

Structure et organisation de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) :

I/ Définition/Généralités :

L'ADN constitue le patrimoine génétique de la quasi-totalité des espèces vivantes (Sauf certains virus à ARN).

Il est transmis de génération en génération.

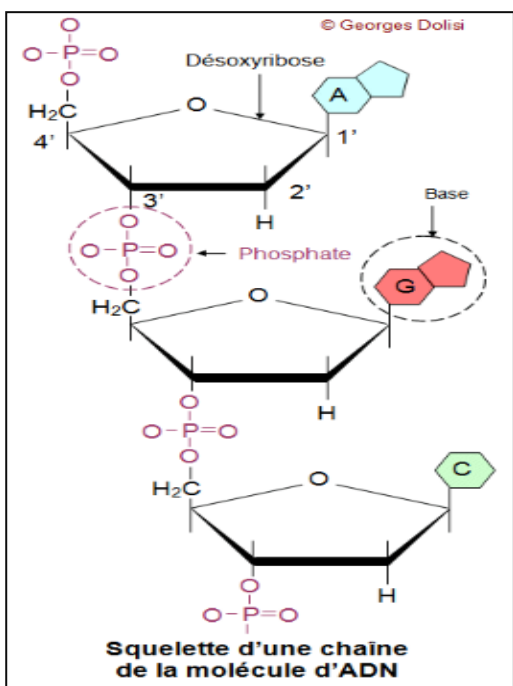
Le message transmis par l'ADN spécifie la reproduction et le fonctionnement de chaque organisme vivant.

Chez les eucaryotes, on retrouve la quasi-totalité de l'ADN dans le noyau . **Chez les procaryotes, l'ADN** baigne directement dans le cytoplasme.

L'ADN appartient à la famille chimique des acides nucléiques ; C'est un grand polymère défini par une séquence linéaire d'unités simples répétées.

II/ Structure de l'ADN :

II.A. Structure primaire :



L'ADN soit l'acide désoxyribonucléique est un polymère contenant des chaînes de monomère appelé **Nucléotide** formé de :

- **Sucre** (pentose) : le désoxyribose qui est un glucide simple à 5 carbones 1' 2' 3' 4' 5' pour ne pas les confondre avec les atomes des bases- l'emplacement de liaison
- **Base azotée** : molécule complexe à structure cyclique à base d'azote et de carbone ;
-Les bases **pyrimidiques** monocycliques : C,T
Les bases **puriques** 2 hétérocycles : G, A
- **Groupelement phosphaté** PO₄ lié au carbone 5' du sucre (**Nucléoside** : libre sans phosphate)

L'ADN est un polynucléotide. Ce dernier est formé

REMARQUE :

- Bases pyrimidiques : les bases azotées C,T

Elles sont formées par un noyau aromatique hexagonal (6 atomes) avec 4C (carbones) et 2N(azotes).

La cytosine porte une fonction cétone(C=O) au C2 et une fonction amine(NH₂) au C4.La thymine (Uracile méthylé) porte 2 fonctions cétone au niveau du C2 et C4 et une fonction méthyle (CH₃)au niveau du C5.

-Bases puriques : les bases azotées A, G

Elles sont formées par 2 noyaux cycliques accolés ; un à 6 atomes et l'autre à 5 atomes(pentagonal) ayant 2 carbones en commun au milieu.

L'adénine porte une fonction amine au niveau de C6 et c'est la seule base dépourvue d'oxygène alors que la guanine porte une fonction amine au niveau de C2 et une fonction cétone au C6.

Agencement des nucléotides : les nucléotides sont reliés par le biais du phosphate alfa, donc le PO₄ en 5' d'un nucléotide forme une liaison avec le carbone 3' du nucléotide suivant.

Cette liaison est appelée 3'- 5' phospho- di- ester C-O-P.

La chaîne poly nucléotide d'ADN possède un 5' triphosphate libre à une extrémité appelée extrémité 5'et un groupe 3' hydroxyle libre à l'autre extrémité appelé extrémité 3'. Ainsi l'ADN a une polarité et on parle de sens 5'—3' et 3'—5'

La séquence qui code l'information génétique est toujours dans le sens 5'—3' (sens dans le quel les enzymes polymérase copient l'ADN).

Remarque:

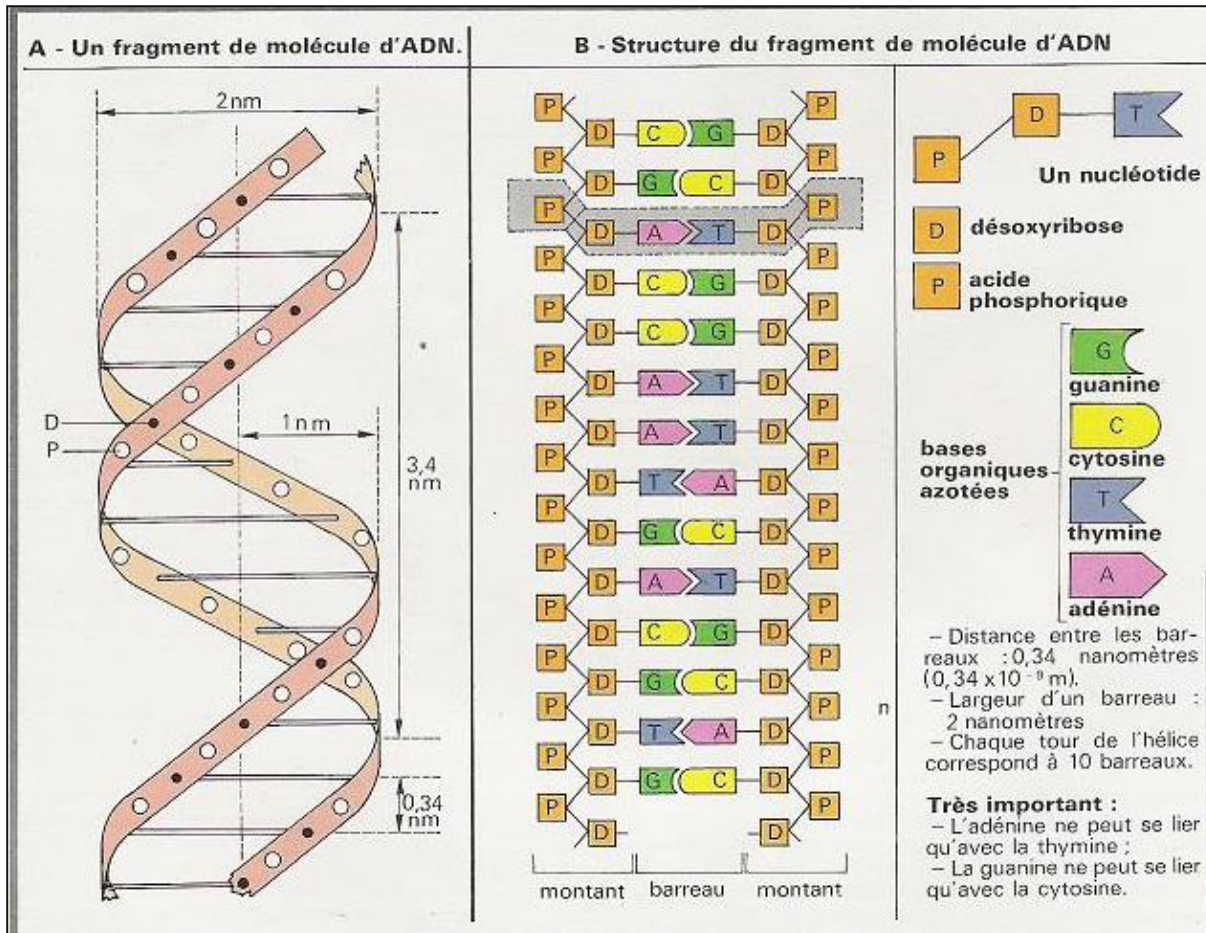
Par convention, le sens d'un brin d'ADN commence par l'extrémité 5' phosphate libre et se termine par l'extrémité 3'-OH libre du dernier nucléotide.

Le nucléotide se décompose en nucléoside (Base + sucre) et un acide phosphorique donc le nucléotide d'ADN est un nucléoside monophosphate.

II.B. Structure secondaire :

La Double Hélice : l'ADN est formé de 2 chaînes enroulées l'une autour de l'autre pour former une double hélice. La partie sucre- phosphate constituant le squelette est située à l'extérieur de l'hélice, les bases azotées se trouvent au centre.

La double hélice effectue un tour toutes les dix paires de bases, la distance entre bases sur l'axe est $3,4 \text{ \AA}$. Un tour fait 34 \AA , le diamètre de l'hélice est de 20 \AA (2 nm). ($1 \text{ \AA} = 0,1 \text{ nm}$).



In vivo, l'ADN se présente sous la forme d'un double brin dont chaque brin présente une orientation opposée.

I- Propriétés de la molécule d'ADN :

1/ complémentarité : les deux chaînes de la double hélice sont complémentaires, l'espacement entre les deux hélices est tel qu'à chaque fois une base purine interagit avec une base pyrimidique, ces bases contractent des liaisons hydrogènes de faible énergie qui aident à stabiliser la double hélice.

2/ Antiparallélisme : chaque brin d'ADN est orienté selon ses extrémités (5'phosphate, 3' hydroxyle) les deux brins ont des orientations antiparallèles afin que les bases puissent s'associer correctement par les liaisons hydrogène.

3/dénaturation et hybridation : les liaisons hydrogène qui assemblent les bases sont de faible énergie, il est possible de les couper et séparer ainsi les deux brins avec l'application de la chaleur à 60° à 90°C.

4/formation de sillon : il existe trois structures classiques des doubles brins d'ADN, la forme A rarement observée, la forme B la plus courante et la forme Z observée quelque fois, les deux formes A et B sont composées d'hélice droite emmêlée en torsade par contre la forme Z est composée d'hélice en zigzag. Pour la forme la courante, l'enchaînement des groupements phosphatés crée deux sillons ou s'exercent les interactions entre les protéines et l'ADN.

- Petit sillon présente deux groupements accepteurs de la liaison pour les deux paires A – T et C- G, il permet l'attache des histones.
- Grand sillon est tapissé aussi d'atomes qui peuvent interagir avec des composants extérieurs aux acides nucléiques comme les nucléases, les enzymes de destruction, les facteurs de transcription, les polymérases.....

5/ Absorption de la lumière à 260nm :

• **Les différentes formes de l'ADN :**

Il existe plusieurs formes(isoformes) d'ADN chez les eucaryotes.

Ils diffèrent essentiellement par le nombre de nucléotides par tour d'hélice et par la distance entre 2 bases azotées adjacentes. **Deux formes étaient connues à l'hypoque ou Walson et Crick ont fait leurs analyses qui sont le formes ADN –A et ADN B, les analyses étaient basées sur des études aux rayons X de Rosalind Franklin, effectuées sur La forme B, présente en solution de faible salinité. Cette forme semble être la conformation existante chez le vivant.**

Des études plus récentes ont été effectuées par analyse aux rayons X sur des mono cristaux à haute résolution avec plus de détails au niveau structural. Grâce à cette technique la forme A de l'ADN est très bien décrite elle est dominante lorsque le milieu est très pauvre en eau ou riche en sel, l'ADN-A est plus compact que l'ADN- B avec 9 paires de bases par tour d'hélice et 23Å de diamètre, l'hélice est droite mais l'orientation des bases et légèrement différente, elles sont inclinées et décalées latéralement par rapport à l'axe de rotation, il en résulte une modification du petit sillon et du grand sillon. Ils sont peu probable que l'on trouve la forme A d'ADN dans la cellule.

L'ADN-Z à été découvert par Adrew Wang Alexander Rich et ses Collègues c'est une double hélice gauche constitué uniquement de bases C et G, elle consiste à deux brins anti parallèles avec diamètre de 18Å et contient 12 bases par tour d'hélice et sa conformation en Zigzague ; le grand sillon présent dans la forme B est inexistant dans la forme Z

Remarques :

01/ il existe d'autres formes droites qui ont été découvertes au niveau du laboratoire et qui sont : ADN- C, ADN- D et ADN-E. et l'ADN artificiellement étiré (ADN-P)

02/ l'intérêt des formes alternatives d'ADN comme les formes Z et P, vient de l'Hypothèse que l'ADN peut avoir d'autres formes que la forme B pour assurer ses fonctions de support de l'information génétique.

II.C. Structure tertiaire :

L'ADN est étroitement lié à certaines protéines pour qu'elle soit condensée au maximum. Dans le cas contraire, elle ne tiendrait pas dans le noyau (Si on déroulait l'ADN humain, il mesurerait 1.8m).

La liaison entre l'ADN et les protéines va nous donner la structure tertiaire.

Elle représente en fait : La fibre chromatinienne.

Le chromosome est le support de l'information génétique, il contient en moyenne 6000 million de bases d'ADN soit une longueur d'environ 1,8 à 2m contenue dans un noyau de 6µm de diamètre, alors que la taille du chromosome est de 0,2 à 2µm. Les chromosomes résultent de ce fait d'une compaction maximum des filaments interphasiques. L'ADN chromosomique étalé est environ 8000 fois plus long que le chromosome lui-même.

La compaction de la molécule d'ADN chromosomique associée aux histones passe par différents niveaux d'empaquetage.

- Un assemblage de 8 histones, 2 fois (H2a, H2b, H3, H4) autour duquel s'enroule une portion d'ADN de 146 pb, le tout forme le **Nucléosome** : unité structurale de base de la chromatine.
- Cet assemblage est répété indéfiniment et a l'aspect de chapelet de perle de 11nm d'épaisseur.
- Grâce aux histones H1 ce chapelet de nucléosome se comprime en forme d'une super hélice de 30nm de diamètre.
- Cette super hélice s'organise-t-elle même en boucles d'environ 300nm de longueur le long d'une armature constituée en grande partie par la topoisomérase II (non histone, enzyme capable de couper les deux brins d'ADN) cette enzyme a un rôle architectural et intervient dans le relâchement des super tours de la chromatine lors de réplication. Les boucles sont attachées à l'armature au niveau de régions particulières de l'ADN appelées SAR (Scaffold attachment region) riche en adénine et thymine
- Le complexe « boucle + armature » s'enroule en une spirale plus ou moins serrée selon le stade du cycle cellulaire.

L'interphase : la spirale est relâchée, les chromosomes ne peuvent pas être distingués car ils sont étirés et emmêlés ressemblant à une pelote de laine.

La division cellulaire : la spirale se condense encore plus pour atteindre 700nm, un degré maximum de compaction de chromosomes sont visibles.

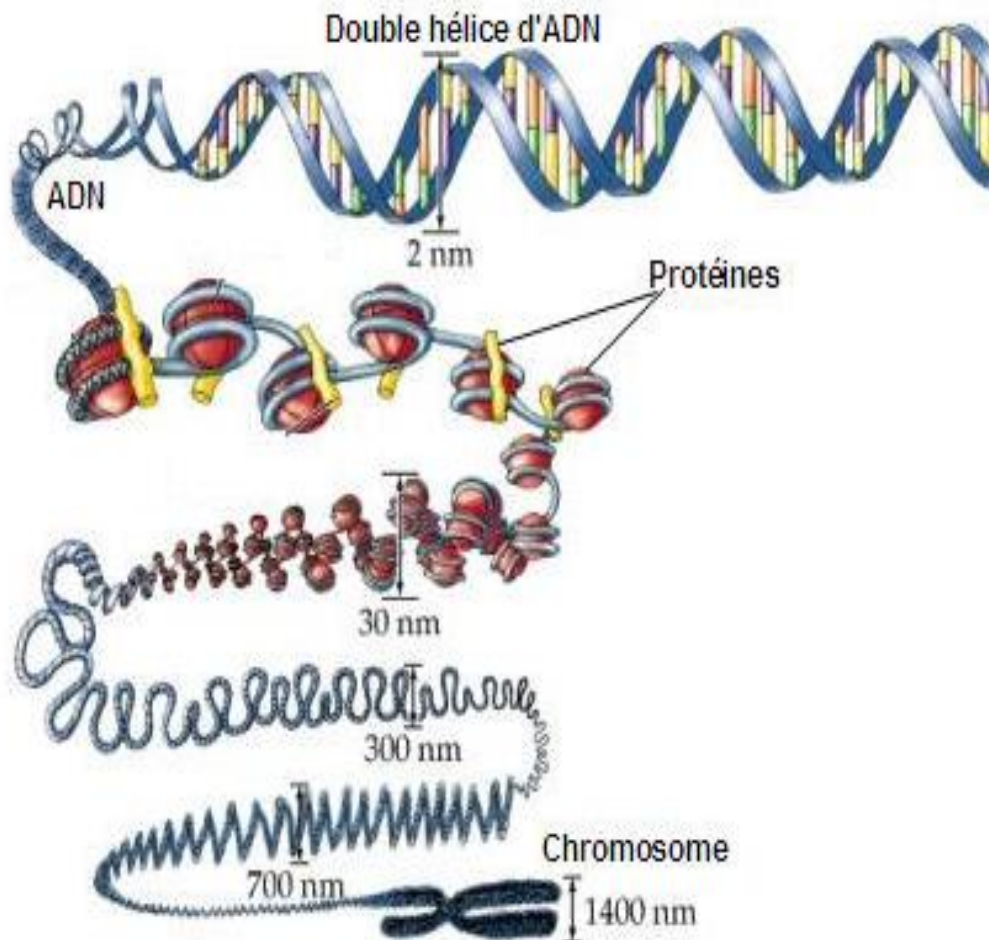
- Un noyau nucléosomique représenté par l'octamère ainsi qu'un segment d'ADN de 140 paires de bases qui fait un tour et $\frac{3}{4}$ autour de l'octamère.
- Deux liens internucléosomiques : c'est les 2 segments d'ADN qui relient les 2 noyaux nucléosomiques (30 paires de bases de chaque côté).

Le nucléosome représente le 1er degré de condensation de l'ADN, on parle de la fibre A.

Le 2ème degré de condensation est l'enroulement d'une succession de nucléosomes en un segment hélicoïdal pour former une fibre solénoïde, on parle alors de fibre B. La condensation fait intervenir les histones H1 qui agissent au niveau des liens internucléosomiques.

Le degré final de condensation est dû à l'enroulement des fibres solénoïdes en super boules.

Du chromosome à l'ADN



Dans les noyaux des cellules, l'ADN est enroulé et associé à des protéines. Les "pelotes" ainsi formées sont les chromosomes. La découverte de l'ADN et de son rôle, en 1953, permet d'expliquer les mécanismes de l'hérédité.

Source : Sinauer

III/ Chromatine interphasique :

III.A. Morphologie :

La chromatine est constituée par l'ADN organisé en fibres nucléosomiques. Selon le type

cellulaire, elle peut apparaître au M.O après coloration soit en grosses mottes régulières, en petite motte, en granulations fines...

La finesse de la chromatine exprime le degré d'activité de la cellule.

Pendant la division cellulaire, la chromatine va se condenser pour former le chromosome.

On peut subdiviser la chromatine en : hétérochromatine et euchromatine.

III.A.a. Hétérochromatine :

Représente 80 à 90% de l'ADN nucléaire. C'est une chromatine dense qui est non-transcrite (ADN inactif globalement répétitif), à réplication tardive.

Elle a la structure solénoïde. Elle est très riche en H1 et existe sous 2 formes :

• Constitutive :

ADN non génique (pas de gènes). Il existe autour des centromères, au niveau des télomères, des satellites (constrictions secondaires) et à l'extrémité du bras long du chromosome Y.

• Facultative :

Contient des gènes réprimés. La séquence des gènes réprimés diffère d'un type cellulaire à un autre. C'est ce mécanisme qui provoque la différenciation cellulaire.

Exemple :

Le gène de la cytokeratine qui est exprimé dans les kératinocytes et réprimé dans les fibroblastes. Également la quasi-totalité d'un des chromosomes X chez une femme est réprimé et forme le corpuscule de Barr (Structure dense biconvexe plaqué contre la face interne de la membrane nucléaire).

III.A.b. Euchromatine :

Non visible en microscopie optique. C'est des fibres chromatiniques désorganisées.

C'est de l'ADN actif génétiquement, non répétitif, à réplication précoce.

Elle correspond à des molécules d'ADN en cours de transcription ou de réplication.

III.B. Biochimie :

Le contenu du noyau est constitué de :

- 50% de protéines non histone.
- 23% histone.
- 23% ADN.
- 4% ARN.

Les histones peuvent subir plusieurs modifications : phosphorylation, méthylation, acétylation..... Elles jouent un rôle dans la régulation de l'expression des gènes.

H1 est en quantité importante au sein de l'hétérochromatine et peut subir une phosphorylation pour donner une compaction accrue de la chromatine.

Les protéines non histones sont :

- Protéines acides exp : protéine de structuration du noyau ; les lamines (dans le cytosquelette et permettent de fixer les télomères).
- Protéines enzymatiques : ADN polymérase (réplication de l'ADN) et ARN polymérase (Transcription de l'ADN).
- Protéines de la régulation de la transcription exp : protéine en doigt de Zinc, protéine à Leu Zipper.

- Protéines pénétrant temporairement dans le noyau exp : Ubiquitine qui dégrade les protéines altérées.

IV/ Organisation de l'information génétique :

* Génome d'une espèce :

Génome : c'est l'ensemble du matériel héréditaire porté par le complexe chromosomique. Ou bien c'est l'ensemble du matériel génétique d'une cellule. Chez les eucaryotes, la quasi-totalité du génome se retrouve dans le noyau, une petite quantité d'ADN est retrouvée dans la mitochondrie

- Alors que chez les procaryotes, en plus de leur génome qui est représenté par l'ADN baignant dans le cytoplasme, on retrouve le génome plasmidique (circulaire).

* Taille du génome : "valeur C"

Elle est définie comme la quantité d'ADN présente dans les gamètes (haploïdes) d'une espèce donnée. Les mesures sont effectuées sur les spermatozoïdes ;

Cette quantité d'ADN étant stable pour une espèce donnée elle représente : La valeur C.

Cette valeur peut être exprimée soit en nombre de paires bases⁺⁺⁺ ou en quantité de poids de l'ordre du picogramme ou en masse moléculaire en Dalton (1da=1.67x10⁻²⁴ g) ou enfin en unité de longueur (µm).

La taille d'un génome varie de 10³ à 10¹¹ paires de bases (10⁹ pour l'être humain).

C'est les virus et les plasmides qui possèdent les plus petits génomes, de l'ordre de 10³.

Après viennent les procaryotes avec 10⁶ enfin les eucaryotes qui varient de 10⁵ à 10¹¹.

Le génome des mitochondries est de l'ordre 10⁵ . ?

Comparaison entre le génome nucléaire haploïde et l'ADN mitochondrial

<i>caractéristiques</i>	<i>Génome nucléaire haploïde</i>	<i>mitochondries</i>
<i>taille</i>	<i>3 10⁹ pb</i>	<i>16,6 10³</i>
<i>Nbre de type de chromosomes</i>	<i>Homme :24</i> <i>Femme :23</i>	<i>1 seul type</i>
<i>structure</i>	<i>linéaire</i>	<i>circulaire</i>
<i>histones</i>	<i>présents</i>	<i>absents</i>
<i>Nbre de gènes produisant des ARN codants</i>	<i>20.10³</i>	<i>13 codants/ 37 total</i>

*Les gènes :

- Définition

C'est l'unité de l'hérédité. C'est une séquence d'ADN qui est nécessaire à la synthèse d'un produit fonctionnel.

- Structure d'un gène(voir schéma).

-

* Classes d'ADN :

-POLYMORPHISME DE L'ADN

1- **Pseudo gènes** : ce sont des gènes modifiés (copies de gènes) qui ne peuvent plus être transcrits en ARNm et traduits en protéines.

2- **L'ADN hautement répété** : ces séquences représentent 10% du génome humain, elles sont souvent inactives sur le plan transcriptionnel, elles représentent deux types d'organisations :

2-a) ADN répété en tandem.

2-b) ADN répétitif dispersé.

2-c) les transposons

2-a) ADN répété en tandem : ce sont des blocs ou séries des séquences d'ADN répétées en tandem, selon la taille moyenne des blocs des séquences répétées non codantes on distingue trois sous groupes.

- **ADN microsatellite** :

- nombre de paires de bases entre (1 à 4 p b).

- répétées en tandem et **dispersées** dans tout le génome humain (non pas de localisation précise).

- le nombre de répétitions ne dépasse pas une quarantaine

- **Le rôle** : elles sont utilisées comme **marqueurs génétique**.

- **ADN mini satellite** : est constitué de séries de séquences de longueur modérée de répétitions en tandem dispersé sur des proportions considérables du génome .

- ◆ Mini satellites hypervariables sont organisés en plus de 1000 régions de longueur de 0,1 à 20 Kb de courtes répétitions en tandem.

- ◆ Sont retrouvées généralement près des télomères. Les unités de répétitions partagent une séquence centrale commune.

GGGCAGGAXG Ou X représente n'importe quel nucléotide.

- ◆ **Rôle** : elles sont utilisées comme **empreintes génétiques** (médecine légale, test de paternité, VNTR).

- **ADN Satellite** : localisé près du centromère, donc localisé en des points précis du génome et différent d'une espèce à une autre ce sont des séquences arrangées en longue série de répétitions en tandem de 100000 à 500000 pb,

- ✓ Représente 3à5% de L'ADN de chaque chromosome .

- ✓ Sont extrêmement variables en quantité, taille d'unité (> ou =100Kb), séquences.

Exemple : satellite B, Famille Sau 3A, tailles des unités répétées 68 Pb, localisation hétérochromatine centromérique des chro 1,9,13,14,15,21,22 et Y.

2-b)ADN répétitif dispersé :

- **Les SINES** : Short Interspersed Nucléotide elements, c'est des séquences courtes répétées de taille moyenne de 500 pb à 70000 copies très largement dans le génome y compris dans les introns de certain gènes.

Exemple : Sines famille **Alu** environ 900000 copies, riches en CG, localisées dans les bandes R(régions les plus actives transcriptionnellement , longueur moyenne des séquences est de 280 Pb. elles sont retrouvées dans les introns et par fois dans les séquences non traduites.

- **Les LINES** : Long Interspersed Nucléotides elements, Similaires au SINES mais en plus longs 6000 à 7000 pb. L'exemple le plus connu est le Line 1 ou L1 de 60000 à 100000 Répétitions (copies) de 6500pb et très dispersé dans le génome est un rétro élément (capable de se déplacer au sein du génome par transposition).

Les éléments LINES sont localisés dans les régions euchromatiques (bandes G)

2-C) Transposons : 300000 copies, issu de transposition de certains gènes d'un chromosome entier ou une partie vers une autre partie du génome (L'hémophilie : le gène reçoit un transposon).

Classification des gènes ou Les différents types de gènes

A-Classification des gènes :

1. **Gènes de structure** : codant un polypeptide qui possède des fonctions enzymatiques ou structurales et qui est nécessaire pour le métabolisme normal et la croissance d'une cellule ou d'un organisme. exp insuline
2. **Gènes de régulation** : dont la fonction primaire est de contrôler le taux de synthèse de produits d'un ou de plusieurs gènes. synthèse d'une protéine qui régule l'expression ou l'inhibition d'autres gènes.

B- les familles des gènes :

Familles multi géniques : ensembles de gènes organisés en groupe, peuvent même se trouver sur des chromosomes différents. C'est des gènes qui codent pour des protéines grossièrement analogues.

a) Famille multi génique simple : tous les gènes sont identiques, ex. les gènes codant l'ARNr 5S présents en 2000 copies arrangés en 5 groupes sur 5 chromosomes distincts dans le génome.

b) Famille multi génique complexe ou Les super-famille des gènes: les gènes sont semblables mais pas identiques, ex1. famille globine qui codent une série de poly peptides, les globines α β et gamma qui diffèrent seulement par un petit nombre d'AA. Ex2 La superfamille des Ig (immunoglobuline)

