

Epreuve - Matière : 101 3760

Session : 2023

CONSIGNES

- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuillet officiel, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Remplir soigneusement le cadre relatif au concours OU à l'examen qui vous concerne.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuillet officiel.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) sur le nombre total de pages que comporte la copie (y compris les pages vierges).
- Placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre de numérotation des pages.

Du génome au transcriptome.

L'hypothèse selon laquelle la vie sur Terre serait apparue sous la forme d'ARN fait presque consensus dans la communauté scientifique aujourd'hui. En effet, ces polymères séquencés, donc porteurs d'information, de ribonucléotides possèdent parfois des capacités enzymatiques (comme les ARN ribozymiques présents dans les ribosomes et responsables de la catalyse de la traduction des ARN messagers en protéines). Ces capacités catalytiques laissent supposer que dans la soupe primitive à l'Archéen, ces acides nucléiques aient pu s'autorépliquer avec un certain taux d'erreur et que les formes variables aient pu être sélectionnées selon leur valeur adaptative. Les scientifiques s'accordent donc (presque) sur une ~~une~~ apparition secondaire de l'ADN, qui aurait été sélectionnée, malgré le coût d'entretien (réplication, systèmes de réparation...) car elle permet l'existence d'un support stable de l'information génétique. Ainsi, bien que l'ADN soit évolutivement postérieur à l'ARN, c'est la transcription de l'ADN qui produit ^{des} ARN, qui sont ensuite traduits en protéines dans le cas des ARNm. Chez Homo sapiens, le séquençage du génome entier a permis de déterminer que sur 3 milliards de paires de bases, on trouve environ 30 000 gènes. Or, des analyses de protéomique (étude du protéome, ensemble des protéines dans une cellule donnée à un moment donné) montrent qu'il y a environ

300⁰⁰⁰ à 400 000 protéines peuvent être produites par un génome humain. Ce constat remet en question le dogme "1 gène - 1 protéine" et met en lumière qu'il existe une diversification entre le génome, qu'on définira comme l'ensemble des morceaux d'ADN présent dans une cellule donnée à un instant donné (et on se limitera au génome nucléaire dans le cas des eucaryotes), le transcriptome, qu'on définira comme l'ensemble des ARN messagers et non codants dans une cellule donnée à un moment donné, et le protéome. Dès lors on s'interrogera dans cet exposé sur : Quels sont les mécanismes permettant l'expression du génome en transcriptome ? Comment cette expression contrôlée peut expliquer le constat fait d'une diversification entre génome, transcriptome et protéome et quelles en sont les conséquences ? On s'intéressera tout d'abord aux processus de transcription du génome et maturation des ARNm qui sont responsables du pool d'ARN cellulaires - Nous verrons ensuite comment la régulation de l'expression du génome conditionne le transcriptome dans le temps et l'espace (au sein des pluricellulaires) - Enfin, nous étudierons en quoi cette expression régulée permet la différenciation cellulaire au sein d'un pluricellulaire et comment elle peut être manipulée par l'Homme dans une visée industrielle, de recherche ou thérapeutique.

et ARN non codants

I la transcription du génome (ADN) en ARNm et la maturation des ARNm en ARNm sont responsables du transcriptome d'une cellule.

① localisation et structure du génome chez les eucaryotes et procaryotes.

le marquage DAPI de l'ADN ou la culture en milieu avec de la Thymidine tritiée permet respectivement par microscopie à fluorescence et autoradiographie 1 de mettre en évidence la localisation des morceaux d'ADN dans une cellule eucaryote et procaryote (cf. figure 1). De plus, les travaux de Chargaff en 1952 (mise en évidence de la complémentarité des bases azotées C-G et A-T par quantification des bases dans un génome $\%C = \%G$ et $\%A = \%T$) et Rosalind Franklin en 1950 (obtention de clichés de diffraction aux rayons X de l'ADN) ont permis à Watson et Crick de proposer en 1953 ~~une~~ dans Nature la structure de la double hélice d'ADN maintenant admise :

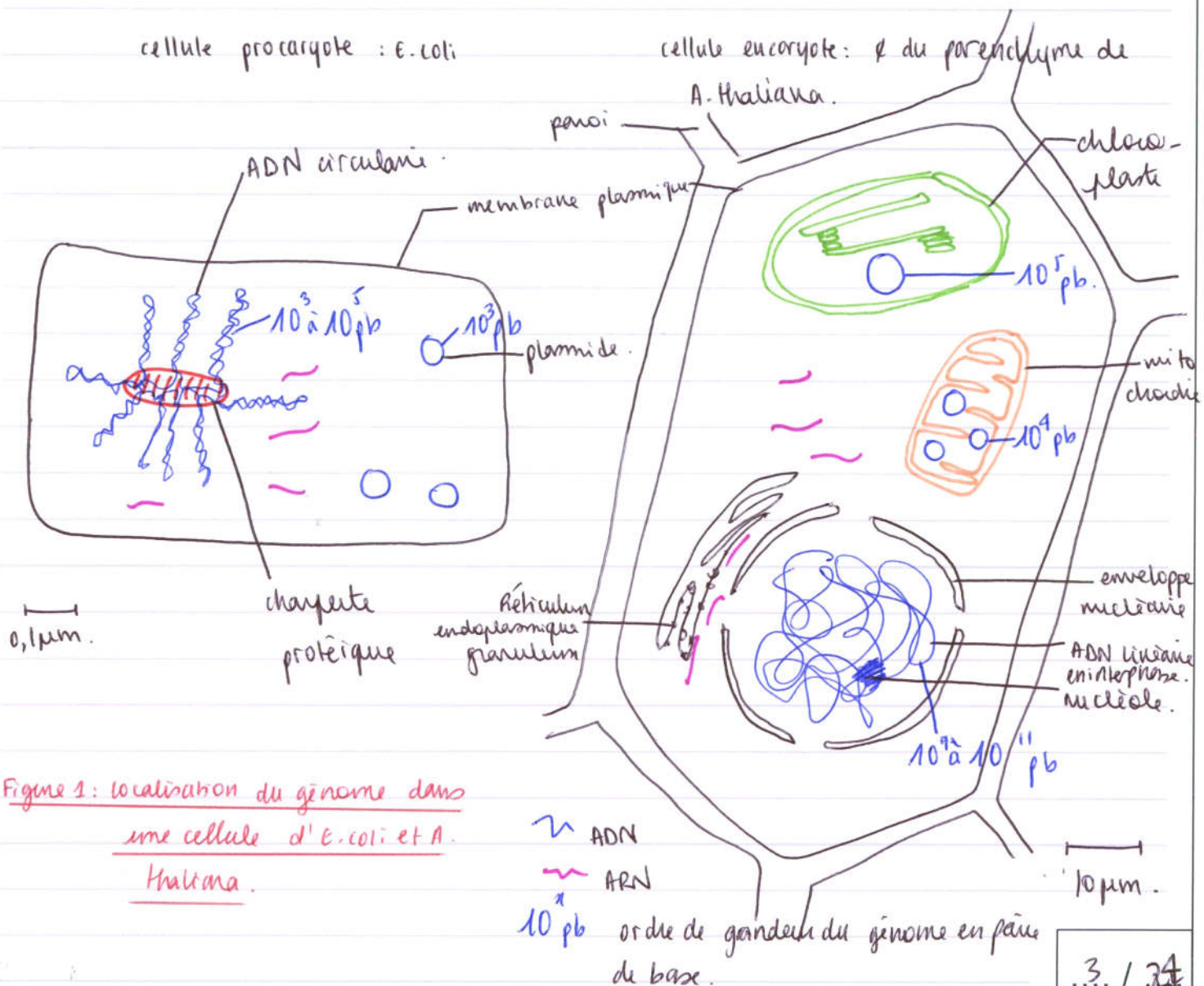


Figure 1: localisation du génome dans une cellule d'E. coli et A. thaliana.

télomère
bras court
centromère
bras long
télomère

un chromosome interphasique
eucaryote linéaire

146 pb

ADNdb.

histone H2A.

un nucléosome

↳ 2x (H2A H2B H3 H4)

grand sillon

petit sillon

R des ribose

P phosphate.

base purique

base pyrimidique

2 nm.

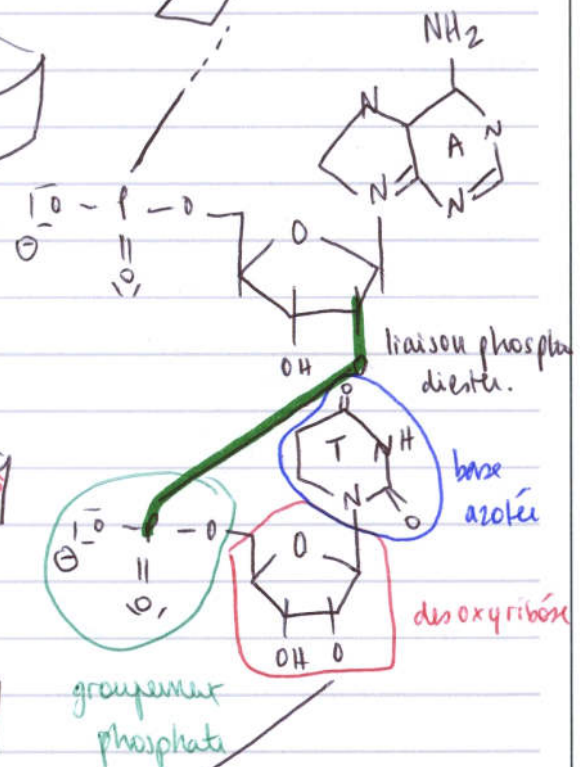


Figure 2: Structure de l'ADN, ex du chromosome d'un eucaryote. A. / 24

17.94 / 20

Epreuve - Matière : 10.1 3760 Session : 2025

CONSIGNES

- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuillet officiel, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Remplir soigneusement le cadre relatif au concours OU à l'examen qui vous concerne.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuillet officiel.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) sur le nombre total de pages que comporte la copie (y compris les pages vierges).
- Placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre de numérotation des pages.

⑥ De l'ADN à l'ARN pm (prémessager) : la transcription.

Les cellules d'un pluricellulaire dérivent toutes d'une unique cellule œuf par des mitoses. Elles ont ainsi en théorie toute le même génome. La purification d'ARN cellulaires, leur rétrotranscription (RT-PCR qui synthétise l'ADN complémentaire de l'ARN) et leur séquençage permet, en confrontant les séquences à celles du génome nucléaire de mettre en évidence qu'elles sont en partie les mêmes ce qui suggère que les ARN et ADN sont liés par un lien de guêse. Or, quand on observe des cellules en culture dans un milieu avec de la thymidine tritiée, on peut voir des figures dites "en sapin de Noël" qui correspondent à des polysomes :

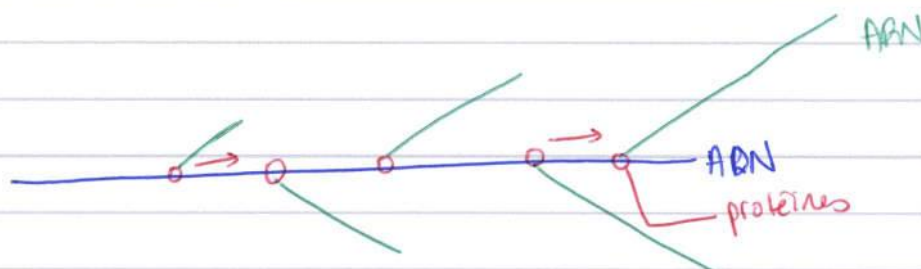
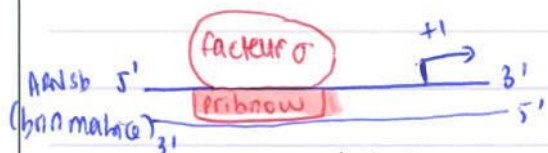


Figure 3: Figures de polysomes dans des cellules en phase F1 out 2.
ou interfase

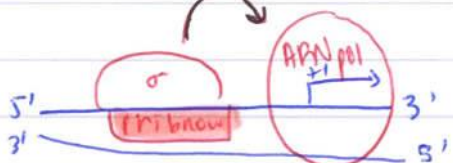
Les observations de brins d'ARN synthétisés à la suite à partir d'un ADN nous montrent que c'est bien les ARN qui sont transcrits à partir de l'ADN. Les mécanismes moléculaires ont été élucidés et sont présentés en figure 4.

PROCARYOTES

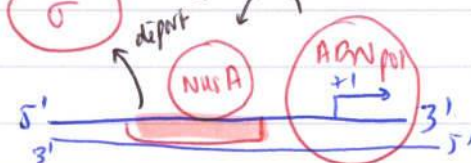
① reconnaissance d'une séquence conservée



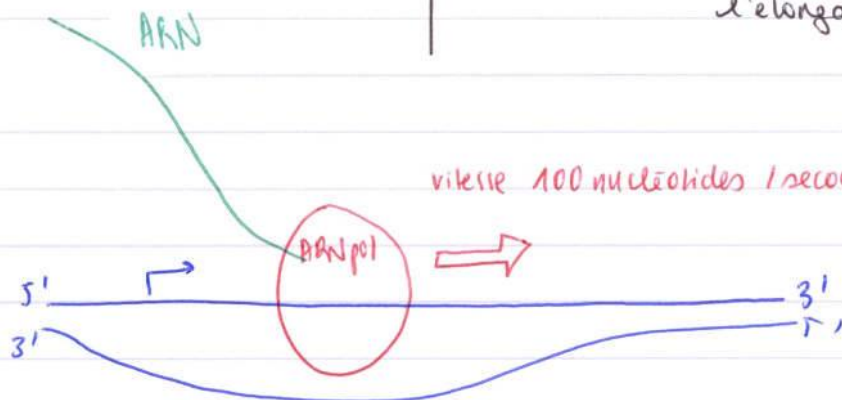
② recrutement



③ recrutement



Elongation

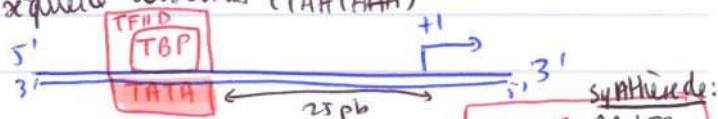


vitesse 100 nucléotides / seconde.

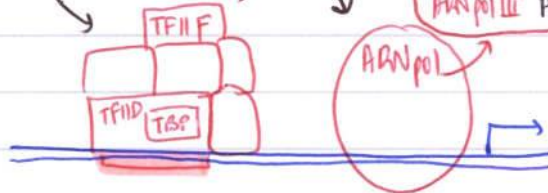
Figure 4: Initiation et elongation de la transcription chez les eucaryotes et procaryotes.

EUCARYOTES

① reconnaissance de la séquence conservée (TAATAAA)



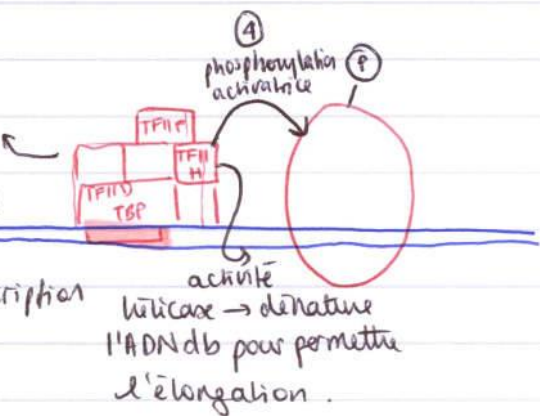
② formation du complexe d'initiation de la transcription



syntétisés:
 ARN pol I ARNss
 ARN pol II ARNm
 ARN pol III ARN petits



⑤ libération du complexe d'initiation de la transcription



séquences conservées

TBP TATA Binding Protein
 TF Transcription Factor

© la maturation des ARNpm en ARNm

- ① les ARN messagers ~~sont~~ eucaryotes sont coiffés et acquièrent une queue polyA : des marqueurs de maturation nécessaires à leur stabilité et constituant un point de contrôle de l'expression génétique.

La comparaison des séquences et nucléotidiques obtenues pour un même gène exprimé dans des lignées cellulaires eucaryotes mutées pour les protéines PAP et méthylguanine transférase ou non mutées montreraient que dans les conditions physiologiques / wild Type (WT), les ARN correspondant à ce gène possèdent en plus de ceux WT une coiffe 7-méthylguanine 5' et une extrémité 3' avec en plus 150 à 250 adénosines. En effet dès la fin de la transcription, les ARNpm sont matures (acquisition des marqueurs de maturation mentionnés précédemment) selon les mécanismes décrits ci dessous (dans le cas des eucaryotes) :

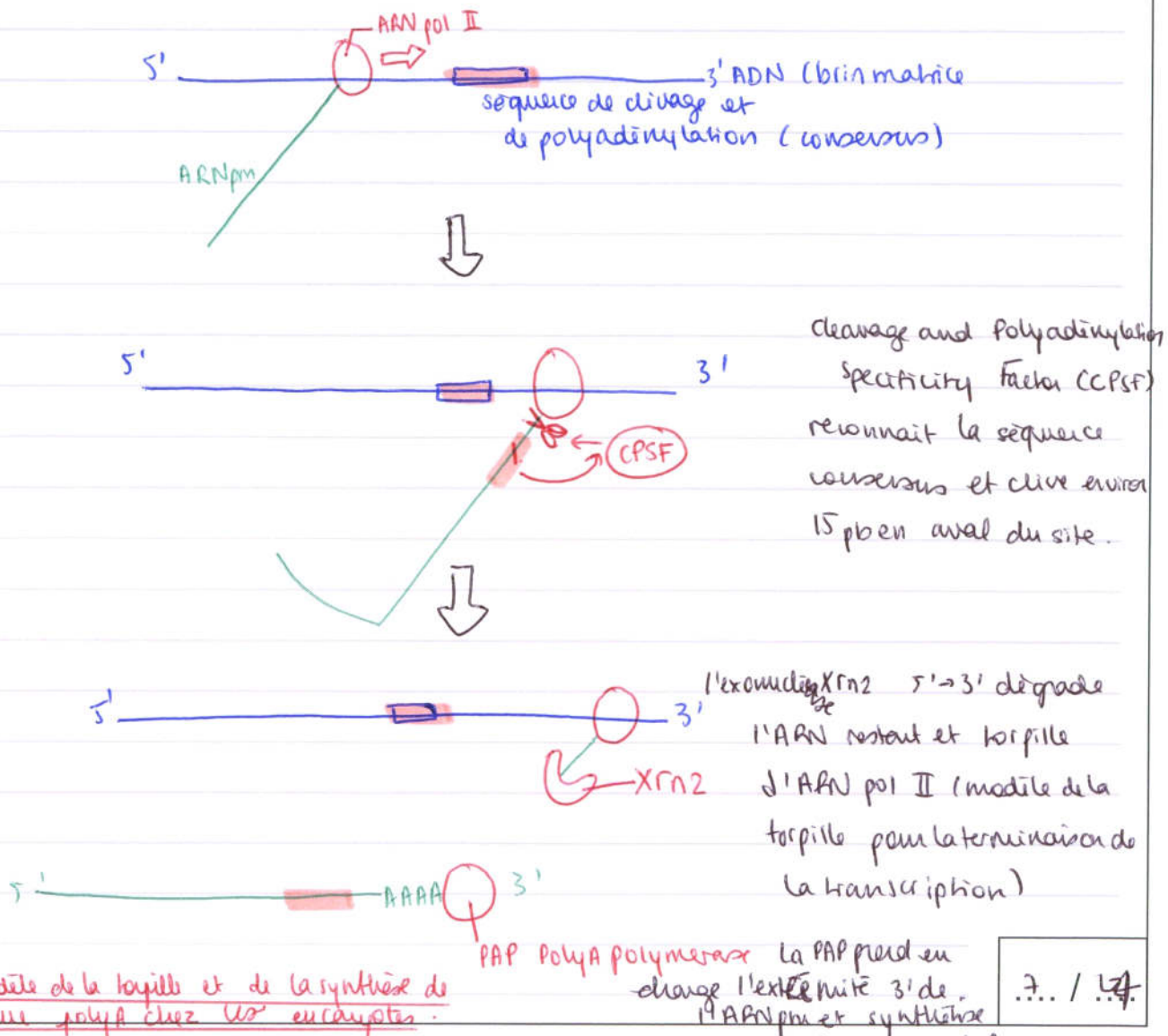


Figure 5 : modèle de la torpille et de la synthèse de la queue polyA chez les eucaryotes.

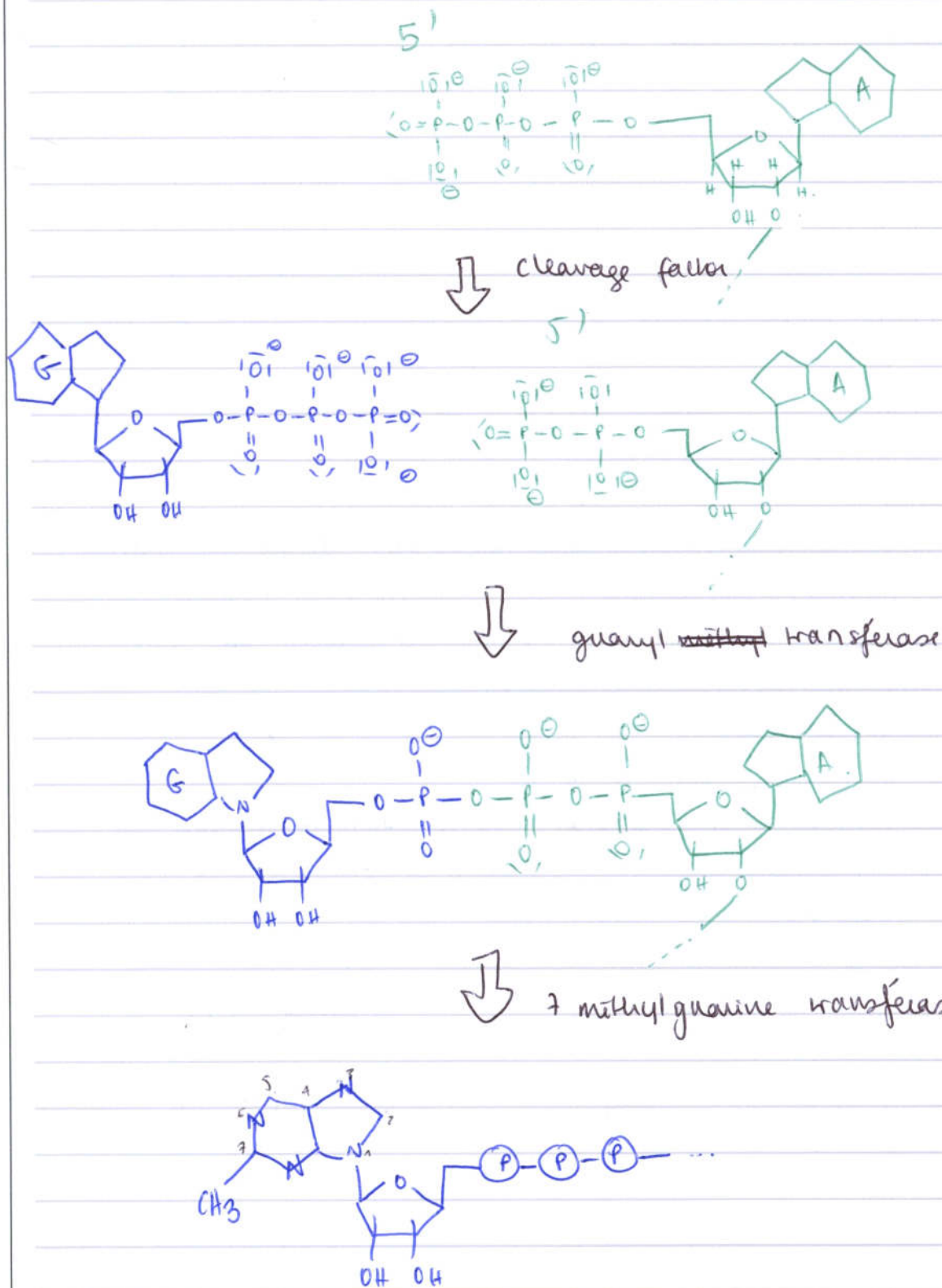


Figure 6: synthèse de la coiffe 7-méGTP en 5' ^{pour} ~~chez~~ les ARNpm
eucaryote. (co)transcriptionnel.

Epreuve - Matière : 101 3760 Session : 2025

CONSIGNES

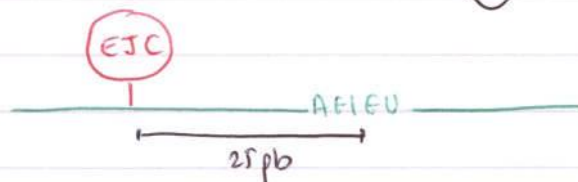
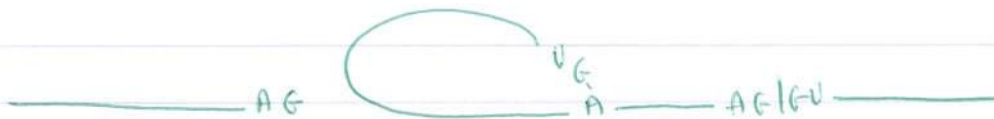
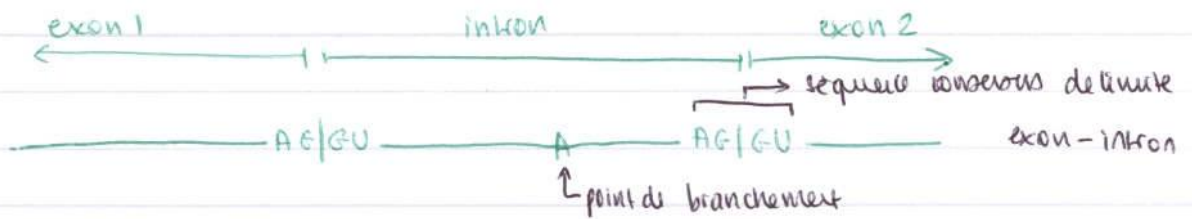
- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuillet officiel, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Remplir soigneusement le cadre relatif au concours OU à l'examen qui vous concerne.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuillet officiel.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) sur le nombre total de pages que comporte la copie (y compris les pages vierges).
- Placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre de numérotation des pages.

La maturation des ARNm en ARN coiffés et avec une queue poly A permet de limiter leur dégradation par des exonucléases ($5' \rightarrow 3'$ comme Xrn2 ou $3' \rightarrow 5'$ comme l'exosome) et donc allonger leur durée de vie (environ quelques minutes à heures), mais aussi permet leur pseudocircularisation dans le noyau puis le cytosol, ce qui est un point de contrôle pour l'export du noyau au cytosol (la Cap Binding Protein étant une protéine reconnue par le complexe d'export mené par l'exportine TAP) ainsi que pour la traduction (les facteurs d'initiation étant plus favorablement recrutés en présence de ces modifications de maturation). Les ARN peuvent aussi être édité, comme les ARNt dont 17% des nucléotides sont modifiés (clivage, ajout d'un groupement...)

② chez les eucaryotes, les ARNm subissent un épissage des introns et de certains exons, à l'origine d'une diversification du transcriptome.

L'hybridation du produit de rétrotranscription de l'ARNm de l'ovalbumine du poulet avec l'ARN génomique a permis de mettre en évidence historiquement la présence de séquences excisées entre la séquence génomique et l'ARNm mature. Ces séquences non codantes appelées introns (environ quelques milliers de bases) sont intercalées entre les exons (séquences codantes d'environ 100-200pb), et l'ensemble constitue l'open reading Frame concade de lecture, entre le codon start AUG et stop UAA, UGA ou UAG.

Bien qu'il existe des introns autoépissables (catalysant de manière autonome leur propre épissage), le modèle classique d'épissage aujourd'hui admis est celui du lasso, qui met en jeu le spliceosome (complexe ribonucléoprotéique, i.e. de protéines et ARN (ici small nuclear ARN)) :



ETC Exon Junction Complex
 ↳ déposé 25 pb en amont
 de la jonction exon-
 exon.

Figure 7: épissage des ARN pm eucaryote, modèle du lasso.

L'ensemble de ces mécanismes de maturation (coiffage, queue poly A, épissage) sont des mécanismes qui servent de point de contrôle aux différentes étapes de l'expression génétique. Par exemple, le dépôt des EJC est nécessaire à l'export hors du noyau et leur libération par le passage du ribosome lors de la traduction est un mécanisme de contrôle qualité des ARNm (s'il reste des EJC c'est qu'il y a un codon stop précoce, ce qui est reconnu comme une situation aberrante par la cellule). De plus, l'épissage peut être alternatif, c'est-à-dire conduisant à la combinaison de différents exons, donnant des protéines différentes à partir d'un même gène. Par exemple, dans les cellules de la thyroïde, l'épissage de l'ARNpm de CGRP donne ^{in ligne} comme ^{protéine} la calcitonine tandis que dans les neurones, le même gène donne le neurotransmetteur CGRP. L'épissage alternatif (issu spécifique est responsable de la diversité spatiale (au sein d'un organisme unicellulaire) du transcriptome à partir d'un même gène.

③ Au sein d'un organisme pluricellulaire, les génomes ne sont en réalité pas toujours identiques, ce qui est ^{aussi} source de diversité spatiale du transcriptome.

en effet, bien qu'il a été dit en partie IⒶ que les cellules d'un pluricellulaire dérivant par mitose d'une unique cellule ont a priori le même génome, cette notion a ses limites. Tout d'abord, les cellules peuvent subir des mutations dans leur génome, et ce à l'échelle de la cellule. Les mutations peuvent être ponctuelles (substitution, délétion, insertion) ou à l'échelle du chromosome (inversion, délétion, insertion, translocation), spontanées (déamination, tautomérie) ou induites (les UV provoquent des dimères de pyrimidines, les ROS des cannes double brins...). Les cellules d'un organisme sont donc susceptibles, malgré les systèmes de réparation de l'ADN, d'accumuler des mutations et donc d'exprimer des ARN différents. Les mutations peuvent aussi au cours de la vie de la cellule provoquer un changement dans le transcriptome. La transformation des cellules cancéreuses par exemple est liée à la mutation de protooncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs comme p53 ou Rb, dont les mutations peuvent affecter l'existence ou non de leur transcription, mais aussi qualitativement (mutation dans les séquences régulatrices) par exemple. ..11. / 24

Ces variations de transcriptomes peuvent être mises en évidence expérimentalement grâce à des puces à ADN auxquelles viennent se fixer ou non les ARNm extraits d'une cellule, rétrotranscrits et marqués par un fluorochrome. On peut ainsi établir une heatmap des ARN exprimés dans une cellule et comparée des conditions expérimentales, comme ici une cellule saine et une cellule tumorale.

De plus, en plus des mutations, qui sont souvent rares et ponctuelles, ~~des~~ il existe quelques cas de modifications physiologiques du génome qui conditionnent le transcriptome. Par exemple, les globules rouges subissent une exploration du noyau lors de leur différenciation - l'absence de génome conduit ici à une absence de protéome (en condition physiologique, car l'infection intracellulaire des érythrocytes par *Plasmodium* pourrait consister en un apport de génome exogène). Un autre exemple est le cas des lymphocytes B qui lors de leur maturation subissent une recombinaison VDJ par NHEJ (Non Homologous End Joining), c'est-à-dire que leur génome est irréversiblement modifié par excision aléatoire des exemplaires de V et J sauf un par cluster, qui sera responsable du paratope du BCR. Ici encore, le transcriptome potentiel de la cellule est restreint (de 10^{13} possibilités de BCR à 1) par modification du génome.

Nous avons vu dans cette partie que le passage du génome au transcriptome met en jeu des processus (la transcription et la maturation) catalysés par un grand nombre de protéines et ribozymes. Ces processus permettent de produire ^{ARN non traduits et} des ARNm, vecteurs de l'information génétique à partir du génome, support de l'information génétique. Les ARNm sont ensuite destinés à la traduction en protéines qui ne sera pas traitée ici. Nous avons déjà vu qu'il existait au cours de ces processus des mécanismes de diversification du transcriptome cellule spécifique. Cependant, ^{les études} de transcriptomique réalisée grâce à des puces à ADN mettent en évidence que le transcriptome varie au cours de la vie d'une même cellule aussi, en fonction de son état physiologique, des signaux environnementaux reçus... On peut dès lors se demander quels signaux contrôlent l'expression du génome et à travers quels mécanismes?

Epreuve - Matière : ...101... 3760 Session : ...2018...

CONSIGNES

- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuillet officiel, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Remplir soigneusement le cadre relatif au concours OU à l'examen qui vous concerne.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuillet officiel.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) sur le nombre total de pages que comporte la copie (y compris les pages vierges).
- Placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre de numérotation des pages.

II le contrôle de l'expression du génome est à l'origine de la variation dans le temps et l'espace du transcriptome.

Ⓐ le contrôle de l'expression du génome par des séquences régulatrices, un mécanisme commun aux procaryotes et aux eucaryotes.

L'essor de la génomique depuis quelques décennies, notamment grâce à l'évolution de l'efficacité des méthodes de séquençages depuis la première génération (Sanger), aux méthodes Illumina et Nanopore, ont permis de séquencer les génomes entiers de certains organismes modèles (l'arabette, E. coli, Drosophila melanogaster) mais aussi de l'Homme (Craig Venter étant le premier). On a maintenant séquencé plus de 1000 génomes humains. Le projet ENCODE qui vise à identifier les fonctions des séquences du génome estime chez l'Homme 17% de séquences régulatrices, pour 1,5% d'exons, à titre de comparaison. Ces séquences, mises en évidence historiquement par Jacob et Monod, ont été d'abord montrées chez E. coli avec l'opéron lactose. Dans cet exemple, dont le mécanisme moléculaire est détaillé en figure 8, c'est un stimulus externe (présence ou absence de glucose et lactose), couplé à un signal interne (état énergétique de la cellule, caractérisé par le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP]}$) qui induit une modification ^{dans le temps} ~~de~~ des séquences régulatrices du transcriptome de la bactérie.

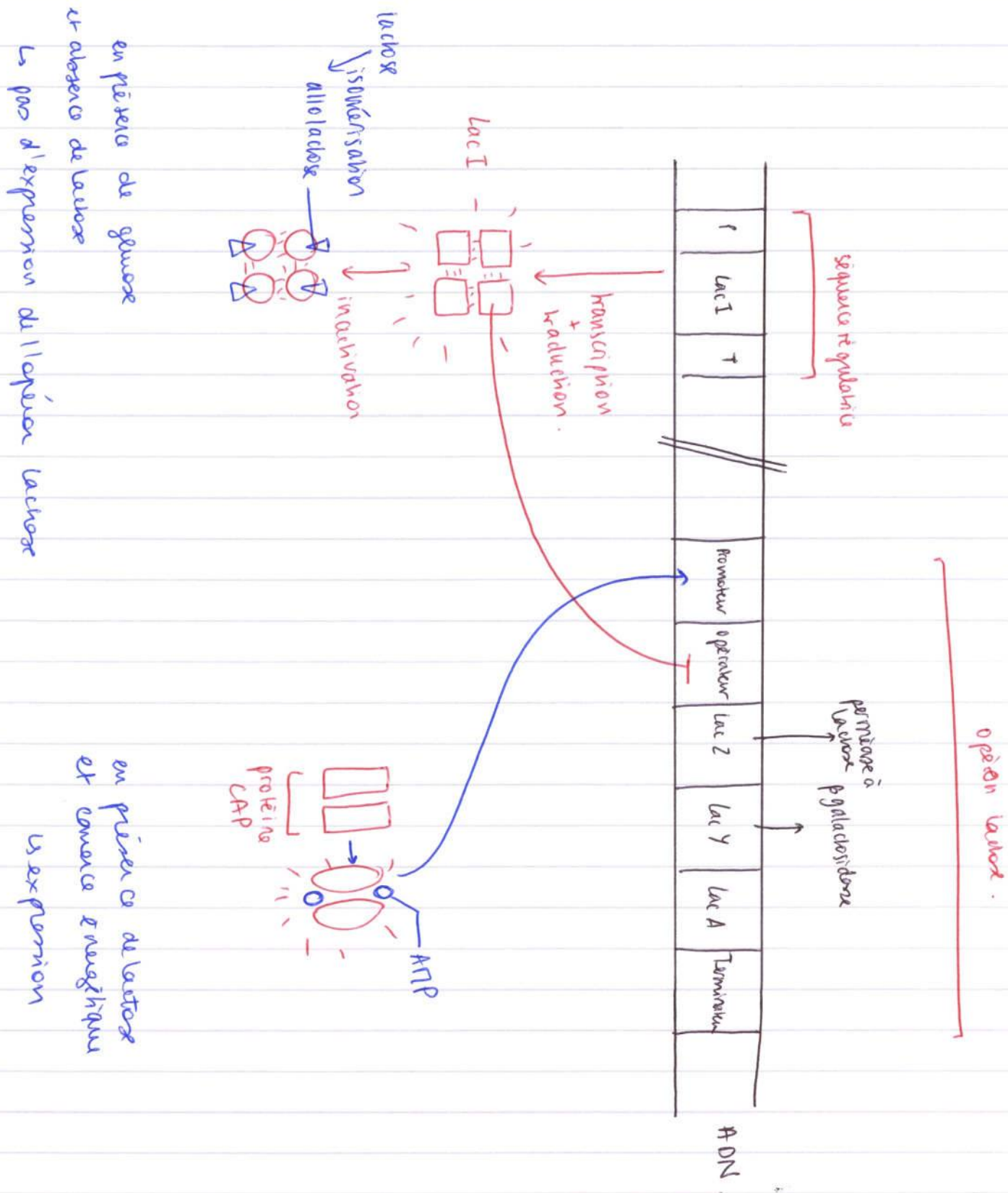


Figure 8: modification de l'expression du génome en transcritome dans le temps suite à des stimuli internes et externes et via des séquences régulatrices.

⑤ le contrôle épigénétique de la transcription : variation dans le temps et l'espace du transcriptome.

① la méthylation des cytosines : une marque épigénétique qui inhibe la transcription

Le séquençage Nanopore se base sur l'étude du changement du champ électrique provoqué par le passage d'un brin d'ADN dans un nanopore. Une étude très fine du signal permet d'identifier des variations fines des bases azotées, comme la méthylation des cytosines. Cette marque épigénétique, i.e. qui est responsable de la modification de l'expression génétique sans modification de séquence et qui est transmissible par mitose et méiose, inhibe la fixation de l'ARN pol lorsqu'elle touche des cytosines du promoteur. Elle se transmet aux cellules filles grâce à la méthylase de maintenance Dnmt1.

② contrôle de l'expression du génome par des modifications post traductionnelles des histones, qui contrôlent le degré de compaction de l'ADN

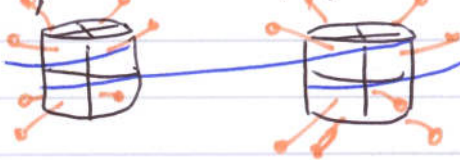
Les chromosomes polythènes de larves de diptères observés au microscope optique ^{après marquage DAPI} ou électronique à transmission présentent des zones condensées et des puffs décondensés. Les zones décondensées ^(euchromatine) contiennent les gènes s'exprimant tandis que les transcrits des gènes dans les zones condensées, hétérochromatine, ne sont pas ou peu détectables par RT-PCR. Cette corrélation condensation - absence d'expression est interprétée comme un accès impossible à l'hétérochromatine par la machinerie transcriptionnelle. Dès lors, on suppose qu'un contrôle de l'état de condensation de la chromatine peut conditionner le transcriptome. Ce contrôle passe par des modifications post traductionnelles ^(PTT) des queues N-terminales des histones qui constituent le nucléosome (cf fig 2). La figure 7 présente quelques modifications possibles et leurs conséquences. L'ensemble de ces marques épigénétiques sur les histones constitue le code histone. Un même histone peut avoir plusieurs PPT, une même PPT peut toucher différents résidus d'acide aminés, une triméthylation ^{sur la lysine 4 de l'histone 3} a un effet plus répressif qu'une simple méthylation tandis qu'elle a l'effet opposé sur la lysine 9 de la même

histone. Les combinaisons très variables sont responsables de la puissance et la finesse de ce mode de régulation de l'expression génétique.

acétylation sur lysine

(neutralisation de la charge

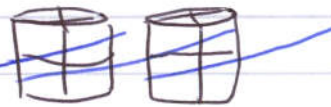
positive $\rightarrow$ moins d'interaction avec l'ADN polyanion)



+ décondensé

Histone Acetyl Transférase (HAT)

Histone DeAcetylase (HDAC)



+ condensé

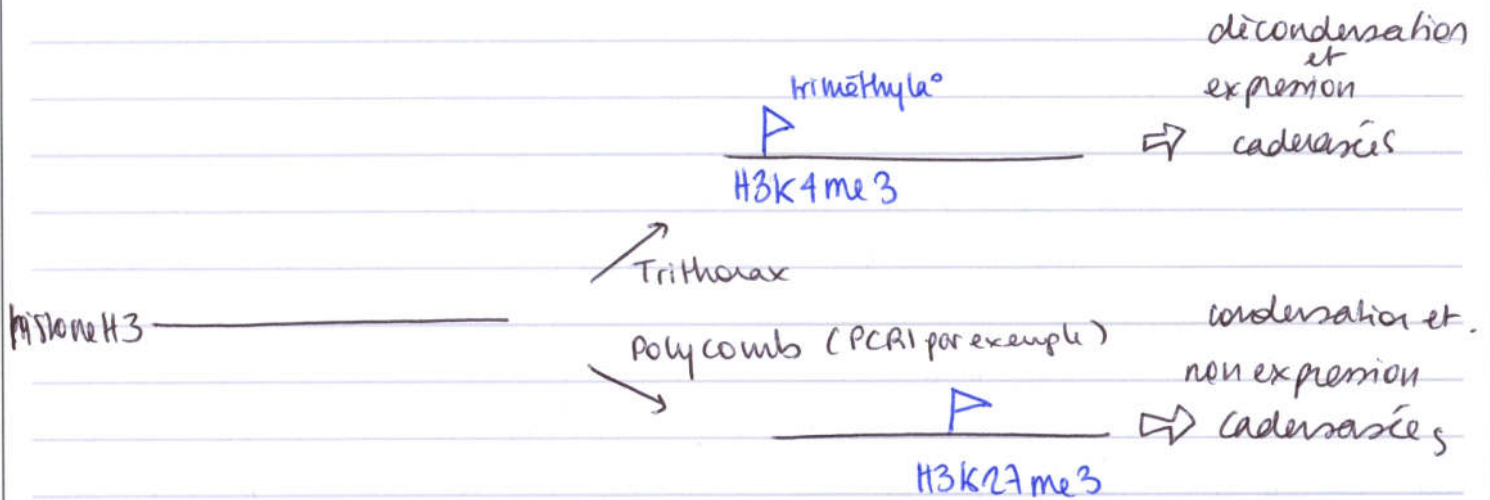


Figure 9: exemples de PTPT d'histones et conséquences sur le transcrit.

De plus, le placement sur l'ADN des histones peut aussi réguler l'expression du gène s'y trouvant. Par exemple, au niveau du gène de l'interféron β se trouvent 2 nucléosomes non canoniques nuc1 et nuc2. nuc2 est localisé sur la TATA box et empêche l'expression du gène - l'activation de SWI-SNF ^{par une cascade de transduction} permet le décalage de nuc2 et l'expression du gène. Les modifications de la condensation de la chromatine ont une importance biologique notamment lors du développement embryonnaire, les gènes Hox étant condensés ou non par Trithorax et

Epreuve - Matière : 10.1 3.760

Session : 2025

CONSIGNES

- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuillet officiel, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Remplir soigneusement le cadre relatif au concours OU à l'examen qui vous concerne.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuillet officiel.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) sur le nombre total de pages que comporte la copie (y compris les pages vierges).
- Placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre de numérotation des pages.

Polycombs de manière sélective le long de l'axe antéro-postérieur des mammifères. Cela permet dans ce cas la régionalisation des vertèbres. Un autre exemple est l'inactivation du chromosome chez les mammifères au stade blastula qui permet d'illustrer le rôle de l'ARN long non codant (ARNlnc), transcrits du génome, non traduits et responsables de l'hypercondensation du chromosome X par recrutement de PRC2 (de la famille Polycomb) :

paire de chromosome X

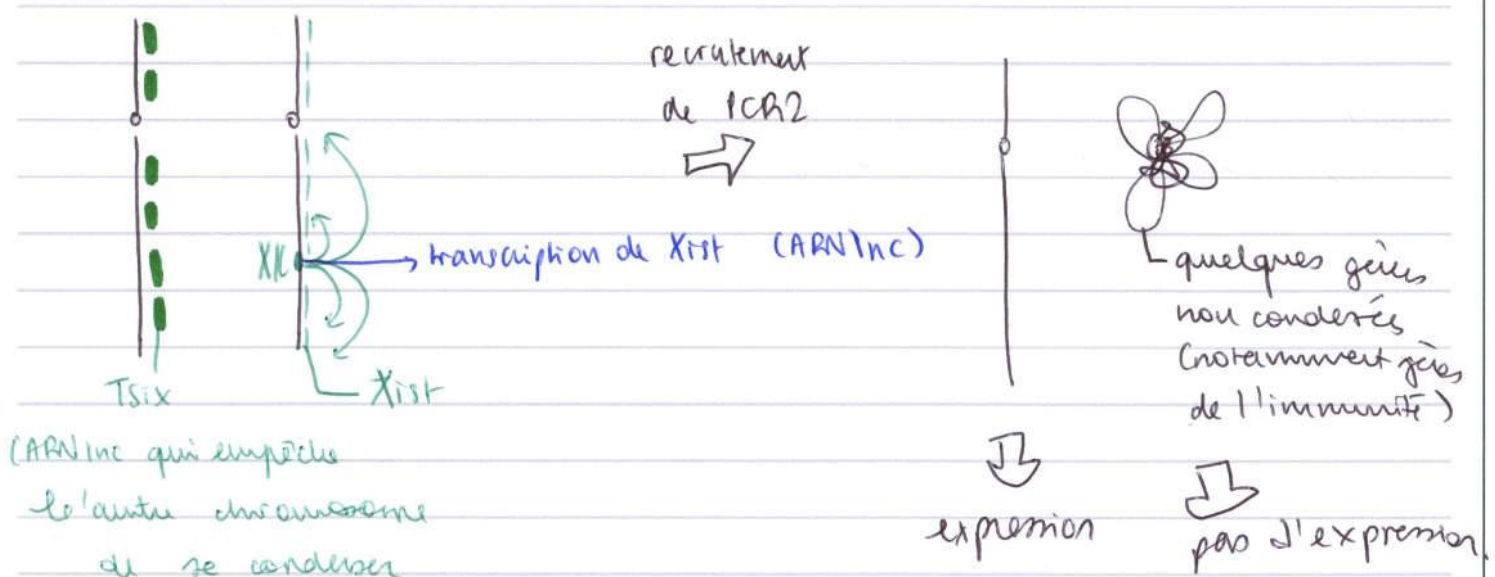


Figure 10: Inactivation du chromosome X par recrutement de protéines de remodelage de la chromatine par les ARNlnc.

© Contrôle de l'expression génétique par des ARN interférents.

Dans les années 90, Jorgensen et son équipe tentaient de rendre les pétales des *Pétunia* plus foncés dans une perspective agronomique en insérant le gène de la ^{des mutants} chalcone synthase dans les plants. Or, à sa surprise les pétales étaient plus blancs que les WT. Ce phénomène s'appelle la compression et a été élucidé : ce sont des ARN, dits ARN interférents, qui sont transcrits à partir du génome et qui inhibent la traduction de certains transcrits. Les ARN si ou ARNm s'associent au complexe RISC et peuvent dégrader les ARNm auxquels ils s'hybrident grâce à l'activité endonucléase d'Argonaute qui appartient au RISC. Les transcrits non cédants sont donc des moteurs de contrôle du transcriptome des ARNm, et jouent un rôle physiologiquement important chez les plantes en particulier car ils sont produits quand un ARNm est produit de manière anormalement importante dans la cellule. C'est donc un mécanisme de maintien de l'homéostasie du transcriptome.

Ainsi nous avons pu voir ici que de nombreux mécanismes régulent l'expression du génome et la stabilité du transcriptome, ce qui témoigne d'une importance physiologique centrale de l'expression génétique. L'expression du génome est tissu spécifique du fait d'une ^{et acquise au cours du dével.} répartition contrôlée et transmise de l'hétérochromatine et eucromatine constitutive. De plus, à l'échelle plus locale et restreinte temporellement, l'expression du génome est contrôlée par des facteurs internes et l'intégration de stimuli externes. Les mécanismes étant finement contrôlés dans le temps et l'espace, on peut se demander : qu'elle importance physiologique le transcriptome peut-il jouer dans le fonctionnement de la cellule ? Et comment ces mécanismes peuvent être utilisés par l'Homme ?

III La contrôle de l'expression génétique est responsable du devenir et fonctionnement des cellules et peut être manipulé par l'Homme

Ⓐ l'expression contrôlée dans le temps de l'expression génétique des cellules est responsable de leur ^{devenir et} fonctionnement : exemple de la différenciation cellulaire du rhabdomyocyte.

Par les mêmes techniques de transcriptomiques que celles mentionnées précédemment, on peut suivre le patron génétique d'une cellule au cours de sa différenciation. Dans le cas d'un rhabdomyocyte, on peut notamment observer des transcrits de myoD et myf5 lors de la phase de différenciation cellulaire puis myogénine lors de la formation du myotube, syntitum de myocytes. Si on fait un knock out de myoD ou myf5, le myoblaste ne se différencie pas en myocyte et si on fait un KO de myogénine, les myocytes ne fusionnent pas entre eux, il n'y a pas maturation du muscle. Ainsi l'expression régulée dans le temps et dans la bonne cellule du génome permet de la conditionner vers son devenir de rhabdomyocyte. Une fois différenciée, on quantifie une expression de myoglobine dans le muscle - A contrario, on ne trouve comme pigment respiratoire que de l'hémoglobine dans les globules rouges - les deux globines ont des affinités différentes pour le dioxygène ce qui permet leur relargage ^{par les globules rouges} au niveau des muscles. Cet exemple détaillé nous permet d'illustrer en quoi l'expression contrôlée du génome en transcriptome est fondamentale dans le devenir des cellules et leur fonctionnement.

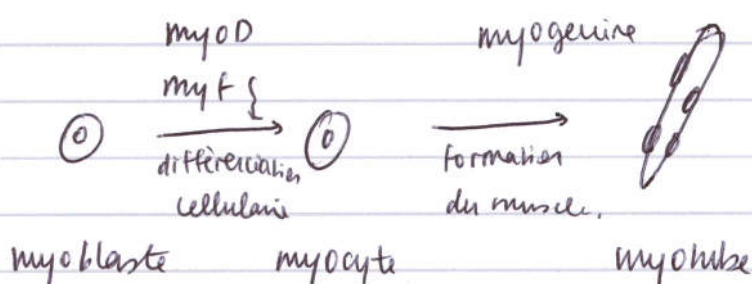


Figure 11: Différenciation des rhabdomyocytes

17.94 / 20

Epreuve - Matière : 101 3760 Session : 10.25

CONSIGNES

- Remplir soigneusement, sur CHAQUE feuillet officiel, la zone d'identification en MAJUSCULES.
- Remplir soigneusement le cadre relatif au concours OU à l'examen qui vous concerne.
- Ne pas signer la composition et ne pas y apporter de signe distinctif pouvant indiquer sa provenance.
- Rédiger avec un stylo à encre foncée (bleue ou noire) et ne pas utiliser de stylo plume à encre claire.
- N'effectuer aucun collage ou découpage de sujets ou de feuillet officiel.
- Numéroté chaque PAGE (cadre en bas à droite de la page) sur le nombre total de pages que comporte la copie (y compris les pages vierges).
- Placer les feuilles dans le bon sens et dans l'ordre de numérotation des pages.

⑧ La manipulation du génome par l'Homme à des fins agronomiques ou thérapeutiques

L'Humain, à des fins industrielles, peut modifier le génome de certains organismes (procaryotes ou eucaryotes) pour récupérer les transcrits. La modification du génome peut être fait par mutagenèse (aléatoire ou dirigée, exemple des banques de mutants) ou transgène (par ZFN, TALEN mais surtout le système CRISPR Cas 9) - Par exemple, cela a permis la production d'ARNm de la protéine SPIKE du vaccin Pfizer à ARN contre le SARS COV2. De la même manière, certaines thérapies cellulaires sont autorisées comme dans le cas de la myopathie de Duchenne, où par transgène on édite le génome afin de restaurer une version fonctionnelle du gène responsable de la maladie (ici la dystrophine), afin de restaurer un transcrit et une protéine fonctionnelle. Ces pratiques sont encadrées par des lois de bioéthique.

Pour conclure, le génome, support de l'information génétique est transcrit en ARN, une partie étant codante qui sera traduite en protéines, mais une autre partie consistant les ARN non codants qui jouent des rôles variés, notamment dans le contrôle de la transcription (ARNinc), de la maturation des ARNpm (ARNsn) et de la stabilité / dégradation du transcriptome (ARNi). - L'expression finement contrôlée du génome présentée et les mécanismes de diversification (épissage alternatif, édition des ARNt) permettent de comprendre maintenant comment "seulement" 30000 gènes donnent plus de transcrits et jusqu'à 400 000 protéines et comment à partir, quasiment, d'un même génome ~~est~~ on retrouve des transcriptomes et cellules autant différenciées chez un pluricellulaire. Cependant, il existe d'autres phénomènes diversificateurs en aval du transcriptome comme le clivage de protéines en sous protéines fonctionnelles. On peut notamment mentionner le polypeptide PPTC qui par clivage peut donner 9 protéines fonctionnelles -

