

Chapitre 6 : La régulation de l'expression génétique (Opéron Lactose)

Introduction

Toutes les cellules d'un organisme vivant donné contiennent la même information génétique c'est-à-dire les mêmes gènes. Ces gènes ne sont pas tous exprimés en même temps ; il existe un phénomène qu'on retrouve aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes c'est la régulation de l'expression des gènes qui est un moyen utilisé par la cellule pour 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.

La régulation de l'expression des gènes peut se faire à différents niveaux d'expression :

- Au moment de la transcription (contrôle transcriptionnel)
- Au moment de la maturation du transcrit
- Au moment de la traduction
- Au moment de l'activation de la protéine mature (contrôle poste traductionnel)

Il existe deux façons de régulation de l'expression d'un gène ciblent par une molécule régulatrice:

- une façon positive : l'interaction déclenche la transcription du gène (présence d'activateurs)
- une façon négative : l'interaction empêche la transcription du gène (présence de suppresseur)

Chez les procaryotes, cette régulation permet l'adaptation de la cellule à son environnement immédiat ; chez les eucaryotes elle permet l'expression spécifique des gènes de chaque type cellulaire.

1- Régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes

Les gènes des organismes eucaryotes ont plusieurs niveaux de contrôle :

➤ Au niveau de l'activation d'un gène

Pour qu'un gène soit transcrit, il doit être activé c'est-à-dire situé dans les régions euchromatine non compactées (la région non condensée de la chromatine). Sinon, le gène ne sera pas accessible aux polymérases ; et il ne faut pas qu'il soit aussi méthylé puisque la méthylation des bases par des enzymes spécifique (les méthylases) déclenche la condensation de l'ADN, et conduit donc à l'inactivation des gènes.

➤ Lors de la transcription

Les principaux phénomènes de régulation concernent surtout cette étape ; et surtout la

phase d'initiation qui fait intervenir les différents facteurs d'initiation de la transcription (eTF) ; ces derniers se fixent sur l'ADN et provoquent des effets négatifs ou positifs sur la transcription (suivant les besoins de la cellule concernée). La transcription est peut être aussi régulée par deux types de régions :

- Les régions enhancers : régions d'ADN fixant des protéines pour stimuler la transcription
- Les régions silencers : régions d'ADN fixant des protéines pour empêcher la transcription

La transcription peut aussi être régulée par des signaux extracellulaires comme les hormones stéroïdes, thyroïdiennes...qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

➤ Lors d la traduction et en post- traduction

La régulation peut se faire par modulation de la durée de vie des ARNm. En effet généralement les ARNm ont une vie assez courte mais certains ARNm ont une vie plus longue.

2- Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes

Chez les organismes procaryotes, la régulation de l'expression des gènes est un mécanisme utilisé pour que ces organismes puissent réguler leurs activités en réponse aux changements de l'environnement externe, afin d'optimiser ses fonctions principales (nutrition, croissance, résistance...etc.). Par exemple : la présence du lactose dans le milieu pousse des souches d'*E. coli* à produire une β -galactosidase et une perméase afin de l'utiliser comme source de carbone et d'énergie, en absence de sources plus facilement assimilables comme le glucose).

Chez les Procaryotes les gènes sont groupés en unités fonctionnelles appelées opéron, chaque opéron comporte :

- un nombre variable de gènes de structure adjacents appelés cistrones 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).
- des séquences d'ADN responsables de la régulation (codent des protéines régulatrices : répresseurs ou activateurs).
- Des éléments de contrôle présents dans la séquence d'ADN promoteur et operateur (Figure 1)

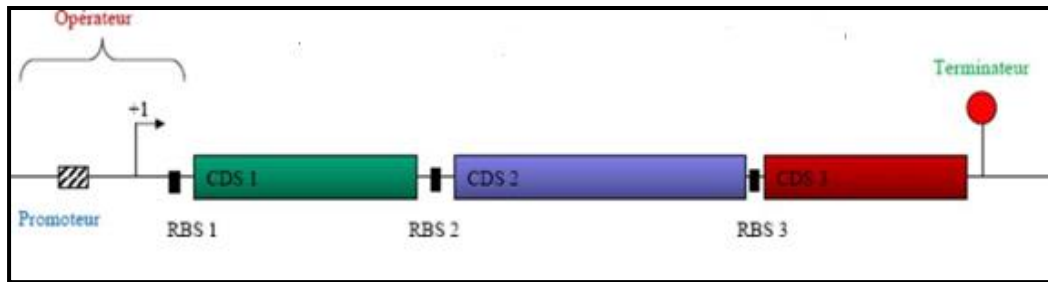


Figure 1 : Structure d'un opéron simple (**Opérateur** : contrôle de la transcription, **Promoteur** : fixation de l'ARN polymérase, **+1** : début de la transcription, **RBS** Ribosome Binding Site : fixation du ribosome, **CDS** Coding Sequence: séquence codant pour une protéine, **Termineur** : fin 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.

3- L'opéron lactose (exemple d'un opéron inductible)

Face aux changements des conditions environnementales, les cellules procaryotes doivent ajuster des synthèses en fonction des besoins nutritionnels pour assurer la croissance et la division cellulaire, cela est effectué par un control spécifique de l'expression des gènes.

La cellule bactérienne a besoin d'une source de carbone, qu'elle trouve dans le catabolisme des sucres. Dans les conditions favorables, les bactéries utilisent le glucose qui est un sucre simple comme une source d'énergie. Le lactose n'étant pas utilisable comme source directe sauf en absence du glucose ; la bactérie a besoin de dégrader le lactose grâce à une β -galactosidase pour obtenir du glucose et du galactose.

2-1 Structures et organisation de l'opéron lactose

L'opéron lactose d'*Escherichia coli* a une séquence d'ADN de 6 237 pb. Il est constitué des éléments suivants :

- 3 gènes de structure (**lac Z**: code pour la β -galactosidase qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose, **lac Y**: code pour le lactose perméase qui assure la perméabilité de la bactérie au lactose c'est à dire les échanges de sucres à travers la membrane, et **lac A**: code pour la transacétylase, son rôle exact dans le métabolisme du lactose reste encore obscure.).
- Des éléments régulateurs, promoteur P et opérateur O

Le gène régulateur lac I est un gène localisé en amont de l'opéron lac (n'appartenant pas à l'opéron), il possédant son propre promoteur et code pour la protéine répresseur qui bloque la

transcription de l'opéron lactose (Figure 2).

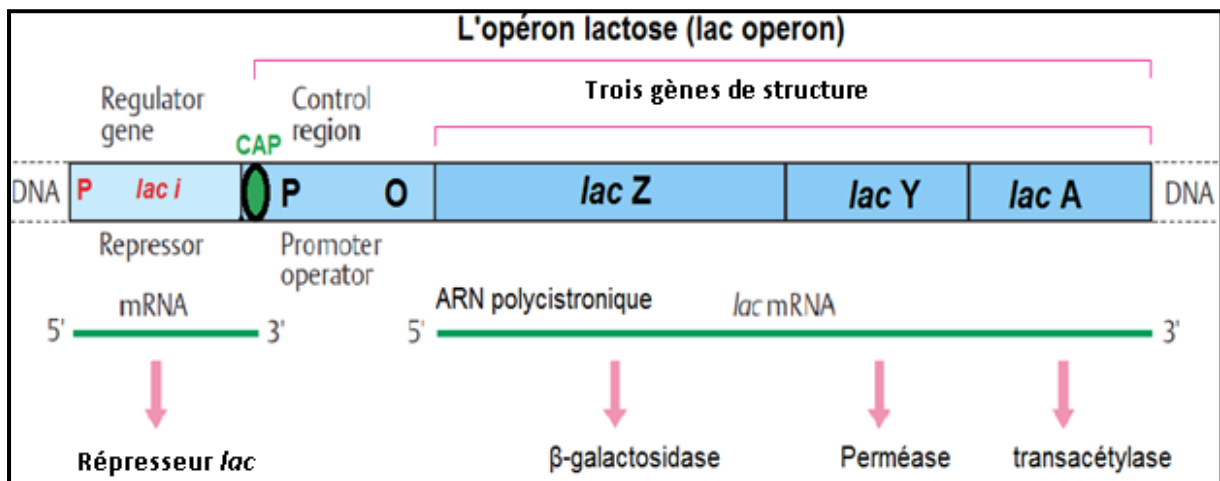


Figure 2 : Structure de l'opéron lactose

2-2 comment fonctionne l'opéron lac

Les gènes de l'opéron lac ont un fort niveau d'expression seulement en présence de lactose, et en absence de glucose. Deux protéines régulatrices sont impliquées:

- Un activateur appelé CAP (Catabolite Activator Protein) connue aussi par le nom de CRP (cAMP Receptor Protein). Le gène codant CAP est localisé sur un autre endroit sur le chromosome. Il se fixe sur le site CAP.

- Le répresseur lac (codé par le gène *lac I*), il se fixe sur l'opérateur.

Chacune de ces protéines régulatrices répond à un signal de l'environnement et le communique aux gènes lac. Le CAP transmet le signal de glucose, alors que le répresseur lac transmet le signal du lactose. Le blocage de l'expression de l'opéron lactose en présence de glucose (ou autre source d'énergie et de carbone facilement assimilable que le lactose) est appelé **la répression catabolique**.

L'opéron lac possède un promoteur faible (faible séquences consensus surtout la région -35) pour cette raison la fixation de l'ARN polymérase doivent être stimulée par une protéine d'activation spécifique (contrôle positif), appelé protéine réceptrice d'AMPc (CRP) ou protéine activatrice du catabolisme (CAP).

➤ En présence de glucose et absence de lactose

Dans un milieu dépourvu de lactose, le gène *Lac I* est transcrit ensuite traduit ce qui va entrainer 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 conséquence pas d'expression des enzymes charges de métabolisme du lactose

➤ En absence du glucose

En absence du glucose et la présence du lactose, l'allolactose (une molécule inductrice synthétisée à partir du lactose par une réaction de transglycosylation) se fixe sur le répresseur et l'inactive de sorte qu'il ne puisse plus se fixer à la séquence de l'opérateur.

Les niveaux d'AMPc (synthétisée à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase) augmentent, aboutissant à la fixation de la CRP à l'AMPc. Le complexe CRP-AMPc se fixe sur le site CAP ; l'ARN polymérase est alors activée et peut initier la synthèse de l'ARN avec un taux de transcription élevé.

➤ **En présence de glucose et de lactose**

Dans ce cas la bactérie utilise préférentiellement le glucose. L'augmentation du taux de glucose entraîne la diminution de la concentration de l'AMPc c'est-à-dire il ne se fixe pas sur la protéine CAP et donc pas de fixation de l'ARN polymérase et 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), dans ce cas le complexe CAP-AMPc est un régulateur positif, et le répresseur est un régulateur négatif (Figure 3)

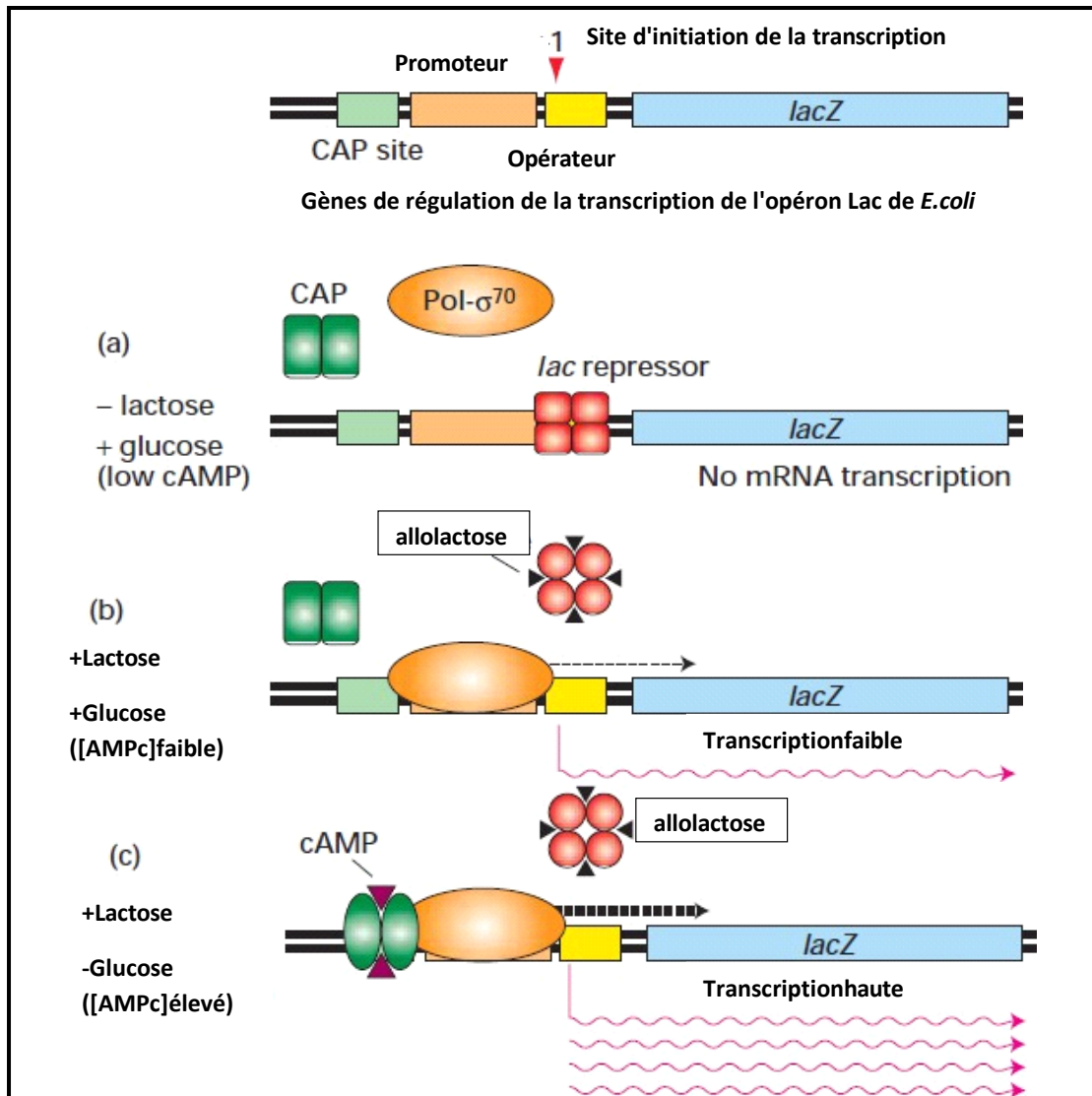


Figure 3 : fonctionnement de l'opéron lactose

4- L'opéron tryptophane (exemple d'un opéron répressible)

Le tryptophane est un acide aminé produit à partir de l'acide chorismique. Il est constitué des éléments suivants (figure 4):

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

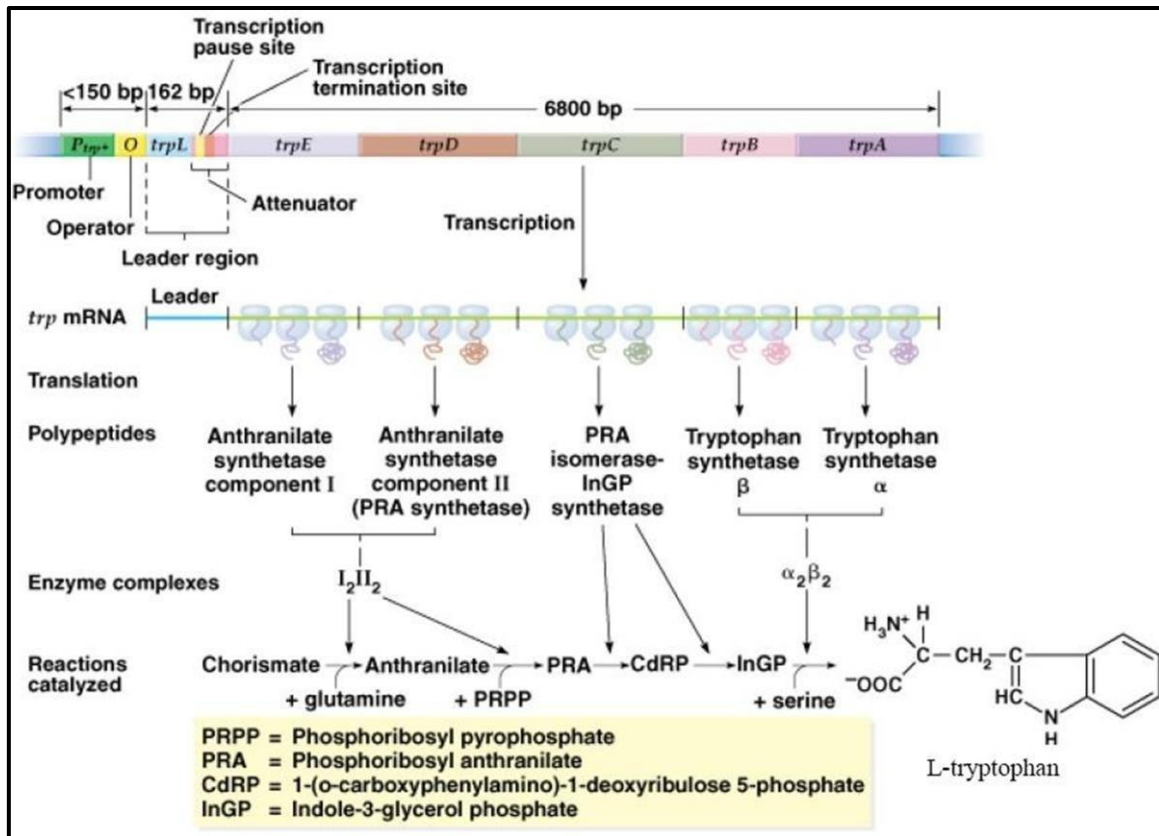


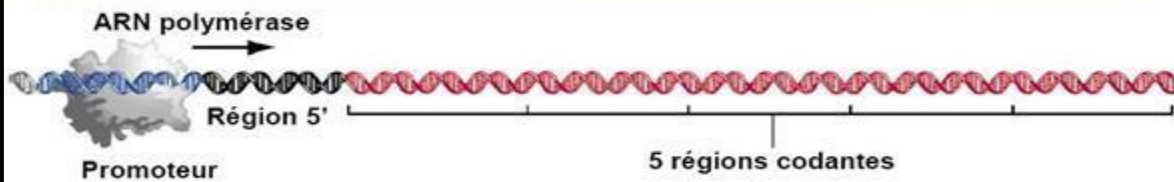
Figure 4 : Organisation de l'opéron tryptophane chez *E coli*

Comment fonction l'opéron tryptophane

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.

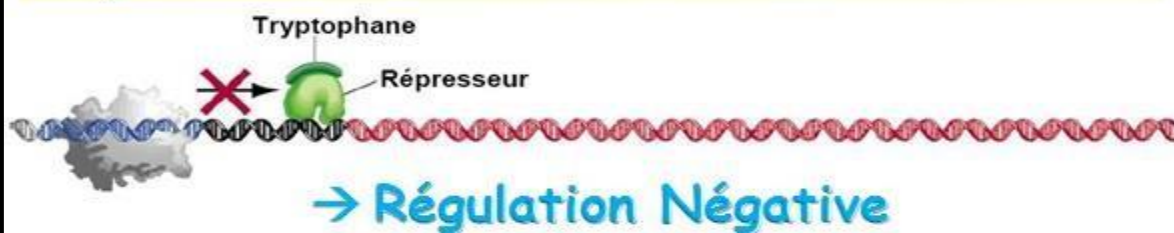
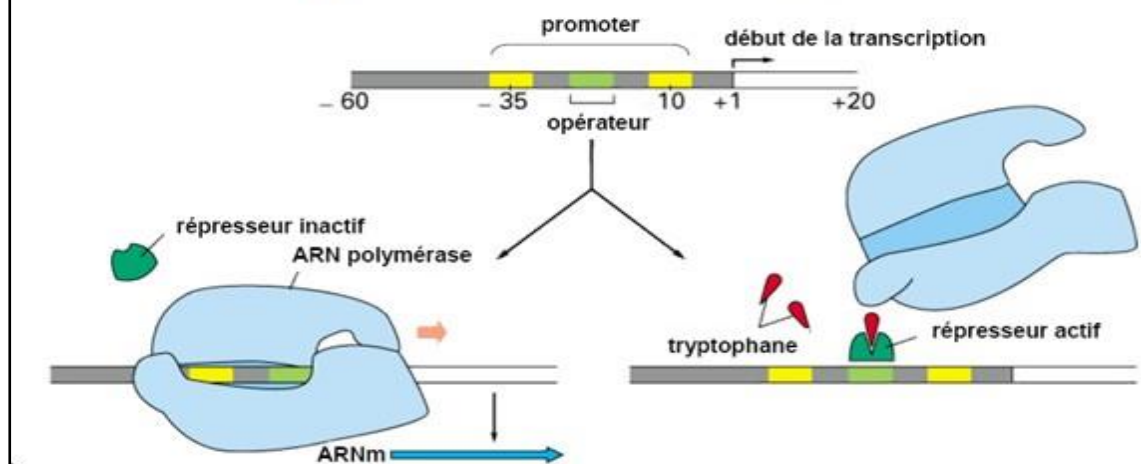


figure 5 : Régulation de l'opéron tryptophane chez E.coli

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.



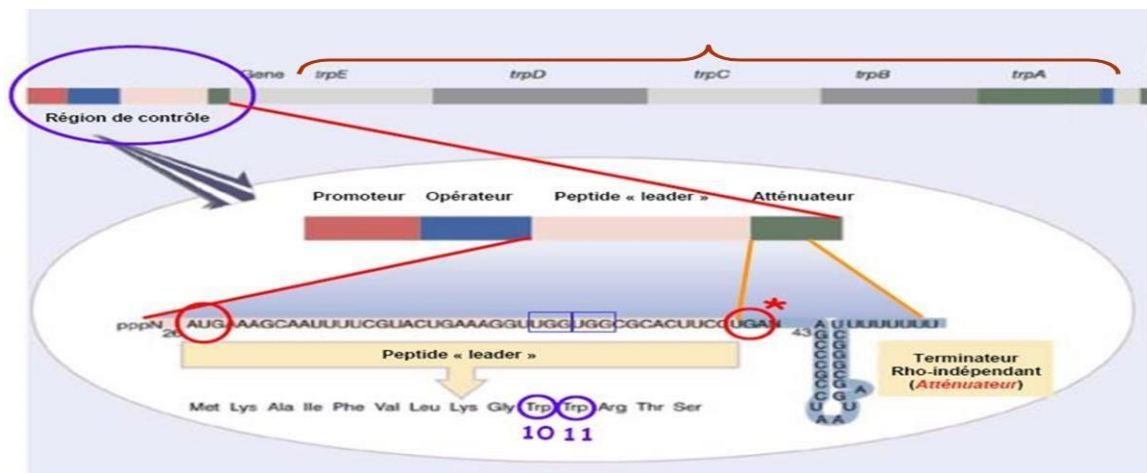
Mécanisme n°2 Terminaison de la transcription

➤ 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.

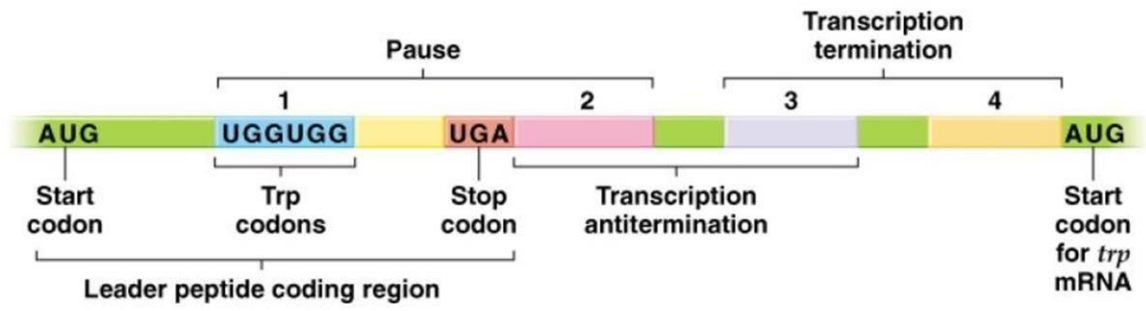
L'atténuation régule le niveau de transcription par un facteur de 8 à 10 et combiné avec le mécanisme 1 (interaction répresseur-opérateur) il y a diminution de la transcription d'un facteur 560 à 700.



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.

- 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



Structures ARN alternatives

