

Chapitre 04 :

Régulation de l'expression génique

Jusqu'à présent, nous avons parlé des gènes comme des entités individuelles. Nous avons décrit leurs structures en termes de séquences nucléotidiques, leur transcription en copies d'ARN et la traduction de l'ARN en séquence d'acides aminés pour donner une protéine. Dans une cellule cette protéine ainsi produite, présente une fonction de structure ou une fonction enzymatique. Cependant, une cellule est un ensemble très complexe dont la fonction dépend de l'interaction de nombreux gènes. Dans ce chapitre, nous allons revoir la structure typique d'un gène, la relation directe qui existe entre un gène et la protéine pour laquelle il code, puis nous aborderons la régulation de l'expression d'un gène.

4.1. Structure typique d'un gène eucaryote :

La figure 34 montre l'organisation typique de l'ADN qui compose un gène et ses régions régulatrices. La présence d'introns, c'est-à-dire de séquences non codantes intercalées le long de la séquence codante, constitue la différence la plus frappante entre un gène eucaryote et un gène procaryote. Nous avons vu que l'ARN polymérase reconnaît et se lie à une séquence qui se trouve en amont du gène appelée **promoteur**. Ce promoteur donne le signal à l'ARN polymérase qui transcrit alors les introns en même temps que les séquences codantes appelées exons. Les introns seront enlevés plus tard au cours de la maturation du Pré-ARNm de sorte que les introns n'apparaissent dans l'ARNm final. La maturation de l'ARN comprend aussi l'addition d'une coiffe de 7-méthyl guanosine triphosphate (7-méthyl GTP) appelé CAP à l'extrémité 5', et l'addition du poly A à l'extrémité 3'.

Une autre caractéristique propre aux gènes eucaryotes est la présence de séquences régulatrices non codantes supplémentaires qui peuvent se trouver à des milliers de bases à distances du promoteur (figure 34). Ces séquences sont appelées **amplificateurs**, exercent une forte influence et permettent d'amplifier la transcription du gène.

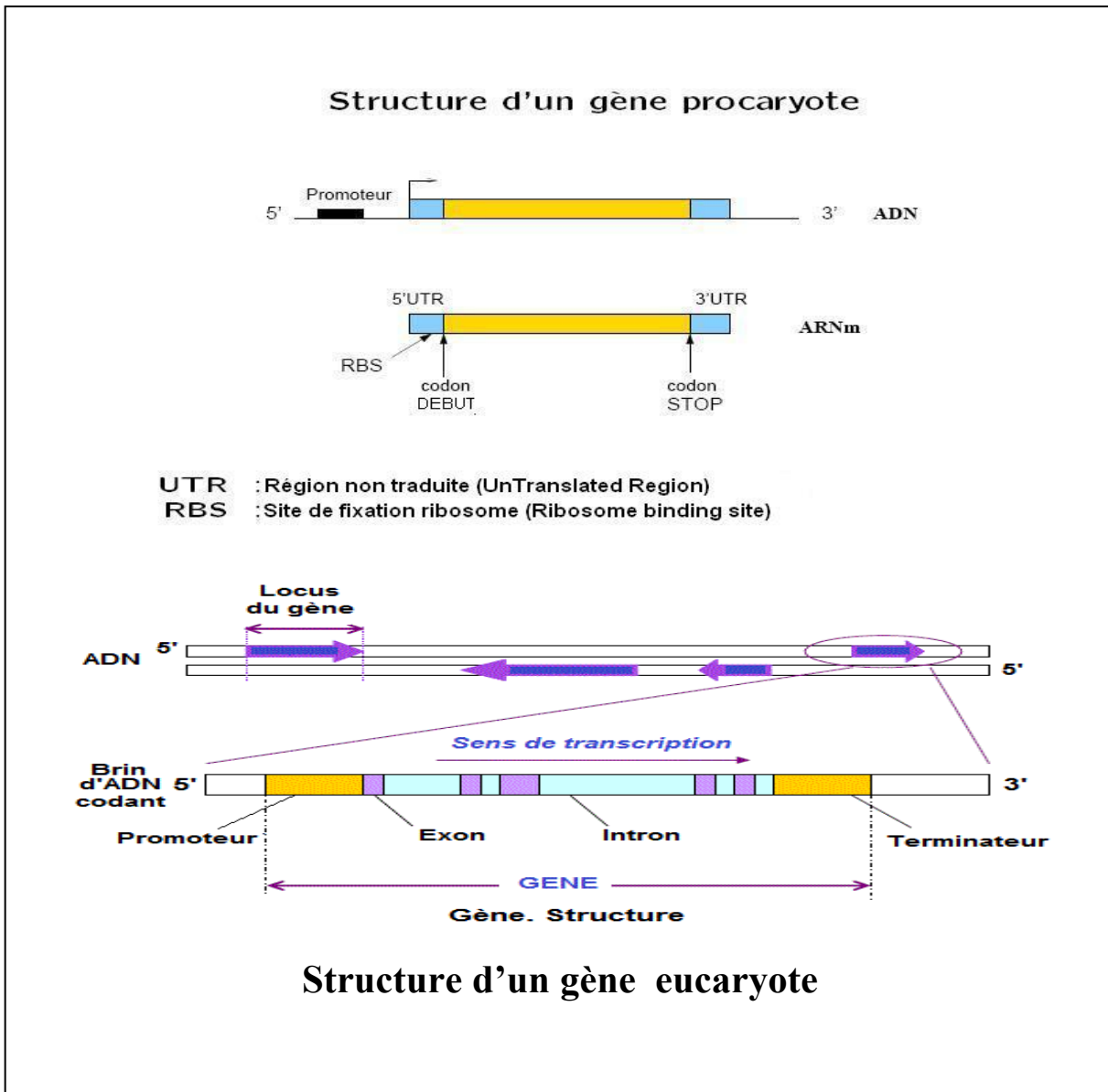


Figure 34: Structure typique d'un gène procaryote et eucaryote

2.2. Contrôle génétique de la structure des protéines :

Des travaux menés par les deux scientifiques **Beadle et Tatum** ont permis de conclure qu'il existait une relation directe et précise entre un gène et une enzyme. Ils ont émis une hypothèse appelée *un gène-une enzyme*. Cette hypothèse dit que chaque réaction biochimique dans la cellule est catalysée par une enzyme. Cette enzyme est codée par un gène. Cependant, de nos jours, cette hypothèse possède une valeur limitée et trop simple. En effet, nous savons que des gènes codent pour des chaînes polypeptidiques simples qui peuvent s'associer pour former une enzyme complexe (multimérique), des anticorps ou des protéines de structure. On sait également que les gènes peuvent coder pour des ARN qui ne seront pas traduits en protéines comme l'ARNr et l'ARNt. Une hypothèse plus moderne et plus valable a

été alors émise et qui soulève la relation *un cistron-un polypeptide* où un cistron est défini comme la séquence d'ADN qui code pour un seul polypeptide. Les enzymes formées de polypeptides multiples seraient alors codées par de multiples cistrons.

2.3. Régulation de l'expression génique :

Les gènes codant pour toutes les enzymes d'une voie métabolique particulière sont souvent regroupés, situés l'un à côté de l'autre formant un segment continu sur le chromosome. Ces ensembles de gènes ainsi que les séquences nucléotidiques régulatrices qui contrôlent leur transcription sont appelés **Opéron** (figure 35). Ce type d'organisation permet l'expression coordonnée de tous les gènes de l'opéron par leur transcription dans un même ARNm qu'on appelle **polycistronique** codant pour toutes les enzymes de la voie métabolique concernée. Une séquence régulatrice en amont de cette unité de transcription (figure 35) détermine si l'opéron sera ou non transcrit. Cette séquence, appelée **opérateur** est voisine du promoteur. L'interaction d'une protéine régulatrice avec l'opérateur contrôle l'activation de l'opéron et la transcription des gènes en favorisant ou en empêchant l'accès de l'ARN polymérase au promoteur.

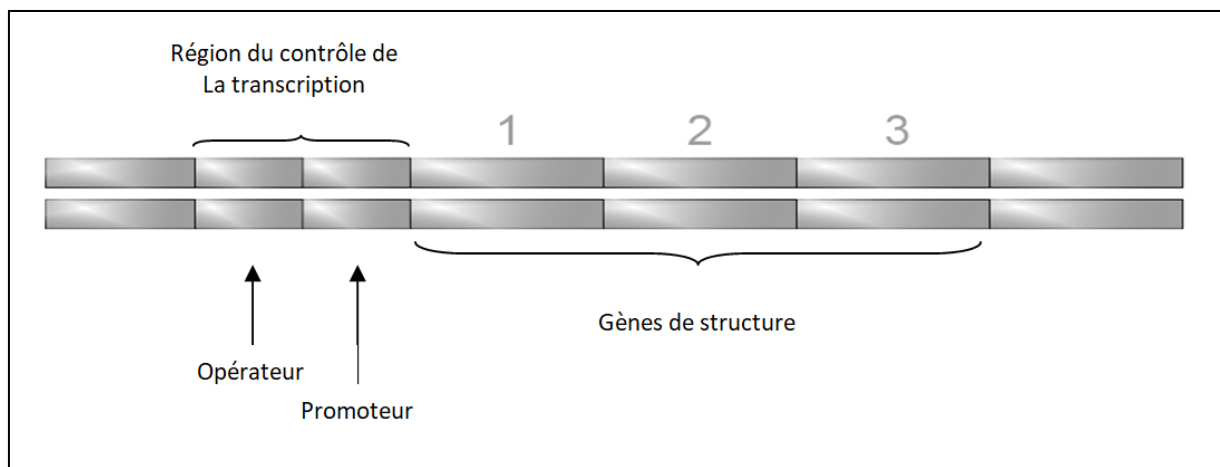


Figure 35: Organisation générale des opérons (**figure personnelle, 2019**)

Les enzymes de certaines voies métaboliques, dont la production est sous le contrôle d'un opéron ne sont synthétisées que si leurs substrats sont présents dans la cellule. Ces enzymes et les systèmes opérons auxquels elles appartiennent sont dits *inductibles*. D'autres voies métaboliques comportent des enzymes qui ne sont synthétisées que si le produit final de la voie en question est absent. Ces enzymes et leurs systèmes de transcription sont dits *répressibles*. Les enzymes constitutives sont généralement celles dont la cellule a continuellement besoin, comme celles du métabolisme du glucose.

Celles qui sont inductibles ou répressibles ne sont requises qu'à certains stades du cycle cellulaire, et au cours de son histoire la cellule a développé les mécanismes requis pour les produire seulement lorsque nécessaire.

2.3.1. Opéron *Trp*, exemple d'enzymes répressibles :

E. coli synthétise le tryptophane (Trp) à partir d'un substrat initial en passant par plusieurs étapes. Chaque réaction étant catalysée par une enzyme. La voie de synthèse du Trp se trouve régie au total par 5 enzymes différentes. Les cinq enzymes sont codées par cinq gènes regroupés dans la même région sur le chromosome bactérien. Il y a un seul promoteur pour les cinq gènes qui forment une unité de transcription. La transcription de ces 5 gènes produit alors une longue molécule d'ARNm qui code pour les 5 enzymes de la voie de synthèse du Trp. Les gènes qui codent pour les polypeptides (enzymes dans ce cas) sont dits **gènes de structure** (figure 36). Lorsque la bactérie se doit de fabriquer du Trp, parce que cet acide aminé est absent de son milieu nutritif, toutes les enzymes de la voie du Trp se font synthétisées en même temps. Celui qui ordonne cette synthèse est un segment d'ADN qu'on appelle **opérateur** (figure 36).

En effet, l'opérateur est placé soit au milieu du promoteur soit entre le promoteur et les gènes de structure et commande l'accès de l'ARN polymérase aux gènes de structure. L'ensemble formé par l'opérateur, le promoteur et les gènes de structure forme l'**opéron *Trp***. Lorsque l'opérateur est activé, l'ARN polymérase peut se lier au promoteur et transcrire les 5 gènes de structure.

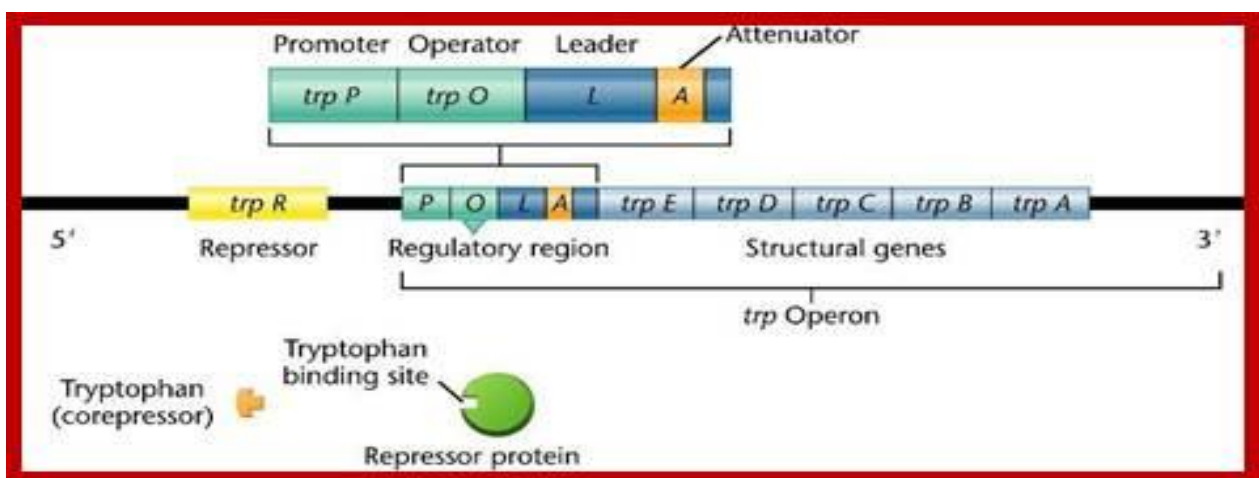


Figure 36: Opéron *trp*, Régulation de la synthèse des enzymes répressibles (William Klug et al, 2006)

Pour que la voie du Trp s'arrête de produire le Trp, l'opéron doit être inactivé par une protéine appelée **répresseur**. Le répresseur est codé par un gène appelé **régulateur** qui se situe à une certaine distance de l'opéron (figure 36). Lorsque le gène régulateur de l'opéron Trp est transcrit, il y a production d'un répresseur sous forme inactive qui n'a pas d'affinité pour l'opérateur Trp. Il ne prend sa forme active que s'il s'unit à une molécule de *Trp* (figure 36). A ce moment, il peut se lier à l'opérateur et empêcher la transcription des gènes de structure qui codent pour les enzymes de la voie du Trp. Dans ce cas, le système régulateur de l'opéron est le Tryptophane qui prend la fonction de co-répresseur. C'est ce qui fait que lorsqu'on fournit à la bactérie du Trp, elle s'arrête d'en produire. Si la concentration en Trp dans le milieu baisse, la concentration en répresseur actif baisse et la transcription des gènes de structure de l'opéron Trp reprend. Donc les enzymes de la voie de synthèse du tryptophane constituent un exemple d'enzymes répressibles, c'est-à-dire que leur synthèse est inhibée par la présence du Trp. Donc le Trp n'est synthétisé que si le milieu de la bactérie n'en contient pas.

2.3.2. Opéron *Lac*, exemple d'enzymes inductibles :

Contrairement aux enzymes répressibles, la synthèse des enzymes inductibles est stimulée par la présence d'un métabolite particulier. Prenons l'exemple de l'**Opéron *Lac* (*lactose*)** pour illustrer ce mécanisme.

* *E. coli* qui vit dans l'intestin humain, dispose du disaccharide, le lactose (voir figure 4) si l'hôte humain boit du lait. La bactérie peut absorber le lactose et le métaboliser et former du glucose et du galactose (figure 37). L'enzyme qui catalyse cette réaction est la β -galactosidase. On ne trouve que quelques molécules de cette enzyme dans les cellules d'*E. Coli* qui se développe en l'absence de lactose. Mais si on ajoute du lactose dans le milieu nutritif de la bactérie, il suffit de 15 minutes pour que le nombre de molécules de β -galactosidase soit multiplié par 1000.

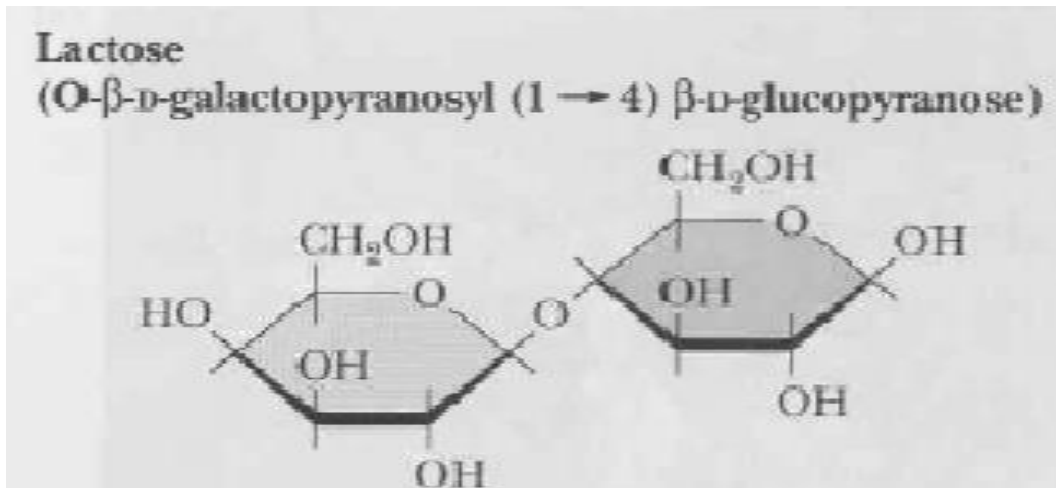


Figure 37 : Structure du disaccharide, le lactose.

Le gène de la **β-galactosidase** *LacZ* fait partie de l'*opéron Lac* qui comprend 2 autres gènes de structure *LacY* et *LacA* qui codent respectivement pour la **β-galactoside perméase** (responsable de l'entrée du lactose dans la cellule) et la **thiogalactosidetransacétylase** dont le rôle est encore mal connu (figure38).

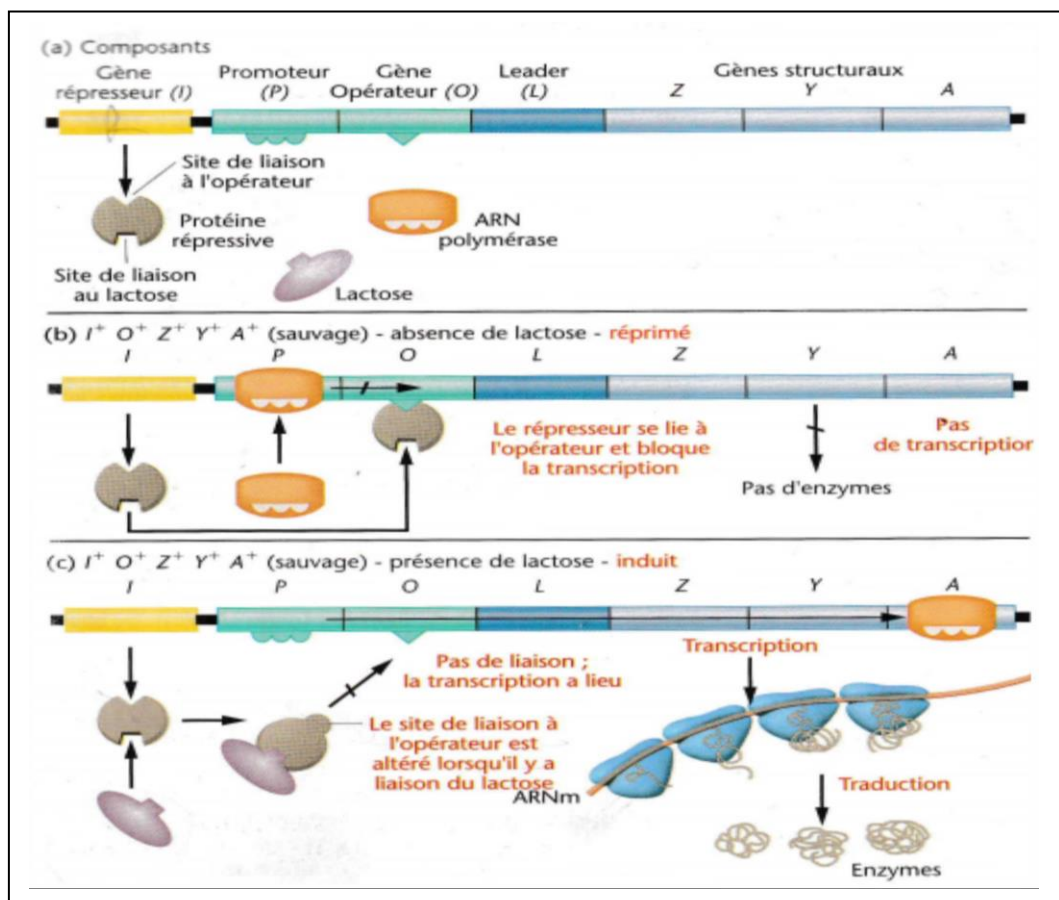


Figure 38 : *Opéron lac*, Régulation de la synthèse des enzymes inductibles (William Klug et al, 2006)

Un seul opérateur et un seul promoteur contrôle l'ensemble de cette unité de transcription (*Lac Z, LacY et Lac A*) (figure 38). Le gène régulateur situé à l'extrémité de l'opéron lac code pour une protéine qui joue le rôle de répresseur. Ce répresseur peut inactiver l'opéron lac en se liant à son opérateur. Contrairement au répresseur Trp, le répresseur lac est de nature actif. Il se lie à l'opérateur et inactive l'opéron lac, empêchant ainsi la synthèse des enzymes qui métabolisent le lactose. Dans ce cas, pour que l'opéron lac soit activé et que les gènes *Lac Z, LacY et Lac A* soient transcrits il faut que soit présent un métabolite spécifique appelé *inducteur* qui inactive le répresseur et permet la transcription des trois gènes de structure (*Lac Z, LacY et Lac A*). Pour l'opéron lac, l'inducteur est l'allolactose, un isomère du lactose produit à partir du lactose qui pénètre dans la cellule. L'opéron lac répond donc à la définition du système inductibles, c'est-à-dire dans lesquels les enzymes ne sont produites que lorsque leur substrat est présent (dans ce cas c'est le lactose).