

# Table des matières

<b>Préface</b> . . . . .	9
John S. MATTICK	
<b>Avant-propos</b> . . . . .	15
<b>Chapitre 1. Les ARN non codants : histoire et chronologie de leur découverte</b> . . . . .	17
1.1. La biologie des ARN, un centenaire d'histoire . . . . .	19
1.1.1. De la nucléine à la double hélice . . . . .	19
1.1.2. Le concept <i>RNA world</i> . . . . .	19
1.1.3. Les petits ARN bactériens : pionniers des ARN non codants . . . . .	21
1.1.4. Les micro-ARN et l'interférence ARN . . . . .	23
1.2. La découverte des longs ARN non codants durant l'ère pré-génomique. . . . .	25
1.2.1. H19 : le premier des longs ARN non codants de l'histoire. . . . .	25
1.2.2. Inactivation du X, l'eXISTence de XIST . . . . .	26
1.3. Du génome non codant vers le transcriptome non codant, l'avènement de l'ère génomique . . . . .	29
1.3.1. Le projet du génome humain : l'ADN génomique est essentiellement non codant . . . . .	30
1.3.2. La transcription permissive et la face cachée du génome. . . . .	31

<b>Chapitre 2. Définition et familles des longs ARN non codants . . .</b>	<b>35</b>
2.1. Le portrait du suspect idéal concernant les longs ARN non codants . . .	35
2.1.1. Le potentiel codant des ARN non codants . . . . .	35
2.1.2. La transcription des lncARN et l'organisation de leur transcrit . . . . .	37
2.1.3. Les signatures chromatinienne des gènes de lncARN . . . . .	38
2.1.4. L'expression des lncARN : leur stabilité, spécificité et abondance. . . . .	39
2.1.5. La répartition cellulaire des lncARN . . . . .	40
2.1.6. La structure des lncARN. . . . .	41
2.2. Classification des lncARN . . . . .	41
2.2.1. En fonction de leur taille. . . . .	42
2.2.2. En fonction de leur localisation par rapport aux promoteurs des gènes. . . . .	42
2.2.2.1. Les lncARN antisens. . . . .	43
2.2.2.2. Les lncARN bidirectionnels . . . . .	45
2.2.2.3. Les lncARN introniques et circulaires . . . . .	45
2.2.2.4. Les lncARN chevauchant les ARN messagers . . . . .	46
2.2.3. En fonction de leur positionnement par rapport à des éléments régulateurs de l'ADN . . . . .	46
2.2.3.1. Les lncARN dérivés des pseudogènes . . . . .	46
2.2.3.2. Les lncARN dérivés de régions ultraconservées . . . . .	47
2.2.3.3. Les lncARN contenant des répétitions . . . . .	47
2.2.3.4. Les lncARN des régions <i>enhancer</i> et promoteurs de gènes . . . . .	48
2.2.4. En fonction de leur biogenèse et dégradation . . . . .	49
2.2.5. En fonction de leur répartition dans la cellule . . . . .	51
2.2.6. L'annotation des lncARN : un challenge à relever . . . . .	51
 <b>Chapitre 3. Fonctions biologiques des longs ARN non codants . . .</b>	 <b>57</b>
3.1. ARN non codants : déchets ou éléments fonctionnels des génomes ? . . . . .	57
3.1.1. D'où viennent les ARN non codants ? . . . . .	57
3.1.2. Conservation et évolution des lncARN . . . . .	59
3.2. Fonctions des lncARN dans la diversité biologique . . . . .	60
3.3. Les fonctions répertoriées des lncARN . . . . .	61
3.3.1. Les lncARN « échafaudage » . . . . .	62
3.3.2. Les lncARN architecturaux (arcARN). . . . .	63
3.3.3. Les lncARN « guides » . . . . .	63

3.3.4. Les lncARN « leurres » . . . . .	63
3.3.5. Les lncARN compétiteurs des ARN endogènes (ceARN) . . . . .	64
3.3.6. Les lncARN précurseurs des miARN . . . . .	64
3.4. Classification en fonction de l'association à des processus biologiques . . . . .	65
<b>Chapitre 4. Les ARN non codants dans le développement . . . . .</b>	<b>67</b>
4.1. Inactivation du chromosome X . . . . .	67
4.1.1. Identification et expression de XIST . . . . .	67
4.1.2. Mécanisme de régulation de XIST . . . . .	68
4.2. L'empreinte génomique . . . . .	68
4.3. Régulation des gènes HOX . . . . .	69
4.3.1. Les lncARN agissant en <i>cis</i> . . . . .	69
4.3.2. Les lncARN agissant en <i>trans</i> . . . . .	71
4.4. Pluripotence par opposition à initiation de la différenciation cellulaire . . . . .	71
4.5. Développement du cerveau et du système nerveux central (SNC) . . . . .	73
4.5.1. Les lncARN abondants du système nerveux . . . . .	73
4.5.2. Les lncARN associés à l'expression des protéines du développement neuronal . . . . .	73
4.5.3. Les lncARN de la rétine . . . . .	74
4.5.4. Les circARN du cerveau . . . . .	74
4.6. Développement des autres organes . . . . .	75
4.6.1. Le cœur . . . . .	75
4.6.2. Les muscles du squelette . . . . .	75
4.7. Développement des cellules de la peau, du sang et adipeuses . . . . .	77
<b>Chapitre 5. Les longs ARN non codants et le cancer . . . . .</b>	<b>79</b>
5.1. Identifier les signaux des lncARN dans les transcriptomes de cancer . . . . .	82
5.2. Les lncARN, <i>drivers</i> des phénotypes de cancer . . . . .	84
5.2.1. LncARN, nouveaux suppresseurs de tumeurs ? . . . . .	84
5.2.2. Les circuits de prolifération . . . . .	86
5.2.2.1. LncARN et les voies hormonales . . . . .	86
5.2.2.2. LncARN et l'oncogène MYC . . . . .	86
5.2.3. Les circuits de longévité cellulaire . . . . .	88
5.2.3.1. LncARN et apoptose . . . . .	88

5.2.3.2. LncARN et télomères . . . . .	88
5.2.3.3. LncARN et stabilité du génome . . . . .	89
5.2.3.4. LncARN et cellules souches cancéreuses . . . . .	89
5.2.4. Les circuits de motilité cellulaire . . . . .	89
5.3. Les lncARN comme outils de diagnostic, pronostic et cibles thérapeutiques . . . . .	91
5.3.1. Diagnostic et pronostic. . . . .	91
5.3.2. Cibles thérapeutiques. . . . .	91
<b>Conclusion — Perspectives . . . . .</b>	<b>95</b>
<b>Glossaire . . . . .</b>	<b>97</b>
<b>Liste des acronymes . . . . .</b>	<b>103</b>
<b>Bibliographie . . . . .</b>	<b>115</b>
<b>Index . . . . .</b>	<b>151</b>