



Organisation du Noyau

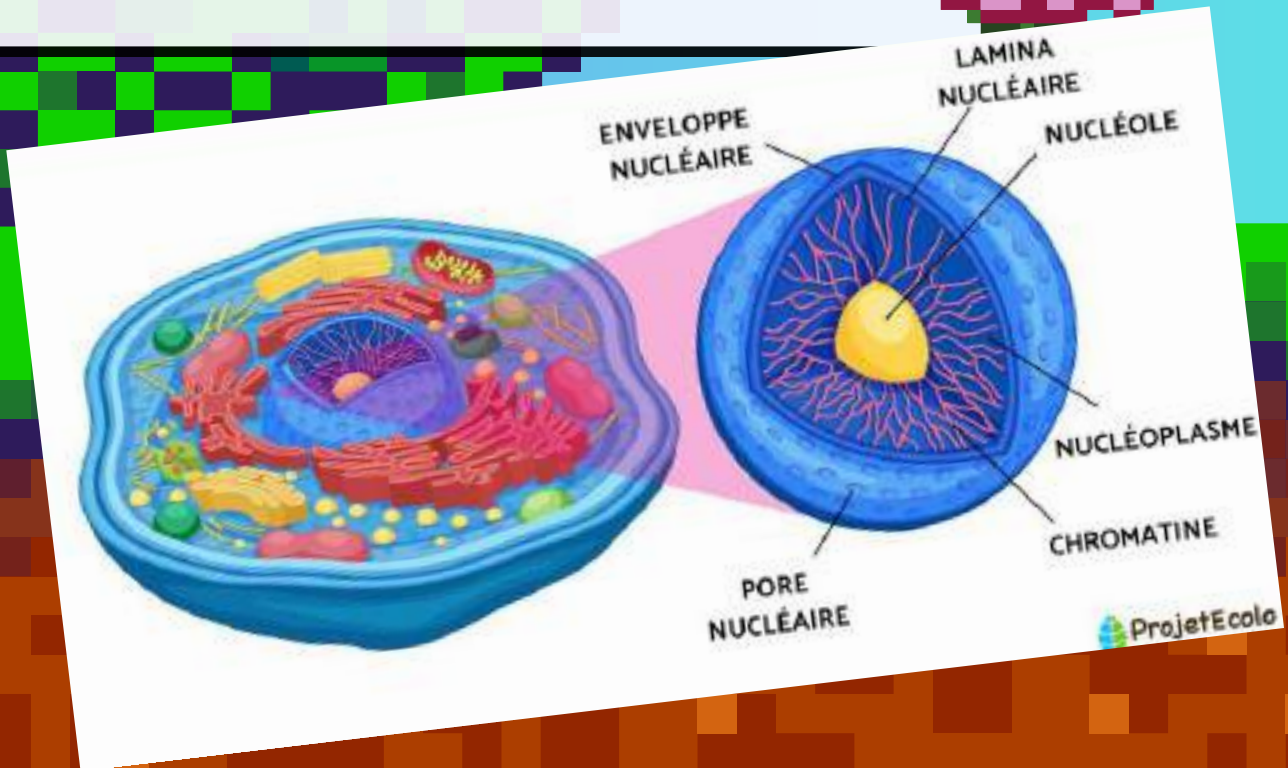
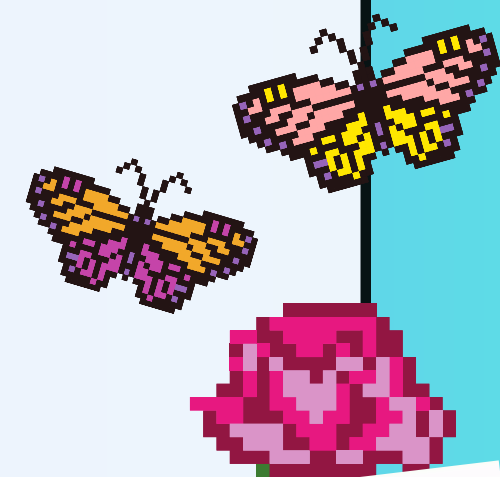
C'est parti

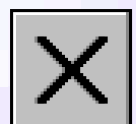


Bienvenue jeunes néo-P1!

Vous êtes désormais à la TUT'Rentrée ! Il est temps pour vous d'être de véritables étudiants en médecine.
L'objectif du jour : plonger dans le lieu le plus important de la cellule. J'appelle le noyau !!!!!

Suivant





Notion de relation génotype-phénotype

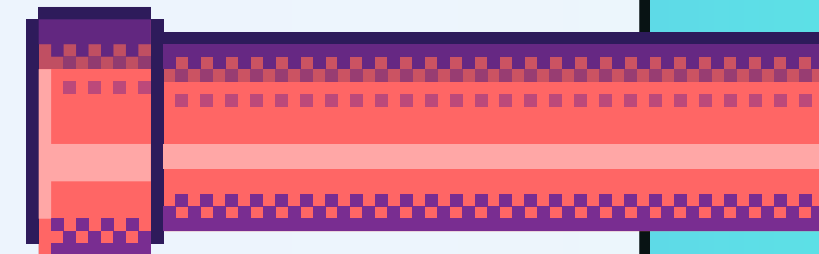


A. ÉTAPES DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE

- **Génome** = ensemble des séquences d'ADN présents dans les chromosomes

– ADN → transcription → ARN

– **Transcriptome** = ensemble des ARNs

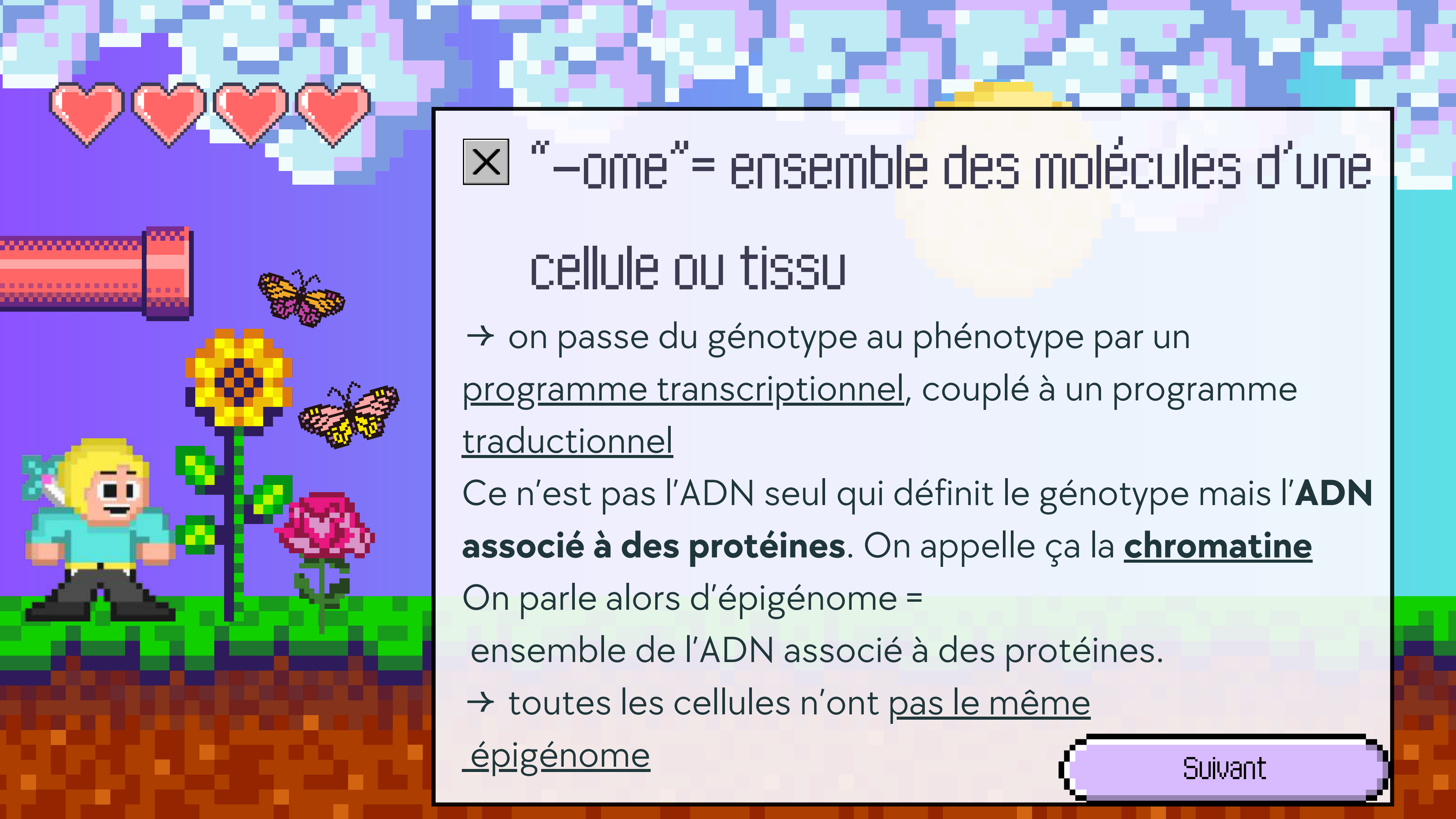


ATTENTION : un **SEUL génome par cellule**, mais pas le même transcriptome =
expression phénotypique du génome

- ARN → traduit en protéine

→ **protéome** = ensemble des protéines → un seul protéome par cellule





✘ “-ome” = ensemble des molécules d’une cellule ou tissu

→ on passe du génotype au phénotype par un programme transcriptionnel, couplé à un programme traductionnel

Ce n’est pas l’ADN seul qui définit le génotype mais l’**ADN associé à des protéines**. On appelle ça la chromatine

On parle alors d’épigénome =

ensemble de l’ADN associé à des protéines.

→ toutes les cellules n’ont pas le même épigénome

Suivant



B. L'expression des gènes

Il existe des gènes ON et des gènes OFF

ON = s'expriment / OFF = ne s'expriment pas

gène ON → transcrit en ARN → subissent
phénomène d'épissage → transporté vers le
cytoplasme → traduit en protéine

gène ON/OFF dépend du programme
transcriptionnel

décision ON/OFF dépend de signaux exogène
ou endogène

Suivant

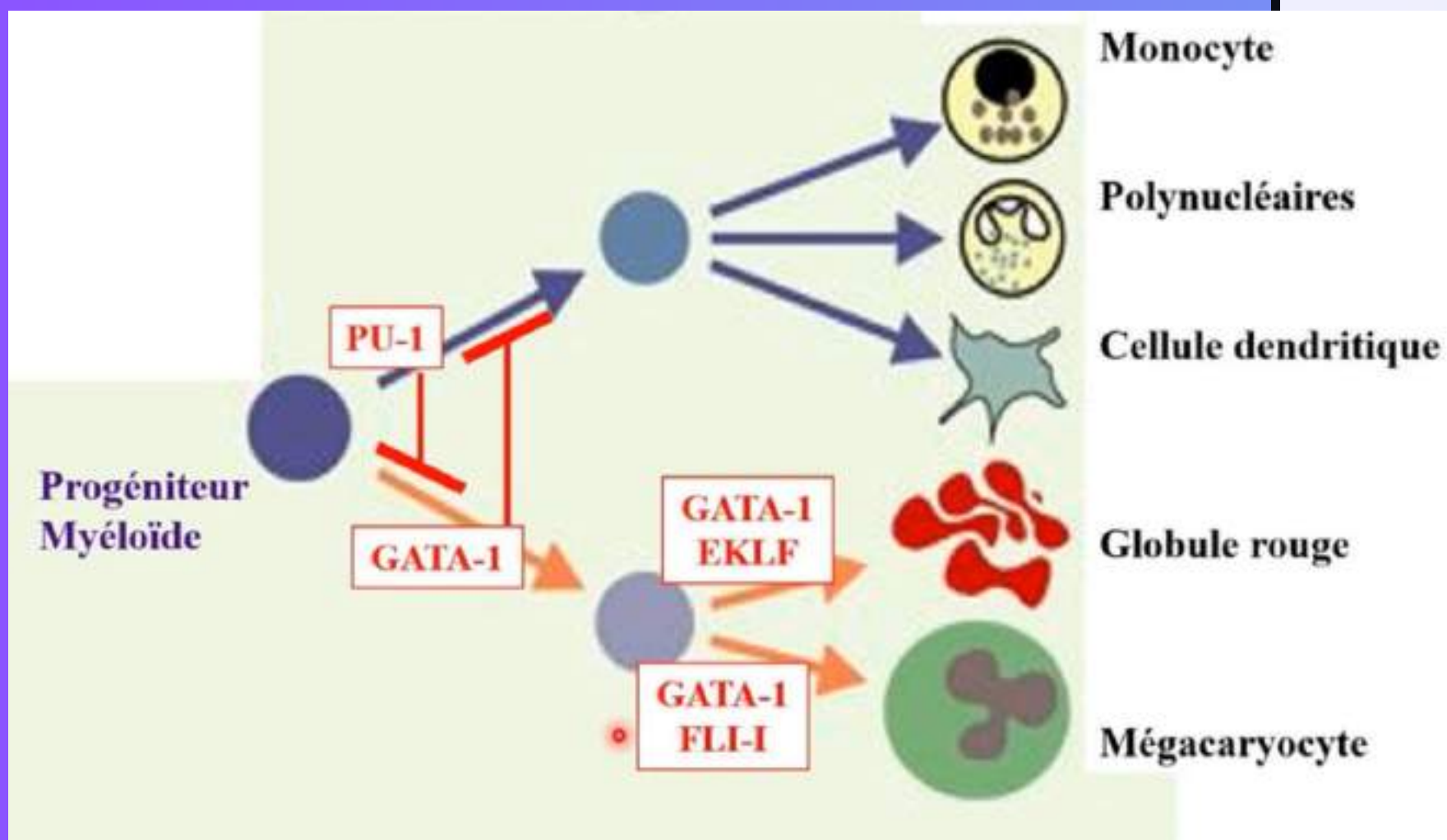
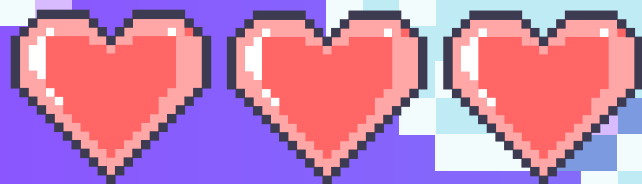


2 cas de figure :

Cas simple : activation d'un seul gène dans la cellule

- utilisation fibroblaste, et on va modifier l'expression d'une famille de gène impliquée dans la différenciation musculaire.
- on utilise un **facteur myogénique** qui va permettre au fibroblaste de se différencier en cellule musculaire (=myotube).
- résultat : expression de l'appareil contractile (actine, myosine), du métabolisme (créatine phosphokinase) et stimulation nerveuse (récepteur acétylcholine)

Suivant



Cas compliqué : différenciation des cellules hématopoïétiques

→ activation de plusieurs gènes (réalité)

les cellules souches (CS) hématopoïétiques donnent plusieurs progéniteurs (Pr) dont les myéloïdes

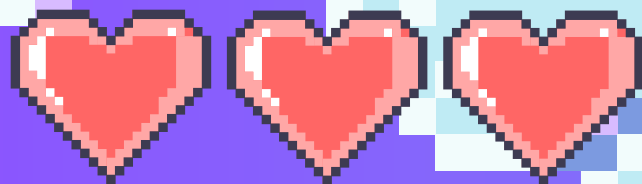
→ un Pr myéloïde peut se différencier en deux types de cellules s'il exprime PU-1 ou GATA-1.

→ ces cellules vont elles-mêmes donner différentes cellules différenciées et in fine globules rouges par exemple.

→ conclusion : **facteur de transcription (FT) qui guident la différenciation** = chemin de programmation transcriptionnelle

→ si PU-1 exprimé, il inhibe GATA-1 et inversement.

il y a d'autres étapes de différenciation = combinaison de FT, donc si on obtient un monocyte, on parle de l'histoire de la cellule souche



IMPORTANCE DE LA DIVERSITÉ DES PROGRAMMES TRANSCRIPTIONNELLES

→ c'est l'action combinée de plusieurs gènes qui génère la **diversité des programmes**

Mais l'expression des gènes ne dépend pas que des FT, mais aussi de la structure de la chromatine !!

→ gène s'exprime = chromatine **ouverte** (accessible aux FT)

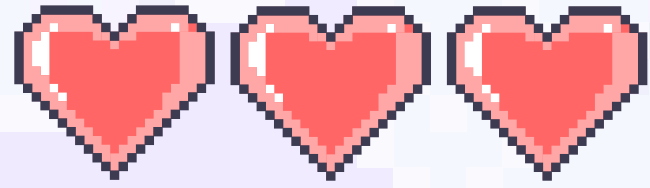
→ gène ne s'exprime pas = chromatine **fermée** (inaccessible aux FT)

l'épigénome joue un rôle dans l'expression des gènes !!! +++

différence entre phénomènes génétiques et épigénétique

- génétique : signal active le gène, mais si le signal disparaît, gène ne s'exprime plus = régulation génétique
- épigénétique : signal active le gène, mais si le signal disparaît, gène s'exprime encore = régulation épigénétique

Suivant



QCM & M'S



QCM1 : À propos de l'expression des gènes, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Toutes les cellules ont le même génome, transcriptome et protéome
- B)** Pour passer du génotype au phénotype, il y a d'abord un programme traductionnel puis transcriptionnel
- C)** Ce n'est pas le génome qui joue un rôle dans l'expression des gènes mais l'épigénome
- D)** On parle de régulation épigénétique lorsqu'un signal modifie l'expression d'un gène
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



🎮 QCM & M'S 🎮



QCM1 : À propos de l'expression des gènes, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Les cellules ont le même génome mais pas le même transcriptome et protéome
- B)** C'est d'abord un programme transcriptionnel PUIS traductionnel
- C)** Ce n'est pas le génome qui joue un rôle dans l'expression des gènes mais l'épigénome
- D)** le signal ne joue pas de rôle dans l'expression d'un gène car ça va dépendre de la structure de la chromatine !
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses

1^{er} QCM remporté
haut la main!

II - Notion de régulation de l'expression des gènes

- un gène ne s'exprime pas seul, il donne une information génétique sous forme d'ADN → ARN → protéine. Il peut être traduit mais pas toujours !
- pour q'un gène s'exprime, il va être contrôlé par des séquences en amont : **contrôle proximal et distal.**

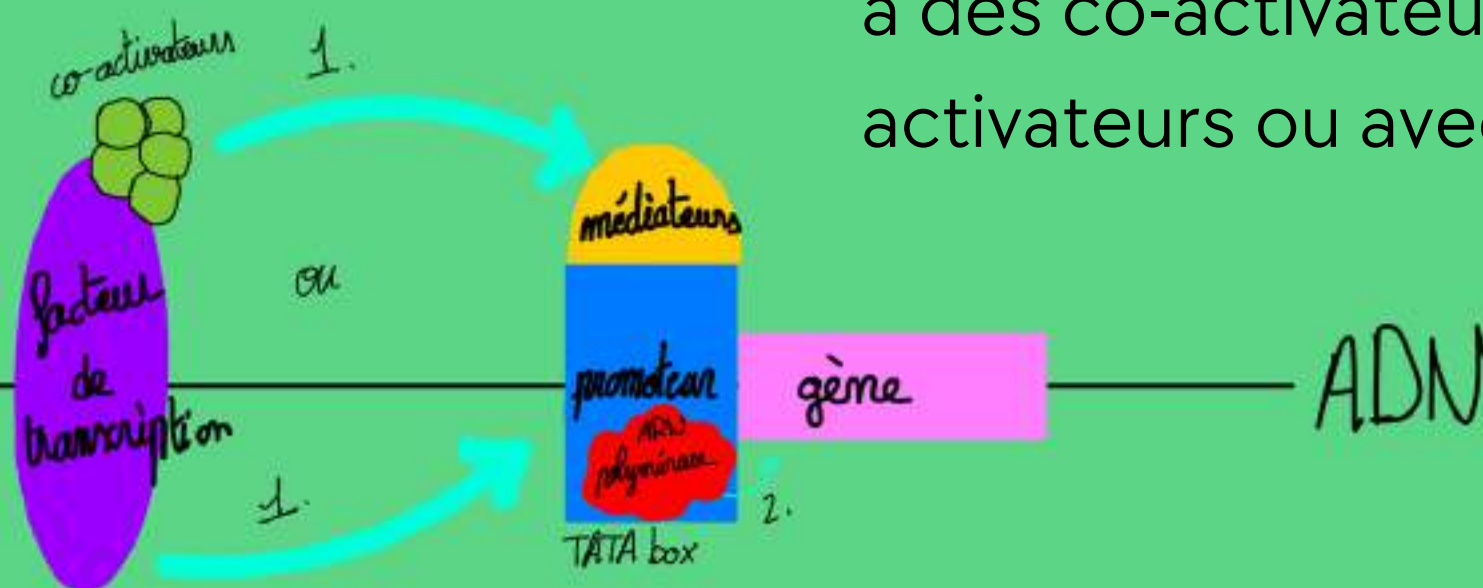
A. Le contrôle proximal

- présence d'un **promoteur** = endroit juste avant le début du gène permettant à l'ARN polymérase de se fixer. Il est caractérisé pr une séquence :

TATA box → séquence promotrice attirant ARN polymérase

- besoin de FT pour stabiliser l'ARN polymérase soit directement , soit grâce à des co-activateurs = formation de ponts stabilisateurs ente FT et co-activateurs ou avec des médiateurs localisés sur la séquence promotrice.

contrôle proximal

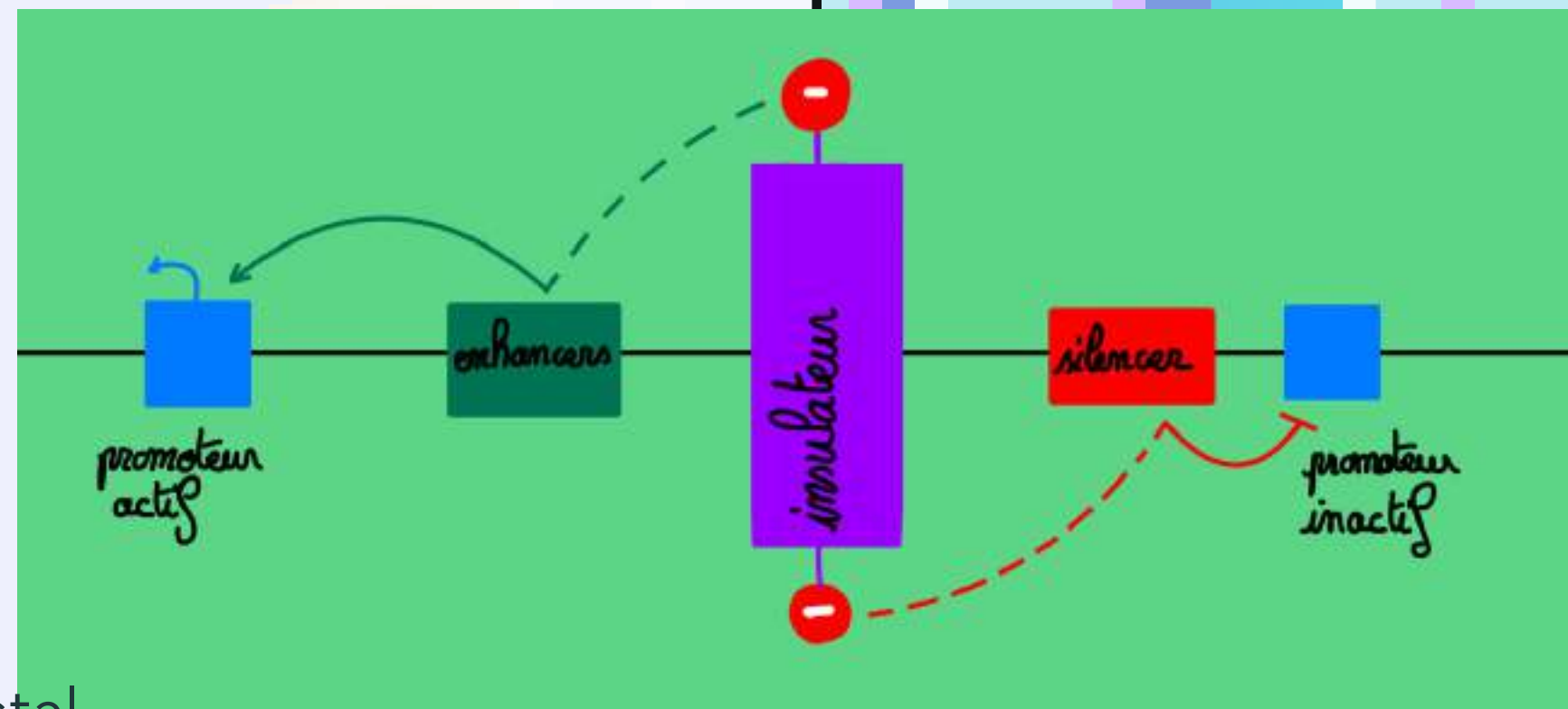


Suivant



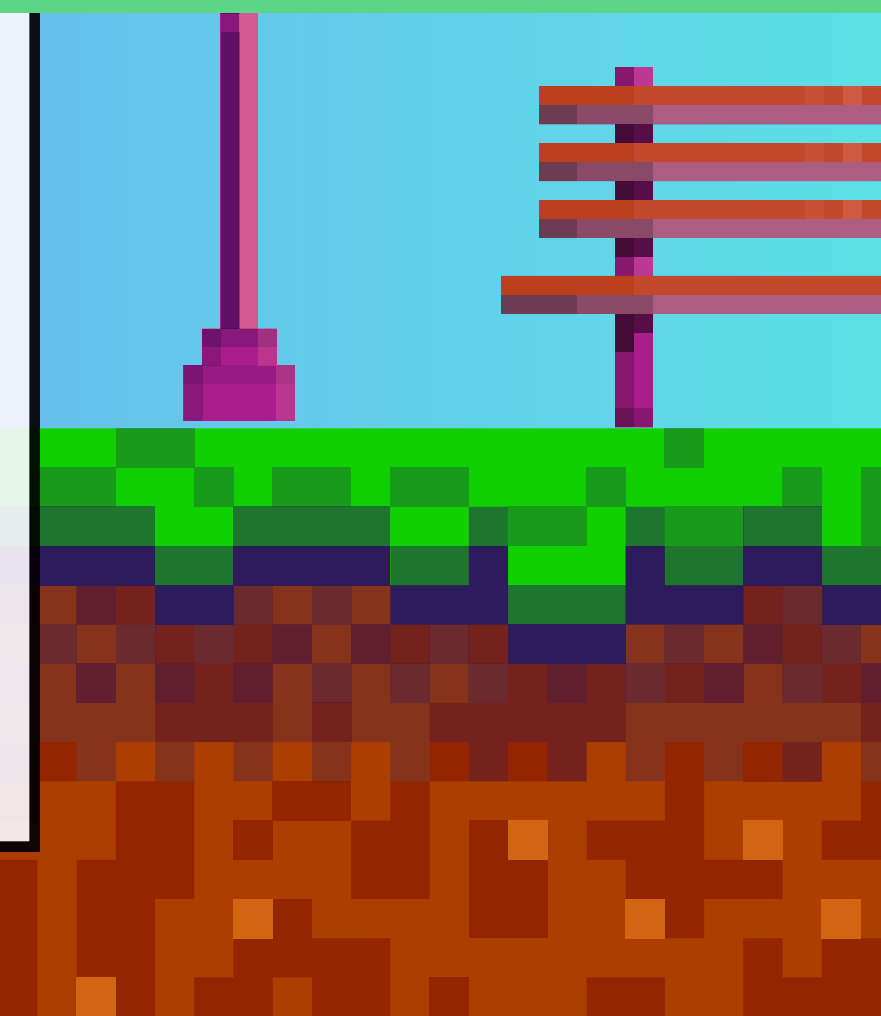
B. Le contrôle distal

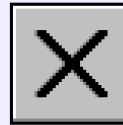
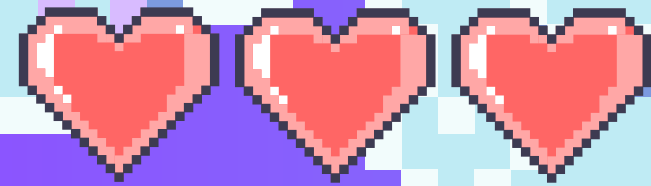
- caractérisé par deux éléments : **enhancers** (activation gène) ; **silencers** (répression gène)
- contrôle distal est de position variable (aussi bien après, qu'avant le gène) = agit à distance
- action = orientation **indépendante**
- souvent, enhancers/silencers sont en CIS mais peut être en TRANS (=phénomène de transvection)
- enhancers/silencers associés à des protéines (= FT)
- existence d'insulateurs pour bloquer l'action du contrôle distal
- évite la cacophonie génétique



C. Le contrôle de la transcription par les insulateurs

Insulateur = séquence d'ADN **empêchant l'activation ou la répression des gènes sans toucher à la fonction** des enhancers/silencers





TUT'Récap :

un gène s'exprime en fonction :

- de son promoteur
- de son environnement (FT, chromatine ouverte)
- enhancers/silencers

l'ensemble étant limité par des insulateurs →
formation de domaines de co-expression des gènes

Suivant



QCM&M'S



QCM2 : À propos de la régulation de l'expression des gènes, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Le contrôle proximal est constitué d'enhancers/silencers
- B)** Le contrôle distal est constitué d'enhancers/silencers
- C)** L'action des enhancers est dite orientation indépendante
- D)** l'insulateur inactive les enhancers et silencers
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



🎮 QCM & M'S 🎮



QCM2 : À propos de la régulation de l'expression des gènes, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Le contrôle distal est constitué d'enhancers/silencers !!! Attention
- B)** Le contrôle distal est constitué d'enhancers/silencers
- C)** L'action des enhancers est dite orientation indépendante
- D)** l'insulateur n'inactive pas les enhancers/silencers, il empêche leur action en bloquant les signaux
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses

TROP EASY
les QCMs

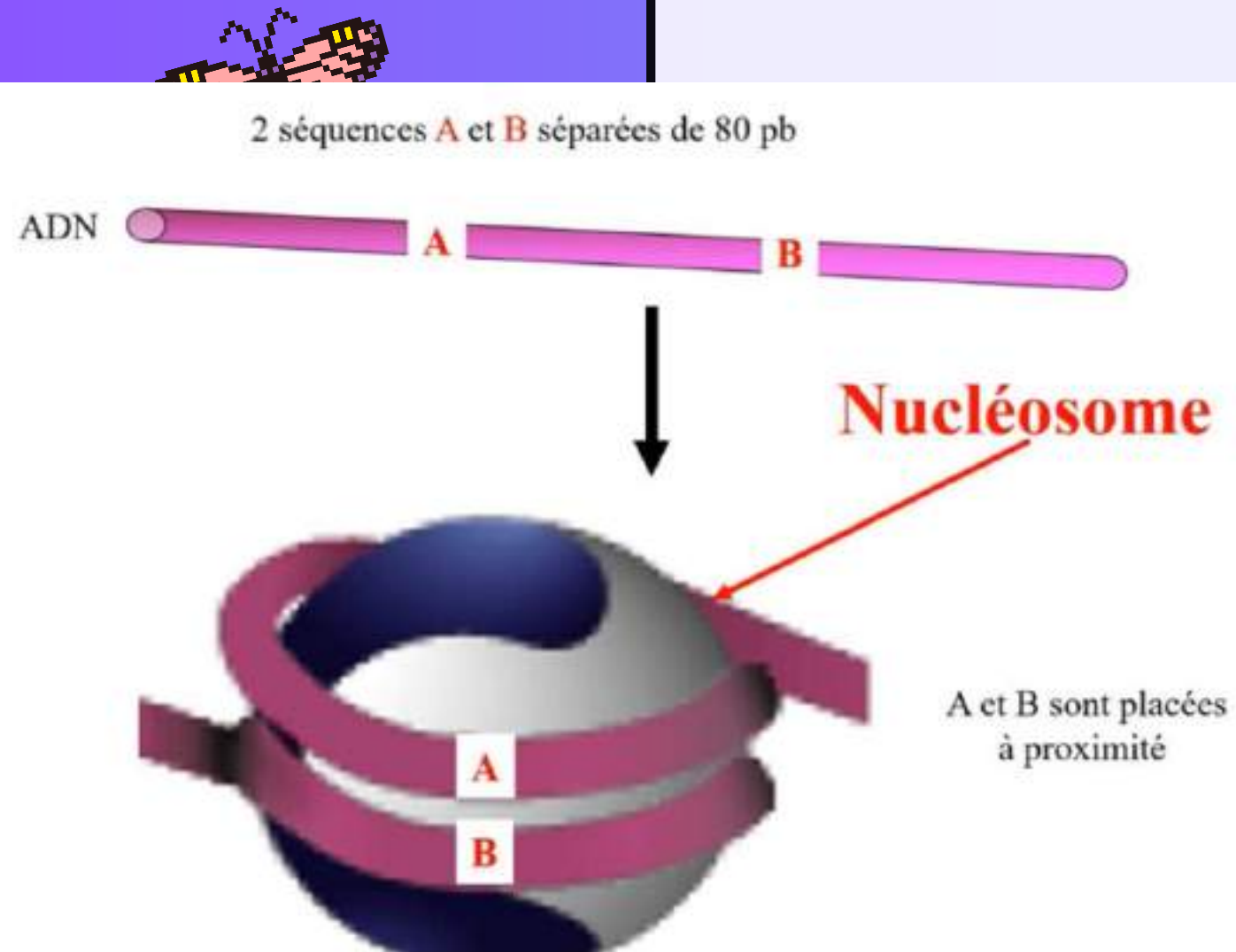
III - Structure de la chromatine

→ si on étend l'ADN, il mesure environ 2m → donc EXTRÊMEMENT compacté dans la cellule

ces deux séquences A e B sont séparées de 80 paires de bases, il va y avoir **plusieurs niveaux de compaction**.

→ les séquences sont éloignées l'une de l'autre, mais proche dans le nucléosome.

→ condensation de l'ADN est estimé à un facteur 7.



Suivant



→ si on étend l'ADN, il mesure environ 2m → donc **EXTRÊMEMENT** compacté dans la cellule

ces deux séquences A et B sont **séparées de 80 paires de bases**, il va y avoir plusieurs niveaux de compaction.

→ les séquences sont éloignées l'une de l'autre, mais proche dans le nucléosome.

→ condensation de l'ADN est estimé à un facteur 7.

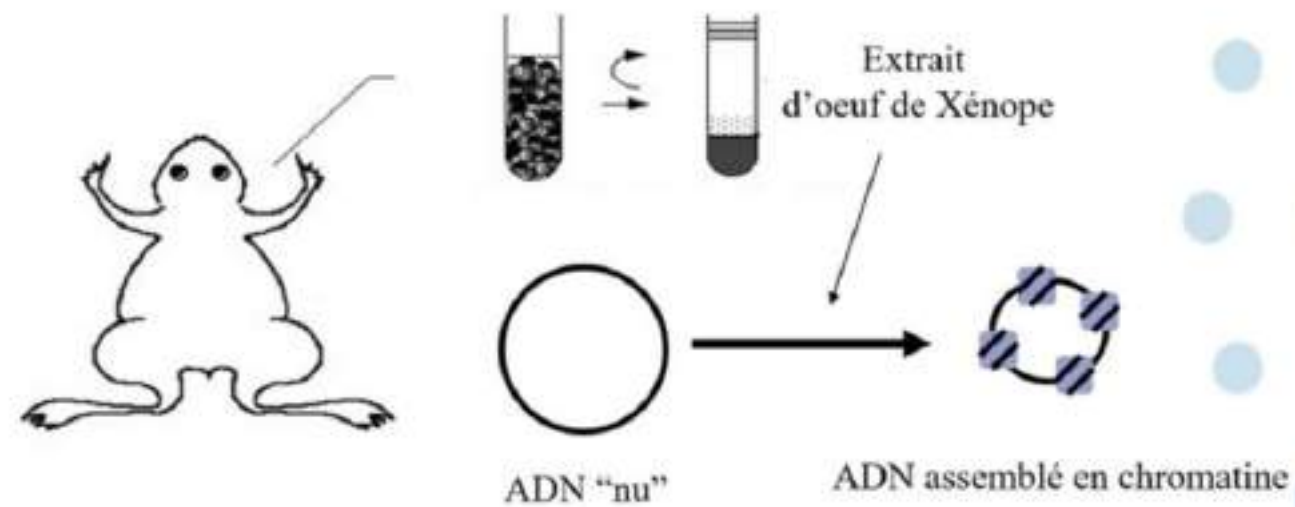
→ nucléosome : 1^{er} niveau de compaction de l'ADN, comprenant de l'ADN et des protéines



Suivant

Etude de la chromatine *in vitro* :

Assemblage de la chromatine à partir de l'ADN par les oeufs de Xénope



✘ Expérience au laboratoire

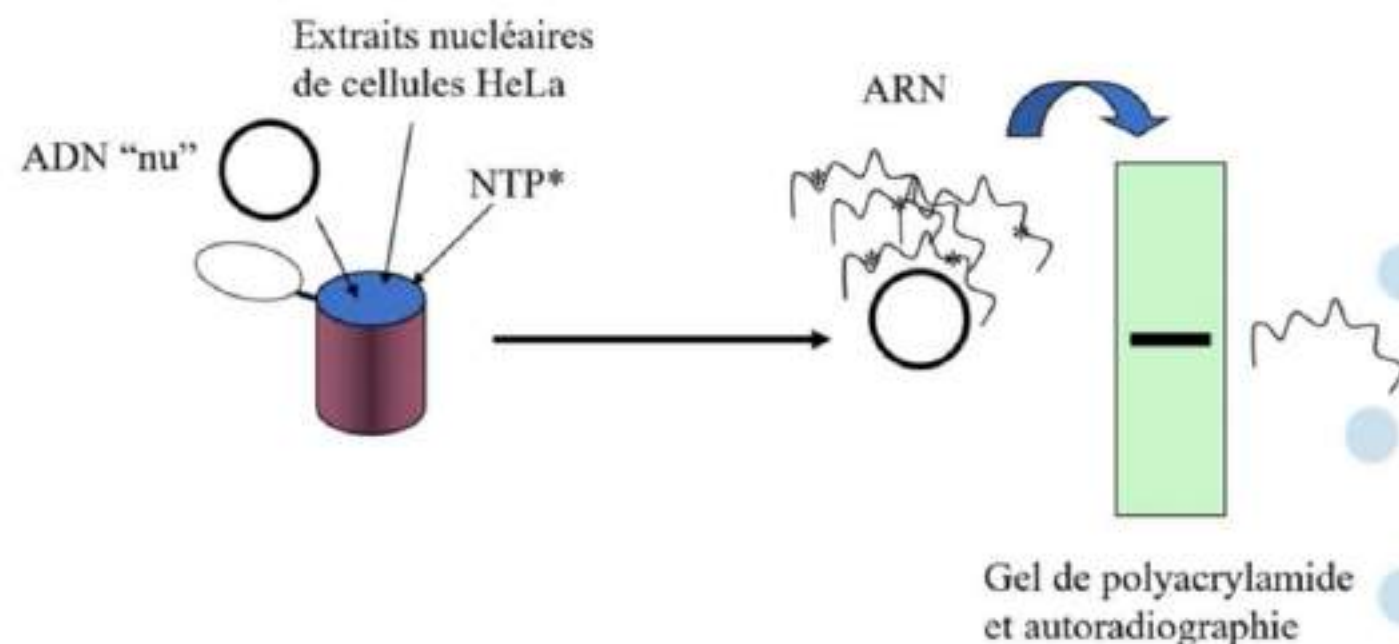
On travaille sur des œufs de xénope.

→ on les centrifuge pour obtenir un concentrat d'extraits d'œuf. Ce concentrat est mis en contact avec de l'ADN nu pour étudier la manière dont il va s'associer en chromatine.


→ pour voir si la transcription se fait lorsque l'on a de la chromatine, on utilise de l'ADN nu provenant de cellules cancéreuses et on donne des nucléotides radioactifs + du gel polyarylamide pour suivre la transcriptio. L'ADN va migrer en fonction de sa taille par autoradiographie

→ conclusion : ADN nu a été transcrit en ARN, mais quans l'ADN est assemblé en chromatine, il n'y a pas de transcription !!

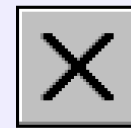
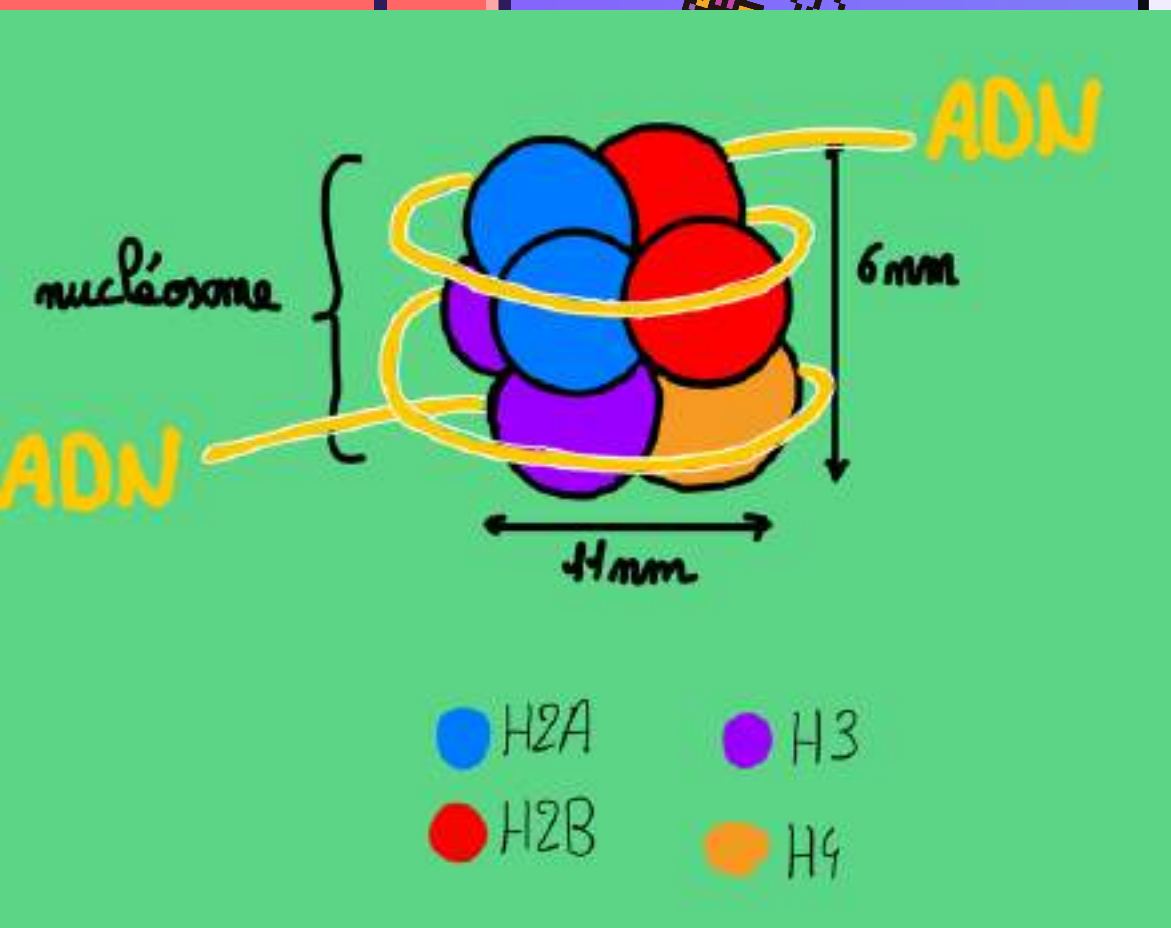
La transcription *in vitro* est inhibée par la chromatine



Suivant



Problème... on voit ici que l'ADN ne se transcrit pas sous forme de chromatine alors que dans nos cellules c'est comme ça...



La chromatine est très importante car elle permet la **bonne ségrégation des gènes**, mais c'est embêtant pour la transcription → les éléments de la transcription ne peuvent pas se fixer à l'ADN.

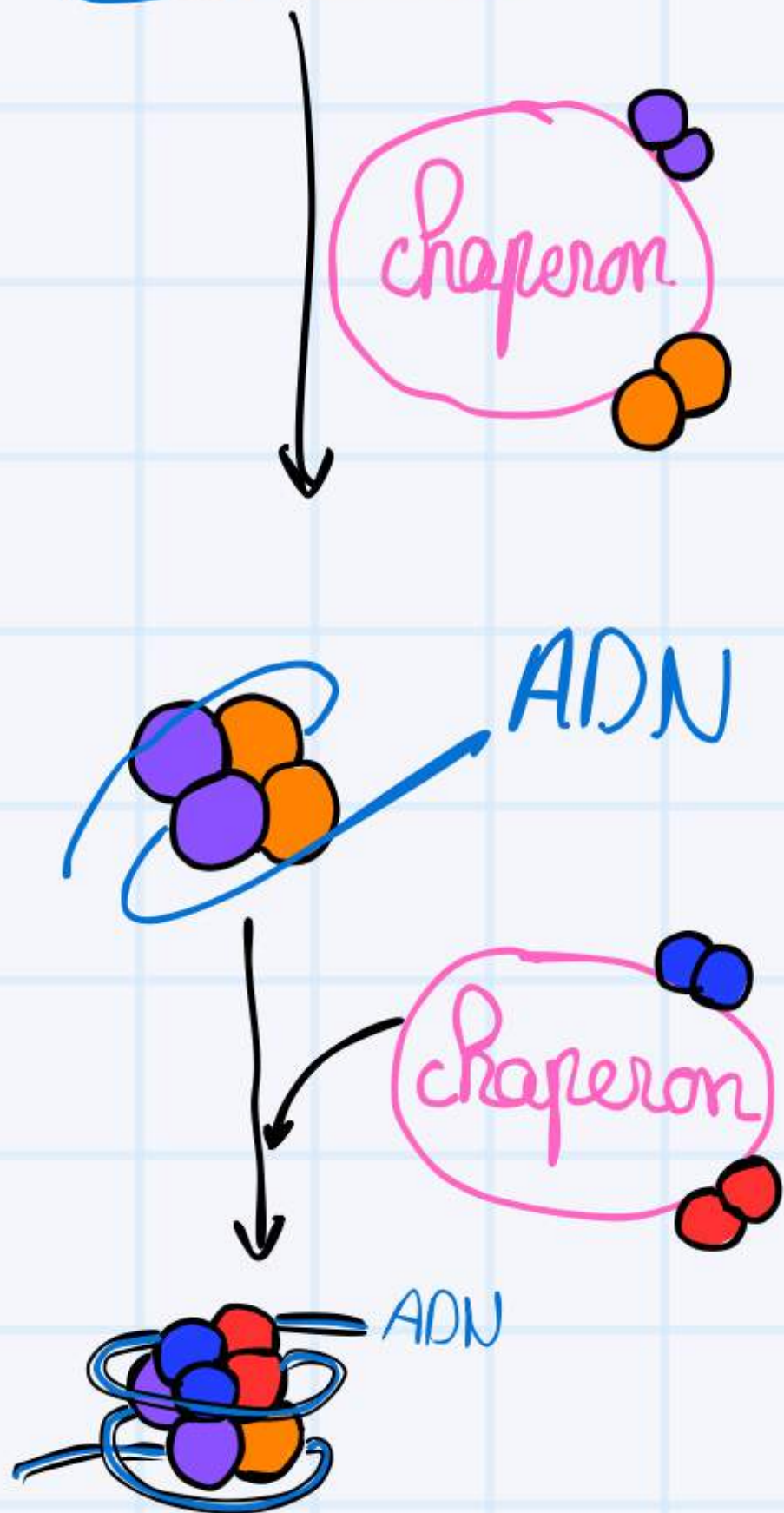
A. Le nucléosome

→ 1^{er} niveau d'organisation de la chromatine

- petit cylindre : 6nm de hauteur / 11nm de largeur
- 4 paires de protéines = 8 protéines = octamère (histones)
- histones = protéines basiques
- 4 dimères d'histones : 2xH2A, 2xH2B, 2xH3, 2xH4 → 108 kDa
- enroule 146 paires de bases → ADN fait 2x le tour du nucléosome
- ADN reliant 2 nucléosomes = ADN linker / ADN de liaison

Suivant

ADN



- histones : **propriétés d'auto-assemblage** mais protéines chaperonnes augmentent l'efficacité
- assemblage se fait spontanément mais dans un ordre bien précis :
 1. d'abord dimères H3/H4
 2. puis dimères H2A/H2B
- histones ne sont pas tous identiques mais il y a une structure nucléosomale commune
 - la cellule peut modifier les histones selon ses besoins.

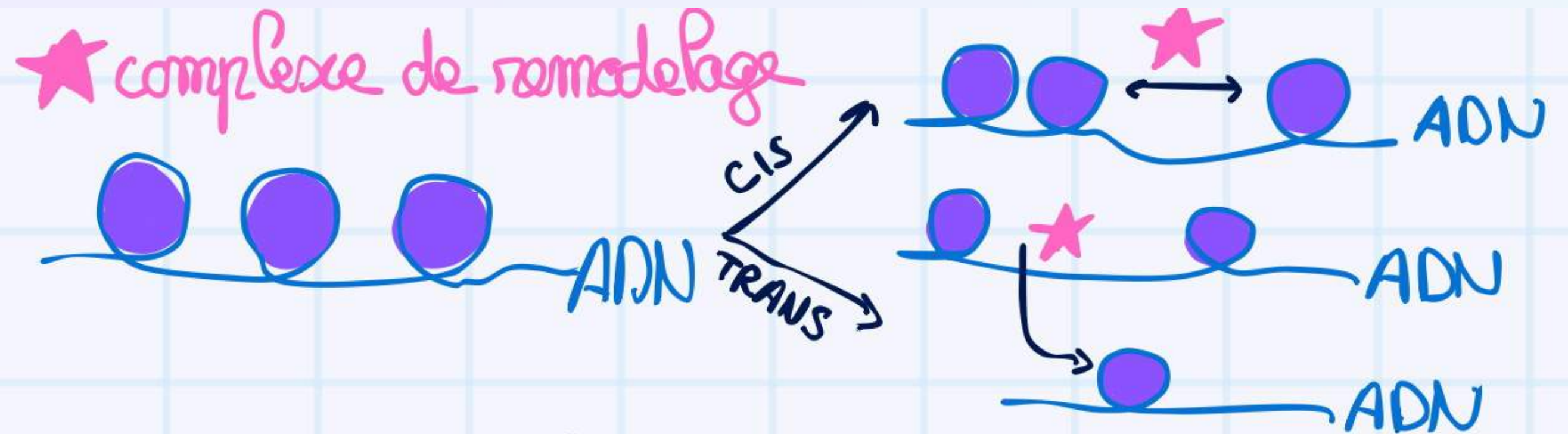
Suivant

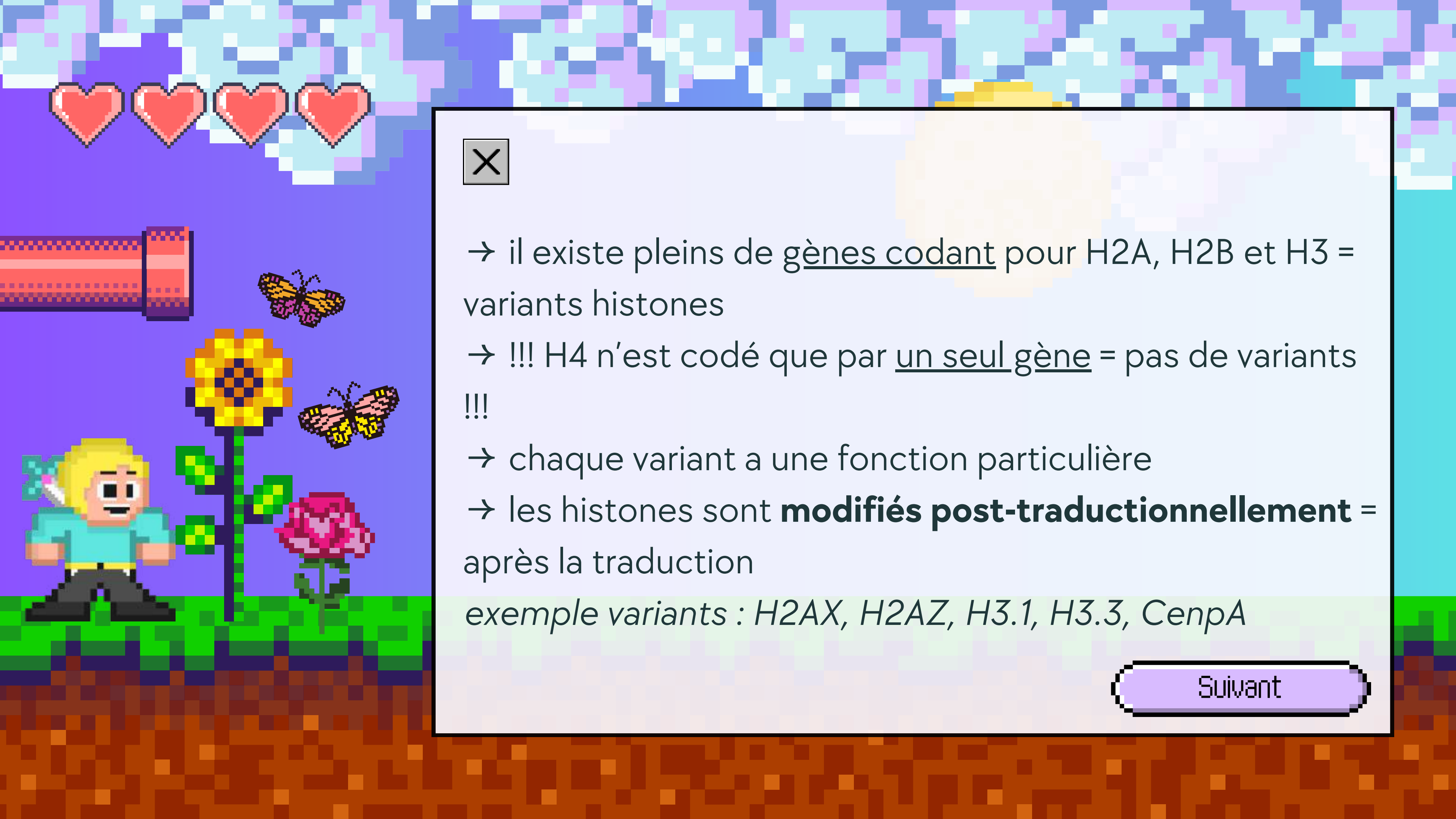


→ on peut modifier la position des nucléosomes grâce à un système qu'on appelle : **complexe de remodelage**. Il va en fait déplacer les nucléosomes pour avoir de l'ADN nu

On déplace de deux manières :

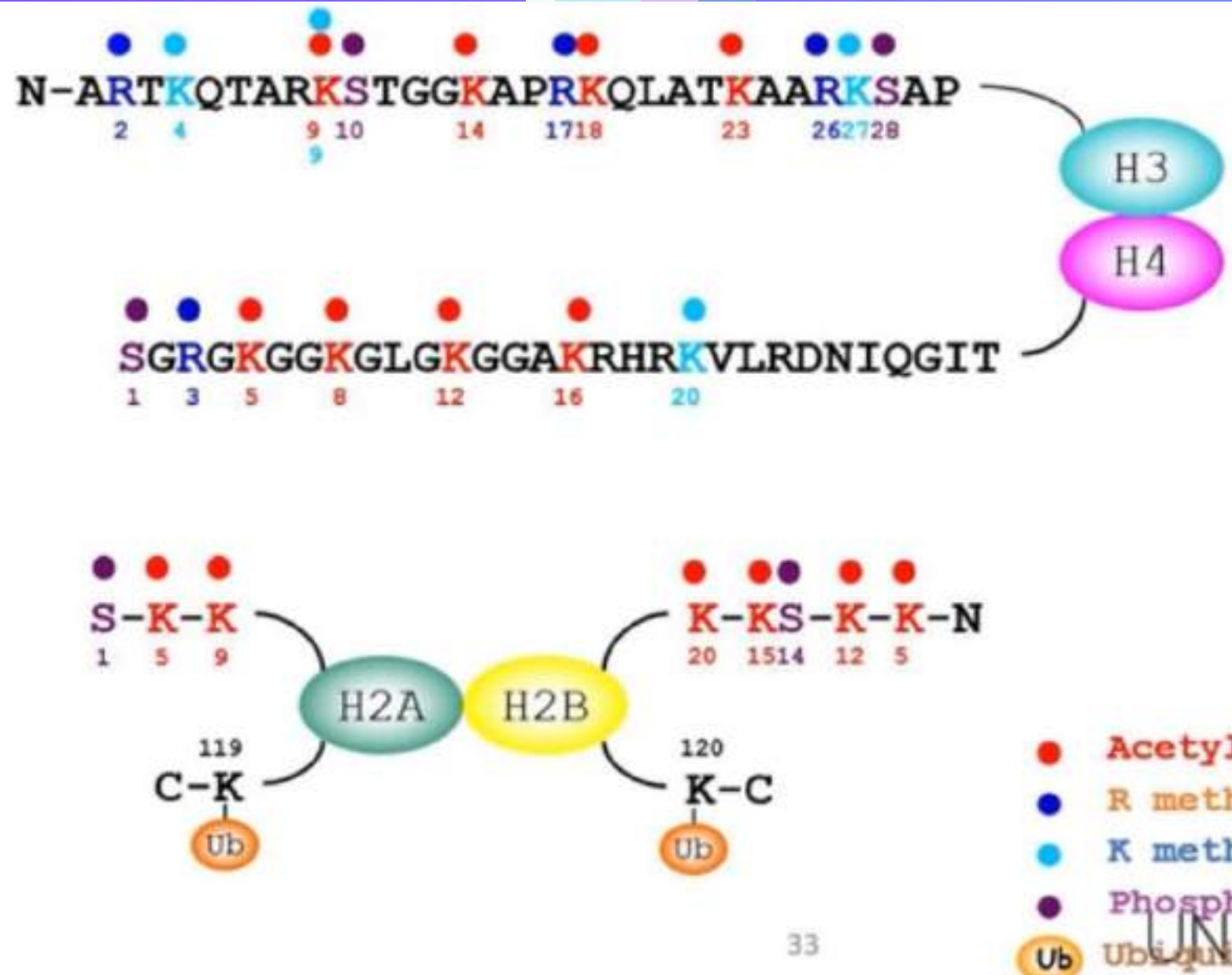
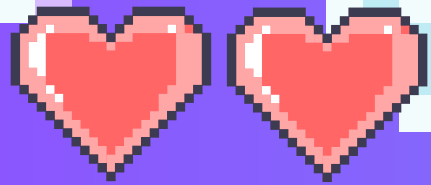
- en CIS = déplacement sur le même brin d'ADN
- en TRANS = déplacement sur l'autre brn d'ADN





- il existe pleins de gènes codant pour H2A, H2B et H3 = variants histones
 - !!! H4 n'est codé que par un seul gène = pas de variants !!!
 - chaque variant a une fonction particulière
 - les histones sont **modifiés post-traductionnellement** = après la traduction
- exemple variants : H2AX, H2AZ, H3.1, H3.3, CenpA*

Suivant



Le code histone va permettre de **lire les modifications post-traductionnelles** !

- il se rajoute au code génétique et est facilement modifiable
- queues N-terminales sont composées d'AA. Sur le schéma, les points correspondent aux modifications PT.
- tous les histones ne sont pas forcément modifiées et certaines sont alternatives (de modification)
- par exemple sur la lysine 9, il peut y avoir une acétylation u méthylation. Mais il ne peut pas y avoir les deux !
- il faut donc décoder l'information et c'est ce que va faire le code histone !

Suivant



TUT'Récap_:

têtes globulaires centrales

- se regroupent au centre
- acides aminés basiques = s'associent bien avec ADN acide

queues N-terminale périphériques

- pas structurés
- passent entre deux tours d'ADN
- exposés à l'extérieur du nucléosome
- acides aminés basiques
- cibles modification post-traductionnelles
- sensibles aux protéases

Suivant



Chaque nucléosome est **unique** grâce aux modifications post-traductionnelles

→ ces modifications sont effectuées par des enzymes spécialisées

→ types de modifications : **acétylation**, **méthylation**, phosphorylation, ADP-ribolysation, ubiquitinylation

→ modifications ont rôle particulier pour la fonction de la cellule

Suivant



Exemple :

1. Acétylation / Désacétylation

Acétylation :

- réalisée par HAT = Histone AcétylTransférase, associée à une co-enzyme : Acétyl-CoA
- groupement acétyl est transféré sur NH_3 de la lysine (de la queue N-terminale)

Désacétylation :

- réalisée par HDAC = Histone DésACétylase
- réaction inverse à l'acétylation = enlève l'acétyl

2. Méthylation / Déméthylation

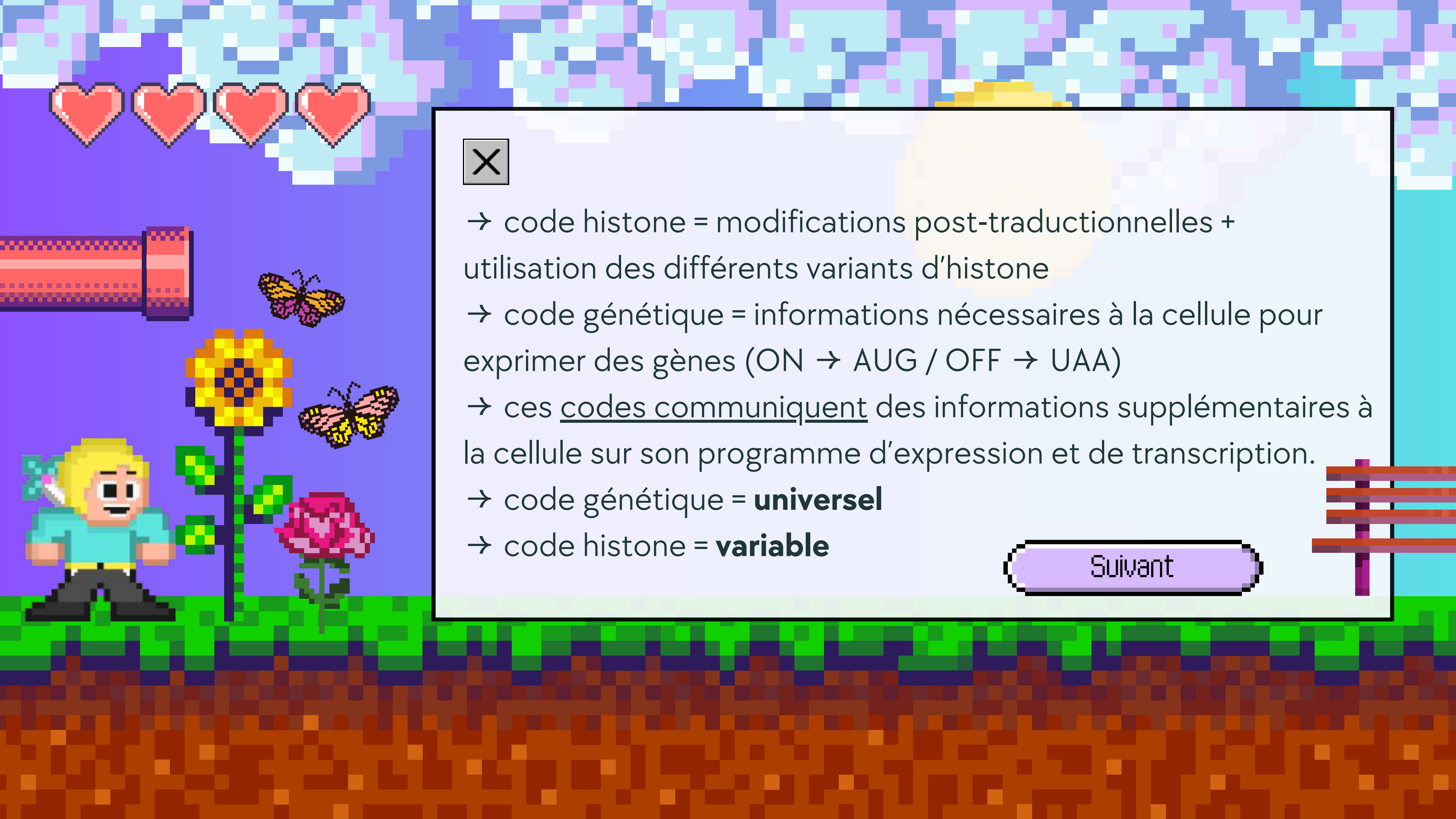
Méthylation :

- réalisée par HMT = Histone MéthylTransférase
- peut ajouter 1 à 3 méthyl = propriétés différentes selon le nombre de méthyl sur NH_3
- selon le nombre et la position de la lysine méthylée, l'enzyme et la fonction de l'histone seront différents

Dééthylation :

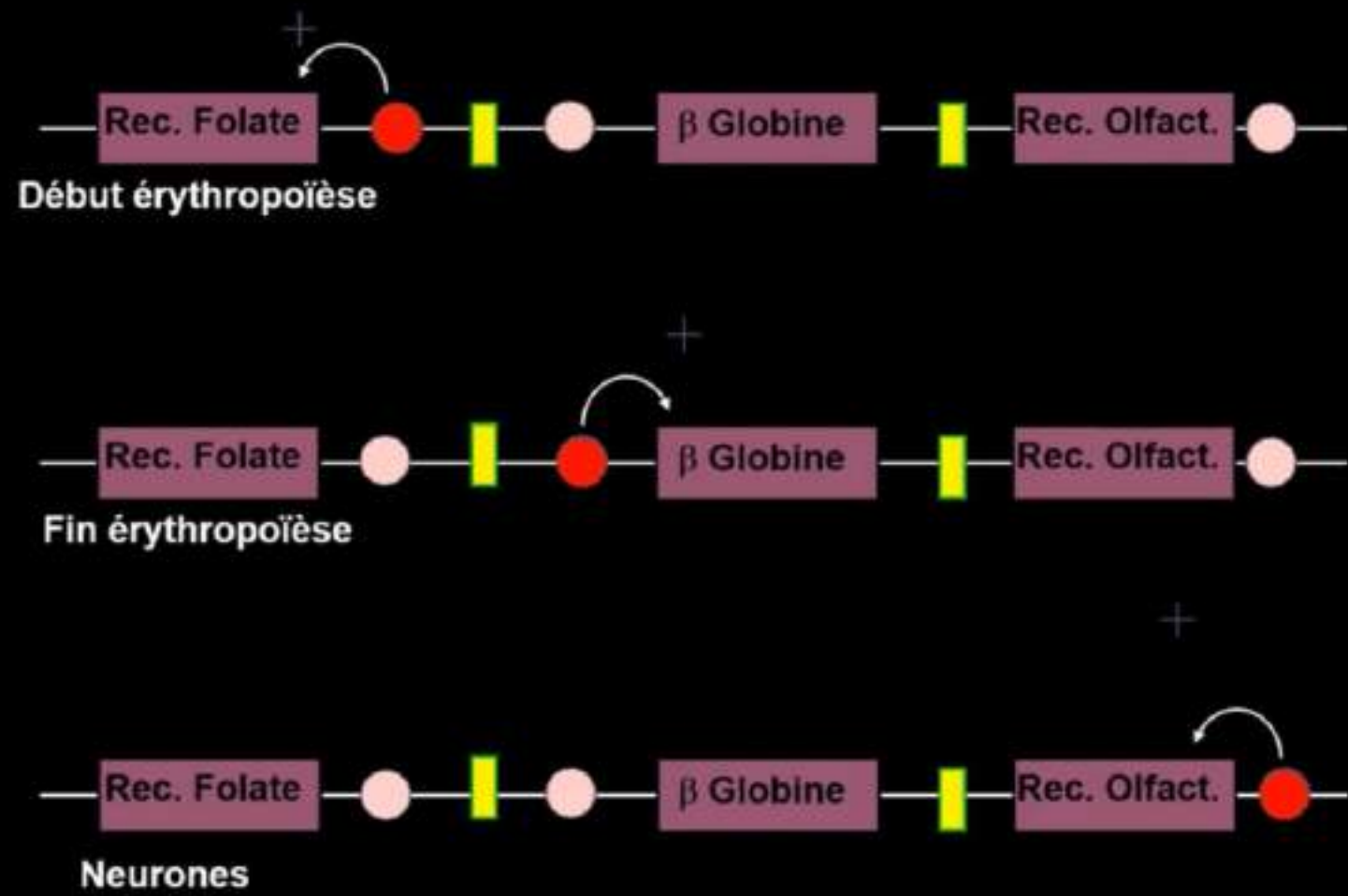
- réalisée par HDM = Histone DéMéthylase
- réaction inverse : enlève méthyl

Suivant



- code histone = modifications post-traductionnelles + utilisation des différents variants d'histone
- code génétique = informations nécessaires à la cellule pour exprimer des gènes (ON → AUG / OFF → UAA)
- ces codes communiquent des informations supplémentaires à la cellule sur son programme d'expression et de transcription.
- code génétique = **universel**
- code histone = **variable**

Suivant



Exemple de l'érythropoïèse : formation des globules rouges

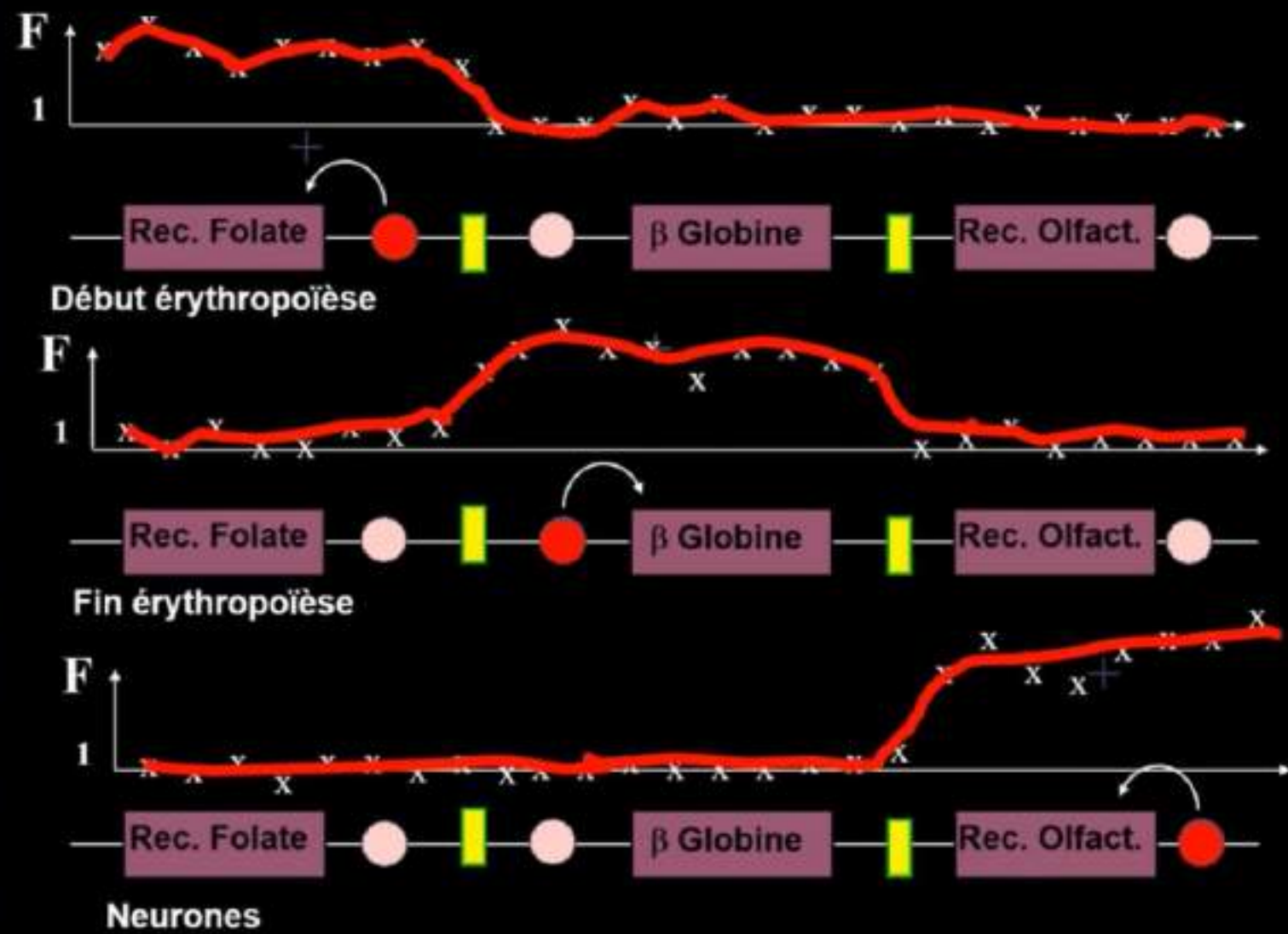
→ on a ici 3 gènes avec des éléments de régulation à distance influençant l'expression génique

→ 3 gènes : récepteur, β -globine, récepteur olfactif

- début érythropoïèse : récepteur folate exprimé → activé par enhancer + insulateur bloque expression β -globine et récepteur olfactif (car pas besoin)
- fin érythropoïèse : expression β -globine → activé par enhancer + insulateur bloque récepteurs folate et olfactif
- Dans un neurone : récepteur olfactif exprimé par enhancer + insulateur bloque gènes de l'érythropoïèse

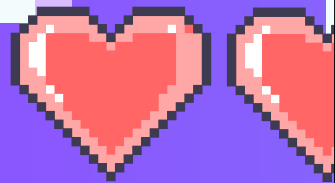
→ ces gènes ne s'expriment pas dans la même cellule

Niveau de l'histone H3 acétylée



→ quantités d'histones H3 acétylées : + la courbe est haute, + le facteur d'enrichissement est élevé, + il y a d'acétylation

- au début de l'érythropoïèse : +++ enrichissement du récepteur folate par rapport aux autres gènes → +++ acétylation
- fin d'érythropoïèse : +++ enrichissement du gène β -globine par rapport aux 2 autres → +++ histones H3 acétylées
- dans un neurone : +++ enrichissement du récepteur olfactif par rapport aux autres → +++ histones H3 acétylées



IMPORTANT :

Transcription active	Transcription inactive
chromatine HYPERacétylée	chromatine HYPOacétylée
chromatine méthylée en K4	chromatine méthylée en K9

→ relation entre modifications post-traductionnelles et le niveau de transcription des gènes

Suivant



→ nucléosome doit être **modifié pour transcrire un gène** : si nucléosome → ARN polymérase ne peut pas lire l'ADN → pas de transcription.

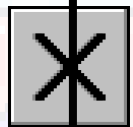
→ FT + co-activateurs qui vont modifier la chromatine et les histones : **HAT et HDAC** sont responsables des modifs PT, donc interagissent avec les FT

- HAT = rôle de **co-activateur** → favorise transcription
- HDAC = rôle de **co-répresseur** → défavorise transcription

→ cela va être lu par des protéines non-histones présentes dans le noyau, reconnaissant spécifiquement les modif PT

→ c'est en régulant l'interaction entre les queues histones et ces protéines que le code histone pourra être traduit.

Suivant



modifications post-traductionnelles

reconnues par

actions

lysine acétylées

protéines à bromodomaines

recrutement de facteurs de transcription pour les zones hyperacétylées

H3K9 et H3K27 méthylées

protéines à chromodomaines

- HP1 pour K9
- Polycomb pour K27

HP1 forme hétérochromatine
→ pas de transcription
→ quand on méthyle K9 ou K27, on forme de l'hétérochromatine

H4K20 diméthylées

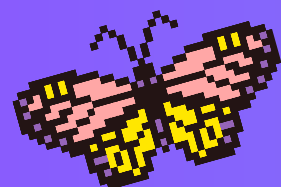
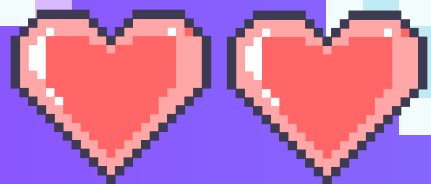
protéines à domaine Tudor

réparation de l'ADN

H3S10 (sérine 10)
phosphorylée

protéines à domaine 14-3-3

facilite acétylation et activation de l'expression des gènes en réponse au stress



✕ **3 types de protéines** permettant l'organisation de l'expression des gènes

"Writers"	"Readers"	"Erasers"
→ écrivent le code : responsable des modifications (ex : HAT, HDM)	→ lisent le code (ex : protéines à bromodomaines, chromodomaine)	→ effacent le code : action inverse des writers (ex : diméthylase, HDAC)

ce sont toutes ces protéines de fonction qui fait que la séquence promotrice va être acétylée localement et peut être soumise au remodelage.

Suivant



QCM & M'S



QCM3 : À propos du nucléosome, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Le nucléosome est constitué de 8 paires de protéine qu'on appelle octamère
- B)** Les modifications post-traductionnelles se font au niveau des têtes globulaires des histones
- C)** La transcription est active quand la chromatine est hyperacétylée ou qu'il y a une méthylation en K9
- D)** Les protéines à chromodomaines réparent l'ADN
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



🎮 QCM&M'S 🎮

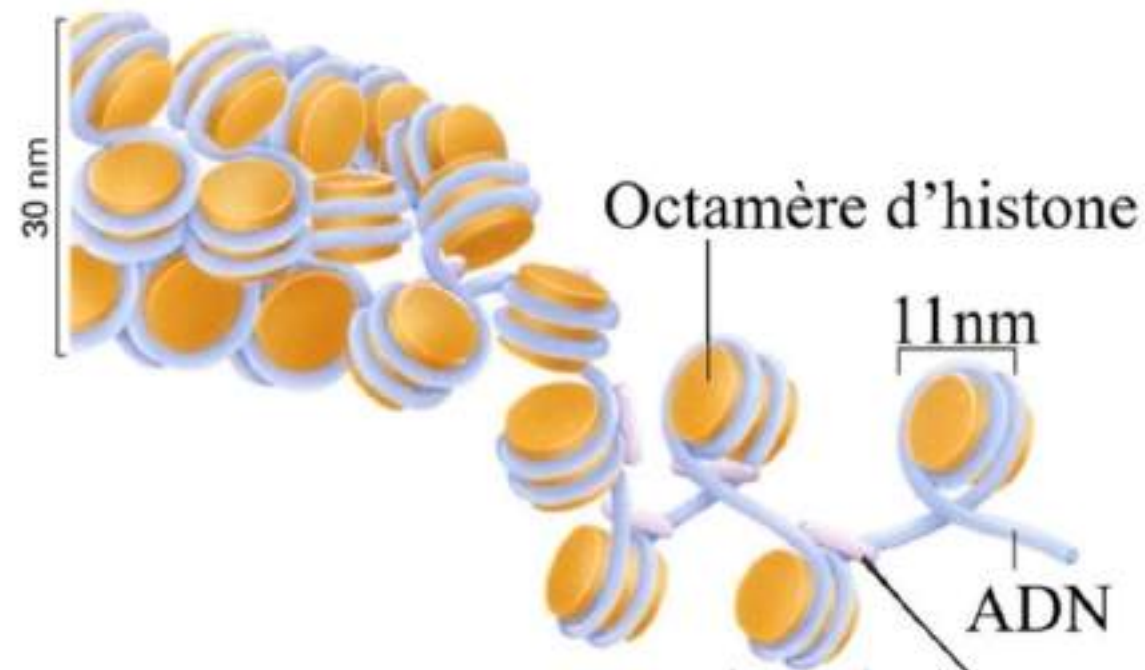
QCM3 : À propos du nucléosome, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

tu mérites un trophée



- A)** Le nucléosome est constitué de 4 paires de protéines = 8 histones qu'on appelle octamère
- B)** Les modifications post-traductionnelles se font au niveau des queues N-terminal des histones
- C)** La transcription est active quand la chromatine est hyperacétylée et qu'il y a une méthylation en K4 !!!!!
- D)** Les protéines à chromodomaines forment l'hétérochromatine
- E) Les propositions A, B, C, D sont fausses**

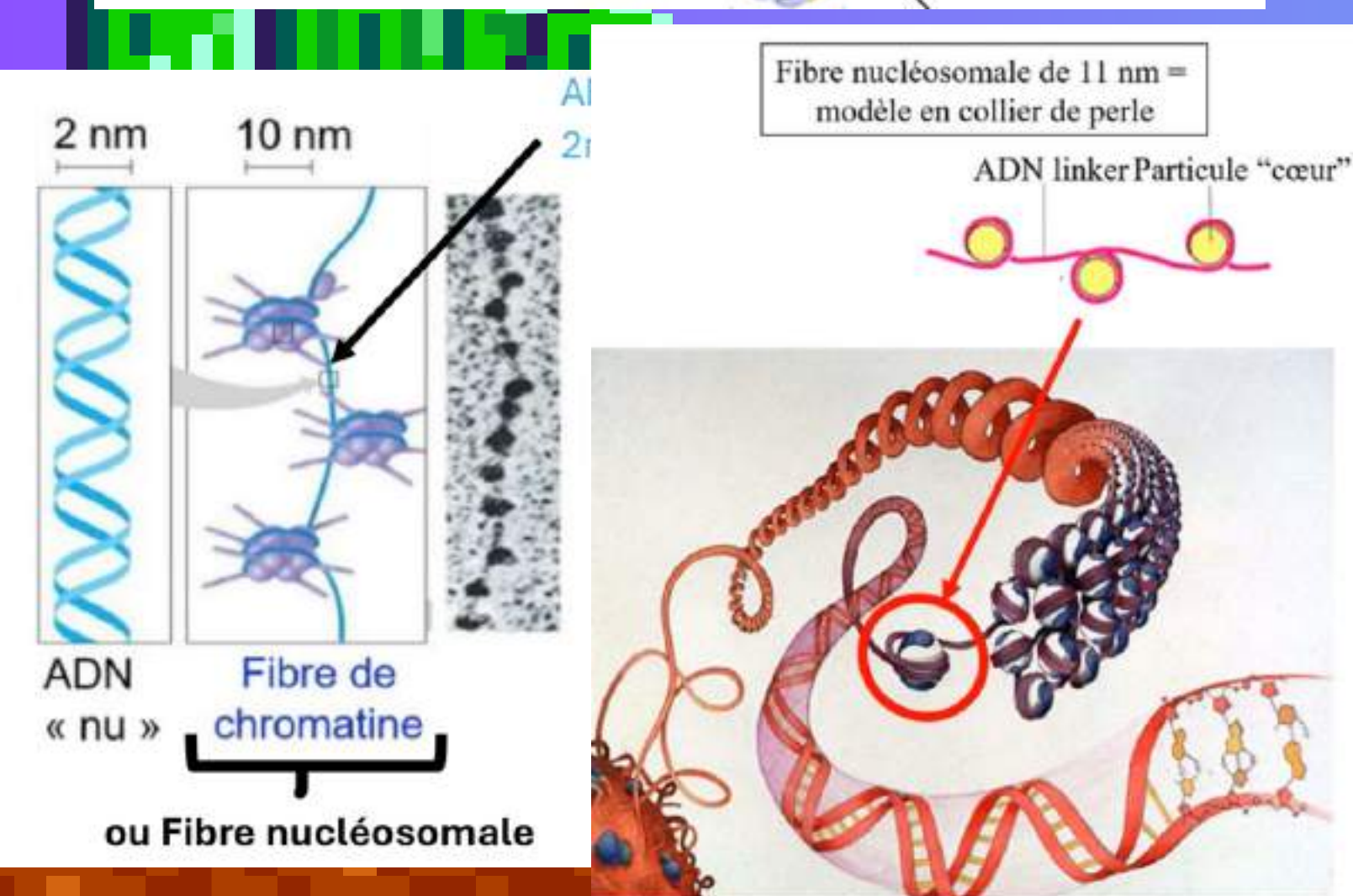
L'histone H1 condense la fibre 11nm en fibre 30 nm

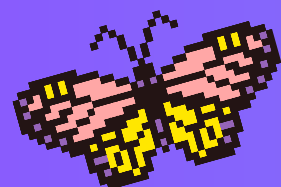
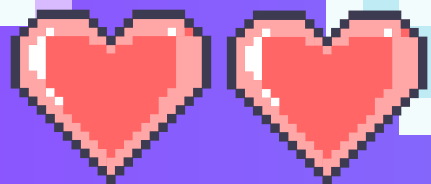


B. La fibre nucléosomale

- **2e niveau de compaction de la chromatine**
- nucléosomes s'enroulent entre eux
- fibre nucléosomale : 2 niveau d'organisation = 1. Nucléosome / 2. Enroulement des nucléosomes
- structure plus condensée
- **fibre de 30nm \approx 3 nucléosomes enroulés = solénoïde**
- conformation fermée de l'ADN
- pour passer du nucléosome de 11nm à la fibre nucléosomale de 30nm, on a besoin de la protéine H1 (NE FAIT PAS PARTI DE L'OCTAMÈRE)
- peut être soumise à des modifications locales = remodelage

Suivant

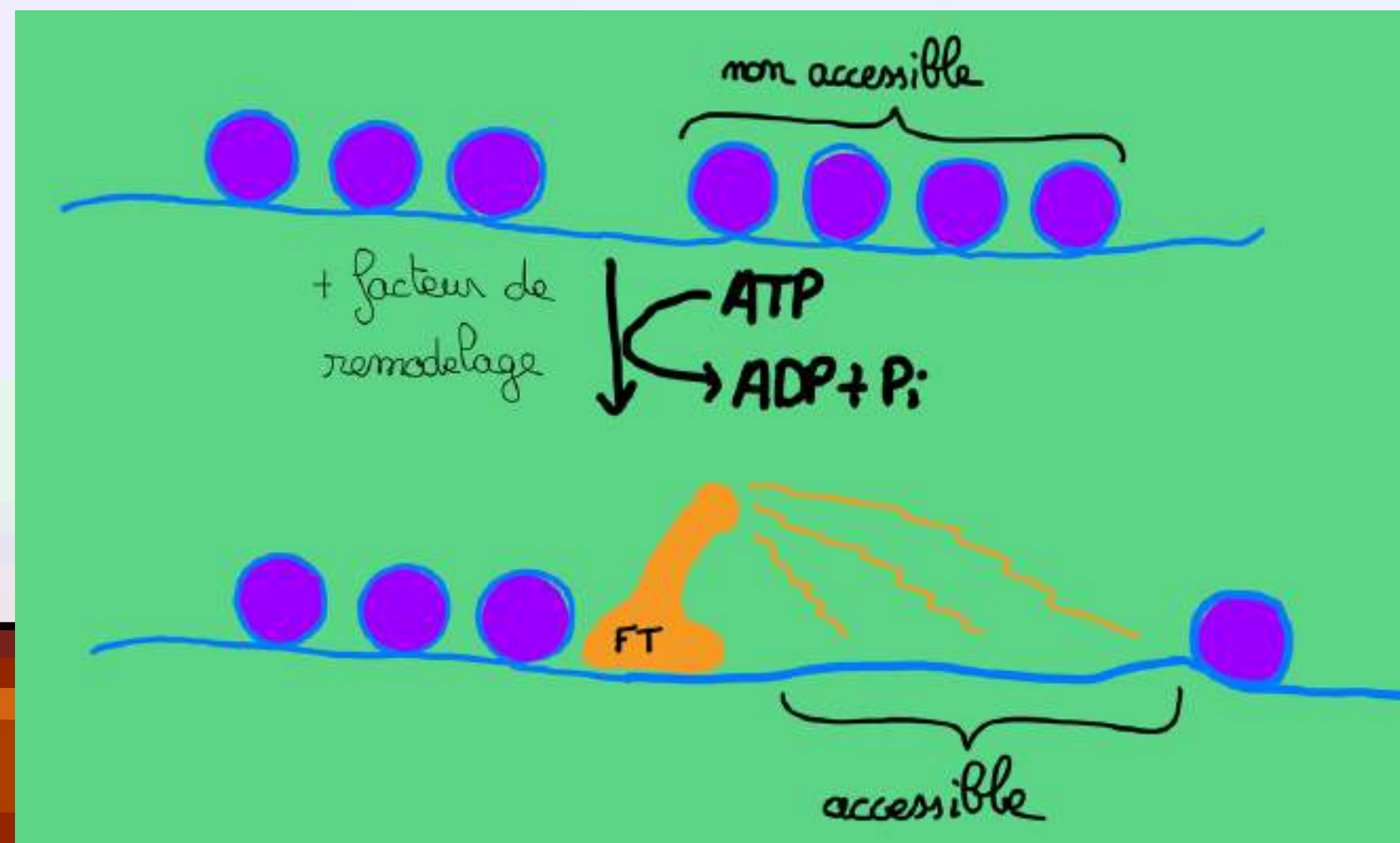




→ faut modifier les nucléosomes pour permettre la fixation des FT sur le promoteur.

→ besoin de **facteur de remodelage** (FR) rendant l'ADN accessible aux FT. Ces FR consomment beaucoup d'énergie

→ FR : créés des zones sans nucléosomes. Possible grâce à l'hydrolyse de l'ATP présents sur les domaines ATPases des nucléosomes.



Suivant

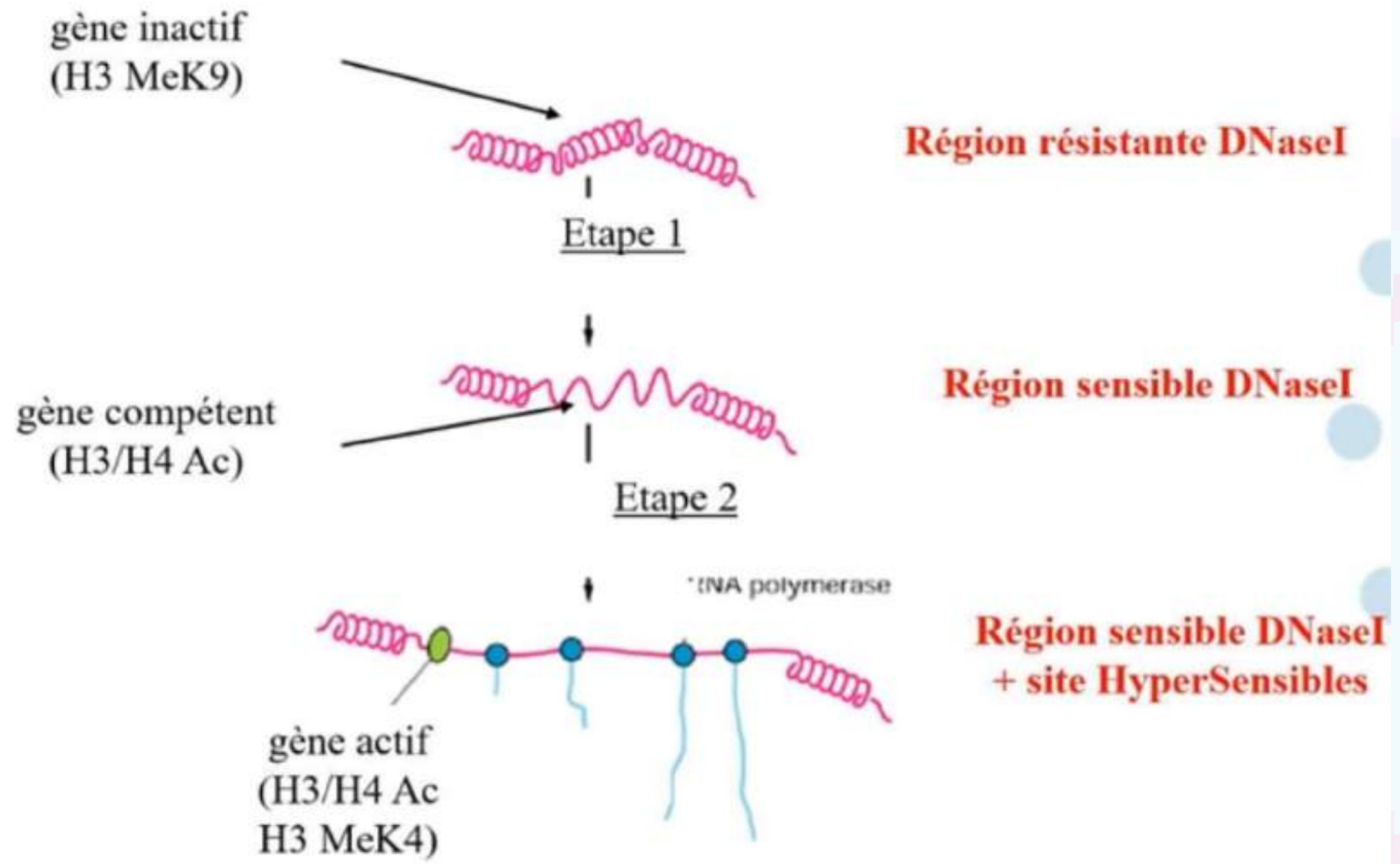
C. Domaines et boucles

→ **3e niveau de compaction de la chromatine**

→ niveau d'activité des gènes : les gènes vont avoir 3 niveaux d'activité correspondant à des niveaux de transcription de gènes.

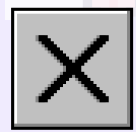
Niveau d'activité	gène compétent	gène ON	gène OFF
transcription	inactive	active	inactive
modifications	acétylation H3/H4	acétylation H3/H4 + méthylation H3K4	méthylation H3K9
sensibilité à DNase	sensible	Hypersensible	résistante → chromatine trop condensée

Les niveaux d'activité des gènes



+++ méthylation H3K4 qui déclenche l'activation du gène +++
++méthylation H2K9/27 déclenche fermeture conformation+

Suivant



→ les gènes peuvent être co-régulés = co-régulation

→ donc on a une **organisation propre au domaines co-régulés**

→ gènes ne sont pas régulés indépendamment mais ils sont transcrits indépendamment.

→ donc il doit exister une structure au-dessus du nucléosomes qui condense et rend le matériel génétique fonctionnel...

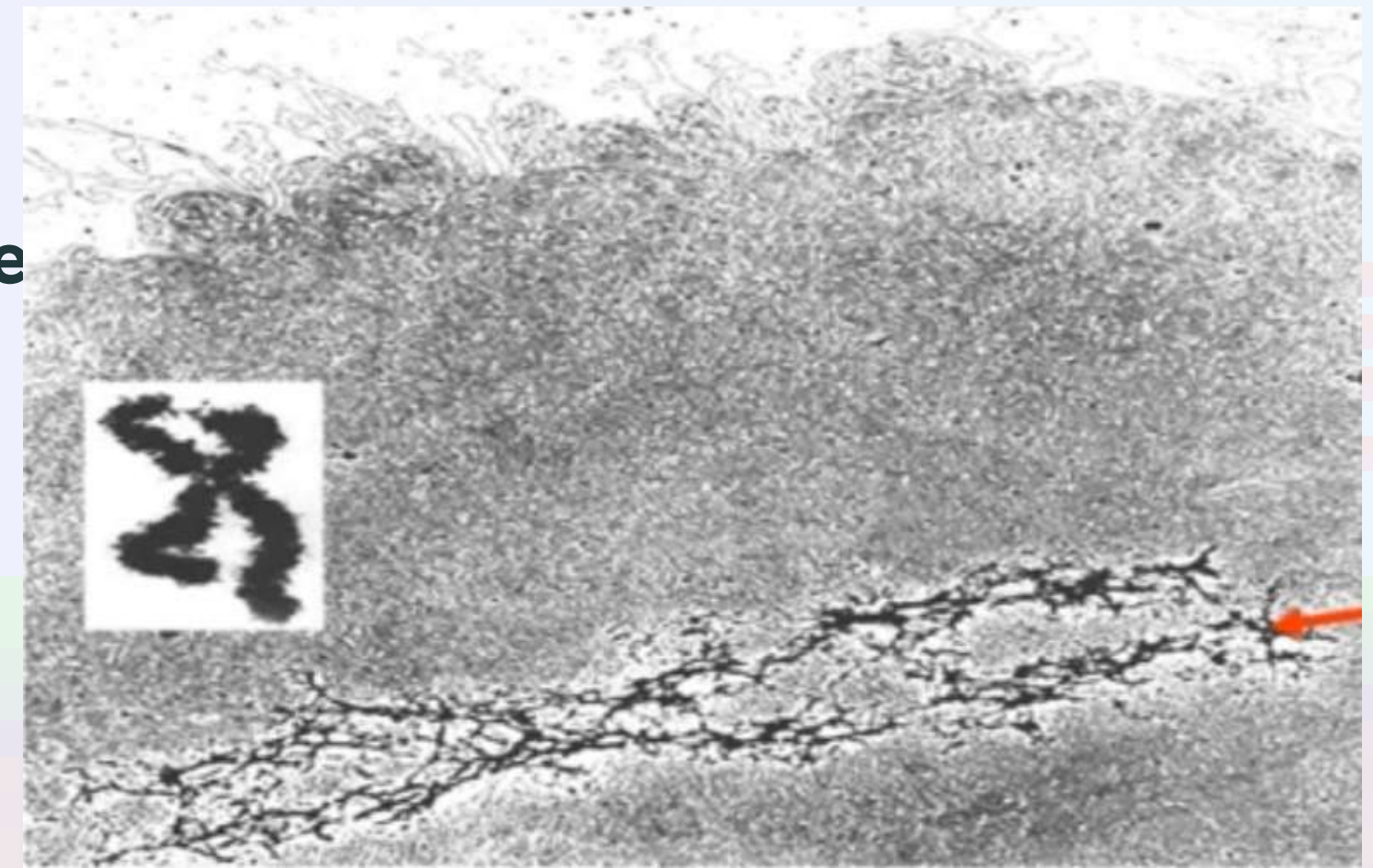
OUI

→ **parti fibreuse au centre noire = matrice**

→ boucle d'ADN en gris clair autour

→ domaines de co-régulation = boucles

→ relation structure-fonction = gènes co-régulés appartiennent à la même boucle

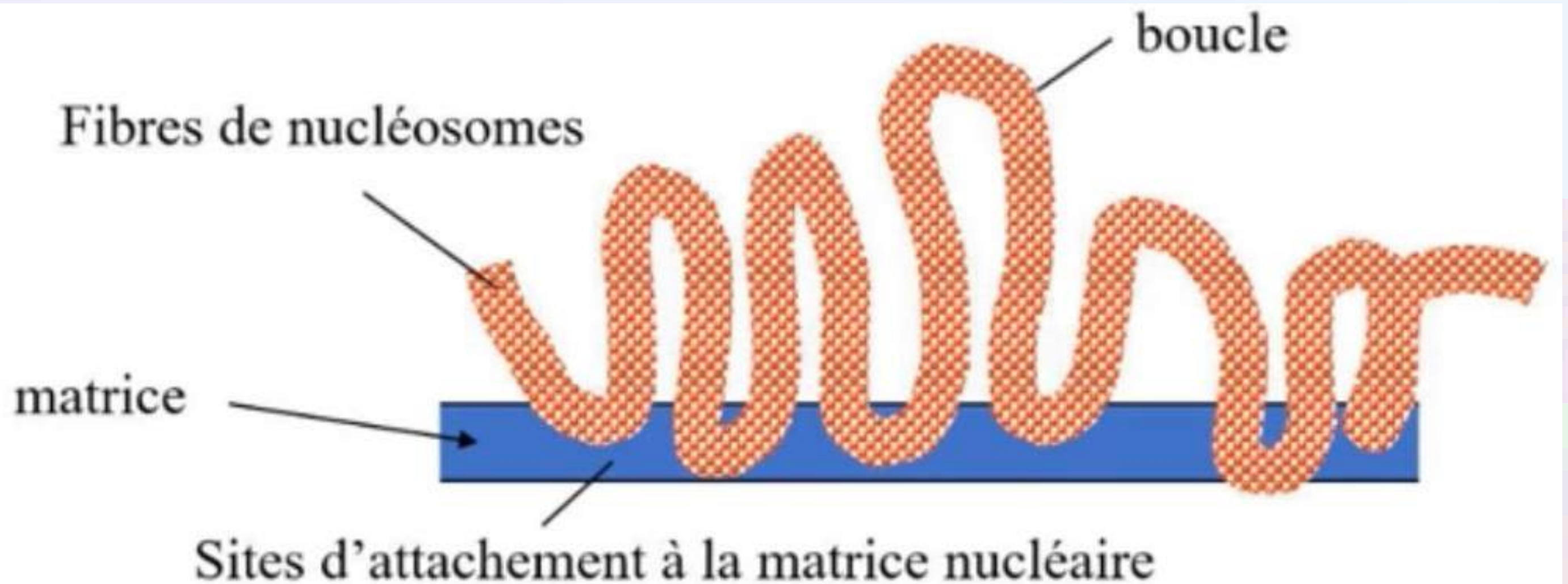


Suivant

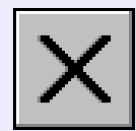
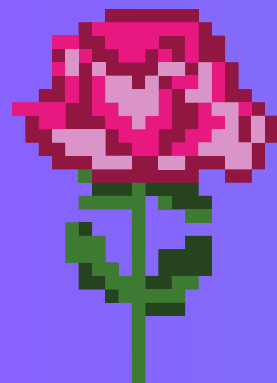
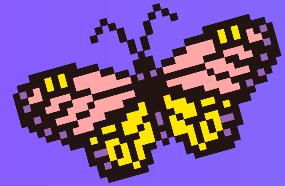
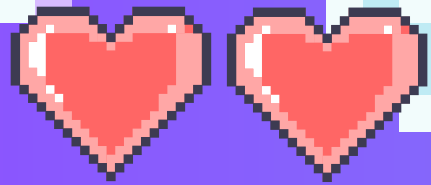


- orange = fibre nucléosomale
- bleu = matrice nucléaire

La fibre nucléosomale forme des boucles qui viennent s'attacher à la matrice
→ une boucle nucléosomale = un **domaine**



Suivant



Matrice nucléaire composée :

Lamina nucléaire	Protéines du nucléosquelette	Complexe nucléoprotéique
Filament intermédiaire, organise le génome en boucle de chromatine	Actine, lamine, A/C, NuMa	

Suivant

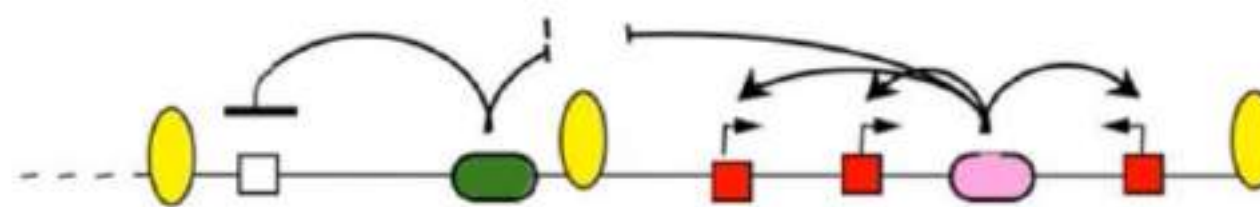





→ la **matrice isole les domaines**

→ chaque boucle renferme des gènes exprimés ou réprimés

→ les insulateurs séparent physiquement les boucles et correspondent aux sites d'attachements à la matrice

→ il peut y avoir une boucle activée et celle juste à côté réprimée du fait de l'insulateur.



Silencer  Enhanceur  Insulateur 

Boucle réprimée  Boucle active 

Insulateur =
site d'attachement
à la matrice nucléaire
= MAR



QCM & M'S



QCM4 : À propos de la structure de la chromatine, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** La fibre nucléosomale permet de passer d'une structure de 30nm à 11nm
- B)** Les facteurs de remodelage permettent de déplacer les nucléosome pour la transcription
- C)** Les gènes sont régulés de manière dépendante, mais ne sont pas transcrits de manière dépendante.
- D)** Lorsque le gène est compétent, il y a une acétylation de H3/H4
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



🎮 QCM & M'S 🎮

QCM4 : À propos de la structure de la chromatine, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

les trophées s'accumulent WELL DONE!



A) C'est l'inverse, la fibre nucléosomale permet de passer d'une structure de 11nm à 30nm

B) Les facteurs de remodelage permettent de déplacer les nucléosome pour la transcription

C) Les gènes sont régulés de manière dépendante, mais ne sont pas transcrits de manière dépendante.

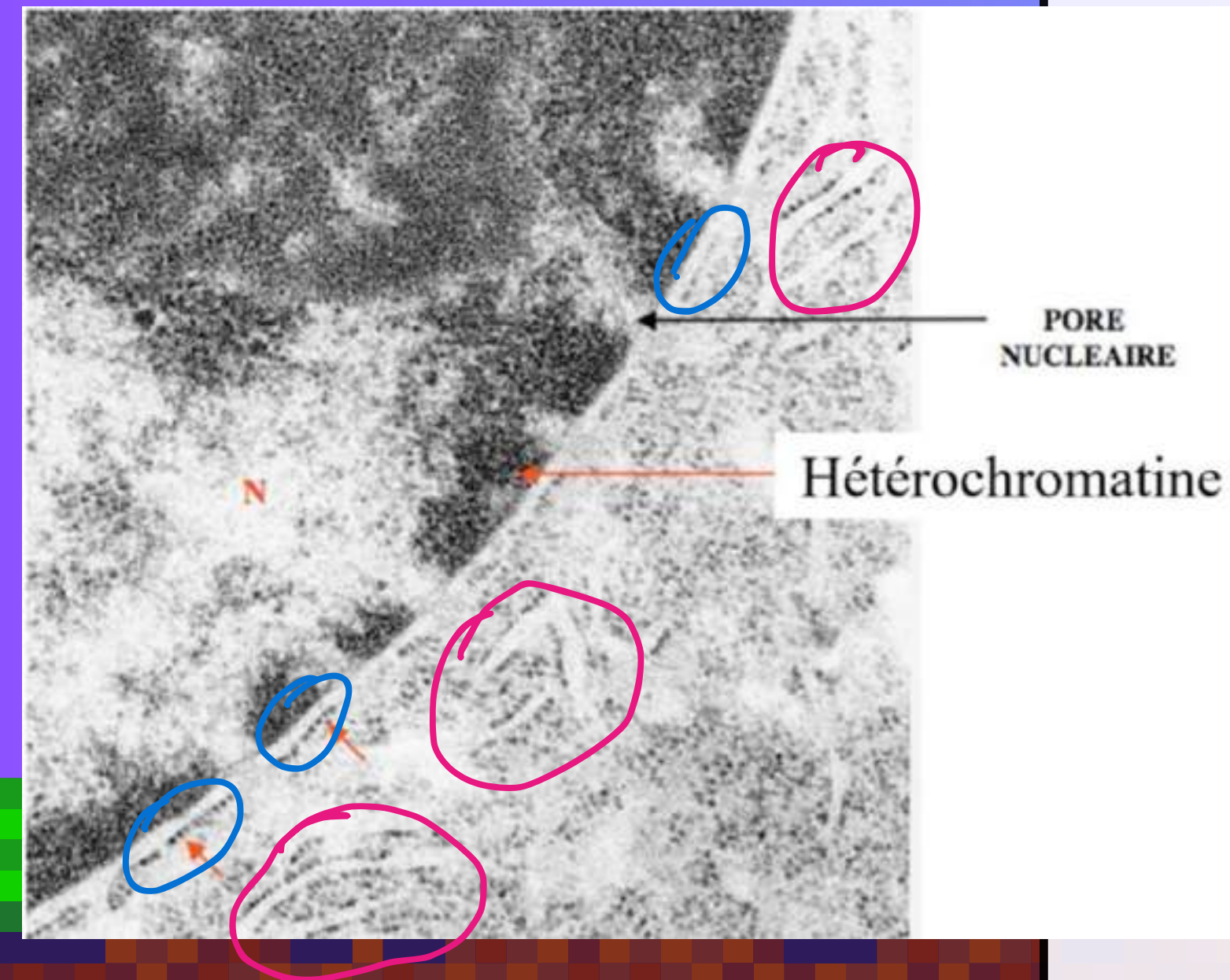
D) Lorsque le gène est compétent, il y a une acétylation de H3/H4

E) Les propositions A, B, C, D sont fausses



D. L'hétérochromatine

- **dernier niveau de compaction de la chromatine.**
- état lié aux étapes du cycles cellulaire : on la retrouve en mitose
- zones sombres avec zones délimitées par une double membrane (= enveloppe nucléaire) : cadran nucléaire
- réticulum endoplasmique granuleux
- ribosomes
- continuité entre REG et l'enveloppe nucléaire
- zones noires = extrêmement **dense aux électrons** = **hétérochromatine** → localisé à la périphérie du noyau
- discontinuité de l'enveloppe nucléaire = pores nucléaires → canaux permettant des échanges entre noyau et cytoplasme



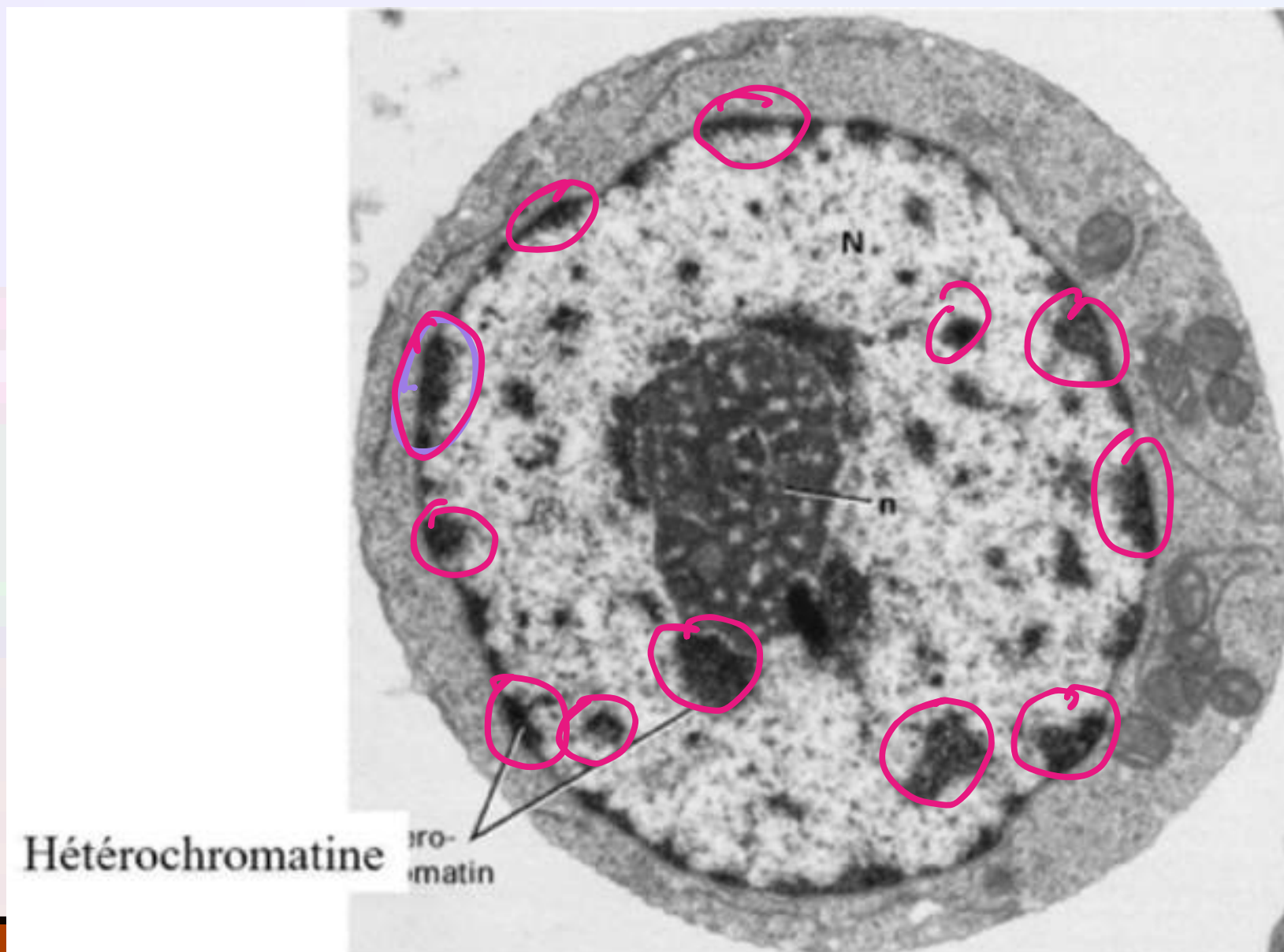
Suivant



→ hétérochromatine = forme HYPERcondensée +++

→ l'hétérochromatine est liée à la membrane et au nucléole (=intérieur du noyau)

→ +++ hétérochromatine est une forme extrêmement condensée de la chromatine, les gènes localisés dedans, ne sont pas actifs. Zones extrêmement importantes pour l'organisation globale du noyau+++



Suivant



L'effet de position a permis de comprendre la structure de la chromatine !

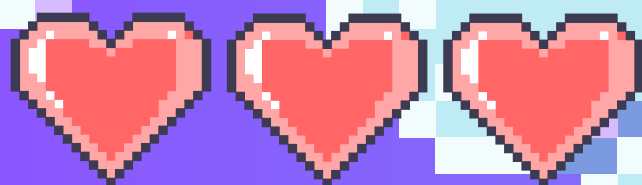
effet de position = l'activité d'un gène dépend de son contexte chromosomique.

→ un gène n'est pas tout seul, on le prend pas comme une chose. Il y a un contexte chromosomique → pleins de choses autour de lui!

Expérience :

*des généticiens génèrent des mutants par irradiation chez les drosophiles. Ces mutants avaient des yeux variés (rouge et blanc) = variéation de l'expression du gène White
gène White = gène codant pour la couleur des yeux (à l'état sauvage les yeux sont rouges, les généticiens appellent les gènes par le phénotype muté).*

Suivant



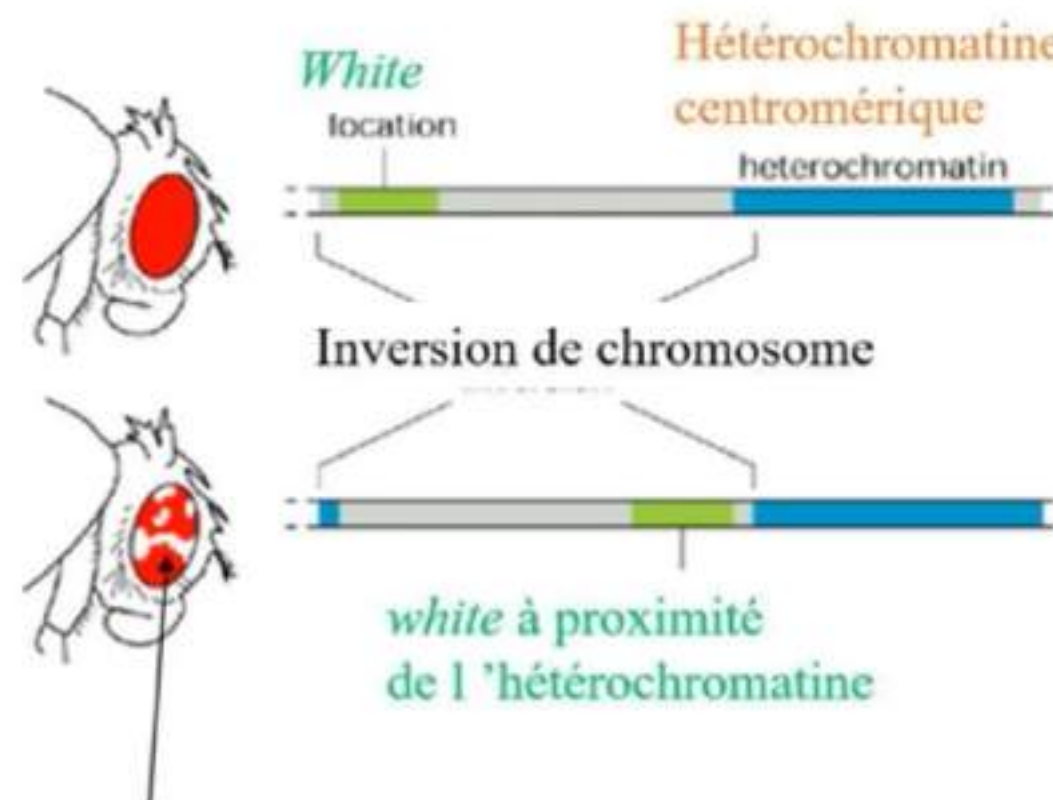


→ on étudie alors la structure des chromosomes au niveau de ces gènes.

→ résultat : **inversion chromosomique** = le bras du chromosome est inversé et a modifié le contexte chromosomique

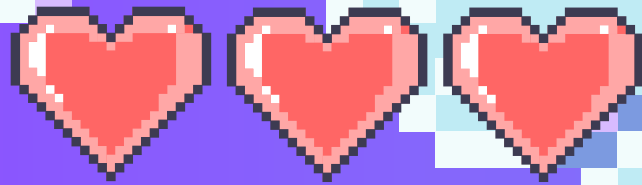
→ mais cette inversion ne se fait pas dans toutes les cellules, d'où l'effet variégué.

Un effet de position « historique » : Position Effect Variegation = PEV



Variégation du gène *white*

Suivant



PEV normal



Mutants suppresseurs = Su(var)
= suppressor of variegation



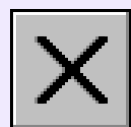
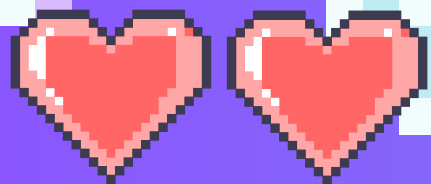
Mutants de renforcement =
En(var)
= enhancer of variegation



On part maintenant avec des drosophiles avec le gène White variégué :

- haut : effet de position variégué normal → gène White recouvert d'hétérochromatine = yeux blanc
- milieu : maintien les mutants supresseurs de variéguation = Su(var) → rétablisse expression normal
- bas : on a trouvé des mutants qui font l'inverse : En(var) = mutants de renforcement → maintiennent la variéguation → oeil + blanc

Suivant



→ les chromosomes c'est comme des spaghettis :
quand tout est emmêlé, on ne peut pas manger.

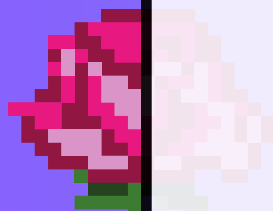
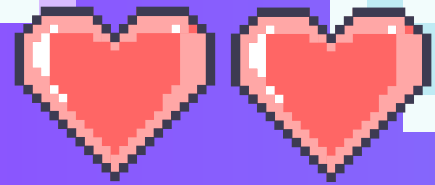
→ chromosomes c'est pareil : **quand tout est emmêlé, on ne peut pas transcrire.**

- spaghettis emmêlés = hétérochromatine
- spaghettis démêlés = euchromatine

ici, le rôle de la fourchette a le même rôle qu'En(var) et Su(var).

Suivant





En(var)

→ ouverture chromatine
→ protéine de l'euchromatine :
FT, HAT...

Su(var)

→ fermeture chromatine =
hétérochromatine
→ protéines de
l'hétérochromatine : HP1,
Su(var)3-9...

Rappel : généticiens appellent les gènes par le phénotype muté

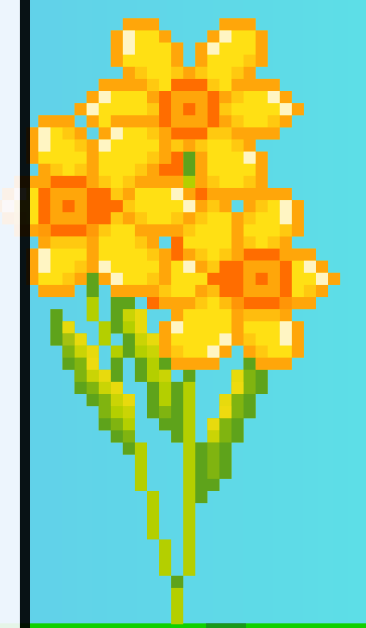
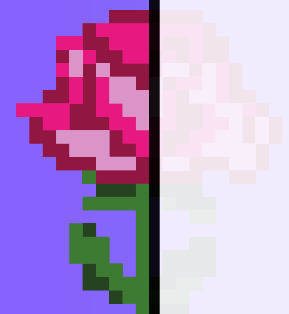
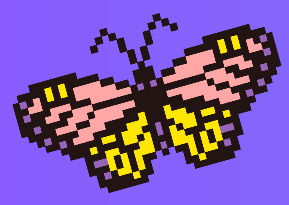
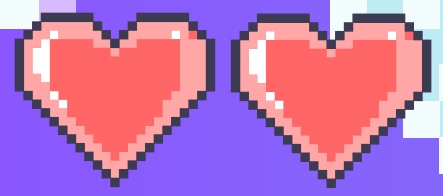
→ +++ En(var) et Su(var) contrôlent l'état de condensation de l'hétérochromatine +++

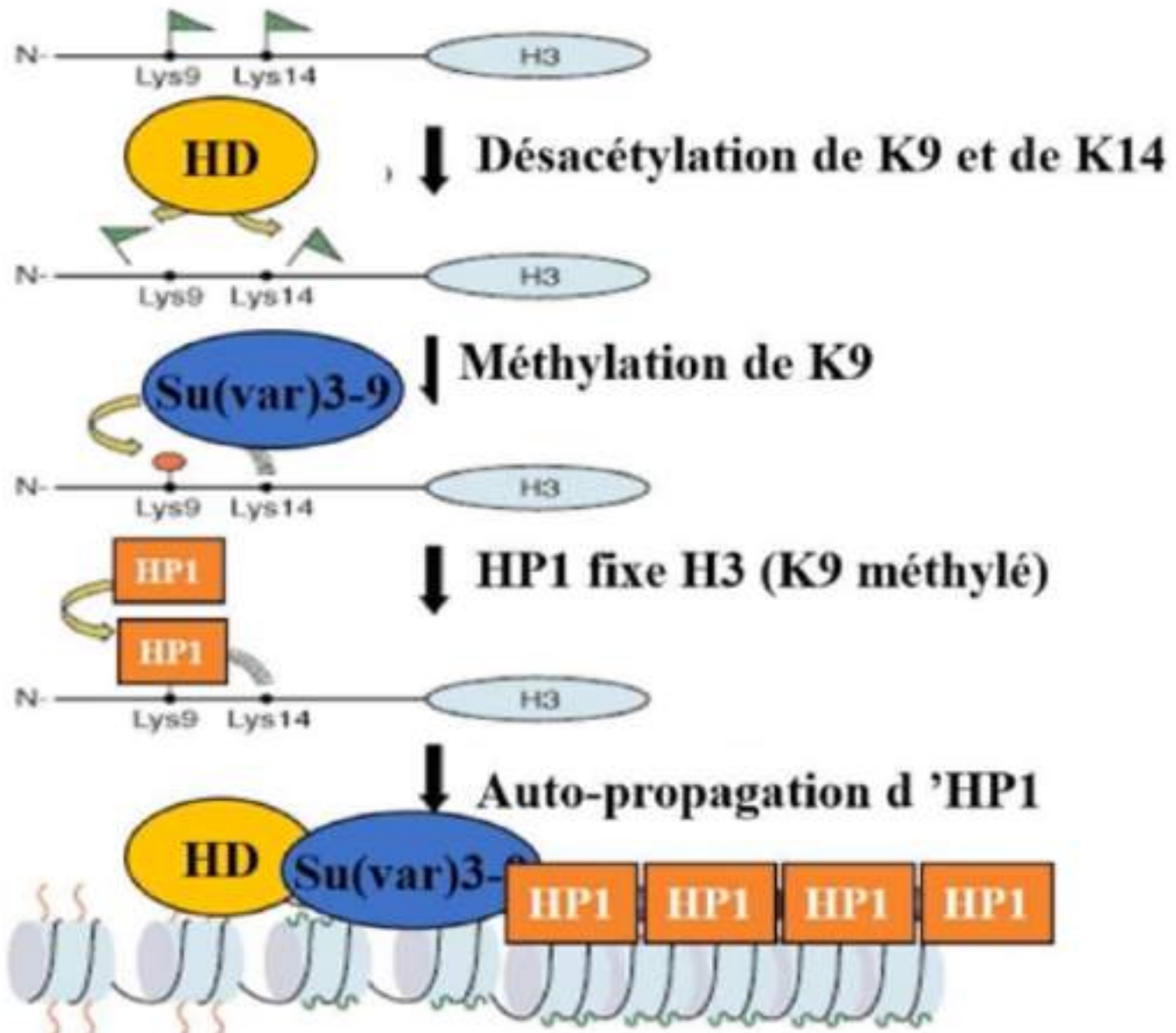
Suivant



TUT'Récap :

	Gènes à l'état physiologique	Gènes mutés...	...Conséquences de la mutation
Su(var)	favorise propagation de l'hétérochromatine → <u>augmentation</u> de la variégation	<u>suppression</u> <u>variégation</u> par mutation gain de fonction + désactivation hétérochromatine	hétérochromatine se propage peu → <u>œil moins blanc</u> que cas classique
En(var)	favorise propagation euchromatine → <u>diminution</u> variégation	<u>augmentation</u> <u>variégation</u> par mutation enhancer + désactivation euchromatine	hétérochromatine se propage → <u>œil encore plus blanc</u> que cas classique





Comment l'hétérochromatine se propage ??

→ enzymes vont modifier la chromatine pour aboutir à l'hétérochromatine

→ au niveau de H3 dans l'objectif de **fixer HP1**

1. désacétylation de la lysine 9 et 14 sur H3 grâce à HDAC

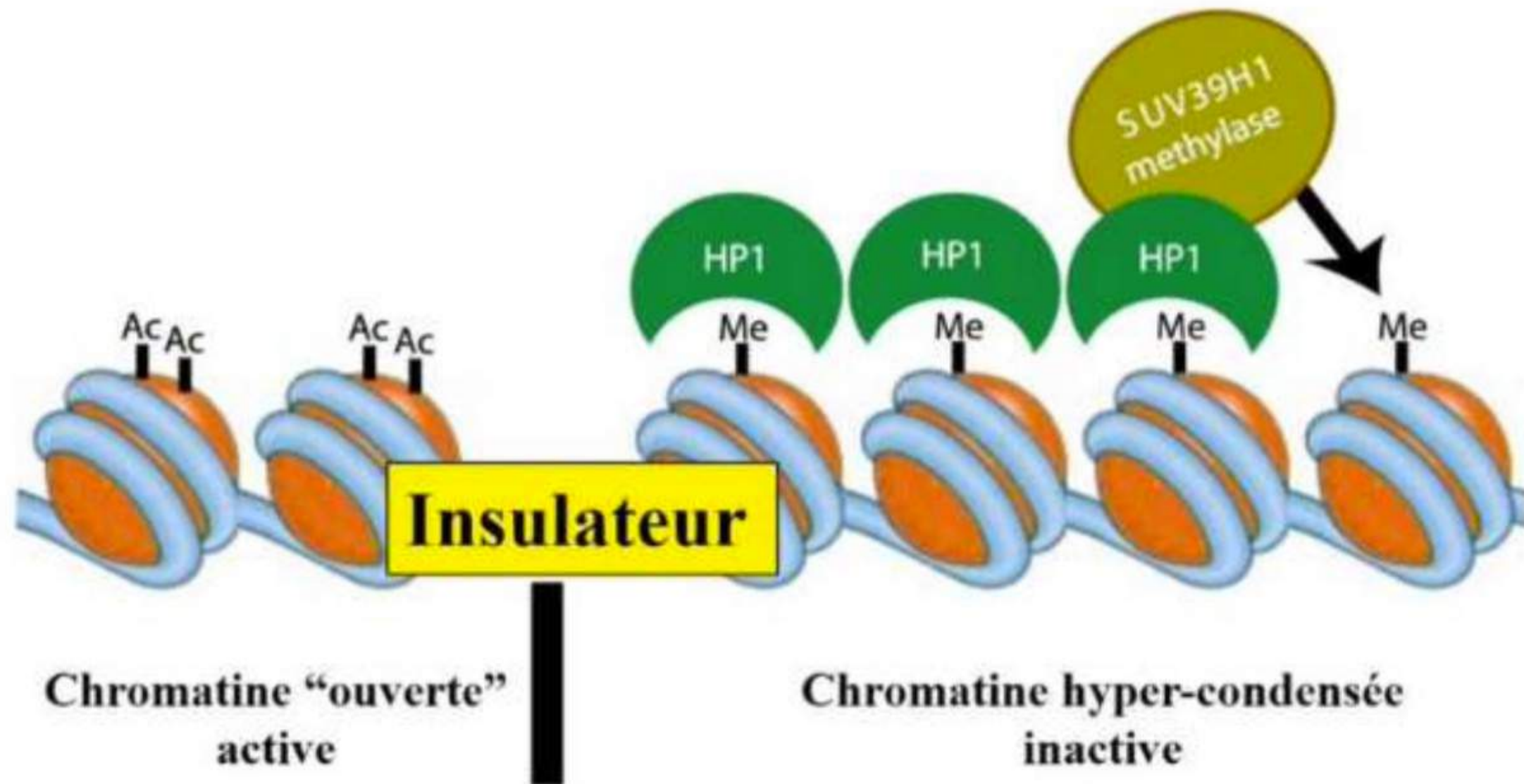
2. méthylation de la lysine 9 par Su(var)3-9

3. fixation de HP1 qui s'associe à la lysine 9 méthylée

4. HP1 recrute Su(var)3-9 permettant la propagation de l'hétérochromatine

→ dans l'effet de position, il n'y a pas d'insulateurs

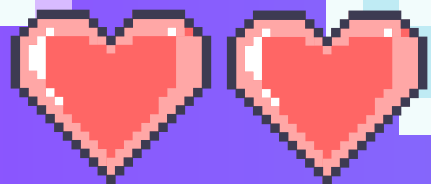
Suivant



On peut représenter notre génome comme cela:

- zones avec chromatine ouverte = euchromatine → **gènes actifs**
- insulateurs isolant l'hétérochromatine de l'euchromatine
- zones d'hétérochromatine hypercondensées associées à HP1

Suivant



On retrouve nos 3 niveaux d'expression des gènes :

- zones résistantes (OFF) : résistante à DNase = pas transcrit
- zones avec gènes compétents : commence à avoir de la chromatine ouverte MAIS pas transcrit, associés au solénoïde (≈ 30 nm)
- zones actives (ON) : H3K4 méthylées = transcrites

chromatine hypercondensée = **90%** du génome

chromatine ouverte = **10%** du génome

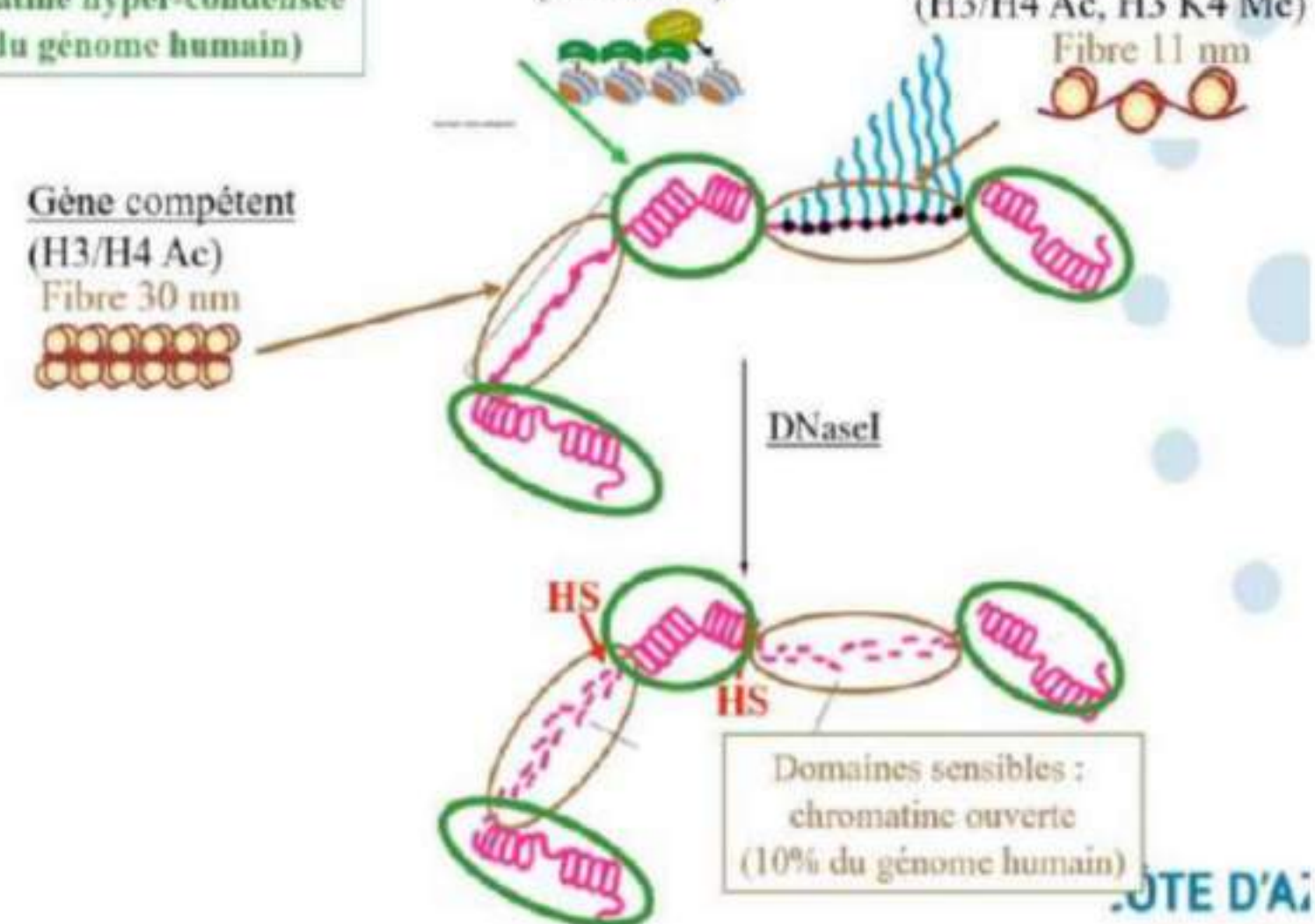
Suivant

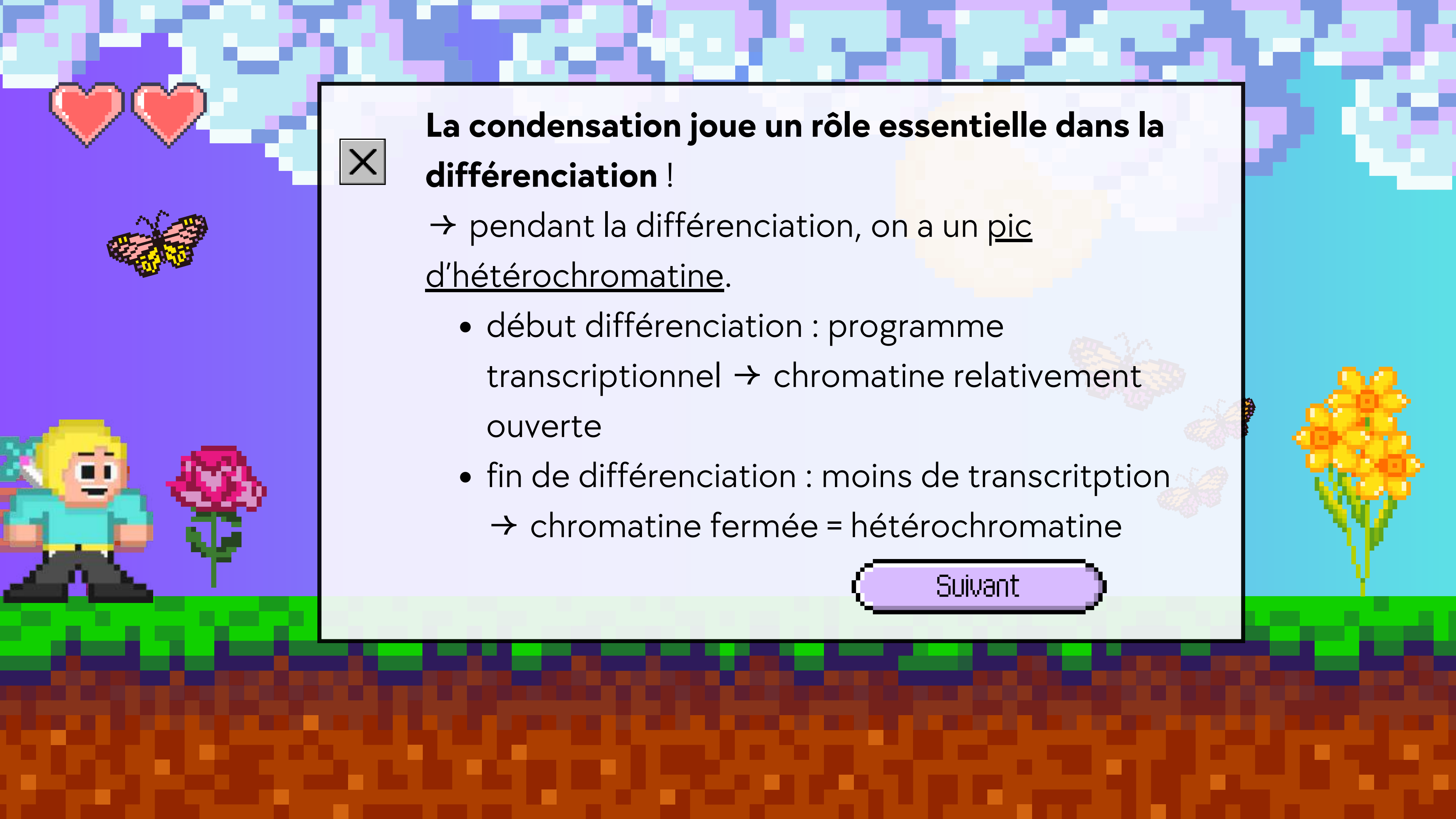
Domaines insensibles :
chromatine hyper-condensée
(90% du génome humain)

Gène compétent
(H3/H4 Ac)
Fibre 30 nm

Gène inactif
(H3 MeK9)

Gène actif
(H3/H4 Ac, H3 K4 Me)
Fibre 11 nm



The background is a pixelated landscape. On the left, a character with blonde hair, wearing a light blue shirt and dark pants, stands on a green grassy area. To the right of the character is a pink rose. Further right, there are several yellow flowers. The sky is light blue with a large yellow sun in the upper right. There are several butterflies of different colors (yellow, orange, pink) flying around. At the top left, there are two red hearts. The bottom of the image shows brown soil.

La condensation joue un rôle essentielle dans la différenciation !

→ pendant la différenciation, on a un pic d'hétérochromatine.

- début différenciation : programme transcriptionnel → chromatine relativement ouverte
- fin de différenciation : moins de transcription → chromatine fermée = hétérochromatine

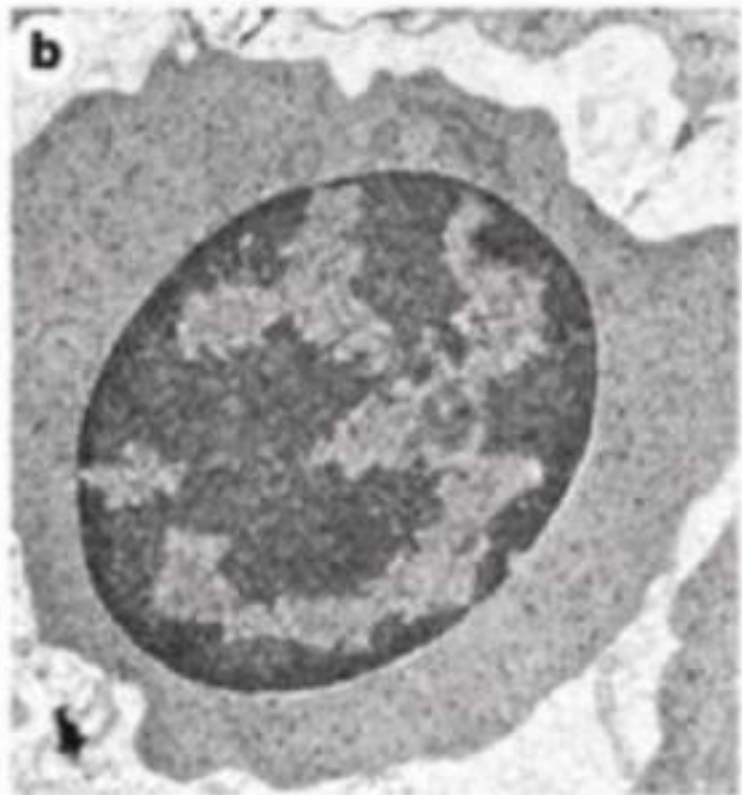
Suivant

☒ Exemple érythroblaste :

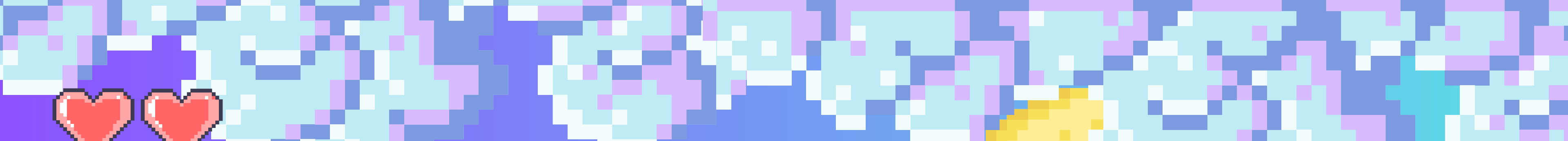
- gauche : proérythroblaste → chromatine ouverte
- droite : érythroblaste → chromatine fermée
→ différenciation a permis la condensation de la chromatine

Proérythroblastes

Erythroblaste



Suivant



Engagement dans un programme de différenciation

Cellule multipotente

Etat « permissif » pour l'expression des gènes, compatible avec l'expression de plusieurs programmes de différenciation

Chromatine peu condensée

Cellule différenciée

Etat « non-permissif » pour les autres programmes de différenciation

Condensation progressive de la chromatine
Ouverture sélective de loci lors de l'engagement et de la différenciation



QCM&M'S



QCM5 : À propos de l'hétérochromatine, indiquez la(les) proposition(s) fausse(s) :

- A)** L'hétérochromatine permet la transcription des gènes
- B)** L'hétérochromatine est localisé au centre du noyau
- C)** La protéine HP1 ne permet pas la propagation de l'hétérochromatine.
- D)** À l'état sauvage, Su(var) va supprimer la variégation permettant de désactiver l'hétérochromatine, l'œil devient donc plus rouge
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



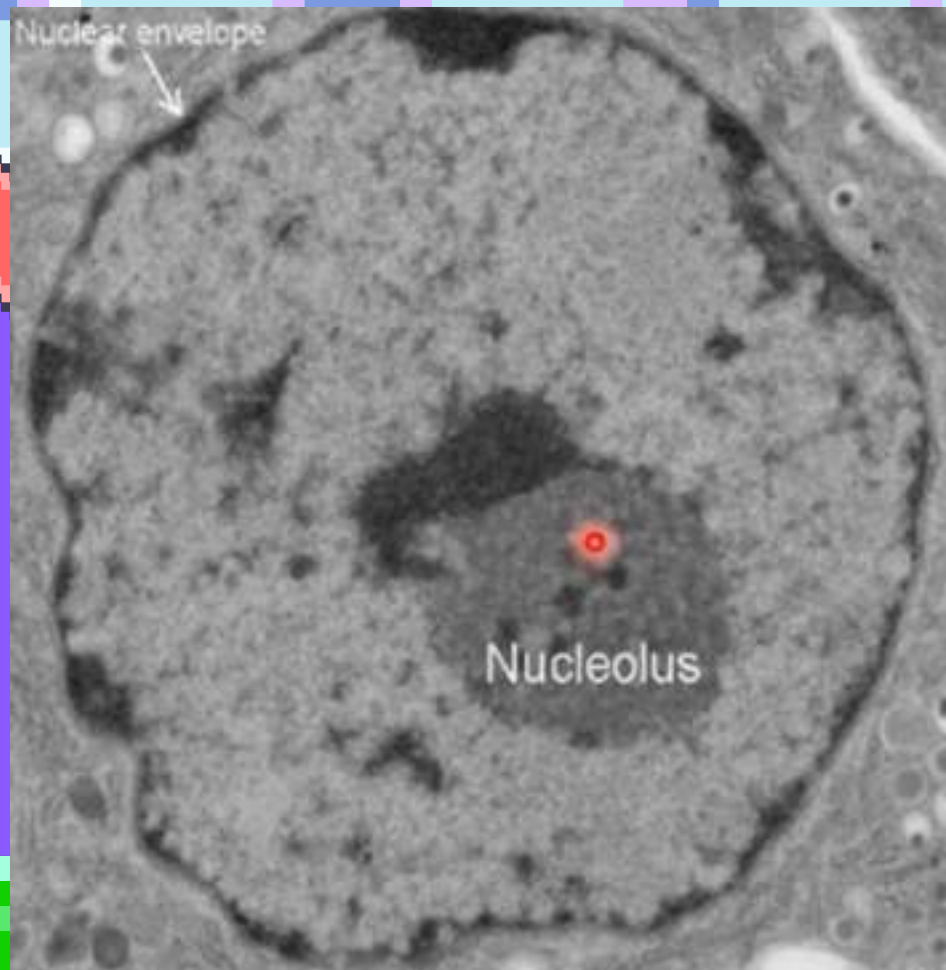
🎮 QCM & M'S 🎮

Toi tapant ta
meilleure
pose car t'es
pas tombé.e
dans le piège



QCM5 : À propos de l'hétérochromatine, indiquez la(les) proposition(s) **fausse(s)** :

- A) L'hétérochromatine permet la transcription des gènes
- B) L'hétérochromatine est localisé au centre du noyau
- C) La protéine HP1 ne permet pas la propagation de l'hétérochromatine.
- D) À l'état sauvage, Su(var) va supprimer la variévation permettant de désactiver l'hétérochromatine, l'œil devient donc plus rouge
- E) Les propositions A, B, C, D sont fausses



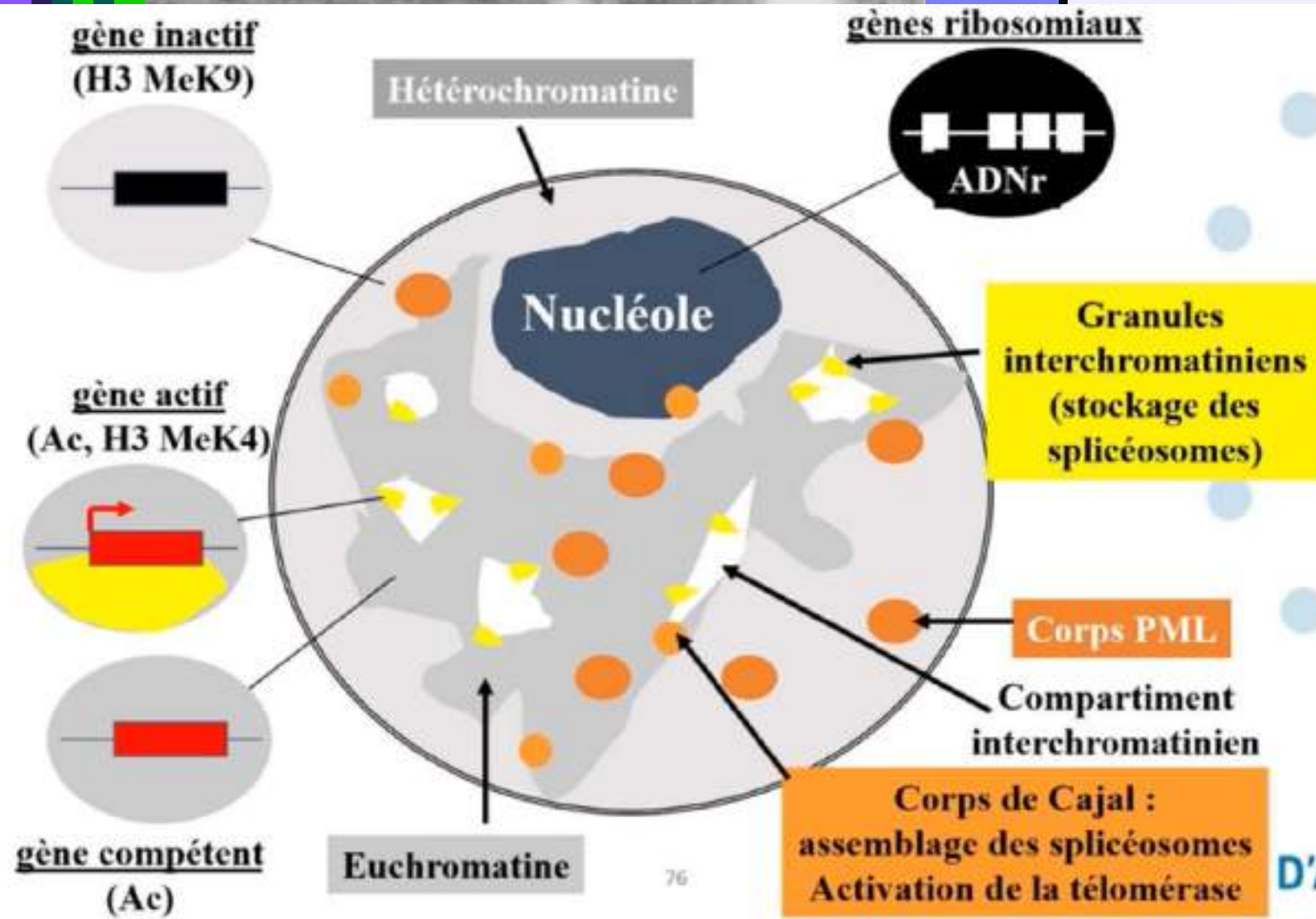
E. Coprs nucléaires et territoires chromosomiques

→ autre niveau d'organisation

→ retrouve le nucléole = corps nucléaire dans le noyau

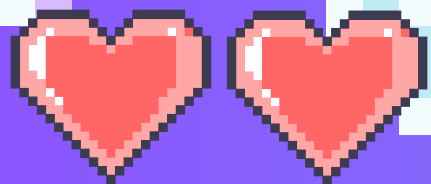
→ **noyau et nucléoplasme = très bien structurés**

Noyau :



- **nucléole** = synthétise les pré-ribosomes
 - **hétérochromatine** tapissant la périphérie
 - **corps nucléaires :**
 - corps PML
 - granules inter-chromatiniens = stockage de facteurs d'épissage (=splicéosome) → gènes actifs à proximité
 - coprs de Cajal = assemblage des splicéosomes
- **gènes compétents** dans euhromatine

Suivant

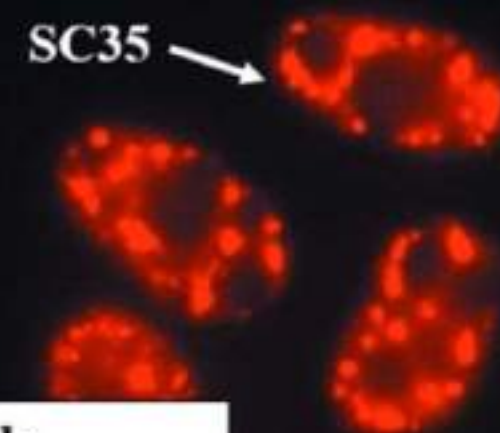


Marqueurs spécifiques :

granules inter-chromatiniens	nucléole	coprs de Cajal	corps PML
SC35	nucléoline	coiine	PML

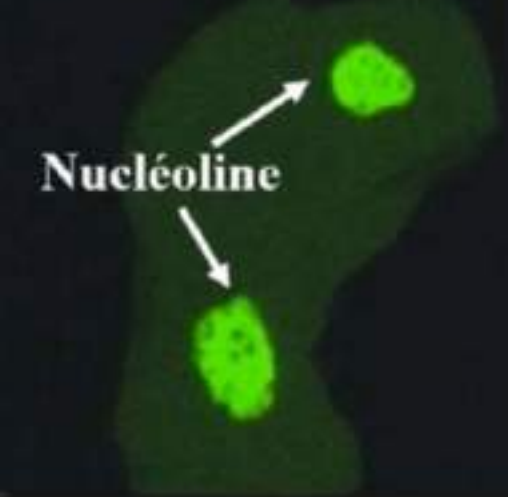
Suivant

SC35



Granule interchromatinien

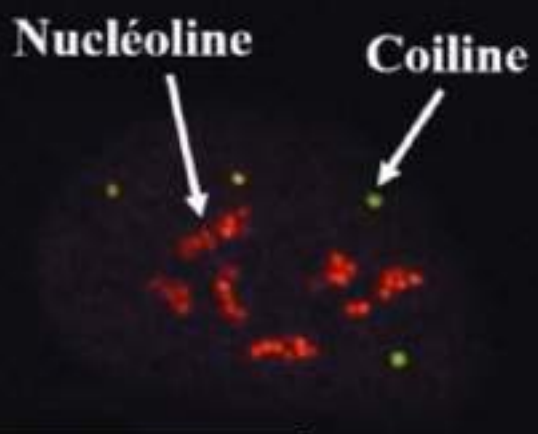
Nucléoline



Nucléole

Nucléoline

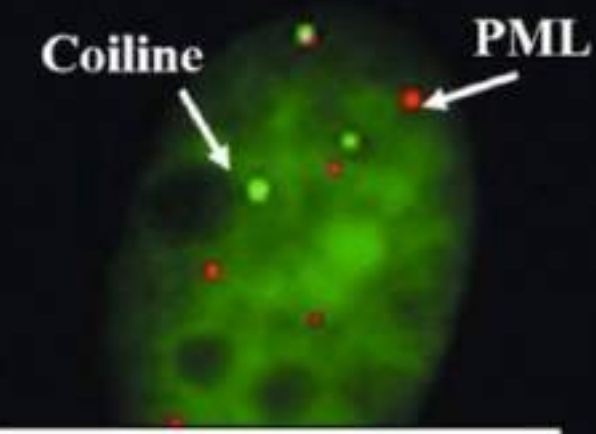
Coiline



Nucléole + corps de Cajal

Coiline

PML



corps PML + corps de Cajal



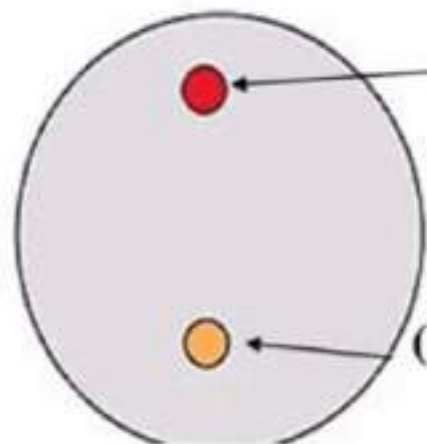
Hétérochromatine centromérique

Gène *brown*

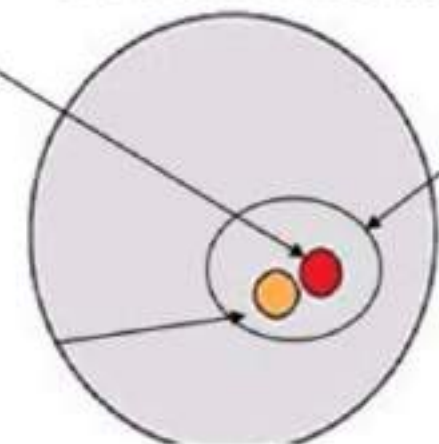


(AACAC)_n

Insertion de 10Mb d'hétérochromatine dans *brown*



bw+/bw+



79

bw+/bwD

UNIVERSITÉ CÔTE



La position d'un gène dans le noyau est essentiel pour son expression

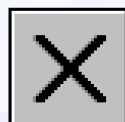
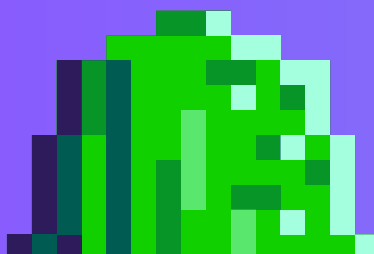
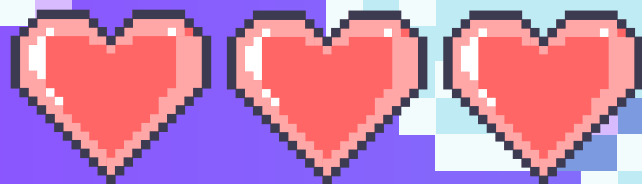
→ expérience gène Brown (Brown+ = sauvage / Brown D = muté)

→ insertion de 10 mégabases

→ cellule normale : Brown + localisés à distance du centromère alors que Brown D (muté), il se retrouve dans l'hétérochromatine

→ l'appariement des 2 chromosomes va faire que le gène normal va être entraîné vers l'hétérochromatine

Suivant



Le positionnement spatial d'un gène est une information de régulation +++

Cellule B immature

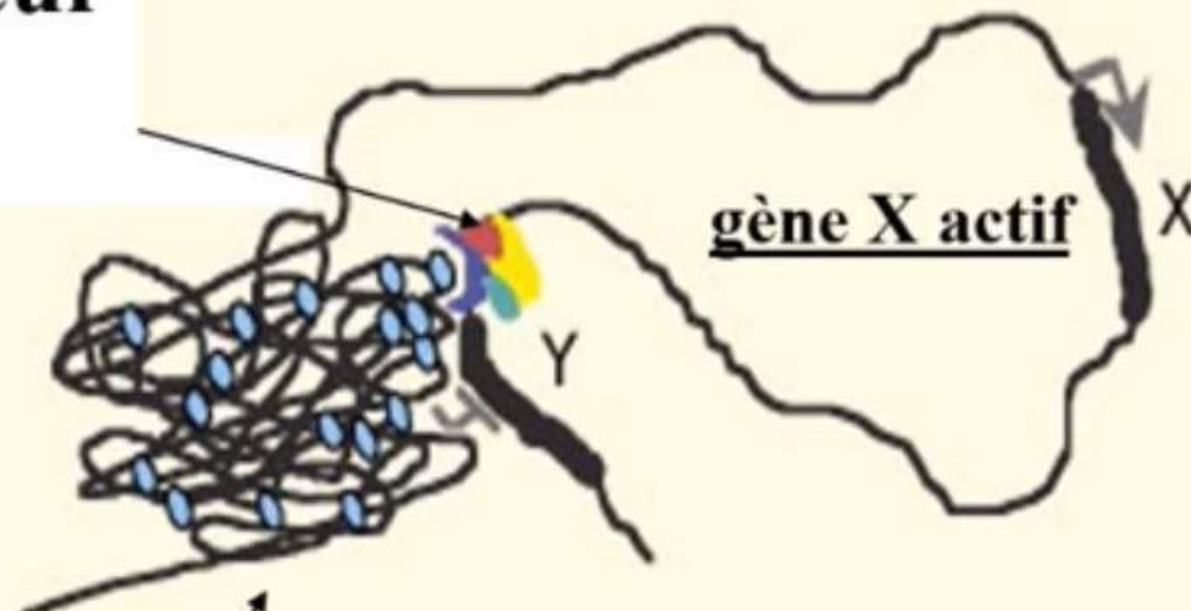
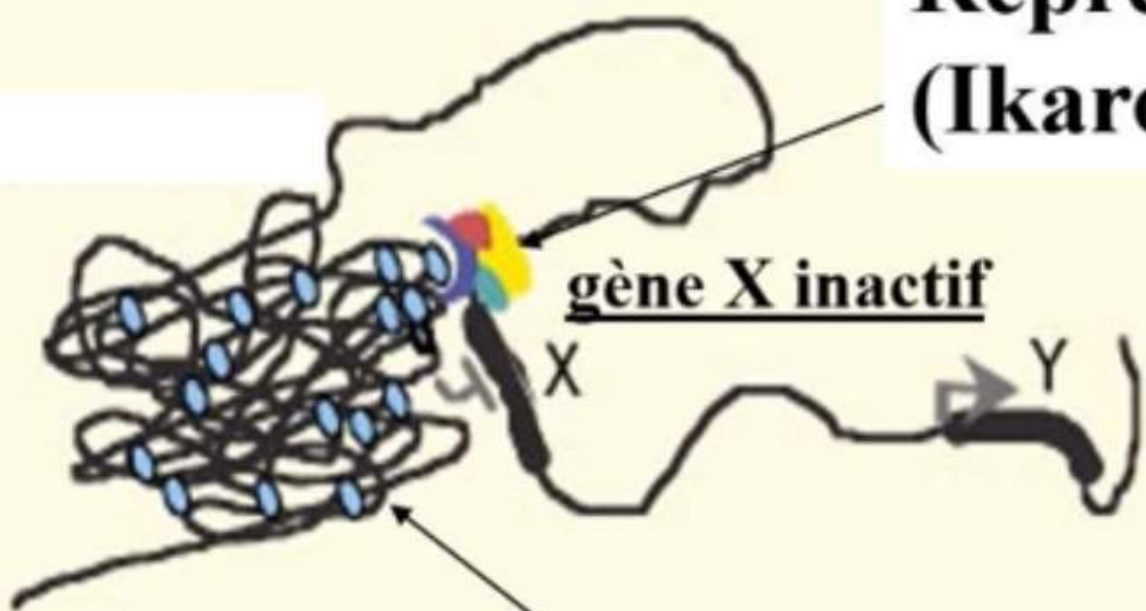
Cellule B mature

Répresseur
(Ikaros)

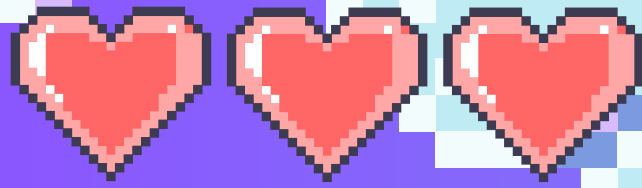
gène X inactif

gène X actif

Hétérochromatine
(HP1)



Suivant



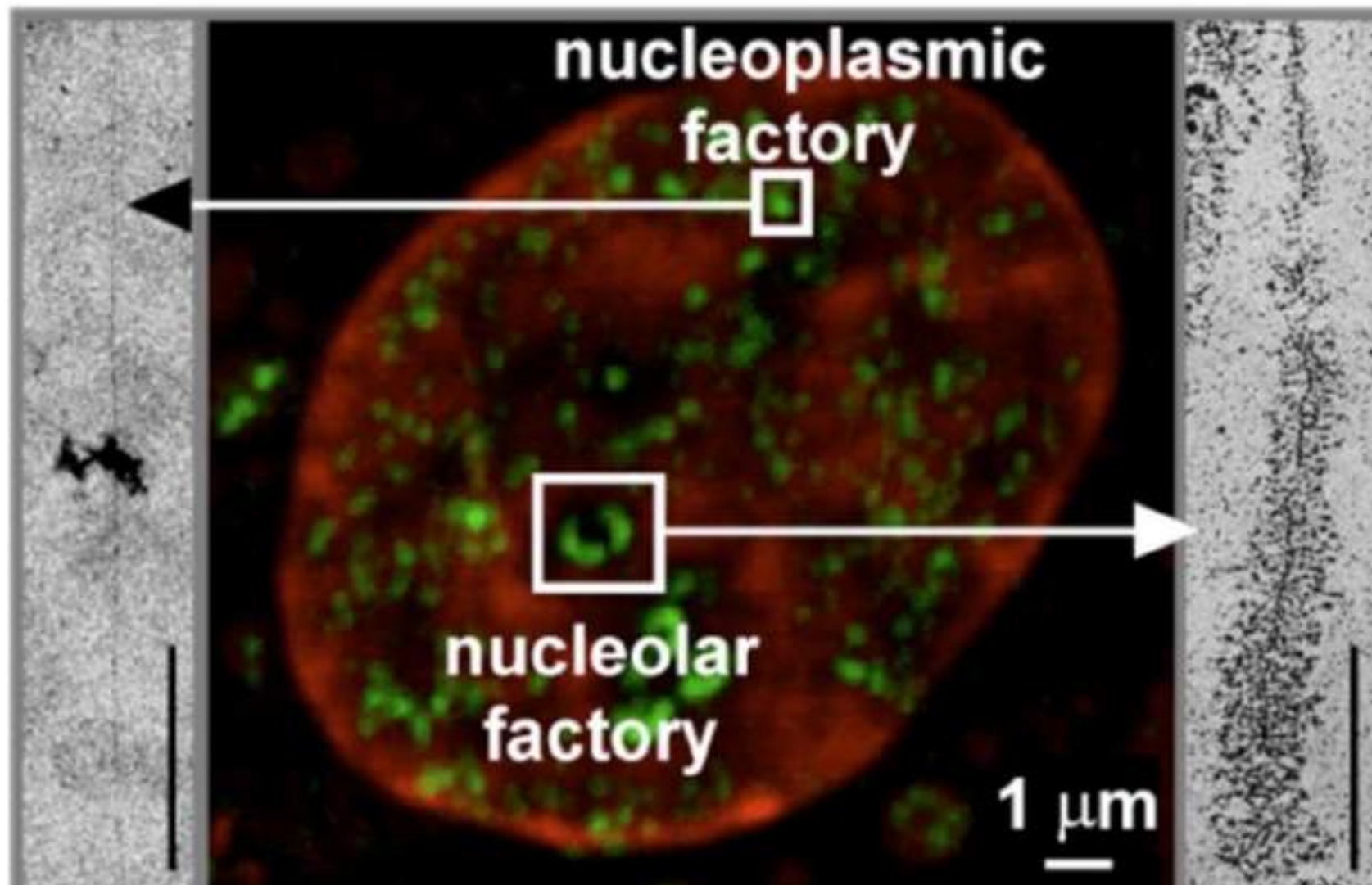
Dans le noyau :

- gènes acifs → centre noyau → euchromatine
- périphérie : territoires chromosomiques

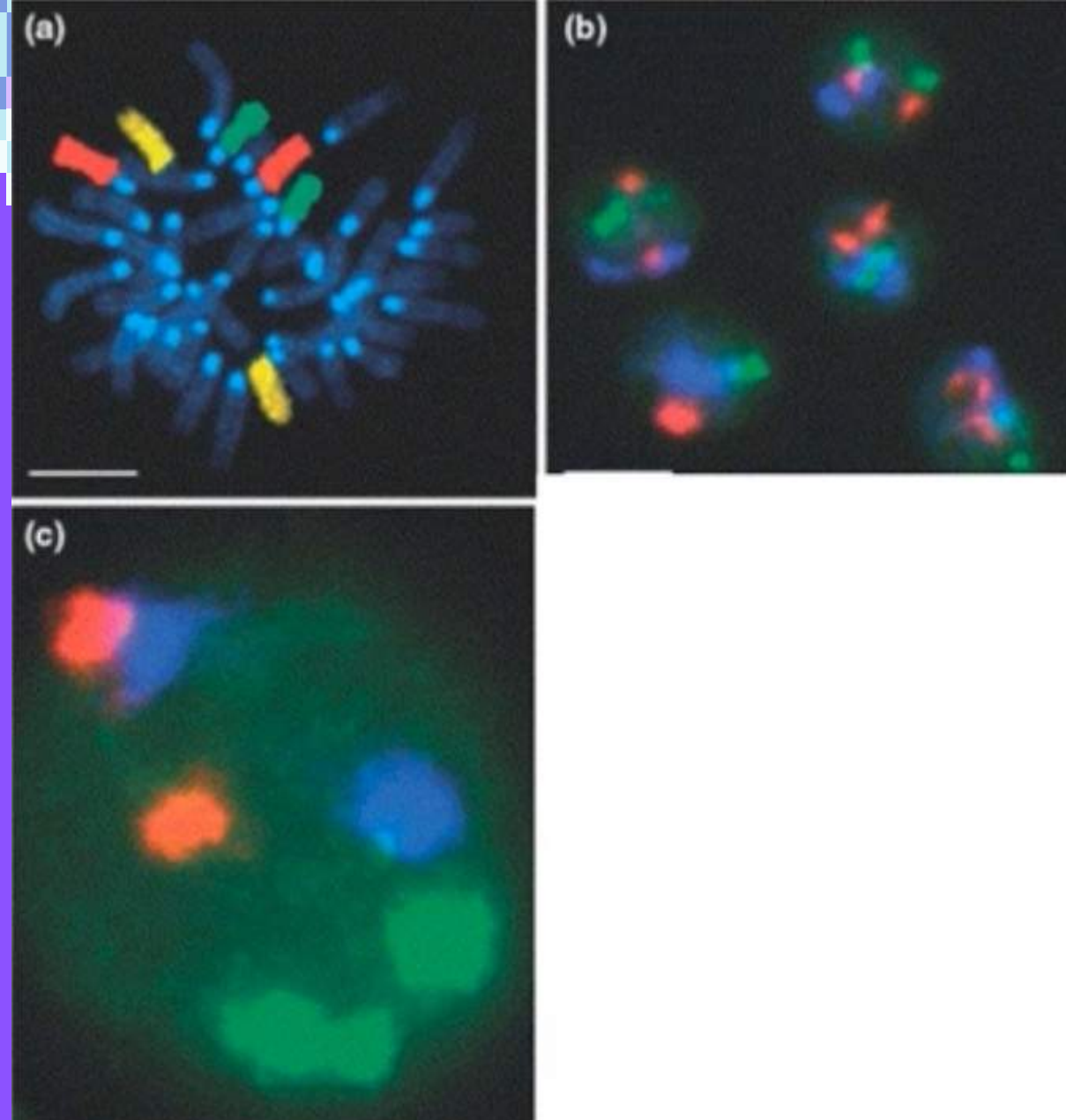
+++++

ARN naissant (marqué Br-UTP)

DNA



Suivant



Territoires chromosomiques :

→ niveau supérieur d'organisation

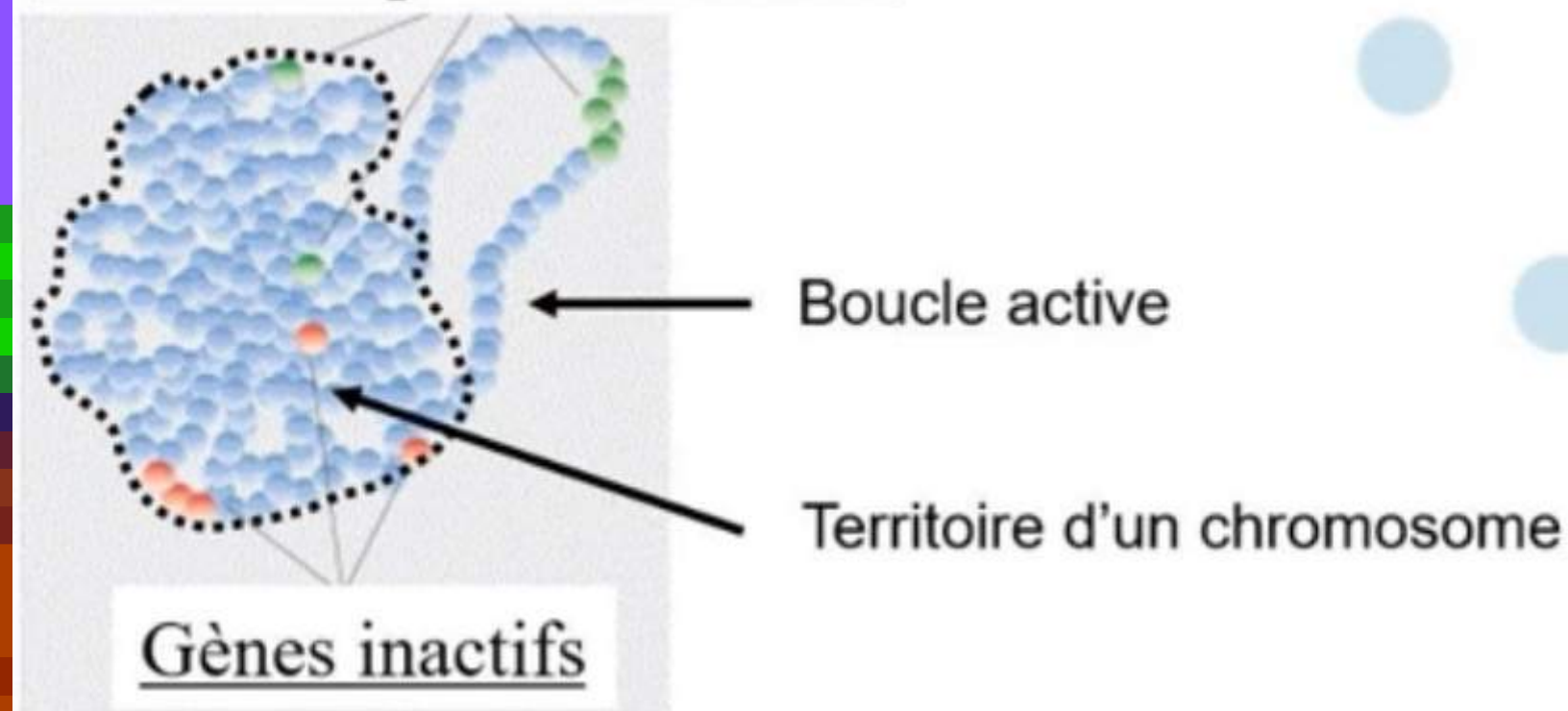
→ "Chromosome Painting"

→ chaque chromosome occupe un **espace spécifique dans le noyau**

On voit :

- gènes actifs dans boucle active → en dehors des territoires
- gènes inactifs → dans les territoires

Gènes compétents ou actifs



Suivant

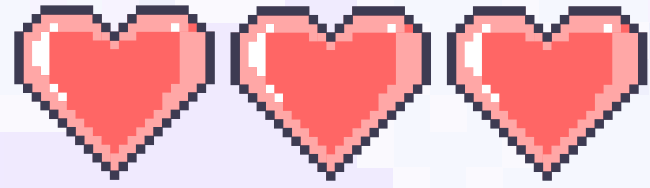


🎮 QCM & M'S 🎮



QCM6 : À propos des corps nucléaires et territoires chromosomiques, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Le noyau et le nucléoplasme sont très bien structurés
- B)** Les gènes compétents sont localisés dans l'euchromatine leur permettant d'être transcrits
- C)** Les gènes actifs sont localisés dans les boucles actives qui sont au centre des territoires chromosomiques
- D)** les granules inter-chromatiniens sont des corps nucléaires responsables du stockage des facteurs dépiçage
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



🎮 QCM&M'S 🎮

VRAIE
ICÔNE



QCM6 : À propos des corps nucléaires et territoires chromosomiques, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A)** Le noyau et le nucléoplasme sont très bien structurés
- B)** Les gènes compétents sont localisés dans l'euchromatine MAIS ILS NE SONT PAS TRANSCRITS
- C)** Les gènes actifs sont localisés dans les boucles actives qui sont À LA PÉRIPHÉRIE des territoires chromosomiques
- D)** les granules inter-chromatiniens sont des corps nucléaires responsables du stockage des facteurs dépissage
- E)** Les propositions A, B, C, D sont fausses



F'INIINIINIINIINI

Bravo à toi d'avoir atteint le boss final
du noyau, tu es très courageux.se
d'avoir fini ce premier cours de biocell
! Mais l'aventure continue...



Suivant

