

M/S : médecine sciences



Dynamique de l'activation de la transcription d'un gène **Activation of gene transcription**

Raphaël Métivier

Volume 20, numéro 4, avril 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/008109ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Métivier, R. (2004). Dynamique de l'activation de la transcription d'un gène.
M/S : médecine sciences, 20(4), 391–393.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

Dynamique de l'activation de la transcription d'un gène

Raphaël Métivier

UMR CNRS 6026 (ICM),
Équipe EMR, Campus de
Beaulieu, Bâtiment 13,
pièce 037,
35042 Rennes Cedex, France.
[raphael.metivier@](mailto:raphael.metivier@univ-rennes1.fr)
univ-rennes1.fr



Expression de l'information génétique

Au sein d'un organisme, une information génétique identique conduit à l'élaboration de phénotypes cellulaires différents, ce qu'expliquent l'activation et/ou la répression sélectives d'un répertoire de gènes. Ces événements moléculaires permettent également la réponse appropriée de la cellule à une variation locale des concentrations en hormones. La transcription requiert la présence de l'ARN polymérase II (Pol II), recrutée au niveau du promoteur du gène sous l'influence de la liaison d'un ou de plusieurs facteurs de transcription dits *enhancer* sur des séquences *cis* précises. Cet *enhancer* va provoquer la mise en place du complexe de pré-initiation (CPI) au niveau du site d'initiation de la transcription. Le CPI inclut la Pol II inactive ainsi que les six complexes TF_{II}A, B, C, D, E et F [1]. D'autres complexes protéiques composés de plusieurs sous-unités, les TRAP/DRIP/*Mediator* (TRAP pour *thyroid receptor-associated protein complex*, DRIP pour *vitamin D receptor interacting proteins*), établissent un pont entre le CPI et l'activateur et permettent la transition entre le CPI et un complexe Pol II compétent pour la transcription. Cette transition est due à la phosphorylation de la sous-unité Rbp1 (ou extension carboxy-terminale) de la Pol II qui permet un échange des protéines de type *Mediator* pour des protéines spécifiques (de type *Elongator*) de la Pol II active.

Chromatine et dynamique d'activation de la transcription d'un gène

Au sein de la chromatine, l'ADN est compacté par les histones sous forme de nucléosomes. L'initiation de la transcription d'un gène se déroule donc *in vivo* dans un contexte très restrictif, car cette structure compacte est physiquement peu propice à la liaison des complexes protéiques de haut poids moléculaire formant le CPI. Au niveau du promoteur, la plasticité de la chromatine requise pour l'initiation de la transcription est assurée par le recrutement et l'assemblage de complexes protéiques spécifiques [2]. Ces événements impliquent soit des protéines de type SWI/SNF qui altèrent l'organisation spatiale des nucléosomes en présence d'ATP, soit des protéines qui, en modifiant les lysines et les arginines des histones *tails* par acétylation (activité HAT, histone acétyltransférase) ou méthylation (HMT, histone méthyltransférase), vont affaiblir les liaisons physiques entre les histones et l'ADN [3]. Il y a déjà maintenant près de 20 ans, s'est posé la question de la cinétique de ces événements: les complexes recrutés au niveau d'un promoteur sont-ils déjà préformés ou bien s'assemblent-ils sur le promoteur, et dans quel ordre ?

Le modèle des signalisations œstrogéniques

Les œstrogènes, comme le 17 β -œstradiol (E₂), sont des hormones lipophiles qui contrôlent un grand nombre de pro-

cessus physiologiques via la modulation de l'expression de gènes cibles. Cela s'opère par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires spécifiques, les récepteurs des œstrogènes (ER), qui se fixent sur des séquences spécifiques (ERE pour *estrogen responsive element*) situées dans le promoteur du gène sélectionné. Ces facteurs de transcription majoritairement activateurs interagissent avec certains des composants du CPI, SWI/SNF, des HAT (comme SRC1 et CBP/p300) et des HMT (comme CARM1 et PRMT1), ainsi qu'avec les complexes de type TRAP/*Mediator* [4]. En utilisant des techniques d'immunoprécipitation de complexes chromatinien (ChIP) et une étude cinétique des remodelages de la chromatine au niveau du promoteur du gène *pS2* contrôlé par les œstrogènes *in vivo*, nous avons récemment défini plusieurs points importants et novateurs pour la compréhension des mécanismes d'initiation de la transcription [5].

Activation de la transcription: un processus combinatoire, cyclique et séquentiel

La première conclusion de ces expériences est que l'association des complexes régulateurs avec la chromatine est cyclique, et se produit toutes les 40 à 45 minutes sur notre promoteur modèle. L'activation de la Pol II se fait en cinq à dix minutes (*Figure 1A*). Lors de ces cycles, la structure chromatinienne du promoteur *pS2* alterne entre des états

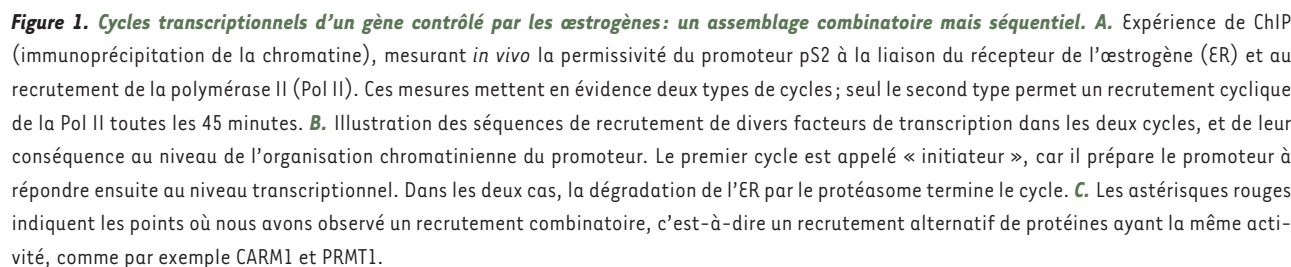
La seconde observation révèle que plusieurs combinaisons de protéines différentes peuvent assurer chacune des étapes de cette séquence complexe d'événements enzymatiques, reflétant une redondance fonctionnelle entre les protéines recrutées *in vivo* (Figure 1C). On peut donc parler de recrutements stochastiques: pour un promoteur et une

Existence d'un « synchronisateur » allostérique

La transcription d'un gène serait donc un processus cyclique au cours duquel les protéines régulatrices recrutées s'associeraient et se dissocieraient continuellement. On doit donc postuler l'existence d'un mécanisme de contrôle de ces cycles qui synchronise l'accessibilité du promoteur pour tel ou tel complexe protéique et qui orchestre la progression des cycles à travers une séquence d'événements requis pour une activation transcriptionnelle. Ce «synchronisateur» serait créé par des processus allostériques mettant en jeu à la fois des événements ayant lieu au

Un modèle général pour l'initiation de la transcription?

La séquence de recrutement des protéines que nous avons décrite ne peut





vraisemblablement pas être extrapolée au fonctionnement de tous les promoteurs, car d'autres enchaînements ont été observés, notamment au niveau du gène *IFN β* [9]. En revanche, nous proposons, et d'autres auteurs partagent cette vision [10], que les principes qui se dégagent de nos résultats servent pour établir un modèle général. Une initiation de la transcription résulte: (1) du recrutement séquentiel et stochastique de protéines redondantes; et (2) de processus cycliques assurés par un «synchronisateur» qui contrôle ces recrutements et les modifications structurales du promoteur. Cela reste cependant à confirmer dans d'autres systèmes

modèles. L'intérêt primordial du caractère cyclique de ces événements serait de permettre à la cellule de pouvoir ajuster la transcription d'un gène à une situation précise, telle qu'on peut la rencontrer lors des variations du taux d'hormones circulantes auxquelles elle doit s'adapter. ♦

Activation of gene transcription

RÉFÉRENCES

1. Berk AJ. Activation of RNA polymerase II transcription. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 330-5.
2. Dillon N, Festenstein R. Unraveling heterochromatin: competition between positive and negative factors regulates accessibility. *Trends Genet* 2002; 18: 252-8.
3. Berger SL. Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 142-8.
4. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. *Steroids* 2000; 65: 227-51.
5. Metivier R, Penot G, Hubner MR, et al. Estrogen receptor- α directs ordered, cyclical, and combinatorial recruitment of cofactors on a natural target promoter. *Cell* 2003; 115: 751-63.
6. Li X, Wong J, Tsai SY, et al. Progesterone and glucocorticoid receptors recruit distinct coactivator complexes and promote distinct patterns of chromatin modification. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 3763-73.
7. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001; 293: 1074-9.
8. Hassan AH, Neely KE, Workman JL. Histone acetyltransferase complexes stabilize swi/snf binding to promoter nucleosomes. *Cell* 2001; 104: 817-27.
9. Agalioti T, Chen G, Thanos D. Deciphering the transcriptional histone acetylation code for a human gene. *Cell* 2002; 111: 381-92.
10. Vermeulen W, Houtsmuller AB. The transcription cycle *in vivo*. A blind watchmaker at work. *Mol Cell* 2002; 10: 1264-6.

NOUVELLE

L'activation des protéines G en 3 dimensions : un pas vers l'inhibition thérapeutique des facteurs d'échange nucléotidique

Jacqueline Cherfils, Pierre Pacaud

> Les facteurs d'échange nucléotidiques (GEF) sont des composants obligatoires des cascades de signalisation contrôlées par les petites protéines G de la famille de l'oncogène p21Ras (appelées protéines G ci-dessous) (pour revue, voir [1]). Ces protéines régulatrices ont pour fonction biochimique de stimuler la dissociation du nucléotide GDP qui est fortement associé à la protéine G inactive ; cela favorise l'association à la protéine G du nucléotide GTP et la formation de la conformation active de la protéine G (Figure 1, gauche). Dans les cellules, ce sont les facteurs d'échange qui collectent les signaux qui déclenchent l'activation des protéines G. Pour cela, les GEF ont en général une structure modulaire dans laquelle le domaine catalytique

responsable de la fonction d'échange est associé «en tandem» avec des domaines régulateurs qui déterminent les conditions à réunir pour la mise en place de la cascade. De nombreux indices s'accumulent en faveur d'un rôle des GEF en aval dans la sélection des effecteurs qui sont recrutés par la protéine G activée, une même protéine G induisant des réponses distinctes selon le GEF qui l'active (pour revue, voir [2]). Ces caractéristiques font des GEF des cibles thérapeutiques potentielles pour interrompre spécifiquement des mécanismes moléculaires impliquant une (sur)activation des protéines G dans des maladies humaines. En effet, une participation des

J. Cherfils : Laboratoire d'enzymologie et de biochimie structurales, CNRS UPR 9063, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France.
P. Pacaud : Physiopathologie et pharmacologie moléculaire et cellulaire, Inserm U.533, Faculté des sciences, CHU Hôtel Dieu, 44093 Nantes, France.
cherfils@lebs.cnrs-gif.fr

protéines G, défectueuses ou non, à de nombreux contextes pathologiques est reconnue depuis longtemps. Le ciblage thérapeutique de ces protéines se heurte cependant à la polyvalence de leurs interactions, puisqu'elles peuvent être activées par

de multiples GEF, et activer à leur tour plusieurs effecteurs. Cette caractéristique s'applique aussi à leurs régulateurs et effecteurs, qui peuvent être très spécifiques d'une protéine G donnée ou, au contraire, interagir avec plusieurs protéines G. Les stratégies d'inhibition compétitive - dans lesquelles une molécule pharmacologique empêche la protéine d'intérêt d'interagir avec ses partenaires cellulaires - interrompent ainsi l'ensemble de ses fonctions, entraînant des effets potentiellement indésirables et dangereux.