



RONEO N°5 : ORGANISATION FONCTIONNELLE DU NOYAU (1/3 & 2/3)



Date et heure : 26/09/2023

Professeur : Pr Gilson

Nombre de pages : 9

Ronéiste : Lou-Eva Martin aka Leucocyte

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
roneo.c2n@gmail.com

SOMMAIRE

I – NOTION DE RELATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE :

- A. Étapes de l'expression génique
- B. Rappels sur l'expression des gènes

II – NOTION DE RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES :

- A. Le contrôle proximal
- B. Le contrôle distal
- C. Le contrôle de la transcription par les insulateurs



La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

On poursuit notre voyage au sein de la cellule. Avant d'aborder les aspects d'organisation fonctionnelle et structurale du noyau, le Pr. Gilson va faire quelques rappels de sémantique qui concerne les notions de relation génotype-phénotype qui sont des notions empruntées à la biologie moléculaire. Elles sont en revanche très importantes en biologie cellulaire afin de comprendre les véritables fonctions du noyau.

I. Notion de relation Génotype-Phénotype :

A. Étapes de l'expression génique:

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

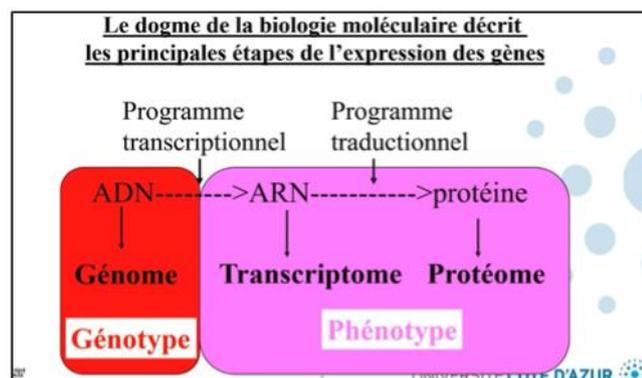
Cet ADN va s'exprimer dans un premier temps sous forme d'ARN par le processus de transcription. L'ensemble des ARN présents au sein d'une cellule s'appelle le **transcriptome**.

Remarque : Il y a un génome par cellule. On dit souvent que les cellules sont constituées du même génome, mais ce n'est pas tout à fait vrai : il existe de petites variations au sein de chaque cellule. Mais nous considérons quand même qu'il y a « à peu près » le même génome dans nos cellules.

En revanche, à partir du même génome, toutes les cellules ne disposent pas du même transcriptome. Il s'agit de l'expression phénotypique du génome.

Certains ARN, pas tous, agissent en tant qu'ARN comme par exemple les ribozymes, et d'autres seront traduits en protéines : ce sont les **ARN messagers**.

De même que pour un même génome donné, les cellules ne disposent pas de la même composition en protéines. L'ensemble des protéines présentes au sein d'une cellule s'appelle le **protéome**.



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 de génome, on parle de l'ensemble des gènes. Le -ome est utilisé pour d'autres constituants cellulaires comme par exemple le métabolome (métabolites), lipidome (lipides) etc. Nous avons désormais les technologies nécessaires pour connaître toutes les collections de ces molécules.

Récap :

Génotype ≠ Phénotype

Transcriptome : Ensemble des transcrits (ARN).

Protéome : Ensemble des protéines.

Le message ici c'est qu'on passe du génotype au phénotype par un **programme transcriptionnel** couplé à un **programme traductionnel**. C'est le principe même de la biologie moléculaire.

En fait c'est faux, cela ne se passe pas comme ça dans la nature. Une des raisons pour lesquelles ça ne se passe pas comme ça, c'est que ce n'est pas l'ADN qui définit le génotype, mais l'ADN associé à des protéines : c'est ce qu'on appelle la **chromatine**.

Donc au lieu de parler de génome, il est beaucoup plus correct de parler d'**épigénome**.

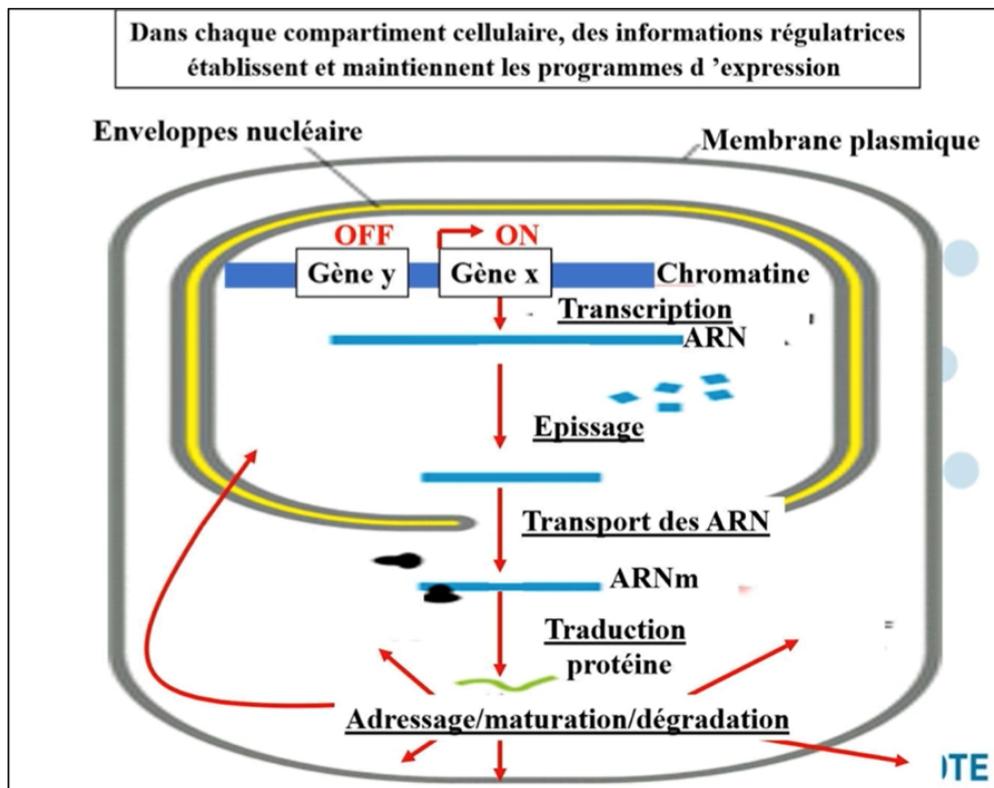
Et de même que toutes les cellules n'ont pas le même transcriptome, les cellules n'ont pas le même épigénome bien qu'elles aient le même génome. On peut même parler d'**épigénotype**.

B. Rappels sur l'expression des gènes:

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

Il existe des **gènes ON** qui s'expriment et des **gènes OFF** qui ne s'expriment pas dans cette cellule, mais cela ne veut pas dire qu'ils ne vont pas s'exprimer dans une autre cellule.

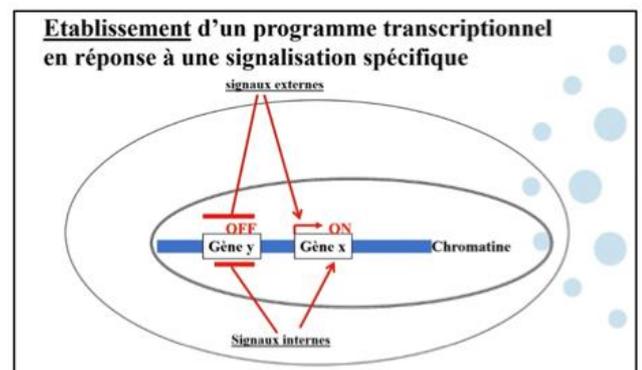
Le **gène ON** va être transcrit en **ARN**. Cette transcription a lieu dans le noyau. Cet ARN va être mûri par un phénomène d'épissage. Une fois que cet ARN est épissé, il est transporté à travers les pores nucléaires vers le cytosol où il sera traduit en protéine.



On va revenir sur cette notion de gène ON et de gène OFF :

Le fait que certains gènes soient ON et certains gènes soient OFF dans un type cellulaire donné, dépend du programme transcriptionnel qui est responsable du transcriptome.

Ce qu'il faut avoir à l'esprit c'est que la décision pour la cellule d'avoir des gènes ON et OFF ne se fait pas toute seule. Elle est aidée par des signaux qui viennent de l'extérieur de la cellule (**signaux exogènes**) ou des signaux qui viennent de l'intérieur de la cellule (**signaux endogènes**).



1. Cas simple : Activation d'un seul gène dans une cellule. Le programme transcriptionnel ne dépend que d'un seul gène.

Nous avons un fibroblaste sur lequel nous allons modifier l'expression d'un gène, d'une famille de gènes plus exactement, qui sont des facteurs qui interviennent dans la différenciation musculaire.

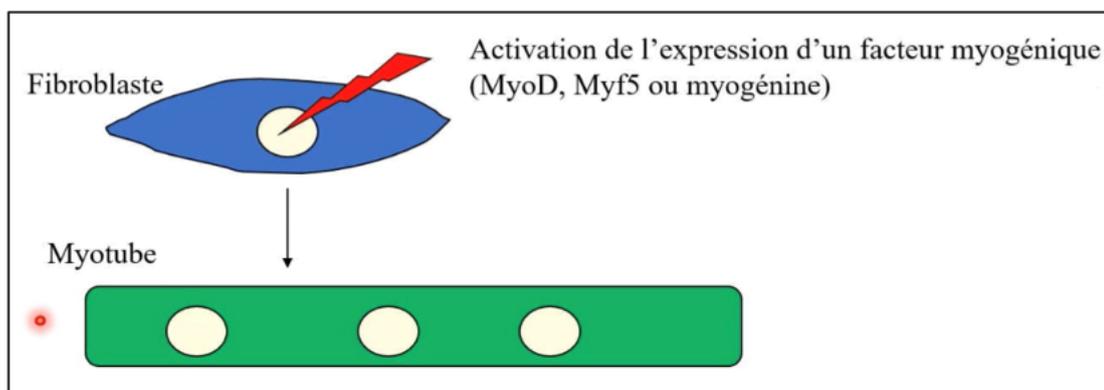
△ Le fibroblaste n'est pas une cellule musculaire. △

Nous allons activer l'expression d'un facteur myogénique, et seulement le fait d'activer ces facteurs, va transformer le fibroblaste en myotube.

Un myotube c'est le nom des cellules musculaires que vous êtes capables de différencier dans vos boîtes de pétri en laboratoire.

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

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



2. Cas compliqué : La réalité : La différenciation des cellules souches hématopoïétiques.

On prend exemple ici des progéniteurs myéloïdes. Il y a une ressemblance et une utilisation entre les cellules souches et les cellules progénitrices.

Les cellules souches hématopoïétiques vont donner différentes lignées de progéniteurs, dont les progéniteurs myéloïdes. Ce qui est intéressant ici, c'est qu'avant de donner des cellules totalement différenciées qui vont se retrouver dans la circulation sanguine (monocytes, polynucléaires, cellules dendritiques, globules rouges et mégacaryocytes), il va y avoir tout un chemin de programmations transcriptionnelles dépendantes de facteurs de transcriptions uniques.

À partir du progéniteur myéloïde, si vous exprimez le facteur de transcription **PU-1**, la cellule va se diriger vers la lignée monocytaire.

À partir du progéniteur myéloïde, si vous exprimez le facteur de transcription **GATA-1**, la cellule va aller vers d'autres intermédiaires qui vont aboutir à la formation des cellules de la lignée rouge.

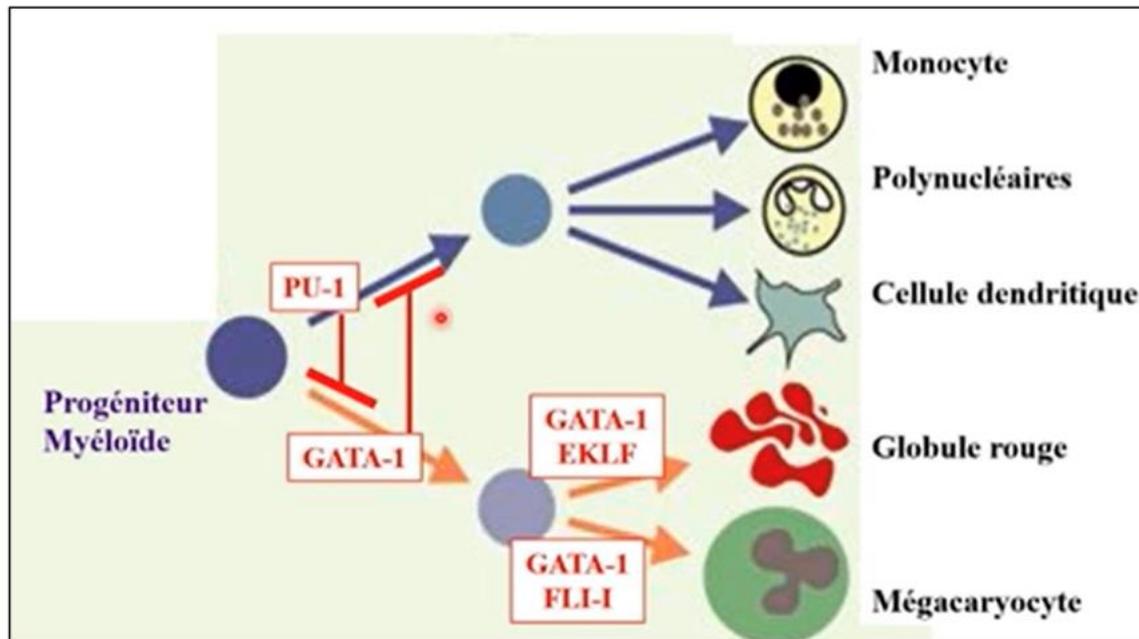
Le même facteur UP-1 qui va activer les gènes de la lignée monocytaire va en même temps inhiber l'expression de gènes qui vont amener les cellules vers la lignée rouge.

C'est une situation symétrique : GATA-1 va inhiber les gènes qui amènent à la différenciation monocytaire.

Au deuxième carrefour de cette différenciation, il y a aussi toute une **combinaison de facteurs de transcription** pour aboutir à cette différenciation. Cela veut dire qu'en fait, ce qui fait que vous avez obtenu un monocyte par exemple, c'est l'histoire de la cellule souche.

C'est là où est l'importance de la diversité des programmes transcriptionnel dans la fonction des cellules et des tissus.

C'est **l'action combinée** de plusieurs gènes qui génère la diversité des programmes.



En fait, les choses sont encore plus compliquées :

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.

Le gène qui va s'exprimer a une chromatine **ouverte** et accessible aux facteurs de transcription. Le gène qui ne va pas s'exprimer a une chromatine **fermée** donc non accessible aux facteurs de transcription.

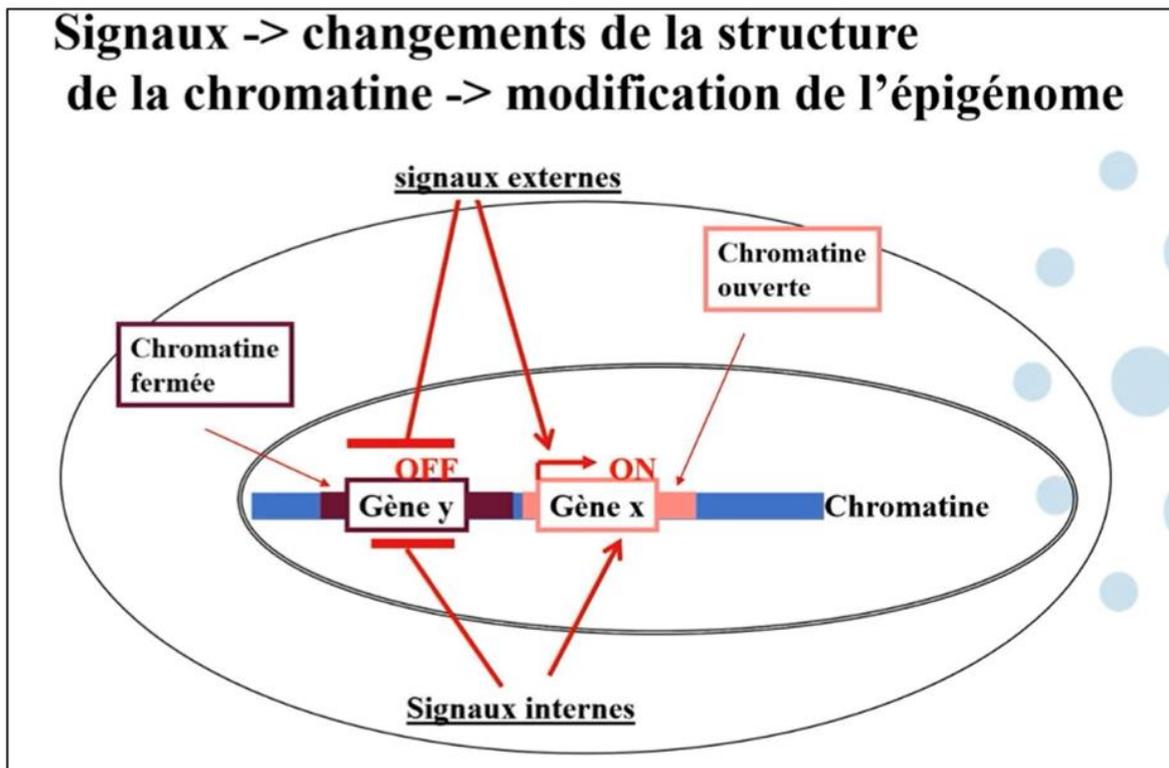
Ce n'est pas que le génome qui joue un rôle, mais **l'épigénome**, c'est-à-dire l'association de l'ADN avec des protéines.

C'est là où se situe la différence entre les phénomènes génétiques et les phénomènes épigénétiques :

Quand vous avez un signal qui va modifier l'expression d'un gène en fonction de son histoire et de son environnement, mais que si vous enlevez le signal, le gène n'est plus actif, c'est une **régulation génétique**.

Si après avoir exposé un signal exogène à la cellule et qu'une fois le signal retiré, les gènes continuent d'être ON/OFF, c'est une **régulation épigénétique**.

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 hérissables même en l'absence de signaux inducteurs.



Ça c'était le cadre conceptuel. Maintenant, nous allons essayer de décortiquer ce cadre conceptuel, c'est-à-dire comprendre comment le signal est conservé dans la cellule alors qu'il est inexistant, et comment donner une histoire à nos cellules.

II. Notion de régulation de l'expression des gènes :

Nous allons également reprendre quelques notions de base qui vont certainement croiser celles de la biologie moléculaire. Nous allons nous intéresser aux éléments de base qui concernent l'expression d'un gène.

Un gène ne va pas s'exprimer tout seul. Un gène est une séquence d'ADN qui peut être traduite en protéine la plupart du temps (gènes codants), mais pas toujours.

Un gène c'est ce qui va donner une information génétique, que ce soit sous forme d'ARN ou d'ARN qui peut donner une protéine. Tout cela, ce sont des gènes.

A. Le contrôle proximal :

Ces gènes, pour pouvoir être transcrits, ont besoin d'un **promoteur**.

Le promoteur est un endroit où l'ARN Polymérase (il en existe trois types : ARN polymérase I, ARN polymérase II et ARN polymérase III) va pouvoir se positionner pour débuter la transcription, sur des petits signaux qui sont contenus dans la séquence promotrice, appelée **TATA box** (boîte TATA).

L'ARN polymérase ne réalise pas la transcription toute seule, ce n'est pas un complexe stable. Il lui faut des facteurs pour l'assister, pour la stabiliser en amont du gène afin de permettre la transcription : c'est le rôle des facteurs de transcription.

Ils agissent tous de différentes façons, mais de manière schématique, ils vont interagir avec l'ADN de manière spécifique pour aller activer ce promoteur en particulier et pas les autres. Ils vont stabiliser l'ARN polymérase soit directement, soit via des co-activateurs.

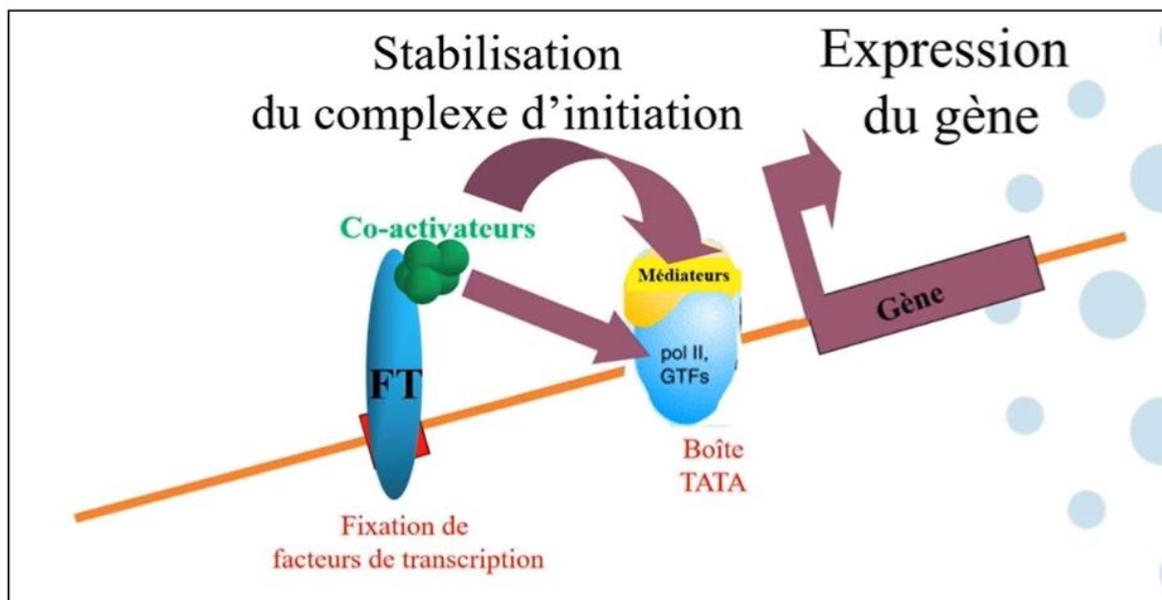
Les co-activateurs sont des protéines qui se fixent sur le facteur de transcription et qui font une sorte de **pont stabilisateur** avec les sous-unités de l'ARN polymérase ou avec un complexe associé qui s'appelle le **complexe médiateur**.

Ce sont les conditions nécessaires pour que le gène puisse s'exprimer. C'est ce qu'on appelle le **contrôle proximal**. Mais c'est évidemment plus compliqué que ça.

Ce contrôle est essentiel, mais l'expression du gène ne dépend pas que du contrôle proximal.



Schéma récap :



B. Le contrôle distal :

L'expression du gène dépend également des éléments du contrôle distal. Ces éléments du contrôle distal sont de deux grandes catégories :

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

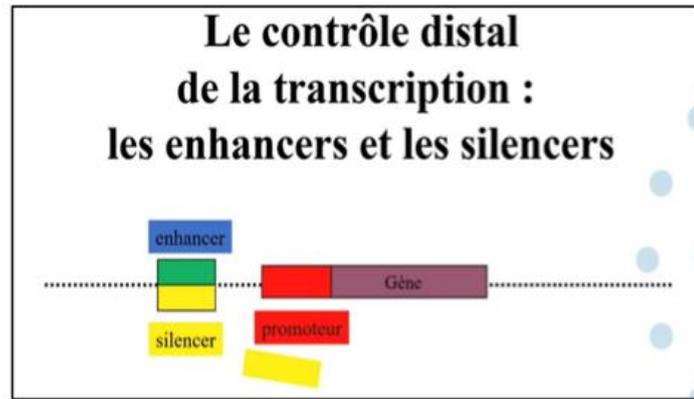
À la différence du promoteur, les enhancers et les silencers peuvent être de positions variables par rapport au gène. Ils sont donc capables d'agir à **distance**.

La plupart du temps, ils sont en **CIS**, c'est-à-dire portés par la même molécule d'ADN. Dans d'autres cas rares d'activation, les enhancers et les silencers sont présents sur d'autres chromosomes, ils sont en **TRANS**. C'est

ce qu'on appelle des phénomènes de **transvection** qui sont très bien caractérisés chez la drosophile, mais il n'y pas de cas démontré dans le génome humain.

Ces éléments peuvent être en amont ou en aval du gène, et dans différents types d'orientation. Ils sont dits **orientation indépendants**.

Ils sont associés à des protéines, mais ce sont souvent les mêmes facteurs de transcription que nous retrouvons dans le promoteur. Cela peut s'expliquer en partie parce que l'action des enhanceurs 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 enhanceurs/silencers et la structure de la chromatine.



Étant donné qu'ils agissent à distance, il y a un problème :

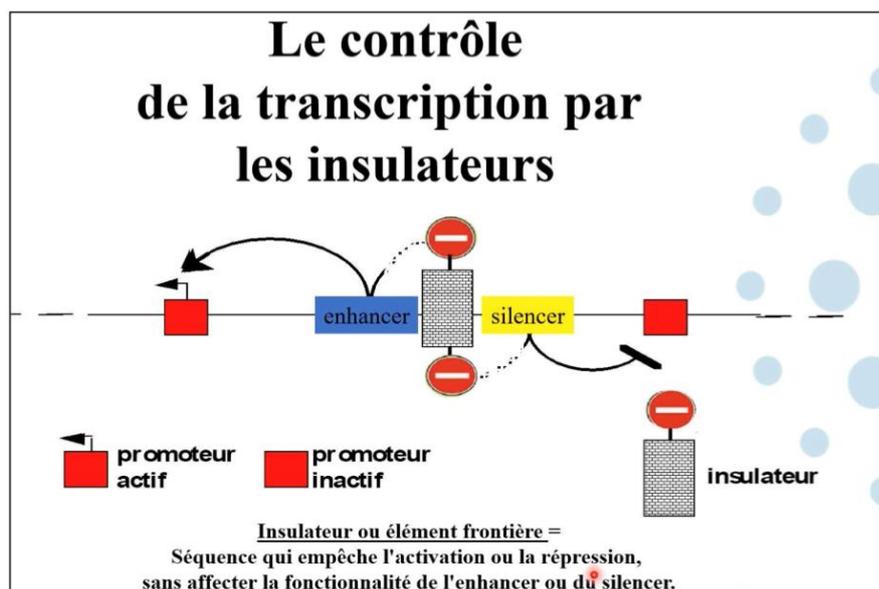
Dans un génome il y a toute une multitude de gènes, et si les enhanceurs et les silencers agissent de manière orientation indépendante et à distance, ils vont activer plusieurs gènes en même temps, ce qui risque d'aboutir à une **cacophonie génétique**.

Ce n'est évidemment pas le cas, ce qui veut dire qu'il existe des **éléments régulateurs**. Ces éléments régulateurs s'appellent des **insulateurs**. Ces insulateurs vont éviter cette cacophonie génétique en limitant le champ d'action de ces enhanceurs et silencers.

C. Le contrôle de la transcription par les insulateurs :

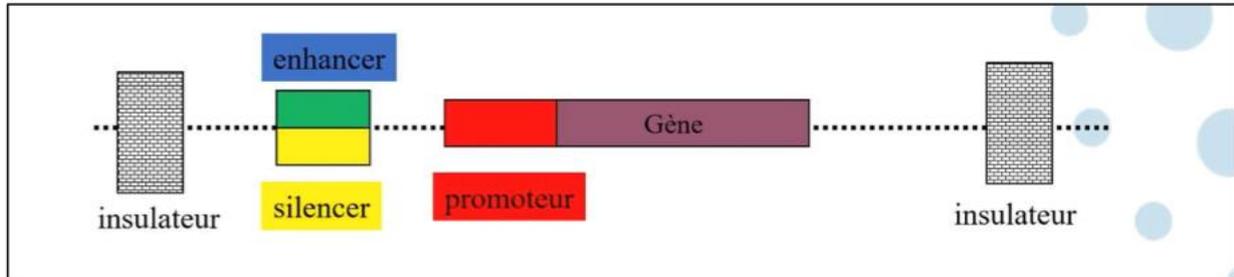
Cela veut dire que les éléments insulateurs (également appelés *éléments frontières*), qui sont des petites séquences d'ADN très caractérisées, sont des séquences d'ADN qui empêchent l'activation ou la répression sans affecter la fonctionnalité de l'enhancer ou du silencer.

C'est très facile à comprendre sur le schéma juste en-dessous. Il y a un promoteur actif (à gauche) et un promoteur qui ne s'exprime pas (à droite). Ce-dernier ne s'exprime pas puisqu'il est sous la dépendance du silencer, et l'autre promoteur 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 (ou élément frontière) que ne vont pas empêcher l'activation de ces enhancers ou silencers, mais empêcher leurs directionnalité et servir de panneau de signalisation dans le génome (représenté par un panneau de sens interdit sur le schéma).

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



Bilan :

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 insulatriques**, créant ainsi des **domaines de co-expression** des gènes.