

La transcription et son contrôle chez les eucaryotes (in Tout-En-Un, Dunod, 2021)

I. L'initiation : recrutement de facteurs d'initiation de la transcription

Deux acteurs interviennent dans l'installation de l'ARN pol II sur la portion d'ADN à transcrire et la détermination du grain transcrit :

- **un acteur interne à la séquence de l'ADN : le promoteur**, toujours situé à proximité de la séquence à transcrire, il contient des séquences consensus appelées box. La plupart des promoteurs possède la Tata box en position moins 30.
- **des facteurs d'initiation généraux de la transcription** : ce sont des protéines globulaires présentes dans le noyau et noté TF II (acteur de transcription de l'ARN pol II). Un premier TF II se fixe à l'ADN au niveau de la Tata box puis recrute les suivants (7 différents) qui se succèdent dans un ordre et en des emplacements bien déterminés. Ils recrutent à leur tour l'ARN pol II avec laquelle il constitue un **complexe d'initiation de la transcription**.

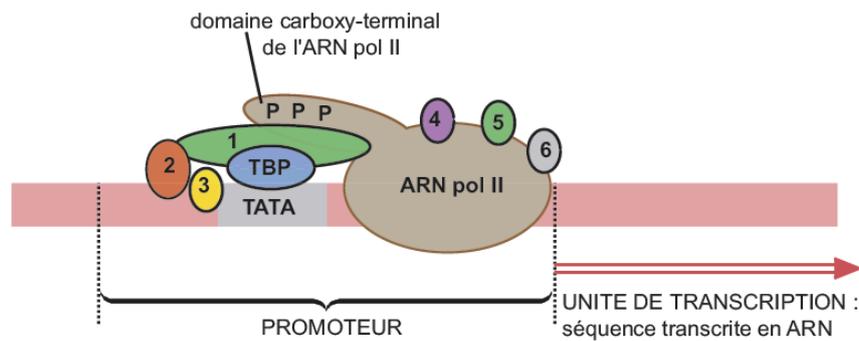


Figure 1 : Promoteur et complexe d'initiation des eucaryotes.
Facteurs généraux de transcription numérotés (1, 2, 3...) selon leur ordre d'intervention.

II. Contrôle de l'initiation de la transcription

Lorsque l'ADN est accessible, l'expression d'un gène moment approprié de la vie d'une cellule commence par une étape primordiale qui est **l'initiation de la transcription**. Ce contrôle repose sur les interactions entre des protéines, les facteurs de transcription spécifiques, les séquences régulatrices et la chromatine décondensée.

1. Les facteurs de transcription spécifiques

Lorsque le promoteur d'un gène est accessible, les facteurs de transcription généraux et l'ARN polymérase forment le complexe de **pré-initiation de la transcription (CPI)**. La transcription ne peut alors qu'être réalisée à un niveau faible. Interviennent alors des **facteurs de transcription spécifiques *trans*** qui sont des protéines capables de se lier aux **séquences d'ADN *cis* régulatrices** d'un nombre limité de gènes cibles. Lors de cette liaison, ces facteurs de transcription spécifiques du gène recrutent des co-activateurs et des co-répresseurs qui interagissent avec le complexe de transcription positionné sur le promoteur pour donner un **complexe d'initiation actif (figure 2)**.

Les facteurs transcription spécifiques sont des protéines codées par d'autres gènes. Ils présentent plusieurs domaines :

- un domaine de liaison à l'ADN au niveau des séquences *cis* ;
- un domaine de liaison à un co-répresseur ou un co-activateur permettant d'interagir avec les CPI positionné sur le promoteur

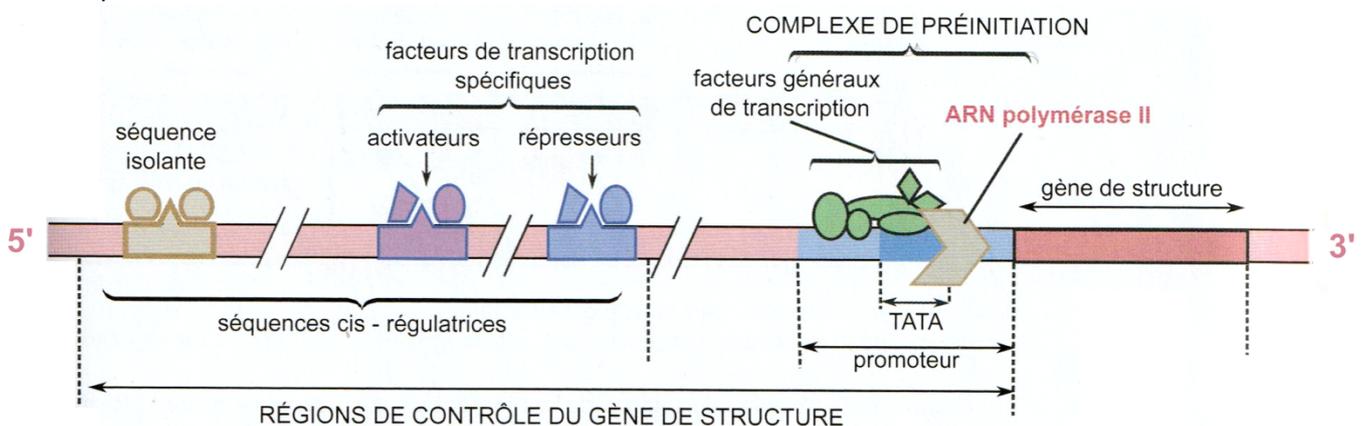


Figure 2 : Organisation des séquences *cis* régulatrices associées à leurs facteurs *trans*-régulateurs

2. Les séquences régulatrices

Les séquences *cis* régulatrices sont des régions distales, c'est-à-dire distinctes du promoteur. Elles sont plus ou moins éloignées du point d'initiation de la transcription, en amont ou en aval, du gène cible et peuvent même être positionnés dans la région génique (**figure 2**).

- **les séquences amplificatrices** (*enhancers*) lient les facteurs de transcription spécifiques activateurs et déclenchent ou amplifient l'initiation de la transcription;
- **les séquences atténuateurs** (*silencers*) lient des facteurs de transcription spécifiques inhibiteurs et répriment l'initiation de la transcription;
- **les séquences isolantes** (*insulators*) se combinent à des protéines et bloquent ou réduisent l'action des amplificateurs et des atténuateurs sur le CPI.

Cette coopération moléculaire complexe permet de contrôler finement la fréquence d'initiation de la transcription et donc le niveau d'expression il s'agit là d'un **contrôle génétique de l'expression**.

3. Conséquences de l'interaction facteurs (*trans*) et séquences (*cis*) régulateurs

La probabilité de l'initiation de la transcription dépend de la combinaison de nombreuses conditions :

- de la conformation ouverte de la chromatine et de l'accès à l'ADN;
- de la mise en place du CPI et donc du bon recrutement des facteurs de transcription généraux et de l'ARN Pol II par la séquence *cis* proximale;
- de l'interaction des facteurs spécifiques *trans* avec des séquences *cis* régulatrices

Lorsque toutes ces conditions sont réalisées le complexe de transcription est complet et opérationnel. Ainsi la **probabilité de l'initiation de la transcription** est augmentée et le gène s'exprime

Le modèle le plus courant est celui du "**looping**" qui propose que les **séquences régulatrices distales *cis*** chargé de leurs facteurs *trans* interagissent avec le **promoteur, séquence régulatrice proximale**, où se forme le CPI. Ce rapprochement des zones éloignées sur la chromatine se fait par un repliement en boucle de la chromatine. De quelles interactions recrutent des co-répresseurs (CoR) et co-activateurs (CoA) qui se combinent aux facteurs de transcription généraux (**figure 3**).

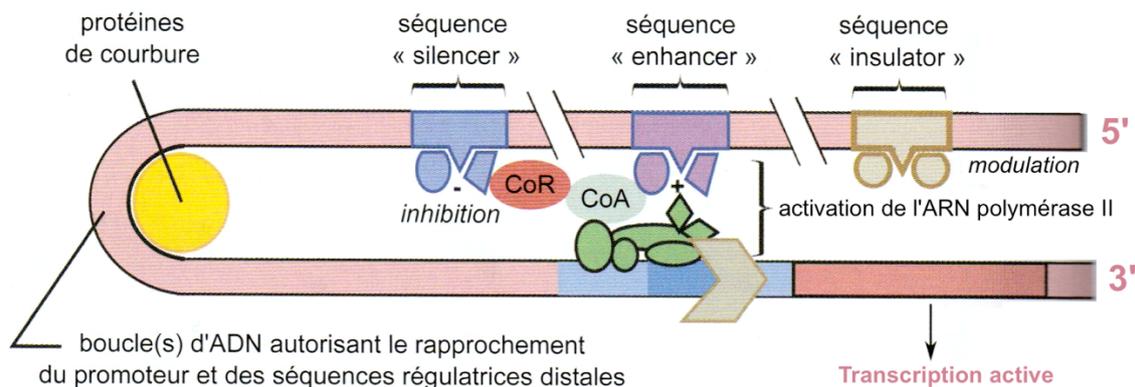


Figure 3 : Modèle "looping" de repliement de la chromatine et de la formation d'un complexe de transcription fonctionnel.

ATTENTION : Bien distinguer les **facteurs *trans*** et les **séquences *cis***.

Une **séquence *cis*-régulateur** est une séquence d'ADN capable de moduler l'expression d'un gène présent sur le même chromosome.

Les **facteurs *trans*** sont des facteurs de transcription agissant sur ces séquences *cis*.