

BIOLOGIE

REGULATION DE LA TRANSCRIPTION : LES RECEPTEURS NUCLEAIRES

I) La transcription : rappels

A) Organisation d'un promoteur

Régions facultatives où peuvent être rencontrées les séquences cis régulatrices	A la fin de la région promotrice (CAAT TATA) le site de début de la transcription et du capping.	ATG : le site de début de la traduction	Signal de reconnaissance pour la coupure du transcrit primaire AATAAA	Site de polyadénylation.
---	--	---	---	--------------------------

Un promoteur permet la transcription d'un gène en permettant l'assemblage du complexe d'initiation de la transcription = CIT et en recrutant les facteurs de transcription qui vont réguler l'activité du CIT.

Enhancer : séquence d'ADN qui participe à augmenter l'activité transcriptionnelle. A l'opposé, le silencer la réduit. Ces séquences peuvent appartenir aux introns ou en être très éloignées et ne sont pas forcément en amont du gène. Si elles sont loin, elles peuvent réguler plusieurs séquences.

B) Complexe d'initiation de la transcription

Son assemblage est permis par la boîte TATA qui est dans les 50 premiers nucléotides. Une unique protéine reconnaît la boîte TATA et commence l'assemblage. Sans CIT, l'ARN polymérase ne peut pas se positionner.

L'ARN pol est activée par phosphorylation.

C) Régulation de la transcription

Rappel : pour qu'un facteur initiateur de la transcription puisse se fixer sur l'ADN, celui-ci doit être ouvert car la chromatine doit être défaire. Le recrutement des facteurs de transcription se fait grâce aux sites de liaison portés par l'ADN : les séquences CIS de l'ADN sont reconnues par les séquences TRANS des protéines.

Un facteur de transcription est une protéine ou un complexe de protéine qui se lie à l'ADN et module l'activité du CIT : ils sont activateurs, inhibiteurs de la transcription ou silencieux.

Un co-régulateur se lie au facteur de transcription et régule l'activité du CIT.

D) Structure générale d'un facteur de transcription

Domaine 1 : liaison à l'ADN c'est une séquence TRANS

Domaine 2 : interaction avec le CIT, activateur ou inhibiteur

Domaine 3 : fonctionnel, de régulation. Dimérisation, liaison d'un ligand, interaction avec FT, phosphorylation, clivage ...

II) La famille des récepteurs nucléaires

A) Généralités

Un récepteur nucléaire est une protéine qui lie un ligand (ex facteur de transcription, hormone stéroïdienne, dérivés alimentaire (Vit A, Ac Gras) dans le noyau de la cellule. Il n'est pas à la membrane.

Cribler une banque est chercher un gène qui ressemble à une séquence de départ.

Les ligands lipophiles traversent la membrane plasmique et se lient aux récepteurs dans le noyau (les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, à la VitD) ou à des récepteurs inactifs dans le cytoplasme (R aux hormones stéroïdiennes, AR, MR, PR ..).

Les ligands endogènes présents dans la cellule diffusent dans le noyau et se lient à des RN.

Activation des récepteurs aux hormones stéroïdiennes :

La liaison de l'hormone provoque la translocation du R du cytoplasme vers le noyau. La liaison avec l'hormone détache la protéine qui fixée sur le R, cachait la séquence NLS du R.

Liaison à l'ADN : Hormone Response Element :

Dans le domaine de liaison à l'ADN de la protéine, il y a une séquence qui reconnaît la séquence CIS sur l'ADN, c'est AGGTCA = hormone response élément. C'est un site consensus ≈ toujours la même séquence de liaison. Il peut y avoir une réponse spécifique avec plusieurs liaisons possibles grâce à :

- la dimérisation des monomères,
- l'orientation des hémi-sites de liaison,
- l'espacement des hémi-sites de liaison

...qui sélectionne l'homodimère/hétérodimère capable de se fixer.

B) Un exemple : les récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Effets des hormones TH :

- Dev du SNC (maturation, myélinisation, connexion)
- Crois et dév du squelette
- Régulation du métabo lipides, glucides, protéines
- Tissulaire : cœur, muscle, digestif, hémato.

Ils sont plusieurs différents, grâce à l'épissage alternatif.

Epigénétique

= modification de l'ADN.

L'épigénétique décrit les mécanismes moléculaires ayant lieu au niveau du génome et de l'expression des gènes qui sont liées à l'environnement et potentiellement transmissibles mais sans modification de la séquence primaire de l'ADN.

Exemple de marques épigénétiques :

- Méthylation de l'ADN grâce à des ADN méthyltransférases (sur les dinucléotides CpG chez les vertébrés, impliquée dans la compaction du génome, spécificité tissulaire),
- Modification post-traductionnelle des histones (méthylation, acétylation → décompactions = ouverture de la chromatine et fixation de facteurs trans, désacétylation → compaction, phosphorylation)

Rôle des co-régulateurs

- Co-répresseurs : recrutent des histones désacétylases pour compacter la chromatine et inhiber l'assemblage du CIT → inhibition de la transcription
- Co-activateurs: recrutent des histones acétylases pour décompacter la chromatine et activer l'assemblage du CIT → activation de la transcription

C) Récepteurs nucléaires et pathologies

- Mutations récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) : résistance aux hormones thyroïdiennes
- Mutations récepteurs aux androgènes (AR) : phénotype féminin complet à stérilité inexplicée
- Mutations récepteurs aux oestrogènes (ER) : croissance anormale, ostéoporose, athérosclérose
- Mutations récepteur à la vitD (VDR) : rachitisme pseudo carenciel
- Mutations récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) : Résistance aux glucocorticoïdes

Mutations somatiques :

- Translocation d'un gène d'un chromosome à une autre : Leucémie aigue promyélocytaire,
- Cancers hormono-sensibles : cancer de la prostate, cancer du sein

Récepteur nucléaires et cibles thérapeutiques

Hormonothérapie substitutive, utilisation d'agonistes, d'antagonistes.

II) Autres modes de régulation des facteurs transcriptionnels

Les facteurs de transcription on les même régulateurs que les protéines : liaison à ADN, translocation, épissage, modification post trad.

+ Séquestration dans un compartiment (ex du cholestérol)