

## **VIII. Régulation de l'expression des gènes**

La régulation de l'expression des gènes contrôle l'activité d'un gène. Elle définit si, et dans quelle mesure, un gène est exprimé, c'est-à-dire quand un gène doit être lu et copié en ARN.

Le promoteur d'un gène est un segment d'ADN qui contrôle l'expression du gène. Le promoteur se lie à une enzyme, l'ARN polymérase, qui lit la séquence d'ADN et génère la molécule d'ARN correspondante. Le promoteur définit si un gène doit être transcrit et à quel taux. Certains promoteurs sont constamment actifs alors que d'autres ne sont actifs que dans certaines cellules et selon les besoins.

Les facteurs de transcription sont des protéines qui se lient à l'ADN et régulent l'activité d'un promoteur. Il existe des facteurs de transcription qui agissent en facteurs positifs (activateurs), alors qu'il en existe d'autres qui agissent en facteurs négatifs (répresseurs).

### **8.1. Structure typique d'un gène eucaryote :**

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-methyl GTP) appelé CAP à l'extrémité 5', et l'addition du poly A à l'extrémité 3'.

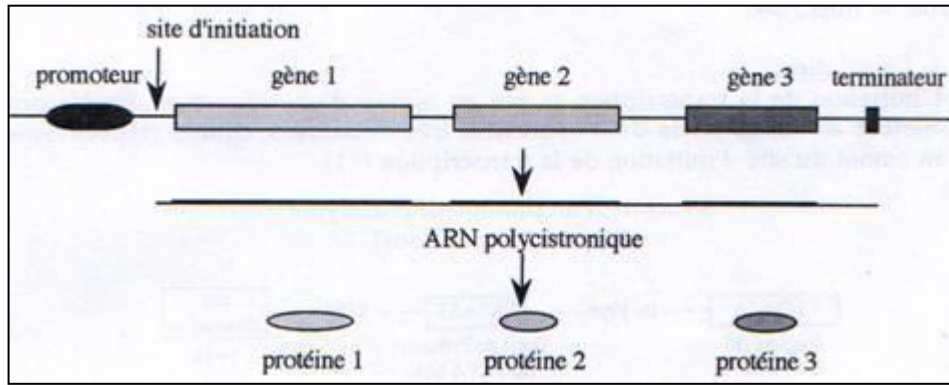


Figure 1 : Notion du gène

- 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. Ces séquences sont appelées amplificateurs, exercent une forte influence et permettent d'amplifier la transcription du gène.

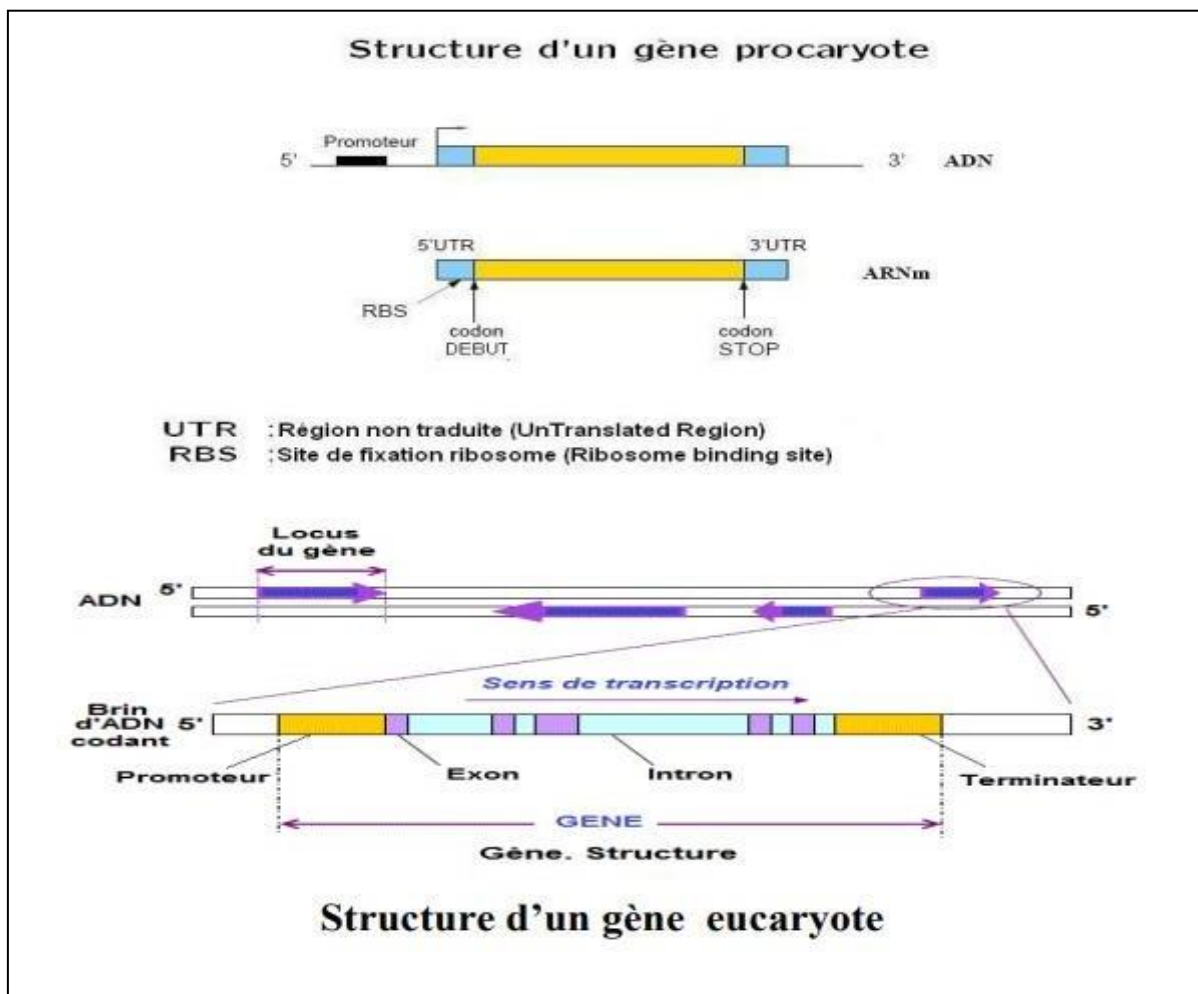


Figure 2 : Structure typique d'un gène procaryote et eucaryote

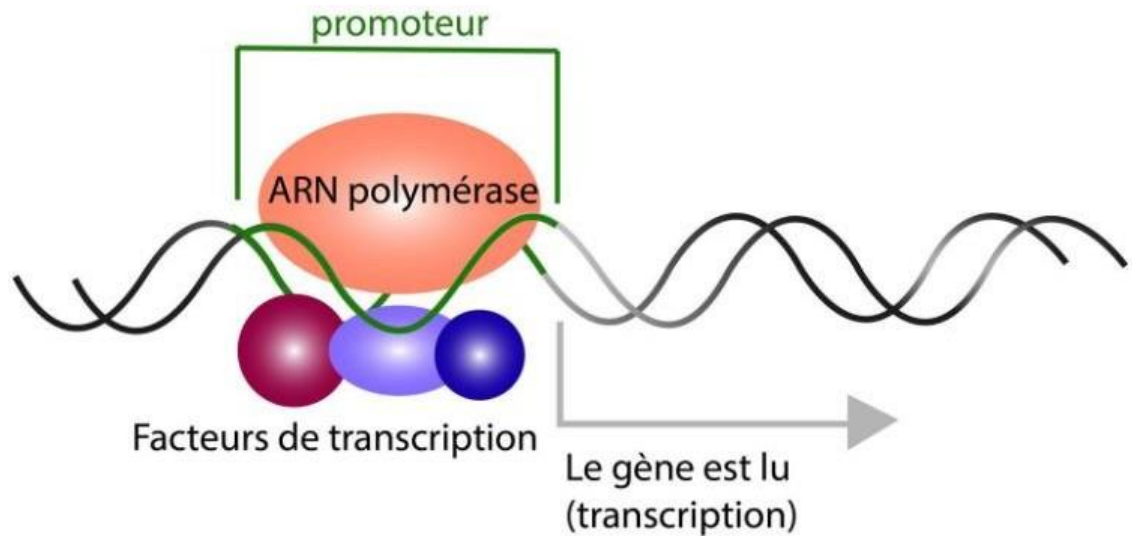
### 8.2. Contrôle génétique de la structure des protéines :

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.

### 8.3. 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.
- 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 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 3** : l'expression d'un gène

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.

Un opéron est une unité génétique trouvée uniquement chez les procaryotes composé de gènes adjacents dont l'expression est coordonnée par un même promoteur et des séquences régulatrices (opérateur) qui régulent leur transcription.

### 8.3.1. Opéron Trp, exemple d'enzymes répressibles :

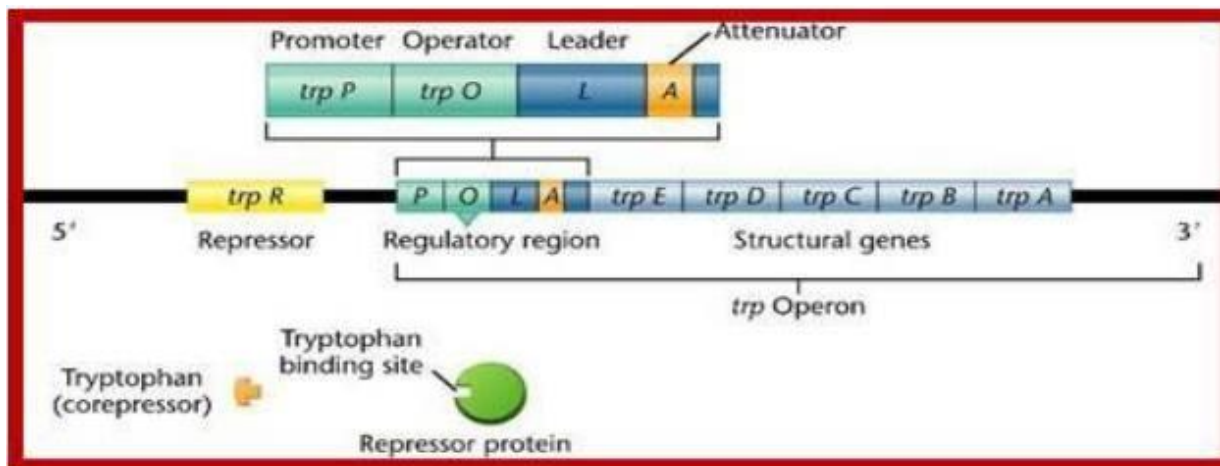
*E. coli* synthétise le tryptophane (Trp) à partir d'un substrat initial en passant par plusieurs étapes. Chaque réaction étant catalysée par une enzyme.

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.

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. 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 4 :** 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.

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. 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.

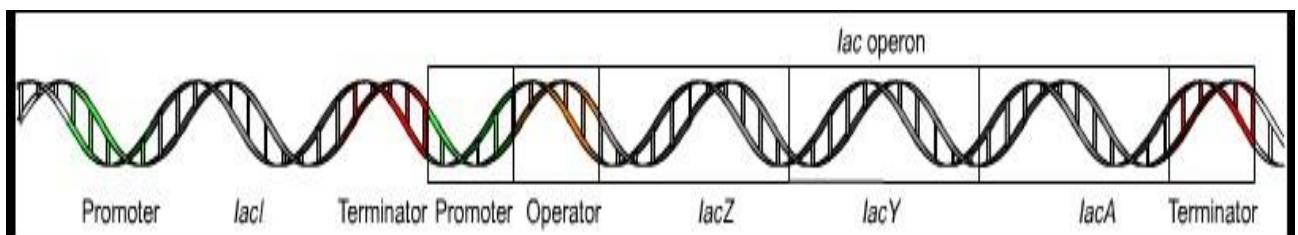
Donc les enzymes de la voie de synthèse du tryptophane constituent un exemple d'enzymes répressibles, c'est-à-dire que leur synthèse est inhibée par la présence du Trp. Donc le Trp n'est synthétisé que si le milieu de la bactérie n'en contient pas.

### 8.3.2. 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 vie dans l'intestin humain, dispose du disaccharide, le lactose ,si l'hôte humain boit du lait. La bactérie peut absorber le lactose et le métaboliser et former du glucose et du galactose.

L'enzyme qui catalyse cette réaction est la  $\beta$ 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  $\beta$ galactosidase soit multiplié par 1000.

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



**Figure 5** : Composition de l'opéron lactose

- Un seul opérateur et un seul promoteur contrôle l'ensemble de cette unité de transcription (Lac Z, LacY et Lac A).
- 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).