

## Chapitre IV. Régulation de l'expression génétique

Dans n'importe quelle cellule, tous les gènes ne sont pas actifs en même temps. Certains produits des gènes doivent être synthétisés continuellement, alors que d'autres sont nécessaires seulement pendant certaines phases du cycle de vie ou peut-être lorsque des conditions particulières sont présentes.

La régulation peut se réaliser au niveau du gène lui-même en contrôlant le moment et le taux de sa transcription. D'autres mécanismes de contrôle peuvent fonctionner pendant la traduction. Après la traduction certaines protéines doivent être modifiées pour devenir fonctionnelles. En effet, la régulation de la synthèse protéique est une absolue nécessité aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes.

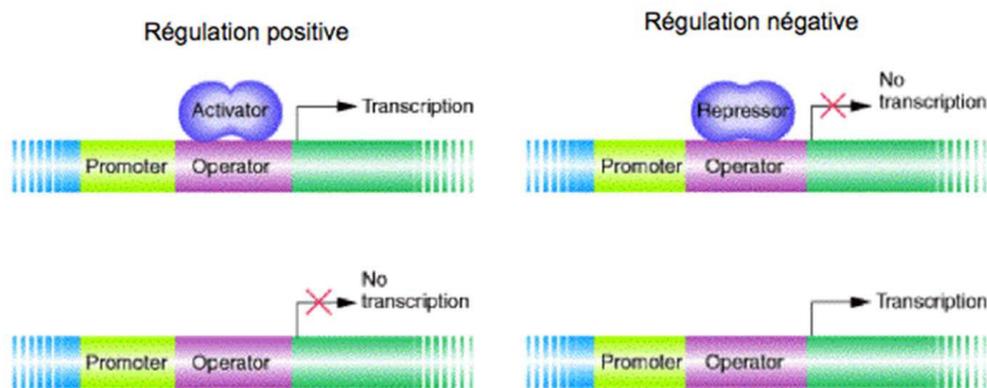
Chez les procaryotes, le contrôle de l'expression des gènes permet d'adapter la cellule d'une part à ses besoins nutritionnels et à son environnement, mais aussi de lui assurer une croissance et une division cellulaire normales.

Chez les eucaryotes, bien que les cellules soient en général à l'abri des influences nutritionnelles, dans plusieurs organes (le foie par exemple), la régulation de la synthèse protéique est indispensable. Dès lors, de nombreux facteurs interviennent en particulier des facteurs hormonaux.

Les mécanismes de régulation sont différents chez les procaryotes et les eucaryotes. Les mécanismes des bactéries et des phages sont ceux que l'on connaît le mieux ; ils contrôlent principalement la transcription (s'il a besoin de la protéine, la transcription est activée, sinon la transcription est ralentie mais ne s'arrête jamais).

Chez les eucaryotes, les systèmes de régulation peuvent arrêter complètement la transcription d'un gène, si bien que l'expression ici repose pour l'essentiel sur une stimulation.

Les mécanismes de régulation peuvent être ralentis en deux catégories : **régulation positive** et **régulation négative**.



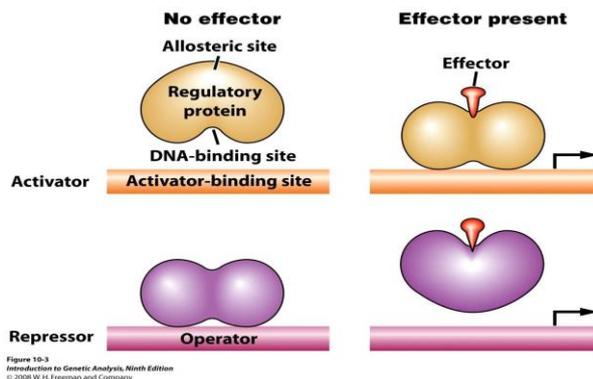
Dans un système de régulation négative, un inhibiteur, présent dans la cellule, bloque la transcription. Dans un système de régulation positive, une molécule effectrice de nature protéique ou autre (petite molécule, complexe moléculaire) active le promoteur.

Les deux systèmes de régulation ne sont pas exclusifs et certains gènes sont à la fois régulés positivement et négativement.

Dans un processus de dégradation, la régulation opère souvent en impliquant la molécule à dégrader elle-même et elle peut être négative ou positive (exemple de l'opéron lactose). Au contraire, dans un

processus de biosynthèse, c'est le produit final qui régule et généralement d'une manière négative seulement (cas de l'opéron tryptophane).

La régulation de la synthèse d'une protéine doit être bien distinguée de la régulation portant sur l'activité de la protéine. S'il s'agit d'une enzyme, c'est fréquemment le produit final qui est inhibiteur. Ce type de régulation de l'activité est appelé rétro-inhibition. D'autres molécules peuvent également activer ou inhiber une enzyme. Ce sont les effecteurs allostériques.



Les activateurs et les répresseurs agissent comme des commutateurs génétiques. Ces protéines possèdent deux sites importants : un domaine de liaison à l'ADN et un site allostérique. Le site allostérique interagit avec de petites molécules appelées effecteurs allostériques, modifiant ainsi la capacité des activateurs et répresseurs à se lier à l'ADN.

Régulation chez les procaryotes

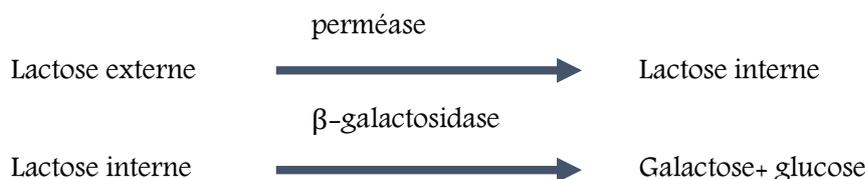
L'expression des gènes dépend de l'ARN polymérase et d'un certain nombre de protéines de régulation. Chez les bactéries, certaines molécules agissent en tant qu'inducteurs ou corépresseurs et déterminent ainsi la vitesse de biosynthèse des protéines en contrôlant la synthèse des ARNm correspondants. Ces molécules se combinent avec un inhibiteur de la transcription souvent désigné comme le répresseur, pour l'inactiver (la molécule est alors inductrice de l'expression puisqu'elle lève l'inhibition) ou l'activer (la molécule est alors est inhibitrice puisqu'elle provoque l'inhibition). La régulation de l'expression des gènes est essentiellement transcriptionnelle et post-transcriptionnelle (traduction) ou les deux.

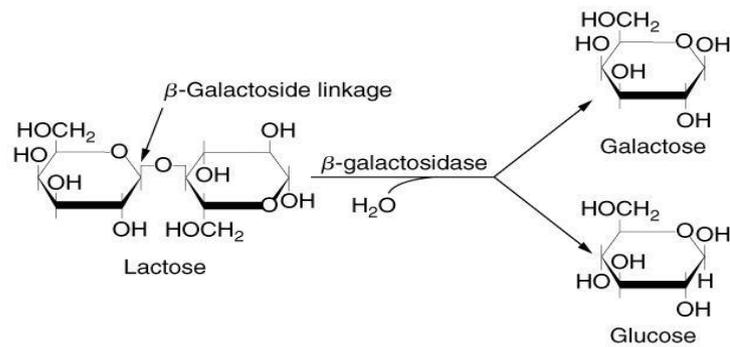
Régulation de la transcription

a) Régulation de l'expression des gènes impliqués dans les voies cataboliques

Modèle de l'opéron lactose

Le colibacille doit disposer, pour vivre, d'une source de carbone organique dont la dégradation lui fournit l'énergie et les précurseurs carbonés nécessaires à ses propres synthèses. Cette source est constituée préférentiellement de glucose (biomolécule la plus abondante de la biosphère) mais aussi d'autres glucides tels que le galactose, le lactose, ainsi que des acides aminés. Pour métaboliser le lactose, *E.coli* synthétise une **perméase** autorisant l'entrée du glucide dans la cellule et la **β-galactosidase** qui dégrade le lactose en galactose et glucose.





### Contrôle négatif de l'opéron

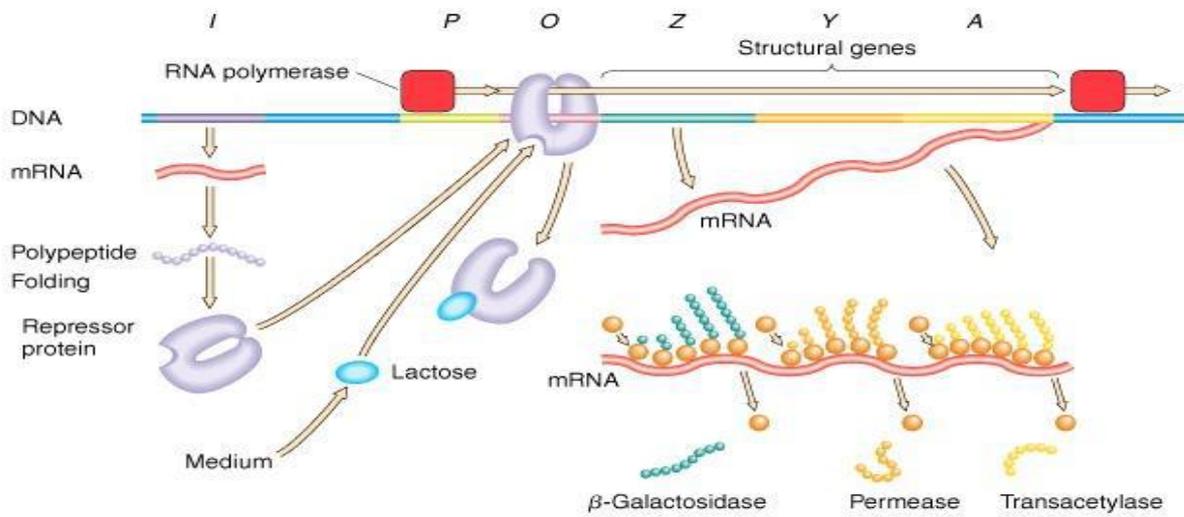
Quand *E.coli* est mise en culture dans un milieu contenant comme seule source carbonée le lactose (par conséquent en l'absence de glucose), la quantité intracellulaire de  $\beta$ -galactosidase augmente brusquement. Il existe en effet un système de régulation qui n'autorise la synthèse de cette enzyme que lorsque son substrat est présent. Ce mécanisme de régulation, mis en évidence par Jacob et Monod en 1961, a été déduit des observations suivantes.

- ✚ En absence de lactose(ou d'une molécule de la famille des  $\beta$ -galactosides), les concentrations en perméase et  $\beta$ -galactosidase sont très réduites dans la cellule. En présence de lactose, les concentrations sont multipliées par un facteur  $10^5$ .
- ✚ Quand le lactose est ajouté à une culture bactérienne capable de l'utiliser, perméase et  $\beta$ -galactosidase sont synthétisées presque simultanément. Avant l'addition de lactose l'ARNm codant les deux enzymes (ARNm lac) est différemment détectable de sorte que l'addition de lactose déclenche la synthèse massive de l'ARNm lac.
- ✚ Ces observations permettent de dire que le système de régulation de la voie de dégradation du lactose est inductible et que l'inducteur est le lactose. Les trois enzymes de l'opéron sont dites inductibles. et en l'absence de lactose l'opéron est dit réprimé.
- ✚ 1- le système d'utilisation du lactose comporte des gènes de structure et des séquences de régulation. L'ensemble formant l'opéron lactose.
- ✚ 2-les gènes lacZ ( $\beta$ -galactosidase) et lacY (perméase) sont transcrit en une seule molécule d'ARNm polycistronique qui contient aussi le transcrit d'un troisième gène lacA qui code l'enzyme transacétylase dont la fonction ne concerne pas directement l'utilisation du lactose.
- ✚ 3-le **promoteur** initiant la transcription des gènes lacZ, lacY et lacA est situé en amont d'une séquence régulatrice appelée **opérateur**.
- ✚ 4-le gène lacI en amont du promoteur dirige de manière constitutive (à un taux presque constant) la synthèse d'une protéine, le répresseur qui se fixe avec une grande affinité sur l'opérateur
- ✚ 5-la fixation du répresseur sur l'opérateur bloque le promoteur et empêche ainsi l'ARN polymérase de s'attacher et d'initier la transcription de l'ARNm lac.
- ✚ 6-les inducteurs (lactose et  $\beta$ -galactosidase) stimulent la synthèse de l'ARNm lac en se combinant avec le répresseur ce qui diminue fortement son affinité pour la séquence d'ADN de l'opérateur et le rend de ce fait inactif. Ce processus est appelé dérégulation. Ainsi, l'inducteur décroche le répresseur et libère le promoteur, ce qui autorise le démarrage de la transcription par l'ARN polymérase

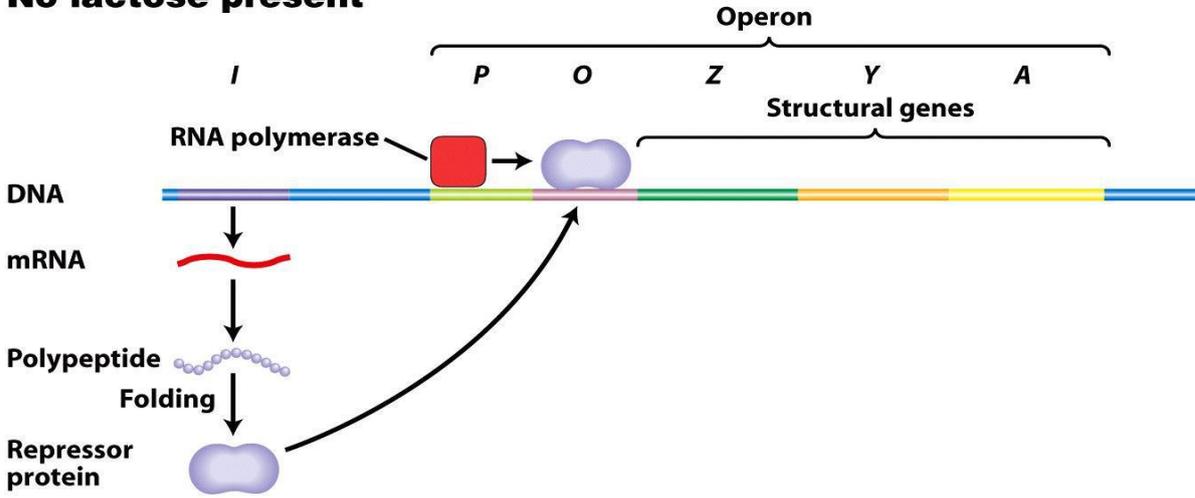
*Contrôle positif de l'opéron*

- ✚ Même en présence d'un inducteur qui neutralise le répresseur, l'opéron lactose, pour fonctionner normalement, doit également recevoir un signal de contrôle positif. Ce système de régulation de l'opéron lactose a été découvert en cherchant la manière dont le glucose inhibait le fonctionnement de certains opérons.
- ✚ Si le milieu contient du glucose et du lactose, la transcription de l'opéron lactose n'est pas nécessaire. Le glucose est préférentiellement métabolisé et il exerce une répression dite catabolique sur l'opéron lactose. Il n'y a donc pas de synthèse de  $\beta$ -galactosidase tant qu'il y a du glucose dans le milieu. Ainsi, malgré la présence d'un inducteur, le lactose, inactivant le répresseur, la transcription a lieu si l'opéron est régulé de manière positive. La régulation positive implique deux gènes, celui de l'adénylate cyclase qui produit l'AMP cyclique (AMPc) et celui d'une protéine réceptrice de l'AMPc (CRP) ou protéine d'activation catabolique (CAP pour catabolite gene activator protein). La concentration d'AMPc dans la cellule est inversement proportionnelle à celle du glucose. Quand la concentration du glucose est faible, l'AMPc devient abondant, se fixe à la protéine CAP et active ainsi l'opéron lactose. Le complexe AMPc-CAP se fixe sur un site particulier de l'opéron (site CAP entre les positions -72 et -52) et active la transcription des gènes adjacents en favorisant un meilleur attachement de l'ARN polymérase au promoteur. Il agit donc comme un stimulateur, un régulateur positif de la transcription de l'opéron lactose et de beaucoup d'autres opérons.

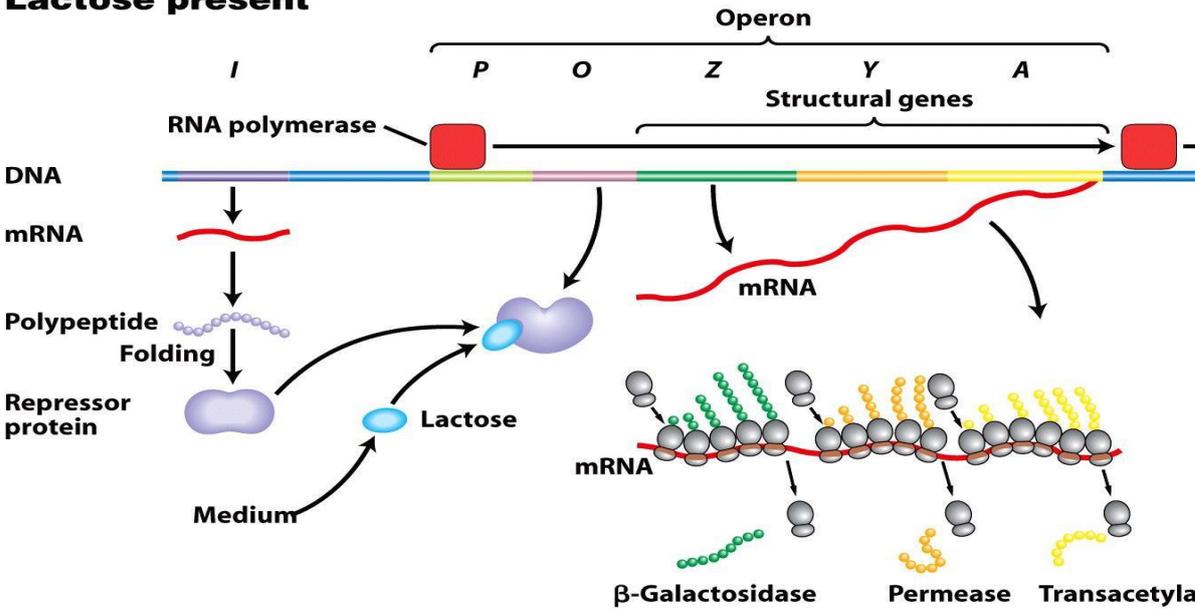
**OPERON LACTOSE**



**No lactose present**



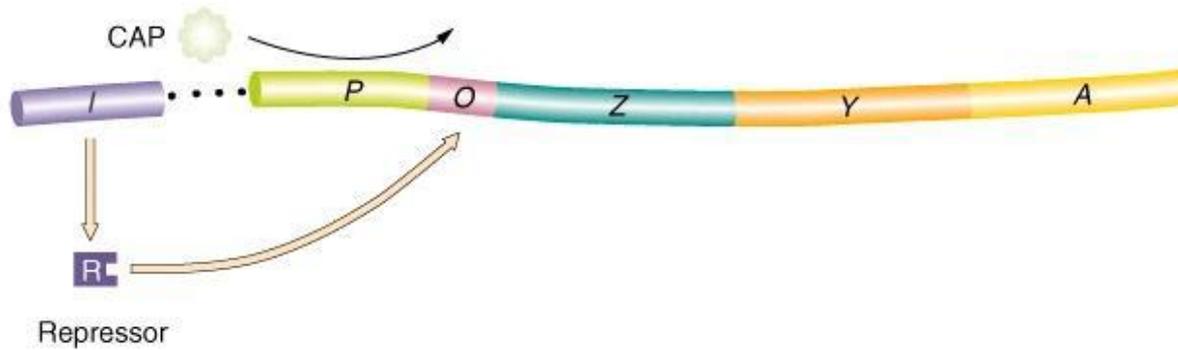
**Lactose present**



Contrôles négatif et positif de l'opéron *lac*

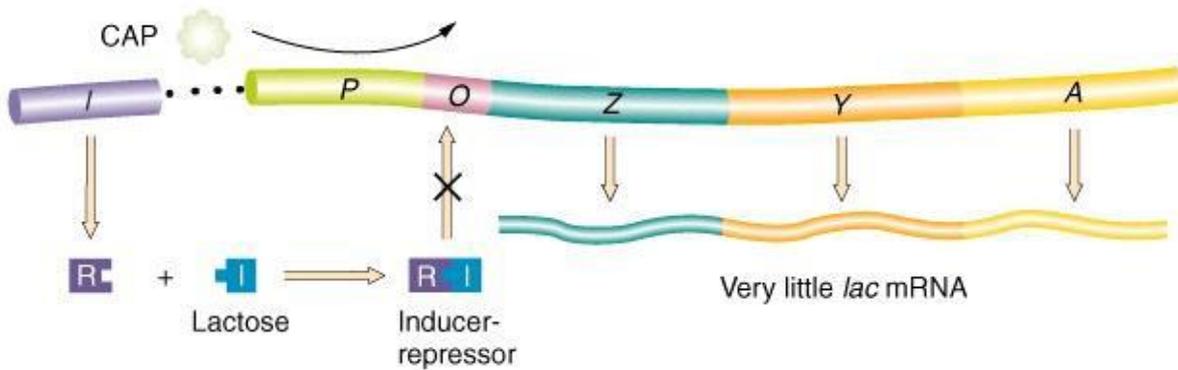
a) La production d'ARNm est réprimée

(a) Glucose present (cAMP); no lactose; no *lac* mRNA



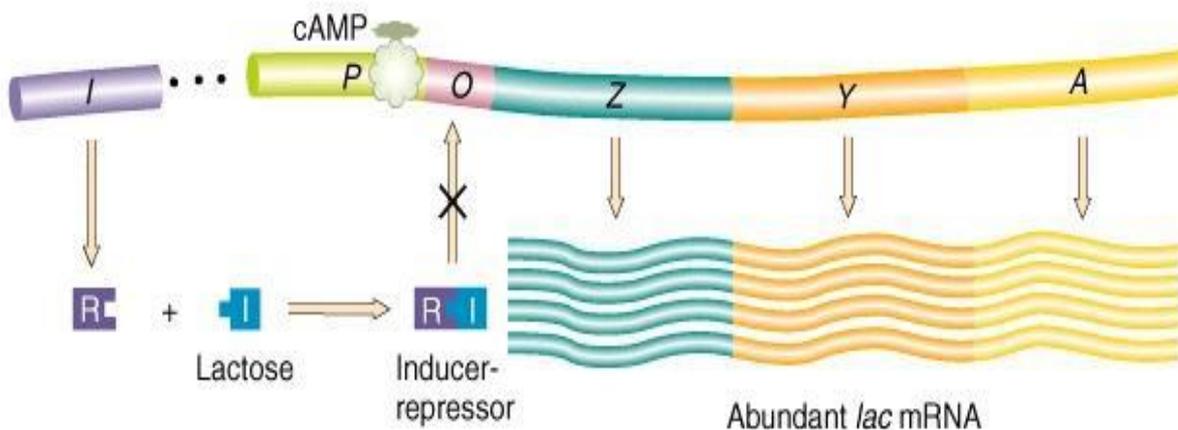
b) Très faible production d'ARNm

(b) Glucose present (cAMP low); lactose present



c) Grande production d'ARNm

(c) No glucose present (cAMP high); lactose present



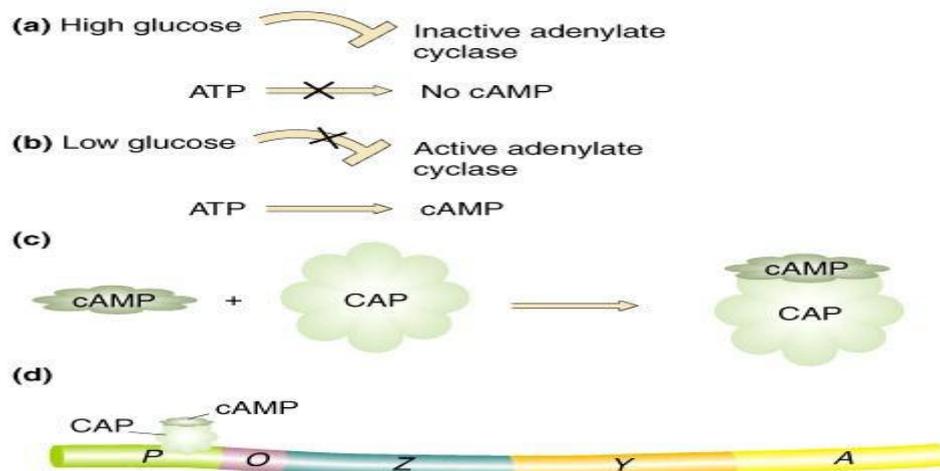


Figure. La répression catabolique de l'opéron *lac* par le glucose : un contrôle positif

Un système supplémentaire de contrôle s'ajoute au système répresseur-opérateur. Ce système existe car les cellules possèdent des enzymes spécifiques qui favorisent l'absorption du glucose et son métabolisme. Si le lactose et le glucose sont présents simultanément, la synthèse de la  $\beta$ -galactosidase n'est pas induite tant que le glucose n'a pas été épuisé. Ainsi, la cellule économise sa machinerie métabolique.

La présence du glucose empêche ainsi l'induction de l'opéron *lac* par le lactose ; c'est pourquoi cet effet fut appelé répression catabolique. Néanmoins, il s'agit d'un contrôle positif car la présence de CAP est requise pour induire la transcription.