**Biologie Moléculaire**

**Chapitre II Régulation de l'expression génétique**

1. **Objectifs**

Différents niveaux de la régulation

Différents mécanismes de la régulation de l'expression génétique

Importance de la régulation de l'expression génétique

Introduction :

La régulation de l'expression génétique des cellules procaryotes et eucaryotes est un sujet extrêmement compliqué et la compréhension de la nature de cette régulation est complexe. Les cellules microbiennes ont divers mécanismes par lesquels régulent leurs activités en réponse au changement de l'environnement externe, afin d'optimiser ses fonctions principales (nutrition, croissance, résistance…etc.). Ex1: l'augmentation de la température ou épuisement des nutriments pousse des souches de Bacillus sp. à la sporulation, Ex2: la présence du lactose dans le milieu pousse des souches d’E. colià produire une β-galactosidase et une perméase afin de l'utiliser comme source de carbone et d'énergie, en absence bien sûre de sources plus facilement assimilables comme le glucose).

1. **Niveaux de régulation de l'expression génique chez les eucaryotes**

Chez les eucaryotes, la régulation de l'expression des gènes peut se produire à plusieurs niveaux :

1. **Niveau transcriptionnel** : Détermine si un gène est transcrit en ARN.
2. **Niveau post-transcriptionnel** : Contrôle la maturation, la stabilité et l’exportation de l’ARNm.
3. **Niveau traductionnel** : Affecte le processus par lequel l’ARNm est traduit en protéine.
4. **Niveau post-traductionnel** : Modifications des protéines nouvellement synthétisées pour réguler leur activité ou leur dégradation.

### Régulation transcriptionnelle

La régulation transcriptionnelle permet de contrôler le début de la transcription, et elle repose sur l’interaction entre les éléments cis (séquences d’ADN spécifiques) et les éléments trans (facteurs de transcription qui se lient à ces séquences).

#### Facteurs cis et trans :

* **Facteurs cis** : Séquences d'ADN situées à proximité du gène ou à distance, impliquées dans la régulation de l’expression du gène.
  + **Sites proximaux** : Situés près du promoteur, où se lient les facteurs de transcription basaux.
  + **Sites distaux** : Situés loin du promoteur mais capables d’influencer la transcription via des boucles d’ADN.
* **Facteurs trans** : Protéines ou complexes protéiques qui reconnaissent et se lient aux éléments cis. Ils peuvent agir comme :
  + **Activateurs** : Stimulent la transcription.
  + **Répressseurs** : Inhibent la transcription.

#### Enhancers et Silencers

Les enhancers et silencers sont des éléments cis distaux qui modifient l’activité des promoteurs :

* **Enhancers** : Situés à plusieurs kilobases du promoteur, ils augmentent le taux de transcription en recrutant des coactivateurs.
* **Silencers** : Ils réduisent la transcription en recrutant des corépresseurs.
* **Exemple du système GAL chez la levure :**   
  Dans la levure, le gène **Gal1**, impliqué dans le métabolisme du galactose, est régulé par des protéines spécifiques :
* **GAL4** : Activateur transcriptionnel qui se lie aux séquences UAS (upstream activating sequences) proches du gène **Gal1** en présence de galactose, activant ainsi sa transcription.
* **GAL80** : Répresseur qui inhibe GAL4 en absence de galactose, bloquant ainsi la transcription.
* **GAL3** : En présence de galactose, il se lie à GAL80, libérant GAL4 et permettant l’activation de **Gal1**.

### 3. Régulation de la chromatine et modifications épigénétiques

La régulation de la transcription dépend de la structure de la chromatine. Les modifications des histones et de l’ADN permettent d’activer ou de réprimer l’accès aux gènes.

#### Activation de la chromatine

* **Acétylation des histones** : Catalysée par les histone acétyltransférases (HAT), elle réduit l'interaction entre les histones et l'ADN, rendant la chromatine plus accessible et favorisant la transcription.
* **Méthylation des histones** : Peut activer ou réprimer les gènes selon la position et le type de résidu méthylé (ex. : la méthylation de H3K4 est associée à l’activation, tandis que H3K9 est liée à la répression).
* **Méthylation de l’ADN** : Généralement, la méthylation des cytosines des îlots CpG dans les promoteurs conduit à la répression du gène en empêchant la liaison des facteurs de transcription.

#### Rôle des isolateurs

Les isolateurs sont des séquences d’ADN qui agissent comme des barrières empêchant l’interaction entre les éléments régulateurs d’un gène et ceux d’un autre. Ils assurent la spécificité de l’activation des enhancers et silencers, en empêchant les interactions non désirées.

### Régulation post-transcriptionnelle

Après la transcription, de nombreux mécanismes influencent la maturation et la stabilité de l’ARNm.

#### Contrôle par les microARN (miARN)

Les miARN sont de petits ARN non codants qui se fixent sur les ARNm cibles via des régions complémentaires, entraînant soit l’inhibition de la traduction, soit la dégradation de l’ARNm. Ce mécanisme régule finement les niveaux d’ARNm disponibles pour la traduction.

### Régulation traductionnelle

La régulation au niveau de la traduction intervient en ajustant le processus de synthèse des protéines selon les besoins de la cellule.

#### Régulation au niveau de l'initiation

##### a) **La régulation via les facteurs d'initiation**

* **Phosphorylation du facteur d'initiation eIF2** :
  + En réponse au stress, eIF2 est phosphorylé, ce qui empêche la traduction en limitant la disponibilité du complexe eIF2-GTP nécessaire à l’initiation.
  + **Inhibition du recyclage GDP/GTP** : La phosphorylation d'eIF2 bloque le recyclage du GDP en GTP, nécessaire pour réactiver eIF2.
  + **Kinases activatrices** : Plusieurs kinases, comme **HRI**, **PKR**, **PERK**, et **GCN2**, interviennent dans cette réponse au stress en phosphorylant eIF2. Elles peuvent être activées par divers stress (déficit en nutriments, stress oxydatif, etc.).
  + **Formation de granules de stress** : En cas de stress cellulaire, des granules de stress se forment, où les ARNm sont séquestrés pour être réutilisés plus tard, une fois la cellule rétablie.

##### b) **Régulation via les régions 5'- et 3'-UTR**

* **Région 5’-UTR** :
  + La longueur et la structure de la région 5'-UTR jouent un rôle dans la régulation de l'initiation de la traduction. Les structures secondaires complexes peuvent inhiber la traduction.
  + **Séquence 5'-TOP** : Les ARNm contenant une séquence 5'-TOP (Terminal Oligopyrimidine Tract) sont impliqués dans la régulation de la synthèse des protéines ribosomales. Leur traduction est régulée par les besoins en protéines ribosomales.
  + **Protéines régulatrices spécifiques** : Certaines protéines, comme les protéines de liaison à l'ARN, interagissent avec la région 5’-UTR pour réguler la traduction de manière spécifique.
  + **Auto-régulation** : Exemple avec les protéines ferritine et récepteur de transferrine, où l'excès de fer dans la cellule peut activer la traduction de la ferritine tout en inhibant celle du récepteur de transferrine.

##### c) **Les voies alternatives d'initiation**

* **uORF (upstream open reading frame)** : Une petite séquence codante en amont de la région codante principale peut réguler la réinitiation de la traduction en fonction des signaux de stress ou de l'état énergétique.
* **Séquence IRES (Internal Ribosome Entry Site)** : Permet l'initiation de la traduction de manière indépendante de la coiffe en 5'. Ce mécanisme est souvent utilisé en conditions de stress lorsque l'initiation dépendante de la coiffe est bloquée. Il fait intervenir des facteurs ITAF qui facilitent la liaison directe du ribosome à l'IRES.

#### 2. Régulation au cours de l'élongation ou de la terminaison

* **Phosphorylation du facteur d'élongation eEF2** : La phosphorylation de eEF2 inhibe l'élongation de la chaîne protéique, ce qui diminue la traduction globale en période de stress ou en cas de besoin réduit en protéines.
* **Autres mécanismes de régulation** :
  + **Arrêt de la translocation** : Certains ARNm peuvent être bloqués dans leur translocation vers le ribosome.
  + **Terminaison prématurée** : Certains ARNm subissent une terminaison prématurée en raison de structures particulières ou de signaux de stress, limitant ainsi la production de protéines spécifiques.