



RONEO N°6 : ORGANISATION FONCTIONNELLE DU NOYAU (3/3)



Date et heure : 26/09/2023

Professeur : Pr Gilson

Nombre de pages : 27

Ronéiste : Lou-Eva Martin aka Leucocyte

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

[http://carabinsnicois.fr/
roneo.c2n@gmail.com](http://carabinsnicois.fr/roneo.c2n@gmail.com)

SOMMAIRE

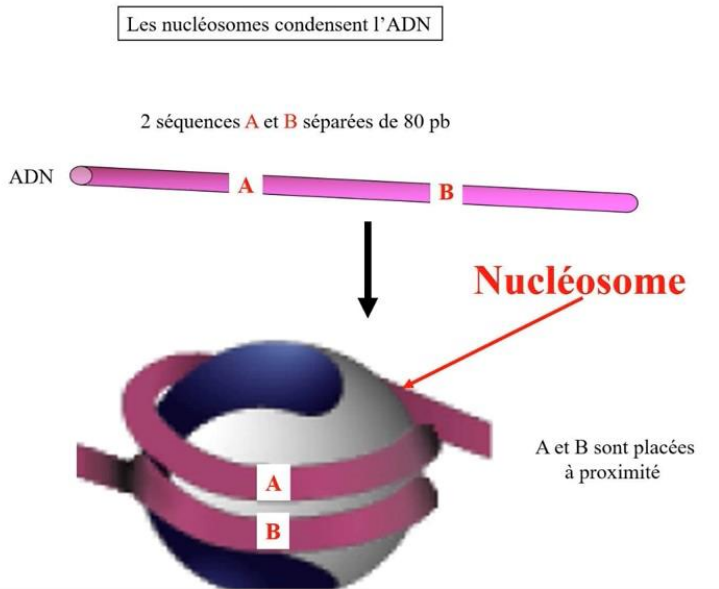
III – STRUCTURE DE LA CHROMATINE

- A. Le nucléosome
- B. La fibre nucléosomale
- C. Domaines et boucles
- D. L'hétérochromatine
- E. Corps nucléaires et territoires chromosomiques



ORGANISATION FONCTIONNELLE DU NOYAU (3/3)

III. STRUCTURE DE LA CHROMATINE



L'ADN fait à peu près 2m dans un noyau qui fait quelques microns – on est obligés de **condenser plusieurs milliers de fois** pour le faire rentrer dans le **noyau**.

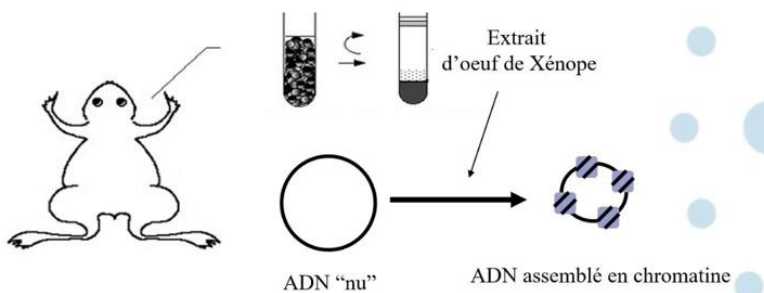
On prend le cas de deux séquences A et B séparées de 80 pb – y a plusieurs niveaux de compaction.

Si ces deux séquences sont distantes de 80 pb, elles vont se retrouver proches dans le génome dans le nucléosome.

On estime une condensation d'un facteur 7 sur l'ensemble du génome.
Ce n'est que le début de la condensation.

Pour comprendre cette structure, faut l'étudier et donc la reconstituer en laboratoire :

Etude de la chromatine *in vitro* :
Assemblage de la chromatine à partir de l'ADN par les oeufs de Xénope



Le système expérimental mis en œuvre : **les œufs de Xénope**

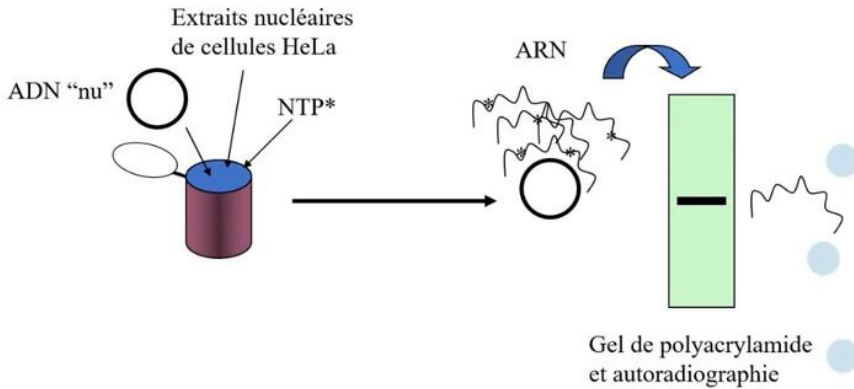
On les centrifuge pour obtenir un concentrat d'extrait d'œufs – source d'activités biologique nécessaires à faire de la chromatine.

Cet extrait, mis en contact d'un **ADN nu**, il va s'associer en chromatine + et à partir de là on peut l'étudier ...

On va premièrement lui demander s'il peut être transcrit – on a un **ARN nu**.

Là on a pris des extraits nucléaires de cellules HeLa humaines dérivant de cancers (très utilisées)

On donne des **nucléotides isotopes radioactifs** pour pouvoir les suivre facilement par autoradiographie + on utilise technique de **gel polyacrylamide** (pas dénaturante dans ce cas, donc sans SDS).

La transcription *in vitro* est inhibée par la chromatine

L'ARN va migrer en fonction de sa taille et par autoradiographie, on visualise le produit de transcription. Conclusion : ARN transcrit - *tout va bien*

MAIS si on refait la même expérience avec les œufs de Xénope – l'ADN est assemblé en chromatine donc on ne voit rien sur le gel car il n'y a pas eu de transcription = quand on assemble l'ADN en chromatine – la transcription ne se fait pas.

Embêtant car on sait qu'elle se fait en vrai.

Alors c'est cette constatation qui a motivé des travaux ultérieurs...

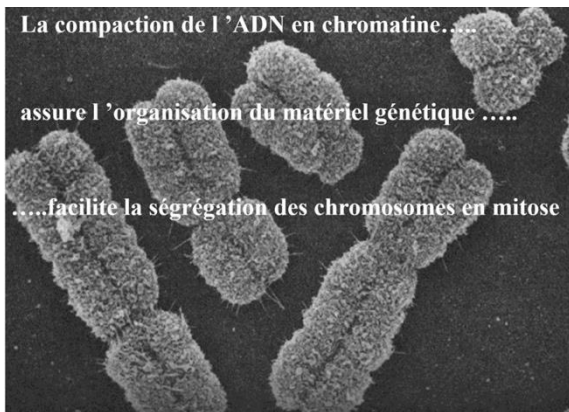
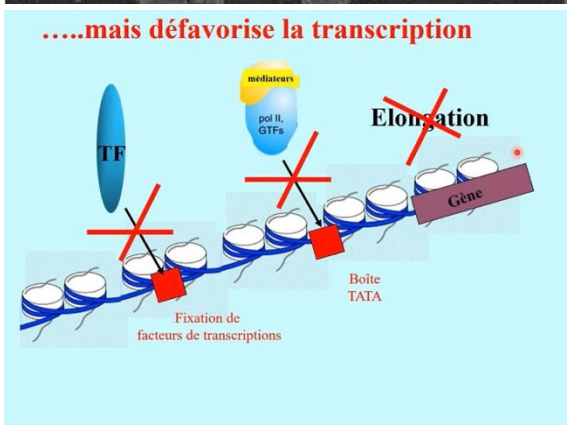


Photo des chromosomes métaphasiques

Cette condensation de la chromatine est bonne pour permettre la **ségrégation des gènes** en mitose, mais défavorise la transcription.

Mais comment ça se passe ?

En effet, tous les éléments de régulation de l'expression des gènes (ARN polymérases, médiateurs, facteurs de transcriptions, etc.) ne pourront pas accéder à leur site d'action car l'ADN va être masqué par une **structure condensée de chromatine**. Ils doivent être débloqués.



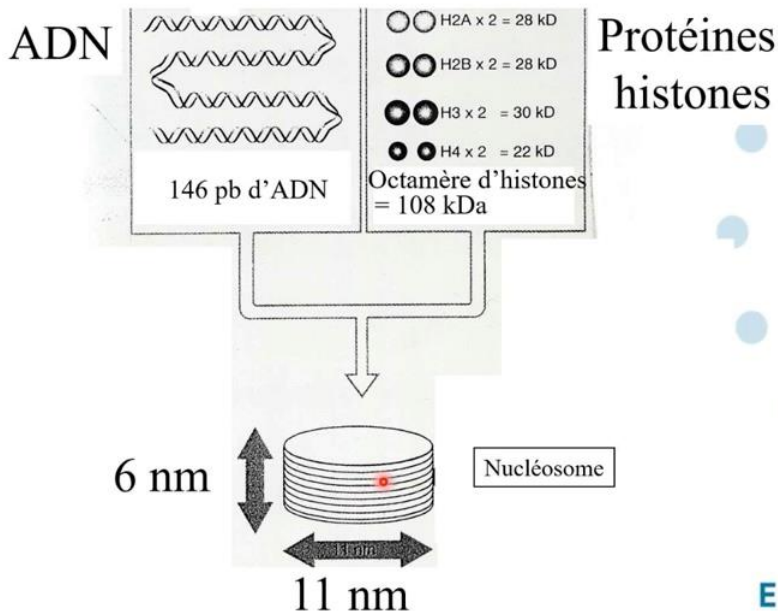
Nous allons donc voir, comment la cellule est capable de lever ces difficultés. Tout d'abord, il faut connaître la structure du nucleosome.

A. Le nucléosome

Le premier niveau d'organisation de la chromatine c'est le **nucléosome** et son organisation spécifique le long de la molécule d'ADN : **la fibre nucléosomale**.

Structure d'un nucléosome

Structure et composition du nucléosome



On peut assimiler le nucléosome à un **petit cylindre de 6 nm de hauteur pour 11 nm de diamètre**.

Un nucléosome est constitué de 4 paires de protéines appelées **histones** (donc d'un **octamère d'histone = 8 protéines histones**.)

Les histones sont des petites **protéines basiques** (riches en AA chargés positivement) qui vont s'assembler les unes avec les autres et qui vont avoir pour propriété **d'enrouler l'ADN** (car l'ADN est chargé négativement).

Ces 8 protéines sont regroupées en **4 dimères d'histone** : $2 \times \text{H2A} + 2 \times \text{H2B} + 2 \times \text{H3} + 2 \times \text{H4}$ +++

EC Au final, un octamère d'histone fait un poids moléculaire de **108 kDa** et permet d'enrouler **146 paires de base d'ADN** qui font **2 fois le tour**.

La cellule synthétise les constituants de base des nucléosomes : il y a des **propriétés d'autoassemblage**, mais on a besoin d'aide pour augmenter l'efficacité de la réaction: rôle des **chaperons**.

L'assemblage des histones

L'association de l'octamère d'histones avec l'ADN se fait **spontanément**.

Mais, il existe quand même des protéines qui vont faciliter cet appariement. *Attention, ce ne sont pas des enzymes !* Elles vont juste faciliter la réaction. Ces protéines sont appelées des **protéines chaperones**.

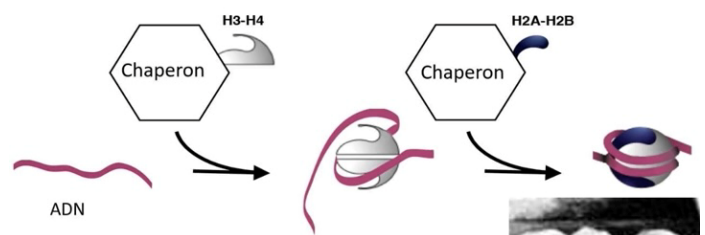
Les chaperons guident les histones pour permettre leur assemblage mutuel.

Il existe un ordre d'assemblage des histones (ça ne se fait pas au hasard) :

- 1) Un premier chaperon est associé à un **hétérodimère H3/H4** qu'il associe.
- 2) Ensuite, toujours à l'aide d'une protéine chaperone, on aura l'assemblage de **H2A et H2B**.

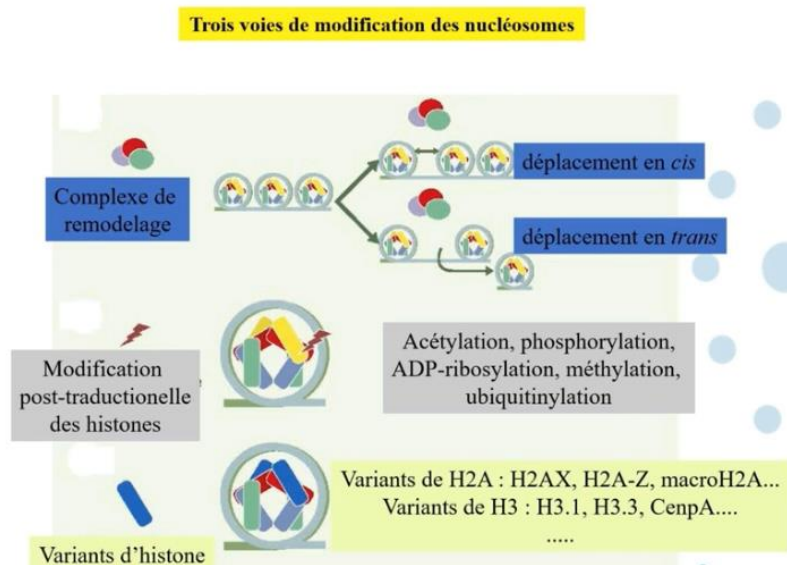
Recap : L'assemblage des nucléosomes est donc stimulé par des protéines « chaperon » qui interagissent avec des dimères d'histone dans un ordre bien précis (H3/H4 puis H2A/H2B).

L'assemblage des nucléosomes est stimulée par des protéines "chaperon" qui interagissent avec des dimères d'histone



Les nucléosomes ne sont pas tous identiques ! On a une **structure nucléosomale** commune mais qui va présenter plusieurs variants. En effet, la cellule doit pouvoir modifier/moduler ces nucléosomes en fonction de ses besoins (expression ou répression des gènes).

Nous allons voir 3 façons de modifier les nucléosomes :



1. Le complexe de remodelage

On peut d'abord modifier un nucléosome en **changeant sa position**, selon les besoins de la cellule. Par exemple, à certains endroits il n'y aura pas de nucléosomes.

Il existe donc des complexes protéiques (=complexe de remodelage) qui vont, en fonction de la localisation dans le génome, choisir de **déplacer tel ou tel nucléosome**.

La position des nucléosomes peut être modifiée de différentes façons :

- Déplacement en CIS (en haut) = Le long de la même molécule d'ADN.
- Déplacement en TRANS (en bas) = éviction du nucléosome : il quitte le brin d'ADN pour aller sur une autre molécule d'ADN

2. Les variants d'histones

Rappel : un octamère classique est constitué des protéines H2A, H2B, H3 et H4.

Il existe **pleins** de gènes codant pour H2A, pour H2B et pour H3.

Ces **différents gènes** vont donc coder pour différentes histones : ce sont des variants d'histones H2A, H2B, et H3 qui vont leur conférer une **propriété particulière**. **H4** est codée par **un seul gène** : elle ne possède donc **pas de variant** !

Chaque variant a une **fonction particulière** par rapport à certains **domaines de chromatine**. Ces variants ont toujours la possibilité de se modifier post traductionnellement.

Exemple :

Variant de H2A :

H2AX

H2A-Z MacroH2A

Variant de H3

H3.1

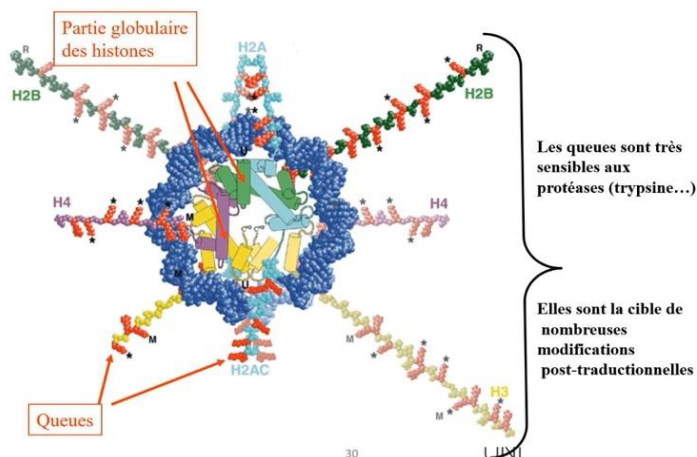
H3.3

CenpA

Ces modifications ont un sens fonctionnel particulier pour la cellule

Comment sont disposées les histones dans le nucléosome ?

Les extensions N-terminales (les queues) des histones font saillie à l'extérieur de la particule cœur et paraissent flexibles



Les histones sont constituées d'une **partie globulaire** (qui est au centre), et d'une **queue N-terminale** (projetée vers la périphérie) qui n'est pas incluse dans le cœur du nucléosome.

Elle sort entre les deux tours d'ADN donc est en surface du nucléosome.

C'est elles qui portent une série d'informations qui vont être interprétées par la cellule à travers une série de **modifications post-traductionnelles** qui vont affecter ces queues d'histones.

L'octamère d'histone va se disposer de façon à permettre sa modification post traductionnelle (les queues sont facilement accessibles) :

Sur ce schéma, on peut voir les 4 paires d'histones formant le nucléosome. Les queues sont représentées sous forme de longues extrémités toutes droites car elles ne sont pas assez structurées. On distingue l'ADN (gros truc bleu épais qui forme une boucle au centre). En réalité, **l'ADN fait 2 tours autour du nucléosome**.

Rappel : Les histones sont basiques alors que l'ADN acide.

Les queues sont facilement dégradables par des **trypsines**, pour voir la réaction des nucléosomes sans queues.

Partie globulaire centrale	Queues N-terminales périphériques
<p>Les parties globulaires des histones (cylindres sur le schéma) vont se regrouper au centre. Elles possèdent de nombreux acides aminés basiques qui sont chargés positivement (surtout lysine et arginine).</p> <p>L'ADN étant chargé négativement, il va y avoir une forte interaction entre la partie globulaire et l'ADN.</p> <p>L'ADN va donc <u>s'y entourer</u>.</p>	<p>Les queues ne sont pas structurées. Elles passent <u>entre les 2 tours d'ADN</u> pour être à l'extérieur. C'est la partie exposée du nucléosome. Elles sont chargées positivement (riches en AA basiques).</p> <p>Elles sont la cible de nombreuses modifications post traductionnelles. Elles sont sensibles aux protéases (car elles sont exposées à l'extérieur du nucléosome et sont moins structurées). En laboratoire, on peut enlever ces extrémités grâce à l'action de protéases.</p>

2. Les modifications post-traductionnelles d'histones

Chaque nucléosome est unique car il possède des modifications post traductionnelles différentes d'un nucléosome à l'autre. Une protéine, après avoir été synthétisée par le ribosome peut subir des modifications. C'est le cas pour les histones où des modifications spécifiques peuvent avoir lieu après la traduction dans le cytosol (avant d'être réimportée dans le noyau) grâce à des **enzymes spécialisées**.

Il existe pleins de types. Parmi les plus importantes :

- L'acétylation ++
- Méthylation ++
- Phosphorylation
- ADP-ribosylation
- Ubiquitinylation

Les modifications des histones sont contrôlées par des enzymes spécialisées.

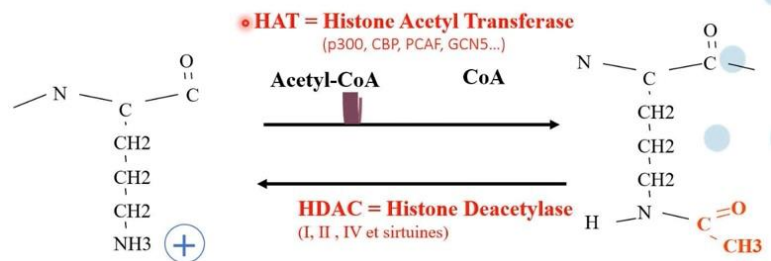
Exemple de l'acétylation (sur les Lysines) :

Acétylisation = en OH : les enzymes qui catalysent cette réaction s'appellent les **HAT** (= Histone Acétyl Transférase).

Le co-facteur (co-enzyme) qui lui est associé est l'**Acétyl-CoA**.

Le groupement acétyl est transféré sur le groupement NH_3 des AA basiques (comme la lysine).

Les modifications des histones sont contrôlées par des enzymes spécialisées.
Exemple de l'acétylation



Désacétylisation = La réaction inverse est possible : on parle de désacétylation catalysée par les **HDAC** (= Histone DeAcétylases).

On voit ici la chaîne latérale de la lysine à gauche (avec le NH_3^+).

L'acétyl-CoA va être donneur de son groupement acétyl qui va être transféré sur la lysine.

A l'inverse les HDAC vont enlever ce groupement acétyl. Il existe plusieurs types de HDAC, en fonction de la localisation, de la fonction, du type cellulaire.

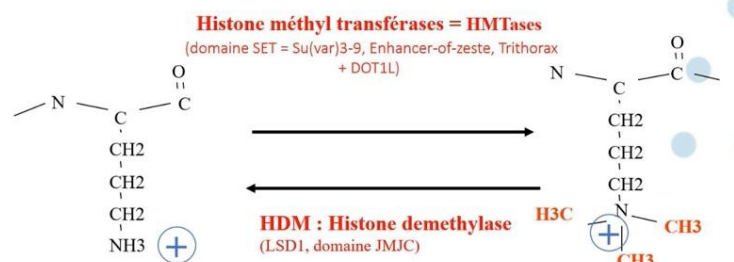
Exemple de la méthylation (sur les Lysines ou les Arginines)

Méthylation = Catalysée par les enzymes **HMT** (=Histone Méthyl Transférases).

On peut passer d'aucune modification à 3 méthylations.

Donc une lysine peut être mono, di ou triméthylée ce qui lui confère des propriétés différentes à chaque fois. Les HMTases sont de plusieurs types et ont chacune des **domaines** (position des lysines sur les histones) et des **actions spécifiques** (mono/di/triméthylation).

Les modifications des histones sont contrôlées par des enzymes spécialisées.
Exemple de la méthylation

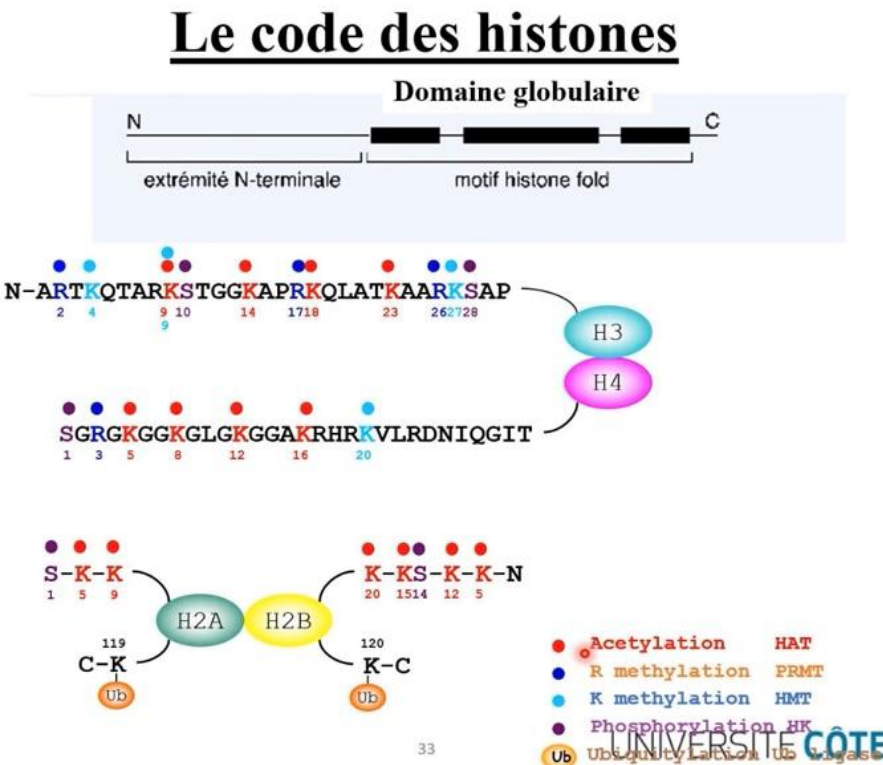


Donc selon le **nombre de méthylation**, et selon la **position de la lysine méthylée**, l'enzyme utilisée sera différente et la fonction de l'histone sera différente également.

(La méthylation des lysines des histones et la méthylation de l'ADN sont deux choses bien distinctes)++

Déméthylation = Catalysée par les enzymes HDM (=Histone DéMéthylases).

Le code histone



La diversité des modifications post traductionnelles des histones constituent un code : le **code histone**.

- Celui-ci se rajoute au code génétique
- Il est facilement modifiable

Sur ce schéma on peut voir des **queues N-terminales**. Ces queues sont composées de différents acides aminés.

A côté de chacun des AA, les petits points représentent toutes les modifications qu'il est possible de faire. Toutes les histones ne sont pas forcément modifiées, et certaines modifications sont alternatives.

Par exemple, sur la lysine en position 9 de l'histone 3 (H3K9) on voit qu'il y a 2 petits points qui correspondent soit à une acétylation soit à une méthylation (on ne peut pas avoir les deux en même temps).

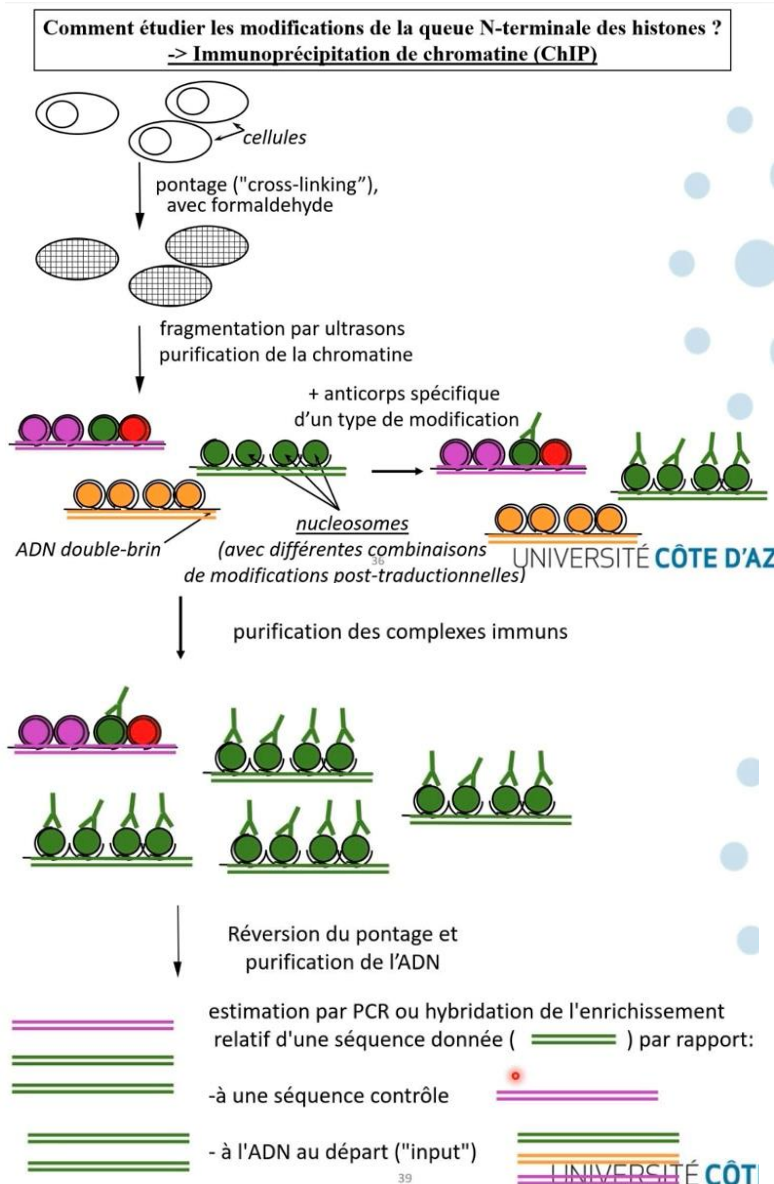
En fonction du type de combinatoire de modifications, exposées à la surface du nucléosome, on a une information que la cellule est capable de décoder, d'où le nom de code histone.

Les modifications post-traductionnelles + l'utilisation de différents variant d'histones constituent un code qui se **superpose au code génétique** (séquence de nucléotides) = **informations nécessaires à la cellule pour exprimer tel gène (ON) et réprimer tel gène (OFF)**.

Tous ces codes communiquent des informations supplémentaires à la cellule sur son programme d'expression et de transcription de gènes.

Le code génétique est le même pour toutes les cellules mais le code histone est variable en fonction du type cellulaire.

Le code histone est étudié aussi pour voir comment il peut servir pour développer de nouveaux agents thérapeutiques...



Au coeur de ces études – dans les années 80-90 – c'est la technique de **l'immunoprécipitation de chromatine**.

But : étudier le code de la chromatine

Il faut avoir des agents spécifiques pour le lire.

1. figer la cellule dans un état : pontage/crossing avec la formaldéhyde (entre ADN et prot et entre protéines)

2. préparation des extraits par fragmentation par ultrasons et purification de la chromatine

On veut savoir la couleur du nucléosome : **production d'anticorps spécifiques d'un type de modification post- traductionnelle des histones** +++

3. on incube les fragments de chromatine avec ces anticorps

(ici ex d'ac qui reconnaissent modifications des nucléosomes verts)

Il faut calculer le degré d'enrichissement dans ces fragments de chromatine verte par rapport aux autres, pour donner une réponse sur la présence de cette modification sur telle ou telle séquence d'ADN.

4. On va renverser le pontage et purifier la partie ADN – surtout du vert = ADN associé à la chromatine qui porte cette modification.

Plusieurs possibilités pour "compter" le nombre de molécules d'AND vert – ici on voit la technique par **PCR**

On amplifie la séquence d'ADN d'intérêt, on fait pareil avec une séquence contrôle + à l'ADN de départ (l'input) avant précipitation.

Cette PCR peut être rendue quantitative, pour être comparée la PCR par amplification de fragments verts mais présents dans l'ensemble de chromatine de départ.

On a deux réactions à étudier :

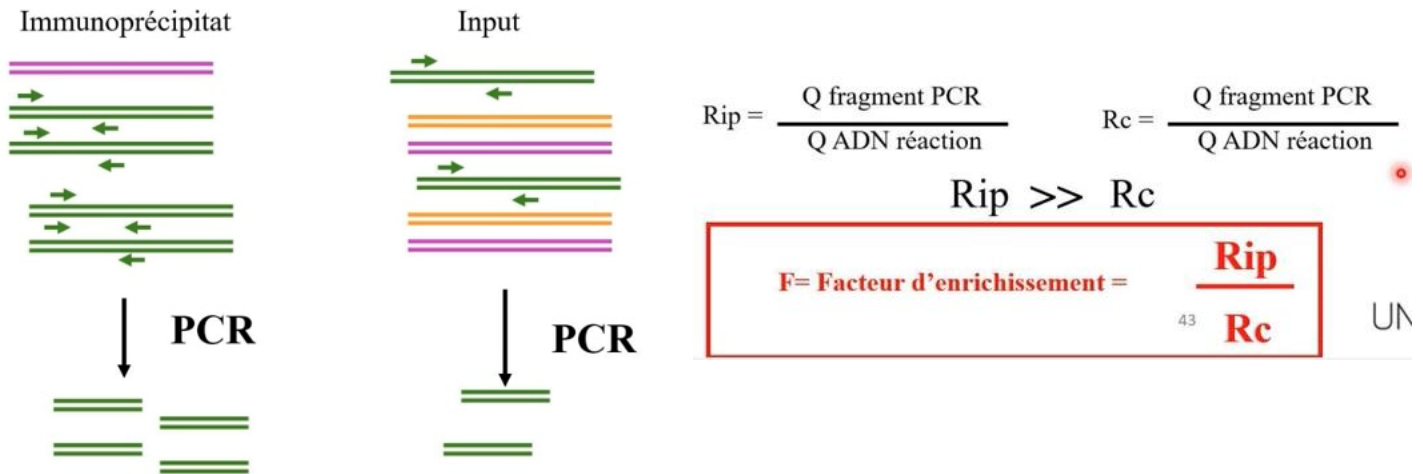
- **l'immunoprécipitat** (la solution test)
- **l'input** (situation de départ)

On a l'estimation de la quantité des fragments PCR, de l'immunoprécipitat par rapport à l'input : premier facteur.

Et 2e facteur : facteur contrôle

Si le facteur ip (de l'immunoprécipitation) est très largement supérieur au fragment contrôle = ça veut dire qu'on a enrichissement de ce fragment vert = donc dans les cellules de départ on avait dans les séquences vertes du promoteur du gène qui nous intéresse.

Une présence en grande quantité de la modification post-traductionnelle histone reconnue par l'anticorps utilisé.



Exemple de la théorie :

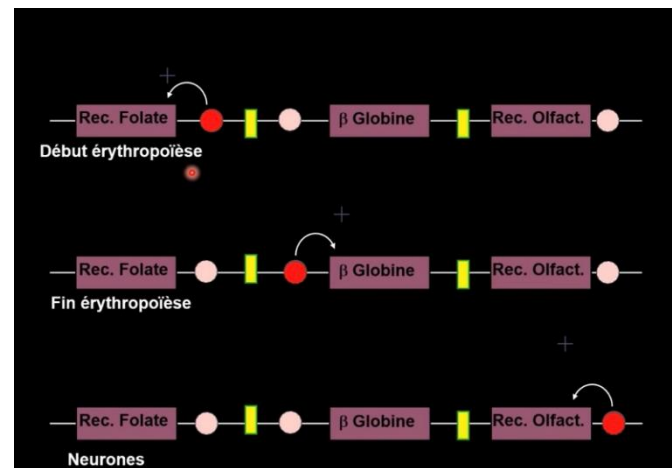
On se promène dans une partie du génome où on a trois gènes :

Sur ce schéma (figure ci-dessus), on voit des éléments régulations à distance pour réguler de manière tissulaire spécifique l'expression des gènes.

Les rectangles sont des insulateurs et les ronds sont des enhanceurs.

On va prendre une région d'un chromosome composé de 3 gènes :

- Le gène du récepteur folate,
- Le gène codant pour la bêta globine,
- Le gène codant pour un récepteur olfactif

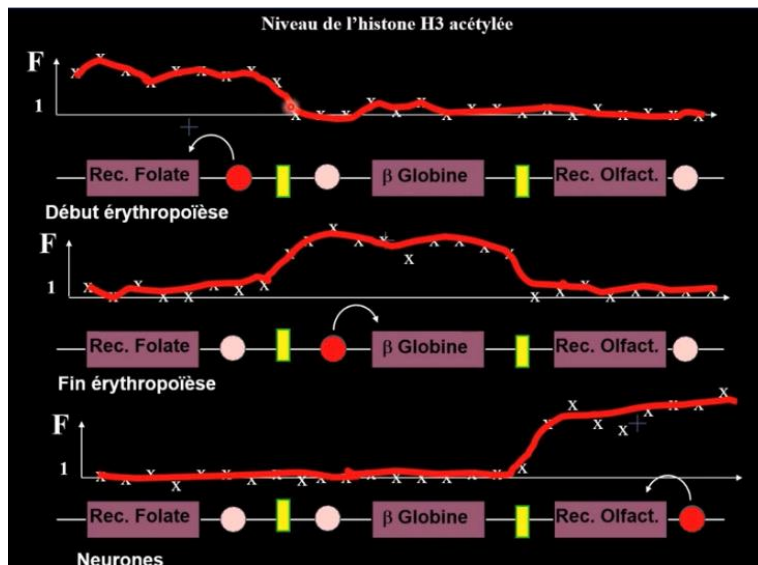


On étudie la structure de la chromatine dans ces trois régions, dans 3 types cellulaires :

- **Au début de l'érythropoïèse :** on a besoin du récepteur folate donc il est exprimé par l'enhancer. Mais nous n'avons pas besoin du gène bêta globine, et encore moins du récepteur olfactif. Ces deux gènes sont donc réprimés grâce à la présence de l'insulateur qui empêche l'action de l'enhancer.
- **A la fin de l'érythropoïèse :** On a plus besoin du récepteur folate (qui est réprimé) mais on a besoin du gène bêta globine (qui est alors exprimé par l'enhancer). Le récepteur olfactif n'a rien à voir avec l'érythropoïèse, donc il est réprimé dans ce type tissulaire.
- **Dans un neurone :** L'érythropoïèse ne sert absolument à rien. Les gènes de l'érythropoïèse sont donc réprimés contrairement au gène du récepteur olfactif qui est utile pour le neurone.

Il est important à noter que ces 3 gènes ne s'expriment pas dans les mêmes cellules !

On utilise toute une série d'amorces PCR pour naviguer dans ce génome.



Il existe des techniques expérimentales pour déterminer le niveau d'acétylation des histones. Nous voyons ici que la quantité d'histones H3 acétylées est représentée par le trait rouge (plus le trait monte en ordonné, plus on a d'enrichissement en acétylation).

Au début de l'érythropoïèse : On trouve qu'il y a beaucoup plus d'enrichissement au niveau du gène qui est exprimé (gène de la betaglobine) qu'au niveau des 2 autres gènes. Au niveau du récepteur folate, il y a beaucoup d'histones H3 acétylées au début de l'érythropoïèse.

A la fin de l'érythropoïèse : On découvre alors qu'il y a beaucoup d'enrichissement au niveau du gène bêta globine. Cependant, il n'y a plus d'enrichissement au niveau du récepteur folate. Au niveau du gène bêta globine, il y a beaucoup d'histone H3 acétylées en fin d'érythropoïèse.

Dans un neurone : pour les neurones mais c'est le même principe : au niveau du récepteur olfactif il y a un enrichissement d'histones acétylées VS les 2 autres qui ne sont pas exprimés, il n'y a pas d'enrichissement. (non dit cette année mais je vous laisse pour comprendre)

On peut établir des règles générales :

Il y a des règles qui vont nous permettre d'appréhender l'activation ou l'inactivation du gène en fonction de sa modification post-trad.

Transcription active :

- Chromatine hyperacétylée
- Chromatine méthylée en K4 (Lysine 4/Histone H3)

Transcription inactive :

- Chromatine hypoacétylée
- Chromatine méthylée en K9 (Lysine 9/Histone H3)

Traduction fonctionnelle du code histone

Chromatine hyperacétylée <-> transcription active

Chromatine méthylée en K4 (Histone H3)
<->
transcription active

Chromatine hypoacétylée <-> transcription inactive

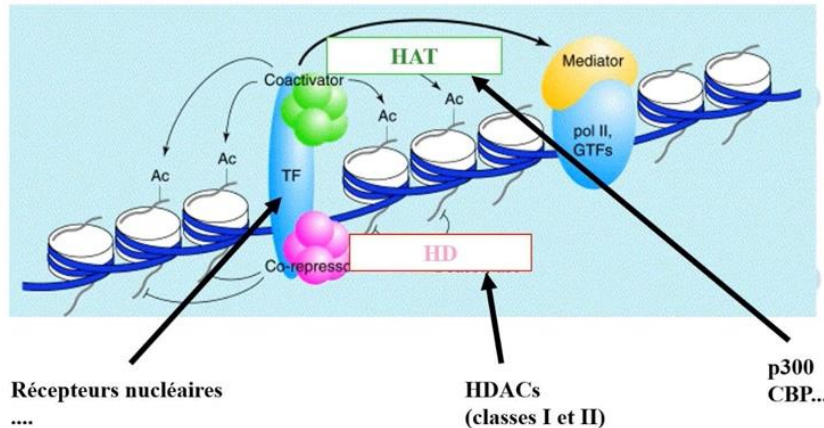
Chromatine méthylée en K9 (histone H3)
<->
transcription inactive

CÔTE D'AZ

Il y a donc une relation entre les modifications post traductionnelles et le niveau de transcription des gènes.

On revient à nos nucléosomes :

Les protéines HAT ou HD sont souvent des co-activateurs ou des co-répresseurs en interagissant avec des facteurs de transcription



Il faut qu'ils soient modifiés pour exprimer les gènes, ils ont un rôle des facteurs de transcription qui s'associent à des co-activateurs, qui portent ces activités de modification des histones.

On retrouve au niveau des facteurs de transcriptions des protéines qui sont capable de modifier post traductionnellement les histones. Les protéines HAT ou HD sont souvent des co-activateurs ou des co- répresseurs en interagissant avec des facteurs de transcription.

Les HAT et les HDAC sont en interactions avec les facteurs de transcription :

- **Les co-activateurs présentent une activité HAT** : favorise la transcription en modifiant la structure locale de la chromatine, permettant son accessibilité aux éléments de transcription.
- **Les co-répresseurs présentent une activité HDAC** : défavorise la transcription en modifiant localement la structure de la chromatine qui devient moins accessible aux éléments de transcriptions.

Mais comment l'information est lue par la cellule ?

(quand c'est le code génétique c'est traduit par le ribosome..mais le code histone ?)

Comment le code des histones est-il traduit ?

En régulant les interactions entre les queues des histones et des protéines non-histones (répresseur ou activateur).

Les modifications des histones vont donc être lues par des protéines particulières : des protéines non-histones, activateurs ou répresseurs de la transcription, qui reconnaissent spécifiquement les modifications post-traductionnelles des histones et vont permettre différentes actions.

Comment le code des histones est-il traduit ? :

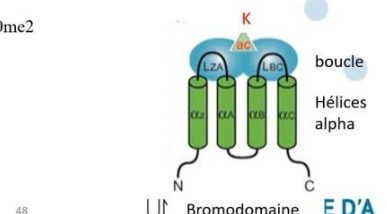
-> en régulant les interactions entre les queues des histones et des protéines non-histones (répresseur ou activateur)

-Lysines acétylées reconnues par les protéines à « bromodomaine » -> recrutement de FT dans les régions hyperacétylées

-H3 K9 et K27 méthylés reconnues par les protéines à « chromodomaine » (HP1 pour K9, Polycomb pour K27)

H3 Serine 10 phosphorylée reconnue par les protéines à domaine « 14-3-3 », facilitant ainsi l'acétylation et l'activation des gènes en réponse au stress.

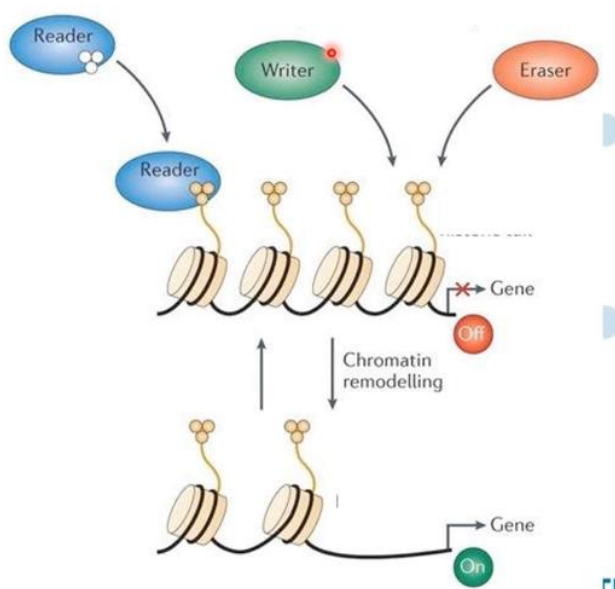
- Domaine « Tudor » peut reconnaître H4 K20me2



Ce sont des protéines présentes dans le noyau qui vont reconnaître spécifiquement ces modifications.

Modification post traductionnelle	Reconnue par	Actions
Lysines acétylées	Des protéines à bromodomaines	Recrutement de facteurs de transcription pour les zones hyperacétylées
H3K9 et H3K27 méthylées	Des protéines à chromodomaines : HP1 pour K9 Polycomb pour K27	HP1 (qui reconnaît les histones méthylées en k9) forme l'hétérochromatine . Lorsque l'on méthyle en K9 ou K27, on forme de l'hétérochromatine .
<i>H4K20 diméthylée (H4K20me2)</i>	Des protéines à domaines Tudor	Rôle dans la réparation de l'ADN

Modèle général de la fonction du code histone



On a trois catégories de protéines qui permettent l'organisation de l'expression des gènes :

- Les « **writer** » **celles qui écrivent le code**, responsable des modifications. (Ex : enzymes de type HAT, HDM...)
- Les « **readers** » **celles qui lisent le code**. (Ex : protéines à domaine tudor, chromodomaine...)
- Les « **erasers** » **qui effacent le code**, réaction reverse. (Ex : déméthylase...)

C'est l'ensemble de ces catégories de protéines de fonction qui fait que localement la séquence promotrice va être acétylée, éventuellement soumise au remodelage de la chromatine...

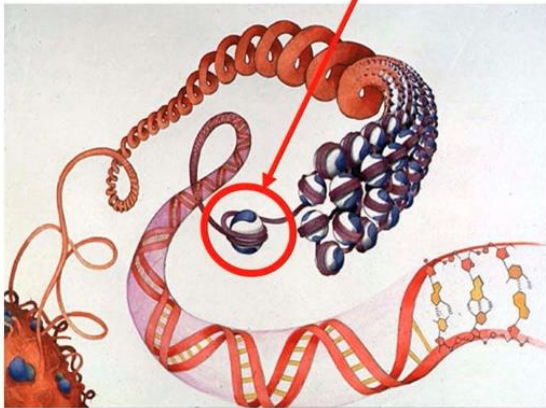
B. La fibre nucléosomale

Nous allons voir un nouveau **niveau d'organisation supérieur de l'ADN** : la fibre nucléosomale correspond à un **assemblage de nucléosomes** les uns à côté des autres.

Il existe 2 niveaux d'organisation de la fibre nucléosomale :

Fibre nucléosomale de 11 nm =
modèle en collier de perle

ADN linker Particule "cœur"



Ce premier niveau correspond au nucléosome (vu tout à l'heure).

RAPPEL:

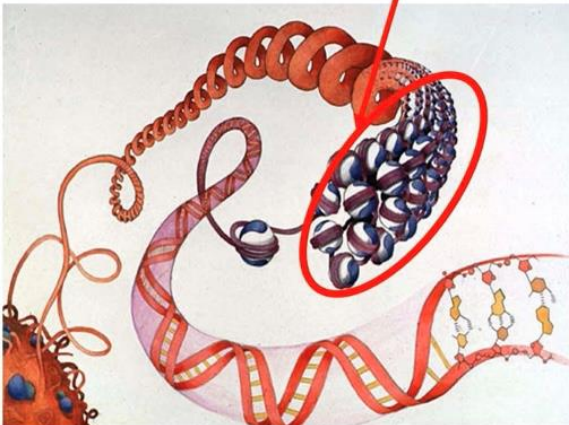
- Formé par un enroulement de l'ADN autour des octamères d'histones
- Ressemble à un collier de perles
- Cylindre de 11 m de diamètre (diamètre du nucléosome)

L'ADN qui relie 2 nucléosomes voisins est appelé **ADN de liaison/linker**.

Cet ensemble forme une fibre de 11 m de diamètre.

Correspond à une **conformation ouverte de l'ADN**.

la fibre 30 nm



- Structure encore plus condensée
- Fibre de 30 m de diamètre qui correspond à un peu moins de 3 nucléosomes = le solénoïde
- La protéine H1 permet une transition conformationnelle vers une structure de 30 m.

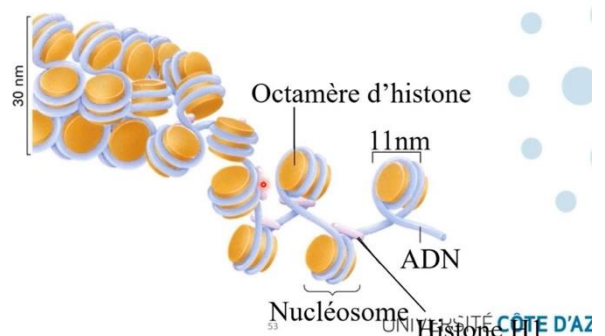
H1 ne fait pas partie de l'octamère d'histones du nucléosome.

Correspond à une **conformation fermée de l'AND**.

La transition entre la fibre 11nm et 30nm fait intervenir une autre histone : H1

Cette fibre peut être soumise à d'autres modifications locales :

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



Remodelage de la fibre nucléosomale

Au niveau des promoteurs, il faut souvent remodeler la fibre des nucléosomes pour permettre la fixation de protéines régulatrices (par exemple les facteurs de transcription qui ont besoin d'avoir de la place pour se fixer).

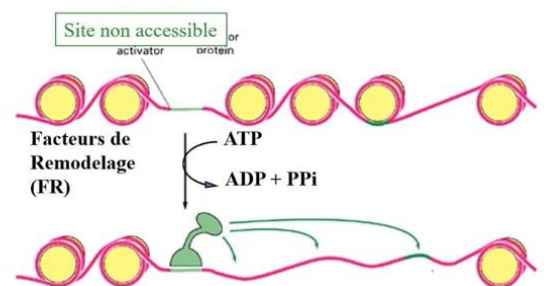
On a besoin de **facteurs de remodelage (FR)**, des grosses machines très consommatrices d'énergie, qui **rendent l'ADN accessible aux facteurs de transcriptions (FT)**.

Ils vont être capables de créer localement des **zones sans nucléosomes** (en les déplaçant grâce à leur domaine **ATPase** qui va hydrolyser l'ATP) pour permettre au FT de se placer.

Au niveau des promoteurs, il faut souvent remodeler la fibre des nucléosomes pour permettre la fixation de protéines régulatrices

Ici on voit une séquence promotrice avec un site d'activation de la transcription qui est coincé entre les nucléosomes – donc inactif.

Et si les facteurs de remodelage agissent à cet endroit, ils créent une petite séquence d'ADN nu qui facilite la fixation du FT et l'activation de la transcription.



C. Domaines et boucles

On passe encore à un autre niveau : la fibre chromatinienne va s'organiser en boucles et domaines. Nous voyons sur ce schéma que c'est un niveau moins bien défini (contrairement à la grande précision du nucléosome) car c'est une structure plus complexe à étudier expérimentalement.

Les niveaux d'activité des gènes

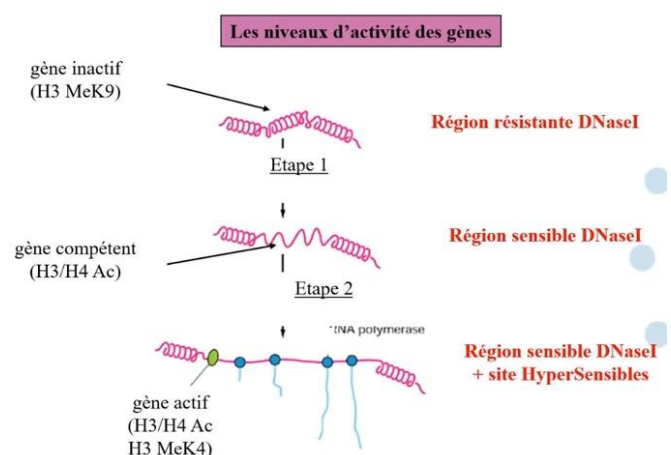
À chacun de ces niveaux de structure de la chromatine correspond des niveaux de transcription des gènes correspondants.

Au niveau d'un **gène OFF (transcription inactive)**, on va retrouver surtout une méthylation H3K9 (le gène est très condensé).

Cette région sera expérimentalement **résistante à la DNase1** car trop condensé.

Au niveau d'un **gène compétant** (c'est à dire qu'il est entre l'activation et l'inactivation, la chromatine est ouverte mais il n'est pas transcrit), on va retrouver plutôt des acétylations H3 H4.

Cette région est **sensible à la DNase1**. On change sa composition en nucléosomes H3 H4 acétylés.



Au niveau d'un **gène ON (transcriptionnellement actif)**, on va retrouver une acétylation + une méthylation H3K4. Cette région est **sensible à la DNase1** et comporte des sites hypersensibles.

Les domaines co-régulés

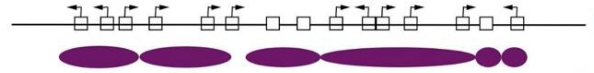
Dans un domaine donné, les gènes peuvent être **co-régulés/co-exprimés** = c'est ce qu'on appelle **les domaines de corégulation**.

Ça veut dire qu'il doit y avoir un niveau d'organisation qui fait que ces domaines ont leur structure propre. Découvert après une expérience historique des années 80- 90.

En effet, les gènes ne sont pas régulés de manières indépendantes ! Par exemple, les insulateurs protègent un certain nombre de gènes de l'action des enhancers/silencers.

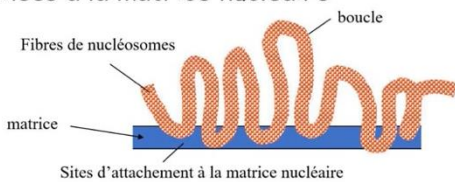
Donc même si les gènes sont transcrits de manière indépendante, ils peuvent être co-régulés.

*Dans un même domaine,
les gènes peuvent être co-régulés*



Dans le génome humain, la taille moyenne des domaines co-régulés est de 350 000 pb.

Les fibres de nucléosomes sont organisées en boucles attachées à la matrice nucléaire On voit ici un chromosome.



Il doit y avoir des structures au-delà du nucléosome, pour condenser ... alors les chercheurs ont essayé d'enlever les histones à partir de K métaphasiques.

En ME, nous observons un K métaphasique. On voit très bien cette partie fibreuse qui correspond à la matrice (au centre, foncé) et des boucles d'ADN (en gris, tout autour). Finalement, **ces boucles d'ADN émanent de la matrice centrale**.

Ces domaines de co-régulation correspondent finalement à ces fameuses boucles : en termes de relation structure- fonction, **les gènes co-régulés appartiennent à la même boucle**.

On sait maintenant que ça se passe comme ça aussi en interphase : structure fibreuse dans le noyau qui va permettre des sites d'attachement et donc former des boucles.

Sur le schéma (figure ci-dessus), nous voyons la fibre nucléosomale en rouge et la matrice nucléaire en bleu. On voit très bien que **la fibre nucléosomale forme des boucles en venant se rattacher à la matrice**.

Le **modèle en boucle** est donc une **matrice sur laquelle l'ADN va s'accrocher et former des boucles** (une boucle = un domaine). Donc ça forme une structure au-delà du nucléosome.

La matrice nucléaire

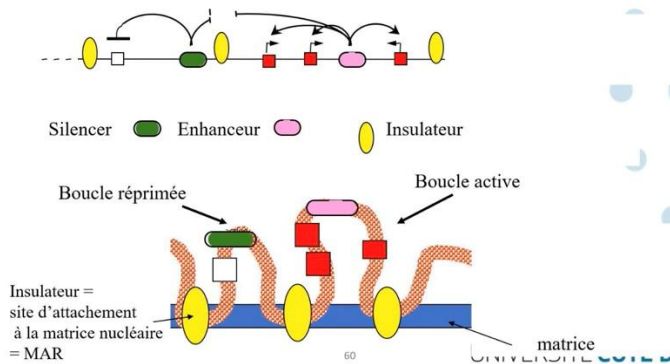
Elle est formée de différentes protéines qui sont essentiels pour la régulation de l'expression des gènes.

Les facteurs qui contribuent à cela, faisant partie de la matrice:

- **Lamina nucléaire** (filament intermédiaire)
- **Protéines du nucléosquelette** : actine, lamine A/C, NuMa,
- **Complexes nucléoprotéiques**

Domaines <-> boucles

Les **domaines transcriptionnels** (gènes actifs ou réprimés) correspondent à des **boucles limitées par des insulateurs**



Sur cette figure, on passe d'une régulation à 1 dimension à une régulation à 2 dimensions grâce aux boucles. Voilà à quoi ressemble une chromatine fonctionnelle.

La matrice isole des domaines qui correspondent aux boucles. Chaque boucle correspond à des gènes qui sont soit exprimés soit réprimés du fait de leur proximité avec des éléments enhancers ou silenciers.

Au niveau des **régions insulatrices** (forme ovale jaune sur le schéma) il y a des sites d'attachement à la matrice nucléaire. Ce sont des **éléments frontières qui séparent physiquement les boucles**.

Les sites d'accrochage de la chromatine à la matrice correspondent donc à des insulateurs.

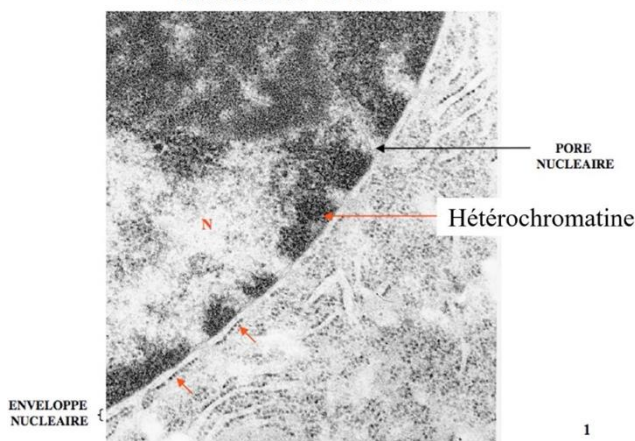
Ces insulateurs vont protéger les gènes des éléments silenciers ou enhancers présents dans les boucles d'à côté. Donc les domaines transcriptionnels (gènes actifs ou réprimés) correspondent aux boucles limitées par les insulateurs.

Ainsi, il peut y avoir une boucle activée par un enhancer d'un côté et de l'autre une boucle réprimée, par un silencer.

D. L'hétérochromatine

La chromatine correspond à **différents niveaux de condensation de l'ADN dans le noyau**. C'est lié à l'état du cycle cellulaire comme la mitose et aussi à l'expression des gènes. Certaines régions de nos chromosomes sont particulièrement plus condensées que d'autres régions de manière permanente. Ces régions particulières dont on a déjà parlé, en DAPI très dense, s'appelle **l'hétérochromatine**.

HEPATOCYTE de RAT



Voici une image en ME d'un noyau d'hépatocyte de rat, si vous regardez la partie gauche un peu sombre avec des zones délimitées par une double membrane, c'est un cadran de noyau.

La double membrane de l'enveloppe nucléaire.

A droite on reconnaît le REG avec les ribosomes qui sont associés, et certains ribosomes libres.

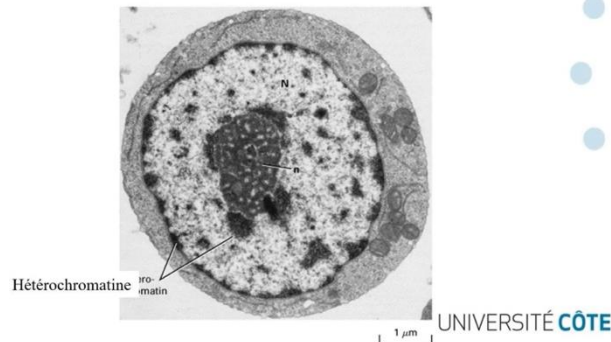
On voit la continuité entre l'enveloppe nucléaire et le RE et des petites flèches qui montrent certains ribosomes associés à la membrane externe de l'enveloppe nucléaire.

A l'intérieur du noyau, par une coloration particulière, on voit des **zones extrêmement denses** aux électrons et plus c'est **condensé** plus c'est dense. Les **zones noires** correspondent à **l'hétérochromatine**. Vous voyez très bien que cette hétérochromatine est essentiellement **localisée sur l'enveloppe nucléaire**, tapissant plus spécifiquement sa face, en **contact direct avec la lamine** des filaments intermédiaires.

On voit aussi qu'il y a des sortes de **canaux** entre ces domaines d'hétérochromatine, ils correspondent à une **interruption de la double membrane** qui correspond aux **pores nucléaires**.

Ces zones qui permettent l'échange dans les 2 sens entre le noyau et le cytoplasme.

L'hétérochromatine correspond à une forme extrême de chromatine hyper-condensée, facilement visible en microscopie électronique dans des noyaux interphasiques



Sur cette image en ME (figure ci-dessus) où on voit les zones d'hétérochromatine sur l'ensemble du noyau, on voit le fait que l'hétérochromatine est essentiellement liée à la membrane et on voit au centre le nucléole qui est attaché à des zones d'hétérochromatine.

Par définition, **l'hétérochromatine** correspond à une **forme extrême de chromatine hyper-condensée**, facilement visible en ME dans les noyaux interphasiques.

Ce sont des zones de la cellule qui sont **condensées tout au long du cycle cellulaire**, on insiste sur le fait que la chromatine se condensait de manière extrêmement importante en début de mitose, pour permettre de ségréger le matériel génétique mais il y a certaines portions du chromosome qui sont déjà hypercondensées et qui ne se condensent pas beaucoup plus durant la mitose.

Ce sont les niveaux d'organisation de l'hétérochromatine qui sont vraiment importants, les gènes localisés dans cette **hétérochromatine** sont **très peu ou pas actifs** et ces zones sont importantes pour l'organisation globale du noyau.

Ça a été longtemps un sujet difficile à aborder car ce n'est pas facile d'organiser ces niveaux supérieurs de condensation et un processus génétique a beaucoup aidé les chercheurs à comprendre les facteurs qui interviennent dans cette hétérochromatine et sa fonction : c'est ce que l'on appelle **l'effet de position**.

L'effet de position : en génétique, quand l'activité d'un gène dépend de son contexte chromosomique, permet d'étudier la chromatine hypercondensée, milieu du XXe siècle.

Imaginez un gène, il a un contrôle proximal et distal, vous le mettez à un endroit du chromosome, il va s'exprimer d'une certaine façon en fonction de ses éléments de régulation dans un type cellulaire particulier. Vous allez prendre tous ces éléments, ça peut être une très grande portion de chromosome, et vous allez le mettre dans une autre portion de chromosome et il s'exprimera différemment, dans la grande majorité des cas.

Il y a un autre niveau qui va déterminer l'expression des gènes : c'est le **contexte chromosomique** qui définit l'effet de position.

(il faut toujours penser à un gène dans une localisation particulière dans le noyau, pas seulement au gène tout court, parce que sa localisation va influencer son expression)

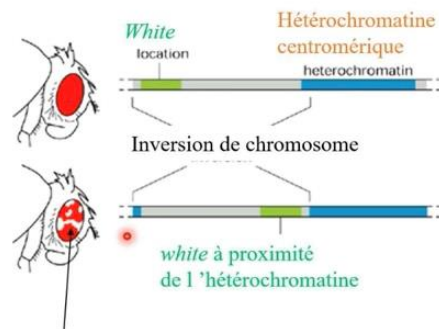
Étude d'une expérience historique

On a beaucoup appris en étudiant ces effets de position pour le contexte chromosomique, ce sont des expériences qui datent de la première moitié du 20ème siècle. Un outil de choix était les mouches, notamment la drosophile. Les généticiens génèrent des mutants par irradiation.

Parmi les mutants obtenus, il y a en a un avec les yeux variés.

Vous voyez une tête avec un œil normal, c'est la **drosophile sauvage qui a les yeux rouges**.

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



Variation du gène *white*

On est dans les années 30, la radioactivité était connue et c'était une méthode de choix pour les généticiens pour obtenir des mutants grâce aux radiations. Les généticiens de la drosophile ont observé un **phénotype particulier**, certains mutants où les yeux étaient avaient des **zones blanches et rouges** ils ont appelé ça une **variégation de l'expression du gène White**.

Le gène White est localisé à l'extrémité du bras X de la drosophile, ils se sont aperçus par des techniques de cartographie génétique, dans ces **mutants particuliers**, le gène White est toujours là, non muté mais il a **modifié le contexte chromosomique** et par une **inversion de tout un bras du chromosome par radiation**, il s'est retrouvé à **proximité du centromère** qui est une grande région d'hétérochromatine.

Les généticiens de la drosophile ont l'habitude d'appeler les gènes comme le **phénotype muté**. Quand vous n'avez pas le gène qui code pour la couleur rouge, vous avez des yeux blancs, et ce gène s'appelle donc White.

Le **gène White** code pour une protéine qui va donner la **couleur rouge** des yeux de drosophile (à bien comprendre).

En conclusion, le **gène White est réprimé** bien qu'il ait tous ses éléments de régulation car il est à proximité d'une **zone d'hétérochromatine**.

Mais pas dans toutes les cellules il est réprimé, alors que toutes les cellules possèdent l'inversion.

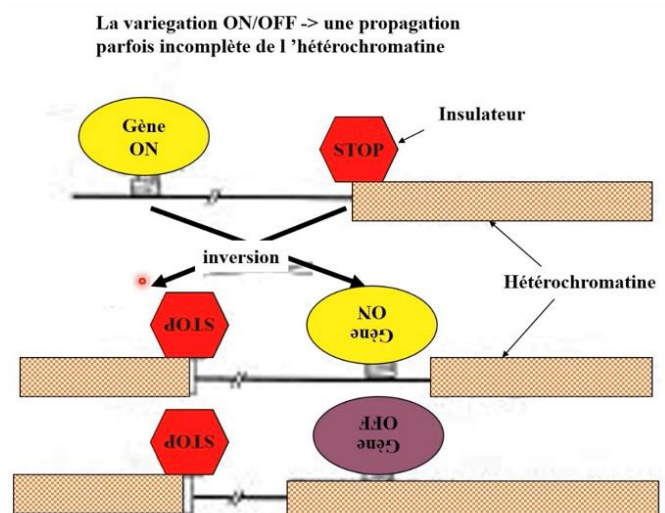
La variégation des effets de position : c'est une balance entre des cellules ON et des cellules OFF pour un gène qui est toujours localisé de la même façon.

C'est une observation capitale, c'est ça l'effet de position c'est ce qu'ils appellent le **PEV** (= Position Effect Variegation).

Voilà ce qui se passe :

En haut la situation normale, le **gène White ON**, les yeux **rouges**.

- Il y a l'hétérochromatine avec l'insulateur (STOP) qui empêche cette hétérochromatine de se propager et donc de réprimer l'expression des gènes.

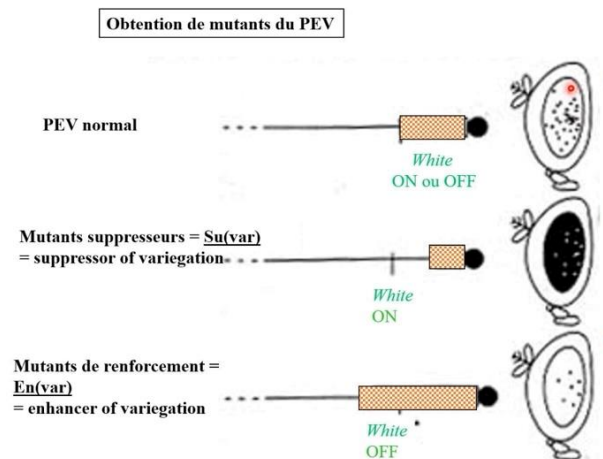


Quand vous inversez le chromosome, vous avez le **gène White** qui va se retrouver à **proximité d'hétérochromatine**.

- Dans certaines cellules le gène va toujours être ON bien qu'il soit à proximité d'hétérochromatine c'est-à-dire que **l'hétérochromatine ne s'est pas propagée** sur le gène, il n'a pas condensé le gène White c'est une décision qui a été prise au cours du développement de certaines cellules des yeux
- Dans d'autres cellules comme l'insulateur n'est pas là, **l'hétérochromatine va se propager** et **réprimer** l'expression du **gène White**.

Les yeux vont être blancs et comme ce ne sont que certaines cellules du même individu qui sont concernés, c'est ce qui explique l'effet "variégué », de certaines cellules qui sont blanches ou rouges.

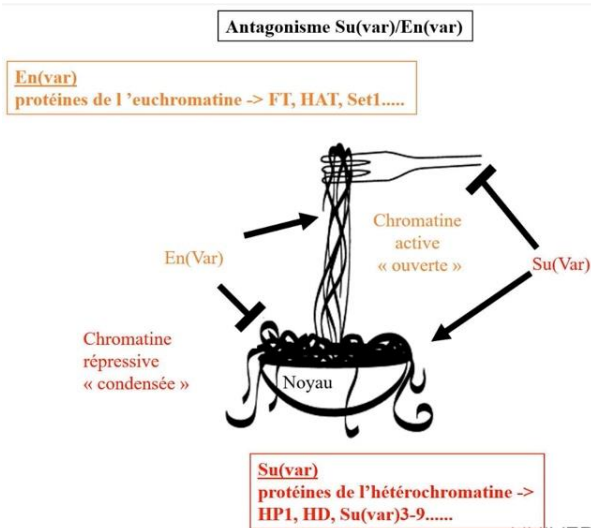
Sans rentrer dans les détails on peut faire des mutations secondaires :



En haut vous avez un oeil de drosophile, le noir sur le schéma c'est rouge dans la réalité et le blanc c'est le blanc.

Vous partez des yeux "variégués" :

- soit vous allez supprimer la variégation et revenir à un œil rouge, c'est un **gène suppresseur de variégation Su(var)** dans ce cas ce sont des mutations perte de fonction qui vont affecter des éléments de l'hétérochromatine.
- soit vous allez chercher des drosophiles encore plus "variéguées", encore plus blanches ce sont les **mutations enhancer de variégation En(var)** qui vont définir des gènes qui vont contrecarrer l'effet de l'hétérochromatine.



Imaginez que vos K soient un plat de spaghettis et votre noyau soit l'assiette, c'est un peu compliqué à manger comme ça, il vous faut une fourchette pour démêler ce plat de spaghettis, c'est ce que font les gènes En(var) tandis que les gènes Su(var) vont contribuer à rendre les spaghettis compacts et indigestes.

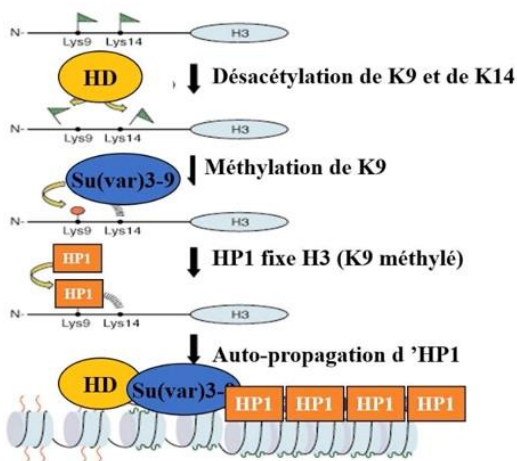
Les **protéines Su(var)** correspondent à des **protéines de l'hétérochromatine** = HP1, Su(var)3-9, des histones désacétylases.

Les **protéines En(var)** correspondent à des **protéines de l'euchromatine**, actives pour la transcription = facteurs de transcription, HAT, des histones acétyltransférases.

Comment cette répartition entre les deux domaines se fait ?

Le mode d'action de ces protéines :

HP1, le code histone et la formation d'hétérochromatine



On va partir de l'histone H3. En bas vous avez des nucléosomes et vous avez sur la portion de chromatine des fibres nucléosomale en bas, vous avez la partie droite hypercondensée associée à HP1 et la partie gauche plus ouverte donc susceptible d'avoir des gènes transcrits.

Au niveau de l'histone H3 il y a une série de réactions.

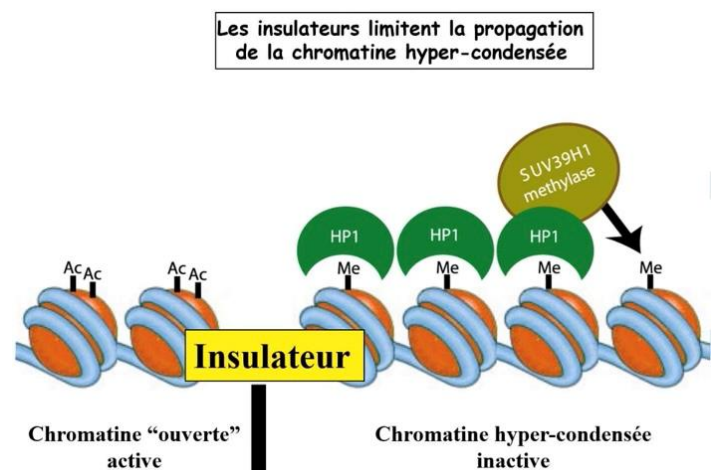
Fixation de **l'HP1 (le reader)** sur les nucléosomes.

D'abord on a des **désacétylations de K9 et K14** permettant la **méthylation de K9** de l'histone H3 par une protéine **Su(var) 3-9**.

Une fois que cette lysine H3 est méthylée, elle va servir de **site de fixation** pour les **protéines à chromodomaine** dans la protéine **HP1** et donc qui va se propager. HP1 en elle-même va **attirer d'autres protéines Su(var) 3-9** qui vont se propager en bas de droite à gauche par l'action combinée de l'histone **désacétylase** et de **Su(var) 3-9** = propagation de l'hétérochromatine.

Dans le cas de l'effet de position, il n'y a plus d'insulateurs, donc le gène White va être envahi par l'hétérochromatine qui va bloquer sa transcription.

Dans la vraie vie on a un cas comme ça : d'un côté la chromatine « ouverte » et les insulateurs qui l'isolent de la chromatine hyper-condensée.

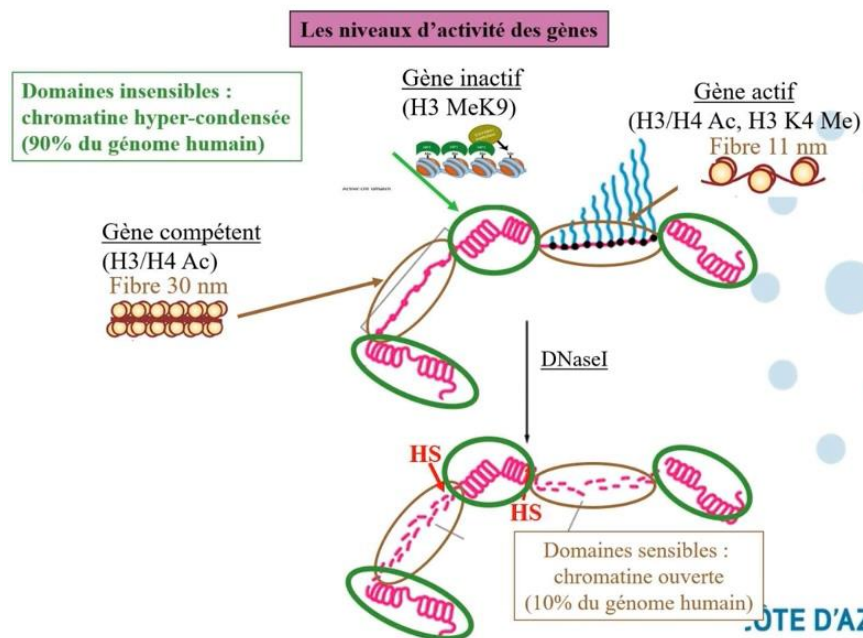


Notre génome est composé en différents domaines :

- **Zones résistantes** à la DNaseI
- **Zones compétentes** – associées à la fibre 30nm avec des histones acétylées – on a pas encore transcrit
- **Zones actives** – H3K4 méthylée

Donc on a superposé les différents niveaux d'organisation de la chromatine avec les différents niveaux de compétence et d'activation transcriptionnelle des gènes correspondants.

(dit avec d'autres mots) On a une vision globale de ces domaines, on reprend un peu la même problématique que tout à l'heure avec les **3 niveaux d'expression des gènes ON, OFF et compétent**. Donc on peut maintenant plaquer à ces 3 niveaux, l'organisation à la fois en termes de **code génétique** et de **tridimensionnel** de ces régions mais également de **sensibilité à la nucléase**. Voyez un **gène transcrit** caractérisé par **H3 acétylé, K4 méthylé** c'est la **fibre de 11 nm**. Vous avez un **gène inactif** caractérisé par **K9 triméthylé** qui va être donc **hypercondensé** et vous avez des **gènes compétents** qui sont **ouverts mais non transcrits** qui correspondent à la **fibre de 30 nm** et qui sont caractérisés par un **haut niveau d'acétylation** avec des **sensibilités différentielles à la DNase I**.



Tout cela joue un rôle dans la différenciation :

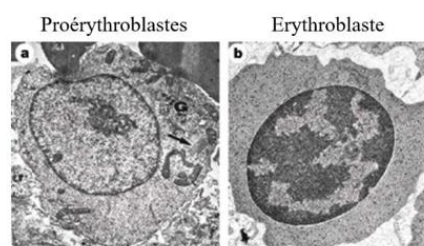
Au cours de la différenciation, **ces profils chromatinien de condensation vont se modifier**.

Vous voyez à un stade précoce de différenciation d'érythroblaste. Sur le proérythroblaste à gauche vous voyez le noyau en ME est essentiellement ouvert alors que dans l'érythroblaste il s'est largement condensé.

La quantité de chromatine hyper-condensée augmente avec la différenciation

C'est une règle générale, pour reprendre les notions de cellules souches, dans les cellules multipotentes on a donc un **état permissif** qui va permettre l'**expression de beaucoup de gènes compétents** pour éventuellement les activer en cas de demande de différenciation, c'est le propre des cellules souches et progénitrices. Tandis qu'au fur et à mesure de la condensation, la cellule va **restreindre ses possibilités de différenciation** et être de plus en plus

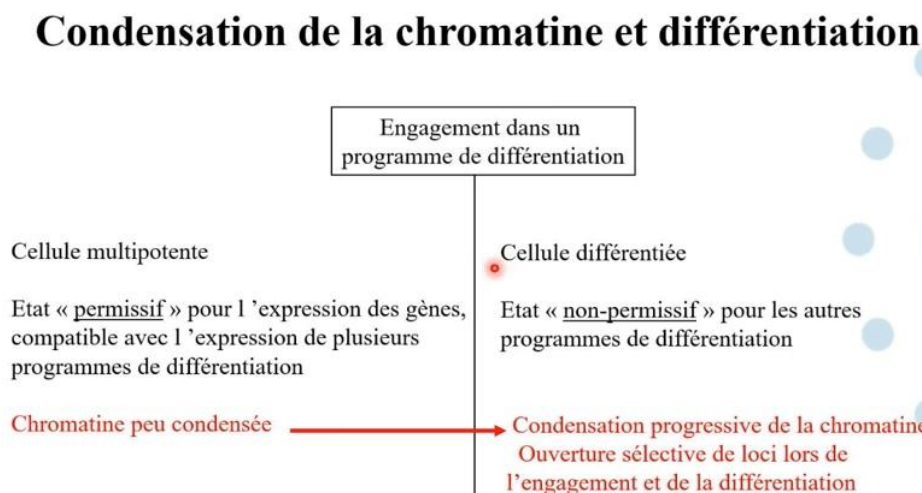
-> Profil de condensation de la chromatine dans des cellules hématopoïétiques



dans un **état non permissif** sauf pour les gènes importants de la fonction cellulaire donnée.

Il va y avoir une **condensation progressive de la chromatine** et une **ouverture sélective** lors de l'engagement et de la différenciation. On considère qu'une **cellule différenciée** dans le corps humain a à peu près **90% de sa chromatine qui est hypercondensée** laissant libres de **s'exprimer les bons gènes sur 10%** dans une cellule qui est différenciée de manière terminale. On rend silencieux tous les gènes qui servent à rien pour un type de cellule.

Retenez ce schéma qui résume ce qui est dit plus haut :



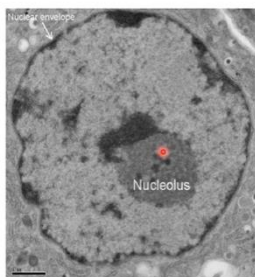
E. Corps nucléaires et territoires chromosomiques

Les corps nucléaires

Organisation nucléaire et expression des gènes

Localisation spatiale des gènes actifs, compétents et inactifs ?

Est-ce que cette localisation est importante pour le programme transcriptionnel ?



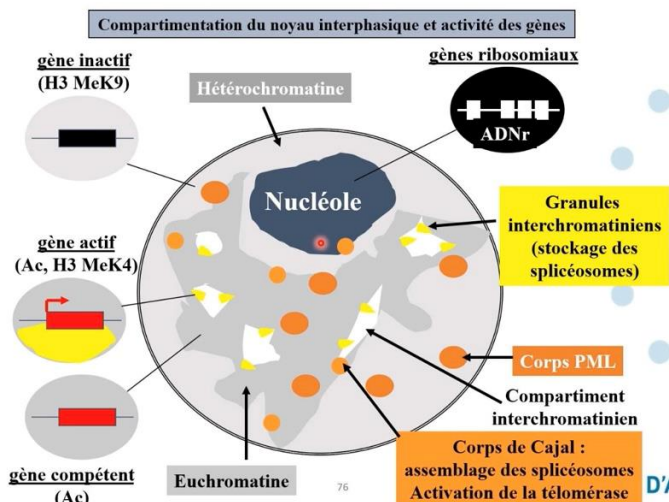
Un autre niveau d'organisation que sont les **corps nucléaires** et les **territoires chromosomiques**.

Le noyau est donc composé d'hétérochromatine, d'euchromatine mais il y a aussi d'autres éléments mais qui ne sont pas délimités par une membrane et notamment le **nucléole**.

On va commencer par le nucléole : c'est une structure nucléaire proéminente qu'on voit facilement en microscopie conventionnelle ou à contraste de phase, ce qui lui a valu son nom d'organe bien qu'il soit entouré d'aucune membrane.

Est-ce la localisation d'un gène dans le noyau va avoir un impact sur son activation ?

Le noyau (le nucléoplasme) est très très bien structuré +++ mais l'étude a été complexe parce que ce n'est pas entouré de membranes.



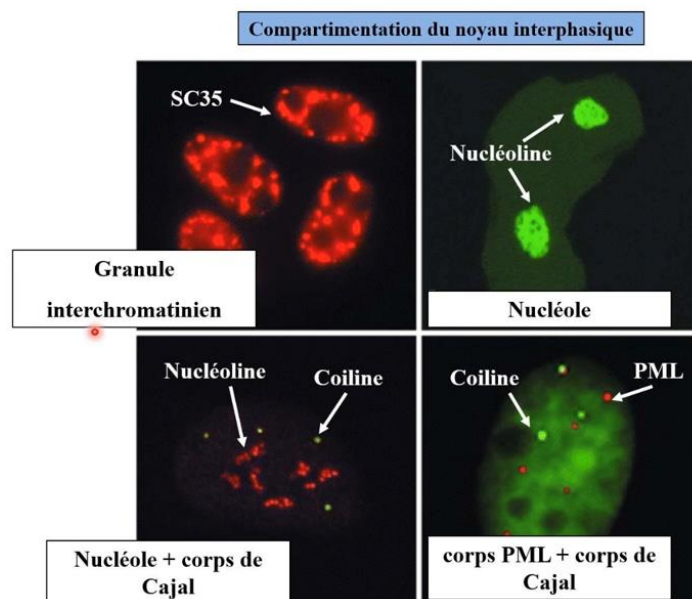
- **Le nucléole** est le **centre de synthèse des pré-ribosomes**, c'est un **domaine nucléaire dynamique**, son activité reflète un équilibre entre le niveau de synthèse des ARNs ribosomiques directement lié à la croissance et à la prolifération cellulaire. Ensuite la petite et la grande sous-unité du ribosome seront ensuite exportés vers le cytosol.
- **L'hétérochromatine** qui tapisse la partie périphérique du noyau.
- **Les corps nucléaires :**
 - **Les corps PML**
 - **Les granules inter-chromatiniens** : zones de stockage de facteurs d'épissage (les splicéosomes)
 - **Les corps de Cajal** permettent l'assemblage des splicéosomes et l'activation d'enzymes utilisant l'ARN (comme la télomérase)

Les gènes actifs sont localisés à proximité des granules inter-chromatiniens, à la surface des zones plus condensées et les gènes compétents.

Pour chacun de ces corps on a des **marqueurs** :

Voici quelques exemples (figure ci-dessous) en microscopie :

- on voit des **granules inter-chromatiniens** marqués par la protéine riche en sérine et en arginine : **SC35**
- le **nucléole** qu'on peut caractériser en immunofluorescence grâce à la **nucléoline**
- les **corps de Cajal** par la **coiline**
- les **corps de Cajal** et les **nucléoles** qu'on peut co-visualiser fonction de anticorps qu'on utilise
- les **corps PML** par la **protéine PML**



Où sont les gènes inactifs ?

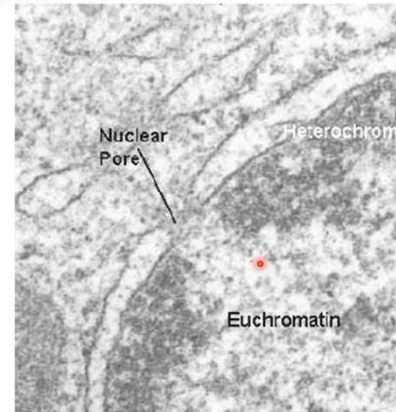
Vous avez un agrandissement en ME avec :

- la double enveloppe nucléaire
- le pore nucléaire
- l'euchromatine
- l'hétérochromatine

Celle-ci s'interrompt au niveau du pore nucléaire et la plupart des gènes inactifs sont localisés dans l'hétérochromatine et plutôt en périphérie du noyau.

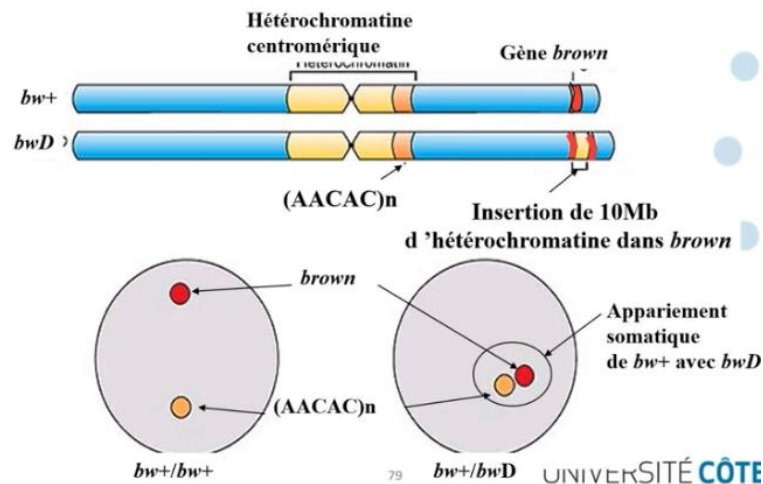
1) Où sont les gènes inactifs ?

L'hétérochromatine est à la périphérie nucléaire sauf en regard des pores nucléaires



UNIVERSITÉ C

Importance de la localisation spatiale pour la répression
I- la trans-inactivation chez la drosophile



UNIVERSITÉ CÔTE

Les expériences chez la drosophile ont permis de déterminer que **la position d'un gène dans le noyau, indépendamment de son contexte, est essentielle pour son expression.**

Ce concept est né de l'étude d'un mutant particulier d'effet de position du **gène brown** : la couleur de la drosophile.

On a un gène soumis à un effet de position, qui est donc varié, mais qui est dominant.

Il s'agit dans ce cas d'une insertion d'environ 10Mb d'hétérochromatine qui provient du centromère, qui du fait des radiations, a été inséré en plein milieu du gène brown.

Ce **gène brown** + de l'autre allèle est sauvage, mais le **phénotype est mutant**.

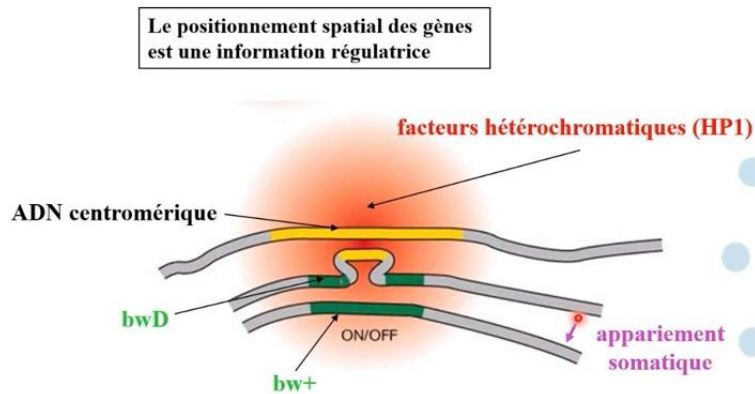
Les chercheurs ont effectué des marquages de cellules de drosophile sauvage et avec mutation dominante.

Ils ont fait un marqueur qui correspond à une séquence centromérique et le gène brown.

Dans une cellule normale, les deux gènes *brown*⁺ sont localisés à distance du centromère.

Alors que dans le mutant *BrownD*, même le gène normal va se trouver associé à l'hétérochromatine.

EXPLICATION : du fait de l'appariement somatique des deux K homologues, le gène normal va être entraîné par l'insertion de ces 10Mb sur l'autre allèle vers l'hétérochromatine, donc ça veut dire que même le gène normal ne s'exprime pas parce que sa localisation nucléaire est modifiée du fait de son allèle.

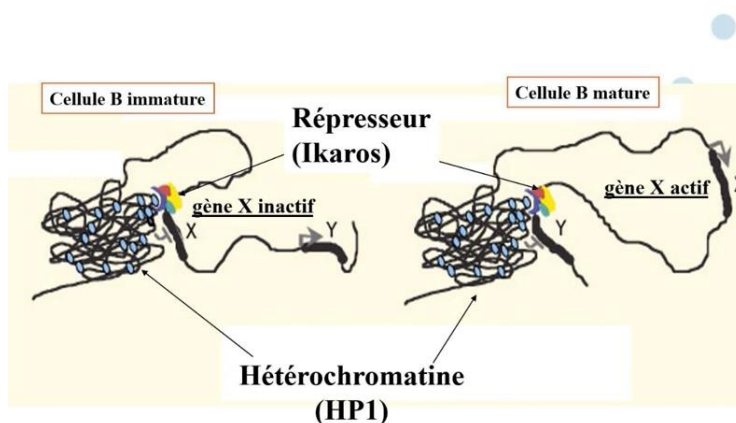


DONC le positionnement spatial d'un gène est une information de régulation+++

Ce concept de la drosophile est généralisable :

Exemple : des facteurs qui interviennent dans la différenciation des lymphocytes chez la souris (les facteurs de la famille Ikaros), au cours de la maturation, ces gènes vont entraîner les gènes inactifs vers l'hétérochromatine pour stabiliser cet état de différenciation et de programme transcriptionnel.

Importance de la localisation spatiale pour la répression
II- le répresseur Ikaros et la différenciation des lymphocytes



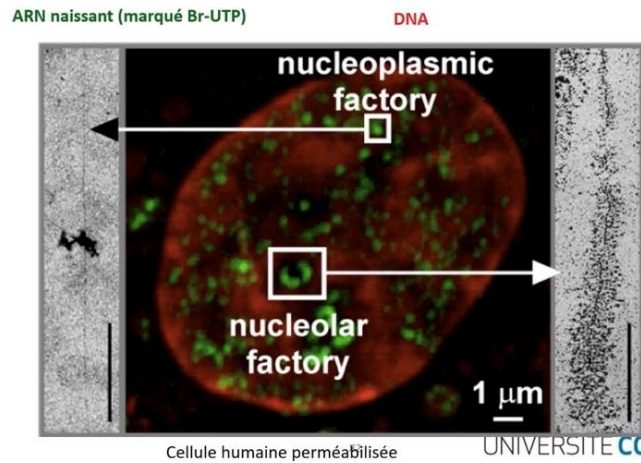
Où sont les gènes actifs ?

A l'inverse, les gènes actifs qu'on peut visualiser en microscopie en faisant des **marquages** avec des **précurseurs de la transcription** comme le ribonucléotide UTP marqué : *Br-UTP*.

On les visualise en vert (= les points clairs en noir et blanc) vous voyez les **zones de transcription actives** du génome, ils sont plutôt localisés à **l'intérieur du noyau**, en périphérie d'une autre structure : les territoires chromosomiques.

2) Où sont les gènes actifs ?

-> plutôt au centre des noyaux



Les territoires chromosomiques

On a encore un niveau supérieur d'organisation des chromosomes que sont les **territoires chromosomiques**.

On peut les mettre en évidence par immunolocalisation (FISH) dans le noyau des K.

En effet, c'est ainsi qu'on peut les repérer avec des sondes spécifiques et des colorations à chaque chromosome *Chromosome painting*.

On peut les visualiser en métaphase, mais en interphase aussi car les chromosomes ne se mélangent pas beaucoup, et définissant autant de territoires chromosomiques.

Chaque chromosome occupe un espace défini même en interphase +++

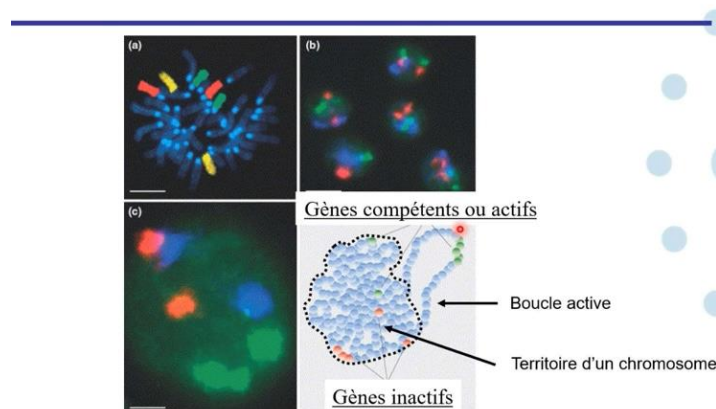
On est dans une cellule diploïde donc on a les tâches sont en double (= une tâche par chromosome).

Si on regarde en termes d'organisation fonctionnelle, on s'aperçoit que les **gènes inactifs** sont plutôt localisés à **l'intérieur du territoire du K** en question.

Le **gène actif** de ce territoire chromosomique va sortir et se retrouver à **l'extérieur du territoire** pour pouvoir être transcrit activement, c'est un **processus dynamique** : on va avoir une **boucle active**.

Le gène va revenir à l'intérieur quand le gène sera réprimé.

Les boucles/domaines des gènes compétents ou actifs sont à la périphérie des territoires



Pas trop de place ni de temps pour les dédis

mais tjr dédié à loulou, vic et soso

dédi tjr à cop1 medec1 mention spéciale Léa reviens de Marseille stp tu me manques

La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.