

ENSEIGNEMENT DE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE (SVT)
°° SCIENCES DE LA VIE °°
>> Cours <<

Chapitre 15

Le contrôle de l'expression du génome (chez les Eucaryotes)

COURS COMPLET RÉDIGÉ

Objectifs : extraits du programme

Savoirs visés	Capacités exigibles
SV-F-3 Le contrôle de l'expression du génome (BCPST 1) Des modifications de l'environnement cellulaire ou des signaux internes à la cellule influencent l'expression du génome. Ces diverses influences conduisent à des phénotypes variés. Chez les Eucaryotes, l'ensemble des contrôles transcriptionnels, post-transcriptionnels et post-traductionnels expliquent la diversité des transcriptomes et des protéomes. La diversité des ARN et protéines produits à un instant donné est à l'origine du phénotype des cellules et des organismes. Des modifications expérimentales par mutagenèse aléatoire ou ciblée ou transgénèse permettent d'étudier les liens entre génotype et phénotype. Les transcriptomes et protéomes peuvent être étudiés à l'aide de sondes nucléotidiques et d'anticorps spécifiques respectivement.	- Analyser et interpréter des résultats expérimentaux issus des principales méthodes d'étude du transcriptome et du protéome, le principe de la méthode étant fourni. - Analyser des résultats issus d'expériences de transgénèse ou de mutagenèse. - Analyser et interpréter des résultats expérimentaux utilisant les techniques de Southern blot, northern blot, western blot, hybridation in-situ ou de puce à ADN. - Identifier et justifier les témoins de charge des blots.
Précisions et limites : <i>Le principe des différentes techniques expérimentales évoquées est à connaître. La mise en œuvre pratique n'est pas exigible et les protocoles ne sont pas à mémoriser. La transgénèse est limitée à la transformation chez les bactéries. Son existence chez les Eucaryotes est mentionnée sans détailler. Concernant les puces à ADN, seule une analyse qualitative est requise, aucune méthode d'analyse informatique n'est exigible.</i>	
Le contrôle de l'initiation de la transcription est la principale voie de contrôle de l'expression génétique. Le contrôle de la transcription repose sur des interactions entre des séquences régulatrices et des facteurs de	- Relier le contrôle de l'expression génétique à la différenciation et la spécialisation cellulaire.

transcription ou de remodelage de la chromatine.

Les facteurs de transcription interagissent spécifiquement avec des séquences d'ADN et des protéines.

Le niveau de transcription est influencé par l'état de méthylation des bases de l'ADN et les modifications de la chromatine.

La probabilité d'initiation de la transcription dépend de la combinaison de tous les acteurs précités.

Les modifications de la chromatine constituent une information transmissible et sont à la base du contrôle épigénétique. Ces modifications transmissibles constituent l'épigénome.

- Illustrer, à partir de l'exemple du gène FLC, le lien entre conditions climatiques, état de condensation de la chromatine et expression génétique

Précisions et limites :

Le contrôle de la transcription est étudié à partir de l'exemple de la polymérisation des ARN pré-messagers chez les Eucaryotes.

Concernant les facteurs de transcription, on se limite au motif bHLH en lien avec les facteurs myogéniques, réinvesti en BCPST 2.

Le contrôle épigénétique est abordé uniquement à partir de l'exemple du contrôle de l'expression du gène FLC chez A. thaliana qui sera repris en BCPST 2. Les modifications chimiques des histones sont envisagées, mais le détail du « code épigénétique » des histones n'est pas à connaître.

L'interférence ARN est un mécanisme de contrôle post-transcriptionnel majeur.

Précisions et limites :

On présente les grandes étapes de l'interférence ARN sans aucun détail moléculaire : appariement de l'ARN interférent à l'ARNm cible, inhibition de la traduction de l'ARNm ou activation d'une endonucléase qui hydrolyse l'ARNm.

Liens :

Contrôle de l'expression des gènes dans la floraison (SV-B-3-2)

Organisation fonctionnelle d'une protéine (SV-D-2-4)

Interactions entre molécules, notion d'affinité et de spécificité (SV-D-2-4)

Contrôle de l'expression des gènes au cours du développement embryonnaire (SV-H-2)

Changements climatiques et leurs conséquences sur la biodiversité (BG-C-3)

Introduction

Le résultat de l'expression de l'information génétique dans une cellule (ou un organisme) peut être appelé **phénotype**. Il s'agit du résultat de l'action du **protéome**, ensemble des protéines présentes à un moment donné dans une cellule (ou un organisme), lui-même produit par le **transcriptome**, ensemble des transcrits (matures) présents dans une cellule (ou un organisme) à un moment donné, qui provient à son tour de l'expression du **génome**, ensemble de l'ADN d'un organisme vivant.

Le **protéome** contrôle quant à lui l'ensemble des intermédiaires métaboliques présents à un moment dans une cellule ou un organisme ou **métabolome** dont :

- l'ensemble des glucides (**glycome**),
- l'ensemble des lipides (**lipidome**)...

Bien entendu, le **génome** étant différent d'une espèce à l'autre, deux **espèces** n'auront pas le même **transcriptome**, ni le même **protéome**, ni le même **phénotype**. Entre deux organismes conspécifiques, le **transcriptome** / **protéome** / **phénotype** diffère également car le **génytype**, ensemble des séquences portées par un individu, diffère aussi.

Et enfin, au sein d'un **organisme** :

- Toutes les **cellules**, bien qu'ayant le même **génome** / **génotype**, n'expriment pas le même **transcriptome** ni **protéome**, en lien avec leur **stade de développement** et leur **spécialisation** issue de la **différenciation**.
- Une **cellule** donnée voit même, dans le **détail**, varier son **transcriptome** et son **protéome** en fonction :
 - De **signaux internes** propres au **fonctionnement cellulaire**,
 - De **signaux extracellulaires** issus de l'organisme (**communications intercellulaires**),
 - Et éventuellement de **signaux environnementaux**.

Le **transcriptome** et le **protéome** sont donc des **données plastiques**, en partie **variables** dans le **temps** et l'**espace**. Cela suppose des **mécanismes de contrôle** de l'**expression génétique** en lien avec l'**activité cellulaire** et des **signaux** de l'**organisme** ou de l'**environnement**.

Comment l'expression du génome est-elle modulée par les cellules, l'organisme voire l'environnement ?

Cette année, le cours est limité aux **Eucaryotes**.

(!) Le **contrôle de l'expression génétique** chez les **Bactéries** sera traité en **deuxième année** au travers de l'exemple de l'**opéron lactose**.

(!) On verra aussi en **deuxième année** comment les **phénomènes de transduction** interviennent dans le contrôle de l'**expression génétique** (rôle des **hormones** dont les **hormones stéroïdes** à **récepteurs cytosoliques**, rôle des **phénomènes d'induction** lors du développement...).

>> **L'année prochaine**, intégrez donc bien ces **notions** au **présent chapitre** pour **traiter complètement** les sujets de **synthèse** correspondants.

I. Le phénotype, résultat modifiable d'une expression modulée du génome via le transcriptome

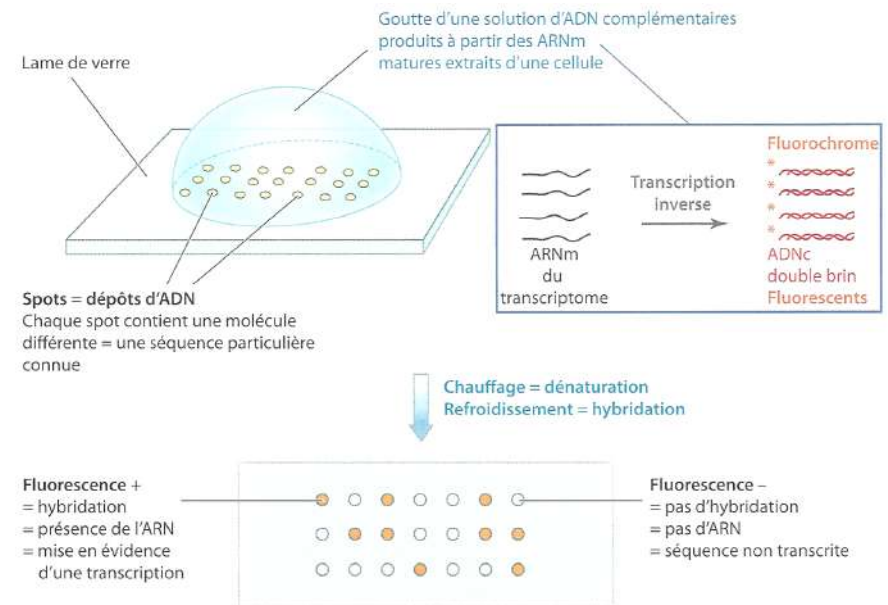
Capacités exigibles

- ✓ Analyser et interpréter des résultats expérimentaux issus des principales méthodes d'étude du transcriptome et du protéome, le principe de la méthode étant fourni.
- ✓ Analyser des résultats issus d'expériences de transgénèse ou de mutagenèse.
- ✓ Analyser et interpréter des résultats expérimentaux utilisant les techniques de *Southern blot*, *Northern blot*, *Western blot*, hybridation *in situ* ou de puce à ADN.
- ✓ Identifier et justifier les témoins de charge des blots.
- ✓ Relier le contrôle de l'expression génétique à la différenciation et la spécialisation cellulaire.

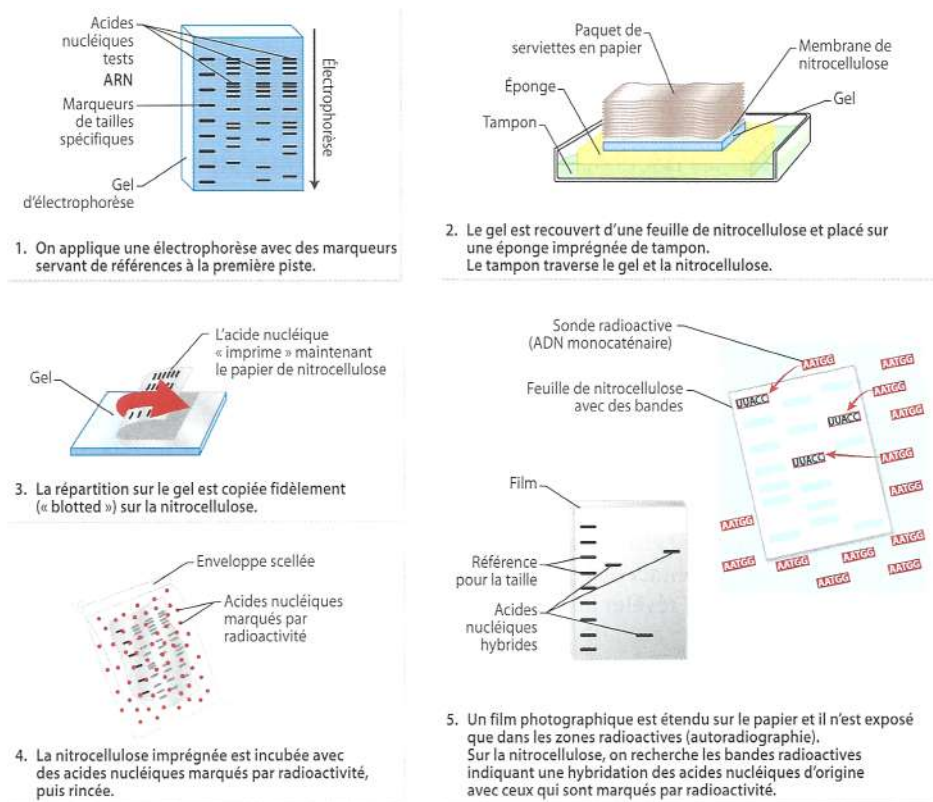
A. L'étude du transcriptome et du protéome par des techniques de biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire ont été décrites dans le chapitre 12 (Méthodes d'étude et organisation des génomes) et le chapitre 8 (Les constituants chimiques du vivant) ainsi que dans les TP / TD correspondants.

1. L'étude du transcriptome par des sondes (*Northern Blot*, hybridation *in situ*, puce à ADN...) généralement après amplification (RT-PCR)



▲ FIGURE 1. Rappel du principe d'une puce à ADN (simplifié).
D'après DAUTEL *et al.* (2021)

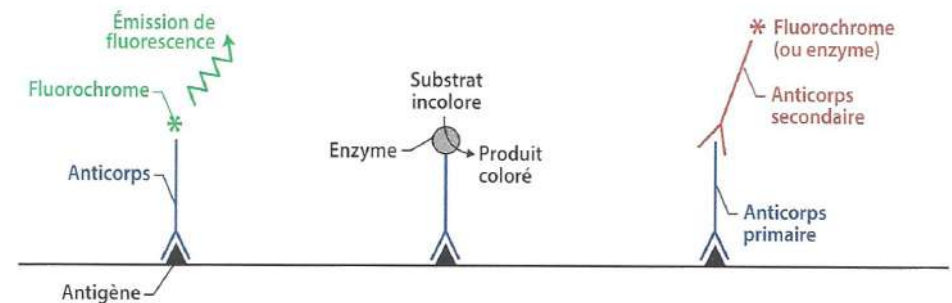


▲ FIGURE 2. **Rappel du principe d'un Northern Blot (ou d'un Southern Blot).**
D'après DAUTEL *et al.* (2021)

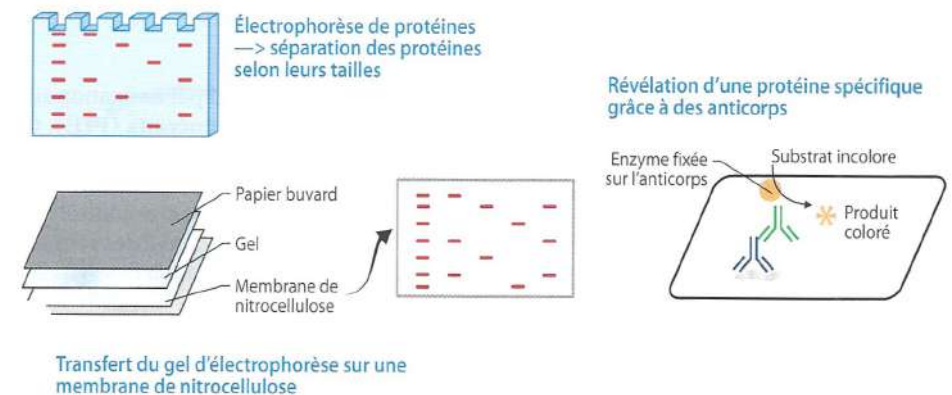
- Le **transcriptome** peut être étudié par des **techniques variées** (voir **chapitre 12**) faisant généralement appel à des **sondes** (souvent **ADN monobrin**) marquées (**figures 1-2**) :
 - Le **Northern Blot**, pour la **mise en évidence** par des **sondes (ADN monobrins marqués)** sur des **buvardages électrophorétiques d'ARN donnés**,
 - Les **puces à ADN**, pour la **révélation à grande échelle** de très nombreux ARN grâce à des **puits** comprenant des **ADN monobrins complémentaires des ARN recherchés**,
 - L'**hybridation in situ** pour la **localisation cellulaire** d'un **ARN donné** par une **sonde**,
 - ...
- Une **amplification préalable** des **transcrits** par **RT-PCR** (qui sont ensuite traités sous forme d'**ADN**) est généralement opérée (voir **chapitre 12**).

2. L'étude du protéome par des anticorps (immunofluorescence, Western Blot...)

- Les **protéines** peuvent être identifiées (**figures 3-4**) :
 - In situ** par des **anticorps** couplés à une **enzyme** ou un **fluorochrome**
 - Dans un **mélange cellulaire** grâce à la technique du **Western Blot** utilisant là aussi un **révélateur anticorps** (ou **enzymatique**).

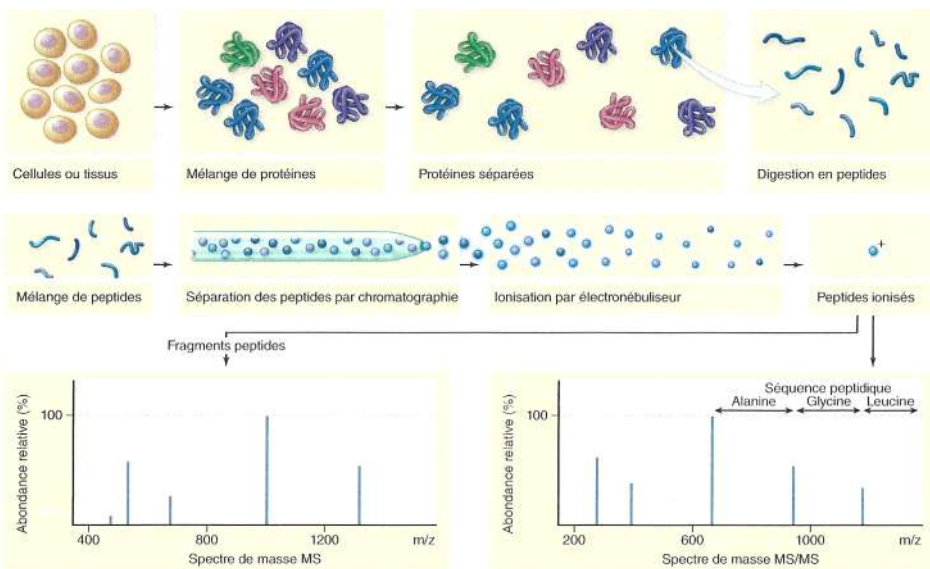
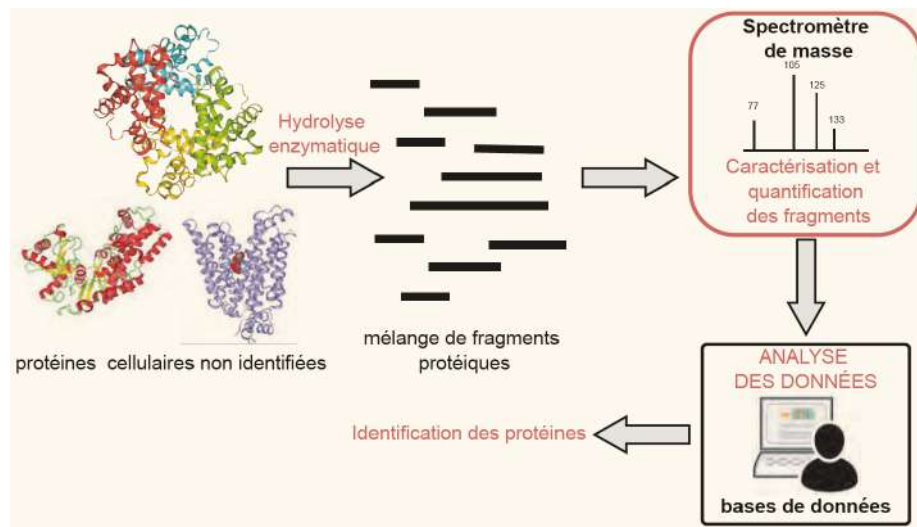


▲ FIGURE 3. **Principe du marquage d'une protéine.** D'après DAUTEL *et al.* (2021)



▲ FIGURE 4. **Rappel du principe d'un Western Blot.**
D'après DAUTEL *et al.* (2021)

- Des **approches plus globales** existent aujourd'hui comme la **spectrométrie de masse appliquée à un extrait protéique partiellement hydrolysé**, ce qui permet d'**identifier de manière automatisée des fragments protéiques par comparaison à des bases de données** (**figure 5**).
- La **spectrométrie** permet en outre une **quantification**.

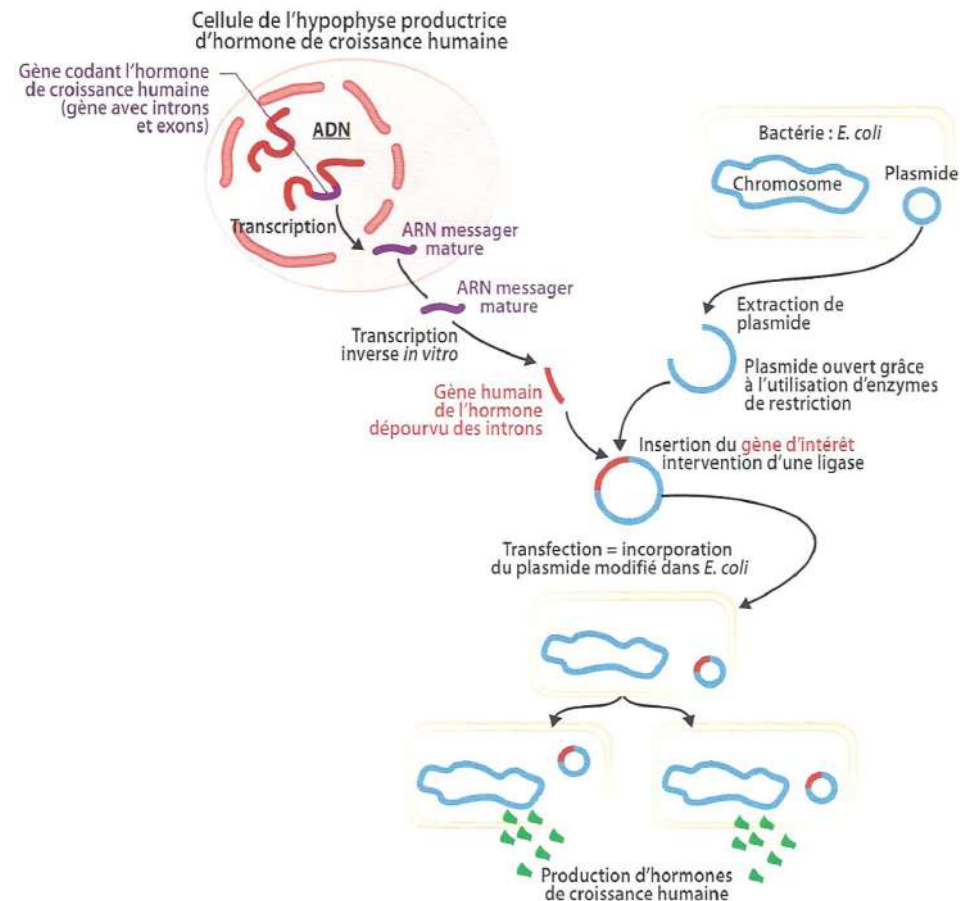


On peut utiliser la spectroscopie de masse pour l'analyse des protéines. On peut isoler les protéines des cellules ou des tissus et les séparer partiellement par des gels ou des techniques biochimiques. Les protéines partiellement purifiées ou individuelles sont digérées en petits peptides par des protéases et ionisées. Les peptides chargés peuvent être séparés en fonction de leur masse dans un spectromètre. Des algorithmes informatiques peuvent faire correspondre les fragments peptidiques avec un certain type de digestion pour essayer d'identifier les protéines. D'un autre côté, on peut encore fragmenter les peptides et déterminer la composition en acides aminés par spectrographie de masse. (Spectre MS, abondance des ions classés en fonction du rapport entre leur masse et leur charge ; spectre MS/MS, abondance des ions classés en fonction du rapport entre leur masse et leur charge quand ils ont été obtenus par ionisation en tandem ; m/z, rapport entre la masse d'un ion et sa charge.)

▲ FIGURE 5. Étude globale du protéome par spectrométrie : deux visions.
D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021) et KARP (2004)

3. L'étude du lien entre génotype et phénotype permise par des techniques variées (transgénèse, mutagenèse aléatoire ou ciblée...)

- Comme nous l'avons vu dans le **chapitre 12**, l'élucidation de la fonction d'un gène passe par des **techniques** variées :
 - La **possibilité** de **muter** le gène, soit **aléatoirement**, soit de manière **dirigée** (PCR mutagène, édition par CRISPR Cas9...),
 - La possibilité d'**invalider le gène** par **ARN interférence**,
 - La possibilité d'**éteindre le gène** par **KO**,
 - La possibilité de **produire des OGM** où un **transgène** est exprimé dans une **autre espèce** que son espèce d'origine (**figure 6**)...



▲ FIGURE 6. Un exemple de transgénèse. D'après DAUTEL *et al.* (2021)

B. La variabilité des transcriptomes et protéomes

1. Une variabilité entre espèces (variabilité interspécifique) et individus (variabilité interindividuelle) à cause d'une différence de génomes ou génotypes

- De manière évidente, des **génom**s ou **génotypes** différents produisent des **transcrits** différents, donc un **protéome** différent, dont un **métabolome** différent... et donc un **phénotype** différent.
- Ces différences se constatent évidemment **entre deux espèces différentes** mais aussi, dans une moindre mesure, entre **deux individus différents** d'une **même espèce** qui n'ont **pas le même génotype**.

2. Une variabilité entre cellules au sein même d'un organisme en lien avec la spécialisation cellulaire par différenciation (variabilité spatiale)

- D'une **cellule** à l'**autre** au sein d'un **organisme pluricellulaire** :
 - Le **transcriptome** varie
 - Le **protéome** varie
 - Le **métabolome** varie...
 ... et cela explique en grande partie la **différenciation cellulaire**, c'est-à-dire *l'acquisition, au cours du développement, de la spécialisation structurale et fonctionnelle des cellules d'un organismes pluricellulaire*.

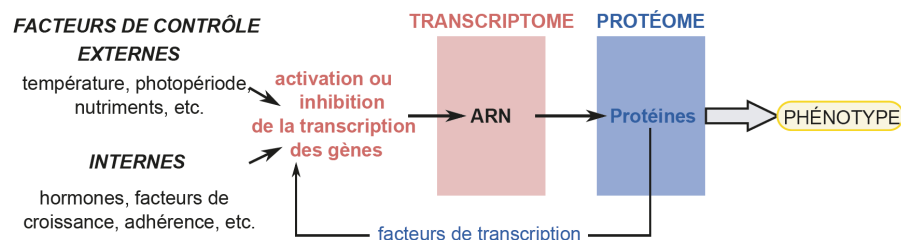
3. Une variabilité au sein même d'une cellule donnée (variabilité temporelle)

- Au sein même d'une **cellule**, une **variation** peut être **constatée** – selon des **mécanismes** que nous allons justement traiter dans ce **chapitre** – dans **l'expression du génome**. Le **transcriptome**, donc le **protéome**, donc le **métabolome**... varient dans le **temps**.

C. Une variabilité sous influences

- On peut constater que plusieurs **grands types de facteurs** influencent – c'est-à-dire peuvent engendrer une **modification** – du **transcriptome**, **protéome**, **métabolome**... d'une **cellule donnée** (**figure 7**). On parle de **plasticité du génome** pour désigner la **capacité de l'expression du génome à fluctuer au cours du temps en fonctions des conditions extracellulaires et environnementales**.

Rappelons que le **génom**e n'est **pas modifié** : C'est bien **l'expression** du **génom**e dont il ici est question.



▲ **FIGURE 7. Facteurs influençant la détermination du phénotype.**
D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021)

1. Un contrôle par des messagers intracellulaires : les chaînes de transduction et les facteurs spécifiques de transcription

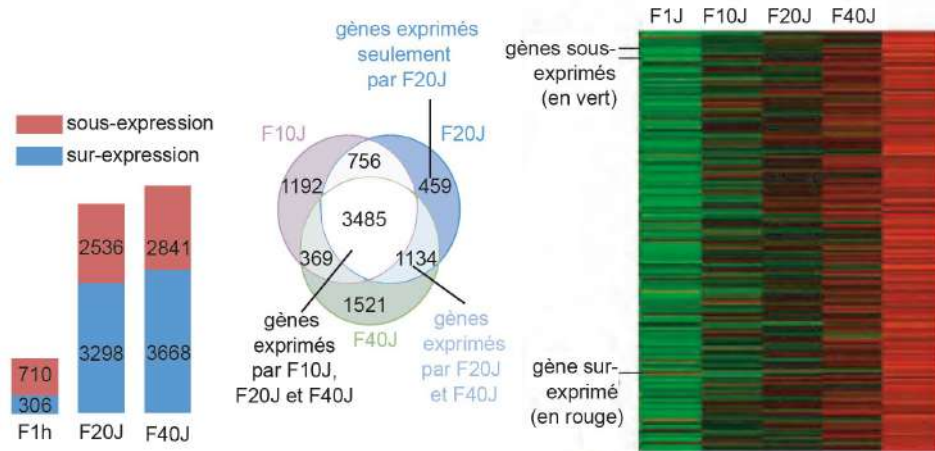
- Comme nous allons le voir **plus loin**, des **facteurs spécifiques de transcription** – généralement présents dans la cellule – peuvent **activer** ou **inhiber** l'expression des **gènes**.
- En cas de **signaux d'origine extracellulaire** (voir **points 2. et 3.**), des **chaînes de transduction** permettent la **conversion du signal** et aboutissent généralement à l'**activation de facteurs spécifiques de transcription**.

2. Un contrôle par des signaux provenant d'autres cellules de l'organisme (juxtacrine, facteurs paracrines, hormones ou phytohormones, neurotransmetteurs...)

- Les **facteurs chimiques** (ou d'une autre nature) produits par **d'autres cellules** et qui parviennent sur la **membrane plasmique** d'une cellule donnée (voir le **chapitre 5 sur la pluricellularité**) voire dans son **cytosol** peuvent être à l'origine d'une **voie de transduction** qui elle-même influence l'activité de **facteurs spécifiques de transcription**.
- On peut citer les **processus** suivants chez les **Métazoaires** :
 - La **communication entre cellules adjacentes par des jonctions** (**transitoires ou non**), la **migration de molécules par des jonctions gap** ou des **plasmodesmes**... : c'est la **juxtacrine**.
 - La **communication entre cellules à courte distance par diffusion d'un facteur chimique qui agit selon son gradient de concentration** : c'est la **paracrine**.
 - La **communication entre cellules à distance par un facteur véhiculé par le milieu intérieur** : c'est la **communication hormonale**.
 - La **communication entre cellules à distance via un message nerveux converti en message chimique** (neurotransmetteurs) au niveau d'une synapse : c'est la **communication nerveuse**.
- Chez les **plantes**, on appelle **phytohormone** (ou **facteur de croissance**) **toute molécule à fonction de communication intercellulaire chez les végétaux**, indépendamment de sa ou ses voies de **transmission**.
- Tous ces **processus** sont du reste particulièrement **importants** dans le cadre du **développement** où des **cascades d'induction** permettent progressivement la **différenciation des cellules** (voir **BCPST2**).

3. Un contrôle par des signaux environnementaux

- Des **facteurs environnementaux** (température, photopériode, disponibilité en nitrates...) peuvent **modifier l'expression du génome**, assurant une **adaptation physiologique** aux **conditions et fluctuations du milieu de vie**.
- Par exemple, on constate, chez **certaines variétés d'*Arabidopsis thaliana***, que **l'exposition au froid** (**4 à 7 °C**) pendant **quelques jours à semaines** induit la **transformation du méristème végétatif en méristème inflorescentiel**.
- L'étude du **transcriptome total** de la plante **avant ou après soumission au froid** montre que (**figure 8**) :
 - Certains gènes sont **toujours exprimés**.
 - Certains gènes **cessent d'être exprimés**.
 - D'autres gènes qui **ne l'étaient pas** sont **exprimés**, avec un lien entre la **durée d'exposition au froid** et le **nombre / l'intensité d'expression** de ces gènes.



(a) Nombre de gènes sur-exprimés et sous-exprimés

(b) Nombre de gènes co-exprimés et exprimés seuls pour des durées de traitement différentes chez *Arabidopsis thaliana*

(c) Modifications du niveau d'expression d'un groupe de gènes dont la réponse au froid est homogène (gènes sous-exprimés en vert et sur-exprimés en rouge)

Suivi de l'expression des gènes d'*Arabidopsis thaliana* suite à un traitement par le froid (4 °C).

(D'après Transcriptome and epigenome analyses of vernalization in *Arabidopsis thaliana*, Yanpeng Xi et al. doi:10.1111/tpj.14817).

Durées du traitement : 1 heure (F1h), 1 jour (F1J), 10 jours (F10J), 20 jours (F20J) et 40 jours (F40J).

▲ FIGURE 8. Facteurs influençant la détermination du phénotype. D'après PERRIER, BEAUX et al. (2021)

Bilan (adapté du programme)

- ✓ Des **modifications de l'environnement cellulaire** ou des **signaux internes** à la **cellule** influencent l'**expression du génome**. Ces diverses **influences** conduisent à des **phénotypes variés**.
- ✓ Chez les **Eucaryotes**, l'ensemble des **contrôles transcriptionnels**, **post-transcriptionnels** et **post-traductionnels** expliquent la **diversité des transcriptomes** et des **protéomes**.
- ✓ La **diversité des ARN** et **protéines** produits à un **instant donné** est à l'origine du **phénotype** des **cellules** et des **organismes**.
- ✓ Des **modifications expérimentales** par **mutagenèse aléatoire** ou **ciblée** ou **transgenèse** permettent d'étudier les **liens entre génotype et phénotype**.
- ✓ Les **transcriptomes** et **protéomes** peuvent être **étudiés** à l'aide de **sondes nucléotidiques** et d'**anticorps spécifiques** respectivement.

II. Les modalités de contrôle de l'expression des génomes

- Après cette **mise en évidence** de la **modulation de l'expression des génomes**, voyons-en à présent les **modalités** et **mécanismes**.

Capacités exigibles

- ✓ **Relier** le contrôle de l'expression génétique à la différenciation et la spécialisation cellulaire.
- ✓ **Illustrer**, à partir de l'exemple du gène FLC, le lien entre conditions climatiques, état de condensation de la chromatine et expression génétique.

A. Un contrôle de l'accessibilité des gènes au niveau de la chromatine

- L'un des premiers leviers de **modulation de l'expression des gènes** est tout simplement l'**accessibilité des gènes** au complexe de transcription.

1. Des gènes accessibles à la transcription lors de l'interphase (condition temporelle) et dans l'euchromatine (condition d'état de l'ADN)

- Rappelons qu'on appelle **chromatine** l'**état de la molécule d'ADN associée à des protéines lors de l'interphase**. Les différents **niveaux de condensation de l'ADN** (brièvement rappelés dans l'**encadré D**), la notion d'**histone**, etc. sont des connaissances supposées **maîtrisées** dans ce **chapitre**.

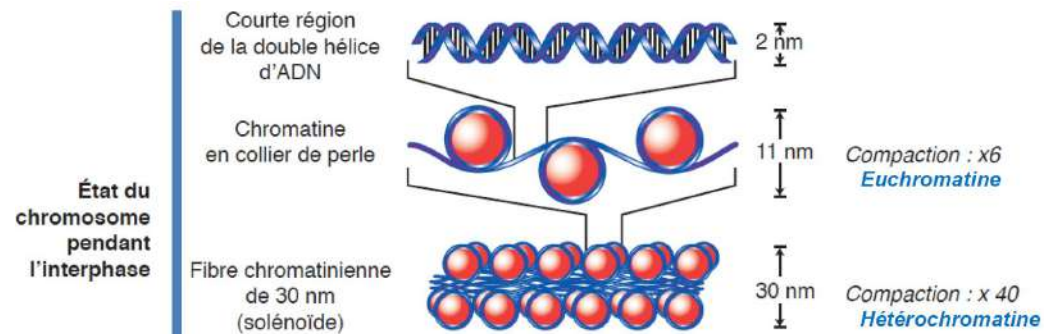
Revoir le chapitre 12

• Quelques rappels :

- Dans un **noyau en interphase** (figures 9-11), on trouve de la **chromatine** (**essentiel de l'ADN + protéines**) et un ou plusieurs **nucléoles** (où sont **synthétisés les ARNr** en lien avec une **très forte densité de protéines**).

Attention : ne pas confondre **chromatine** et **chromatide** !

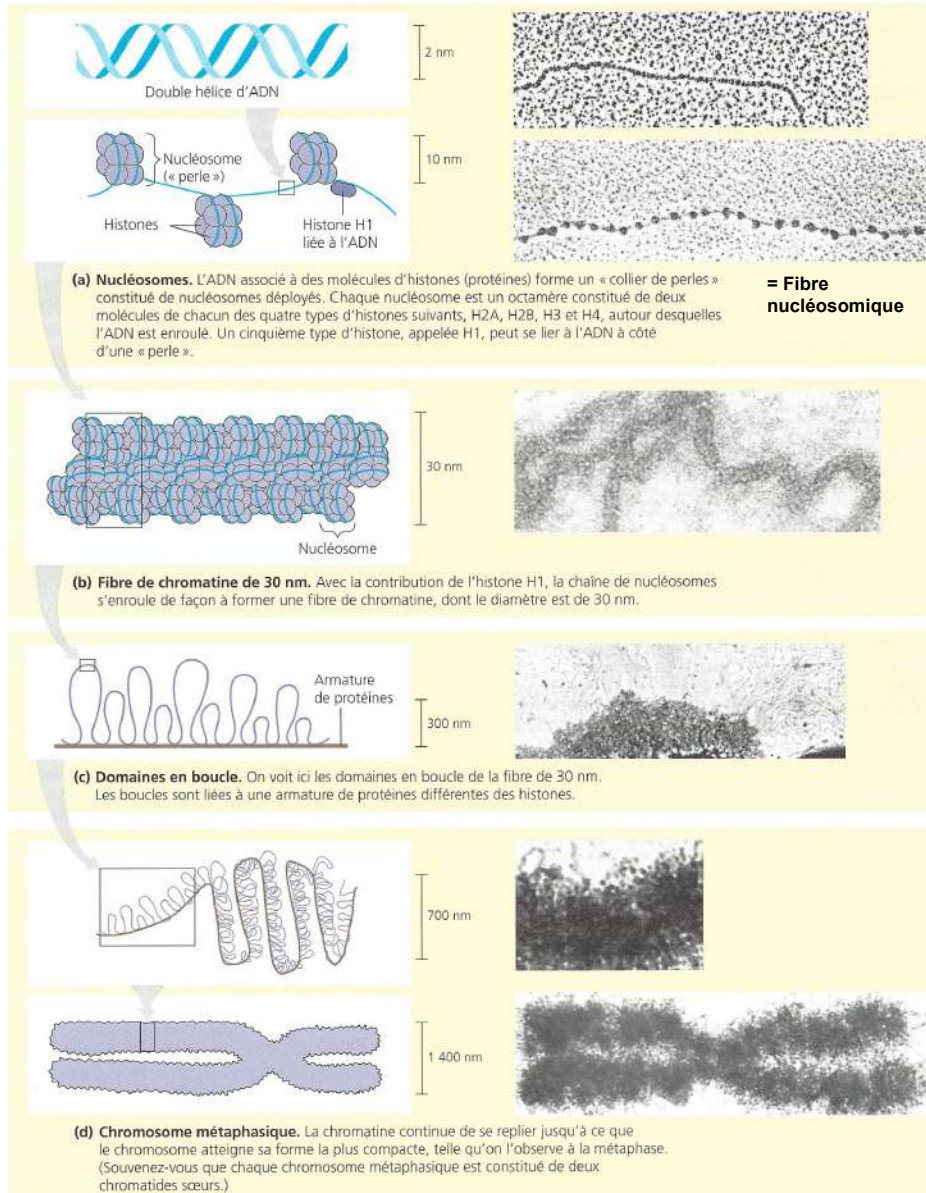
- On peut ensuite distinguer **au sein de la chromatine**, en fonction du niveau de **densité aux électrons** au MET, l'**euchromatine** (qui correspond à la **fibres nucléosomique** – **encadré D-a**) et l'**hétérochromatine** (qui correspond à la **fibres chromatiniennes en solénoïde** – **encadré D-b**) ; **seule la première est accessible aux ARN polymérases qui réalisent la transcription**.



▲ FIGURE 9. Euchromatine et hétérochromatine. D'après SEGARRA et al. (2014)

Encadré A Rappels sur les niveaux de compaction de l'ADN chez les Eucaryotes (révision !)

Parfaitement au programme – d'après CAMPBELL & REECE (2004)
Sachez reconnaître aussi les **électronographies** (soyez notamment attentifs aux **échelles**).

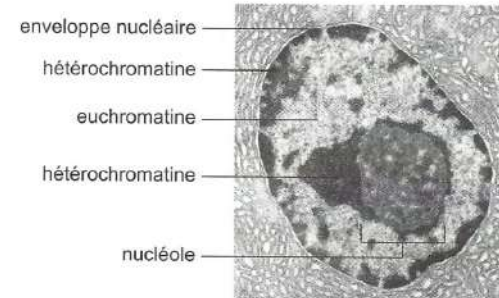


La chromatine baigne dans le nucléoplasme :

La microscopie électronique à transmission permet de reconnaître deux catégories bien différentes :

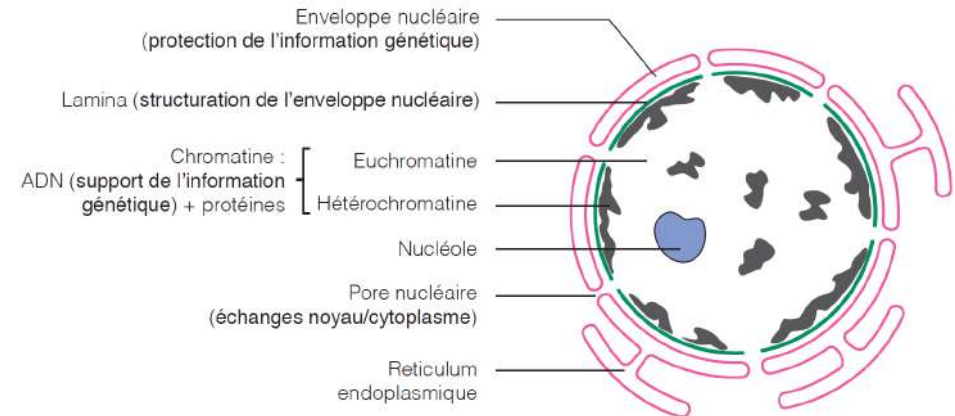
- l'**hétérochromatine** (ou chromatine dense, très opaque aux électrons) localisée essentiellement en périphérie contre la face interne de l'enveloppe nucléaire et autour du ou des nucléoles.
- l'**euchromatine** dispersée dans le nucléoplasme.

Sur le plan fonctionnel, l'hétérochromatine est inaccessible aux ARN pol, à la différence de l'euchromatine ; c'est pourquoi l'hétérochromatine est qualifiée d'inactive contrairement à l'euchromatine.



Noyau cellulaire et chromatine observés au M.E.T.
(Cliché J. André labo, BC4, Orsay, « Atlas de Biologie cellulaire », J.-C. Callen, J.-C. Rolland, A. et D. Szöllösi, 5e éd. Dunod, 2001).»

▲ FIGURE 10. **Allure du noyau au MET (taille env. 4 µm).** D'après PEYCRU *et al.* (2013).



▲ FIGURE 11. **Organisation du noyau interphasique (taille env. 4 µm).**
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Les **gènes accessibles aux ARN polymérases** et donc **exprimables** le sont à deux conditions :
 - Une **condition de temps** : les **cellules** doivent être en **interphase** ; l'expression génétique est particulièrement importante en **phase G1** (ou **G0**) et en **phase G2**.

Des **exceptions** existent. Ainsi, les **chromosomes des gamètes**, notamment des **ovocytes**, bloqués en **prophase I** de **méiose** présentent généralement toujours une **expression génétique** grâce à des **zones décondensées localement**. On se souviendra par exemple des **chromosomes en écouvillon** dans les **ovocytes d'Amphibiens** (voir **chapitre 12**).

- Une **condition d'espace** en lien avec l'état de **condensation de l'ADN** : l'ADN doit être à l'état d'**euchromatine**, c'est-à-dire fondamentalement **décondensé**. Nous allons voir dans le point suivant que la **condensation de l'ADN** est un élément **finement contrôlé**.

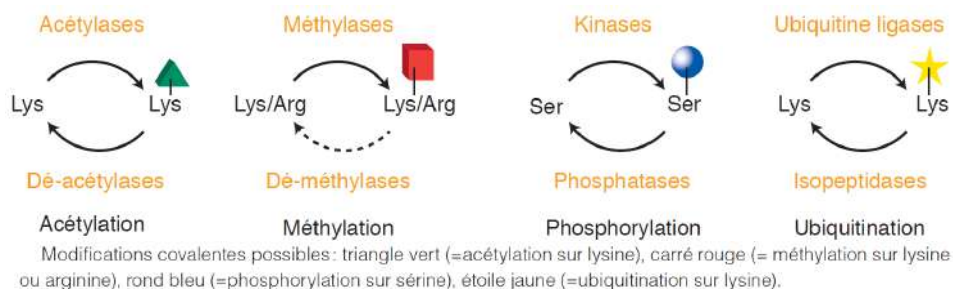
Un peu de vocabulaire

Un **gène transcrit** est dit « **actif** » alors qu'un **gène non transcrit** est dit « **inactif** ».

2. Un contrôle précis de la condensation de la chromatine par l'état des histones

a. Les histones, des protéines pouvant subir des modifications covalentes (acétylations, méthylations, phosphorylations, ubiquitinations, SUMOylations)

- Les histones sont des **protéines** dont **certains acides aminés** peuvent subir des **modifications covalentes** qui s'établissent sur la **queue de histones**. Ces modifications, catalysées par des **enzymes**, sont principalement (figures 13-14 + tableau I) :
 - Des **acétylations** (ajout d'un groupement **acétyl** – CO – CH₃) ou des **désacétylations**.
 - Des **méthylations** (ajout d'un groupement **méthyl** – CH₃) ou des **déméthylations**.
 - Des **phosphorylations** (ajout d'un groupement **phosphate**) ou des **déphosphorylations**.
 - Des **ubiquitinations** (= ubiquitylations) (ajout d'**ubiquitine** – encadré B) ou des **désubiquitinations** (= ubiquitynations).



▲ FIGURE 13. **Principales modifications covalentes possibles des histones.**

D'après SEGARRA *et al.* (2014).

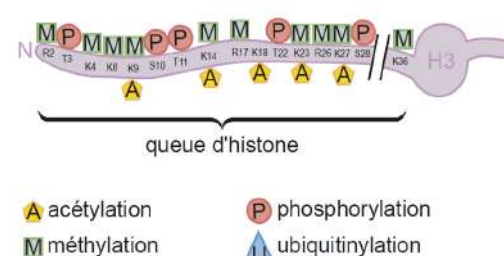
Encadré B L'ubiquitine

Bon à savoir... ou pas ?

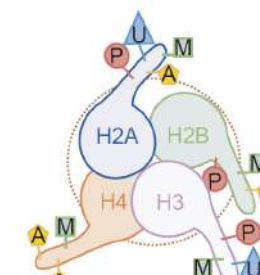
- L'**ubiquitine** est une **protéine de 76 acides aminés présente chez l'ensemble des eucaryotes (hautement conservée) qui sert de signal lorsqu'elle se lie à une protéine (la liaison se fait par des lysines)**.
- Elle intervient dans le **noyau** où elle agit sur les **histones** et ainsi l'état de **condensation de l'ADN**.
- Elle est surtout connue pour son rôle dans l'**adressage des protéines** vers le **protéasome**, ce qui conduit à leur **dégradation** (voir **plus loin**).
- Elle intervient enfin dans divers **autres processus** de **signalisation cellulaire**.

▼ TABLEAU I. **Principales modifications des histones.** D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2021)

Acides aminés N-terminaux cibles	Réactions catalysées (groupements impliqués), enzymes mises en jeu	Les conséquences sur la chromatine
Lysine (K)	Acétylation (acétyl), acétyl-transférase/déacétylase	Décondensation
Lysine (K), Arginine (R)	Méthylation (méthyle), méthyl-transférase/déméthylase	Réponse variable
Sérine (S), Thréonine (T)	Phosphorylation (phosphate), Kinase/Phosphatase	Décondensation
Lysine (K)	Ubiquitylation (ubiquitine), Enzyme d'ubiquitylation/peptidase	Réponse variable



(a) exemples de modification de l'histone H3



(b) organisation d'un nucléosome marqué (4 histones sur 8 représentées)

▲ FIGURE 14. **Principales modifications covalentes possibles des histones.**

D'après PERRIER, BEAUX *et al.* (2014).

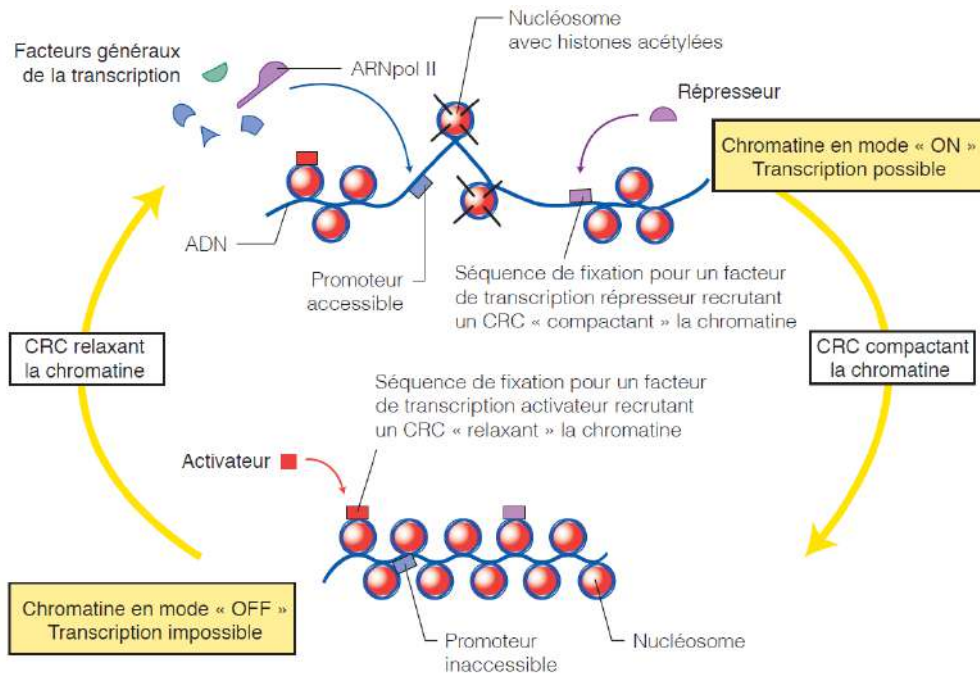
- Des **enzymes variés** assurent ces **modifications** : les **enzymes ajoutant des groupements sur les histones** sont parfois appelées des **writers** alors que les **enzymes qui enlèvent des groupements sur les histones** sont appelées des **erasers**.

Pour information : les protéines SUMO et la sumoylation

Des **sumoylations** (ajout de protéines SUMO - *Small Ubiquitin-like Modifier*, petits régulateurs proches des ubiquitines) ou des **désomoylations** peuvent aussi affecter les **lysines** des histones. Les protéines SUMO agissent ainsi sur l'état de **condensation de l'ADN**.

Notons que ces protéines agissent aussi dans le cytosol où elles permettent des **modifications post-traductionnelles** mais avec des **rôles différents** de l'ubiquitine (contrôle de l'adressage par exemple).

b. Des conséquences sur la condensation de l'ADN et donc l'accessibilité des séquences aux ARN polymérase : notions de complexe de remodelage de la chromatine et de code histone



▲ FIGURE 13. Acétylation des histones et remodelage de la chromatine [pour information ?]. D'après SEGARRA et al. (2014).

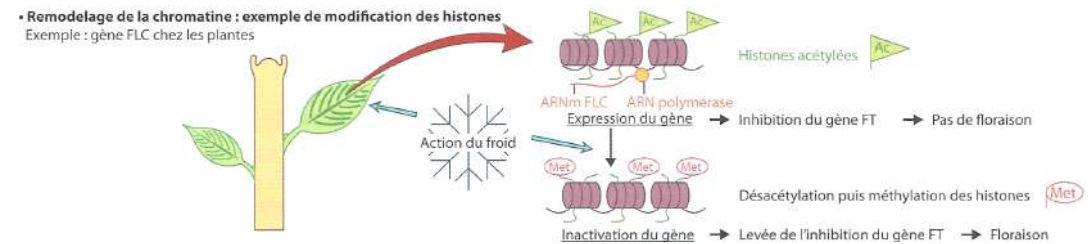
- Les **modifications** que nous venons de voir **agissent sur l'état de condensation de la chromatine** qui devient ainsi **plus ou moins accessible** à la **transcription**.
- Les **effets** de ces modifications peuvent varier (ex. l'acétylation des histones facilite la transcription alors que la méthylation l'inhibe).
- Ces modifications permettent le **recrutement de protéines capables de modifier l'état de compaction de l'ADN (la faisant passer d'un état transcritible, dit ON, à un état non transcritible, dit OFF, ou inversement)** ; ces protéines constituent des **complexes de remodelage de la chromatine (CRC)** (figure 50).

Le code histone

Comme il existe **quatre types d'histones** dans les **nucléosomes** et que chacun peut subir des **modifications variées**, certains auteurs parlent de **code histone** pour désigner le **système de correspondance entre les combinaisons de modifications covalentes possibles des histones et l'état de condensation de l'ADN conditionnant sa « transcritibilité »**.

c. Un exemple de gène à expression saisonnière contrôlé où l'état des histones a un rôle majeur : le gène FLC des plantes

- Le **gène FLC (Flowering locus C)** est un **gène codant un facteur spécifique de transcription inhibiteur de transcription qui inhibe l'expression du gène FT responsable de la floraison**.
- Il s'agit d'un **gène de vernalisation**, c'est-à-dire un **gène dont l'expression est modifiée par une exposition plus ou moins longue au froid**.
- On constate :
 - Qu'**avant vernalisation**, l'expression de FLC est **haute** et **inhibe** donc l'expression de FT et, ainsi, la **floraison**.
 - Qu'**après vernalisation**, l'expression de FLC est nettement **atténuée** et l'inhibition du gène FT est levée, de sorte que la **floraison** peut être **observée**.



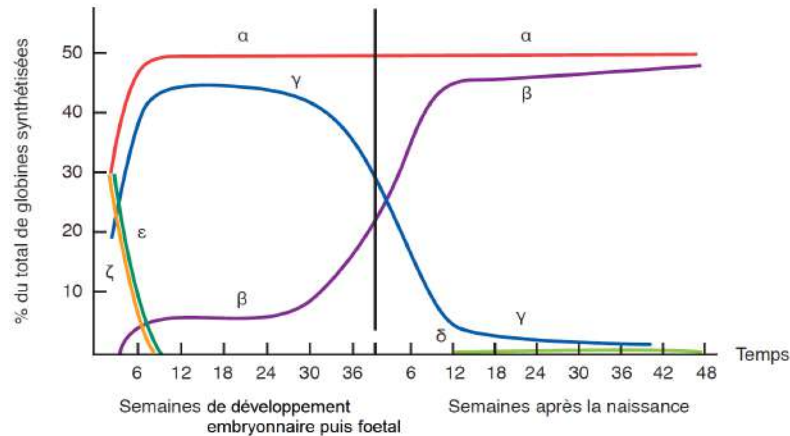
▲ FIGURE 13. Gènes FLC et état des histones. D'après SAINTPIERRE, BORDI et al. (2021).

- Les **mécanismes d'action du froid** sont **complexes** et encore **discutés** mais on peut montrer que l'**état des histones** est **déterminant** dans l'**expression du gène FLC** (figure 14).

3. Un contrôle par l'état de méthylation des nucléotides de l'ADN

a. Mise en évidence du rôle de la méthylation des cytosines dans l'expression des globines au cours du développement humain

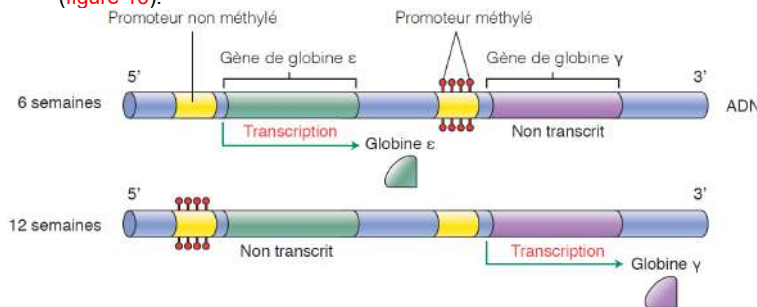
- Les **globines** constituent une **famille multigénique dont les gènes sont exprimés de manière différentielle chez l'être humain en fonction du temps**. Ces gènes permettent notamment d'édifier l'**hémoglobine** (mais aussi la **myoglobine**).
- Si l'**hémoglobine** des **adultes** est seulement constituée des **chaînes alpha et bêta**, on constate l'expression, au cours du **développement embryonnaire et fœtal** – puis dans une moindre mesure chez le très jeune enfant –, d' : γ , δ , ϵ et ζ (figure 15).



La synthèse des différentes chaînes de globine varie au cours de la vie d'un individu. Lors des 8 premières semaines de développement embryonnaire, c'est la forme $\epsilon\zeta$ qui prédomine. Puis la forme majoritaire fœtale est $\alpha\gamma$, et la forme adulte $\alpha\beta$.

▲ FIGURE 15. Expression des globines humaines au cours du temps [pour information]. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Il est aujourd'hui clairement établi que l'expression des gènes de globines est notamment contrôlée par l'état de **méthylation des cytosines** présentes au sein de ces gènes : à un moment donné, **les gènes dont les cytosines sont méthylées ne s'expriment pas** et **les gènes dont les cytosines sont déméthylées s'expriment** (figure 16).



Le degré de méthylation des cytosines des promoteurs des gènes de globine est corrélé avec leur niveau d'expression. Le promoteur des gènes de globine ϵ est non méthylé à 6 semaines de développement, et le gène est transcrit, puis à 12 semaines, le promoteur est méthylé sur cytosine, d'où la répression de la transcription. C'est le processus inverse qui se produit pour le gène de globine γ .

▲ FIGURE 16. État de méthylation des cytosines et expression des gènes de globines lors du développement embryonnaire humain. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

¹ <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique> (consultation avril 2016)

b. Généralisation : la méthylation des bases azotées, un état inhibant l'expression génétique

- Toutes les **bases azotées** semblent **méthylables** mais c'est souvent les **cytosines** ou les **adénines** qui sont concernées. La **méthylation** est catalysée par des **méthylases** alors que la **déméthylation** est catalysée par des **déméthylases**.
- La **méthylation** des bases azotées **diminue très fortement l'accessibilité des gènes à la transcription** en agissant à **deux niveaux** :
 - Elle **empêche la fixation des facteurs de transcription** qui ne reconnaissent pas les **bases méthylées**.
 - Elle favorise le **recrutement de protéines désacétylant les histones** (**désacétylases**), ce qui engendre un **accroissement de la compaction de l'ADN**.

4. Une possibilité de transmission héréditaire de profils d'expression génétique non liés aux séquences alléliques : l'épigénétique

a. Notions d'épigénétique et d'épigénome

- Pour la spécialiste Déborah BOURC'HIS¹ (Directeur de recherches INSERM), on peut appeler **épigénétique** « l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires ». Elle ajoute que « **contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles** ».
- Ainsi, on sait aujourd'hui que l'information génétique **transmise aux cellules** par **divisions cellulaires** – ou aux **descendants**, suite aux processus de **méiose** et **fécondation** – l'est à **deux niveaux** :
 - Principalement**, bien sûr, sous forme des **séquences d'ADN** ; il s'agit là d'une **information fixée** au sein de l'organisme (aux mutations près qui peuvent générer des **micro-différences** entre cellules d'un même organisme). C'est l'**information génétique** de l'individu.
 - Mais aussi, dans une **moindre mesure**, sous forme d'état de la **chromatine** avec des **variations** dans la **méthylation des bases** ou encore l'état des **histones**... Cet **état de la chromatine** est en revanche le plus souvent **modifiable** et **varie selon les cellules** ; on appellera ses modifications des **modifications épigénétiques**. Notons bien que **les séquences d'ADN ne sont ici pas modifiées**.

Les modifications épigénétiques modifient l'expression du génotype – et donc in fine le phénotype – mais sans modifier le génotype lui-même !

- On peut appeler **épigénome** :
 - Cas de **la plupart des auteurs** : **L'état épigénétique d'une cellule, c'est-à-dire l'état de sa chromatine, à un moment donné**.
 - Cas de **votre programme** : **Les modifications épigénétiques transmissibles de la chromatine**. L'on va voir que cette « transmissibilité » a est à préciser et nuancer.

b. Des modifications épigénétiques qui peuvent survenir de manière aléatoire, se fixer et se transmettre ensuite aux lignées cellulaires : l'exemple de l'inactivation du chromosome X

α. L'existence d'une inactivation du chromosome X dans les cellules de Mammifères

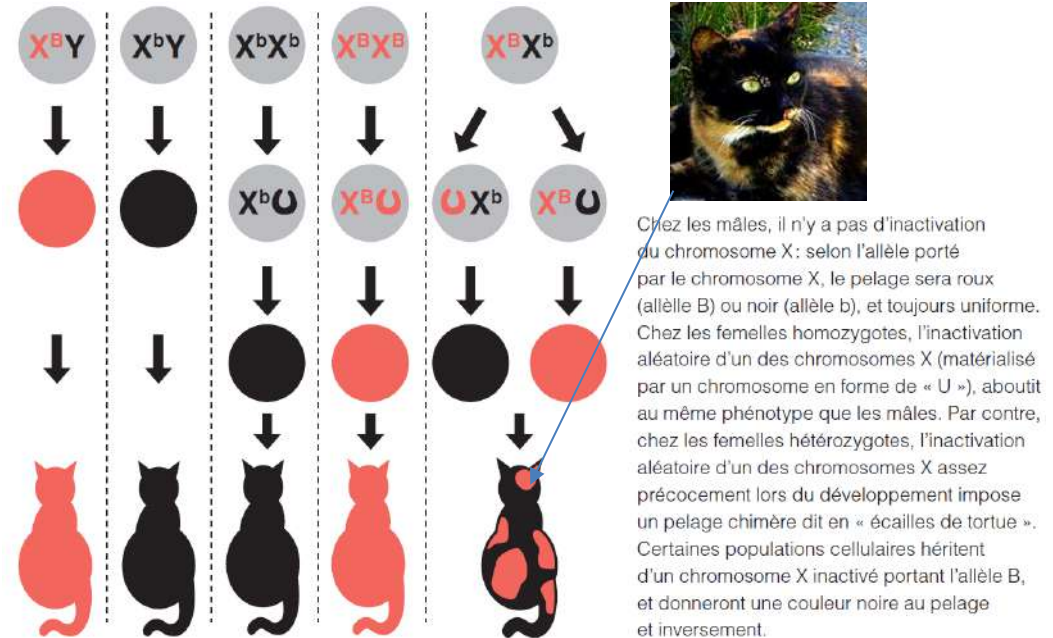
- Chez les **Mammifères**, les **mâles** présentent une **paire de chromosomes sexuels XY** et les **fémmes** une **paire XX**.
- Les **deux chromosomes** sont **activés** chez le **mâle** (X et Y) mais, chez la **fémmelle**, **l'un des chromosomes X est activé** alors que **l'autre est inactivé** : il n'y a donc, sur les deux chromosomes sexuels féminins, qu'un seul chromosome fonctionnel. Cela permet que les **cellules produisent une quantité « raisonnable » de protéines codées par le chromosome X**, et non le double de ce qu'on trouverait chez les mâles...

β. Les caractéristiques de cette inactivation

- Cette **inactivation du chromosome X** présente les caractéristiques suivantes :
 - Elle est **précoce**, intervenant lors du **développement embryonnaire**.
 - Elle se fait par conversion d'un **chromosome X en hétérochromatine** qui forme alors un **corpuscule** proche de l'enveloppe nucléaire. L'inactivation se traduit par une **méthylation** et une **désacétylation des histones** responsables de la **condensation de l'ADN**.
- Pour information : le corpuscule formé s'appelle le **corpuscule de BARR**.*
- Elle est **aléatoire** : selon les cellules, c'est soit le **chromosome X maternel**, soit le **chromosome X paternel** qui est concerné.
 - Elle est **irréversible** dans les **lignées cellulaires** : une fois l'inactivation opérée, l'ensemble des cellules qui en dériveront par **mitoses** posséderont le **même chromosome X inactivé**.

γ. Un exemple de conséquence visible : le pelage des chats fémmelles en écailles de tortue

- Voir **figure 17**.
- Chez ces animaux, le **pelage** peut être **codé** par un **gène porté par le chromosome X** et existant, dans notre exemple, sous **deux allèles** : l'**allèle B** (pelage **roux**) et l'**allèle b** (pelage **noir**) :
 - Les **mâles** ont évidemment le **pelage codé** par leur **unique allèle**, de même que les **fémmelles homozygotes**.
 - En revanche, les **fémmelles hétérozygotes** présentent un **pelage chimérique noir-roux** en lien avec l'**inactivation** dans les **lignées cellulaires**, tantôt d'un des chromosomes X, tantôt de l'autre.



▲ **FIGURE 17. Inactivation d'un chromosome X et conséquences sur le pelage de certaines chattes (qui ont un pelage en « écailles de tortue » – comme sur le cliché).**

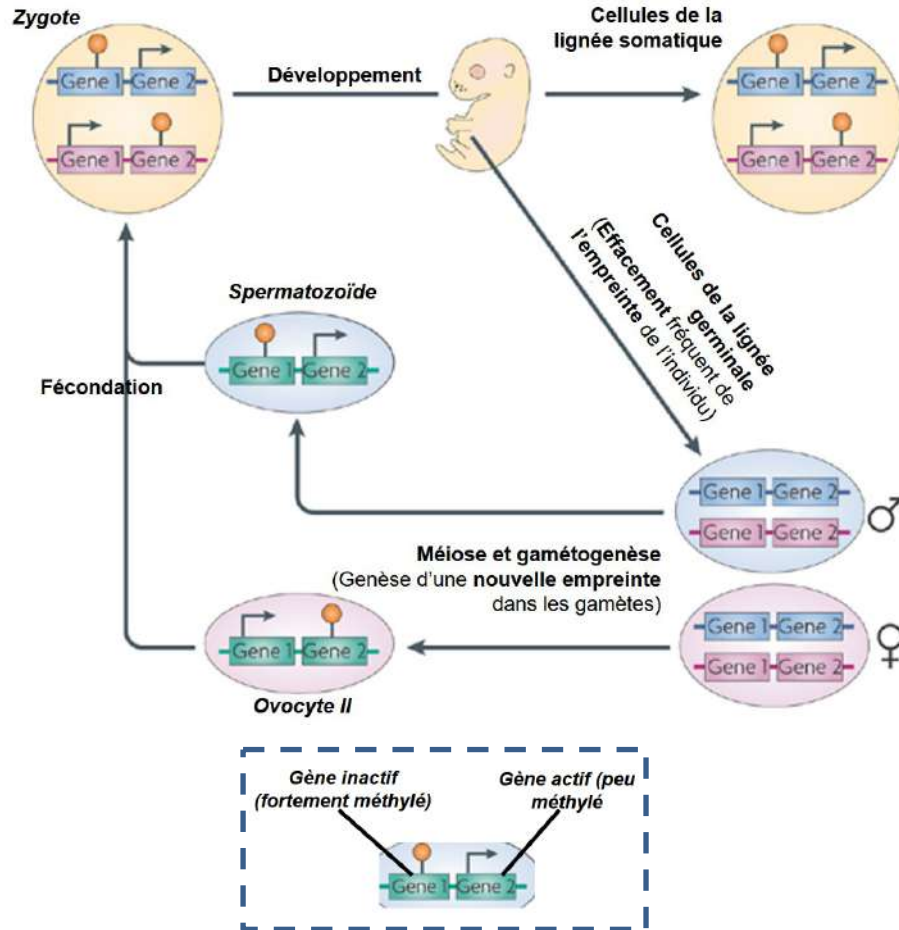
D'après SEGARRA et al. (2014), corrigé. Cliché : <http://www.paradis-des-chats.com/pages/poemes/la-sterilisation-une-solution-contre-l-abandon.html> (consultation avril 2016)

c. Des caractéristiques épigénétiques qui peuvent se transmettre aux descendants et aboutir à la mise en silence d'un gène sur deux : l'empreinte parentale

α. La notion d'empreinte parentale

- Les **autosomes** (= **chromosomes homologues non sexuels**) étant présents par **paires** dans le noyau des cellules, tous les **gènes des organismes diploïdes** sont présents en **double exemplaire** avec un gène d'origine paternelle et un gène d'origine maternelle. Ces deux gènes peuvent porter **deux fois le même allèle (individu homozygote)** ou **deux allèles différents (individu hétérozygote)**.
- Certains gènes eucaryotes (*pas la majorité*) présentent une **empreinte parentale** : en fonction des **propriétés de la chromatine des deux gènes** (méthylation, état des histones, etc.) **hérités de chacun des gamètes parentaux à la fécondation**, l'un des gènes **s'active** (souvent très tôt dans le développement) et l'autre **s'inactive** de sorte que l'expression génétique devient « **monoallélique** » dans les faits pour ce gène.

β. Un effacement de l'empreinte parentale à chaque génération et la mise en place d'une nouvelle empreinte lors de la méiose



▲ FIGURE 18. **L'empreinte parentale pour un gène autosomique : insertion dans le cycle de vie.** D'après WILKINSON *et al.* (2007), modifié et traduit.

- L'empreinte parentale se mettrait en place lors de la **méiose** qui, chez les **Animaux** (où elle a été particulièrement étudiée), s'inscrit dans le processus de **gamétogenèse**. Les **gènes à empreinte parentale** seraient alors **plus ou moins méthylés**.
- Lors de la **fécondation**, pour chaque **gène autosomique à empreinte**, un gène serait **activé** et l'autre **inactivé** en fonction du **degré de méthylation** hérité des **gamètes**. Cet état **perdurerait** dans l'ensemble des **cellules somatiques** mais **pas** dans les **cellules germinales** où il y aurait une « **remise à zéro** » de l'empreinte, aboutissant à de **nouveaux gamètes** avec un **degré de méthylation propre** (figure 18).

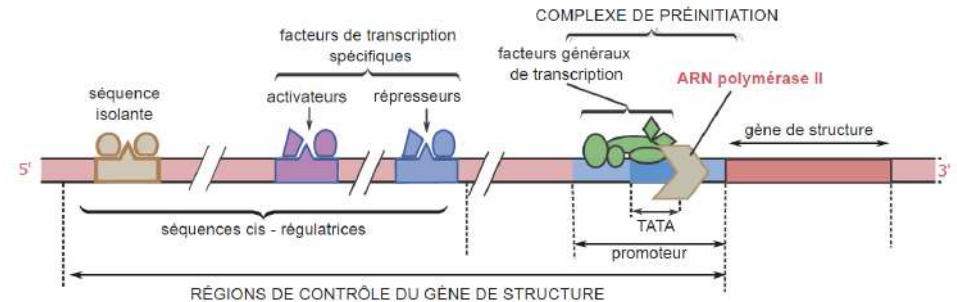
*Il existe donc une « **hérédité épigénétique** » mais elle ne semble généralement pas perdurer au fil des **générations d'individus** comme pour l'**hérédité génétique**. Sa contribution à l'évolution des **populations** est donc probablement **très limitée**. Des études tendraient toutefois à montrer que certains **caractères acquis** au cours de la vie d'un individu pourraient être **transmis épigénétiquement aux descendants** sans qu'aucun mécanisme satisfaisant n'ait été proposé... Ce champ de la science est donc encore **en débat** !*

B. Un contrôle transcriptionnel par des séquences régulatrices

- Le **contrôle transcriptionnel** fait appel à des **séquences régulatrices** (ou **séquences cis-régulatrices**) sur lesquelles se fixent des **protéines** nommées **facteurs de transcription** (qu'on peut aussi appeler **facteurs trans**).

*Bien entendu, **tous les mécanismes dont il est ici question n'agissent que si la chromatine est au préalable dans un état décondensé accessible à la transcription** (point de contrôle n°1 que nous venons d'aborder !).*

1. L'existence de séquences cis-régulatrices en amont (voire en aval ou à l'intérieur même) du gène : promoteur, séquences enhancers et séquences silencers + séquences insulators



▲ FIGURE 19. **Organisation des séquences de contrôle d'un gène et facteurs de transcription.** D'après PEYCRU *et al.* (2013), modifié.

- En **amont** (= en 5') de la **portion codante du gène**, **plus rarement** en **aval** ou à l', on trouve des **séquences régulant la transcription** (figure 19) :

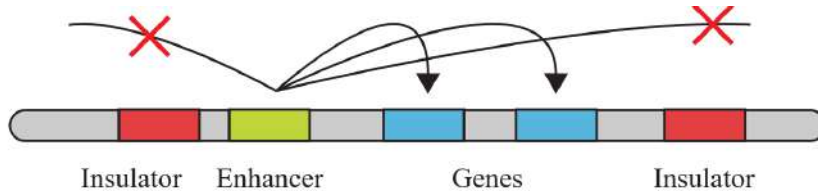
 - Le **promoteur** **juste en amont** du gène sur lequel se fixent les **facteurs généraux de transcription** qui sont des **protéines permettant l'initiation de la transcription** (voir **plus haut**).

*Il est à noter que la **transcription** est **possible** mais **extrêmement faible** avec **seulement** les **facteurs généraux de transcription**. Une **expression génétique « normale »** à **importante** requiert l'**activation des séquences enhancer**.*

- Des **séquences de contrôle à distance** situées sur le **même chromosome** que le **gène au sens strict** mais **à distance** (jusqu'à plus de 100 Kb du gène). Sur ces séquences se fixent des **protéines** nommées **facteurs spécifiques de transcription**. Il existe **trois types** de séquences :
 - ✓ Des **séquences qui stimulent la transcription** : on parle de **séquences enhancer** (terme sans véritable traduction française ; on dit parfois « **amplificateurs** » ou « **séquences amplificatrices** »). Les **facteurs**

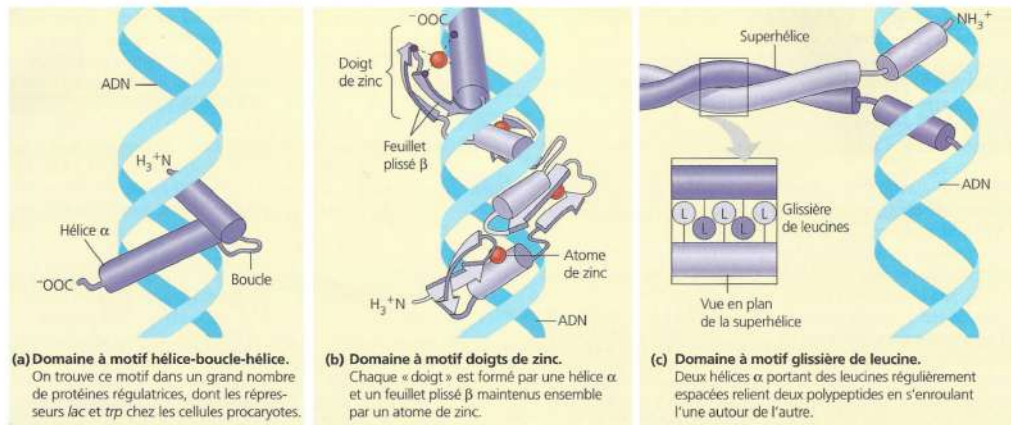
spécifiques de transcription qui s'y fixent peuvent être appelés des **activateurs** de transcription.

- Des **séquences qui inhibent la transcription** : on parle de **séquences silencer** (terme sans véritable traduction française ; on dit parfois « **atténuateurs** » ou « **séquences atténuatrices** »). Les **facteurs spécifiques de transcription qui s'y fixent** peuvent être appelés des **répresseurs** de transcription.
- Des **séquences qui empêchent l'action de séquences enhancer ou silencer sur des gènes en aval, assurant une forme « d'étanchéité fonctionnelle » dans le fonctionnement du contrôle transcriptionnel** : ce sont les **séquences insulator** (terme sans véritable traduction française ; on dit parfois « **isolateurs** » ou « **séquences isolantes / isolatrices** ») (figure 20).



▲ FIGURE 20. **Blocage du contrôle génétique par une séquence insulator.** Wikipédia.

2. Des séquences accueillant des facteurs de transcription (facteurs trans) généraux ou spécifiques se liant à l'ADN

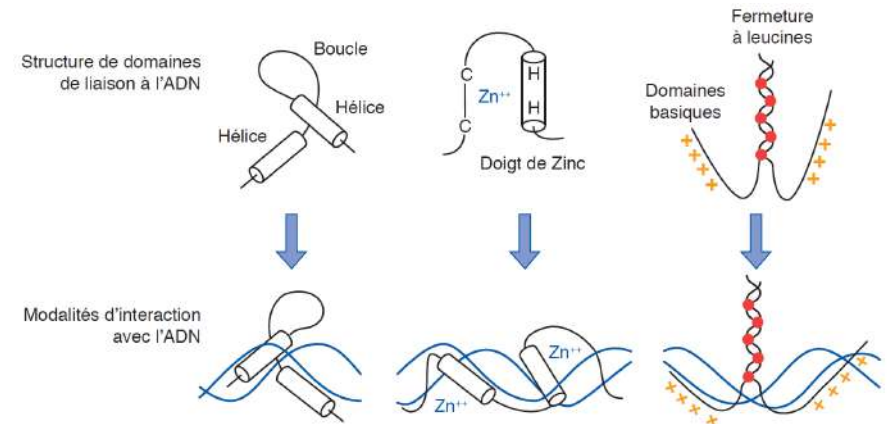


Trois des principaux types de domaines de liaison à l'ADN qu'on trouve dans les facteurs de transcription. Le domaine

protéique qui interagit avec l'ADN se compose principalement d'hélices α (représentées comme des cylindres). Celles-ci s'insèrent dans le sillon de

la double hélice. La protéine reconnaît des séquences spécifiques d'ADN grâce aux variations de la séquence d'acides aminés à l'intérieur de ces hélices.

▲ FIGURE 21. **Principaux domaines de liaison à l'ADN des facteurs de transcription : une vision réaliste.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).



▲ FIGURE 22. **Principaux domaines de liaison à l'ADN des facteurs de transcription : une vision simple et facile à reproduire.** D'après SEGARRA et al. (2014).

- Les **séquences régulatrices** accueillent donc des **facteurs de transcription**. L'étude de la **structure** d'un grand nombre de **facteurs spécifiques de transcription** montre qu'il s'agit **souvent de protéines dimériques capables de reconnaître spécifiquement des séquences de 5 à 15 pb accessibles dans le grand sillon de l'ADN**.
- Ces **protéines** comprennent :
 - Un ou des **domaines de liaison à d'autres protéines ou d'autres substances avec lesquelles les facteurs de transcription peuvent interagir**.
 - Un **domaine de liaison à l'ADN** qui peut être de **trois types principaux** (définissant trois grands types de facteurs de transcription) (figures 21-22) :
 - Domaine **hélice-boucle-hélice** [*basic helix-loop-helix* en anglais, ou *bHLH*] (ou une variante : **domaine hélice-coude-hélice**) : chaque **monomère** présente **deux hélices alpha** séparées par une **boucle** (ou un **coude** dans la variante).

Ce domaine est celui qui permet par exemple à la **protéine MyoD** de se **fixer** de manière **dimérique** à la **boîte E**, une **séquence spécifique des séquences régulatrices des gènes cibles de MyoD**.

Voir BCPST2 (chapitre sur le développement)

- Domaine **leucine zipper** (= **glissière à leucine**) : chaque **monomère** présente une longue **hélice alpha** ; l'ensemble dimérique prend une **forme en Y** où les **hélices alpha** sont **pontées** par des **leucines** (associée par des **interactions hydrophobes**) formant une **glissière**.
- Domaine en **doigt de zinc** : chaque **monomère** comprend **plusieurs boucles étroites (doigts)** [en nombre variable, typiquement 3] présentant chacune un **domaine en hélice alpha** et un **feuillet plissé bêta** (fait de **deux brins bêta**) entre lesquels se lient des **atomes de zinc Zn**.

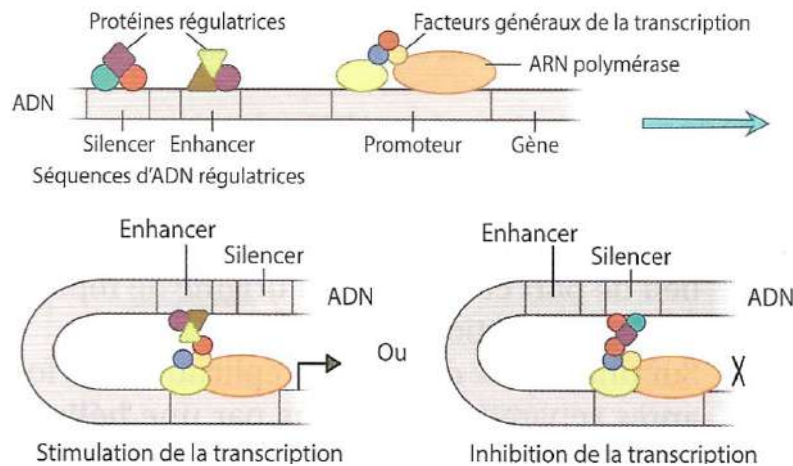
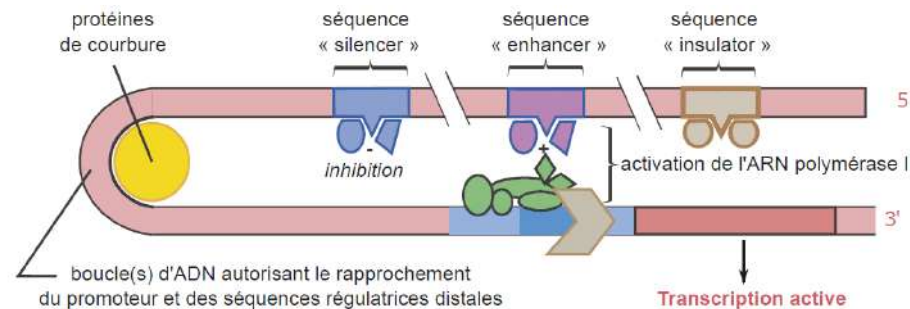
Les **zones au contact du squelette phosphate** (qui présente un caractère **acide**) se lient toujours par des **acides aminés basiques** capables d'**interagir l'ADN**.

3. Des facteurs spécifiques de transcription qui interagissent avec les facteurs généraux grâce à des protéines assurant la torsion de l'ADN

- Lorsqu'un ou des **facteurs spécifiques de transcription** interagissent avec leur **ligand (activateurs ou répresseurs)** selon que la séquence est **enhancer** ou **silencer**, cela déclenche le **recrutement de protéines de courbure*** qui, en **courbant la molécule d'ADN**, assurent la **mise en contact des facteurs spécifiques de transcription** avec les **facteurs généraux de transcription** portés par le **promoteur, stimulant** ou **inhibant** ainsi la transcription.

* Les **protéines impliquées** semblent varier en fonction des auteurs; les **cohésines** reviennent souvent au milieu d'autres **protéines candidates**.

- La **figure 23** illustre ce processus, notamment dans le cas de l'**amplification d'un gène** par un **enhancer**. L'ensemble des **facteurs de transcription (spécifiques + généraux)** forme ici un **complexe activateur**.



▲ **FIGURE 23. Mode d'action d'une séquence régulatrice : deux visions.**
D'après PEYCRU *et al.* (2013) et SAINTPIERRE *et al.* (2017)

C. Un contrôle post-transcriptionnel (traductionnel ou post-traductionnel) à divers niveaux

- Enfin, l'**expression génétique** peut être **contrôlée en aval** de la **transcription**.

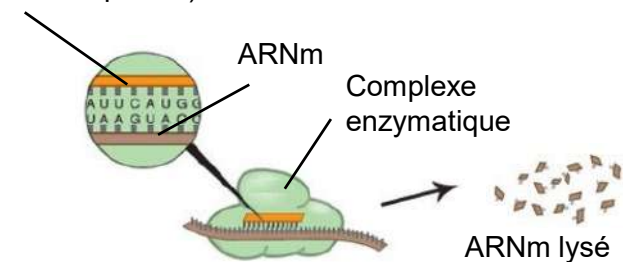
1. Un contrôle traductionnel par la longueur de la queue poly-A qui conditionne la longévité de l'ARNm dans le cytosol

- Nous l'avons déjà dit, le **cytosol** renferme des **exonucléases** qui **attaquent l'ARNm** dès son **arrivée**, principalement par son **extrémité 3'** (*l'extrémité 5' étant mieux protégée grâce à la coiffe*). La **longueur de la queue poly-A** conditionne donc grandement la **longévité de l'ARNm**.

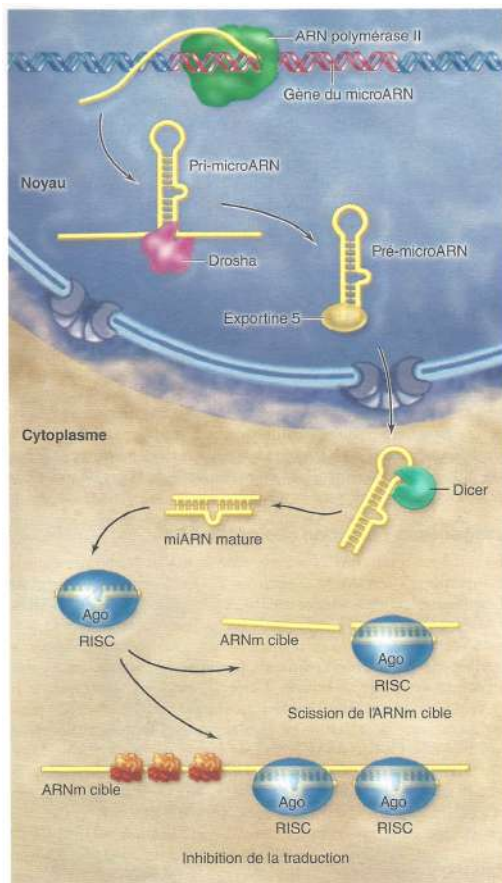
2. Un contrôle traductionnel par des séquences facilitant l'appariement à des protéines et/ou des ARNi déclenchant la lyse de l'ARNm

- Sur **certains ARNm**, notamment des **ARNm à durée de vie courte**, on trouve des **séquences reconnues** par :
 - Des **protéines facilitant la dé-adénylation** des **ARNm**, écourtant d'autant leur durée de vie.
 - Des **ARNi (ARN interférents)** : les **ARN interférents** ou **ARN interférence** (= **ARNi**) qui sont des **ARN souvent de petite taille et à fonction régulatrice** ; **produits dans le noyau ils sont capables d'interagir avec des ARNm dans le cytosol** : ils **bloquent alors la traduction et déclenchent la dégradation de l'ARNm**. Voir **figures 24-24bis** (au départ, l'ARNi est localement **bicaténaire** ; c'est dans le **cytosol** qu'il redeviendra **monobrin** et c'est alors qu'il pourra agir).

ARNi (miARN ou pARNi)



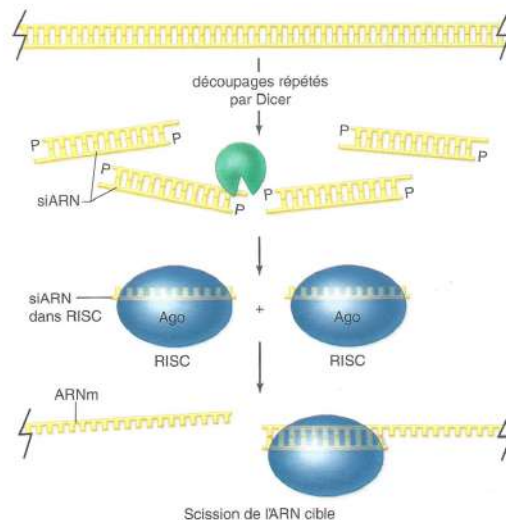
▲ **FIGURE 24. Principe de l'interférence par ARN.**
Original à partir de schémas existants.



Biogenèse et fonctionnement du miARN.
Un gène de miARN est transcrit par l'ARN polymérase II pour donner un pri-miARN. Celui-ci est transformé par la nucléase Drosha en pré-miARN qui est exporté du noyau uni au facteur d'exportation Exportine 5. Dans le cytoplasme, le pré-miARN est modifié par la nucléase Dicer en miARN mature. Ce miARN est chargé dans un RISC qui peut scinder des ARNm cibles ou empêcher leur traduction.

▲ FIGURE 24bis. **L'interférence par ARN.** D'après PEYCRU et al. (2013).

- Les **ARNi** comprennent les **micro-ARN** (= **miARN** = **miRNA** = **microRNA**), les **petits ARN interférents** (= **pARNi** = **siRNA** = **small interfering RNA**)...
- Ce mécanisme semble **exister chez tous les êtres vivants**, et paraît **répandu chez les Eucaryotes**. Chez l'Homme, il y aurait environ **250 gènes connus de pARNi** et les **miARN** connus sont estimés à environ **1000**. Certains auteurs estiment que près de **60 % des gènes** auraient leur **expression régulée** par ce type d'acteurs chez l'Homme.



Biogenèse et fonctionnement du siARN.
Les siARN peuvent provenir de différentes sources qui donnent toutes de longues régions d'ARN bicaténaire. L'ARN bicaténaire est modifié par la nucléase Dicer pour donner plusieurs siARN qui sont chargés chacun sur leur propre RISC. Le RISC coupe ensuite l'ARNm cible.

Pour information ?

- **Drosha-Praha** (qui intervient plutôt pour les miRNA, et non les siRNA...) : **clive le pré-microARN** dont il ne reste alors que la **portion boucle + zone bicaténaire**.

- **Dicer** : **enlève la boucle**.

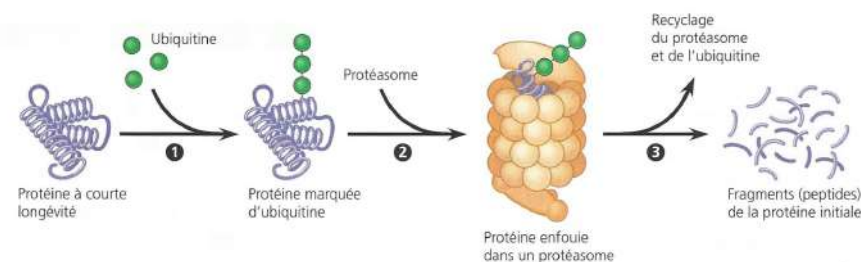
- **complexe RISC** (**RNA-induced silencing complex**) dont une **protéine Argonaute Ago** (s'associant aux **acides nucléiques appariés + à activité nucléasique**) et une **hélicase** (**dissociant les acides nucléiques appariés**) : **assurent la neutralisation et la lyse de l'ARNm**.

Application : l'ARN interférence, une technique de biologie moléculaire

On peut produire **artificiellement des ARN interférents**. On introduit dans une **cellule** un **ARNi ciblant un ARNm donné**. Il s'ensuit la **dégradation de l'ARN ciblé**, ce qui permet de **supprimer sa fonction** dans la cellule (on peut parler de **RNA silencing**). On **identifie** ainsi justement cette fonction, ce qui permet de savoir à quoi sert le **gène** dont l'ARN ciblé est issu.

3. Un contrôle post-traductionnel aboutissant à la lyse des protéines défectueuses : couplage polyubiquitination-protéasome

- Les **protéines mal repliées, dénaturées, abimées...** sont **détectées** par un **système enzymatique** qui permet d'y **accrocher, sur un résidu lysine, plusieurs ubiquitines** : on parle de **polyubiquitination** (ou **polyubiquitylation**) (figure 25). Les mécanismes exacts de détection des protéines sont encore à l'étude.
- Cette **protéine poly-ubiquitinée** est alors prise en charge par un **gros complexe enzymatique protéolytique** (= **qui dégrade les protéines**) qu'on appelle **protéasome** (figure 25). Il produit des petits peptides qui seront ensuite **lysés** par des **peptidases**, les **acides aminés** étant ensuite **recyclés** par la cellule (figure 26).



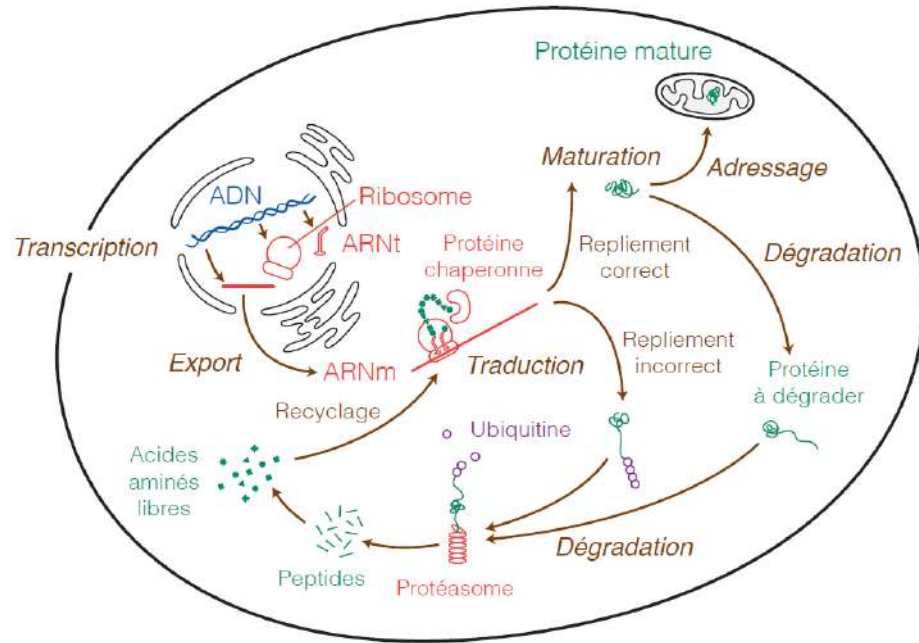
Dégradation d'une protéine par un protéasome. Un protéasome est un énorme complexe protéique dont la forme rappelle celle d'un tonneau. Sa fonction est de découper les protéines inutiles qui se trouvent dans la cellule. Dans la plupart des cas, il attaque les protéines marquées de courtes chaînes d'ubiquitine (une petite protéine). ① Des enzymes du cytosol

ajoutent des molécules d'ubiquitine à une protéine. (On ignore comment celle-ci est choisie.) ② Un protéasome reconnaît la protéine ainsi marquée ; il la déploie et l'enfouit dans sa cavité centrale. ③ Les enzymes du protéasome découpent la protéine en de petits peptides pouvant être dégradés ultérieurement par les enzymes du cytosol. Les étapes 1 et 3 nécessitent la présence

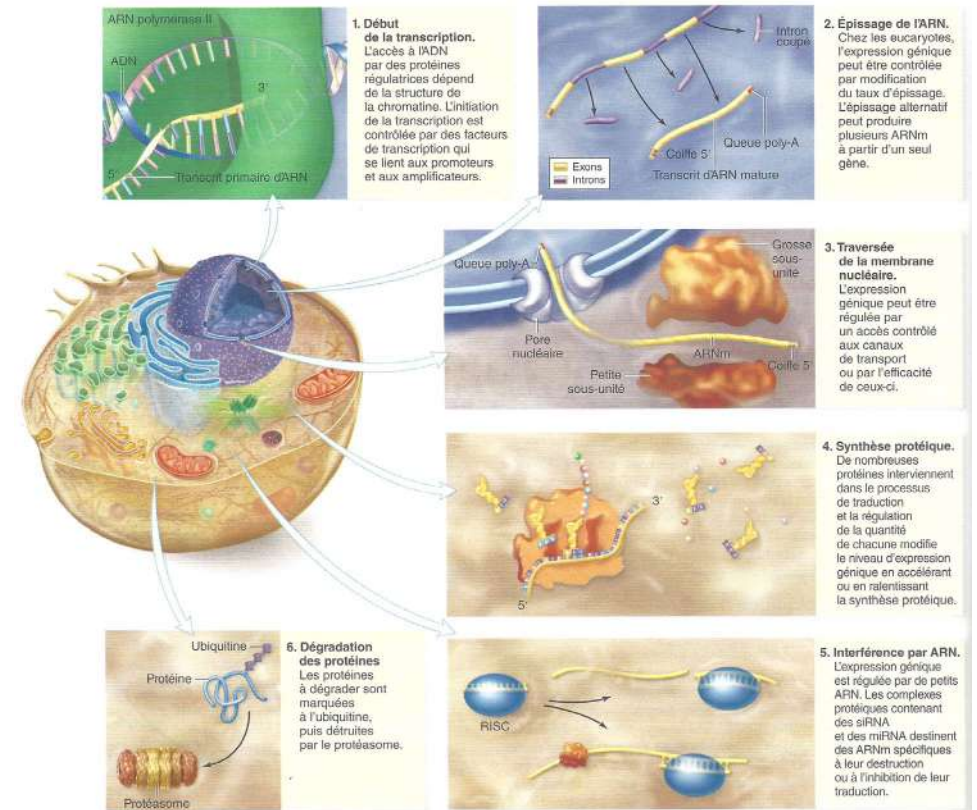
d'ATP. Les protéasomes des cellules eucaryotes sont aussi massifs que les sous-unités ribosomiques et ils sont dispersés dans l'ensemble de la cellule.

▲ FIGURE 25. **Polyubiquitination et protéasome.** D'après CAMPBELL & REECE (2004).

Bilan



▲ FIGURE 26. Vue d'ensemble de la vie d'une protéine (exemple d'une protéine mitochondriale) de sa synthèse à son utilisation et/ou sa dégradation. D'après SEGARRA *et al.* (2014).



▲ FIGURE 27. Bilan : vision d'ensemble très simplifiée de l'expression génétique eucaryote et son contrôle. D'après RAVEN *et al.* (2020).

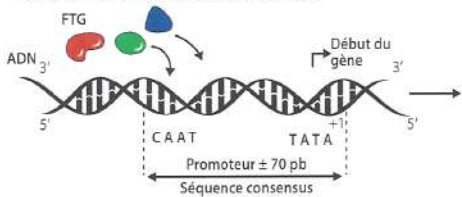
Bilan (adapté du programme)

- ✓ Le **contrôle de l'initiation** de la **transcription** est la **principale voie de contrôle de l'expression génétique**. Le **contrôle de la transcription** repose sur des **interactions** entre des **séquences régulatrices** et des **facteurs de transcription** ou de **remodelage** de la **chromatine**.
- ✓ Les **facteurs de transcription** interagissent **spécifiquement** avec des **séquences d'ADN** et des **protéines**.
- ✓ Le **niveau de transcription** est influencé par l'état de **méthylation** des **bases de l'ADN** et les **modifications** de la **chromatine**.
- ✓ La **probabilité d'initiation** de la **transcription** dépend de la **combinaison** de tous les **acteurs précités**.
- ✓ Les **modifications** de la **chromatine** constituent une **information transmissible** et sont à la base du **contrôle épigénétique**. Ces **modifications transmissibles** constituent l'**épigénome**.
- ✓ L'**interférence ARN** est un mécanisme de **contrôle post-transcriptionnel** majeur.

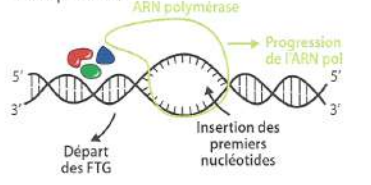
I. LA TRANSCRIPTION EST RÉALISÉE PAR L'ARN POLYMERASE

① Initiation

Fixation des facteurs généraux de transcription

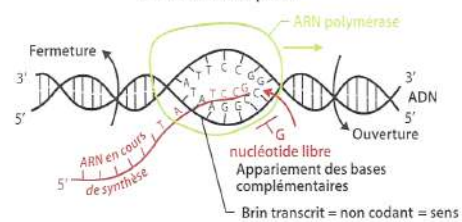


Recrutement de l'ARN polymérase + ouverture de l'ADN sur 15 pb environ



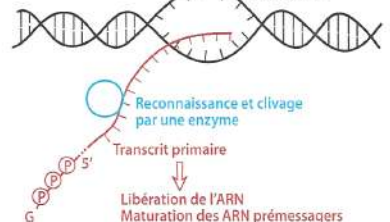
② Élongation

Bulle de transcription

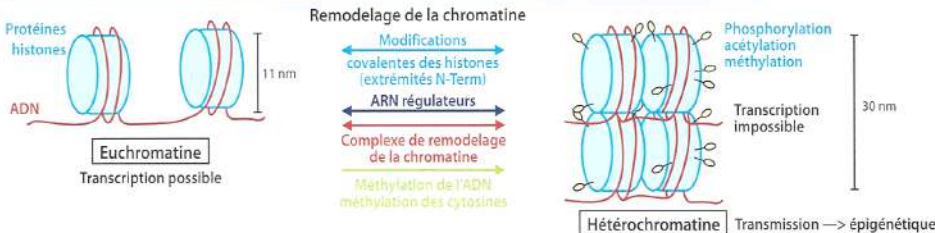


③ Terminaison

Refermeture de l'ADN double brin

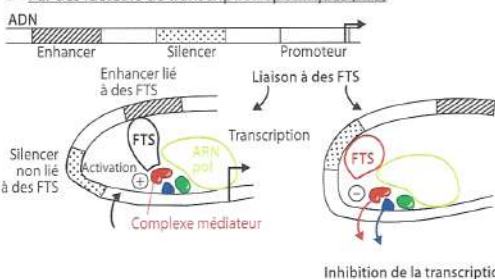


II. L'INITIATION DE LA TRANSCRIPTION DÉPEND DE L'ÉTAT DE CONDENSATION DE LA CHROMATINE

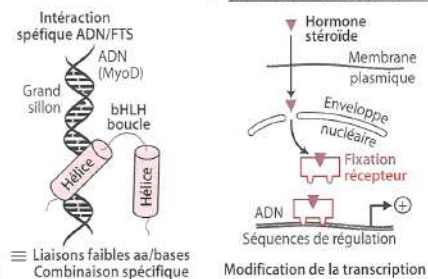


III. L'INITIATION DE LA TRANSCRIPTION EST CONTRÔLÉE

Par des facteurs de transcription spécifiques (FTS)

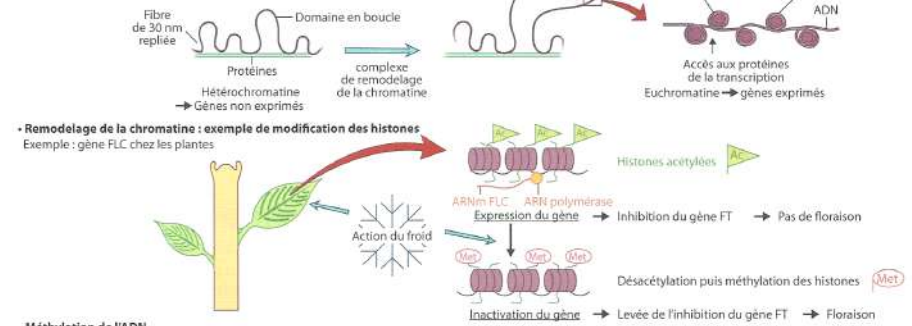


Par des hormones stéroïdes

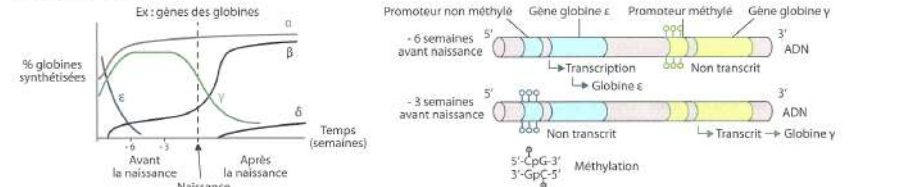


CONTRÔLE DE L'INITIATION DE LA TRANSCRIPTION

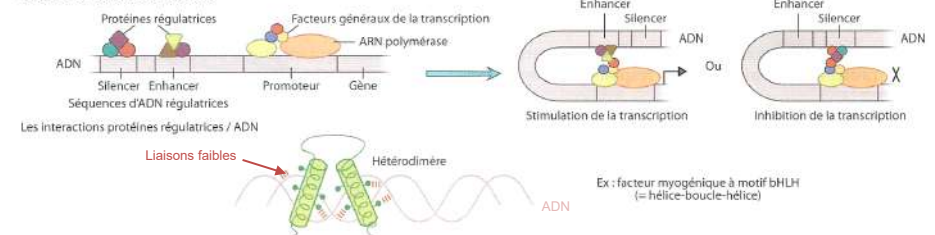
• Décompaction de la chromatine



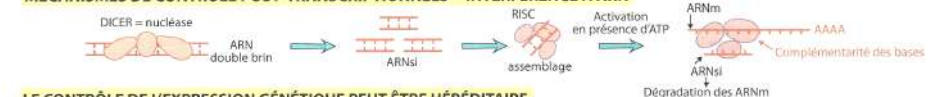
• Méthylation de l'ADN



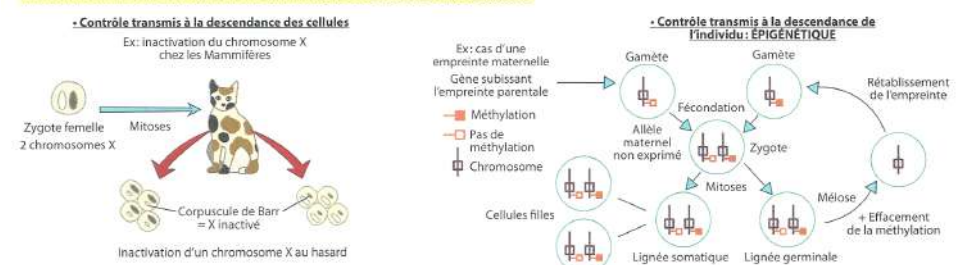
• Séquences de contrôle à distance



MÉCANISMES DE CONTRÔLE POST-TRANSCRIPTIONNELS = INTERFÉRENCE À L'ARN



LE CONTRÔLE DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE PEUT ÊTRE HÉRÉDITAIRE



▲ FIGURE 28. La transcription et son contrôle.

Le mode d'action des hormones stéroïdes n'est plus au programme. D'après DAUTEL et al. (2021).

▲ FIGURE 29. Le contrôle de l'expression génétique. D'après SAINTPIERRE, BORDI et al. (2021).

Membrane plasmique
Enveloppe nucléaire

Euchromatine
ADN

Fixation des facteurs de transcription
Promoteur
Gène

Par modification de la compaction
Ex: Froid
gène FLC
11 nm
30 nm
Hétérochromatine

Initiation
ex: ARNm

ARN polymérase II
ADN

Élongation
Bulle de transcription
Fermeture
Ouverture
Brin matrice
ARN pol
ADN
5' 3'

Terminaison
5' 3'
Transcrit primaire
5' G-P-P 3'

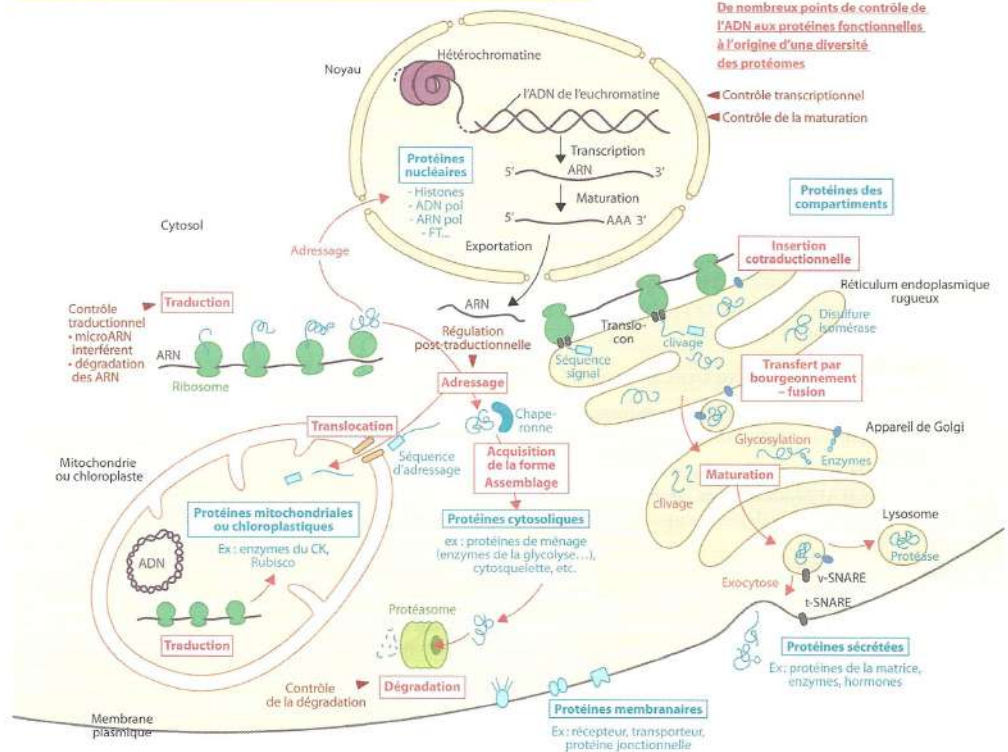
Maturation
ARN pré-messager
ARNr assemblage avec des protéines
ARNt modification des bases + structure 3D
ARNi
Site de fixation d'un acide aminé
Anticodon
Ribosome
Exportation vers le cytosol

Par contrôle transcriptionnel
Hormone stéroïde
Facteurs de transcription (FT)
Activateur
Silenceur
ADN
Stimulation
Inhibition
ARN MyoD

Par contrôle post-transcriptionnel
Par ARN interférent
ARNi
ARN spécifique
Demi-vie ARNm

DIVERSITÉ DES TRANSCRIPTOMES
Des ARN communs à toutes les cellules
Des ARN diversifiés
En fonction du stade cellulaire
Cellule souche → Myotube → CMSS
MyoD → Myf5 → Myogénine → Récepteur ACh
En fonction des besoins cellulaires
Cellule hépatique
Transporteur Glut
En fonction du type cellulaire
CMSS (Cellule musculaire striée squelettique) → Récepteur ACh
Neurone → Acétylcholine Esterase
Cellule végétale
Sous-unité Rubisco

LE PROTÉOME : RÉSULTAT DE L'EXPRESSION DU PATRIMOINE GÉNÉTIQUE



Dans l'espace

Entre espèces
Entre individus d'une même espèce
Entre cellules aux génomes identiques

Des espèces différentes
Des pools de gènes différents
Un individu
Une combinaison d'allèles
Environnement

Neurone
Cellule épithéliale

ARNpol
Canaux volt-dép
Enzymes de la glycolyse
Récepteur
Acétylcholinestérase
Transporteur GluT
Connexine
ARN pol
Intégrine
Collagène

Génomes identiques
Protéomes différents

Dans le temps

Le protéome et la différenciation cellulaire

Ex: Signaux: Ex: FGF

Cellules souches → Myoblastes → Myotubes → Cellules musculaires

MyoD (FT)
Myf 5 (FT)
Protéines d'adhérence...

Myogénine
Protéines du cytosquelette...

Enzymes
Protéines contractiles
Récepteurs Ach...

FT : facteur de transcription

Ajustements du protéome aux besoins

Ex: Glucose → Pyruvate → Signaux intracellulaires

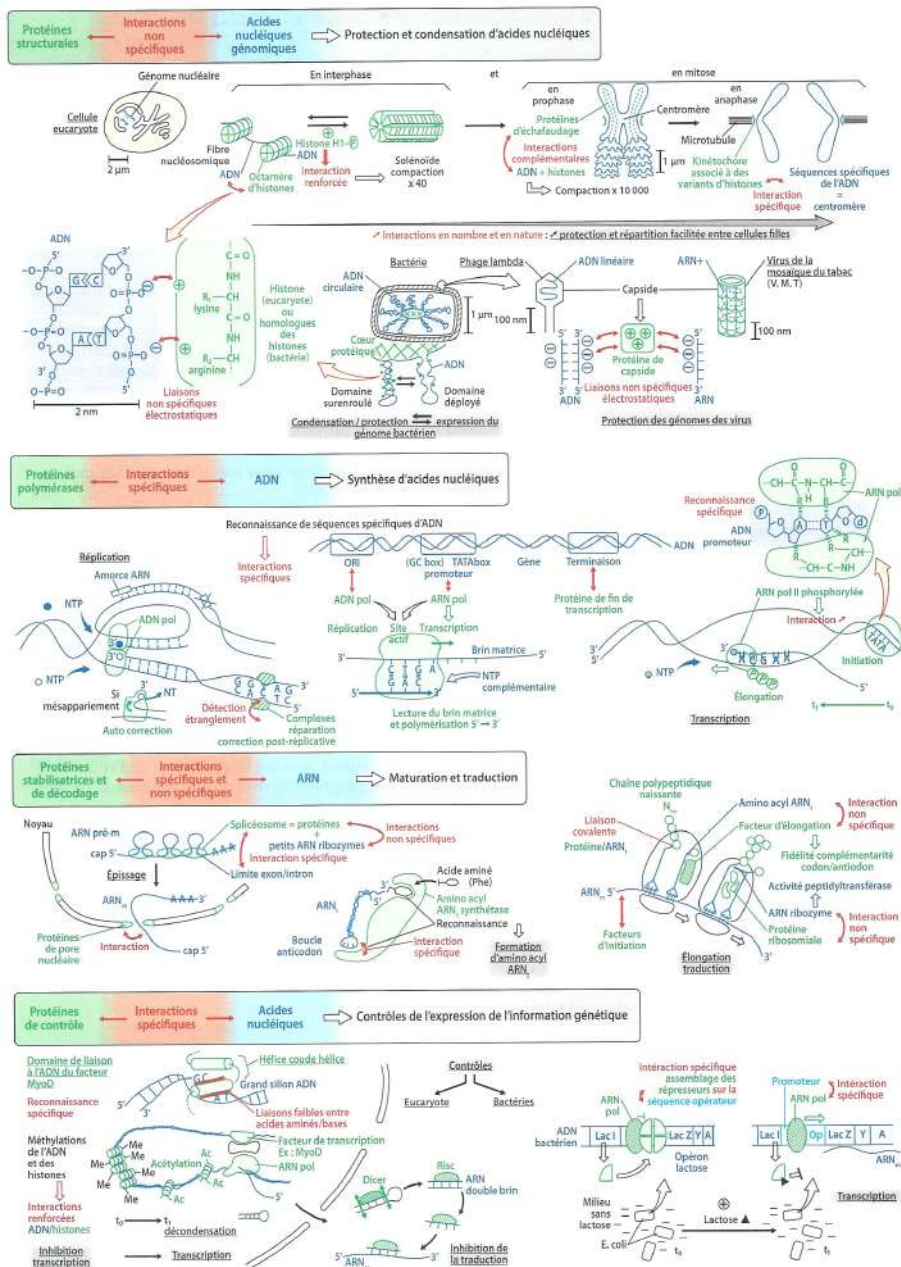
Signaux extracellulaires: Ex: hormones, métabolites...

Signaux intracellulaires

É: enzymes de la glycolyse

Variations temporelles

Lycée Chateaubriand (35) • Classe préparatoire BCPST • SVT • SCIENCES DE LA VIE • Chapitre 15. Le contrôle de l'expression du génome (chez les Eucaryotes)
Cours complet rédigé • Page 18



▲ FIGURE 32. Les interactions acides nucléiques / protéines.
D'après SAINTPIERRE, BORDI *et al.* (2021).

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Il est conseillé de maîtriser les **grandes lignes du plan**

Le **plan** ne doit pas être perçu comme un carcan figé, ou comme un modèle de plan de dissertation à ré-utiliser en devoir, mais bien comme un **outil d'apprentissage et de structuration des concepts importants**. Vous pouvez en recopier les grandes lignes ou annexer le plan du polycopié directement.

Il est conseillé de réaliser un **lexique des principales définitions**.

Il est conseillé de reproduire les **schémas (et tableaux) majeurs** :

Liste indicative.

- **Phénotype, transcriptome, protéome**

• **Méthodes d'étude du transcriptome** → chapitre 12

• **Méthodes d'étude du protéome** → chapitre 12

+ **étude spectrométrique**

- **Contrôle de l'accessibilité des gènes**

• **Euchromatine / hétérochromatine**

• **Modifications covalentes des histones**

• **Gène FLC et vernalisation** : acétylation / méthylation

• **Méthylation des bases** du promoteur des globines

• **Chat** « écaillé de tortue »

• **Empreinte parentale**

- **Contrôle transcriptionnel**

• Organisation des **séquences régulatrices**

• Organisation des **domaines de liaison** à l'ADN des **facteurs de transcription**

• **Séquence enhancer** activée

- **Contrôle post-transcriptionnel**

• **ARN interférence**

• **Fonctionnement du protéasome**

Références

- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2004). *Biologie moléculaire de la cellule. Quatrième édition.* Flammarion, Paris. Traduction de la quatrième édition américaine (2002) par F. LE SUEUR-ALMOSNI. Première édition américaine 1983 (1986 1^{re} édition française).
- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2008). *Molecular Biology of the Cell. Fifth Edition.* 1st edition 1983. Garland Science, New York (NY), USA & Abingdon, UK.
- ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, D. MORGAN, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2015). *Molecular Biology of the Cell. Sixth Edition.* 1st edition 1983. Garland Science, New York (NY), USA & Abingdon, UK.
- ALBERTS, B., D. BRAY, K. HOPKIN, A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2015). *Essential Cell Biology. Fourth Edition.* 1st edition 1998. Garland Science, New York (NY), USA & Abingdon, UK.
- BERTHET, J. (2006). *Dictionnaire de Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles (Belgique).
- BOUJARD, D. (dir). B. ANSELME, C. CULLIN & CÉLINE RAGUÉNÈS-NICOL (2015). *Biologie cellulaire et moléculaire. Tout le cours en fiches. Licence. PACES. CAPES.* 2^e édition (1^{re} édition 2012). Dunod, Paris.
- BREUIL, M. (2007). *Biologie 1^{re} année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- BREUIL, M. (2009). *Biologie 2^e année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- CALLEN, J.-C. (2005). *Biologie cellulaire. Des molécules aux organismes.* Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 1999).
- CAMPBELL, N. A. & J. B. REECE (2004). *Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles, 2^e édition (1^{re} édition 1995).
- [CAMPBELL, N. A.], J. B. REECE, L. A. URY, M. L. CAIN, S. A. WASSERMAN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON (2012). *Campbell Biologie.* Adaptation française J. FAUCHER & R. LACHAÎNE. Pearson, Paris (4e édition).
- COOPER, G. M. (2019). *Cell. A Molecular Approach.* 8th edition, Sinauer / Oxford University Press, Oxford (GB).

DAUTEL, O. (dir.), A. PROUST, M. ALGRAIN, C. BORDI, A. HELME-GUIZON, F. SAINTPIERRE, M. VABRE & C. BOGGIO (2017). *Biologie Géologie BCPST 1^{re} année*. Vuibert, Paris.

DAUTEL, O. (dir.), C. BORDI, F. SAINTPIERRE, M. ALGRAIN-PITAVY, M. QUERTINIEZ, A. PROUST, M. VABRE A. HELME-GUIZON & B. MOLLIER (2019). *Biologie Géologie BCPST 2^e année*. Vuibert, Paris.

DAUTEL, O. (dir.), M. ALGRAIN-PITAVY, C. BORDI, A. HELME-GUIZON, B. MOLLIER, A. PROUST, M. QUERTINIEZ, F. SAINTPIERRE & M. VABRE (2021). *Prépas scientifiques BCPST 1^{re} année. Biologie Géologie. Tout-en-un*. Vuibert, Paris.

DENGEUD, J., T. FERROIR, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2011). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2^e année*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

DENGEUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2013). *Biologie-Géologie BCPST-véto 1^{re} année*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

DENGEUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2014). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2^e année*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

GODINOT, C., H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2010). *Biologie-Géologie 1^{re} année BCPST-véto*. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

HARTL, D. L. & E. W. JONES (2003). *Génétique. Les grands principes*. Traduction E. DEQUIER, S. DUHARCOURT, D. JUTIER, A. LE ROUZIC, G. PAHLAVAN & N. SERRANO. Dunod, Paris, 3^e édition.

KARP, G. C. (2004). *Biologie cellulaire et moléculaire*. De Boeck, Bruxelles. Traduction de la 3^e édition américaine (2002) par J. BOUHARMONT (1^{re} édition 1996).

LAFFON, C. (2003). *La biologie autrement. 100 questions de synthèse*. Ellipses, Paris.

LATRUFFE, N. (dir.), F. BLEICHER-BARDETTI, B. DUCLOS & J. VAMECO (2014). *Bi chimie. Tout le cours en fiches. Licence. PACES-UE1. CAPES*. Dunod, Paris.

LELIEVRE, É., J. DENGEUD, J. ROQUES, É. HAMARD-PÉRON & M. AIRAUD (2018). *Biologie*. Dunod, Paris.

LODISH, H., A. BERK, C. A. KAISER, M. KRIEGER, A. BRETSCHER, H. PLOEGH & A. AMON (2014). *Biologie moléculaire de la cellule*. Traduction P. L. MASSON & C. SANLAVILLE, 4^e édition, De Boeck, Louvain-la-Neuve (B).

MEYER, S., C. REEB & R. BOSDEVEIX (2008). *Botanique. Biologie et physiologie végétales*. Maloine, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2004).

MORÈRE, J.-L., R. PUJOL (coord.), J.-C. CALLEN, L. CHESNOY, J.-P. DUPONT, A.-M. GIBERT-TANGAPREGASSOM, G. RICOU, N. TOUZET (dir.) et collaborateurs (2003). *Dictionnaire raisonné de Biologie*. Frison-Roche, Paris.

PERRIER, C. & J.-F. BEAUX (dir.), A. BOUFFIER, L. BOUGEIS, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J. DÉMARET-NICOLAS, A. EMOND, S. MAURY, O. MONNIER, T. SOUBAYA, A. VERGNAUD & A. WOHRLE (2021). *Biologie-Géologie BCPST 1. Tout-en-un*. Dunod, Malakoff (F).

PEYCRU, P. (dir.), J.-F. FOGELGESANG, D. GRANDPERRIN, B. AUGÈRE, J.-C. BAEHR, C. PERRIER, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2010a). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 2^e édition (2009), réimpression corrigée (2010) (1^{re} édition 2006).

PEYCRU, P. (dir.), J.-C. BAEHR, F. CARIOU, D. GRANDPERRIN, C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG & J.-M. DUPIN (2010b). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année*. Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2007).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2013). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2006).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIOU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2014). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2007).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2017). *Biologie tout-en-un BCPST 1^{re} année*. Dunod, Paris, 4^e édition (1^{re} édition 2006).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIOU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2018). *Biologie tout-en-un BCPST 2^e année*. Dunod, Paris, 3^e édition (1^{re} édition 2007).

POULIZAC, J.-A. (1999). *La variabilité génétique*. Ellipses, Paris.

RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, J. B. LOSOS, S. S. SINGER (2007). *Biologie*. De Boeck, Bruxelles.

RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, K. A. MASON, J. B. LOSOS & T. DUNCAN (2020). *Biologie*. 5^e édition. Trad. Pierre L. MASSON & C. VAN HOVE. De Boeck, Bruxelles.

RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2012). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas*. Dunod, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2010).

SAINTPIERRE, F., C. BORDI (dir.), M. ALGRAIN, Y. KRAUSS, I. MOLLIÈRE & H. CLAUCE (2017). *Mémento Biologie BCPST 1^{re} et 2^e années*. Vuibert, Paris.

SAINTPIERRE, F., C. BORDI (dir.), M. ALGRAIN-PITAVY, A. DENIS, L. GERAY & I. MOLLIÈRE (2021). *Mémento Biologie BCPST 1^{re} et 2^e années*. Vuibert, Paris, 2^e édition (1^{re} édition 2017).

SEGARRA, J. (dir.), É. CHAUVET, C. COLSON-PROCH, M. HUILLE, M. LABROUSSE, F. LOUET, F. METZ & E. PIÈTRE (2014). *Biologie BCPST 1^{re} année*. Ellipses, Paris.

SEGARRA, J., E. PIÈTRE (dir.), G. BAILLY, O. CHASSAING, D. FAVRE, T. JEAN, F. METZ & C. MEUNIER (2015). *Biologie BCPST 2^e année*. Ellipses, Paris.

TAVERNIER, R. & C. LIZEAUX (dir.), V. AUDEBERT, D. BAUDE, C. FABRE, J.-P. FLOC'H, D. HÉAU-LOCKER, P. ROGER & A. VAREILLE, 2002. *Sciences de la Vie et de la Terre Terminale S. Enseignement de spécialité*. Bordas, Paris.

VIGNAIS, P. (2001). *La Biologie des origines à nos jours. Une Histoire des idées et des hommes*. « Grenoble Sciences », EDP Sciences, Les Ulis.

VIGNAIS, P. (2006). *Science expérimentale et connaissance du Vivant. La Méthode et les concepts*. « Grenoble Sciences », EDP Sciences, Les Ulis.

WILKINSON, L. S., W. DAVIES & A. R. ISLES (2007). Genomic imprinting effects on brain development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 : 832-843. <https://doi.org/10.1038/nrn2235>

Plan du chapitre

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction	2
I. Le phénotype, résultat modifiable d'une expression modulée du génome via le transcriptome	2
A. L'étude du transcriptome et du protéome par des techniques de biologie moléculaire	2
1. L'étude du transcriptome par des sondes (<i>Northern Blot</i> , hybridation <i>in situ</i> , puce à ADN...) généralement après amplification (RT-PCR)	2
2. L'étude du protéome par des anticorps (immunofluorescence, <i>Western Blot</i> ...)	3
3. L'étude du lien entre génotype et phénotype permise par des techniques variées (transgénèse, mutagenèse aléatoire ou ciblée...)	4
B. La variabilité des transcriptomes et protéomes	5
1. Une variabilité entre espèces (variabilité interspécifique) et individus (variabilité interindividuelle) à cause d'une différence de génomes ou génotypes	5
2. Une variabilité entre cellules au sein même d'un organisme en lien avec la spécialisation cellulaire par différenciation (variabilité spatiale)	5
3. Une variabilité au sein même d'une cellule donnée (variabilité temporelle)	5
C. Une variabilité sous influences	5
1. Un contrôle par des messagers intracellulaires : les chaînes de transduction et les facteurs spécifiques de transcription	5
2. Un contrôle par des signaux provenant d'autres cellules de l'organisme (juxtacrine, facteurs paracrines, hormones ou phytohormones, neurotransmetteurs...)	5
3. Un contrôle par des signaux environnementaux	5
II. Les modalités de contrôle de l'expression des génomes	6
A. Un contrôle de l'accessibilité des gènes au niveau de la chromatine	6
1. Des gènes accessibles à la transcription lors de l'interphase (condition temporelle) et dans l'euchromatine (condition d'état de l'ADN)	6
2. Un contrôle précis de la condensation de la chromatine par l'état des histones	8
a. Les histones, des protéines pouvant subir des modifications covalentes (acétylations, méthylations, phosphorylations, ubiquitinations, SUMOylations)	8
b. Des conséquences sur la condensation de l'ADN et donc l'accessibilité des séquences aux ARN polymérases : notions de complexe de remodelage de la chromatine et de code histone9	9
c. Un exemple de gène à expression saisonnière contrôle où l'état des histones a un rôle majeur : le gène FLC des plantes	9
3. Un contrôle par l'état de méthylation des nucléotides de l'ADN	9
a. Mise en évidence du rôle de la méthylation des cytosines dans l'expression des globines au cours du développement humain	9
b. Généralisation : la méthylation des bases azotées, un état inhibant l'expression génétique	10
4. Une possibilité de transmission héréditaire de profils d'expression génétique non liés aux séquences alléliques : l'épigénétique	10
a. Notions d'épigénétique et d'épigénome	10
b. Des modifications épigénétiques qui peuvent survenir de manière aléatoire, se fixer et se transmettre ensuite aux lignées cellulaires : l'exemple de l'inactivation du chromosome X	11
α. L'existence d'une inactivation du chromosome X dans les cellules de Mammifères	11
β. Les caractéristiques de cette inactivation	11
γ. Un exemple de conséquence visible : le pelage des chats femelles en écailles de tortue	11
c. Des caractéristiques épigénétiques qui peuvent se transmettre aux descendants et aboutir à la mise en silence d'un gène sur deux : l'empreinte parentale	11

α. La notion d'empreinte parentale	11
β. Un effacement de l'empreinte parentale à chaque génération et la mise en place d'une nouvelle empreinte lors de la méiose	12
B. Un contrôle transcriptionnel par des séquences régulatrices	12
1. L'existence de séquences cis-régulatrices en amont (voire en aval ou à l'intérieur même) du gène : promoteur, séquences <i>enhancers</i> et séquences <i>silencers</i> + séquences <i>insulators</i>	12
2. Des séquences accueillant des facteurs de transcription (facteurs trans) généraux ou spécifiques se liant à l'ADN	13
3. Des facteurs spécifiques de transcription qui interagissent avec les facteurs généraux grâce à des protéines assurant la torsion de l'ADN	14
C. Un contrôle post-transcriptionnel (traductionnel ou post-traductionnel) à divers niveaux	14
1. Un contrôle traductionnel par la longueur de la queue poly-A qui conditionne la longévité de l'ARNm dans le cytosol	14
2. Un contrôle traductionnel par des séquences facilitant l'appariement à des protéines et/ou des ARNi déclenchant la lyse de l'ARNm	14
3. Un contrôle post-traductionnel aboutissant à la lyse des protéines défectueuses : couplage polyubiquitination-protéasome	15
Bilan	16
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	19
Références	19
Plan du chapitre	20
Plan simplifié (3 niveaux de plan)	21
Plan très simplifié (2 niveaux de plan)	22

Plan simplifié (3 niveaux de plan)

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction	2
I. Le phénotype, résultat modifiable d'une expression modulée du génome via le transcriptome	2
A. L'étude du transcriptome et du protéome par des techniques de biologie moléculaire	2
1. L'étude du transcriptome par des sondes (<i>Northern Blot</i> , hybridation <i>in situ</i> , puce à ADN...) généralement après amplification (RT-PCR)	2
2. L'étude du protéome par des anticorps (immunofluorescence, <i>Western Blot</i> ...)	3
3. L'étude du lien entre génotype et phénotype permise par des techniques variées (transgénèse, mutagenèse aléatoire ou ciblée...)	4
B. La variabilité des transcriptomes et protéomes	5
1. Une variabilité entre espèces (variabilité interspécifique) et individus (variabilité interindividuelle) à cause d'une différence de génomes ou génotypes	5
2. Une variabilité entre cellules au sein même d'un organisme en lien avec la spécialisation cellulaire par différenciation (variabilité spatiale)	5
3. Une variabilité au sein même d'une cellule donnée (variabilité temporelle)	5
C. Une variabilité sous influences	5
1. Un contrôle par des messagers intracellulaires : les chaînes de transduction et les facteurs spécifiques de transcription	5
2. Un contrôle par des signaux provenant d'autres cellules de l'organisme (juxtacrine, facteurs paracrines, hormones ou phytohormones, neurotransmetteurs...)	5
3. Un contrôle par des signaux environnementaux	5
II. Les modalités de contrôle de l'expression des génomes	6
A. Un contrôle de l'accessibilité des gènes au niveau de la chromatine	6
1. Des gènes accessibles à la transcription lors de l'interphase (condition temporelle) et dans l'euchromatine (condition d'état de l'ADN)	6
2. Un contrôle précis de la condensation de la chromatine par l'état des histones	8
3. Un contrôle par l'état de méthylation des nucléotides de l'ADN	9
4. Une possibilité de transmission héréditaire de profils d'expression génétique non liés aux séquences alléliques : l'épigénétique	10
B. Un contrôle transcriptionnel par des séquences régulatrices	12
1. L'existence de séquences cis-régulatrices en amont (voire en aval ou à l'intérieur même) du gène : promoteur, séquences <i>enhancers</i> et séquences <i>silencers</i> + séquences <i>insulators</i>	12
2. Des séquences accueillant des facteurs de transcription (facteurs trans) généraux ou spécifiques se liant à l'ADN	13
3. Des facteurs spécifiques de transcription qui interagissent avec les facteurs généraux grâce à des protéines assurant la torsion de l'ADN	14
C. Un contrôle post-transcriptionnel (traductionnel ou post-traductionnel) à divers niveaux	14
1. Un contrôle traductionnel par la longueur de la queue poly-A qui conditionne la longévité de l'ARNm dans le cytosol	14
2. Un contrôle traductionnel par des séquences facilitant l'appariement à des protéines et/ou des ARNi déclenchant la lyse de l'ARNm	14
3. Un contrôle post-traductionnel aboutissant à la lyse des protéines défectueuses : couplage polyubiquitination-protéasome	15
Bilan	16
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	19
Références	19

Plan du chapitre	20
Plan simplifié (3 niveaux de plan)	21
Plan très simplifié (2 niveaux de plan)	22

Plan très simplifié (2 niveaux de plan)

Objectifs : extraits du programme	1
Introduction	2
I. Le phénotype, résultat modifiable d'une expression modulée du génome <i>via</i> le transcriptome	2
A. L'étude du transcriptome et du protéome par des techniques de biologie moléculaire	2
B. La variabilité des transcriptomes et protéomes	5
C. Une variabilité sous influences	5
II. Les modalités de contrôle de l'expression des génomes	6
A. Un contrôle de l'accessibilité des gènes au niveau de la chromatine	6
B. Un contrôle transcriptionnel par des séquences régulatrices	12
C. Un contrôle post-transcriptionnel (traductionnel ou post-traductionnel) à divers niveaux	14
Bilan	16
Pour faire une fiche de révision : quelques pistes	19
Références	19
Plan du chapitre	20
Plan simplifié (3 niveaux de plan)	21
Plan très simplifié (2 niveaux de plan)	22

© Tanguy JEAN. Les textes et les figures originales sont la propriété de l'auteur. Les figures extraites d'autres sources restent évidemment la propriété des auteurs ou éditeurs originaux.
Document produit en mars 2022 (inspiré de supports de TB et ATS Bio) • Dernière actualisation : janvier 2026.
Contact : Tanguy.Jean4@gmail.com
Adresse de téléchargement : <https://www.svt-tanguy-jean.com/>



Ces données sont placées sous licence *Creative Commons Attribution – Pas d'Utilisation commerciale 4.0 CC BY NC* qui autorise la reproduction et la diffusion du document, à condition d'en citer explicitement la source et de ne pas en faire d'utilisation commerciale.