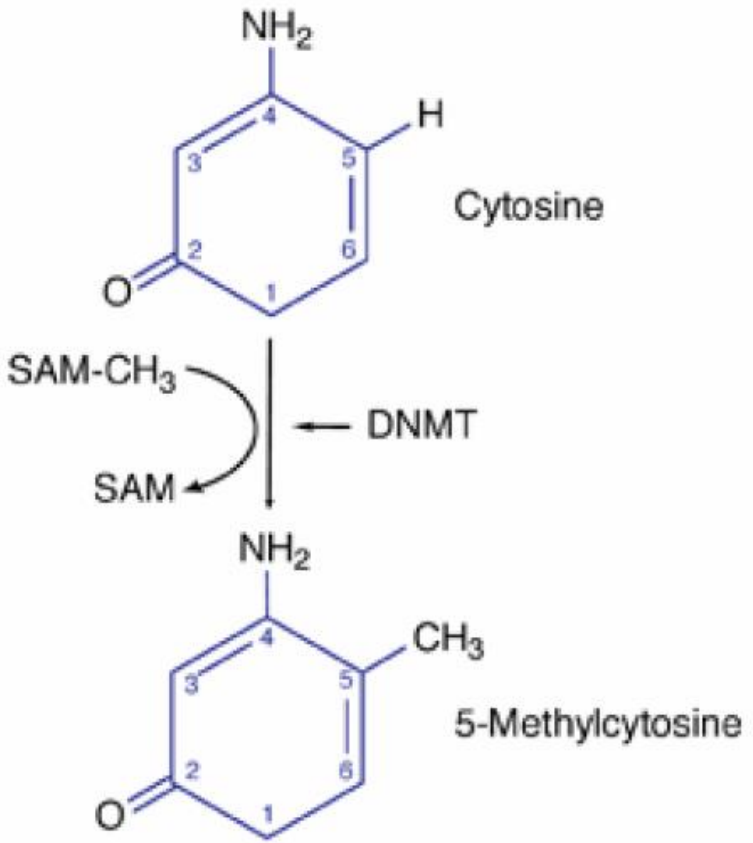
Modifications histones ou ADN



1 Transcription : Méthylation de l'ADN

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

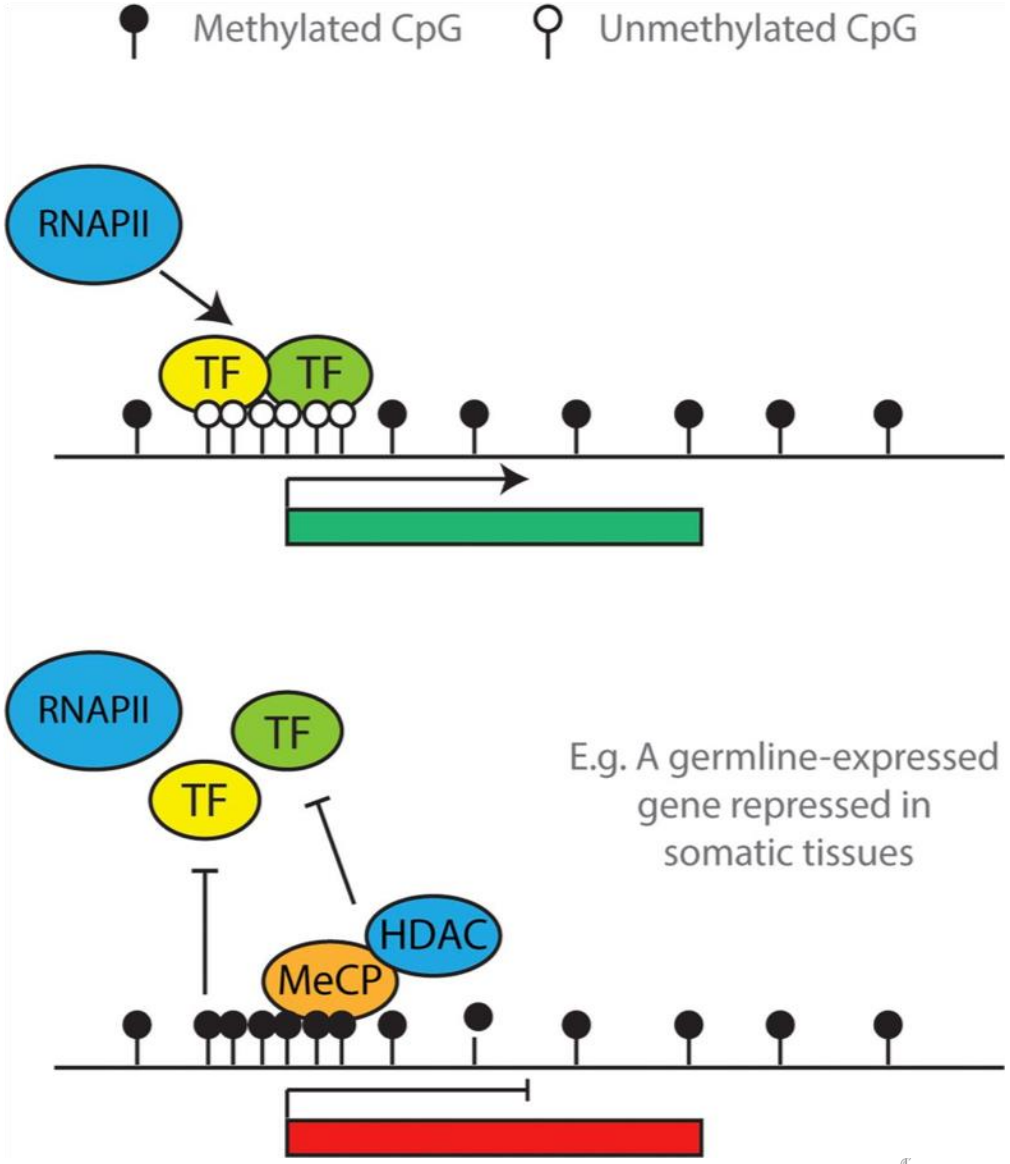




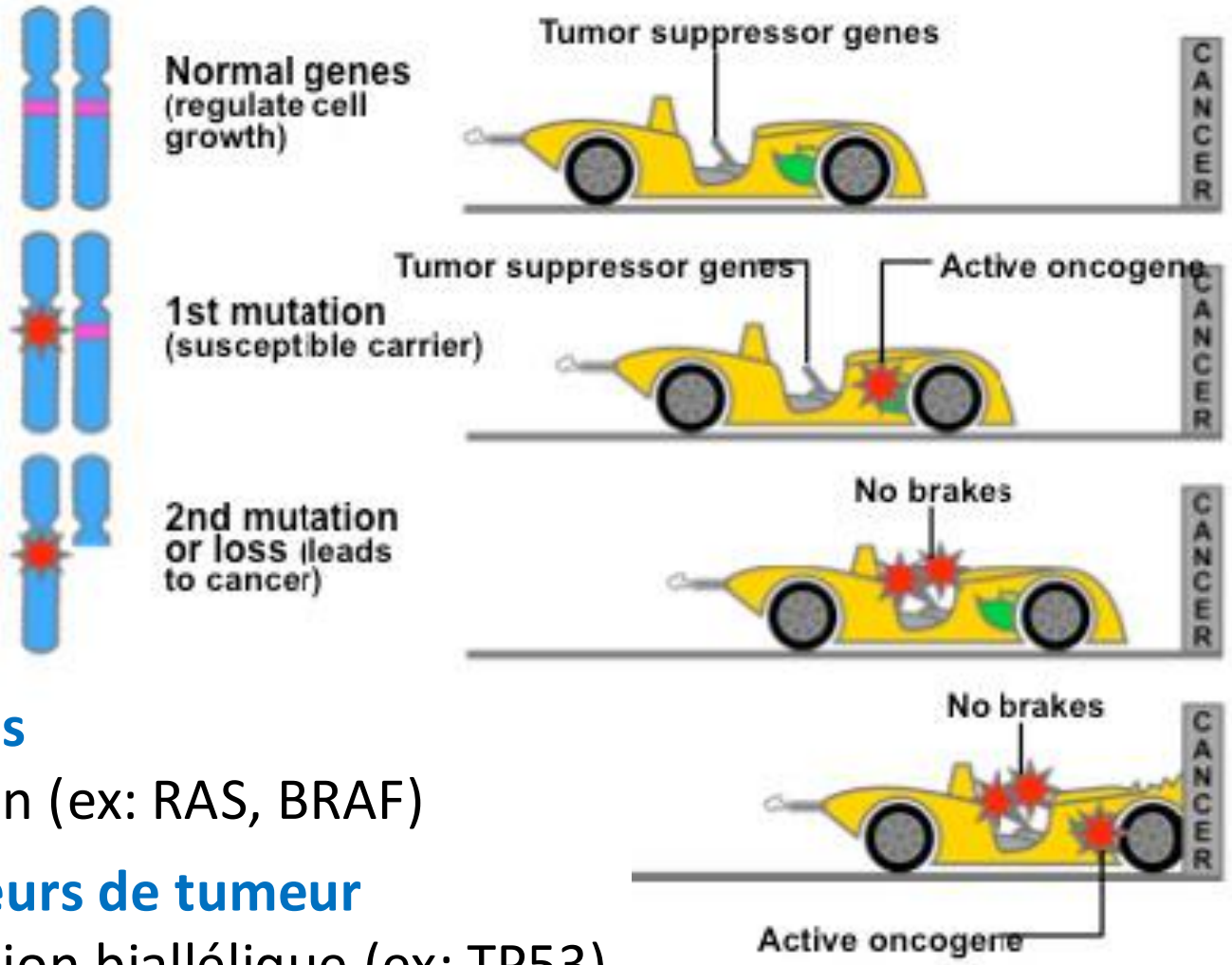
SAM= S-Adenosyl Methionine; DNMT= DNA methyl transferase

1 Transcription : Méthylation de l'ADN

- mCpG
  - Liaison **répresseur MeCP**1/2
  - Recrutement **HDAC (co-répresseur)**
    ⇨ déacétylation des histones
    ⇨ condensation de la chromatine
    ⇨ répression de la transcription



1 Transcription : Méthylation de l'ADN



Oncogenes

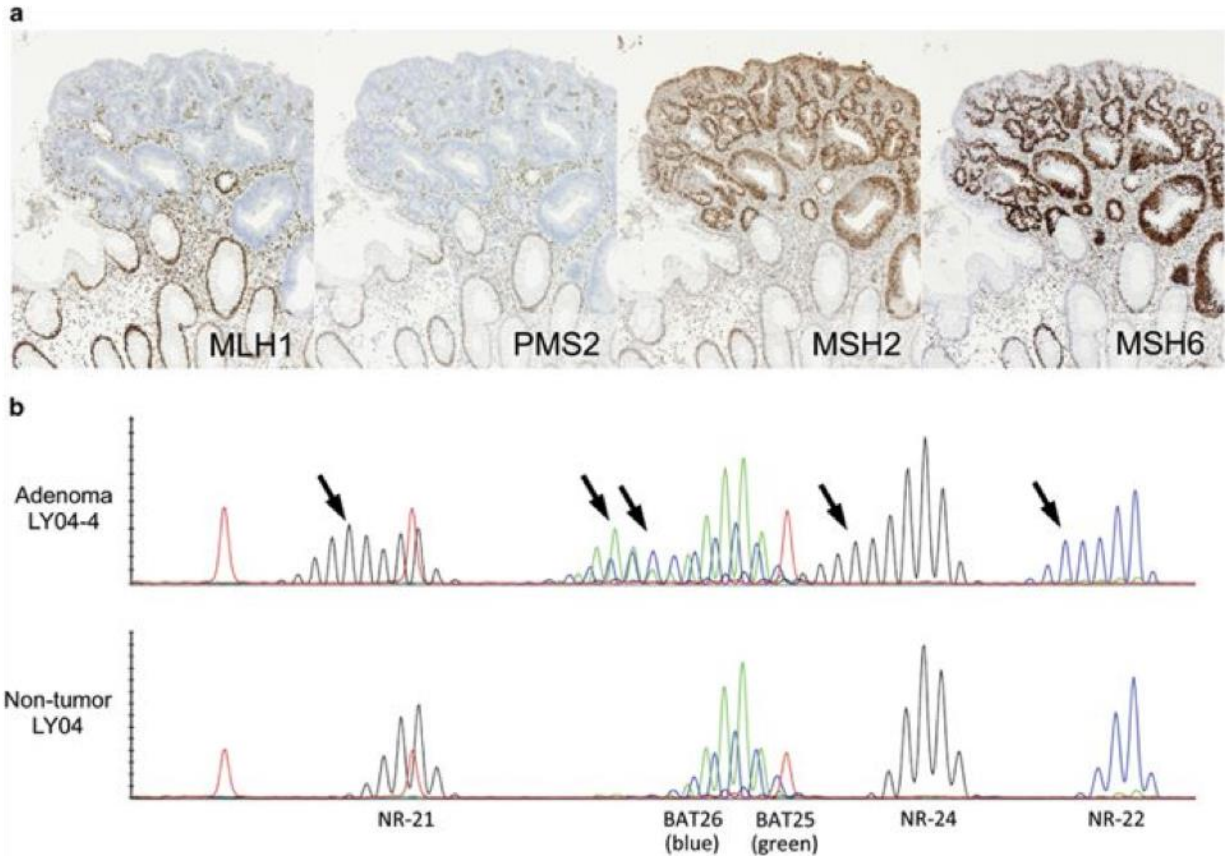
> activation (ex: RAS, BRAF)

Suppresseurs de tumeur

> inactivation biallélique (ex: TP53)

HYPERMETHYLATION des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeur

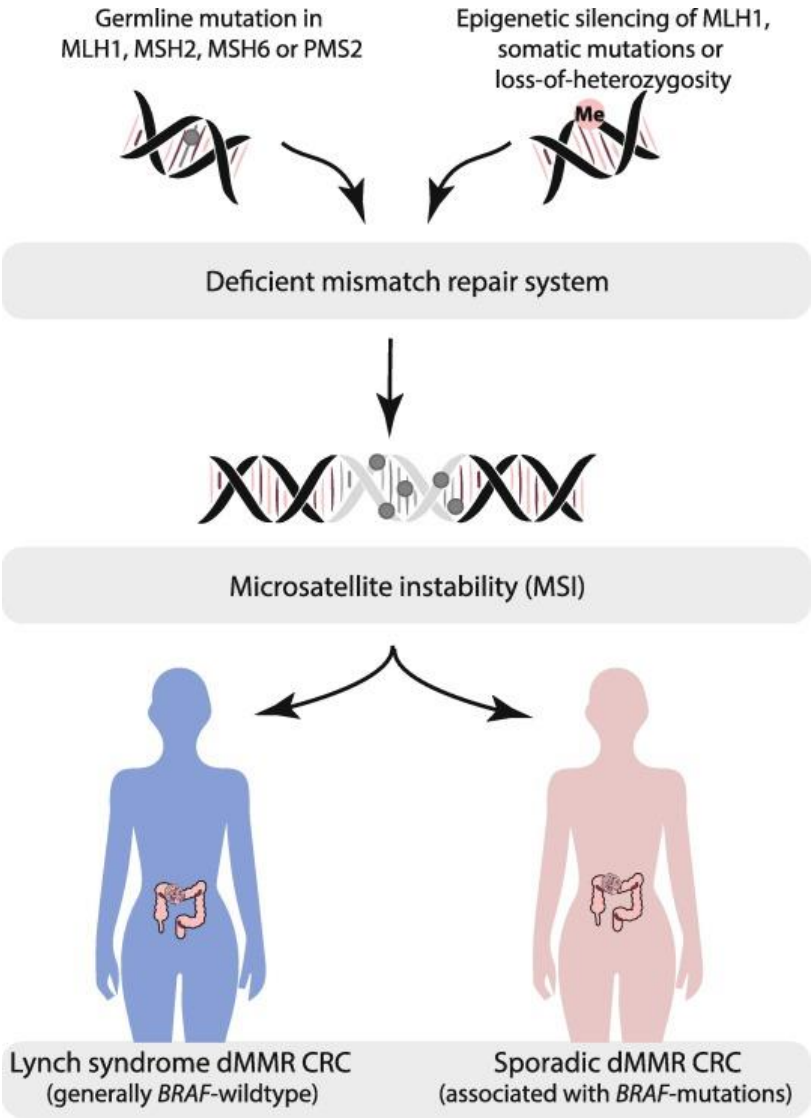
1 Transcription : Méthylation de l'ADN



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

1 Transcription : Méthylation de l'ADN

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

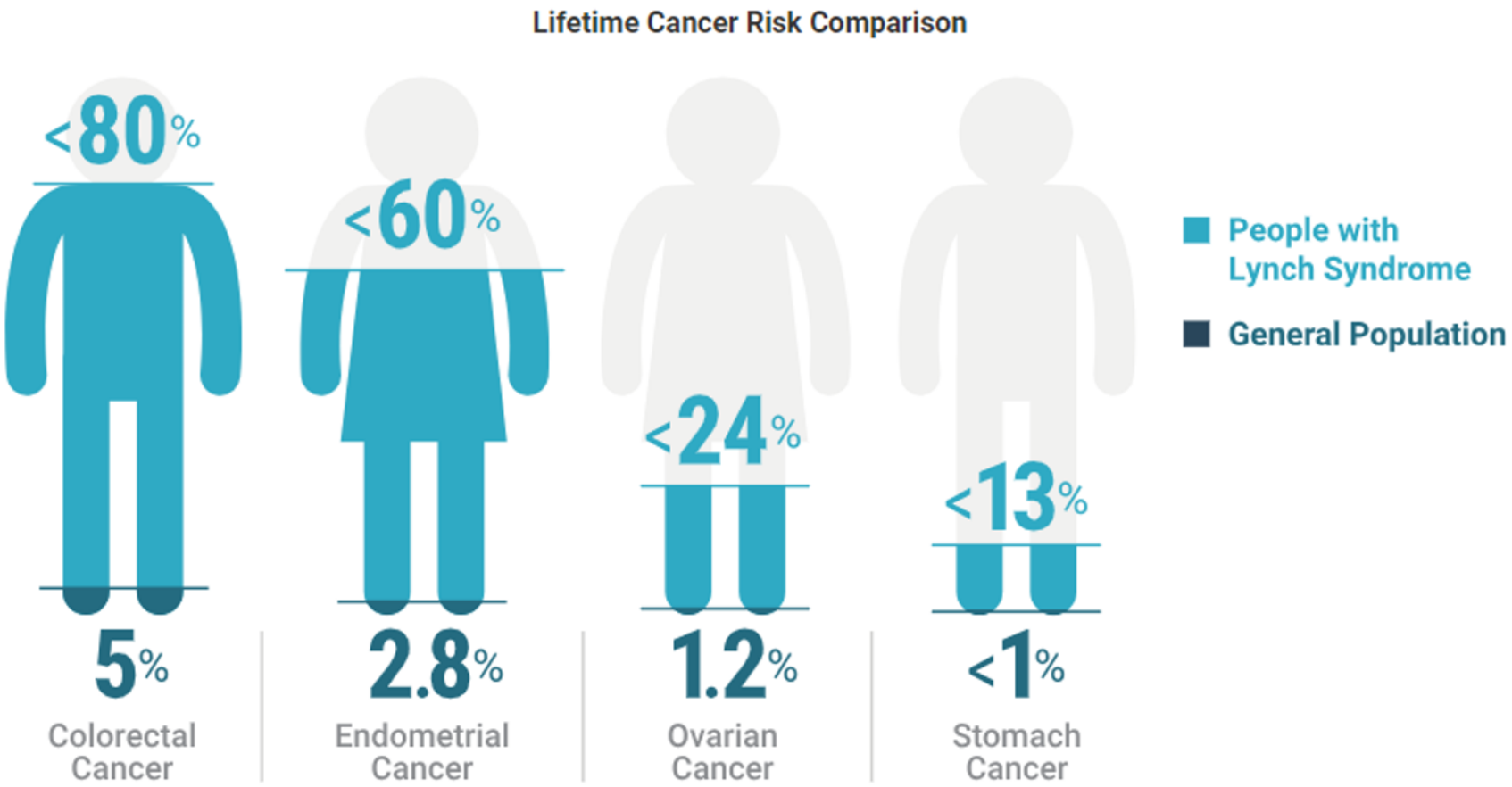


https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(21)00022-0/fulltext

Faculté de Médecine Lyon Est

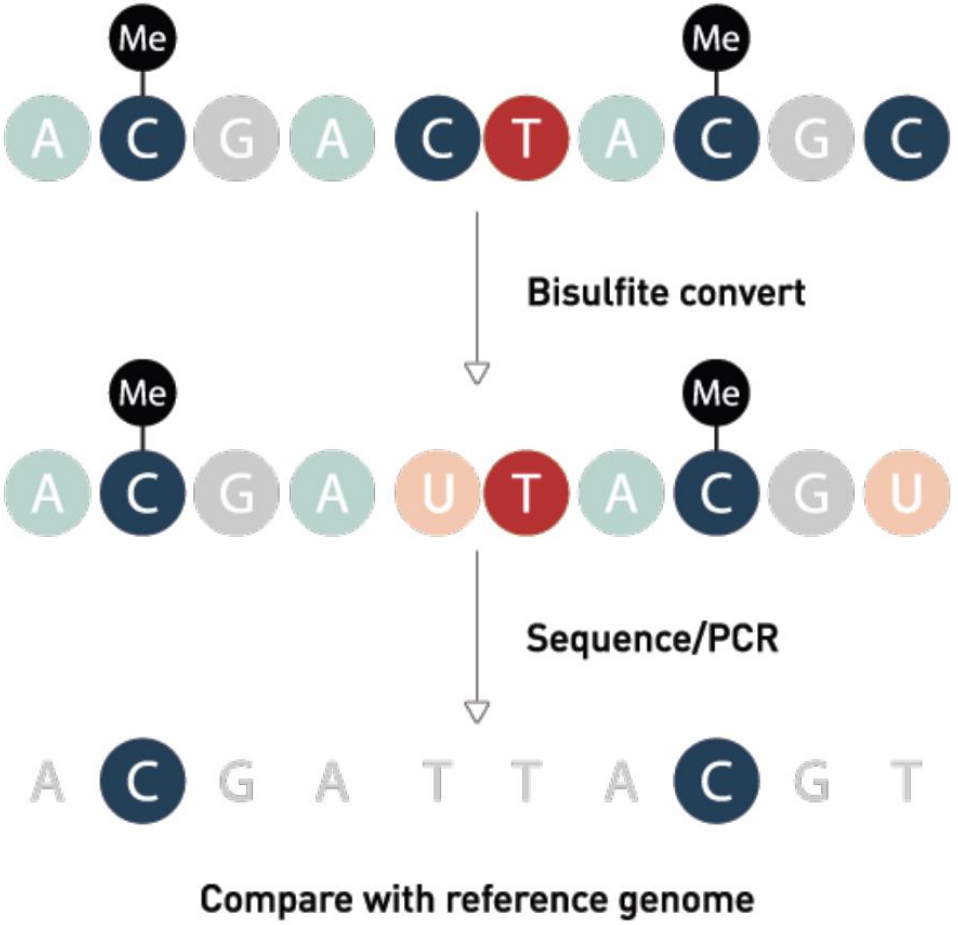
1 Transcription : Méthylation de l'ADN

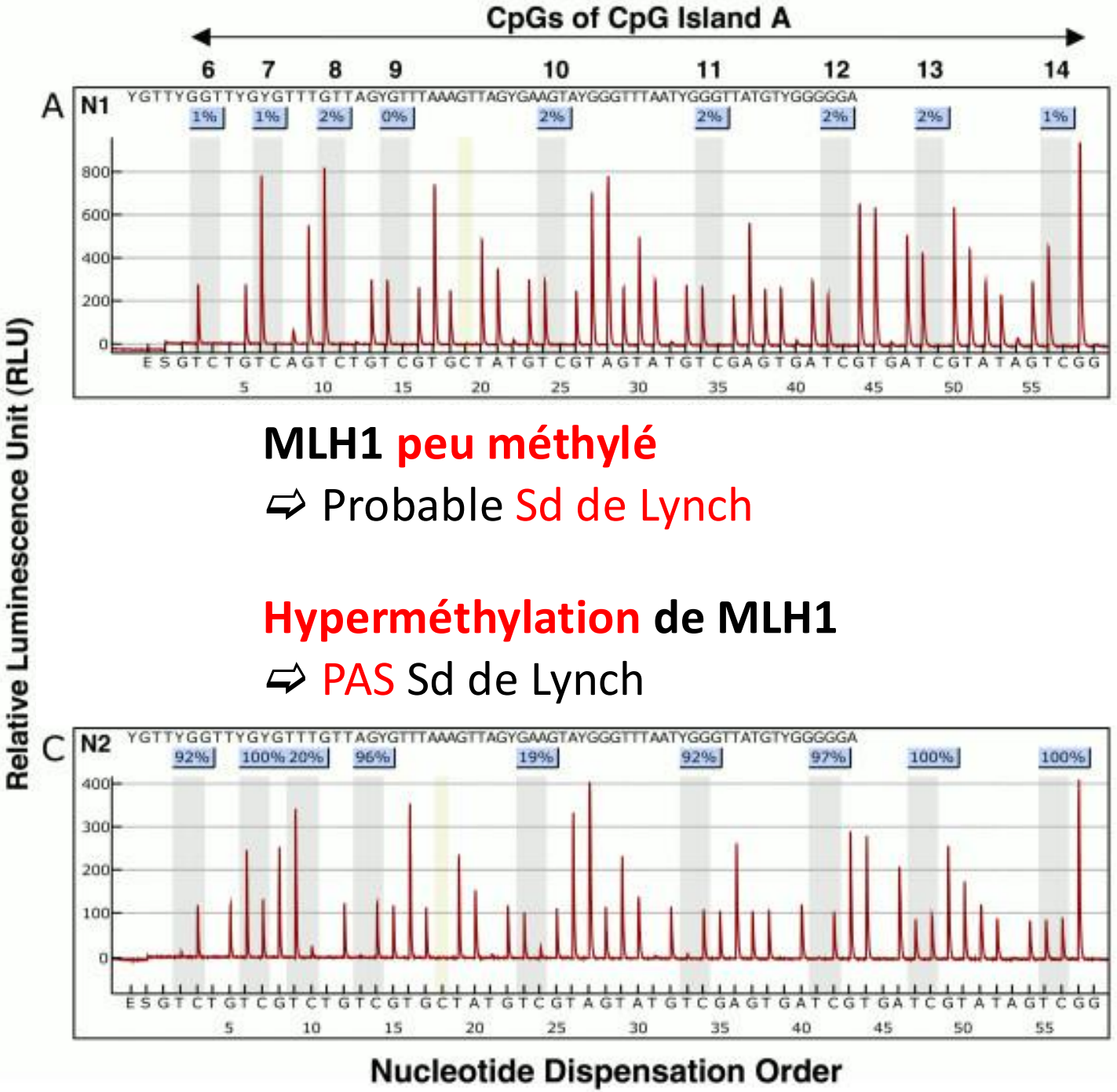
- **Syndrome de Lynch**



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

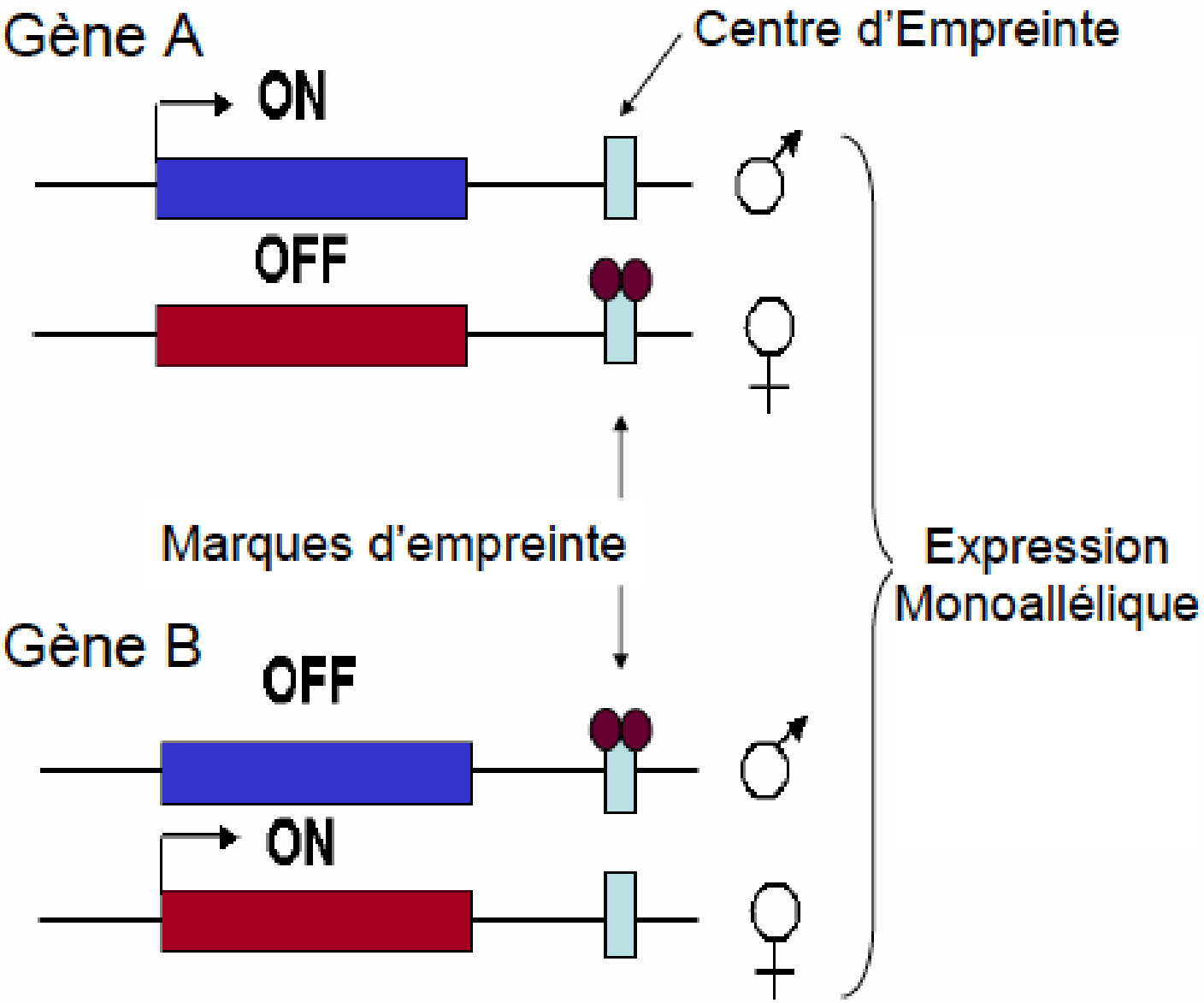
Code d'événement

BDRZYS

1 Épigénétique : Empreinte parentale

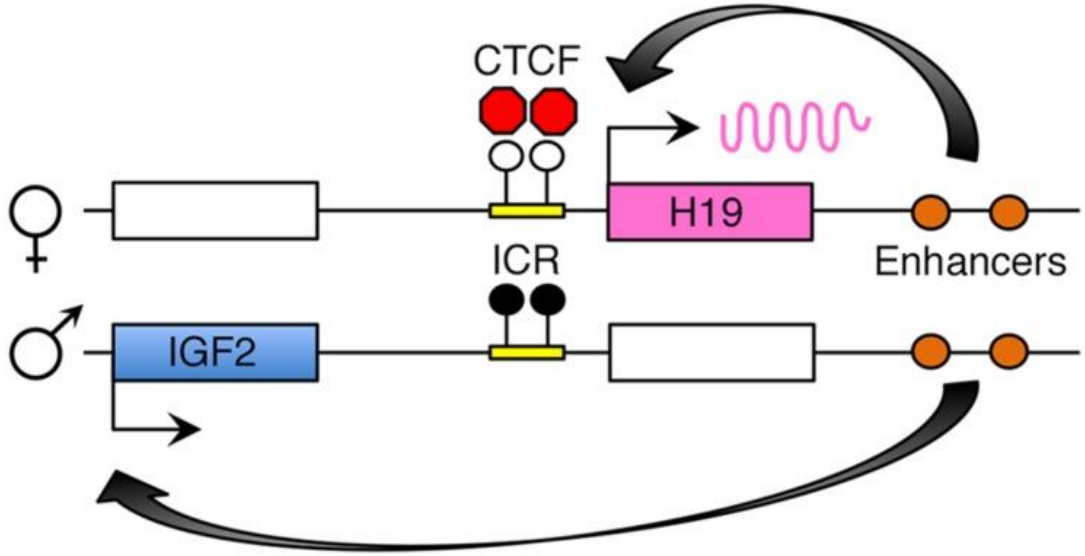
- Hérédité mendélienne: même information quelle que soit le sexe du parent dont l'allèle est hérité.
- Empreinte parentale
  - **Méthylation différentielle de certaines régions du génome chez le père et chez la mère**
  - Transmission de ces marques épigénétiques différentes à la descendance
  - Conduit 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*

Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

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

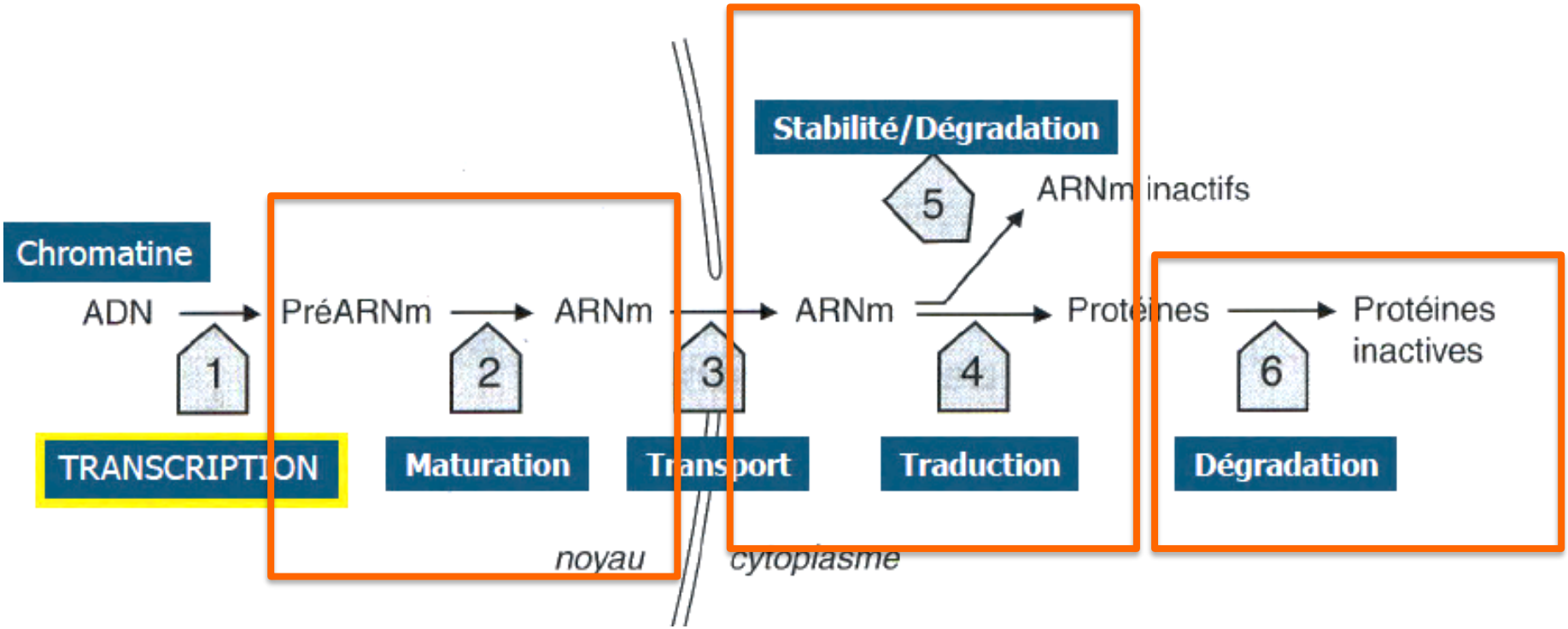
Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

2 Post-transcription : REGULATIONS

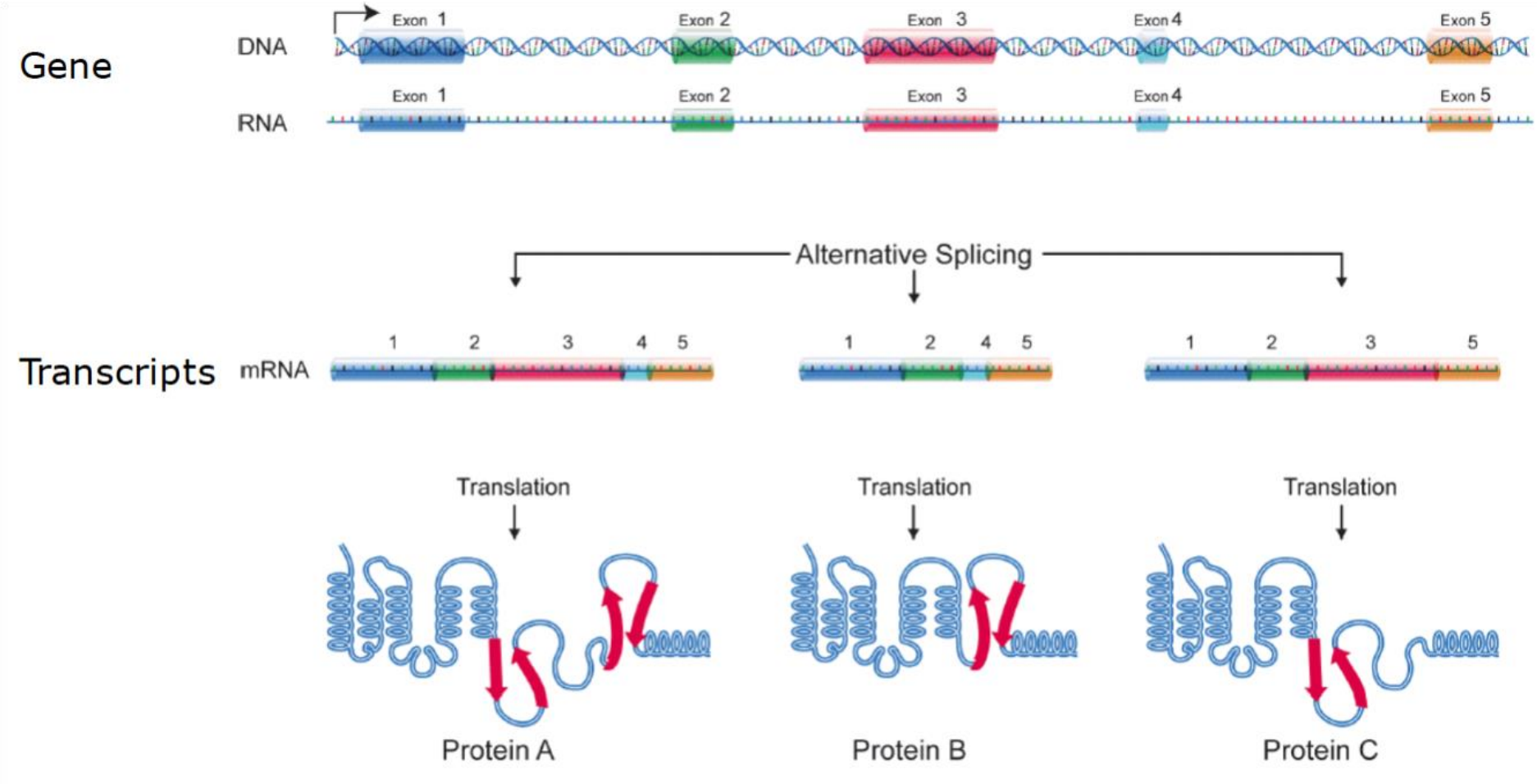


0 PLAN

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

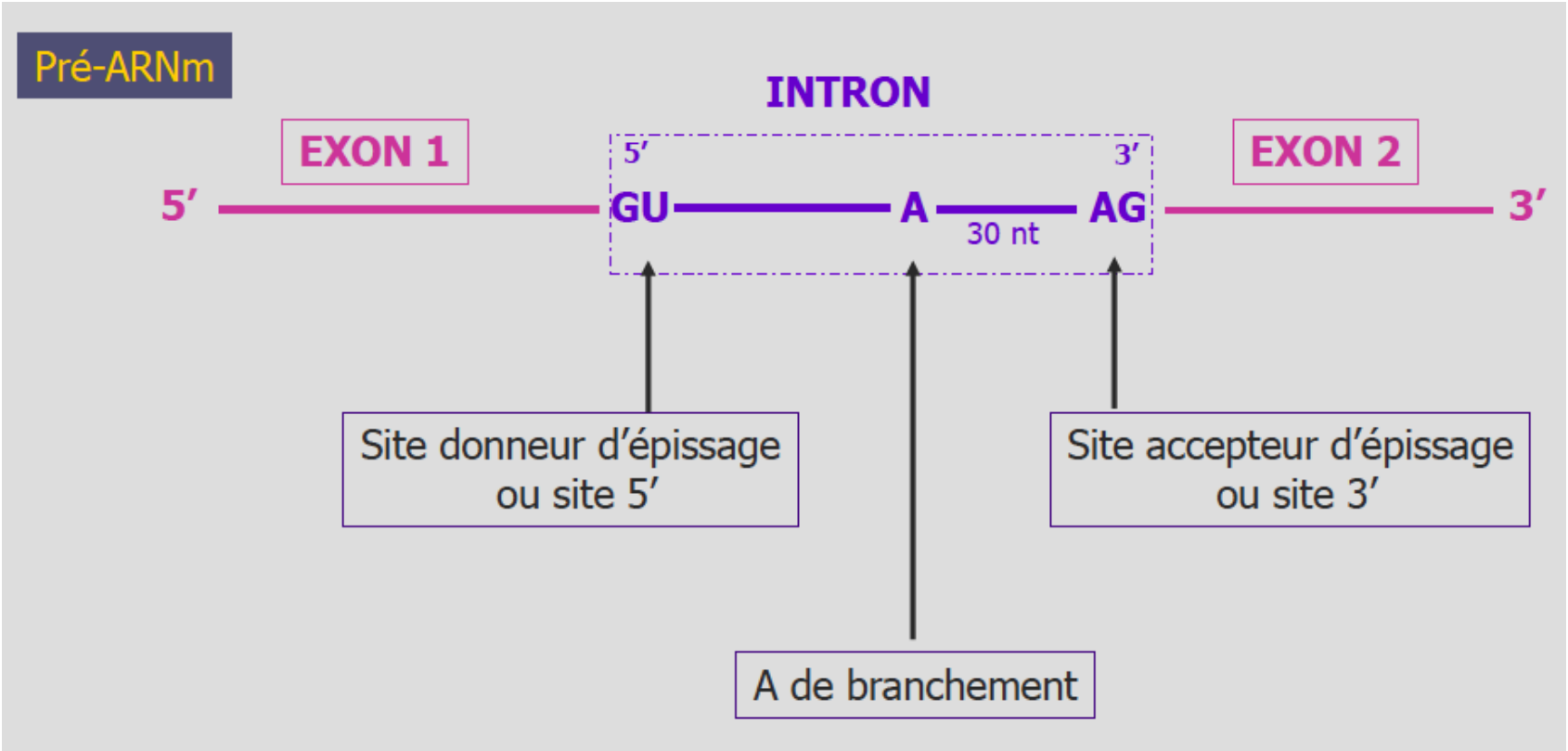
Faculté de Médecine Lyon Est

2 Post-transcription : EPISSAGE



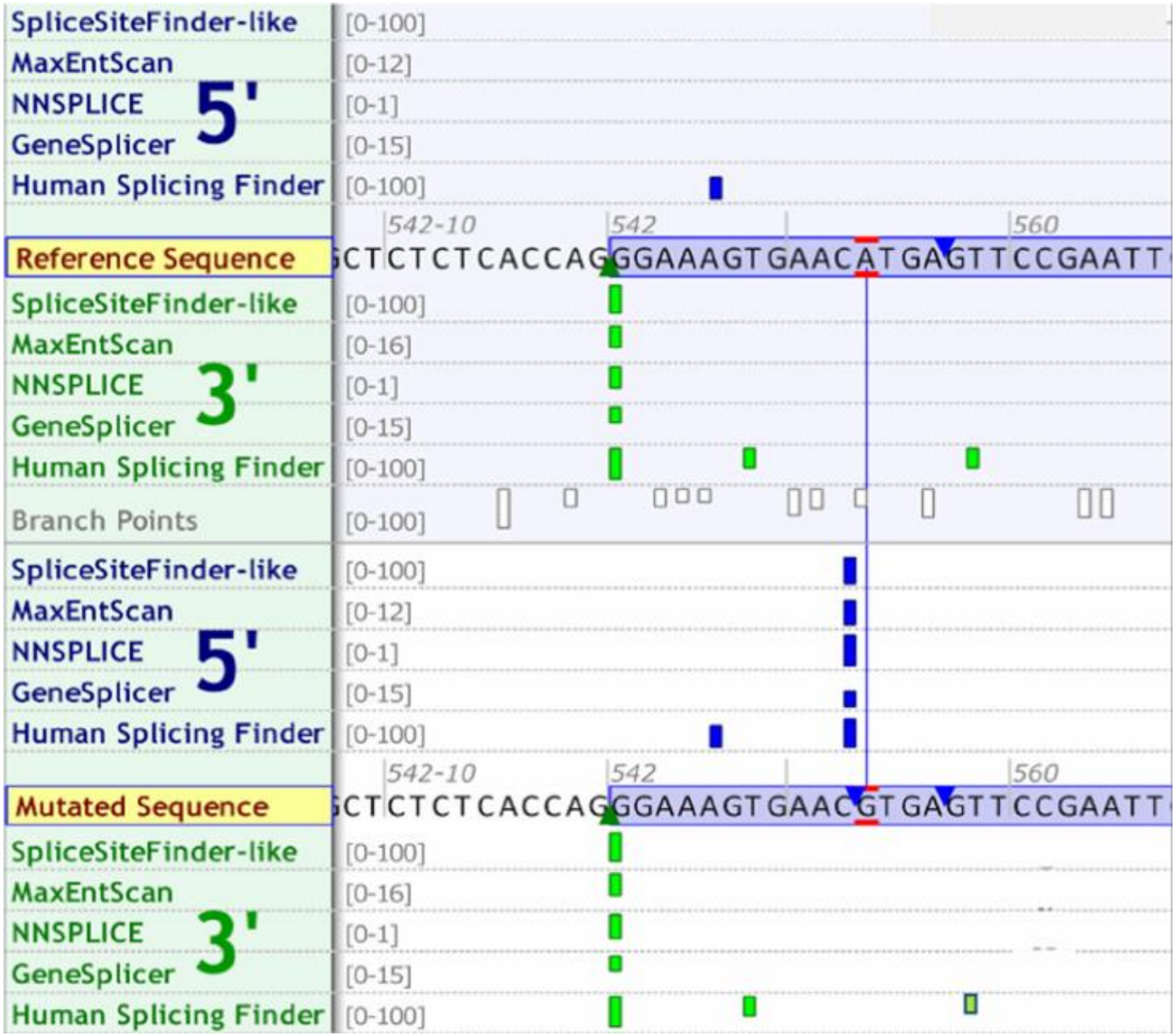
2 Post-transcription : EPISSAGE

- **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

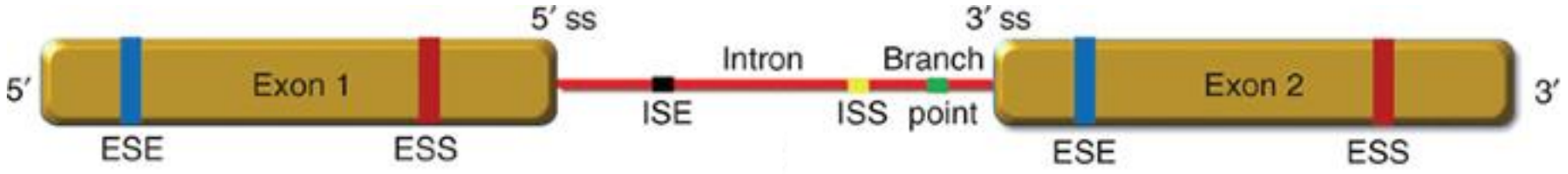
2 Post-transcription : EPISSAGE

- **Séquences régulatrices proches de ces sites**
  - ESE (**Exonic Splicing Enhancers**) ou ISE (**Intronic Splicing Enhancers**)

    ⇨ fixation de **protéines SR** (riches en Ser ou Arg)

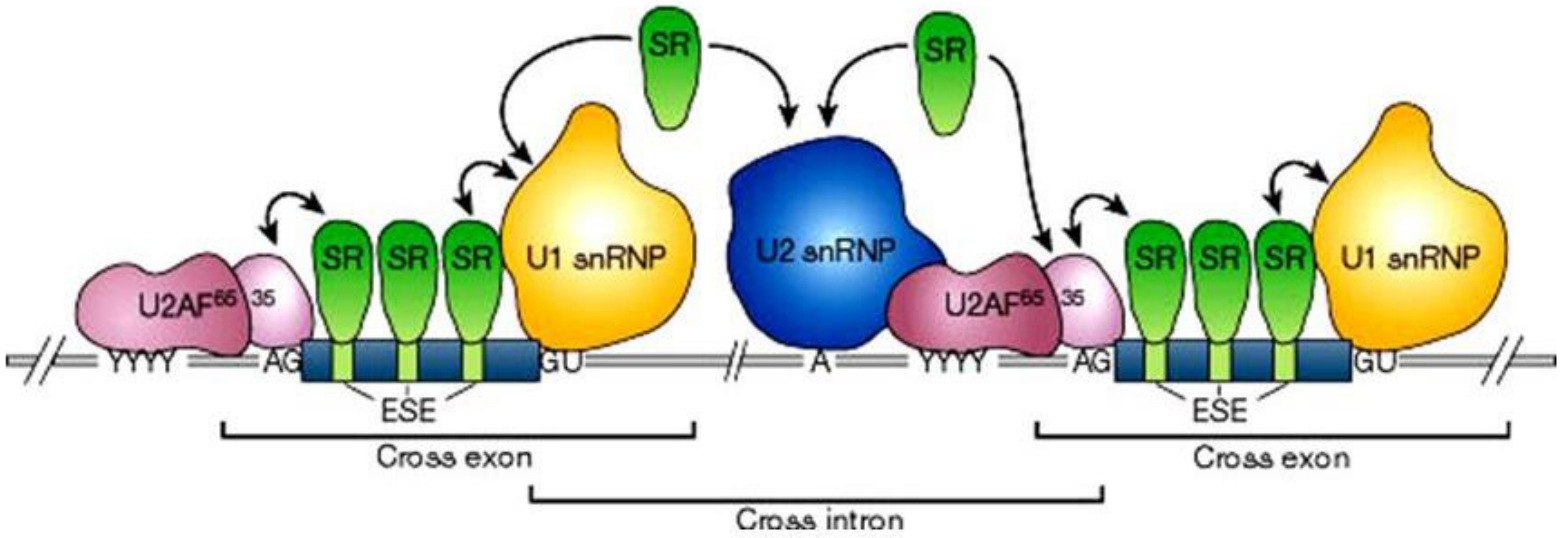
    ⇨ aide au **recrutement du splicéosome**
  - ESS ou ISS (Exonic ou Intronic Splicing **Silencers**)

    ⇨ fixation de protéines empêchant le recrutement du splicéosome



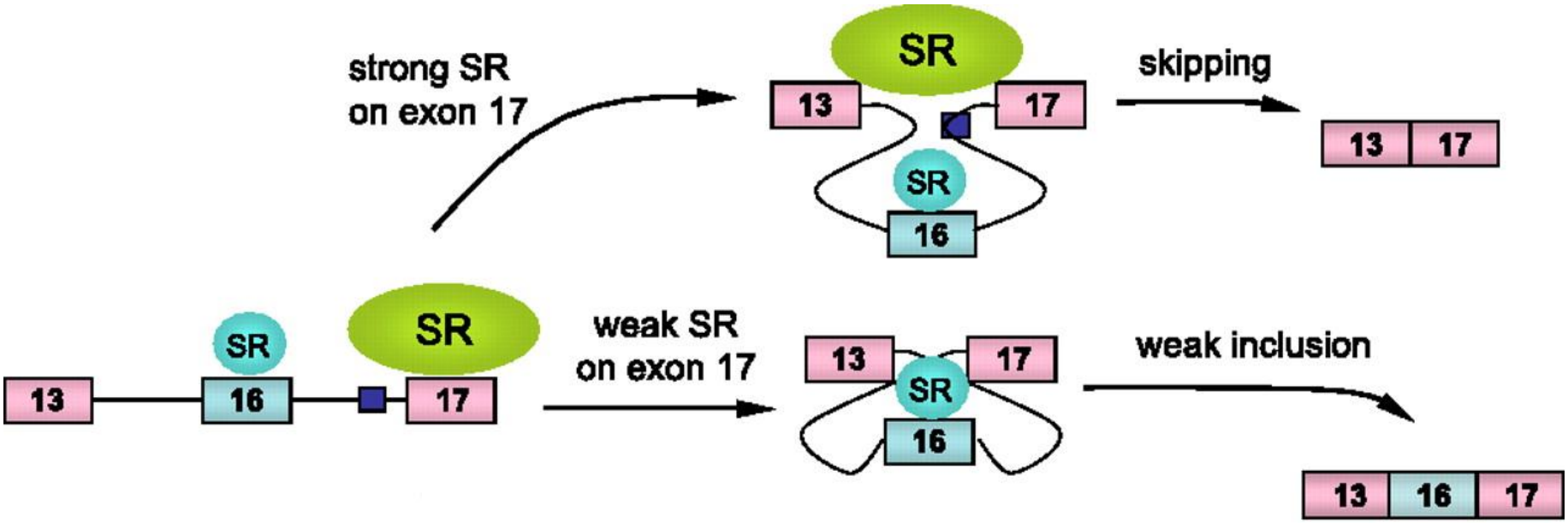
2 Post-transcription : EPISSAGE

- **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**

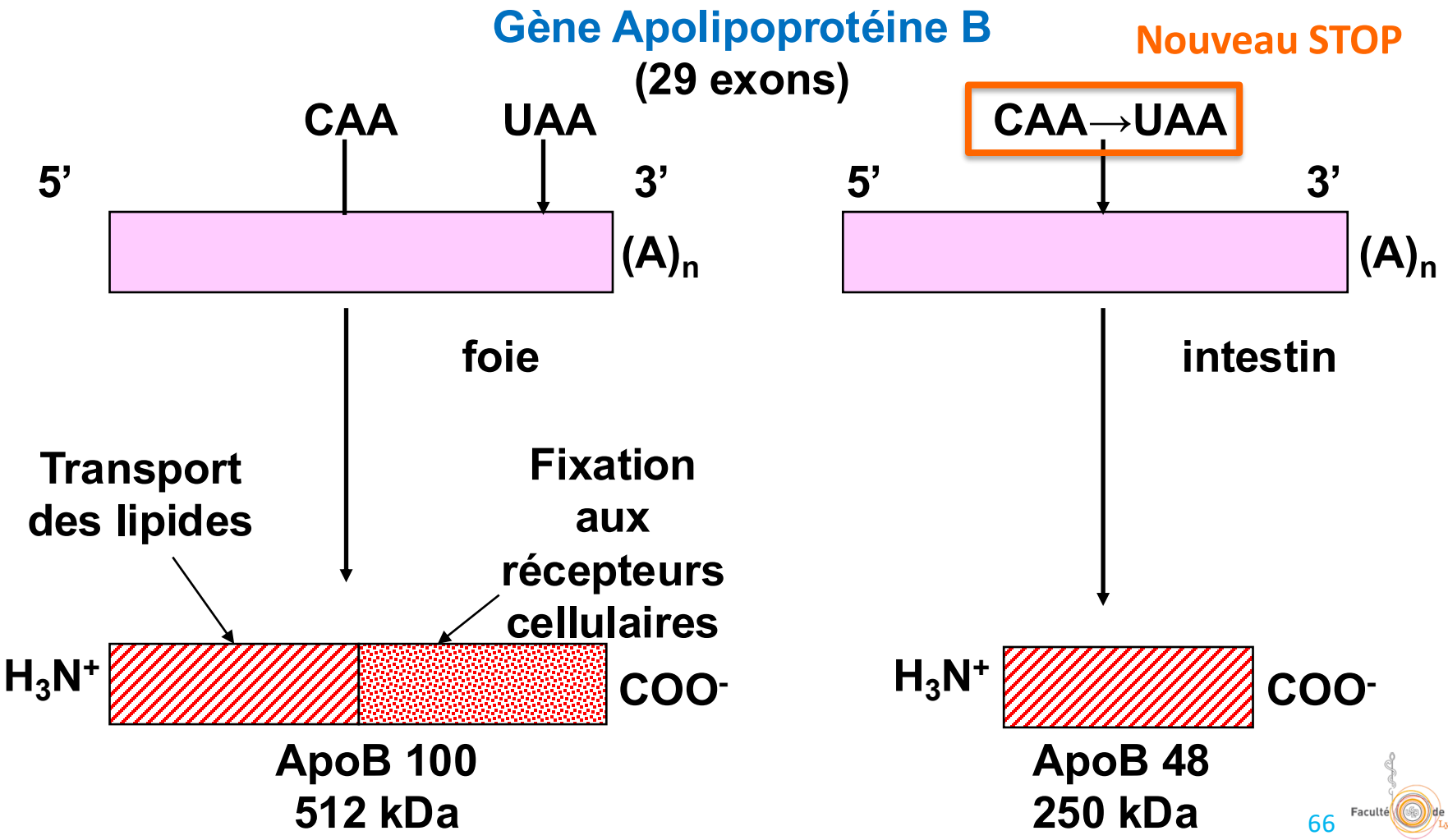
  ⇨ séquence ≠ de celle de l'ADN transcrit

- **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

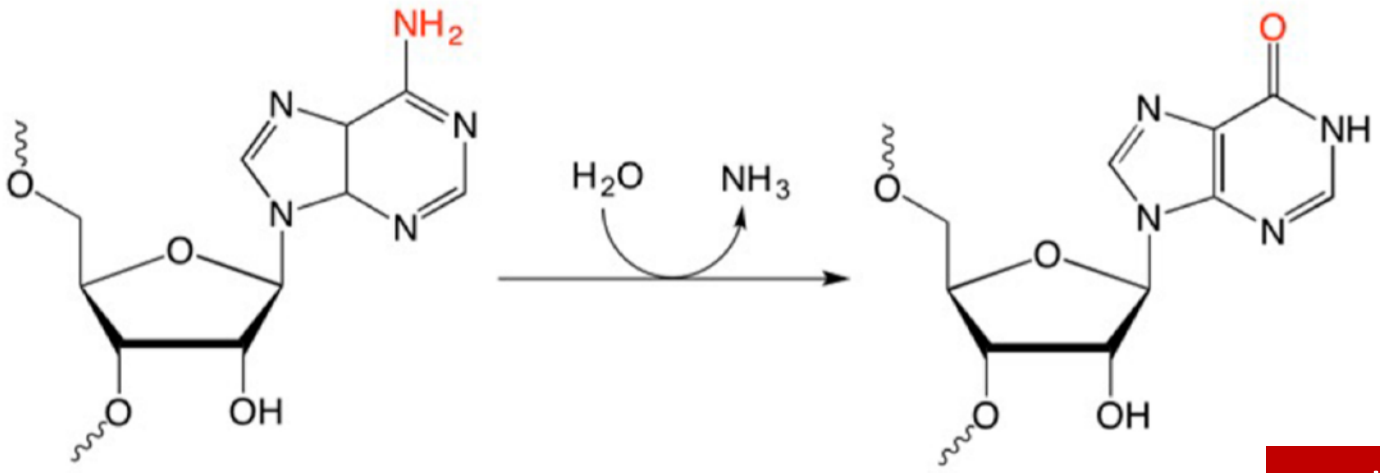
Désamination oxydative: cytidine > uridine

Présence d'une **Cytidine désaminase** **APOBEC** intestinale



3 Post-transcription : RNA editing

A



Traduit comme une **Guanosine**

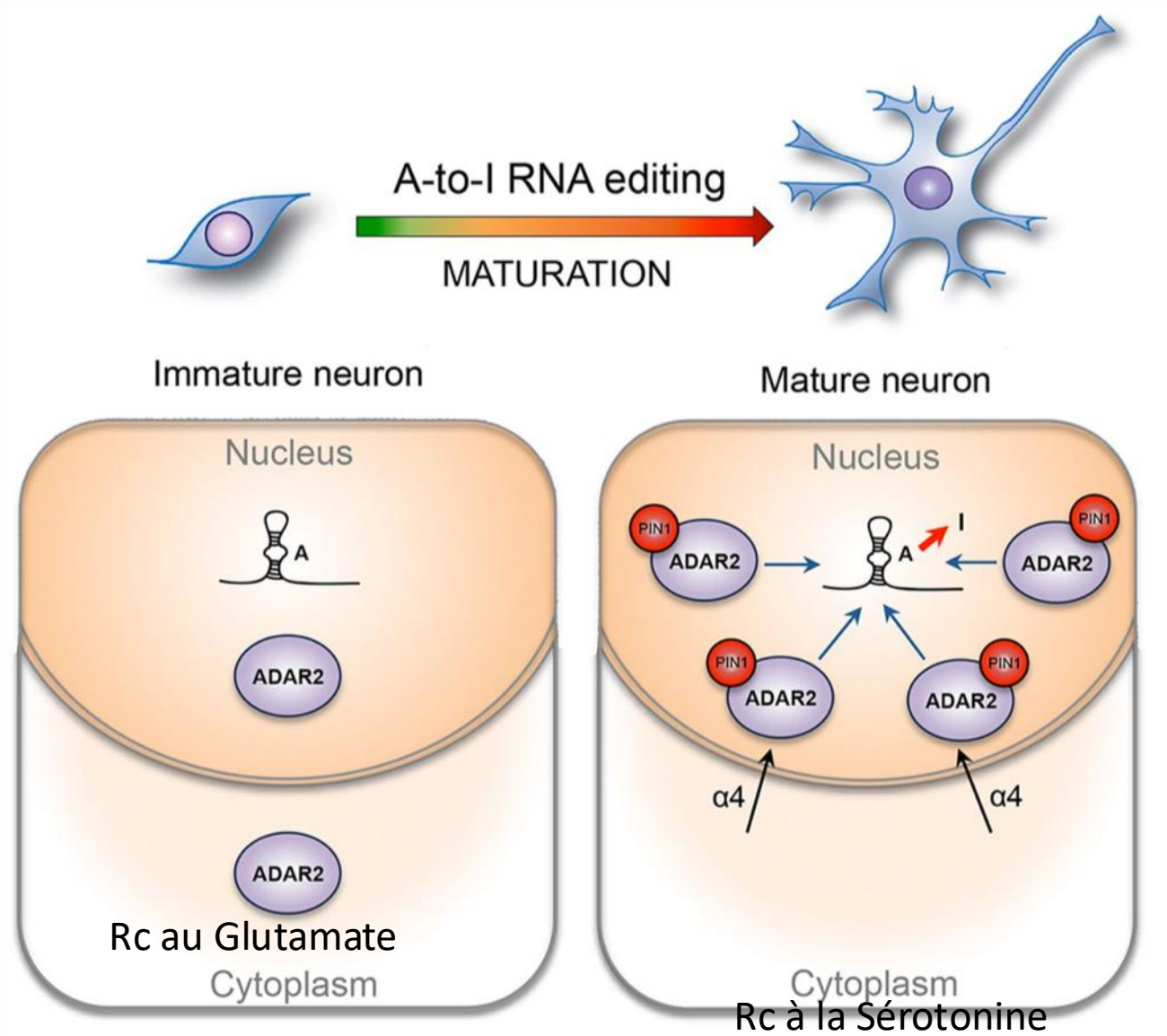
B



Adénosine désaminase ADAR : adenosine > inosine

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Post-transcription : RNA editing



Rc au Glutamate

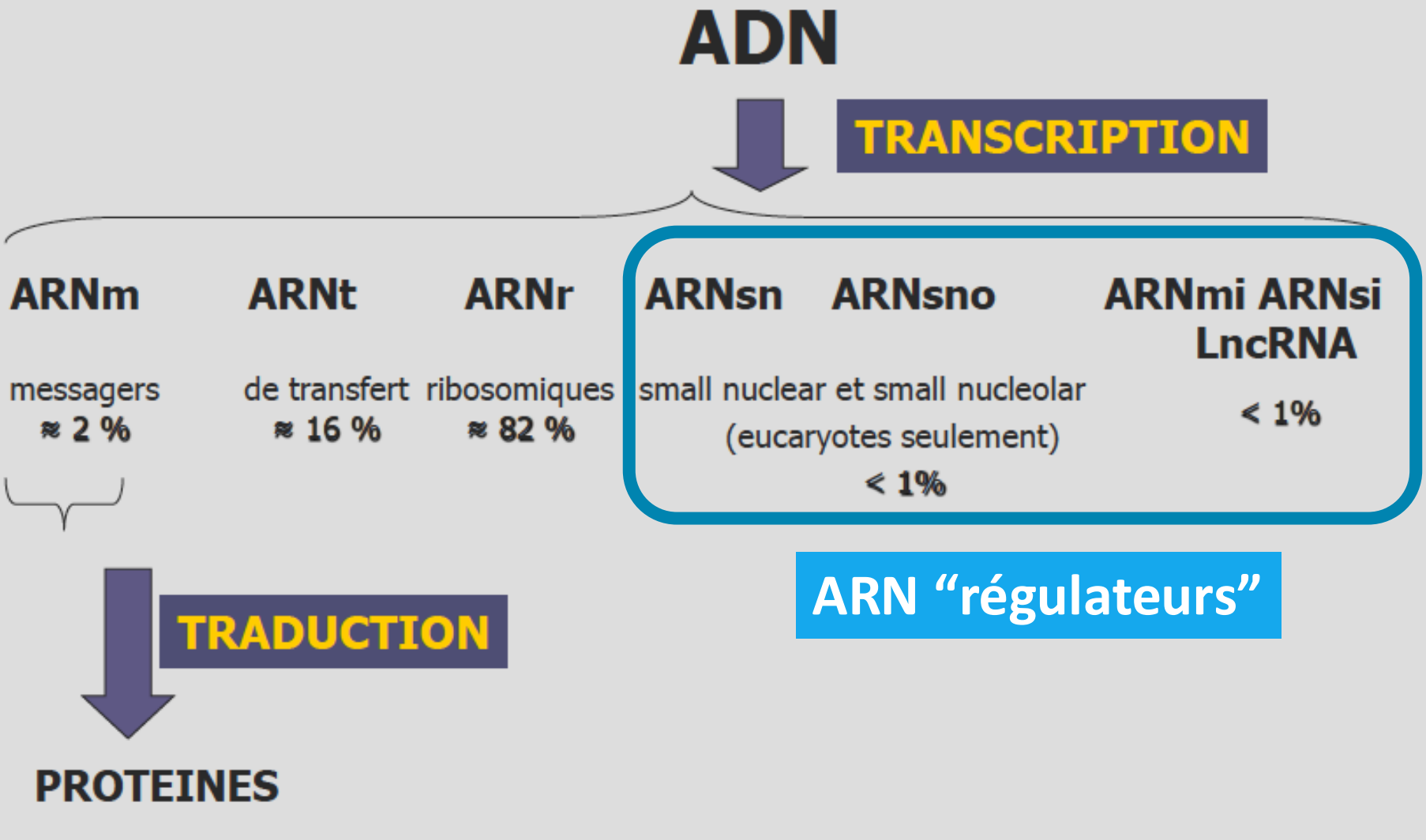
Rc à la Sérotonine

Faculté de Médecine Lyon Est

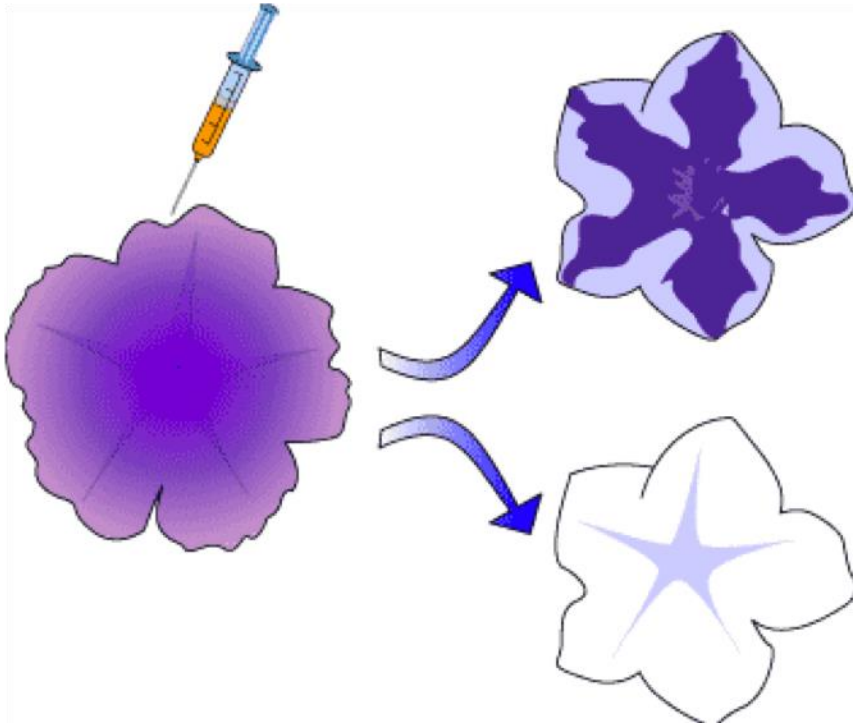
0 PLAN

- 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





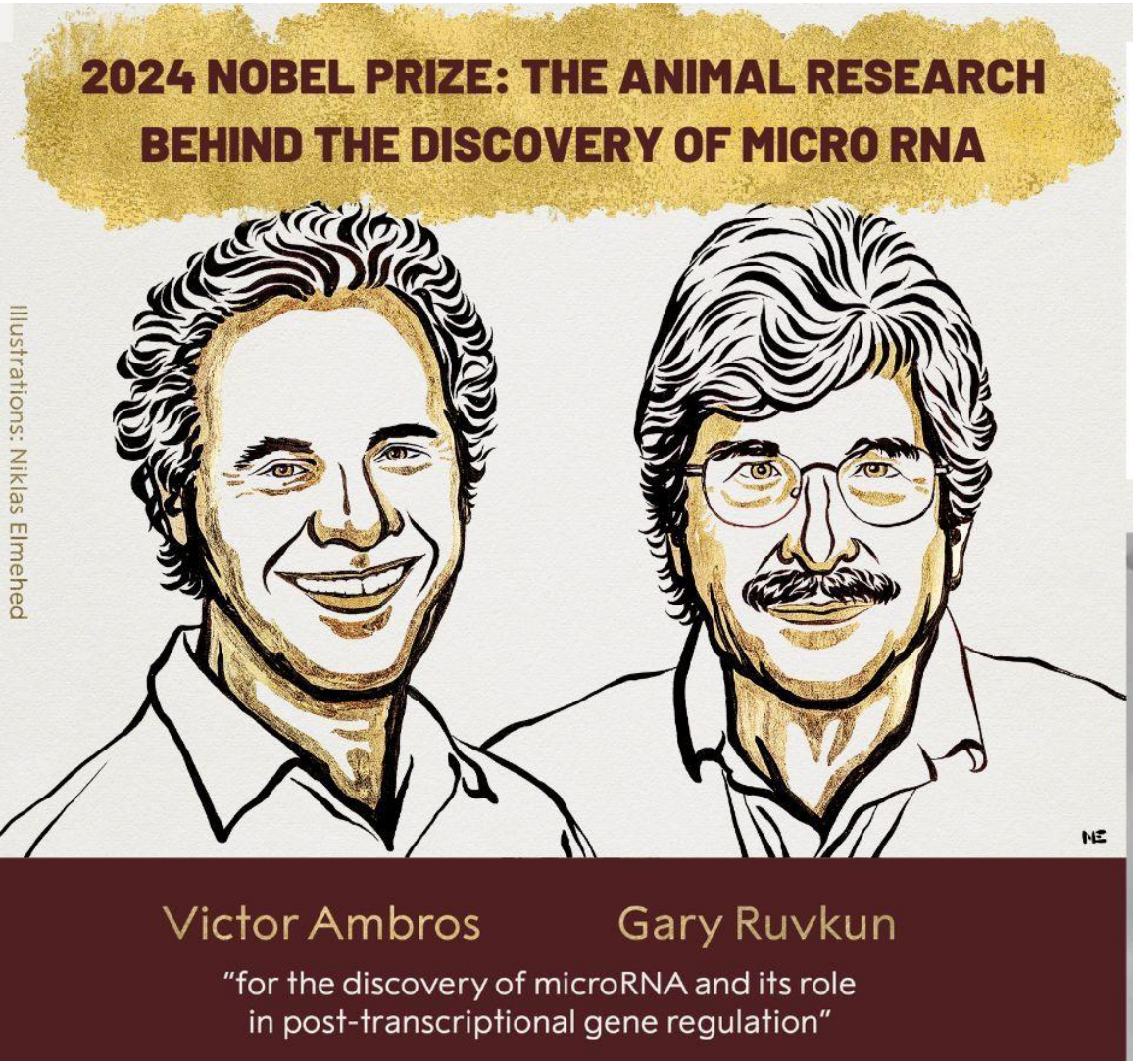
The **Nobel Prize** in Physiology or Medicine 2006 was awarded jointly to Andrew Z. **Fire** and **Craig** C. **Mello** "for their discovery of **RNA interference** - gene silencing by double-stranded **RNA**."

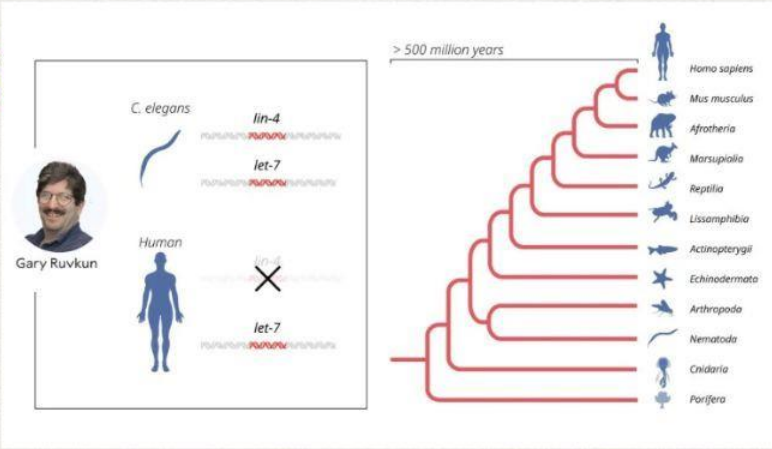
4 Post-transcription : ARN interférents

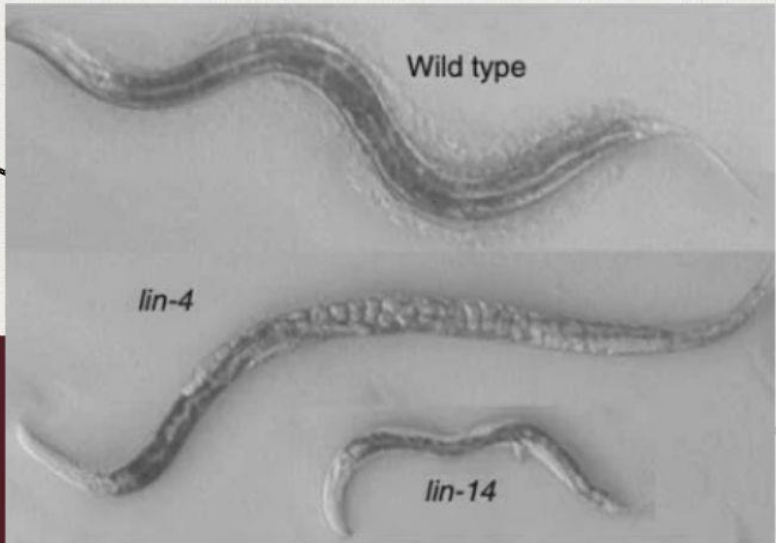
- **ARN non codant** simple ou double brin **qui interfère avec un ARNm spécifique conduisant à sa dégradation et/ou à la diminution de sa traduction en protéine**
- 2 classes d'ARNi
  - **Small interfering RNA (siRNA)** : **double brin**, origine **exogène** (virus ou outil de recherche en BM)
  - **Micro-ARN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

Faculté de Médecine Lyon Est

4 Post-transcription : ARN interférents

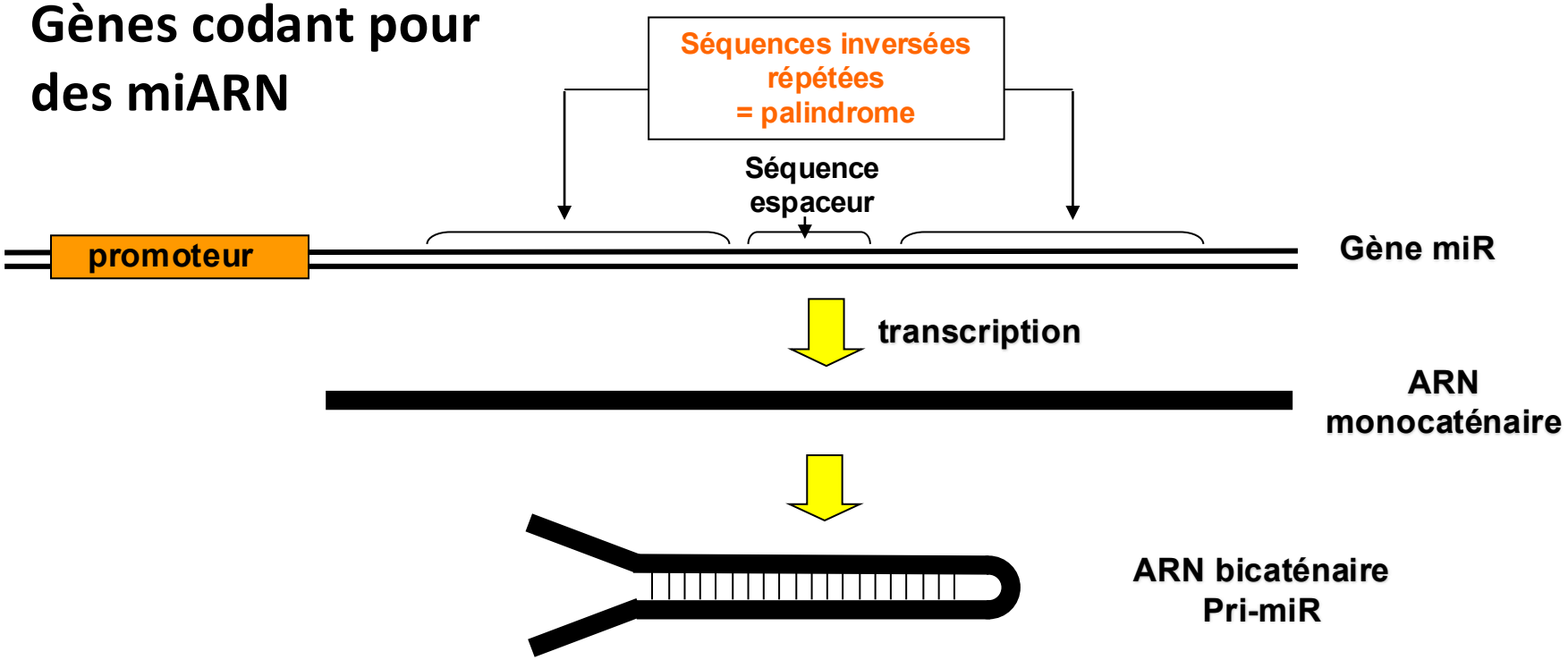






4 Post-transcription : ARN interférents

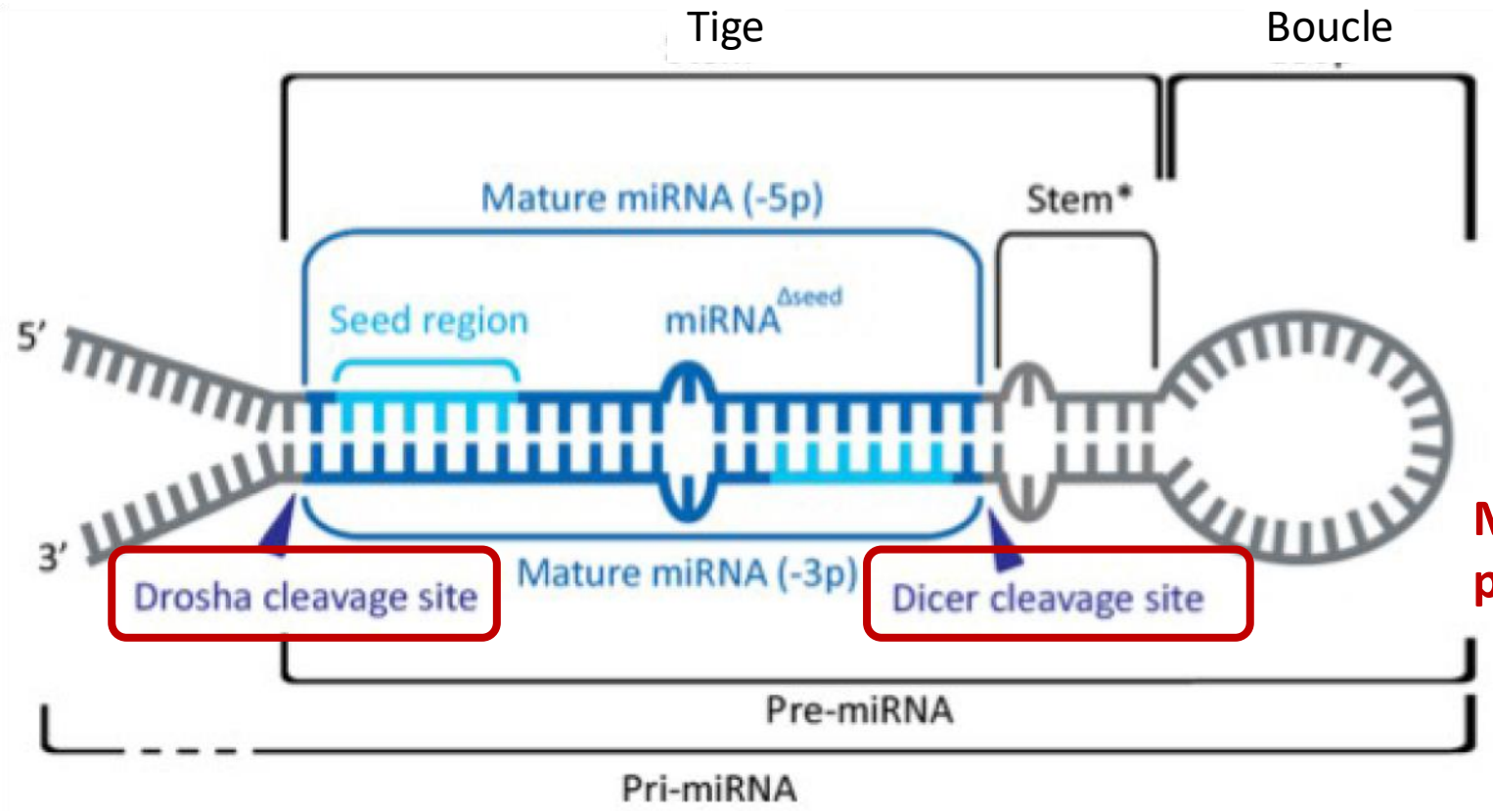
Gènes codant pour des miARN



- 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**



Maturation par clivage

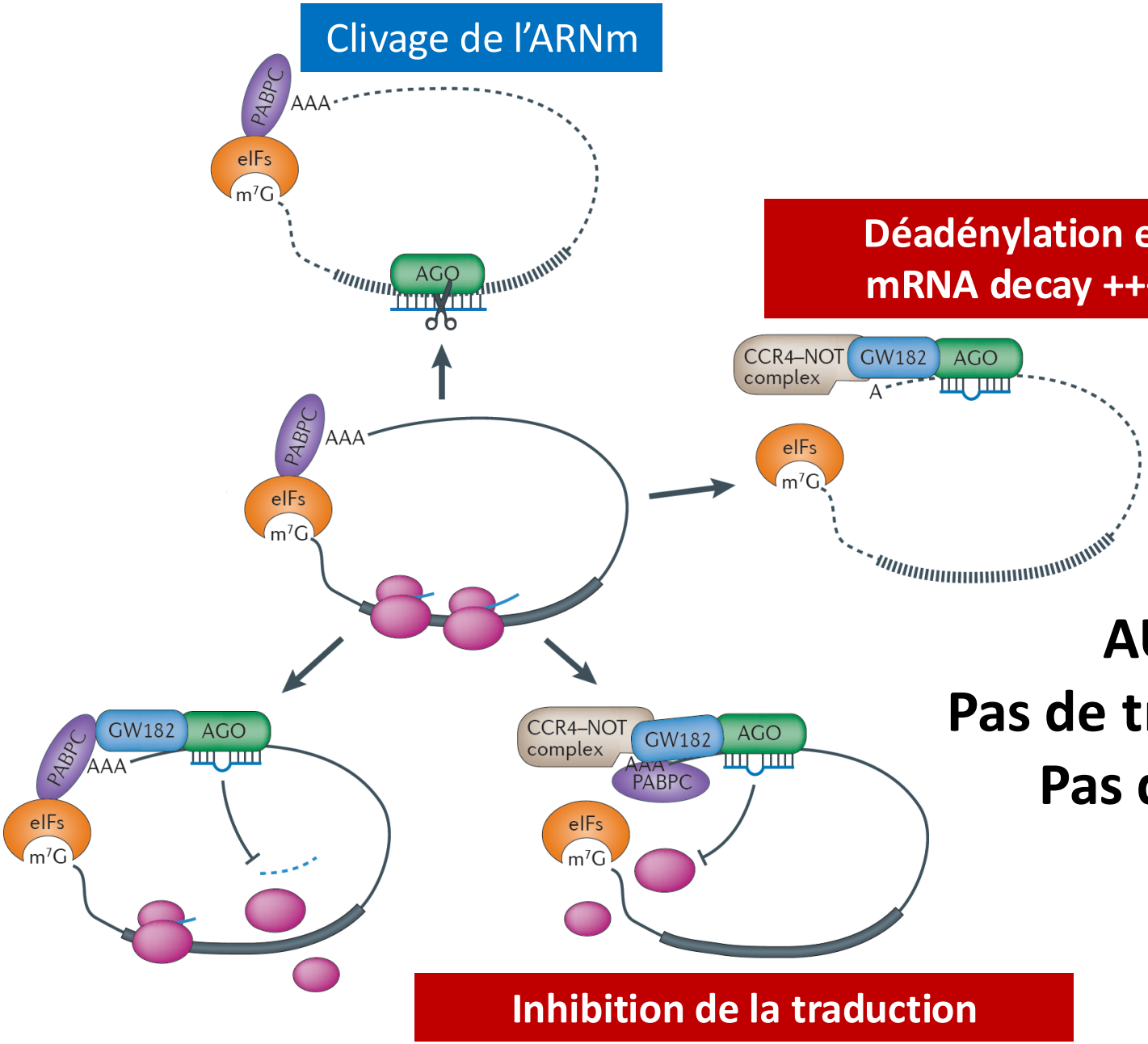
Micro-ARN matures : ARN double brin de 21-24 nts

4 Post-transcription : ARN interférents

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

ARNm

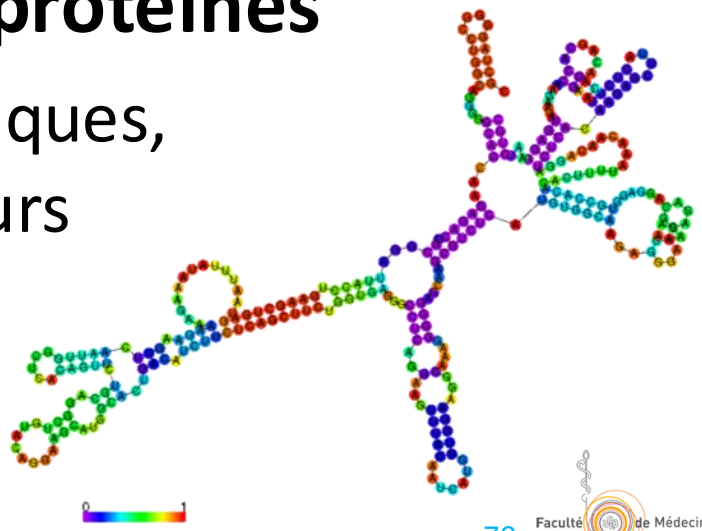
5' (…)AUCGA**UCGAUCGAAACCCUUUGGGAUC**GAUCG (…) 3'



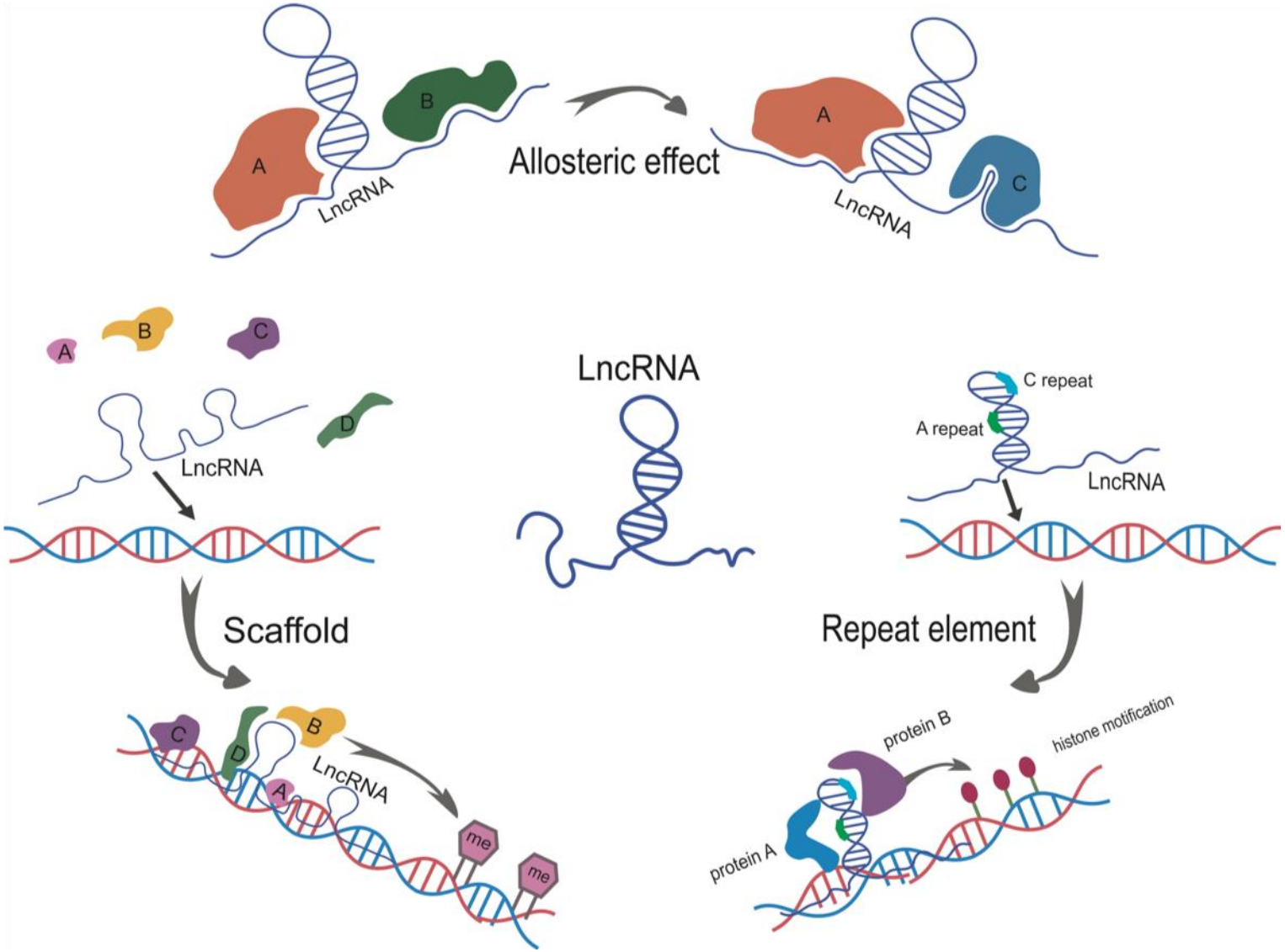
AU TOTAL:
Pas de traduction donc
Pas de protéine

4 Post-transcription : Longs ARN non codants

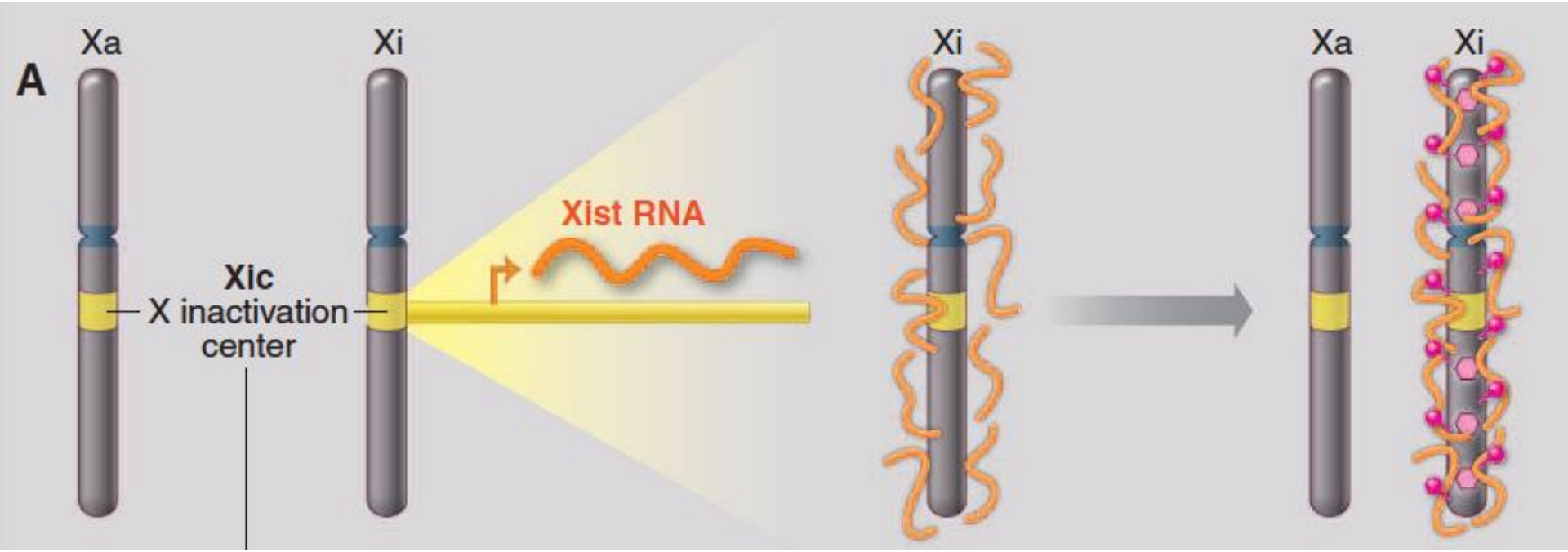
- **Long non coding RNA (lncRN)**
  - **>200 nts → 10.000 nts**
  - Transcrits par RNApol II
  - **pas de cadre de lecture long ⇨ pas de protéine**
  - Présents dans **cytoplasme et noyau**
- **Interaction avec ADN et/ou protéines**
  - Echafaudage complexes protéiques, piégeage de facteurs régulateurs
  - Contrôle épigénétique
  - Régulation transcriptionnelle



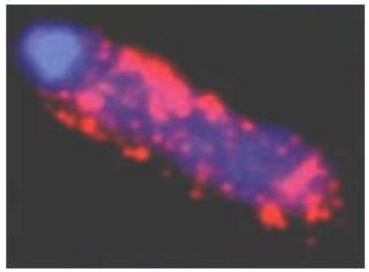
4 ARN non codants : Longs ARN non codants



2 ARN non codants : lncRNA



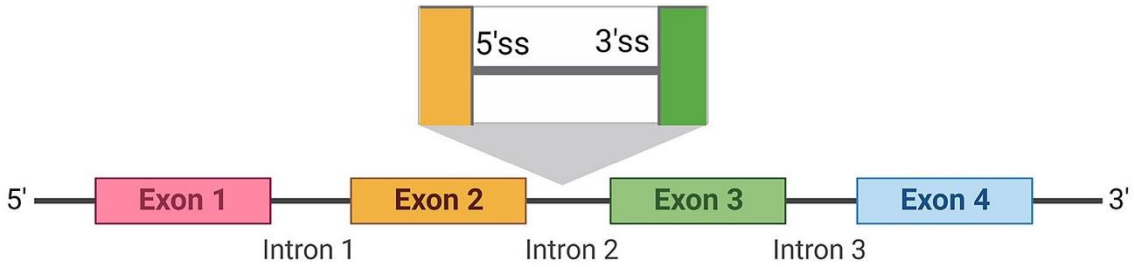
- **Transcrit d'une partie du chromosome X qui sera inactivé (Xi)**
- **Interaction de Xist avec un complexe répresseur**
  - ⇨ **Hétérochromatinisation**
  - ⇨ **Inactivation de l'X**

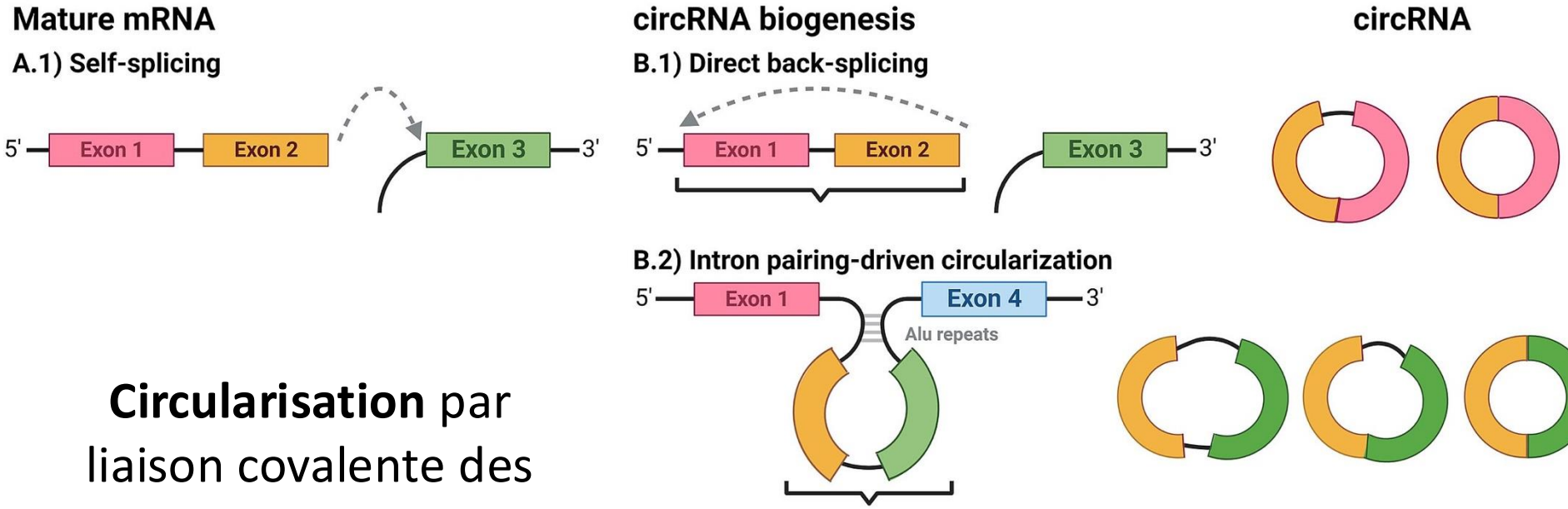


Xist en rouge
Chromosome Xi en bleu

2 ARN non codants : circRNA

ARN circulaires



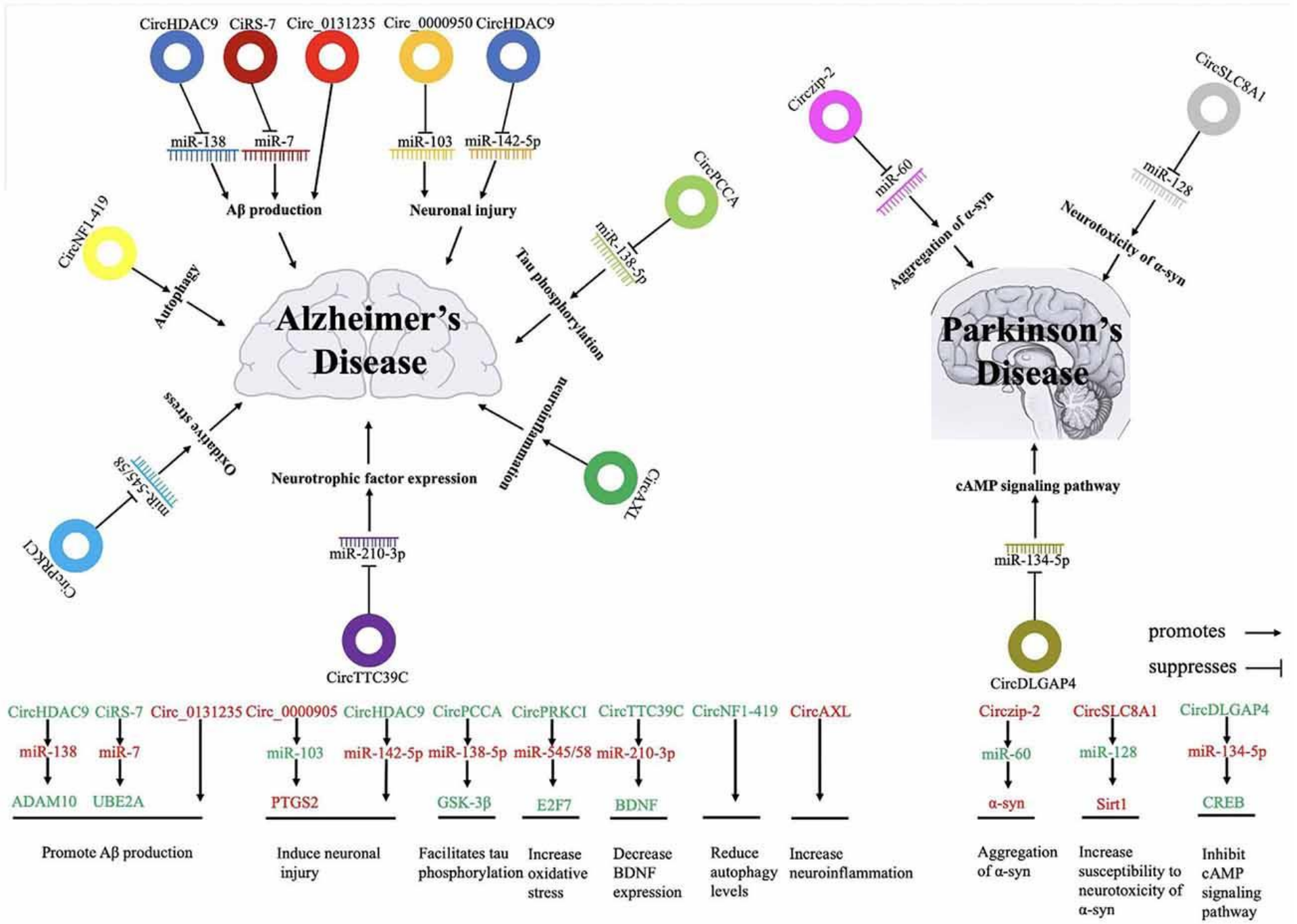


Circularisation par liaison covalente des extrémités 5’ et 3’

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)

Faculté de Médecine Lyon Est



Zhang et al. Front. Aging Neurosci.. 2021

Faculté de Médecine Lyon Est

Posez vos questions

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

Code d'événement

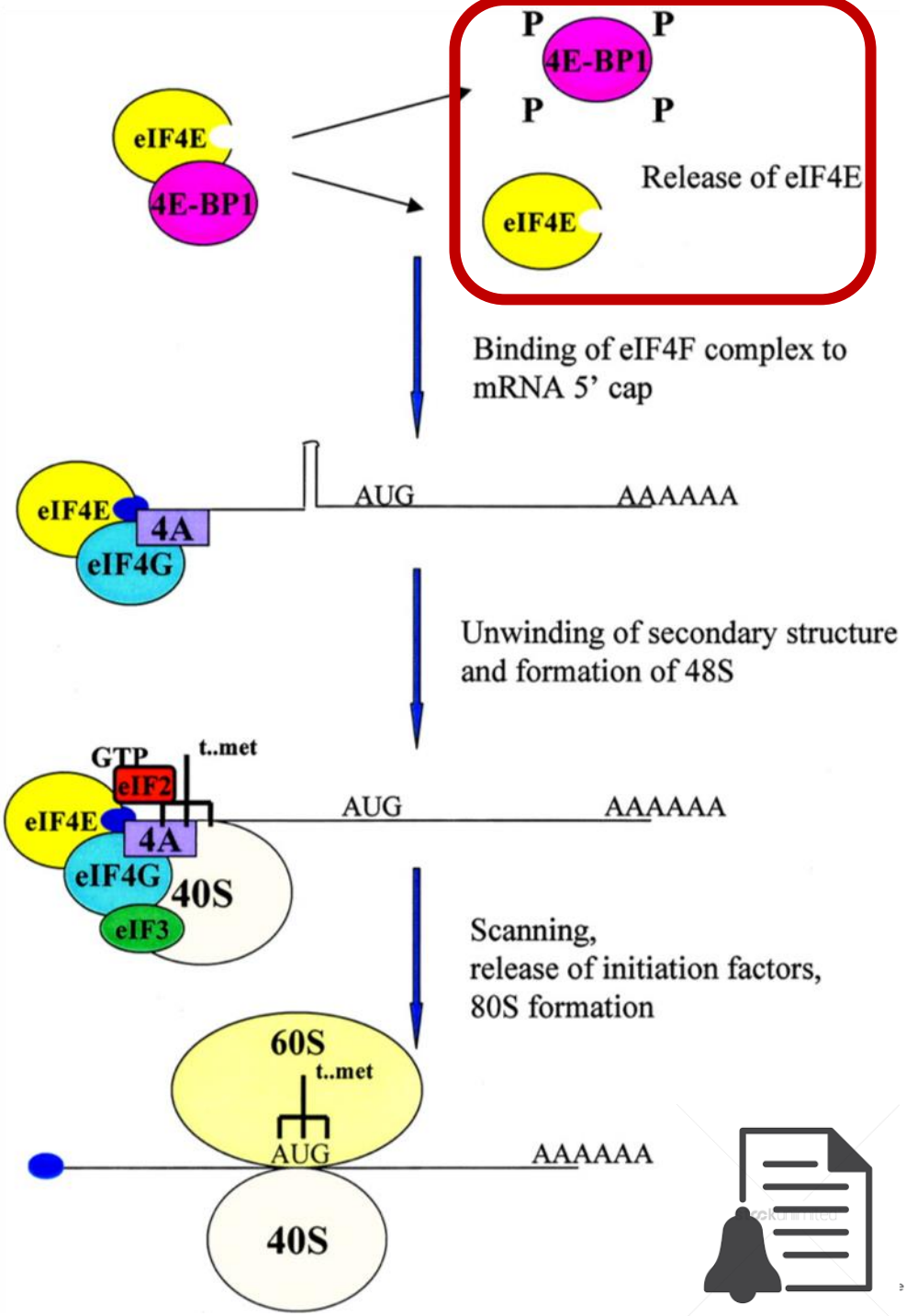
BDRZYS

0 PLAN

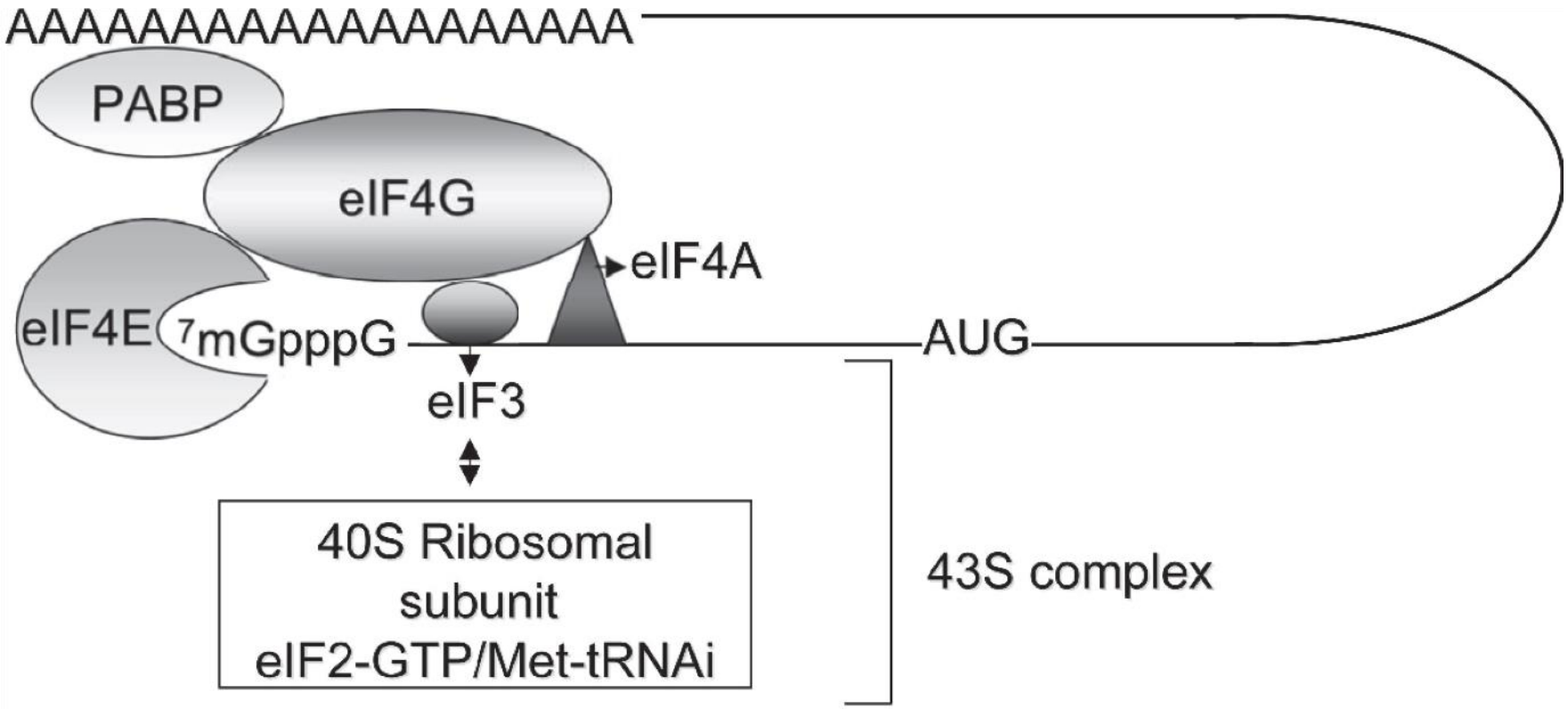
- Régulation transcriptionnelle
- **Régulation post-transcriptionnelle**
  - Epissage
  - Edition de l'ARN
  - ARN non codants
  - **Traductionnelle**
  - Post-traductionnelle

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



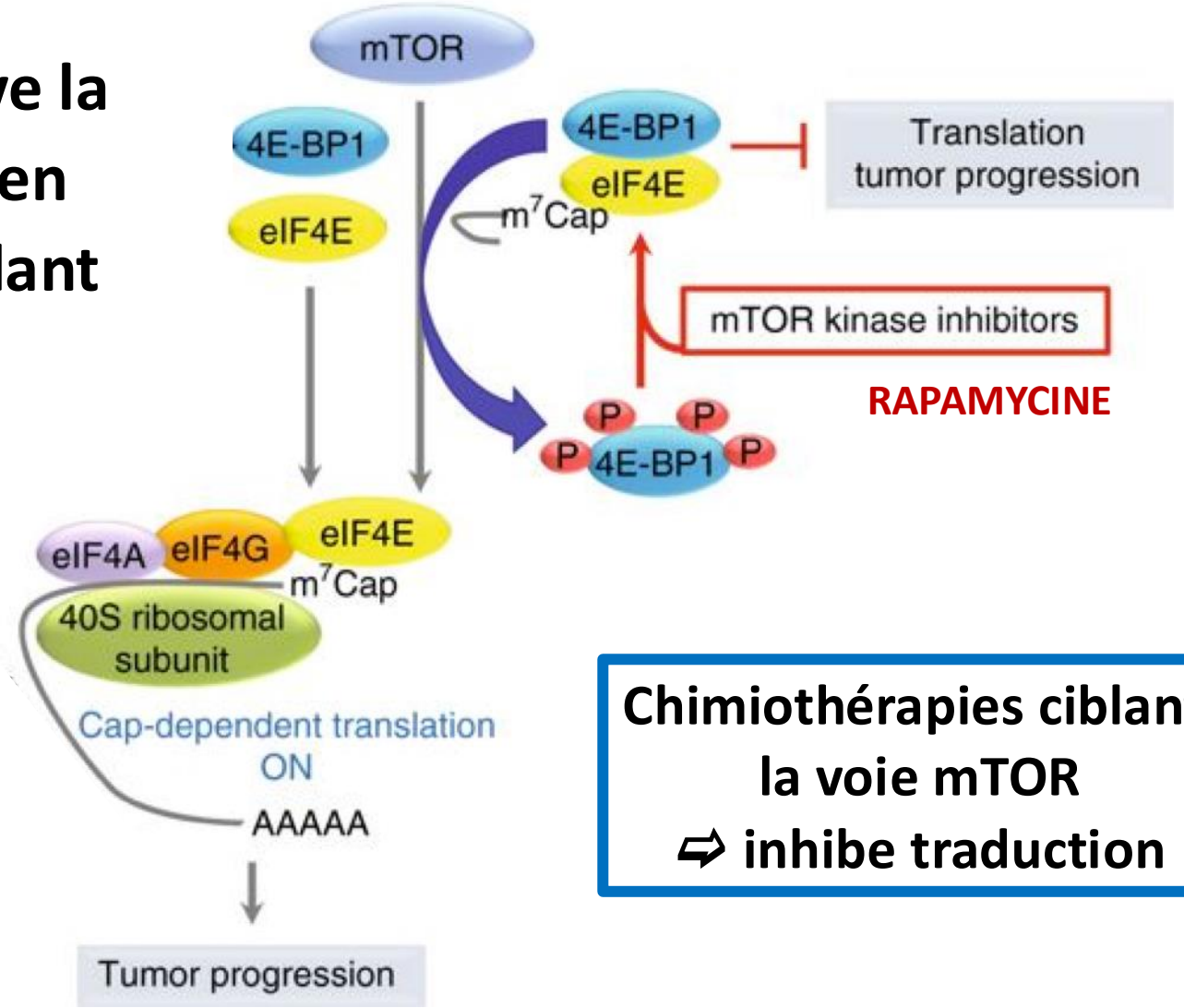
3 Traduction : Initiation



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**

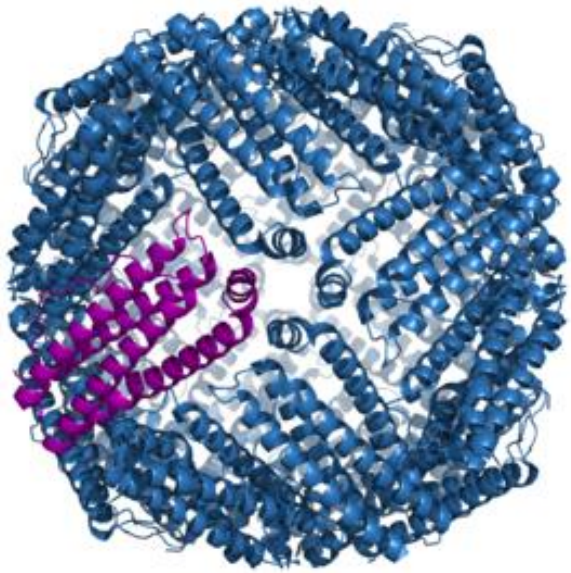


Chimiothérapies ciblant la voie mTOR
⇨ inhibe traduction

3 Traduction : Métabolisme du fer

26 | $3d^6 4s^2$
Fe
Iron
55.847

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



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

⇨ **Accumulation** de fer **quand rare: transferrinne et son récepteur** : entrée du Fer dans la cellule

⇨ **Stockage si excès: ferritine** (foie et rein)

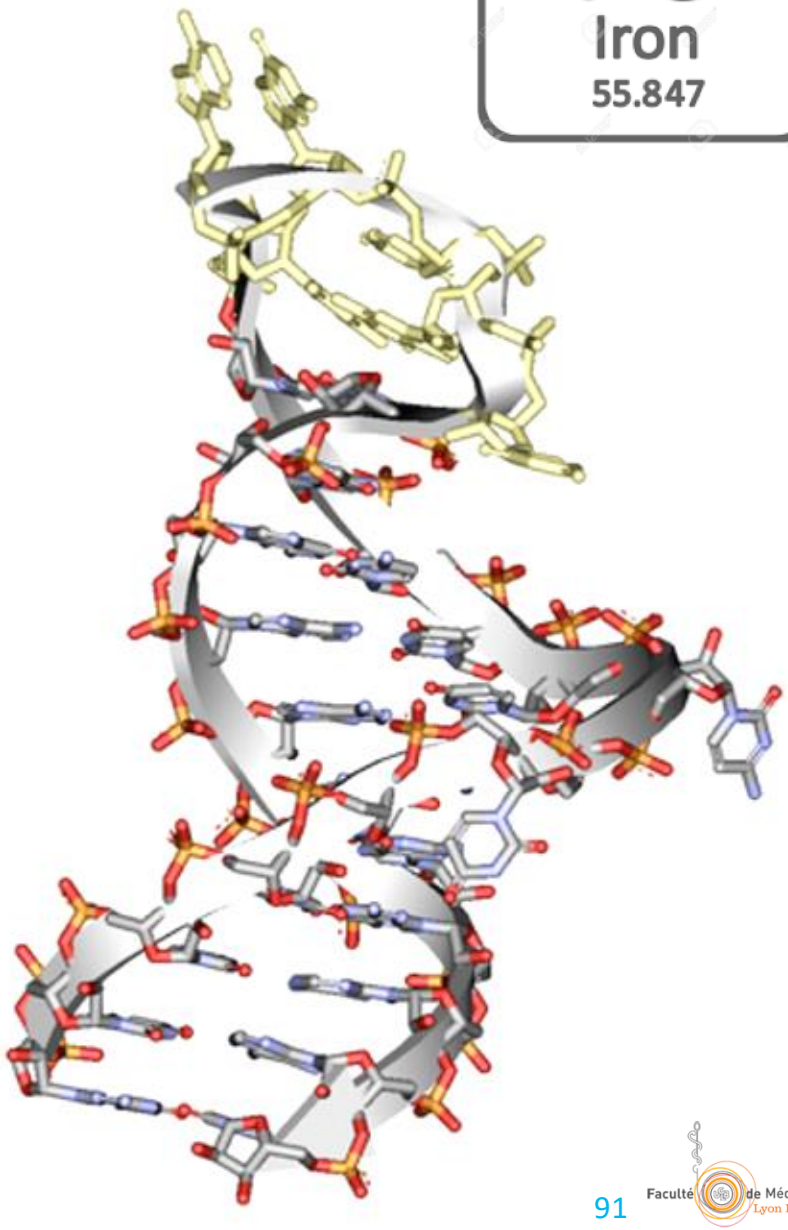
Faculté de Médecine Lyon Est

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)

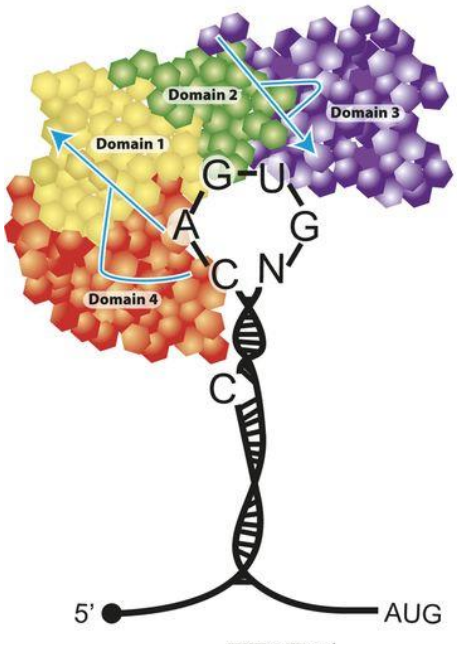
IRP=ACONITASE



3 Traduction : Métabolisme du fer

26 | $3d^6 4s^2$
Fe
Iron
55.847

Fe ↓



IRP liée aux IRE de l'ARNm

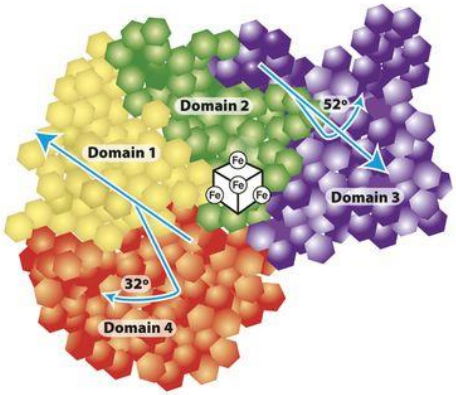
ISC assembly

ISC disassembly

NO
H_2O_2

hypoxia

Fe ↑



IRP cytosolique

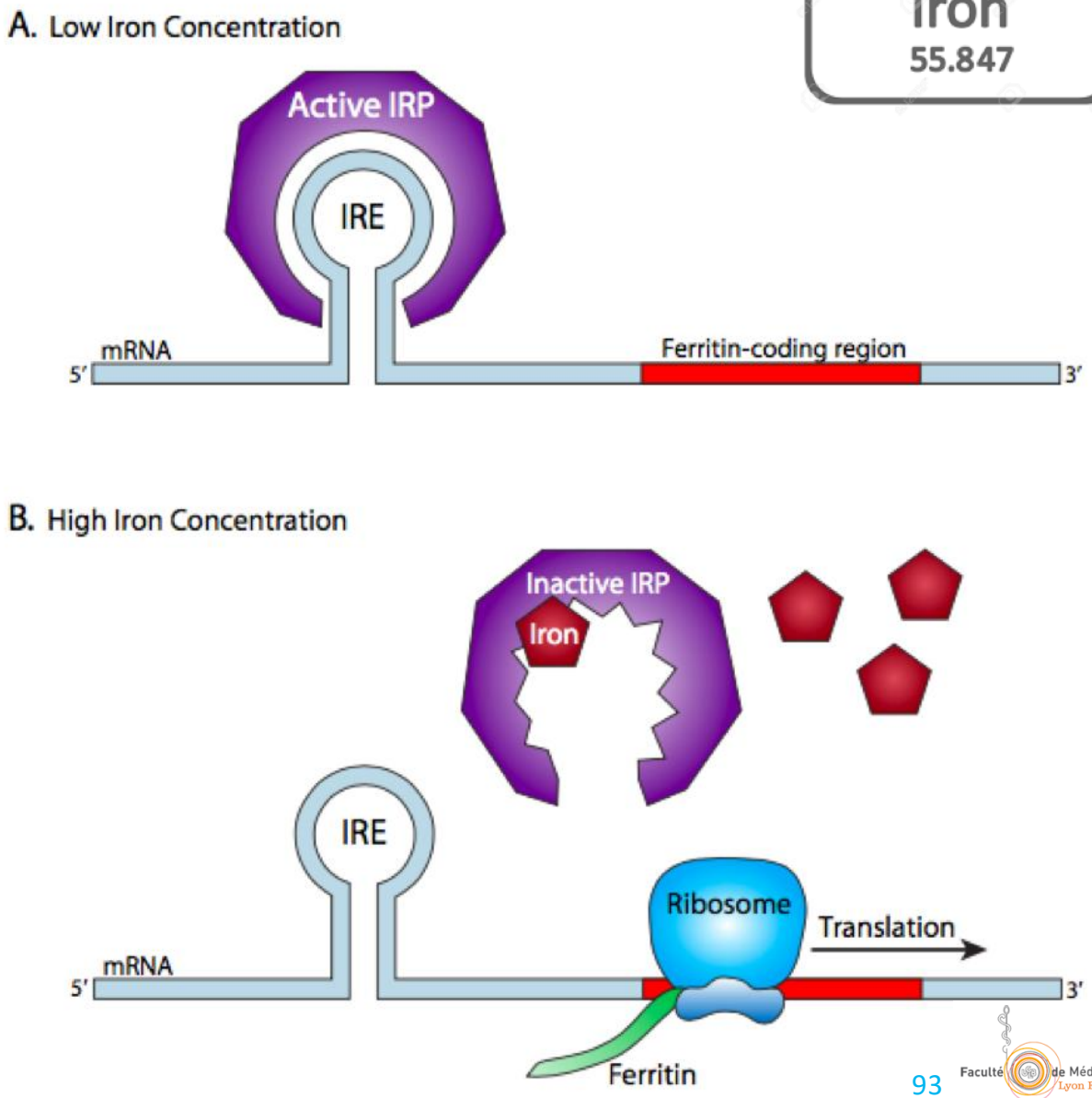
Les IRP se fixent aux IRE en absence de fer

Faculté de Médecine Lyon Est

3 Traduction : Métabolisme du fer

26 $3d^6 4s^2$
Fe
Iron
55.847

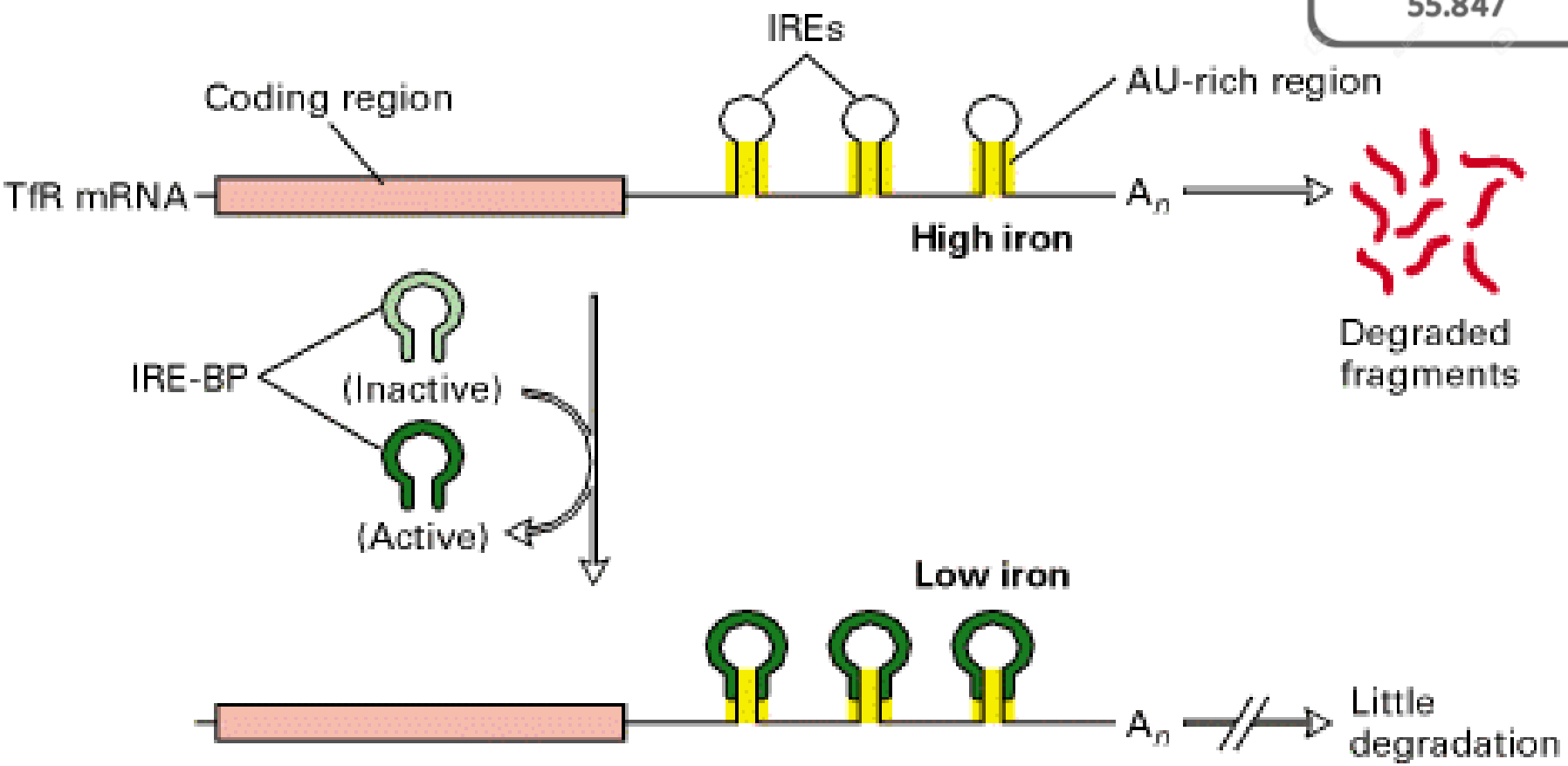
Ferritine (IRE en 5'UTR): **fixation des IRP (en absence de fer) bloque l'assemblage du ribosome**
⇨ pas de stockage



Faculté de Médecine Lyon Est

3 Traduction : Métabolisme du fer

26 $3d^6 4s^2$
Fe
Iron
55.847



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**

Faculté de Médecine Lyon Est

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

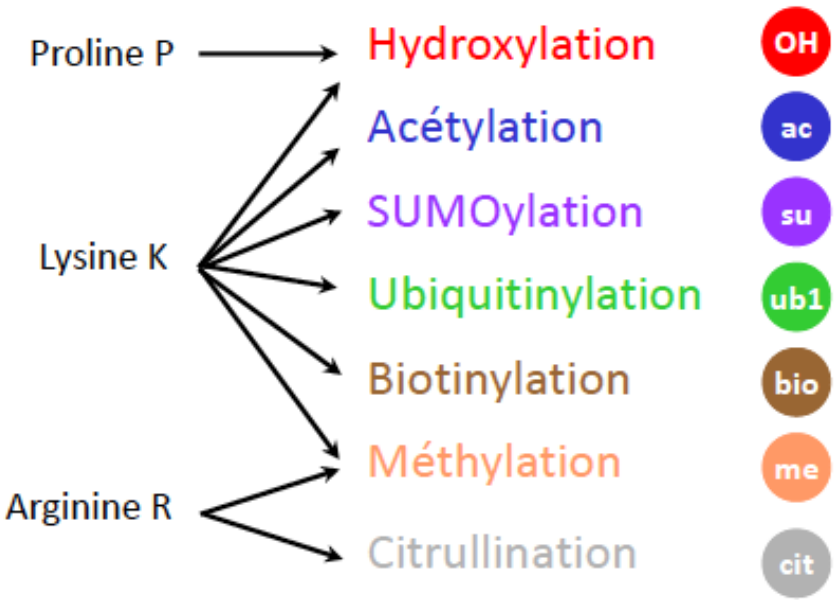
4 Post-traduction : Modifications post-traductionnelles

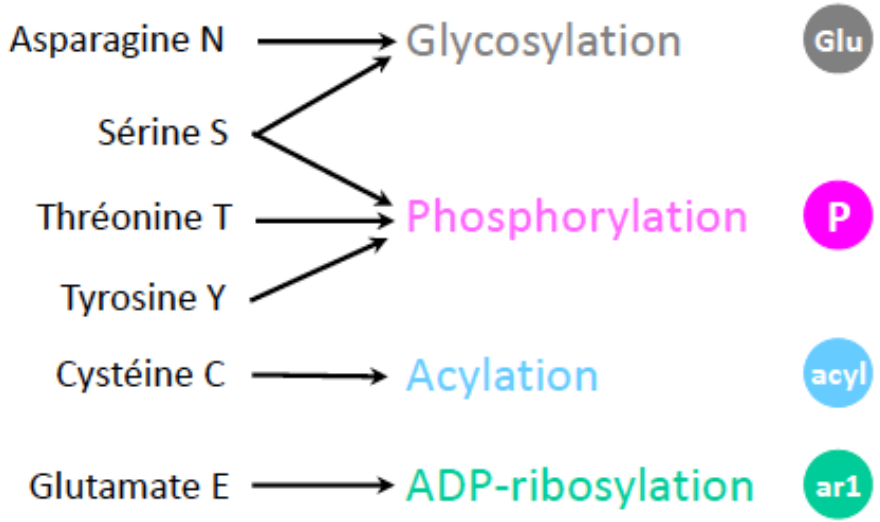
- Très diverses
  - **Addition d'un groupement fonctionnel** : acetylation, methylation, phosphorylation, hydroxylation, glycosylation, myristoylation, palmytoylation, etc
  - **Addition de peptides/proteines** : ubiquitination, sumoylation
  - **Changement de la nature chimique des AA** : citrullination,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

Faculté de Médecine Lyon Est

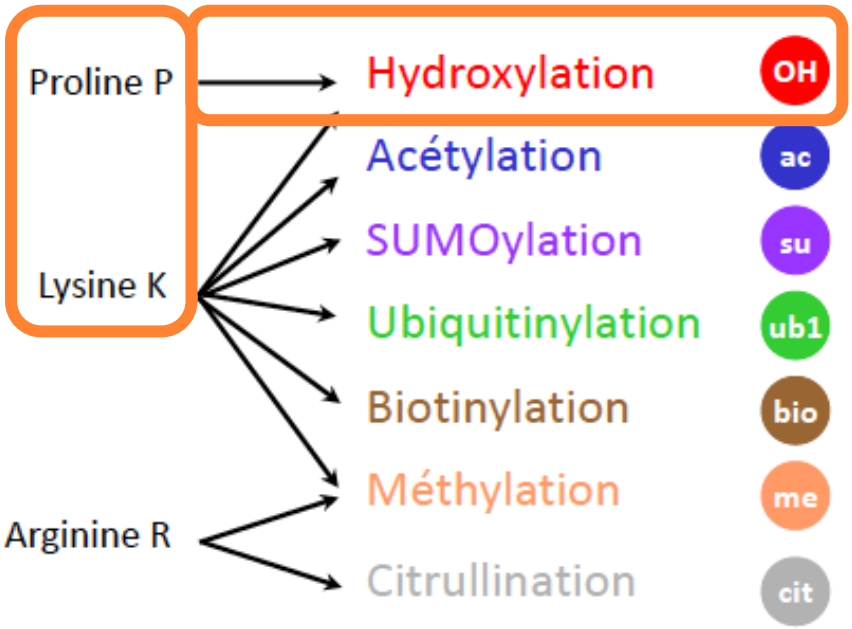
4 Post-traduction : Modifications post-traductionnelles

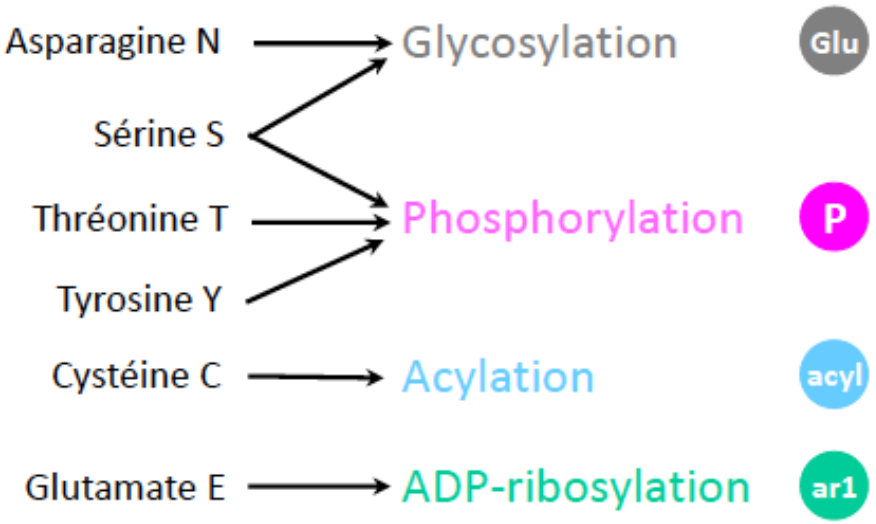
- Très diverses
- Souvent **spécifiques d'AA**





4 Post-traduction : Hydroxylation

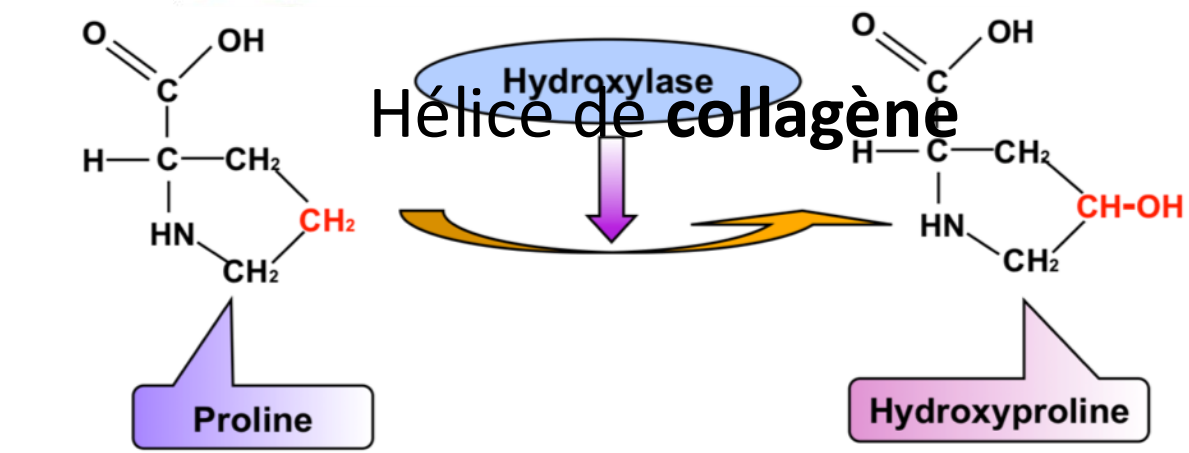




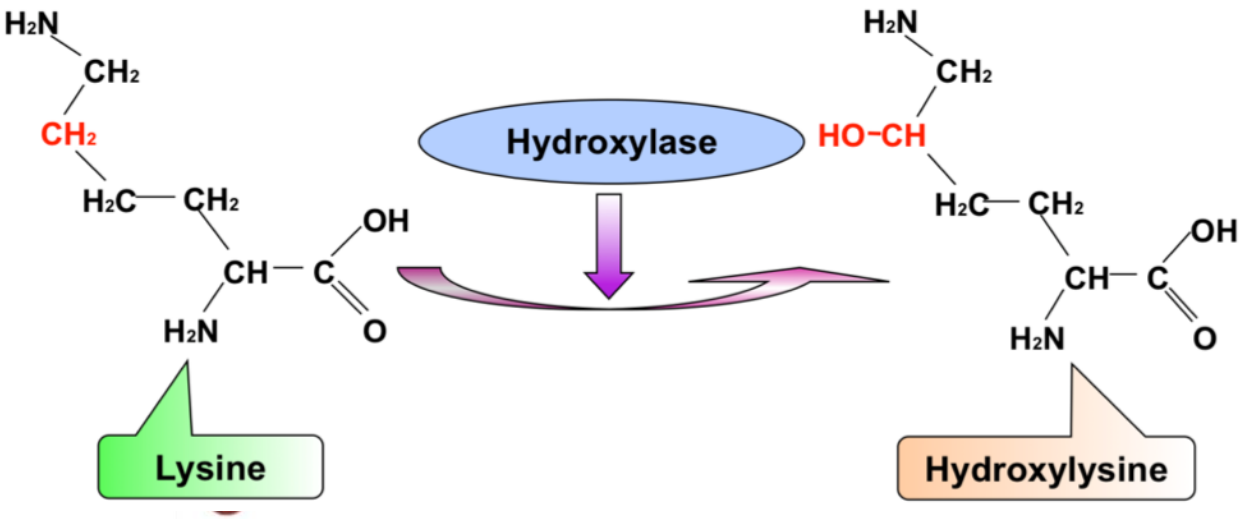
Transfert d'un **hydroxyle**
sur une **Proline** ou une **Lysine**
par une **hydroxylase**

4 Post-traduction : Hydroxylation

Hélice de **collagène**

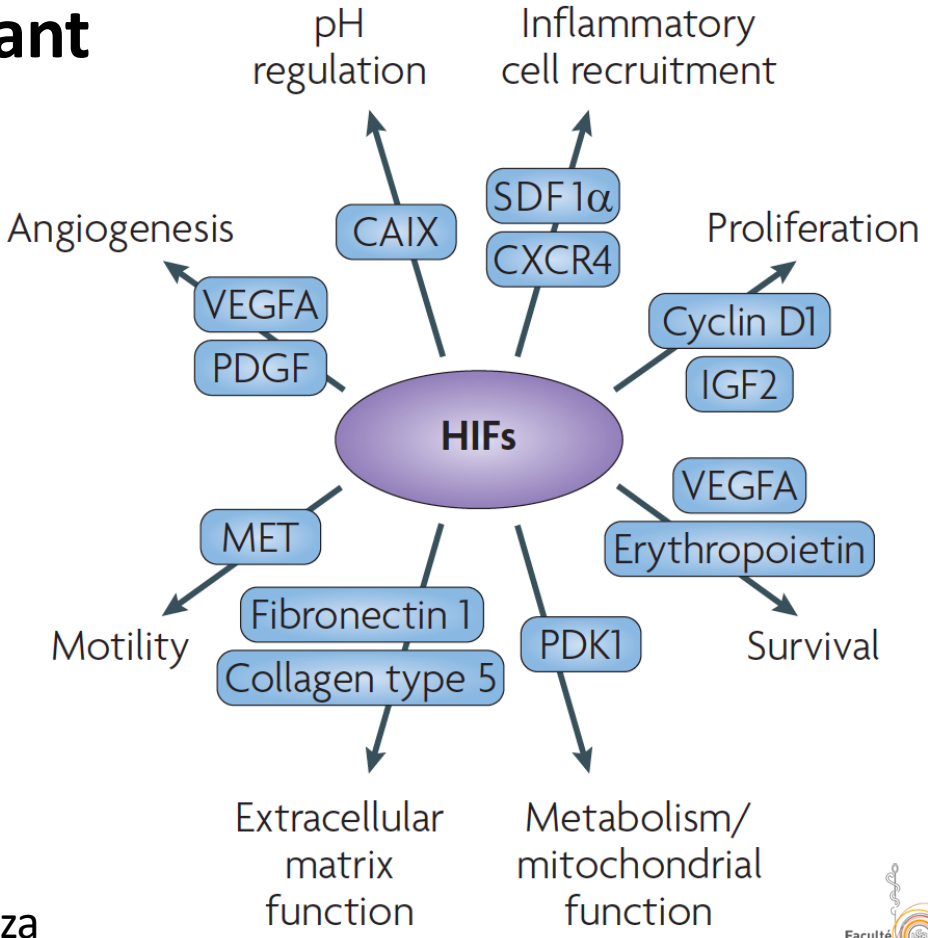


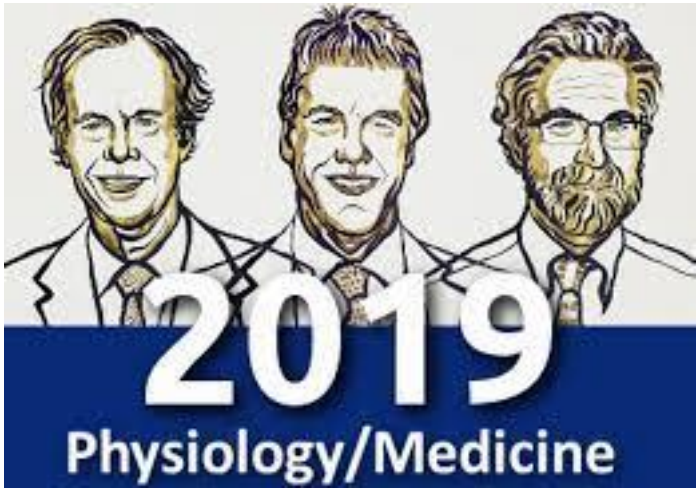
(b)



4 Post-traduction : Hydroxylation

- **HIF1α** (Hypoxia Inducible Factor 1α) **est induit par l'hypoxie ⇨ transcription de gènes-cibles permettant l'adaptation cellulaire à l'absence d'O_2**



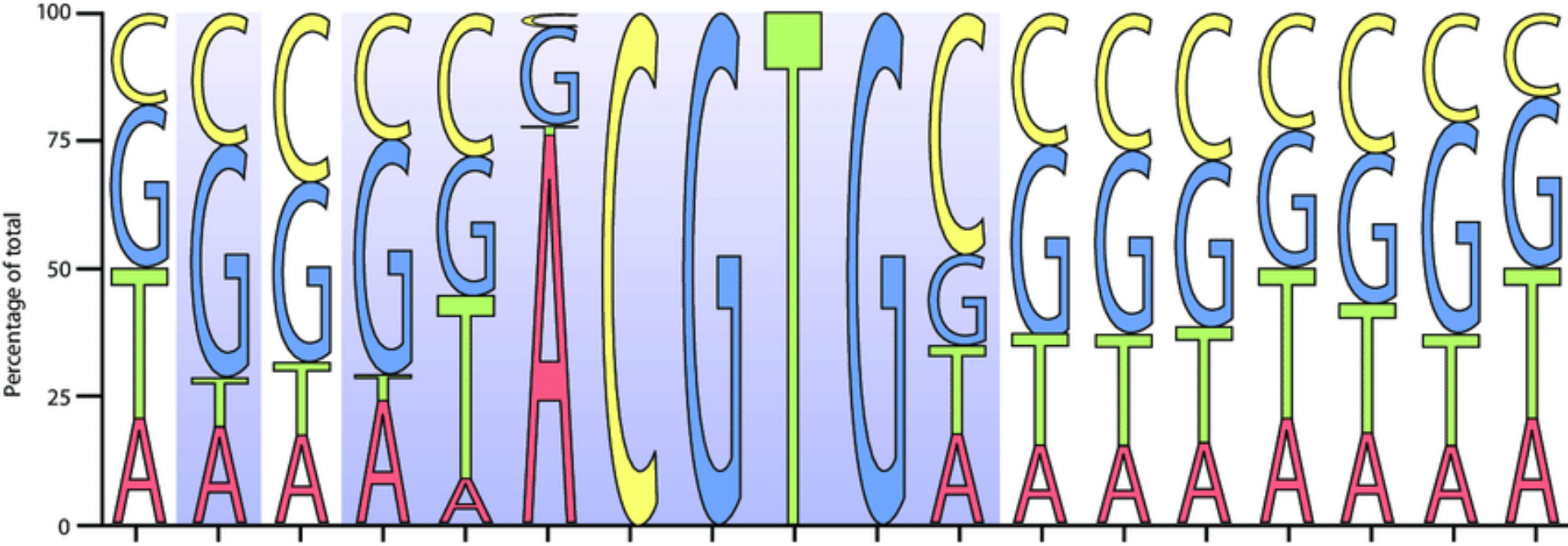


William Kaelin, Peter Ratcliffe, Gregg Semenza

4 Post-traduction : Hydroxylation

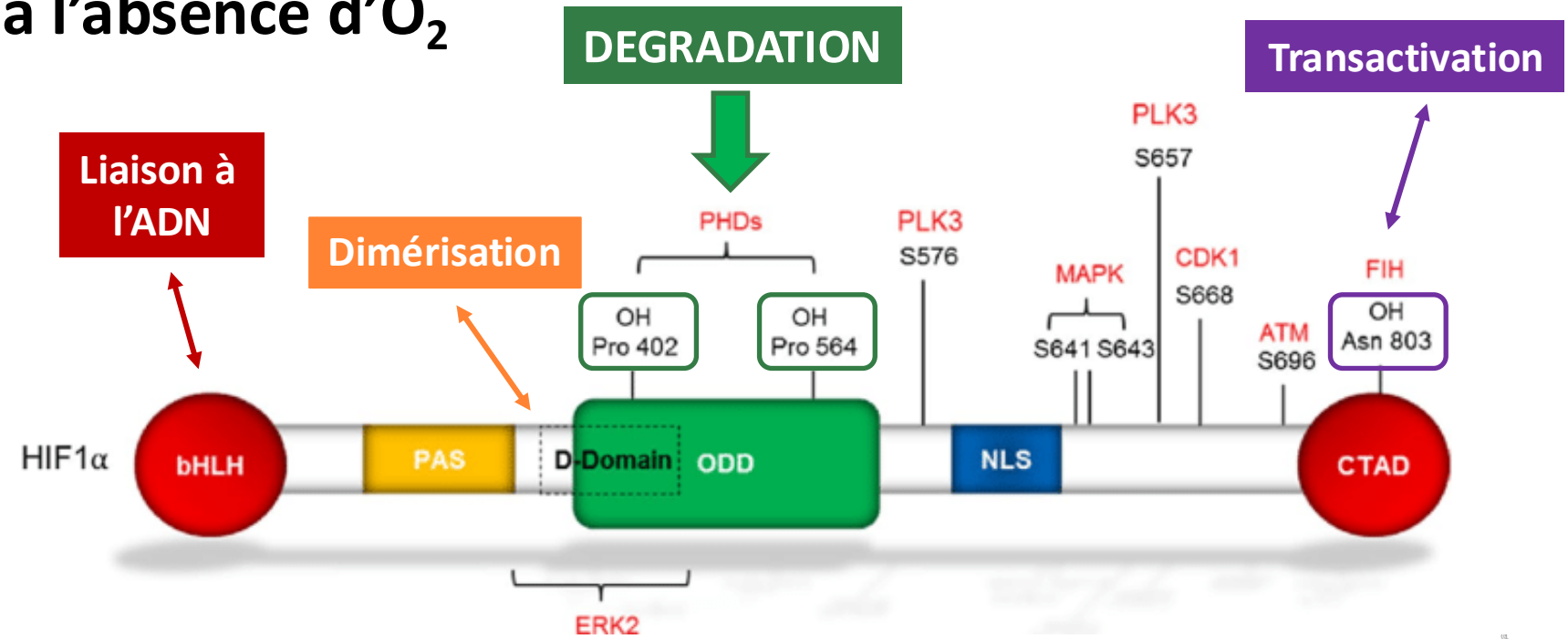
- **HIF1α** (Hypoxia Inducible Factor 1α) **est induit par l'hypoxie ⇨ transcription de gènes-cibles permettant l'adaptation cellulaire à l'absence d'O_2**

HIF Response Element (HRE)

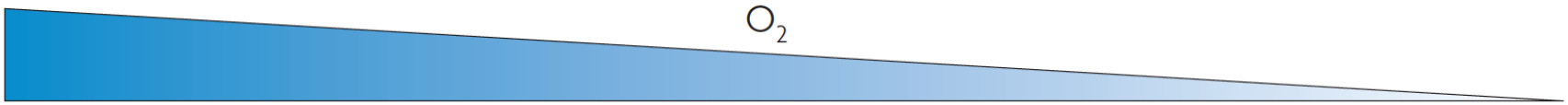


4 Post-traduction : Hydroxylation

- **HIF1α** (Hypoxia Inducible Factor 1α) **est induit par l'hypoxie ⇨ transcription de gènes-cibles permettant l'adaptation cellulaire à l'absence d'O_2**



4 Post-traduction : Hydroxylation



Beaucoup d'O2

(or ↑ ROS, fumarate, succinate or NO)

Active HIF hydroxylases

Inactive HIF hydroxylases

Hypoxie

Phds

FIH

^{HO}Pro — HIFα — Asn^{OH}

VHL-mediated destruction

Inhibition of cofactor recruitment

VHL = E3-ligase d'HIF1α

Inactive HIF

Stable HIFα

Cofactor recruitment

HIFα p300 HIFβ

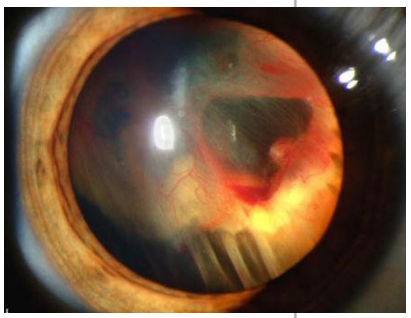
Active HIF

TRANSCRIPTION

Faculté de Médecine Lyon Est

4 Post-traduction : Hydroxylation

- **Mutations inactivatrices de VHL ⇨ HIF1α n'est plus dégradé en présence d'O_2**
- **Autosomique dominante**
- **Tumeurs très vascularisées**
  - Cervelet
  - Moelle épinière
  - Rétine





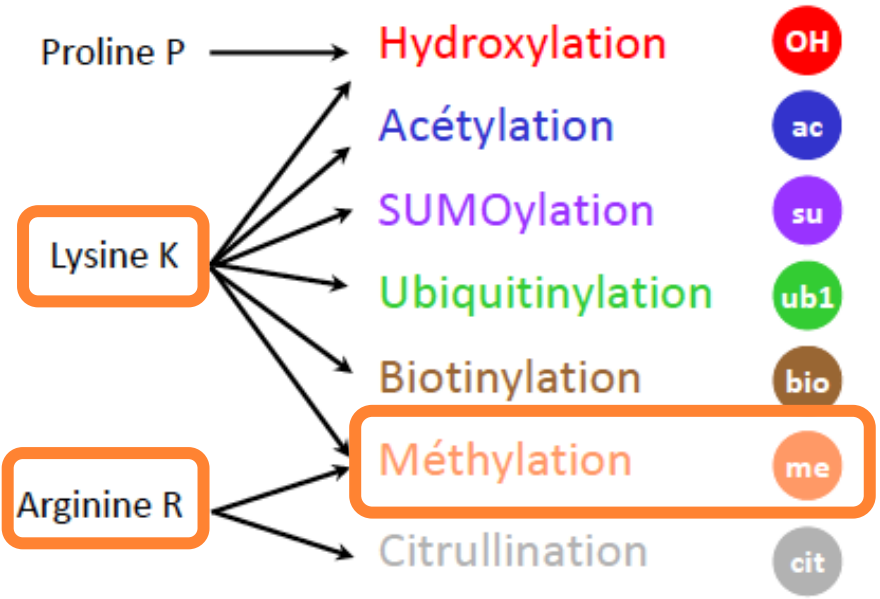


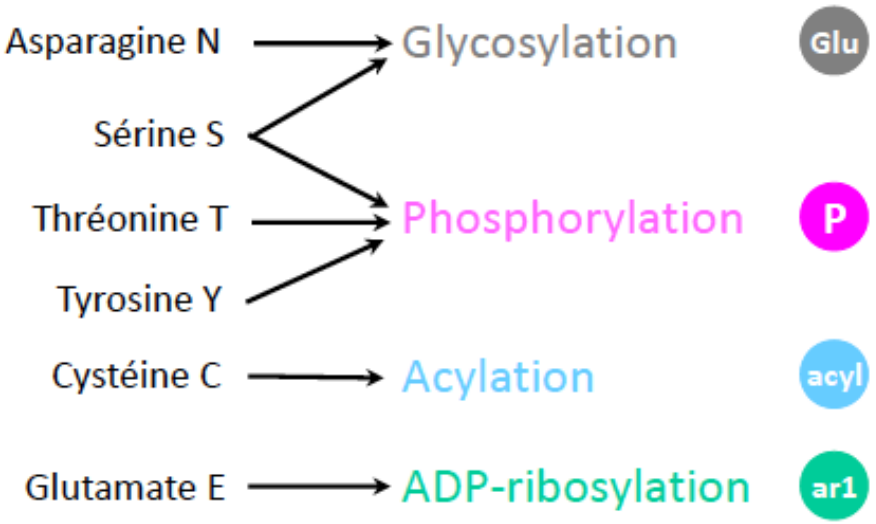




Maladie de Von Hippel-Lindau

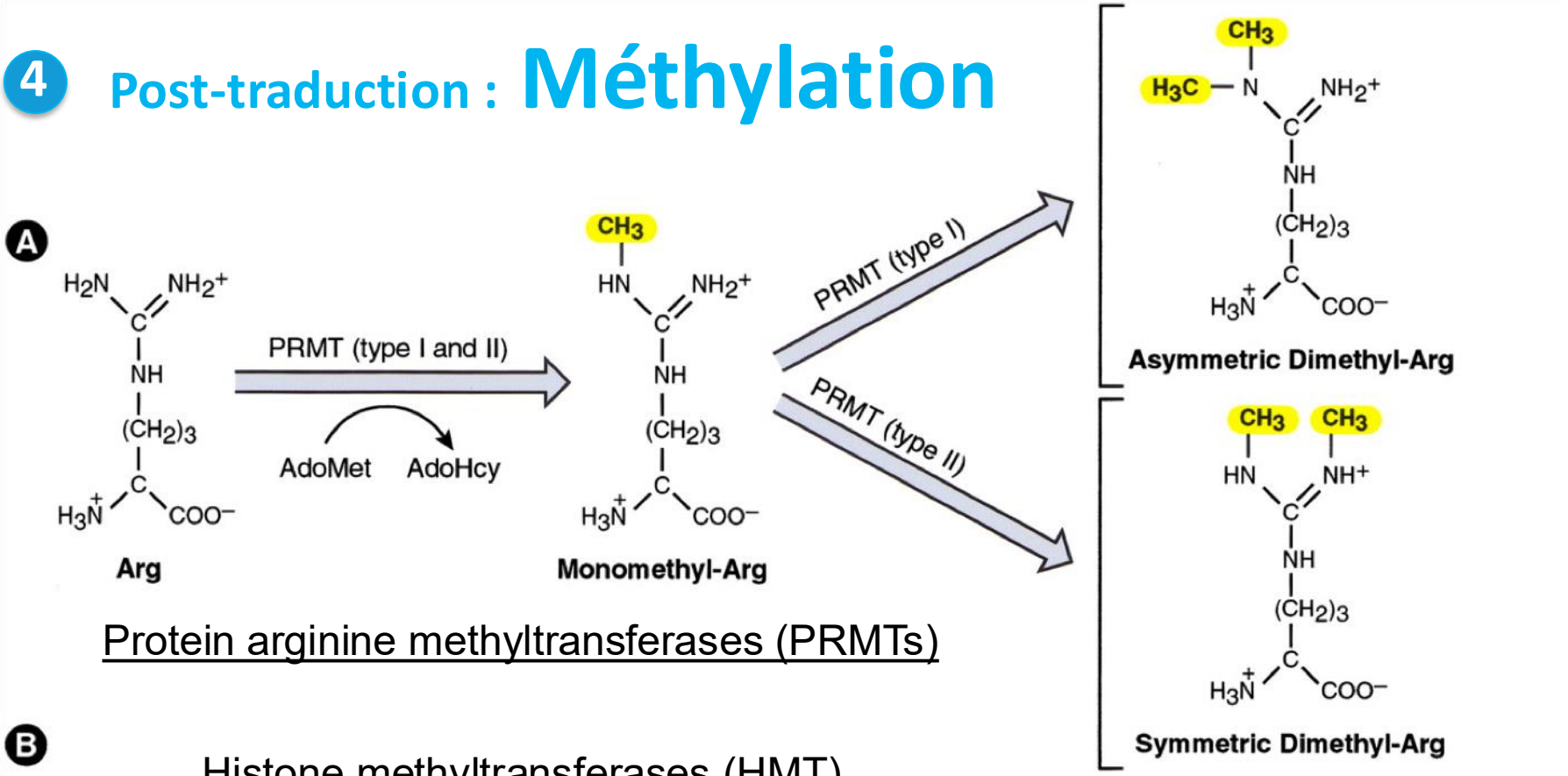
4 Post-traduction : Méthylation



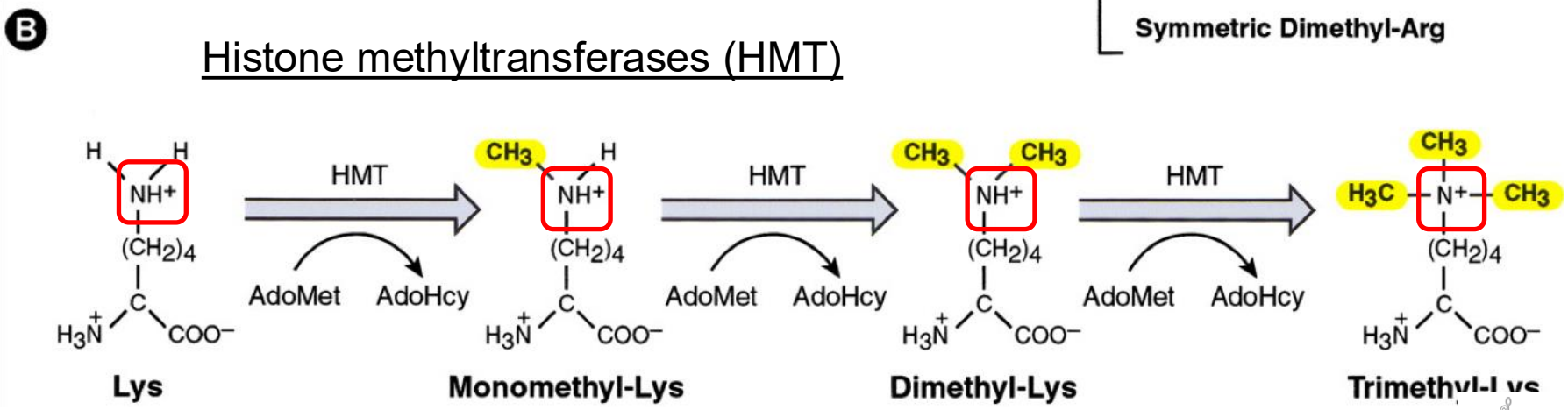


Ajout d'un **groupement méthyle (-CH3)**
sur une **Lysine** ou une **Arginine**

4 Post-traduction : Méthylation



Protein arginine methyltransferases (PRMTs)



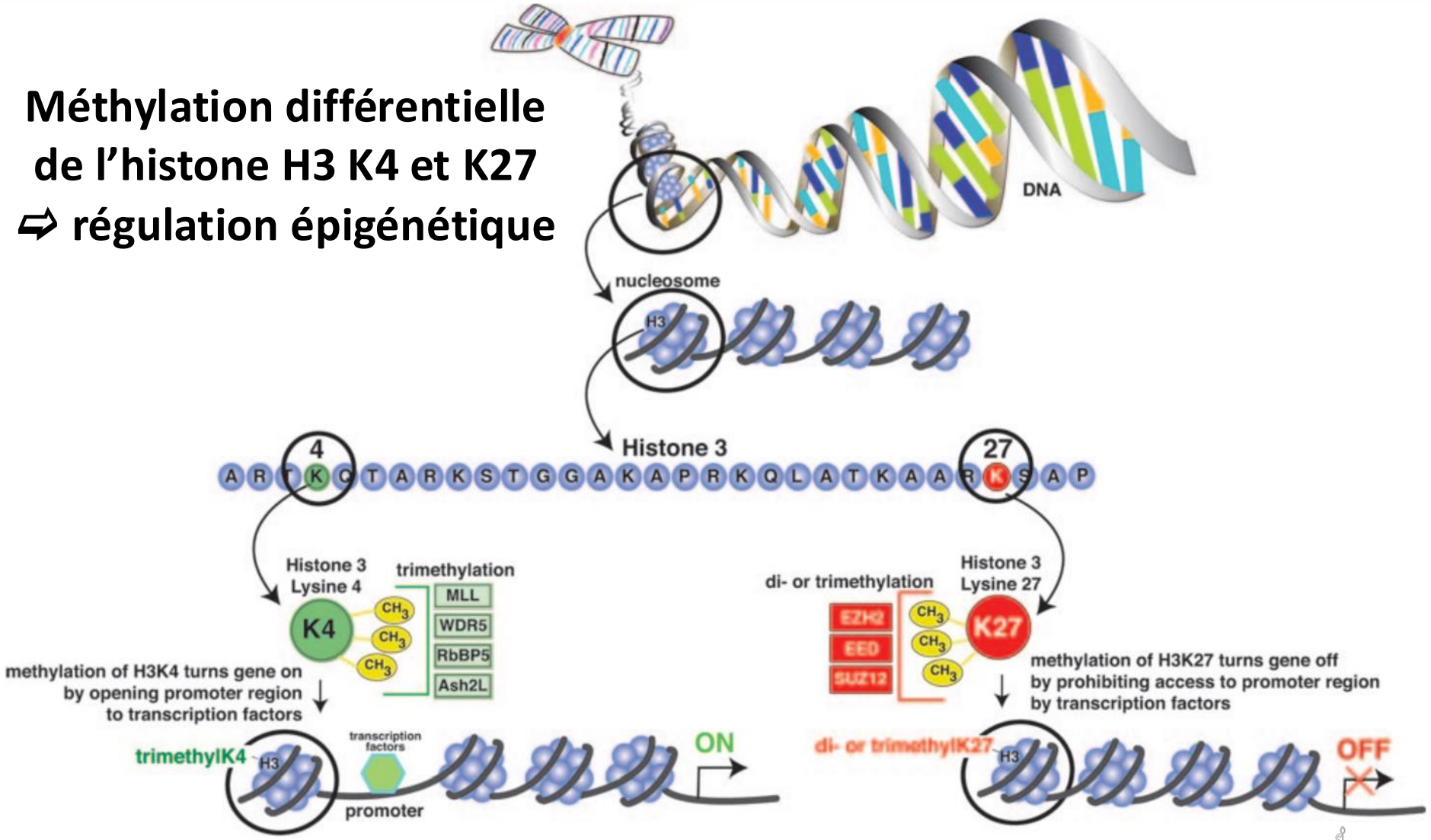
Histone methyltransferases (HMT)

Maintien de la charge (+)

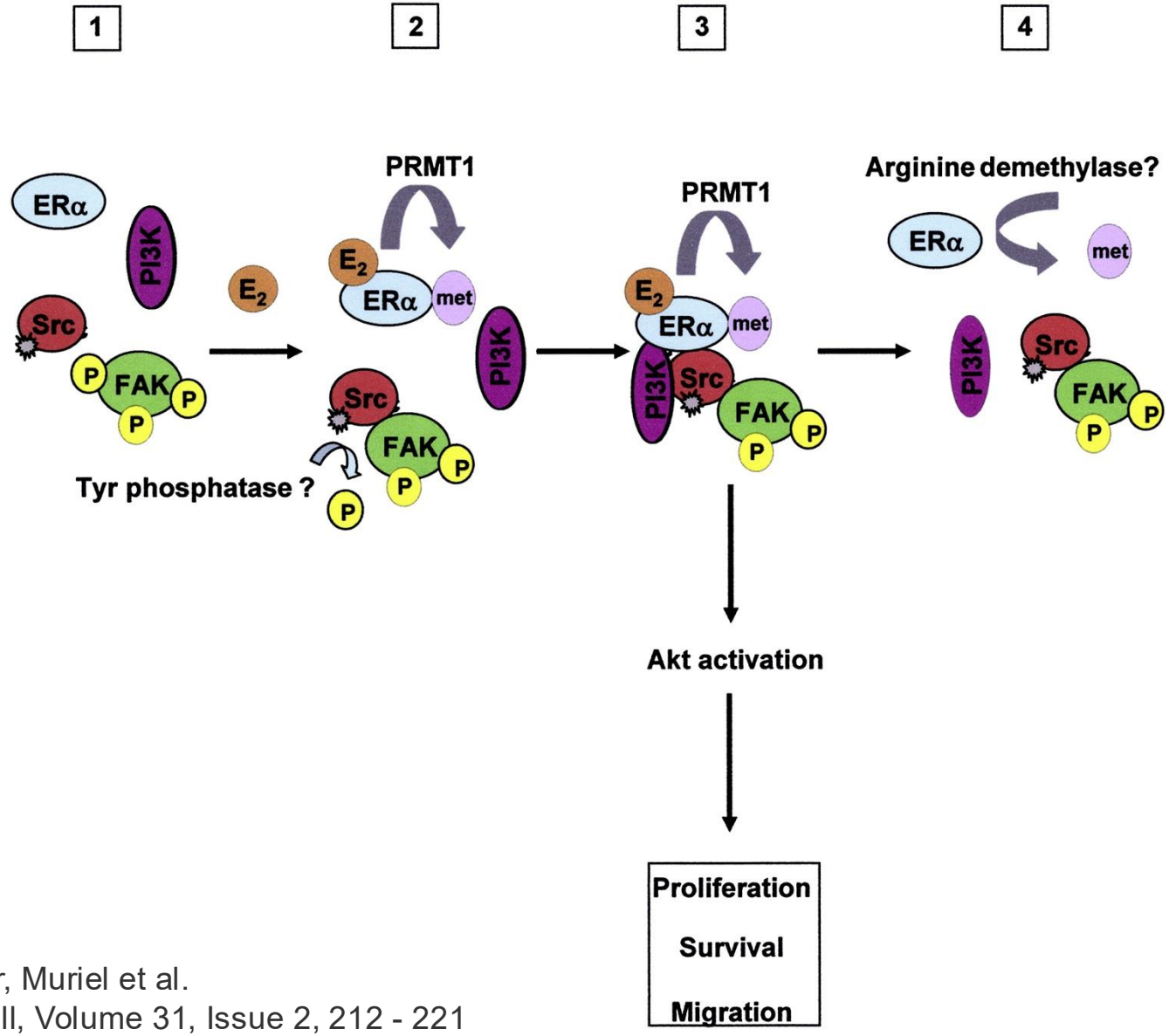
4 Post-traduction : Méthylation

Méthylation différentielle de l'histone H3 K4 et K27

⇨ régulation épigénétique



4 Post-traduction : Méthylation



Le Romancer, Muriel et al.
Molecular Cell, Volume 31, Issue 2, 212 - 221

0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

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
  - **Elimination des protéines mal repliées / anormales**
  - **Signalisation**

Faculté de Médecine Lyon Est

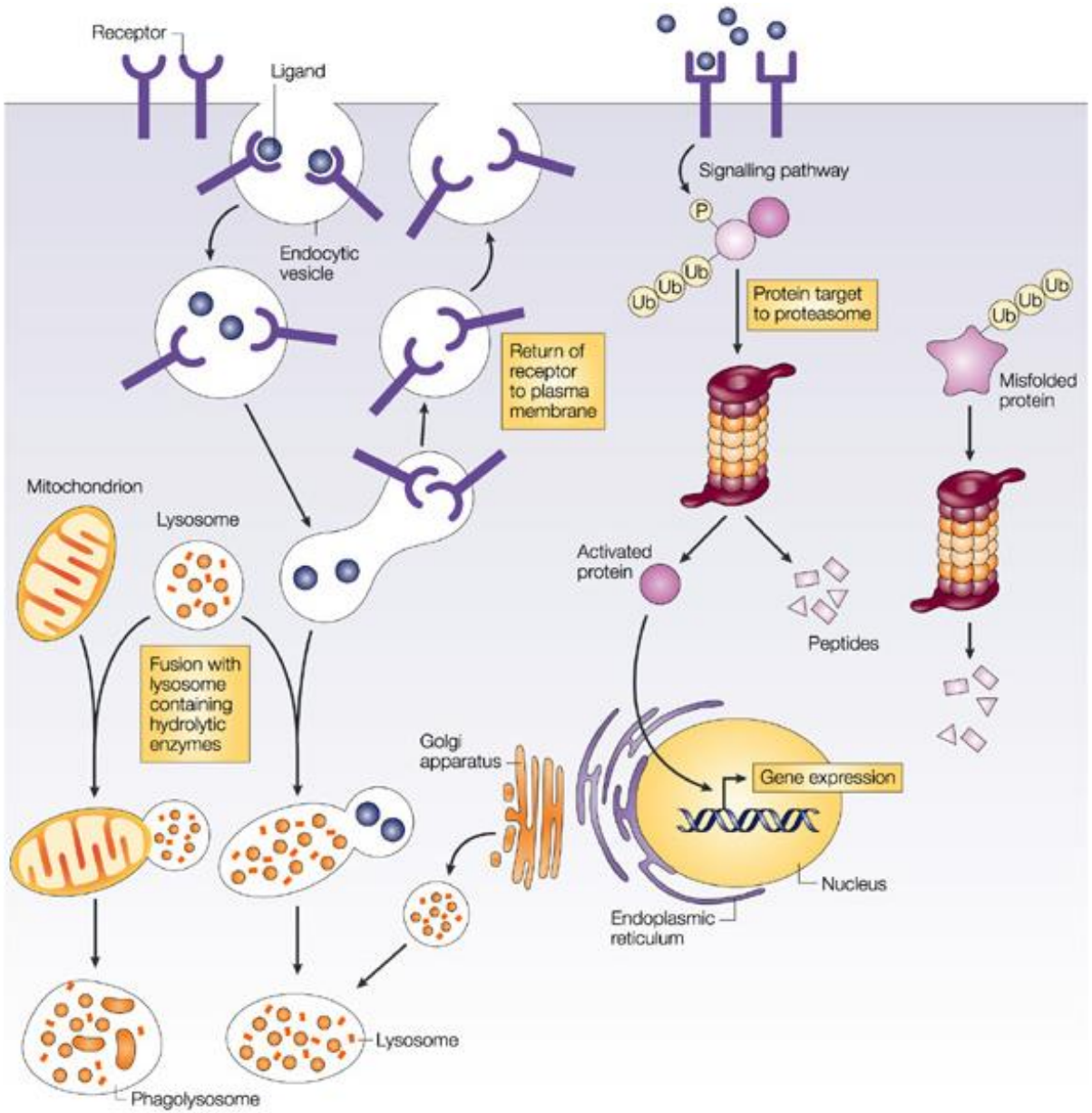
5 Dégradation : 2 voies de dégradation

Lysosome
Autophagie

Yoshinori Ohsumi

Prix Nobel Médecine 2016



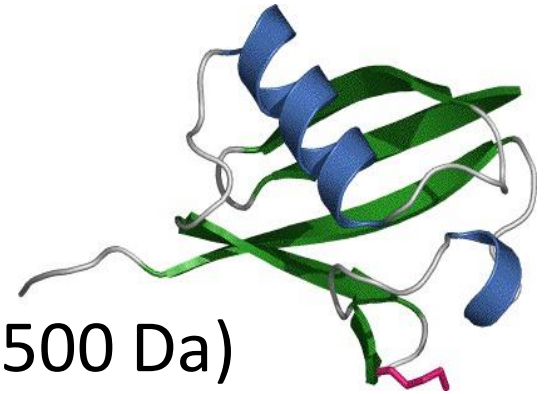


Protéasome (Ubiquitin-Proteasome System)

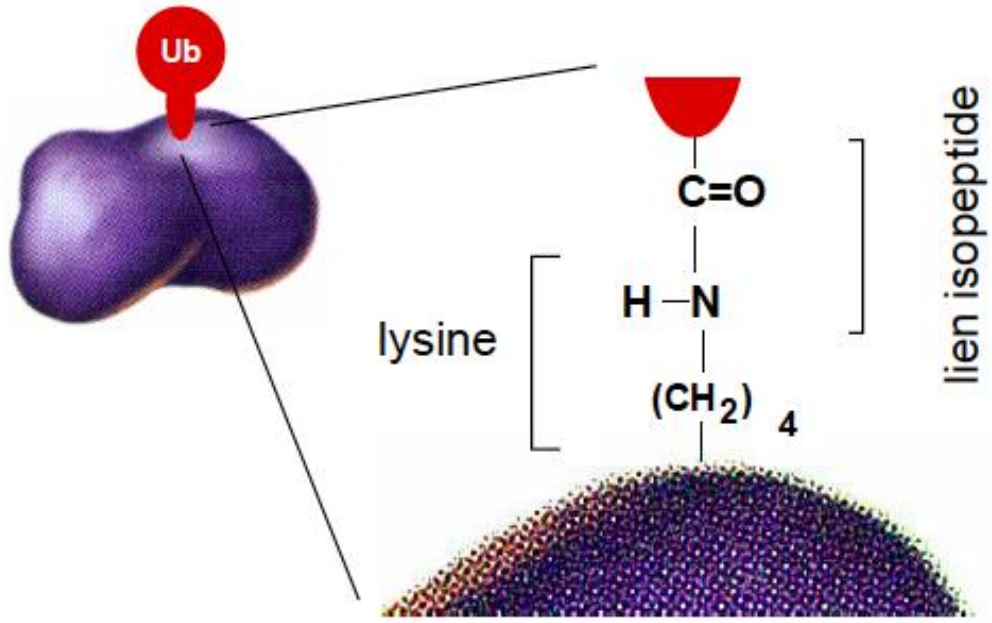
A Ciechanover
A Hershko
I Rose
Prix Nobel Chimie 2004



5 Dégradation : Ubiquitination



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

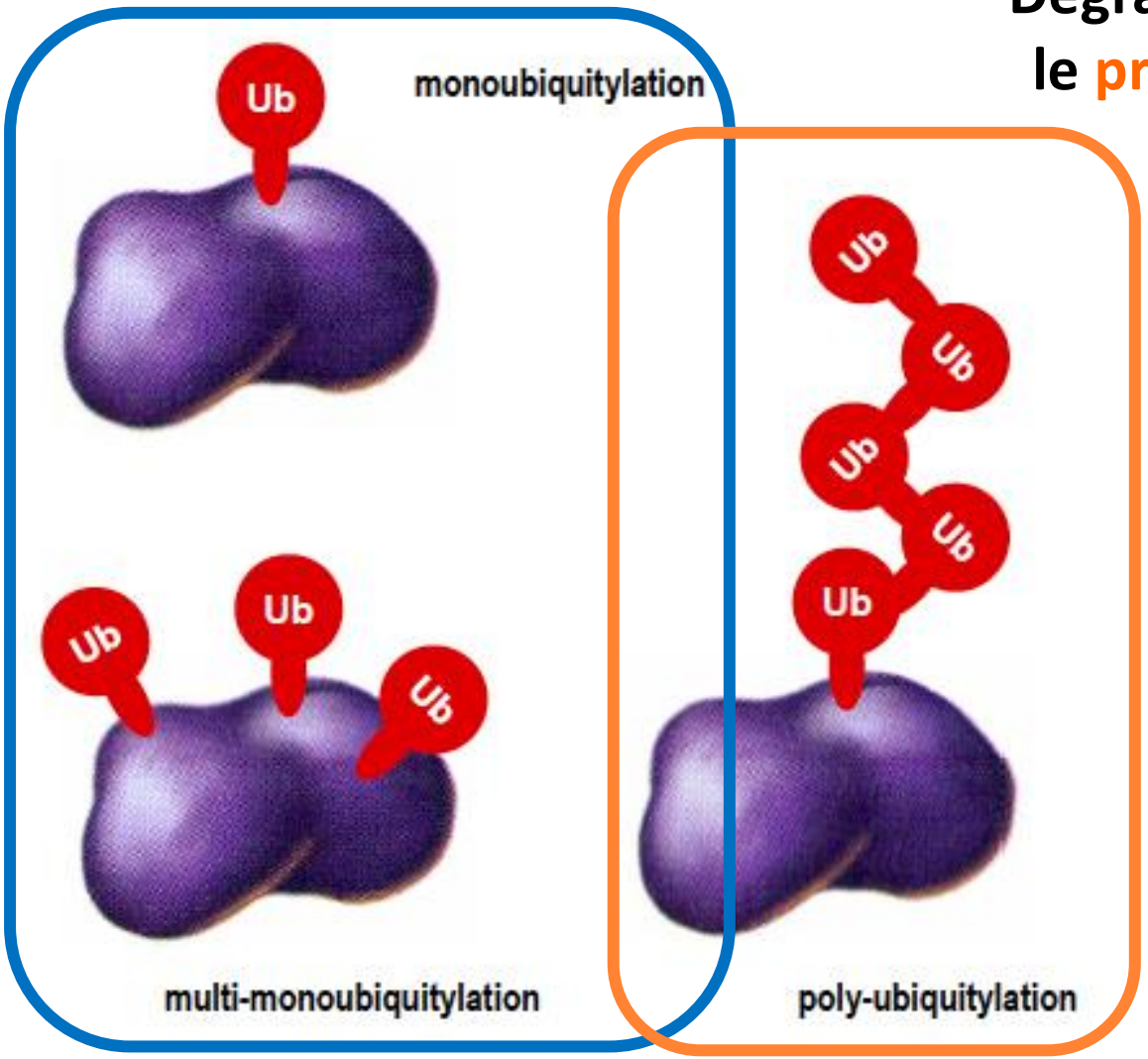


Liaison amide avec le COOH Cter de la glycine terminale et un NH2 de la protéine substrat **(Lys+++)**

5 Dégradation : Ubiquitination

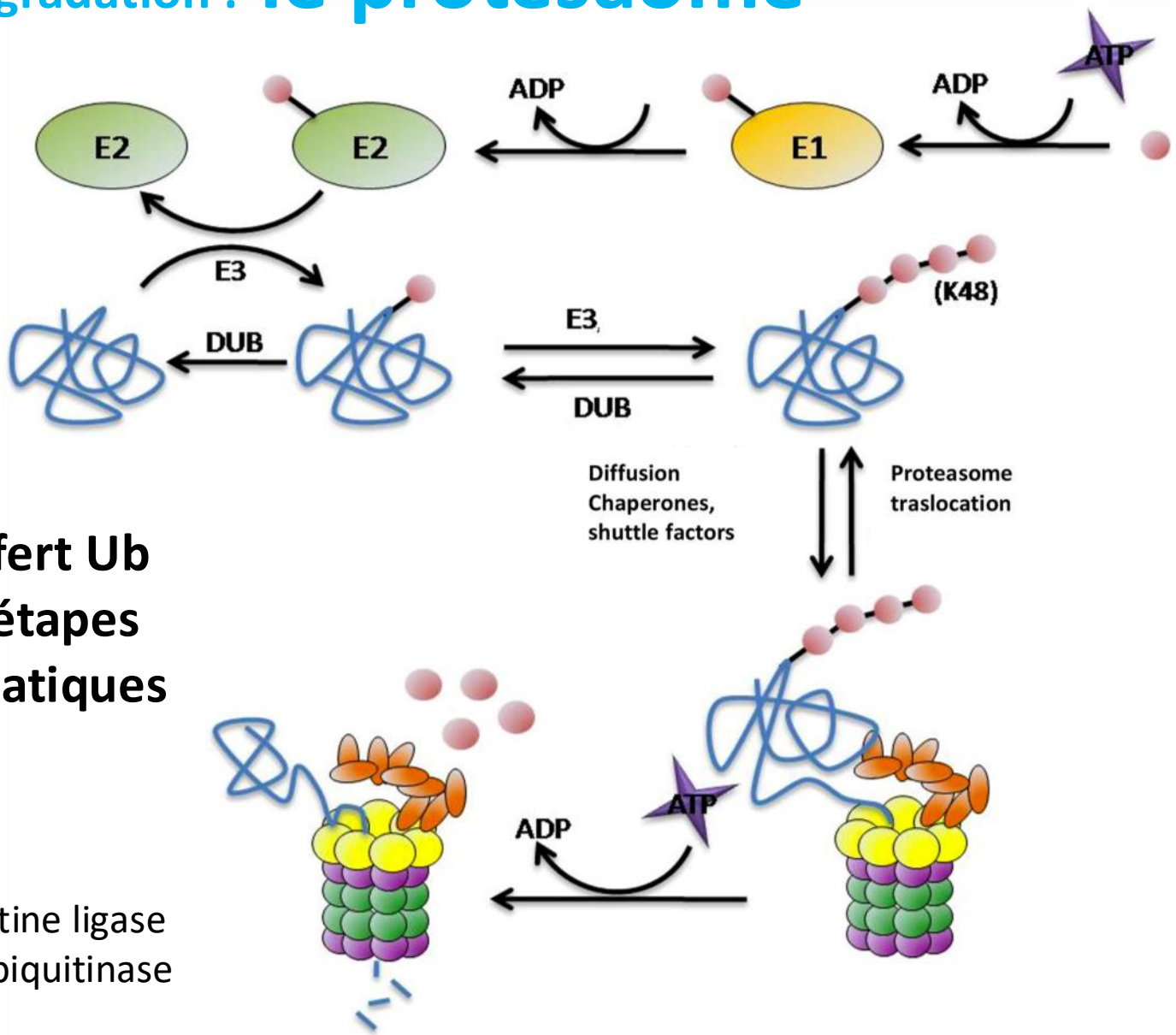
Dégradation par le protéasome

Signalisation, adressage



> 3Ub en chaîne

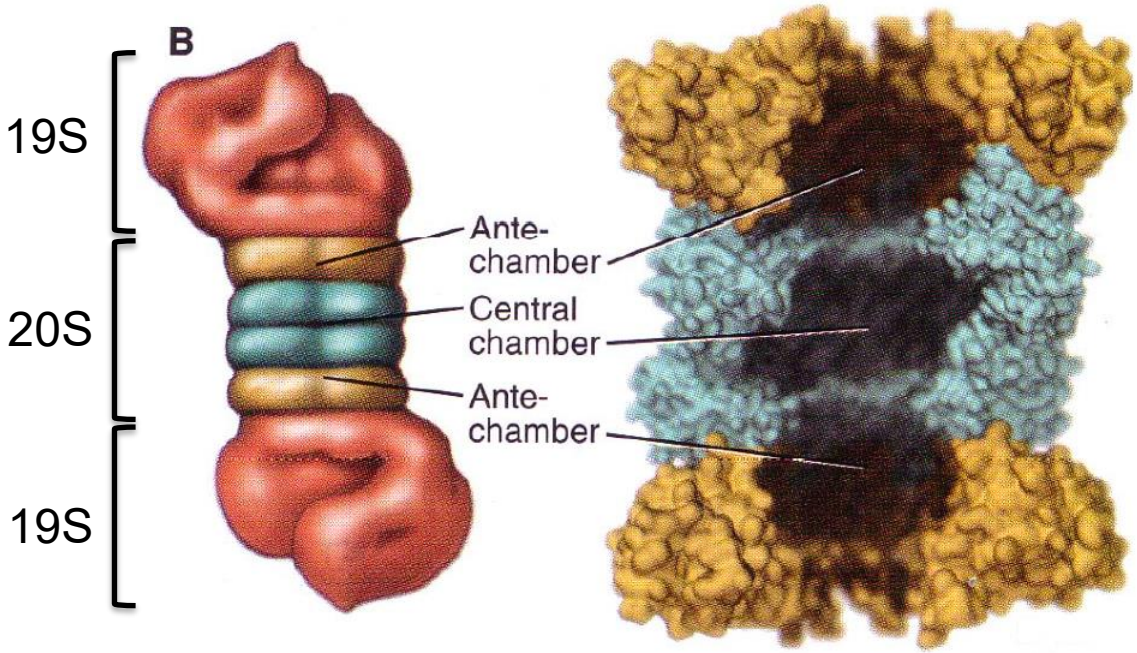
5 Dégradation : le protésaome



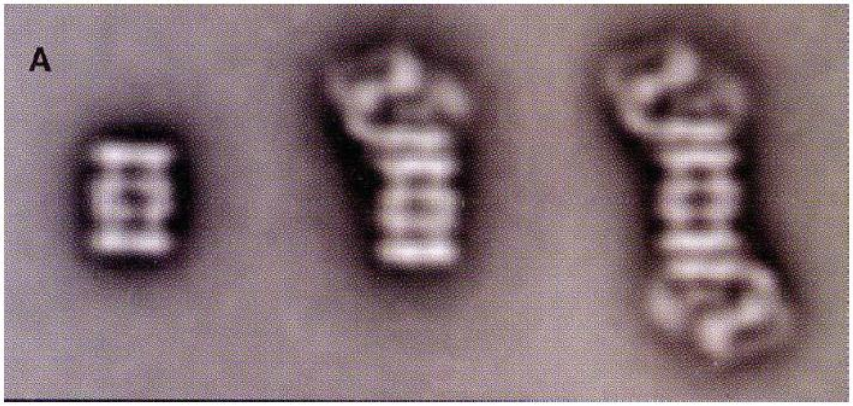
Transfert Ub en 3 étapes enzymatiques

E3 : ubiquitine ligase
DUB : deubiquitinase

5 Dégradation : le protéasome



Protéasome 26S

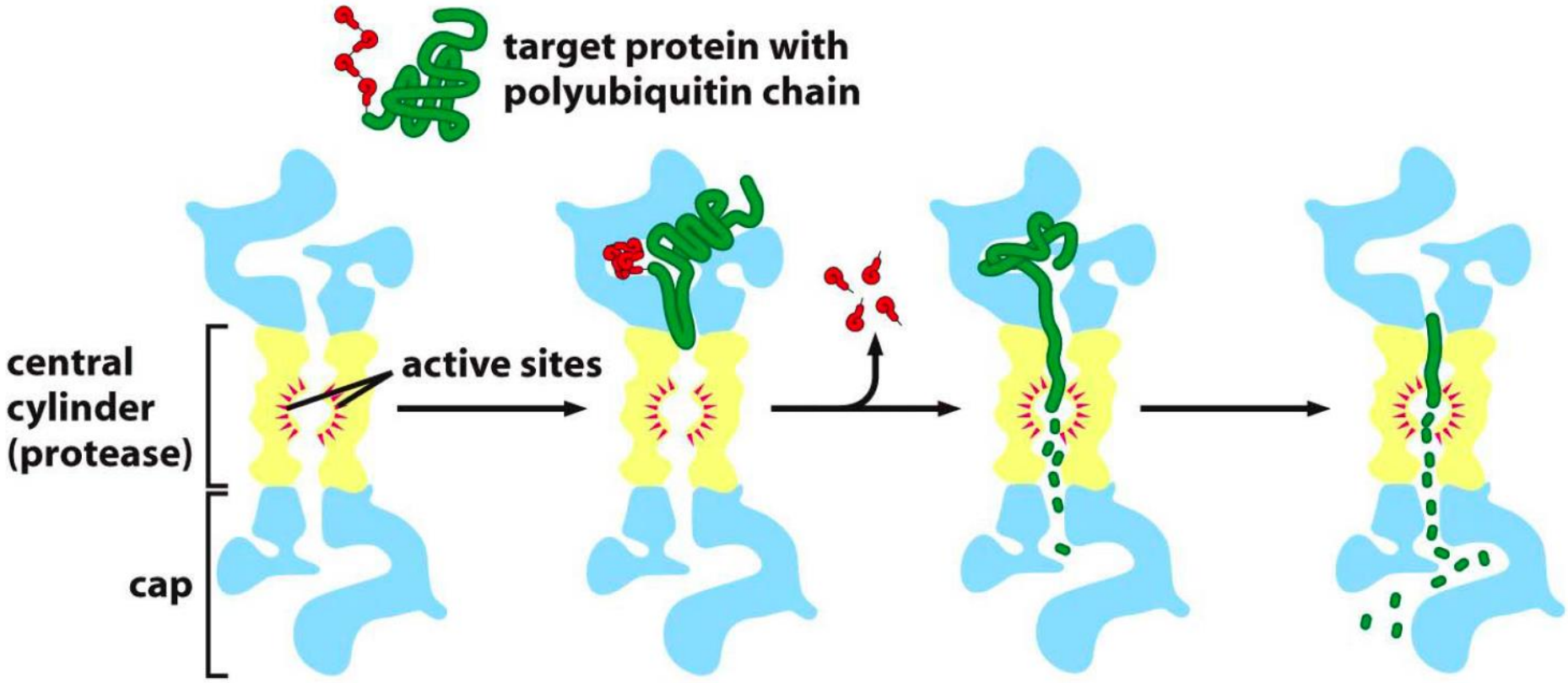


Supra-complexe à activité protéase

responsable de la dégradation des protéines-Ub

⇨ peptides (3-7AA)

5 Dégradation : le protéasome



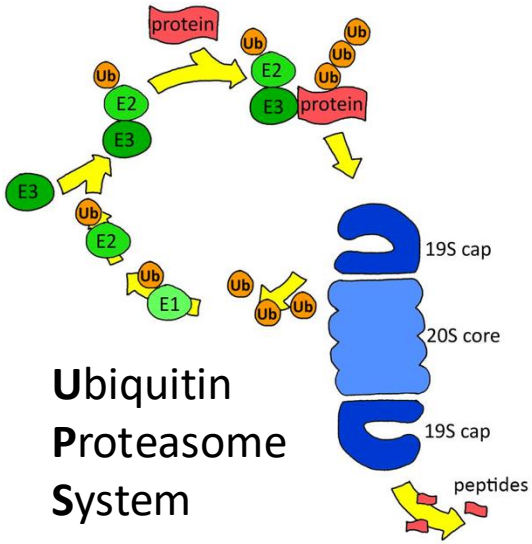
1. Liaison des chaînes poly-Ub et déubiquitination au niveau de la coiffe

2. Translocation et dégradation dans le 20S

5 Dégradation : le protéasome

Dégradation des **protéines mal repliées**

Recyclage des AA



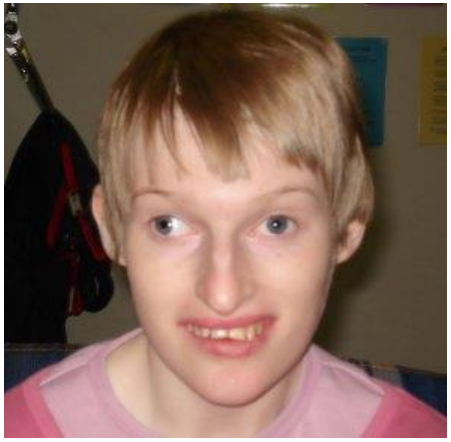
Ubiquitin
Proteasome
System

Signalisation intracellulaire

Contrôle temporelle au cours du **développement**

Contrôle de la **localisation subcellulaire**

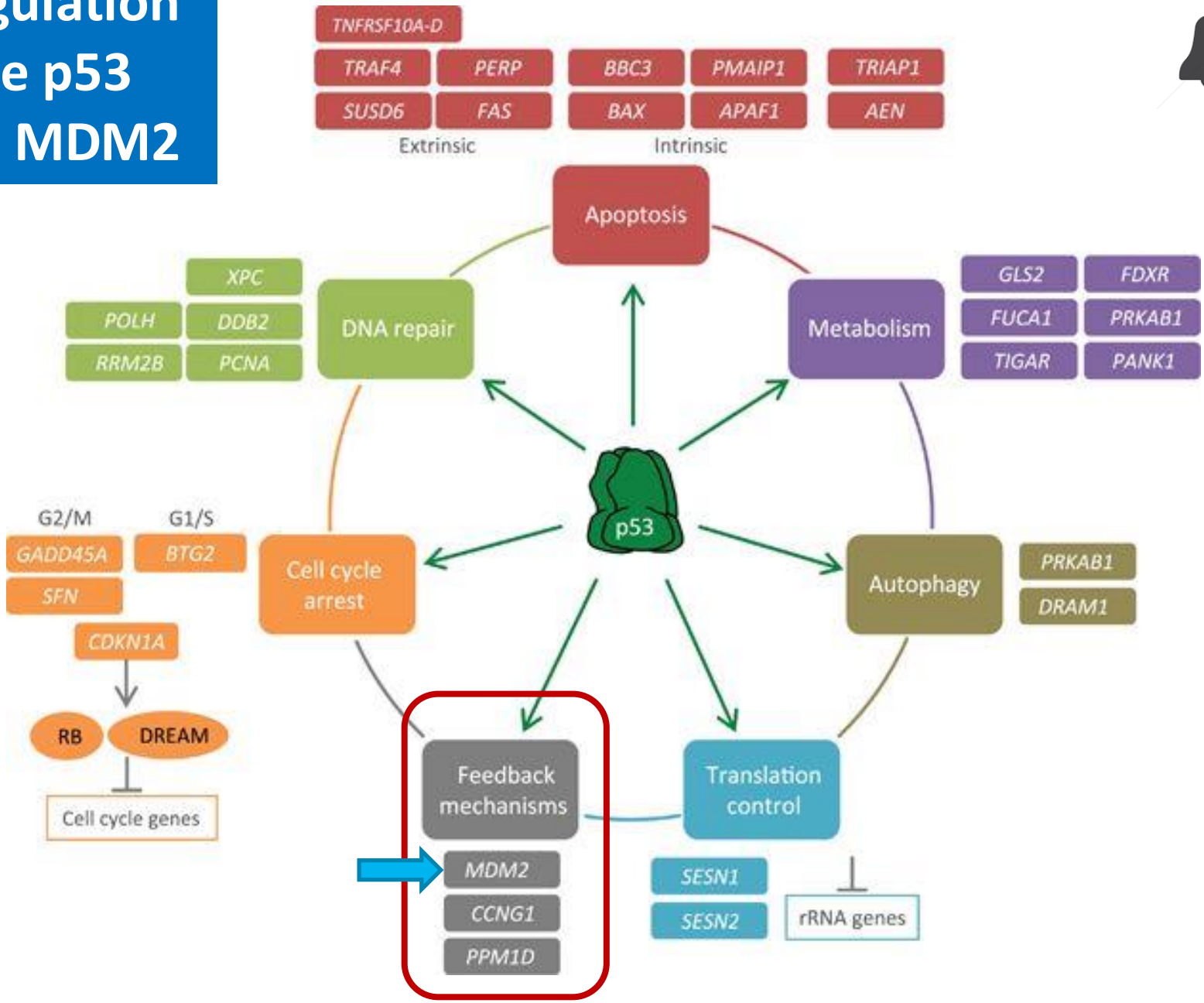
5 Dégradation : le protéasome



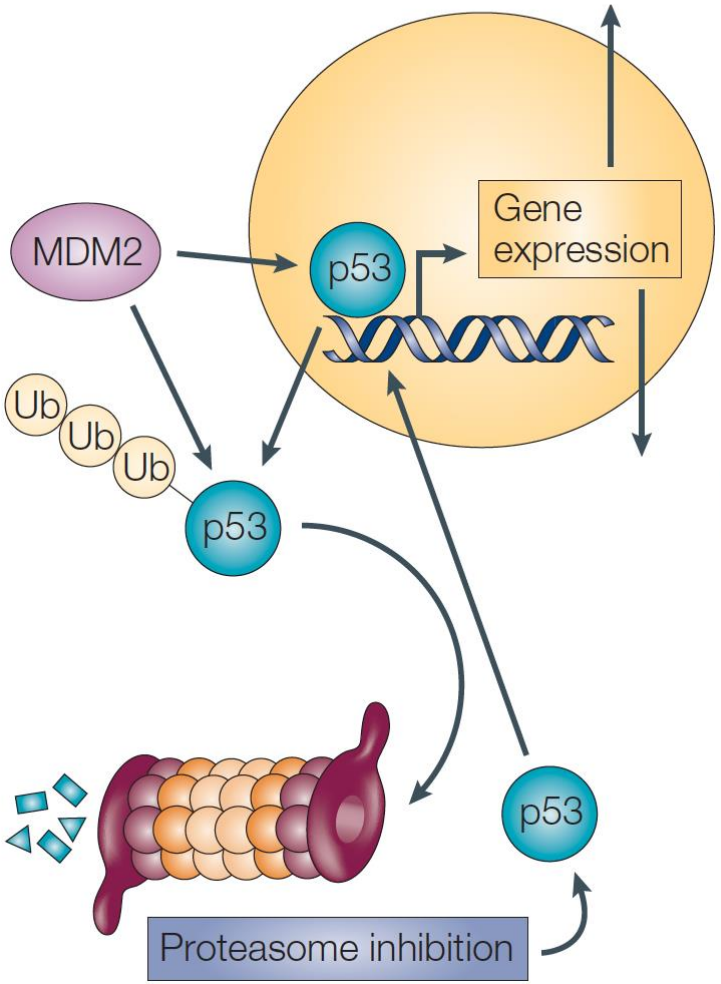
- **Syndrome d'Angelman**
  "Happy puppet syndrome"
  - Délétion partielle du chr15 maternel ⇨ **perte de la ligase E6-AP** normalement exprimée au niveau de l'hippocampe et du cervelet
  - **Trouble sévère dvlpmt neurologique**
    - Retard mental, déficit important de la parole
    - Epilepsie (80%)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

Faculté de Médecine Lyon Est

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 sequences CIS
- **Régulation post-transcriptionnelle**
  - Épissage, édition, ARN non codants
  - Traduction
- **Modifications et dégradation des protéines**

Faculté de Médecine Lyon Est

Evaluez-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