

2022-2023

Biologie Moléculaire des Génomes

Organisation, Maintien et Expression

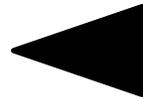
L3

2024.2

Cours	Enseignant
Réplication & topologie (4h)	C Vélot
Stabilité / dynamique des génomes (2h)	D Gautheret
Régulations transcriptionnelles (3h)	"
Régulation par l'épissage (2h)	"
Traduction et NMD (3h)	"
Régulation par les ARN (2h)	"

Un point sur les régulations de l'expression

- Transcriptionnelles
 - Initiation de la transcription
 - Activateurs/Represseurs
 - Transduction du signal (recepteurs, kinases)
 - Structure de la chromatine
 - Modification des histones, méthylation de l'ADN
 - Remodelage
- Post-transcriptionnelles
 - Épissage alternatif
 - Étapes de la traduction
 - NMD
 - Régulation par les ARN



Les ARN régulateurs

- Procaryotes
- Eucaryotes

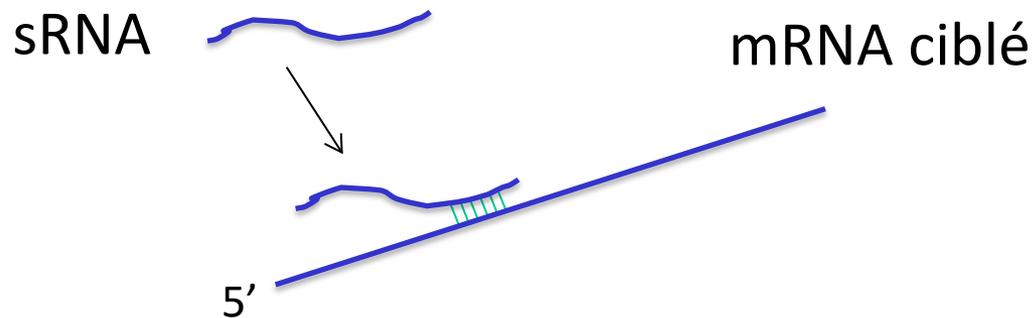
ARN régulateurs bactériens

- Début des années 80:

- Chez *Escherichia coli*, de petits ARN (~100nt) peuvent se lier à des séquences complémentaires dans les ARNm et réguler leur expression
- Aujourd'hui, +100 cas connus d'ARN antisens régulateurs chez *E. coli*

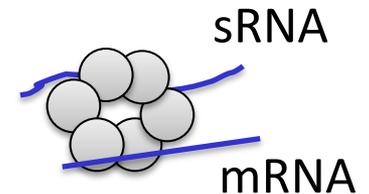
Les sRNA (small RNAs): la principale famille d'ARN régulateurs chez les bactéries

- 80-200nt de long
- Reconnaissance sRNA / mRNA: affecte l'expression de l'ARNm ciblé



L'action des sRNA nécessite d'autres facteurs

- Protéine chaperone Hfq Intéragit avec régions riches en AU sur le sRNA et sur la cible ARNm
 - Stabilise le sRNA
 - Stimule appariement entre sRNA et cible



- Après reconnaissance:
 - Soit dégradation: la RNase E dégrade le mRNA ciblé
 - Soit répression traductionnelle: blocage du RBS

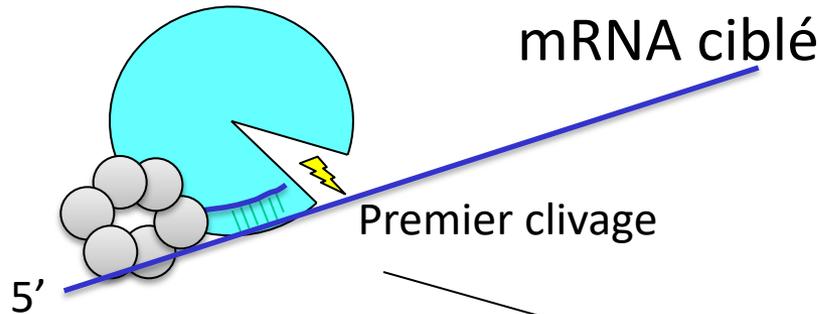
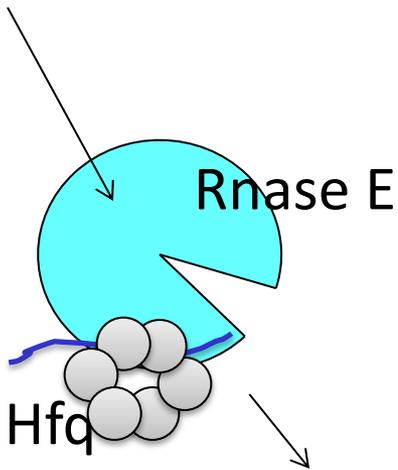
sRNA causant la dégradation de leur cible

1^{er} mode d'action sRNA

Hfq et le sRNA agissent de concert pour recruter la Rnase E sur la cible

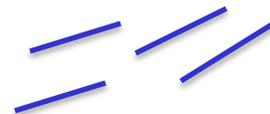
TD 12: petits ARN

sRNA



La RNase E dégrade aussi le sRNA

Dégradation

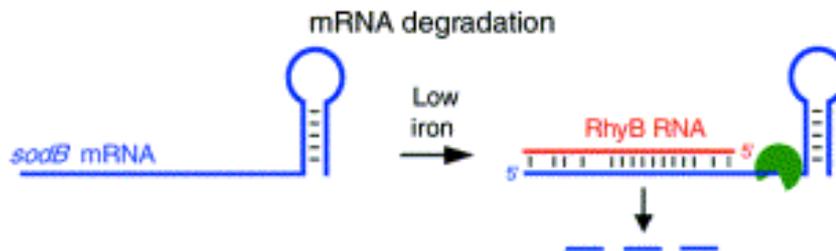


La RNase E

- Chez *E. coli*: une des deux ribonucléases essentielles avec la RNase P.
- Endonucléase impliquée dans la dégradation de la plupart des ARNm
- Seule ou dans un complexe multienzymatique: le dégradosome

Exemple 1: Inhibition de la synthèse de protéines liant le fer par *RyhB*

- *RyhB* est un petit ARN contrôlé par le facteur de transcription, *Fur*, sensible au Fer
- *RyhB* se lie avec les mRNA de 5 opérons de protéines liant le fer
- Conduit à une rapide dégradation des mRNA
- -> Diminution des besoins cellulaires en fer -> redirection des ressources en fer vers protéines essentielles

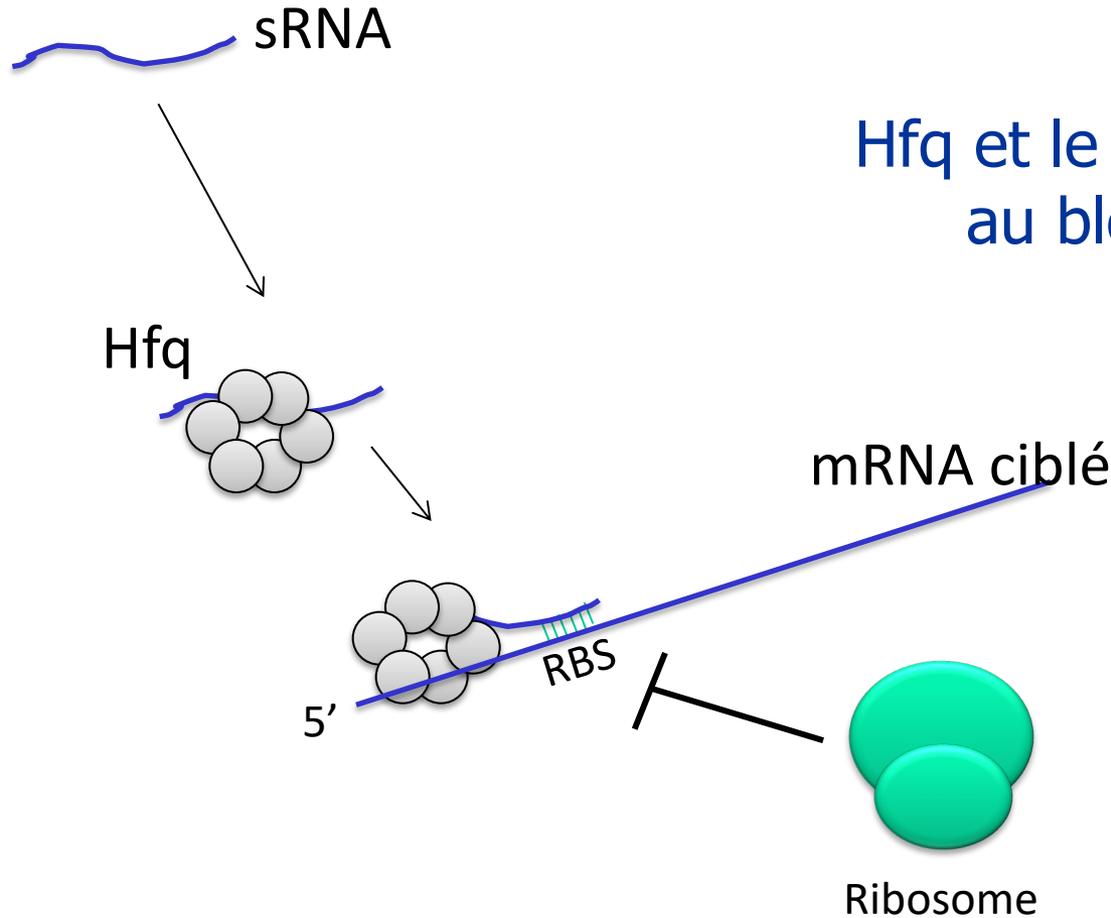


Storz et al. Curr. Op. Microbiol. 2004

TD 12: petits ARN

2^{ème} mode
d'action sRNA

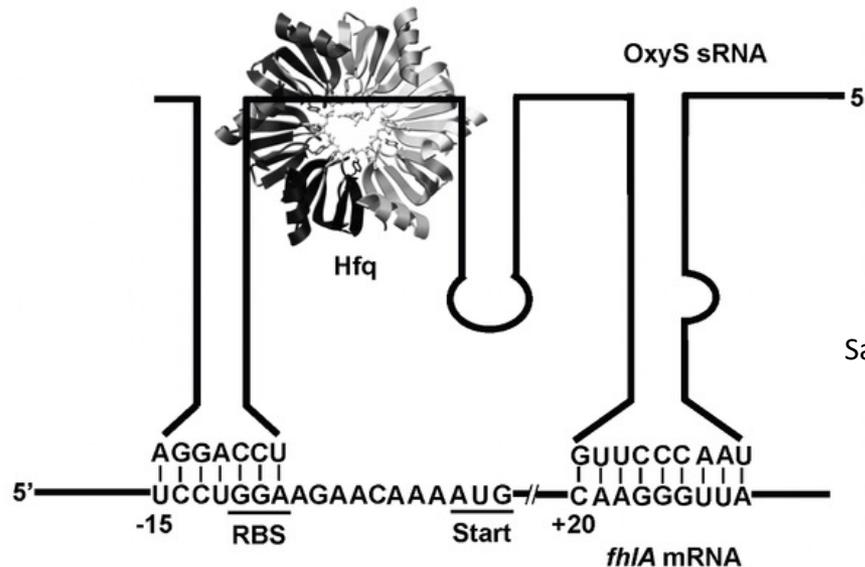
sRNA bloquant la traduction



Hfq et le sRNA contribuent
au blocage du RBS

Exemple 2: Inhibition de fhIA par l'ARN OxyS

- Stress oxydatif fort -> induit l'expression du sRNA OxyS
 - OxyS se fixe sur la séquence RBS du mRNA de fhIA
 - fhIA est un facteur de transcription
 - OxyS cause blocage de la traduction



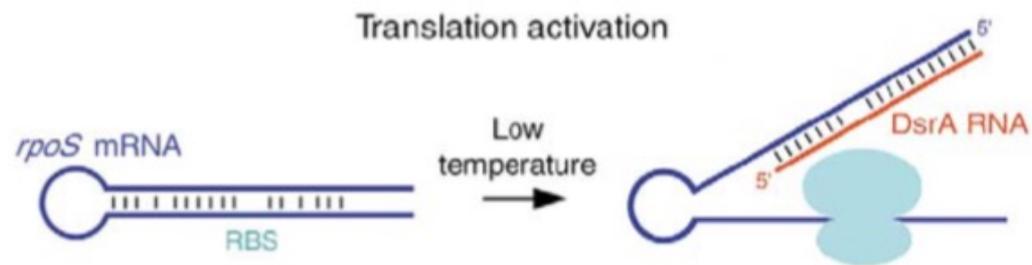
Salim & Feig, PloS One 2010

3^{ème} mode
d'action sRNA

sRNA exerçant une régulation positive

Exemple 3: Régulation positive de RpoS par *DsrA*

- RpoS est un facteur Sigma alternatif très important pour l'expression de nombreux gènes en conditions de stress.
- Etat normal: éteint. La région 5' est repliée sur elle-même.
- DsrA se fixe sur la région 5' et libère le site d'entrée du ribosome (RBS)

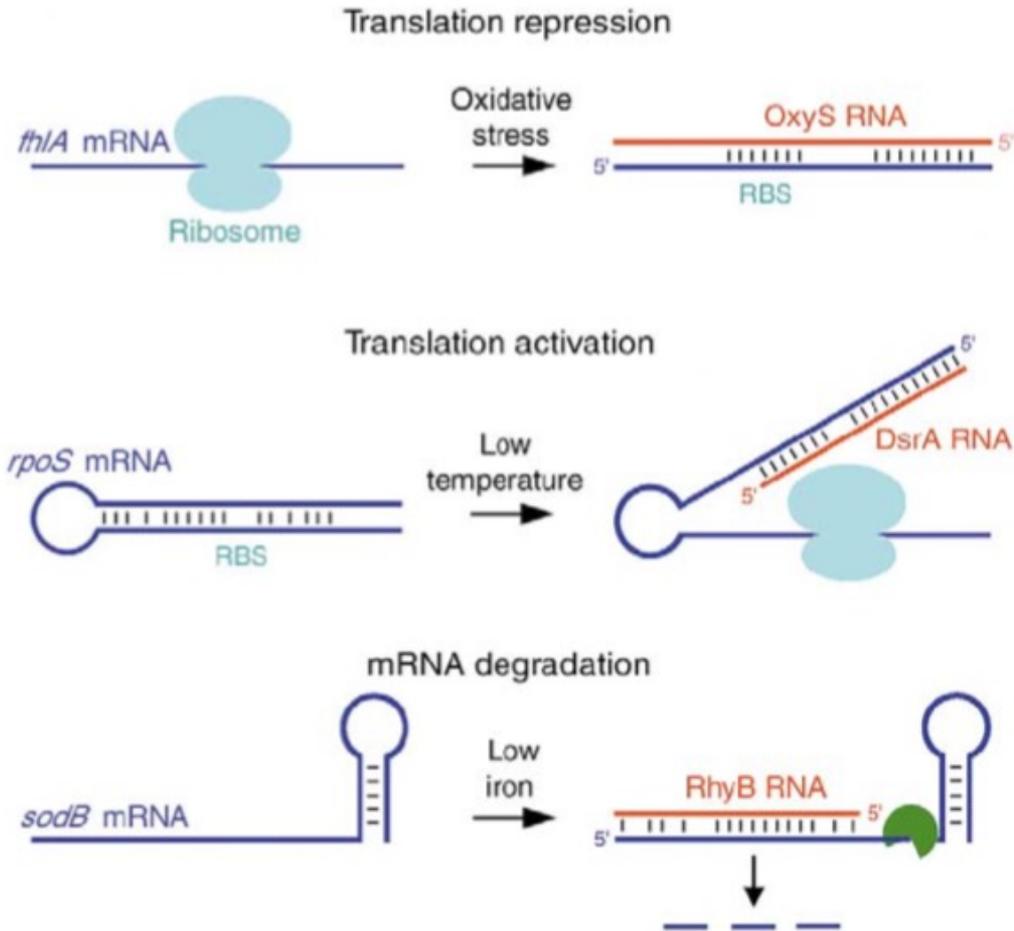


Storz et al. Curr. Op. Microbiol. 2004

Conclusion: une variété de mécanismes

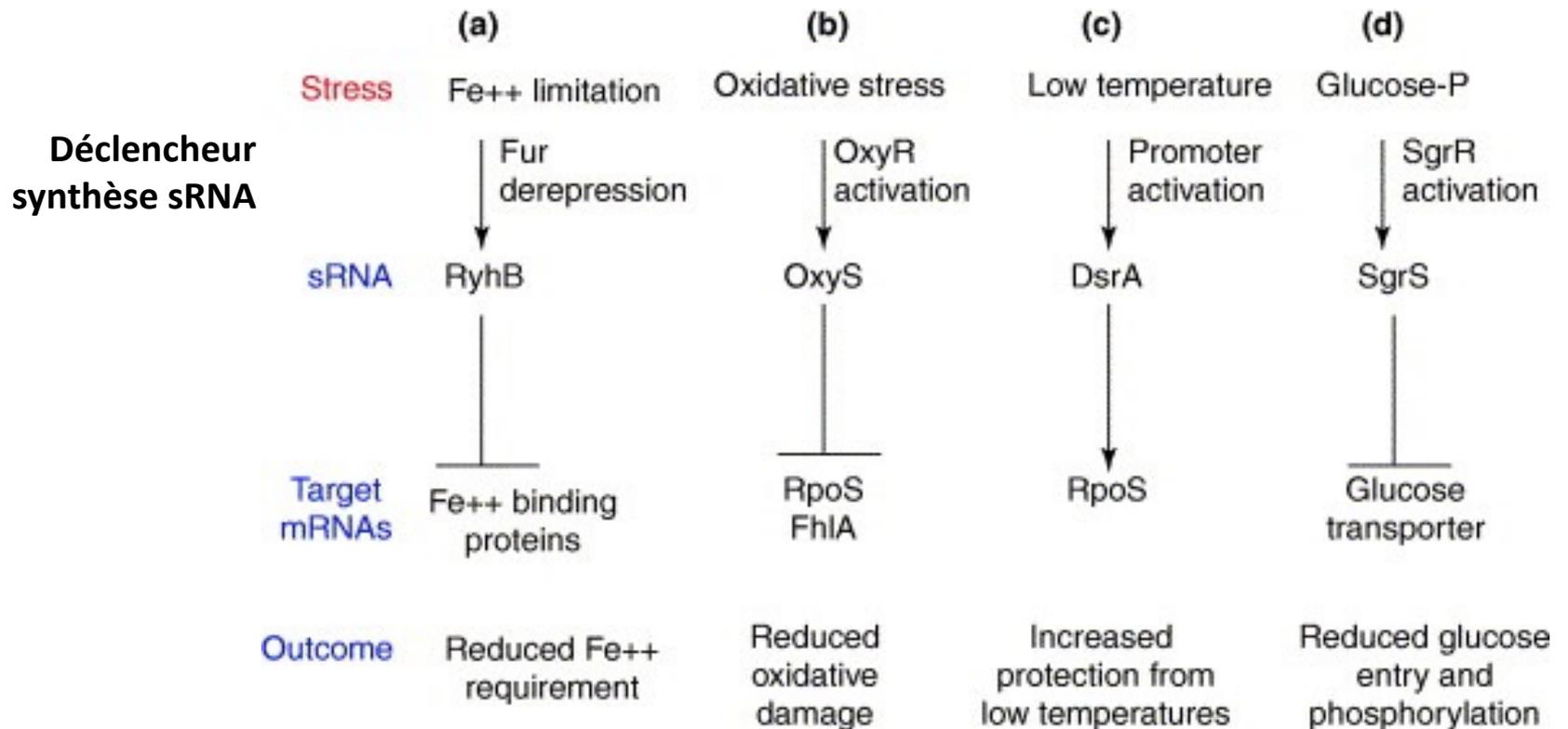
Storz et al. Curr. Op. Microbiol. 2004

Conclusion: une variété de mécanismes



Storz et al. Curr. Op. Microbiol. 2004

Les sRNA chez Coli sont souvent impliqués dans la réponse au stress



TRENDS in Genetics

Les cibles sont souvent des régulateurs de transcription ou des transporteurs

Susan Gottesman, 2005

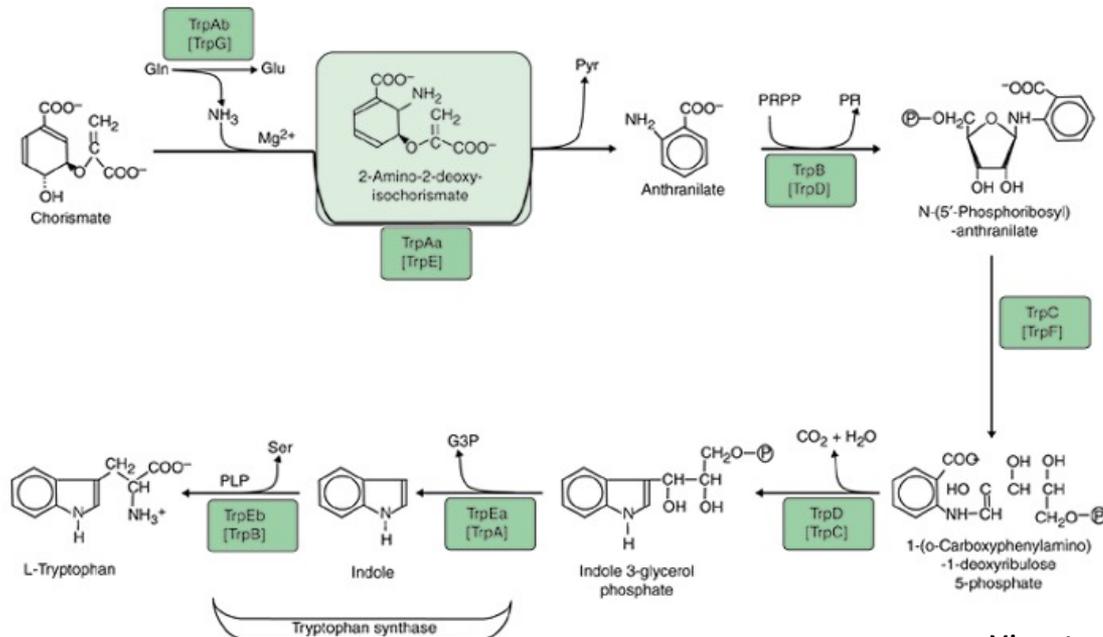
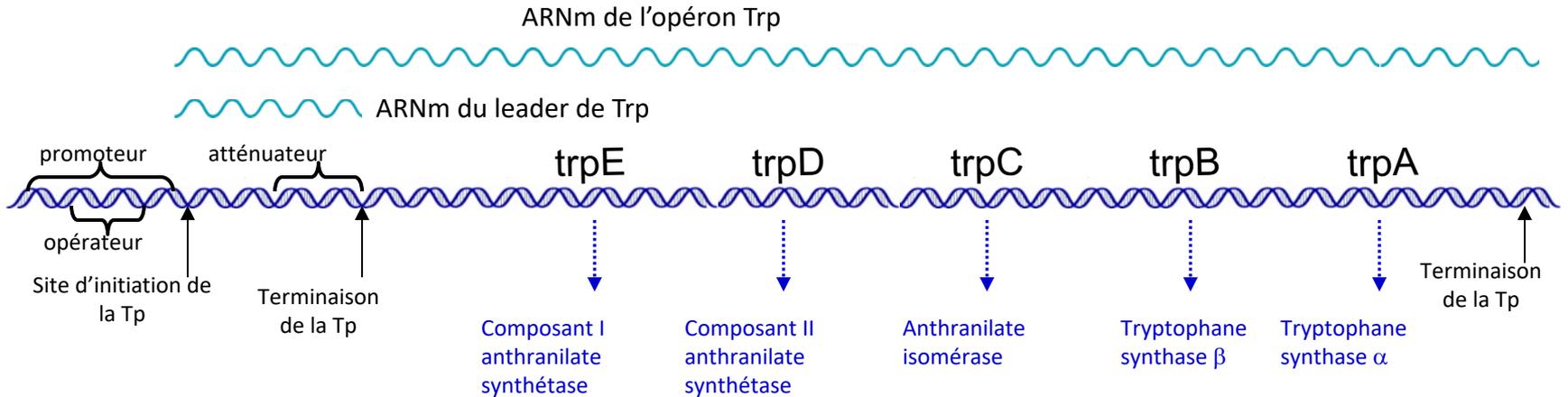
Les régulations par les ARN en cis

- Un régulateur présent sur l'ARNm lui-même
- Chez les bactéries: presque toujours dans le 5' UTR
- Trois grandes familles
 - Les atténuateurs
 - Les T-box
 - Les riboswitches

La régulation de la synthèse du tryptophane chez *coli*

1. Contrôle au niveau de l'initiation de la transcription par un répresseur <- trans-régulation
2. Contrôle au niveau de la terminaison de la transcription <- cis-régulation

Vue d'ensemble de l'opéron tryptophane d' *E. coli*



TD 13: opéron trp

Represseur *TrpR*: contrôle de l'initiation

- Un répresseur, *trpR* se fixe sur 3 opérateurs et contrôle la transcription :
 - De l'opéron *trpEDBCA*
 - Du gène *aroH* qui code pour un enzyme impliqué dans la première étape de la voie de synthèse des acides aminés aromatiques
 - De son propre gène *trpR* (autocontrôle)

```
aroH GCCGAATGTACTAGAGAACTAGTGCATTAGGCTTATTTTTTTGTTATGATGCTAA  
Trp   AATCATCGAACTAGT TAACTAAGTACGCA  
trpR TGCTATCGTACTCTTTAGCGAGTACAACC
```

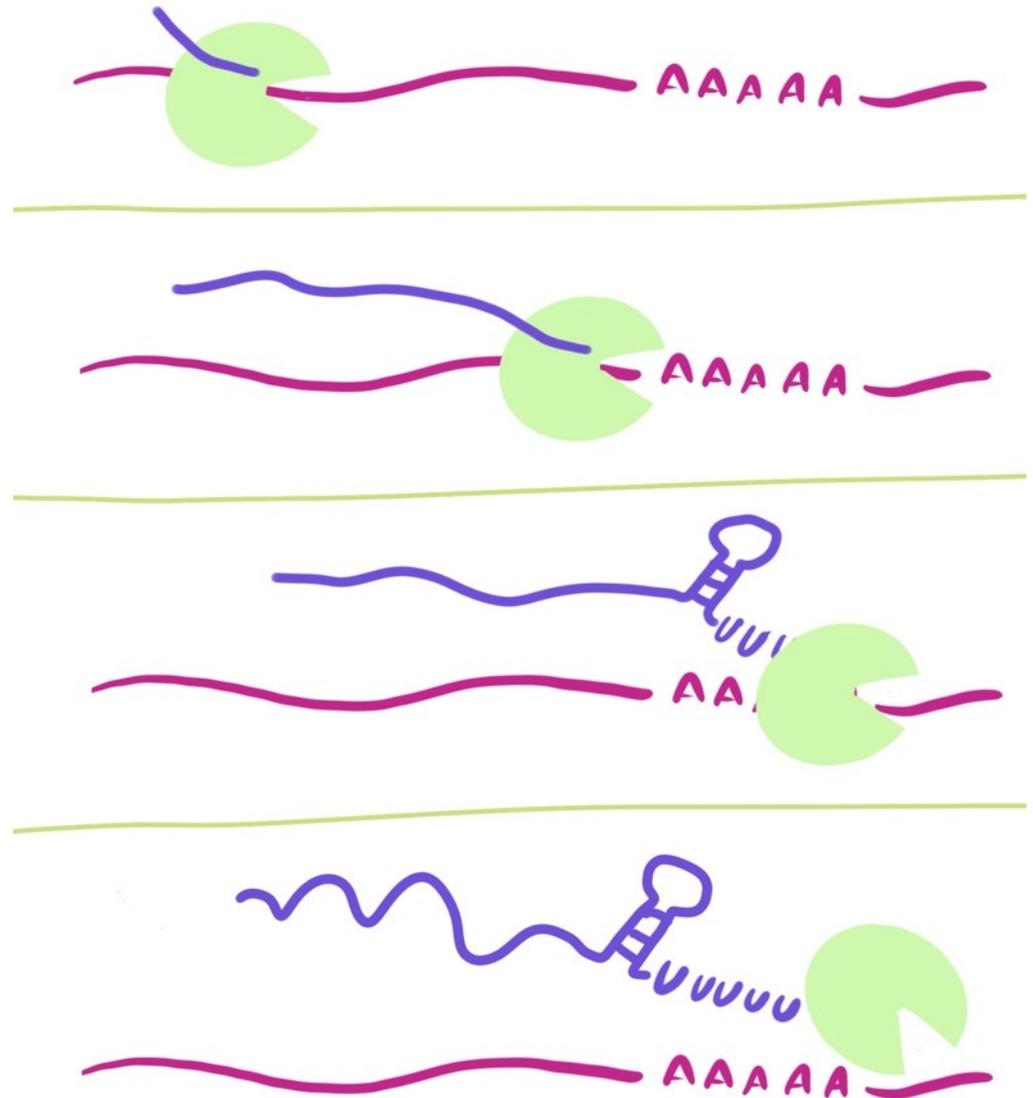
← promoteurs →

Rappel: terminaison Rho- indépendante

(uniquement bactéries)

2 caractéristiques essentielles
dans la région 3' des ARN:

- tige-boucle
- série de U



L'atténuateur de l'opéron trp

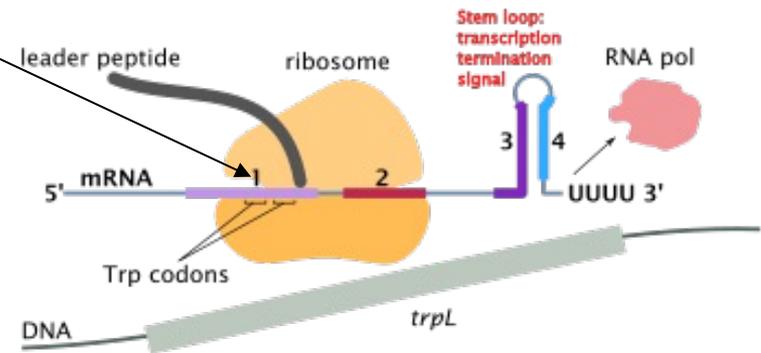
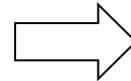


Charles Yanovsky, Stanford

ORF avec 2 codons trp

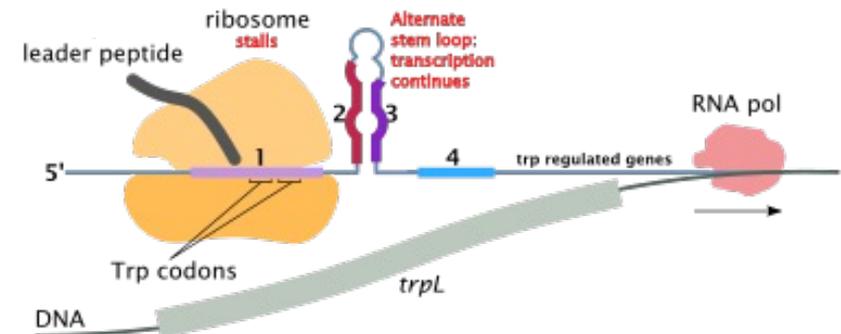
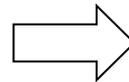
En présence de trp:

- Passage du ribosome
- Formation d'une structure terminatrice
- Blocage transcription



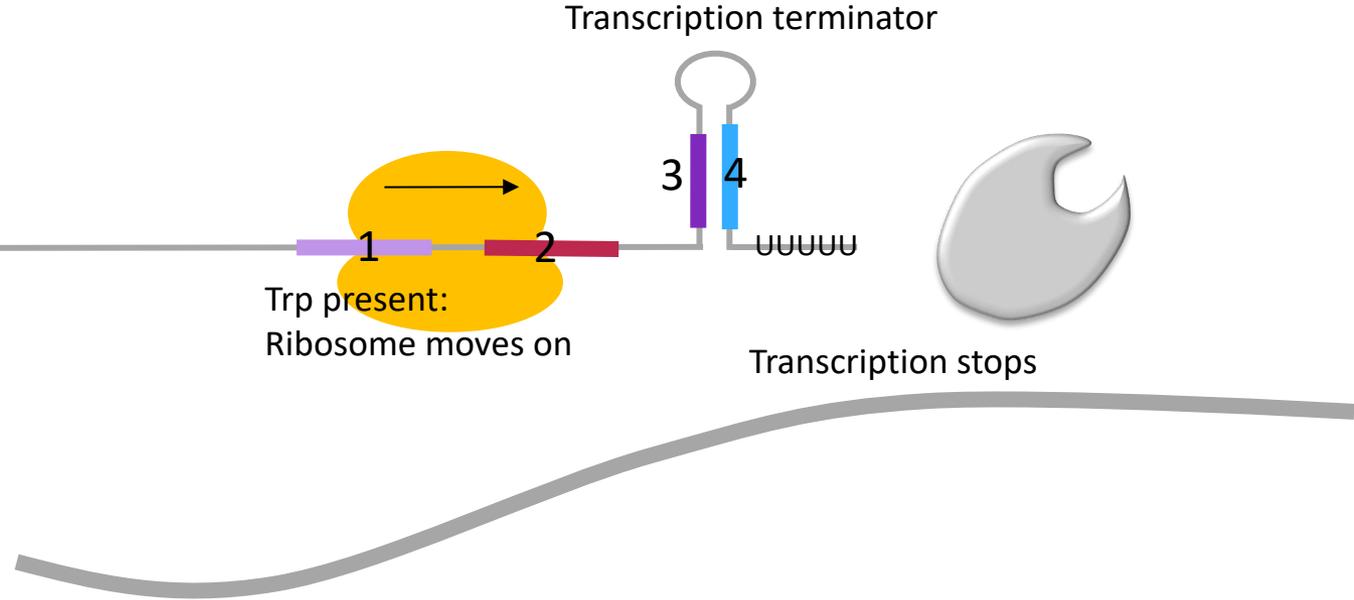
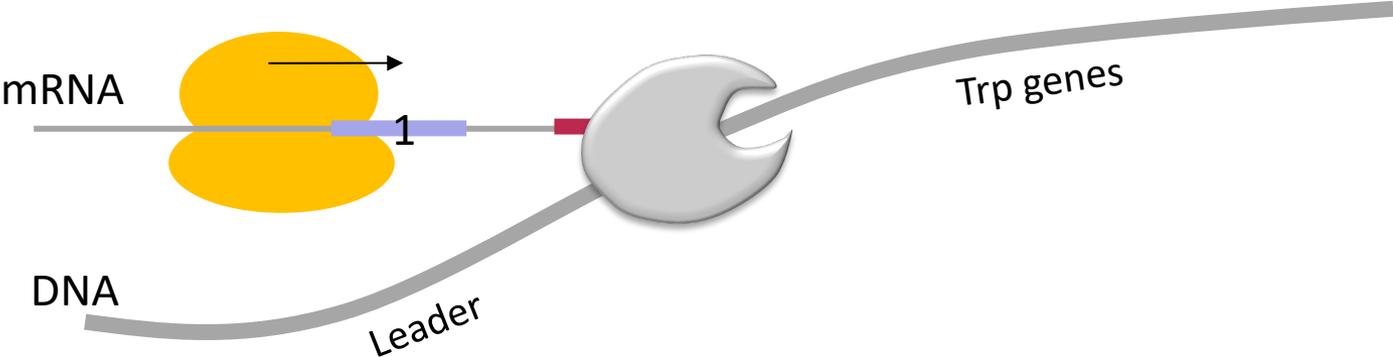
En absence de trp:

- Blocage du ribosome
- Formation d'une structure anti-terminatrice
- Poursuite de la transcription

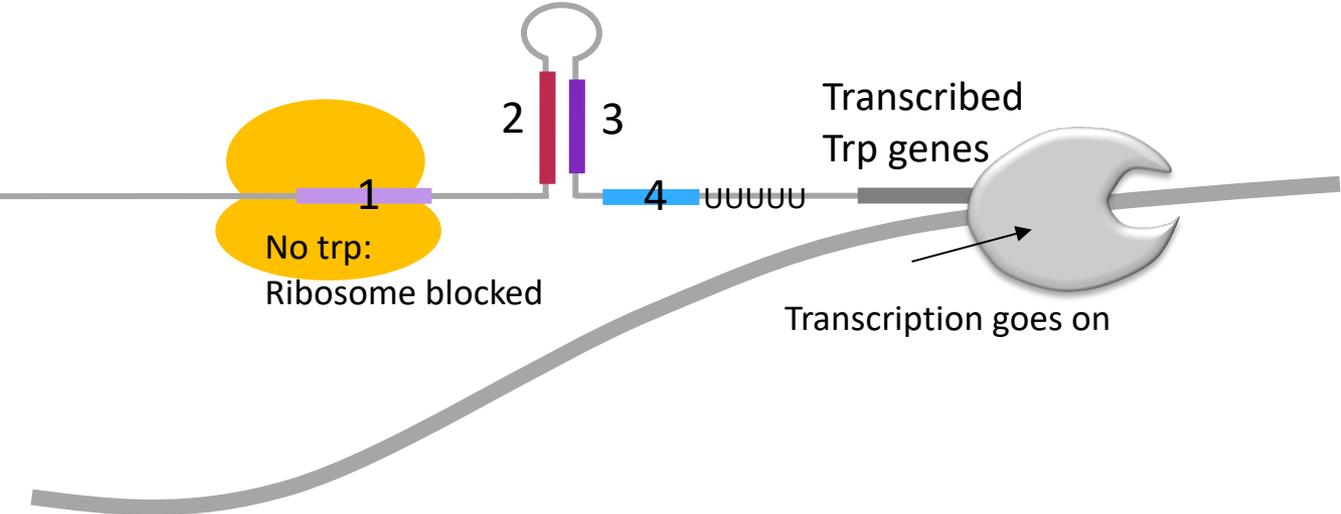
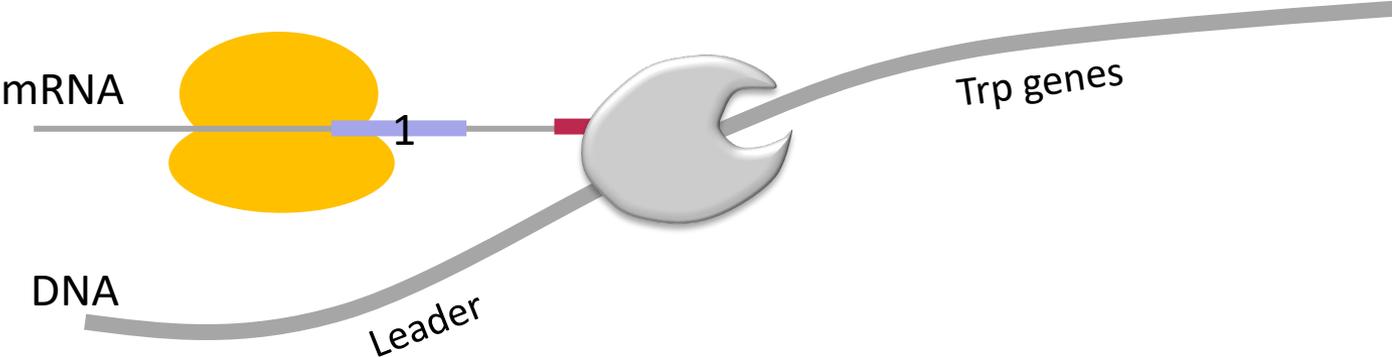


TD 13: opéron trp

Presence of Trp



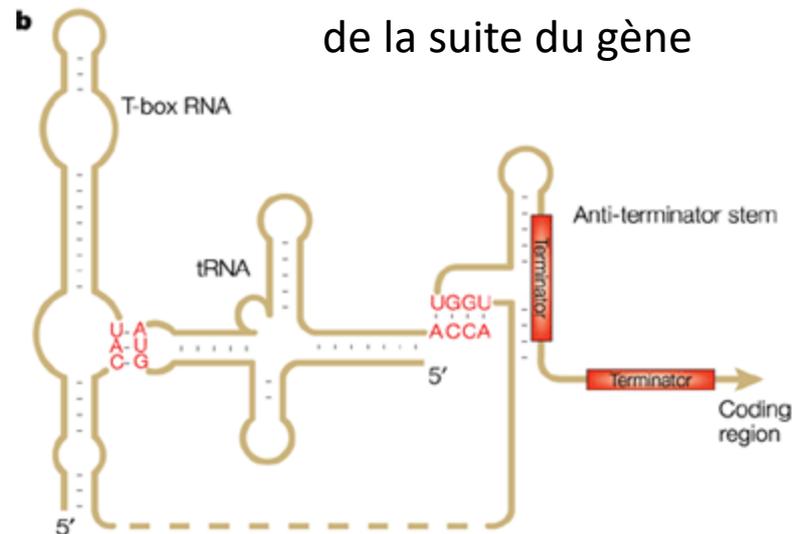
Absence of Trp



Les T-box

- Contrôle de nombreux gènes de biosynthèse des aminoacides
- Réagissent à la présence d'ARNt non-chargés

ARNt non-chargé: stabilise forme « antitermineur » et donc transcription de la suite du gène



Nature Reviews | Molecular Cell Biology
Mandal & Breaker, 2004

Les « riboswitches »

- Contiennent des « capteurs » de métabolites
 - Contiennent une région qui se lie directement aux ligands
- Deux conformations alternatives
 - Avec ou sans ligand
- Peuvent bloquer la transcription ou la traduction

SAM riboswitch

2 modes d'action selon espèces:

a: blocage traduction

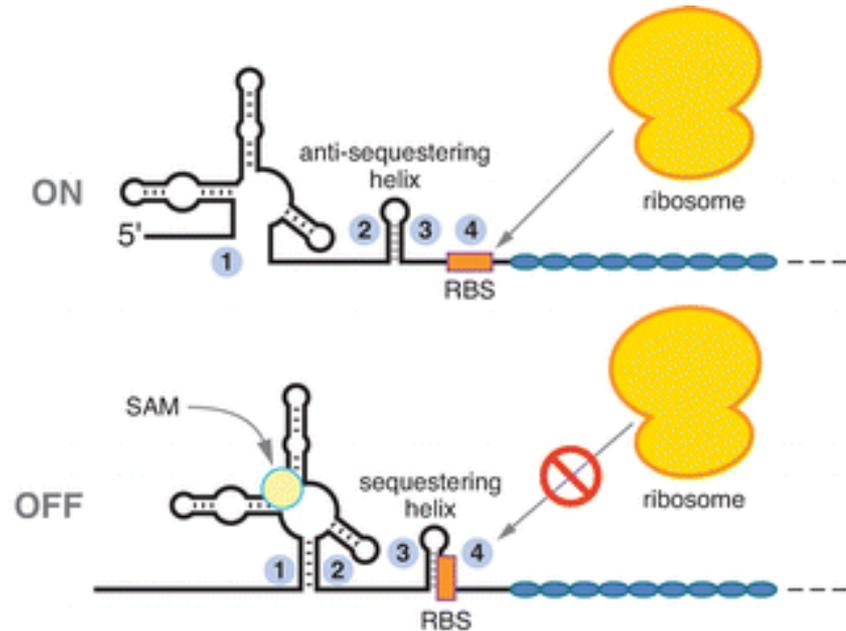
b: blocage transcription

SAM =

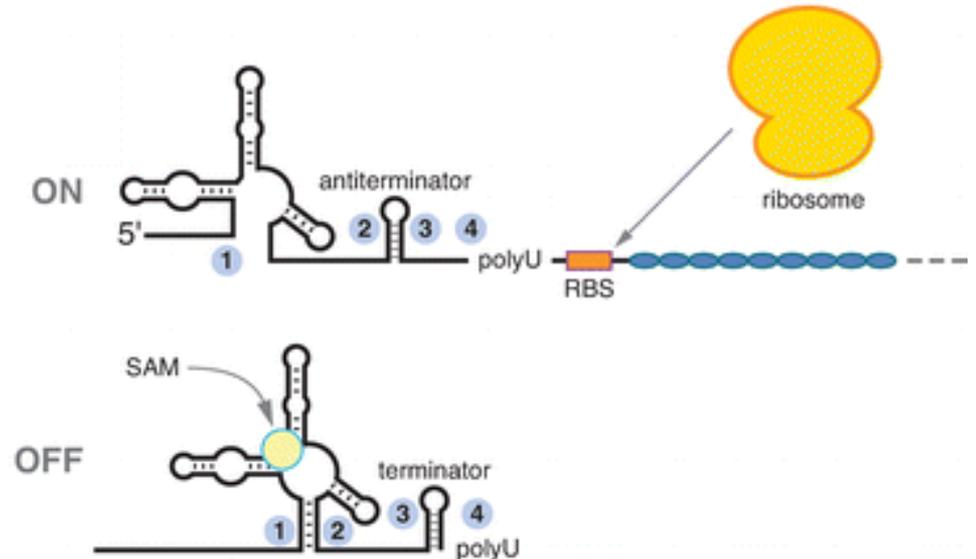
S-adenosylmethionine

(un coenzyme)

a



b

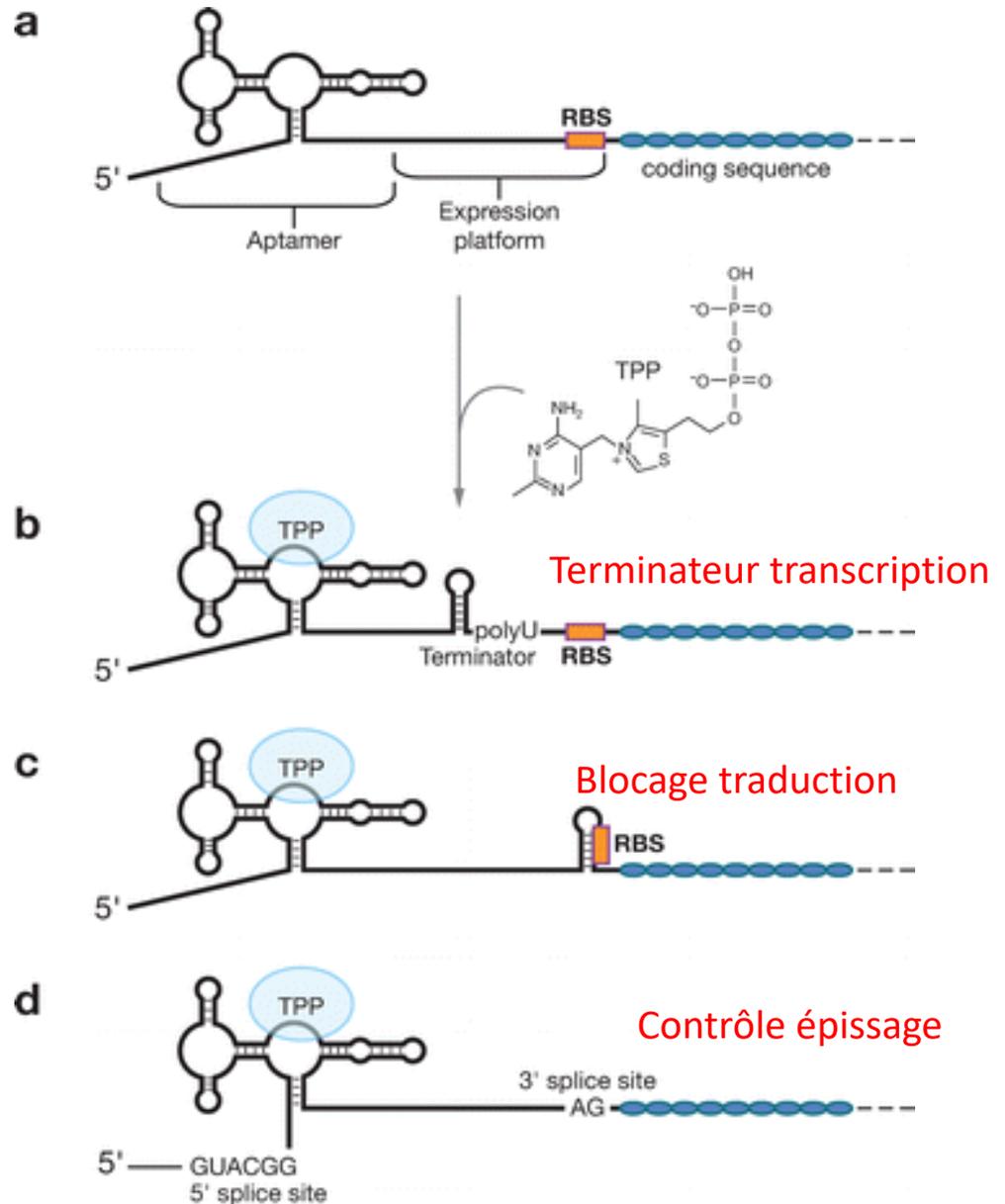


TPP riboswitch

Ligand = TPP:
Thiamine pyrophosphate
(un autre coenzyme)

Ici 3 modes d'action selon
espèces

Cas particulier: riboswitch
de champignon.
Dans un intron.



Winkler WC, Breaker RR. 2005.

Les ligands reconnus directement par les riboswitchs

- Coenzyme B₁₂ (=cobalamine) (=vitamine B₁₂)
- TPP (dérivé de Thiamine)
- FMN (flavin mononucleotide)
- SAM (S-adenosylmethionine)
- Lysine
- Guanine
- Adenine
- GlcN6P (glucosamine-6-phosphate)
- Glycine

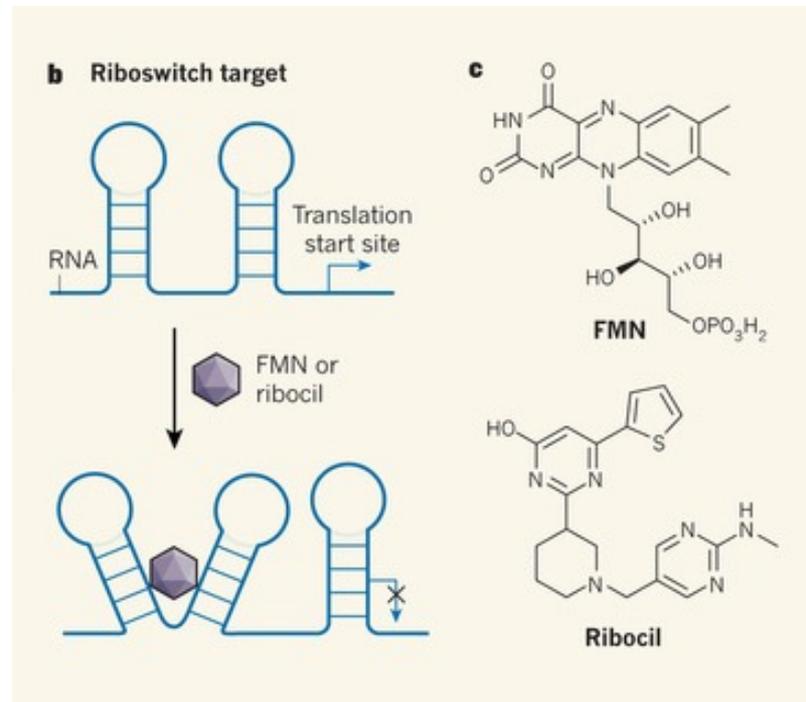
Les ligands sont toujours des métabolites. La cellule bactérienne contrôle ainsi sa propre production.

Les riboswitchs sont-ils des fossiles du RNA-world?

- Un des rares ARN à se trouver dans tous les domaines du vivant
 - Bactéries, Archae, Eucaryotes
- Capables d'interagir directement avec un substrat
 - Substrats fréquents: aminoacides
 - Un système de codage ARN-aa primitif?

Les riboswitches comme cibles thérapeutique?

- Un seul type de riboswitch contrôle plusieurs voies métaboliques
- Le riboswitch reconnaît de petites molécules
 - Des antagonistes peuvent être modélisés ou trouvés par criblage



ARN régulateurs eucaryotes

L'interférence ARN



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006

"for their discovery of RNA interference - gene silencing by double-stranded RNA"



Photo: L. Cicero/Stanford

Andrew Z. Fire

🕒 1/2 of the prize



Photo: R. Carlin/UMMAS

Craig C. Mello

🕒 1/2 of the prize

Au début étaient les ARN antisens

- Début années 90
- Effets modestes et parfois incohérents

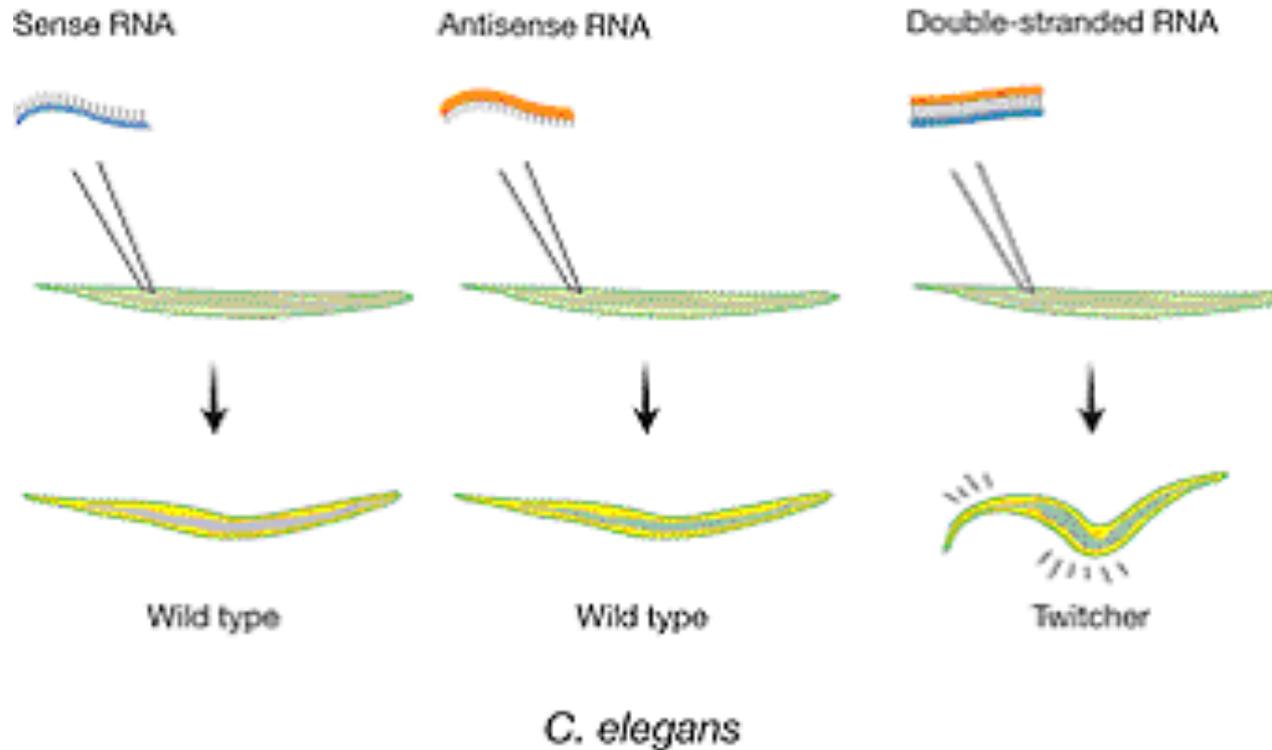
Article de Fire & Mello 1998



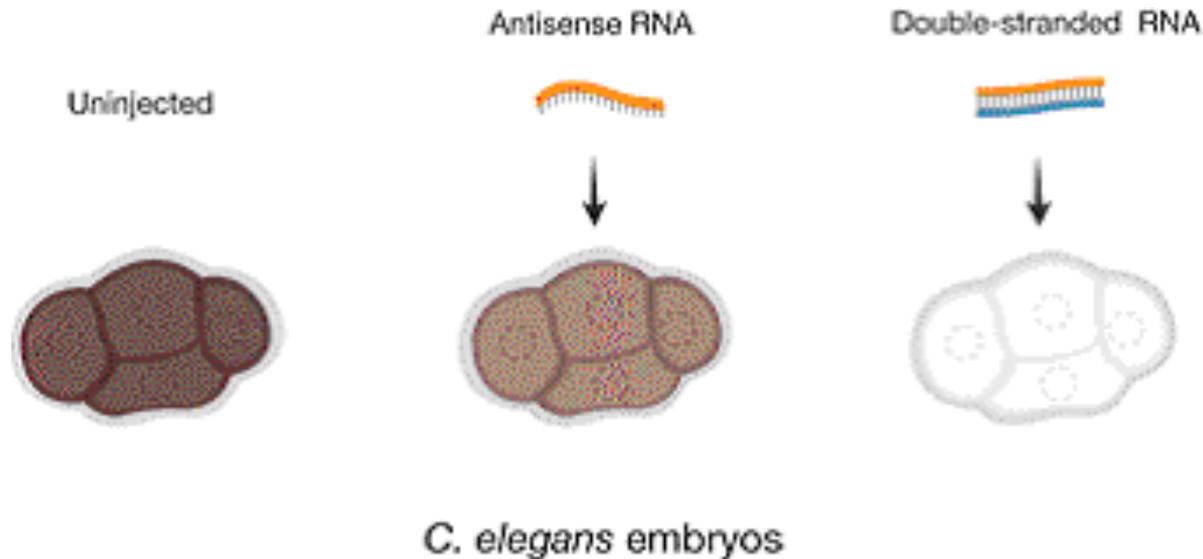
Coenorhabditis elegans
(www.wormatlas.org)

0,1mm

Article de Fire & Mello 1998



The *unc-22* gene encodes a myofilament protein. Decrease in *unc-22* activity is known to produce severe twitching movements (convulsions). Injected double-stranded RNA, but not single-stranded RNA, induced the twitching phenotype in the progeny.



Injection of single-stranded or double-stranded *mex-3* RNA into the gonad of *C. elegans*.

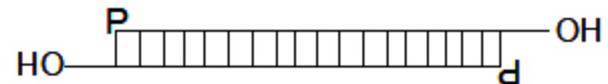
The extent of brown colour reflects the amount of *mex-3* mRNA present. *mex-3* mRNA is abundant in the gonads and early embryos. The mRNA was lost after injection of double-stranded RNA, while injection of antisense RNA only reduced the content of mRNA to some extent.

Observations importantes

- Le silencing ne fonctionne qu'avec une séquence de cet ARNm
- La séquence doit provenir d'ARN mature
 - Post-transcription / cytoplasmique
- L'ARNm ciblé semble être dégradé
- Quelques molécules d'ARN double-brin suffisent
 - Soit amplification, soit catalyse
- L'effet peut se transmettre entre tissus, voire à la descendance
 - Transmission

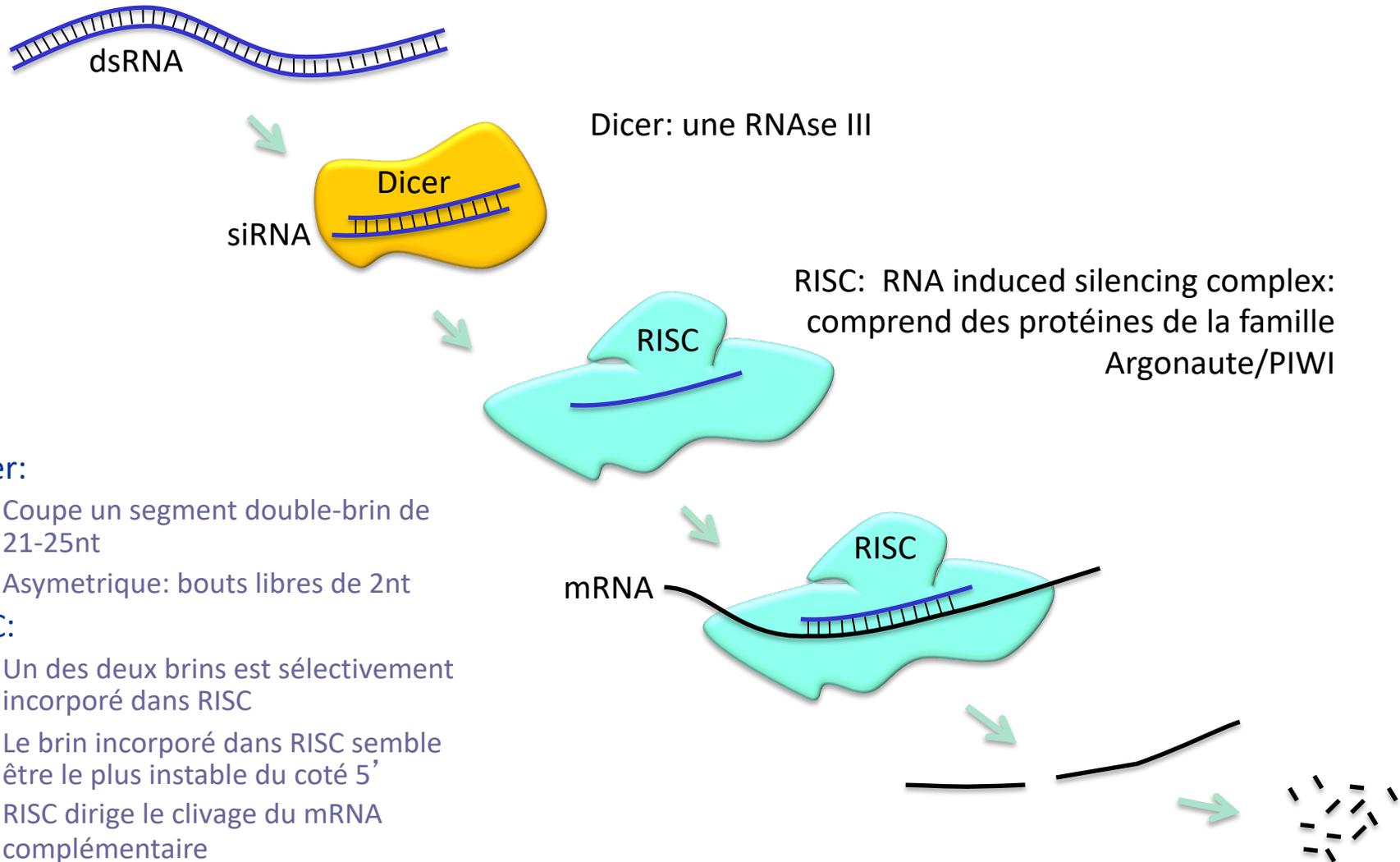
1999: le mécanisme

- Présence de petits ARN de 20-25nt contenant les deux brins: les siRNA (small interfering)
- Ces ARN sont produits par clivage de l'ARNds
- Ce sont les petits ARN (après séparation) qui interagissent avec l'ARNm



Schematic representation of a siRNA molecule: a ~19-21basepair RNA core duplex that is followed by a 2 nucleotide 3' overhang on each strand. OH: 3' hydroxyl; P: 5' phosphate.

2000: découverte de la machinerie



Dicer:

- Coupe un segment double-brin de 21-25nt
- Asymétrique: bouts libres de 2nt

RISC:

- Un des deux brins est sélectivement incorporé dans RISC
- Le brin incorporé dans RISC semble être le plus instable du côté 5'
- RISC dirige le clivage du mRNA complémentaire

Généralisation de la machinerie RNAi

- Animaux (métazoaires)
 - Mammifères: seulement avec ARN de 21nt
- Plantes
- Machinerie absente chez *S. cerevisiae*, mais présente chez d'autres levures et champignons.

Importance de la découverte

- Protection contre les virus
 - La mutation de RISC compromet la résistance des plantes aux virus
- Silencing des éléments mobiles
- Maintient de l'état condensé de la chromatine
 - Interagirait avec l'ADN
- Un nouvel outil pour réprimer spécifiquement les gènes
- Répression de la synthèse protéique
 - Des siRNA naturels: les miRNAs

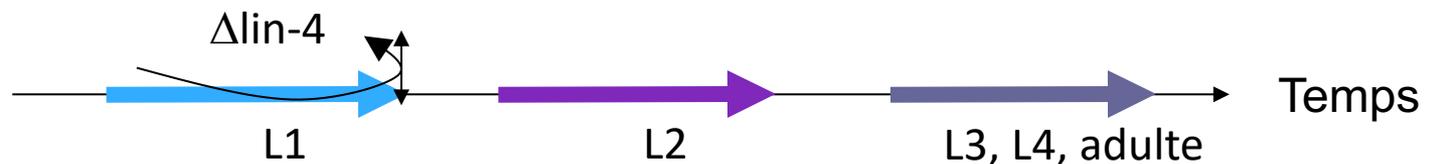
Les microRNA

1993: découverte du premier microRNA



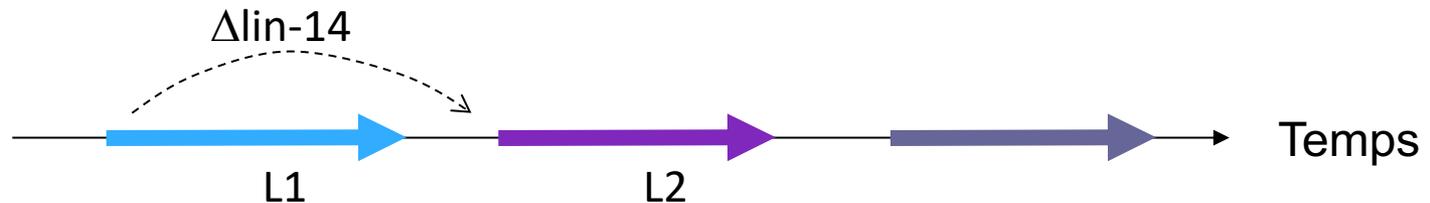
(Victor Ambros, Gary Ruvkun, Boston)

- 4 stades larvaires de *C. elegans*: L1 à L4
- Ambros isole un mutant qui « réitère » le stade L1
- Ce mutant présente une délétion du gène *lin-4*
- Lorsqu'on insère dans un animal transgénique un fragment d'ADN contenant le gène *lin-4*, on retrouve le phénotype normal
- Curieusement *lin-4* ne code pas pour une protéine mais un ARN de 22nt



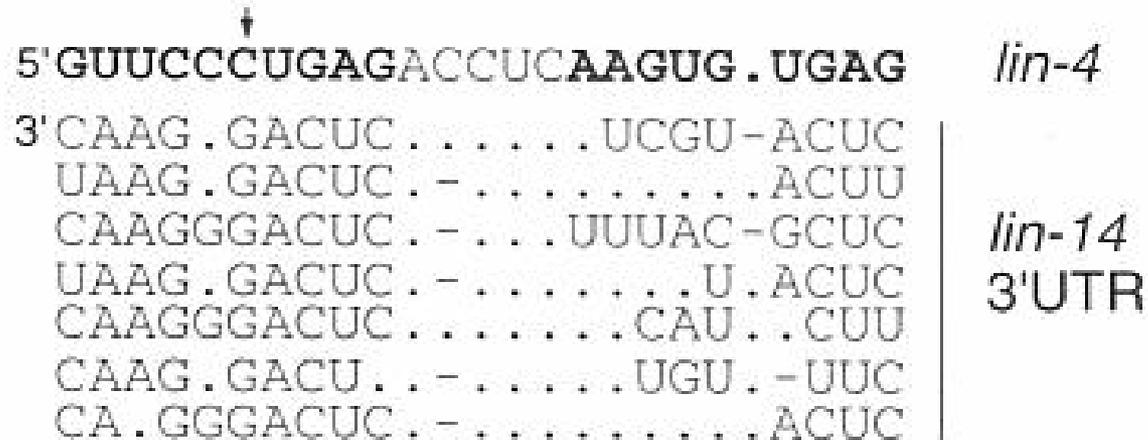
Lin-4 et lin-14

- Le phénotype inverse (passage accéléré au stade L2) est observé avec la délétion du gène lin-14 (protéique)
- La répression de lin-14 est nécessaire pour le passage au stade L2.
 - Mais comment un ARN (lin-4) pourrait-il provoquer la répression d'un autre ARN (lin-14)?



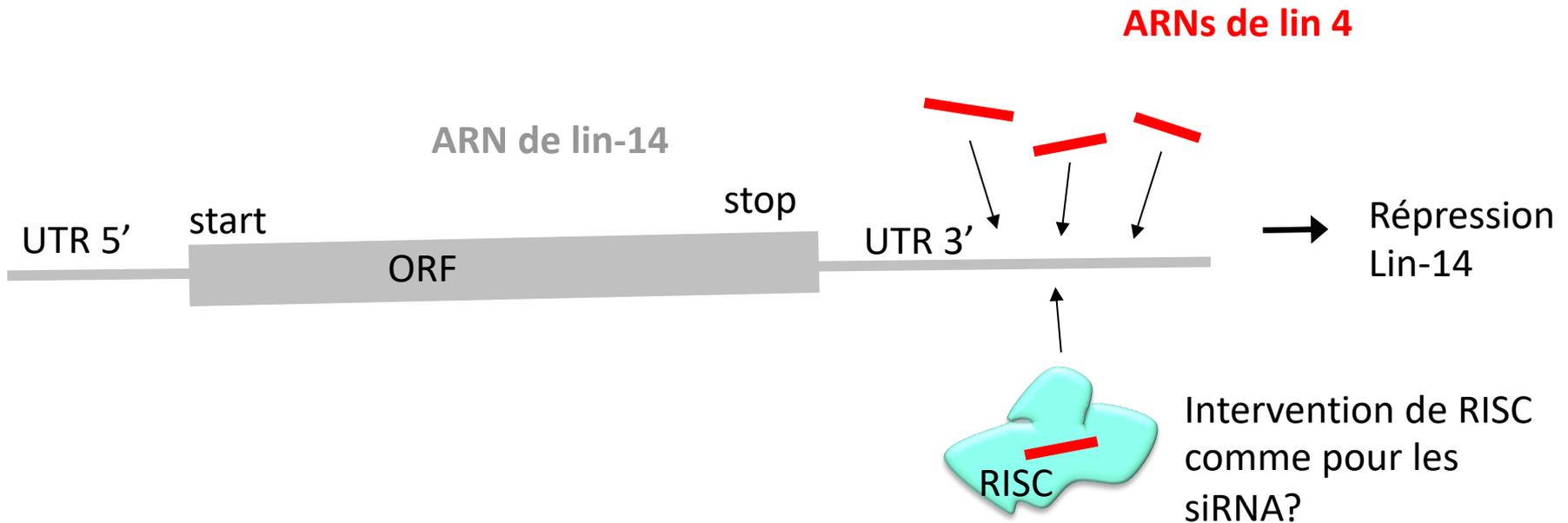
Répression par reconnaissance de l'UTR 3'

- Plusieurs fragments de l'UTR 3' de *lin-14* sont complémentaires à *lin-4*

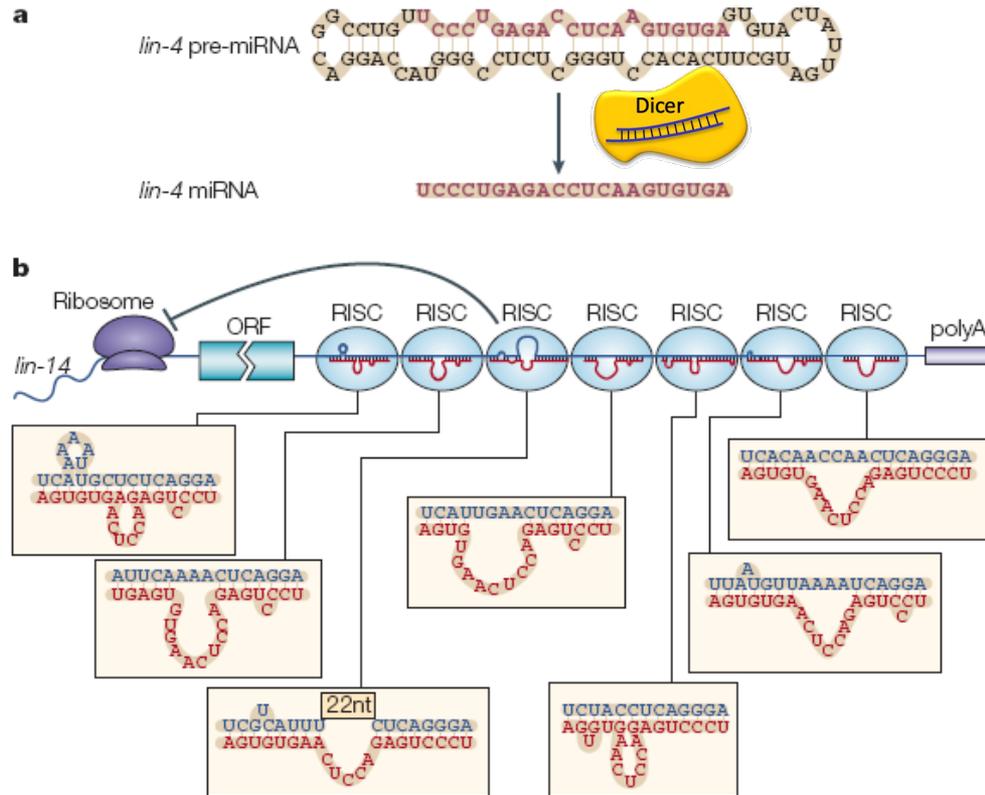


- En mutant *lin-4* ou l'UTR, on est capable d'abolir ou restaurer la répression du gène *lin-14*

Mécanisme proposé



Mécanisme complet de la régulation par *lin-4*



- Synthèse à partir d'un précurseur par Dicer
 - Excision du fragment de 22nt
 - Appariement imparfait en plusieurs points de l'UTR
 - Blocage de la traduction par complexe RISC
- (Pas de dégradation des ARNm)

Figure 1 | **The molecular hallmarks of *lin-4*, the founding member of the microRNA family.** **a** | The precursor structure and mature microRNA (miRNA) sequence of *lin-4*. **b** | Sequence complementarity between *lin-4* (red) and the 3'-untranslated region (UTR) of *lin-14* mRNA (blue). *lin-4* is partially complementary to 7 sites in the *lin-14* 3' UTR; its binding to these sites of complementarity brings about repression of LIN-14 protein synthesis^{13,18}. RISC, RNA-induced silencing complex.

(He & Hannon, Nature reviews, 2004)

La découverte s'amplifie

- Plusieurs gènes-cibles de lin-4 découverts
- En 2000: découverte de let-7, un autre ARN (21nt) qui gouverne le passage L4->adulte
- On trouve des homologues de let-7 chez les mollusques, oursin, mouche, souris, homme
 - Présent chez tous les métazoaires!
 - Suggère un rôle fondamental

Généralisation des miRNA

- Les microRNA existent chez les plantes et les animaux
- Absents chez les eucaryotes unicellulaires (champignons, protistes)
- Taille entre 21 et 25nt
- + de 1000 microRNA chez l'homme
- Chaque microRNA est capable de réprimer l'expression de plusieurs dizaines (centaines?) de gènes

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024

Victor Ambros

“for the discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation”



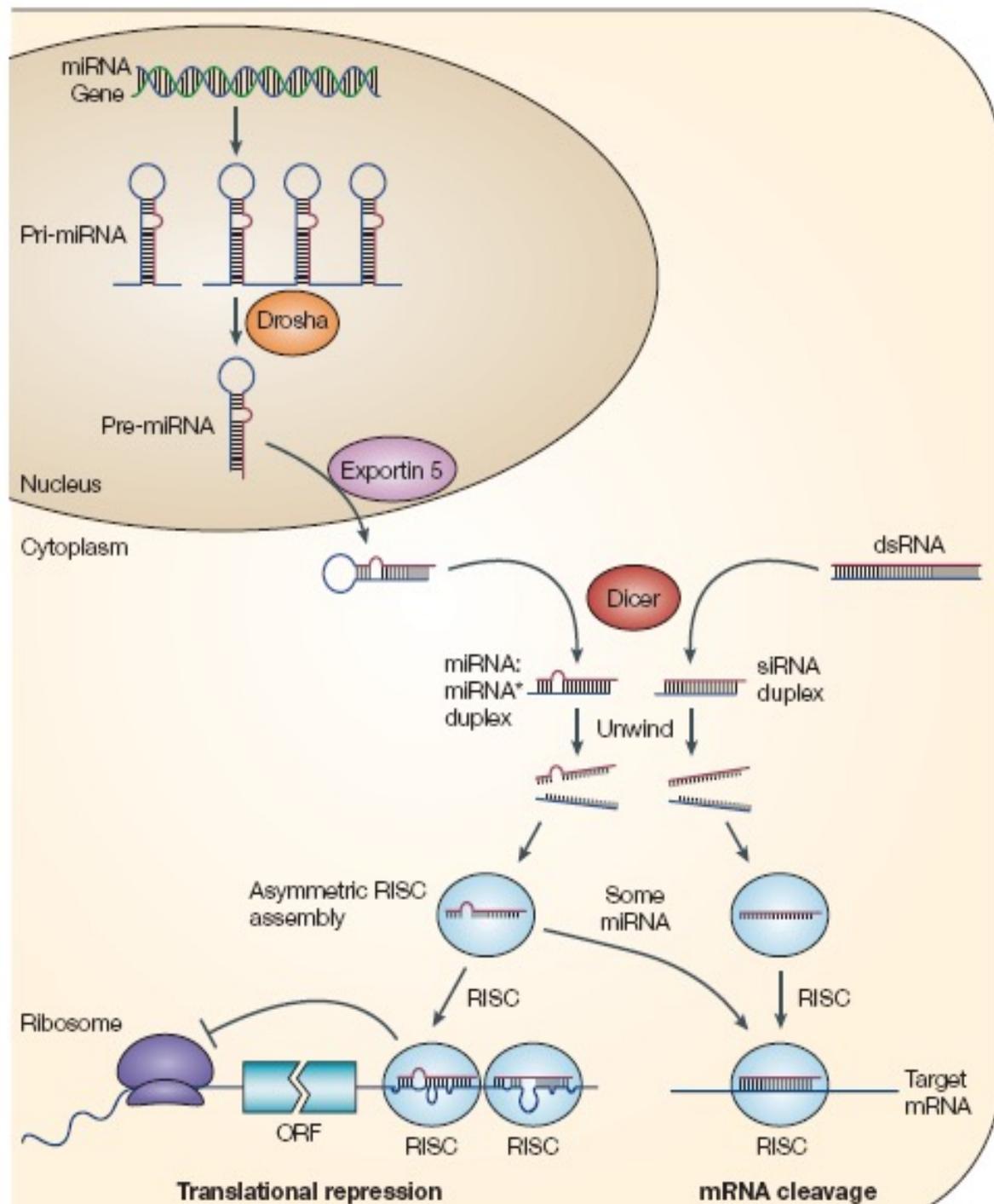
Gary Ruvkun

“for the discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation”



Biogénèse des miRNA et jonction entre miRNA et siRNA

- Deux Rnase III nécessaires aux miRNA
 - Drosha
 - Dicer
- Les deux enzymes laissent des bouts 3' libres de 2nt

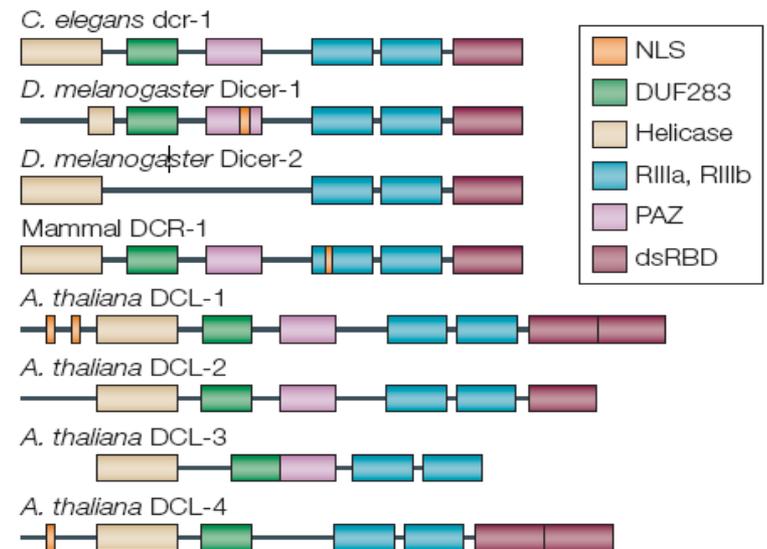


Dégradation ou blocage de la traduction?

- siRNA: principalement dégradation
 - Complémentarité parfaite
- miRNA animaux: blocage traduction (et souvent dégradation)
 - Complémentarité partielle
- miRNA de plantes: complémentarité parfaite et dégradation
- Des complexes RISC différents sont recrutés selon le type de complémentarité

Dicer

- Domaines:
 - dsRNA binding domain: liaison à l'ARN double-brin
 - RNase III: clivage
 - Hélicase
 - PAZ: interaction avec 3' des ARNs (simple brin)
- La drosophile contient 2 dicer
 - Un est utilisé dans la production des miRNA, un dans la production des siRNA



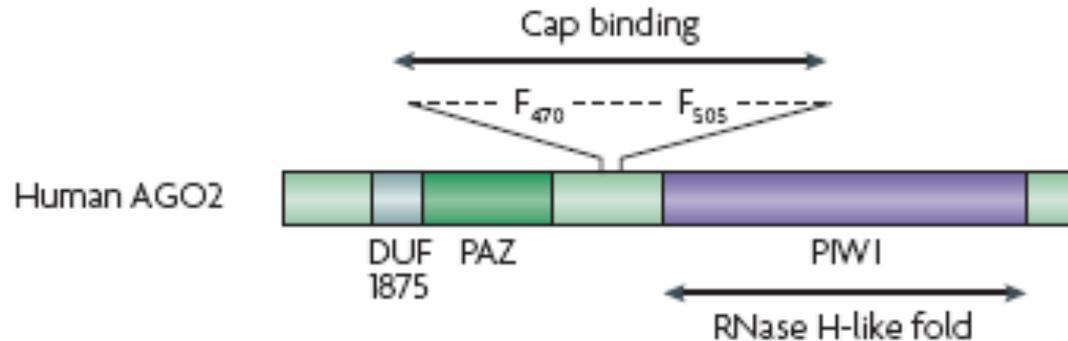
Les domaines de différents Dicer

Dicer chez les plantes

- La plante *Arabidopsis* contient 4 dicers
 - DCL-1 à 4
 - Produisent des ARN de longueur différente
 - DCL-3: Produit les siRNA. 24nt
 - DCL-1: Produit les miRNA. 21nt
- Ne contient pas Drosha
 - C'est DCL-1 qui joue le rôle de Drosha

- RNA-Induced Silencing complex
- Composants
 - Protéine de la famille Argonaute
 - RNA-binding proteins
 - Nucleases

Structure d'Argonaute, composante du complexe RISC

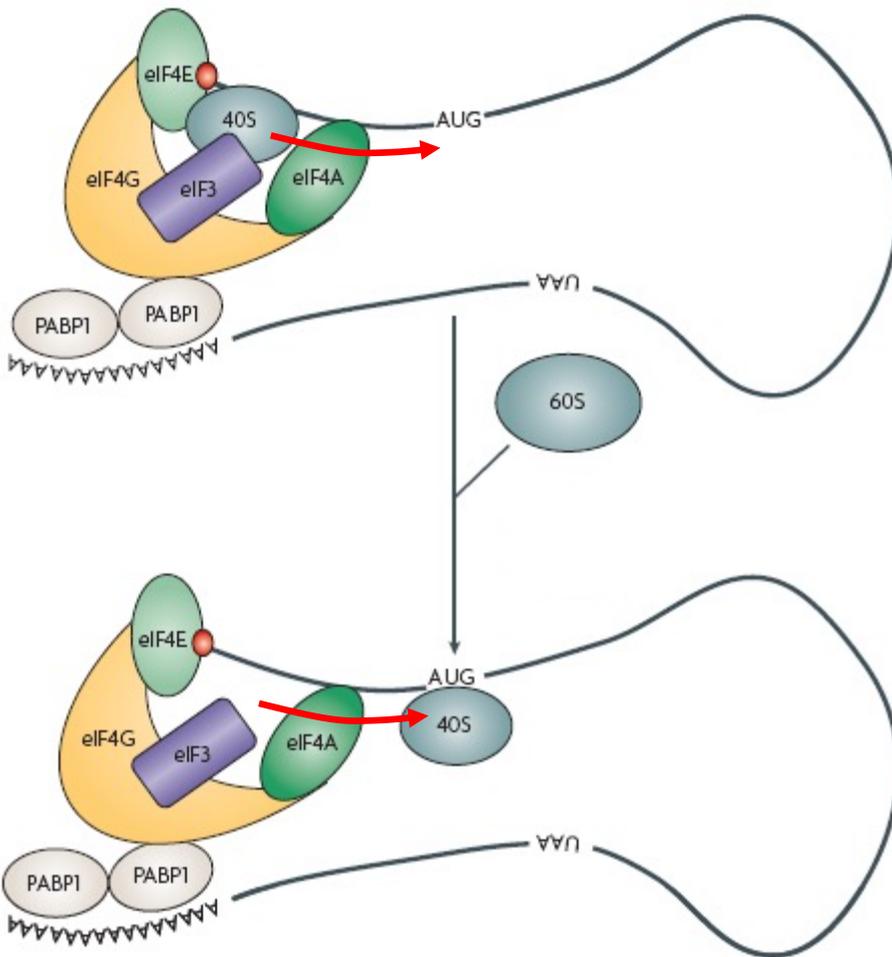


Filipowicz et al. Nature Rev. Genetics 2008

- Liaison à la coiffe (cap)
- Domaine Rnase H (coupe ARN double-brin)
-> On comprend les effets possibles
- Il existe différents Argonautes avec différents domaines -> différents complexes RISC

Comment fonctionne RISC

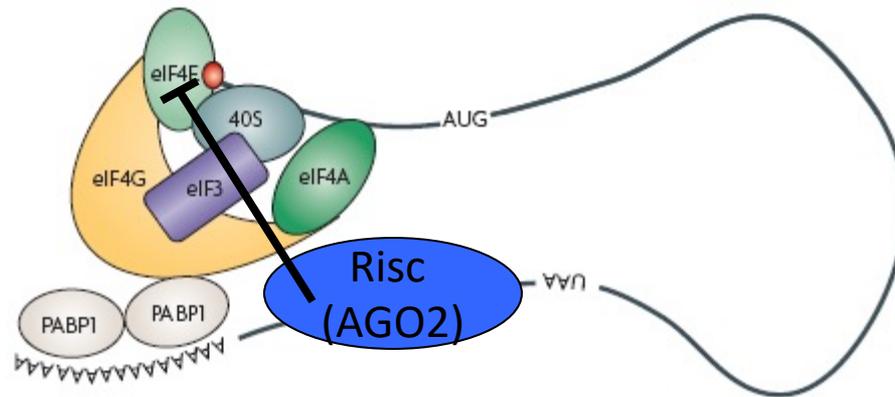
- Rappels sur l'initiation de la traduction:



- Reconnaissance de la coiffe et de la queue poly-A
- Parcours du 5'UTR jusqu'au start
- Assemblage du ribosome 80S
- Elongation

Filipowicz et al. Nature Rev. Genetics 2008

Un modèle pour la répression de la traduction



(Rappelle 4E-BP!
cf. cours Traduction)

Les microRNA s'expriment spécifiquement

Table 1 | **Expression studies on mammalian microRNAs**

Expression pattern	microRNA
<i>Tissue-specific expression patterns of mammalian microRNAs</i>	
ES-cell specific	<i>miR-296</i>
Expressed in ES cells, but upregulated on differentiation	<i>miR-21</i> and <i>miR-22</i>
Expressed in both ES cells and various adult tissues	<i>miR-15a</i> , <i>miR-16</i> , <i>miR-19,b</i> , <i>miR-92</i> , <i>miR-93</i> , <i>miR-96</i> , <i>miR-130</i> and <i>miR-130b</i>
Enriched during mouse brain development	<i>miR-128</i> , <i>miR-19b</i> , <i>miR-9</i> , <i>miR-125b</i> , <i>miR-131</i> , <i>miR-178</i> , <i>miR-124a</i> , <i>miR-266</i> and <i>miR-103</i>
Enriched in adult brain	<i>miR-9*</i> , <i>miR-125a</i> , <i>miR-125b</i> , <i>miR-128</i> , <i>miR-132</i> , <i>miR-137</i> , <i>miR-139</i> , <i>miR-7</i> , <i>miR-9</i> , <i>miR-124a</i> , <i>miR-124b</i> , <i>miR-135</i> , <i>miR-153</i> , <i>miR-149</i> , <i>miR-183</i> , <i>miR-190</i> and <i>miR-219</i>
Enriched in lung	<i>miR-18</i> , <i>miR-19a</i> , <i>miR-24</i> , <i>miR-32</i> , <i>miR-130</i> , <i>miR-213</i> , <i>miR-20</i> , <i>miR-141</i> , <i>miR-193</i> and <i>miR-200b</i>
Enriched in spleen	<i>miR-99a</i> , <i>miR-127</i> , <i>miR-142-a</i> , <i>miR-142-s</i> , <i>miR-151</i> , <i>miR-189</i> and <i>miR-212</i>
Haemetopoietic tissues	<i>miR-181</i> , <i>miR-223</i> and <i>miR-142</i>
Enriched in liver	<i>miR-122a</i> , <i>miR-152</i> , <i>miR-194</i> , <i>miR-199</i> and <i>miR-215</i>
Enriched in heart	<i>miR-1b</i> , <i>miR-1d</i> , <i>miR-133</i> , <i>miR-206</i> , <i>miR-208</i> and <i>miR-143</i>
Enriched in kidney	<i>miR-30b</i> , <i>miR-30c</i> , <i>miR-18</i> , <i>miR-20</i> , <i>miR-24</i> , <i>miR-32</i> , <i>miR-141</i> , <i>miR-193</i> and <i>miR-200b</i>
Ubiquitously expressed	<i>miR-16</i> , <i>miR-26a</i> , <i>miR-27a</i> , <i>miR143a</i> , <i>miR-21</i> , <i>let-7a</i> , <i>miR-7b</i> , <i>miR-30b</i> and <i>miR-30c</i>
<i>Abnormal microRNA expression during tumorigenesis</i>	
Downregulated in chronic lymphocytic leukaemias	<i>miR-15</i> and <i>miR-16</i>
Downregulated in lung cancer cell lines	<i>miR-26a</i> and <i>miR-99a</i>
Downregulated in colon cancers	<i>miR143/miR-145</i> cluster
Upregulated in Burkitt lymphoma	<i>miR-155</i>

ES cells, embryonic stem cells.

(He & Hannon, Nature reviews, 2004)

Un miRNA peut réprimer plus de 100 transcrits

Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs

Lee P. Lim¹, Nelson C. Lau², Philip Garrett-Engele¹, Andrew Grimson², Janell M. Schelter¹, John Castle¹, David P. Bartel², Peter S. Linsley¹ & Jason M. Johnson¹

- Injection de miR-124 (cerveau) dans des cellules humaines Hela
- Suivi de l'expression par puce ADN
- ~100 gènes réprimés
- Le miRNA de cerveau réprime des gènes qui ne “doivent” pas s'exprimer dans le cerveau en temps normal.

Les gènes réprimés ont un motif commun dans leur 3' UTR

Motif size	MEME expectation	UTRs with consensus (%)	Motif consensus
4	>1	-	-
5	>1	-	-
6	9.0×10^{-17}	76	GUGCCU
7	1.0×10^{-54}	65	GUGCCUU
8	5.2×10^{-70}	33	AGUGCCUU
9	1.1×10^{-78}	20	AAGUGCCUU
10	2.7×10^{-78}	6	AAGUGCCUUU



miR-124 3' ACCGUAAGUGGCGCACGGAU 5'

Séquence de 7-8nt « seed » essentielle pour la reconnaissance de la cible

miRNA et développement

- De nombreux nouveaux rôles développementaux identifiés depuis Lin-4...

Table 1 Roles of microRNAs (miRNAs) in development

Name of miRNA	Function	Target gene
Lin-4	<i>Caenorhabditis elegans</i> development	Lin-14, lin-28
Let-7	<i>C. elegans</i> development	Lin-14, lin-28, lin-41, lin-42, daf-12
miR-196	Embryo patterning	HOXD8
miR-1	Cardiomyocyte differentiation	HDAC4 Myostatin
miR-133	Suppression of cardiomyocyte differentiation	Serum response factor
miR-124	Neuronal differentiation	Laminin gamma 1 Integrin beta 1 SCP1 PTBP1
miR-34	Dendritic spine development	Limk1
miR-133b	Maturation of dopaminergic neurons	Pitx3
miR-181	B lymphocyte differentiation	Not known
	Myoblast differentiation	HOX-A11
miR-375	Insulin secretion	Myotrophin
miR-122	Liver development and function	Many genes
miR-143	Adipocyte differentiation	ERK5

Reprogrammation des cellules somatiques en cellules IPS par les miRNAs

Cell
PRESS

Cell Stem Cell
Article

Highly Efficient miRNA-Mediated Reprogramming of Mouse and Human Somatic Cells to Pluripotency

Frederick Anokye-Danso,¹ Chinmay M. Trivedi,² Denise Juhr,⁵ Mudit Gupta,² Zheng Cui,¹ Ying Tian,¹ Yuzhen Zhang,¹ Wenli Yang,^{1,4} Peter J. Gruber,^{3,4,5} Jonathan A. Epstein,^{1,2,3,4} and Edward E. Morrisey^{1,2,3,4,*}

¹Department of Medicine

²Department of Cell and Developmental Biology

³Cardiovascular Institute

⁴Institute for Regenerative Medicine

University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA

⁵The Cardiac Center, Children's Hospital of Philadelphia, 34th Street and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA

(2011)

miRNA et cancer

- Il existe des miRNA oncogènes
- et des miRNA suppresseurs de tumeurs
- On trouve des miRNA fortement surexprimés ou sous-exprimés dans les cancers: des applications sont recherchées pour le diagnostic.

Table 2 MicroRNAs involved in different types of cancers

Name of miRNA	Up or down regulation	Type of cancer	Target gene
miR-15, 16	Down	chronic lymphocytic leukaemia	BCL2
Let-7	Down	Lung	RAS, MYC
miR-17-92 cluster	Up	Lung	PTEN, RB2
miR-221, 222, 146	Up	papillary thyroid carcinoma	KIT
miR-143, 145	Down	colorectal neoplasia	Not known
miR-21, 125b, 145, 155	Down	Breast	Not known
miR-21, 221	Up	Glioblastoma multiforme	Not known
miR-181	down	Glioblastoma multiforme	Not known
miR-155	Up	B-cell lymphoma	Not known
miR-17-92 cluster	Not known	Not known	Tsp1, CTGF
miR-10b	Up	Metastatic breast cancer	HOXD10

oncogènes

Suppresseurs de tumeurs

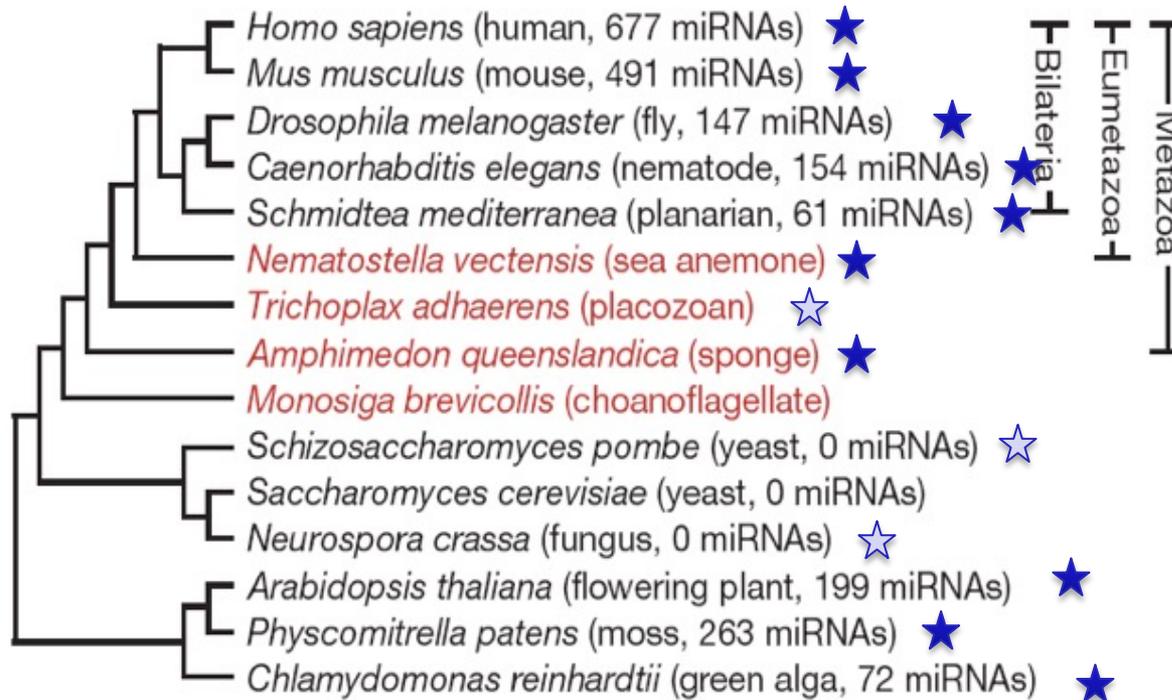
CTGF, connective tissue growth factor.

Les autres familles d'ARN interférents naturels

- piRNAs (animaux)
 - PIWI-associated RNA
 - Piwi: membre de la famille argonaute -> RISC alternatif
 - N'utilisent pas Dicer, n'ont pas besoin d'ARNds extérieur
 - Protègent le génome des transposons dans la lignée germinale

Machinerie miRNA chez les eucaryotes

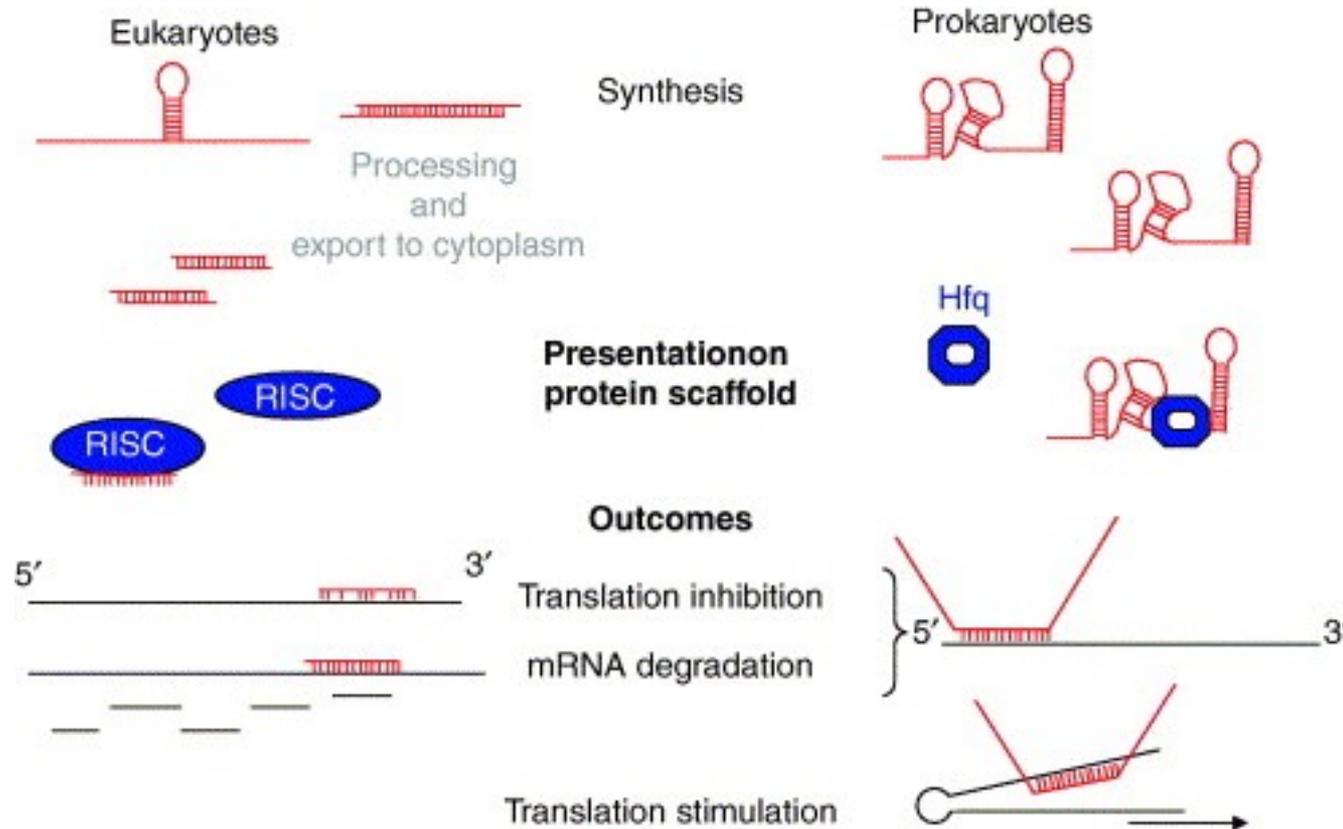
Grimson et al. Nature 455. 2008.



☆ Dicer + argonaute: siRNA

★ Dicer + argonaute + drosha: siRNA+miRNAs

RNAi eucaryotes et sRNA bactériens: quelques similitudes



Annexes

Les cibles des sRNA bactériens: souvent impliquées dans la réponse au stress et la communication avec l'extérieur

sRNAs	targets	encodes	response/ biological role
MicF	⊖ → ompF mRNA	porin	membrane stress
MicC	⊖ → ompC mRNA	porin	membrane stress
MicA	⊖ → ompA mRNA	porin	membrane stress?
OmrA,B	⊖ → ompT mRNA? etc.	outer membrane proteins	membrane stress?
DsrA	⊖ → hns mRNA	transcriptional regulator	thermoregulation
RprA	⊕ → rpoS mRNA	stress response σ^S	general stress
OxyS	⊖ → fhfA mRNA	transcriptional activator	oxidative stress
GadY	⊕ → gadX mRNA	transcriptional activator	acid stress
RyhB	⊖ → sodB mRNA etc	iron-storage proteins	iron homeostasis
IstR	⊖ → tisAB mRNA	toxin	SOS response
RdID	⊖ → ldrD mRNA	killing peptide	purine metabolism?
DicF	⊖ → ftsZ mRNA	cell division protein	cell division
GcvB	⊖ → oppA+dppA mRNA?	periplasmic bind. proteins	peptide transport
Spot42	⊖ → galK mRNA etc	gal operon enzyme	sugar metabolism
6S RNA	? → σ^{70}	Sigma factor	stationary phase survival
CsrB, C	⊖ → CsrA protein	regulator	carbon metabolism, virulence