

> François Jacob et Jacques Monod d'être, en 1961, les premiers à défricher le mécanisme de la régulation de l'expression des gènes.

On peut s'étonner que le hasard soit au cœur même d'un mécanisme de régulation. Pourtant, dès 1957, c'est-à-dire avant la description complète du modèle, on a décelé que l'aléatoire est un élément essentiel du fonctionnement de l'opéron lactose. Et aujourd'hui, on s'aperçoit que des mécanismes similaires sont à l'œuvre à toutes les échelles du vivant.

TROIS GÈNES SOUMIS A UNE MÊME RÉGULATION

Pour comprendre l'importance de l'opéron lactose, il faut remonter au milieu du xx^e siècle. Depuis 1940, Jacques Monod s'intéressait à l'« induction enzymatique » chez la bactérie *Escherichia coli*. Au début du siècle, des biologistes avaient observé qu'en présence d'une nouvelle substance nutritive, les bactéries étaient capables de produire les enzymes dont elles avaient besoin pour « digérer » (métaboliser) cette substance. Par exemple, en présence

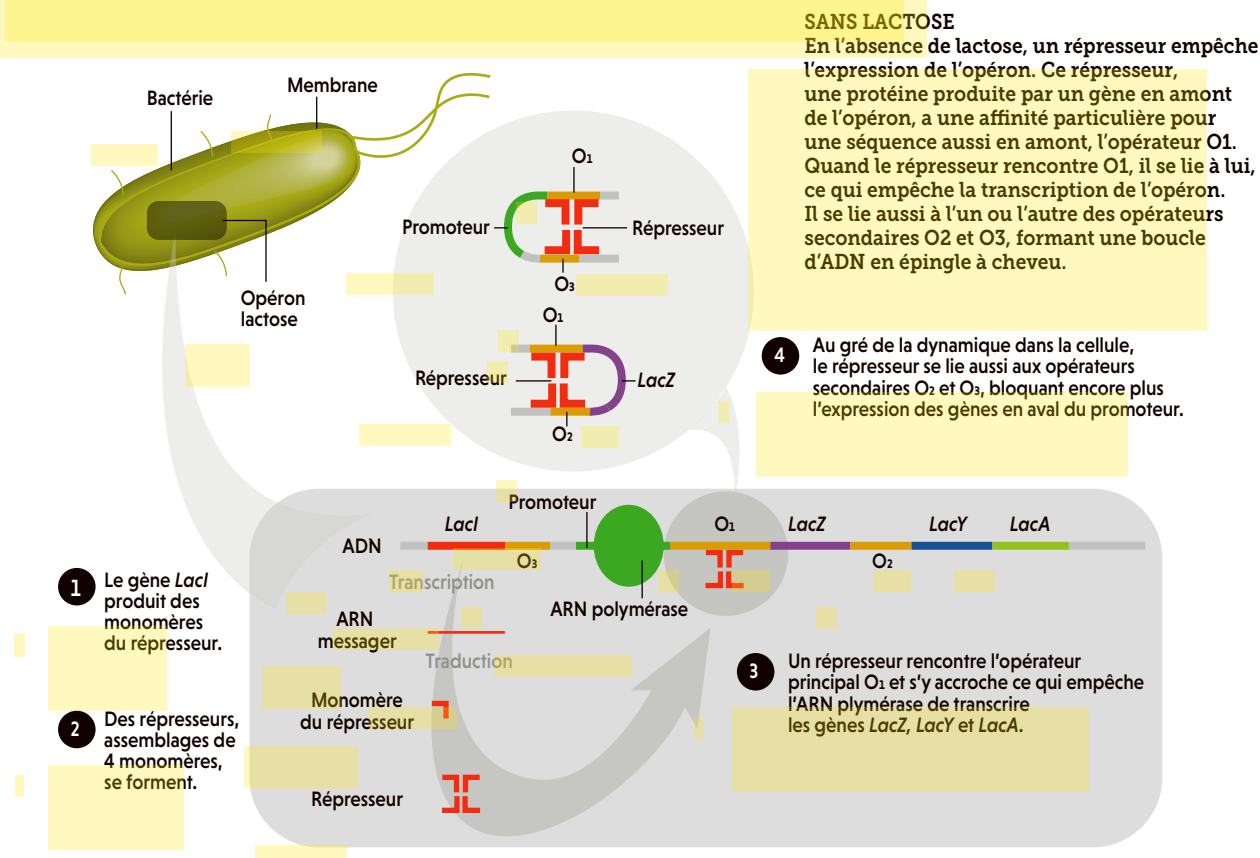
de lactose, le sucre du lait, elles se mettaient à produire de la β -galactosidase, une enzyme qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.

De telles enzymes sont dites « inductibles », tandis que celles qui sont toujours produites sont qualifiées de « constitutives ». Monod cherchait à comprendre comment la présence de lactose déclenchait la synthèse de β -galactosidase. Il fallut attendre la fin des années 1950 pour que son équipe, à l'institut Pasteur, montre que la synthèse de l'enzyme dépendait d'au moins deux gènes. L'un, *LacZ*, était responsable de la production de l'enzyme. L'autre, *LacI*, était lié à la régulation de l'enzyme, car, s'il était muté, l'enzyme devenait constitutive.

En 1956, l'équipe découvrit la perméase, une enzyme membranaire codée par le gène *LacY* et qui permettait l'entrée et l'accumulation du lactose dans la cellule. Cette enzyme, également inductible, répondait à une régulation qui calquait celle de la β -galactosidase. Et il en était de même pour une autre enzyme découverte trois ans plus tard, la β -galactoside-transacétylase, codée par le gène *LacA*.

LE CONTRÔLE DE L'OPÉRON LACTOSE

L'opéron lactose de la bactérie *Escherichia coli* est un ensemble de trois gènes *LacZ*, *LacY* et *LacA* regroupés et dont l'expression est soumise à une même régulation qui dépend de la présence de lactose en quantité suffisante dans la cellule.



L'étude de ces trois gènes a révélé qu'ils étaient contigus, formant un « opéron » – un ensemble de gènes regroupés et soumis à une même régulation: après mutation de *LacI*, les trois enzymes inductibles devenaient constitutives en même temps. Enfin, en 1960, Monod et Jacob comprirent que le gène *LacI* synthétisait une protéine, le répresseur, qui venait se fixer sur une séquence en amont, l'« opérateur ».

En 1961, l'article majeur de Jacob et Monod donna l'explication de l'ensemble du contrôle de l'opéron. En l'absence de lactose, le répresseur se lie à l'opérateur et empêche la synthèse des

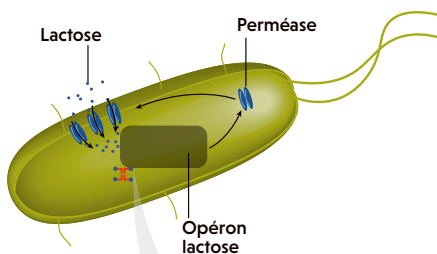
trois enzymes. En présence de lactose – « l'inducteur » –, le répresseur se détache de l'ADN et autorise ainsi la production des trois enzymes. La β -galactosidase hydrolyse le lactose, tandis que la perméase permet une entrée massive dans la cellule (voir l'encadré ci-dessous).

Pour la première fois, on comprenait comment l'expression des gènes est régulée. Ou presque. Car dès 1957, deux biologistes de l'université de Chicago, Aaron Novick et Milton Weiner, avaient soulevé une question cruciale pour avoir une compréhension totale de cette régulation: comment, concrètement, l'induction était-elle déclenchée? Cette question en portait une autre, celle du rôle de l'aléatoire dans la régulation de l'expression des gènes.

UN PHÉNOMÈNE DE TOUT OU RIEN

Lors d'expériences pour étudier la cinétique de l'induction, l'équipe de Monod avait utilisé comme inducteur non pas le lactose, mais le thio-méthyl- β -galactoside (TMG), un sucre de la même famille qui a l'avantage de ne pas être coupé par la β -galactosidase. C'est ce que Monod a appelé l'induction gratuite, car la molécule ne peut fournir d'énergie à la cellule. Ces ➤

Pour la première fois, on comprenait comment l'expression des gènes est régulée



AVEC LACTOSE

En présence de lactose, le répresseur se détache de l'ADN, autorisant la transcription de l'opéron, c'est-à-dire la synthèse d'un ARN messager par une enzyme – l'« ARN polymérase » – qui lit la séquence d'ADN à partir d'une séquence en amont, le « promoteur ». La traduction de l'ARN messager synthétisé donne naissance à trois enzymes. Parmi elles, la β -galactosidase hydrolyse le lactose, tandis que la perméase permet une entrée massive dans la cellule.

