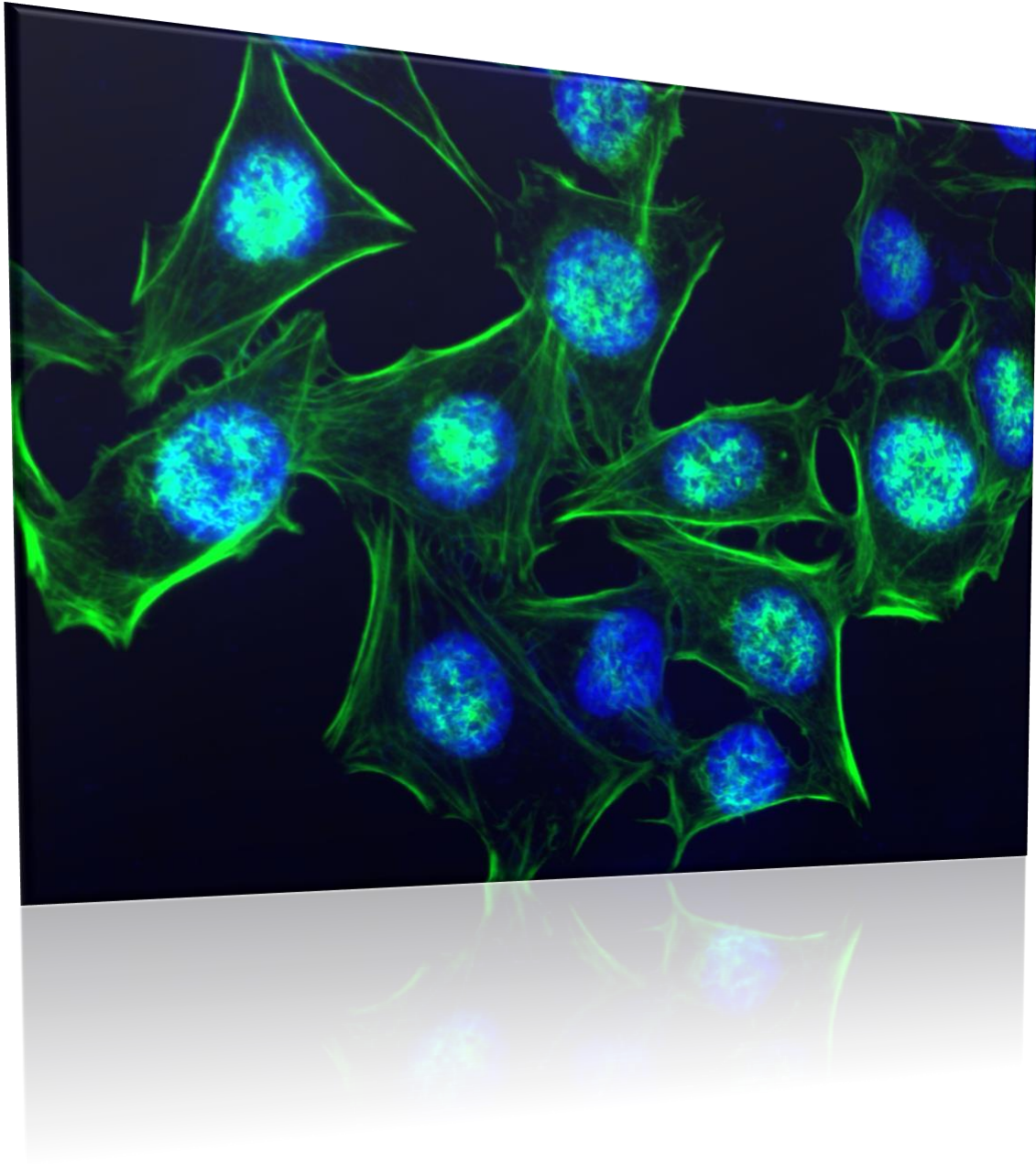


ORGANISATION DU NOYAU

(Partie 1+2)



Coucou, on se retrouve pour ma dernière fiche de cours de l'année (c'est bien dommage mais bon c'est comme ça 😞). Je ne suis pas encore vieux je peux encore profiter de mon mandat 😊 Cette fiche constitue la 1ere partie de cours (regroupant partie 1 et 2 du noyau). La suite du cours sera faite par Matisse. Ce cours est assez rapide et pas très difficile donc pas de panique. Accrochez vous un peu plus pour la partie de Matisse (mais vous allez gérer je le sais 😊). Elle reprend quelques éléments de Biomol par ex

Sur ce on y go ! 🚀

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 —————> ARN (= **transcriptome**)
TRANSCRIPTION

Remarque :

1 génome/cellule. On dit souvent que les cellules de notre corps sont constituées du même génome.

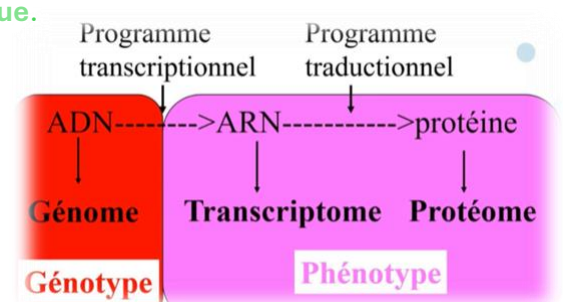
Mais en réalité c'est à peu près le même génome (parce que) :

Certaines mutations 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 mêmes 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,

EXEMPLE :



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 = l'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

Facile jusque là non ?

On passe de génotype au phénotype par un **programme transcriptionnel** et un **programme traductionnel**.
#Biologie moléculaire (coucou Victor et Naomi)

Mais une version aussi simplifiée est fausse. En effet en + de l'ADN il y a des protéines qui permettent de bien organiser et exprimer l'ensemble : **l'ADN + protéine associées = chromatine**.

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

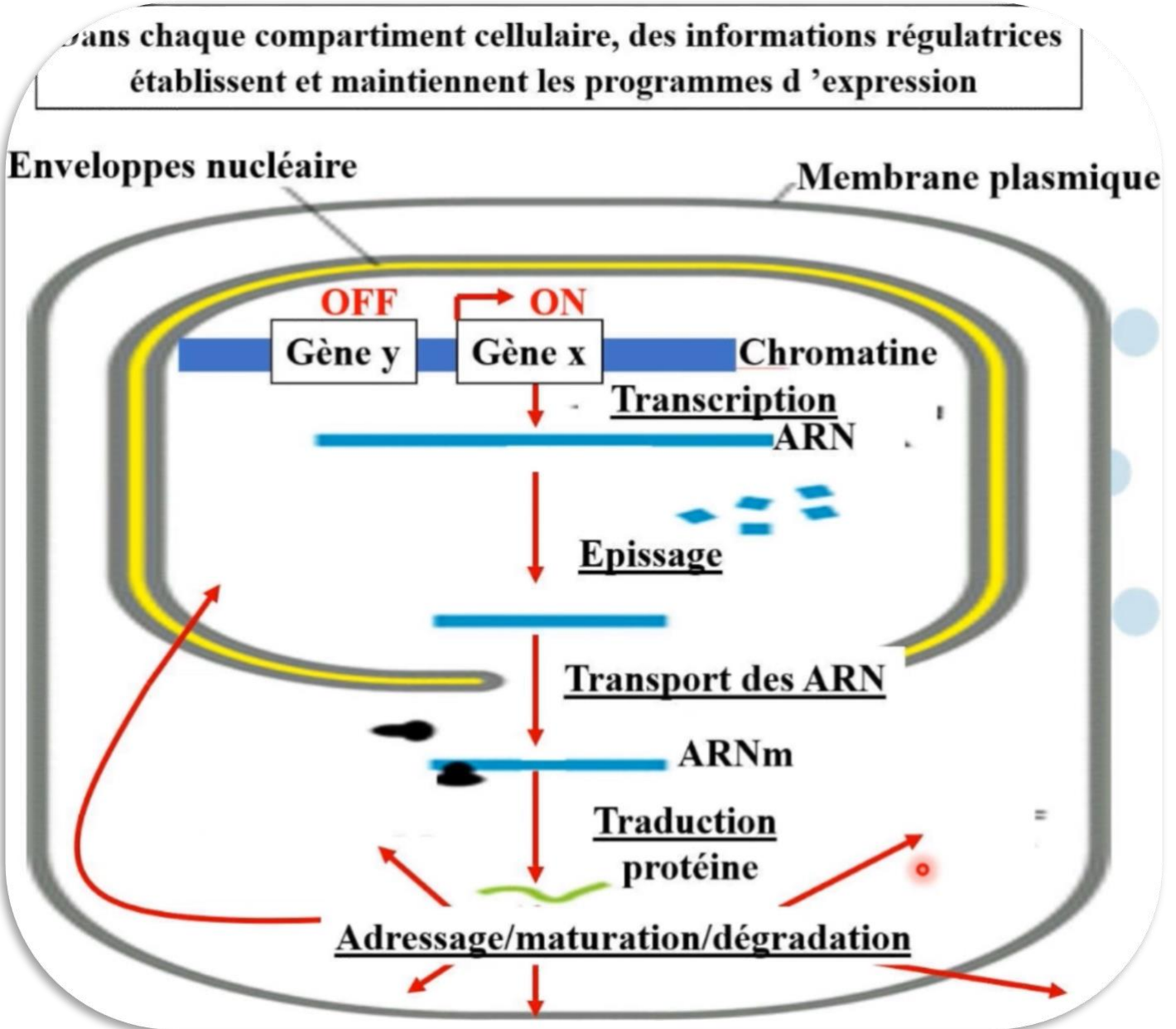
Et les cellules n'ont **pas le même épigénome** même si elles ont le même génome. On a un épigénotype **différent** chez chacun.

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 pourquoi le transcriptome n'est pas le même entre les différentes cellules. En effet, cela dépend du type de cellule.

Si on a un **GÈNE ON** : celui-ci s'exprime dans la cellule concernée, il sera alors transcrit en ARN, mûré par un phénomène d'épissage, puis une fois mûré il est transporté via les pores nucléaires vers le cytosol où il sera traduit en protéine.

Si on a un **GÈNE OFF** : celui-ci 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** (responsable du transcriptome)

La décision de la cellule d'avoir des gènes en mode ON ou OFF vient de divers signaux :

- Extérieur à la cellule (signaux **exogènes**),
- Produit à l'intérieur de la cellule (signaux **endogènes**).

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 HISTO, 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.

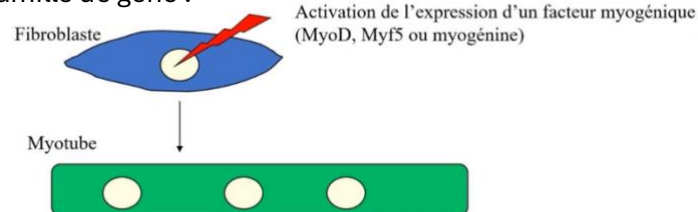
Comment ?

Avec un **facteur myogénique**. L'activation de ses gènes entraîne la transformation du fibroblaste en myotube (cellule musculaire).

Un cas simple : l'activation d'un seul gène engage la cellule dans un programme particulier.....

Ce facteur myogénique va entraîner l'expression de toute une famille de gènes :

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



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

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

On a :

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 aura plein de **programmations transcriptionnelles** qui dépendent de **facteurs de transcription uniques**.

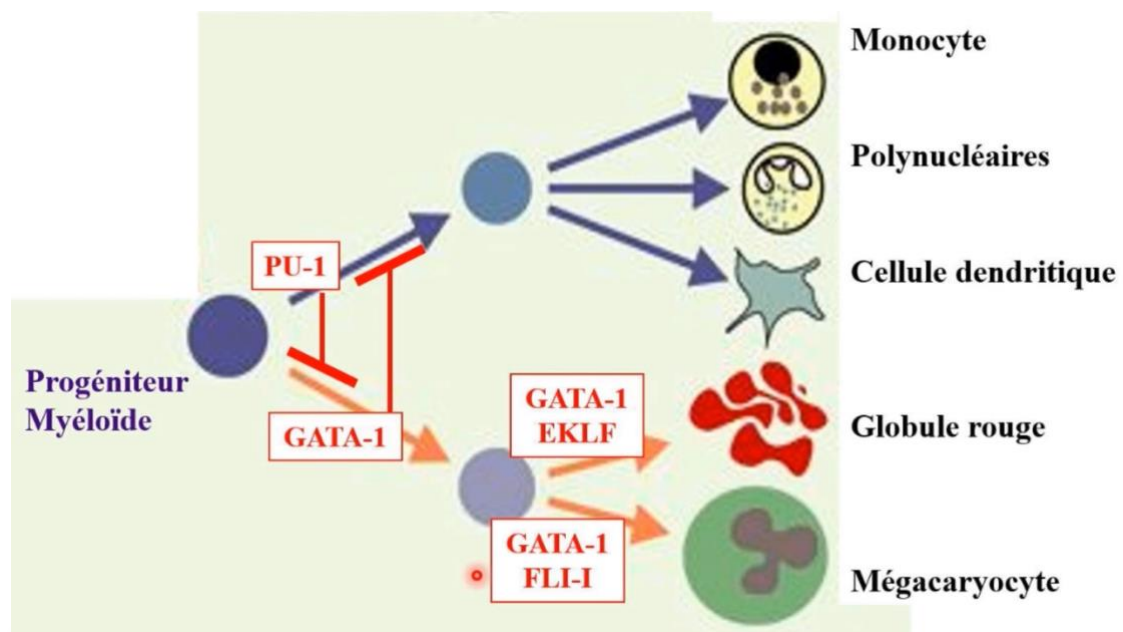
A partir du progéniteur myéloïde :

- Si on exprime **PU-1**, la cellule va devenir une cellule de lignée monocyttaire.
- 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 à la fois un activateur des gènes de la lignée monocyttaire et en même temps un inhibiteur des gènes de la lignée des globules rouges (ou lignée rouge) (*S'il active une voie il inhibe l'autre par opposition*). Et vice-versa pour **GATA-1** Il y a aussi une deuxième étape qui fait rentrer en jeu 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 la fonction des cellules est super importante, un facteur change beaucoup le devenir des cellules
L'action combinée de plusieurs gènes génère la diversité des programmes

EXEMPLE :



3. Bon en fait les choses sont plus compliquées ...

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

- Chromatine **ouverte** : le gène s'exprime
- Chromatine **fermée** : le gène ne s'exprime pas

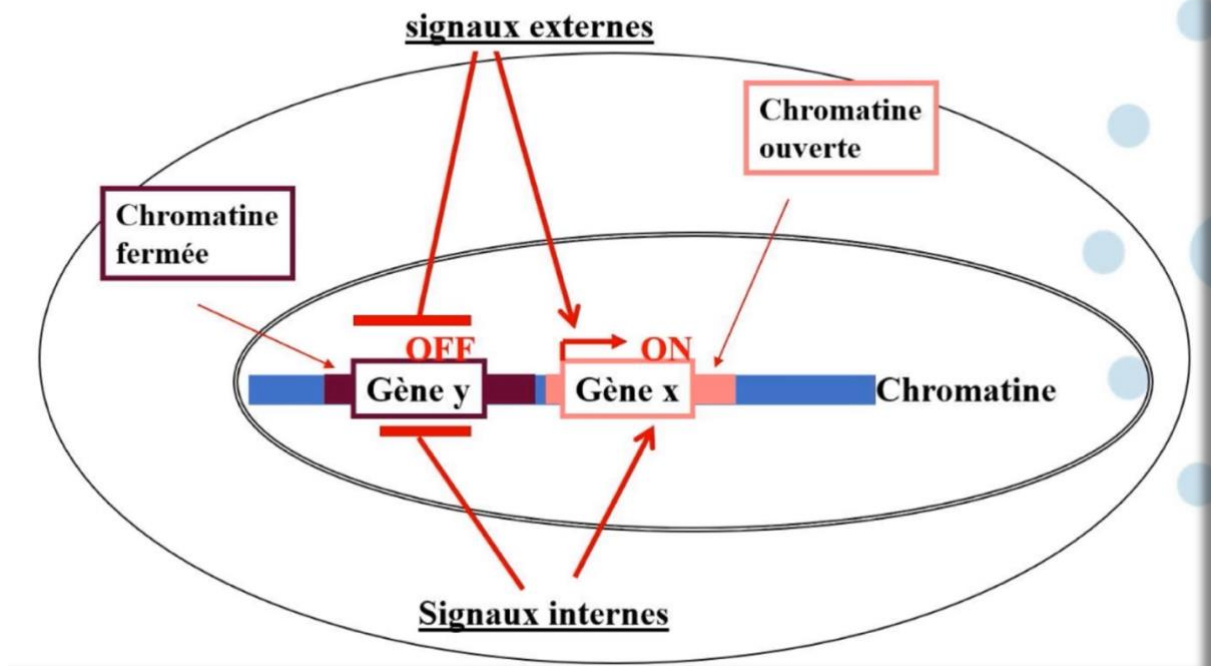
Ici ce n'est pas le génome qui joue un rôle mais **l'épigénome** (= ADN + des protéines)

4. Les différents phénomènes génétiques/ phénomènes épigénétiques

- Si un signal change l'expression d'un gène : Le signal active le gène, et une fois que le signal n'est plus actif : Le **gène n'est plus actif** —> **Régulation génétique**
- Si un signal exogène à 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.

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



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 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 (type 1,2, 3) 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.

Les facteurs de transcription ont chacun un fonctionnement **différent** : mais d'une manière générale ils **interagissent** avec l'ADN spécifiquement pour aller activer un promoteur en particulier et non les autres. Ces facteurs 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 médiateur**.

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

On parle de **contrôle proximal avec le promoteur**

(A noter que : l'expression d'un gène dépend aussi d'autres facteurs.)

Le contrôle proximal : au niveau du promoteur

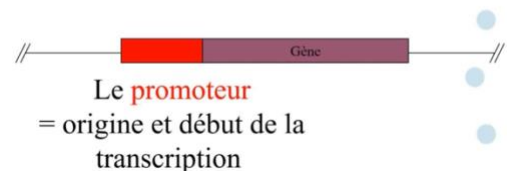
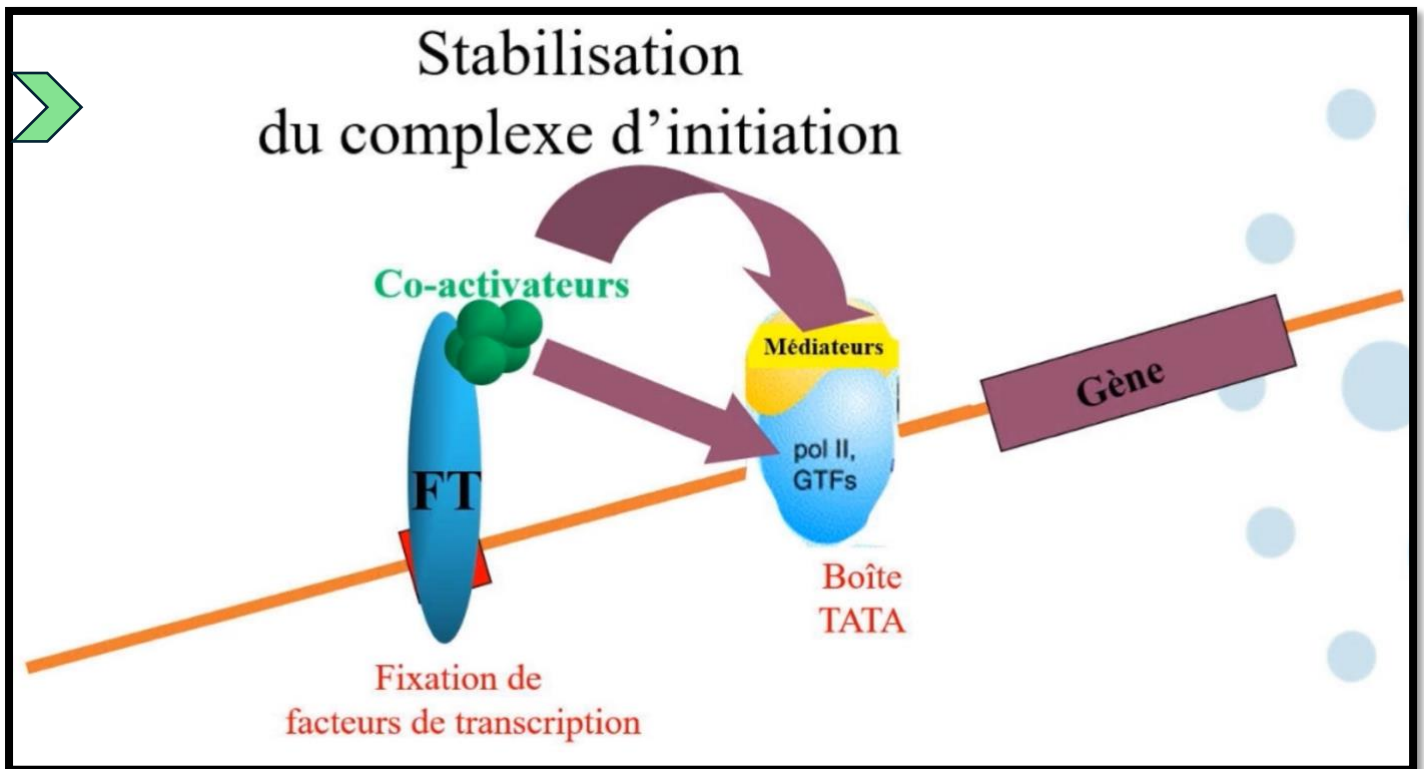


SCHÉMA RECAP



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. Permettant **d'agir à distance** !

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

Ces éléments (enhancer et silencers) peuvent être en amont ou en aval du gène qu'ils contrôlent et leur orientation n'a pas d'importance. Ils sont « **orientation indépendants** ».

Ces éléments sont associés à des protéines qui sont souvent des 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.

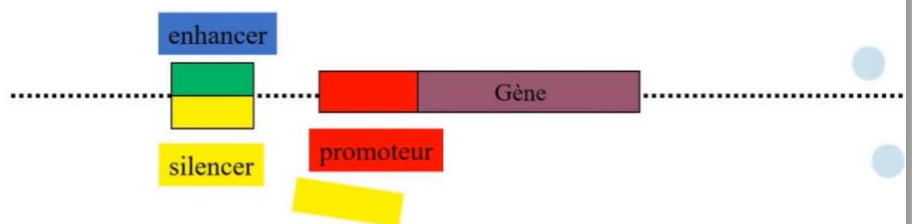
L'interaction à distance engendre un problème...

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

Ce n'est pas le cas grâce à des éléments régulateurs = **les insulinateurs**, qui limitent le champ d'action des enhancers et silencers et évitent la cacophonie génétique



Le contrôle distal de la transcription : les enhancers et les silencers



- Position variable par rapport au promoteur, en 5 ' ou en 3 ' du gène
- Fonction en *cis*, parfois en *trans* (transvection)
- Orientation indépendant
- Association à des protéines spécifiques, dont certaines sont des FTs

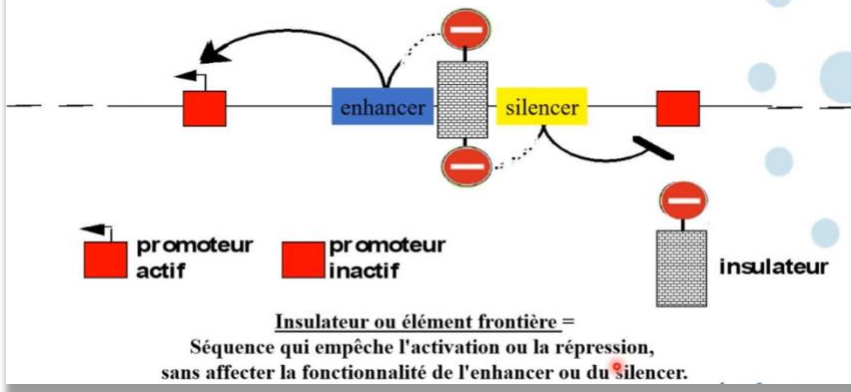
C. Le contrôle de la transcription par les insulinateurs

Les insulinateurs = éléments frontières = petites séquences d'ADN très caractérisées = empêchent l'effet de l'enhancer ou silencer sans bloquer directement sa fonctionnalité.

Pour résumer :

- L'insulinateur empêche que l'effet du silencer ou enhancer aille plus loin.

Le contrôle de la transcription par les insulateurs



Sur le schéma :

Le promoteur actif à 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

Le contrôle de la transcription d'un gène eucaryote : résumé des principaux éléments de régulation

