

## Chapitre 05 : La régulation de l'expression des gènes

La régulation génétique est un moyen pour la cellule de développer des mécanismes qui lui permettent de réprimer les gènes qui codent pour des protéines inutiles et de les activer au moment où ils deviennent nécessaires.

Deux modes de régulation de l'expression d'un gène ciblent par une molécule régulatrice :

- \* D'une **façon positive** : l'interaction déclenche la transcription du gène
- \* D'une **façon négative** : l'interaction empêche la transcription du gène

Le contrôle de l'expression génique peut se faire au cours de la transcription, la traduction ou bien les deux.

### Quelques définitions

- **Facteur de transcription**: protéine de régulation transcriptionnelle.
- **Activateur**: protéine qui stimule l'initiation de la transcription favorise l'expression d'un gène.
- **Répresseur** : protéine qui inhibe la transcription et empêche l'expression d'un gène.
- **Opérateur** : site cible de la protéine répresseur (souvent proche du site d'initiation de la transcription).
- **Gène de structure** : code une protéine structurale, une enzyme ou une protéine régulatrice.
- **Gène de régulation** : code une protéine impliquée dans la régulation d'expression d'autre gène.

### Régulation de l'expression génétique chez les procaryotes :

Chez les procaryotes la régulation de l'expression génétique sert à répondre aux conditions changeantes de l'environnement immédiat.

Chez les procaryotes les gènes qui participent à la réalisation d'une même fonction sont organisés en unité fonctionnelle= **l'opéron**

Par définition, **un opéron** est une unité génétique trouvée uniquement chez les procaryotes composé de gènes adjacents qui seront régulés et transcrit ensemble à l'aide d'un même promoteur et l'ARN messager ainsi obtenu est dit polycistronique (un ARN spécifique contient l'information nécessaire pour former plusieurs protéines différentes).

L'ARNm polycistronique présente plusieurs séquences codantes indépendantes dites cistrons

L'opéron comprend :

- Les gènes de structure
- Un ou plusieurs gènes régulateurs codants des protéines régulatrices : répresseurs ou activateurs

- Des éléments de contrôle présents dans la séquence d'ADN ; promoteur, operateur



- **Opérateur** : contrôle de la transcription
- **Promoteur** : fixation de l'ARN polymérase
- **+1** : début de la transcription
- **RBS** ('ribosome binding site') : fixation du ribosome
- **CDS** ('coding sequence') : séquence codant pour une protéine
- **Termineur** : fin de la transcription

Il existe deux grands types d'opérons :

**-les opérons inductibles:** codent pour des enzymes de la voie catabolique (voie de dégradation).

Exemple : opéron lactose.

**-les opérons répressibles** : codent pour les enzymes de la voie anabolique (biosynthèse).

Exemple : opéron tryptophane.

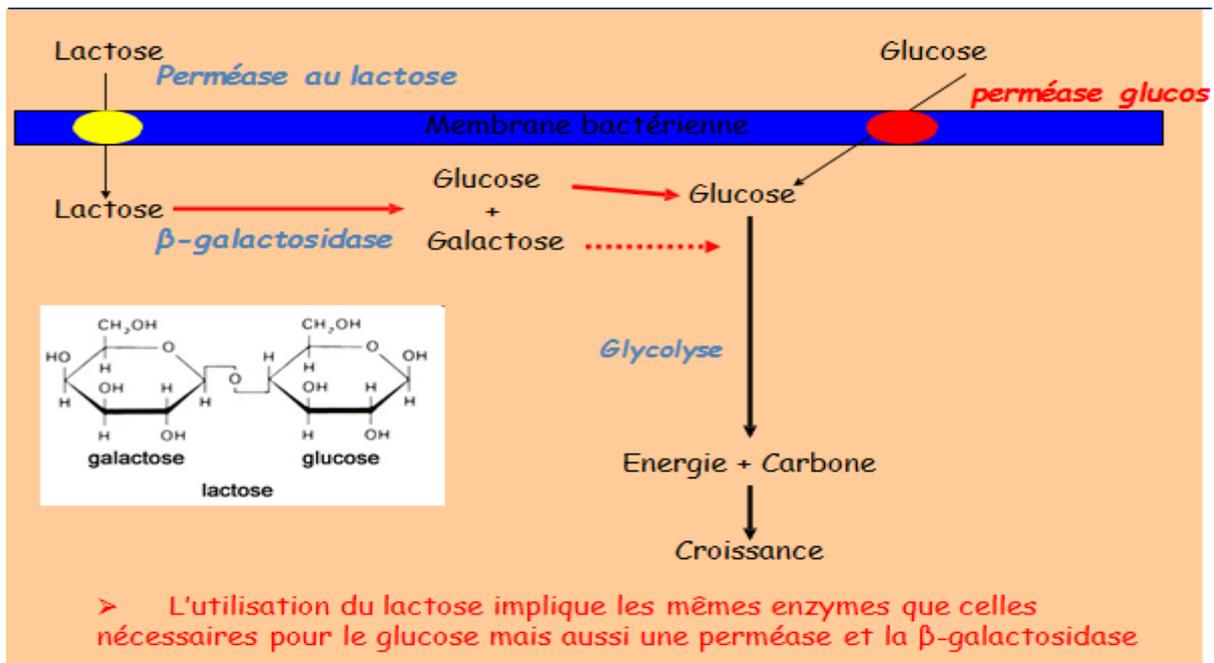
**Exemple d'un opéron inducteur :**

**L'opéron lactose de la bactérie *Escherichia coli* :**

Avec l'étude de l'opéron lactose, François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff ont été les premiers scientifiques à décrire un système de régulation de la transcription des gènes. Ils proposent l'existence de deux classes de gènes qu'ils différencient par leur fonction : les gènes structuraux et les gènes régulateurs. C'est à partir de ces travaux qu'est né le concept de la régulation génique. (Prix Nobel de physiologie et médecine en 1965).

Chez les procaryotes, le contrôle de l'expression des gènes permet essentiellement à la cellule d'ajuster des synthèses en fonction des besoins nutritionnels, face à un environnement changeant, de façon à assurer la croissance et division cellulaire.

La cellule bactérienne a besoin d'une source de carbone, qu'elle trouve dans le catabolisme des sucres. Le lactose n'étant pas utilisable comme source directe, on a besoin d'un clivage du lactose (grâce à une  $\beta$ -galactosidase) pour obtenir du glucose et secondairement du galactose.



### Métabolisme du glucose et lactose

#### Organisation de l'opéron lactose :

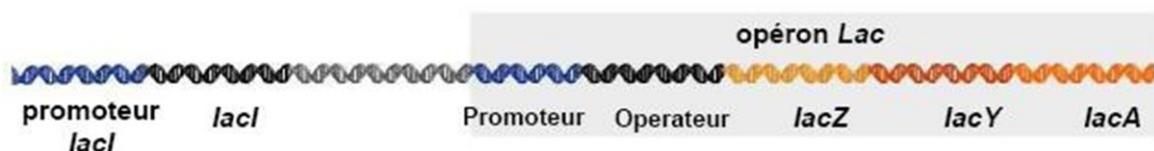
L'opéron lactose d'Escherichia coli a une longueur de 6 237 pb.

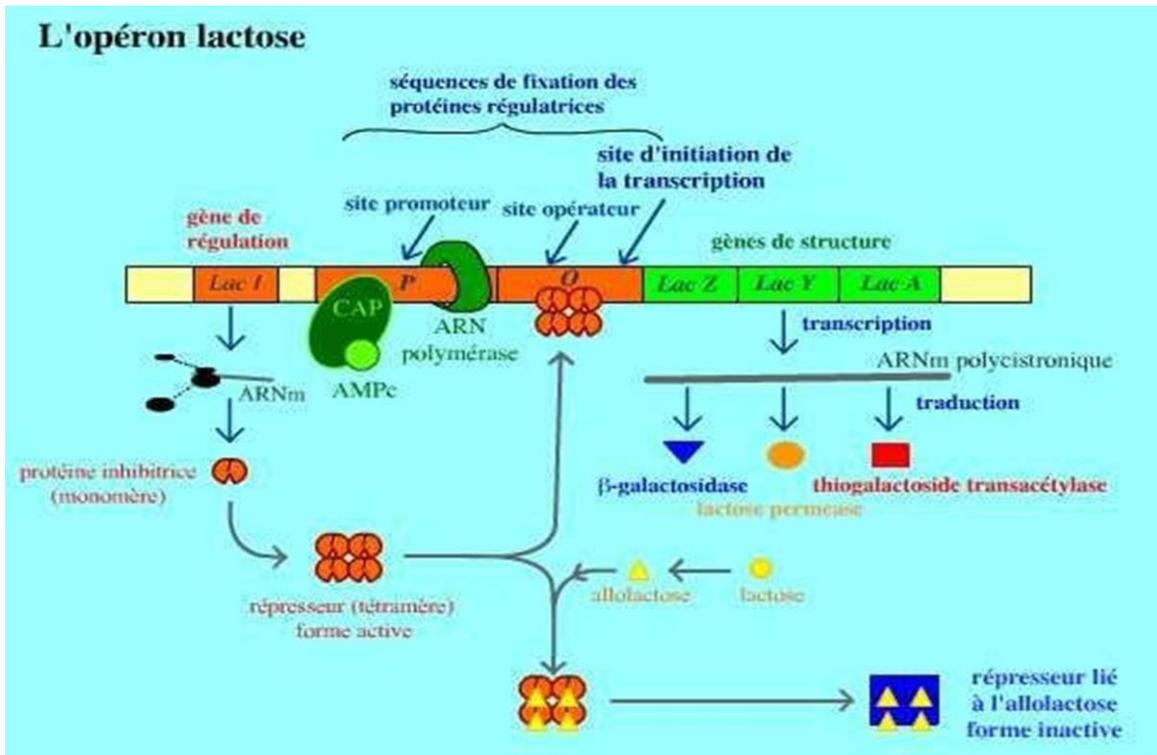
Il est constitué des éléments suivants :

- **3 gènes structuraux** : lacZ, lacY et lacA.
  - lacZ**: (code pour la  $\beta$ -galactosidase) : hydrolyse le lactose en ses sucres constitutifs (clive le lactose en Glu + Gal).
  - lacY**: (code pour la **lactose perméase**) : assure la perméabilité de la bactérie au lactose, permet les échanges de sucres à travers la membrane).
  - lacA**: (code pour la **transacétylase**) : hydrolyse du lactose.

#### 1 gène régulateur:

- Des éléments régulateurs, promoteur P et opérateur O.
- **1 gène régulateur**, lacI, possédant son propre promoteur et localisé en amont de l'opéron lac. **lacI**: (code pour la **protéine répresseur lac**). gène adjacent n'appartenant pas à l'opéron encode un répresseur qui bloque la transcription de l'opéron lactose.



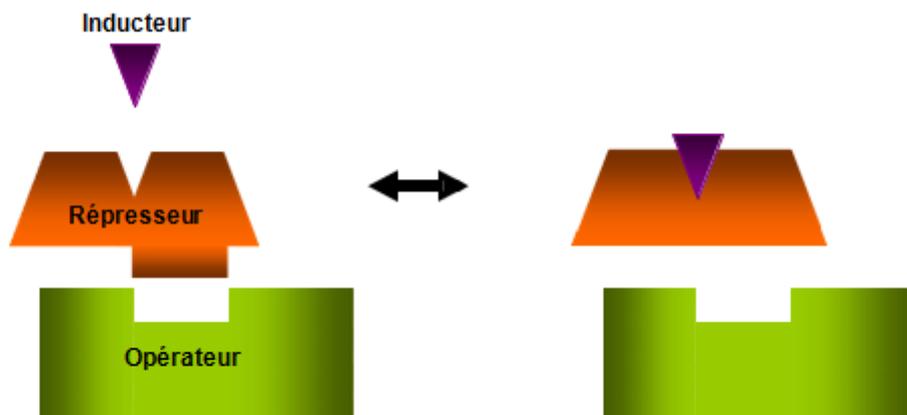


### Comment se fait l'induction ?

Une propriété très intéressante de certaines protéines est l'allostérie :

- la fixation d'une molécule particulière (ligand) provoque la modification globale de la structure tridimensionnelle d'une protéine réceptrice.
- Le lactose a une affinité pour la protéine répresseur LacI et sa liaison provoque une transition allostérique de celui-ci.

### L'allostérie



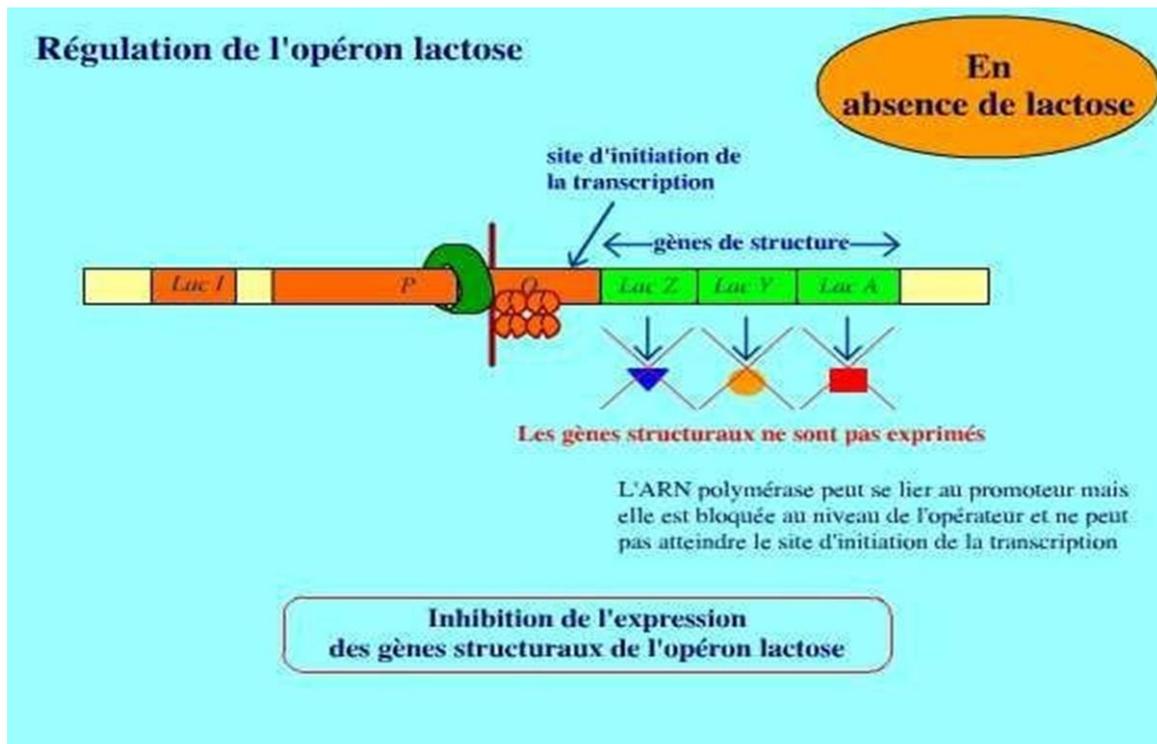
Des protéines sont dites allostériques lorsqu'elles peuvent modifier leurs conformations et ainsi leurs sites de liaison. Exemples de protéines allostériques: activateurs, répresseurs, etc.

## Comment fonctionne un opéron d'*Esheria coli* ?

### 1. En présence de glucose et absence de lactose :

Lorsque la bactérie se trouve dans un milieu dépourvu de lactose le gène *LacI* est transcrit ensuite traduit ce qui va entraîner la synthèse du **répresseur** monomérique de la protéine qui s'assemble pour former un complexe tétraédrique (04 sous unités identiques) ce complexe va se fixer sur l'opérateur empêchant l'avancé de transcription de l'ARN polymérase (fixe sur l'opérateur) par conséquent :

Pas d'expression des enzymes charges de métabolisme du lactose (la bactérie utilise que le glucose)

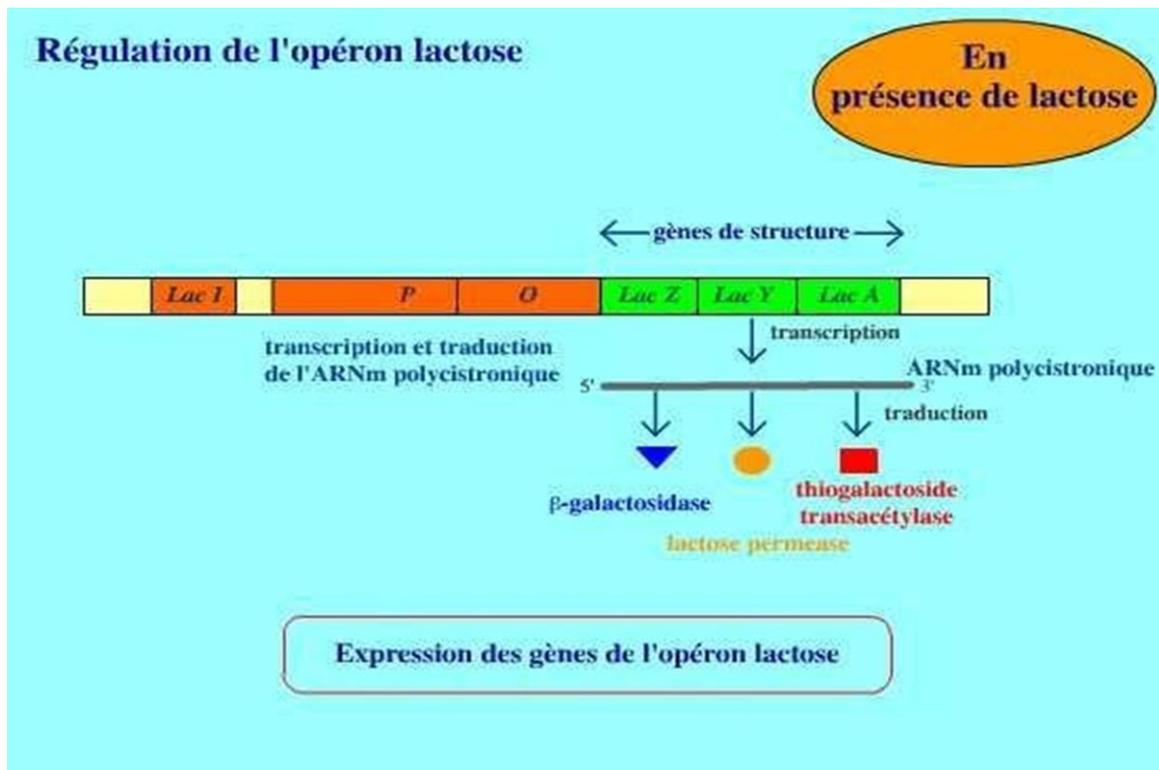


### 2. En présence de lactose et absence de glucose :

Grace à la perméase (une petite quantité présente dans la cellule), le lactose pénètre dans la cellule et va être transformé en allolactose qui possède une affinité pour le répresseur. L'allolactose se fixe sur un site spécifique localisé sur le répresseur tétramérique s'accompagnant d'une modification de la conformation du répresseur et son détachement. Alors il ne pourra plus se fixer sur l'opérateur et donc permettant à l'ARN polymérase de progresser et d'entamer la transcription et par la suite la production des enzymes chargées de métabolisme du lactose.

Donc : Le lactose agit comme inducteur des enzymes chargées de son métabolisme

**Remarque :** L'absence du glucose induit l'accumulation de l'AMP cyclique qui va entraîner la fixation du complexe CAP-AMPc au niveau du promoteur.

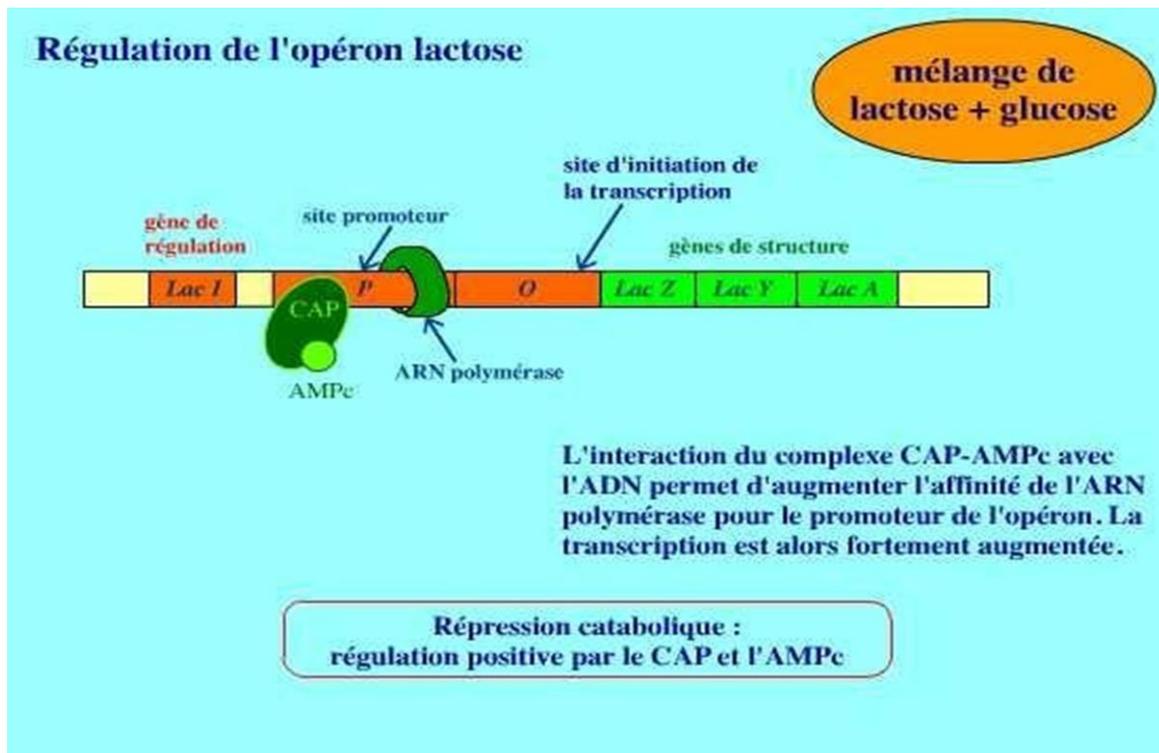


### 3. En présence de glucose et de lactose :

Dans ce cas la bactérie utilise préférentiellement le glucose L'augmentation de taux de glucose va entrainer la diminution de concentration de l'AMPc donc pas de fixation de l'AMPc à la protéine CAP et par la suite pas de fixation de l'ARN polymérase donc pas d'expression de l'opéron lactose.

Après l'épuisement du glucose, la bactérie se trouve privée d'une source d'énergie, elle accumule l'AMPc qui va se lier à la protéine CAP formant le complexe CAP-AMPc qui va se fixer sur le promoteur permettant ainsi la transcription de l'ARN polymérase et la production des enzymes chargées (l'allolactose est fixé sur le répresseur exprimé par le gène LacI) Donc :

- \*le complexe CAP-AMPc est un régulateur positif
- \*le répresseur est un régulateur négatif



### Récapitulatif :

#### 1 Pas de lactose présent

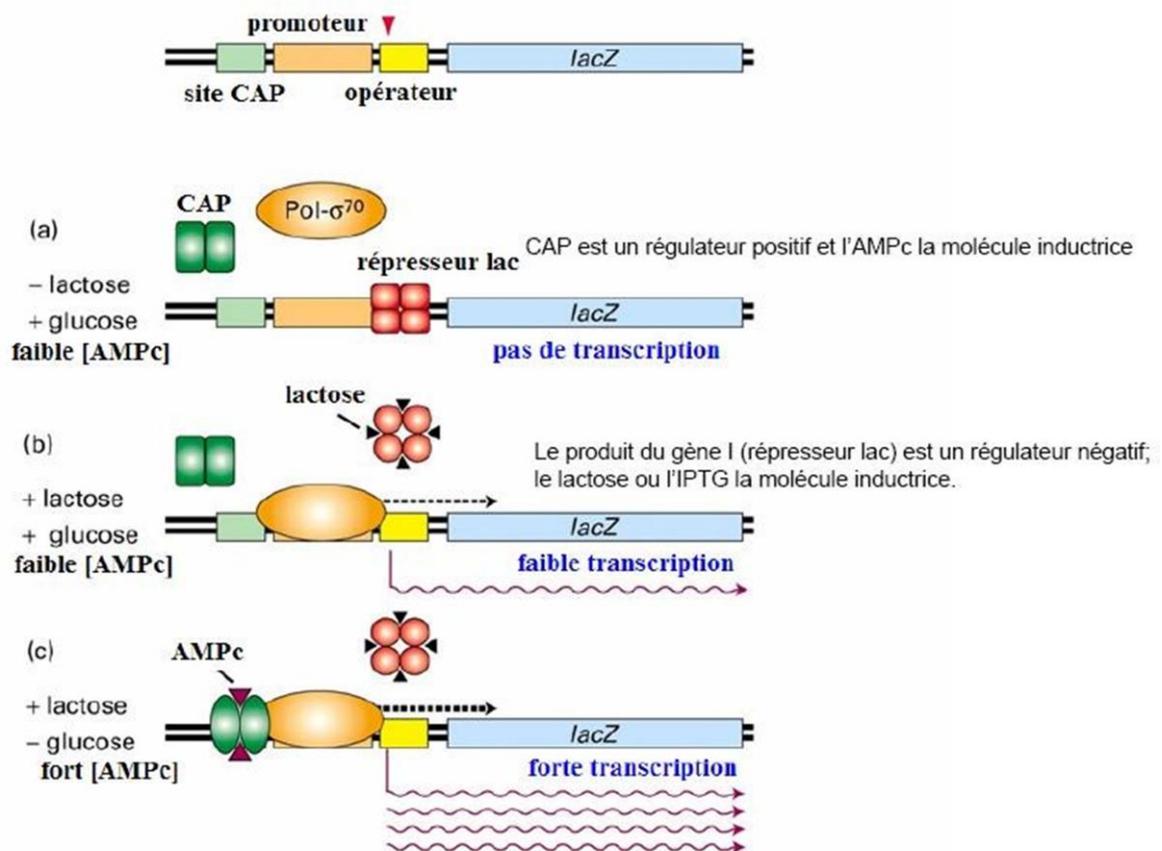
L'opéron est "éteint" à *pas d'ARNm synthétisé*

#### 2 Lactose présent; glucose présent également

La présence du lactose inactive le répresseur à *il y a Transcription* (Parce que le Glucose est présent à AMPc est faible à CAP ne peut aider la transcription)

#### 3 Lactose présent; pas de glucose

La présence de lactose inactive le répresseur à il y a Transcription (Il n'y a pas de Glucose à [AMPc] est élevée à AMPc se fixe à la CAP (activation) à CAP se fixe et aide la transcription : *Niveau élevé de transcription*)

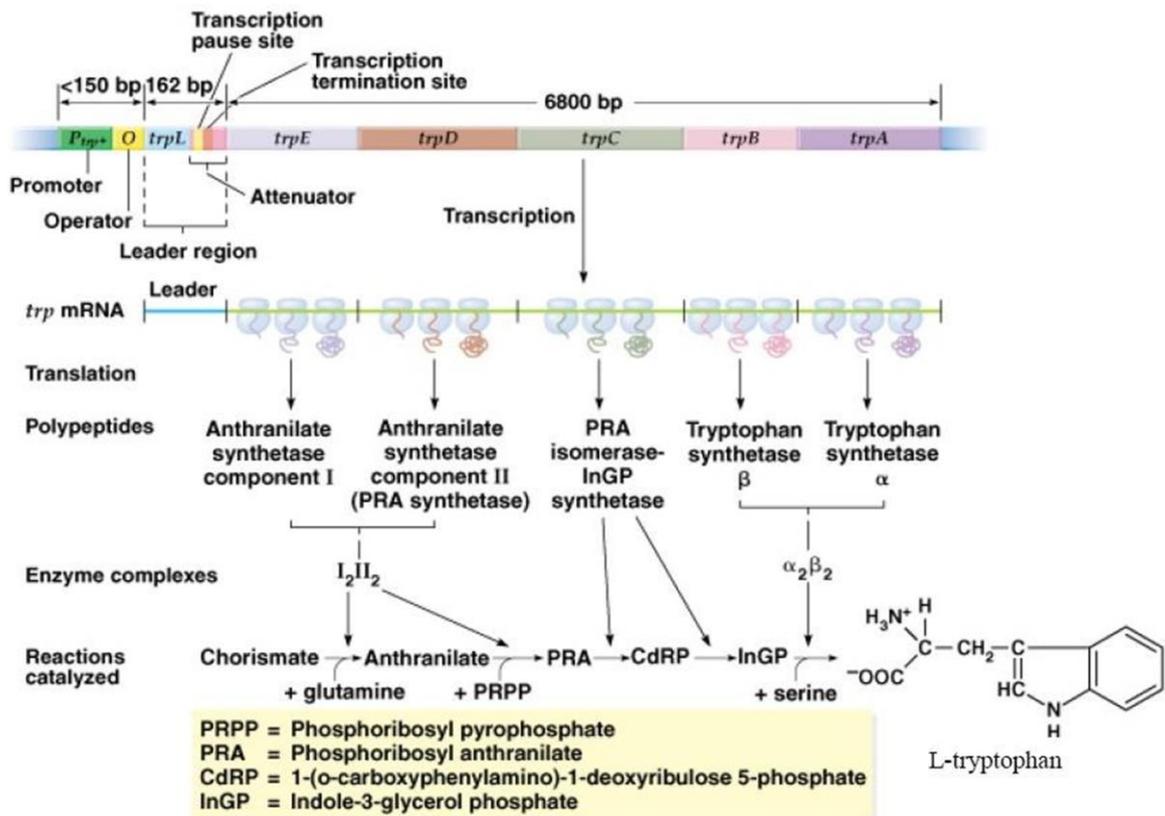


### Exemple d'un opéron répressible :

#### L'opéron tryptophane :

Le tryptophane est un acide aminé produit à partir de l'acide chorismique Il est constitué des éléments suivants :

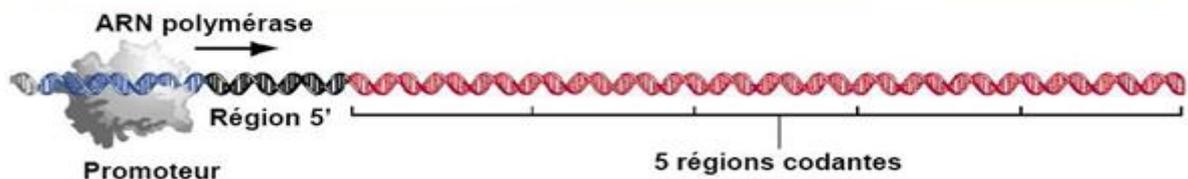
- **05 gènes de structure** : *trpA*, *trpB*, *trpC*, *trpD*, *trpE* qui sont des gènes qui permettent de transformer le chorismate en tryptophane
- **01 gène régulateur** *trpR* codant pour un apo-répresseur
- **Des éléments de contrôle** : représentés par le promoteur et le l'opérateur



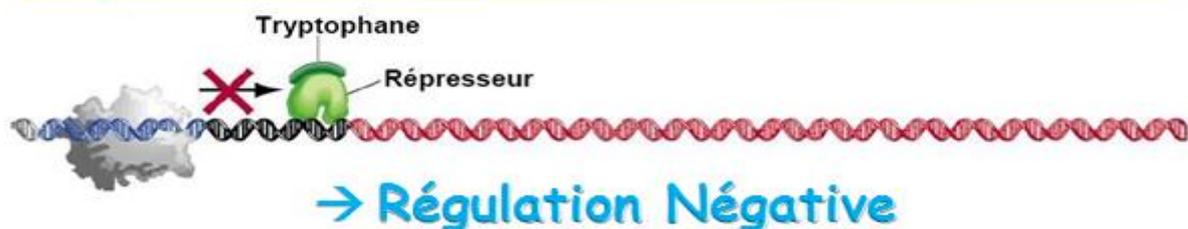
### L'organisation de l'opéron *Trp* d'*E.coli*

- **En absence de tryptophane** : L'ARN polymérase se fixe sur le promoteur permettant la transcription des gènes de structure ainsi leur traduction aboutissant à la production de tryptophane
- **En présence de tryptophane** : Dans ce cas le tryptophane se lie au répresseur modifiant ainsi sa conformation ce qui lui permet de se fixer sur l'opérateur et d'empêcher la fixation de l'ARN polymérase et donc la transcription.

**Lorsque le tryptophane est absent, la transcription se produit**



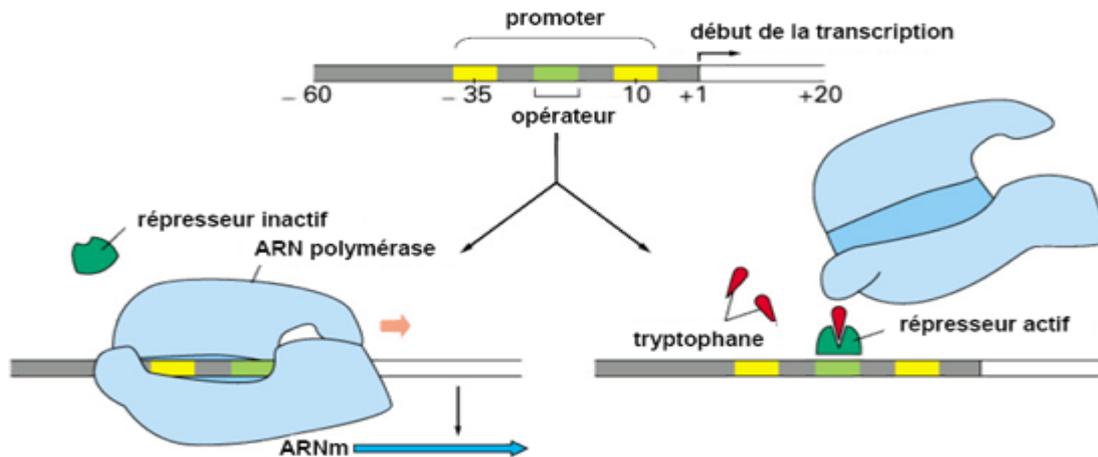
**Lorsque le tryptophane est présent, la transcription est bloquée.**



## Régulation de l'opéron tryptophane chez *E.coli* :

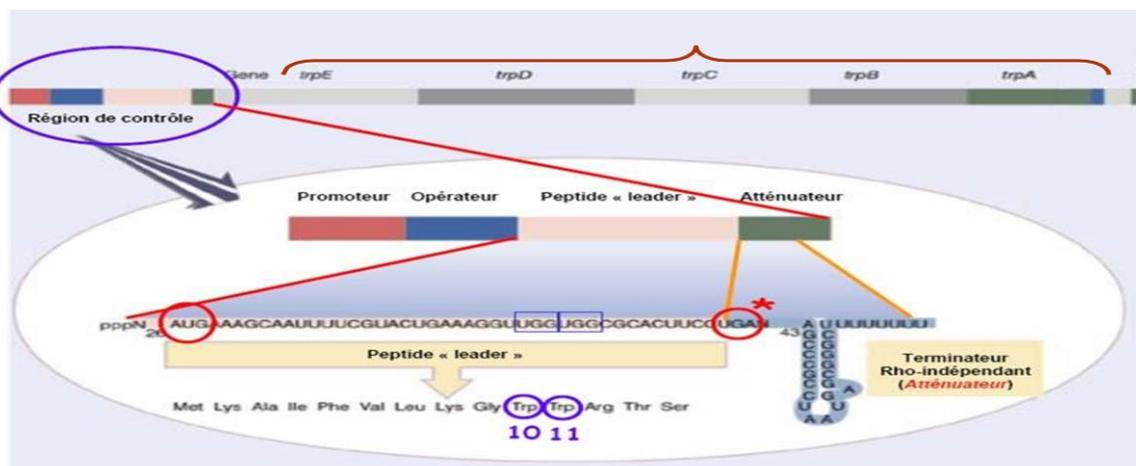
### Mécanisme n°1 Interaction répresseur-opérateur

- ❖ La fixation du tryptophane au répresseur *trp* altère sa structure.
- ❖ Un déplacement de 0,8nm des hélices impliquées dans la reconnaissance permet au répresseur d'interagir avec l'ADN.



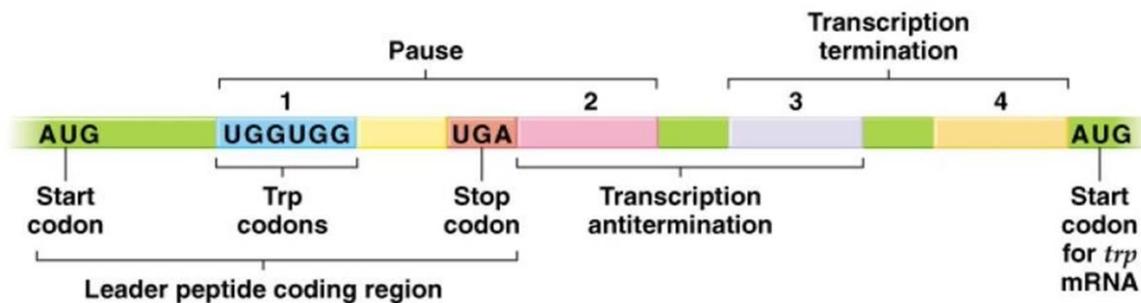
### Mécanisme n°2 Terminaison de la transcription

- La transcription est également contrôlée par atténuation, processus qui aboutit à la traduction d'un petit polypeptide.
- Quand les cellules sont privées de tryptophane, les gènes de l'opéron sont exprimés au taux le plus fort;
- Quand la privation en tryptophane est moins sévère, les gènes de l'opéron s'expriment à un niveau plus faible que le maximum.
- L'atténuation régule le niveau de transcription par un facteur de 8 à 10 et combiné avec le mécanisme 1 (interaction répresseur-opérateur) il y a diminution de la transcription d'un facteur 560 à 700.

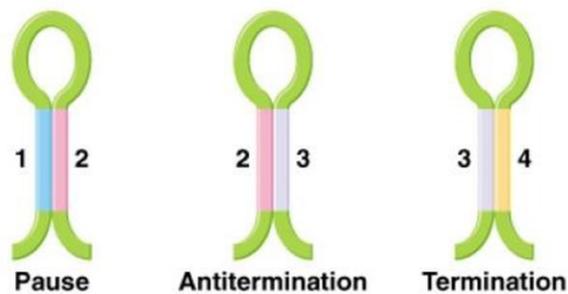


## Organisation de la région leader/atténuateur de l'opéron *Trp*

Quatre régions de l'ARNm de la région leader et les structures secondaires alternatives qu'elles peuvent former par appariement de bases complémentaires.



### Structures ARN alternatives



- Le transcrit d'ARNm de la région leader comprend une séquence qui peut être traduite pour produire un polypeptide court.
- Juste avant le codon stop dans le transcrit, existe deux codons adjacents pour *trp* qui jouent un rôle important dans l'atténuation.
- Il existe quatre régions de l'ARNm du leader qui peuvent se replier et former des structures secondaires par appariement de bases complémentaires.
- L'appariement des régions 1 et 2 entraîne un signal de pause de transcription, celui de 3 et 4 est une terminaison du signal de transcription et l'appariement de 2 et 3 est un signal antitermination pour que la transcription se poursuive