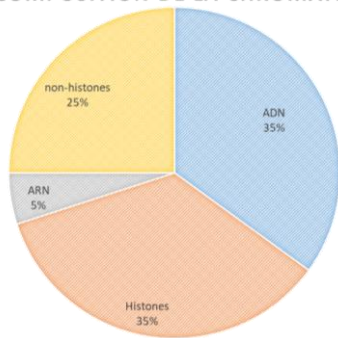


DYNAMIQUE CHROMATINIENNE

COMPOSITION DE LA CHROMATINE



ADN et histones

Rapport 1 : 1
organisation en collier de perles
organisation dynamique de la chromatine

Variants d'histones

Gènes en une seule copie \Rightarrow expression pendant toute la durée du cycle
gènes avec au moins 1 intron
toutes les histones sauf H4

	Aa ciblé	Effecteur Qui ajoute	Effecteur Qui enlève	fonction
Ac	K: Lysine	HAT (histone acetyl transférase)	HDAC (Histone DeAcetylase)	Activation transcriptionnelle Réparation de l'ADN
Met	K: Lysine R: Arginine	HMT (histone méthyl transférase)	Histone déméthylase (ex: LSD1: lys specific histone demethylase)	Double (K): H3K9 HC/H3K4 EC Activation transcriptionnelle (R)
P	S: Serine T: Threonine	Kinases (mfl, MSK1, auroraB)	Phosphatases	Régulation transcriptionnelle (interphase) Associée à la condensation des chromosomes mitotiques
Ub	K: Lysine (H2A, H2B)	E2/ E3 enzymes	DUB (DeUbiquitinating enzymes)	Régulation transcriptionnelle Réponse aux dommages de l'ADN Inactivation du chromosome X (H2AZ)

Modifications post-traductionnelles des histones

Ajout d'un groupement acétyl sur lysine \Rightarrow ouverture de la chromatine
H3K9me3 \Rightarrow hétérochromatine
H3K4me2 \Rightarrow chromatine réprimée
Code des histones \Rightarrow transduction du signal à court terme + mémoire épigénétique à long terme

Hydroxyméthylation de l'ADN

5hmC \Rightarrow pas d'effet sur la compaction de la chromatine \Rightarrow 6è base du génome ?

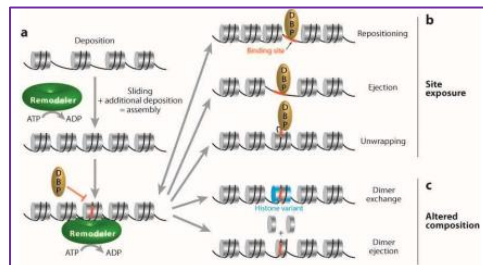
CAR = Chromatin Associated RNAs

Non codants
pas de queue poly A
ne sont pas des transcrits naissants
en majorité des long non coding RNA

Octamère d'histone

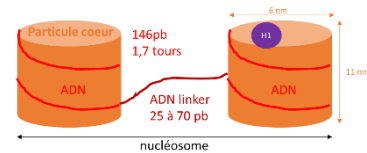
Histones H2A, H2B, H3, H4 en 2 exemplaires : H3-H3 + H2A-H2B
Domaine avec les hélices α = histone-fold \Rightarrow interaction hydrophobes entre histones au sein de l'octamère d'histone
De part et d'autre de l'histone fold \Rightarrow extrémités N et C term \Rightarrow queues N ou queue C term des histones

Famille	Variant	Fonction
H3	H3.3	Remplacement
H2A	H2A.X	Réparation de l'ADN double brin
H2A	H2A.Z	Isolation des promoteurs
H3	CenH3 (CENP-A...)	Formation du kinétochore



Méthylation de l'ADN

Par DNMT = DNA méthyl transférase chez les vertébrés \Rightarrow contexte CpG \Rightarrow C massivement méthylée
Régions denses en CpG = îlots CpG
50% site de transcription
70% des promoteurs
régions intergéniques \Rightarrow méthylation massive réprime l'expression d'éléments transposables et viraux
Role \Rightarrow répression transcriptionnelle



Rôle dans la structure ou le maintien de l'architecture chromatinienne (cohésine, condensine)
rôle dans des fonctions nucléaires de la chromatine (réplication, réparation, expression)

Histones

H1 \Rightarrow capable d'interagir avec l'ADN
 \Rightarrow peut protéger l'ADN quand H1 interagit avec la chromatine
Protéines basiques
Organisés en clusters
Dépourvus d'introns
Codent pour les seuls ARNm chez les eucaryotes dépourvus de queue polyA
 \Rightarrow extrémité tige-boucle « stem-loop »

Complexes de remodelage de la chromatine

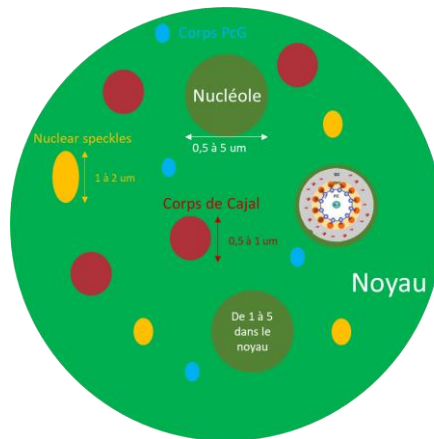
Complexes protéiques de 2 à 13 su qui modifient la structure chromatinienne
Affinité avec l'élément de réponse \neq façons de remodeler la chromatine
 \neq familles \Rightarrow su ATPasique & d'interaction avec la chromatine

DMNT

DMNT 1 \Rightarrow maintien de la méthylation
DMNT 3a/3b \Rightarrow établissement d'une nouvelle portion de méthylation

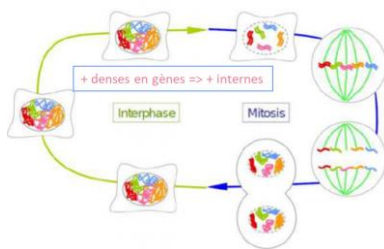
Déméthylation de l'ADN

Passive \Rightarrow perte d'efficacité de DMNT1
Active \Rightarrow mécanisme complexe & implication enzyme TET dioxygénase



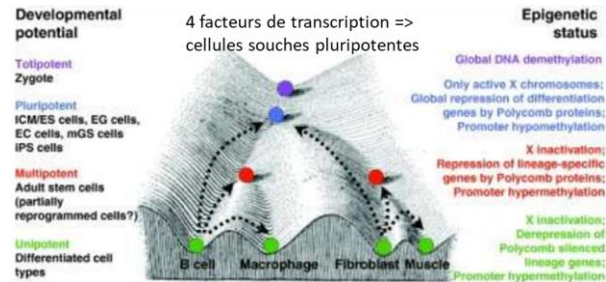
Organisation du noyau

Nucléole : FC (composante fibrillaire), DFC, GC (composante granulaire)
 Porte des séq répétées
 Nuclear speckles \Rightarrow contiennent des composants de la machinerie d'épissage des ARNpm
 Corps de Cajal \Rightarrow assemblage des complexes RNP
 Corps PcG \Rightarrow domaines formés par l'hétérochromatinisation de régions du génome



Organisation de la chromatine

Organisé en globule fractal \Rightarrow contraintes topologiques \Rightarrow ne reste pas à l'équilibre
 Formation de boucles \Rightarrow visible par technique de 3C

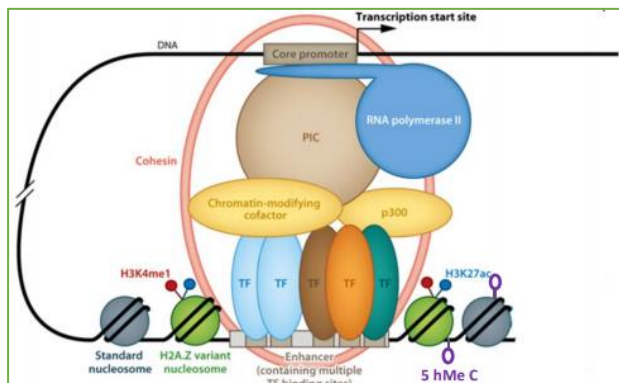
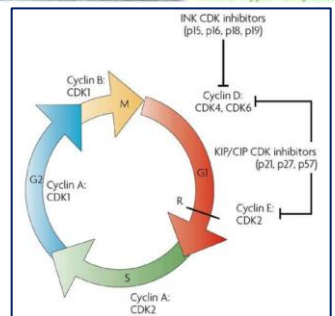


Régulation transcriptionnelle

Modèle enhancer/promoteur
 \Rightarrow enhancer peut lier des facteurs de transcription
 Maintien de la boucle par des protéines types cohésine = protéines architecturales

Gènes Hoxb au cours du développement

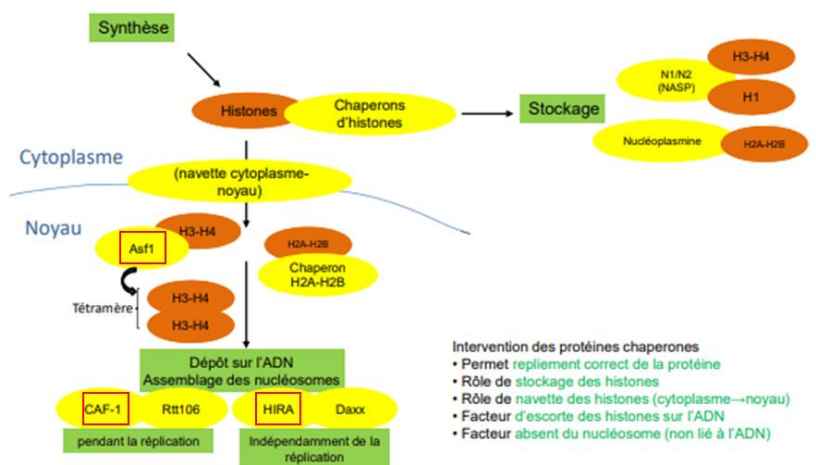
Organisés en clusters \Rightarrow localisation physique reflète leur patron d'expression spatio-temporelle au cours du dvpt
 formation d'une boucle à l'extérieur de leur territoire pour être transcrits



2 fenêtres particulières où les marques de chromatine doivent être maintenues \Rightarrow phase S et mitose
 phase S = maturation des nucléosomes
 mitose = éjection des facteurs de transcription, dissociation de l'enveloppe nucléaire \Rightarrow interruption des domaines d'hétérochromatine associée à la lamina nucléaire

Réplication de la chromatine \Rightarrow distribution des histones

- Aléatoire \Rightarrow régions avec bcp de nucléosomes
- Semi-conservatif \Rightarrow régions où les marques sont réduites à quelques nucléosomes successifs
- Asymétrique \Rightarrow changement de destinée cellulaire



Intervention des protéines chaperones
 • Permet repliement correct de la protéine
 • Rôle de stockage des histones
 • Rôle de navette des histones (cytoplasme \rightarrow noyau)
 • Facteur d'escorte des histones sur l'ADN
 • Facteur absent du nucléosome (non lié à l'ADN)