Découverte :
Sept problèmes fascinants posés par les récepteurs olfactifs

mer 6 Nov 2019 Guillaume DevaillyDécouverte 3

Le cinquième va vous étonner !

Introduction: l'olfaction, un sens assez bien compris et compréhensible

L'olfaction n'est peut-être pas le plus noble des sens, comparé à la vue ou l'ouïe par exemple, mais il s'agit d'un sens assez bien compris aujourd'hui. C'est notamment grâce aux travaux des biologistes Linda B. Buck et Richard Axel, récompensés par un prix Nobel de physiologie et de médecine en 2004. Essayons d'expliquer le principe de fonctionnement de ce sens, dans les grandes lignes et en simplifiant un peu.

> Attention, la suite de l'introduction est assez dense (principalement pour des questions de vocabulaire) mais ne vous inquiétez pas trop : le corps de l'article se veut accessible.

Des neurones olfactifs résident dans la paroi nasale, et projettent chacun des dendrites dans la muqueuse olfactive. Chaque neurone olfactif exprime un, et seulement un, gène de récepteur olfactif parmi un répertoire d'environ 400 gènes chez l'humain, et 1000 chez la souris ou le chien. Chaque gène de récepteur olfactif code pour un récepteur transmembranaire, de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Chaque récepteur viendra reconnaître un pattern spécifique de molécule (un récepteur peut reconnaître plusieurs molécules ayant le même pattern, une molécule odorante pourra être reconnue par plusieurs récepteurs[1]). Lorsqu'une molécule odorante entre dans la cavité nasale, elle vient interagir avec un (ou plusieurs) récepteur de neurone olfactif. Les neurones olfactifs exprimant ces récepteurs enverront alors des potentiels d'actions, à travers leur axone, vers le bulbe olfactif, zone du cerveau dédié à l'intégration des signaux olfactifs. Les neurones olfactifs exprimant un même récepteur olfactif sont répartis de manière diffuse et aléatoire dans la muqueuse olfactive, mais projettent leurs axones vers un même glomérule du bulbe olfactif. Dans le bulbe olfactif, il semble donc y avoir un encodage spatial du signal olfactif, une odeur, reconnue par un ou plusieurs récepteurs olfactifs, et qui activera un ou plusieurs glomérules précis du bulbe olfactif, formant ce qui est parfois appelé une « carte glomérulaire olfactive ». Le bulbe olfactif et le reste du cortex se chargent ensuite de traduire ce signal électrique spatialisé en sensation odorante.

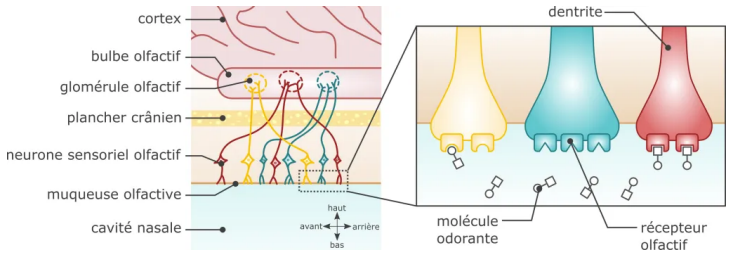


Schéma illustrant l'organisation du système olfactif : L'encart de droite est un zoom de la partie gauche. Image : Isabelle Stévant

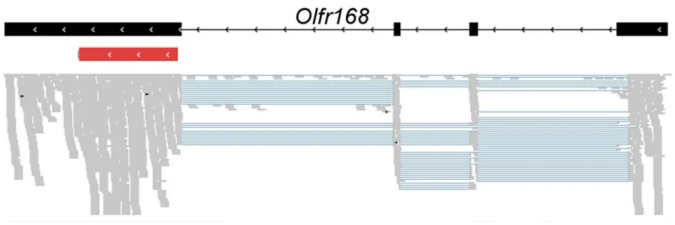
Désolé pour ce matraquage d'informations, mais tout ça pour dire que vu de loin, le fonctionnement de ce sens semble assez bien compris et compréhensible. Nous allons toutefois voir qu'il reste un bon nombre de mystères à résoudre, la plupart concernant directement la bioinformatique !

Problème 1 : un défi pour l'annotation des génomes

Il y a chez l'humain environ 400 gènes de récepteur olfactifs, soit tout de même 2% des gènes codant pour des protéines (une proportion qui monte à 5% chez le chien et la souris !). Mais combien exactement ?

Les gènes des récepteurs olfactifs sont courts, souvent mono-exoniques, évoluant vite, et assez peu conservés. Ils sont donc facilement soumis à une pseudogénisation (transformation d'un gène, fonctionnel, en un pseudogène, non fonctionnel) suite à une accumulation de mutations. Ainsi, annoter précisément quels sont les récepteurs olfactifs géniques, et quels sont les récepteurs olfactifs pseudogéniques n'est pas une tâche facile.

Ces gènes ne sont exprimés que dans un seul tissu, et un seul gène à la fois par cellule. Il est donc assez délicat d'avoir des transcrits complets pour tout les gènes de récepteurs olfactifs par simple séquençage ARN. L'annotation Ensembl / GENCODE de ces gènes a pu être défaillante, notamment en 3'UTR et en 5'UTR, ce qui a poussé certains chercheurs à définir des annotations alternatives pour ces gènes chez la souris[2].



En noir : le modèle du gène murin *Olfr168* proposé par Ibarra-Soria et al., PLOS GENETICS (2014)[2]. En rouge : le modèle du gène *Olfr168* tel que proposé par Ensembl à l'époque. En gris et bleu : les reads RNA-seq ayant servie à l'annotation. Image : CC-BY 4.0 Ibarra-Soria et al., PLOS GENETICS (2014).

Le raffinement de ces annotations est un travail toujours en cours[3].

Problème 2 : évolution et taux dN/dS

Il y a un grand nombre de gènes de récepteur olfactifs dans les génomes de mammifères, et par conséquent la plupart, pris individuellement, ne sont pas essentiels. Sauf cas particulier, n'avoir que 399 récepteurs au lieu de 400 n'aboutit pas à une baisse importante de *fitness*. Ces gènes sont donc soumis à une assez faible pression de sélection. Un des moyens de mesurer l'intensité de la sélection dans une région du génome codant pour une protéine est de calculer le ratio dN/dS de la région (aussi appelé ratio Ka/Ks), c'est-à-dire compter le ratio entre le nombre de variants non synonymes et le nombre de variant synonymes (corrigé par le nombre de sites disponibles). Un ratio dN/dS proche de 1 indique une sélection nulle, un ratio proche de 0 indique une très forte sélection. Le ratio dN/dS des récepteurs olfactifs est d'en moyenne 0.35 chez le chien[4] (avec de très larges variations entre les gènes), un ratio très élevé pour des gènes protéiques. Il y a donc un paradoxe apparent : si la force de sélection sur ces gènes est faible (formation de nombreux pseudogènes, ratio dN/dS élevé), comment maintenir sur le long terme l'efficacité de ce sens ? Il semble y avoir un équilibre plus ou moins stable entre pseudogénisation de gènes de récepteurs olfactifs, et création de nouveaux gènes, par duplications ou re-génisation de pseudogènes. A noter que si ~60% des régions de récepteurs olfactifs sont des pseudogènes chez l'humain (~800 pseudogènes pour ~400 gènes), ces proportions sont inversées chez la souris et le chien (seulement ~20% de pseudogènes et 80% de gènes)[5].

Cette famille de gènes constitue donc une formidable opportunité pour étudier la formation de nouveaux gènes, la pseudogénisation de gènes, ou pour établir des phylogénies entre populations proches.

Problème 3 : les structures 3D des récepteurs

Nous connaissons maintenant un répertoire de plus de mille gènes de récepteurs olfactifs, qui doivent reconnaître plusieurs centaines de surfaces moléculaires différentes. Il s'agit là d'un fabuleux défit dans la résolution structurale des combinaisons récepteurs - ligands. Imaginez la mine d'or, une fois qu'on aura résolu ces centaines de surfaces moléculaires et leurs interactions. Peut-êtres seront nous alors capable de désigner artificiellement des récepteurs spécifiques à n'importe quelle molécule ? Cela dit, nous n'y sommes pas, et de loin. Une recherche sur la base de données de structure de protéine PDB (Protein Data Bank) ne donne rien de bon. Il y a bien quelques tentatives de prédictions[6], mais il y a surtout un gros déficit de données expérimentales. Alors au boulot les biologistes structuraux, résolvez-nous toutes ces structures !

Problème 4 : l'identification des couples récepteurs - ligands

Mais au fait ! Avant de vouloir résoudre les structures des interactions récepteurs - ligands, ce serait peut-être bien de savoir quels récepteurs reconnaissent quels ligands, non ? Ça pourrait permettre la construction de nez artificiels basés sur des bio-membranes incorporant des récepteurs olfactifs sélectionnés. Un article de 2015[7] estimait que seul 10% des 400 récepteurs olfactif chez l'homme avaient (au moins) un ligand publié dans la littérature. Il resterait donc une bonne grosse partie du chemin à parcourir. En attendant de pouvoir tout tester, certains font là encore des prédictions[8].

Problème 5 : la régulation de l'expression des gènes

Chaque neurone de la muqueuse olfactive exprime fortement un, et seulement un, récepteur olfactif parmi le répertoire de plusieurs centaines de gènes, et de façon mono-allélique ! Cette observation a été faite il y a longtemps (par hybridation in situ, et RT-PCR en cellule unique[9]), et a été confirmée à de nombreuses reprises, par exemple par séquençage ARN de cellules uniques[10].

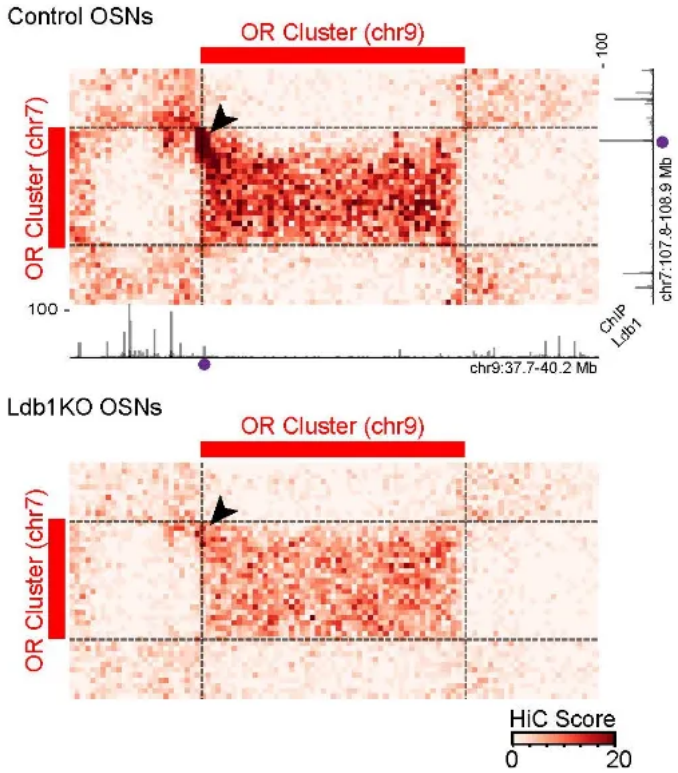
Quel mécanisme permet une telle expression stochastique, forte et mono-allélique, d'un unique gène parmi un répertoire de plusieurs centaines de gènes ?

Une des premières hypothèses émises fut un événement de recombinaison homologue, qui aurait déplacé le gène lui-même dans un unique locus du génome permettant son expression. Si une telle hypothèse vous semble farfelue, rappelez-vous qu'un événement similaire à lieu lors de la genèse des lymphocytes T et B : la recombinaison V(D)J aboutissant à la formation d'un très large répertoire de récepteurs et anticorps immunitaire ! C'était donc une hypothèse vraisemblable. Cependant elle a été assez vite rejetée expérimentalement.

On peut aussi imaginer que chaque gène de récepteur olfactif aurait un facteur de transcription unique permettant son activation, et que chaque neurone n'exprimerait qu'un seul de ces facteurs de transcription ? Outre le fait que nous n'avons jamais trouvé ces centaines de gènes de facteurs de transcriptions qui seraient responsable chacun de l'expression d'un unique gène de récepteur olfactif, cela ne ferait que repousser le problème sans le résoudre : comment en effet exprimer de façon unique et stochastique, un et seulement un, de ces facteurs de transcription dans chaque cellule ?

Le mystère commence à être élucidé grâce à deux technologies à la mode, le *machine learnin*g et le HiC !

Tout d'abord, il faut savoir que les gènes de récepteurs olfactifs sont en fait localisés en clusters de gènes sur le génome, c'est-à-dire regroupés en série d'une grosse dizaines de gènes. En 2014, des chercheurs[11] ont identifié une combinaison de marques épigénétique singulières retrouvé au niveau des deux *enhancers* de gènes de récepteur olfactif connus à l'époque (dans le détail, un *peak* de digestion par la DNAse I associé à un enrichissement en *H3K27ac*, *H3K4me1*, et un appauvrissement en *H3K79me3* et *H3K27me3*). Ils ont entré cette signature dans l'algorithme SICER[12], et après plusieurs étapes de filtrations (régions spécifiquement marquées dans la muqueuse olfactive, distance au récepteur olfactif le plus proche), les auteurs ont identifié 35 nouveaux *enhancers* de gènes de récepteurs olfactifs ! On en connaît maintenant 63, dénommés « *Greek Islands* ». Par hybridations *in situ*, les auteurs ont ensuite montré que ces *enhancers* se réunissaient physiquement via une interaction *trans* (impliquant des régions situées sur des chromosomes différents) en un unique corps nucléaire (*nuclear body*) spécifique des neurones de récepteurs olfactifs. Ils ont retrouvés ces interactions *trans* par HiC, confirmé depuis par d'autres[13].



Interactions entre deux clusters de gènes de récepteurs olfactifs, un situé sur le chromosome 9 (horizontalement), l'autre situé sur le chromosome 7 (verticalement), mesuré par la technique du HiC. En haut : cellules normales, en bas : cellules où le gène *Lbd1* a été invalidé (la fréquence des contacts semble alors diminuer). OSN : Neurones sensoriels olfactifs. Image : CC-BY 4.0, Monahan et al. bioRxiv (2018)

Ce corps nucléaire particulier, formé entre autres via l'action des gènes *Lhx2* et *Ldb1*, agit comme un unique *super-enhancer*, qui regroupe la majorité des *enhancers* de gènes olfactifs (il ne peut donc s'en former qu'un seul par cellule !), mais qui n'accepte en son sein qu'un unique gène de récepteur olfactif ! Cette théorie explique donc assez bien l'expression forte, unique, mono-allélique, des gènes de récepteurs olfactifs. Il reste à comprendre la topologie fine de ce corps nucléaire nouveau, pour comprendre par quels mécanismes ce dernier ne permet l'expression que d'un seul gène.

Problème 6 : la convergence glomérulaire

Les neurones exprimant le même récepteur olfactif sont éparpillés au sein de la muqueuse olfactive, à l'intérieur du nez (il y existe un certain zonage, mais qui ne change rien au problème). Mais leurs uniques axones convergent tous vers un même glomérule de la zone olfactive du cortex cérébral. Comment expliquer cela ? On peut imaginer plusieurs scénarios :

1. On pourrait imaginer une naissance des neurones olfactifs dans les glomérules. Chaque glomérule serait issu d'un même précurseur ayant déjà choisi quel récepteur exprimer. Puis une migration des neurones vers la muqueuse olfactive aurait lieu, chaque neurone laissant traîner derrière lui son axone. Cette hypothèse élégante est malheureusement non supportée par les faits : la genèse des neurones olfactifs à lieu dans la paroi nasale, pas dans le cortex.
2. Il faudrait alors imaginer une fonction de guidage axonal par chimiotactisme de chaque récepteur olfactif ? Peut-être trouve-t-on au sein de chaque glomérule une molécule olfactive reconnue par les neurones y convergeant ? Il semble cependant assez farfelu d'imaginer la synthèse localisée de plusieurs centaines de molécules odorantes différentes au sein même du cerveau. On pourrait aussi imaginer que chaque récepteur, en plus de reconnaître un pattern moléculaire, puisse se reconnaître lui même et se différencier des centaines d'autres récepteurs olfactifs ? Cette double contrainte semble assez peu probante, car elle suggère une coévolution de deux domaines moléculaires, concurremment sur plusieurs centaines de gènes !
3. Peut-être que chaque neurone se projette indépendamment dans la zone olfactive du cortex, puis, chaque axone cherche ses axones «frères» s'activant en même temps que lui. C'est-à-dire que les axones s'agglomèreraient spontanément à chaque fois que des potentiels d'actions débarqueraient simultanément. On peut par exemple imaginer que le passage d'un potentiel d'action puisse exposer brièvement des molécules d'adhésions cellulaires à la surface des axones[14]. On appelle ce système « guidage axonal dépendant de l'activité » aboutissant à une « convergence glomérulaire ». Il y aurait donc une phase d'éducation nécessaire à la mise en place de la sensation olfactive, le temps que chaque axone retrouve ses copains d'activations. C'est la théorie en vogue du moment[15]. Cependant, elle n'explique pas pourquoi les glomérules issus de neurones exprimant un même récepteur olfactif sont généralement placé au même endroit dans les bulbes olfactifs droite et gauche d'un individu, mais aussi au même endroit d'un individu à l'autre ! Cela serait lié au fait que chaque récepteur olfactif traduirait le signal olfactif via des niveaux d'activations un peu différents du signal médié par cAMP, et que ces niveaux de signaux cAMP serviraient au positionnement grossier des glomérules dans le bulbe olfactif[16]. Ainsi la convergence glomérulaire serait expliquée par un mécanisme de guidage dépendant

de l'activation, et la position de chaque glomérule serait globalement identique d'un individu à l'autre car chaque gène de récepteur olfactif aurait un niveau d'activation de la voie de signalisation cAMP intrinsèquement légèrement différents des autres.

Problème 7 : la neurogenèse adulte

Les neurones olfactifs sont exposés au milieu extérieur dans la cavité nasale. Ils ont pour mission de détecter des molécules olfactives, dont certaines, telles les molécules aromatiques par exemple, peuvent être assez toxiques. On comprend donc aisément que ces neurones sont moins protégés que ceux du cortex, et qu'ils subissent une forte mortalité. Heureusement, cette mortalité importante est compensée par une neurogenèse continue, y compris à l'âge adulte ! Peut-être êtes-vous au courant du débat, assez ancien, mais toujours d'actualité, de savoir si il y a un peu de neurogenèse limitée dans nos cerveaux adultes, ou si il n'y en a aucune. Pour un résumé de la situation, je vous renvoie à cet article. En plus des neurones de la muqueuse olfactive, la neurogenèse adulte semble aussi avoir lieu pour les neurones du bulbe olfactif[17] !

Avec le vieillissement de la population, résultant de la fantastique baisse de mortalité liés aux maladies infectieuses, les maladies neurodégénératives prennent de l'ampleur, et l'étude de la neurogenèse adulte est donc un enjeu biomédical majeur pour essayer de contrer leurs effets dévastateurs.

Conclusion

J'espère que j'aurais réussi à vous faire découvrir quelques mystères entourant le sens de l'olfaction. Pour certains, nous sommes en passe de les résoudre. Pour d'autre, le brouillard reste épais. Dans tous les cas, je suis persuadé d'une chose : les réponses viendront en grande partie de la biologie computationnelle !

Je serai aussi très curieux de savoir quel point (évoqué ici ou non) vous étonne ou vous fascine le plus dans le système olfactif. Dites-le-nous en commentaire.

Je ne travaille pas sur les récepteurs olfactifs, et n'ai qu'une connaissance très superficielle de la littérature du domaine. Ce billet n'est d'ailleurs en aucun cas une revue exhaustive de la littérature. Je vous demande de m'excuser si j'ai oublié de citer des références clefs du domaine. N'hésitez pas à m'en faire part en commentaire, et je m'efforcerai de les rajouter dans le texte.

Merci à mes adorables relecteurs Kevin Gueuti, M4rsu et Plopp, ainsi qu'à nos formidables éditeurs du blog. Merci à ZaZo0o pour sa splendide illustration de l'introduction.

Bibliographie

1. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck L. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*. 1999;96(5):713-723. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089886.
2. Ibarra-Soria X, Levitin M, Saraiva L, Logan D. The olfactory transcriptomes of mice. *PLoS Genet*. 2014;10(9):e1004593. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187969.
3. Barnes IHA, Ibarra-Soria X, Fitzgerald S, et al. Expert Curation of the Human and Mouse Olfactory Receptor Gene Repertoires Identifies Conserved Coding Regions Split Across Two Exons. September 2019. doi:10.1101/774612
4. Robin S, Tacher S, Rimbault M, et al. Genetic diversity of canine olfactory receptors. *BMC Genomics*. 2009;10:21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144169.
5. Gilad Y, Man O, Glusman G. A comparison of the human and chimpanzee olfactory receptor gene repertoires. *Genome Res*. 2005;15(2):224-230. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687286.
6. Kim S, Goddard W. Predicted 3D structures of olfactory receptors with details of odorant binding to OR1G1. *J Comput Aided Mol Des*. 2014;28(12):1175-1190. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224127.
7. Mainland J, Li Y, Zhou T, Liu W, Matsunami H. Human olfactory receptor responses to odorants. *Sci Data*. 2015;2:150002. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977809.
8. Chepurwar S, Gupta A, Haddad R, Gupta N. Sequence-based prediction of olfactory receptor responses. *Chemical Senses*. September 2019. doi:10.1093/chemse/bjz059
9. Chess A, Simon I, Cedar H, Axel R. Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell*. 1994;78(5):823-834. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087849.
10. Saraiva L, Ibarra-Soria X, Khan M, et al. Hierarchical deconstruction of mouse olfactory sensory neurons: from whole mucosa to single-cell RNA-seq. *Sci Rep*. 2015;5:18178. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670777.
11. Markenscoff-Papadimitriou E, Allen W, Colquitt B, et al. Enhancer interaction networks as a means for singular olfactory receptor expression. *Cell*. 2014;159(3):543-557. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417106.
12. Xu S, Grullon S, Ge K, Peng W. Spatial clustering for identification of ChIP-enriched regions (SICER) to map regions of histone methylation patterns in embryonic stem cells. *Methods Mol Biol*. 2014;1150:97-111. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743992.
13. Monahan K, Horta A, Lomvardas S. LHX2- and LDB1-mediated trans interactions regulate olfactory receptor choice. *Nature*. 2019;565(7740):448-453. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626972.
14. Albeanu D, Provost A, Agarwal P, Soucy E, Zak J, Murthy V. Olfactory marker protein (OMP) regulates formation and refinement of the olfactory glomerular map. *Nat Commun*. 2018;9(1):5073. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498219.
15. Schwarting G, Henion T. Regulation and function of axon guidance and adhesion molecules during olfactory map formation. *J Cell Biochem*. 2011;112(10):2663-2671. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618591.
16. Imai T, Sakano H. Odorant receptor-mediated signaling in the mouse. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18(3):251-260. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721880.
17. Brann J, Firestein S. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci*. 2014;8:182. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018692.

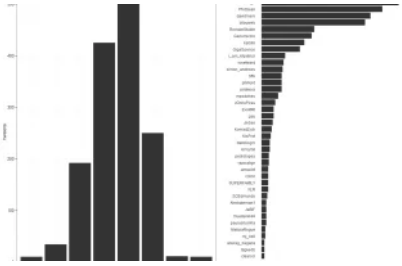
Partager :

Articles similaires



L'intérêt d'une communauté scientifique bioinformatique
jeu 17 Oct 2019
Dans "Opinion"

La nuit de l'info 2012
On vient de tomber sur cette information chez bioinfo-fr.net et on a décidé de la faire suivre au plus vite. Vous trouverez l'essentiel des renseignements sur le site officiel de la manifestation. La nuit de l'info 2012 est lancée. Le principe ? Si vous êtes étudiant et que vous avez…
jeu 22 Nov 2012
Dans "Conférence"



ECCB - le bilan
jeu 18 Oct 2012
Dans "Conférence"

- **À propos de Guillaume Devailly**
- Après une thèse en cancérologie à Lyon et un postdoc en bioinformatique à Édimbourg, je suis chercheur à l'INRA Toulouse depuis fin 2017. Régulation transcriptionnelle et épigénétique. Twitter: @G_Devailly

Catégorie: Découverte | Tags: Génomique, hic, neurones, récepteurs olfactifs, régulation de la transcription, sens
S'abonner au flux de commentaires de cet article

3 commentaires sur “Sept problèmes fascinants posés par les récepteurs olfactifs”

1.

Gwenaelle

novembre 6, 2019 à 2:51

Hey !

Merci pour cet article complexe mais vraiment intéressant. Il aura fallut plusieurs lectures de certains passage pour comprendre vu que ce n'est pas mon domaine 🙂

Quelques petites questions pour aider cette compréhension et aussi satisfaire une certaine curiosité :
* Tu parles de pattern de molécule, ça désigne la conformation 3D des molécules ou plus ?
* En quoi le déplacement du gène dans un unique locus entraine une forte expression d'un seul gene/recepteur ?
* Existe-il un lien entre l'unique corps nucléaire et les TAD/compartiments géniques ?
* T'es allé assez vite sur la conclusion "1 super enhancer par cellule" et il n'accepte qu'un seul gène dedans. Tu dis qu'il va falloir chercher à comprendre comment ce super enhancer n'exprime qu'un gène, mais je me pose une autre question : Comment ce gène unique est sélectionné par chaque type de cellule correspondant à un recepteur ?

Répondre

- ### Guillaume Devailly

  novembre 7, 2019 à 10:25

  Merci pour ces questions qui me permettent de préciser quelques points sur lesquels je suis passé trop vite dans l’article.

  - Tu parles de pattern de molécule, ça désigne la conformation 3D des molécules ou plus ?
    → Ça désigne bien la conformation 3D + d’autres trucs de chimistes : la surface électrostatique, la capacité à faire des ponts hydrogènes ou à générer des forces de van der Valls, l’hydrophobicité et peut-être d’autres trucs que j’aurais oublié de mes cours de chimie. En effet, même si la conformation 3D du récepteur et du ligand son compatible, si les deux sont chargés positivement ils n’interagiront pas. C’est donc l’ensemble de ces propriétés que j’ai mis dans le mot « pattern moléculaire ».

  - En quoi le déplacement du gène dans un unique locus entraine une forte expression d'un seul gene/recepteur ?
    → Ah oui ! Super question. L’idée est que les gènes des récepteurs olfactifs seraient fortement réprimé par défaut. Un seul enhancer de type « greek island » ne suffirait pas à activer la transcription, il faudrait l’action combinée d’un grand nombre d’enhancers, situé sur des chromosomes différents.
    Cela dit, tout n’est pas encore démontré. Pour en savoir plus, vous pouvez jeter un œil sur les discussions de ces articles : https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.033 et https://doi.org/10.1038%2Fs41586-018-0845-0
    Vous y découvrirez plus de détails que j’ai passé sous silence : rétro-action stabilisatrice une fois que l’expression d’un gène de récepteur olfactif dépasse un certain seuil, différentiation des neurones bloqué tant que le choix du gène a exprimé n’est pas sélectionné, mécanisme de séparation de phase de la chromatine aboutissant au rapprochement des enhancers « greek island », etc.

  - Existe-il un lien entre l'unique corps nucléaire et les TAD/compartiments géniques ?
    → Ce qui est décrit pour l’instant c’est l’interaction d’enhancers situé sur des chromosomes différents, où a une grande distance l’un de l’autre. Un TAD est un domaine continue de quelques mégabases, bien plus grand qu’un enhancer qui fait plutôt quelques kilobases. Il est possible que cet hypothétique corps nucléaire coïncide avec des TAD bien définit, mais ce n’est pas vraiment regardé je crois. Un des problèmes étant que chaque neurone sensoriel aura des enhancers et un gène de récepteur olfactif différent de ses voisines et que le HiC va mélanger tout ça.

  - T'es allé assez vite sur la conclusion "1 super enhancer par cellule" et il n'accepte qu'un seul gène dedans. Tu dis qu'il va falloir chercher à comprendre comment ce super enhancer n'exprime qu'un gène, mais je me pose une autre question : Comment ce gène unique est sélectionné par chaque type de cellule correspondant à un récepteur ?
    → l’hypothèse du moment est que ce soit une sélection au hasard des gènes de récepteurs olfactifs, au gré des fluctuations de la chromatine lors de la différentiation neuronale, puis verrouillage/stabilisation pour que le même gène reste exprimé. Attention, ici, si on suppose une sélection au hasard, on sait que ce n’est pas un choix uniforme ! Certains récepteurs sont globalement choisis plus souvent que d’autres. Il faudrait essayer de corréler la distance entre chaque récepteur olfactif avec l’enhancer « greek island » le plus proche versus sa fréquence d’expression au sein des neurones sensoriels olfactif, pour voir si ce ne serait pas là l’une des sources dans le biais de ce choix au hasard.

  J’en profite pour rappeler l’ordre des événements :
  Les neurones sensoriels olfactifs naissent dans la muqueuse du nez, choisissent chacun définitivement quel récepteur olfactif ils vont exprimer (au hasard), puis projettent leur axone vers le cerveau, via des nerfs olfactifs. Dans le bulbe olfactif, région du cerveau, les axones des neurones exprimant le même récepteur se rejoigne dans une même structure anatomique appelé glomérule, alors même que le corps des neurones en question tapisse un peu au

hasard la paroi du nez !
Les axones des neurones des récepteurs olfactifs ne font que quelques centimètres de long, le nez n'étant pas si loin des deux bulbes olfactifs : https://fr.wikipedia.org/wiki/Bulbe_olfactif#/media/Fichier:Head_olfactory_nerve.jpg
En revanche, les axones des neurones sensoriels ou moteurs rejoignant le bout du pied ou de la main à la moelle épinière font prêt d'un mètre de long !

Répondre

2.

Jerome Golebiowski

décembre 2, 2019 à 11:59

Excellent dossier, félicitations pour cette revue de grande qualité. Les récepteurs olfactifs restent fascinants, c est vrai !
Les approches numériques permettent dans bien des cas d identifier leurs fonctions, leurs ligands ou leurs mécanismes de signalisation. On attend avec impatience une structure 3D!

Répondre

Laisser un commentaire

Entrez votre commentaire...

← Précédent Suivant →

Recherche

La boutique officielle de Bioinfo-fr.net !

Portez haut les couleurs de votre blog de bioinfo préféré !



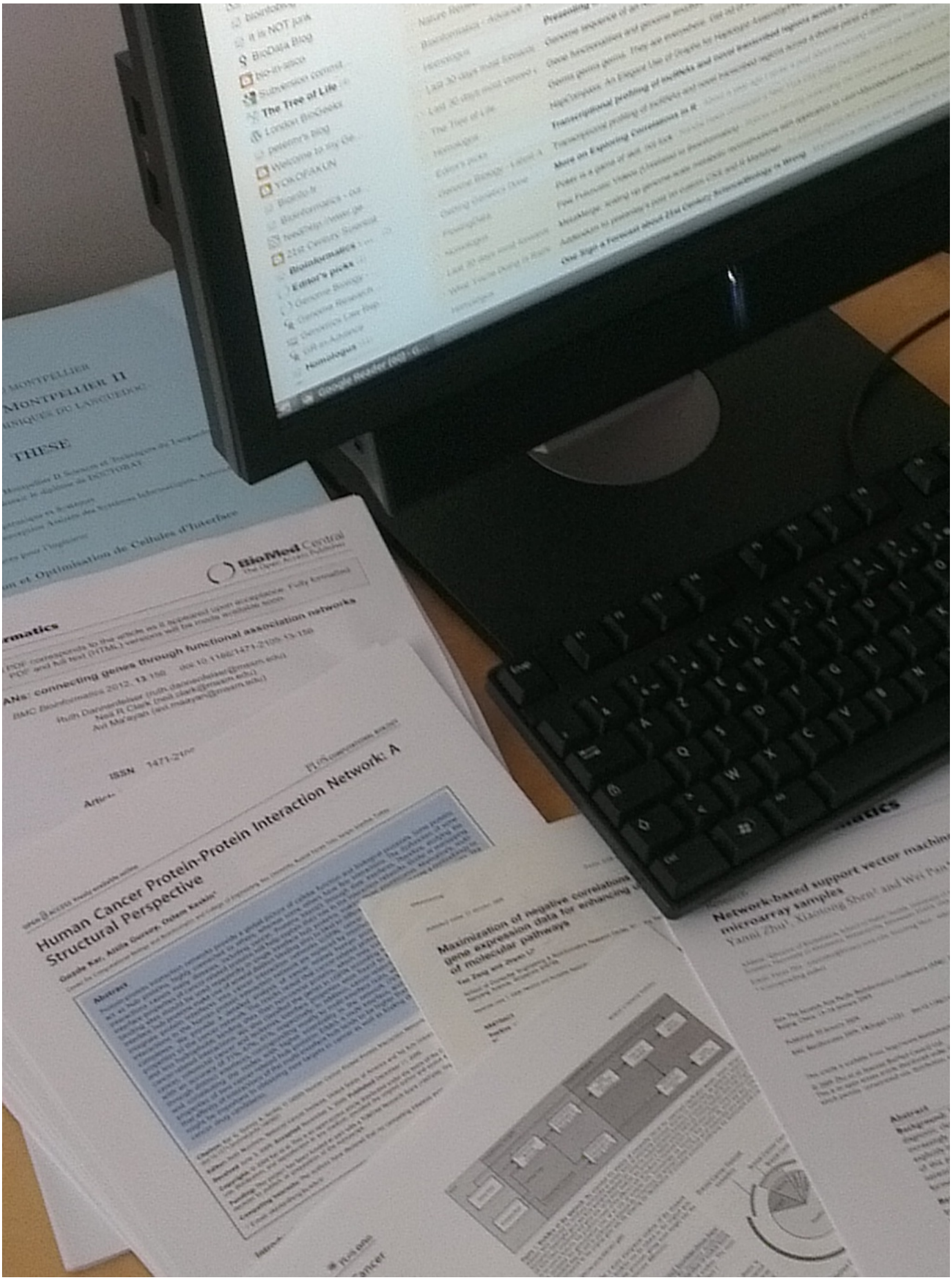
Les profits nous aideront à maintenir le blog et à vous faire de beaux cadeaux :)

Les snippets de Bioinfo-fr

Partagez vos bouts de code !

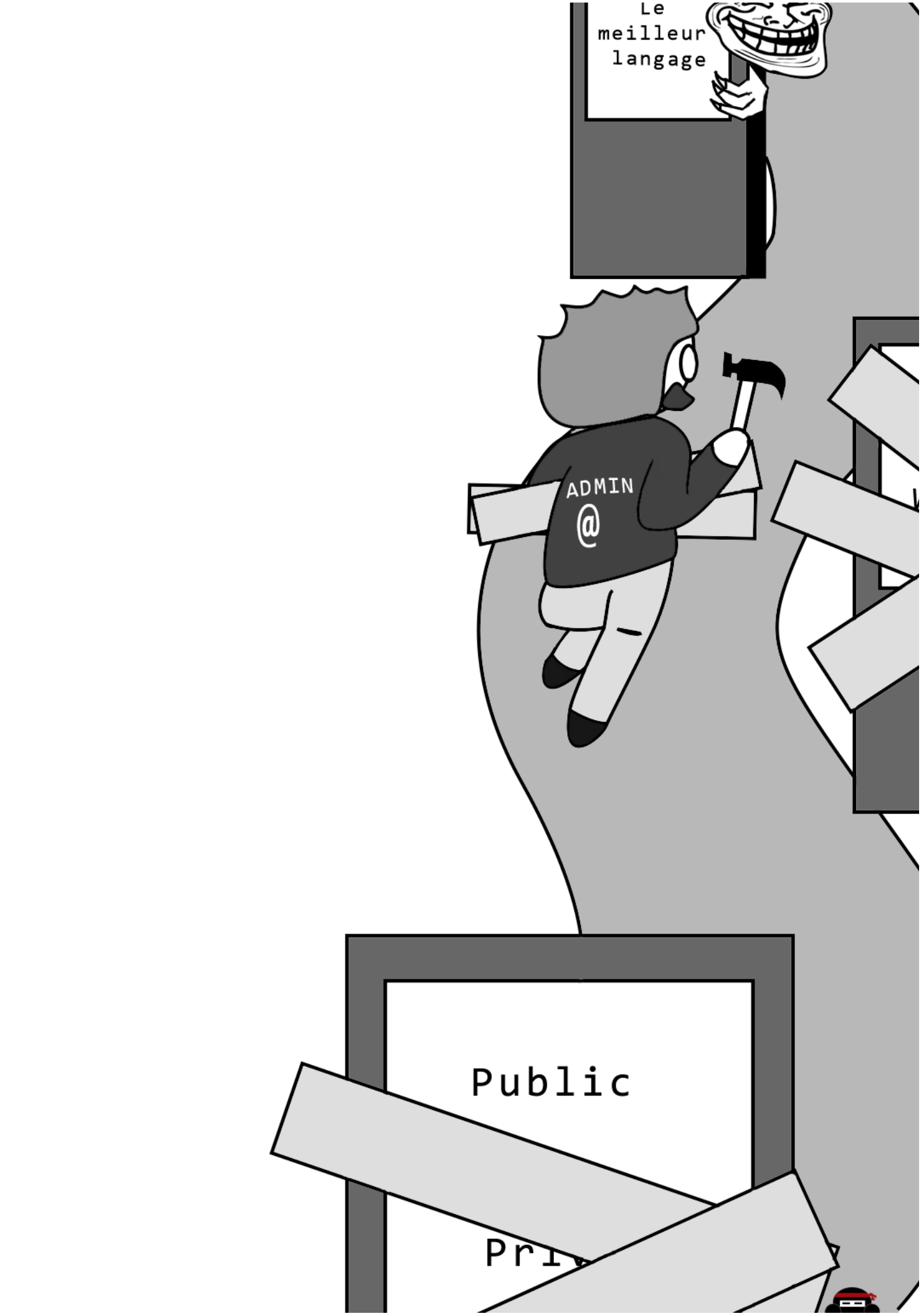
canSnippet

Articles au hasard



[Comment organiser sa veille en Bioinformatique ?](#)
ven 14 Sep 2012





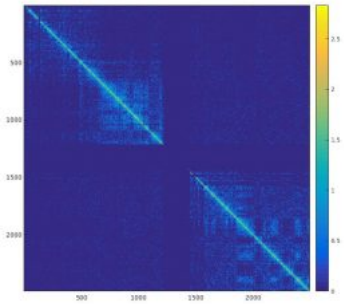
[Pendant ce temps sur le canal IRC (#1)]

lun 5 Oct 2015



- L'intérêt d'une communauté scientifique bioinformatique
  jeu 17 Oct 2019

- ELIXIR, un savant mélange de pays
  mer 20 Nov 2013



- Vous ne savez pas comment analyser vos données Hi-C? Exemple d'utilisation de HiC-pro
  jeu 30 Mar 2017

Liens

- BioStar
- canSnippet
- JeBiF
- Les Bioinformations
- SFBI

Catégories

- Actualité (17)
- Astuce (36)
- Bioinformatique (1)
- Brèves (9)
- Conférence (13)
- Contribuer (1)
- Découverte (116)
- Didacticiel (60)
- Editorial (59)
- En image (11)
- Entretien (13)
- Formation (14)
- J'ai lu (9)
- Journal Club (5)
- Opinion (31)
- Suivez l'guide (28)

Commentaires récents

- Pierre-Edouard Guerin dans Ce qu'il faut voir sur une carte de contact chromosomique
- Ismael dans BLAST en pratique
- Pauline dans Télécharger des données de séquençage sur le NCBI.. pour les débutants!
- SOFIAN BATON dans LaTeX : les lettres (de motivation) !
- Gwenaelle dans Pourquoi et comment déposer un package R sur Bioconductor ?

Étiquettes

ADN analyse base de données bioinformatique code Communauté concours conférence débutant Découverte edito emploi formation GenBank Génomique Interview JeBiF JOBIM langage LaTeX master modélisation Métagénomique NCBI NGS outil Perl phylogénie pipeline programmation protéine Python R rentrée script

SFBI SQL statistiques strip séquençage thèse Tips tutoriel vacances visualisation

Sauf mention contraire, tous les contenus sont publiés sous licence CC-by-SA 2.0 et supérieure.

Pour les scripts et binaires, référez-vous à la licence associée attribuée par l'auteur.

Pour tout renseignement supplémentaire : admin AT bioinfo-fr.net.

Design: imago-fr.org.
Aller en haut