

## 0.1 •

Le génome d'un organisme contient toute l'information nécessaire à la reconstitution de l'organisme entier. Cependant, il est évident dans un organisme pluricellulaire que si toutes les cellules contiennent le même génome, elles ne l'expriment pas de la même manière. C'est également le cas chez des être unicellulaires : des bactéries ou des levures ayant le même génome ne vont pas l'exprimer de la même manière selon les conditions extérieures.

Les parties codant directement pour des protéines ne représentent qu'une toute petite partie de l'ADN. Autour des séquences codantes, le reste du génome permet de déterminer quelles protéines doivent être synthétisées, et dans quelles quantités.

### 0.1.1 Des gènes aux protéines

Le chemin d'un gène à une protéine fonctionnelle passe par trois étapes principale : la transcription de l'ADN en ARN, la maturation de l'ARN et la traduction de l'ARN en protéine

#### La transcription

L'information génétique est stockée dans l'ADN, pour y être protégée et transmise d'une génération à l'autre. Les quatre bases de l'ADN fonctionnent par paires, et grâce à ce mécanisme un brin d'ADN peut être complété par sa séquence miroir.

Lorsque toutes les conditions d'expression sont réunies, l'ARN polymérase peut se fixer sur l'ADN au site de début de transcription. Le complexe ouvre l'ADN, et permet aux bases de l'ARN, Adénine, Uracile, Guanine et Cytosine, de compléter les bases de l'ADN, respectivement Thymosine, Adénine, Cytosine et Guanine. L'ARN polymérase progresse ainsi jusqu'à rencontrer une séquence terminateur sur l'ADN.

À l'issu de cette étape, un ARN a été transcrit directement à partir de la séquence codante.

#### La maturation de l'ARN

A l'issu de sa transcription, l'ARN subit plusieurs transformations. Des éléments sont ajoutés à ses deux extrémités, pour sa stabilité et sa reconnaissance par les ribosomes. L'ARN transcrit comprend deux types de séquences, les introns et les exons. Seuls les exons contiennent l'information des acides aminés pour coder la protéine. L'ARN va subir une étape d'épissage : les introns sont retirés de l'ARN jusqu'à ce qu'il ne reste que l'enchaînement des exons. Lors de cette étape, tous les exons peuvent être réassemblés, ou seulement une partie d'entre eux. Les protéines synthétisées par ces reconstitutions différentes seront différentes : on parle d'épissage alternatif. Un même gène peut donc coder pour des protéines différentes grâce au jeu de l'épissage. Chez la drosophile par

exemple, un unique gène code pour autant de protéines différentes que tout le reste du génome.

Après sa maturation, l'ARN messager est exporté du noyau pour se diriger vers le réticulum endoplasmique.

Tous les ARN n'ont pas vocation à être traduits en protéines : certains vont accomplir leur fonction sous cette forme. C'est le cas des éléments de la machine de traduction (ARN de transfert et ARN du ribosome), ou des micro-ARN, qui vont participer à la régulation de l'expression des gènes en aval de la transcription.

## **La traduction**

Le code génétique est la correspondance entre des triplets de nucléotides et les acides aminés qui composent les protéines. Dans le cytoplasme, les ribosomes et les ARN de transfert vont faire la correspondance entre les nucléotides de l'ARN messager et les acides aminés, et assembler la suite des acides aminés jusqu'à atteindre un codon stop.

## **0.1.2 Régulation de l'expression du génome**

### **Réorganisation de la chromatine**

L'ADN est stocké dans la cellule sous une forme condensée, la chromatine. Il est enroulé autour de complexes de protéines appelées les histones. Selon leur état biochimique (acétylation, méthylation) les histones forment un enroulement plus ou moins compact de l'ADN. Sous sa forme la plus condensée, l'hétérochromatine, l'ADN n'est pas accessible pour être lu par les ARN polymérase, il ne peut pas être transcrit. Par exemple, chez les femelles mammifères, l'un des deux chromosomes X est désactivé afin de ne pas avoir deux fois plus de transcription des gènes portés par ce chromosome qu'un organisme mâle. Il est condensé définitivement sous forme d'hétérochromatine.

La compaction de l'ADN dans l'hétérochromatine ou dans l'euchromatine détermine donc quels gènes sont accessibles pour être transcrits et quels gènes sont désactivés dans l'hétérochromatine. La régulation de cette organisation par la modification chimique des histones est donc la première étape de la régulation transcriptionnelle du génome.

### **Les facteurs de transcription**

L'ARN polymérase ne peut pas se lier seule de manière stable sur l'ADN pour initier la transcription. Les facteurs de transcription sont une famille de protéines qui ont pour rôle de se fixer sur l'ADN en amont de la séquence à transcrire pour contribuer à l'expression du gène ou au contraire pour la réprimer.

Un facteur de transcription reconnaît une séquence spécifique sur l'ADN en amont du gène régulé, le promoteur. Les promoteurs en amont d'un gène vont déterminer quels facteurs de transcription vont être capables d'activer la

transcription. Des gènes partageant le même promoteur vont être activés par les mêmes facteurs de transcription et répondre aux mêmes stimuli.

Dans le développement des êtres pluricellulaires, la différenciation des cellules souches totipotentes de l'embryon en différents types de tissus va être orchestrée par l'activation de nombreux facteurs de transcription.

Les facteurs de transcription vont également être impliqués dans les réponses d'une cellule ou d'un organisme à des signaux biologique provenant de cellules voisines (par l'intermédiaire des liaisons transmembranaires entre deux cellules, par une structure spécialisée comme une synapse ou par un signal paracrine) ou des tissus éloignés (hormones circulant dans le corps), mais aussi à des signaux environnementaux comme la température, le choc osmotique, les contraintes mécaniques, l'exposition à la lumière du soleil . . .

Un facteur de transcription peut recruter d'autres protéines, comme des coactivateurs (ou des corépresseurs), ou des protéines qui vont changer localement l'état de compacité de la chromatine, afin de rendre le gène plus facilement ou plus difficilement accessible.

Un facteur de transcription ou ses coactivateurs doivent être présents dans le noyau pour accomplir leur fonction. Le contrôle de leur localisation dans la cellule permet d'activer ou de désactiver un facteur de transcription. Par exemple, le récepteur des œstrogènes est principalement présent dans le cytoplasme en l'absence d'hormone. En présence d'hormones, il est transporté dans le noyau où il peut se lier à l'ADN et activer la transcription de ses gènes cibles.

Un facteur de transcription peut également être régulé par la phosphorylation ou celle de ses cofacteurs, ou par la présence d'un ligand.