

## L'opéron lac : d'un modèle bactérien à un langage pour la régulation génique

The lac Operon: From a Bacterial Model to a Language for Gene Regulation

Maïka Harvey<sup>1\*</sup>

1. Université d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada

\*Auteur correspondant. Courriel : [mharv082@uottawa.ca](mailto:mharv082@uottawa.ca)

### Résumé | Abstract

Cet article propose un commentaire historique et conceptuel sur le modèle d'opéron formulé par Jacob et Monod à partir de l'étude du système lac chez *Escherichia coli* en 1961. Il rappelle comment l'introduction de gènes régulateurs, de séquences opératrices et d'un messenger instable, l'ARNm, a permis de concevoir la régulation de l'expression génique comme un problème de logique conditionnelle fondé sur des circuits de décision ON/OFF qui intègrent plusieurs signaux, plutôt que comme une simple lecture linéaire de l'ADN. Le texte montre que l'opéron lac reste un exemple canonique dans l'enseignement de la biologie moléculaire, au cœur des manuels et d'outils d'évaluation et qu'il structure encore les premières représentations étudiantes de la régulation génique. Enfin, il met en évidence l'influence durable du modèle d'opéron sur la biologie de synthèse et la biologie des systèmes, où la logique répresseur-opérateur, les architectures modulaires et la notion de circuits régulateurs continuent d'inspirer la conception de réseaux génétiques artificiels, parmi d'autres sources conceptuelles.

This article offers a historical and conceptual commentary on the operon model formulated by Jacob and Monod from the study of the lac system in *Escherichia coli* in 1961. It recalls how the introduction of regulatory genes, operator sequences, and an unstable messenger, mRNA, made it possible to conceive gene expression regulation as a problem of conditional logic based on ON/OFF decision circuits that integrate multiple signals, rather than as a simple linear reading of DNA. The text shows that the lac operon remains a canonical example in molecular biology teaching, at the heart of textbooks and assessment tools, and that it still structures students' initial representations of gene regulation. Finally, it highlights the lasting influence of the operon model on synthetic biology and systems biology, where repressor-operator logic, modular architectures, and the notion of regulatory circuits continue to inspire the design of artificial genetic networks, among other conceptual sources.

**Mots-clés:** Opéron lac, régulation génique, Jacob et Monod, régulation négative, répresseur-opérateur, biologie de synthèse

### Introduction

Au début des années 1960, les biologistes savaient que l'ADN porte l'information héréditaire, mais ils ne disposaient pas encore d'un cadre clair pour expliquer comment les cellules activent ou répriment sélectivement leurs gènes selon l'environnement. Des expériences de croissance bactérienne, par exemple, des courbes de croissance d'*Escherichiacoli* montrant une phase de latence lors du passage d'un sucre préféré à un sucre secondaire, indiquaient que la production d'enzymes suit la disponibilité des nutriments, sans mécanisme formalisé pour expliquer de tels choix d'expression génique. En 1961, François Jacob et Jacques Monod combrent cette lacune en proposant le modèle d'opéron pour expliquer l'expression inductible de groupes de gènes chez les bactéries. En introduisant des gènes régulateurs, des opérateurs, des promoteurs et un messenger instable, plus tard identifié comme l'ARNm, ils transforment la régulation de l'expression génique en

problème logique de décision plutôt qu'en lecture passive de l'ADN (1-3).

#### *Le modèle de l'opéron et le système lac*

Le modèle d'opéron de Jacob et Monod part d'une énigme précise : comment *E.coli* coordonne-t-il la synthèse des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose (2, 4) ? Des observations montrent que des enzymes apparentées peuvent être co-induites ou co-réprimées par le même métabolite, suggérant un contrôle commun de groupes de gènes (2, 4, 5). Par des analyses génétiques, notamment de mutants constitutifs et de diploïdes partiels, ils distinguent des éléments qui codent la structure des enzymes et d'autres qui en gouvernent la synthèse (2, 3). Ils proposent ainsi un modèle de régulation négative dans lequel un répresseur, produit par un gène régulateur, se lie à une séquence opératrice et bloque la transcription jusqu'à ce qu'un signal approprié l'inactive (2, 3). L'architecture de base comprend des gènes structuraux, une région de contrôle, y compris un promoteur (site de liaison de

l'ARN polymérase) et un opérateur, ainsi qu'un gène régulateur produisant un répresseur diffusible (2, 4). Dans l'opéron lac, le répresseur se fixe à l'opérateur en absence de lactose, empêchant la transcription des gènes nécessaires à l'utilisation de ce sucre (2, 4). La présence de lactose ou d'un analogue agit comme inducteur ; il se lie au répresseur, réduit son affinité pour l'opérateur et lève la répression, ce qui autorise la transcription (2, 4). Cependant, cette régulation est également modulée par un mécanisme de régulation positive impliquant le complexe CAP-AMPC. Le complexe CAP-AMPC est un facteur de transcription bactérien formé de la protéine activatrice du catabolisme (CAP) liée à l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). En conditions de faibles concentrations en glucose, l'augmentation du AMPC permet la formation du complexe CAP-AMPC, qui se fixe en amont du promoteur et favorise le recrutement de l'ARN polymérase, amplifiant ainsi la transcription (2, 4, 6). À l'inverse, en présence de glucose, ce mécanisme est inhibé, ce qui limite l'expression de l'opéron, même si le lactose est disponible. La régulation du système lac repose donc sur une intégration de signaux négatifs et positifs, permettant une réponse fine aux conditions environnementales. L'information circule de l'ADN vers les protéines via un messenger transitoire, l'ARNm, qui transmet les décisions régulatrices de l'opéron à la machinerie de traduction (1, 2, 4).

#### *L'impact conceptuel et les circuits géniques*

L'élégance du modèle d'opéron tient autant à son explication du métabolisme du lactose qu'à sa portée générale pour comprendre la régulation de l'expression génique (1, 3). Jacob et Monod proposent que des combinaisons variées de gènes régulateurs, d'opérateurs et de gènes structuraux puissent générer des profils d'expression très différents (2, 3). Des études ultérieures sur d'autres systèmes bactériens montrent que la régulation coordonnée de groupe de gènes est une stratégie courante pour contrôler la synthèse d'enzymes (4, 6). Dans cette perspective, les gènes peuvent être envisagés comme des éléments de circuits régulateurs intégrant différentes conditions biologiques. Leur expression résulte alors de l'interaction de signaux multiples, permettant une réponse adaptée à l'environnement cellulaire. Le système lac illustre ce principe : son expression est activée en présence de lactose et réprimée lorsque des sources de carbone préférées, comme le glucose, sont disponibles (4, 6, 7). Des approches de modélisation mathématique ont également revisité les principes de conception du circuit lac, confirmant la robustesse de son architecture (5). Cette manière de représenter la cellule comme un ensemble de circuits de décision précède de plusieurs décennies le vocabulaire de la biologie des systèmes et des réseaux (1, 3, 7).

#### *Le rôle dans l'enseignement*

Plus de 60 ans plus tard, l'opéron lac reste un exemple canonique dans l'enseignement de la biologie moléculaire et cellulaire, omniprésent dans les manuels et les cours d'introduction (4, 8). Il sert à illustrer des promoteurs, opérateurs, répresseurs et inducteurs, ainsi que la distinction entre les gènes structuraux et les gènes régulateurs (4, 8). Un instrument d'évaluation

conceptuelle consacré à l'opéron lac a même été développé pour évaluer systématiquement la compréhension des étudiants, signe de sa place centrale dans les programmes de génétique. L'opéron inspire aussi de nombreux travaux pratiques, des dosages de  $\beta$ -galactosidase aux systèmes d'expression inductibles par l'isopropyl  $\beta$ -D-1-thiogalactopyranoside en clonage et production de protéines (4, 9). Pour plusieurs étudiants, leur premier contact avec la régulation génique passe par ce modèle, qui reste un schéma mental même lorsqu'ils abordent ensuite la chromatine eucaryote ou des réseaux de facteurs de transcription plus complexes (4, 8).

#### *De l'opéron à la biologie de synthèse et des systèmes*

Au-delà de son rôle pédagogique, le modèle d'opéron a profondément marqué la biologie de synthèse et la biologie des systèmes (1, 7). Les circuits de biologie de synthèse réutilisent explicitement la logique répresseur-opérateur et des architectures proches de celles proposées par Jacob et Monod (6, 7). Des revues de biologie de synthèse soulignent que l'idée de parties modulaires et recombinables, incluant opérateurs, régulateurs et promoteurs, s'inscrit dans la continuité du modèle d'opéron, tout en s'appuyant sur d'autres avancées conceptuelles et technologiques (6, 7). Cette vision modulaire sous-tend aujourd'hui la conception de réseaux régulateurs aux comportements ciblés, de simples interrupteurs et dispositifs de mémoire jusqu'à des portes logiques plus complexes (6, 7). Même lorsque l'on intègre des niveaux supplémentaires, comme la régulation épigénétique ou des protéines et ARN programmables, l'idée d'assembler des composants régulateurs en circuits reste fortement inspirée par cette première formulation, parmi d'autres influences majeures telles que le développement des technologies d'ADN recombinant et des outils de régulation génétique programmable (6, 7).

## **Réflexion et l'actualité du modèle**

L'influence durable de l'article de 1961 se voit de la manière dont les étudiants décrivent la régulation génique : souvent sous forme de cartoon, avec un répresseur posé sur un opérateur comme un barrage et le lactose comme clé qui libère l'expression des gènes (1, 8). Ce dessin simplifié ouvre sur des idées plus profondes de flux d'information, de rétroaction et de prise de décision au sein des cellules (4, 8). Dans les laboratoires d'enseignement, des systèmes d'expression inductibles dérivés du contrôle lac sont utilisés de façon routinière, souvent sans rappeler qu'ils prennent racine dans un modèle de métabolisme bactérien proposé en 1961 (4, 9). Relire l'article original met en évidence à la fois l'audace de ses hypothèses et la précision de ses prédictions et montre comment un modèle conceptuel peut orienter des décennies d'expériences (1, 2). Le modèle d'opéron de Jacob et Monod reste ainsi une référence parce qu'il offre un cadre logique et visuel pour penser la régulation génique, accessible aux étudiants, mais suffisamment riche pour nourrir la biologie de synthèse et des systèmes contemporains (1, 3). Dans le contexte actuel des données omiques et des paysages régulateurs très complexes, revenir à l'opéron lac rappelle combien une grande partie de notre langage actuel (régulateurs, opérateurs, circuits, logique) était déjà là en 1961 (1-

3, 7). Pour les apprenants comme pour les chercheurs, il demeure plus qu'un exemple de manuel. Il montre comment un modèle bien construit peut révéler des principes qui traversent les générations en biologie moléculaire.

## Références

1. M. Yaniv. The 50th anniversary of the publication of the operon theory in the *Journal of Molecular Biology*: past, present and future. *J. Mol. Biol.* 409, 1-6 (2011).
2. F. Jacob, J. Monod. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 3, 318-356 (1961).
3. M. Lewis. A tale of two repressors. *J. Mol. Biol.* 409, 14-27 (2011).
4. F. C. Neidhardt, R. Curtiss III, Eds. *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology* (ASM Press, Washington, DC, ed. 2, 1996).
5. M. A. Savageau. Design of the lac gene circuit revisited. *Math. Biosci.* 231, 19-38 (2011).
6. I. Bervoets, D. Charlier. Diversity, versatility and complexity of bacterial gene regulation mechanisms: opportunities and drawbacks for applications in synthetic biology. *FEMS Microbiol. Rev.* 43, 304-339 (2019).
7. M. A. English, R. V. Gayet, J. J. Collins. Synthetic biology within the operon model and beyond. *Annu. Rev. Biochem.* 90, 221-244 (2021).
8. K. M. Stefanski, G. E. Gardner, R. L. Seipelt-Thiemann. Development of a Lac Operon Concept Inventory (LOCI). *CBE Life Sci. Educ.* 15, ar24 (2016).
9. F. W. Studier. Protein production by auto-induction in high density shaking cultures. *Protein Expr. Purif.* 41, 207-234 (2005).