Arcitecture nucléaire 3D et expression du génome

Martine Yerle-Bouissou, Yvette Lahbib Mansais, Florence Mompart, Hervé Acloque, David Robelin

▶ **To cite this version:**

Martine Yerle-Bouissou, Yvette Lahbib Mansais, Florence Mompart, Hervé Acloque, David Robelin. Arcitecture nucléaire 3D et expression du génome. Séminaire du Departement de Génétique Animale, Apr 2014, Fréjus, France. 2013. hal-02810380

HAL Id: hal-02810380
https://hal.inrae.fr/hal-02810380

Submitted on 6 Jun 2020

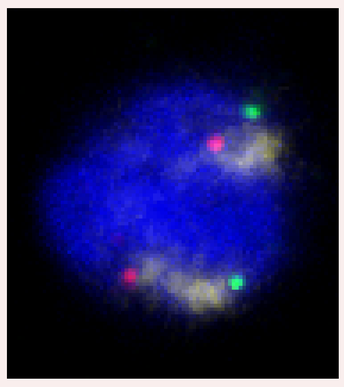
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Architecture nucléaire 3D et expression du génome

Y. Lahbib-Mansais, F. Mompart, H. Acloque, D. Robelin, M. Yerle-Bouissou

UMR1388 Génétique, Physiologie et Systèmes d'Elevage, INRA-ENVT-ENSAT, F-31326 Castanet-Tolosan, France



Contexte

Une étape importante a été franchie dans la connaissance des génomes grâce au développement des cartes génétiques et physiques des gènes et de leurs séquences régulatrices. Cependant, ceci demeure insuffisant pour comprendre la régulation **spatio-temporelle de l'expression des gènes, notamment par des mécanismes épigénétiques impliquant différents composants cellulaires.** De nombreuses études ont permis de mettre en évidence que le noyau est un compartiment dynamique très organisé et complexe (revue Bickmore and Van Steensel, Cell 2013), divisé en sous domaines qui ont tous une fonction spécifique et rassemblent certains facteurs biologiques.

Objectifs

Les projets développés visent à comprendre la relation fonctionnelle entre l'architecture nucléaire et l'expression des gènes, à mesurer les effets des modifications structurelles et épigénétiques sur cette organisation.

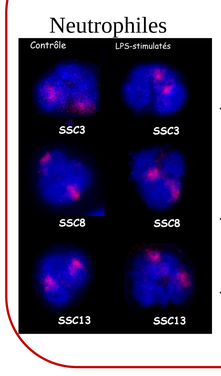
Au travers de plusieurs modèles, nous étudions:

- ✓ **l'organisation nucléaire** des territoires chromosomiques, des centromères et des télomères (cellules immunitaires: lymphocytes, neutrophiles et macrophages, gamètes mâles)
- ✓ **les modifications spatiales de l'organisation nucléaire lors d'un processus d'activation cellulaire** (cellules immunitaires) ou en présence de **remaniements chromosomiques** (gamètes)
- ✓ la **corrélation** entre **position nucléaire** de gènes cibles et leur **niveau d'expression.**
- ✓ dans un même noyau, **l'environnement nucléaire des deux allèles** d'un gène à expression **mono-allélique** (empreinte parentale IGF2).
- ✓ **l'interaction** entre gènes portés par des chromosomes différents (ex cas de gènes soumis à empreinte).

Résultats

Organisation des Territoires Chromosomiques, des télomères et des centromères

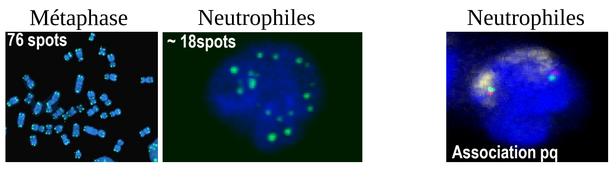
Territoires Chromosomiques



Cas particulier d'un noyau polylobé

- ✓Les TC homologues se distribuent indépendamment l'un de l'autre **dans les lobes**.
- ✓Leur volume **n'est pas proportionnel** à leur taille en MegaBase.
- ✓L'activation par le LPS implique une **décondensation** de certains TC.

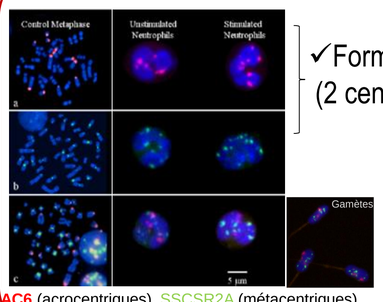
Télomères



Séquence répétée télomérique — 1 qter, 1 pter, SSC1

- ✓Organisation des télomères **en clusters** de 4 télomères.
- ✓Associations préférentielles entre les extrémités p et q d'un même chromosome suggérant une **organisation en boucle dans l'espace nucléaire.**

Centromères

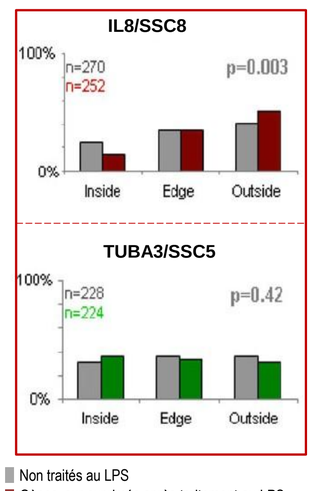


AC6 (acrocentriques), SSCSR2A (métacentriques)

- ✓Formation de **chromocentres** (2 centromères/cluster).
- ✓**Pas d'associations** entre séquences de **nature différente** dans les cellules somatiques et dans les gamètes

Yerle-Bouissou et al Chromosome Research,2009; Acloque et al PlosOne,2013; Mompart et al BMC Cell Biology, 2013

Des gènes sur exprimés se repositionnent dans l'espace nucléaire lors de l'activation des macrophages, alors que les gènes sous exprimés ne changent pas de position



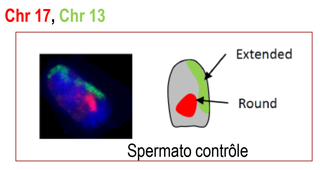
Non traités au LPS
Gènes sur exprimés après traitement au LPS
Gènes sous exprimés après traitement au LPS

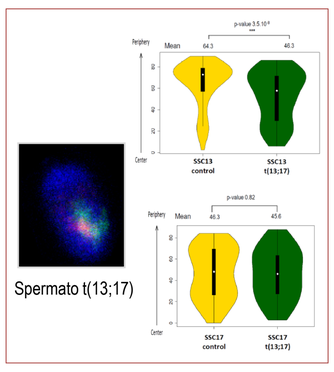
- ✓**IL8 sur exprimé lors de l'activation des macrophages se repositionne** à l'extérieur de son TC (p=0,0035).
- ✓ par contre , **TUBA3 sous exprimé ne change pas** de position

Solinhac et al, Chromosoma, 2011

La translocation Roberstosienne t(13;17) affecte la morphologie et la localisation des territoires chromosomiques 13 et 17 dans les spermatozoïdes

Chr 17, Chr 13



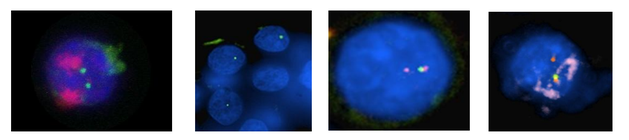


- ✓Animaux contrôles: **chr 13** forme **très allongée** et situé à la **périphérie** du noyau spermatique, alors que **chr 17** forme **ronde** et situé au **centre**
- ✓ Animaux porteurs de t(13;17): chr 13 **adopte la forme et la position** du chr 17.

Acloque et al PlosOne, 2013

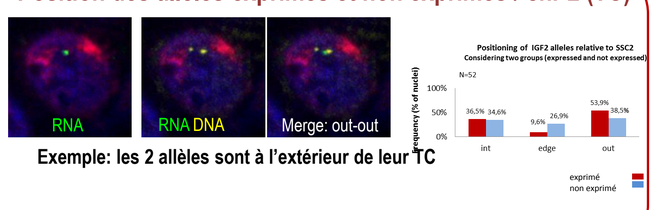
Position nucléaire d'allèles exprimés/non exprimés Modèle de l'empreinte parentale (IGF2)

Statut d'empreinte IGF2 (foie stade fœtal 90 j)



- ✓ IGF2: expression mono allélique

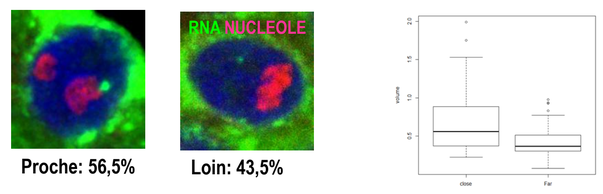
Position des allèles exprimés et non exprimés / chr 2 (TC)



Exemple: les 2 allèles sont à l'extérieur de leur TC

- ✓ **Pas de position spécifique** d'un des 2 allèles

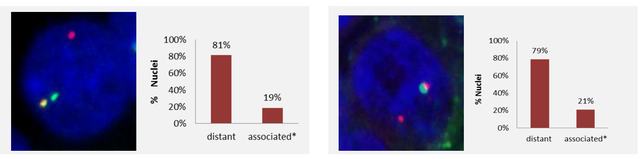
Expression IGF2 / Nucléole (position, volume)



Proche: 56,5% **Loin: 43,5%**

- ✓ Expression d'IGF2 **plus importante** près du **nucléole**

Interaction entre gènes: IGF2 / DLK1



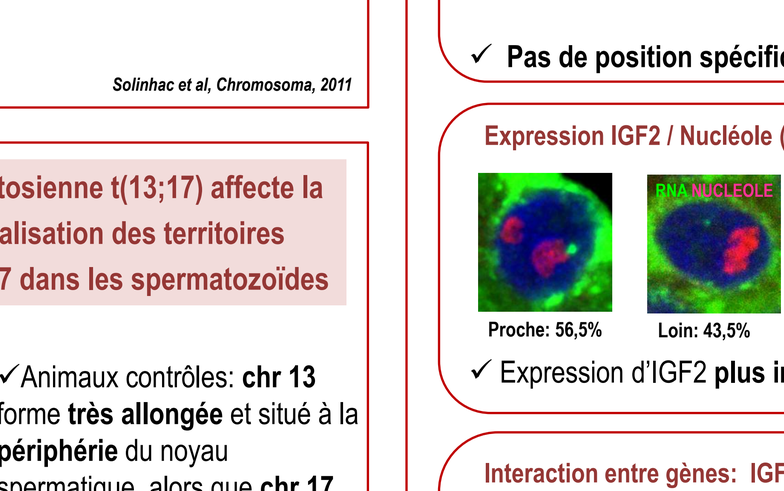
- ✓ Interaction IGF2-DLK1 dans ~20% des noyaux
- ✓ Implication **préférentielle** de l'allèle **exprimé** d'IGF2

Lahbib-Mansais et al (manuscrit en préparation)

Méthodologie

- **Sondes:**
  - Peintures chromosomiques
  - Banque de BACs (CRB GADIE, INRA Jouy-en-Josas, France)
  - Outils de génération automatique de sondes (GlintFish, Thomas Faraut)
- **Hybridation In Situ en Fluorescence:**
  - 3D-DNAFISH (Gènes, Territoires Chromosomiques (TC)) } **Combinaison**
  - 3D-RNA FISH (ARN naissants) } **3D-RNA/DNA FISH**
- **Microscopie confocale** (Plateforme Imagerie TRI-Toulouse)
- **Analyse d'images en 3D** (logiciel **NEMO**): Segmentation d'objets , mesures de distances en 3D entre les objets.

NEMO



- Mesures en 3D
  % colocalisation
  Distance gène-noyau
- Stockage base de données

Iannuccelli et al, Bioinformatics 2010

Financements: Projet GENANIMAL, Projet européen SABRE (WP2) , Projets Dept GA : « IGF2 interact » et « Archimac ».

INRA SCIENCE & IMPACT

Séminaire du Département de Génétique Animale
Fréjus, 7-10 avril 2014