

www.facebook.com/DomaineSNV

Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes

1. Définition : La régulation de l'expression des gènes c'est l'ensemble des mécanismes de régulations mis en œuvre pour passer de l'information génétique incluse dans une séquence d'ADN à un produit de gène fonctionnel (ARNm ou protéine). Elle a pour effet de moduler, d'accroître ou de décroître la quantité des produits de l'expression des gènes (ARNm, protéines).

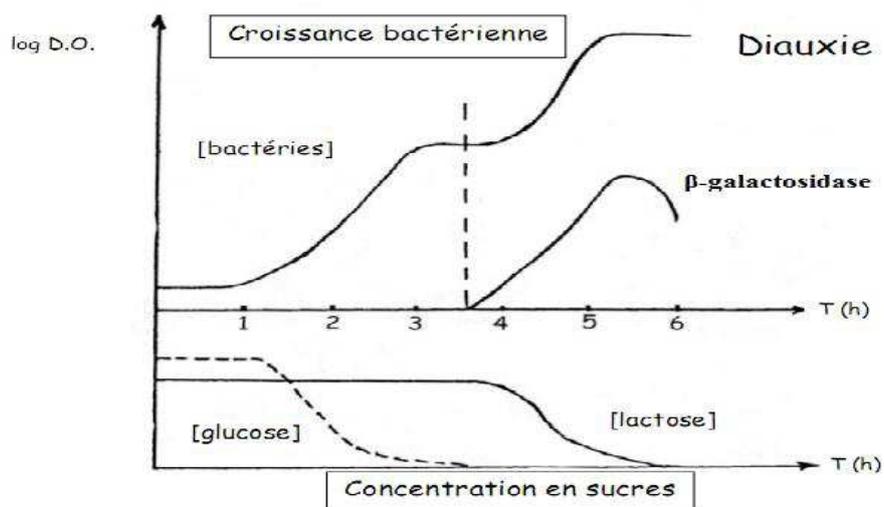
La régulation des gènes se fait aux différentes étapes de l'expression, allant de la séquence d'ADN au produit final (que ce soit la transcription, la maturation des ARNm, la traduction des ARNm ou la stabilité des ARNm et protéines). Chez les bactéries, le contrôle s'exerce essentiellement au niveau de la transcription.

2. la régulation transcriptionnelle:

2.1. Expérience de JACOB ET MONOD:

Culture de bactéries en milieu contenant le glucose + lactose à 37 °C pendant quelques heures.

Résultats :



Les bactéries n'ont commencé de consommer le lactose (disaccharide) qu'après disparition totale du glucose (sucre simple) dans le milieu ; la β-galactosidase (enzyme responsable à la dégradation du lactose en glucose + galactose) apparue juste avec la consommation du lactose.

Interprétation :

La β-galactosidase n'est synthétisé qu'après disparition totale du glucose et la présence du lactose comme seule source du carbone. Le lactose active donc la synthèse de l'enzyme β-galactosidase. Il a été montré par ailleurs qu'il s'agit bien d'une synthèse accrue d'enzyme et pas d'une activation d'un précurseur préalablement présent. On dit que l'enzyme est inductible et le lactose est l'inducteur.

Conclusion :

La synthèse du β-galactosidase est contrôlée, ou d'autre façon l'expression du gène responsable à la synthèse du β-galactosidase est régulée, c'est la régulation de l'expression des gènes.

2.2. Mécanisme de la régulation de l'expression des gènes (notion d'opéron):

Le contrôle concerté de l'expression des gènes est essentiel pour le maintien équilibré de la croissance cellulaire. Ce contrôle permet à la cellule d'ajuster ses synthèses aux conditions environnementales. Chez les bactéries, les gènes impliqués dans un processus métabolique sont souvent groupés sur le chromosome et organisés en unité de transcription appelée opéron. Le contrôle coordonné de l'expression de ces gènes est possible grâce à des protéines régulatrices. Elles régulent le taux de transcription en se liant à l'ADN au niveau de séquences spécifiques.

Structure générale d'un opéron :

L'opéron comprend une région régulatrice, l'opérateur (la séquence d'ADN où se fixe un activateur ou un répresseur), un promoteur commun (où se fixe l'ARN polymérase), et un ou plusieurs gènes structuraux qui sont contrôlés de manière coordonnée grâce à l'opérateur. Ces gènes sont co-transcrits sous forme d'un ARN messenger polycistronique.

En effet, Deux modes de régulation de l'expression des gènes ont été déterminés:

2.2.1. Régulation génique négative :

Les opérons répressibles et les opérons inductibles sont des exemples de répression génique négative. En effet, dans ces deux types d'opérons, la liaison d'un répresseur protéique à l'opérateur de l'opéron a pour effet de bloquer sa transcription en ARN.

2.2.1.1. Les opérons inductibles :

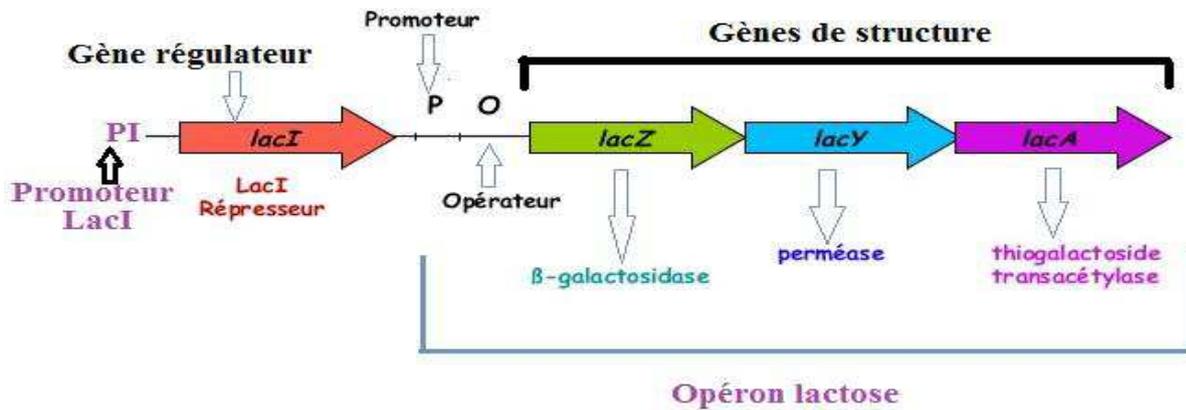
Le répresseur est naturellement actif et inactive donc la transcription de l'opéron en se liant à l'opérateur de celui-ci. La liaison d'une molécule appelée inducteur avec le répresseur modifie sa forme. Le répresseur, lié à l'inducteur, se détache alors de l'opérateur et la transcription de l'opéron est activée, ses gènes sont exprimés.

Exemple:

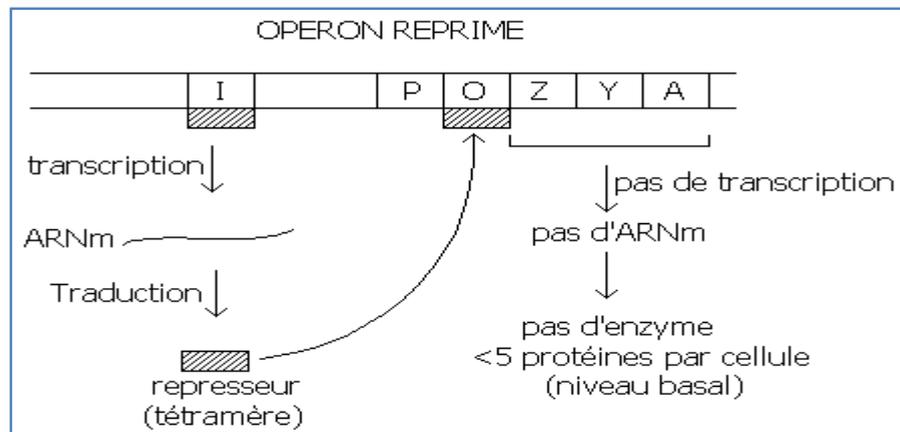
Le cas typique est celui de l'**opéron lactose** qui contient trois gènes adjacents :

- ✓ **lac Z** (codant la Bêta galactosidase qui hydrolyse le lactose en glucose + galactose),
- ✓ **lac Y** (codant la lactose perméase : protéine membranaire permet l'entrée du lactose dans la cellule) et
- ✓ **lac A** (codant la thiogalactoside transacétylase débarrassant la cellule du thiogalactoside importé avec le lactose).

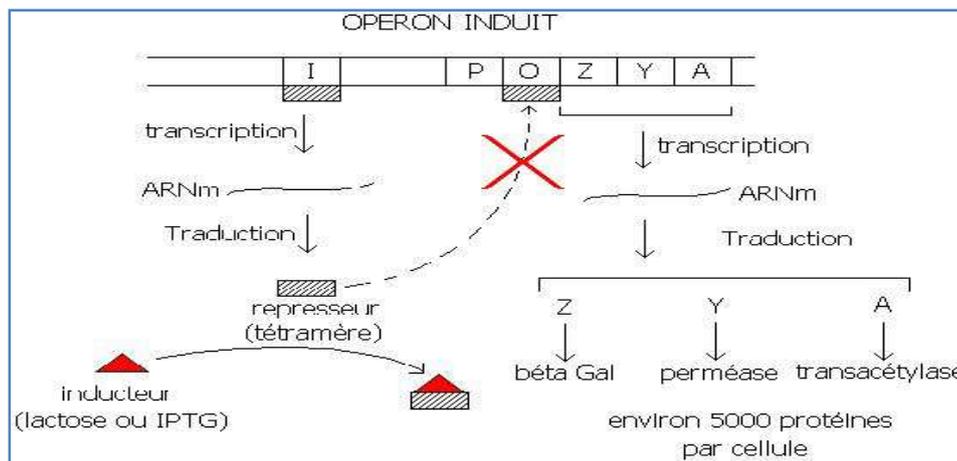
Ces trois gènes de structure sont précédés par une région responsable de la régulation de leur expression. Cette région régulatrice comprend le **promoteur (P)** et l'**opérateur (O)**. On trouve également en amont de l'opéron lactose, le gène régulateur (**lac i**) qui code une protéine régulatrice. Celle-ci agit en inhibant l'expression des gènes de l'opéron lactose par transactivation en se liant spécifiquement sur l'ADN au niveau de l'opérateur. L'expression de ce répresseur est constitutive, c'est à dire qu'il est exprimé quelque soient les conditions de croissance de la bactérie. Par contre, son affinité pour l'opérateur sera modifiée en présence de lactose.



a) **En absence de lactose**, le répresseur est sous sa forme active. Il va se lier spécifiquement au niveau de l'opérateur de l'opéron lactose bloquant l'accès de l'ARN polymérase au site d'initiation de la transcription. Ainsi, il y a régulation négative de la transcription des gènes de l'opéron lactose. Les enzymes nécessaires au métabolisme du lactose ne sont pas synthétisées car inutiles en absence de lactose.



b) **En présence de lactose**, c'est l'allolactose, un isomère du lactose, qui va jouer le rôle d'inducteur en se liant au répresseur pour l'inactiver. Cette liaison entraîne un changement conformationnel du répresseur qui perd alors son affinité pour l'opérateur. Le site opérateur étant libéré, l'ARN polymérase peut atteindre le site d'initiation de la transcription et synthétiser l'ARN polycistronique. La production des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose est donc dépendante de la présence du substrat. L'opéron lactose est donc un opéron inductible.



2.2.1.2. Les opérons répressibles :

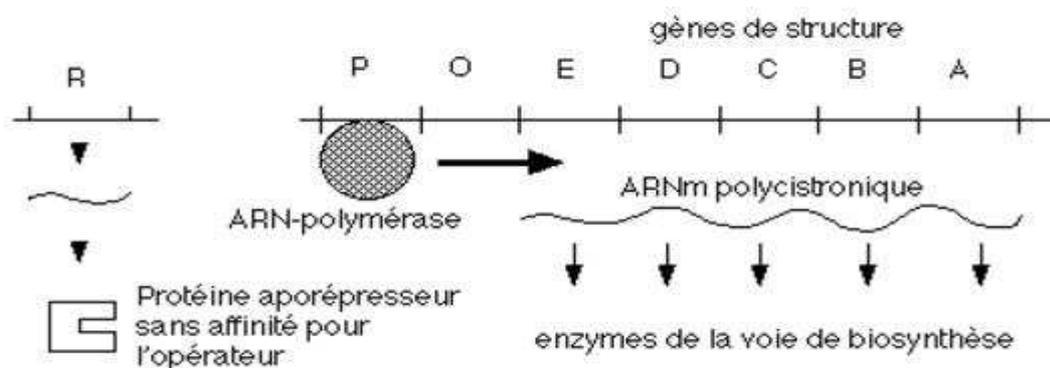
Le répresseur n'est activé que lorsqu'il se lie avec une autre molécule, appelée corépresseur. En l'absence de corépresseur, le répresseur n'a donc pas la structure spatiale nécessaire pour se lier avec l'opérateur et l'opéron est alors transcrit normalement, les gènes sont exprimés.

Exemple:

Un exemple couramment cité est celui de l'opéron tryptophane, qui code pour 5 gènes impliqués dans la biosynthèse du tryptophane. En amont de cet opéron se trouve une séquence codant un répresseur.

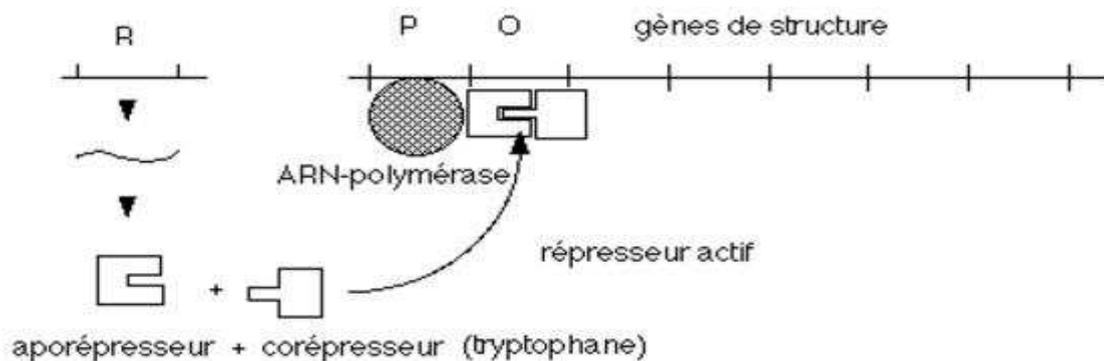
❖ En absence de tryptophane :

Le gène régulateur synthétise un répresseur. Ce répresseur se présente sous forme d'un tétramère dont les 4 sous-unités sont identiques. Il possède une particularité essentielle. En effet, il ne se fixe pas sur l'opérateur. On l'appelle apo-répresseur. Ce n'est qu'en présence d'un co-répresseur que le répresseur se fixera sur l'opérateur. En absence de répresseur au complet (apo-répresseur et co-répresseur) fixé sur l'opérateur, l'ARN polymérase peut se fixer sur le promoteur et commencer la transcription. Dans ces conditions, les gènes de structure seront transcrits et les enzymes de synthèse du tryptophane seront synthétisées. Le tryptophane sera produit.



❖ En présence de tryptophane :

La présence de tryptophane en excès dans le milieu de culture entraîne un arrêt de la synthèse de tryptophane. Cette synthèse est donc réprimée. Le tryptophane agissant comme un co-répresseur se lie au répresseur inactif. Le complexe ainsi formé peut se fixer sur l'opérateur. Dans ces conditions, l'ARN polymérase ne peut pas commencer la transcription. Cette dernière est donc bloquée par le résultat final de l'action des gènes de structure.



2.2.2. Régulation génique positive :

Certains opérons peuvent également faire l'objet d'une régulation génique positive par l'intermédiaire d'une protéine activatrice stimulatrice. La protéine activatrice, lorsqu'elle est active, se lie à l'ARN polymérase et augmente son efficacité au promoteur, permettant ainsi une plus grande transcription en ARNm donc une expression génique plus importante. La protéine activatrice est généralement inactive à l'état naturel et s'active seulement avec la présence d'une autre molécule avec laquelle elle se lie.

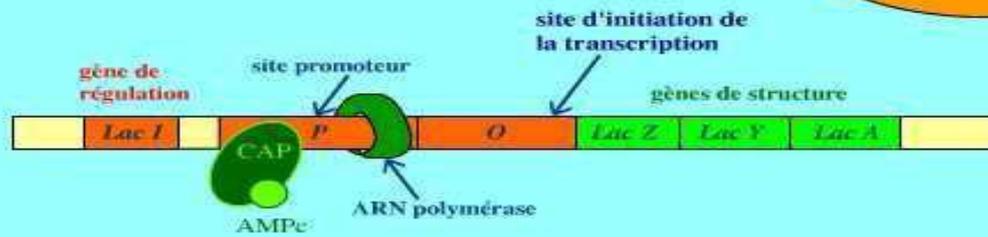
Exemple : la régulation positive de l'opéron lactose :

Lorsque les bactéries, par chance, disposent en même temps de glucose et de lactose, la situation se complique !

La protéine inhibitrice (Le répresseur) de l'opéron lactose est inactivée par l'allolactose, le site opérateur de l'opéron est donc libre et les gènes pourraient être transcrits. Or, tant que du glucose est présent, la bactérie va le métaboliser préférentiellement : elle n'a donc pas besoin des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose. Ceci implique l'existence d'un autre mécanisme de régulation que l'on appelle la répression catabolique (**régulation positive**). Ce n'est que lorsque la concentration en glucose diminue que le métabolisme du lactose devient nécessaire. Un signal de carence alimentaire est alors déclenché sous forme d'une augmentation du taux d'AMPc (AMP cyclique). Cet AMPc forme un complexe avec la protéine CAP (protéine activatrice des catabolites). Ce complexe se lie à l'ADN en amont du site de fixation de l'ARN polymérase. L'interaction du complexe **CAP-AMPc** va agir comme un inducteur et augmenter l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron. Cette régulation positive peut permettre d'augmenter la transcription de l'opéron lactose.

On comprend alors qu'en présence de glucose, il n'y a pas de complexes CAP-AMPc disponibles : le niveau de transcription de l'opéron lactose est donc très faible.

Régulation de l'opéron lactose



L'interaction du complexe CAP-AMPc avec l'ADN permet d'augmenter l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron. La transcription est alors fortement augmentée.

Répression catabolique :
régulation positive par le CAP et l'AMPc