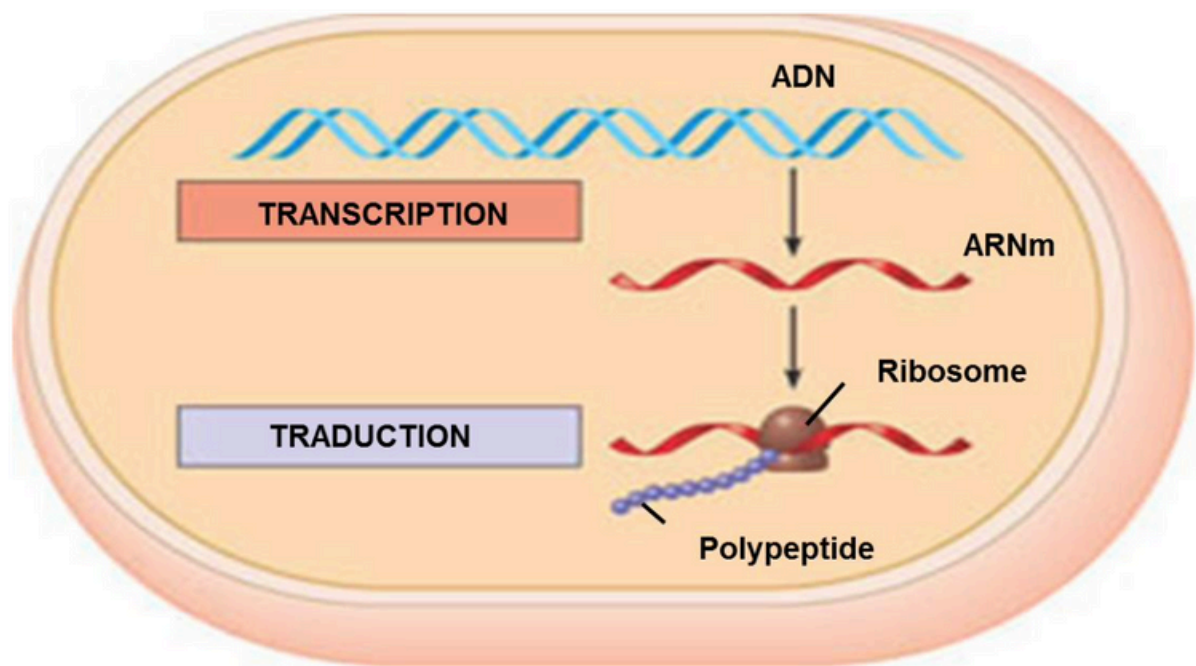


LÉCTURE 2B



Objectifs :

Connaître la **structure** générale d'un **opéron** et la différence qui existe entre un **opéron inductible** et un **opéron répressible**.

Savoir définir ce qu'est une **séquence cis-régulatrice** et un motif de fixation **palindromique**, un facteur **transrégulateur** et un **corégulateur** transcriptionnel.

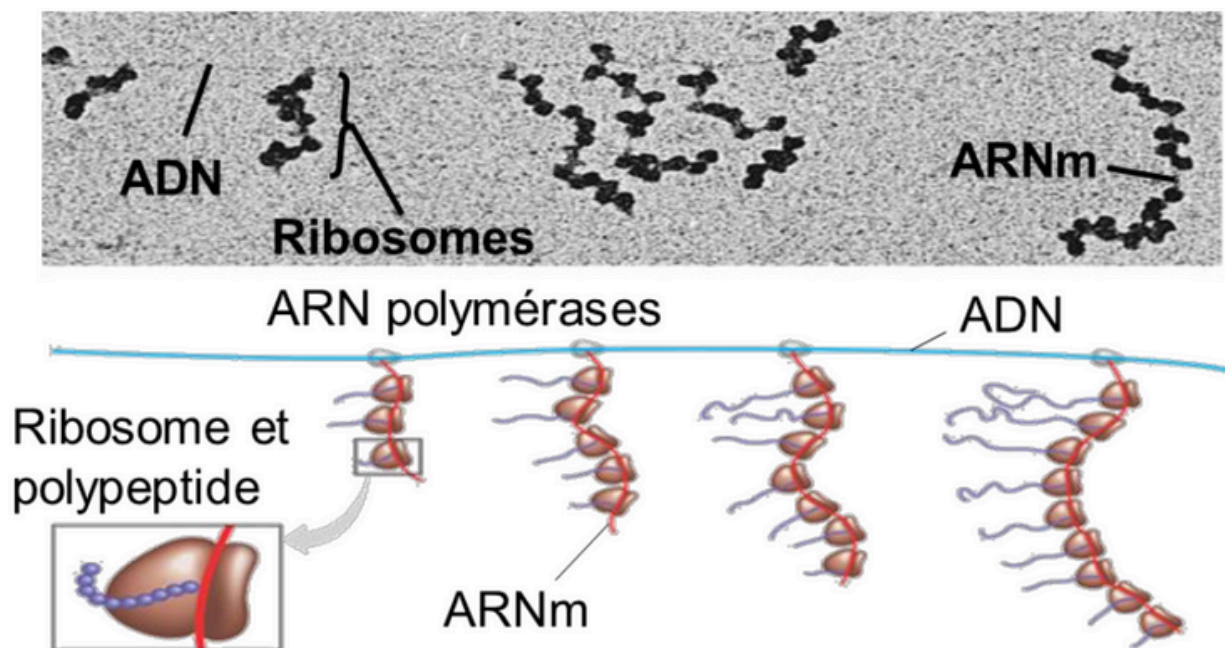
Savoir décrire l'état transcriptionnel de l'**opéron lactose** selon la disponibilité en **lactose** et en **glucose**.

L'étude de l'expression des gènes chez les **procaryotes** a été à la base de la compréhension des mécanismes de régulation de l'expression génique chez les eucaryotes.

Dans la lecture précédente, nous avons vu que l'expression des gènes se déroulait en **deux étapes**, la **transcription**, puis la **traduction**.

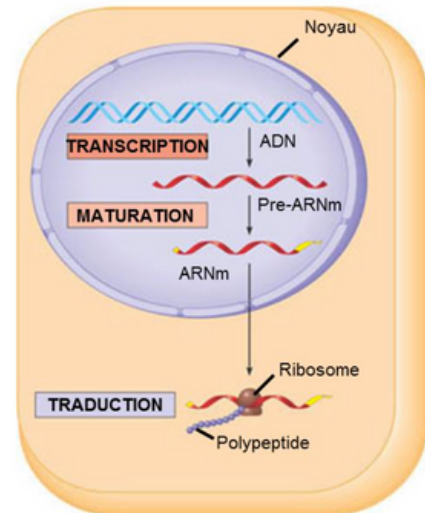
En réalité, cette distinction n'est pas si nette chez les procaryotes du fait de **l'absence de noyau**. En effet, chez les **procaryotes**, la **transcription** et la **traduction** vont pouvoir être **simultanées**.

Comme on peut le voir sur l'image de microscopie électronique, nous avons un brin d'ADN duquel partent différents ARNs messagers de longueur plus ou moins importante, et on peut distinguer sur ces ARNs messagers des ribosomes qui sont fixés et qui débutent la traduction de l'ARN messager, alors même que sa synthèse n'est pas achevée.



Chez les **eucaryotes**, au contraire, la transcription et la traduction vont être des étapes bien **distinctes** du fait de l'existence du noyau.

En effet, l'ARN messenger va d'abord être **transcrit** à partir de l'ADN dans le noyau, puis va devoir subir une étape de **maturation** avant seulement de pouvoir rejoindre le cytosol et les ribosomes au niveau desquels la **traduction** de la protéine va avoir lieu.

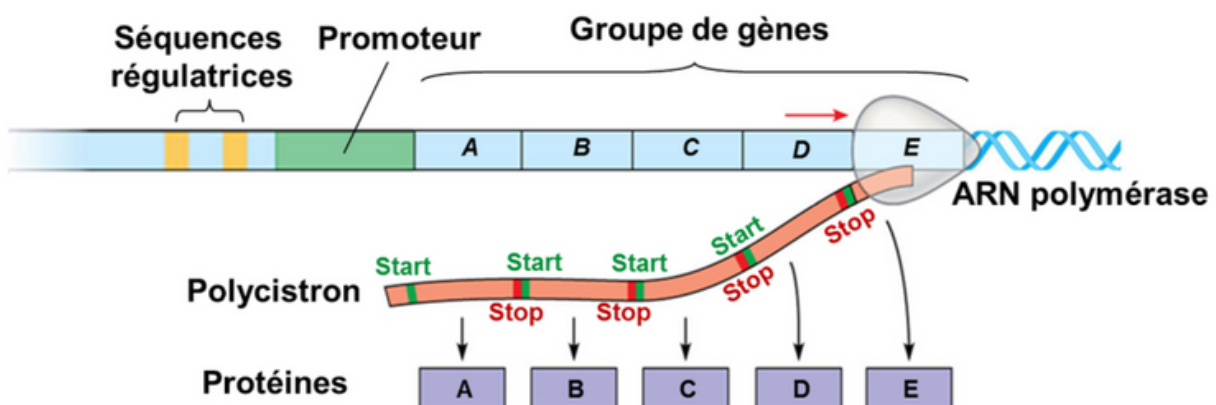


La particularité des gènes procaryotes est d'être organisés sous la forme **d'opérons** et d'être compacts. Un opéron est un **regroupement de gènes qui vont être soumis à une régulation commune**. ++

Cette régulation va être assurée par un **promoteur** et d'autres **séquences régulatrices** qui sont situées en **amont** du bloc de gènes.

L'intérêt de cette régulation **commune** va être de pouvoir **activer** ou **réprimer simultanément** l'expression de gènes qui sont **impliqués dans une même fonction**.

De plus, un opéron contient sous une forme **compacte** la séquence codante de plusieurs gènes. Ces séquences codantes sont mises bout à bout et **ininterrompues**, de telle sorte que l'opéron entier pourra être transcrit sous la forme d'un unique et long ARN messenger qu'on appelle un **polycistron** et qui sera **immédiatement mature**. ++



C'est cette organisation qui explique et autorise la **simultanéité** de la **transcription** et de la **traduction** chez les procaryotes.

La régulation d'un opéron va faire intervenir **deux types d'éléments**. Elle va reposer d'une part sur des segments d'ADN qu'on appelle des éléments **cisrégulateurs**. On parle ici de régulation en cis car ces éléments sont formés de séquences d'ADN **contenues dans l'opéron lui-même**.

Le motif qui est formé par ces séquences régulatrices va constituer un signal de fixation pour des protéines régulatrices impliquées, selon les cas, dans l'activation ou dans la répression de la transcription.

Le **promoteur** est un type de séquence régulatrice qui va être reconnu par l'ARN polymérase et au niveau de laquelle elle va se fixer pour initier la transcription.

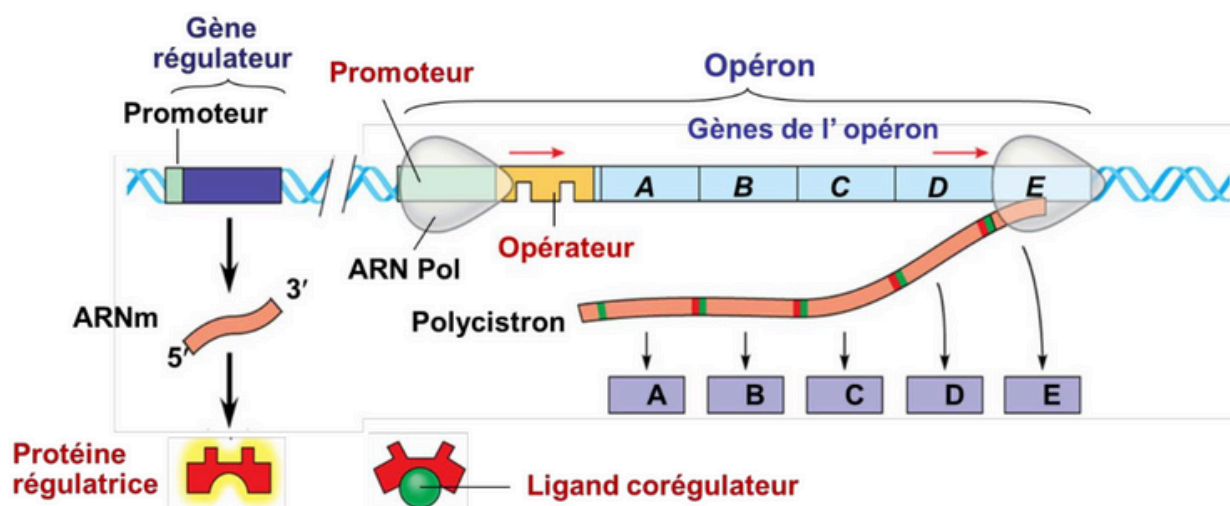
Le promoteur le plus fréquemment retrouvé dans les gènes est celui qu'on appelle la **TATA box**, constituée par la séquence **TATAA**.

D'autres séquences **cisrégulatrices** plus ou moins éloignées du promoteur vont également participer à la régulation de l'opéron, comme par exemple la séquence appelée **opérateur**.

La régulation d'un opéron va également reposer sur des protéines qu'on appelle des **facteurs transrégulateurs**. Ces protéines sont celles qui vont activer ou réprimer la transcription en se fixant à l'ADN au niveau de la séquence régulatrice qui leur est spécifique.

On parle ici de régulation en **trans**, car le gène qui code pour une protéine régulatrice est situé à **distance** de l'opéron et possède lui-même son propre promoteur et ses séquences régulatrices.

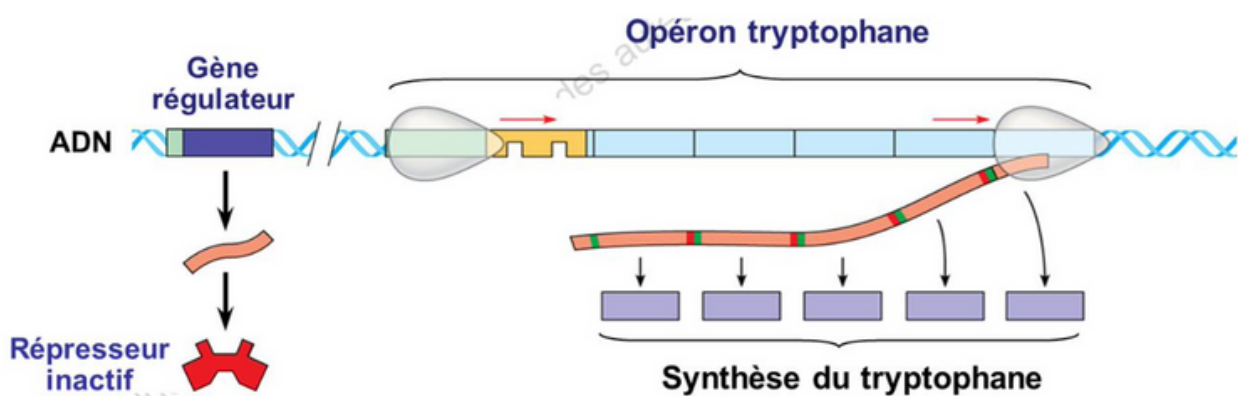
Enfin, en plus d'un domaine de liaison à l'ADN, ces protéines régulatrices possèdent un domaine de liaison à de petites molécules qu'on appelle des ligands et dont la fixation va modifier leur conformation et leur activité.



On distingue **deux types d'opérons** selon leur mode de régulation. Un opéron dit **répressible** est un opéron qui va **s'exprimer** de façon constitutive.

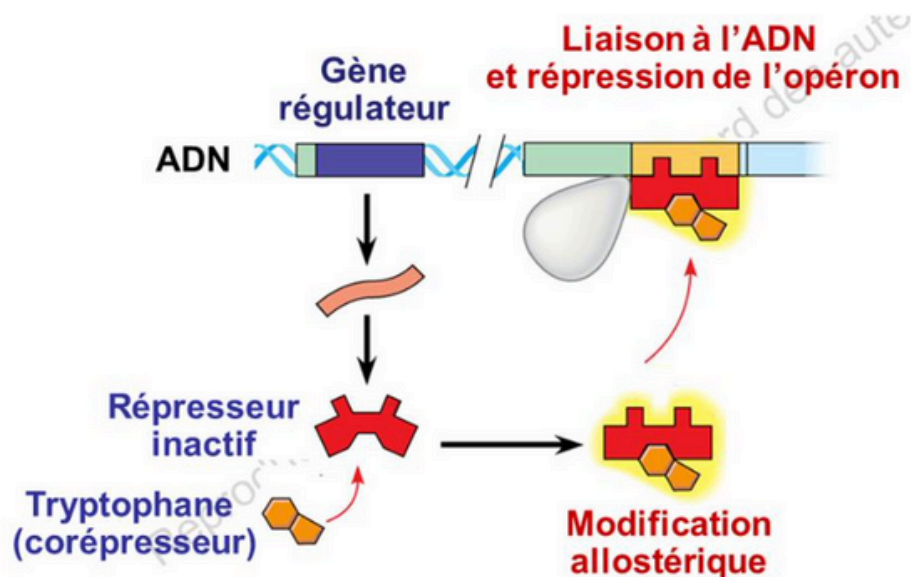
Ce type d'opéron contient généralement des gènes impliqués dans une voie **ANABOLIQUE** permettant la synthèse d'une molécule, comme par exemple le l'opéron qui permet la **synthèse du tryptophane**.

En **l'absence** de la molécule, l'opéron répressible va **s'exprimer** et permettre la **synthèse** de la molécule qui fait défaut.



Lorsque cette molécule va être **disponible** pour la cellule, elle va jouer le rôle de ligand **corépresseur** en se fixant sur une protéine régulatrice répressive et en l'activant.

Cette protéine régulatrice va ainsi pouvoir se fixer à une séquence cible de l'opéron et le **réprimer**, l'expression de ses gènes anaboliques étant superflue en présence de la molécule.



Un opéron qui sera dit **inductible** est cette fois ci un opéron qui est **réprimé** de façon constitutive.

Ce type d'opéron contient généralement des gènes impliqués dans une voie **CATABOLIQUE** permettant la dégradation d'une molécule, comme par exemple l'opéron qui permet de **catabolisme du lactose**.

En **l'absence** de la molécule, l'opéron et l'expression des gènes cataboliques sont **réprimés** par une protéine répressive fixée à sa séquence d'ADN cible.

Lorsque la molécule devient **disponible** pour la cellule, elle va jouer le rôle de **ligand inducteur** en se fixant sur la protéine régulatrice et en l'inactivant. Ainsi, l'opéron et les gènes du catabolisme de la molécule s'exprimer.

L'opéron lactose est donc un opéron inductible que l'on retrouve chez la **bactérie Escherichia coli**. Cette bactérie est capable de proliférer en présence de **glucose ou de lactose**, mais lorsque les deux nutriments sont présents dans le milieu de culture, sa préférence va d'abord à l'utilisation du **glucose**.

Ce n'est que lorsque le glucose va être épuisé que le lactose va être utilisé après un temps de latence qui est nécessaire à l'activation de l'expression de l'opéron et des gènes du catabolisme du lactose.

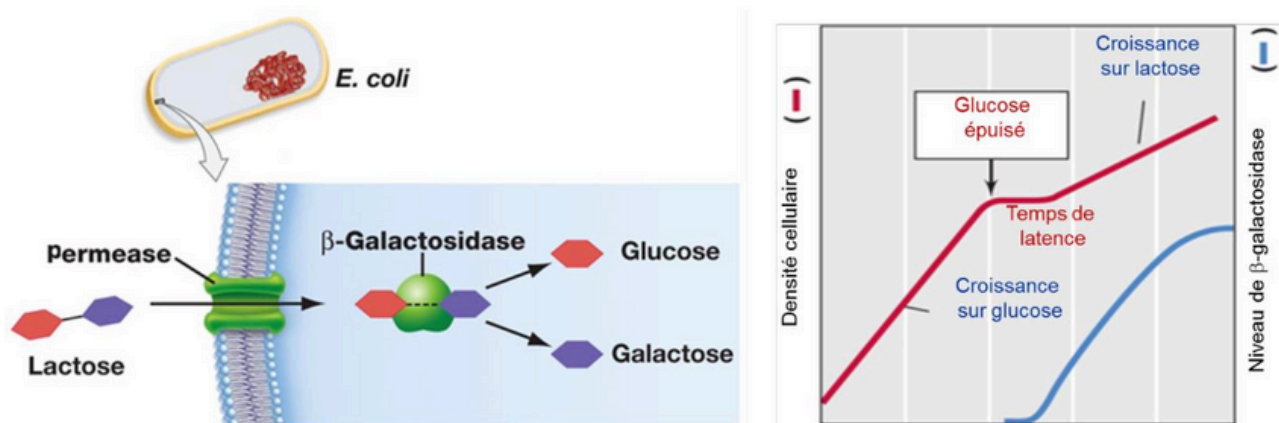


Sur le schéma à gauche sont représentées deux des protéines qui sont nécessaires à ce catabolisme, la **perméase** qui est un **canal ionique** permettant au lactose de pénétrer dans la cellule et la **bêtagalactosidase** qui est **l'enzyme clivant le lactose en glucose et en galactose**.

Sur le graphique de droite, la courbe en rouge représente la **densité cellulaire de la bactérie** en fonction du temps. Cette courbe montre d'abord une première phase de croissance qui correspond à l'utilisation du glucose.

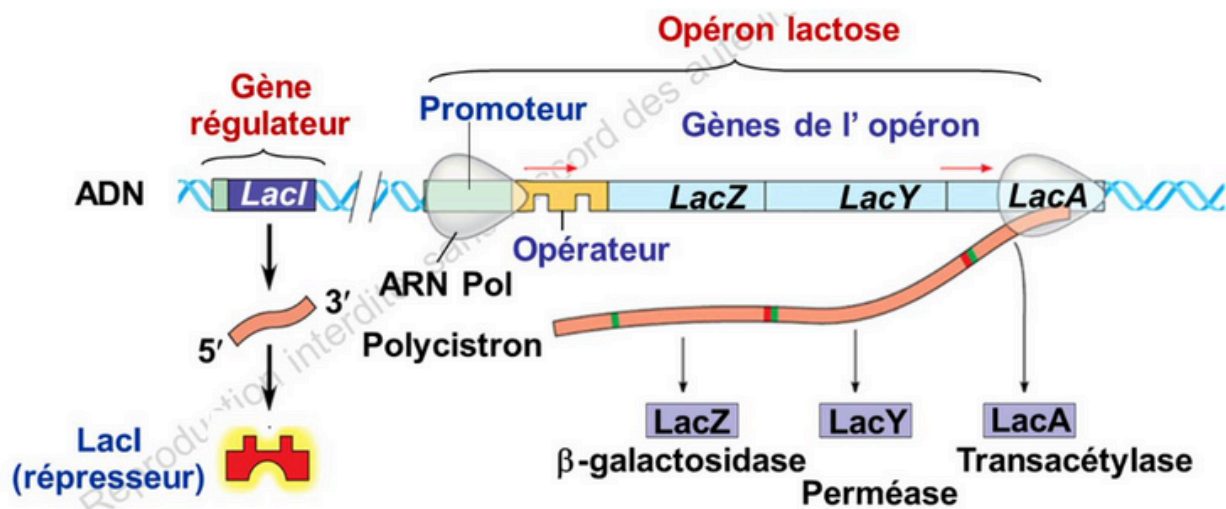
Une fois que le glucose est épuisé, on observe un ralentissement de la croissance. Et ce n'est qu'après un certain temps de latence que cette croissance va pouvoir reprendre, en utilisant cette fois-ci le lactose.

La courbe bleue indique le niveau d'expression de la bêtagalactosidase, qui va débiter uniquement à partir du moment où le glucose sera épuisé.



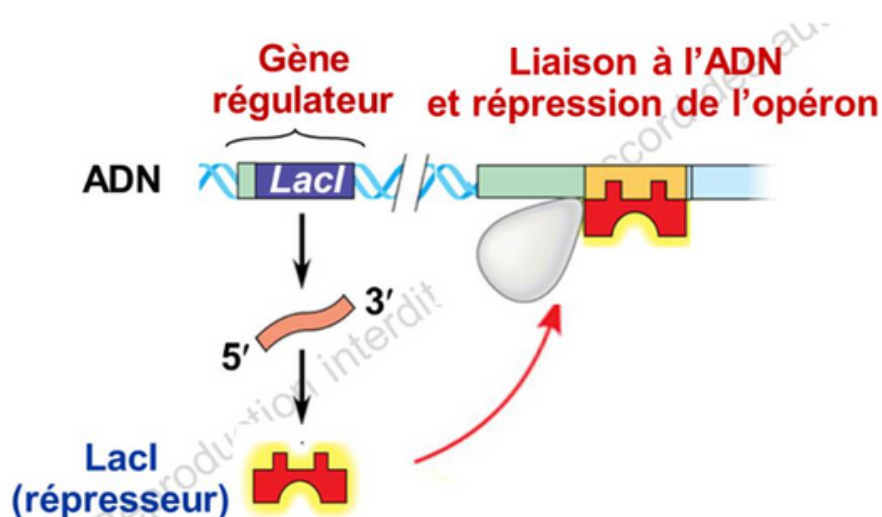
La régulation de l'opéron lactose fait intervenir différents éléments. L'opéron lactose comprend **trois gènes** et leurs séquences régulatrices communes.

Il contient notamment un **promoteur unique** capable de fixer l'ARN polymérase, un ensemble de séquences appelées opérateur et, en aval, les gènes qui sont nécessaires au catabolisme du lactose, celui codant pour la **bêtagalactosidase**, celui codant pour la **perméase** et celui codant pour la **transacétylase**.



Le gène **LacI** situé à **distance** code pour un **répresseur** de la transcription de l'opéron. Cette protéine appelée LacI va réprimer de façon constitutive l'expression de l'opéron.

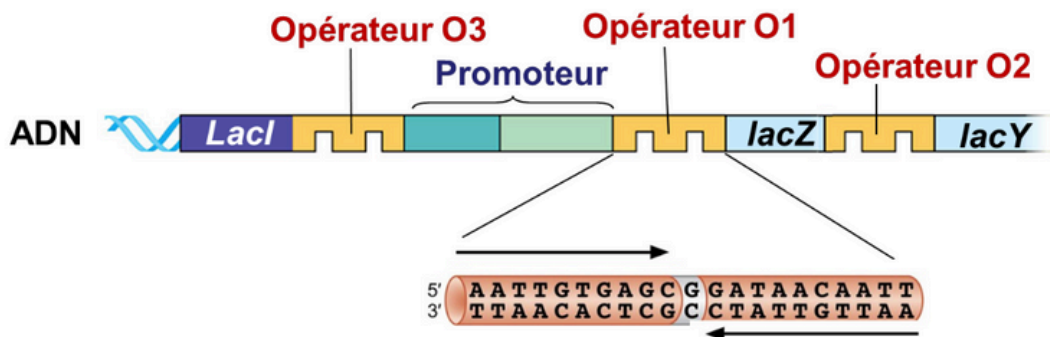
En effet, elle est capable de se fixer aux séquences opératrices et de bloquer le passage de l'ARN polymérase.



L'opérateur est un élément **cisrégulateur** capable de fixer la protéine Lacl. Il s'agit en réalité d'un ensemble comprenant **trois** séquences appelées O1, O2 et O3.

Les séquences O1 et O3 encadrent le promoteur de l'opéron et la séquence O2 est située plus en aval. Ces séquences ont la particularité de pouvoir **se lire dans les deux sens** et de constituer un **palindrome** presque parfait.

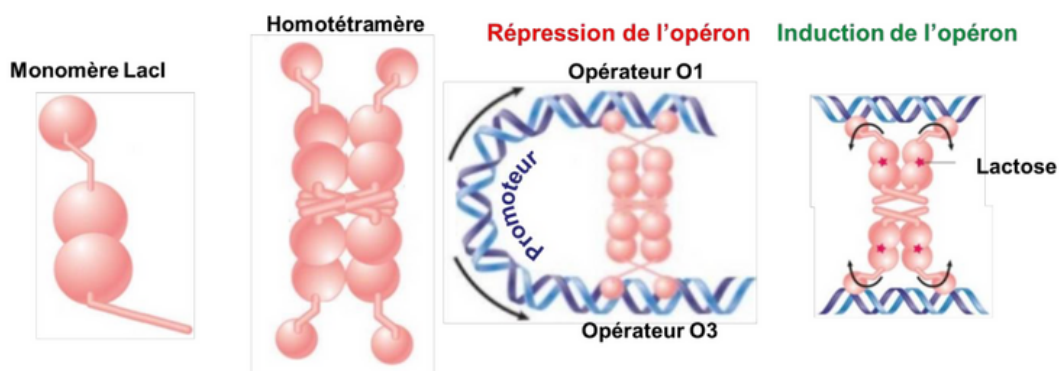
Ainsi, chacune est constituée d'une **séquence répétée quasi-identique** sur les deux brins, la séquence de chaque brin formant ainsi un motif de fixation spécifique pour un monomère de la protéine Lacl.



Au final, chaque opérateur va pouvoir fixer **deux monomères** de la protéine Lacl. Ainsi, la protéine Lacl va réprimer l'opéron en se fixant aux séquences opératrices. Elle va exercer cette répression sous la forme d'un **homotétramère**.

Ainsi, l'association de **deux sous unités** de Lacl fixées à la séquence opératrice O1 avec deux autres sous unités fixées à la séquence opératrice O3 va imposer une torsion à l'ADN et enfermer le promoteur dans une boucle, le rendant ainsi **inaccessible**.

La protéine Lacl possède également un **domaine de liaison du lactose**. La fixation du lactose sur la protéine Lacl va modifier sa conformation et empêcher sa liaison à l'ADN, ce qui va **libérer** le promoteur et **autoriser** la transcription de l'opéron.



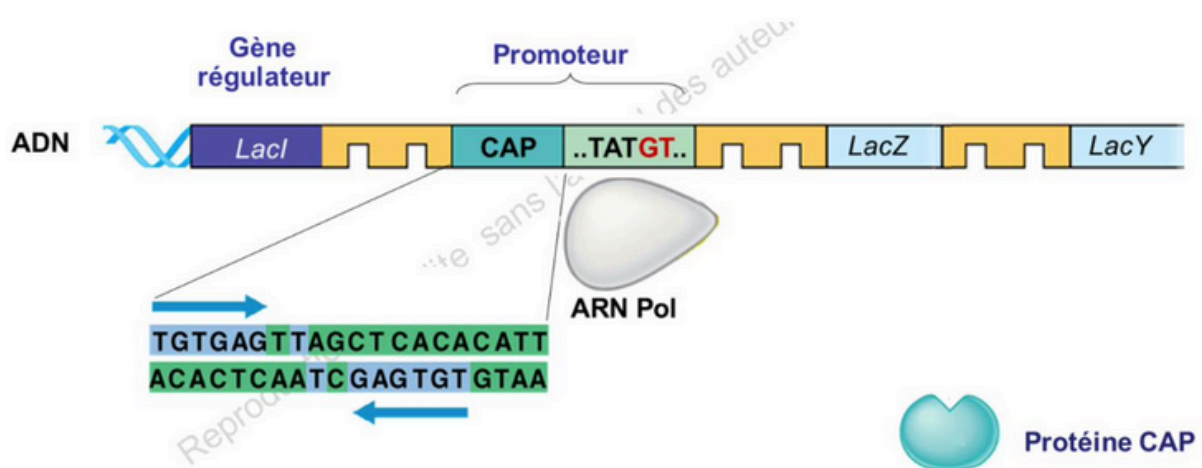
Deux autres éléments vont participer à la régulation de l'opéron. Il s'agit tout d'abord de la **séquence CAP** qui est située en **amont** de la TATA box. Cette séquence est un élément **cisrégulateur** de l'opéron.

Cette séquence CAP va constituer un motif de fixation pour une protéine qui facilite la liaison de l'ARN polymérase au promoteur.

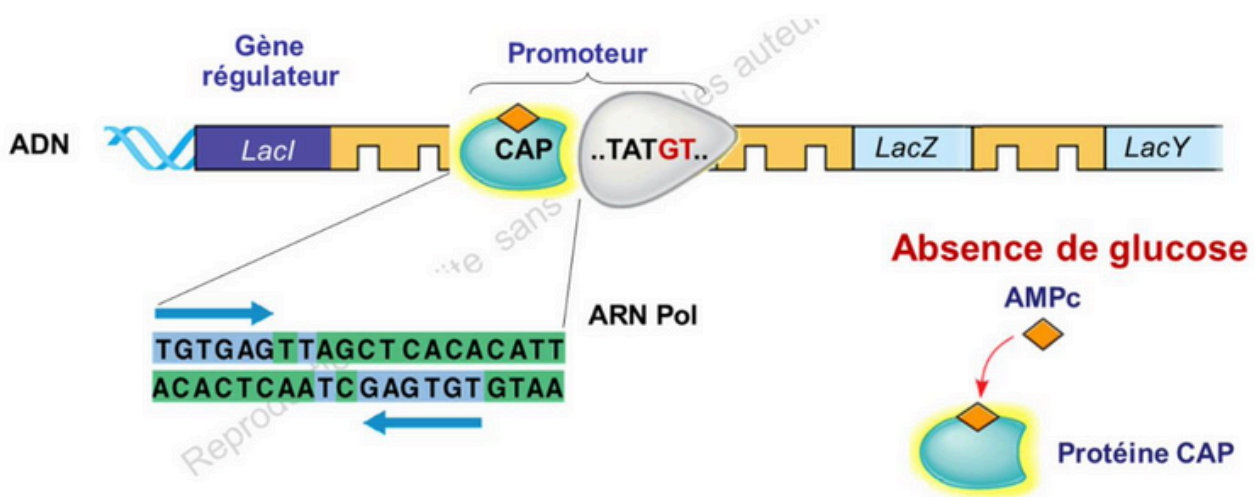
En effet, la polymérase a une **affinité faible** pour son promoteur et elle doit être stabilisée, car la séquence de la TATA box du promoteur est imparfaite (TATGT par rapport à la séquence de référence TATAA).

La séquence CAP est constituée de **deux séquences répétées inversées** qui peuvent chacune fixer un **monomère** d'une protéine qu'on appelle **CAP** pour Catabolite Activator Protein.

Cette protéine est un facteur **transrégulateur** activateur de l'opéron. Elle possède un domaine de liaison pour une petite molécule qu'on appelle **l'AMP cyclique** et dont la **production dans la cellule est inversement corrélée à la présence de glucose. ++**

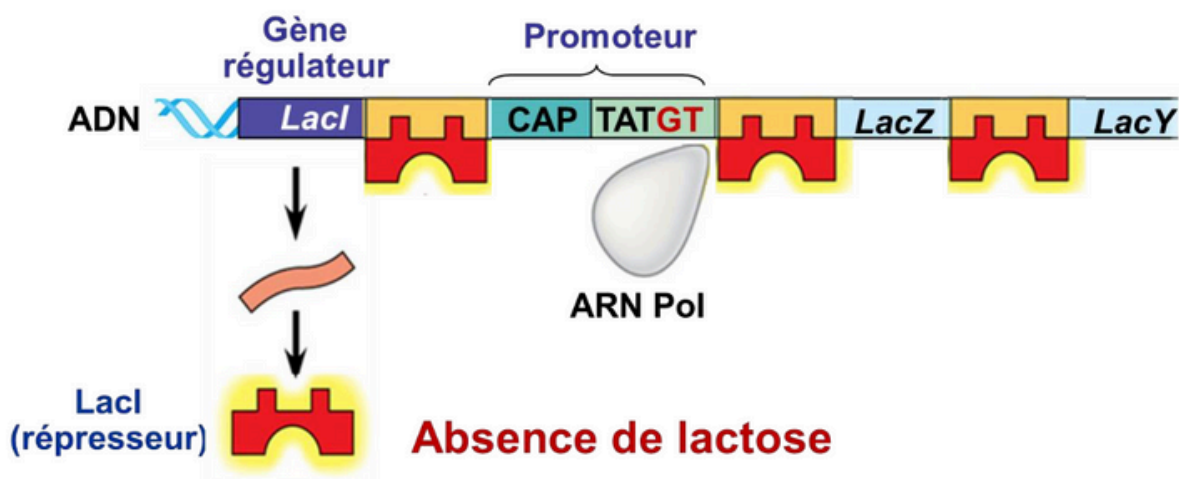


Ainsi, en absence de glucose, la **protéine CAP** va pouvoir fixer l'**AMP cyclique** et passer dans une conformation active. Elle pourra alors ainsi se lier à sa séquence cible sur le promoteur et **stabiliser** l'ARN polymérase.



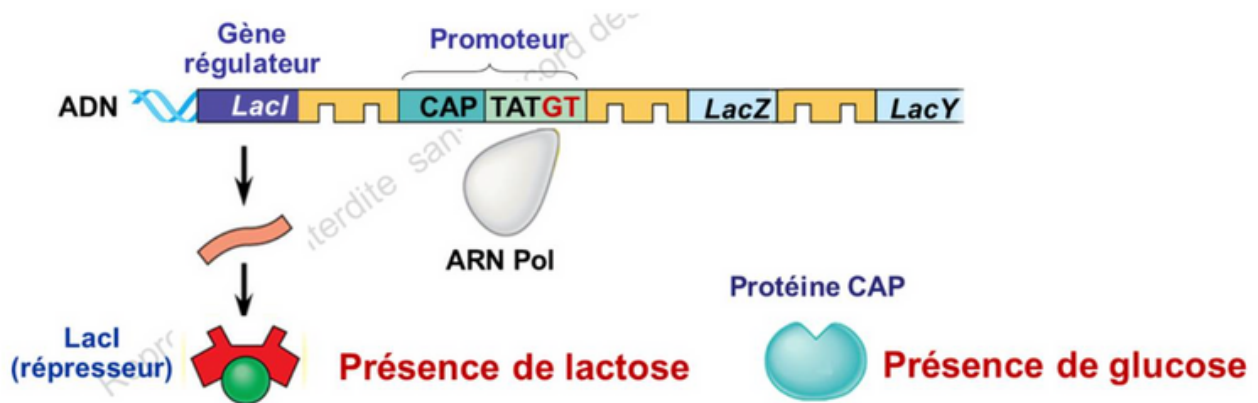
En résumé, on va pouvoir ainsi distinguer **trois états transcriptionnels de l'opéron. ++**

En l'**absence de lactose**, l'opéron va être dans un état réprimé. La protéine LacI est en effet dans une conformation qui lui permet de se fixer aux séquences opératrices et **d'enfermer** le promoteur, **bloquant** ainsi la fixation de l'ARN polymérase et la transcription.



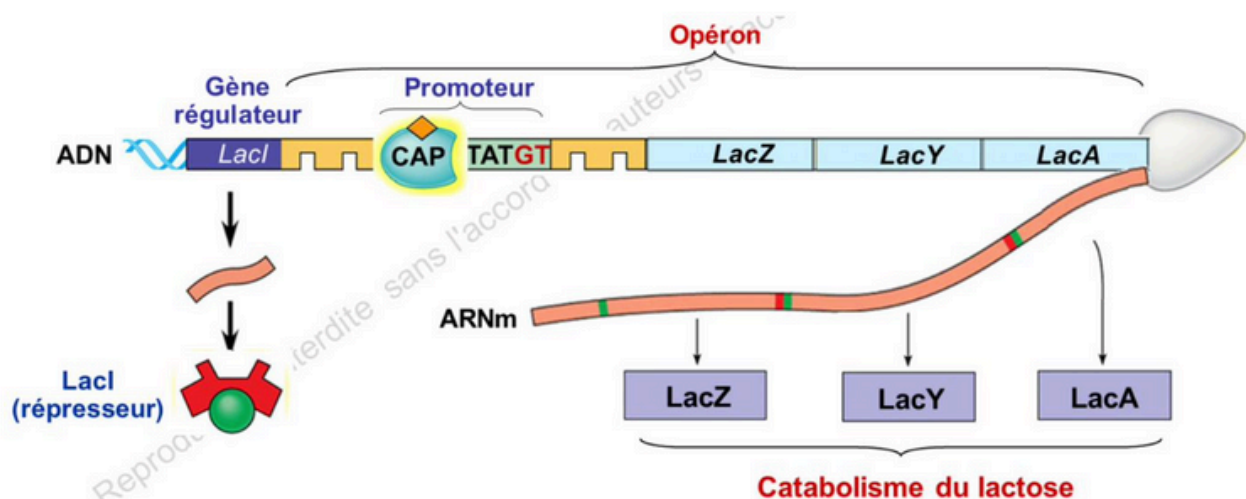
En présence de **lactose et de glucose**, l'opéron va être dans un état **permissif**. En effet, le lactose va jouer son rôle inducteur. Il va se fixer au **répresseur** LacI et changer sa conformation, ce qui l'empêche de se fixer à l'opérateur.

Mais le **glucose** qui est ici présent va jouer un **rôle répresseur**. Il va empêcher la production d'AMP cyclique, l'activation de la protéine CAP et sa liaison à sa séquence cible. Ainsi, **l'affinité** de la polymérase pour le promoteur et la transcription restent **faibles**.



Enfin, en présence de **lactose seul**, l'opéron va être dans un état **pleinement activé**. Ici, les effets inducteurs du lactose et de l'AMP cyclique vont s'additionner. Le lactose va se fixer au répresseur et l'empêcher de se lier à l'opérateur.

L'AMP cyclique va activer la **protéine CAP** qui lie le promoteur. Ainsi, la protéine CAP va **stabiliser** l'ARN polymérase, laquelle transcrit de façon optimale les gènes de l'opéron, **activant** ainsi le catabolisme du lactose.



Conclusion :

Pour conclure, nous venons de voir que la régulation de l'expression des gènes est **purement transcriptionnelle chez les procaryotes**.

Un opéron est un ensemble constitué par une **juxtaposition** de séquences codantes de gènes et dont l'expression peut être **induite** ou **réprimée** de façon coordonnée par différents **éléments régulateurs**.

L'état transcriptionnel de base d'un opéron dit **inductible** est **réprimé** et l'état transcriptionnel de base d'un opéron dit **répressible** est **activé**.

L'induction ou la répression d'un opéron va faire intervenir des **protéines transrégulatrices** qui sont capables de se lier à l'ADN au niveau des **séquences cisrégulatrices spécifiques**.

La capacité des facteurs **transrégulateurs** à se lier à l'ADN va dépendre de leur **conformation**, elle-même soumise à la **disponibilité** de ligands corégulateurs.

Et ces principes de régulation **transcriptionnelle** vont s'appliquer également aux **eucaryotes** chez lesquels la régulation de l'expression des gènes s'est complexifiée et s'opère également à d'autres niveaux.



QCM :

Question 1 : Chez les procaryotes, l'absence de noyau autorise la simultanéité de la transcription et de la traduction

Vrai

Faux

Question 2 : Indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) Un opéron est un regroupement de gènes soumis à une régulation commune
- B) La transcription de l'opéron produit un polycistron qui doit subir une maturation avant d'être traduit
- C) Un polycistron est un ARN messager constitué par l'enchaînement de séquences codantes de plusieurs gènes

Question 3 : Indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La régulation en cis d'un opéron dépend de séquences contenues dans l'opéron et qui fixent des protéines capables d'activer ou de réprimer sa transcription
- B) La régulation en trans d'un opéron dépend de protéines possédant un domaine de fixation aux séquences cis-régulatrices et un domaine de liaison à des ligands modulant leur conformation
- C) La transcription d'un facteur trans-régulateur dépend d'un gène contenu dans l'opéron

Question 4 : Un opéron répressible est un opéron constitutivement actif et généralement impliqué dans une voie anabolique

Vrai

Faux



Question 5 : Un opéron inductible est un opéron constitutivement réprimé et impliqué dans une voie catabolique

Vrai

Faux

Question 6 : Indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) En présence de glucose et de lactose, la bactérie E. Coli catabolise préférentiellement le glucose jusqu'à épuisement avant de pouvoir utiliser le lactose
- B) Le temps de latence entre l'épuisement du glucose et l'utilisation du lactose correspond à l'activation de l'expression des gènes du catabolisme du lactose
- C) Aucune des propositions ci-dessus

Question 7 : La protéine LacI réprime l'opéron lactose de façon constitutive en se fixant aux séquences cis-régulatrices de l'opérateur

Vrai

Faux

Question 8 : La présence de lactose modifie la conformation de la protéine LacI et l'empêche de réprimer l'opéron

Vrai

Faux

Question 9 : En présence de lactose et de glucose, la transcription des gènes de l'opéron est maximale

Vrai

Faux



Question 10 : Choisissez l'affirmation exacte.

- A) La transcription et la traduction sont des étapes physiquement et fonctionnellement distinctes chez les procaryotes
- B) La régulation de l'expression des gènes procaryotes est purement transcriptionnelle

Question 11 : Choisissez l'affirmation exacte.

- A) Chaque gène d'un opéron est régulé de façon individuelle
- B) Un opéron contient sous une forme compacte la séquence codante de plusieurs gènes impliqués dans une même voie

Question 12 : Choisissez l'affirmation exacte.

- A) Les principes de régulation de l'expression des gènes procaryotes leurs sont spécifiques
- B) La régulation d'un opéron dépend de séquences cis-régulatrices, de facteurs trans-régulateurs qui s'y fixent et de ligands co-régulateurs modulant la conformation de ces derniers



CORRECTION :

Question 1 : Chez les procaryotes, l'absence de noyau autorise la simultanéité de la transcription et de la traduction

Vrai

Faux

La traduction d'un ARNm peut débuter alors même que sa synthèse n'est pas achevée. Aussi, la régulation de l'expression des gènes procaryotes est essentiellement transcriptionnelle.

Question 2 : Indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

A) Un opéron est un regroupement de gènes soumis à une régulation commune

B) La transcription de l'opéron produit un polycistron qui doit subir une maturation avant d'être traduit

→ Le polycistron est immédiatement mature et sa traduction peut débuter avant la fin de sa synthèse

C) Un polycistron est un ARN messager constitué par l'enchaînement de séquences codantes de plusieurs gènes

Question 3 : Indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

A) La régulation en cis d'un opéron dépend de séquences contenues dans l'opéron et qui fixent des protéines capables d'activer ou de réprimer sa transcription

B) La régulation en trans d'un opéron dépend de protéines possédant un domaine de fixation aux séquences cis-régulatrices et un domaine de liaison à des ligands modulant leur conformation

C) La transcription d'un facteur trans-régulateur dépend d'un gène contenu dans l'opéron

→ Le gène en question ne fait pas partie de l'opéron et peut en être très éloigné.



Question 4 : Un opéron répressible est un opéron constitutivement actif et généralement impliqué dans une voie anabolique

Vrai

Faux

Si l'opéron est dit répressible, c'est bien qu'il est habituellement activé. De plus, il sera réprimé par la molécule dont il permet la synthèse lorsqu'elle fait défaut. C'est donc bien un opéron anabolique (ex: opéron tryptophane).

Question 5 : Un opéron inductible est un opéron constitutivement réprimé et impliqué dans une voie catabolique

Vrai

Faux

Si l'opéron est dit inductible, c'est bien qu'il est habituellement réprimé. De plus, il sera activé par la molécule dont il permet le catabolisme lorsqu'elle est présente. C'est donc bien un opéron catabolique (ex: opéron lactose).

Question 6 : Indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

A) En présence de glucose et de lactose, la bactérie E. Coli catabolise préférentiellement le glucose jusqu'à épuisement avant de pouvoir utiliser le lactose

B) Le temps de latence entre l'épuisement du glucose et l'utilisation du lactose correspond à l'activation de l'expression des gènes du catabolisme du lactose

C) Aucune des propositions ci-dessus

Question 7 : La protéine Lacl réprime l'opéron lactose de façon constitutive en se fixant aux séquences cis-régulatrices de l'opérateur

Vrai

Faux

Elle empêche ainsi le passage de l'ARN polymérase et l'activation de l'opéron



Question 8 : La présence de lactose modifie la conformation de la protéine Lacl et l'empêche de réprimer l'opéron

Vrai

Faux

C'est le mécanisme par lequel le lactose induit l'opéron et l'expression des gènes de son catabolisme

Question 9 : En présence de lactose et de glucose, la transcription des gènes de l'opéron est maximale

Vrai

Faux

Bien que le lactose autorise la transcription de l'opéron, la présence de glucose empêche la production d'AMPc et l'activation de la protéine CAP qui permet de stabiliser l'ARN polymérase sur son promoteur "imparfait".

Question 10 : Choisissez l'affirmation exacte.

A) La transcription et la traduction sont des étapes physiquement et fonctionnellement distinctes chez les procaryotes

B) La régulation de l'expression des gènes procaryotes est purement transcriptionnelle

Question 11 : Choisissez l'affirmation exacte.

A) Chaque gène d'un opéron est régulé de façon individuelle

B) Un opéron contient sous une forme compacte la séquence codante de plusieurs gènes impliqués dans une même voie

Question 12 : Choisissez l'affirmation exacte.

A) Les principes de régulation de l'expression des gènes procaryotes leurs sont spécifiques

B) La régulation d'un opéron dépend de séquences cis-régulatrices, de facteurs trans-régulateurs qui s'y fixent et de ligands co-régulateurs modulant la conformation de ces derniers

