

Université Populaire de Marseille, printemps 2019
Cycle Hérité génétique et épigénétique
Jacques van Helden

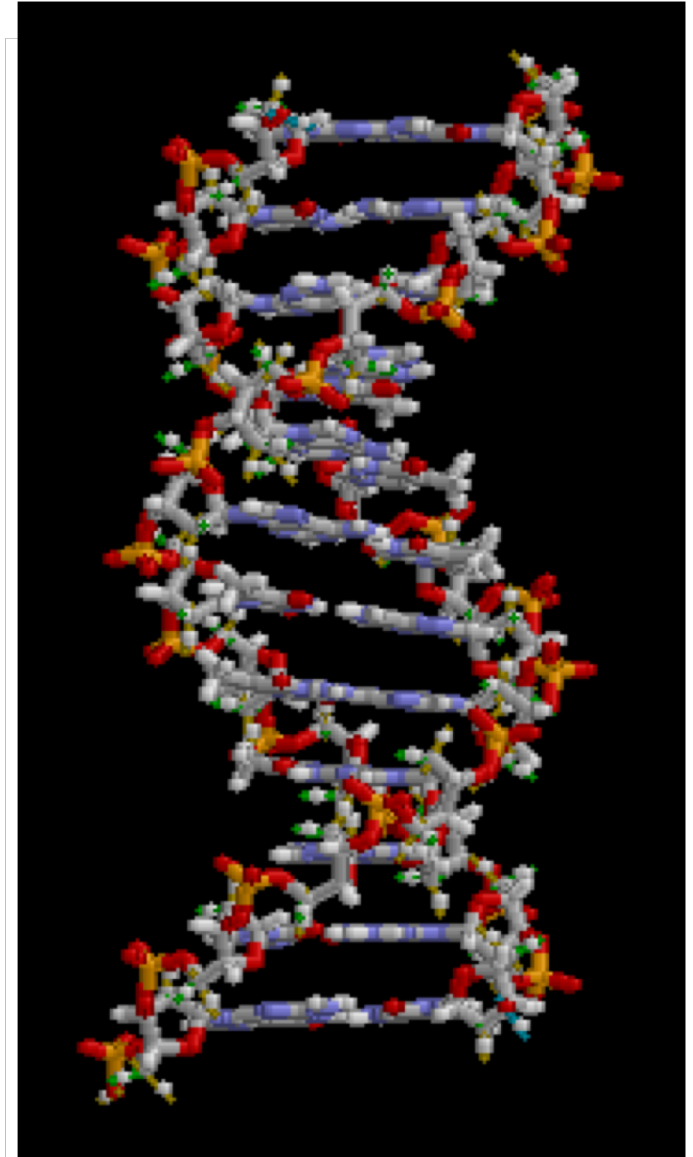
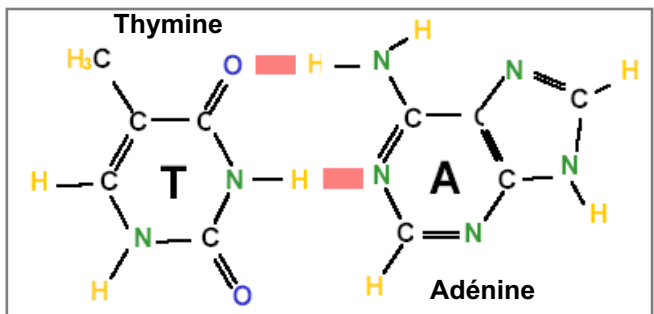
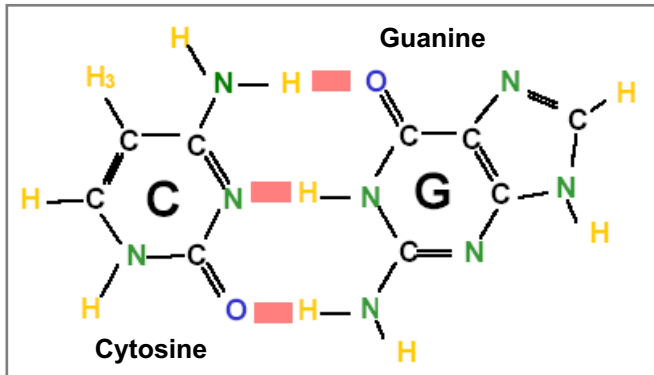
Chapitre 3
***Régulation génétique,
adaptation et différenciation***

***Résumé de la séance précédente :
l'information portée par les macromolécules
(ADN – ARN – protéines)***

- Héritéité génétique
 - Comment une cellule ou un individu transmettent-ils leurs caractéristiques à leur descendance ?
- Mutations
 - Comment les caractéristiques génétiques se modifient-elles ?
- Mécanismes moléculaires
 - Comment les molécules du vivant mettent-elles en œuvre ces caractéristiques héritées ?
- Adaptation phénotypique
 - Comment une cellule s'adapte-t-elle à des modifications de son environnement ?
- Différentiation
 - Comment les cellules au génome identique adoptent-elles des phénotypes différents ?
- Morphogenèse
 - Comment les cellules s'organisent-elles pendant le développement embryonnaire ?

L'ADN – Support de l'hérédité, l'information génétique

- 2 chaînes sucre-phosphate
- 4 types de résidus associés par paire
 - Cytosine – Guanine
 - Adénine – Thymine
- Support de l'information génétique: la séquence de l'ADN
- Réplication : chaque brin sert de modèle à la synthèse d'une copie.
- Ordre de grandeur
 - ADN bactérien: ~4 millions paires de bases (Mégabases, Mb)
 - Génome humain: ~3 milliards paires de base (Gigabases, Gb)
 - 23 chromosomes
 - Taille des chromosomes: entre 20Mb et 250 Mb

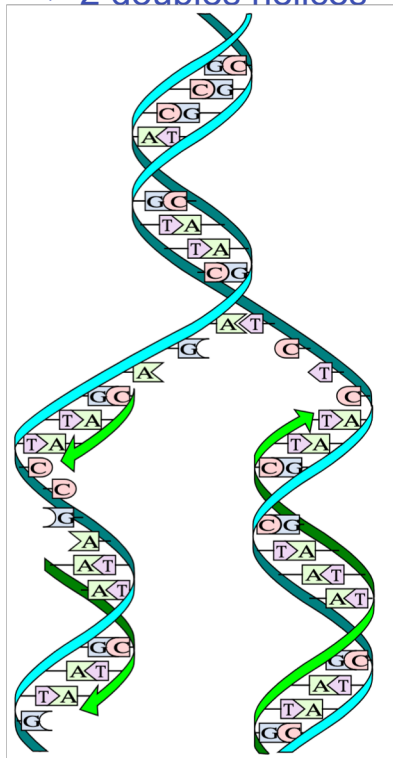


<https://www.rcsb.org/3d-view/1BNA/1>

Transfert d'information durant la division cellulaire

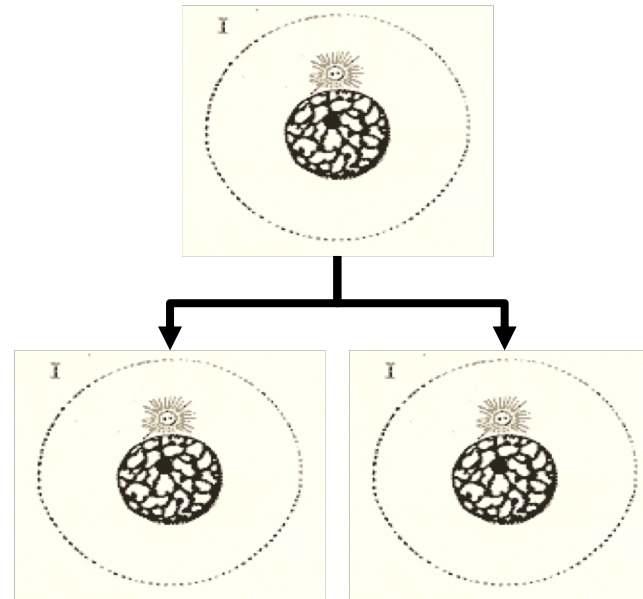
- La **réplication** permet de générer deux molécules d'ADN identiques à partir d'une seule (à quelques différences près, les mutations).
- Ces copies sont ensuite réparties entre les cellules-filles lors de la **division cellulaire**.
- L'ADN constitue le **support de l'information génétique** transmise entre générations (de cellules, d'individus).

Pour l'ADN
1 double hélice
-> 2 doubles hélices

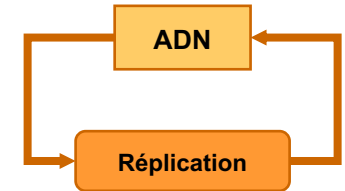


https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_replication#/media/File:DNA_replication_split.svg

1 cellule -> 2 cellules



Flux d'information

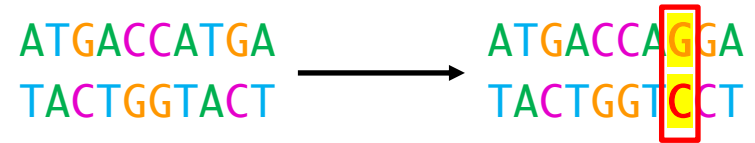


Lors de la réplication, l'ADN sert de modèle à la synthèse de l'ADN

Les mutations, source de diversité génétique

- A chaque réplication, des mutations peuvent apparaître dans la séquence de l'ADN
 - **Substitution**: remplacement d'un résidu (une lettre) par un autre
 - **Délétion**: suppression d'un fragment de l'ADN
 - **Insertion**: ajout d'un fragment d'ADN
- Les différences génétiques entre individus d'une population résultent de mutations qui se sont produites chez leurs ancêtres.
- Une partie des mutations sont sans effet (**neutres**), d'autres ont un effet phénotypique.
- A chaque génération, de nouvelles mutations peuvent apparaître dans la lignée germinale d'un individu, qui se transmettent ensuite à ses descendants.
- Si une mutation qui vient d'apparaître provoque une maladie, on qualifiera cette dernière de « **maladie orpheline** », puisqu'on ne la trouve chez aucun ancêtre. Cette maladie peut par la suite se transmettre à la descendance et se répandre dans une population.

Substitution



Délétion

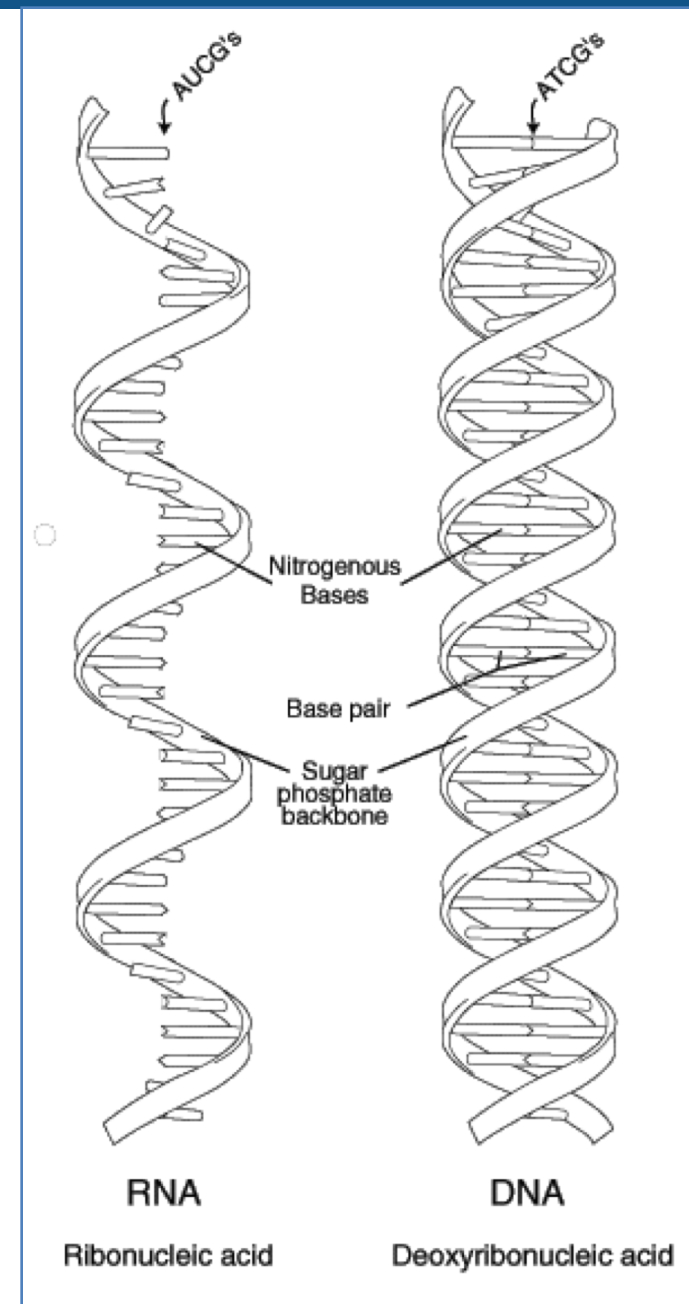
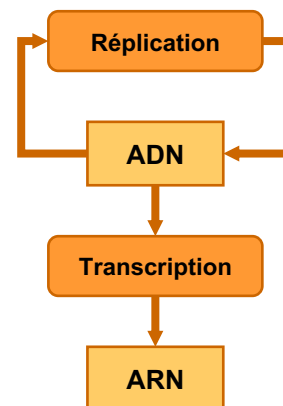


Insertion

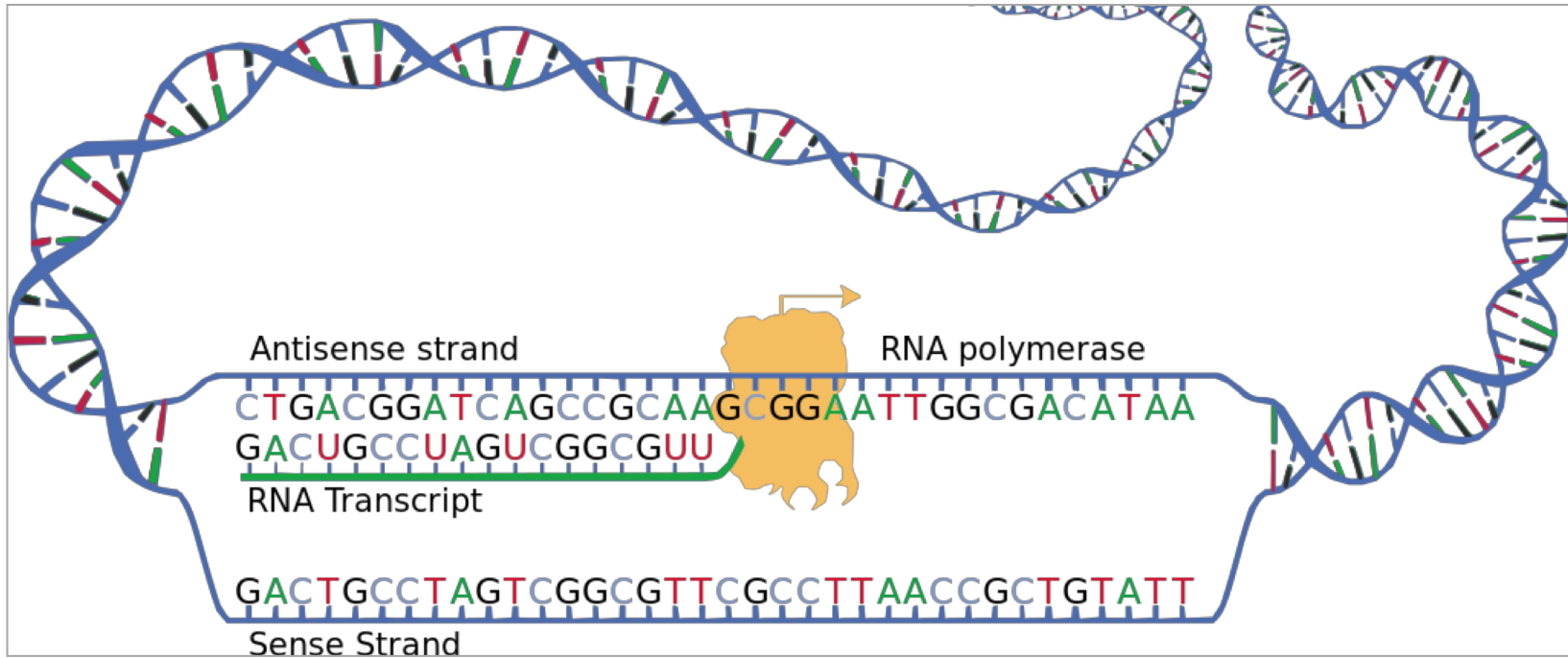


L'ARN - acide ribonucléique

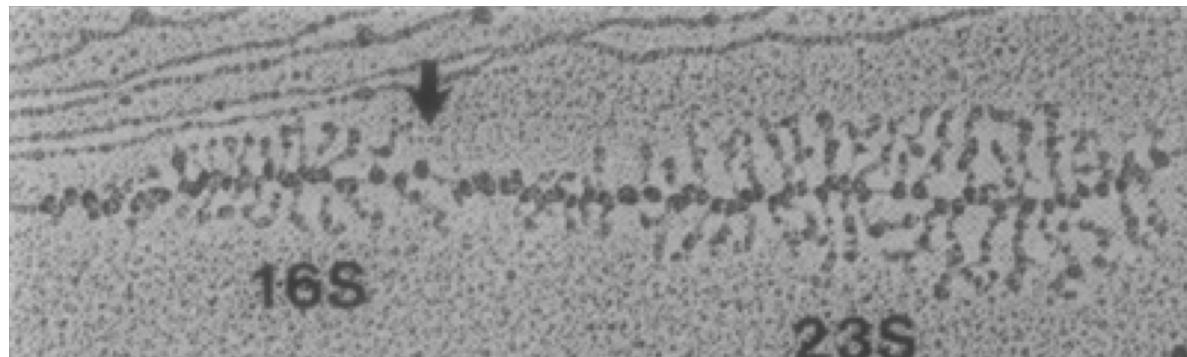
- L'acide ribonucléique (ARN) est généralement constitué d'une seule chaîne de nucléotides.
- La synthèse d'ARN à partir d'un modèle d'ADN est appelée transcription.
- Il y a une correspondance de un à un entre les nucléotides du modèle ADN et ceux de la copie ARN
 - ▣ Adénine → Uracile
 - ▣ Thymine → Adénine
 - ▣ Cytosine → Guanine
 - ▣ Guanine → Cytosine



Transcription de l'ADN en ARN



http://www.wikiwand.com/fr/Acide_d%C3%A9soxyribonucl%C3%A9ique



The 16S rRNA and 23S rRNA genes are co-transcribed. The arrow points to a region between these two genes. Intervening gene transcripts had been selectively removed by RNase III.

Direction of transcription is from left to right

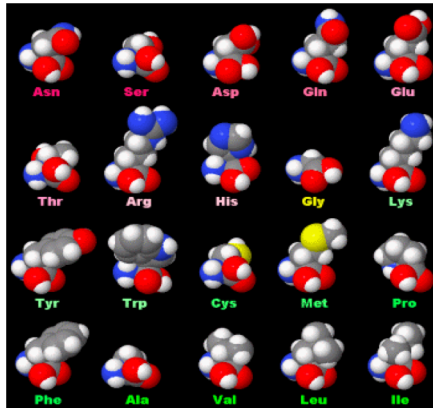
(<http://schaechter.asmblog.org/schaechter/2013/03/pictures-considered.html>).

Les acides aminés – composants de base des protéines

Protéines (polypeptides)

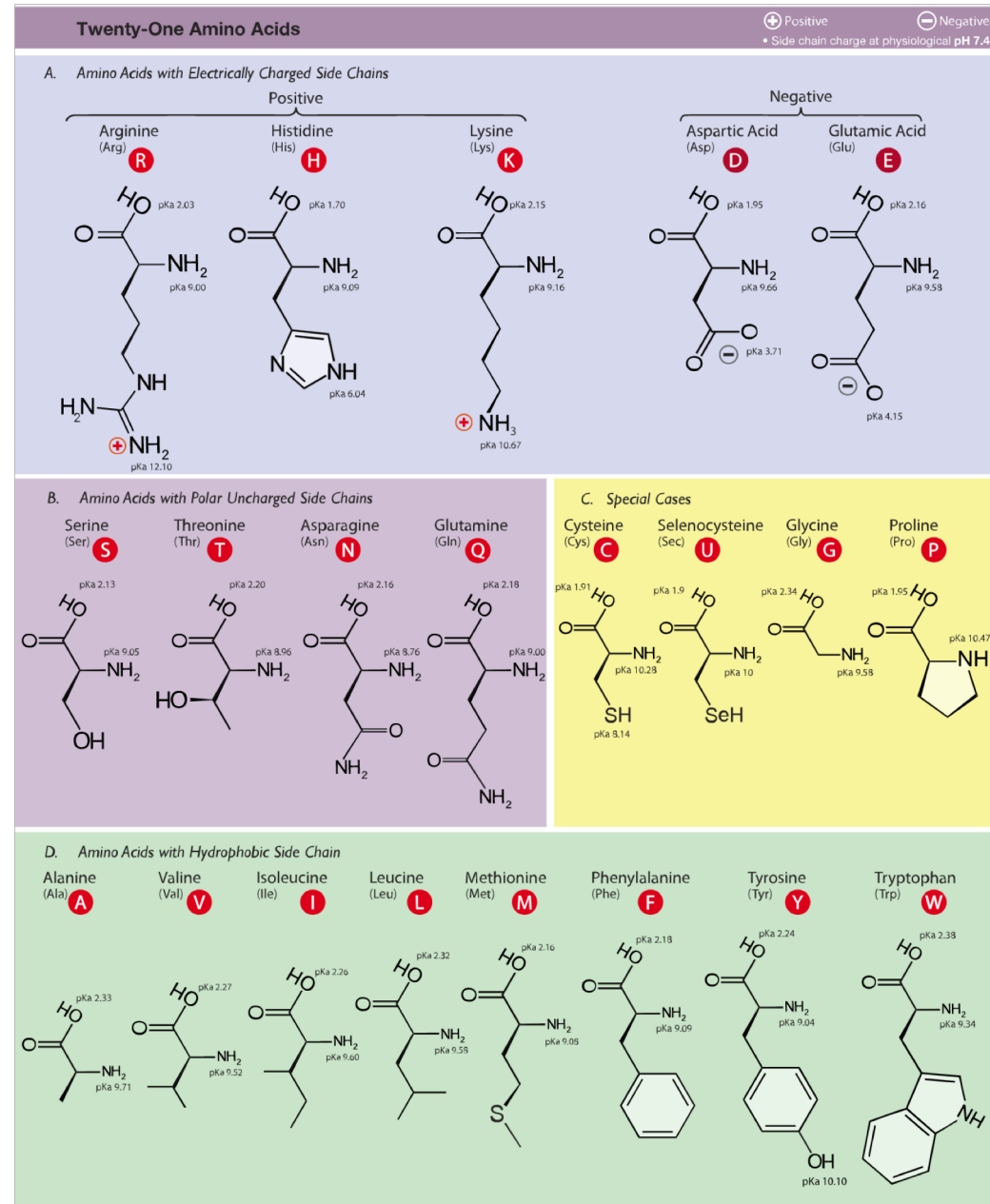
- Polymères d'acides aminés
- 20 acides aminés participent à la synthèse des protéines
- Chaque acide aminé a des propriétés biochimiques distinctes
 - Chargé (+ ou -)
 - Polaire
 - Hydrophobes
 - Autres
- Ces propriétés déterminent
 - Le repliement des protéines produites par leur assemblage, et donc la structure tridimensionnelle de ces protéines.
 - Les interactions entre ces protéines et leur environnement, et donc la fonction des protéines

Structure tridimensionnelle des acides aminés



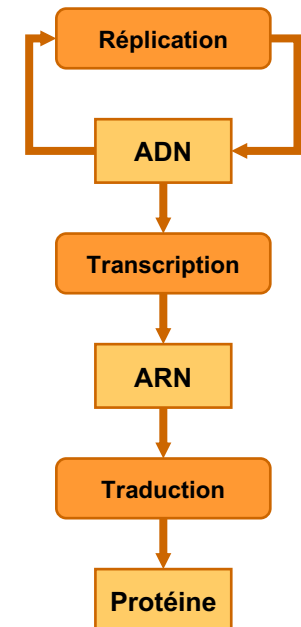
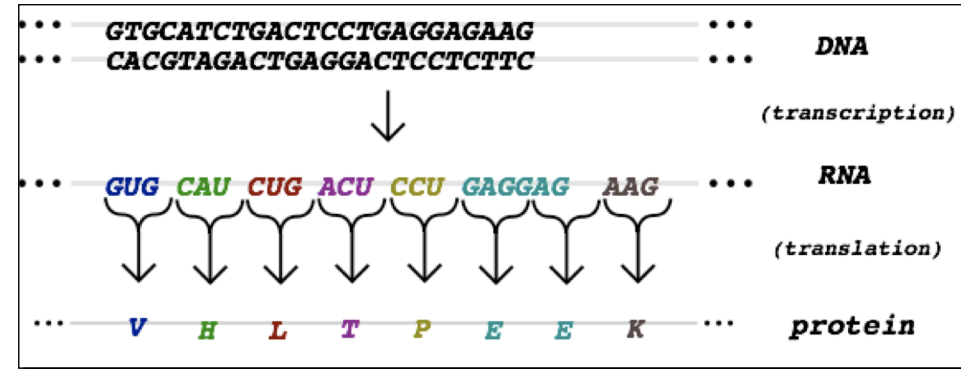
http://www.ecosci.jp/amino/amino2j_e.html

Formule moléculaire des acides aminés



Le transfert d'information entre macromolécules

- Le code du vivant
 - De l'ARN (4 résidus) aux protéines (20 acides aminés)
 - Un triplet de nucléotides (codons) correspond à un acide aminé.
 - Redondant (dégénéré)
 - 64 codons pour 20 acides aminés
 - Plusieurs codons correspondent à un même acide aminé
 - Universel: tous les êtres vivants
 - Arbitraire: pas de raison spécifique d'associer un trinucleotide particulier à un acide aminé
- L'information réside dans la succession (la séquence) des résidus
 - Nucléotides pour l'ADN et l'ARN
 - Acides aminés pour les protéines (polypeptides)
- Le « dogme » central : l'information
 - peut passer d'un acide nucléique à un acide nucléique (réplication, transcription, transcription réverse);
 - peut passer d'un acide nucléique à une protéine (traduction);
 - ne peut pas revenir des protéines vers les acides nucléiques.

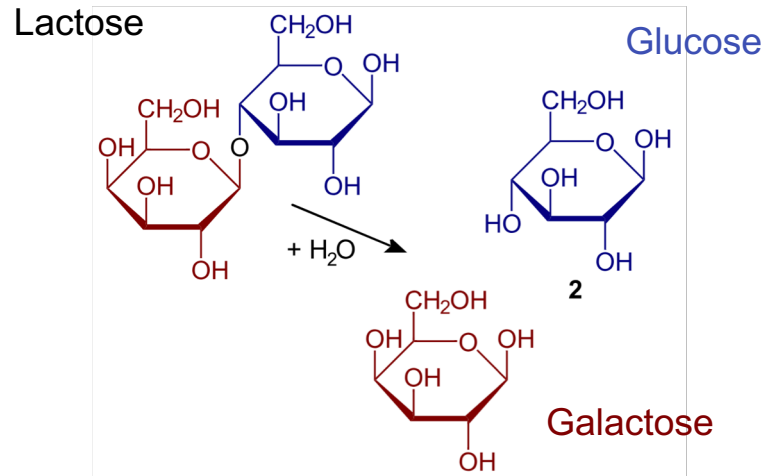


La séquence des protéines détermine leur structure, qui détermine leur fonction

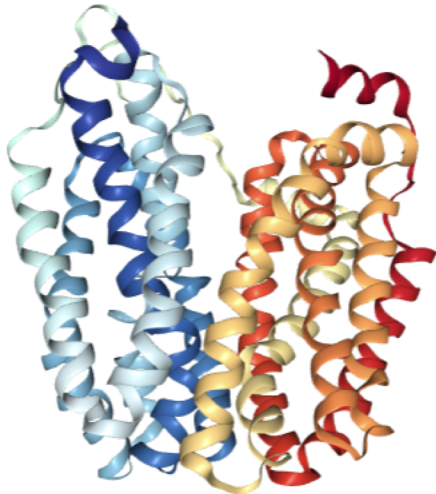
Beta-galactosidase



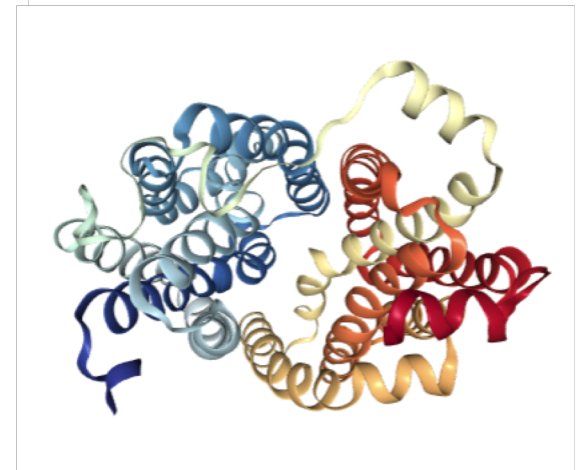
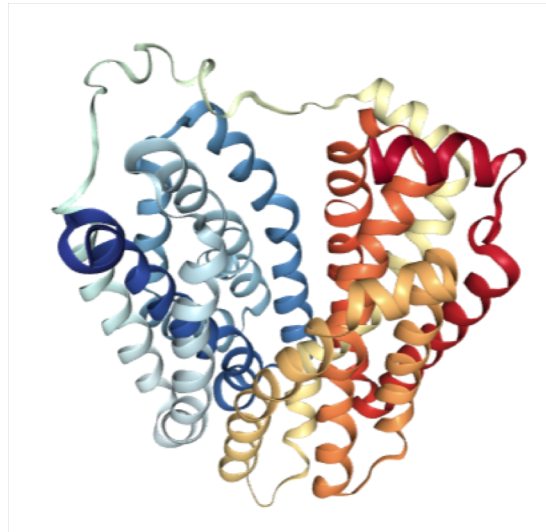
Réaction métabolique



Perméase du lactose

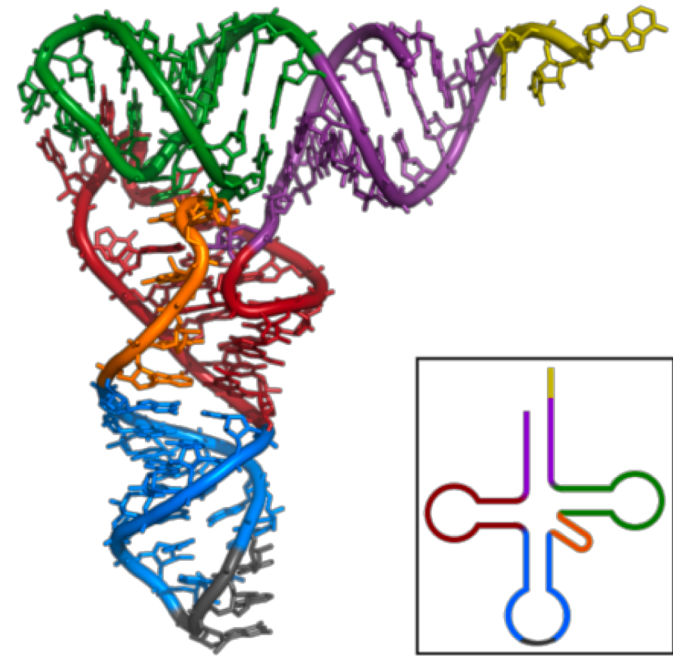


<https://www.rcsb.org/3d-view/1pv6>



L'ARN de transfert – le dépositaire du code

- La séquence de l'ARN de transfert contient des régions complémentaires, qui s'apparient et lui confèrent
 - ▣ une conformation tridimensionnelle particulière
 - ▣ des propriétés biochimiques particulières (liaison avec un acide aminé)
 - ▣ une région contenant un « anticodon », qui s'apparie avec un codon particulier de l'ARN messager



https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_ribonucl%C3%A9ique_de_transfert#/media/File:TRNA-Phe_yeast_1ehz.png

Modalités de transmission héréditaire des caractères

- On parle « **traits phénotypiques** » pour désigner les caractéristiques observable de l'individu
- Certains traits (couleurs des yeux, des cheveux, certaines maladies, ...) ont un mode de transmission héréditaire dite « mendélienne ». Ceci suggère qu'ils sont **monogéniques** : déterminés par un seul gène, qui présente des formes alternatives (allèles) dans la population.
- Certains traits sont influencés par un grand nombre de gènes. On parle de **caractères polygéniques**.
- Certains traits sont influencés non seulement par les gènes mais aussi par des facteurs de l'environnement (alimentation, pollution, stress, ...). On parle de caractères **multifactoriels**.

Université Populaire de Marseille, printemps 2019
Cycle *Hérédité génétique et épigénétique*
Jacques van Helden

Chapitre 3
***Régulation génétique,
adaptation et différenciation***

- Héritéité génétique
 - Comment une cellule ou un individu transmettent-ils leurs caractéristiques à leur descendance ?
- Mutations
 - Comment les caractéristiques génétiques se modifient-elles ?
- Mécanismes moléculaires
 - Comment les molécules du vivant mettent-elles en œuvre ces caractéristiques héritées ?
- Adaptation phénotypique
 - Comment une cellule s'adapte-t-elle à des modifications de son environnement ?
- Différentiation
 - Comment les cellules au génome identique adoptent-elles des phénotypes différents ?
- Morphogenèse
 - Comment les cellules s'organisent-elles pendant le développement embryonnaire ?

***Adaptation phénotypique :
la régulation transcriptionnelle***

- Durant sa thèse de doctorat, Jacques Monod étudie le phénomène de « diauxie »: quand on fait pousser des bactéries sur un mélange de deux sources de carbones (par exemple deux sucres), on observe généralement une croissance en deux phases.
- La première phase correspond à la consommation, jusqu'à épuisement, d'une des deux sources (la plus favorable énergétiquement).
- La seconde phase correspond à la consommation de la seconde source.
- Le délai entre les deux phases indique une **adaptation enzymatique** de la cellule au changement de source de carbone.

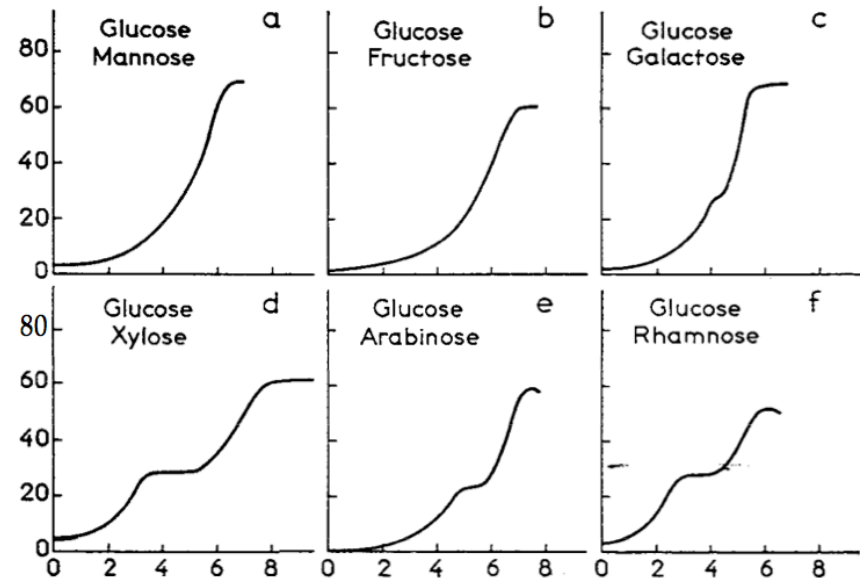
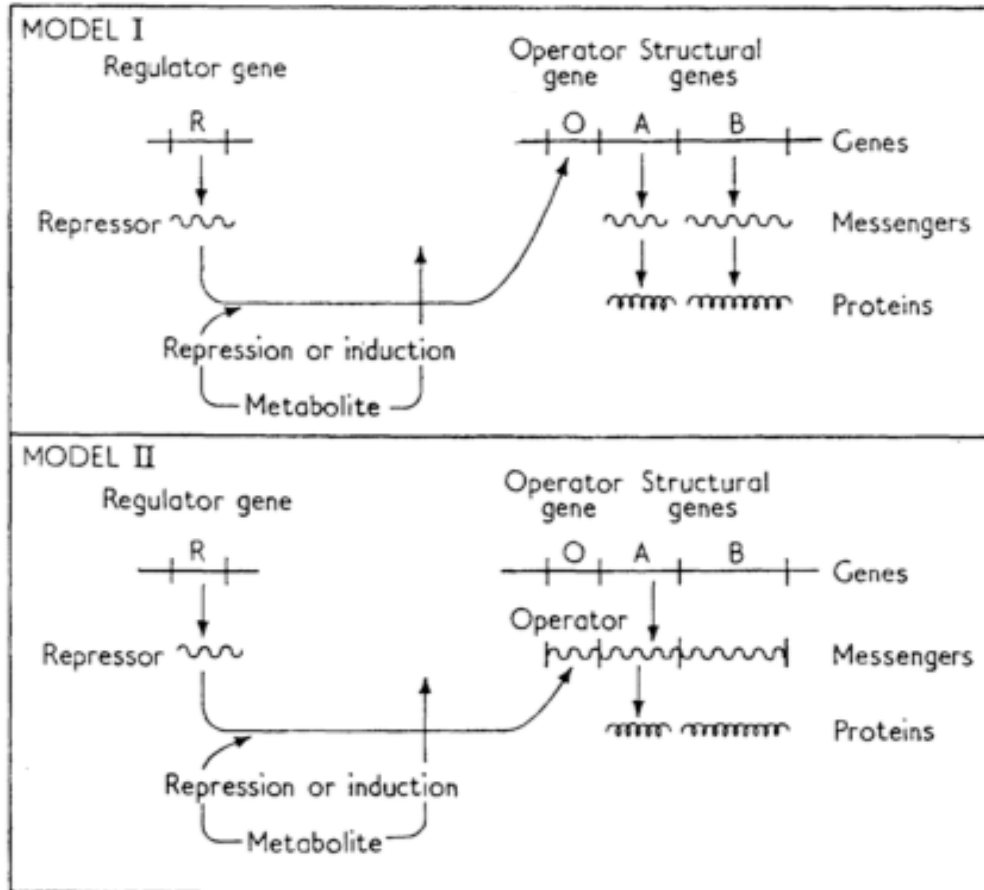


Fig.1. Growth of *Esherichia coli* in the presence of different carbohydrate pairs serving as the only source of carbon in a synthetic medium⁵⁰.

- Jacques Monod Nobel lecture
- *Having determined the constants of growth in the presence of different carbohydrates, it occurred to me that it would be interesting to determine the same constants in paired mixtures of carbohydrates. From the first experiment on, I noticed that, whereas the growth was kinetically normal in the presence of certain mixtures (that is, it exhibited a single exponential phase), two complete growth cycles could be observed in other carbohydrate mixtures, these cycles consisting of **two exponential phases separated by a complete cessation of growth** ... The phenomenon of "diauxy" that I had discovered was indeed closely related to enzyme adaptation, as my experiments, included in the second part of my doctoral dissertation, soon convinced me. It was actually a case of the "glucose effect" discovered by Dienert as early as 1900, today better known as "catabolic repression" from the studies of Magasanik.*
- *The die was cast. **Since that day in December 1940, all my scientific activity has been devoted to the study of this phenomenon.***

Régulation transcriptionnelle : le modèle de l'opéron



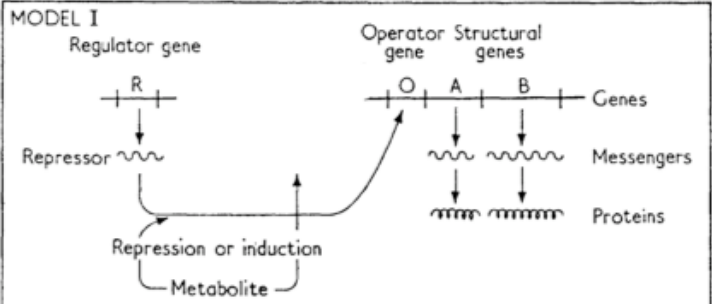
Jacob, F. and Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 3, 318-56.

- 1960: François Jacob and Jacques Monod propose two alternative models for the regulation of the Lac operon
- Notes
 - The model relied on genetic experiments, but the molecular level (transcriptional or translational) was ignored.
 - The basic mechanism underlying their model is the **negative control (repression)** of gene expression.

- Jacob, F., Perrin, D., Sanchez, C. and Monod, J. (1960). [Operon: a group of genes with the expression coordinated by an operator.]. *C R Hebd Seances Acad Sci* 250, 1727-9.
- Jacob, F. and Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 3, 318-56.
- Jacob, F. (1997). L'opéron, 25 ans après. *C. R. Acad. Sci. Paris* 320, 199-206.

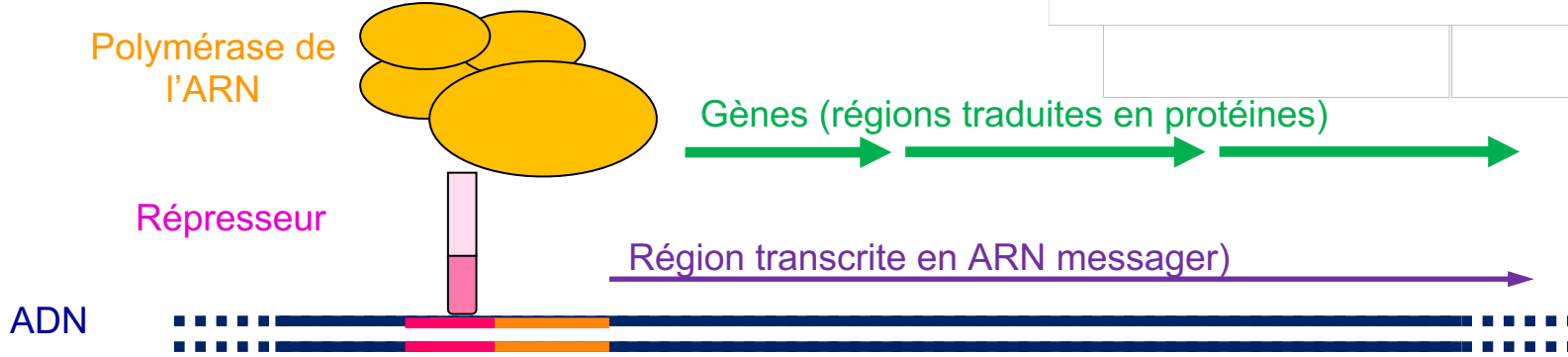
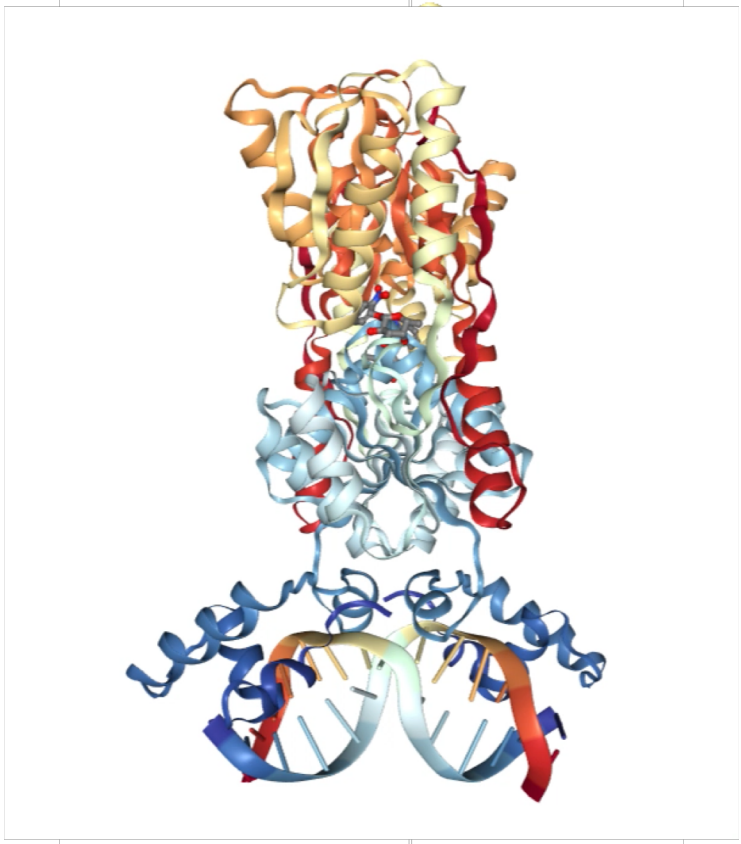
Structure du répresseur lac

- La régulation est exercée par une protéine appelée « répresseur ».
- Le répresseur se lie à la séquence d'ADN, dans une région appelée « opérateur ».
- Il interagit également avec la « machinerie transcriptionnelle », polymérase de l'ARN, en l'empêchant de démarrer la transcription des gènes avoisinants.



Jacob, F. and Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J Mol Biol 3, 318-56.

<https://www.rcsb.org/3d-view/1JWL/1>



***Les rouages du vivant :
les boucles de rétroaction***

Positive regulation

- 1965, 1966: découverte de régulation positive par des *activateurs transcriptionnels*
 - E. Engelsberg: régulation de l'arabinose chez *Escherichia coli*
 - M. Schwartz: régulation du maltose in *Escherichia coli*
 - R. Thomas: régulation des gènes tardifs du bactériophage lambda

« Autre erreur: les trois premiers systèmes étudiés à l'Institut Pasteur ayant un système de régulation négative, il en fut un peu hâtivement conclu que tous les systèmes devaient être négatifs (un peu comme toutes les Anglaises devaient être rousses). Il apparut très vite que nombre de systèmes, notamment celui de l'arabinose chez E.coli, étudié par E.Engelsberg ^[11], ou celui du maltose chez E.coli, étudié par M.Schwartz ^[12], ou les gènes tardifs du bactériophage lambda étudiés par R.Thomas ^[13], étaient en fait des systèmes de régulation positive: le produit du gène régulateur ne bloquait pas la transcription comme les répresseurs, mais au contraire l'activait.

Ces deux erreurs corrigées, le modèle avait une valeur générale. C'étaient les boucles de régulation qui ajustaient la synthèse des protéines. »

Jacob, F. (1997). L'opéron, 25 ans après. C. R. Acad. Sci. Paris 320, 199-206.

« ... The other error was that since the first three systems studied at the Pasteur Institute had a negative regulation system **it was, rather hastily, concluded that all systems must be negative (like saying that all English girls must be redheads)**. It rapidly transpired that many systems, especially the arabinose one in E.coli, studied by E.Engelsberg ^[11], and the maltose one in E.coli, investigated by M.Schwartz^[12], or again the late acting genes of lambda bacteriophage analysed by R.Thomas^[13], were in fact **systems involving positive regulation: the product of the regulatory genes did not block the transcription as did repressors, but — completely the converse — activated it.**

Once those two errors had been corrected, the model found its true value as a general one. It was regulatory loops that adjusted rates of protein synthesis. »

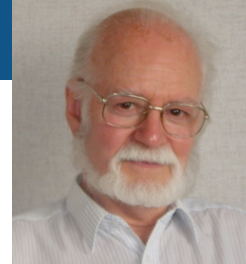
Jacob, F. (1997). The operon, 25 years later. C. R. Acad. Sci. Paris 320, 199-206.

[11] Englesberg, E., Irr J., Power, J. And Lee, N. (1965). Positive control of enzyme synthesis by gene-C in the L-arabinose system. J.Bacteriol. 90: 946-957.

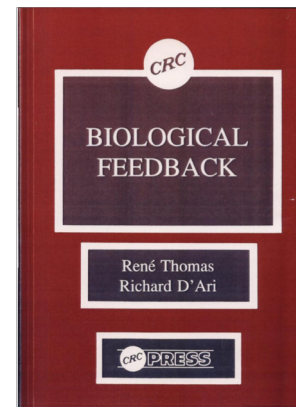
[12] SCHWARTZ, M. (1965). Aspects biochimiques et génétiques du métabolisme du maltose chez *Escherichia coli* K12. C.R.Acad. Sci. 260:2613-2616.

[13] THOMAS, R. (1966). "Control of development in temperate bacteriophages. I. Induction of prophage genes following hetero-immune superinfection.", J. Mol. Biol., 22: 79-95.

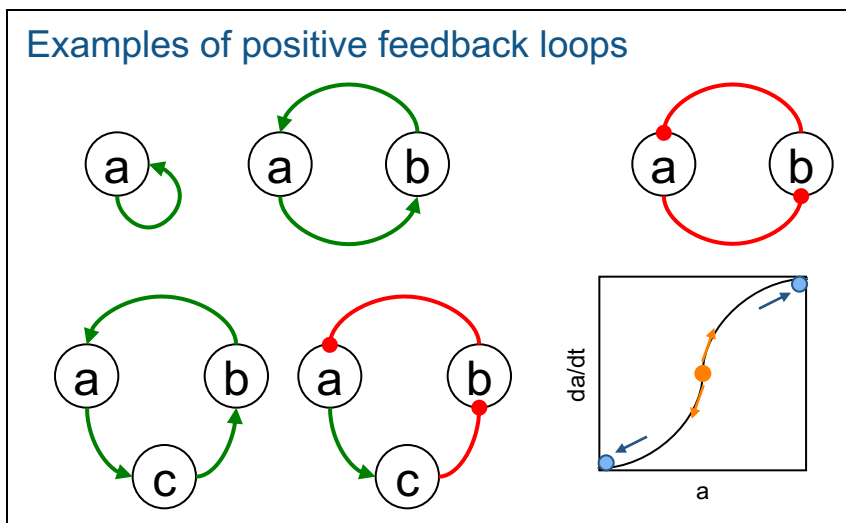
Feedback loops, the elementary wheels of regulatory networks



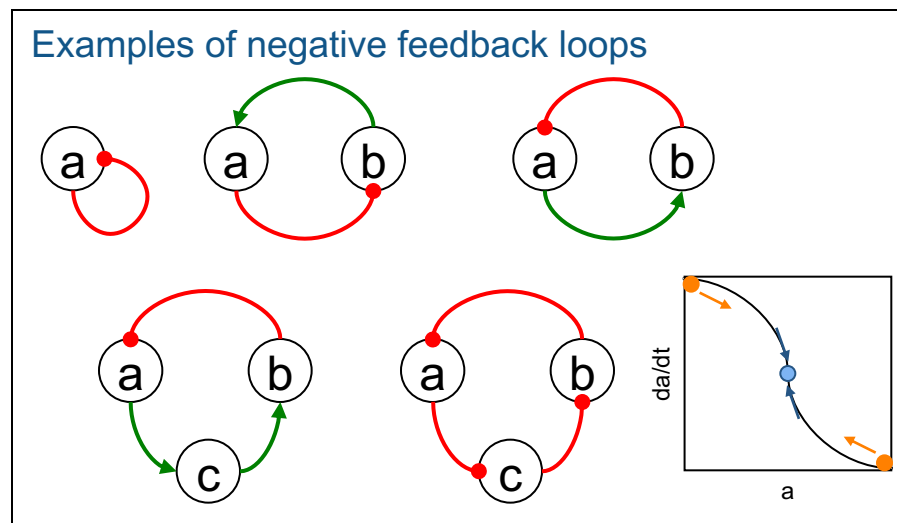
- Le généticien René Thomas développe une méthode qui permet de modéliser les réseaux de régulation pour prédire leur comportement en fonction des interactions génétiques.
- Il démontre le caractère essentiel des **boucles de rétroaction**.
- Il distingue deux types de boucles :
 - Boucles de rétroaction positives
 - Nombre impaire d'interactions négatives
 - Génèrent un comportement homéostatique (maintien de la concentration d'un produit à un niveau stable)
 - Boucles de rétroaction négatives
 - Nombre nul ou pair d'interactions négatives
 - Génèrent de la multistationnarité: le système peut s'orienter vers plusieurs états stationnaires distincts
 - Eléments essentiels de la différenciation.



Examples of positive feedback loops



Examples of negative feedback loops

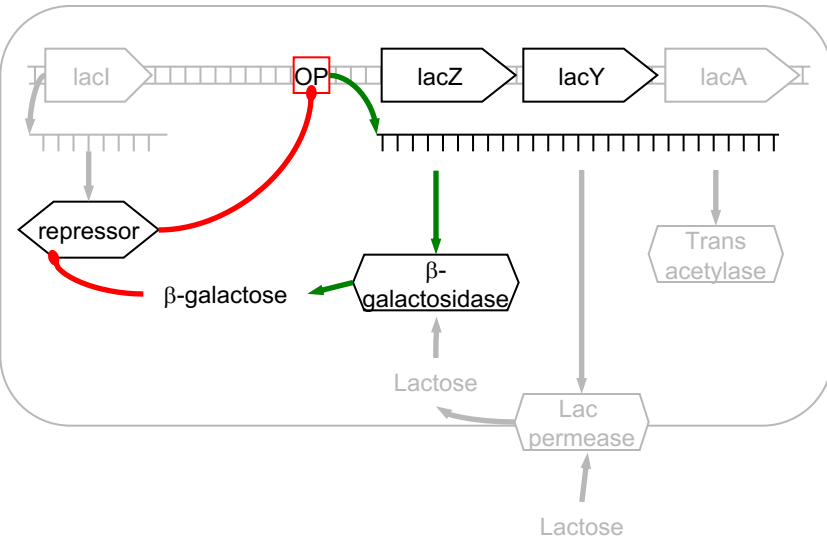


- THOMAS, R., "Boolean formalisation of genetic control circuits.", J. Theor. Biol. 42, (1973) 565-583.
- THOMAS, R. (Editor), "Kinetic logic: a boolean approach to the analysis of complex regulatory systems", Lecture Notes in Biomathematics, 29, (1979), .
- THOMAS, R., "Regulatory networks seen as asynchronous automata : a logical description.", J. Theor. Biol. 153 ,(1991) 1-23.
- THOMAS, R. & D'ARI, R., "Biological feedback", CRC Press, Boca Raton , Florida, USA, (1990), 316 pp.
- THOMAS, R., "Positive feedback circuits are a necessary condition for positive eigenvalues of the jacobian matrix.", Ber. Bungsenges, Phys. Chem. 98, (1994) 1148-1151.

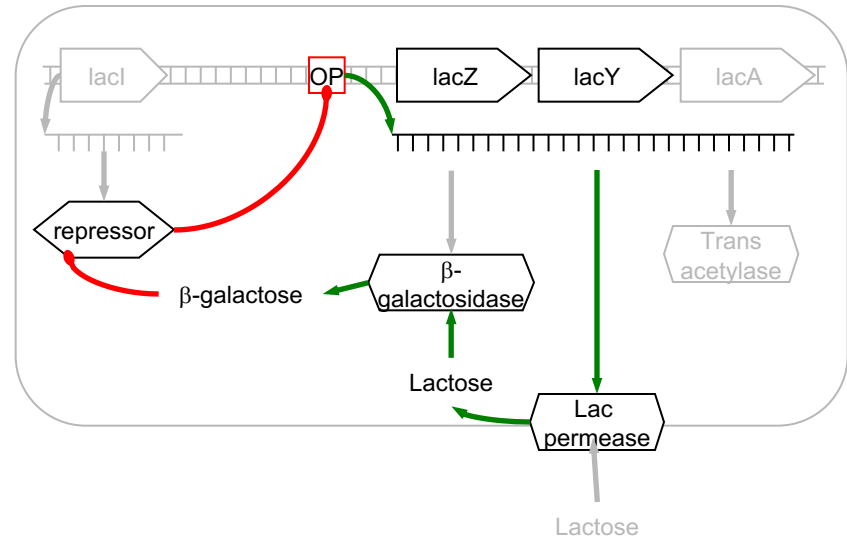
The positive feedback loops of the lac operon

- Le schéma de l'opéron de Jacob et Monod comporte deux boucles de rétroactions imbriquées.
- En dépit des de la présence d'interactions négatives (flèches rouges), ces boucles sont positives, puisqu'il y a un nombre pair d'interactions négatives
- Chaque élément agit indirectement sur lui-même, en favorisant sa propre activité.

Positive feedback loop via galactosidase



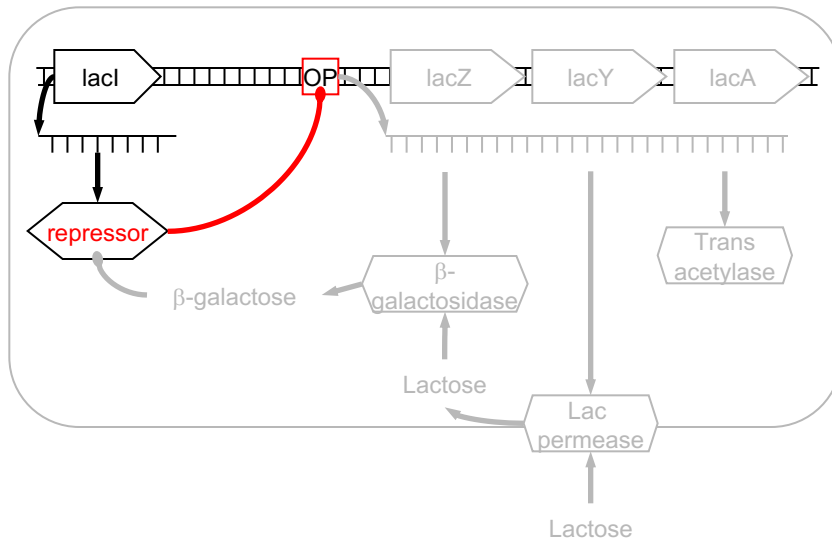
Positive feedback loop via permease + galactosidase



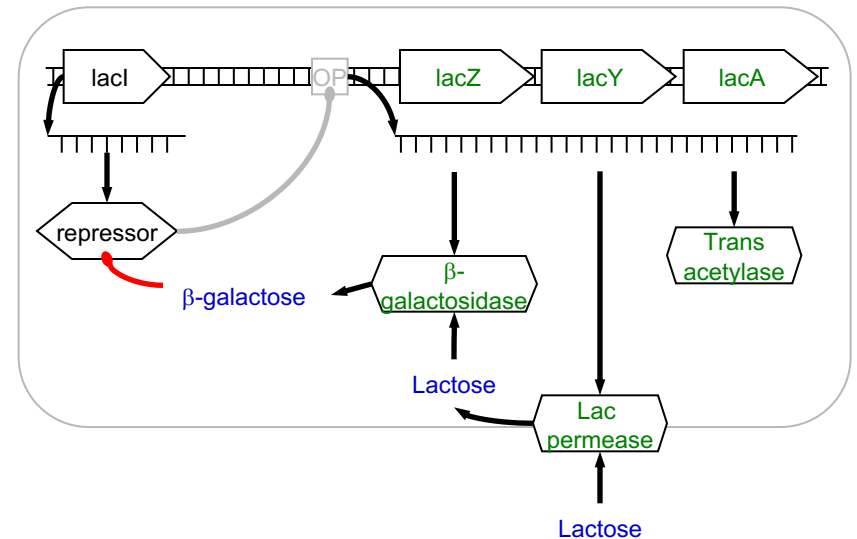
Positive feedback loops can create multistationarity

- Les boucles positives peuvent générer deux états stables alternatifs
- Schéma de gauche: en absence de lactose, le répresseur est actif, et toute la voie d'utilisation du lactose est inactive
- Schéma de droite: en présence de lactose
 - La perméase fait entrer le lactose dans la cellule
 - La beta-galactosidase produit du beta-galactose (et du glucose) à partir du lactose
 - Le beta-galactose inactive le répresseur
 - L'opéron est transcrit, et traduit, ce qui produit le transporteur et la beta-galactosidase.
- Note: ceci explique la transmission héréditaire de l'état actif / inactif dans l'expérience de Novick and Wiener (1957), interprété comme la première démonstration d'un caractère épigénétique.

In absence of lactose, the operon is repressed



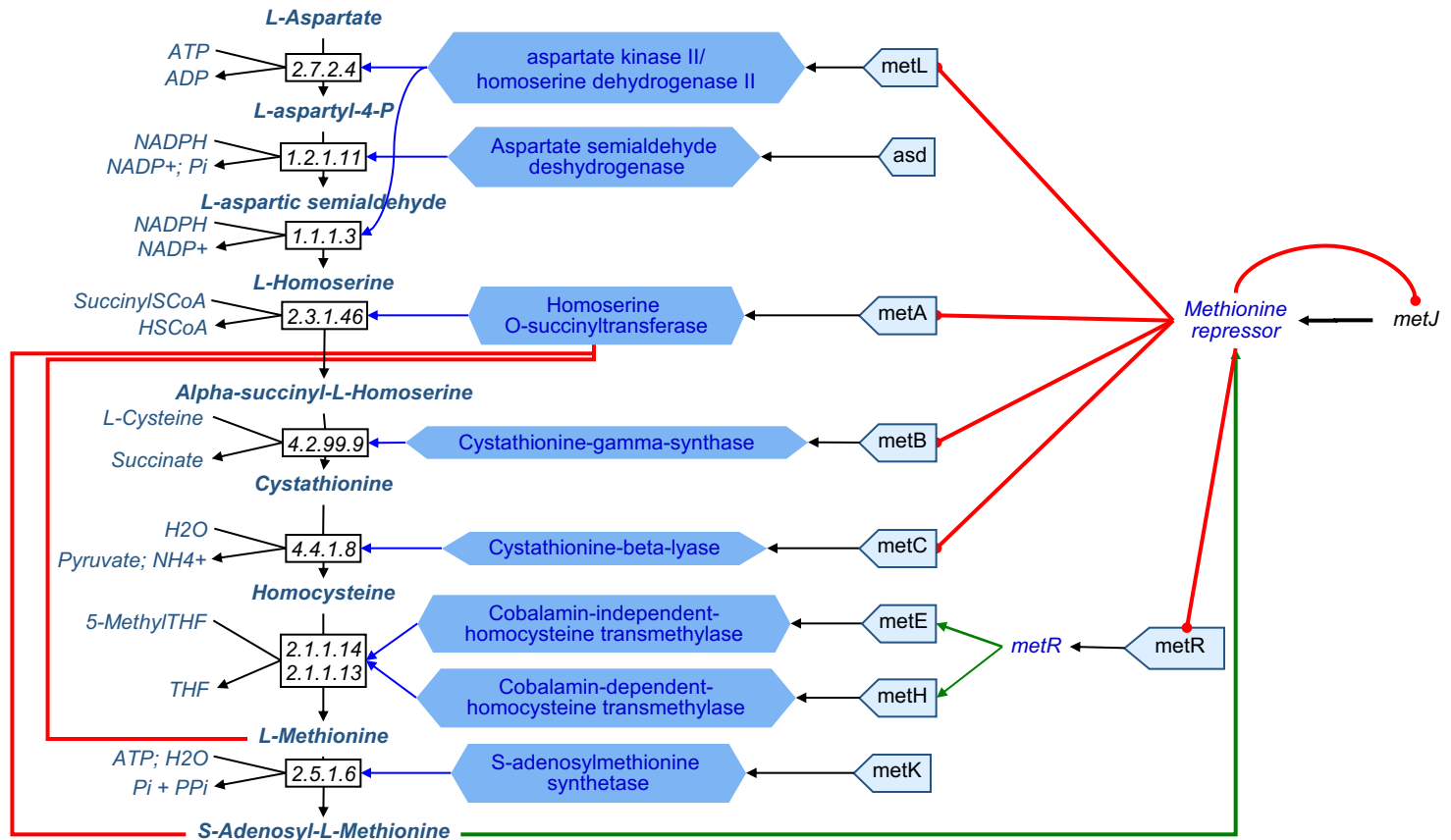
In presence of lactose, the operon is activated



- Jacob, F. and Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 3, 318-56.
- Jacob, F. (1997). L'opéron, 25 ans après. *C. R. Acad. Sci. Paris* 320, 199-206.
- Novick and Weiner (1957). Enzyme induction as an all-or-none phenomenon. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

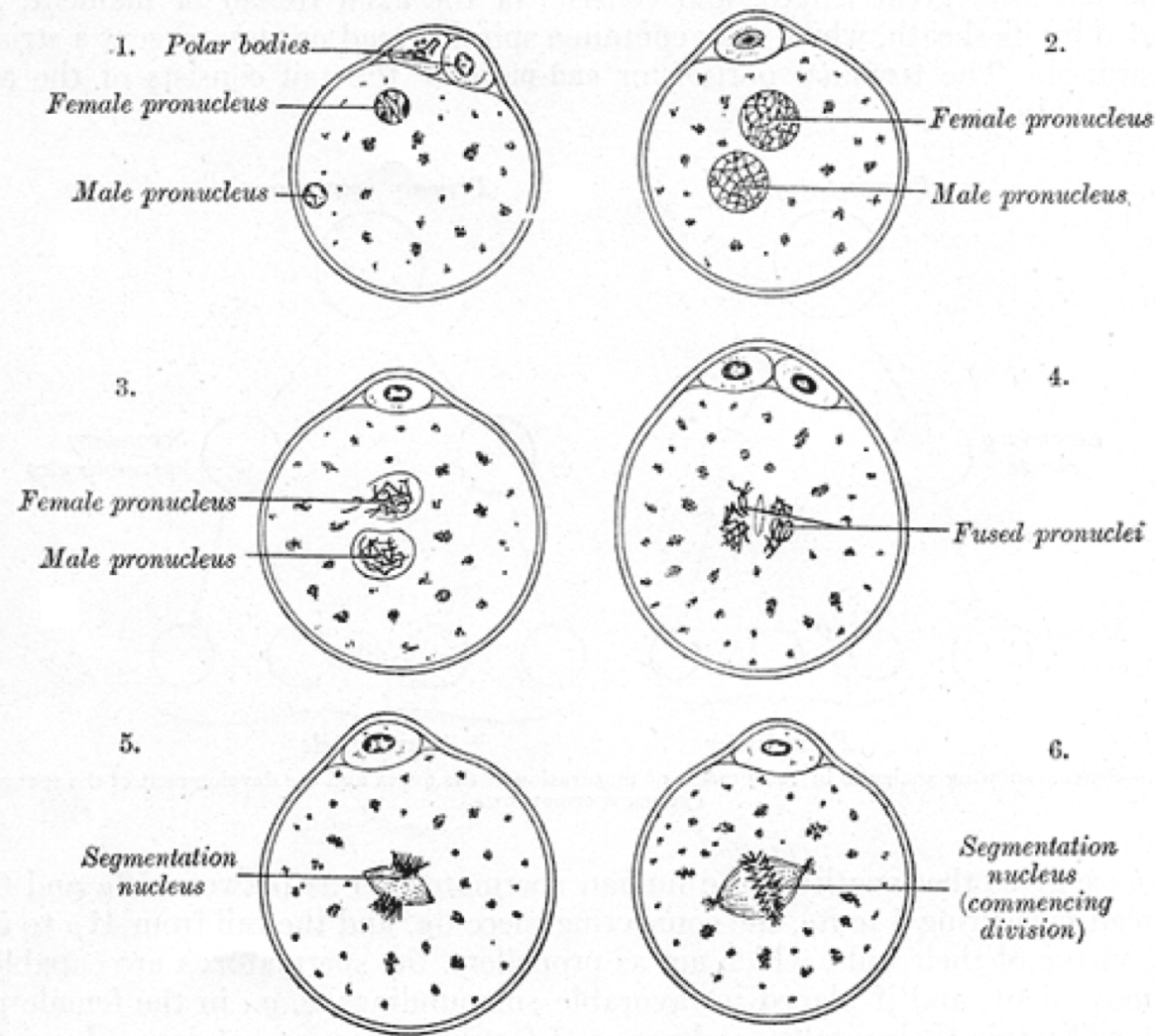
Rétrocontrôle de la biosynthèse de la méthionine chez *Escherichia coli*

- La voie métabolique est régulée par un répresseur
- Ce répresseur est activé par le produit final, la S-adénosyl-méthionine (SAM)
- Quand les concentrations de méthionine et SAM atteignent un niveau suffisant
 - Le flux métabolique est interrompu par inhibition de l'homosérine-O-succinyltransférase
 - SAM active le répresseur qui interrompt la transcription des enzymes
- Si la méthionine / SAM viennent à manquer
 - Le répresseur est inactivé, les enzymes sont exprimées, et elles catalysent la production de SAM



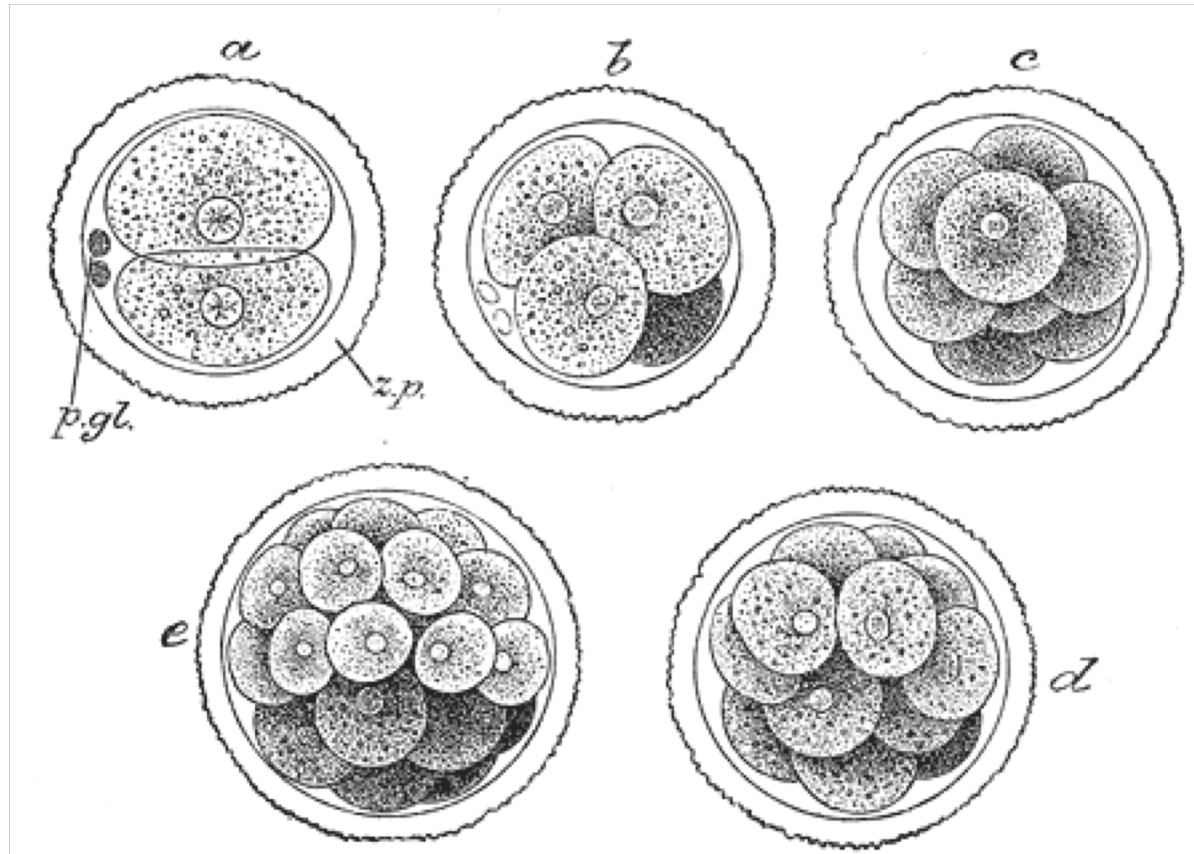
Développement et différenciation

Fertilisation



Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.
The process of fertilization in the ovum of a mouse. (After Sobotta.)

<https://www.bartleby.com/107/illus8.html>



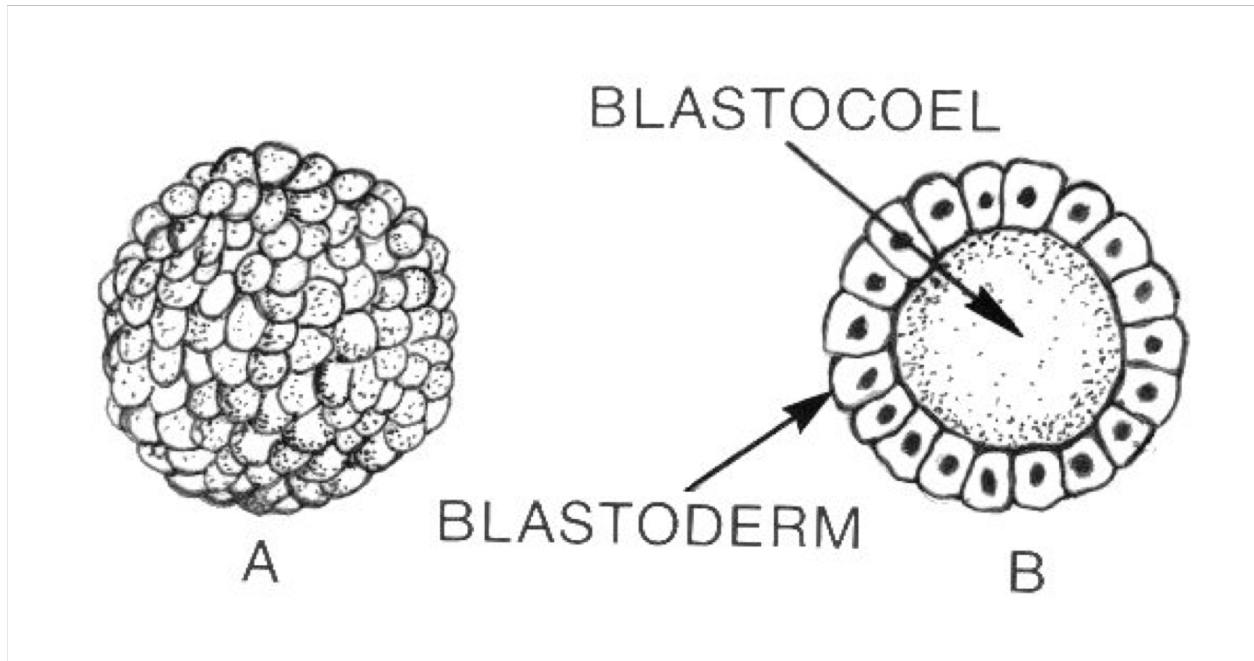
Henry Gray (1825–1861). *Anatomy of the Human Body*. 1918.

First stages of segmentation of a mammalian ovum.

Semidiagrammatic. (From a drawing by Allen Thomson.) z.p. Zona striata. p.gl. Polar bodies. a. Two-cell stage. b. Four-cell stage. c. Eight-cell stage. d, e. Morula stage.

<https://www.bartleby.com/107/illus8.html>

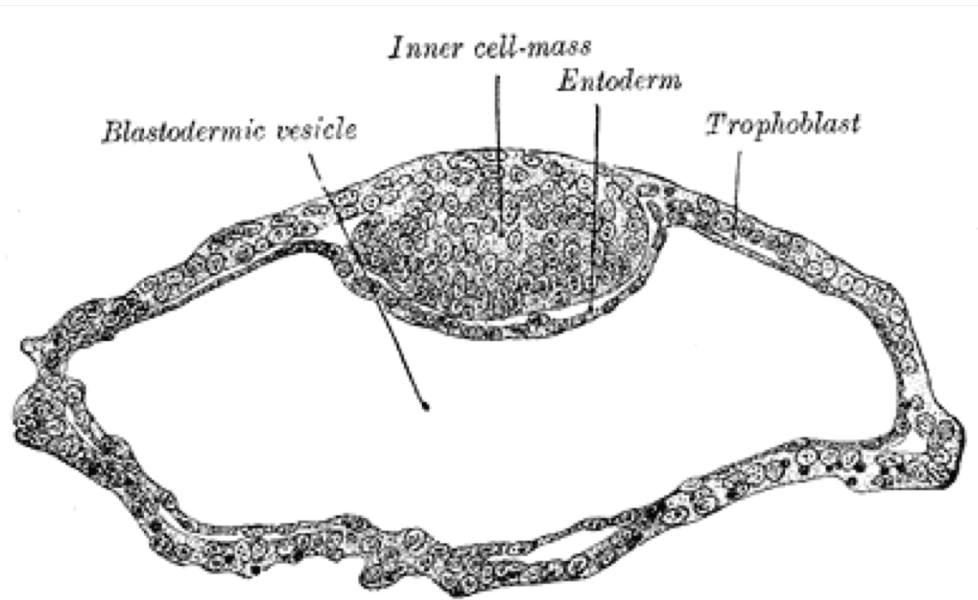
Formation de la blastula



Formation de la blastula

Archives of [Pearson Scott Foresman](#), donated to the [Wikimedia Foundation](#)

Formation des couches germinales

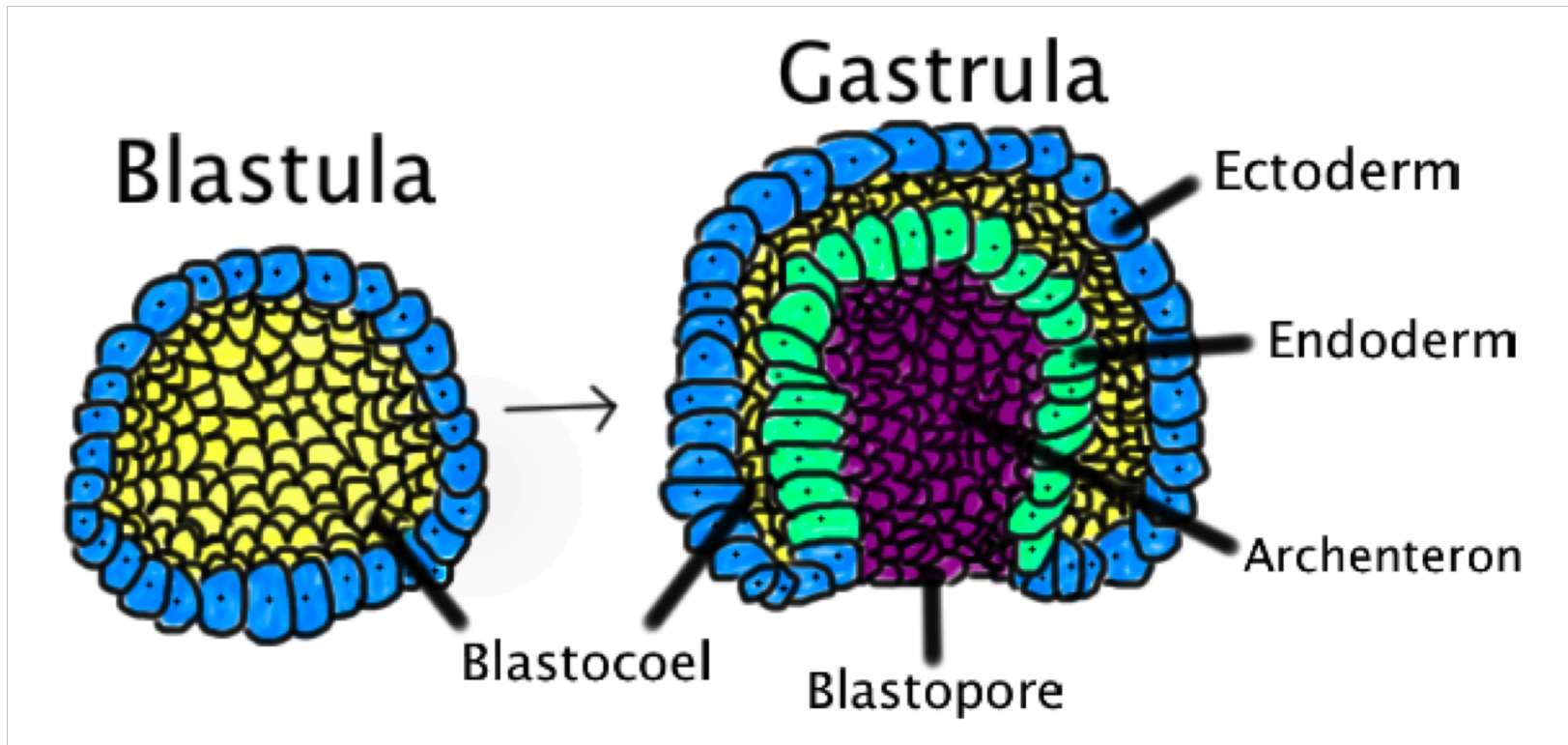


- L'embryon comportera 3 couches germinales
 - Endoderme
 - Mésoderme
 - Ectoderme
- Sur cette coupe on voit déjà se former l'endoderme
- Note: le trophoblaste alimente les cellules de l'embryon, sans contribuer à sa structure même

Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.

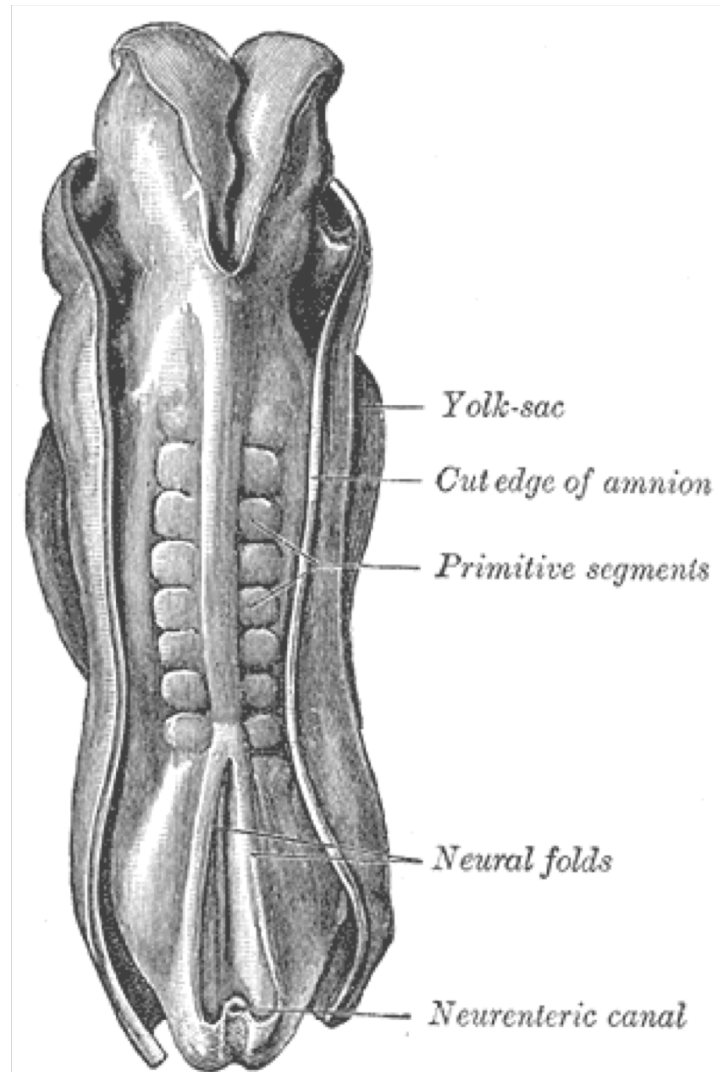
Blastodermic vesicle of Vespertilio murinus. (After van Beneden.)

<https://www.bartleby.com/107/illus8.html>

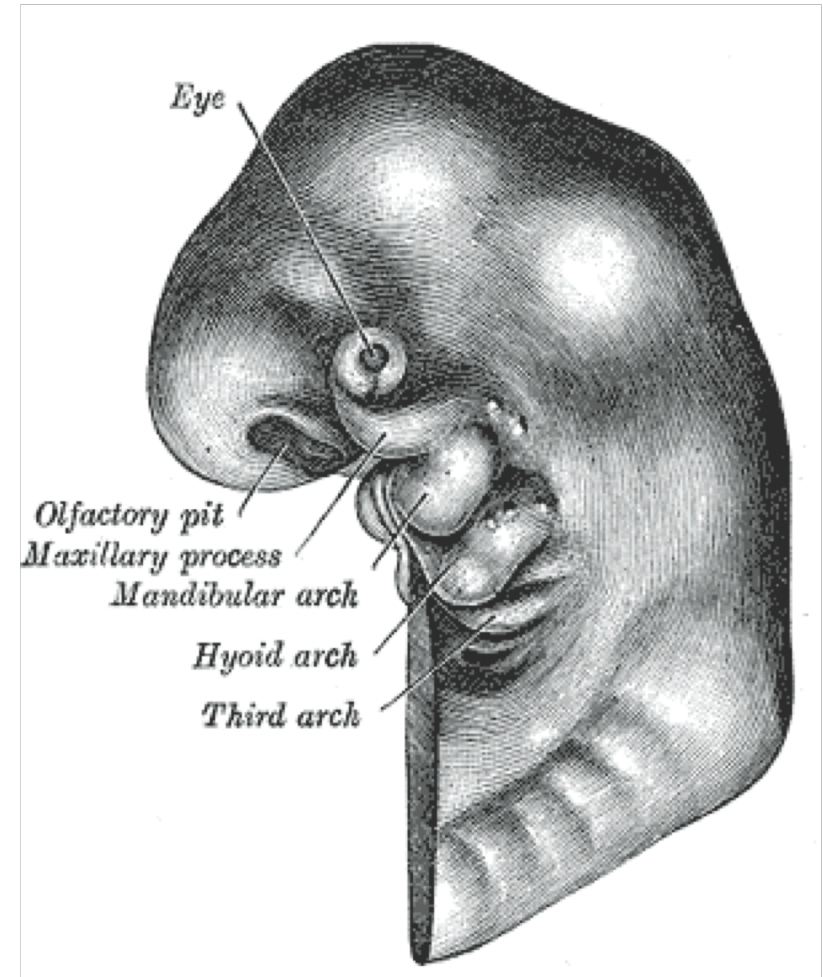
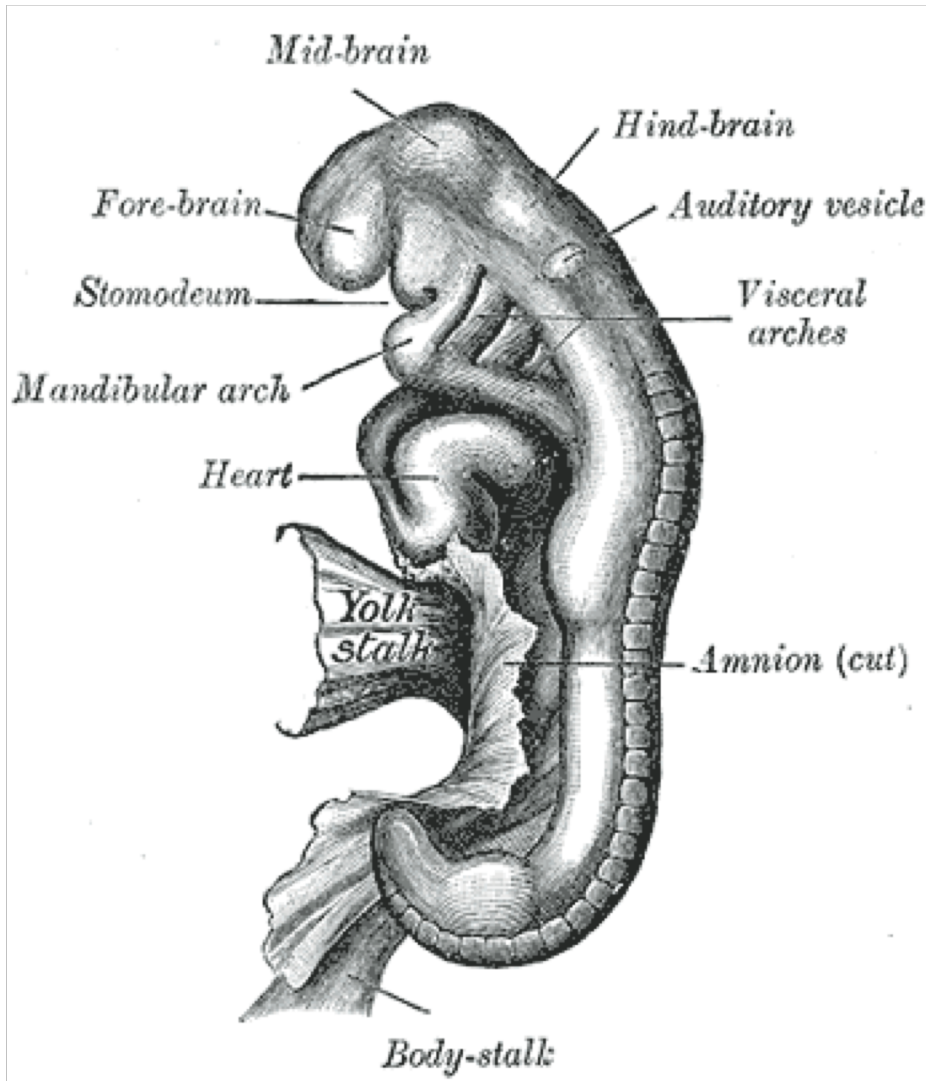


<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blastula.png>

Abigail Pyne [Public domain]



Henry Gray (1825–1861). *Anatomy of the Human Body*. 1918
Dorsum of human embryo, 2.11 mm. in length. (After Eternod.)
<https://www.bartleby.com/107/illus20.html>



Henry Gray (1825–1861). *Anatomy of the Human Body*. 1918
Embryo between eighteen and twenty-one days. (His.)

<https://www.bartleby.com/107/illus40.html>

Henry Gray (). *Anatomy of the Human Body*. 1918
Head end of human embryo, about the end of the fourth week.
(From model by Peter).

<https://www.bartleby.com/107/illus41.html>



Becoming: From zygote to tadpole, in six stunning minutes
<https://www.youtube.com/watch?v=7Q9VyHJ1I2Q>

- Segmentation
- Formation de la blastula
- Gastrulation
- Somitogenèse
- Organogenèse

La clairvoyance

It is these chromosomes, or probably only an axial skeleton fibre of what we actually see under the microscope as the chromosome, that contain in some kind of code-script the entire pattern of the individual's future development and of its functioning in the mature state.

Every complete set of chromosomes contains the full code; so there are, as a rule, two copies of the latter in the fertilized egg cell, which forms the earliest stage of the future individual.

In calling the structure of the chromosome fibres a code-script we mean that the all-penetrating mind, once conceived by Laplace, to which every causal connection lay immediately open, could tell from their structure whether the egg would develop, under suitable conditions, into a black cock or into a speckled hen, into a fly or a maize plant, a rhododendron, a beetle, a mouse or a woman.

Schrodinger (1944). What is life ?

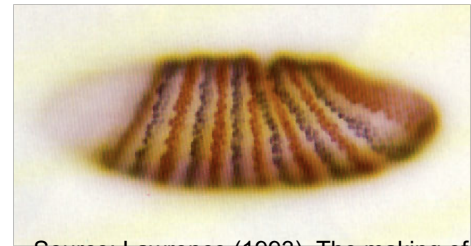
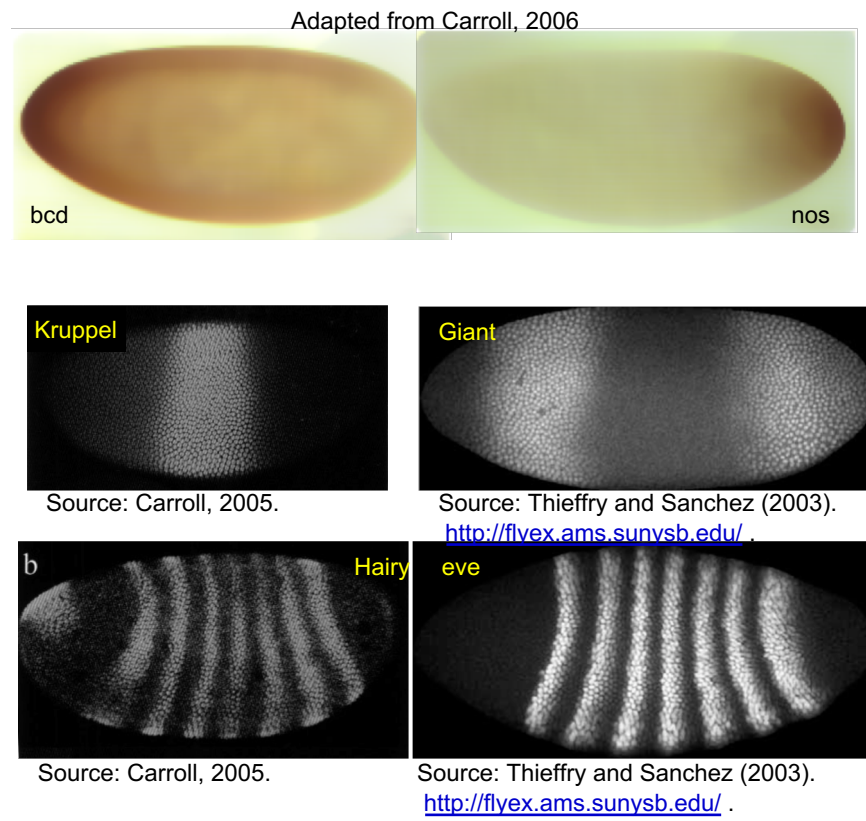
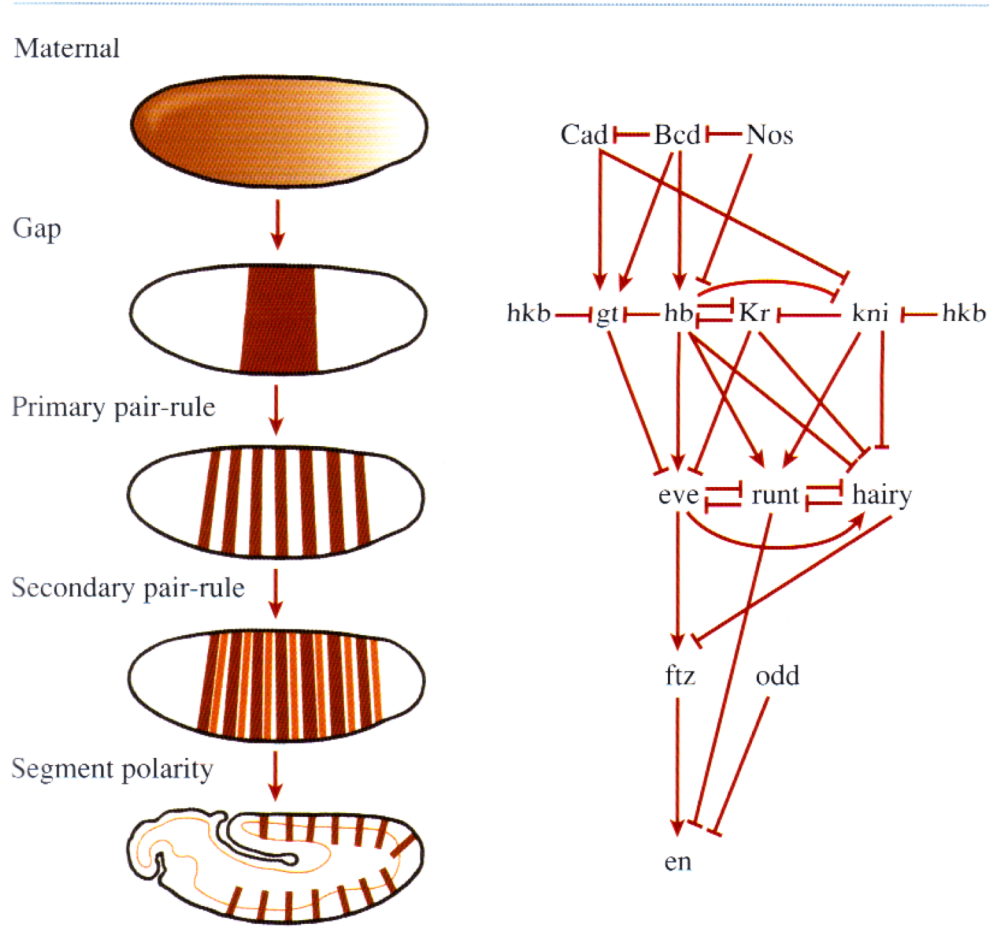


René Magritte – "La Clairvoyance"



Segmentation antéro-postérieure de la drosophile

- L'établissement des segments antéro-postérieurs repose sur un réseau complexe d'interactions entre facteurs de transcription.



Source: Lawrence (1993). The making of a fly

Figure 3.5
The segmentation genetic regulatory hierarchy
 (left) The expression patterns of five classes of anteroposterior axis patterning genes are depicted in embryos at different stages. (right) Selected members of these classes are shown and the regulatory interactions between these genes are indicated. An arrow indicates a positive regulatory interaction; a line crossed at its end indicates a negative repressive regulatory relationship.
 Source: Carroll, 2005. From DNA to diversity (2nd edition). Blackwell Publishing.

Modules cis-régulateurs (CRM)

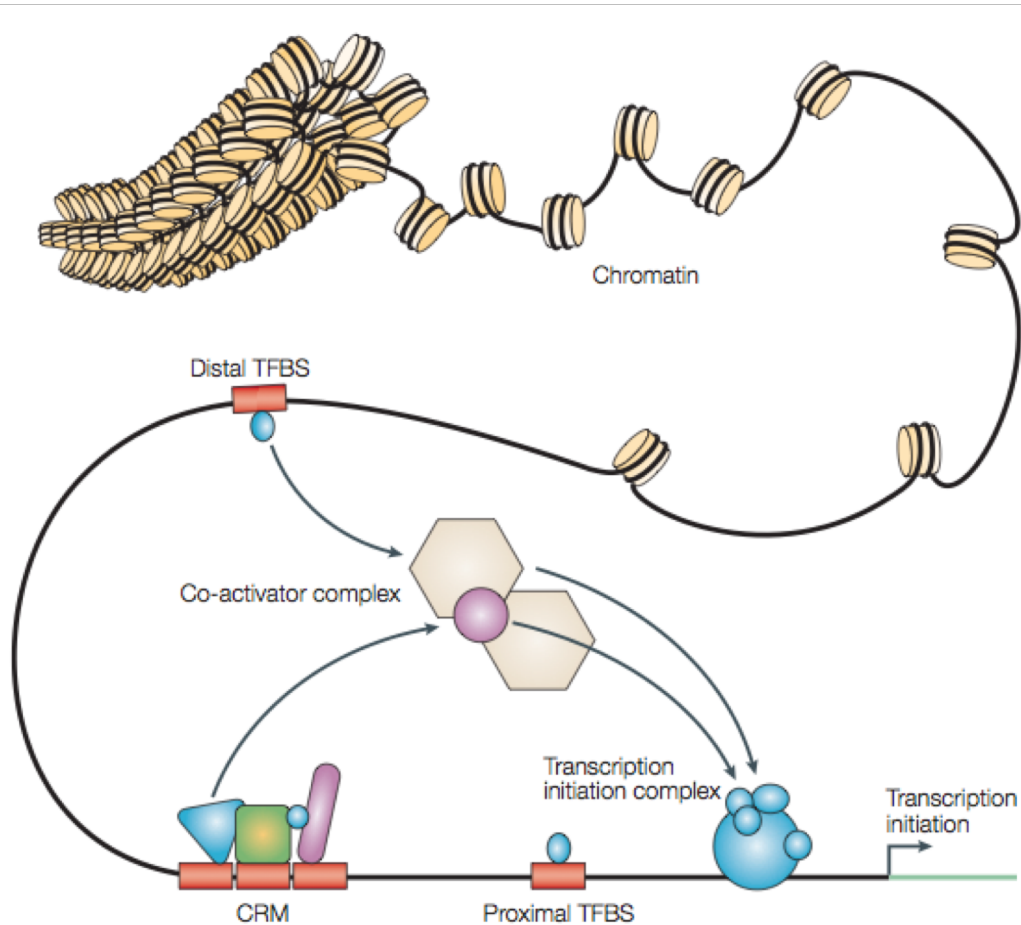


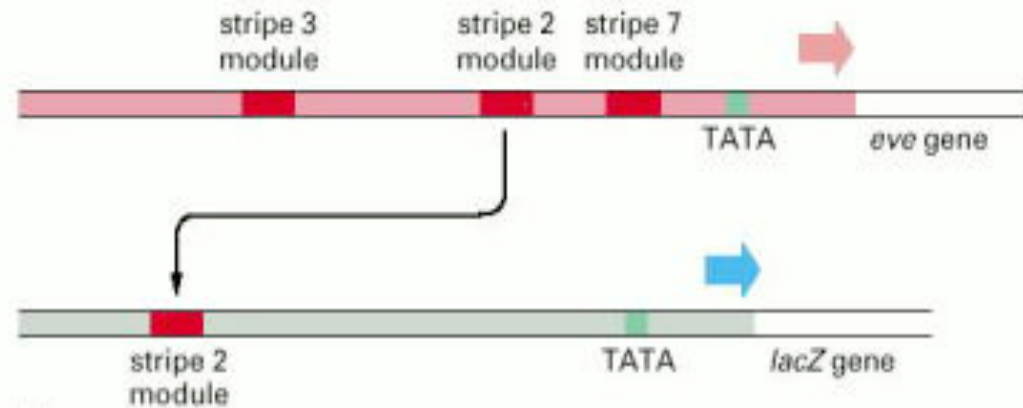
Figure 1 | **Components of transcriptional regulation.** Transcription factors (TFs) bind to specific sites (transcription-factor binding sites; TFBS) that are either proximal or distal to a transcription start site. Sets of TFs can operate in functional *cis*-regulatory modules (CRMs) to achieve specific regulatory properties. Interactions between bound TFs and cofactors stabilize the transcription-initiation machinery to enable gene expression. The regulation that is conferred by sequence-specific binding TFs is highly dependent on the three-dimensional structure of chromatin.

Source: Wasserman and Sandelin. *Applied bioinformatics for the identification of regulatory elements*. *Nat Rev Genet* (2004) vol. 5 (4) pp. 276-87. [PMID 15131651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131651/)

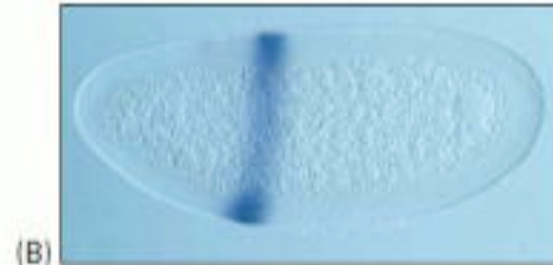
- Chez les métazoaires, certaines régions non-codantes couvrant ~200 à 500 paires de bases contiennent une combinaison de sites de liaison pour différents facteurs.
- Ces régions sont nommées *modules cis-régulateurs (MCR)*. Elles jouent le rôle d'intégrateurs de signaux de régulation.
- En fonction de la combinaison particulière de facteurs transcriptionnels présents dans la cellule, ils vont activer ou réprimer l'expression du gène voisin.
 - Activation -> « enhancers »
 - Répression -> « silencers »
- On peut tester leur activité en les associant à un « gène rapporteur » : les MCR ont la capacité d'activer l'expression de ce gène.

Les modules cis-régulateurs spécifiques de chaque bande d'*eve*

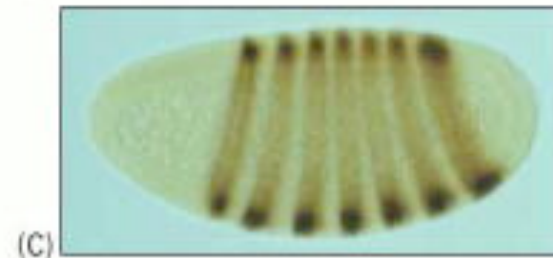
- Le gène *even-skipped* est exprimé en 7 bandes dans l'embryon de drosophile
- Chacune de ces bandes est activée par un module cis-régulateur particulier
- Le module cis-régulateur de la bande 2 contient des sites de liaison pour Krüppel, Bicoid, Giant et Hunchback.



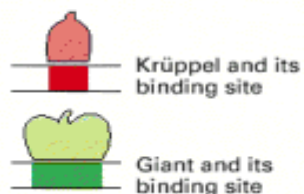
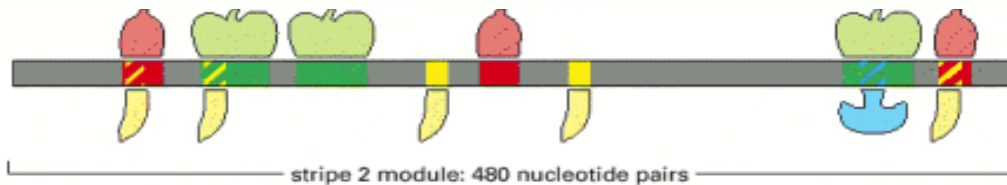
(A)



(B)

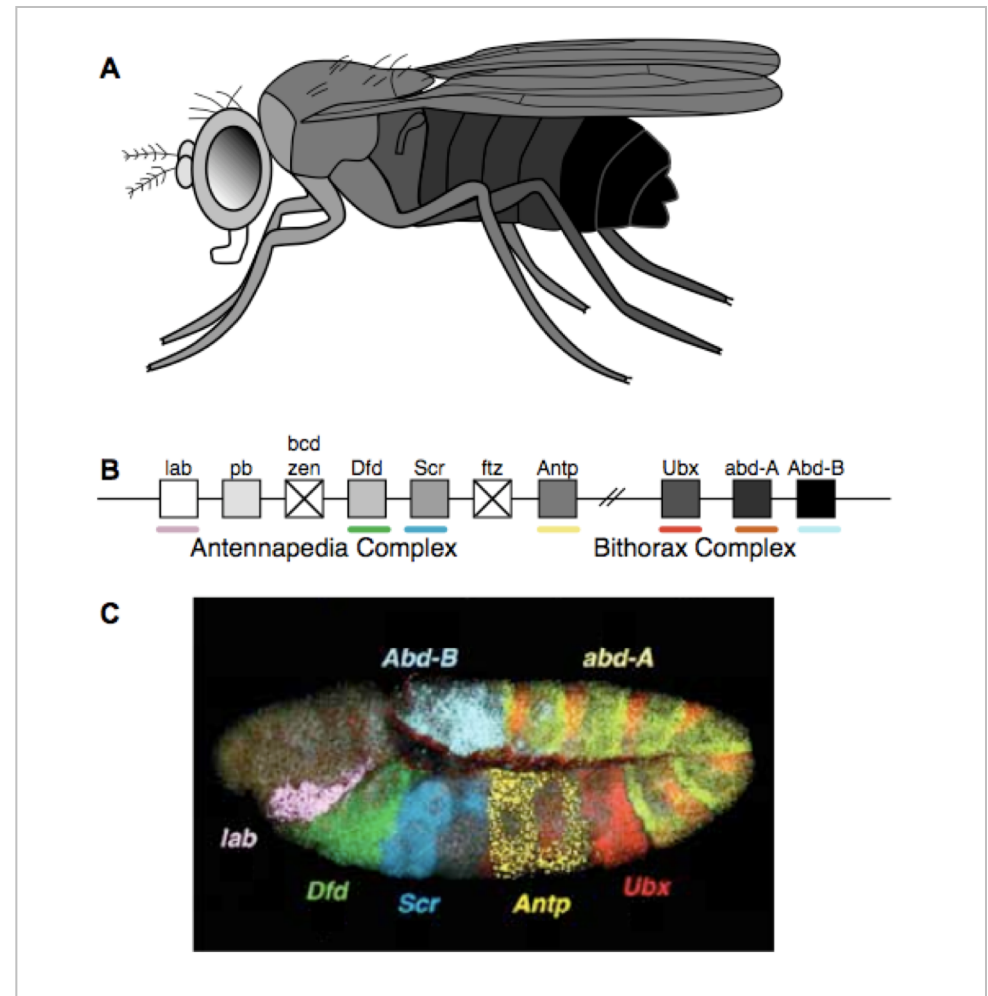


(C)



Specification of segmental identity

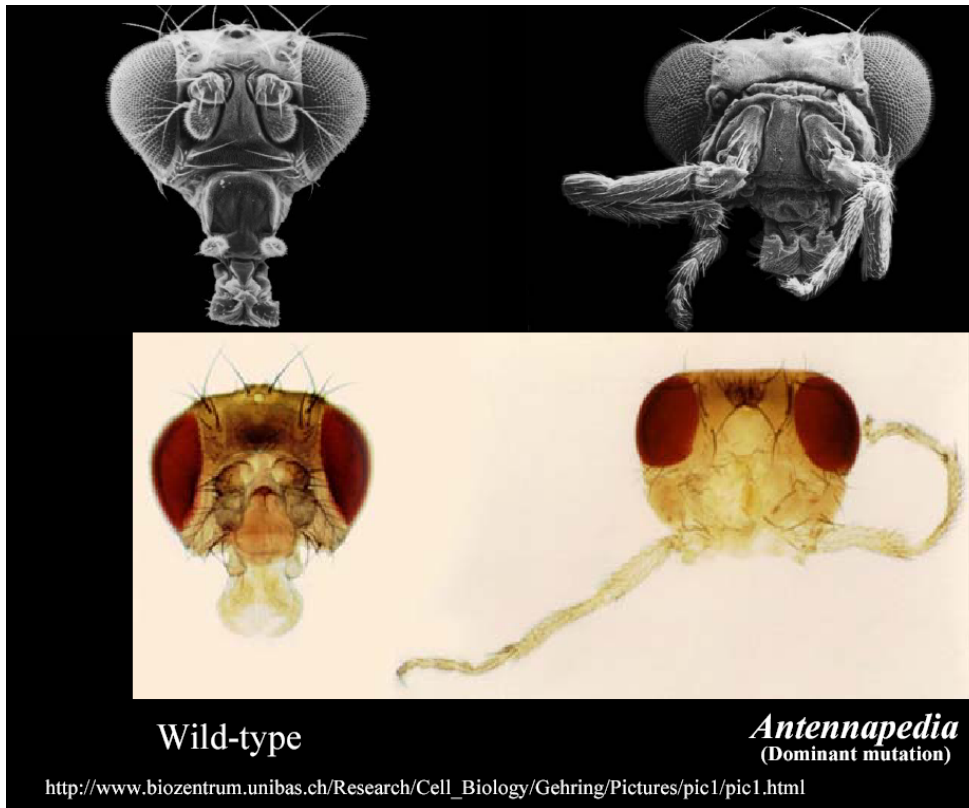
- After segmentation, each segment is committed to a particular « identity »: head, thorax, abdomen, ...
- This identity is specified by transcription factors belonging to the Hox family.
 - Bithorax complex
 - Antennapedia complex
- Each factor is expressed in a specific antero-posterior domain.



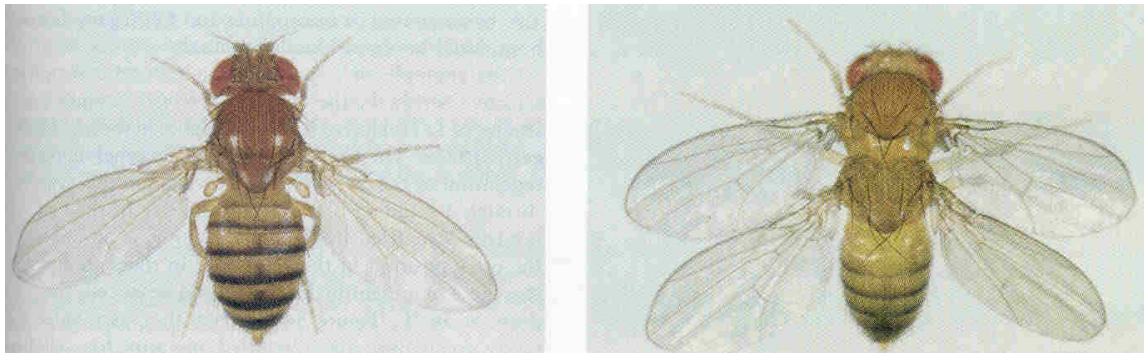
Sources of the Figures:

- Morgane Thomas-Chollier (2008). PhD Thesis, ULB
- Lemons & McGinnis (2006).

Définition phénotypique de la fonction

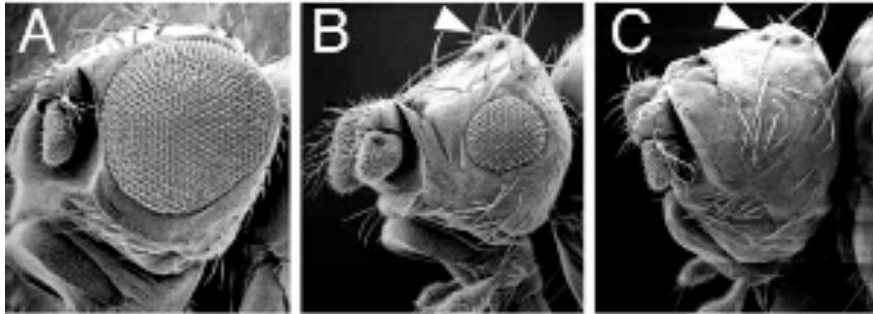


- Biologie du développement: le contrôle génétique de la morphogenèse a été démontré en isolant des mutants qui présentaient des déficiences morphologiques transmissibles selon les lois de Mendel.
- Exemples chez la drosophile
 - Chez le mutant *Antennapedia*, les antennes sont remplacées par des pattes.
 - Chez le mutant *bithorax-ultrabithorax* l'adulte porte 4 ailes au lieu de 2.



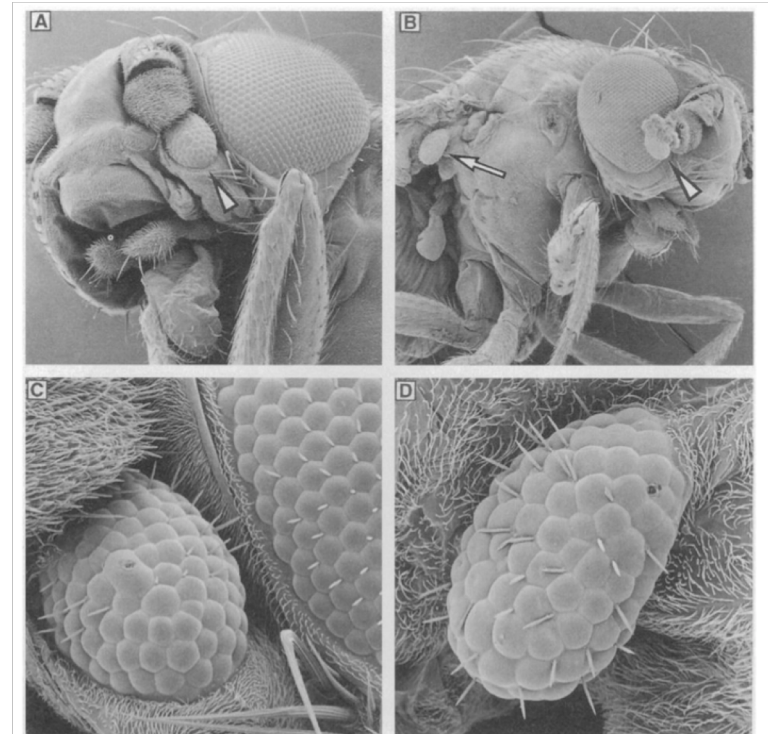
Le contrôle génétique du développement de l'oeil

Phénotype de perte de fonction: chez la mouche mutante *eyeless*, l'oeil est malformé (B) ou carrément absent (C).



Halder et al. *Eyeless* initiates the expression of both *sine oculis* and *eyes* absent during *Drosophila* compound eye development. *Development* (1998) vol. 125 (12) pp. 2181-91.

Phénotype de gain de fonction: des mouches chez lesquelles on force le gène *eyeless* à s'exprimer dans les antennes développent des structures optiques à la place des antennes (Figure E).



Halder, Callaerts and Gehring (1995). *Science*, 267, 1788-1792.

- Chez la souris, des mutations du gène *Small eye* provoquent une malformation de l'oeil.
- La protéine *eyeless* de drosophile présente XX% d'identité avec la protéine *Small eye* de souris.
- Quand on induit chez la drosophile l'expression du gène *Small eye* de souris, on obtient des yeux ectopiques.
- Ces yeux induits ont la structure des yeux d'insectes (oeil à facettes), et non de souris (oeil à cristallin).
- On regroupe sous le nom de *Pax6* les gènes *eyeless* (drosophile), *Small eye* (souris), *Aniridia* (humain), et les gènes correspondants chez d'autres espèces.

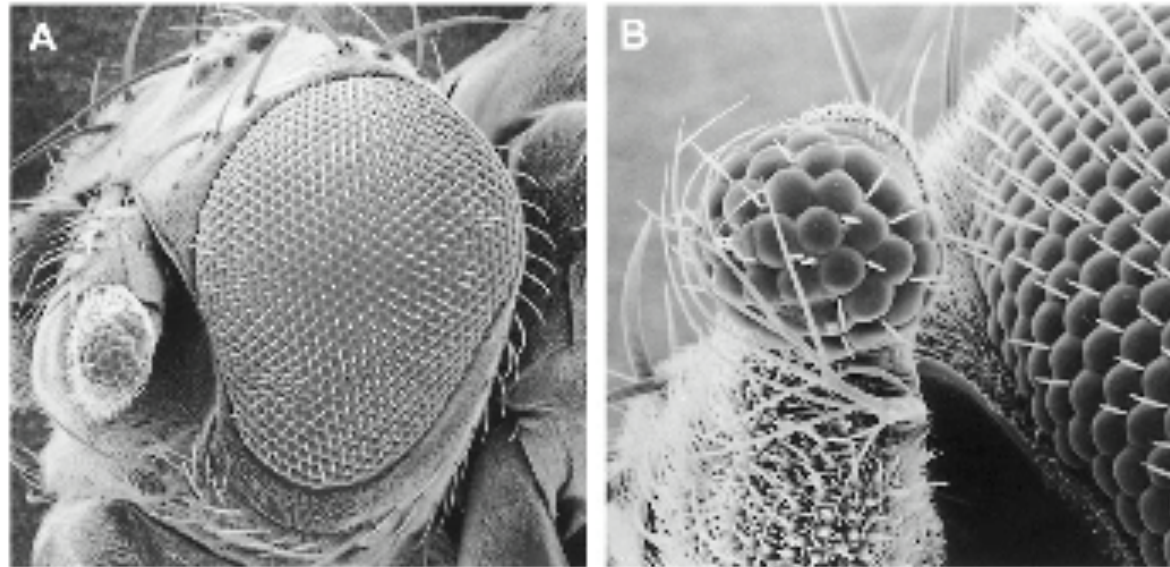


Figure 3. Ectopic *Drosophila* compound eye induced on the antenna by targeted expression of the mouse *Small eye* (*Sej*) (= *Pax6*) gene. (A) Overview. (B) Higher magnification. Scanning electron micrograph (REM Laboratory, University of Basel).

Urbilateria: le dernier ancêtre commun entre arthropodes et vertébrés

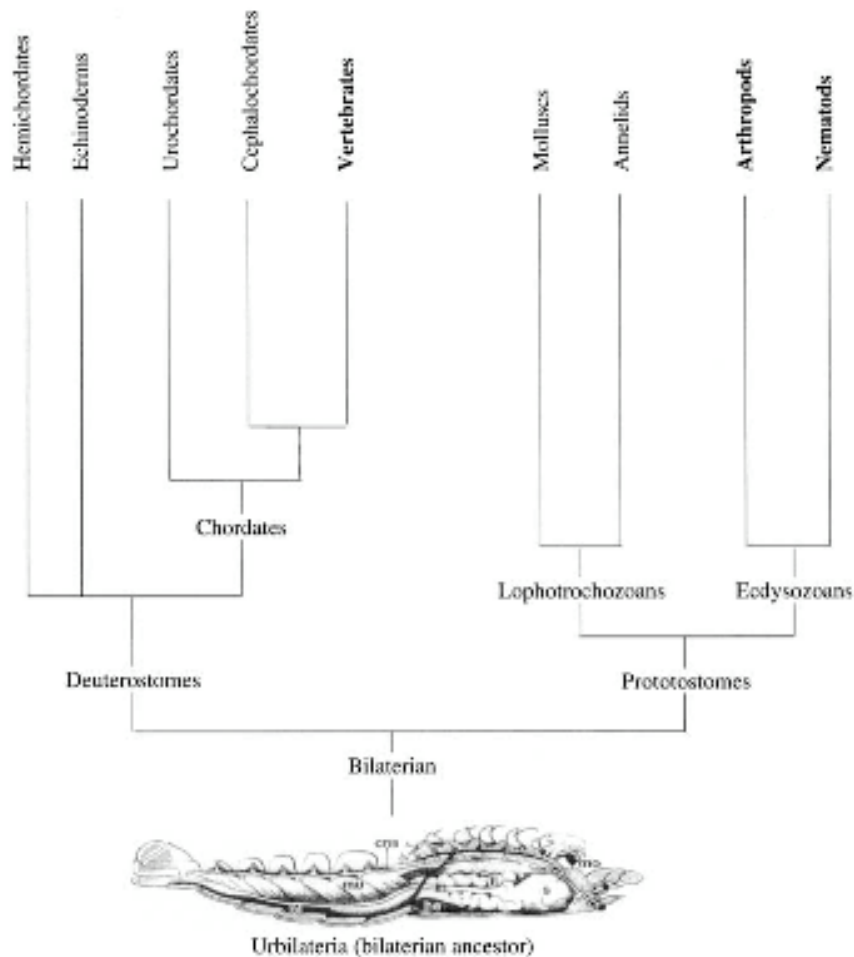
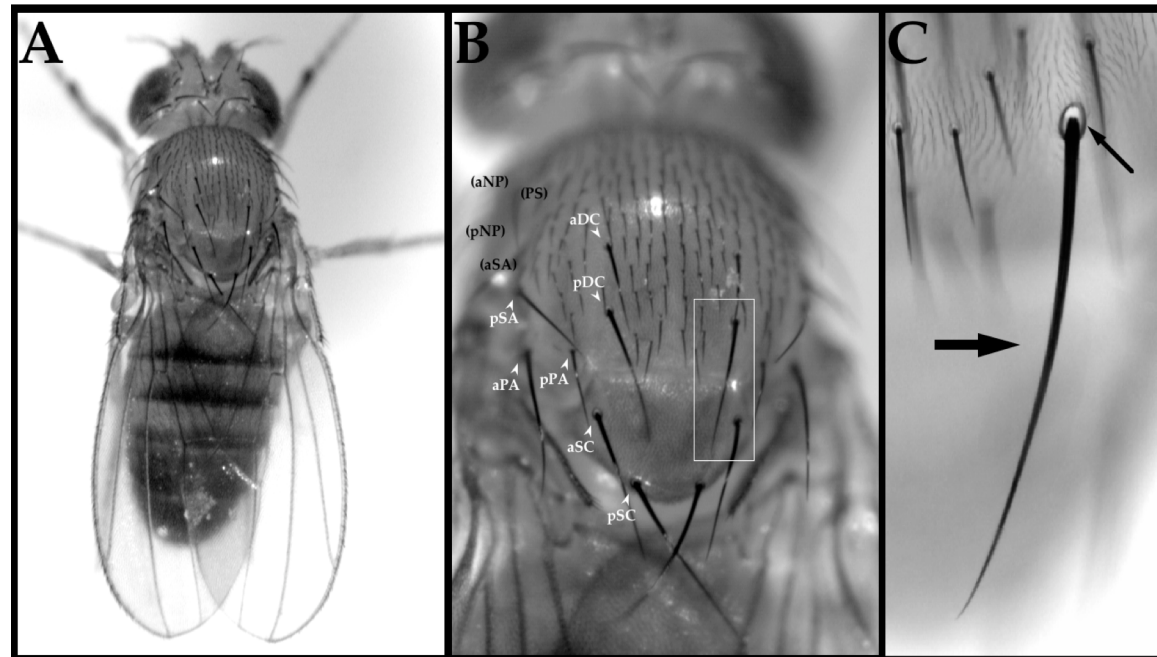


Fig. 1. Bilaterian simplified phylogeny. This is a simplified representation of bilaterian animals' phylogeny. Taxa that are analyzed in the present paper are represented in boldface. Some taxa whose relative position toward protostomes or deuterostomes groups is not clearly determined are not represented (i.e., rotifera, chaetognatha). The two main protostomes clades, Ecdysozoa and Lophotrochozoan, are indicated with representative taxa from these clades. A lot of protostomes whose positions are still under debate are not indicated in this tree. *Urbilateria* (the ancestor of all bilaterian) is represented at the root of the tree. The representation of *Urbilateria* is courtesy of E.M. DeRobertis.

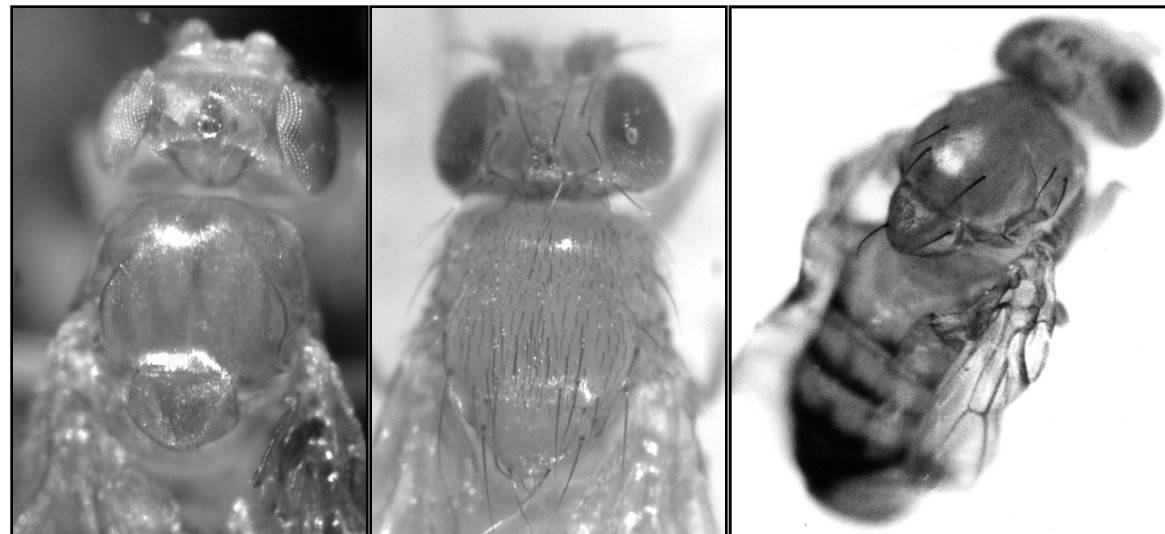
- On regroupe sous le nom de **bilatériens** toutes les espèces à symétrie bilatérale.
- Urbilateria est le nom de l'animal hypothétique qui était le dernier ancêtre commun de tous les bilatériens.
- Cet ancêtre devait déjà posséder les caractéristiques communes à tous les bilatériens
 - Système nerveux
 - Tube digestif
 - Vision
- On trouve déjà des traces fossiles de bilatériens datant de 550 millions d'années.
- On ne dispose cependant pas de traces fossile d'un urbilatérien. On pense donc qu'ils datent d'avant 550 Ma.

La détermination des organes sensoriels chez la drosophile

- Les organes sensoriels de la drosophile occupent des positions reproductibles entre individus, et spécifiques de l'espèce.
- Les positions où se forment ces organes sont déterminées par l'expression des gènes proneuraux (achaete et scute) à des moments précis et à des endroits précis durant le développement larvaire.
- **Perte de fonction:** les doubles mutants *achaete-scute* (*ac-sc⁻*) sont dépourvus de soies sensorielles.
- **Gain de fonction:** une expression renforcée d'achaete-scute provoque la formation de soies excédentaires.
- **Restauration** du phénotype de perte de fonction: l'expression contrôlée de scute chez des mutants *ac-sc⁻* à des moments précis du développement restaure les soies à des positions précises.



Phénotype sauvage



Perte de fonction
(*sc^{10.1}*)

Gain de fonction
(*Hw*)

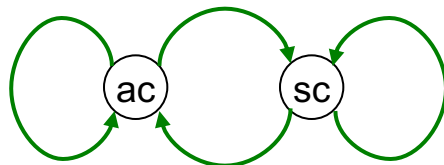
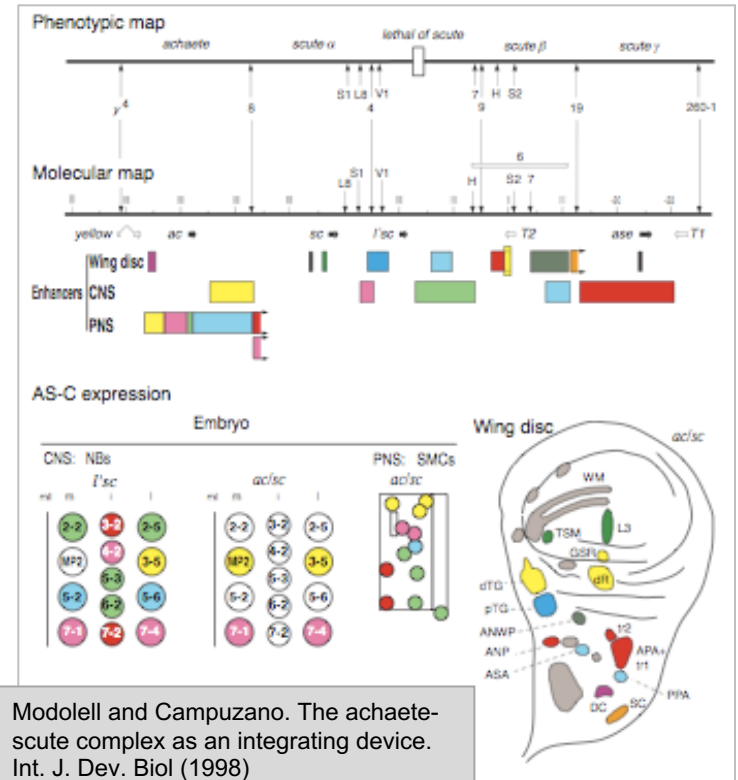
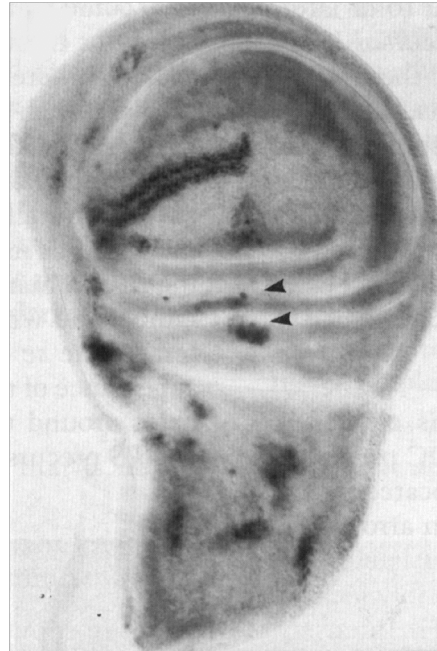
Restauration contrôlée de
la fonction (*sc^{10.1} + hs-sc*)

Proneural genes: the achaete-scute complex

- The achaete-scute complex includes 4 genes coding for paralogous transcription factors.
- These genes are expressed in specific groups of cells during development: the *proneural groups*.
- Auto- and mutual activation of *achaete* and *scute* commits cells to the neural fate.

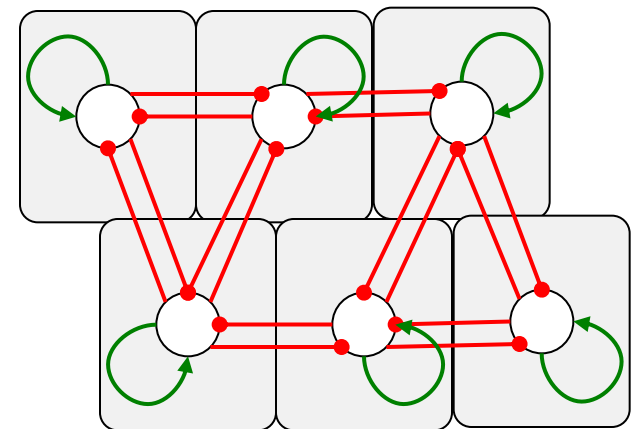
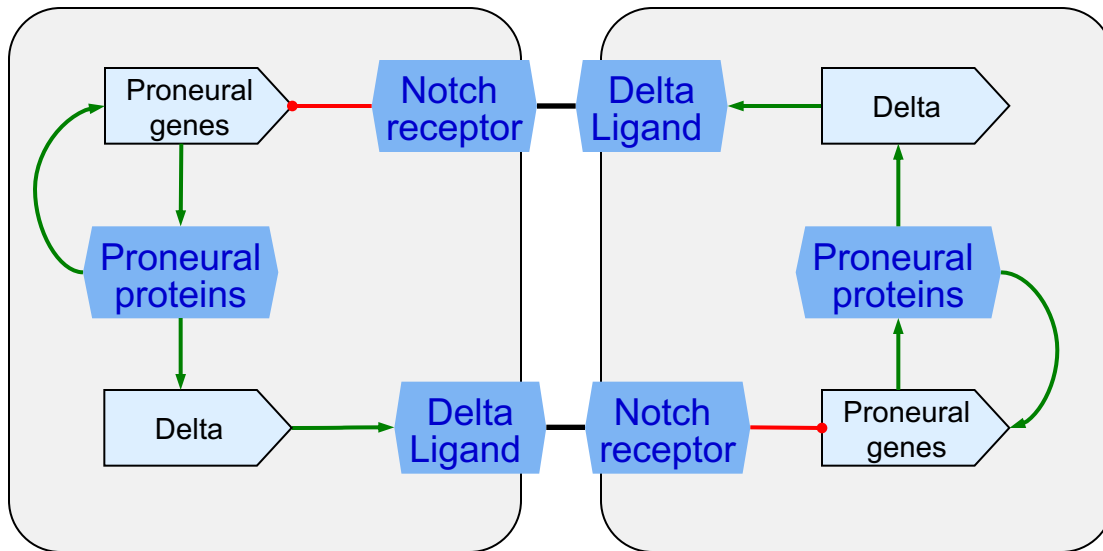


J. van Helden (1995).
Thèse de doctorat ULB.

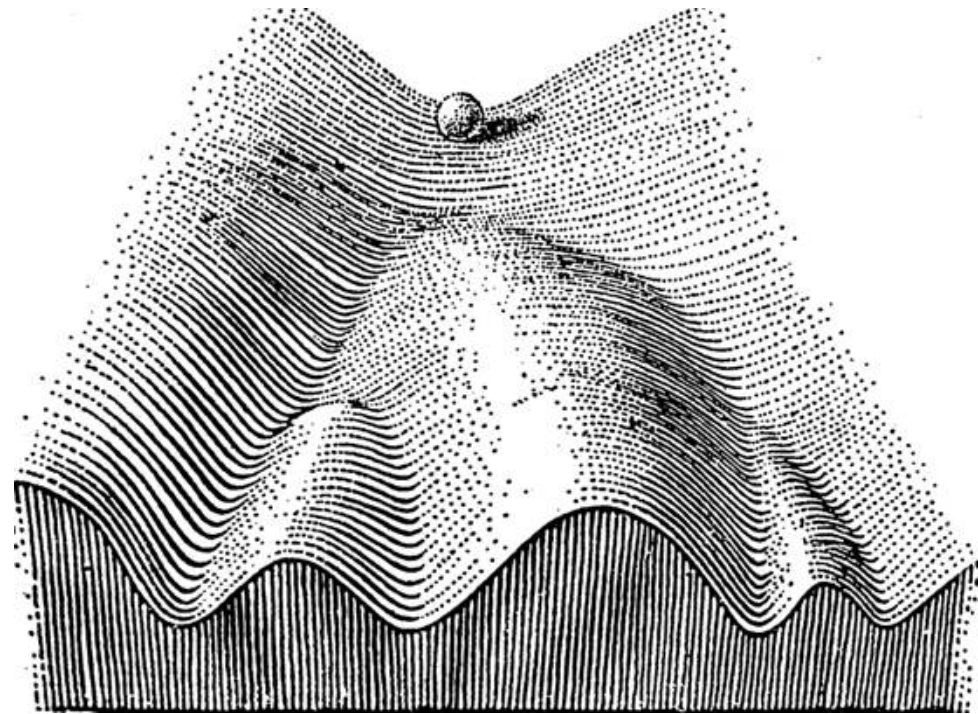


Lateral inhibition

- The lateral inhibition system is responsible for the spacing between sensory bristles.
- Mutations of this system (e.g. Delta) provoke groups of adjacent bristles in the palce were an isolated bristle should develop.
- The singularization of the sensory organ cell relies on a feedback loop.
 - positive,
 - based on negative interactions,
 - involving intra-cellular interactions.



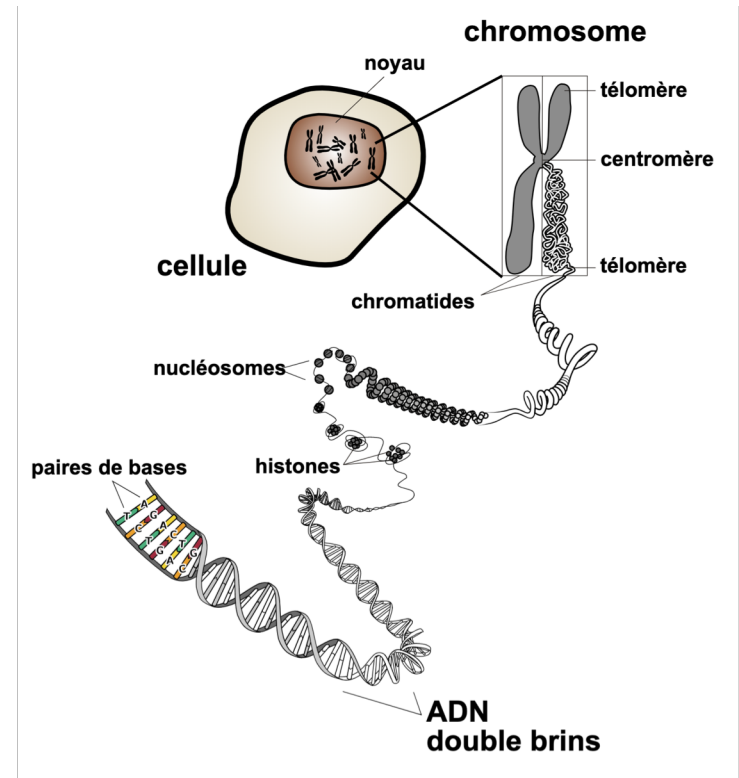
- Chaque facteur transcriptionnel active / réprime spécifiquement l'expression de certains gènes
- Les réseaux de régulation permettent de comprendre
 - L'adaptation cellulaire
 - Les voies de différenciation durant l'embryogénèse
- Questions ouvertes
 - Qu'est-ce qui explique la spécificité de la régulation ? (information des motifs de liaison)
 - Les boucles de rétroaction suffisent-elles pour expliquer
 - la stabilité des états épigénétiques ?
 - leur transmission au fil des divisions mitotiques ?
 - une éventuelle transmission trans-générationnelle des caractères phénotypiques ?



Mécanismes épigénétiques liés à des modifications de la chromatine

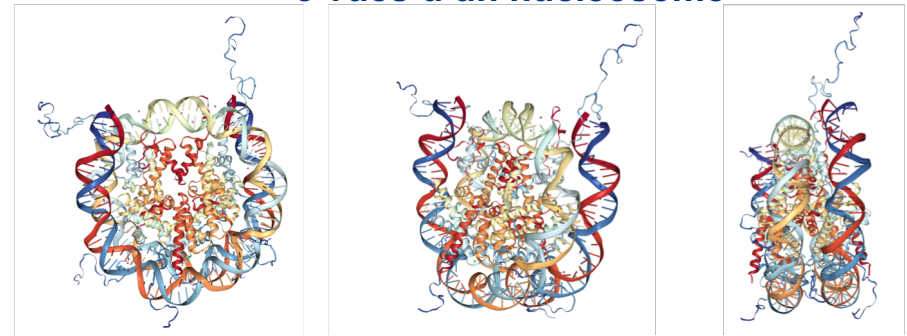
La chromatine

- Chez les eucaryotes, l'ADN est empaqueté dans le noyau cellulaire sous une forme très compacte, qui résulte d'une série de mécanismes successifs.
- La double hélice d'ADN s'enroule autour d'un complexe formé de 8 protéines appelées **histones**.
- On appelle « **nucléosome** » l'unité formée par un segment d'ADN enroulé autour d'un complexe d'histones.
- Pendant la mitose (division cellulaire), la chaîne de nucléosomes forme à son tour en enroulement hélicoïdal, qui en forme un second, ce qui produit la forme la plus compacte des chromosomes en forme de « X ».
- On appelle « **chromatine** » la forme compacte de l'ADN, qui est composée d'ADN, de protéines et d'ARN.



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2a/Chromosome_fr.svg

3 vues d'un nucléosome



<https://www.rcsb.org/3d-view/1KX5/1>

Modifications chromatiniennes affectant la transcription

- Différents types de modifications de la chromatine affectent la transcription.

Répression

- Méthylation ADN
- Méthylation histones
 - H3K9me3/4
 - H3K27me2/3
 - H4K20me3

Activité

- Méthylation histones
 - H3K4me2/3
 - H3K36me3
 - H3K78me3
- Acétylation histones

