



Organisation du noyau (1/3, 2/3)

1) Notion de relation Génotype-Phénotype

A. Généralité sur l'expression génique

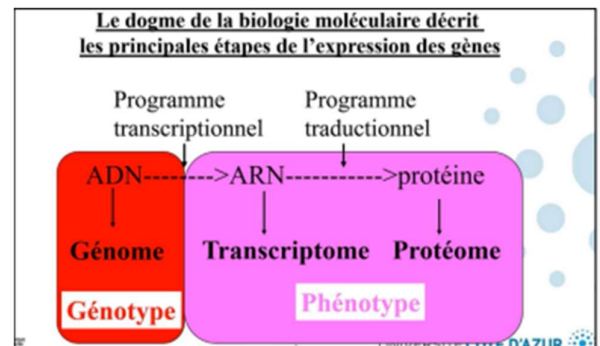
Le génome est l'ensemble des séquences d'ADN présentes dans les chromosomes, c'est-à-dire dans le noyau = **génotype**.

L'ADN $\xrightarrow{\text{Transcription}}$ ARN = **Transcriptome**

Remarque : 1 génome/cellule. On dit souvent que les cellules de notre corps sont constituées du même génome. Mais en fait c'est à peu près le même génome :
Certaines mutation peuvent apparaître.

Par contre avec le même génome les cellules n'ont **pas** le même **transcriptome** : en effet une cellule **épithéliale** et une cellule **immunitaire** n'ont pas besoin de produire les même protéines/ ni la même quantité. Donc chaque cellule n'exprime pas la même chose = **c'est l'expression phénotypique**.

Certains ARNs sont utilisés en tant que tel, **ex** : **ARN enzyme** : les ribozymes ou d'autres sont transcrit en protéines, **ex** : **ARNm** = **ARN messagers**.



Idem pour un même génome les cellules n'ont pas forcément les mêmes protéines. L'ensemble des protéines au sein d'une cellule s'appelle **le protéome**.

Le -ome est un suffixe qui est de plus en plus utilisé en biologie : **ensemble des molécules d'une cellule ou d'un tissu**.

Gène : unité fonctionnelle de l'ADN

Génome : Ensemble des gènes

Métabolosome : Ensemble des métabolites / **Lipidome** : Ensemble des lipides

Transcriptome : Ensemble des ARNs

Protéome : Ensemble des protéines

On passe de génotype au phénotype par un **programme transcriptionnel** et un **programme traductionnel**.
Aka la **Biologie moléculaire** (coucou les co-tut)

Mais une version aussi simplifiée est fautive. En effet en plus de l'ADN il y a des protéines qui permettent de bien organiser et exprimé le tout, **ADN + protéine associées = chromatine**.

Donc au lieu de parler de génome (ensemble des gènes) on parle d'épigénome (ensemble des gènes + protéines associées)

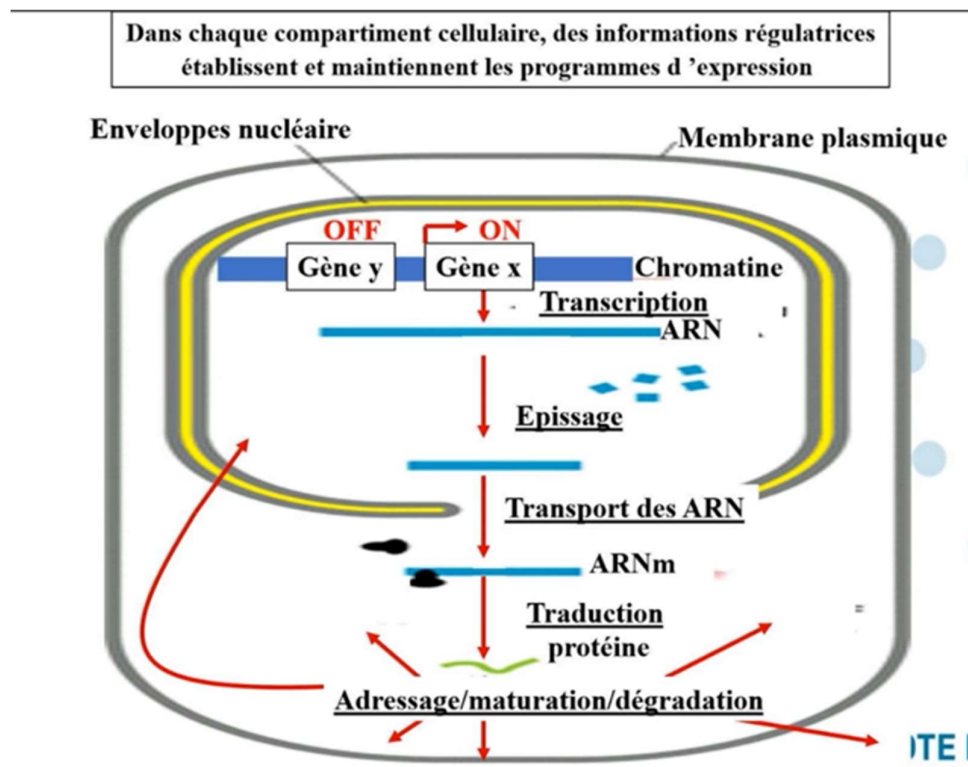
Et les cellules n'ont pas le même **épigénome** même si elles ont le même génome. On a un **épigénotype** différent chez chacun.

B. Contrôle des gènes

Tous les gènes ne **s'expriment pas**, ce qui explique qu'ils ne sont pas tous transcrits en ARN, ce qui explique qu'on ait pas le même **transcriptome** entre les différentes cellules : en effet cela dépend du type de cellule.

Gène ON : s'exprime dans la cellule concernée → donc sera transcrit en ARN, mûri par un phénomène d'épissage, puis une fois mûri il est transporté par les pores nucléaires vers le cytosol où il sera traduit en protéines.

Gène OFF : ne s'exprime pas dans la cellule concernée



Focus sur les gènes ON et gène OFF :

Le fait que certains gènes soient ON ou OFF dans différentes cellules dépend du **programme transcriptionnel** qui est responsable du transcriptome.

La décision de la cellule d'avoir des gènes OFF ou ON vient de signaux : de l'extérieur de la cellule (signaux **exogènes**), ou de l'intérieur (signaux **endogènes**). Elle est aidée à la décision.

- 1. Cas simple : Activation d'un seul gène dans une cellule.** (Dans ce cas, le programme transcriptionnel ne dépend que d'un seul gène)

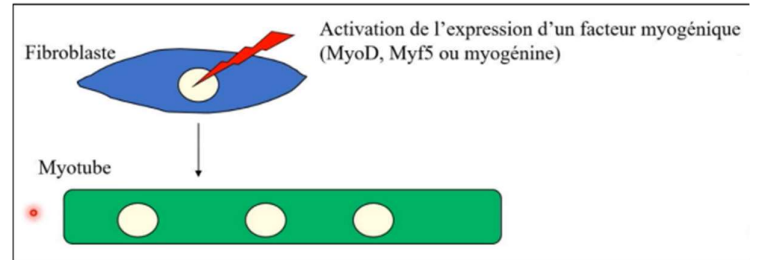
On utilise un fibroblaste sur lequel nous allons modifier l'expression d'une famille de gènes : ceux qui interviennent dans la différenciation musculaire.

(Le fibroblaste est une cellule du tissu conjonctif, qui est facilement cultivable mais vous le verrez mieux en **Histooo**, coucou les co-tut)

Donc dans une cellule de tissu conjonctif on va exprimer les gènes qui permettent la différenciation d'une cellule en cellule musculaire. Comment ? avec un facteur myogénique. L'activation de ses gènes entraînent la transformation du fibroblaste en myotube (cellule musculaire).

Ce facteur myogénique va entrainer l'expression de toute une famille de gène :

- Appareil contractile : Actine, myosine
- Métabolisme : Créatine phosphokinase
- Stimulation nerveuse : Récepteur à l'acétylcholine



2. Cas compliqué : La réalité : La différenciation des cellules souches hématopoïétique (cellule du sang)

En gros : Comment a partir de cellules souches on va obtenir les cellules de notre sang (aka : globule rouge, polynucléaires, monocytes...)

En fait :

Cellules souches hématopoïétiques → Progéniteurs (dont les progéniteurs myéloïdes) → D'autres cellules intermédiaires → cellules sanguines complètement différenciées (ex : globule rouge)

Lors de ce chemin entre progéniteurs myéloïdes et cellules complètement différenciées : On va avoir plein de **programmations transcriptionnelles** qui dépendent de **facteurs de transcriptions uniques**.

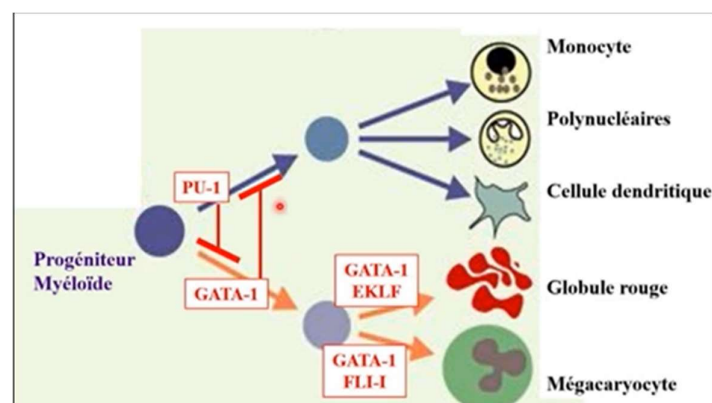
A partir du **progéniteur myéloïde** : si on exprime **PU-1**, la cellule va devenir une cellule de lignée monocytaire. si on exprime **GATA-1**, La cellule va devenir une cellule de la lignée des globules rouges.

Le même facteur **PU-1** est en fait a la fois un activateur des gènes de la lignées monocytaire et en même temps un inhibiteur des gènes de la lignées des globules rouges (ou lignée rouge). Et vice-versa pour **GATA-1** Il y a aussi une deuxième étape qui fait rentrer en jeux d'autres facteurs de transcription, DONC ce qui fait qu'une cellule souche deviendra un globule rouge ou un monocyte : c'est **l'histoire de la cellule souche**, quels facteurs vont la toucher et la faire se **différencier**.

C'est pour cela que la diversité des programmes transcriptionnels dans le **fonction** des cellules et super importante, un **facteur** change beaucoup le **devenir** des cellules

L'action combinée de plusieurs gènes génère la **diversité** des programmes

Ex :



3. Bon en fait, les choses sont plus compliquée

L'expression d'un gène dépend de l'état de la **Chromatine** et pas uniquement de la séquence du gène

Chromatine ouverte : le gène s'exprime

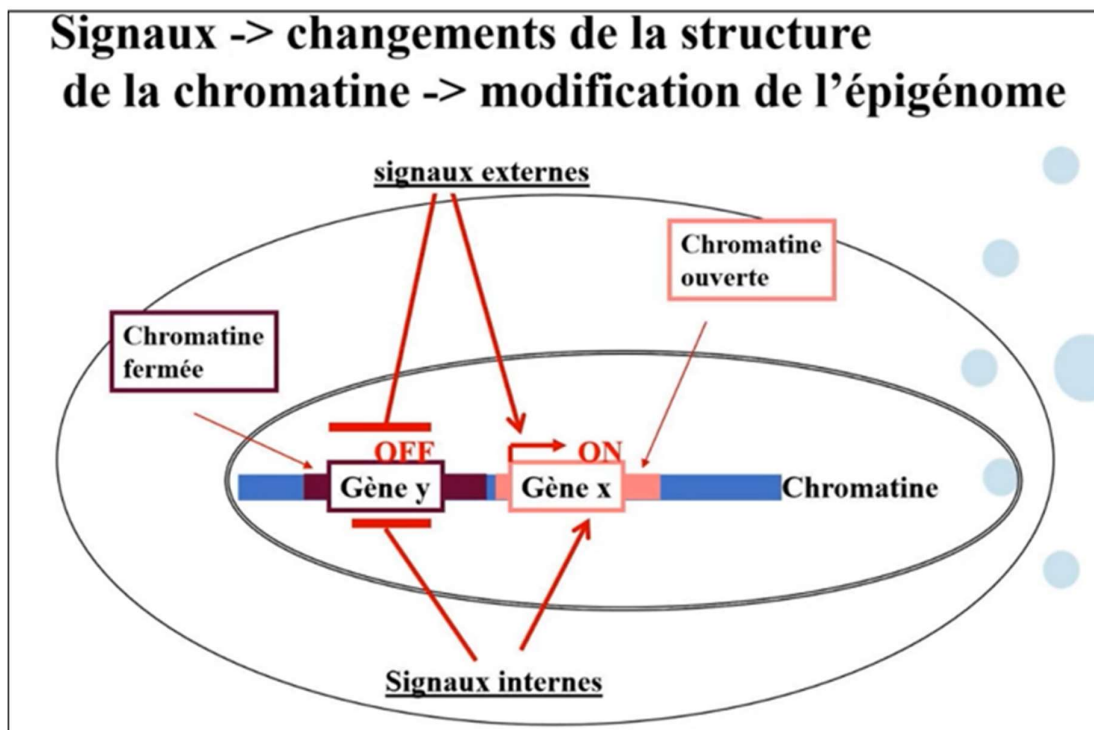
Chromatine fermée : le gène ne s'exprime pas

Ici ce n'est pas le génome qui joue un rôle mais l'**épigénome** (aka : l'ADN + des protéines)

4. ≠/≠ phénomène génétique/ phénomène épigénétique

- ♣ Si un signal change l'expression d'un gène : Le signal active le gène, et qu'une fois que le signal n'est plus actif : Le gène n'est plus actif → **Régulation génétique**
- ♣ Si un signal exogène a la cellule active en ON ou OFF un gène, mais qu'une fois le signal parti, le gène reste en ON ou OFF → **Régulation épigénétique**

Les gènes = histoire de la cellule, les régulations épigénétiques peuvent être héréditaires.



2) Notion de régulation de l'expression des gènes

Un gène ne s'exprime pas **tout seul** = un gène donne une **information** génétique pour coder soit pour un ARN simple (ex : ARNt) ou un ARN qui deviendra protéine : ARNm. **MAIS** la régulation de l'expression ne dépend pas du gène en lui-même mais d'éléments de régulation **proximaux** et **distaux**, qui sont des **séquences spéciales** de l'ADN. Ces séquences déterminent un certain état de la chromatine en fonction des facteurs exogènes ou endogènes et éventuellement d'une mémoire chromatinienne.

A. Le contrôle proximal

Ces gènes ont besoin d'un **Promoteur**.

Promoteur : C'est une séquence d'ADN où l'ARN polymérase (I,II,III) va pouvoir se placer pour débiter la transcription, ex : la **TATAbox**

L'ARN polymérase ne peut pas réaliser la transcription toute seule, il lui faut aussi des facteurs de transcription, car elle n'est pas stable. **Les facteurs de transcription** sont des protéines qui stabilisent l'ARN polymérase en **amont** du gène.

Ils ont chacun un fonctionnement différent : mais d'une manière générale ; interagissent avec l'ADN de manière spécifique pour aller activer un promoteur en particulier et pas les autres. **Ils** stabilisent l'ADN polymérase de manière directe ou indirecte via des co-activateurs.

Co-activateurs : des protéines qui se fixent sur le facteur de transcription et qui font **des ponts stabilisateurs** avec les sous-unités de l'ARN polymérase ou avec un complexe associé qui s'appelle le **complexe médiateurs**.

Ces conditions sont nécessaires pour que le gène s'exprime correctement.

C'est le **contrôle proximal** avec le promoteur

Mais l'expression d'un gène dépend aussi d'autres facteurs.

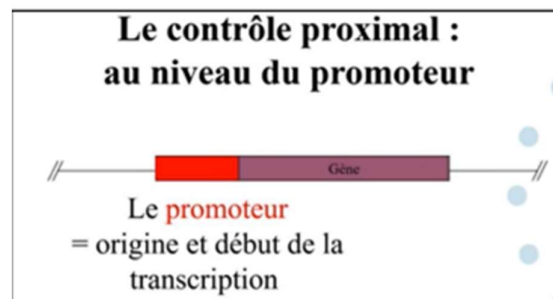
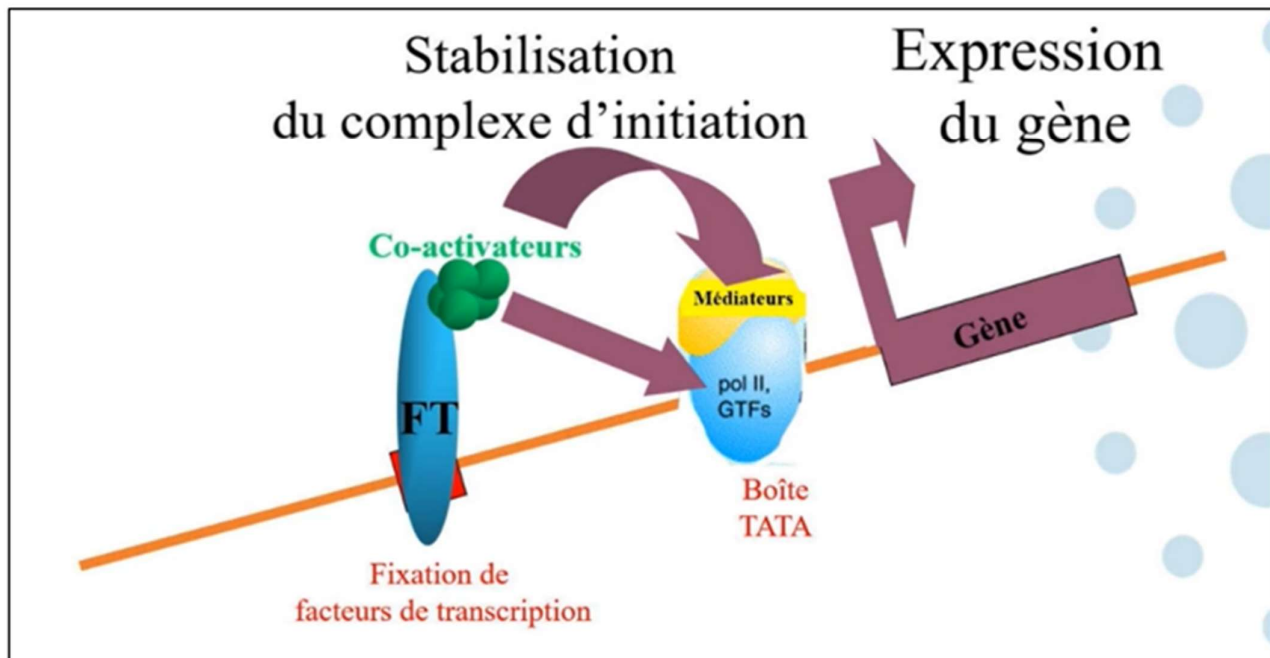


Schéma récap :



B. Le contrôle distal

L'expression des gènes dépend aussi de contrôles **distaux** qui sont divisés en **2 grandes catégories** :

- Les **enhancers** : ces éléments contribuent à l'activation du gène
- Les **silencers** : ces éléments contribuent à la répression du gène

A la différence du promoteur, les enhancers et les silencers peuvent être à des **positions variables** par rapport au gène → agissement à **distance**

La plupart du temps ils sont en **CIS** donc sur la même molécule d'ADN. Ou alors ils sont en **TRANS** porté par un autre chromosome = phénomènes de **transvection** très bien démontré chez la drosophile mais pas chez l'Humain.

Ces éléments peuvent être en aval ou en amont du gène qu'ils contrôlent et leur orientation n'a pas d'importance. Ils sont **orientation indépendant**.

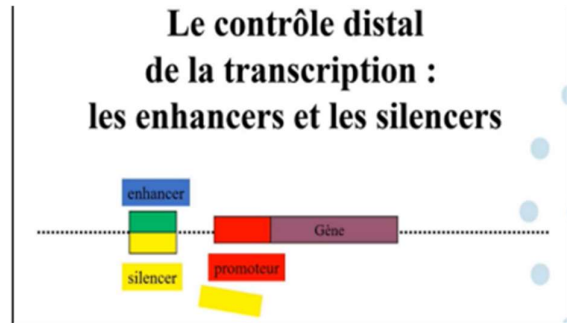
Associé à des protéines qui sont souvent = aux protéines activatrices du promoteur. Ils agissent en formant des boucles dans l'ADN ce qui empêche l'ARN polymérase d'avoir accès au promoteur.

Il y a une **rencontre dans l'espace** des enhancers/silencers et la structure de la chromatine.

Le fait qu'ils agissent à distance engendre un problème...

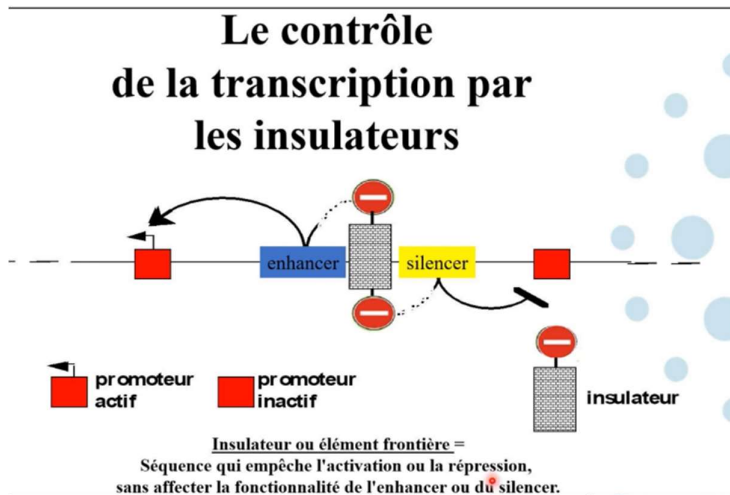
Comme ils agissent tous de manière orientation indépendante et à distance il se peut qu'il activent ou inhibent plusieurs gènes en mêmes temps : ce qui entraînerait une **cacophonie génétique**.

Ce n'est pas le cas grâce à des **éléments régulateurs = les insulateurs**, ils limitent le champ d'action des enhancers et silencers et évite que ça devienne une cacophonie génétique



C. Le contrôle de la transcription par les insulateurs

Les insulateurs = éléments frontières = petites séquences d'ADN très caractérisées = empêche l'effet de l'enhancer ou silencer sans bloquer directement sa fonctionnalité : donc en fait il empêche juste que l'effet du silencer ou enhancer aille plus loin.

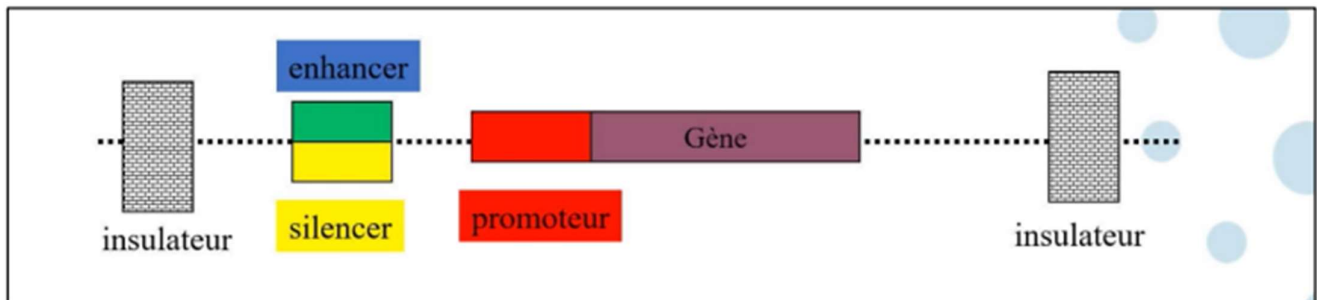


Sur le schéma :

Le promoteur actif a gauche est activé par un enhancer et n'est pas inhibé par le silencer car l'élément insulateur empêche le signal du silencer de passer.

Inverse pour le promoteur inactif.

Schéma récap du contrôle de la transcription d'un gène eucaryote :



Hellooooo

Vas-y accroche toi t'es incroyableeee

Tu vas y arriver <3

Dédi a mes cotuts BTW c'est les Bests <3

PS : ne vous faites pas avoir par contre attention ces 2 cours sont super court mais le dernier pique un peu... mais a mon avis c'est le plus intéressant c'est Houcytoplasme qui le fait (il vous le poste plus tard) ^^