

Biologie Moléculaire des Génomes (L3)

Organisation, Maintien et Expression

Syllabus de la partie Cours – 1/9/23

Présentation générale

Cette UE propose un approfondissement des connaissances de biologie moléculaire acquises en L2, avec un accent sur les régulations de l'expression des gènes eucaryotes et les maladies associées. Les différents thèmes abordés sont :

- **la structure, la topologie et la réplication de l'ADN** en insistant sur les principales différences entre procaryotes/eucaryotes et sur l'importance de la topologie de l'ADN sur le plan énergétique.
- **la stabilité et la dynamique des génomes** : description des principaux types de variation des génomes dans l'ensemble du vivant, de leur mécanisme d'apparition et de leur contrôle par les systèmes de réparation. Ce chapitre est illustré par de nombreux exemples de variations pathologiques du génome observées chez l'homme (cancer).
- **la transcription et sa régulation** : cette partie aborde en détail la régulation pré-transcriptionnelle sous l'angle des cascades d'activateurs/répresseurs et des modifications épigénétiques, ainsi que la régulation co-transcriptionnelle sous l'angle de l'épissage alternatif et de son impact sur le code génétique. Des exemples de maladies liées à l'épissage seront présentés.
- **la traduction et la régulation traductionnelle** : description des différents mécanismes de régulation traductionnel pouvant affecter les 3 temps de la traduction (initiation, élongation et terminaison). La surveillance des ARNm par le « nonsense-mediated decay » (NMD) est également abordée. Ce chapitre est illustré par de nombreux exemples.
- **La régulation par les ARN non-codants** : Présentation du rôle essentiel des ARN dans la régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle, avec chez les procaryotes, les régulations en cis (atténuateurs et autres riboswitchs) et les régulations en trans (via des petits ARN) ; et chez les eucaryotes, le phénomène d'interférence ARN et les microRNA.

Prérequis (considérés comme acquis en fin de L2)

- les bases de la démarche scientifique et des techniques expérimentales vues en L2 en biologie moléculaire.
- les connaissances acquises en L2 en génétique concernant la mitose, la méiose et la recombinaison des chromosomes
- les connaissances acquises en L2 en biologie moléculaire, sur le code génétique, la réplication, la transcription, la traduction, la régulation transcriptionnelle bactérienne (opéron lactose, répression catabolique),
- être en mesure de différencier le modèle d'expression compartimentée eucaryote du modèle procaryote (transcription-traduction simultanée).

Acquis attendus des séances de cours

1. Réplication et topologie

- Grandes étapes de la réplication avec principales différences entre procaryotes et eucaryotes, et intégration de la dimension énergétique (couplages réactionnels pour surmonter le coût énergétique)
- Réplication télomérique chez les eucaryotes
- Topologie des ADN circulaires : comprendre comment évolue le nombre d'enlacements selon que les brins restent intacts ou non, et les intérêts pour la cellule de disposer de ses ADN circulaires sous une forme surenroulée négativement.
- Faire le parallèle entre les différents degrés de compaction de la chromatine d'une part et les différentes topologies de l'ADN circulaire tant du point de vue de la protection de l'ADN que de l'expression génique.

2. Stabilité et dynamique des génomes

Les principales variations du génome

SNP, délétions, amplifications

Variations héréditaires ou somatiques

Les types de lésions

Les systèmes de fidélité

- Proofreading
- MMR

Les réparations fidèles des lésions

- Photolyase et Méthyltransférase
- BER
- NER (XPA, XPB..)

Les réparations imparfaites / la tolérance aux lésions

- Recombinaison homologue
- Non homologue (NHEJ)
- Synthèse translésionnelle (XPV)

Les réponses type SOS

- SOS bactérien
- DDR chez l'homme (P53)

3. Régulations transcriptionnelles

Rappels de L2

- Rôle de la polymérase, sous unités de la polymérase, 3 polymérases eucaryotes
- Notion de promoteur, facteurs de transcription, complexe de transcription basal
- Régulation chez les bactéries: exemples opéron lactose et répression catabolique

Régulation de la transcription eucaryote

- Différence entre activateur/répresseur et facteur de transcription
- Différence entre enhancer/silencer et activateur/répresseur
- Complexes TFIID et médiateur

- Système gal levure: UAS, rôle des gènes régulateurs gal3, gal4, gal80
- Contrôle expression par hormones (entrant dans la cellule ou via récepteur)
- Epigénétique :
 - o Les états de la chromatine
 - o Les deux mécanismes de changement d'état
 - o La méthylation de l'ADN chez les mammifères
 - o Signification du terme épigénétique
 - o Comment un code épigénétique peut-il être transmis entre cellules?

4. Régulations par l'épissage

- Mécanisme de base de l'épissage, spliceosome, snRNP
- Eléments régulateurs ESE, ISE, ESS, ISS
- Epissage alternatif. Comprendre un schéma d'épissage.
- Epissage et ORF
 - Comment les codons se constituent autour du site d'épissage
 - Comment le cadre de lecture peut être maintenu ou perdu selon les patrons d'épissage
 - Comment une mutation peut entraîner un défaut d'épissage
- Comment un défaut d'épissage peut entraîner une maladie
- Comment utiliser un oligonucléotide antisens pour réparer un défaut d'épissage
- Différence entre une délétion d'ADN supprimant des exons (ex. BRCA1, DMD) et un défaut d'épissage

5. Traduction et NMD

Traduction

- Les mécanismes de base d'initiation/élongation/terminaison bactérien (rappels L2)
- Les sous unités ribosomales et principaux facteurs impliqués (procaryotes et eucaryotes)
- La reconnaissance codon anticodon et Wobble (orientation, où se trouve le wobble)
- Initiation traduction eucaryote: complexe ternaire
- Principe de l'initiation par IRES
- Modes de régulation du démarrage (via eIF2 ou eIF4)
- Régulation pendant l'élongation: mécanisme des décalages +1 ou -1
- Régulation de la terminaison: Sélénocystéine

NMD

- Les PTC
 - Qu'est-ce qu'un PTC?
 - Comment un défaut d'épissage peut créer un PTC
 - Autres causes possibles de PTC
- Définir le NMD
- Les concepts de EJC et de « pioneer round of translation » et leur rôle dans le NMD
- Comment le NMD peut entraîner des effets pathogènes très différents selon la position du codon stop.

6. Régulation par les ARN

ARN régulateurs procaryotes

- Qu'est-ce qu'un sRNA ?
- Principaux modes d'action des sRNA: répression traductionnelle ou dégradation
- Rôles de Hfq et RNase E
- Qu'est-ce qu'un cis-régulateur?
- Fonctionnement d'un atténuateur traductionnel / transcriptionnel
- Cas particulier de l'atténuateur de l'opéron trp
- Qu'est-ce qu'un riboswitch?

ARN régulateurs eucaryotes

- Qu'est-ce qu'un siRNA?
- Qu'est-ce qu'un miRNA?
- Biosynthèse des miRNA (Drosha, Dicer)
- Mode d'action des miRNA et siRNA: voie d'interférence ARN (Dicer, RISC/Argonaute)
- Ciblage des mRNA par les miRNA
- Quelques rôles biologiques des miRNAs

Bibliographie

En Français (disponible à la BU):

Biologie moléculaire du gène, Watson et coll. 6^e Editions. Pearson.

In english (available at BU):

Molecular Biology of the Gene, James Watson et. al. 6th Ed. Pearson Editor.

Informations examen

Les questions de cours sont généralement posées sous forme de QROC (question à réponse ouverte courte). Des exemples de QROC sont visibles sur l'espace de l'UE sur eCampus. Des exercices de type Wooclap sont également disponibles pour aider aux révisions.