

La régulation de l'expression génétique

18



VOS OUTILS INTERACTIFS

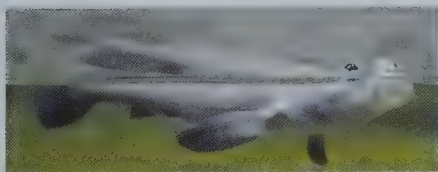


Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux animations, aux exercices et à la plateforme d'anatomie interactive.

▲ **Figure 18.1** Comment les yeux de ce poisson lui permettent-ils de voir aussi bien dans l'eau que hors de l'eau ?

CONCEPTS CLÉS

- 18.1** Les bactéries peuvent s'adapter aux fluctuations de leur milieu en régulant la transcription
- 18.2** Chez les eucaryotes, la régulation de l'expression génétique s'exerce à de nombreux stades
- 18.3** Les ARN non traduits exercent plusieurs fonctions dans la régulation de l'expression génétique
- 18.4** Les différents types de cellules d'un organisme multicellulaire résultent d'un programme d'expression génétique différentielle
- 18.5** Le cancer est la conséquence de modifications génétiques qui altèrent la régulation du cycle cellulaire



La beauté est dans l'œil de celui qui regarde

Le poisson de la **figure 18.1** a toujours ses prédateurs à l'œil, mais il les guette avec la moitié de chaque œil ! *Anableps anableps*, surnommé « poisson à quatre-yeux », sillonne les eaux fraîches des lacs et des bassins de l'Amérique centrale et du Sud, en gardant au-dessus de la surface de l'eau la partie supérieure de ses yeux. En effet, chez ce poisson, cette partie de l'œil est parfaitement adaptée à la vision aérienne, alors que la partie inférieure de l'œil convient à la vision aquatique. On a démontré récemment les fondements moléculaires de cette particularité : les cellules des deux moitiés de l'œil expriment un groupe légèrement différent de gènes intervenant dans la vision, même si les deux types de cellules sont plutôt comparables et contiennent des génomes identiques. Quel est le mécanisme sous-jacent qui explique la différence dans l'expression des gènes et qui permet cette remarquable particularité ?

La régulation complexe et précise de l'expression génétique est une caractéristique spécifique des cellules, qu'elles soient procaryotes ou eucaryotes, de la bactérie aux cellules d'un poisson ou d'un mammifère. Pour toutes les cellules, l'orchestration de l'expression génétique est une fonction essentielle de la vie. Dans le présent chapitre, nous commencerons par étudier la régulation de l'expression des gènes chez les bactéries en réponse à des conditions différentes du milieu. Nous examinerons ensuite les mécanismes généraux par lesquels les eucaryotes régulent l'expression génétique, notamment les nombreux rôles que jouent les molécules d'ARN. Nous nous pencherons ensuite sur le rôle de la régulation des gènes lors du développement embryonnaire, en tant qu'ultime exemple d'une régulation génique adéquate, et sur le cancer, qu'on peut considérer comme la conséquence d'une régulation défectueuse.

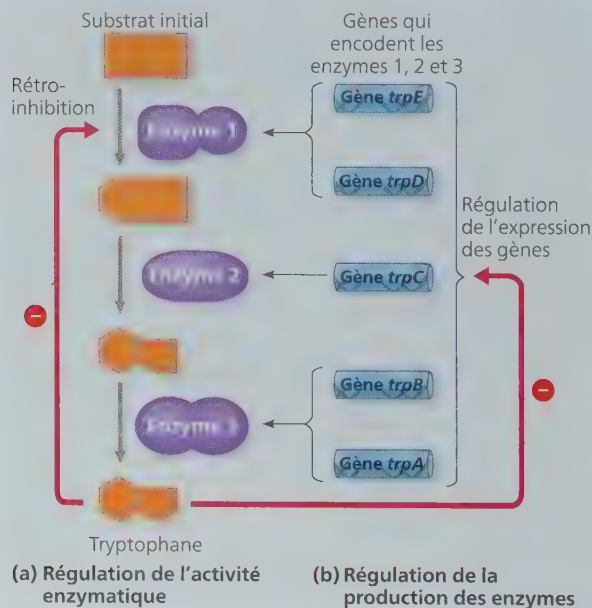
Les bactéries peuvent s'adapter aux fluctuations de leur milieu en régulant la transcription

Les cellules bactériennes qui peuvent conserver ressources et énergie possèdent un avantage sélectif sur les cellules qui sont incapables de le faire. Par conséquent, la sélection naturelle a favorisé les bactéries qui n'expriment que les gènes dont les produits sont nécessaires à la cellule.

Prenons l'exemple de la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*), une résidente de l'intestin humain. Son milieu est extrêmement variable, et son approvisionnement en nutriments dépend des caprices alimentaires de son hôte. Si le tryptophane, un acide aminé dont elle a besoin pour survivre, est absent du milieu, la bactérie réagit en activant une voie métabolique qui lui permet de synthétiser cette substance à partir d'un autre composé. Plus tard, si son hôte absorbe un repas riche en tryptophane, elle cesse d'en produire elle-même, évitant ainsi de gaspiller ses ressources pour fabriquer une substance déjà toute prête dans la solution environnante.

La régulation d'une voie métabolique s'exerce à deux niveaux, comme l'illustre la **figure 18.2** pour la synthèse du tryptophane. Premièrement, les cellules peuvent agir sur l'activité des enzymes

▼ **Figure 18.2** La régulation d'une voie métabolique. Dans la voie de synthèse du tryptophane, une forte concentration de cet acide aminé peut avoir pour effets (a) d'inhiber l'activité de la première enzyme de la voie (rétro-inhibition), une réaction rapide, et (b) de réprimer l'expression des gènes qui codent pour toutes les sous-unités des enzymes de la voie de synthèse, une réaction à plus long terme. Les gènes *trpE* et *trpD* codent pour les deux sous-unités de l'enzyme 1, alors que les gènes *trpB* et *trpA* codent pour les deux sous-unités de l'enzyme 3. (Les gènes ont été nommés avant la détermination de l'ordre dans lequel ils fonctionnent dans la voie.) Le symbole \ominus désigne une inhibition.



déjà présentes. Ce mode de régulation, immédiat, est rendu possible par la sensibilité d'un grand nombre d'enzymes à des stimulus chimiques qui renforcent ou réduisent l'activité catalytique (voir le concept 8.5). L'activité de la première enzyme de la voie de synthèse est inhibée lorsque le produit final de la voie (dans ce cas-ci, le tryptophane) est présent en grande quantité (**figure 18.2a**). Par conséquent, lorsque le tryptophane s'accumule dans la cellule, il met fin à sa propre synthèse en inhibant l'activité de l'enzyme. Grâce à ce type de *rétro-inhibition* caractéristique des voies anaboliques (de biosynthèse), la cellule peut s'adapter aux fluctuations à court terme de l'approvisionnement d'une substance dont elle a besoin (voir la figure 8.20).

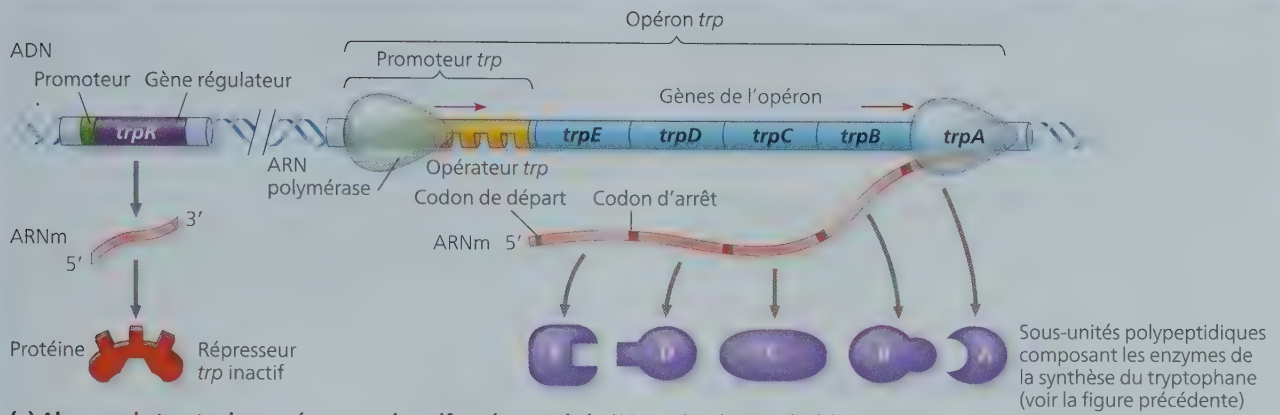
Deuxièmement, les cellules peuvent adapter le niveau de production de certaines enzymes qu'elles synthétisent, c'est-à-dire qu'elles peuvent réguler l'expression des gènes qui codent pour ces enzymes. Si, dans notre exemple, le milieu fournit des quantités suffisantes de tryptophane, la cellule arrête de produire les enzymes qui en catalysent la synthèse (**figure 18.2b**). Dans ce cas, la régulation de la production enzymatique s'exerce au niveau de la transcription, soit de la synthèse de l'ARN messager (ARNm) codant pour ces enzymes.

La régulation de la voie de synthèse du tryptophane n'est qu'un exemple du mode d'adaptation du métabolisme bactérien aux variations du milieu. Les fluctuations de l'état métabolique de la cellule activent et inactivent de nombreux gènes du génome bactérien. Un mécanisme fondamental de ce mode de régulation de l'expression génétique, nommé *modèle de l'opéron*, a été découvert en 1961 par François Jacob et Jacques Monod, de l'Institut Pasteur de Paris. Voyons maintenant en quoi consiste un opéron et comment il fonctionne.

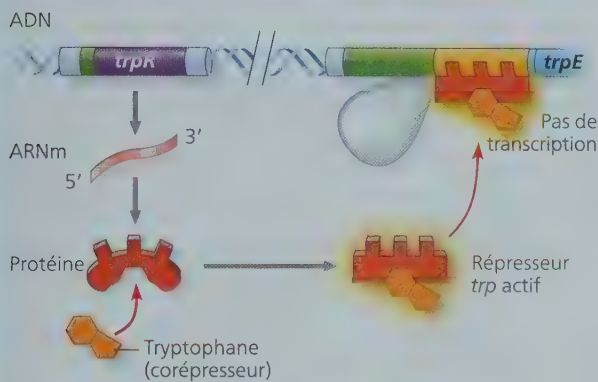
Les opérons: concept de base

E. coli synthétise un acide aminé, le tryptophane, à partir d'un substrat initial et en passant par les trois étapes de la voie illustrée à la figure 18.2. Chaque réaction est catalysée par une enzyme spécifique et les cinq gènes qui codent pour les sous-unités de ces enzymes sont regroupés sur le chromosome bactérien. Un seul promoteur commande les cinq gènes, qui forment une unité de transcription. (Nous avons vu qu'un promoteur est un site de l'ADN auquel l'ARN polymérase se lie avant de commencer la transcription; voir la figure 17.8.) La transcription produit donc une longue molécule d'ARNm. Celle-ci code pour les cinq polypeptides qui composent les enzymes de la voie du tryptophane (**figure 18.3**). La bactérie peut traduire cet unique ARNm en cinq polypeptides distincts, parce que l'ARNm porte des codons de départ et d'arrêt qui marquent le début et la fin de la séquence de codage de chaque polypeptide.

Le fait que les gènes ayant des fonctions connexes soient regroupés dans une même unité de transcription représente un avantage important: ils forment un ensemble sous la commande d'un seul « interrupteur »; autrement dit, la régulation de ces gènes est *coordonnée*. Lorsque le tryptophane est absent du milieu environnant et qu'elle doit le fabriquer elle-même, la bactérie *E. coli* synthétise toutes les enzymes de la voie métabolique en même temps. L'interrupteur en question est un segment d'ADN appelé *opérateur*. Son emplacement et son nom reflètent bien sa fonction: il est situé à l'intérieur du promoteur ou, dans certains cas, entre le promoteur et les gènes codant pour les enzymes nécessaires; cela lui permet de réguler l'accès de l'ARN polymérase



(a) Absence de tryptophane, répresseur inactif, opéron activé. L'ARN polymérase se lie à l'ADN au niveau du promoteur de l'opéron et transcrit les gènes de l'opéron. Les enzymes nécessaires à la synthèse du tryptophane sont produites.



(b) Présence de tryptophane, répresseur actif, opéron inactif. À mesure que la concentration de tryptophane s'accroît, l'acide aminé inhibe sa propre production en activant le répresseur protéique qui se lie à l'opérateur, interrompant la transcription. Les enzymes nécessaires à la synthèse du tryptophane ne sont pas produites.

à ces gènes. L'ensemble formé par les gènes, l'opérateur et le promoteur (tout le tronçon d'ADN nécessaire à la production des enzymes de la voie du tryptophane) constitue un **opéron**. L'opéron *trp* (pour tryptophane) est l'un des nombreux opérons découverts dans le génome d'*E. coli* (**figure 18.3a**).

Si l'opérateur est l'interrupteur de l'opéron responsable de la régulation de la transcription, comment cet interrupteur fonctionne-t-il ? En fait, l'opéron *trp* se trouve naturellement à l'état activé, ce qui permet à l'ARN polymérase de se lier au promoteur et de transcrire les gènes de l'opéron. Toutefois, l'opéron *trp* peut être inactivé par une protéine nommée **répresseur *trp***. En se liant à l'opérateur, le répresseur empêche l'ARN polymérase de se fixer au promoteur, interrompant ainsi la transcription des gènes (**figure 18.3b**). Les répresseurs protéiques sont spécifiques de l'opérateur d'un certain opéron. Par exemple, le répresseur *trp* qui inactive l'opéron *trp* en se liant à l'opérateur *trp* n'a aucun effet sur les autres opérons présents dans le génome d'*E. coli*.

Un répresseur protéique est encodé par un **gène régulateur** – dans le cas présent, il s'agit du gène *trpR*, qui se trouve à une certaine distance de l'opéron *trp* et qui possède son propre

▲ Figure 18.3 L'opéron *trp* d'*E. coli* : régulation de la synthèse des enzymes répressibles. Le tryptophane est un acide aminé produit par l'intermédiaire d'une voie métabolique catalysée par trois enzymes (voir la figure 18.2). **(a)** Les cinq gènes codant pour les sous-unités polypeptidiques constituant les enzymes de cette voie de synthèse sont regroupés en un opéron *trp*; cet opéron contient aussi un promoteur. L'opérateur *trp* (le site de liaison du répresseur) se situe à l'intérieur du promoteur (le site de liaison de l'ARN polymérase). **(b)** L'accumulation de tryptophane (le produit final de cette voie de synthèse) a pour effet de réprimer la transcription de l'opéron *trp*, ce qui bloque la synthèse de toutes les enzymes de cette voie et arrête la production du tryptophane.

HABILETÉS VISUELLES ▶ Décrivez ce qui arrive à l'opéron *trp* à mesure que la cellule épuise sa réserve de tryptophane.

promoteur. Les gènes régulateurs sont exprimés de façon continue, mais à un rythme lent, et il y a toujours quelques molécules de répresseur de *trp* dans la cellule d'*E. coli*. Mais si tel est le cas, pourquoi l'opéron *trp* n'est-il pas inactivé en permanence ? Premièrement, la liaison entre un répresseur et un opérateur est réversible. L'opérateur oscille entre les deux états : un état où le répresseur est lié et un autre où il ne l'est pas. La durée relative de l'état où le répresseur est lié est plus longue lorsque le nombre de molécules de répresseur actives est plus élevé. Deuxièmement, à l'instar de la plupart des protéines régulatrices, le répresseur de *trp* est une protéine allostérique, qui est capable de revêtir deux formes : active ou inactive (voir la figure 8.20). Le répresseur de *trp* est synthétisé sous sa forme inactive, qui a peu d'affinité pour l'opérateur *trp*. Il n'adopte sa configuration active que si la molécule de tryptophane se lie à lui sur un site allostérique; il peut alors se lier à l'opérateur et inactiver l'opéron.

Dans ce processus, le tryptophane joue le rôle de **corépresseur**. Un corépresseur est une petite molécule qui agit conjointement avec un répresseur protéique pour désactiver un opéron. Lorsque la concentration de tryptophane augmente, un nombre croissant de molécules de cette substance se lie aux molécules de répresseur de *trp*; l'une de celles-ci peut alors se fixer à l'opérateur *trp* et inactiver la production des enzymes de la voie du tryptophane. Lorsque la concentration de tryptophane diminue, les répresseurs de *trp* liés au tryptophane sont beaucoup moins nombreux; sans tryptophane, ils deviennent inactifs. Ces répresseurs se dissocient alors de l'opérateur, ce qui entraîne

la reprise de la transcription des gènes de l'opéron. L'opéron *trp* est un exemple démontrant comment l'expression génétique peut répondre aux fluctuations des milieux interne et externe de la cellule.

Les opérons répressibles et inductibles: deux types de régulation génique

Il existe deux types d'opérons : les opérons *répressibles*, généralement actifs dont la régulation sert à les inactiver, et les opérons *inductibles*, généralement inactifs dont l'activation requiert une stimulation.

POUR APPROFONDIR ■ L'opéron *trp* est un *opéron répressible*, parce qu'il est habituellement actif (en état de transcrire), mais il peut être *inhibé* (répression) à tout moment par la liaison allostérique d'une petite molécule spécifique (dans le cas présent, le tryptophane) et d'une protéine régulatrice. À l'inverse, un *opéron inductible* est habituellement inactif, mais il peut être *stimulé* (induction) pour s'activer lorsqu'une petite molécule spécifique interagit avec une autre protéine régulatrice. L'exemple classique d'un opéron inductible est l'opéron *lac* (pour lactose).

La bactérie *E. coli* dispose du disaccharide nommé lactose (sucre du lait) dans le côlon de son hôte humain lorsqu'il boit du lait ou qu'il consomme des produits contenant du lactose. Le métabolisme du lactose commence par l'hydrolyse de ce disaccharide en deux composants, le glucose et le galactose (des monosaccharides). L'enzyme qui catalyse cette réaction est nommée β -galactosidase. Quand une bactérie *E. coli* vit dans un milieu dépourvu de lactose, il n'y a que quelques molécules de cette enzyme. Cependant, si l'on ajoute du lactose dans le milieu nutritif de la bactérie, il suffit de 15 minutes environ pour que le nombre de molécules de β -galactosidase soit multiplié par 1 000. Comment une cellule peut-elle accentuer la production d'une enzyme aussi rapidement ?

Le gène de la β -galactosidase (*lacZ*) fait partie de l'opéron *lac*, qui comprend également deux autres gènes codant pour des enzymes intervenant dans l'utilisation du lactose (**figure 18.4**). L'ensemble de cette unité de transcription est régulé par un opérateur et un promoteur principaux. Le gène régulateur *lacI*, situé à l'extérieur de l'opéron *lac*, code pour un répresseur allostérique capable d'inactiver l'opéron *lac* en se liant à l'opérateur *lac*. Jusqu'ici, ce mécanisme ressemble beaucoup à celui de la régulation de l'opéron *trp*. Il y a cependant une différence importante. Souvenez-vous que le répresseur de *trp* est par nature inactif et qu'il a besoin du tryptophane comme corépresseur pour se lier à l'opérateur. À l'inverse, le répresseur de *lac* est par nature actif: il se lie à l'opérateur et inactive l'opéron *lac*. Ici, le répresseur peut être *inactivé* par une petite molécule spécifique nommée **inducteur**.

Pour ce qui est de l'opéron *lac*, l'inducteur est l'allolactose, un isomère du lactose. Il est formé en petite quantité à partir du lactose qui pénètre dans la cellule. En l'absence de lactose (et donc d'allolactose), le répresseur de *lac* adopte sa conformation active et se lie à l'opérateur; par conséquent, les gènes de l'opéron *lac* ne sont pas transcrits (**figure 18.4a**). Si l'on ajoute du lactose dans le milieu de la cellule, l'allolactose se lie au répresseur de *lac* et modifie sa conformation de façon à ce que le répresseur ne puisse plus se lier à l'opérateur. Sans la liaison avec le répresseur de *lac*, l'opéron *lac* est transcrit en ARNm pour la synthèse des enzymes qui métabolisent le lactose (**figure 18.4b**). ■

Dans le contexte de la régulation génique, les enzymes de la voie du lactose sont appelées *enzymes inductibles*, parce que leur synthèse est stimulée (induite) par la présence d'un stimulus chimique (dans ce cas, l'allolactose). Quant aux enzymes de la synthèse du tryptophane, elles sont dites *répressibles*. Les *enzymes répressibles* interviennent généralement dans les voies *anaboliques*, c'est-à-dire dans la synthèse de produits essentiels à partir de substrats de départ (précurseurs). En arrêtant de produire ces substances lorsqu'elles sont présentes en quantité suffisante, la bactérie peut consacrer les précurseurs organiques et son énergie à d'autres fonctions. Quant aux enzymes inductibles, elles interviennent habituellement dans les voies *cataboliques*, qui assurent la dégradation des nutriments en des molécules plus simples. La bactérie produit les enzymes appropriées à la dégradation d'un nutriment seulement lorsque celui-ci est disponible. Elle évite ainsi de gaspiller de l'énergie et des précurseurs pour fabriquer des protéines inutiles.

La régulation de l'opéron *trp* et de l'opéron *lac* met en jeu la régulation génique *négative*, parce que les opérons sont *inactivés* par leurs répresseurs protéiques respectifs lorsqu'ils ont une conformation active. Ce processus est facile à comprendre dans le cas de l'opéron *trp*, mais il est peut-être moins évident dans le cas de l'opéron *lac*. En effet, l'allolactose entraîne la synthèse des enzymes non pas en activant directement l'opéron *lac*, mais en relâchant l'emprise du répresseur sur l'opéron (voir la figure 18.4b). Cependant, on ne parle de régulation génique *positive* que lorsqu'une protéine régulatrice déclenche la transcription en interagissant directement avec le génome (lorsque l'effet de la protéine régulatrice sur la transcription est positif, en se fixant à l'ADN).

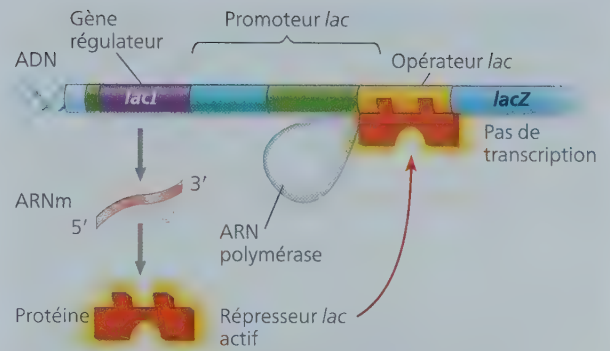
La régulation génique positive

Qu'un opéron soit inductible ou répressible, il est dit à *régulation génique positive* lorsque sa ou ses protéines régulatrices exercent un rôle positif (d'activation) sur la transcription. L'opéron *lac* est un exemple d'opéron à régulation *négative* (par répresseur), comme on l'a montré précédemment, mais il peut subir aussi une régulation *positive* (par activateur), comme nous allons le voir ci-dessous.

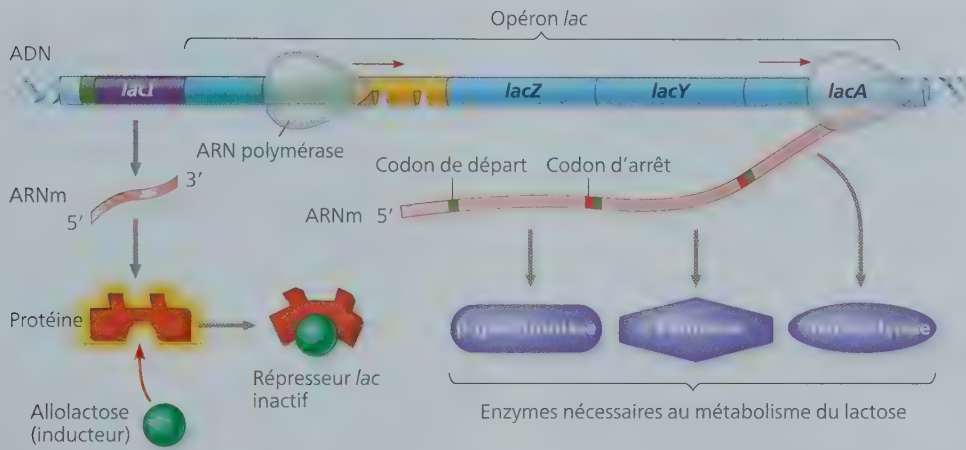
POUR APPROFONDIR ■ Lorsque le glucose et le lactose sont tous les deux présents dans son milieu, *E. coli* consomme en priorité du glucose. Les enzymes de dégradation du glucose dans la glycolyse (voir la figure 9.9) sont toujours présentes. En fait, la bactérie utilise le lactose comme source énergétique seulement quand il est présent et qu'il y a peu de glucose, et c'est seulement à ce moment qu'elle synthétise des quantités appréciables d'enzymes de dégradation du lactose.

Comment *E. coli* perçoit-il la concentration de glucose et relaie-t-il cette information à l'opéron *lac*? Là encore, le mécanisme en question repose sur l'interaction entre une protéine régulatrice allostérique et une petite molécule organique, dans le cas présent l'adénosine monophosphate cyclique, ou **AMP cyclique (AMPc)**; sa concentration augmente lorsque le glucose est présent en faible quantité (voir la structure de l'AMPc à la figure 11.11). La protéine régulatrice, appelée *protéine réceptrice d'AMPc* ou *protéine CRP* (pour *cAMP receptor protein*), est un **activateur**, une protéine qui se lie à l'ADN et stimule la transcription d'un gène. Lorsque l'AMPc se lie à cette protéine

► **Figure 18.4** L'opéron *lac* d'*E. coli*: régulation de la synthèse des enzymes inducibles. Chez *E. coli*, l'assimilation et le métabolisme du lactose nécessitent l'intervention de trois enzymes, les gènes qui les encodent étant regroupés dans l'opéron *lac*. Le premier d'entre eux, *lacZ*, code pour la β -galactosidase, qui hydrolyse le lactose en glucose et en galactose. Un autre gène, *lacY*, code pour une perméase, la protéine membranaire qui assure le transport du lactose vers l'intérieur de la cellule. Le troisième gène, *lacA*, code pour la transacétylase, une enzyme qui détoxifie les autres molécules qui pénètrent dans la cellule par la perméase. Le gène du répresseur de *lac*, *lacI*, est adjacent à l'opéron *lac*, ce qui est inhabituel. La fonction de l'extrémité amont du promoteur (en bleu-vert), à gauche sur ces diagrammes, est illustrée à la figure 18.5.



(a) Absence de lactose, répresseur actif, opéron désactivé. Le répresseur de *lac* est naturellement actif; en l'absence de lactose, il désactive l'opéron en se liant à l'opérateur. Les enzymes nécessaires au métabolisme du lactose ne sont pas produites.



(b) Présence de lactose, répresseur inactif, opéron activé. L'allolactose, un isomère du lactose, se lie au répresseur et l'inactive, ce qui réactive l'opéron. Le répresseur inactif ne peut se lier à l'opérateur et, par conséquent, les gènes de l'opéron *lac* sont transcrits et les enzymes nécessaires au métabolisme du lactose sont produites.

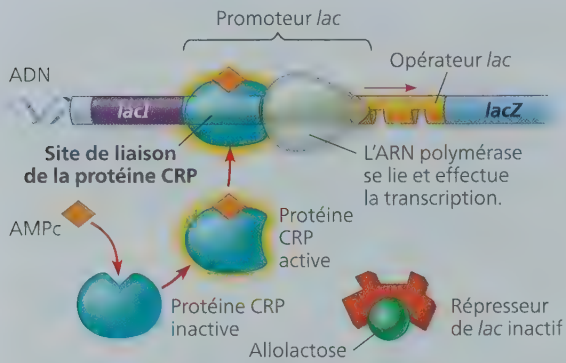
régulatrice CRP, elle retrouve sa conformation active et peut se fixer à son tour à un site spécifique situé en amont du promoteur *lac* (figure 18.5a). La fixation augmente l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur *lac*, présent en faible quantité, même quand aucun répresseur n'est lié à l'opérateur. En favorisant la liaison de l'ARN polymérase au promoteur *lac*, augmentant ainsi la vitesse de la transcription de l'opéron *lac*, la fixation de la protéine CRP au promoteur stimule directement l'expression génétique. Dans ce cas, on peut parler de mécanisme de régulation positive.

Si la concentration de glucose augmente dans la cellule, la concentration d'AMPc diminue et, sans elle, la protéine CRP quitte l'opéron *lac*. Quand la protéine CRP devient inactive, l'ARN polymérase se lie moins efficacement au promoteur, et la transcription de l'opéron *lac* se poursuit au ralenti, même en présence de lactose (figure 18.5b). L'opéron *lac* subit donc une double régulation : une régulation négative par le répresseur de *lac*, et une régulation positive par la protéine CRP. L'état dans lequel se trouve le répresseur de *lac* (avec ou sans allolactose)

détermine si la transcription des gènes de l'opéron *lac* aura lieu. Quant à l'état de la protéine CRP (avec ou sans AMPc), il fixe la vitesse de transcription si l'opéron est exempt de répresseur. Tout se passe comme si l'opéron était muni à la fois d'un interrupteur et d'un bouton de réglage du volume. ■

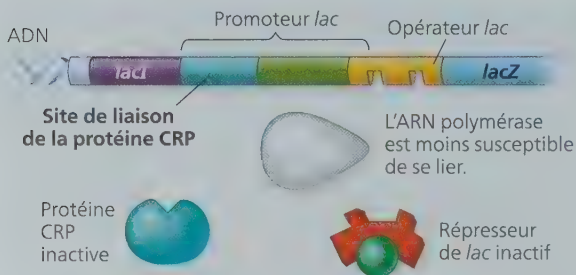
La protéine CRP contribue à la régulation de l'opéron *lac*, mais aussi à celle de plusieurs autres opérons codant pour les enzymes de diverses voies cataboliques. En tout, elle peut influencer sur l'expression de plus de 100 gènes chez *E. coli*. Lorsque le milieu contient du glucose et que la protéine CRP est inactive, on observe un ralentissement général de la synthèse des enzymes nécessaires au catabolisme de substances autres que le glucose. La possibilité de cataboliser d'autres composés, tels que le lactose, permet à la cellule bactérienne de survivre en l'absence de glucose. C'est la nature des composés présents dans une cellule à un moment donné qui détermine l'identité des opérons activés, par de simples interactions des protéines activatrices ou répressives avec les promoteurs des gènes en question.

▼ **Figure 18.5** La régulation positive de l'opéron *lac* par la protéine réceptrice d'AMPc (CRP). L'ARN polymérase a une forte affinité pour le promoteur de *lac* seulement lorsque la protéine CRP s'unit à l'ADN à l'extrémité amont du promoteur. Cette protéine se lie à l'ADN seulement si elle est associée à l'AMP cyclique (AMPc), dont la concentration augmente dans la cellule lorsque celle du glucose diminue. Donc, quand le glucose est présent, même s'il y a aussi du lactose, la cellule catabolise en priorité le glucose et ne synthétise que de très petites quantités d'enzymes qui métabolisent le lactose.



(a) **Présence de lactose, peu de glucose (concentration d'AMPc élevée): synthèse de grandes quantités d'ARNm *lac*.**

Si le glucose est rare, la concentration élevée d'AMPc active la protéine CRP, qui se lie au promoteur et favorise la liaison à l'ARN polymérase à cet endroit. L'opéron *lac* produit de grandes quantités d'ARNm qui code pour les enzymes nécessaires à la cellule pour métaboliser le lactose.



(b) **Présence de lactose et de glucose (concentration d'AMPc faible): synthèse de faibles quantités d'ARNm *lac*.**

Lorsque le glucose est présent, l'AMPc se fait rare, et la protéine CRP n'est pas en mesure de stimuler la transcription à une vitesse importante, bien qu'il n'y ait aucun répresseur lié.

RETOUR SUR LE CONCEPT 18.1

1. Comment la liaison du corépresseur de *trp* au répresseur *trp* modifie-t-elle la fonction et la transcription du répresseur ? Et qu'en est-il de la liaison de l'inducteur *lac* au répresseur *lac* ?
2. Décrivez la liaison de l'ARN polymérase, des répresseurs et des activateurs à l'opéron *lac* quand le lactose et le glucose sont tous les deux rares. Quel est l'effet de cette rareté sur la transcription de l'opéron *lac* ?
3. **ET SI ?** ► Une certaine mutation survenue chez *E. coli* modifie l'opérateur *lac*, ce qui rend impossible sa liaison avec le répresseur actif. Expliquez les conséquences de ce changement sur la production de β -galactosidase par la bactérie.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

Chez les eucaryotes, la régulation de l'expression génétique s'exerce à de nombreux stades

Tous les organismes, procaryotes ou eucaryotes, doivent assurer en tout temps la régulation des gènes exprimés. Tout comme les organismes unicellulaires, les cellules des organismes multicellulaires doivent continuellement activer et désactiver des gènes en réponse à des stimulus provenant des milieux interne et externe. La régulation de l'expression génétique est également essentielle pour la spécialisation des cellules d'un organisme multicellulaire, qui est constitué de différents types de cellules. Pour remplir son rôle distinctif, chaque cellule doit assurer le maintien d'un programme spécifique de son expression génétique dans lequel certains gènes sont exprimés et d'autres ne le sont pas.

L'expression génétique différentielle

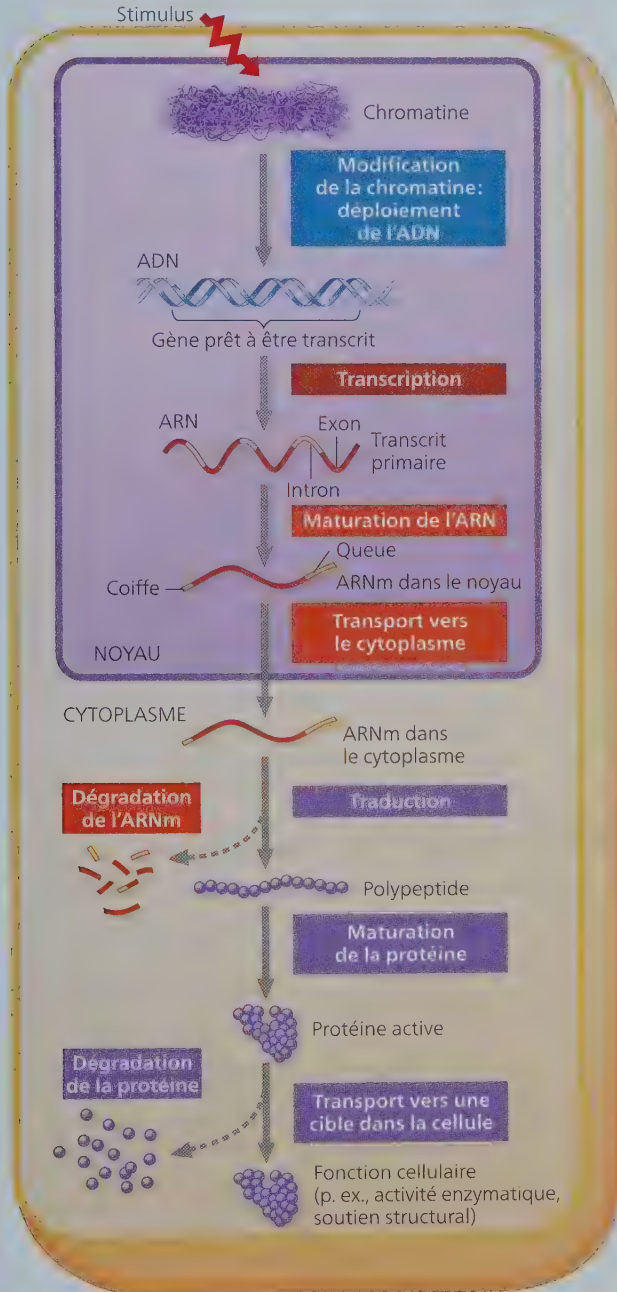
Une cellule humaine quelconque n'exprime probablement qu'environ 20 % de ses gènes à la fois, et cette proportion est encore plus faible dans les cellules hautement spécialisées, comme les cellules musculaires ou les cellules nerveuses. Dans un organisme multicellulaire, presque toutes les cellules contiennent un génome identique. (Les cellules du système immunitaire font exception, comme nous le verrons au chapitre 43.) Un sous-ensemble de gènes est exprimé dans chaque type de cellules ; certains de ces gènes sont exprimés par de nombreux types de cellules et sont dits « domestiques » alors que d'autres gènes sont exclusifs à un type de cellules en particulier. Ces gènes distinctifs permettent aux cellules qui les expriment de remplir leur fonction spécifique. Les différences entre les types de cellules ne sont pas par conséquent pas attribuables à la présence de différents gènes, mais plutôt à l'**expression génétique différentielle**, qui permet à des cellules dont le génome est identique d'exprimer des gènes différents.

La fonction d'une cellule, que ce soit celle d'un eucaryote unicellulaire ou d'un type particulier de cellules dans un organisme multicellulaire, dépend de l'ensemble adéquat de gènes exprimés. Les facteurs qui transcrivent l'ADN doivent repérer les gènes nécessaires au moment voulu, ce qui peut être aussi difficile que de chercher une aiguille dans une botte de foin. Lorsque l'expression génétique se déroule anormalement, des déséquilibres sérieux et des maladies graves peuvent apparaître, notamment le cancer.

La **figure 18.6** résume le processus d'expression génétique dans la cellule eucaryote. Elle met en relief les principales étapes de l'expression d'un gène codant pour une protéine. Chacune de ces étapes est un point de régulation possible, où l'expression génétique peut être activée ou désactivée, accélérée ou ralentie.

Il y a environ 50 ans, il semblait qu'on ne parviendrait jamais à comprendre les mécanismes de régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes en raison de la complexité de ces cellules. Grâce à de nouvelles méthodes de recherche, notamment les méthodes d'analyse de l'ADN (voir le chapitre 20), des spécialistes de la biologie moléculaire ont pu élucider une foule de détails concernant la régulation génique des cellules

▼ **Figure 18.6** Les étapes de la régulation de l'expression génétique dans la cellule eucaryote. Dans ce schéma, les rectangles en couleurs indiquent les processus les plus souvent soumis à la régulation; chaque couleur indique le type de molécule qui subit une modification (bleu = ADN, rouge/orangé = ARN, violet = protéine). Contrairement à la cellule procaryote, la cellule eucaryote possède une enveloppe nucléaire qui sépare le lieu de la transcription de celui de la traduction. Cette barrière lui permet d'assurer une régulation après la transcription, à l'étape de la maturation de l'ARN (un processus absent chez les procaryotes). De plus, la cellule eucaryote dispose d'un plus grand nombre de mécanismes de contrôle avant la transcription et après la traduction. Une version miniature de cette figure accompagne d'autres figures situées plus loin dans le présent chapitre, à titre de schéma de référence.



eucaryotes. L'étape de régulation de l'expression génétique commune à tous les organismes se situe au moment de la transcription. À cette étape, la régulation s'exerce souvent en réaction à des stimulus extérieurs comme les hormones ou d'autres signaux moléculaires. C'est pour cette raison qu'on emploie fréquemment le terme *expression génétique* dans le sens de transcription autant chez les cellules bactériennes qu'eucaryotes. Alors que ce type de régulation est le plus courant chez les bactéries, la régulation de l'expression peut s'exercer à de nombreux autres niveaux chez les eucaryotes, qui présentent une plus grande complexité structurale et fonctionnelle (voir la figure 18.6). Dans le reste de cette section, nous étudierons certaines des étapes importantes de la régulation chez les eucaryotes.

La régulation de la structure de la chromatine

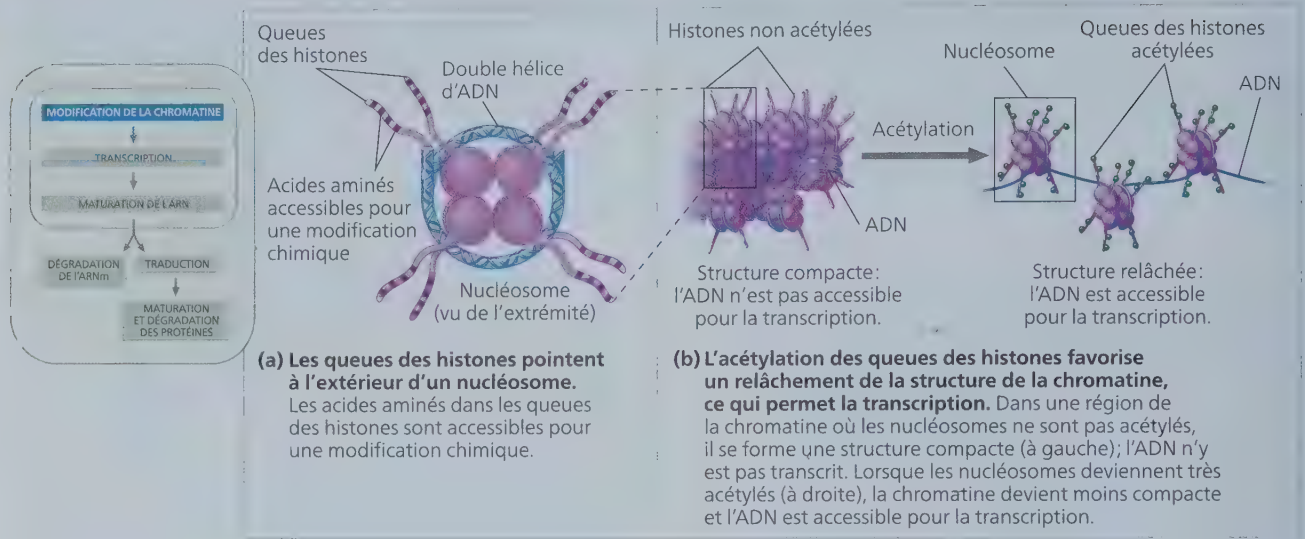
Rappelez-vous que l'ADN des cellules eucaryotes s'associe à des protéines pour former un complexe nommé chromatine, dont l'unité fondamentale est le nucléosome (voir la figure 16.22). En plus de permettre à l'ADN d'adopter une forme compacte de façon qu'il puisse être contenu dans le noyau de la cellule, la structure de la chromatine contribue de plusieurs façons à la régulation de l'expression génétique. L'emplacement d'un promoteur, par rapport à celui des nucléosomes et aux sites où l'ADN s'attache à l'armature chromosomique, influe sur le niveau de transcription d'un gène. En outre, les gènes de l'hétérochromatine, qui est hautement condensée, ne sont généralement pas exprimés. Enfin, certaines modifications chimiques de la chromatine – tant des histones des nucléosomes autour desquelles l'ADN s'enroule que des nucléotides constituant l'ADN – peuvent jouer un rôle dans la structure de la chromatine et dans l'expression génétique. Nous examinons ici les effets de ces modifications qui sont catalysées par des enzymes spécifiques.

Les modifications des histones et la méthylation de l'ADN

Des preuves abondantes tendent à montrer que les modifications chimiques des histones, observées dans tous les organismes eucaryotes, jouent un rôle direct dans la régulation de la transcription génique. L'extrémité N-terminale de chaque molécule d'histone fait saillie à la surface d'un nucléosome et forme une queue (figure 18.7a). Les queues des histones peuvent subir des modifications sous l'action de diverses enzymes, qui catalysent l'addition ou l'élimination de groupements chimiques spécifiques, comme les groupements acétyle ($-\text{COCH}_3$), méthyle et phosphate (voir la figure 4.9). En général, l'**acétylation des histones**, soit l'ajout d'un groupement acétyle à un acide aminé situé dans la queue d'une histone, semble favoriser la transcription en provoquant le relâchement de la structure de la chromatine (figure 18.7b), alors que l'ajout de groupements méthyle aux histones peut entraîner la condensation de la chromatine et inhiber la transcription. Souvent, l'ajout d'un groupement chimique particulier peut créer de nouveaux sites de liaison pour les enzymes, ce qui modifie davantage la structure de la chromatine, et ce, de différentes façons.

Au lieu de modifier les histones, d'autres enzymes peuvent métyler certaines bases de l'ADN lui-même, généralement la cytosine. Cette **méthylation de l'ADN** s'effectue chez la plupart des végétaux, des animaux et des eumycètes. De longs segments de l'ADN inactif, comme celui des chromosomes X

▼ **Figure 18.7 Représentation schématique des queues des histones et effet de l'acétylation des histones.** En plus de l'acétylation, les histones peuvent subir plusieurs autres types de modifications, comme la méthylation ou la phosphorylation. L'addition de ces groupements chimiques contribue à déterminer la configuration de la chromatine dans une région et rend possible la création de sites de liaison pour les enzymes modifiant la chromatine.



inactivés chez les mammifères (voir la figure 15.8), sont généralement beaucoup plus méthylés que les régions de l'ADN qui est transcrit activement (il peut y avoir des exceptions). À plus petite échelle, l'ADN de gènes individuels est habituellement plus méthylé dans les cellules où ces gènes ne sont pas exprimés. Par ailleurs, l'élimination des groupements méthyle en excès de certains gènes entraîne leur activation.

Une fois méthylés, les gènes restent habituellement dans cet état au cours des divisions cellulaires suivantes chez un individu donné. À chaque réplication de l'ADN, les enzymes de méthylation agissent sur les sites du brin matrice déjà méthylé : elles ajoutent des groupements méthyle aux endroits correspondants sur le brin nouvellement synthétisé. La méthylation passe donc aux cellules filles ; c'est ainsi que la mémoire chimique des événements survenus au cours du développement cellulaire se transmet à toutes les cellules des tissus spécialisés. Chez les mammifères, cette forme de transmission de la méthylation explique également le phénomène de l'*empreinte génomique*, soit l'inactivation permanente de l'allèle maternel ou paternel de certains gènes dès le début du développement (voir la figure 15.17).

L'hérédité épigénétique

Les modifications de la chromatine que nous venons d'examiner n'entraînent pas de changement dans la séquence de l'ADN, et pourtant elles peuvent quand même être transmises d'une génération cellulaire à l'autre. L'hérédité des caractères transmis par des mécanismes qui n'impliquent pas la séquence nucléotidique en soi est appelée **hérédité épigénétique**. Alors que les mutations dans l'ADN sont des changements permanents, les modifications de la chromatine pourraient être réversibles. Par exemple, les profils de méthylation sont généralement effacés puis rétablis pendant la formation des gamètes.

Les chercheurs accumulent de plus en plus de preuves confirmant l'importance de l'information épigénétique dans la régulation de l'expression génétique. Ainsi, des chercheurs canadiens de l'Université McGill, à Montréal, ont montré que les caresses maternelles chez le rat déméthylent et activent certains gènes du cerveau intervenant dans la réaction au stress. Par ailleurs, les variations épigénétiques expliqueraient pourquoi un jumeau identique contracte une maladie transmise génétiquement, comme la schizophrénie, alors que l'autre en est exempt, bien qu'ils aient des génomes identiques. Certains cancers semblent s'accompagner de modifications de processus normaux de la méthylation de l'ADN, et ces modifications sont associées à une expression génétique inappropriée. Manifestement, les enzymes qui agissent sur la structure de la chromatine font partie intégrante des mécanismes cellulaires de régulation de la transcription.

La régulation de l'initiation de la transcription

Les enzymes de modification de la chromatine assurent une régulation initiale de l'expression génétique en rendant une région donnée de l'ADN plus ou moins capable de se lier à l'appareillage responsable de la transcription. Une fois que la chromatine d'un gène est parfaitement modifiée pour l'expression, l'initiation de la transcription représente le point suivant le plus important de la régulation de l'expression génétique. Comme chez les bactéries, la régulation de l'initiation de la transcription chez les eucaryotes fait intervenir des protéines qui se lient à l'ADN et facilitent ou inhibent la liaison de l'ARN polymérase. Le processus est plus compliqué chez les eucaryotes, toutefois. Mais avant d'étudier comment les cellules eucaryotes assurent la régulation de leur transcription, revoyons la structure d'un gène typique d'eucaryote.

La structure d'un gène typique des eucaryotes et de son transcrit

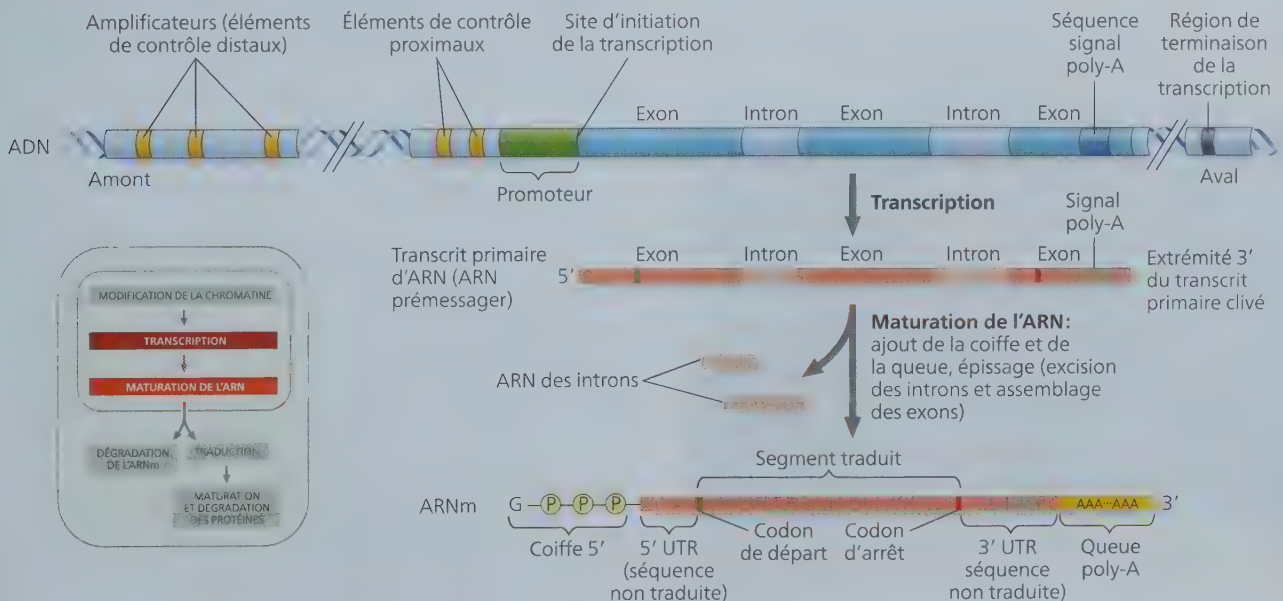
Un gène eucaryote et les éléments d'ADN (segments) qui assurent sa régulation ont habituellement une structure semblable à celle que montre la **figure 18.8**. Celle-ci complète ce que vous avez appris sur les gènes des eucaryotes au chapitre 17. Souvenez-vous qu'un assemblage de protéines, nommé *complexe d'initiation de la transcription*, se forme sur le promoteur à l'extrémité « amont » du gène (voir la figure 17.9). Vous avez aussi appris que l'une de ces protéines, l'ARN polymérase II, transcrit le gène; elle synthétise un transcrit primaire (ARN pré-messager). La maturation de l'ARN comprend l'addition enzymatique d'une coiffe 5' et d'une queue poly-A; les introns sont également enlevés du transcrit primaire pour donner un ARNm mature. Un nombre élevé d'**éléments de contrôle** sont associés à la plupart des gènes des eucaryotes. Ce sont tout simplement des segments d'ADN non codants qui servent de sites de liaison pour les protéines nommées facteurs de transcription, lesquels se lient aux éléments de contrôle et régulent la transcription. Ces éléments de contrôle situés sur l'ADN et les facteurs de transcription qui s'y lient sont importants, car la régulation précise de l'expression génétique qu'on observe dans différents types de cellules ne pourrait se dérouler sans eux.

Les rôles des facteurs de transcription généraux et spécifiques

Il existe deux types de facteurs de transcription : les facteurs de transcription généraux, qui agissent au niveau du promoteur de tous les gènes, et les facteurs de transcription spécifiques, qui se lient aux éléments de contrôle situés à proximité ou à distance du promoteur dans certains gènes.

Les facteurs de transcription généraux situés au niveau du promoteur Chez les eucaryotes, la transcription d'un gène ne peut être effectuée par l'ARN polymérase seule. Elle nécessite la présence de facteurs de transcription. Certains d'entre eux, comme ceux de la figure 17.9, sont essentiels à la transcription de *tous* les gènes codant pour des protéines; on les appelle donc souvent *facteurs de transcription généraux*. Quelques facteurs de transcription généraux se lient à une séquence d'ADN spécifique, telle que la boîte TATA, située à l'intérieur du promoteur. Toutefois, plusieurs autres facteurs de transcription généraux s'unissent aux protéines, y compris l'ARN polymérase II. Les interactions protéine-protéine sont essentielles à l'initiation de la transcription chez les eucaryotes. Ce n'est que lorsque le complexe d'initiation est entièrement assemblé que l'ARN polymérase commence à se déplacer le long du brin d'ADN servant de matrice et à produire un brin d'ARN complémentaire.

▼ **Figure 18.8 Un gène eucaryote et son transcrit.** Chez les eucaryotes, chaque gène comporte un promoteur, soit une séquence d'ADN à laquelle l'ARN polymérase se lie et où elle commence la transcription, en se dirigeant vers l'« aval ». Des éléments de contrôle (en jaune) jouent un rôle dans la régulation de l'initiation de la transcription; ce sont des séquences d'ADN situées près (proximales) ou loin (distales) du promoteur. Les éléments de contrôle éloignés peuvent être groupés en tant qu'amplificateurs, dont l'un d'eux est illustré pour ce gène. À l'autre extrémité du gène, dans le dernier exon, une séquence signal de polyadénylation (poly-A) est transcrite en séquence d'ARN pour signaler à quels endroits le transcrit doit être clivé et la queue poly-A ajoutée. La transcription peut continuer pour des centaines de nucléotides au-delà du signal poly-A avant de se terminer. La maturation de l'ARN du transcrit primaire en ARNm fonctionnel comporte trois étapes : l'addition d'une coiffe 5', l'addition de la queue poly-A et l'épissage. Dans la cellule, la coiffe 5' est ajoutée peu après l'initiation de la transcription; l'épissage et l'addition de la queue poly-A peuvent également avoir lieu pendant que la transcription se poursuit (voir la figure 17.11).



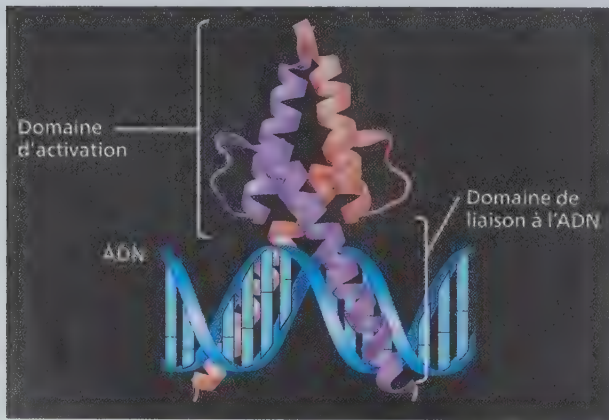
L'interaction entre les facteurs de transcription généraux, l'ARN polymérase II et le promoteur aboutit habituellement à un taux d'initiation peu élevé et à la formation d'un petit nombre de transcrits d'ARN de gènes qui ne sont pas continuellement exprimés, mais qui font plutôt l'objet d'une régulation. Pour que la transcription de ces gènes particuliers au moment et à l'endroit voulus atteigne un niveau élevé chez les eucaryotes, il doit se produire des interactions entre des éléments de contrôle et d'autres protéines. On considère ces éléments comme des *facteurs de transcription spécifiques*.

Les amplificateurs et les facteurs de transcription spécifiques

Comme on le voit à la figure 18.8, des éléments de contrôle (ou éléments régulateurs), nommés *éléments de contrôle proximaux*, se trouvent près du promoteur. (Contrairement à certains biologistes, nous ne les englobons pas dans le promoteur.) Quant aux éléments plus éloignés, les *éléments de contrôle distaux*, ce sont des **amplificateurs**. Ils peuvent être situés à des milliers de nucléotides de distance (jusqu'à 100 000) en aval ou en amont d'un gène, ou même à l'intérieur d'un intron. Un gène donné peut posséder de multiples amplificateurs, chacun étant actif à un moment donné ou dans un type différent de cellule ou un emplacement particulier dans l'organisme. Cependant, chaque amplificateur est généralement associé à un seul gène et à aucun autre.

Chez les eucaryotes, la vitesse de l'expression génétique peut être fortement augmentée ou diminuée quand des facteurs de transcription spécifiques, soit des activateurs, soit des répresseurs, se lient aux éléments de contrôle des amplificateurs. On a découvert des centaines de facteurs de transcription eucaryotes; la **figure 18.9** en illustre un exemple. Les chercheurs ont découvert qu'un grand nombre d'activateurs se caractérisent par la présence de deux éléments de structure communs : un

▼ **Figure 18.9** La structure de la protéine MyoD, un activateur de la transcription. La protéine MyoD se compose de deux sous-unités polypeptidiques (en violet et en saumon) comportant d'importantes régions en forme d'hélice α . Chaque sous-unité possède un domaine de liaison à l'ADN (partie inférieure) et un domaine d'activation (partie supérieure). Le domaine d'activation comprend les sites de liaison pour l'autre sous-unité, de même que pour d'autres protéines. MyoD intervient dans le développement des muscles chez l'embryon des vertébrés (voir le concept 18.4).



HABILITÉS VISUELLES ► Expliquez comment les deux domaines fonctionnels de la protéine MyoD sont liés aux deux sous-unités polypeptidiques.

domaine de liaison à l'ADN, c'est-à-dire une partie de la structure tridimensionnelle de la protéine qui se lie à l'ADN, et un ou plusieurs *domaines d'activation*. Ceux-ci se lient aux autres protéines régulatrices ou composants du mécanisme de transcription, ce qui permet une séquence d'interactions protéine-protéine favorisant la transcription d'un gène donné.

Comment la liaison des activateurs à un amplificateur situé loin du promoteur peut-elle exercer une influence sur la transcription ? Une étude montre que les protéines régulant un gène de la globine de souris mettent en contact le promoteur du gène et un amplificateur situé à environ 50 000 nucléotides en amont. Cette étude, comme plusieurs autres, appuie le modèle actuel d'une protéine modulant la courbure de l'ADN, ce qui permet aux activateurs déjà liés d'entrer en contact avec un groupe de *protéines médiatrices*, lesquelles interagissent à leur tour avec les protéines situées sur le promoteur (**figure 18.10**). Ces multiples interactions protéine-protéine facilitent l'assemblage et le positionnement adéquat du complexe d'initiation sur le promoteur; elles permettent au promoteur et à l'amplificateur de se lier de façon très spécifique, malgré le grand nombre de paires de nucléotides qui les séparent souvent. Dans l'exercice de la rubrique **Habilités scientifiques**, vous pourrez utiliser les données d'une expérience ayant permis de cibler les éléments de contrôle dans l'amplificateur d'un gène humain particulier.

Des facteurs de transcription spécifiques faisant office de répresseurs inhibent l'expression génétique de plusieurs façons. Certains répresseurs se lient directement à l'élément de contrôle de l'ADN (dans les amplificateurs ou ailleurs). Ils bloquent alors la liaison des activateurs ou, dans certains cas, désactivent la transcription même lorsque les activateurs sont liés. D'autres répresseurs interagissent avec l'activateur de façon à ce qu'il ne puisse se lier à l'ADN.

Outre le fait qu'ils influent directement sur la transcription, certains activateurs et répresseurs agissent indirectement sur le plan de la structure de la chromatine. Des études sur les levures et les mammifères démontrent que certains activateurs recrutent des protéines qui acétylent les histones près des promoteurs de gènes spécifiques, ce qui facilite la transcription (voir la figure 18.7). De la même façon, certains répresseurs recrutent des protéines qui désacétylent les histones, ce qui se traduit par une diminution de la transcription, phénomène nommé *silencing*. En effet, le recrutement de protéines modificatrices de la chromatine semble être le mécanisme de répression le plus courant chez les eucaryotes.

Le contrôle combinatoire de l'activation des gènes Chez les eucaryotes, la régulation de la transcription dépend en grande partie de la liaison des activateurs aux éléments de contrôle de l'ADN. Vu la complexité de la régulation du grand nombre de gènes d'une cellule animale ou végétale, il est surprenant de constater que les éléments de contrôle comprennent un si petit nombre de séquences nucléotidiques entièrement différentes. Une douzaine de courtes séquences réapparaissent à de nombreux endroits dans les éléments de contrôle de différents gènes. En moyenne, chaque amplificateur est composé d'environ 10 éléments de contrôle, chacun pouvant se lier à seulement un ou deux facteurs de transcription spécifiques. C'est la *combinaison* particulière des éléments de contrôle dans un amplificateur associés au gène plutôt que la présence d'un seul élément de contrôle qui s'avère importante pour la régulation de sa transcription.

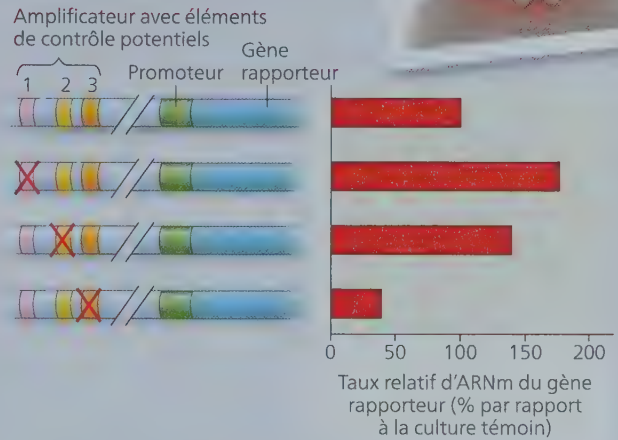
Analyser des délétions de l'ADN

■ **QUELS ÉLÉMENTS DE CONTRÔLE RÉGULENT L'EXPRESSION DU GÈNE *mPGES-1* ?** ■ Le promoteur d'un gène inclut l'ADN situé immédiatement en amont du site d'initiation de la transcription, mais les éléments de contrôle qui régulent le niveau de transcription du gène (regroupés sous forme d'amplificateur) peuvent se trouver à des milliers de paires de bases en amont du promoteur. Comme il est difficile de localiser les éléments de contrôle en raison de la distance et de l'espacement, les scientifiques commencent par supprimer les éléments de contrôle potentiels, puis ils mesurent l'effet de cette suppression sur l'expression génétique. Dans cet exercice, vous analyserez les données issues des expériences de délétion de l'ADN visant à identifier les éléments de contrôle potentiels du gène humain *mPGES-1*. Ce gène code pour une enzyme qui synthétise un type de prostaglandine, une substance chimique produite en réponse à l'inflammation des tissus.

■ **MÉTHODE** ■ Les chercheurs ont présumé qu'il existe probablement trois éléments de contrôle dans une région amplificatrice située à 8 ou 9 kilobases en amont du gène *mPGES-1*. Les éléments de contrôle régulent tout gène situé dans la région appropriée en aval. Par conséquent, pour vérifier l'activité des éléments potentiels, les chercheurs ont d'abord synthétisés les molécules d'ADN (« produits de recombinaison ») dont la région amplificatrice était intacte en aval d'un « gène rapporteur » (gène dont on pouvait mesurer l'ARNm facilement en laboratoire). Ensuite, ils ont généré trois autres produits de recombinaison d'ADN dans lesquels ils ont supprimé l'un des trois éléments de contrôle supposé (voir la partie gauche de la figure). Par la suite, ils ont ajouté les produits de recombinaison d'ADN à des cultures de cellules humaines, qui les ont intégrés. Après 48 heures, ils ont mesuré la quantité d'ARNm du gène rapporteur produit par les cellules. En comparant les quantités d'ARNm produit, les chercheurs ont pu déterminer si l'une ou l'autre des délétions agissait sur l'expression du gène rapporteur, en imitant les effets des délétions sur l'expression du gène *mPGES-1*. (Il était impossible d'utiliser le gène *mPGES-1* lui-même pour mesurer les taux d'expression, car les cellules expriment leur propre gène *mPGES-1*, et l'ARNm de ce gène brouillerait les résultats.)

■ **RÉSULTATS** ■ Les schémas situés du côté gauche de la figure montrent une séquence d'ADN intacte (haut) et les trois produits de recombinaison d'ADN expérimentaux. Un X rouge est tracé sur l'élément de contrôle potentiel (1, 2 ou 3) supprimé dans chaque produit de recombinaison d'ADN expérimental. La zone entre les barres obliques représente environ 8 kilobases d'ADN entre le promoteur et la région amplificatrice. Le diagramme à bandes horizontales de droite montre la quantité d'ARNm du gène rapporteur présente dans chaque culture cellulaire après 48 heures, par rapport à la quantité présente dans la culture contenant la région amplificatrice intacte (barre du haut = 100 %).

Même avec seulement une douzaine de séquences d'éléments de contrôle disponibles, il est possible d'obtenir un grand nombre de combinaisons. Chaque combinaison d'éléments de contrôle a la capacité d'activer la transcription seulement si les protéines des activateurs appropriées sont présentes, ce qui peut



Source des données: J. N. Walters et coll., Regulation of human microsomal prostaglandin E synthase-1 by IL-1b requires a distal enhancer element with a unique role for C/EBPb, *Biochemical Journal* 443: 561-571 (2012).

INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ▼

- (a) Dans ce diagramme, quelle est la variable indépendante ?
(b) Quelle est la variable dépendante ? (c) Dans cette expérience, quelle séquence d'ADN possède la culture cellulaire servant de témoin ? Indiquez où elle se trouve dans le schéma.
- D'après ces données, l'un des éléments de contrôle supposé pourrait-il être un véritable élément de contrôle ? Expliquez votre réponse.
- (a) La délétion d'un des éléments de contrôle possible a-t-elle entraîné une diminution de l'expression du gène rapporteur ? Le cas échéant, nommez l'élément de contrôle et justifiez votre réponse ? (b) Si la délétion d'un élément de contrôle a entraîné une diminution de l'expression génétique, quel devrait être le rôle normal de cet élément de contrôle ? Expliquez comment, du point de vue de la biologie, la perte de cet élément de contrôle pourrait entraîner une diminution de l'expression génétique.
- (a) La délétion de l'un des éléments de contrôle possibles a-t-elle causé une augmentation de l'expression génétique par rapport au témoin ? Le cas échéant, nommez l'élément de contrôle et justifiez votre réponse. (b) Si la délétion d'un élément de contrôle a entraîné une augmentation de l'expression génétique, quel devrait être le rôle normal de cet élément ? Expliquez comment, du point de vue de la biologie, la perte de cet élément de contrôle pourrait entraîner une augmentation de l'expression génétique.

se produire à un moment précis pendant le développement ou dans un type de cellules en particulier. La **figure 18.11** illustre comment l'utilisation de différentes combinaisons comportant seulement quelques éléments de contrôle suffit pour assurer la régulation différentielle de la transcription dans deux types de

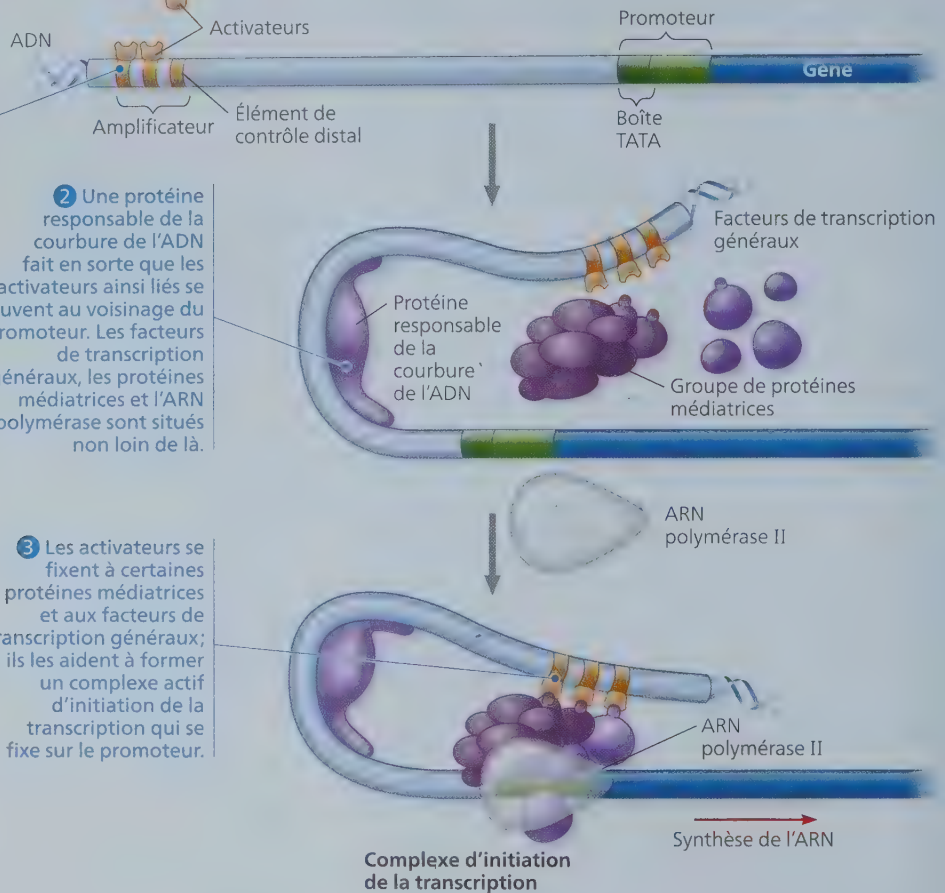
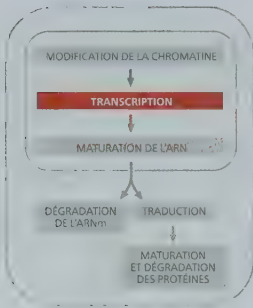


▼ **Figure 18.10 Un modèle d'action d'un amplificateur et des activateurs de transcription.** En courbant l'ADN, une protéine permet à un amplificateur d'exercer une influence sur un promoteur situé à des centaines ou même à des milliers de nucléotides de distance. Les facteurs de transcription spécifiques (nommés *activateurs*) se lient aux séquences d'ADN de l'amplificateur, puis à un groupe de protéines médiatrices. Ces protéines s'unissent à leur tour aux facteurs de transcription généraux et à l'ARN polymérase II, formant le complexe d'initiation de la transcription. Ces interactions protéine-protéine facilitent le positionnement du complexe sur le promoteur et l'initiation de la synthèse de l'ARN. Un seul amplificateur (avec trois éléments de contrôle en orange) est illustré ici, mais un gène peut en avoir plusieurs qui agissent à des moments différents et dans divers types de cellules.

1 Les activateurs protéiques se lient aux éléments de contrôle éloignés groupés sous la forme d'un amplificateur dans l'ADN. Cet amplificateur a trois sites de liaison; chacun est qualifié d'élément de contrôle distal.

2 Une protéine responsable de la courbure de l'ADN fait en sorte que les activateurs ainsi liés se trouvent au voisinage du promoteur. Les facteurs de transcription généraux, les protéines médiatrices et l'ARN polymérase sont situés non loin de là.

3 Les activateurs se fixent à certaines protéines médiatrices et aux facteurs de transcription généraux; ils les aident à former un complexe actif d'initiation de la transcription qui se fixe sur le promoteur.



cellules représentatifs – les cellules hépatiques et les cellules du cristallin. Cette situation peut se produire parce que chaque type de cellules contient un groupe différent de protéines activatrices. Au concept 18.4, nous verrons comment des cellules de types différents se distinguent les unes des autres pendant ce processus même si elles proviennent d'une même cellule (zygote).

Les gènes à régulation coordonnée chez les eucaryotes

Comment la cellule eucaryote régule-t-elle un groupe de gènes aux fonctions apparentées qu'il est nécessaire d'activer ou de désactiver simultanément? Plus haut dans ce chapitre, vous avez vu que, chez les bactéries, les gènes à *régulation coordonnée* sont souvent groupés en un opéron; la régulation est assurée par un seul promoteur et la transcription s'effectue en une seule molécule d'ARNm. Les gènes sont donc exprimés ensemble, et les protéines codées sont produites simultanément chez les procaryotes. On n'a toutefois pas découvert d'opéron

fonctionnant ainsi dans les cellules eucaryotes en général (à quelques exceptions près).

Les gènes eucaryotes exprimés simultanément, tels que les gènes qui codent pour les enzymes d'une même voie métabolique, sont généralement éparpillés sur des chromosomes différents. Dans ce cas, l'expression coordonnée d'un groupe de gènes eucaryotes dépend plutôt de l'association d'un ensemble spécifique d'éléments de contrôle avec chacun de ces gènes éparpillés. Des activateurs dans le noyau reconnaissent les éléments de contrôle et se lient à eux, facilitant la transcription simultanée de gènes, peu importe où ils sont situés sur le génome.

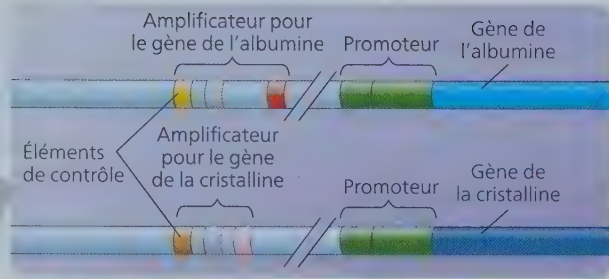
La régulation coordonnée de gènes dispersés dans une cellule eucaryote se produit souvent en réaction à des molécules de signalisation provenant de l'extérieur de la cellule. Par exemple, une hormone stéroïde circulante pénètre dans la cellule et se lie à un récepteur protéique spécifique intracellulaire, formant un complexe hormone-récepteur qui sert d'activateur de la transcription (voir la figure 11.9). Chaque gène dont la transcription

► **Figure 18.11** La transcription spécifique du type de cellules.

Les cellules hépatiques et les cellules du cristallin possèdent les gènes capables de synthétiser la protéine albumine et la protéine cristalline, mais seules les cellules hépatiques fabriquent l'albumine (protéine du sang) et seules les cellules du cristallin fabriquent la cristalline (composant principal du cristallin de l'œil). Les facteurs de transcription spécifiques synthétisés dans une cellule déterminent quels gènes sont exprimés. Ici, les gènes de l'albumine et ceux de la cristalline sont illustrés en haut, chacun ayant un amplificateur composé de trois éléments de contrôle différents. Bien que les amplificateurs pour les deux gènes partagent un élément de contrôle (en gris), chacun possède une combinaison d'éléments unique. Tous les activateurs nécessaires à une expression à haut niveau du gène de l'albumine ne sont présents que dans les cellules hépatiques (à gauche), alors que les activateurs nécessaires à l'expression du gène de la cristalline ne se trouvent que dans les cellules du cristallin (à droite). Pour plus de simplicité, nous n'examinons ici que le rôle des activateurs, bien que les répresseurs puissent aussi influencer sur la transcription dans certains types de cellules.

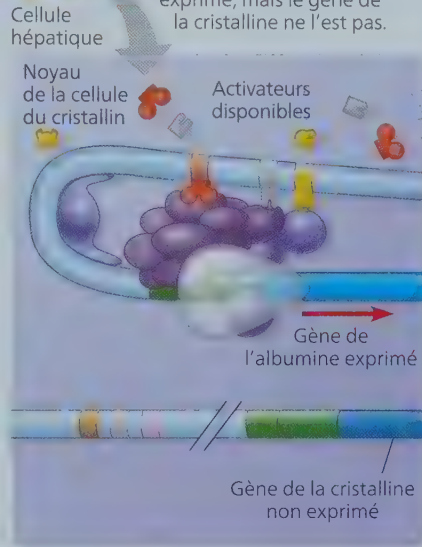
HABILETÉS VISUELLES ► Décrivez l'amplificateur pour le gène de l'albumine dans chaque type de cellules. Comparez la séquence de nucléotides de cet amplificateur se trouvant dans la cellule hépatique avec celle qui est dans la cellule du cristallin.

► **ADN dans les deux cellules (activateurs non illustrés)**



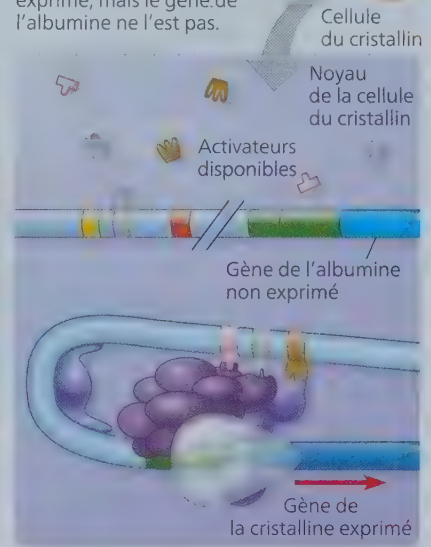
▼ **ADN dans la cellule hépatique avec ses activateurs disponibles.**

Le gène de l'albumine est exprimé, mais le gène de la cristalline ne l'est pas.



▼ **ADN dans la cellule du cristallin avec ses activateurs disponibles.**

Le gène de la cristalline est exprimé, mais le gène de l'albumine ne l'est pas.



est stimulée par une hormone stéroïde particulière, quel que soit son emplacement sur un chromosome, porte un élément de contrôle reconnu par le complexe hormone-récepteur. C'est de cette façon que l'œstrogène active un groupe de gènes qui stimulent la division cellulaire dans les cellules de l'utérus, le préparant pour la grossesse.

De nombreuses molécules de signalisation, telles que les hormones non stéroïdiennes et les facteurs de croissance, se lient à des récepteurs situés à la surface de la cellule. Elles ne pénètrent jamais dans celle-ci. Ces molécules peuvent assurer la régulation génique indirectement en mettant en marche des voies de transduction du signal activant des facteurs de transcription spécifiques (activateurs ou répresseurs) (voir la figure 11.15). La régulation coordonnée de ces voies est la même que dans le cas des hormones stéroïdes : les gènes qui ont les mêmes éléments de contrôle sont activés par les mêmes molécules de signalisation. Les systèmes de coordination de la régulation génique sont si répandus que les biologistes pensent qu'ils sont probablement apparus tôt dans l'histoire de l'évolution.

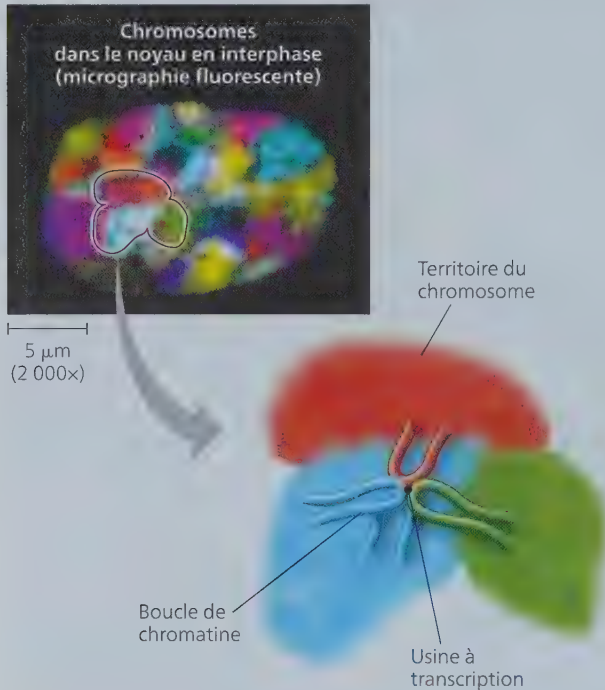
L'architecture nucléaire et l'expression génétique

À la figure 16.23b, vous avez vu que chaque chromosome dans le noyau à l'interphase occupe un territoire distinct. Les chromosomes ne sont pas complètement isolés, cependant. On

a récemment mis au point des techniques de *capture de conformation chromosomique* (3C) qui permettent aux chercheurs de déterminer quelles régions de ces chromosomes s'associent l'une à l'autre pendant l'interphase. Ces études révèlent que des boucles de chromatine s'étendent des territoires chromosomiques individuels vers des sites spécifiques dans le noyau (**figure 18.12**). Différentes boucles du même chromosome et des boucles d'autres chromosomes peuvent se rassembler sur ces sites, dont certains sont riches en ARN polymérase et en d'autres protéines associées à la transcription. À l'instar d'un centre récréatif qui attire des membres provenant de nombreux quartiers différents, ces *usines à transcription* constitueraient des aires spécialisées qui rempliraient une fonction commune.

L'ancienne notion selon laquelle le contenu du noyau ressemble à un bol de spaghettis chromosomique amorphe cède la place à un nouveau modèle de noyau avec une architecture définie dans lequel les mouvements de la chromatine sont régulés. Différentes sources de données laissent supposer que les gènes qui ne sont pas exprimés sont situés dans les bords extérieurs du noyau, alors que ceux qui sont exprimés se trouvent plus en profondeur. Le transfert de certains gènes en particulier de leurs territoires chromosomiques vers des usines à transcription internes pourrait faire partie du processus préparant les gènes à la transcription. On ignore encore quelle est la durée de

▼ **Figure 18.12** Les interactions chromosomiques dans le noyau en interphase. Bien que chaque chromosome possède son propre territoire (voir la figure 16.23b), des boucles de chromatine peuvent s'étendre dans d'autres sites du noyau. Certains de ces sites sont des usines à transcription auxquelles viennent s'amarrer de multiples boucles de chromatine appartenant au même chromosome (boucles en bleu) ou à d'autres chromosomes (boucles en rouge et en vert).



vie d'une usine à transcription. En 2014, les National Institutes of Health ont annoncé le financement du nouveau programme «4D Nucleome», qui vise à répondre aux nombreuses questions fascinantes que soulève ce domaine de recherche passionnant.

Les mécanismes de la régulation posttranscriptionnelle

À elle seule, la transcription n'équivaut pas à l'expression génétique. L'expression des gènes codant pour des protéines dépend en fin de compte de la quantité de protéines fonctionnelles produites par la cellule. De nombreux événements surviennent entre la synthèse du transcrite d'ARN et l'activité d'une protéine donnée dans la cellule : plusieurs mécanismes de régulation fonctionnent à diverses étapes après la transcription (voir la figure 18.6). Lorsqu'un changement survient dans son environnement, la cellule peut rapidement assurer la régulation fine de l'expression génétique sans modifier son mode de transcription : il lui suffit de faire intervenir les mécanismes régulateurs posttranscriptionnels. Nous examinons ici comment les cellules peuvent réguler l'expression génétique après la transcription d'un gène.

La maturation de l'ARN

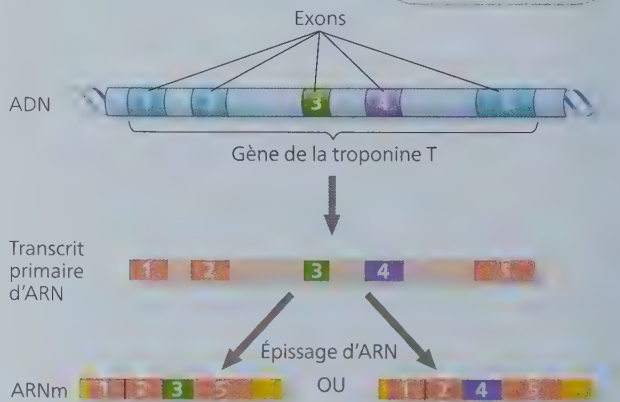
La maturation de l'ARN dans le noyau puis son exportation vers le cytoplasme constituent des étapes soumises à une régulation

de l'expression génétique (elles n'existent pas chez les cellules procaryotes). Prenons, par exemple, l'**épissage différentiel de l'ARN** qui a lieu à l'étape de la maturation : des molécules d'ARNm différentes sont produites à partir d'un même transcrite primaire, selon les segments d'ARN qui sont traités comme des exons ou comme des introns. Les protéines régulatrices caractéristiques d'un type donné de cellules déterminent le choix des introns et des exons en se liant aux séquences régulatrices du transcrite primaire.

La **figure 18.13** illustre un exemple simple d'épissage différentiel de l'ARN pour le gène de la troponine T qui code pour deux protéines différentes (mais tout de même apparentées). D'autres gènes codent pour plusieurs autres produits potentiels ; par exemple, des chercheurs ont trouvé un gène de *Drosophila melanogaster* contenant suffisamment d'exons épissés alternativement pour générer environ 19 000 protéines membranaires possédant des domaines extracellulaires différents. Au moins 17 500 (94 %) des ARNm alternatifs sont réellement synthétisés. Il s'avère que chaque cellule nerveuse en développement dans la mouche synthétise une forme différente de la protéine, qui agit en tant qu'identifiant unique à la surface de la cellule et qui aide à empêcher le chevauchement excessif des cellules nerveuses pendant le développement du système nerveux.

Il est évident que l'épissage différentiel de l'ARN peut augmenter de manière importante le répertoire d'un génome eucaryote. En fait, l'épissage différentiel permettrait de comprendre pourquoi on a recensé un si petit nombre de gènes quand on a séquencé le génome humain. À ce moment-là, on a constaté que le nombre de gènes humains équivalait à celui d'un ver de terre (nématode), d'un plant de moutarde ou d'une anémone de mer. Après cette découverte, on s'est demandé ce qui peut bien

▼ **Figure 18.13** L'épissage différentiel de l'ARN du gène de la troponine T. Le transcrite primaire de ce gène peut être épissé de plusieurs façons, ce qui mène à la création de molécules d'ARNm différentes. Notez qu'une molécule d'ARNm se retrouve avec l'exon 3 (vert), et l'autre, avec l'exon 4 (violet). Ces deux ARNm sont traduits en protéines musculaires différentes mais apparentées.



expliquer la morphologie (forme externe) plus complexe des humains, si ce n'est pas le nombre de gènes. Il est fort probable que plus de 90 % des gènes humains codant pour une protéine subissent un épissage différentiel (en combinant leurs multiples exons d'une manière différente). L'ampleur de l'épissage différentiel multiplie donc grandement le nombre de protéines humaines qu'il est possible de synthétiser, ce qui rend mieux compte de la complexité de la morphologie.

L'initiation de la traduction et la dégradation de l'ARNm

La traduction constitue une autre possibilité de réguler l'expression génétique; cette régulation se produit plus généralement au stade de l'initiation (voir la figure 17.19). L'initiation de la traduction de certains ARNm peut être suspendue par des protéines régulatrices, qui se lient à des segments ou à des structures spécifiques de la séquence non traduite (UTR) située aux extrémités 5' ou 3'. Cette liaison empêche les ribosomes de se fixer à l'ARNm. (Rappelons, tel que vu au concept 17.3, que la coiffe 5' et la queue poly-A d'une molécule d'ARNm interviennent de façon déterminante lors de la liaison des ribosomes.)

De façon alternative, la traduction de l'ensemble des ARNm d'une cellule peut être régulée simultanément. Chez les cellules eucaryotes, ce type de régulation « globale » met habituellement en jeu l'activation ou l'inactivation d'un ou de plusieurs des facteurs protéiques nécessaires à l'initiation de la traduction. Ce mécanisme intervient au début de la traduction des ARN entreposés dans les ovules. Immédiatement après la fécondation, la traduction est déclenchée par l'activation soudaine des facteurs d'initiation de la traduction. Il en résulte une augmentation subite de la synthèse de protéines codées par les ARNm entreposés. Quelques espèces de plantes supérieures et d'algues entreposent les ARNm durant les périodes d'obscurité; la lumière déclenche alors la réactivation du mécanisme de traduction.

La durée de vie des molécules d'ARNm dans le cytoplasme peut déterminer le profil des synthèses protéiques au sein d'une cellule. Les enzymes dégradent généralement les molécules d'ARNm des bactéries quelques minutes seulement après leur transcription. C'est notamment en raison de cette courte durée de vie des ARNm que les bactéries adaptent si rapidement leur synthèse protéique aux conditions de leur milieu. Pour leur part, les molécules d'ARNm des eucaryotes multicellulaires survivent des heures ou des jours, voire des semaines. Par exemple, l'ARNm des polypeptides de l'hémoglobine (α -globine et β -globine) dans les globules rouges en voie de formation a une stabilité peu commune, et il est traduit un grand nombre de fois.

Les séquences nucléotidiques qui influent sur la durée pendant laquelle l'ARNm demeure intact se situent souvent dans la séquence non traduite (UTR), à l'extrémité 3' de la molécule (voir la figure 18.8). Pour démontrer cette observation, des chercheurs ont prélevé une séquence non traduite provenant d'un ARNm à courte durée de vie (il était destiné à la synthèse d'un facteur de croissance) et l'ont insérée à l'extrémité 3' d'un ARNm de globine normalement stable. Celui-ci a été rapidement dégradé.

Au cours des dernières années, on a découvert d'autres mécanismes assurant la dégradation des molécules d'ARNm spécifiques ou le blocage de leur expression. Ces mécanismes mettent

en jeu un groupe de molécules d'ARN nouvellement découvertes qui régulent l'expression génétique à plusieurs niveaux; nous les étudierons sous peu.

La maturation et la dégradation des protéines

Les dernières étapes au cours desquelles la régulation de l'expression génétique peut s'exercer ont lieu après la traduction. Chez les eucaryotes, les polypeptides doivent souvent subir une étape de maturation avant de devenir des protéines fonctionnelles. Par exemple, c'est le clivage du polypeptide initial de l'insuline (pro-insuline) qui aboutit à la formation d'une hormone active. Dans d'autres cas, c'est le repliement de la protéine qui lui confère ses propriétés fonctionnelles. Les protéines peuvent aussi subir un mécanisme d'épissage: ce phénomène était connu chez les végétaux et les procaryotes, mais on l'observe également dans des cellules de mammifères. De plus, de nombreuses protéines ne deviennent fonctionnelles que si elles subissent certaines modifications chimiques après leur synthèse. Ainsi, les protéines régulatrices sont souvent activées ou inactivées par l'ajout réversible de groupements phosphate (voir la figure 11.10); de même, des glucides (voir la figure 6.12) doivent être ajoutés aux protéines destinées à la face externe des membranes plasmiques animales. Ces protéines (et de nombreuses autres) ne peuvent être fonctionnelles que si elles sont transportées vers des sites précis de la cellule (voir la figure 17.22). La régulation peut s'exercer à n'importe quelle étape de la modification ou du transport des protéines.

Enfin, la durée de vie des protéines normales dans la cellule est strictement limitée par une dégradation sélective. De nombreuses protéines, comme les cyclines régulant le cycle cellulaire, doivent avoir une durée de vie relativement courte pour permettre à la cellule de fonctionner de façon adéquate (voir la figure 12.16). La cellule marque souvent les molécules à détruire en leur ajoutant des molécules d'ubiquitine (une petite protéine). Des complexes protéiques géants appelés protéasomes reconnaissent les protéines marquées à l'ubiquitine et les dégradent.

RETOUR SUR LE CONCEPT 18.2

1. En général, quels sont les effets de l'acétylation des histones et de la méthylation de l'ADN sur l'expression génétique ?
2. **FAITES DES LIENS** ► Selon vous, la même enzyme peut-elle méthyler tant une histone qu'une base d'ADN ? (Voir le concept 5.4.)
3. Comparez les rôles des facteurs de transcription généraux et spécifiques dans la régulation de l'expression génétique.
4. Lorsqu'un ARNm codant pour une protéine donnée atteint le cytoplasme, quatre mécanismes permettent de réguler la quantité de protéines actives dans la cellule. Quels sont-ils ?
5. **ET SI ?** ► Supposons que vous compariez les séquences nucléotidiques des éléments de contrôle distaux dans les amplificateurs de trois gènes qui ne sont exprimés que dans le tissu musculaire. À quels résultats devriez-vous vous attendre ? Pourquoi ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

Les ARN non traduits exercent plusieurs fonctions dans la régulation de l'expression génétique

Le séquençage du génome a révélé que l'ADN transcrit pour les protéines représente seulement 1,5 % du génome humain, un pourcentage similaire à celui de nombreux autres organismes eucaryotes multicellulaires. Une très petite fraction de l'ADN non transcrit pour les protéines est constituée de gènes codant pour les ARN tels que l'ARN ribosomique et l'ARN de transfert. Jusqu'à récemment, les scientifiques supposaient que la majeure partie de l'ADN restant n'était pas transcrit. Puisqu'il ne codait pas pour des protéines ou quelques types connus d'ARN, ils pensaient que cet ADN ne contenait pas d'information génétique importante. En fait, on le qualifiait même d'ADN « poubelle ». Cependant, un déluge de données récentes a infirmé cette idée. Par exemple, une étude d'envergure portant sur l'ensemble du génome humain a montré qu'environ 75 % du génome est transcrit à un moment ou un autre, dans chaque cellule. Les introns ne rendent compte que d'une fraction de cet ARN transcrit, non traduit. Ces résultats et d'autres révèlent qu'une partie importante du génome peut être transcrite en ARN non codants pour des protéines (nommés également *ARN non codants*, ou *ARNnc*), dont une variété de petits ARN. Les chercheurs découvrent chaque jour davantage de preuves des rôles biologiques des ARNnc.

Ces découvertes ont motivé les biologistes, car elles ont révélé l'existence dans la cellule d'une grande variété de molécules d'ARN qui exerceraient des rôles essentiels dans la régulation de l'expression génétique; ces ARN étaient passés tout à fait inaperçus jusqu'à maintenant. Il faut manifestement revoir notre conception selon laquelle les ARN les plus importants dans la cellule sont les ARNm parce qu'ils codent pour les protéines. Il s'agit d'un tournant majeur dans la pensée des biologistes, et vous en êtes témoin comme étudiant en abordant ce domaine d'étude. C'est comme si notre admiration pour une vedette rock célèbre (l'ADN) nous avait empêchés de voir les nombreux musiciens et compositeurs qui jouent pourtant un rôle important à l'arrière-scène.

Les effets des microARN et des petits ARN interférents sur les ARNm

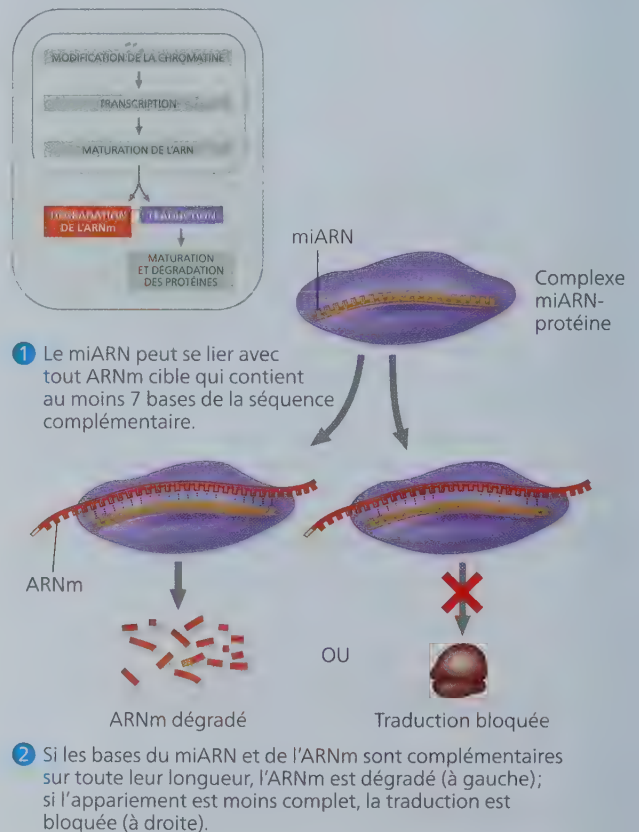
La régulation de l'expression génétique par les petits et les gros ARNnc se concrétise à différents niveaux, dont la traduction de l'ARNm et la modification de la chromatine. Nous examinerons surtout deux types de petits ARNnc; leur importance a été reconnue lors de l'attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine 2006, qui a été décerné pour des travaux réalisés huit ans auparavant seulement.

Depuis 1993, à la suite de nombreuses études, des chercheurs ont découvert de petites molécules d'ARN monocaténaire, les **microARN (miARN)**, capables de se lier à des séquences complémentaires de molécules d'ARNm. Des enzymes cellulaires transforment des précurseurs d'ARN plus longs en miARN d'environ 22 nucléotides pouvant former un complexe en s'associant avec une ou plusieurs protéines (**figure 18.14**). Par l'intermédiaire

du miARN, ce complexe peut se lier à n'importe quelle molécule d'ARNm portant au moins 7 à 8 nucléotides d'une séquence complémentaire. Le complexe miARN-protéine dégrade ensuite l'ARNm cible ou, moins souvent, bloque tout simplement sa traduction. Il existe environ 1 500 gènes de miARN dans le génome humain et l'expression d'au moins la moitié de tous les gènes humains serait régulée par des miARN, ce qui représente un nombre remarquable (surtout sachant que l'existence des miARN était inconnue il y a à peine 25 ans).

Les **petits ARN interférents (pARNi)** sont une autre classe d'ARNnc dont la taille et la fonction sont comparables à celles des miARN. Les miARN et les pARNi peuvent tous deux s'associer avec les mêmes protéines, produisant les mêmes résultats. En fait, si on injecte de l'ARN précurseur de pARNi dans une cellule, les mécanismes cellulaires peuvent le transformer en pARNi, lesquels inactivent l'expression des gènes dont la séquence est similaire, un peu comme le font les miARN. La distinction entre les miARN et les pARNi repose sur de légères différences dans la structure des précurseurs qui sont tous deux constitués de molécules d'ARN majoritairement bicaténaire. Le blocage de l'expression génétique par les pARNi est nommé **ARN interférence (ARNi)**. L'ARNi est utilisée en laboratoire pour désactiver des gènes spécifiques et ainsi évaluer leur fonction.

▼ **Figure 18.14** La régulation de l'expression génétique par les microARN (miARN). Un miARN d'environ 22 nucléotides, formé par un processus enzymatique transformant un précurseur d'ARN, s'associe avec une ou plusieurs protéines pour former un complexe qui peut dégrader les ARNm cibles ou bloquer leur traduction.



Comment la voie de l'ARNi a-t-elle évolué ? Comme vous l'apprendrez au concept 19.2, certains virus possèdent des génomes d'ARN bicaténaire. Étant donné que la production d'ARNi transforme de l'ARN bicaténaire en tête chercheuse monocaténaire capable d'entraîner la destruction d'ARN apparentés, certains scientifiques pensent que ce phénomène constituerait une défense naturelle contre l'infection par des virus à ARN. Cependant, le fait que la production d'ARNi puisse également influencer sur l'expression des gènes cellulaires non viraux indiquerait une origine évolutive différente. De plus, de nombreuses espèces, dont les mammifères, produisent apparemment leurs propres précurseurs aux petits ARN comme les pARNi ; ces précurseurs sont de longs ARN bicaténaires. Une fois produits, ces ARN peuvent interférer avec l'expression génétique à d'autres étapes que la traduction, ce que nous examinons à l'instant.

Le remodelage de la chromatine et ses effets sur la transcription par les ARNc

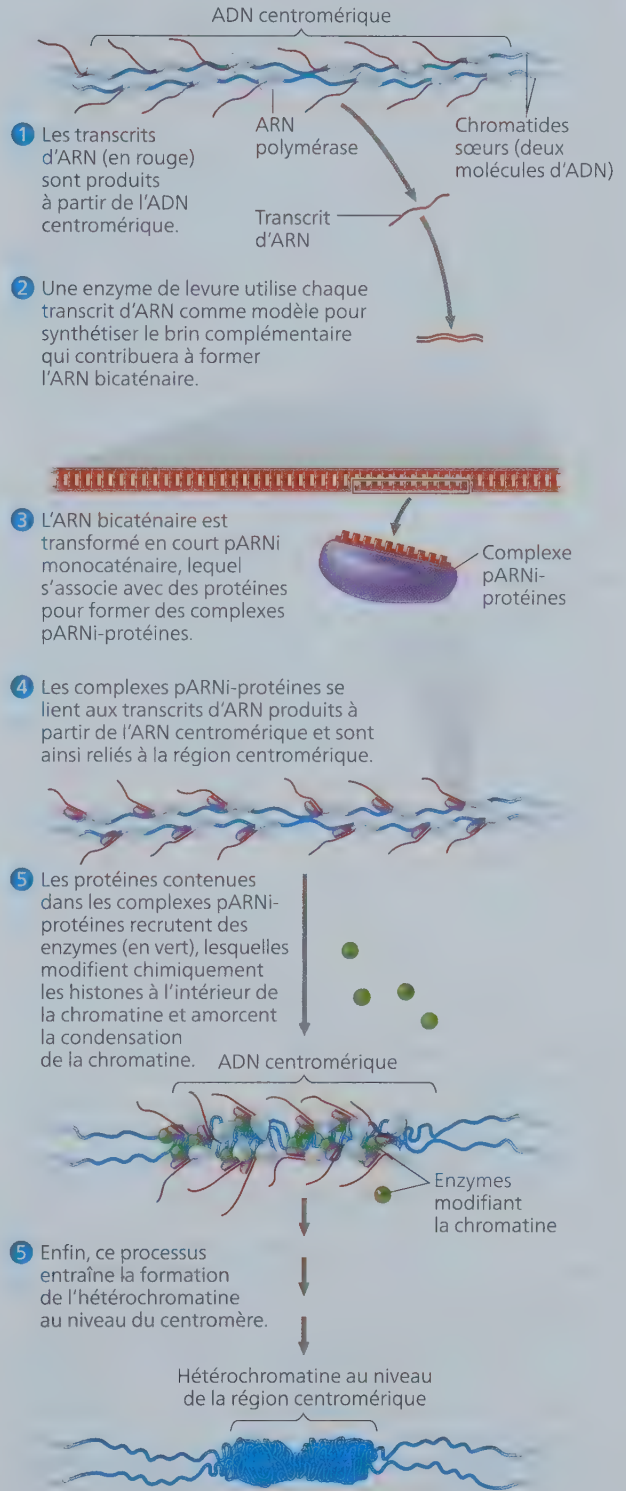
En plus d'assurer la régulation des ARNm, certains petits ARN agissent de façon à provoquer le remodelage de la structure de la chromatine. Un exemple de ce phénomène survient pendant la formation de l'hétérochromatine au niveau du centromère, comme on l'a observé chez une espèce de levure.

Pendant la phase S du cycle cellulaire, les régions centromériques de l'ADN doivent se relâcher pour que les chromosomes puissent se répliquer. Ensuite, elles doivent se condenser à nouveau en hétérochromatine en vue de la mitose. Chez certaines levures, l'hétérochromatine aux centromères des chromosomes ne peut se former sans la participation des pARNi produits par les cellules elles-mêmes. La **figure 18.15** présente un modèle illustrant ce processus. On ne connaît pas les détails du mécanisme, qui font toujours l'objet de discussions, mais les biologistes conviennent du principe général : dans les cellules de levure, le système des pARNi interagit avec d'autres ARNc et avec des enzymes modifiant la chromatine pour condenser la chromatine centromérique en hétérochromatine. Dans des conditions normales, on n'observe pas de pARNi dans les cellules de mammifères, et on ignore encore le mécanisme par lequel s'amorce la condensation de l'ADN centromérique. Il pourrait toutefois exiger l'intervention d'autres petits ARNc.

Une classe de petits ARNc récemment découverts sont nommés *ARN interagissant avec Piwi* (*ARNpi*). Ces petits ARN induisent également la formation d'hétérochromatine, bloquant l'expression de certains éléments d'ADN parasites dans le génome nommés transposons. (Nous étudierons les transposons au concept 21.4) Des précurseurs d'ARN monocaténaire plus longs effectuent la maturation des ARNpi dont la longueur est généralement de l'ordre de 24 à 31 nucléotides. Ces ARN jouent un rôle indispensable dans les cellules germinales de nombreuses espèces animales, où ils semblent aider au rétablissement de modes de méthylation appropriés dans le génome pendant la formation des gamètes.

Les chercheurs ont également découvert un nombre relativement grand de **longs ARN non codants** (**IARNnc**), dont la longueur varie entre 200 et des centaines de milliers de nucléotides. Ces IARNnc sont fortement exprimés dans des types spécifiques de cellules, à des moments précis du cycle cellulaire. L'un de ces IARNnc est responsable de l'inactivation

▼ **Figure 18.15** La condensation de la chromatine au niveau du centromère. Chez un type de levure, les pARNi et des ARN non codants plus longs agissent en collaboration pour former à nouveau une hétérochromatine très condensée au niveau du centromère de chaque chromatide après la réplication de l'ADN.



du chromosome X, un processus qui empêche l'expression des gènes situés sur l'un des deux chromosomes X chez la plupart des mammifères femelles (voir la figure 15.8). Dans ce cas, les transcrits de l'ARNnc du gène *XIST* (de l'anglais, *X Inactive Specific Transcript*) situé sur le chromosome qui sera inactivé se lient au chromosome et l'enrobent. Cette liaison entraîne la condensation en hétérochromatine du chromosome entier pour former un **corpuscule de Barr**.

Les cas que nous avons décrits ci-dessus mettent en jeu le remodelage de la chromatine qui bloque l'expression de régions étendues du chromosome. Comme la structure de la chromatine influe sur la transcription et, par conséquent, sur l'expression des gènes, il est évident que la régulation de la structure de la chromatine par les ARN joue un rôle important dans la régulation des gènes. Par ailleurs, certaines données expérimentales appuient l'hypothèse d'un rôle suppléant des l'ARNnc, qui agiraient en tant qu'échafaudage en favorisant la formation de complexes par l'association de l'ADN, des protéines et d'autres ARN. En effet, de telles associations pourraient agir en condensant la chromatine ou, dans certains cas, en réunissant l'amplificateur d'un gène, les protéines médiatrices et le promoteur du gène, activant ainsi l'expression génétique de façon plus directe.

La signification des petits ARNnc au regard de l'évolution

ÉVOLUTION Les petits ARNnc peuvent réguler l'expression génétique à de multiples étapes et de nombreuses façons. Même si cette section portait davantage sur les ARNnc dans les eucaryotes, les bactéries utilisent également des petits ARNnc comme système de défense. Ce système, nommé *CRISPR-Cas9*, vise en effet à protéger les bactéries contre les virus qui les infectent. (Vous en apprendrez plus à ce sujet au concept 19.2.) L'utilisation des ARNnc a donc évolué il y a très longtemps, mais nous ignorons encore comment les ARNnc des bactéries s'apparentent à ceux des eucaryotes.

Quelle est donc la signification des petits ARNnc des organismes eucaryotes au regard de l'évolution ? En général, des niveaux supplémentaires de régulation génique permettraient l'évolution de la complexité de la forme à un degré supérieur. Par conséquent, la polyvalence de la régulation par les miARN a conduit certains biologistes à avancer l'hypothèse qu'une augmentation du nombre de miARN codés par le génome d'une espèce donnée a entraîné une augmentation de la complexité morphologique au cours de l'évolution. Cette hypothèse étant toujours évaluée, il est logique d'étendre la discussion afin d'inclure tous les petits ARNnc. Grâce à de nouvelles techniques de séquençage rapide des génomes, les biologistes ont été en mesure de découvrir combien le génome d'une espèce donnée contient de gènes codant pour les ARNnc. Selon une étude portant sur différentes espèces, les pARNi seraient apparus en premier, suivis par les miARN et plus tard par les ARNpi, qui ne sont présents que chez les animaux. De plus, bien qu'il y ait plus ou moins 60 000 types de miARN, il semble qu'il y ait plusieurs milliers de types d'ARNpi, ce qui laisse penser que les ARNpi seraient à l'origine d'une régulation génique très sophistiquée.

Étant donné les fonctions étendues des ARNnc, il n'est pas surprenant que plusieurs des ARNnc caractérisés jusqu'ici

jouent des rôles importants dans le développement embryonnaire, le sujet abordé à la section suivante. Le développement embryonnaire est peut-être l'exemple ultime de l'expression génétique régulée avec précision.

RETOUR SUR LE CONCEPT

18.3

1. Comparez les miARN et les pARNi ainsi que leurs fonctions.
2. **ET SI ?** ► Imaginez que l'ARN messager codant pour une protéine qui favorise la division cellulaire dans un organisme multicellulaire est dégradé comme l'illustre la figure 18.14. Qu'arriverait-il si une mutation rendait inefficace le gène qui code pour le miARN à l'origine de cette dégradation ?
3. **FAITES DES LIENS** ► Des l'ARNnc connus sous le nom d'ARN *XIST* interviennent dans l'inactivation d'un des chromosomes X chez les mammifères femelles, comme il est mentionné dans cette section et au concept 15.2. Décrivez la transcription et la liaison des ARN *XIST*, puis proposez un modèle qui explique comment l'ARN *XIST* est à l'origine de la formation du corpuscule de Barr.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT

18.4

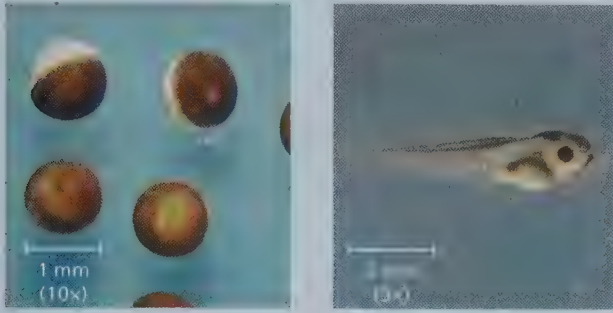
Les différents types de cellules d'un organisme multicellulaire résultent d'un programme d'expression génétique différentielle

Chez les organismes multicellulaires, le développement embryonnaire se fait à partir d'un zygote (ovule fécondé); celui-ci donne naissance à de nombreux types de cellules qui ont toutes une structure et une fonction propres. Généralement, les cellules sont groupées en tissus, les tissus, en organes, et les organes, en systèmes; ces derniers en interaction constituent l'ensemble de l'organisme lui-même. Le programme de développement doit donc produire différents types de cellules qui forment des structures d'ordre supérieur dotées d'une configuration tridimensionnelle. Les mécanismes qui se déroulent pendant le développement chez les végétaux et les animaux sont présentés en détail aux chapitres 35 et 47, respectivement. Dans le présent chapitre, nous nous pencherons sur le programme de régulation de l'expression génétique qui orchestre le développement, en utilisant comme exemples quelques espèces animales.

Un programme génétique pour le développement embryonnaire

Les photos de la **figure 18.16** illustrent la différence impressionnante entre un zygote (œuf fertilisé) de grenouille et le têtard qu'il devient. La division cellulaire, la différenciation cellulaire et la morphogenèse sont les trois processus interdépendants responsables de cette transformation remarquable. Le zygote passe par une série de divisions mitotiques successives qui créent une multitude de cellules. Cependant, à elle seule, la division cellulaire ne produirait qu'une grosse boule de cellules identiques, et

▼ **Figure 18.16** D'un zygote à un animal: quel changement en quatre jours! En quatre jours seulement, la division cellulaire, la différenciation et la morphogénèse ont transformé chacun des zygotes de grenouille (a) en un têtard (b).



(a) Zygote de grenouille

(b) Têtard nouvellement éclos

non un animal ou une plante. Au cours du développement embryonnaire, les cellules subissent tout en se multipliant une **différenciation cellulaire**; c'est le processus par lequel elles acquièrent des structures et des fonctions spécialisées. Les cellules de différents types ne sont pas distribuées au hasard: elles sont groupées en tissus et en organes possédant une configuration tridimensionnelle particulière. La **morphogénèse** est l'ensemble des processus physiologiques déterminant la forme de l'organisme, ou encore le développement de la forme d'un organisme et de ses structures.

Ces trois processus trouvent leur fondement dans le comportement cellulaire. Même la morphogénèse, la mise en forme d'un organisme, peut être attribuée aux changements dans la forme, à la motilité et à d'autres caractéristiques des cellules formant les diverses régions de l'embryon. Comme vous l'avez vu, les activités d'une cellule dépendent des gènes qu'elle exprime et des protéines qu'elle produit. Presque toutes les cellules d'un organisme ont le même génome; par conséquent, l'expression génétique différentielle est due à une régulation des gènes qui varie selon le type de cellules.

Revenons un instant à la figure 18.11, qui montre de façon simplifiée comment l'expression génétique différentielle se produit dans deux types de cellules, une cellule hépatique et une cellule du cristallin. Chacune de ces cellules entièrement différenciées renferme un mélange particulier d'activateurs spécifiques qui stimulent la série de gènes dont les produits sont requis dans la cellule. Le fait que les deux cellules soient apparues à la suite d'une série de mitoses à partir d'un zygote commun soulève inévitablement la question suivante: comment des ensembles différents d'activateurs peuvent-ils en arriver à être présents dans les deux cellules?

Il s'avère que les matériaux placés dans l'ovocyte (l'ovule avant sa fécondation) par les cellules maternelles établissent un programme séquentiel de régulation génique qui est assuré pendant la division des cellules embryonnaires après la fécondation, et ce programme coordonne la différenciation cellulaire durant le développement embryonnaire. Pour comprendre le fonctionnement de ce processus, nous examinerons deux mécanismes de développement de base: premièrement, nous découvrirons comment les cellules formées lors des mitoses embryonnaires initiales amorcent les différences qui lanceront chaque cellule

dans le chemin de sa propre différenciation. Deuxièmement, en prenant comme exemple le développement des cellules musculaires, nous verrons comment la différenciation cellulaire conduit à un type particulier de cellules.

Les déterminants cytoplasmiques et signaux d'induction

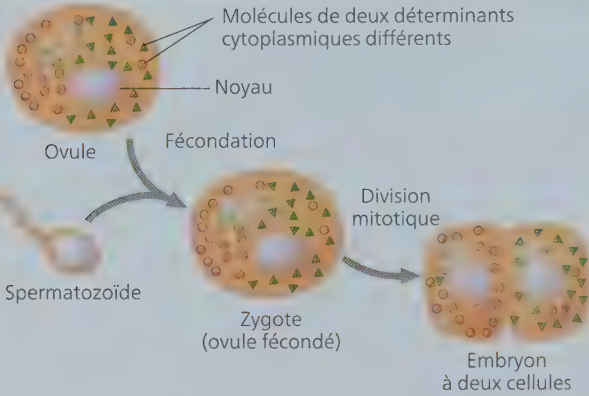
Comment expliquer l'apparition des premières divergences entre les cellules d'un jeune embryon? Et qu'est-ce qui détermine la différenciation des divers types de cellules pendant le développement de l'embryon? À ce stade-ci du chapitre, vous pouvez probablement déduire la réponse: la différenciation de toute cellule particulière d'un organisme en développement dépend des gènes spécifiques qu'elle exprime. Deux sources d'information (utilisées à divers degrés dans des espèces différentes) « indiquent » à la cellule quels gènes elle doit exprimer à un moment donné pendant le développement embryonnaire.

La première source d'information importante provient du cytoplasme de l'ovule, qui contient des molécules d'ARN et des protéines codées par l'ADN de la mère. Il exerce son influence au début du développement embryonnaire. Le cytoplasme d'un ovule non fécondé n'est pas un milieu homogène; l'ARNm, les protéines et d'autres substances, ainsi que les organites sont distribués inégalement à l'intérieur de l'ovule. Chez de nombreuses espèces, cette répartition inégale influe fortement sur le développement du futur embryon. On appelle **déterminants cytoplasmiques** (figure 18.17a) les substances maternelles présentes dans l'ovule qui agissent sur le déroulement du début du développement. Après la fécondation, les premières divisions mitotiques répartissent le cytoplasme du zygote dans des cellules séparées. Les noyaux de ces cellules sont donc exposés à différents déterminants cytoplasmiques, selon les portions du cytoplasme zygotique reçues. La combinaison des déterminants cytoplasmiques dans une cellule assure la destinée de celle-ci par la régulation de l'expression de ses gènes au cours de la différenciation cellulaire.

La deuxième source d'information concernant le développement embryonnaire, qui gagne en importance au fur et à mesure que le nombre de cellules embryonnaires s'accroît, est l'environnement d'une cellule donnée. Une cellule embryonnaire est principalement influencée par les signaux provenant des cellules embryonnaires situées dans son voisinage. Ces signaux (ou stimulus) comprennent le contact avec des molécules de la surface cellulaire situées sur les cellules voisines et la liaison de facteurs de croissance sécrétés par celles-ci (voir le concept 11.1). Les signaux moléculaires provoquent des changements dans les cellules cibles sous l'effet d'un mécanisme nommé **induction** (figure 18.17b). Les molécules qui acheminent ces signaux au sein de la cellule cible sont des récepteurs de la surface cellulaire et d'autres protéines de la voie de signalisation. D'une façon générale, les signaux moléculaires obligent une cellule à emprunter une voie de développement spécifique en changeant son expression génétique, ce qui se traduit par des modifications cellulaires observables. Les interactions entre les cellules de l'embryon finissent donc par provoquer la différenciation des nombreux types de cellules spécialisées constituant le nouvel organisme.

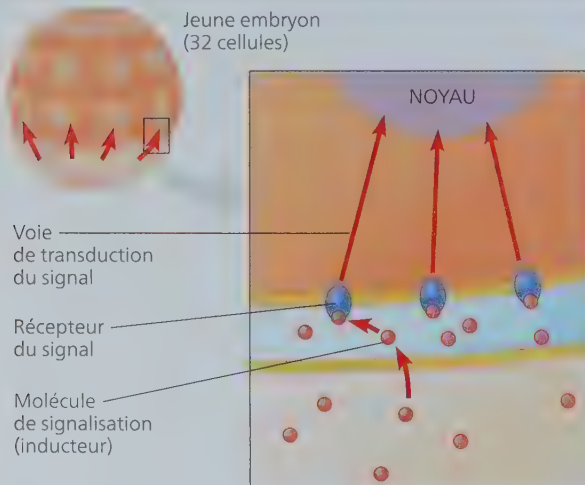
▼ **Figure 18.17** Les sources d'information régissant le développement du jeune embryon.

(a) Déterminants cytoplasmiques de l'ovule



Le cytoplasme de l'ovule contient des molécules codées par les gènes maternels; ces molécules influent sur le développement du futur embryon. La plupart de ces déterminants cytoplasmiques, comme les deux qui sont illustrés ici, ne sont pas distribués également dans l'ovule. Après la fécondation et la division mitotique, les noyaux cellulaires de l'embryon sont exposés à des jeux différents de déterminants cytoplasmiques, ce qui les amène à exprimer des gènes différents.

(b) Induction par les cellules voisines



Les cellules situées dans la partie inférieure de ce jeune embryon sécrètent des molécules qui transmettent un signal (message inducteur) aux cellules voisines et modifient ainsi l'expression des gènes par ces cellules.

inventé le terme **détermination** pour désigner le stade auquel une cellule embryonnaire s'engage, de façon irréversible, dans un processus de différenciation pour devenir un type de cellule particulier. Après avoir subi la détermination, une cellule donnée peut être déplacée dans un autre endroit de l'embryon sans changer le cours de sa différenciation initiale; elle n'aurait donc pas les caractéristiques de ses voisines, mais celle du tissu d'où elle provient. La différenciation est le processus par lequel une cellule devient un type de cellule déterminé. À mesure que les tissus et les organes d'un embryon se forment et que leurs cellules se différencient, les cellules se démarquent tant dans leur structure que dans leur fonction.

Actuellement, la notion de détermination fait référence à des modifications moléculaires. La détermination, la différenciation cellulaire observable, se manifeste par l'expression des gènes codant pour les *protéines spécifiques aux tissus*. Ces protéines n'existent que dans certains types de cellules en particulier et leur confèrent la structure et les fonctions qui leur sont propres. Le premier signe de différenciation est l'apparition de l'ARNm correspondant à ces protéines. Plus tard, cette différenciation s'observe au microscope sous la forme de modifications de la structure cellulaire. À l'échelle moléculaire, différents groupes de gènes sont exprimés séquentiellement d'une manière régulée alors que de nouvelles cellules sont formées par division de leurs précurseurs. Un certain nombre d'étapes de l'expression génétique peuvent être régulées au cours de la différenciation, la transcription étant la plus courante. Dans la cellule entièrement différenciée, la transcription demeure la principale étape de régulation pour maintenir une expression génétique appropriée.

Les cellules différenciées ont pour fonction de produire les protéines spécifiques à chaque tissu. Par exemple, à la suite de la régulation transcriptionnelle, les cellules hépatiques fabriquent de l'albumine, et les cellules d'un cristallin synthétisent des cristallines (voir la figure 18.11). Chez les vertébrés, la différenciation des cellules des muscles squelettiques est un autre exemple intéressant. De forme très allongée, ces cellules comportent de nombreux noyaux enfermés dans une seule membrane plasmique et contiennent des concentrations très élevées de protéines spécifiques au tissu musculaire. On y trouve en effet des types particuliers de filaments de myosine et de microfilaments d'actine (des protéines contractiles), ainsi que des protéines membranaires réceptrices des signaux en provenance des neurones.

Les cellules musculaires se développent à partir de cellules précurseurs embryonnaires ayant le potentiel de donner divers types de cellules (cartilagineuses, adipeuses). Cependant, ces cellules précurseurs sont soumises à des conditions qui les destinent à devenir des cellules musculaires. Bien que l'examen au microscope ne le révèle pas, elles ont subi une détermination qui en fait des *myoblastes*. Au bout d'un certain temps, ces myoblastes commencent à produire de grandes quantités de protéines spécifiques des muscles. Ensuite, ils fusionnent et se transforment en cellules musculaires squelettiques matures, multinucléées et allongées.

Pour élucider ce qui se passe à l'échelle moléculaire au moment de la détermination des cellules musculaires, des chercheurs ont cultivé des cellules précurseurs embryonnaires et les ont analysées à l'aide de techniques moléculaires (voir les concepts 20.1 et 20.2). Après avoir isolé différents gènes, ils ont provoqué leur expression dans une cellule précurseur

La régulation séquentielle de l'expression génétique au cours de la différenciation cellulaire

Les premières modifications qui annoncent leur spécialisation sont subtiles et ne se manifestent qu'au niveau moléculaire. À une époque où ils connaissaient mal les phénomènes moléculaires se déroulant dans les embryons, les biologistes ont

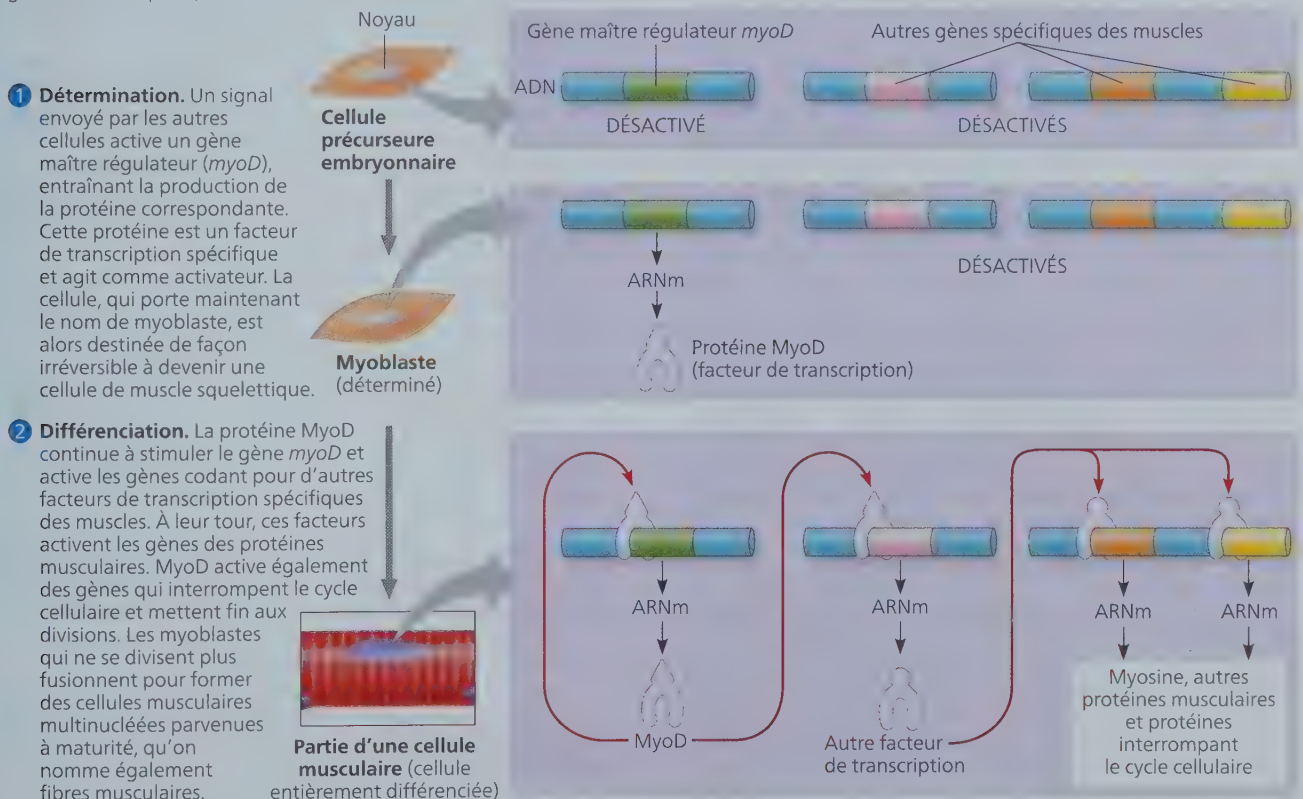
embryonnaire distincte. Ces cellules se sont différenciées en myoblastes et en cellules musculaires dans lesquelles les chercheurs ont mis en évidence plusieurs gènes « maîtres régulateurs » dont les protéines destinent les cellules à devenir des cellules musculaires squelettiques. Par conséquent, dans le cas des cellules musculaires, les fondements moléculaires de la détermination résident dans l'expression d'un ou de plusieurs gènes maîtres régulateurs.

Pour mieux comprendre le déroulement de la détermination au cours de la différenciation des cellules musculaires, nous étudierons le gène maître régulateur nommé *myoD* (pour *myoblast determination*). Le gène *myoD* mérite bien sa désignation de gène maître régulateur. En effet, les chercheurs ont montré que la protéine MyoD qu'il encode est même capable de transformer en cellules musculaires certains types de cellules entièrement différenciées qui ne présentent pas de caractéristiques musculaires (les cellules adipeuses ou hépatiques, par exemple). Mais pourquoi cette protéine n'agit-elle pas sur *tous* les types de cellules ? Une explication plausible est que l'activation des gènes spécifiques des muscles ne dépend pas uniquement de l'action de MyoD ; elle nécessiterait une certaine *combinaison* de protéines régulatrices, lesquelles seraient absentes des cellules qui ne répondent pas à MyoD. Il est possible que la détermination

et la différenciation des autres types de tissus se déroulent d'une façon similaire. De plus en plus de données expérimentales appuient l'hypothèse selon laquelle les protéines régulatrices comme la protéine MyoD pourraient agir en favorisant le relâchement de la chromatine dans des régions spécifiques. Cela permettrait aux mécanismes de transcription d'activer le groupe de gènes spécifiques du type de cellule, nécessaire aux étapes suivantes du développement.

Quel est le fondement moléculaire de la différenciation des cellules musculaires ? La protéine MyoD est un facteur de transcription (voir la figure 18.9) qui se lie aux éléments de contrôle spécifiques (amplificateurs) de divers gènes cibles et qui stimule leur expression (figure 18.18). Certains de ces gènes codent à leur tour pour d'autres facteurs de transcription spécifiques des muscles. La protéine MyoD stimule également l'expression du gène *myoD* lui-même, ce qui constitue un exemple de rétroaction positive qui perpétue l'effet de cette protéine et qui lui permet de continuer à exercer son influence en maintenant la cellule dans son état différencié. On peut supposer que tous ces gènes cibles comportent des éléments de contrôle dans les amplificateurs reconnus par la protéine MyoD ; ils sont donc soumis à une régulation coordonnée. Enfin, les facteurs de transcription secondaires activent les

▼ **Figure 18.18** La détermination et la différenciation des cellules musculaires. Les cellules des muscles squelettiques se forment à partir de cellules embryonnaires à la suite de modifications dans l'expression génétique. (Dans cette représentation, le processus d'activation génique est grandement simplifié.)



ET SI ? ► Qu'arriverait-il si une mutation dans le gène *myoD* produisait une protéine MyoD modifiée incapable d'activer le gène *myoD* ?

gènes des protéines musculaires, tels que la myosine et l'actine, qui confèrent aux cellules musculaires squelettiques leurs propriétés caractéristiques.

Nous avons maintenant vu comment différents programmes d'expression génétique qui sont activés dans l'ovule fécondé peuvent produire des cellules et des tissus différenciés. Mais, pour que les tissus fonctionnent efficacement dans l'organisme dans son ensemble, le *plan d'organisation corporelle*, c'est-à-dire la *structure* générale tridimensionnelle de l'organisme, doit s'établir et se superposer au mécanisme de différenciation. Nous allons maintenant étudier le fondement moléculaire de l'établissement du plan d'organisation corporelle, en utilisant comme exemple un organisme amplement étudié, *Drosophila melanogaster*.

Les plans d'organisation: l'établissement du plan d'organisation corporelle

Les déterminants cytoplasmiques et les signaux d'induction contribuent au développement d'une organisation spatiale dans laquelle les tissus et les organes occupent un emplacement caractéristique. Ce processus est nommé **plan d'organisation corporelle**.

Chez les espèces animales, les plans d'organisation apparaissent au stade du jeune embryon lorsque les axes principaux de l'organisme animal sont définis. Avant la construction d'un nouvel édifice, on détermine la position de la façade, de l'arrière et des côtés. De la même façon, la position relative de la tête et de la queue, des côtés gauche et droit, de même que de l'avant et de l'arrière, est fixée avant même que les organes et les tissus d'un animal à symétrie bilatérale soient formés, ce qui détermine les trois axes principaux de l'organisme. Les indices moléculaires déterminant les plans d'organisation et groupés sous le nom générique de **information de positionnement** sont fournis par les déterminants cytoplasmiques et les signaux d'induction (voir la figure 18.17). Ces indices indiquent à la cellule son emplacement par rapport aux axes de l'organisme et aux cellules voisines. Ce sont eux qui conditionnent la réponse de chaque cellule et de ses cellules filles aux signaux moléculaires ultérieurs.

Pendant la première moitié du 20^e siècle, des biologistes ont effectué des observations anatomiques détaillées du développement embryonnaire de plusieurs espèces. Ils ont également manipulé des tissus embryonnaires au cours d'expériences. Leurs recherches ont permis de jeter les bases de l'étude des mécanismes du développement embryonnaire. Cependant, elles n'ont pas permis d'identifier les molécules guidant le développement ou établissant les plans d'organisation.

Puis, en 1940, les scientifiques ont commencé à analyser le développement de la drosophile (*Drosophila melanogaster*) en suivant une approche génétique, par l'examen des mutants. Les méthodes de recherche employées en génétique ont donné des résultats impressionnants. On a montré que les gènes commandent le développement, et on a élucidé les rôles clés joués par des molécules spécifiques dans le positionnement et la différenciation. Les chercheurs ont compris le développement de la drosophile en cumulant des approches anatomiques, génétiques et biochimiques. Ils ont ainsi découvert que ce développement est régi par des principes communs à de nombreuses autres espèces, y compris l'espèce humaine.

Le cycle vital de la drosophile

Les drosophiles et autres arthropodes ont une structure modulaire, constituée de segments corporels disposés en une série ordonnée. Ces segments délimitent les trois grandes parties de leur corps: la tête, le thorax (milieu du corps sur lequel sont fixées les ailes et les pattes) et l'abdomen (**figure 18.19a**). Comme les autres animaux à symétrie bilatérale, la drosophile possède un axe antéro-postérieur (tête → queue), un axe dorsoventral (dos → ventre) et un axe droite → gauche. Chez cette espèce, les déterminants cytoplasmiques localisés dans l'ovule non fécondé constituent une information de positionnement marquant l'emplacement des axes antéro-postérieur et dorsoventral avant même la fécondation. Nous nous pencherons ici sur les molécules qui entrent en jeu dans l'établissement de l'axe antéro-postérieur.

L'ovule (ou plus précisément l'ovocyte) de la drosophile se développe dans l'un des ovaires de la femelle, près des cellules nourricières et des cellules folliculaires (**figure 18.19b**, en haut). Celles-ci lui apportent les nutriments, des ARNm et les autres substances nécessaires au développement de l'œuf et à la fabrication de la membrane périvitelline. Après la fécondation et la ponte, le développement embryonnaire provoque la formation d'une larve segmentée, qui passe par trois stades larvaires. Puis, dans un processus très semblable à celui par lequel une chenille devient un papillon, la larve de la mouche forme une puppe dans laquelle elle se métamorphose en mouche adulte, comme l'illustre la figure 18.19a.

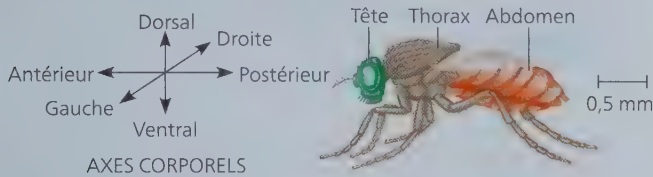
L'analyse génétique du début du développement: investigation

Un biologiste visionnaire, l'Américain Edward B. Lewis, a montré dans les années 1940 la valeur d'une approche génétique pour étudier le développement embryonnaire chez la drosophile. Lewis a étudié des mutants étranges présentant des anomalies de développement, notamment des ailes ou des pattes excédentaires (**figure 18.20**). Il a repéré les mutations correspondantes sur la carte génétique de l'animal et a ainsi établi des liens entre des anomalies du développement et des gènes spécifiques. Pour la première fois, ces recherches ont prouvé concrètement que des gènes guident les mécanismes du développement étudiés par les embryologistes. Les gènes découverts par Lewis, nommés **gènes homéotiques**, sont des gènes régulateurs qui commandent le plan d'organisation de l'embryon à un stade avancé, de la larve et de l'adulte.

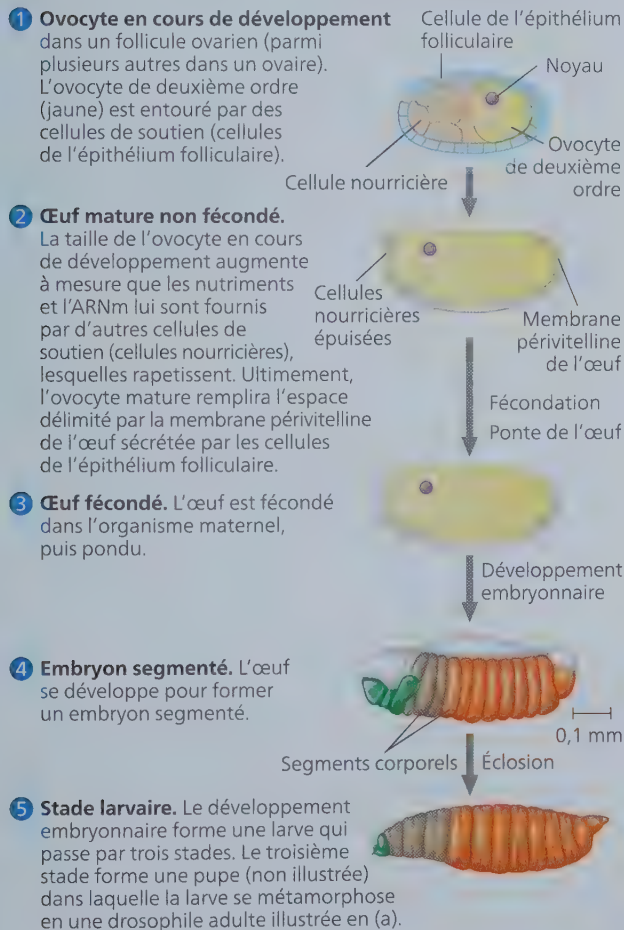
Il a fallu attendre une trentaine d'années et les travaux de Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus pour mieux comprendre les plans d'organisation au début du développement. Ces deux chercheurs allemands ont entrepris d'identifier l'ensemble des gènes déterminant les plans d'organisation chez *Drosophila melanogaster*. Leur projet était monumental pour trois raisons. Premièrement, cette espèce compte environ 14 000 gènes. Ceux qui dirigent la segmentation pouvaient donc représenter quelques aiguilles à chercher dans une botte de foin, ou encore être si nombreux et variés qu'il serait impossible de les comprendre. Deuxièmement, les mutations affectant un processus aussi fondamental que la segmentation devaient être **létales au stade embryonnaire**, c'est-à-dire produire des phénotypes conduisant à la mort des embryons ou des larves. Étant donné que de tels organismes ne se reproduisent jamais, il serait impossible de les étudier génétiquement. Les chercheurs

ont réglé ce problème en orientant leur recherche vers les mutations récessives transmissibles par des individus hétérozygotes qui agissent comme porteurs génétiques. Troisièmement, on sait que les déterminants cytoplasmiques présents dans l'ovule jouent un rôle dans la détermination des axes; il fallait donc étudier les gènes de la mère en plus de ceux de l'embryon. C'est avec l'étude des gènes de la mère que nous allons poursuivre, alors que nous examinerons plus précisément la façon dont l'axe corporel antéropostérieur est établi dans l'ovule en cours de développement.

▼ **Figure 18.19** Les étapes principales du cycle de développement de la drosophile.

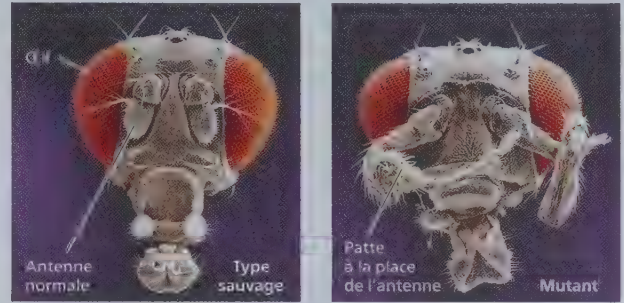


(a) **Adulte.** La drosophile adulte est segmentée, et de multiples segments constituent chacune des trois principales parties du corps (tête, thorax et abdomen). Les flèches indiquent les axes corporels.



(b) **Développement d'une larve à partir d'un œuf.**

▼ **Figure 18.20** Des plans d'organisation anormaux chez *Drosophila melanogaster*. Les mutations de gènes homéotiques provoquent l'apparition de structures à des endroits inhabituels chez l'animal, comme chez cette mouche mutante, qui présente une paire de pattes à la place des antennes (MEB colorisées).



Nüsslein-Volhard et Wieschaus ont commencé leurs recherches sur les gènes de segmentation en exposant les drosophiles à une substance chimique mutagène afin de provoquer la mutation de leurs gamètes. Ils accouplèrent les drosophiles mutantes puis ils recherchaient parmi leurs descendants morts à l'état embryonnaire ou larvaire une segmentation anormale ou d'autres anomalies. Par exemple, pour trouver des gènes qui pouvaient fixer l'axe antéropostérieur, ils cherchaient des embryons ou des larves avec des extrémités anormales telles que deux têtes ou deux queues, prédisant que de telles anomalies seraient le résultat de mutations dans les gènes maternels ayant pour fonction d'établir correctement la position de la tête ou de la queue des descendants.

Par cette approche, Nüsslein-Volhard et Wieschaus ont réussi à isoler environ 1 200 gènes nécessaires au plan d'organisation pendant le développement embryonnaire. Parmi ceux-ci, 120 sont essentiels à une segmentation normale. Au bout de plusieurs années, les deux chercheurs ont été en mesure de grouper ces gènes de segmentation selon leurs fonctions générales, de les situer sur les chromosomes de la drosophile et d'en isoler plusieurs afin de continuer leur étude en laboratoire. Grâce à leurs études, on connaît maintenant en détail les aspects moléculaires des premières étapes des plans d'organisation de la drosophile.

Leurs travaux ainsi que ceux de Lewis ont permis de tracer une image cohérente du développement embryonnaire de *Drosophila melanogaster*. Cela a valu aux trois chercheurs un prix Nobel en 1995. Examinons maintenant un exemple précis de gènes découverts par Nüsslein-Volhard, Wieschaus et leurs collaborateurs.

La fixation de l'orientation des axes

Comme nous l'avons déjà vu, les déterminants cytoplasmiques dans l'ovule sont les substances conduisant, au début, à la mise en place des axes corporels de la drosophile. Ces substances sont codées par des gènes maternels nommés, avec à-propos, **gènes à effet maternel**. Dans le cas d'une mutation récessive, lorsqu'ils sont présents chez la mère à l'état homozygote, ces gènes produisent un phénotype mutant chez tous les descendants, et ce, quel que soit leur génotype (et celui du père); ces gènes particuliers se distinguent donc des autres gènes (gènes à effet zygotique) par leur comportement. En ce qui a trait au

développement de la drosophile, les protéines ou l'ARNm produits par les gènes à effet maternel sont introduits dans l'ovule pendant qu'il se trouve encore dans l'ovaire. Si l'un de ces gènes est mutant chez la mère, son produit est défectueux (ou inexistant). Les ovules sont anormaux et ne se développent pas adéquatement après avoir été fécondés.

Comme ils commandent l'orientation (polarité) de l'œuf et, par conséquent, celle de l'embryon, les gènes à effet maternel sont aussi nommés *gènes de polarité de l'œuf*. Un groupe de gènes de ce type détermine l'orientation de l'axe antéro-postérieur de l'embryon, et un autre groupe établit l'axe dorso-ventral. Généralement, les mutations de ces gènes sont, à l'instar des mutations des gènes de la segmentation, létales au stade embryonnaire.

Le gène *bicoid* : un morphogène déterminant les structures de la tête Afin d'illustrer comment les gènes à effet maternel déterminent l'orientation des axes de l'organisme en train de se former, prenons un de ces gènes, le gène *bicoid* (mot anglais signifiant «à deux queues»), et voyons comment il agit. Lorsque la mère porte deux allèles mutants de ce gène, la moitié antérieure de l'embryon ou de la larve manque, et ceux-ci possèdent alors des structures postérieures à leurs deux extrémités (figure 18.21). Ce phénotype a permis à Nüsslein-Volhard et à ses collègues d'émettre l'hypothèse selon laquelle le produit du gène *bicoid* de la mère est essentiel à l'établissement de l'extrémité antérieure de l'embryon et qu'il est concentré là où doit se trouver cette extrémité. C'est un exemple particulier de l'*hypothèse des gradients de morphogènes* formulée par les embryologistes il y a un siècle, et affirmant que ce sont les gradients de substances nommées **morphogènes** qui fixent l'orientation des axes de l'embryon et d'autres caractéristiques de sa forme.

Grâce à la biotechnologie et à des techniques biochimiques récentes, les chercheurs ont pu confirmer l'hypothèse selon laquelle le produit du gène *bicoid*, une protéine du même nom, est en fait un morphogène déterminant la position de

l'extrémité antérieure de la drosophile. La première question qu'ils ont posée a été de savoir si l'ARNm et les protéines produites par ces gènes étaient situés dans l'ovocyte dans une position conforme à l'hypothèse. Effectivement, l'ARNm *bicoid* est fortement concentré à l'extrémité antérieure de l'ovocyte mature (figure 18.22). Après la fécondation, l'ARNm est traduit en une protéine Bicoïd ; cette dernière diffuse de l'extrémité antérieure vers l'extrémité postérieure en créant un gradient de concentration à l'intérieur du jeune embryon, la concentration la plus élevée se situant à la partie antérieure. Ces résultats sont conformes à l'hypothèse voulant que ce soit la protéine Bicoïd qui détermine la position de l'extrémité antérieure de la drosophile. Pour valider cette hypothèse de façon plus précise, les chercheurs ont injecté de l'ARNm *bicoid* pur dans diverses parties de jeunes embryons dépourvus du gène *bicoid* (par suite de son absence chez la mère). Comme attendu, la protéine issue de sa traduction a provoqué la formation de structures antérieures aux sites d'injection.

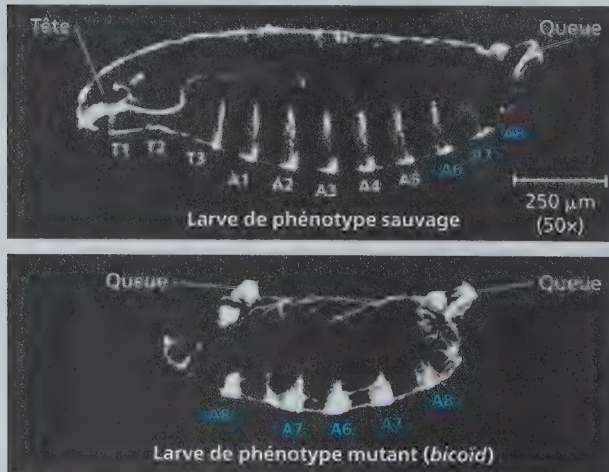
La recherche effectuée sur le gène *bicoid* est révolutionnaire pour plusieurs raisons. Premièrement, elle a mené à l'identification d'une protéine spécifique nécessaire au bon déroulement de certaines des premières étapes des plans d'organisation. Elle a donc aidé à comprendre comment différentes régions dans l'ovule peuvent donner naissance à des cellules qui empruntent différentes voies de développement. Deuxièmement, elle a permis d'élucider en partie le rôle maternel essentiel dans les étapes initiales du développement de l'embryon. Troisièmement, on a démontré qu'un gradient de morphogènes peut déterminer la polarité de l'ovule et la position des extrémités chez un grand nombre d'espèces, comme les premiers embryologistes l'avaient supposé.

Les ARNm maternels sont essentiels au cours du développement de nombreuses espèces. Chez la drosophile, des gradients de concentration de protéines codées par des ARN maternels commandent non seulement la position des extrémités postérieure et antérieure, mais également l'orientation de l'axe dorso-ventral. Au fur et à mesure que l'embryon croît, il atteint un point où le programme embryonnaire de l'expression génétique prend la commande, et les ARNm maternels doivent être détruits. (Ce processus fait intervenir des miARN chez la drosophile et d'autres espèces.) Plus tard, les gènes de l'embryon fournissent l'information de positionnement qui détermine un nombre spécifique de segments correctement orientés et déclenche la formation des structures propres à chaque segment avec une précision croissante. Lorsque les gènes mis en marche à cette étape finale sont anormaux, les plans d'organisation de l'adulte sont anormaux, comme vous l'avez vu à la figure 18.20.

La biologie évolutive du développement («évo-dévo»)

ÉVOLUTION Chez la mouche de la figure 18.20, la présence de pattes sur la tête est attribuable à une seule mutation dans un gène homéotique. Toutefois, ce gène n'encode aucune protéine d'antennes, mais plutôt un facteur de transcription régulant d'autres gènes. Aussi, son dysfonctionnement entraîne le déplacement de certaines structures et explique la présence de pattes à la place des antennes. Après avoir observé qu'un changement dans la régulation d'un gène pendant le développement pouvait modifier la forme du corps de façon aussi importante, certains scientifiques se sont demandé si ces types de mutations

▼ **Figure 18.21** L'effet du gène *bicoid* sur le développement de *Drosophila melanogaster*. Une larve de drosophile de type sauvage a une tête, trois segments thoraciques (T), huit segments abdominaux (A) et une queue. Une larve dont la mère a deux allèles de phénotype mutant du gène *bicoid* a deux queues et il lui manque les structures de l'extrémité antérieure (MP).

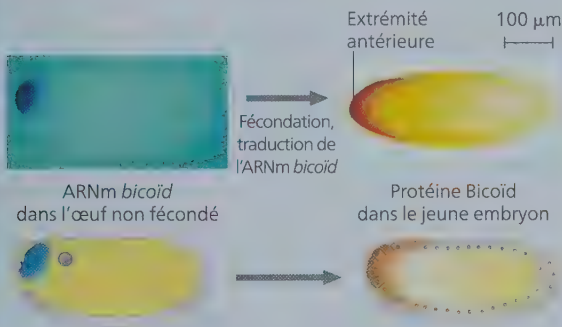


Bicoïd pourrait-il être un morphogène déterminant l'extrémité antérieure de la drosophile ?

■ **HYPOTHÈSE** ■ En suivant une approche génétique pour étudier *Drosophila melanogaster*, Christiane Nüsslein-Volhard et ses collègues de deux centres de recherche d'Allemagne ont analysé l'expression du gène *bicoid*. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que ce gène code normalement pour un morphogène qui spécifie l'extrémité antérieure (tête) de l'embryon.

■ **EXPÉRIENCE** ■ Pour confirmer cette hypothèse, les chercheurs ont utilisé des techniques d'analyse moléculaire pour vérifier si l'ARNm et la protéine codée par ce gène se trouvaient à l'extrémité antérieure de l'œuf fécondé et du jeune embryon des drosophiles de phénotype sauvage.

■ **RÉSULTATS** ■ L'ARNm *bicoid* (en bleu foncé dans la micrographie pâle et le dessin correspondant) est confiné à l'extrémité antérieure de l'œuf non fécondé. Plus tard dans le développement, les cellules à l'extrémité antérieure de l'embryon contiennent une concentration élevée de la protéine Bicoïd (en orangé foncé).



■ **CONCLUSION** ■ La localisation de l'ARNm *bicoid* et le gradient diffus de la protéine Bicoïd observé subséquent sont conformes à l'hypothèse selon laquelle la protéine Bicoïd provient d'un morphogène qui code pour la formation des structures spécifiques à la tête.

Pour en savoir plus : C. Nüsslein-Volhard et coll., Determination of anteroposterior polarity in *Drosophila*, *Science* 238: 1675-1681 (1987); W. Driever et C. Nüsslein-Volhard, A gradient of *Bicoid* protein in *Drosophila* embryos, *Cell* 54: 83-93 (1988); T. Berleth et coll., The role of localization of *bicoid* RNA in organizing the anterior pattern of the *Drosophila* embryo, *EMBO Journal* 7: 1749-1756 (1988).

ET SI ? ► Comme les chercheurs avaient besoin de preuves supplémentaires, ils ont injecté de l'ARNm *bicoid* dans l'extrémité antérieure d'un ovocyte de deuxième ordre provenant d'une femelle ayant subi une mutation rendant inefficace le gène *bicoid*. Selon vous, puisque les données appuyaient leur hypothèse, quels résultats ont-ils obtenus ?

pouvaient contribuer à l'évolution en générant de nouvelles formes corporelles. Aussi, de cette question est né le domaine de la biologie évolutive du développement, ou «évo-dévo», que nous aborderons de façon plus approfondie au concept 21.6.

Dans la présente section, nous avons vu comment un programme de régulation génique séquentielle orchestré avec soin commande la transformation d'un œuf fécondé en un organisme multicellulaire. L'activation des gènes pour la différenciation à l'endroit approprié et la désactivation d'autres gènes suivent un programme soigneusement équilibré. Même quand un organisme est entièrement développé, l'expression génétique est régulée d'une manière aussi précise. Dans la dernière section du chapitre, nous verrons à quel point cette précision est grande en examinant comment l'apparition du cancer peut résulter de modifications spécifiques dans l'expression de quelques gènes.

RETOUR SUR LE CONCEPT 18.4

1. **FAITES DES LIENS** ► Comme vous l'avez appris au chapitre 12, la mitose donne naissance à deux cellules filles qui sont génétiquement identiques à la cellule mère. Pourtant, les humains ne sont pas constitués de cellules identiques bien qu'ils soient le produit de nombreuses divisions mitotiques. Expliquez pourquoi.
2. **FAITES DES LIENS** ► Expliquez comment les molécules de signalisation libérées par une cellule embryonnaire peuvent induire des modifications dans une cellule voisine sans y pénétrer. (Voir les figures 11.15 et 11.16.)
3. Comment les gènes à effet maternel de la drosophile déterminent-ils la polarité de l'œuf et de l'embryon ?
4. **ET SI ?** ► Dans la figure 18.17b, la cellule située en bas synthétise des molécules de signalisation, alors que la cellule du haut exprime des récepteurs pour ces molécules. En termes de régulation génique et de déterminants cytoplasmiques, expliquez comment ces cellules en sont venues à synthétiser des molécules différentes.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 18.5

Le cancer est la conséquence de modifications génétiques qui altèrent la régulation du cycle cellulaire

Au concept 12.3, vous avez vu que le terme *cancer* fait référence à un type de maladies dans lesquelles les cellules échappent aux mécanismes de régulation limitant normalement leur croissance. Maintenant que vous connaissez les fondements moléculaires de l'expression génétique et de sa régulation, vous êtes prêt à étudier le cancer plus en détail. Les systèmes de régulation du gène qui tombent en panne pendant un cancer sont les mêmes qui jouent des rôles importants dans le développement de l'embryon, la réponse immunitaire et une foule d'autres processus biologiques. Par conséquent, les recherches portant sur les fondements moléculaires du cancer ont tiré profit de nombreux autres domaines de la biologie et les ont documentés.

Les types de gènes associés au cancer

En temps normal, les gènes régulateurs de la croissance et de la division de la cellule (cycle cellulaire) comprennent les gènes associés aux facteurs de croissance, leurs récepteurs et les molécules intracellulaires des voies de communication cellulaire. (Reportez-vous au concept 11.2 pour réviser le cycle cellulaire et au concept 12.3 pour revoir la régulation du cycle cellulaire.) Les mutations qui altèrent ces gènes dans les cellules somatiques peuvent mener au cancer. C'est le cas, entre autres, des mutations aléatoires spontanées. Il est aussi probable que de nombreuses mutations causant le cancer soient attribuables à des facteurs environnementaux, tels que les produits chimiques cancérigènes, les rayons X et autres rayonnements à grande énergie, ainsi que certains virus.

Les recherches sur le cancer ont mené à la découverte de gènes cancérigènes, les **oncogènes** (du grec *onkos*, « grosseur », « tumeur »), chez certains types de rétrovirus. Plus tard, on a trouvé des parents proches de ces oncogènes viraux dans le génome des humains et des autres animaux. Les versions normales des gènes cellulaires, nommés **protooncogènes**, codent pour des protéines stimulant une croissance et une division normales de la cellule.

Comment un protooncogène (un gène qui a une fonction essentielle dans la cellule normale) peut-il devenir un oncogène, c'est-à-dire un gène provoquant le cancer? D'une manière générale, un oncogène apparaît sous l'effet d'une modification génétique menant à l'accroissement de la quantité de protéines codées par le protooncogène ou de l'activité intrinsèque de chaque protéine. Il existe trois modes principaux de transformation d'un protooncogène en oncogène : le déplacement d'ADN dans le génome, l'amplification d'un protooncogène et la mutation ponctuelle d'un élément de contrôle ou du protooncogène lui-même (**figure 18.23**).

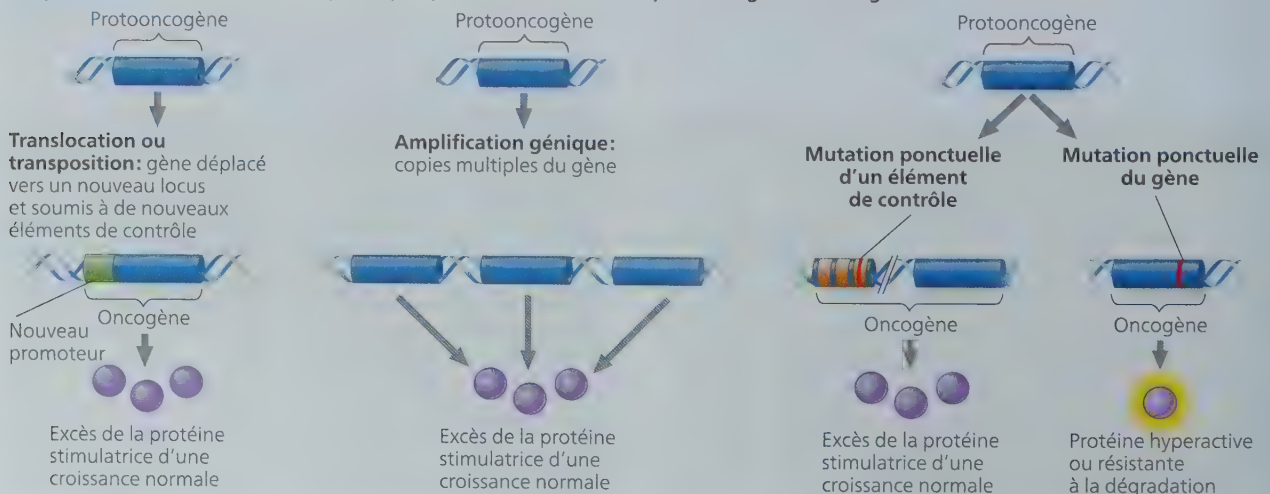
En ce qui a trait au premier mode, on constate souvent que les cellules cancéreuses ont subi des translocations : certains de leurs chromosomes se sont brisés et reconstitués de façon erronée, entraînant le transfert des fragments des chromosomes cassés sur d'autres chromosomes (voir la figure 15.14 et l'exemple

du chromosome de Philadelphie à la figure 15.16). Maintenant que vous avez appris comment l'expression génétique est régulée, vous pouvez comprendre les conséquences possibles de ces translocations. Si un protooncogène qui a subi une translocation se retrouve dans une position adjacente à un promoteur (ou à un autre élément de contrôle) particulièrement actif, il augmente sa vitesse de transcription, ce qui en fait un oncogène. Le deuxième mode de transformation génétique, l'amplification génique, mène à l'accroissement du nombre de copies du protooncogène dans la cellule par duplication répétée du gène (sujet abordé au concept 21.5). Le troisième mode est la mutation ponctuelle soit dans le promoteur ou dans un amplificateur qui contrôle un protooncogène, ce qui cause une augmentation de son expression, soit dans la séquence codante du protooncogène, ce qui implique la transformation de la protéine produite par le gène en une substance plus active ou plus résistante à la dégradation. Ces trois mécanismes risquent de provoquer une stimulation anormale du cycle cellulaire et de prédisposer la cellule en question à devenir cancéreuse.

Les cellules ne contiennent pas uniquement les gènes dont les produits favorisent normalement la division cellulaire. Elles contiennent aussi des gènes dont les produits normaux *inhibent* la division cellulaire. Ces gènes sont des **gènes suppresseurs de tumeurs**, parce que les protéines pour lesquelles ils codent contribuent à empêcher une croissance cellulaire anarchique. Toute mutation entraînant la diminution de l'activité normale d'une protéine de suppression des tumeurs risque de déclencher un cancer, du fait que la croissance cellulaire est stimulée par l'absence de contrôle.

Les protéines produites par les gènes suppresseurs de tumeurs ont diverses fonctions. Certaines servent à réparer l'ADN endommagé, une fonction qui empêche la cellule d'accumuler des mutations cancérigènes. D'autres régulent la liaison des cellules entre elles ou leur fixation à une matrice extracellulaire. (L'ancrage cellulaire joue un rôle crucial dans la plupart des tissus et il est souvent absent dans les cancers.) D'autres enfin interviennent dans les voies de transduction du signal inhibant le cycle cellulaire.

▼ **Figure 18.23** Les modifications génétiques pouvant transformer un protooncogène en oncogène.



Le dérèglement du fonctionnement des voies de signalisation cellulaire

Les protéines codées par de nombreux protooncogènes et les gènes de suppression des tumeurs sont des composants des voies de transduction du signal. Regardons plus en détail le mode de fonctionnement de ces protéines dans les cellules normales et examinons ce qui leur fait défaut dans les cellules cancéreuses. Considérons plus précisément deux gènes clés, le protooncogène *Ras* et le gène suppresseur de tumeurs *p53*. Les mutations de *Ras* surviennent dans environ 30% des cas de cancers humains; celles de *p53* dans plus de 50%.

Le gène *Ras* (de l'anglais, *rat sarcoma*, un cancer du tissu conjonctif) code pour une protéine G qui transmet un signal d'un récepteur de facteurs de croissance situé sur la membrane plasmique à une cascade de protéines kinases (voir les figures 11.8 et 11.10). La réponse cellulaire déclenchée par cette voie est la synthèse d'une protéine stimulant le cycle cellulaire (figure 18.24a). Normalement, une voie de cette nature ne peut être mise en marche que par le facteur de croissance approprié. Cependant, certaines mutations dans le gène *Ras* mènent à la production d'une protéine *Ras* hyperactive qui déclenche la cascade de kinases même en l'absence de tout facteur de croissance; il en résulte une augmentation du rythme de la division cellulaire (figure 18.24b). En fait, que la cellule comporte des protéines devenues hyperactives ou des quantités excessives de n'importe

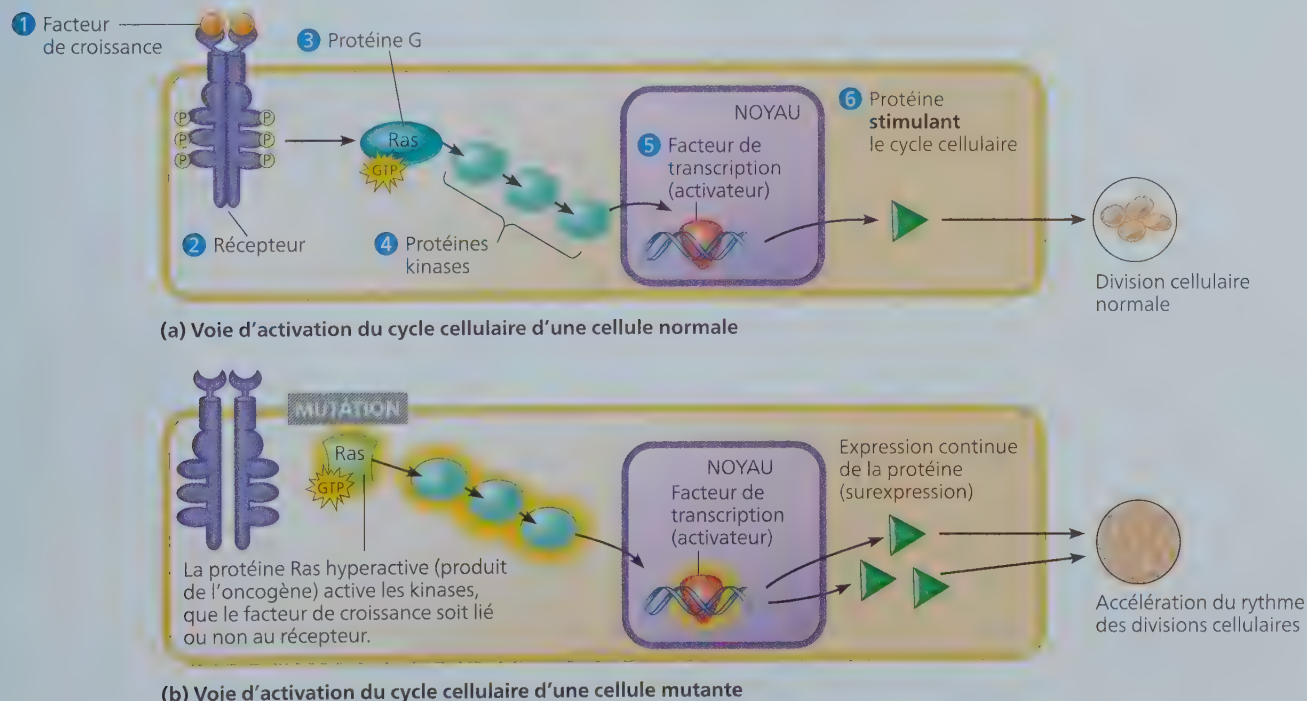
quel composant de cette voie, le résultat est le même: les divisions cellulaires se produisent à un rythme accéléré.

La figure 18.25a illustre une voie dans laquelle le signal intracellulaire mène à la synthèse d'une protéine stoppant le cycle cellulaire. Dans ce cas, le signal est le dommage causé à l'ADN de la cellule, peut-être à la suite d'une exposition au rayonnement ultraviolet. La mise en marche de cette voie bloque le cycle cellulaire jusqu'à ce que l'ADN endommagé soit réparé. Autrement, les dommages pourraient contribuer à la formation de tumeurs en provoquant des mutations ou des anomalies chromosomiques. Par conséquent, les gènes des composants de cette voie sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Le gène qui porte le nom de *p53* (la masse moléculaire de la protéine qu'il produit étant de 53 000 u) est un gène suppresseur de tumeurs. La protéine codée par ce gène est un facteur de transcription spécifique stimulant la synthèse des protéines d'inhibition du cycle cellulaire. C'est pour cette raison qu'une mutation qui rend le gène *p53* non fonctionnel, autant qu'une mutation qui favorise la synthèse d'une protéine *Ras* hyperactive, peut mener à une croissance cellulaire excessive et à la formation d'une tumeur (figure 18.25b).

Le gène *p53* est souvent qualifié d'« ange gardien du génome ». Une fois le gène activé, par exemple par les dommages infligés à l'ADN d'une cellule, la protéine *p53* devient un activateur de plusieurs autres gènes. Elle agit donc toujours en se liant à l'ADN. Elle active souvent un autre gène, nommé *p21*, dont le produit

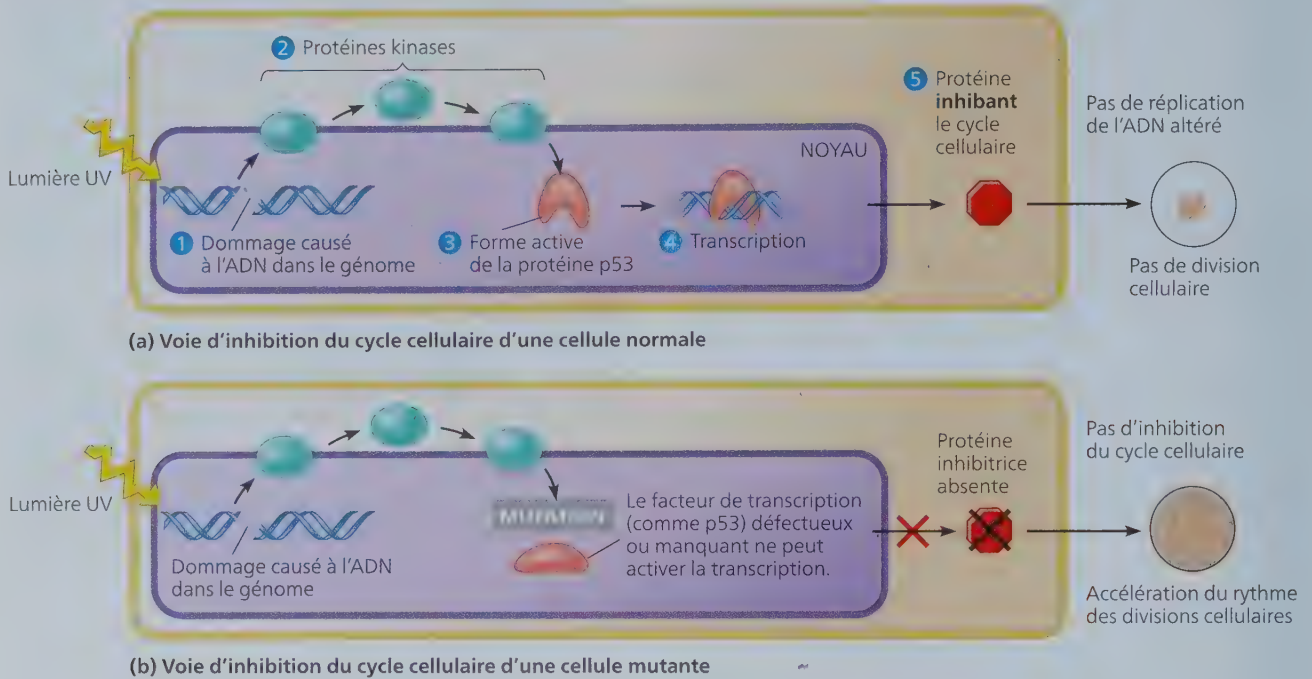
▼ Figure 18.24 La voie d'activation du cycle cellulaire chez une cellule normale et chez une cellule mutante.

(a) Cette voie est déclenchée par un facteur de croissance ① qui se lie à son récepteur ② dans la membrane plasmique. Le signal est transmis à une protéine G ③ nommée Ras. Comme toutes les protéines G, la protéine Ras est active lorsqu'elle est liée à une molécule de GTP. Ras transmet le signal à une série de protéines kinases ④. La dernière kinase active un facteur de transcription (activateur) ⑤, qui agit à son tour sur un ou plusieurs gènes codant pour une protéine ⑥. Celle-ci stimule le cycle cellulaire. (b) Si Ras (ou tout autre composant de la voie) devient anormalement active après une mutation, une division cellulaire excessive risque de survenir et entraîner la formation d'une tumeur.



▼ **Figure 18.25** Les voies d'inhibition du cycle cellulaire chez une cellule normale et chez une cellule mutante. (a) Dans une voie normale, un dommage causé à l'ADN ① est un signal intracellulaire relayé par des protéines kinases ② qui entraîne l'activation de la protéine p53 ③. Cette protéine activée facilite la transcription ④ du gène codant pour une protéine ⑤ qui inhibe le cycle cellulaire. Le blocage de la division cellulaire qui s'ensuit empêche l'ADN endommagé de se répliquer. Si le dommage causé à l'ADN est irréparable, le signal de p53 enclenche l'apoptose qui détruira la cellule. (b) Les mutations aboutissant à l'anomalie d'un des composants de cette voie peuvent mener au cancer.

? Selon vous, une mutation causant le cancer dans un gène suppresseur de tumeurs, comme *p53*, est-elle plus susceptible d'être récessive ou dominante? Expliquez.



interrompt le cycle cellulaire en se liant aux kinases dépendantes des cyclines. Cela laisse à la cellule le temps de réparer son ADN. Les chercheurs ont récemment démontré que la protéine p53 active également l'expression d'un groupe de miARN qui à leur tour inhibent le cycle cellulaire. De plus, la protéine p53 peut également activer des gènes qui contribuent directement à la réparation de l'ADN. Enfin, lorsque les dommages subis par ce dernier sont irréparables, p53 active les gènes de « suicide », dont les produits protéiques provoquent la mort programmée de la cellule (*apoptose*; voir la figure 11.20). Ainsi, lorsque l'ADN d'une cellule est endommagé, p53 agit de plusieurs façons pour empêcher celle-ci de transmettre les mutations. Si les mutations s'accroissent et si la cellule survit à de nombreuses divisions (ce qui est plus que probable quand le gène suppresseur de tumeurs *p53* est défectueux ou absent), un cancer peut apparaître. Les nombreuses fonctions de *p53* laissent entrevoir une image complexe de la régulation dans les cellules normales, que nous ne comprenons pas encore parfaitement.

Une étude récente tend à démontrer le rôle protecteur de *p53* vis-à-vis du cancer et apporte des éléments de réponse à une question que l'on se pose depuis longtemps : pourquoi le cancer est-il si rare chez les éléphants? Selon des études réalisées dans des zoos, l'incidence du cancer chez les éléphants serait d'environ 3 %, alors qu'il est de 30 % environ chez les humains. Le séquençage du génome a démontré que les éléphants possèdent 20 copies du gène *p53* contre une seule chez les humains, les

autres mammifères et même les lamantins, qui sont les plus proches parents des éléphants. Sans aucun doute, la faible incidence du cancer chez les éléphants s'explique par d'autres raisons sous-jacentes, mais le lien entre la faible incidence du cancer et la présence de copies supplémentaires du gène *p53* mérite de faire l'objet de recherches approfondies.

Pour l'heure, les figures 18.24 et 18.25 montrent de façon précise comment les mutations peuvent contribuer à l'apparition du cancer, mais nous ne savons pas encore exactement comment une cellule en particulier se transforme en cellule cancéreuse. Au fur et à mesure qu'on découvre des aspects de la régulation génique inconnus auparavant, il est instructif d'étudier leur rôle dans l'apparition du cancer. Des études ont montré, par exemple, que la méthylation de l'ADN et les plans de modification des histones diffèrent dans les cellules normales et les cellules cancéreuses et que les miARN participent probablement à l'apparition du cancer. Nous en avons appris beaucoup sur le cancer en étudiant les voies de signalisation cellulaire, mais il reste encore beaucoup à apprendre.

Le modèle d'apparition du cancer par étapes multiples

L'apparition d'un cancer nécessite l'intervention de plusieurs facteurs de différente nature. Sur le plan strictement génétique, il faut généralement qu'un certain nombre de mutations

somatiques se produisent pour que s'enclenchent tous les changements caractéristiques d'une véritable cellule cancéreuse. Cela pourrait expliquer en partie la raison pour laquelle l'incidence du cancer s'accroît beaucoup avec l'âge. Si cette maladie est le résultat d'une accumulation de mutations et si ces dernières apparaissent au cours de l'existence, alors plus nous vivons longtemps, plus nous courons le risque qu'un cancer se manifeste.

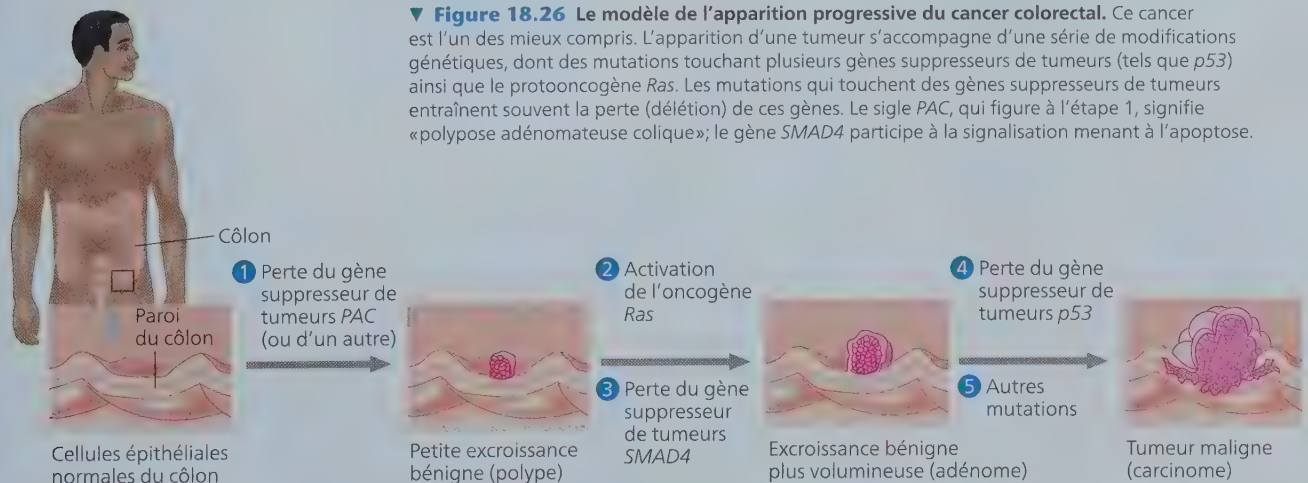
Le modèle d'apparition de cette maladie évoluant par étapes successives est corroboré par des études portant sur le cancer colorectal, qui touche le côlon ou le rectum et qui est l'un des cancers humains les mieux compris. On diagnostique environ 26 000 nouveaux cas de cancers de ce type par année au Canada, et on enregistre environ 9 000 décès annuels; en France, on dénombre 43 000 nouveaux cas et 18 000 personnes en meurent annuellement. Selon l'Institut national du cancer du Canada, c'est la deuxième cause la plus fréquente de décès attribuables à cette maladie chez la femme (après le cancer du sein) et la troisième chez l'homme (après le cancer du poumon et de la prostate). À l'instar de la plupart des cancers, le cancer colorectal apparaît graduellement (**figure 18.26**). Le premier signe est souvent un polype, soit une petite excroissance bénigne de l'épithélium du côlon. Les cellules du polype ont une apparence normale, mais elles se divisent à une fréquence inhabituelle. La tumeur grossit et peut finir par devenir maligne et envahir d'autres tissus. L'apparition d'une tumeur maligne s'accompagne d'une accumulation progressive de mutations transformant les protooncogènes en oncogènes et rendant les gènes suppresseurs de tumeurs non fonctionnels. Un oncogène *Ras* et un gène suppresseur de tumeurs muté *p53* entrent souvent en jeu.

L'ADN doit subir de multiples changements avant que la cellule devienne entièrement cancéreuse. Ces changements comprennent habituellement l'apparition d'au moins un oncogène actif ainsi que la mutation ou la perte de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs. En outre, pour que les cellules tumorales deviennent malignes et envahissent les tissus environnants, des gènes appartenant à d'autres classes doivent aussi intervenir. Enfin, comme les allèles mutants des suppresseurs de tumeurs sont habituellement récessifs, les mutations doivent dans la plupart des cas rendre non fonctionnels les deux allèles

présents dans le génome afin de bloquer la suppression des tumeurs. (En revanche, la plupart des oncogènes se comportent comme des allèles dominants.)

Depuis que l'on sait comment évolue ce type de cancer, il est recommandé de passer des tests de dépistage réguliers (par exemple, des coloscopies) afin de déceler les polypes suspects et de les retirer. Ces tests de dépistage ainsi que l'amélioration des traitements ont permis de diminuer, depuis les 20 dernières années, le taux de mortalité lié aux cancers colorectaux. Par ailleurs, les traitements offerts contre les autres types de cancers ont gagné en efficacité. Le séquençage de l'ADN et de l'ARNm permet désormais aux chercheurs médicaux de comparer les gènes exprimés par différents types de tumeurs et par un même type de tumeur chez différentes personnes. Ces comparaisons ont permis de mettre au point des traitements personnalisés reposant sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient.

Le cancer du sein est la deuxième forme de cancer la plus courante aux États-Unis. Chez les femmes, il s'agit du cancer le plus fréquent. Au Canada, il touche chaque année plus de 25 000 femmes (et quelques hommes), et il est à l'origine de 4 900 décès. En France, on compte environ 49 000 nouveaux cas de cancer du sein chaque année et 12 000 décès annuels (450 000 dans le monde). La nature hétérogène de ce cancer constitue l'un des principaux obstacles à sa compréhension : les tumeurs varient de façon importante d'une personne à l'autre. Pour améliorer l'efficacité des traitements et diminuer le taux de mortalité, il est donc essentiel de mettre en évidence les différences entre les types de cancers du sein. En 2012, le Cancer Genome Atlas Network, commandité par les National Institutes of Health, a publié les résultats des travaux d'une équipe multidisciplinaire qui a fait appel à une approche génomique pour établir le profil des sous-types de cancers du sein en fonction de leurs caractéristiques moléculaires. Quatre principaux types de cancers du sein ont ainsi été identifiés (**figure 18.27**). Chez les personnes atteintes d'un cancer du sein, il est maintenant courant d'effectuer le dépistage de récepteurs de signaux spécifiques, pour tout type de tumeur. Les personnes atteintes de ce type de cancer, ainsi que leurs médecins, sont ainsi en mesure de prendre une décision plus éclairée quant au traitement qui s'impose.



La médecine moderne, qui allie les études d'association pangénomique et la recherche sur la signalisation cellulaire, révolutionne le traitement de bon nombre de maladies, dont le cancer du sein. L'analyse de puces à ADN (voir la figure 20.12) et d'autres techniques permettent en effet aux chercheurs de mesurer les taux relatifs de transcrits d'ARNm pour chacun des gènes provenant de centaines d'échantillons tumoraux de cancer du sein. Ils ont ainsi identifié quatre principaux sous-types de cancer du sein, qui se distinguent par l'expression de trois récepteurs de signaux intervenant dans la régulation de la croissance et de la division cellulaires :

- Récepteur des œstrogènes- α ($ER\alpha$)
- Récepteur de la progestérone (PR)
- HER2, soit un récepteur à activité tyrosine kinase (voir la figure 11.8)

($ER\alpha$ et PR sont des récepteurs stéroïdiens; voir la figure 11.9.) La non-expression ou la surexpression de ces récepteurs peut être à l'origine d'une anomalie dans la signalisation cellulaire. Dans certains cas, cette anomalie peut entraîner une division cellulaire inadéquate qui favorisera l'apparition d'un cancer (voir la figure 18.24).

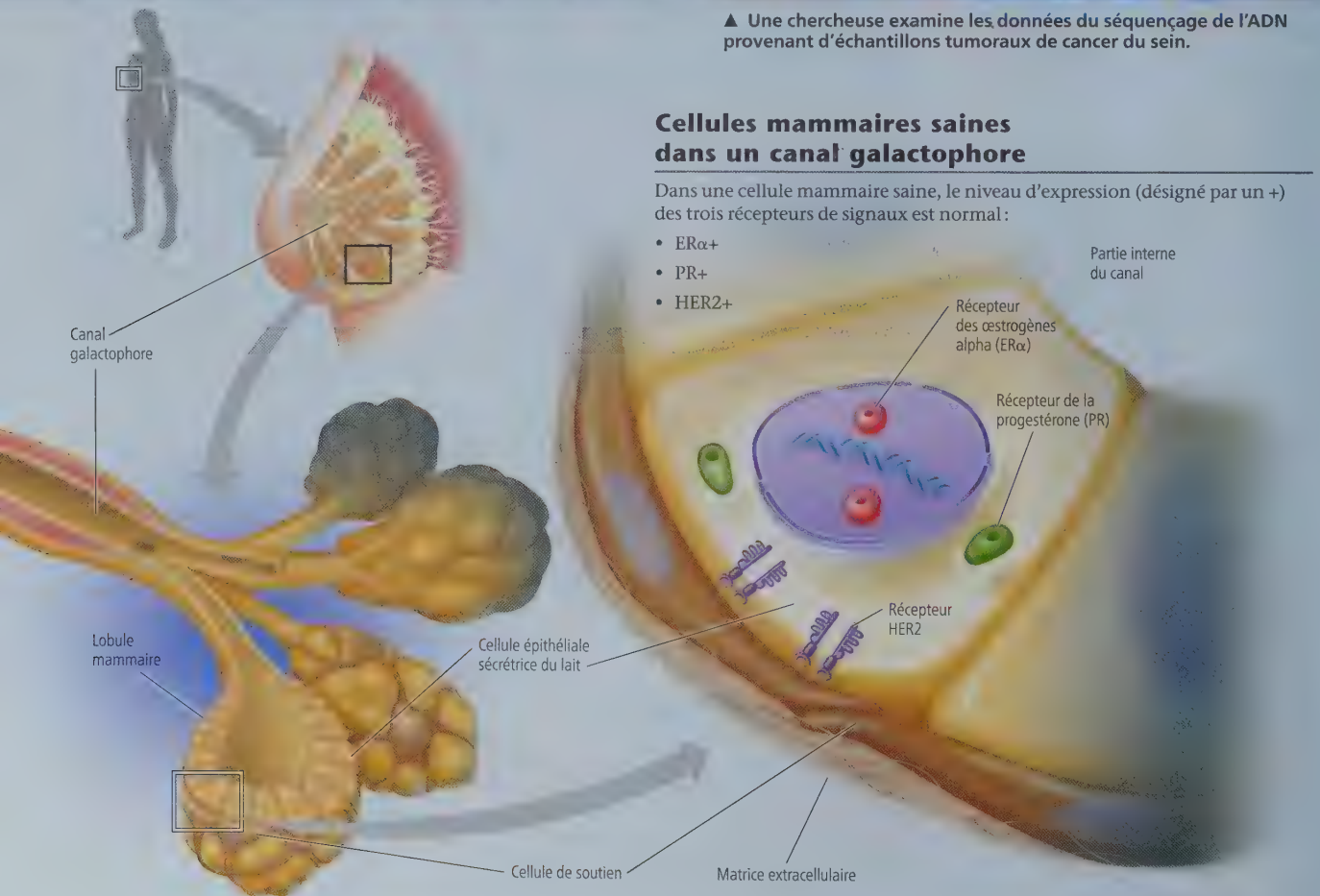


▲ Une chercheuse examine les données du séquençage de l'ADN provenant d'échantillons tumoraux de cancer du sein.

Cellules mammaires saines dans un canal galactophore

Dans une cellule mammaire saine, le niveau d'expression (désigné par un +) des trois récepteurs de signaux est normal :

- $ER\alpha+$
- $PR+$
- $HER2+$

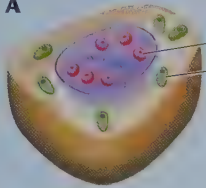


Sous-types de cancer du sein

Chaque sous-type de cancer du sein se caractérise par la surexpression (désignée par ++ ou +++) ou par l'absence (-) de trois récepteurs de signaux: ER α , PR et HER2. Les traitements contre le cancer du sein sont de plus en plus efficaces parce qu'il est possible de les adapter en fonction du sous-type spécifique de cancer.

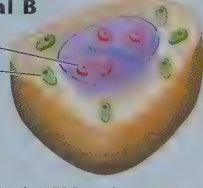
Luminal A

- ER α +++
- PR++
- HER2-
- 40% des cancers du sein
- Pronostic le plus optimiste



Luminal B

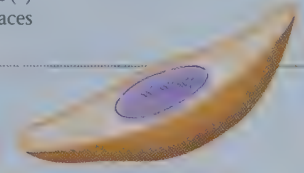
- ER α ++
- PR++
- HER2- (illustré ici); HER2++ dans certains cas
- 15 à 20% des cancers du sein
- Pronostic plus sombre qu'en présence d'un type luminal A



Les cancers des types luminal A et luminal B sont tous deux associés à la surexpression des récepteurs ER α (type luminal A davantage que le type luminal B) et PR, alors que le récepteur HER2 est généralement absent. On peut traiter ces deux types de cancer avec des médicaments qui ciblent et inactivent le récepteur ER α , le tamoxifène étant l'agent le plus connu de cette classe, mais également avec des médicaments qui inhibent la synthèse de l'œstrogène.

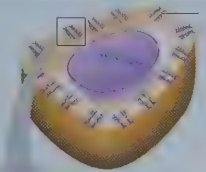
Type basal

- ER α -
- PR-
- HER2-
- 15 à 20% des cancers du sein
- Cancer plus agressif; pronostic encore plus sombre que pour les autres sous-types



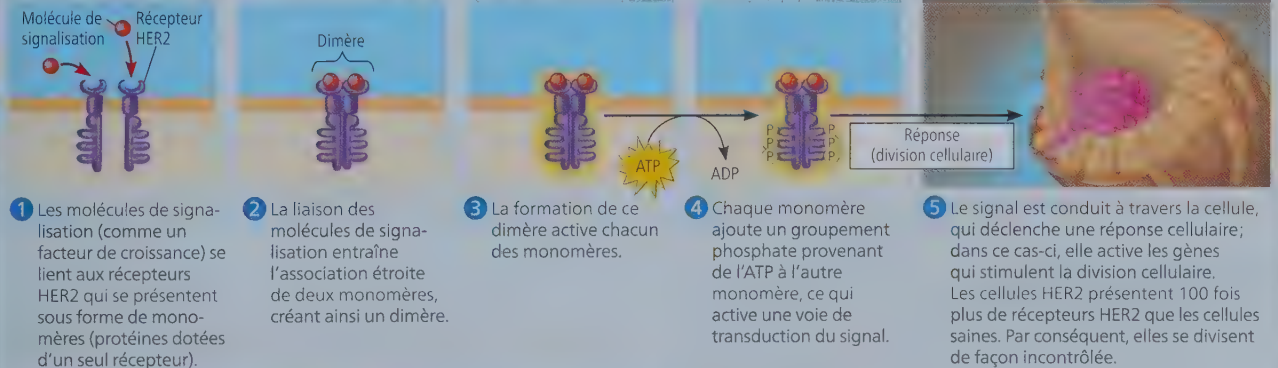
Le cancer du sein de type basal est dit «triple négatif», car aucun des récepteurs ER α , PR ou HER2 n'est exprimé. Souvent, il est associé à une mutation dans le gène suppresseur de tumeurs *BRCA1* (voir le concept 18.5). Les traitements qui ciblent les récepteurs ER, PR ou HER2 sont inefficaces, mais de nouveaux traitements sont présentement mis au point. À l'heure actuelle, les patientes sont traitées au moyen d'une chimiothérapie cytotoxique qui éradique, de façon sélective, les cellules à croissance rapide.

HER2

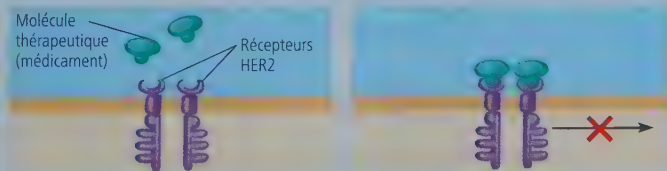


- ER α -
- PR-
- HER2++
- 10 à 15% des cancers du sein
- Pronostic plus sombre qu'en présence d'un type luminal A

Le cancer du sein de type HER2 est associé à la surexpression du récepteur HER2. Comme le niveau d'expression des récepteurs ER α ou PR est anormal, les cellules ne répondent pas aux traitements qui ciblent ces deux récepteurs. Cependant, il est possible de traiter les patientes atteintes d'un cancer de type HER2 au moyen d'un anticorps anti-protéine HER2 qui inactive le récepteur correspondant (voir le concept 12.3).



Traitement avec un médicament contre un cancer du sein de type HER2



FAITES DES LIENS ▶ Lorsque les chercheurs ont comparé l'expression génétique dans des cellules mammaires saines et dans des cellules tumorales, ils ont découvert que les différences les plus importantes, sur le plan de l'expression, se trouvaient dans les gènes encodant certains récepteurs de signaux, comme illustré ici. En vous appuyant sur les connaissances acquises aux chapitres 11 et 12 ainsi que dans le présent chapitre, expliquez pourquoi ces résultats ne sont pas surprenants.

La prédisposition héréditaire au cancer et les autres facteurs favorisants

Le fait que plusieurs modifications génétiques doivent se produire avant qu'un cancer apparaisse permet d'expliquer en partie l'observation selon laquelle certaines familles sont prédisposées à cette maladie. Les probabilités qu'un individu qui hérite d'un oncogène ou de l'allèle mutant d'un gène suppresseur de tumeurs accumule les mutations nécessaires à l'apparition d'un cancer sont plus grandes que chez celui qui ne présente pas de telles mutations; le premier a, en quelque sorte, déjà franchi une ou plusieurs étapes du processus.

Les généticiens tentent actuellement de cibler les allèles héréditaires du cancer; une détection précoce de ces gènes permettrait de reconnaître plus tôt les personnes prédisposées à certains cancers. Environ 15 % des cancers colorectaux, par exemple, font intervenir des mutations héréditaires. Un grand nombre de ces mutations touchent les gènes de réparation de l'ADN. Beaucoup d'autres mutations affectent un gène suppresseur de tumeurs nommé *polypose adénomateuse colique*, ou *PAC* (voir la figure 18.26). Ce gène exerce des fonctions multiples dans la cellule, notamment la régulation de la migration et de l'adhérence cellulaires. Même chez les sujets sans antécédents familiaux, le gène *PAC* subit une mutation dans 60 % des cancers colorectaux. Chez ces personnes, de nouvelles mutations doivent se produire dans les deux allèles du gène *PAC* avant que sa fonction soit perdue. Étant donné le faible pourcentage (15 %) des cancers colorectaux associés à des mutations héréditaires connues, les chercheurs poursuivent leurs efforts pour repérer des « marqueurs » permettant de prédire le risque d'apparition de ce type de cancer.

Étant donné la prévalence et l'importance du cancer du sein, il n'est pas surprenant qu'il ait été l'un des premiers cancers à faire l'objet d'études sur le rôle de l'hérédité. On note d'ailleurs une forte prédisposition héréditaire chez 5 à 10 % des femmes atteintes de ce cancer. C'est vers le milieu des années 1970 que la généticienne Mary-Claire King s'est attaquée à ce problème. Après 16 années de recherche, elle a démontré de façon convaincante que des mutations touchant un gène (*BRCA1*) étaient associées à une susceptibilité au cancer du sein, une découverte qui allait à l'encontre de l'opinion médicale à l'époque. (*BRCA* signifie *BR*east *C*ancer ou « cancer du sein ».) Dans environ la moitié des cancers héréditaires du sein, on observe des mutations de ce gène ou du gène *BRCA2* apparenté; de plus, des tests faisant appel au séquençage de l'ADN permettent de détecter ces mutations. La probabilité d'apparition du cancer du sein avant l'âge de 50 ans est de 60 % chez la femme qui a hérité d'un allèle mutant de *BRCA1*; en comparaison, cette probabilité n'est que de 2 % chez une femme homozygote pour l'allèle normal.

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés comme des suppresseurs de tumeurs, car leurs allèles de type sauvage protègent contre le cancer du sein et leurs allèles mutants sont récessifs. (Il faut savoir qu'en présence d'un cancer du sein de type basal, les mutations du gène *BRCA1* sont fréquentes dans le génome des cellules tumorales; voir la figure 18.27.) Les protéines *BRCA1* et *BRCA2* participent toutes les deux à la voie de réparation des dommages causés à l'ADN de la cellule. On en connaît plus sur *BRCA2* qui, en association avec une autre protéine, contribue à réparer des dommages touchant les deux brins de l'ADN; cette fonction de réparation est cruciale au maintien d'un ADN intact dans le noyau de la cellule.

Étant donné que des dommages causés à l'ADN contribuent à l'apparition du cancer, il est logique de penser qu'il est possible de réduire le risque de souffrir d'un cancer en minimisant l'exposition à des agents susceptibles d'endommager l'ADN, comme les rayonnements ultraviolets du soleil et les substances chimiques présentes dans la fumée de cigarette. On a mis au point de nouvelles méthodes d'analyse génomique pour certains types de cancers, dont l'approche décrite à la figure 18.27. Ces méthodes permettent de poser un diagnostic précoce et de mettre au point des traitements qui nuisent à l'expression des principaux gènes dans les tumeurs. En définitive, ces approches peuvent diminuer le taux de mortalité due au cancer.

Le rôle des virus dans le cancer

L'étude des gènes associés au cancer (dont la prédisposition est héréditaire ou non) nous aide à comprendre un peu plus comment la perturbation de la régulation génique normale peut causer cette maladie. En plus des mutations et d'autres modifications génétiques décrites dans cette section, de nombreux virus oncogènes sont capables de provoquer l'apparition d'un cancer chez divers animaux et chez les êtres humains. En fait, l'une des premières percées dans le domaine du cancer a été réalisée en 1911, lorsque Peyton Rous, un pathologiste américain, a découvert un virus qui cause le cancer chez le poulet. Le virus Epstein-Barr, responsable de la mononucléose infectieuse, a été relié à plusieurs types de cancer chez les humains, notamment au lymphome de Burkitt. Les virus du papillome sont associés au cancer du col de l'utérus, et un rétrovirus nommé HTLV-1 (virus du lymphome humain à cellules T de type 1) entraîne une sorte de leucémie chez l'adulte. Les virus jouent un rôle dans environ 15 % des cancers humains.

De prime abord, les virus semblent être des causes du cancer très différentes des mutations. Cependant, nous savons aujourd'hui que les virus peuvent interférer avec la régulation génique de plusieurs façons, s'ils insèrent leur matériel génétique dans l'ADN d'une cellule. L'intégration d'un virus dans le génome cellulaire peut introduire un oncogène, rendre non fonctionnel un gène suppresseur de tumeurs ou transformer un proto-oncogène en oncogène. En outre, certains virus produisent des protéines qui inactivent *p53* et d'autres protéines des gènes suppresseurs, ce qui renforce la prédisposition de la cellule à devenir cancéreuse. Les virus sont des agents biologiques redoutables; vous en apprendrez plus au sujet de leur fonctionnement au chapitre 19.

RETOUR SUR LE CONCEPT 18.5

1. Les mutations à l'origine des cancers peuvent exercer des effets différents sur l'activité des protéines selon qu'elles surviennent dans un protooncogène ou dans un gène suppresseur de tumeurs. Expliquez pourquoi.
2. Dans quelles circonstances peut-on considérer qu'un cancer possède une composante héréditaire ?
3. **FAITES DES LIENS** ► La protéine *p53* peut activer des gènes intervenant dans l'apoptose. Reportez-vous au concept 11.5 et expliquez comment les mutations dans le codage des gènes pour les protéines qui interviennent dans l'apoptose peuvent contribuer au cancer.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

RÉVISION DU CHAPITRE 18



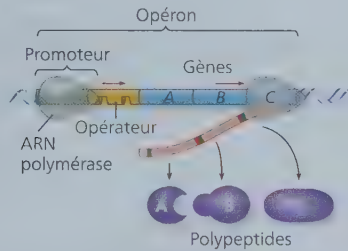
Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux **animations**, aux **exercices** et à la plateforme d'**anatomie interactive**.

Résumé des concepts clés

CONCEPT 18.1

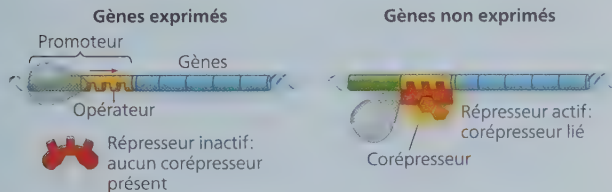
Les bactéries peuvent s'adapter aux fluctuations de leur milieu en régulant la transcription (p. 400 à 404)

- Les cellules adaptent leur métabolisme en assurant la régulation de l'activité enzymatique ou de l'expression des gènes qui codent pour les enzymes. Chez les bactéries, les gènes sont souvent regroupés en **opérons**. Un même promoteur dessert plusieurs gènes contigus situés sur le même opéron. Un **opérateur** situé sur l'ADN active ou inactive l'opéron correspondant, ce qui a pour effet d'assurer une régulation coordonnée des gènes.



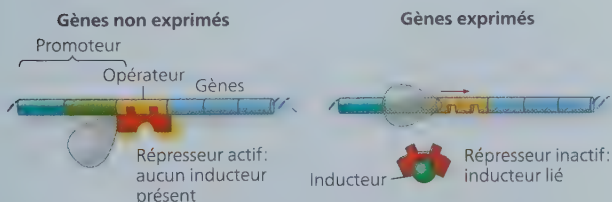
- Les opérons répressibles et les opérons inducibles sont des exemples de répression génique négative. Dans les deux types d'opérons, la liaison d'un **répresseur** protéique à l'opéron a pour effet d'inactiver la transcription. (Le répresseur est codé par un **gène régulateur** distinct.) Dans l'opéron répressible, le répresseur est lui-même activé lorsqu'il se lie à un **corépresseur**, qui est généralement le produit final d'une voie anabolique.

Opéron répressible



- Dans le cas d'un opéron inducible, la liaison d'un **inducteur** à un répresseur naturellement actif inactive le répresseur et active la transcription. Les enzymes inducibles jouent habituellement un rôle dans les voies cataboliques.

Opéron inducible

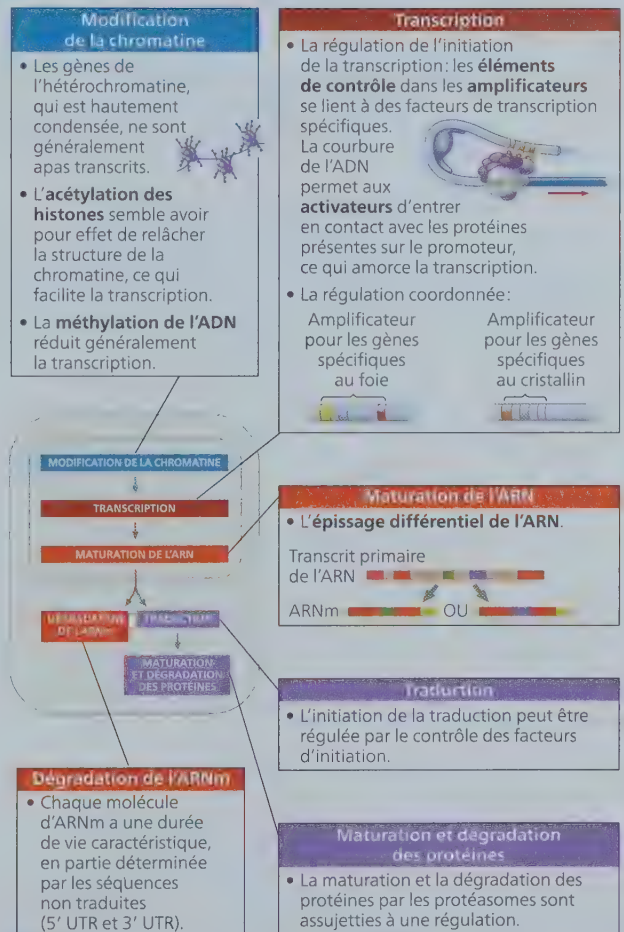


- Certains opérons peuvent également faire l'objet d'une régulation génique positive par l'intermédiaire d'un **activateur** (une protéine stimulatrice). C'est le cas de la protéine réceptrice d'AMPc (protéine CRP) dont l'activation par l'**AMP cyclique** déclenche la liaison à un site du promoteur et provoque la transcription.

- Comparez les rôles du corépresseur et de l'inducteur dans la régulation négative d'un opéron.

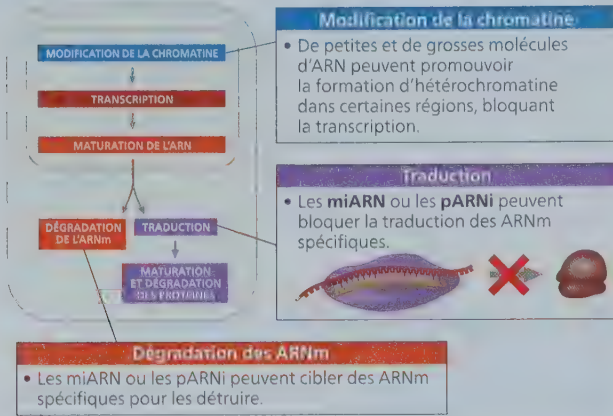
CONCEPT 18.2

Chez les eucaryotes, la régulation de l'expression génétique s'exerce à de nombreux stades (p. 404 à 413)



- Décrivez ce qui doit se produire dans une cellule pour qu'un gène spécifique de ce type de cellule soit transcrit.

Les ARN non traduits exercent plusieurs fonctions dans la régulation de l'expression génétique (p. 414 à 416)



❓ Pourquoi dit-on des miARN qu'ils sont des ARN non traduits? Expliquez comment ils participent à la régulation génique.

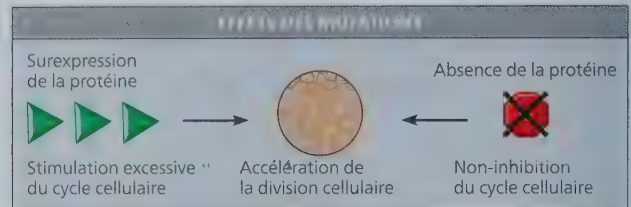
Les différents types de cellules d'un organisme multicellulaire résultent d'un programme d'expression génétique différentielle (p. 416 à 423)

- Les cellules embryonnaires s'engagent dans un processus au cours duquel elles deviendront un type de cellules particulier (**détermination**), et elles subiront un **différenciation cellulaire** qui leur permettra d'acquies des structures et des fonctions spécialisées. Les cellules diffèrent par leurs structures et leurs fonctions non pas parce qu'elles contiennent des gènes différents, mais parce qu'elles expriment des gènes différents. La **morphogenèse** englobe les processus donnant forme à l'organisme et à ses diverses structures.
- Les **déterminants cytoplasmiques** localisés qui sont présents dans les ovules non fécondés sont disséminés de façon aléatoire dans les cellules filles, où ils assurent la régulation de l'expression des gènes qui contrôlent la destinée de ces cellules. L'**induction** est la production par les cellules embryonnaires de molécules de signalisation modifiant la transcription dans des cellules cibles voisines.
- La différenciation se manifeste par la présence de protéines spécifiques aux tissus qui permettent aux cellules différenciées d'assurer leurs fonctions spécialisées.
- Chez les animaux, la réalisation des **plans d'organisation corporelle** (soit la mise en place de tissus et d'organes selon une certaine configuration spatiale) commence chez le jeune embryon. L'**information de positionnement** (indices moléculaires commandant la réalisation des plans d'organisation) indique à la cellule son emplacement par rapport aux axes de l'organisme et aux autres cellules. Chez la drosophile, les gradients des **morphogènes** codés par les **gènes à effet maternel** déterminent les axes corporels. Par exemple, le gradient de la protéine **Bicoid** détermine l'axe antéro-postérieur.

❓ Décrivez les deux principaux processus qui obligent les cellules embryonnaires à passer par des voies différentes vers leur destinée finale.

Le cancer est la conséquence de modifications génétiques qui altèrent la régulation du cycle cellulaire (p. 423 à 430)

- Les produits des **protooncogènes** et des **gènes suppresseurs de tumeurs** assurent la régulation de la division cellulaire. Une modification qui intensifie démesurément l'activité d'un protooncogène le transforme en un **oncogène** capable de déclencher une croissance cellulaire excessive et de provoquer le cancer. Un gène suppresseur de tumeurs code pour une protéine qui empêche toute division cellulaire anormale. Une mutation qui diminue l'activité de ses protéines exerce des effets semblables à ceux de l'activation d'un oncogène.
- De nombreux protooncogènes et gènes de suppression des tumeurs codent respectivement pour les composants des voies de stimulation et d'inhibition de la croissance, et les mutations de ces gènes peuvent interférer avec les voies normales de signalisation cellulaire. Si une protéine d'une voie de stimulation, telle que Ras (protéine G), existe sous une forme hyperactive, elle devient oncogène. Si une protéine d'une voie d'inhibition, comme p53 (activateur de la transcription), est défectueuse, elle n'agit plus en tant que suppresseur de tumeurs.



- Dans le modèle d'apparition progressive du cancer, l'accumulation de mutations multiples touchant les protooncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs modifie les cellules normales en cellules cancéreuses. Des progrès techniques dans le séquençage de l'ADN et de l'ARNm permettent d'envisager des traitements personnalisés du cancer.
- Les études fondées sur la génomique ont permis aux chercheurs de distinguer quatre sous-types de cancer du sein caractérisés par l'expression de certains gènes par les cellules tumorales.
- Un individu qui hérite d'un protooncogène ou de l'allèle mutant d'un gène suppresseur de tumeurs a une prédisposition plus élevée à souffrir de certains types de cancer. Certains virus favorisent l'apparition du cancer par l'intégration de l'ADN viral dans le génome des cellules.

❓ Comparez les fonctions habituelles des protéines codées par des protooncogènes avec celles des protéines codées par des gènes suppresseurs de tumeurs.

Évaluation

NIVEAU 1: CONNAISSANCES ET COMPRÉHENSION

- Si un certain opéron produit des enzymes qui permettent la synthèse d'un acide aminé essentiel et si sa régulation se déroule comme celle de l'opéron *trp*:
 - l'acide aminé inactive le répresseur.
 - le répresseur est actif en l'absence de l'acide aminé.
 - l'acide aminé joue le rôle de corépresseur.
 - l'acide aminé active la transcription de l'opéron.
- Nos cellules musculaires semblent différentes de nos cellules nerveuses, principalement:
 - parce qu'elles n'expriment pas les mêmes gènes.
 - parce qu'elles ne contiennent pas les mêmes gènes.
 - parce qu'elles utilisent un code génétique différent.
 - parce qu'elles ont des ribosomes qui leur sont propres.

3. Le fonctionnement des amplificateurs est un exemple :
- d'un équivalent, chez les eucaryotes, du fonctionnement du promoteur chez les cellules procaryotes.
 - de régulation de l'expression génétique au niveau de la transcription.
 - de stimulation de la traduction par les facteurs d'initiation.
 - de régulation postérieure à la traduction qui active certaines protéines.
4. La différenciation cellulaire comprend toujours :
- la transcription du gène *myoD*.
 - la migration des cellules.
 - la production de protéines typiques des tissus.
 - la perte sélective de certains gènes du génome.
5. Parmi les événements suivants, lequel constitue un exemple de contrôle de l'expression génétique après la transcription ?
- L'ajout de groupements méthyle aux bases de cytosine de l'ADN.
 - La liaison de facteurs de transcription sur un promoteur.
 - L'excision d'introns et l'épissage différentiel d'exons.
 - L'amplification génique contribuant au développement du cancer.

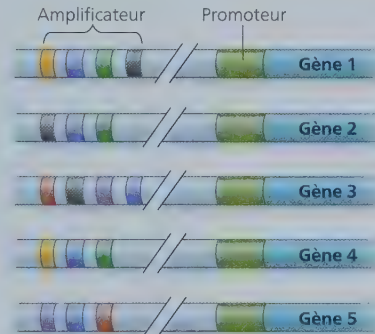
NIVEAU 2 : APPLICATION ET ANALYSE

6. La mutation du répresseur d'un opéron inducible qui l'empêcherait de se lier à l'opérateur provoquerait :
- la liaison irréversible du répresseur au promoteur.
 - le ralentissement de la transcription des gènes de l'opéron.
 - l'accumulation du substrat de la voie dont l'opéron assure la régulation.
 - la transcription continue des gènes de l'opéron.
7. Dans l'œuf de *Drosophila melanogaster*, l'absence de l'ARNm *bicoid* entraîne la formation d'une larve dépourvue de parties antérieures et un dédoublement en miroir de ses parties postérieures. C'est la preuve que le produit du gène *bicoid* :
- entraîne normalement la formation des structures antérieures.
 - entraîne normalement la formation des structures postérieures.
 - est transcrit dans le jeune embryon.
 - est une protéine présente dans toutes les structures antérieures.
8. Parmi les énoncés suivants concernant l'ADN de l'une des cellules de votre cerveau, lequel est *vrai* ?
- La plus grande partie de l'ADN code pour des protéines.
 - La majorité des gènes ont de bonnes chances d'être transcrits.
 - C'est le même que l'ADN dans une des cellules de votre foie.
 - Chaque gène est adjacent à un amplificateur.
9. Dans une cellule, la quantité de protéine fabriquée à partir d'une molécule donnée d'ARNm dépend en partie :
- du degré de méthylation de l'ADN.
 - du taux de dégradation de l'ARNm.
 - du nombre d'introns présents dans l'ARNm.
 - des types de ribosomes présents dans le cytoplasme.

10. Les protooncogènes risquent de devenir des oncogènes capables de provoquer le cancer. Quelle est la meilleure explication de la présence de ces bombes à retardement dans les cellules eucaryotes ?
- Les protooncogènes sont apparus à la suite d'infections virales.
 - Les protooncogènes sont des gènes normaux ayant subi des mutations.
 - Les protooncogènes sont des « débris » génétiques.
 - Normalement, les protooncogènes contribuent à la régulation de la division cellulaire.

NIVEAU 3 : SYNTHÈSE ET ÉVALUATION

11. **FAITES UN DESSIN** ► Le schéma ci-dessous montre cinq gènes, accompagnés de leurs amplificateurs, provenant du génome d'une espèce quelconque. Imaginez que les protéines activatrices en jaune, en bleu, en vert, en noir, en rouge et en violet présentes peuvent se lier aux éléments de contrôle de la couleur appropriée dans les amplificateurs de ces gènes.



- Faites un X au-dessus des éléments amplificateurs (de tous les gènes) qui comporteraient des activateurs liés dans une cellule dans laquelle seul le gène 5 serait transcrit. De quelle couleur seraient les activateurs présents ?
- Ajoutez un point au-dessus de tous les éléments amplificateurs qui auraient des activateurs liés dans une cellule dans laquelle les activateurs en vert, en bleu et en jaune seraient présents. Quel (ou quels) gène serait transcrit ?
- Imaginez que les gènes 1, 2 et 4 codent pour des protéines spécifiques des cellules nerveuses et que les gènes 3 et 5 sont spécifiques des cellules de la peau. Quels activateurs doivent être présents dans chaque type de cellules pour assurer la transcription des gènes appropriés ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

