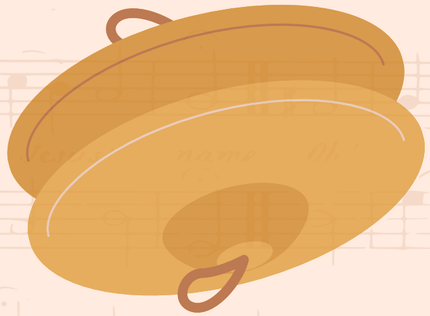


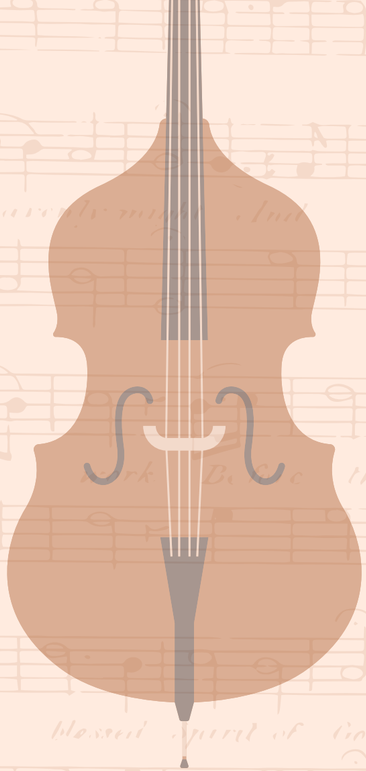
ORGANISATION DU NOYAU

by Glycoghélène









Sommaire

III – Structure de la chromatine

A. Le nucléosome

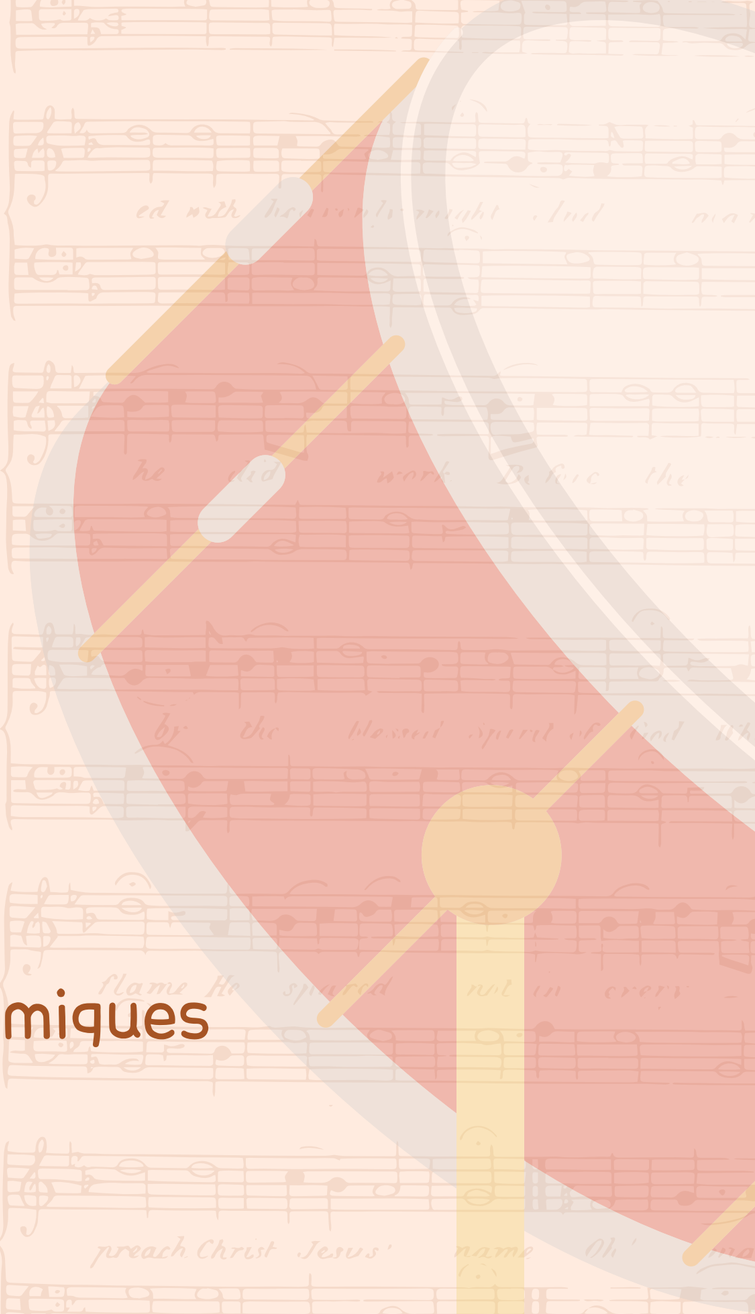
B. La fibre nucléosomale

C. Domaines et boucles

D. L'hétérochromatine

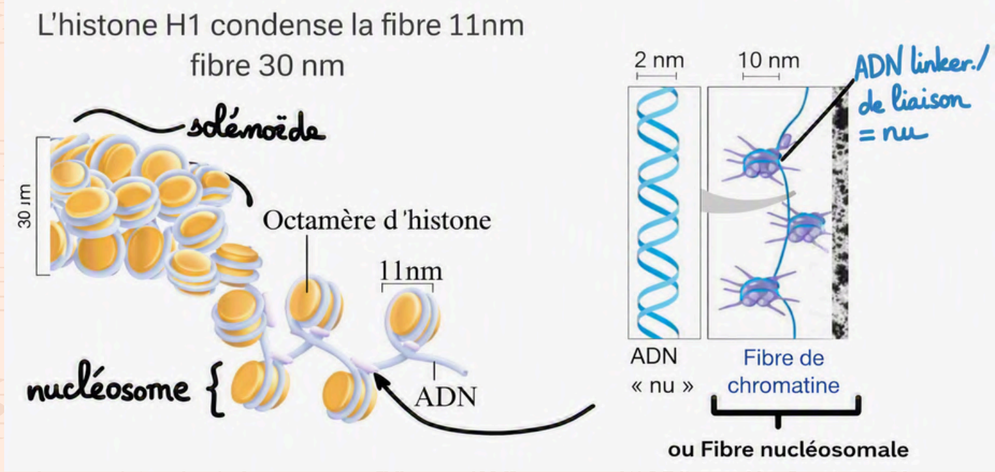
E. Corps nucléaires et territoires chromosomiques





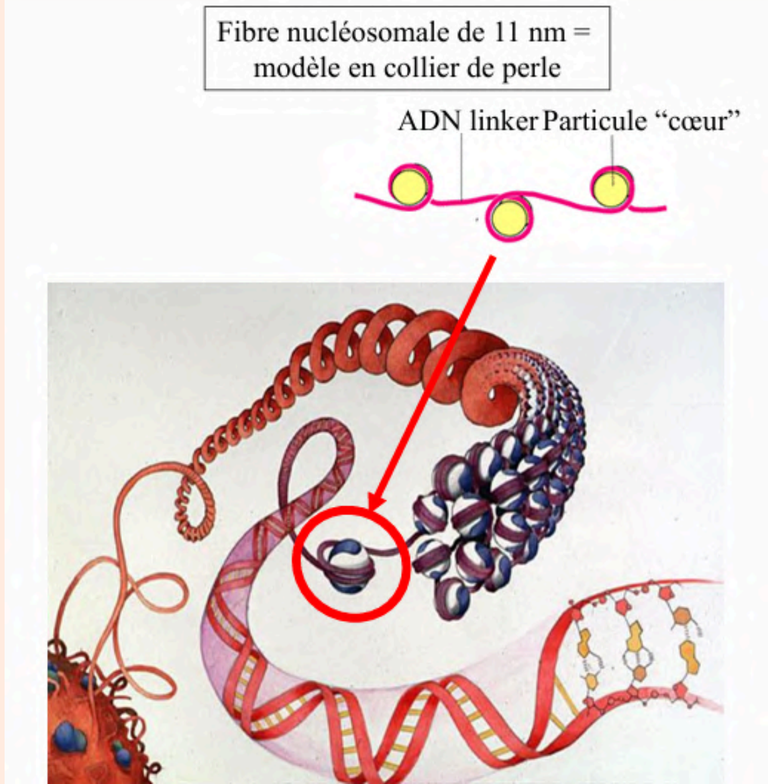


B. La fibre nucléosomale



☆**2ème niveau de compaction** de la chromatine
☆= nucléosomes enroulés les uns sur les autres
☆2 niveaux d'organisation de la fibre nucléosomale :
1. le <u>nucléosome</u>, 11 nm, collier de perles
2. l'<u>enroulement des nucléosomes</u>, 30 nm

☆structure plus condensée
☆fibre de 30 nm = 3 nucléosomes enroulés = solénoïde
☆pour passer du nucléosome de 11 nm à la fibre nucléosomale de 30 nm, on a besoin de la protéine H1 (QUI NE FAIT PAS PARTI DE L'OCTAMÈRE)
☆conformation fermée de l'ADN
☆peut être soumise à des modifications locales = remodelage

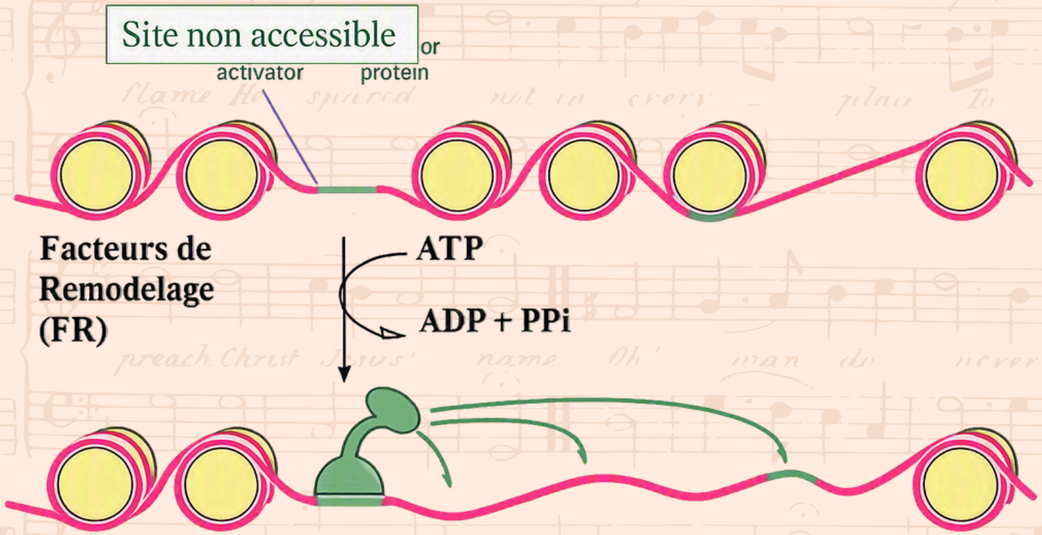




☆Au niveau des promoteurs, il faut modifier les nucléosomes pour permettre la fixation des FT.

☆Besoin de **facteurs de remodelage** (FR) rendant l'ADN accessible aux FT. Ces FR consomment beaucoup d'énergie.

☆FR : créer des zones sans nucléosomes pour permettre la fixation des FT. Possible grâce à l'hydrolyse de l'ATP présents sur les domaines ATPases des nucléosomes.





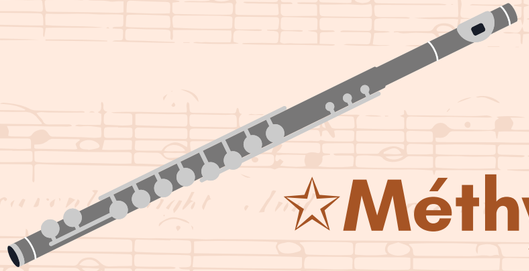
C. Domaines et boucles

☆3ème niveau de compaction

☆3 niveaux d'activité des gènes correspondant à des niveaux de transcription des gènes

Niveau d'activité	Gène OFF	**Gène compétent**	**Gène ON**
Transcription	Inactive	Inactive	Active
Modificationns importantes	Méthylation H3K9	Acétylation H3 / H4	Acétylation H3 / H4 + méthylation H3K4
Sensibilité à la DNAse	Résistante : chromatine trop condensée	Sensible	Hypersensible

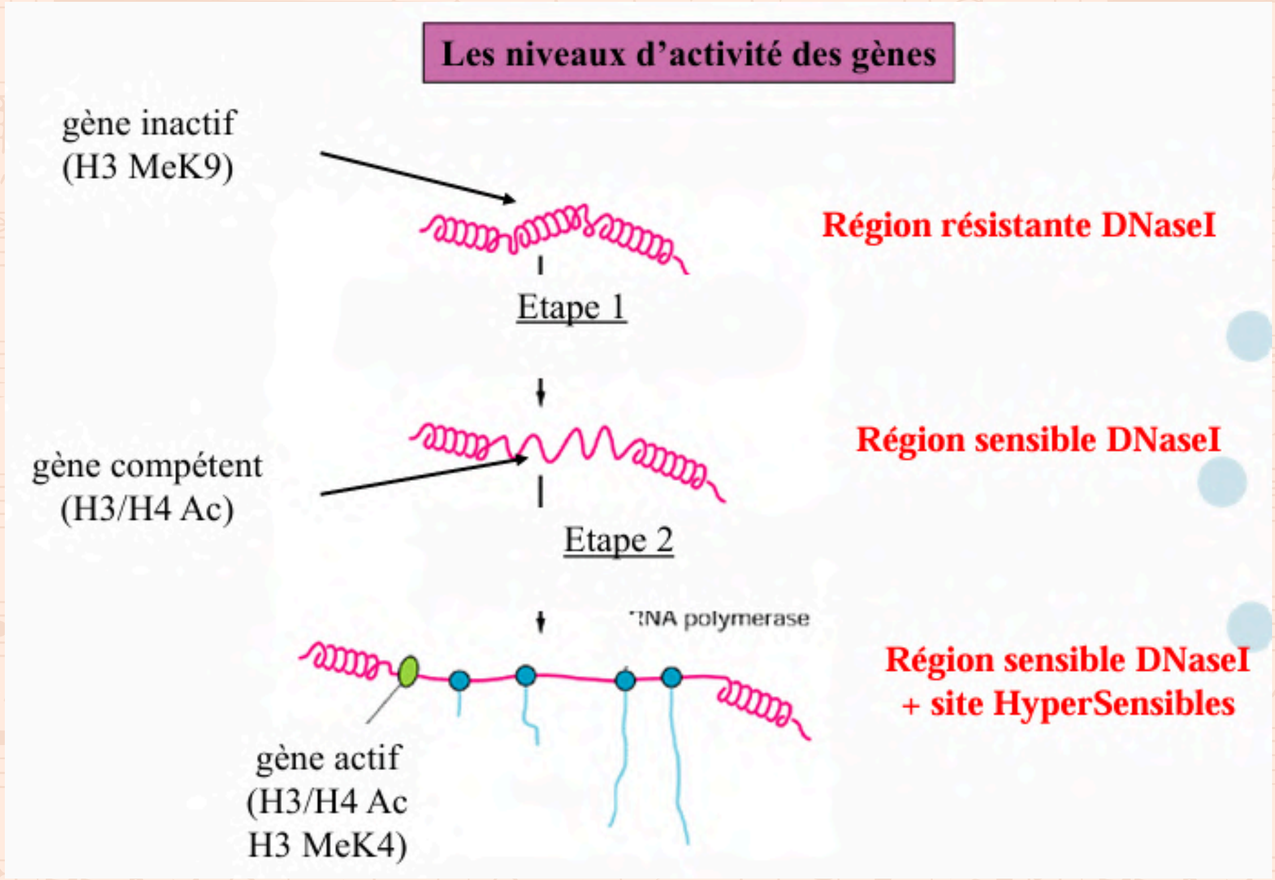




☆Méthylation H3K4 déclenche l'activation du gène

☆Méthylation K9 ou K27 déclenche la fermeture de la conformation = hétérochromatine







Les domaines co-régulés

☆Les gènes peuvent être co-régulés → **co-régulation**

☆Une organisation propre aux domaines co-régulés

☆**Les gènes ne sont pas régulés indépendamment mais ils sont transcrits indépendamment**

☆Il doit exister une structure au-dessus du nucléosome qui condense et rend le matériel génétique fonctionnel



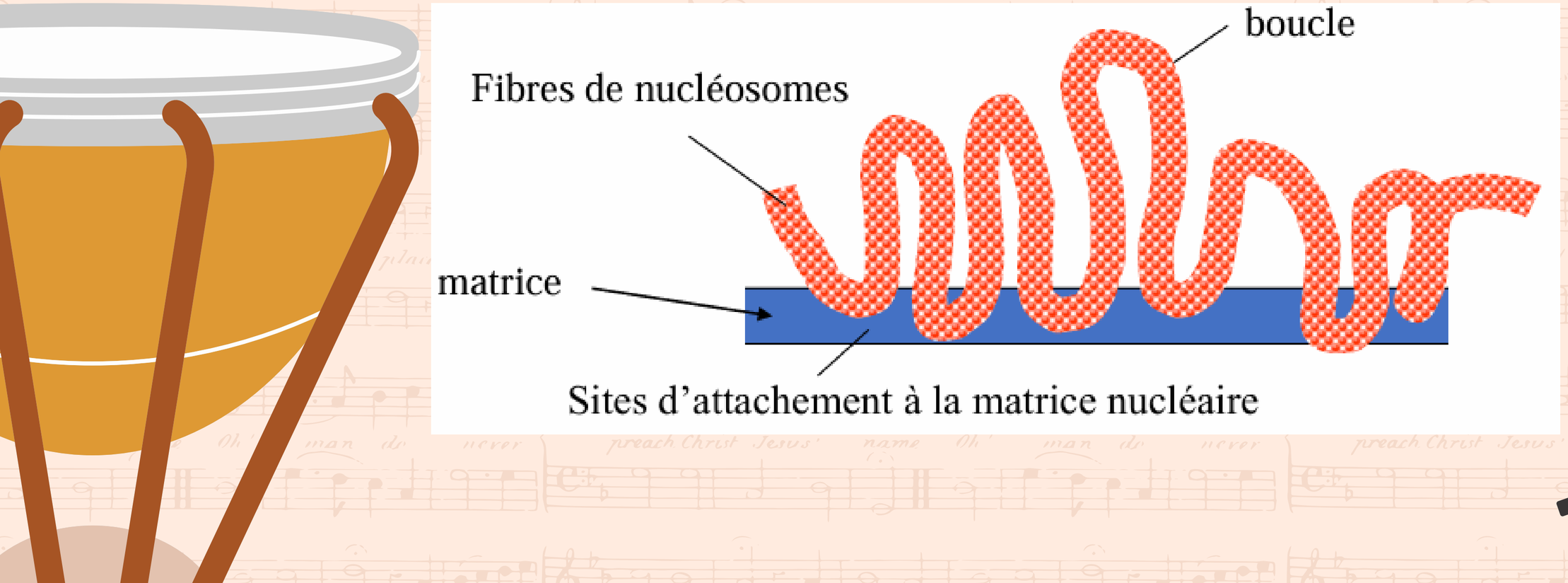
☆partie fibreuse au centre noire = matrice
☆boucle d'ADN en gris clair autour
☆domaines de co-régulation = boucles

☆**Relation structure-fonction : les gènes co-régulés appartiennent à la même boucle**

☆orange = fibre nucléosomale
☆bleu = matrice nucléaire

☆La fibre nucléosomale forme des <u>boucles</u> qui viennent <u>s'attacher à la matrice</u>

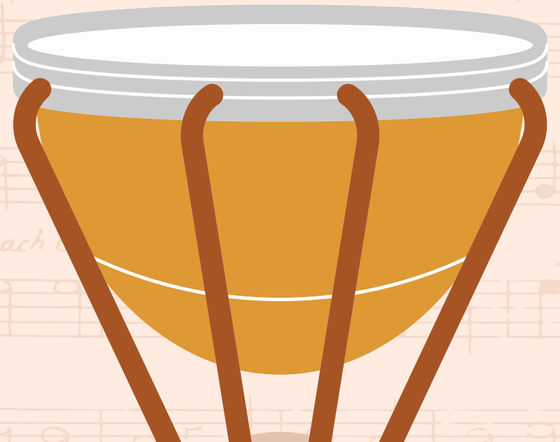
☆une boucle nucléosomale = un **domaine**





Composition de la matrice nucléaire

Lamina nucléaire	Protéines du nucléosquelette	Complexe nucléoprotéique
• diverse en fonction des cellules • filament intermédiaire • organise le génome en boucle de chromatine	• actine • lamine • A/C • NuMa	

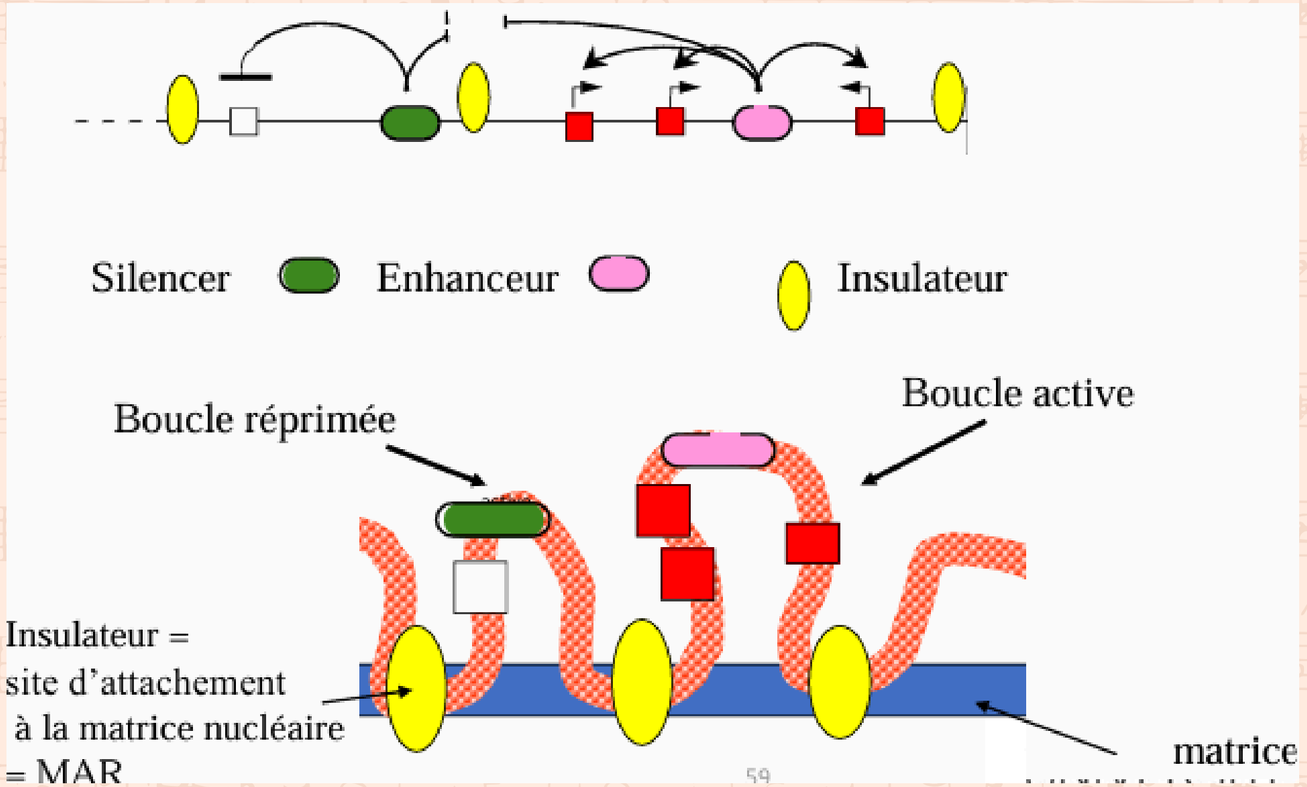


☆La matrice isole des domaines

☆Chaque boucle renferme des gènes exprimés ou réprimés

☆Les insulateurs séparent physiquement les boucles et correspondent aux sites d'attachement à la matrice

☆Il peut y avoir une boucle activée et celle juste à côté réprimée grâce à l'insulateur



QCM TIME

QCM 5 : A propos de la structure de la chromatine, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

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

QCM TIME

QCM 5 : A propos de la structure de la chromatine, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

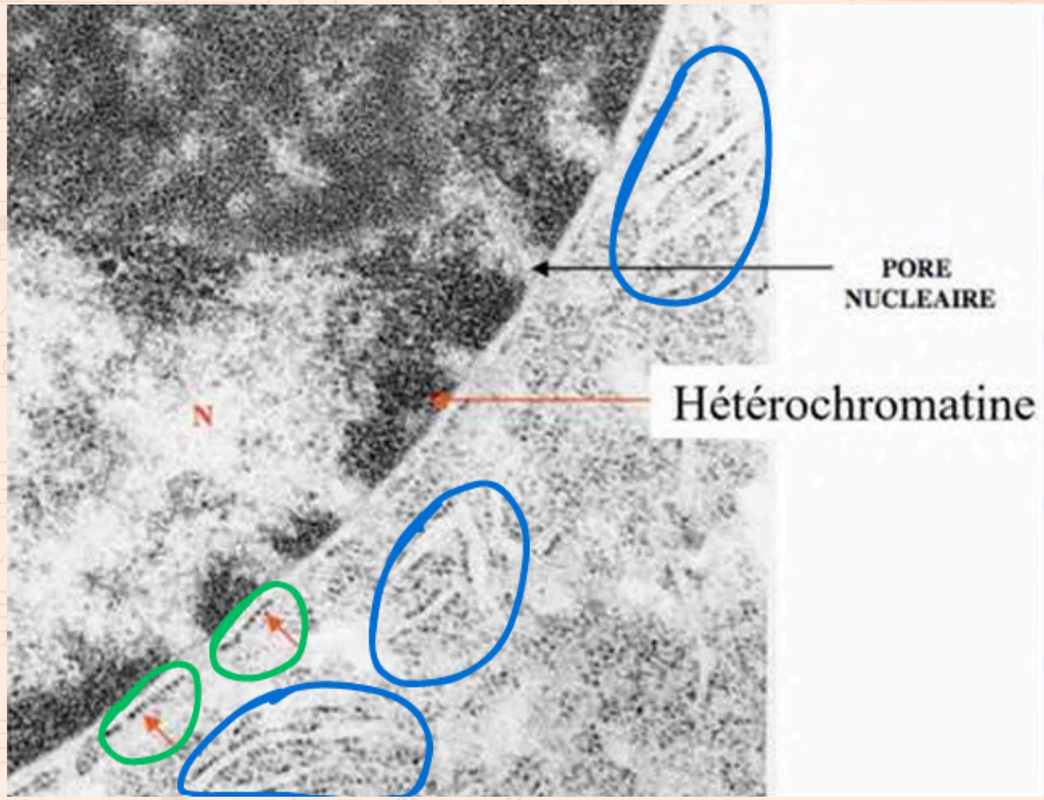
A) La fibre nucléosomale permet de paser d'une structure de 30nm à 11nm
B) Les facteurs de remodelage permettent de déplacer les nucléosomes pour la transcription
C) Les gènes sont régulés de manière dépendante, mais ne sont pas transcrit de manière dépendante
D) Lorsque le gène est compétent, il y a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

D. L'hétérochromatine

☆**dernier niveau de compaction de la chromatine**

☆Etat lié aux étapes du cycle cellulaire : on la retrouve en <u>mitose</u>

☆zone sombre avec des zones délimitées par une double membrane (=enveloppe nucléaire) : cadran nucléaire
☆réticulum endoplasmique granuleux
☆ribosomes
☆continuité entre REG et l'enveloppe nucléaire



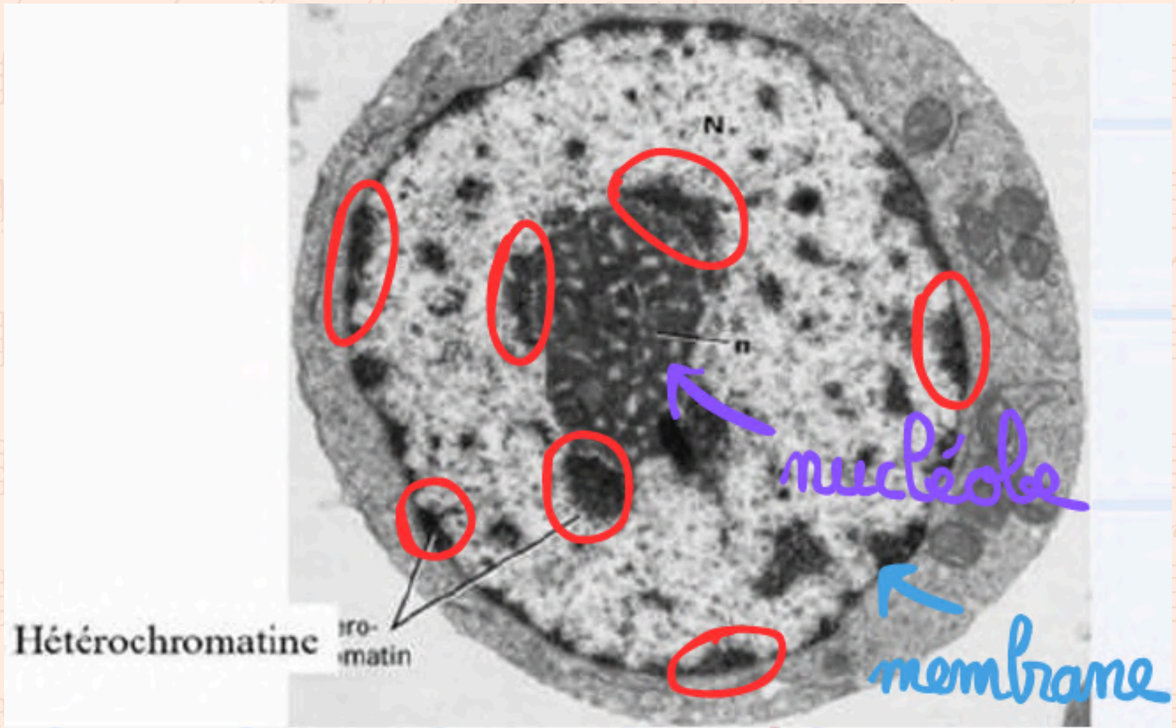
☆zones noires = extrêmement <u>denses aux électrons</u> = **hétérochromatine**
☆à la périphérie du noyau
☆discontinuité de l'enveloppe nucléaire = pores nucléaires : canaux permettant des échanges entre le noyau et le cytoplasme

☆hétérochromatine = forme HYPERcondensée de la chromatine

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

☆L'hétérochromatine est une forme extrêmement condensée de la chromatine. Les gènes localisés dedans ne sont pas actifs. Ces zones sont extrêmement importantes pour l'organisation globale du noyau.







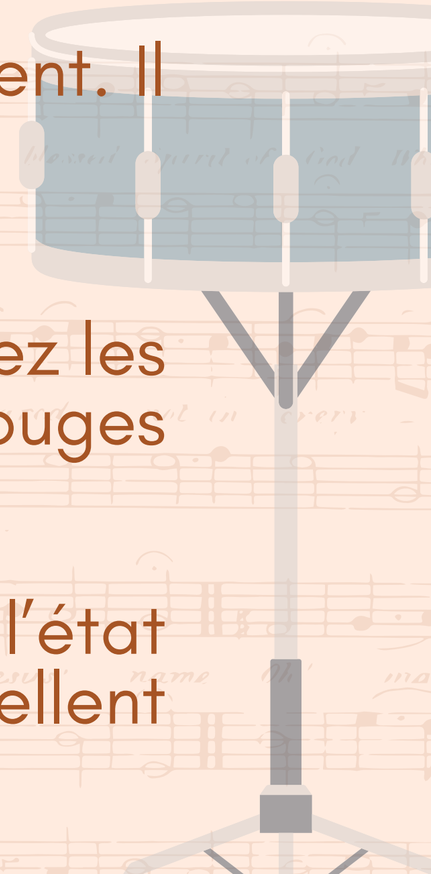
L'effet de position





☆L'effet de position a permis de comprendre la structure de la chromatine.

☆**Effet de position** : l'activité d'un gène <u>dépend de son contexte chromosomique</u>
☆Un gène n'est pas tout seul, on ne le prend pas isolément. Il y a un contexte chromosomique comme sa localisation.



<u>Expérience</u> :
Des généticiens génèrent des mutants par irradiation chez les drosophiles. Ces mutants avaient les yeux variégués (rouges et blancs) = variégation de l'expression du gène White



☆gène White = gène codant pour la couleur des yeux. A l'état sauvage les yeux sont rouges mais les généticiens appellent les gènes par le phénotype muté.

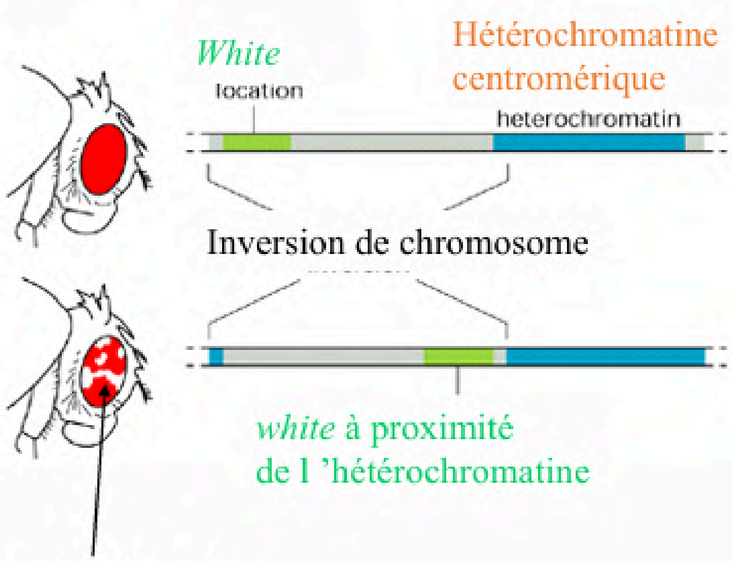
☆On étudie alors la structure des chromosomes au niveau de ces gènes

☆Résultats : **inversion chromosomique** = le bras du chromosome est inversé et a modifié le contexte chromosomique

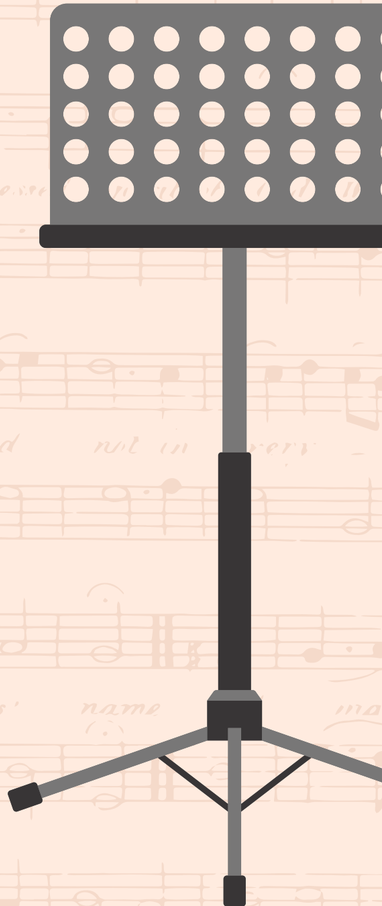
☆Cette inversion ne se fait pas dans toutes les cellules, d'où l'effet variégué



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

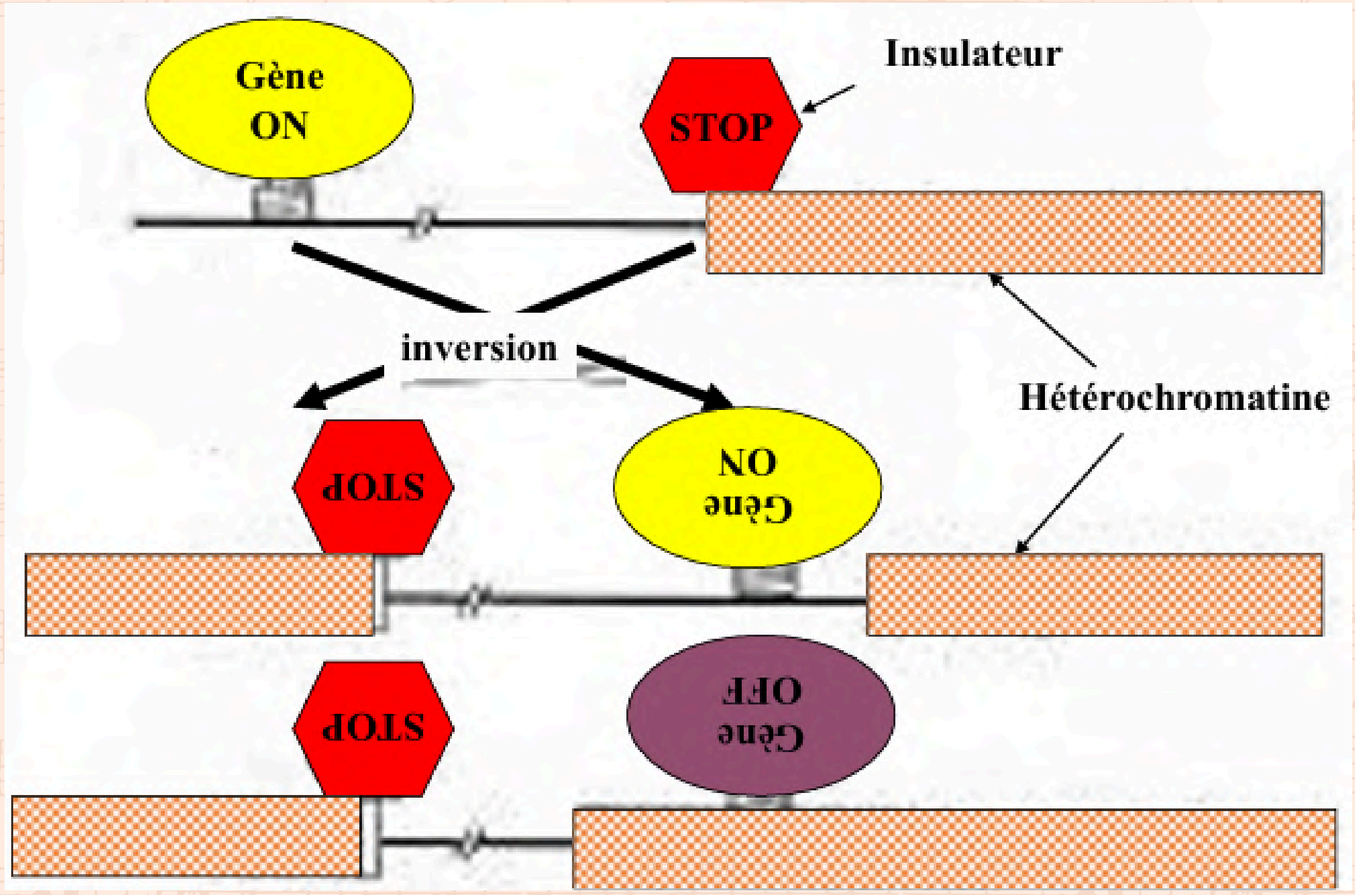


Variégation du gène *white*



☆En haut : situtation normal → gène White loin de l'hétérochromatine donc ON = yeux rouges

☆En bas : situation d'inversion → gène White proche de l'hétérochromatine = yeux variégués



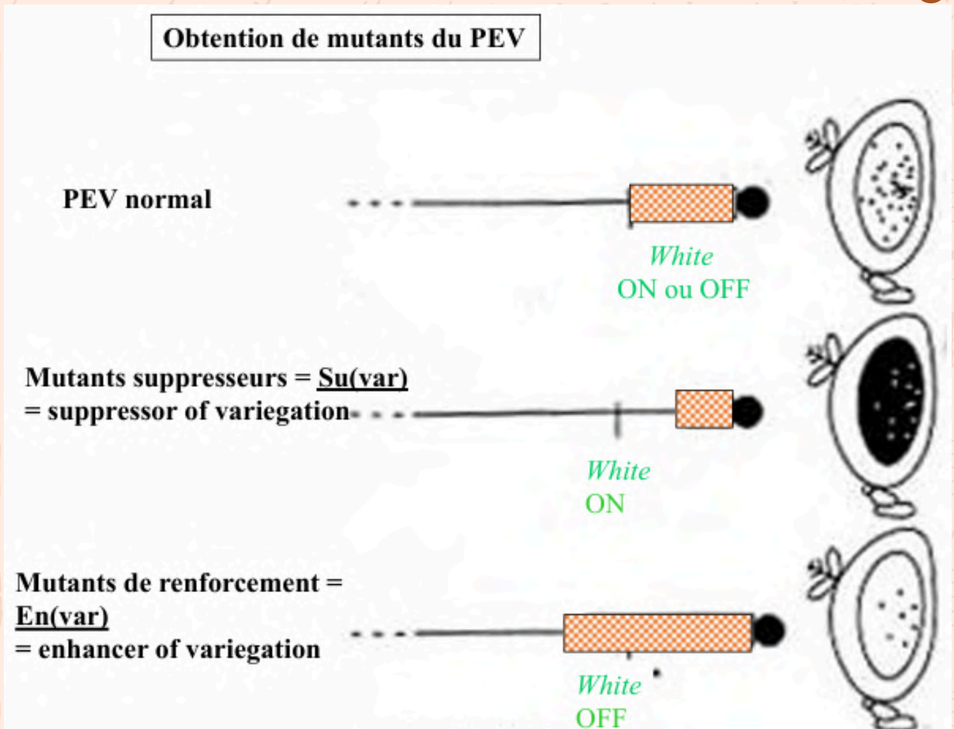


☆On part maintenant de drosophiles avec le gène White variégué

☆haut : <u>effet de position variégué normal</u> : le gène White est recouvert d'hétérochromatine = **yeux blancs**

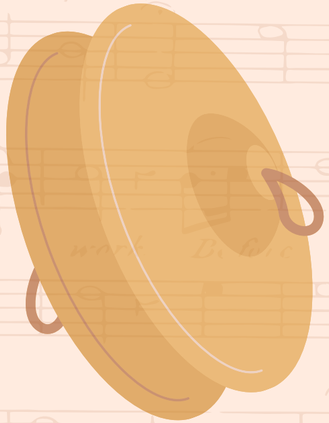
☆milieu : maintien les <u>mutants supresseurs de variéguation</u> = Su(var) : rétablissent l'expression normal = **yeux rouges**

☆bas : on a trouvé des mutants qui font l'inverse : En(var) = <u>mutants de renforcement</u> : maintiennent la variéguation = **yeux plus blancs**





Les protéines des gènes En(var) et Su(var)



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

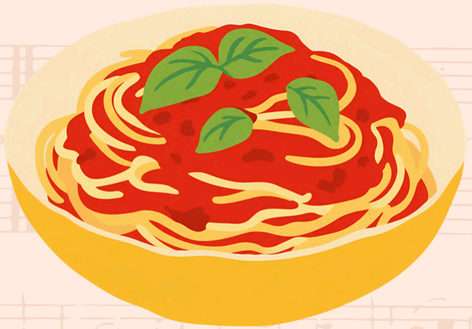
☆chromosome/spaghettis = même combat : **quand tout est emmêlé, on ne peut pas transcrire**



☆spaghettis emmêlés = hétérochromatine
☆spaghettis démêlés = euchromatine

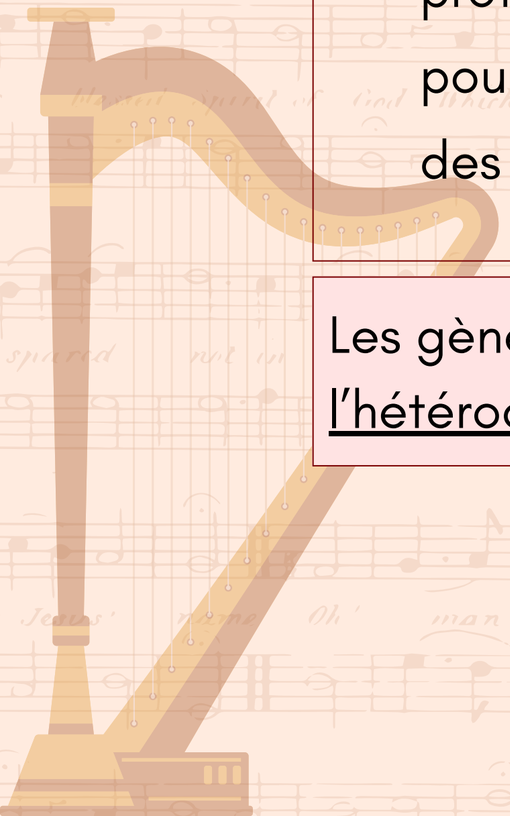


☆Ici le rôle de la fourchette est le même rôle que celui d'En(var) et Su(var)



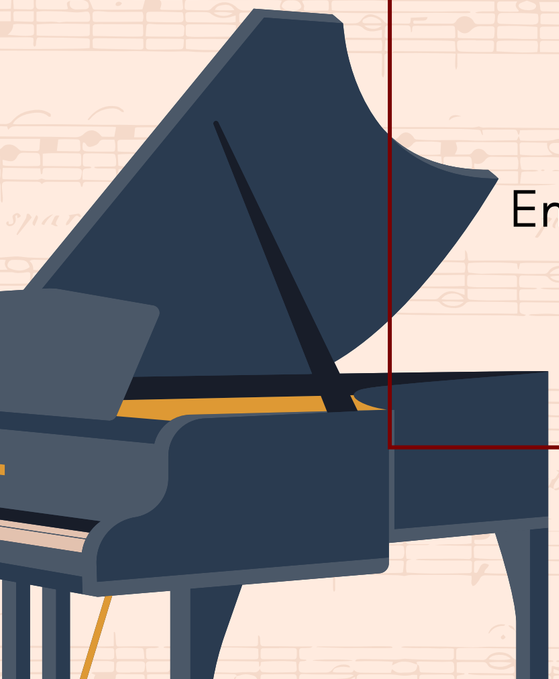
En(var)	Su(var)
• augmente l'ouverture de la chromatine • protéines de l'euchromatine : active pour la transcription. On retrouve des facteurs de transcription, HAT...	• augmente l'hétérochromatine • protéines de l'hétérochromatine comme HP1, Su(var)3-9, HDAT

Les gènes En(var) et Su(var) contrôlent l'état de condensation de l'hétérochromatine





	Gènes à l'état sauvage	Gènes mutés	Conséquences de la mutation
Su(var)	favorise la propagation de l'hétérochromatine : augmentation de la variégation	suppression de la variégation par mutation gatin de fonction : désactivation de l'hétérochromatine	l'hétérochromatine se propage peu : oeil moins blanc que dans le cas classique
Envar	favorise la propagation d'euchromatine : diminution de la variégation	augmentation de la variégation par mutation des enhancer + désactivation de l'euchromatine	l'hétérochromatine se propage : oeil encore plus blanc que dans le cas classique

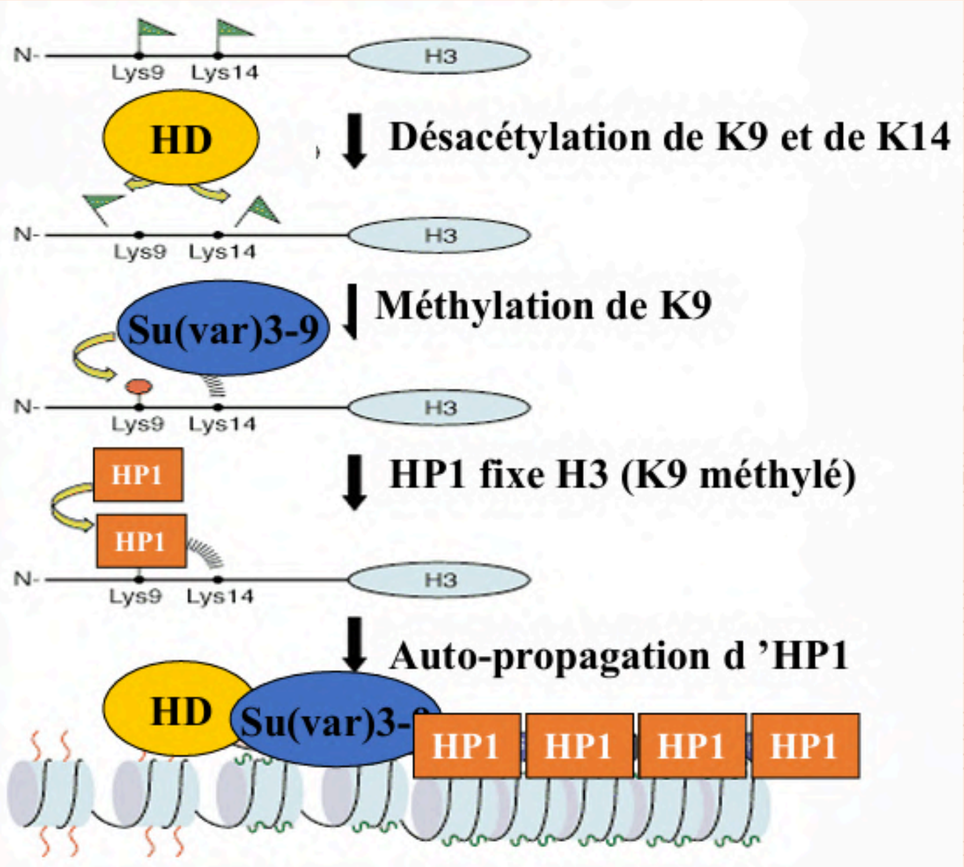




La propagation de l'hétérochromatine

☆Des enzymes modifient la chromatine pour aboutir à l'hétérochromatine

☆Au niveau de H3 afin de **fixer HP1 :**



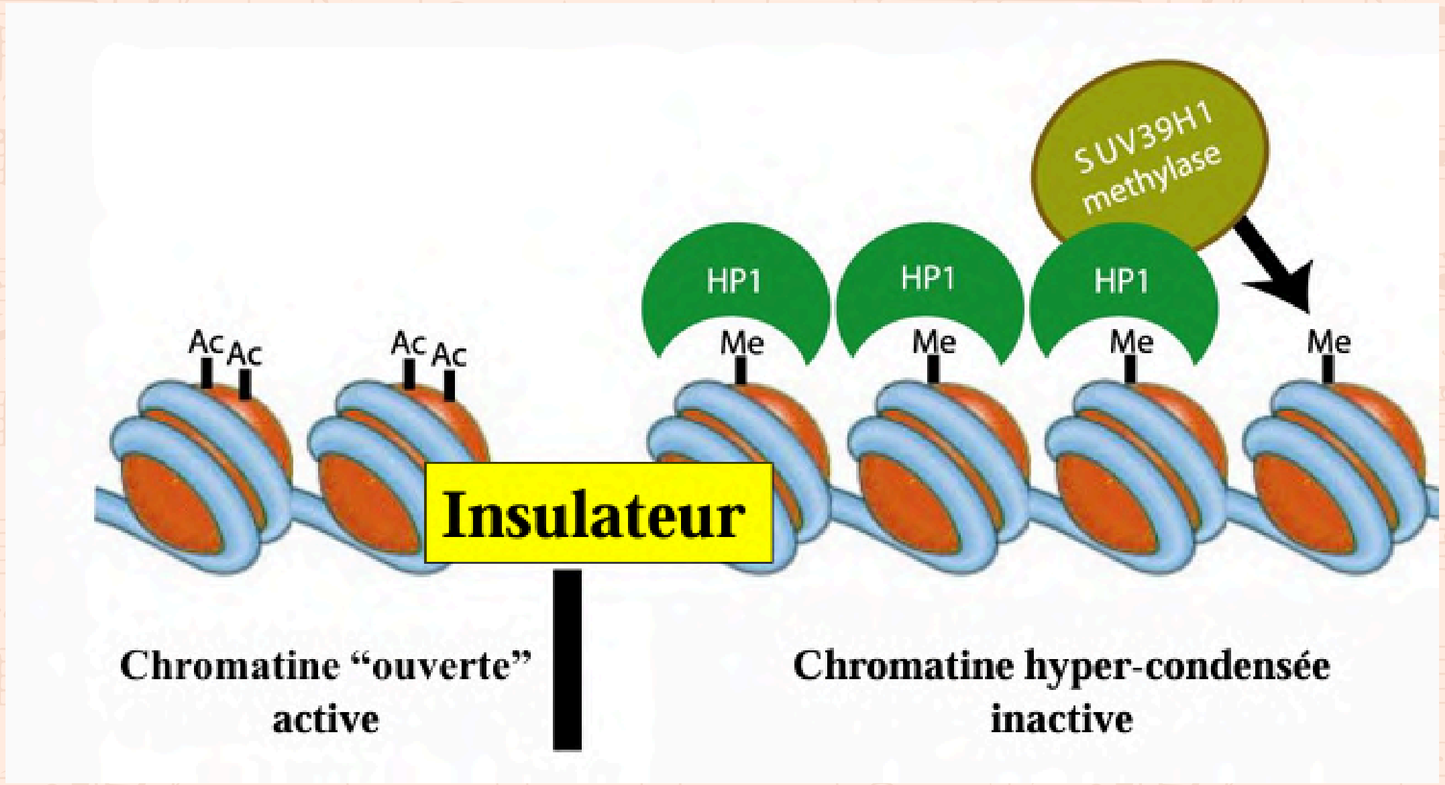
1. désacétylation de la lysine 9 et 14 grâce aux HDAC.
2. la protéine Su(var)3-9 méthyle la lysine
3. fixation de HP1, qui s'associe alors à la lysine 9 méthylée.
4. HP1 recrute Su(var)3-9 permettant la propagation de l'hétérochromatine

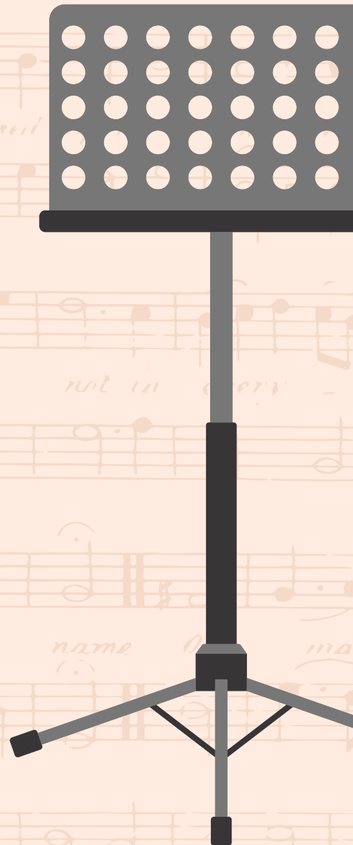
☆Dans l'effet de position, il n'y a plus d'insulateur : le gène est envahi par l'hétérochromatine → blocage de la transcription

☆On peut schématiser notre génome comme cela :

- des zones avec de la <u>chromatine ouverte</u> : **euchromatine**, les **gènes sont actifs**
- Des insulateurs qui isolent des zones d'euchromatine et d'hétérochromatine
- des zones d'hétérochromatine <u>hyper-condensées associées à HP1</u>.









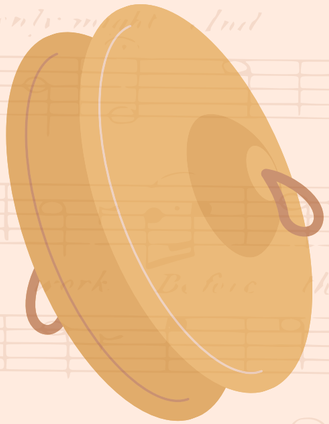
☆On trouve dans le génome une série de domaines, avec 3 niveaux d'expression des gènes :

- zones résistantes (OFF): résistante à la DNAse : il ne se passe rien.
- zones avec des gènes compétents : on commence à ouvrir la chromatine, mais elle n'est pas transcrite. Souvent associés à la fibre de 30 nm (solénoïde) et avec des histones
- zones actives (ON) : comportant H3K4 méthylées donc transcrites

☆chromatine hypercondensée = **90%** du génome
☆chromatine ouverte = **10%** du génome



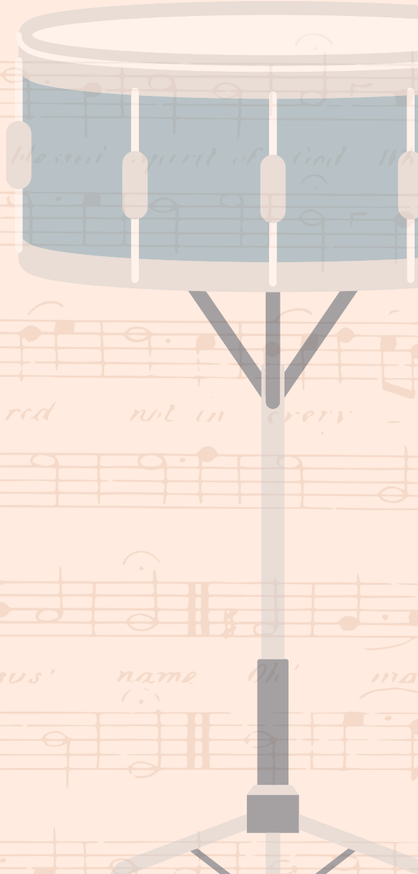
La condensation joue un rôle essentielle dans la différenciation



☆Pendant la différencitation, on a un pic d'hétérochromatine

☆Début de différenciation : programme transcriptionnel : chromatine relativement ouverte

☆Fin de différenciation : moins de transcription
→ chromatine fermée = hétérochromatine



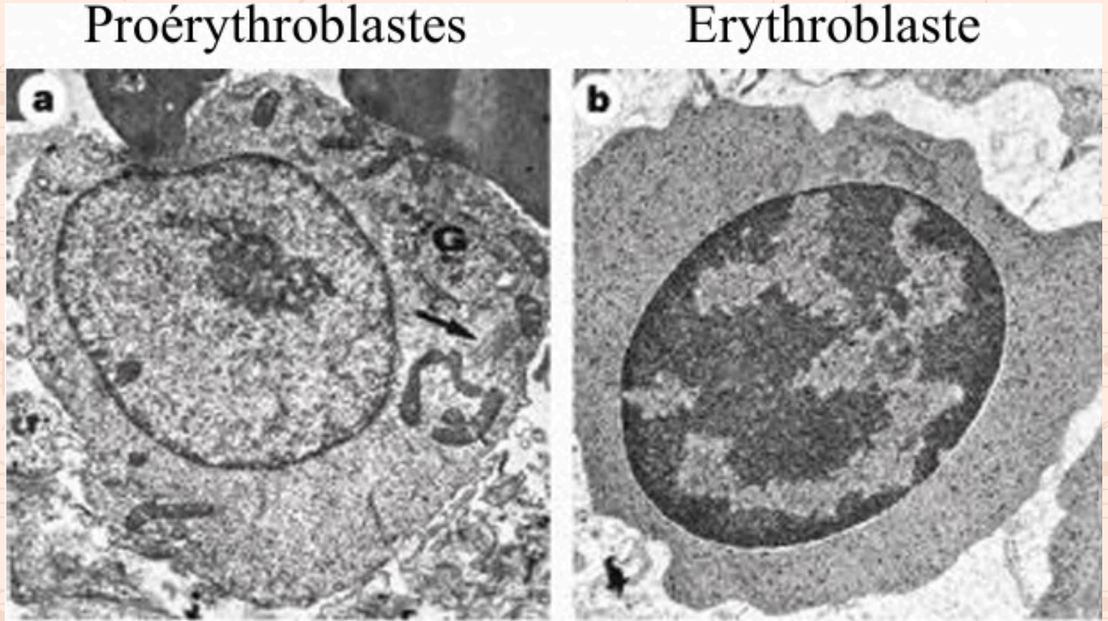


Exemple : cellules hématopoïétiques :

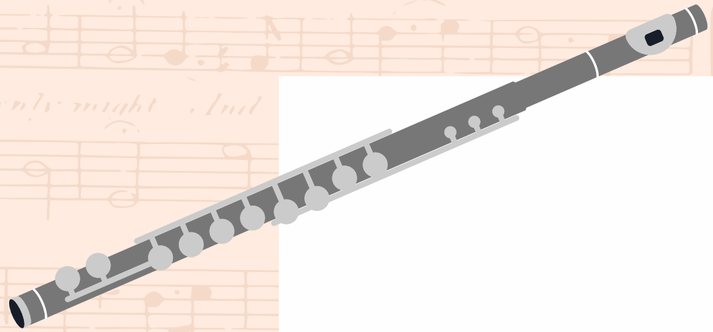
☆A gauche : proérythroblaste → chromatine ouverte

☆A droite : érythroblaste → chromatine fermée

☆La différenciation a permis la condensation de la chromatine









Engagement dans un programme de différentiation

Cellule multipotente

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

Chromatine peu condensée

Cellule différentiée

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

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





QCM TIME



QCM 6 : A propos de l'hétérochromatin, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

A) L'hétérochromatine permet la transcription des gènes
B) L'hétérochromatine est localisée au centre du noyau
C) La protéine HP1 ne permet pas la propagation de l'hétérochromatine
D) A l'état sauvage, Su(var) va supprimer la variégation permettant de désactiver m'hétérochromatine, les yeux deviennet donc plus rouge
E) Les proposition A, B, C, D sont fausses

QCM TIME

QCM 6 : A propos de l'hétérochromatin, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

A) L'hétérochromatine permet la transcription des gènes
B) L'hétérochromatine est localisée au centre du noyau
C) La protéine HP1 ne permet pas la propagation de l'hétérochromatine
D) A l'état sauvage, Su(var) va supprimer la variégation permettant de désactiver m'hétérochromatine, les yeux deviennet donc plus rouge
E) Les proposition A, B, C, D sont fausses

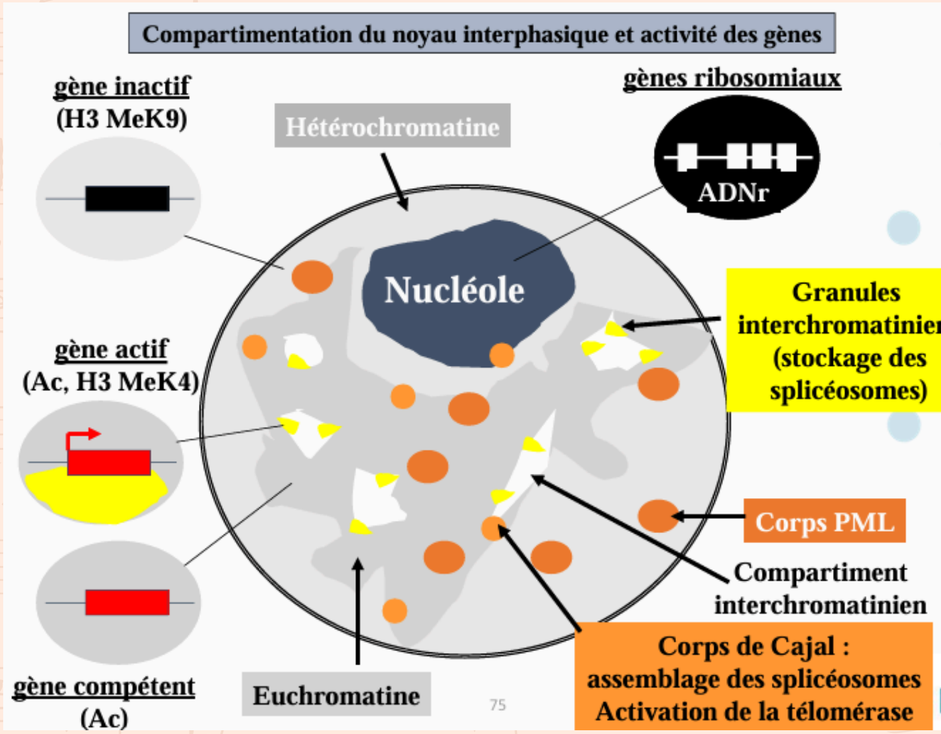
E. Corps nucléaires et territoires chromosomiques

☆autre **niveau d'organisation**

☆trouve le nucléole = corps nucléaire dans le noyau visible en ME

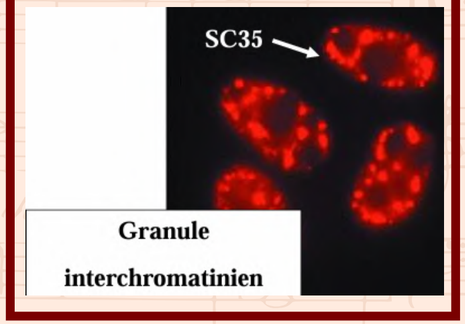
☆Le noyau et le nucléoplasme sont <u>extrêmement bien structurés</u> :

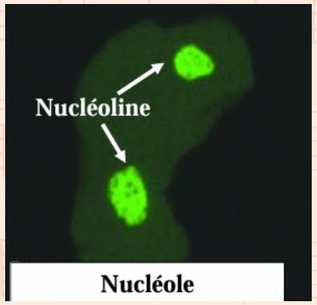
- **nucléole** : synthétise les pré-ribosomes
- **hétérochromatine** qui tapissent la <u>périphérie du noyau</u>
- **corps nucléaires** :
  - corps PML
  - granules inter-chromatiniens = stockage de facteurs d'épissage (=splicéosome) → gènes actifs à proximité
  - corps de Cajal = assemblage des splicéosomes

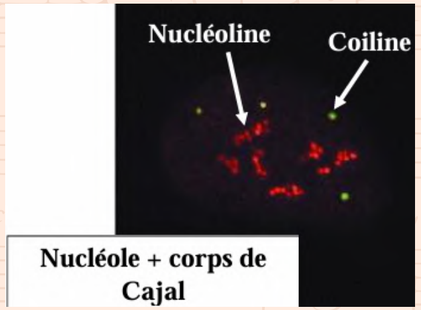


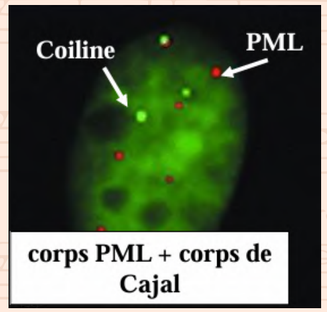
☆Les gènes compétents sont localisés dans l'euchromatine

Marqueurs spécifiques









Granules inter-chromatiniens	Nucléole	Corps de Cajal	Corps PML
protéine riche en sérine et arginine : SC35	nucléoline (nucléole=nucléoline 🔥)	coiline (corps/coiline 🔥)	protéine PML (protéine/coprs PML 🔥)



La localisation des gènes inactifs

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

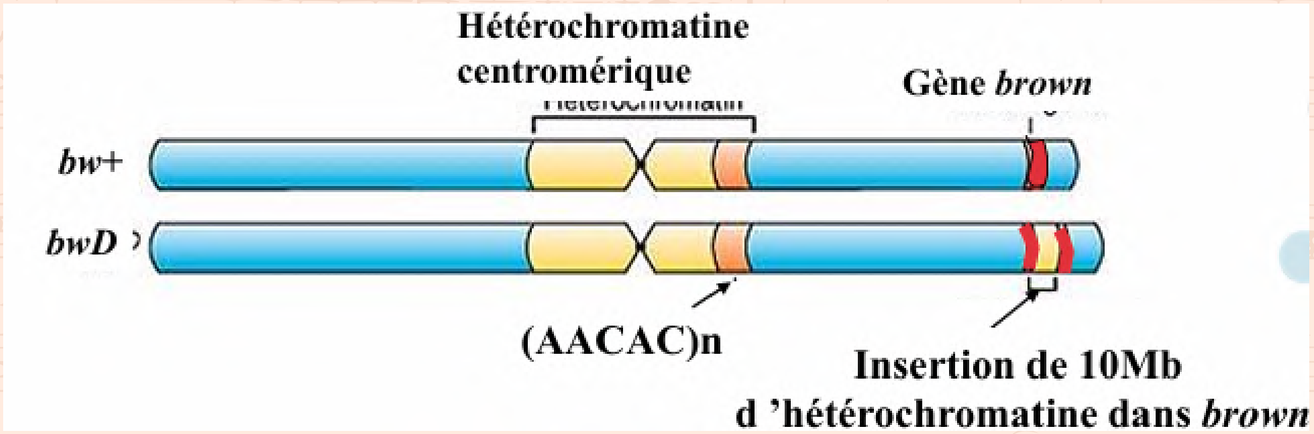
☆expérience du gène de Brown : code pour la couleur de la drosophile (Brown+ = sauvage / Brown D = muté)

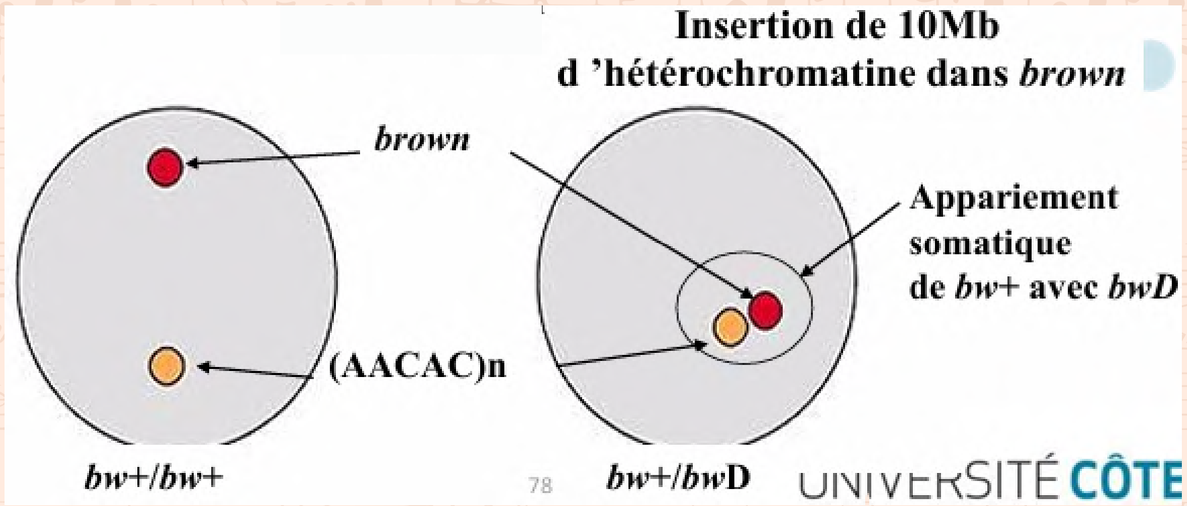
☆gène variégué et dominant soumis à un effet de position

☆insertion de 10 mégabases

☆cellule normale : Brow+ localisé à distance du centromère alros que Brown D est dans l'hétérochromatine

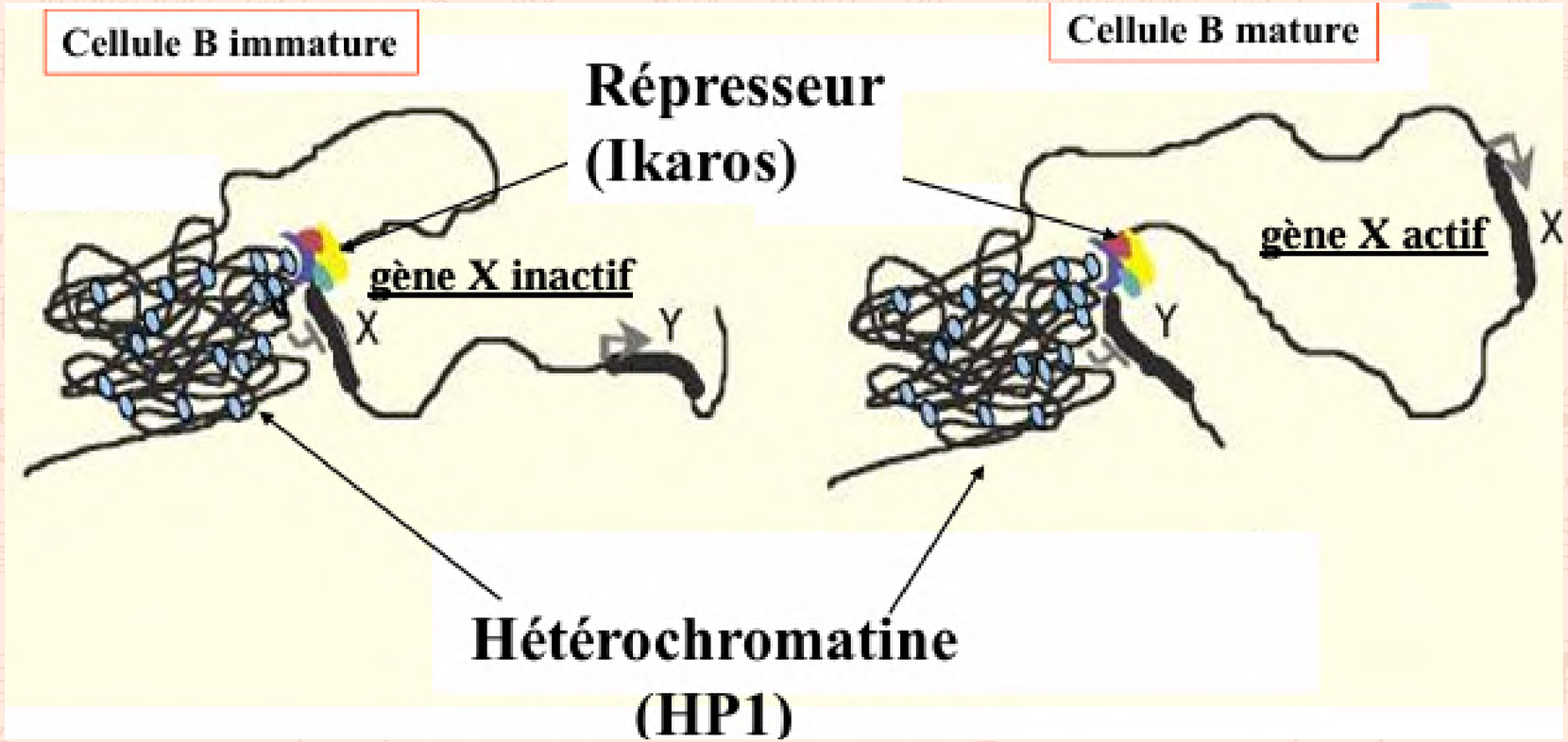
☆**A cause de l'appariement des 2 chromosomes, le gène normal est entraîné vers l'hétérochromatine**





UNIVERSITÉ CÔTE

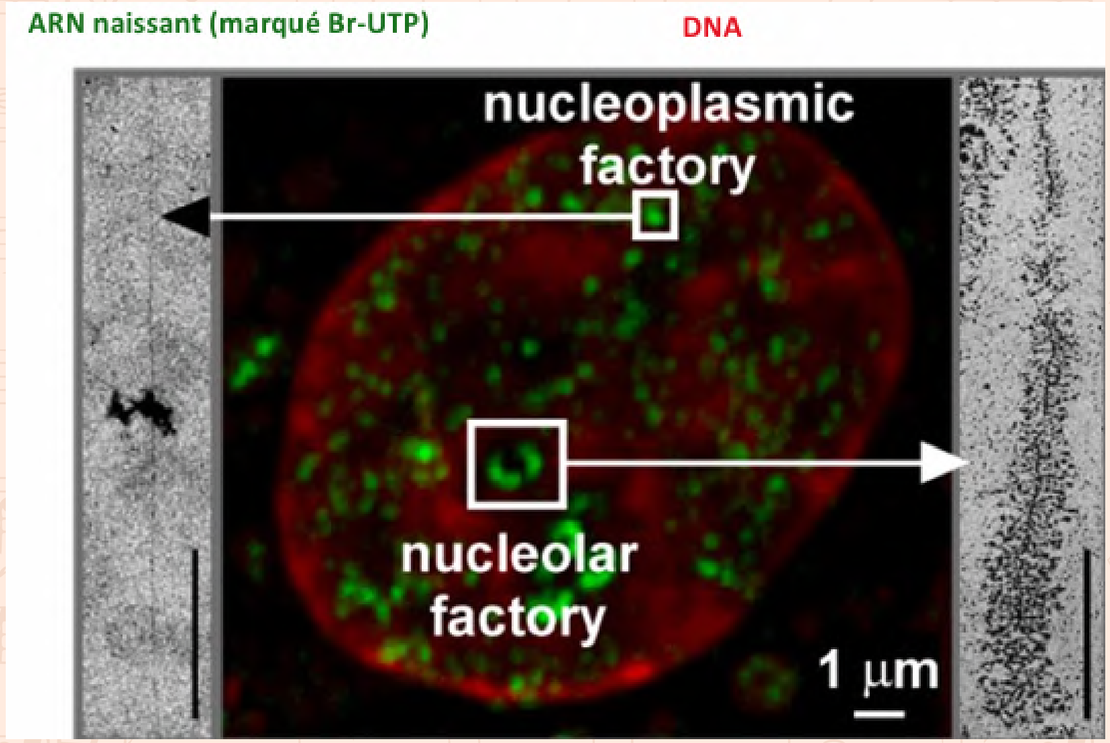
Le positionnement spatial d'un gène est une information de régulation



La localisation des gènes actifs

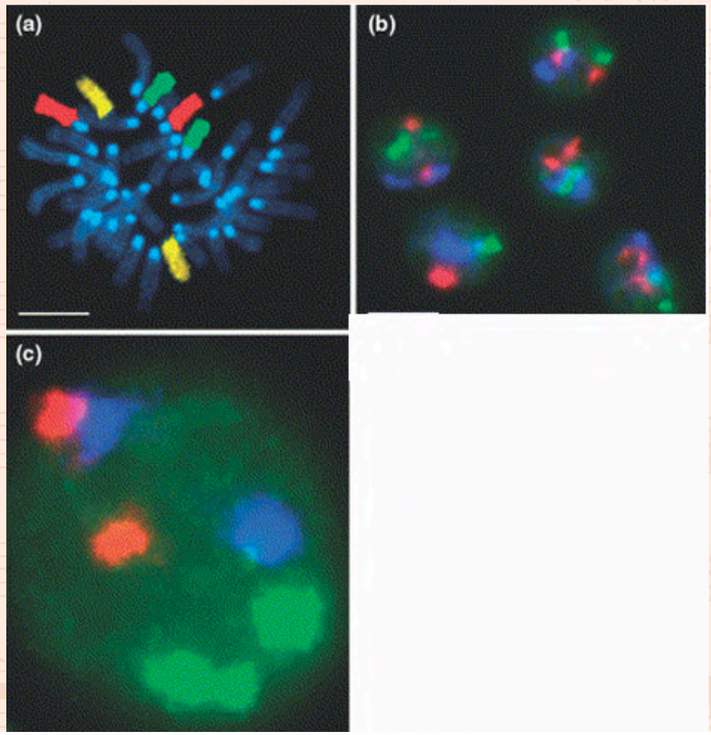
☆Gènes actifs et transcrits → au centre du noyaux
→ euchromatine

☆périphérie : territoires chromosomiques + hétérochromatine donc les gènes inactifs





Territoires chromosomiques



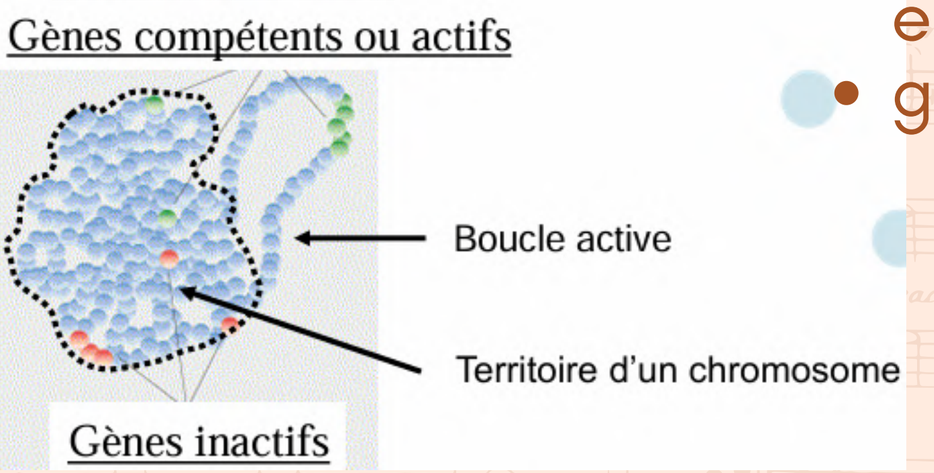
☆**niveau supérieur d'organisation**

☆technique du "Chromosome Painting"

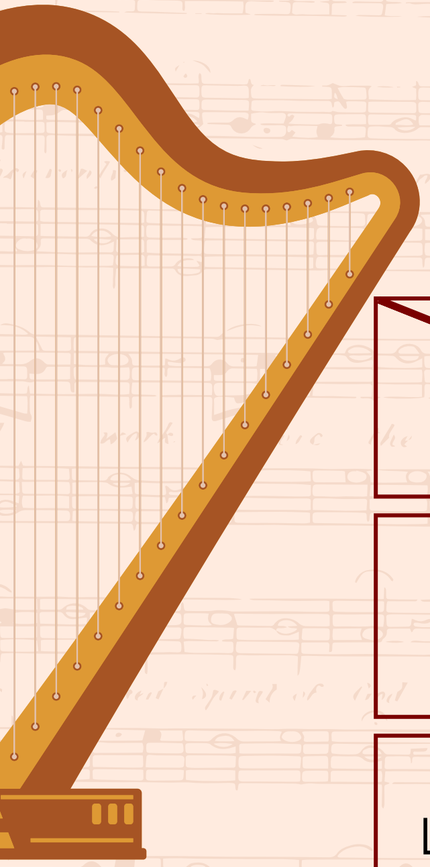
☆chaque chromosome occupe un <u>espace spécifique dans le noyau</u>

☆On voit :

- gènes actifs sont dans la boucle active : en dehors des territories
- gènes inactifs sont dans les territories



Tut'récap :





	Gènes actifs	Gènes inactifs
Chromatine	euchromatine	hétérochromatine
Localisation dans le noyau	centre	périphérie
Térritoires chromosomiques	extérieur	intérieur

QCM TIME

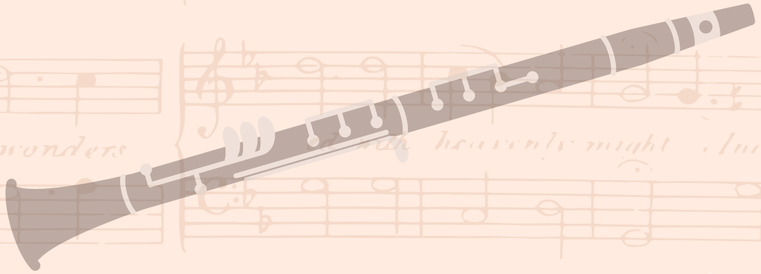
QCM 7 : A propos des corps nucléaires et territoires chromosomiques, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

A) Le noyau et le nucléosome sotn 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 d'épissage
E) Les proposition A, B, C, D sont fausses

QCM TIME

QCM 7 : A propos des corps nucléaires et territoires chromosomiques, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s) :

A) Le noyau et le nucléosome sotn 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 d'épissage
E) Les proposition A, B, C, D sont fausses



C'EST (ENFIN) FINI

MERCI !



