

Régulation de l'expression des gènes et différenciation

Mécanismes transcriptionnels

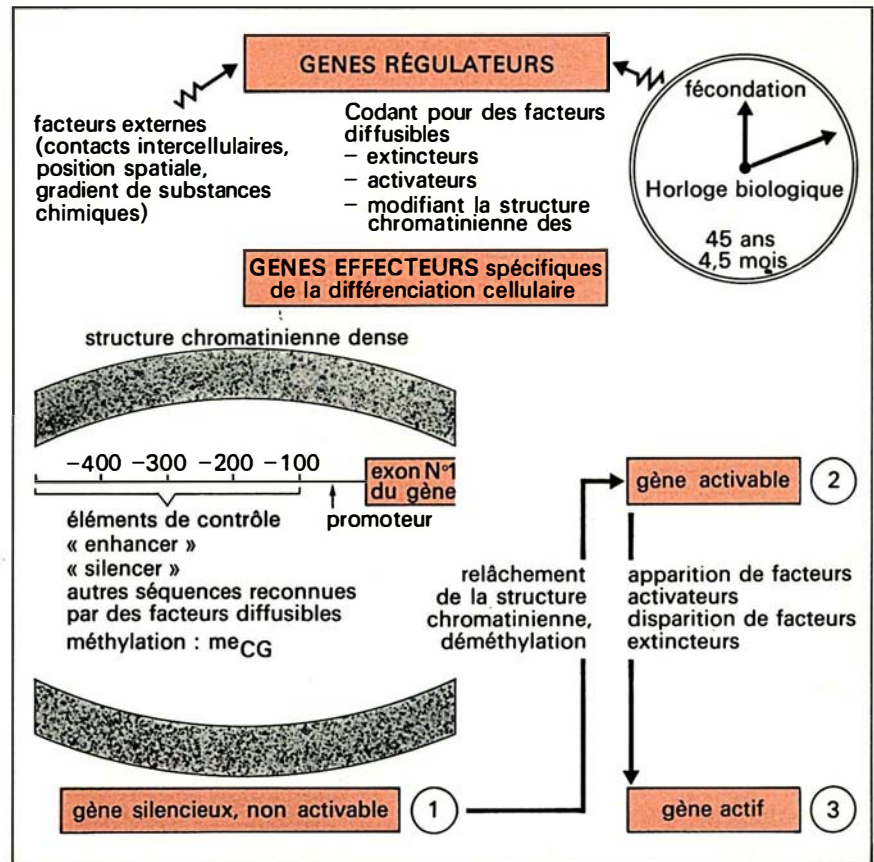
LEXIQUE

On peut schématiquement opposer d'une part les « gènes effecteurs » et, parmi eux, ceux dont l'expression est spécifique d'un type donné de différenciation tissulaire et, d'autre part, les gènes régulateurs. Les premiers assurent une fonction structurale, métabolique, ou bien sont impliqués dans le cycle cellulaire et leur contrôle commence à être élucidé. Les seconds gouvernent l'expression des premiers et restent absolument inconnus chez les eucaryotes supérieurs, même si leur existence apparaît certaine au vu d'arguments fonctionnels et génétiques.

On suppose que des facteurs externes combinés avec une horloge biologique de nature et fonctionnement complètement inconnus, régulent l'expression de ces gènes. Ces facteurs externes peuvent être par exemple : la position spatiale au cours de l'embryogenèse, les contacts intercellulaires, ou des gradients de substances chimiques s'établissant dans l'embryon et jouant le rôle de différenciateurs.

Les meilleures illustrations de l'horloge biologique sont les phénomènes de puberté, ménopause, sénescence ainsi que le cycle cellulaire. Les gènes régulateurs coderaient pour des facteurs diffusibles, protéines, ou certaines classes d'ARN, qui seraient susceptibles de contrôler toute une catégorie de gènes activés à une phase donnée du développement d'un tissu particulier. Ces facteurs actifs en « trans » (1) reconnaîtraient des séquences régulatrices de la transcription des gènes qui sont elles-mêmes actives en « cis » (1); il pourrait s'agir d'activateurs stimulant les *enhancers* ou inhibant les *silencers* ou encore d'extincteurs ayant les effets inverses (voir Lexiques de médecine/sciences 85; 1 : 48 et 105).

D'autres substances (ou peut-être les mêmes, agissant à une concentration ou à une phase cellulaire dif-



férente) modifieraient la conformation des structures chromatinienne entourant les gènes.

Le mécanisme de l'activation d'un gène effecteur spécifique comporterait ainsi plusieurs stades comme le montre le schéma ci-dessus.

1. Dans un premier temps, le gène se trouve dans une structure chromatinienne dense qui ne permet ni sa transcription ni un accès facile de ses régions régulatrices aux facteurs diffusibles. De nombreux dimères CG (cytosine-guanine) sont méthylés sur le C^mCG. Le gène n'est ni actif ni rapidement activable.

2. Au cours de la différenciation, la structure chromatinienne change, se relâche, rendant le gène accessible aux facteurs diffusibles et permet-

tant la transcription. Parallèlement, sans qu'il soit possible de déterminer avec certitude ce qui est cause et conséquence, on assiste à une déméthylation des doublets ^mCG.

3. En présence des facteurs activateurs (et/ou en l'absence des facteurs extincteurs) spécifiques de la différenciation tissulaire, et parfois après une stimulation hormonale appropriée, le gène peut alors être transcrit.

A. K.

(1) Un effet est dit en « cis » lorsqu'il ne s'exerce que sur le brin d'ADN portant l'effecteur alors qu'il est dit en « trans », lorsqu'il s'exerce sur un gène situé à distance, éventuellement sur un autre brin d'ADN, via la synthèse de substances régulatrices diffusibles. Les *enhancers* ont une action en « cis » alors que les gènes codant pour des substances diffusibles régulatrices ont des actions en « trans ».