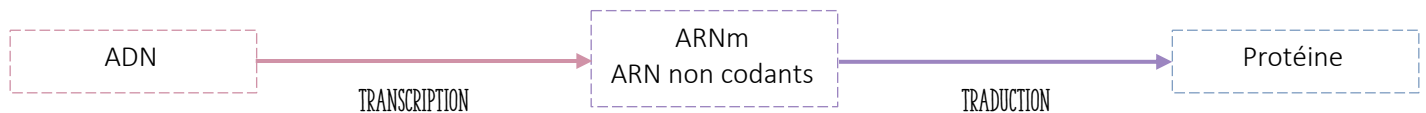


ORGANISATION DU NOYAU

I. GÉNÉRALITÉS SUR L'EXPRESSION GÉNIQUE

Génome = Ensemble des séquences d'ADN présentes dans les chromosomes et par extension dans le noyau
Génotype lié au génome ≠ Phénotype lié au transcriptome et au protéome ++



MNÉMO NUL :

Pour créer un livre, il faut commencer par l'écrire donc transcrire la pensée de l'auteur puis le traduire pour le vendre à l'étranger, pas dans l'autre sens 🤔

Dans une cellule, on retrouve :

GÉNOME

On considère que le **génom**e est « à peu près » le **même** dans toutes nos cellules malgré le fait qu'il existe de petites **variations**.

TRANSCRIPTOME

→ Ensemble des **ARN** (transcrits) présents au sein d'une **cellule**
→ Les cellules ne disposent **pas** toutes du **même transcriptome**, il s'agit de l'expression phénotypique du génome

Certains ARN :
- Agissent en tant qu'**ARN** comme les **ribozymes**

PROTÉOME

→ Ensemble des **protéines** présentes au sein d'une cellule
→ Les cellules ne disposent **pas** toutes du **même protéome**

Principe de biologie moléculaire

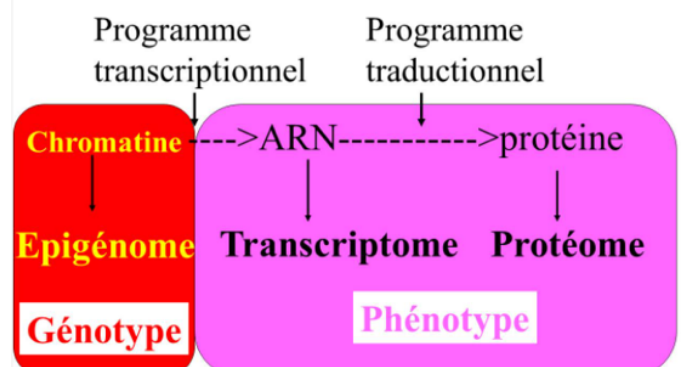
On passe du génotype au phénotype par un programme transcriptionnel couplé à un programme traductionnel

Le -ome est un suffixe qui est de plus en plus utilisé en biologie pour décrire l'**ensemble des molécules** d'une cellule ou d'un tissu. Quand on parle de **gène**, on parle d'**unité fonctionnelle** de l'ADN.

Mais quand on parle du **génom**e, on parle de l'**ensemble des gènes**. Le -ome est utilisé pour d'autres constituants cellulaires comme le **métabolome** (ensemble des métabolites), **lipidome** (ensemble des lipides) ...

Grâce aux nouvelles technologies, il est possible de connaître toutes les collections de ces molécules.

Le dogme de la biologie moléculaire décrit les principales étapes de l'expression des gènes





PROBLÈME : L'ADN **seul** ne sert à **rien** et il ne définit pas le génotype. Ce n'est donc **pas** le **génom**e seul qui agit



SOLUTION : Le génotype est défini pas l'ADN associé à des protéines, c'est ce qu'on appelle la **chromatine**. Au lieu de parler de génotype, il faut parler d'**épigénom**e. Les cellules n'ont **pas** le **même épigénom**e bien qu'elles aient le **même génotype** : on parle d'**épigénotype**

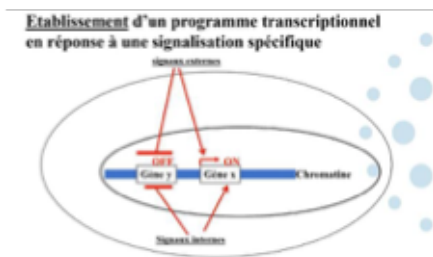
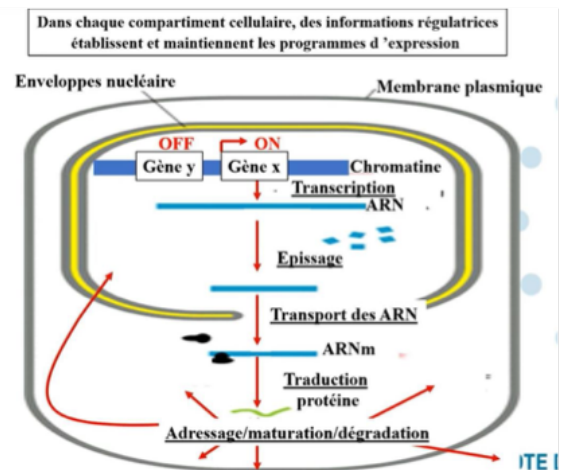
II. CONTRÔLE DES GÈNES (GÈNES ON OU OFF)

Tous les gènes ne s'expriment pas, ce qui explique qu'ils ne sont pas transcrits en ARN et donc expliquant l'existence de différents transcriptomes en fonction du type cellulaire. Il existe :

→ Gène **ON** : **s'expriment**. Ils sont **transcrits** dans le noyau en ARN puis l'ARN est mûré par un phénomène d'épissage puis transporté à travers les pores nucléaires vers le cytosol où il sera traduit en protéine (gènes codants)

→ Gène **OFF** : ne s'expriment **pas** dans cette cellule

⚠ Cela ne veut pas dire qu'ils ne s'expriment pas dans une autre cellule



POURQUOI CERTAINS GÈNES SONT ON ET D'AUTRES OFF ?

→ Dépend du **programme transcriptionnel** (qui est responsable du transcriptome)

→ Décision pas faite toute seule car elle est **aidée** par des **signaux** qui viennent de l'**extérieur** de la cellule (signaux exogènes) ou des signaux venant de l'**intérieur** de la cellule (signaux endogènes)

Un gène ne s'exprime **pas tout seul**. Un gène donne une **information** génétique, que ce soit sous forme d'ARN ou d'ARN qui peut donner une protéine. L'expression se fait en fonction d'**éléments de régulation proximaux** ou **distaux** qui sont des séquences. Ces séquences déterminent un certain **état** de la chromatine en fonction des facteurs exogènes ou endogènes et éventuellement d'une **mémoire** chromatinienne.

A. CONTRÔLE PROXIMAL

PROMOTEUR

Définition : Élément de régulation le **+ proche** du gène

Rôle : **Origine** et **début** de la transcription

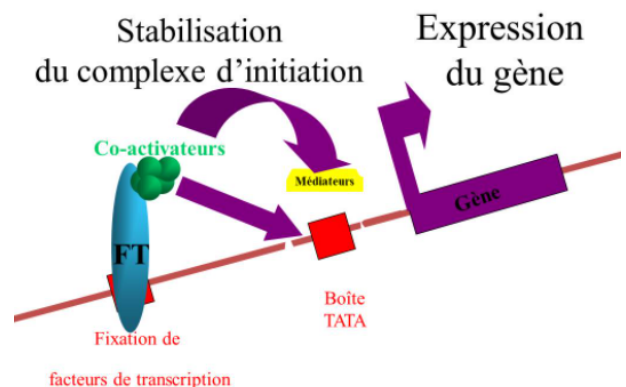
Séquence particulière du promoteur : **Boîte TATA** (cf. biomol)

ARN POLYMÉRASE

3 Types : ARN polymérase I, ARN polymérase II et ARN polymérase III

Rôle : Débute la **transcription**

Où : Sur des petits signaux qui sont contenus dans la boîte promotrices, appelée TATA box (Boîte TATA)





PROBLÈME : L'ARN polymérase ne réalise pas la transcription toute seule car ce n'est pas un complexe stable



SOLUTION : Des facteurs vont l'assister

Parmi ces facteurs :

→ Il existe des facteurs qui **stabilisent** l'ARN polymérase en amont du gène soit **directement** soit via des **co-activateurs** afin de permettre la **transcription** = rôle des facteurs de transcription.

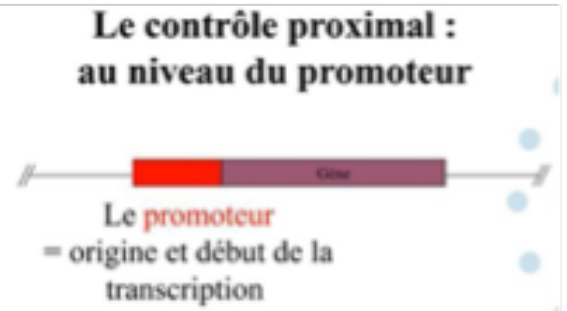
→ Ces facteurs agissent tous de différentes façons, mais de façon schématique, ils vont interagir avec l'ADN de manière **spécifique** pour aller **activer** ce **promoteur** en particulier et pas un autre.

CO-ACTIVATEURS

Définition : Protéines qui se fixent sur le FT

Rôle : Pont stabilisateur avec les sous-unités de l'ARN polymérase ou avec un complexe associé appelé complexe médiateur

Le contrôle proximal participe à contribuer aux conditions nécessaires pour que le gène puisse s'exprimer.



Ce contrôle est essentiel, mais l'expression du gène ne dépend pas que du contrôle proximal (plus compliqué) ++

B. CONTRÔLE DISTAL

CARACTÉRISTIQUES COMMUNES

→ 2 grands types : **enhancers** et **silencers**

→ À la différence du promoteur, les enhancers et silencers peuvent être à des **positions variables** par rapport au gène. Ils agissent à **distance**.

→ Ils sont associés à des **protéines**, mais ce sont souvent les **mêmes** facteurs de transcriptions que nous retrouvons dans le promoteur. Cela peut s'expliquer en partie parce que l'**action** des enhancers et des silencers à distance se fait en formant des **boucles** dans l'ADN. Il y a donc une **rencontre** dans l'espace entre les **enhancers / silencers** et la **structure** de la chromatine.

ENHANCERS

Rôle : **Suractive** le gène = activation du gène (enhancer ~ avancer donc plutôt activation)

SILENCERS

Rôle : **Réprime** le gène (silencer ~ silence donc plutôt un ralentisseur)

LOCALISATION : Les éléments de cette super-régulation peuvent être en position **variable** par rapport au promoteur :

→ En **amont** du gène (5')

→ En **aval** du gène (3')

→ Et dans différents types d'orientations, ils sont dits orientation indépendante

→ **CIS** : portés par la **même** molécule d'ADN, le même chromosome (+ fréquent)

→ **TRANS** : portés par un **autre** chromosome ce qui correspond à un phénomène de **transvection** qui sont très bien caractérisés chez la drosophile, mais aucun cas n'a été démontré chez l'homme (cas particulier et plus rare)



PROBLÈME : Étant donné qu'ils agissent à distance et comme dans le génome il existe une multitude de gènes, si les enhancers et silencers agissent de manière orientation indépendante et à distance, ils vont activer plusieurs gènes en même temps, ce qui risque d'aboutir à une **cacophonie génétique**.



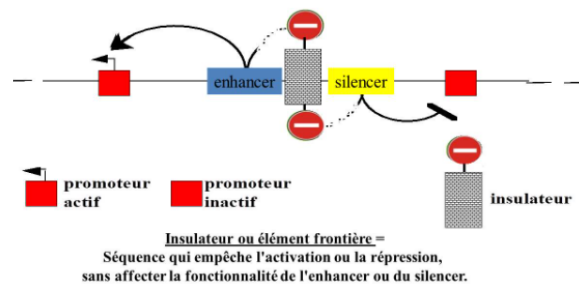
SOLUTION : Les éléments régulateurs aka les **insulateurs** empêchent cette cacophonie génétique en limitant le champ d'action des enhancers et des silencers.

C. CONTRÔLE DE LA TRANSCRIPTION PAR LES INSULATEURS

INSULATEUR AUSSI APPELÉ « ÉLÉMENT FRONTIÈRE »

Essentiels à l'expression des gènes

Définition : Séquence d'ADN très caractérisés qui **empêche** l'activation ou la répression sans **affecter** la **fonctionnalité** de l'enhancer ou du silencer simplement en **affectant** sa **directionnalité**



Exemple (schéma) :

On a deux promoteurs (boîtes rouges) :

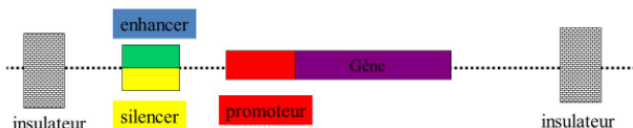
→ celui de droite non actif

→ celui de gauche actif

Tous les deux sous le contrôle de l'insulateur (gris)

Celui de droite ne s'exprime pas puisqu'il est sous la dépendance du silencer. Et l'autre promoteur (gauche) s'exprime puisqu'il est sous la dépendance de l'enhancer.

⚠ Le silencer ne peut **pas agir** sur l'autre gène puisqu'entre l'enhancer et le silencer, il y a une **séquence régulatrice** (élément **frontière**) qui ne va pas empêcher l'activation de ces enhancers ou silencers, mais empêcher leur directionnalité et servir de **panneau de signalisation** dans le génome (panneau de sens interdit) ++



Un gène s'exprime en fonction de son **promoteur**, de son **environnement** et de la présence d'**enhancers** ou de **silencers**. L'ensemble est borné par des séquences **insulatrices**, créant ainsi des **domaines de co-expression** des gènes

III. EXEMPLES DE GÈNES ON OU OFF

A. CAS SIMPLE : ACTIVATION D'UN SEUL GÈNE DANS UNE CELLULE (PROGRAMME TRANSCRIPTIONNEL NE DÉPEND PAS QUE D'UN SEUL GÈNE)



FIBROBLASTE : n'est PAS une cellule musculaire ⚠

MYOTUBE : Cellule musculaire qui peut être différenciée dans vos boîtes de pétri en laboratoire

Conditions initiales : Fibroblaste

But : **Modifier** l'expression d'un **gène**, d'une **famille** de gènes plus exactement du **fibroblaste** en sachant que cette famille correspond à des **facteurs** intervenant dans la **différenciation musculaire**.

Comment : En **activant** l'expression d'un **facteur myogénique**

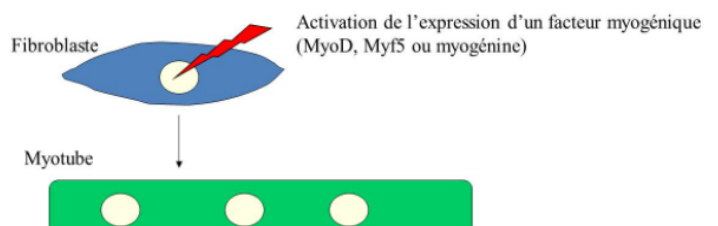
Conséquence : **Transformer** du **fibroblaste** en **myotube** (grâce à l'activation de ces facteurs spécifiques)

Cela va entraîner l'expression de toute une batterie de **gènes du muscle** :

→ **Appareil contractile** : Actine, Myosine

→ **Métabolisme** : Créatine phosphokinase (hum la bioch ☀)

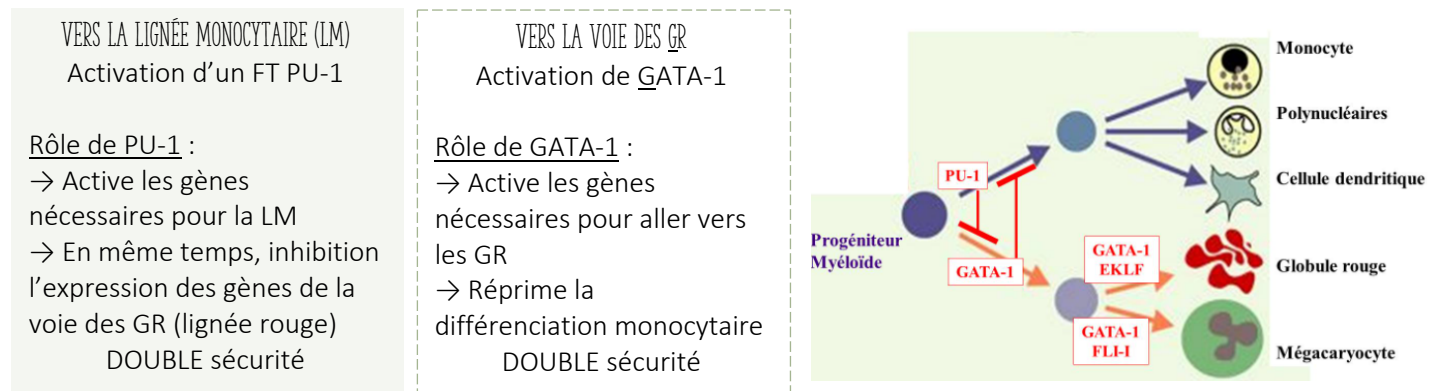
→ **Stimulation nerveuse** : Récepteur à l'acétylcholine



B. CAS COMPLIQUÉ : LA RÉALITÉ : LA DIFFÉRENCIATION DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Les **cellules souches hématopoïétique** vont donner différentes lignées de **progéniteurs**, dont les progéniteurs **myéloïdes** (ressemblance et utilisation entre les cellules souches et les cellules progénitrices). Tout un chemin de **programmations** transcriptionnelles dépendantes de facteurs de transcriptions **uniques** permet de donner des cellules totalement différenciées qui se retrouvent dans la **circulation sanguine** (monocytes, polynucléaires, cellules dendritiques, globules rouges et mégacaryocytes).

À partir du progéniteur myéloïde :



Au deuxième carrefour de cette différenciation, toute une combinaison de facteurs de transcription peut aboutir à cette différenciation, c'est également l'**histoire de la cellule souche** qui permet d'**orienter** vers la **différenciation**.

→ La **diversité** des **programmes transcriptionnels** est importante dans la **fonction** des cellules et des tissus.
→ L'action combinée de plusieurs gènes génère la **diversité** des programmes.

C. ENCORE PLUS COMPLIQUÉ...

Pour que le gène s'exprime ou qu'il ne s'exprime pas, ça va dépendre de la structure de sa chromatine et pas uniquement de sa séquence :

→ Un gène **s'exprime** quand il a une chromatine **ouverte** et **accessible** aux FT
→ Un gène ne s'exprime **pas** quand il a une chromatine **fermée** donc **non** accessible aux FT

DIFFÉRENCE ENTRE LES PHÉNOMÈNES GÉNÉTIQUES ET LES PHÉNOMÈNES ÉPIGÉNÉTIQUES

RÉGULATION GÉNÉTIQUE : signal qui modifie l'**expression d'un gène** en fonction de son **histoire** et de son **environnement** et lorsque le signal est **absent**, le gène n'est **plus actif**

RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE : Les gènes **continuent** d'être **ON/OFF** après avoir été exposé à un gène exogène que l'on a **retiré**

Le gène reflète l'histoire de la cellule. C'est ce qu'on appelle la **maintenance** du **programme transcriptionnel**. Les modifications de l'épigénome peuvent être **héritables** même en l'**absence** de signaux inducteurs.

Signaux -> changements de la structure de la chromatine -> modification de l'épigénome

