

Structure de l'ADN & Polymorphisme



L'ADN : l'acide désoxyribonucléique

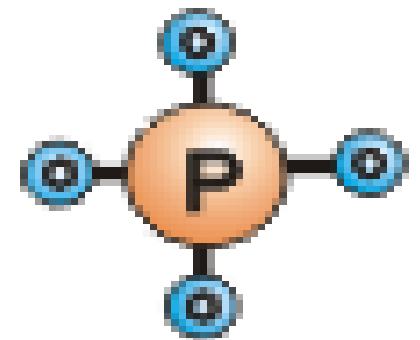
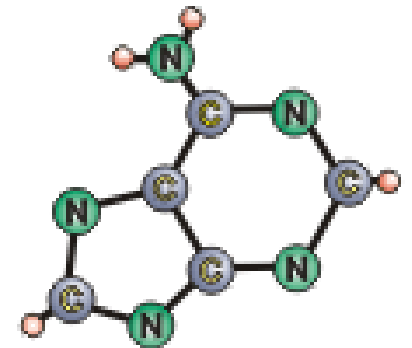
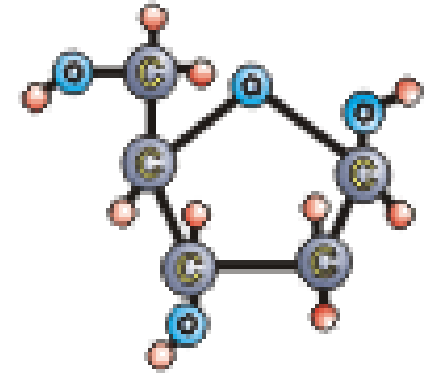
L'ADN est:

- Un Acide désoxyribonucléique ;
- **Un Polymère** (une longue molécule) contenant des chaînes de monomère ;
- Ces monomères sont des **Nucléotides**

nucléotide

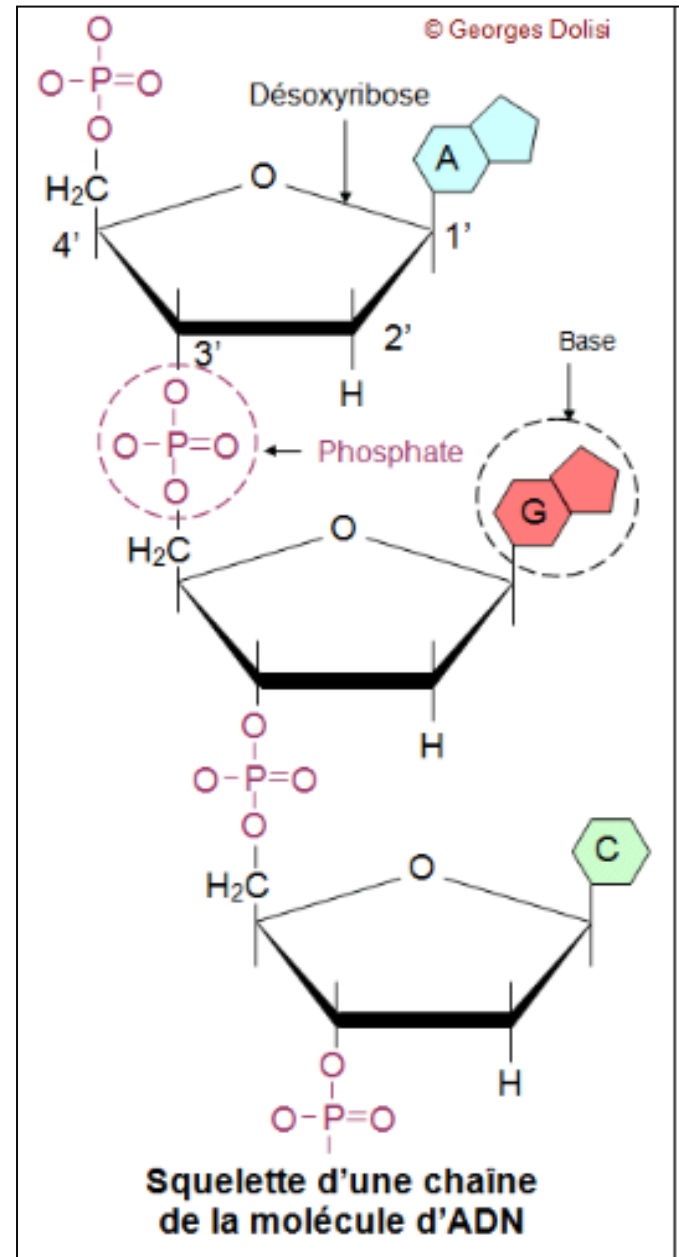
Chaque **nucléotide** est une molécule formé de 3 parties:

- Sucre** : le désoxyribose : 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 **puriques** monocycliques : C, G ;
 - Les bases **pyrimidiques** 2 hétérocycles : A,T
- Groupelement phosphaté** PO₄ lié au carbone 5' du sucre (**Nucléoside** : libre sans phosphate)



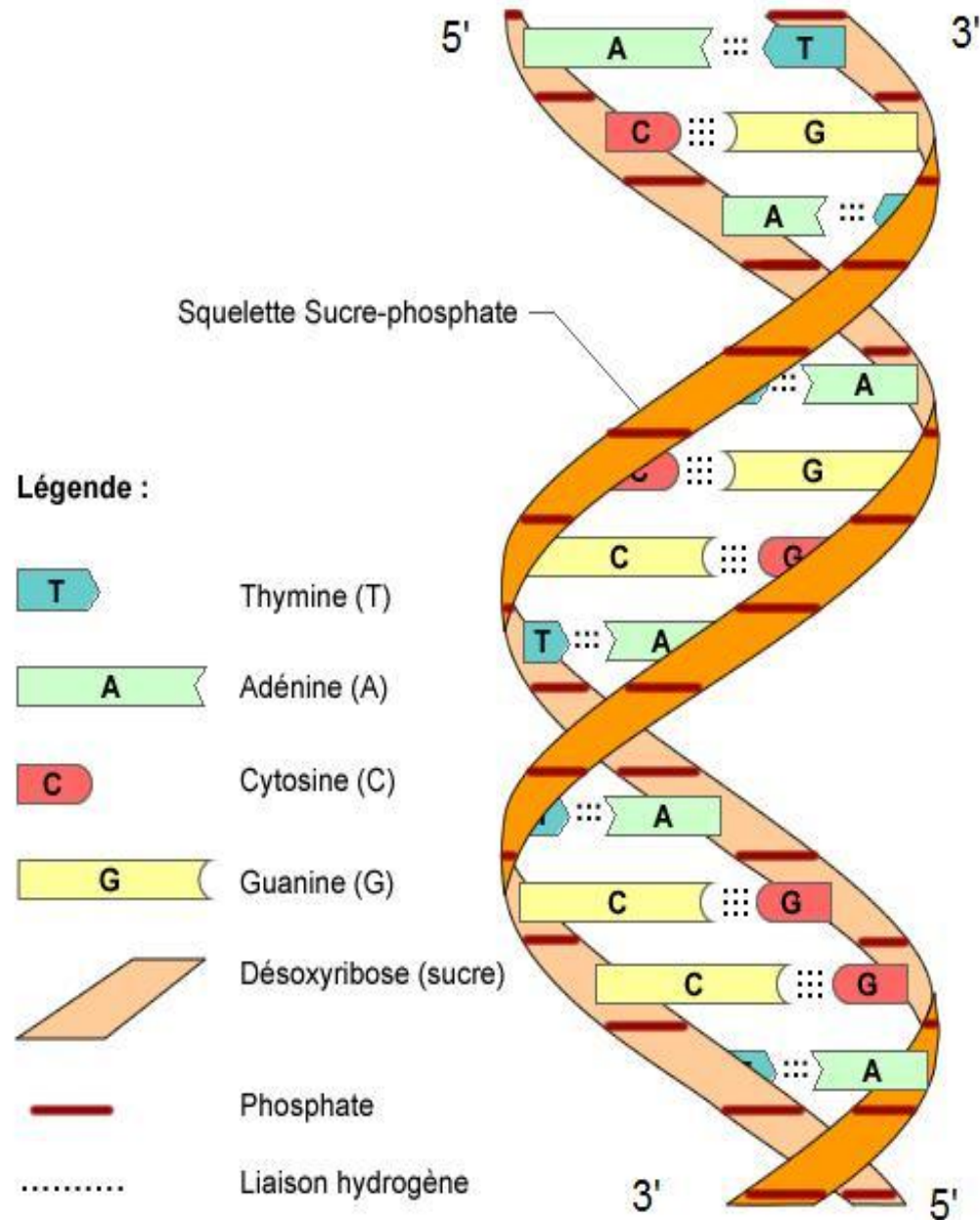
L'ADN : l'acide désoxyribonucléique

- 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 polymérases copient l'ADN).

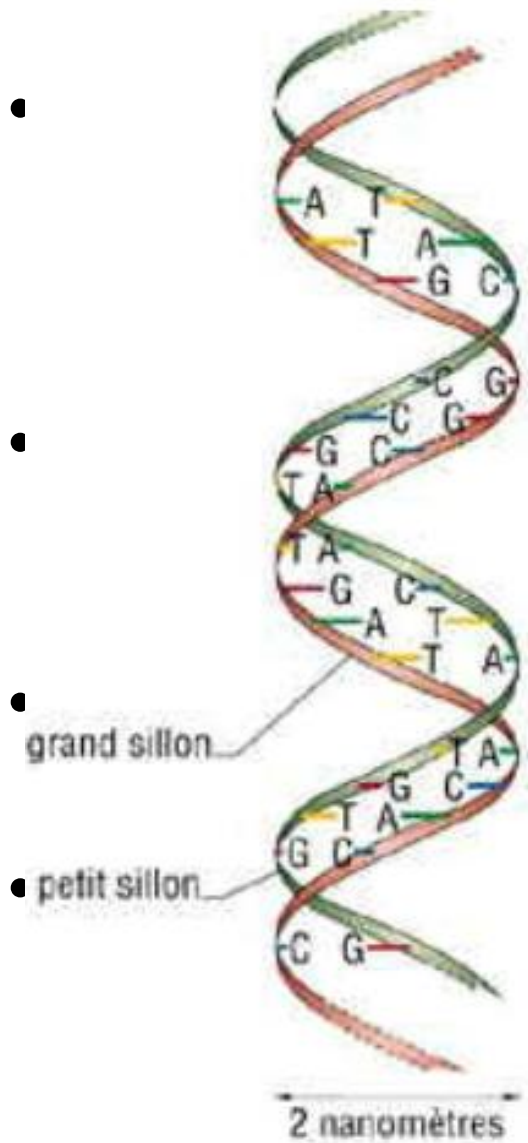


forme de l'ADN

- **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.

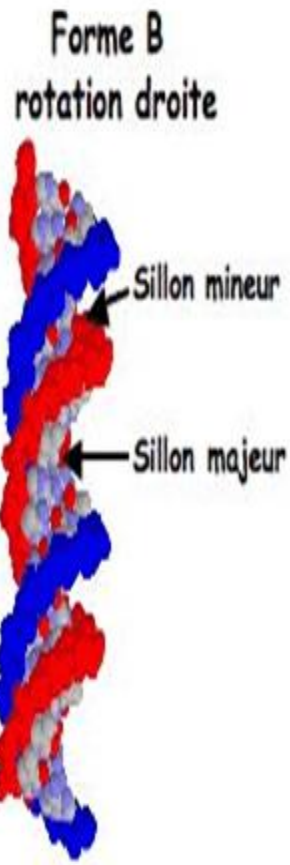
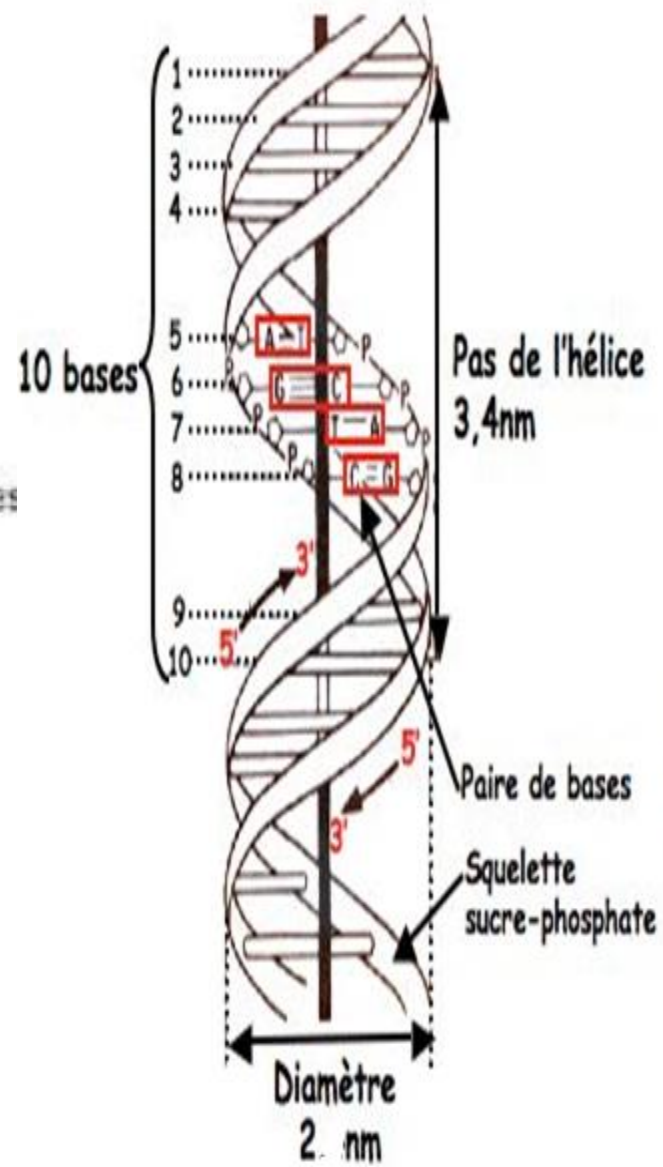


Forme de l'ADN



10 paires de nucléotides sur 3,4 nanomètres

CONFIGURATION SPATIALE DE L'ADN

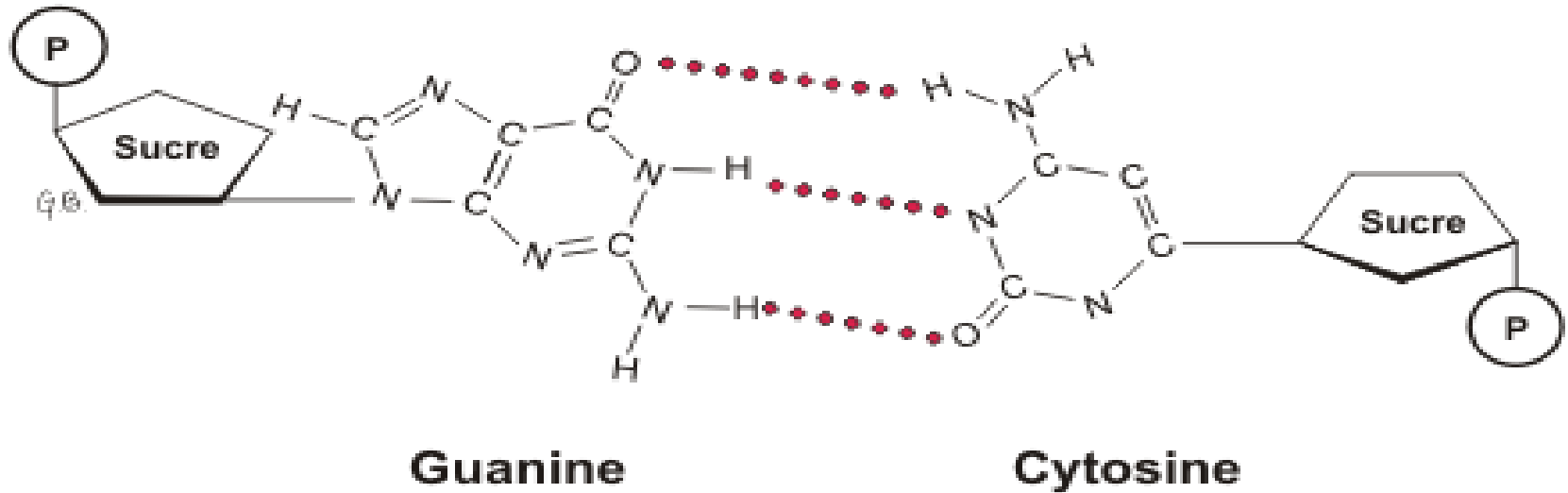


- **1/ complémentarité :**

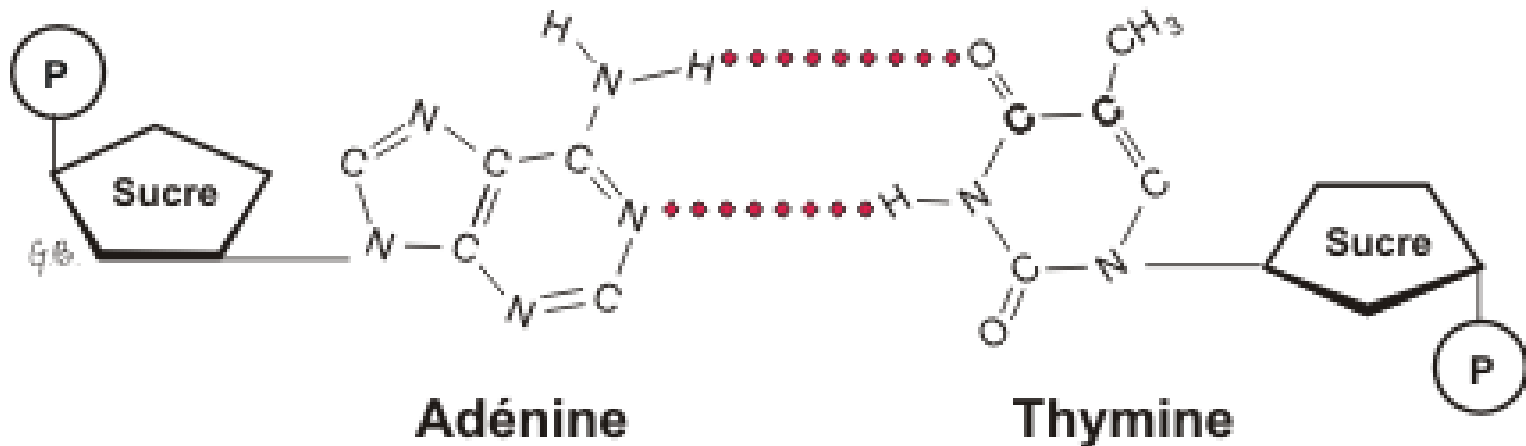
les deux chaînes de la double hélice sont complémentaires, l'espacement entre les deux hélices est tel qu'à chaque fois une base purine interagit avec une base pyrimidique, ces bases contractent des liaisons hydrogènes de faible énergie qui aident à stabiliser la double hélice.

Propriétés de la molécule d'ADN : Complémentarité

Guanine et cytosine sont liés par 3 liaisons hydrogène:

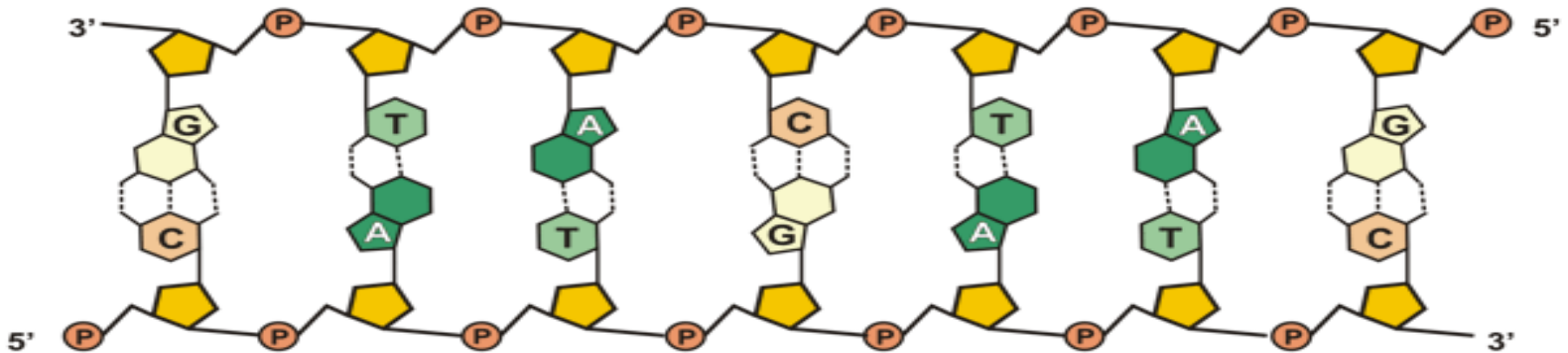


Adénine et thymine sont liés par 2 liaisons hydrogène:



Propriétés de la molécule d'ADN- 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.

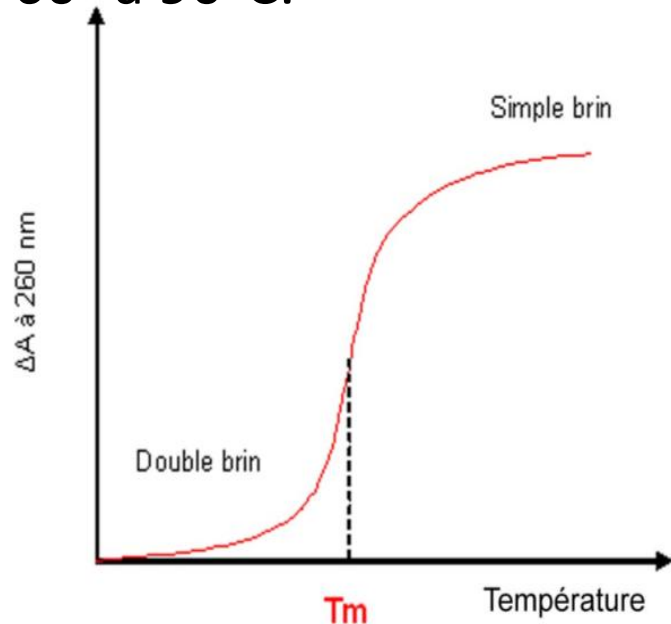


G. Bourbonnais

Propriétés de la molécule d'ADN

-3/dénaturation et hybridation

les liaisons hydrogène qui rassemblent 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.



La température de fusion de l'ADN : C'est une température, appelée également température de demi-dénaturation (T_m) qui correspond à l'ouverture ou au déroulement de 50% de la chaîne de l'ADN chauffé. C'est l'effet hyperchromique qui correspond à la rupture des liaisons hydrogènes (liaisons faibles énergie) et la séparation des 2 chaînes entraîne une augmentation dans l'absorption d'U.V de 40% à 260 nm. La valeur de T_m des ADN est une fonction linéaire du pourcentage de (G + C) de l'ADN :

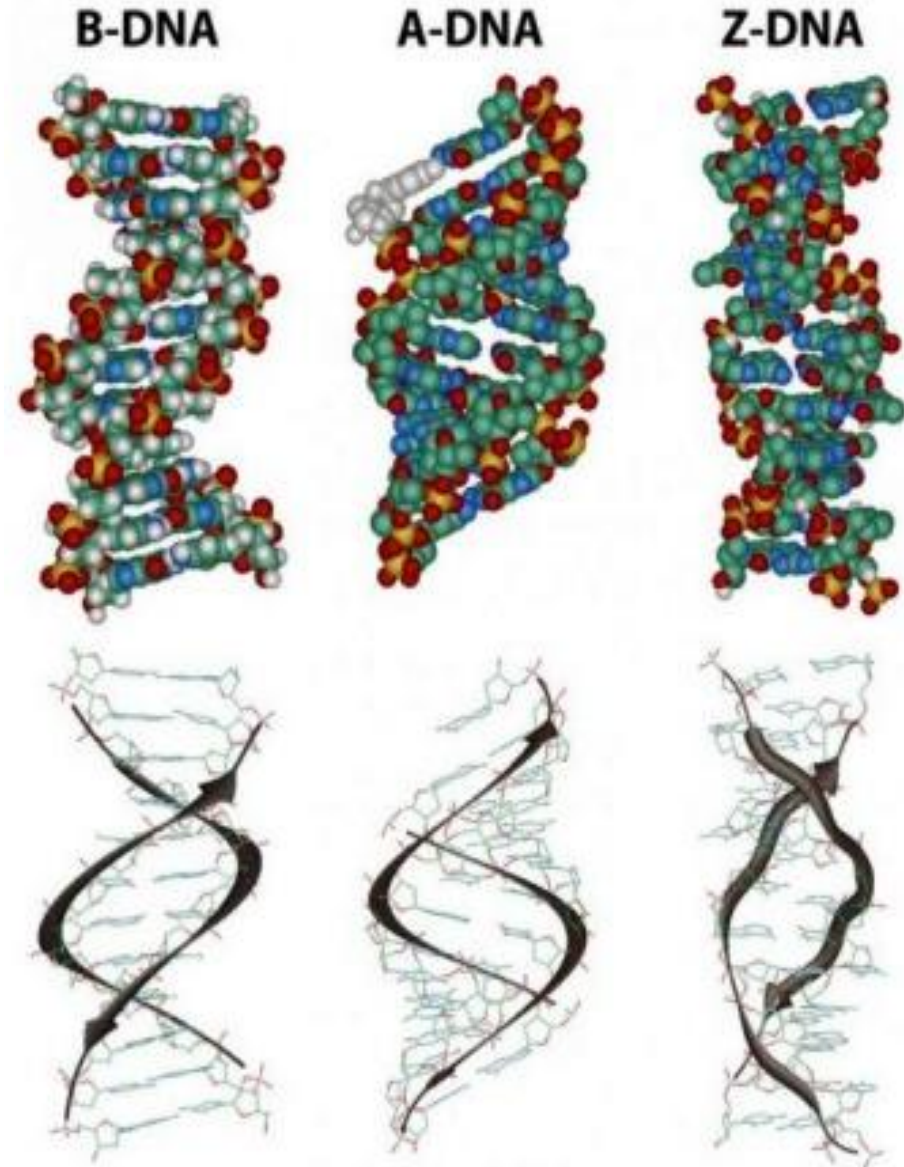
Propriétés de la molécule d'ADN - 4/formation de sillon

il existe **3 structures** classiques des doubles brins d'ADN,

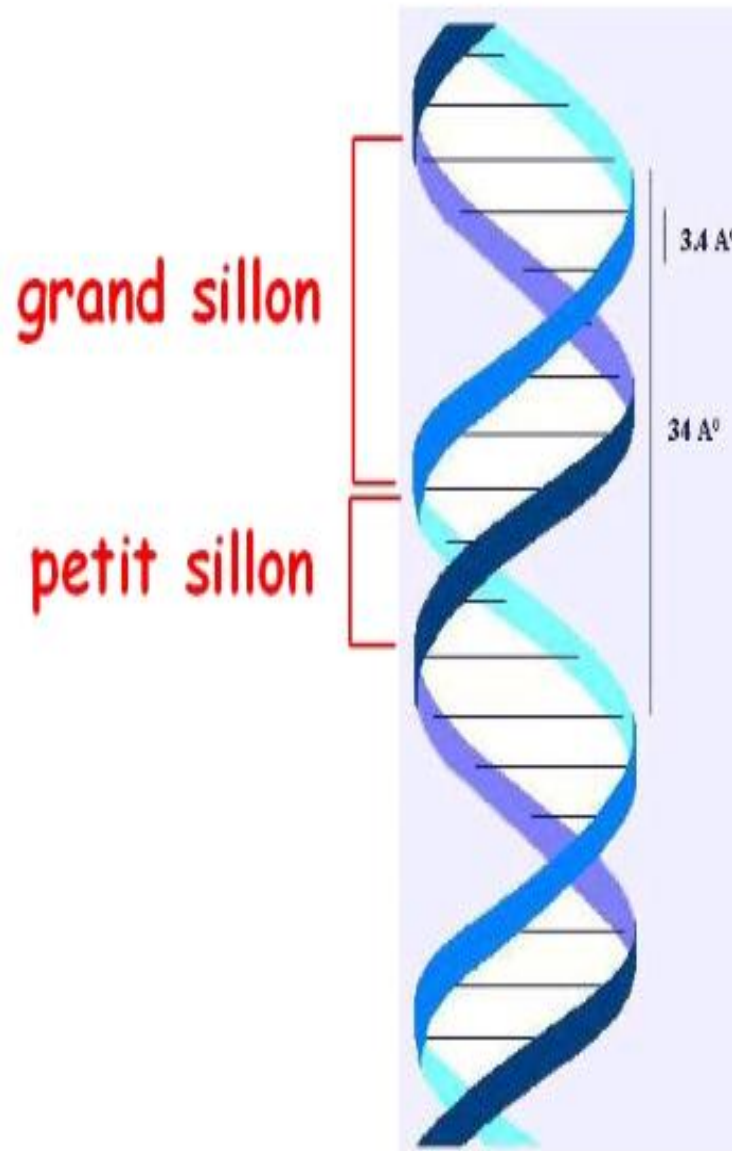
la **forme A** rarement observée, la **forme B** la plus courante et la **forme Z** observée quelque fois,

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 courante, l'enchaînement des groupements phosphatés crée deux sillons ou s'exercent les interactions entre les protéines et l'ADN.



Propriétés de la molécule d'ADN - 4/formation de sillon



- **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 **polymérase**s...

Structure des chromosomes

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 **6 μ m** de diamètre, alors que la taille du chromosome est de **0,2 à 2 μ m**.

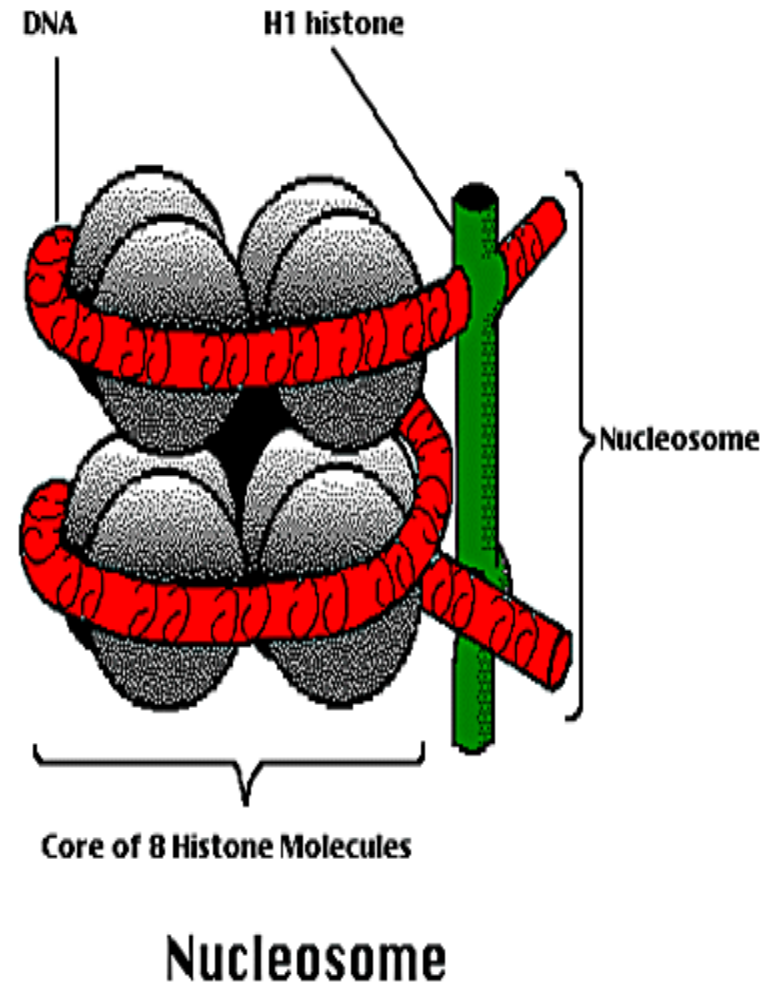
Les chromosomes résultent de ce fait d'une **compaction maximum** des filaments interphasiques.

L'ADN chromosomique étalé est environ **8000 fois** plus long que le chromosome lui-même.

Structure des chromosomes-compaction

La compaction de la molécule d'ADN -chromosomique associé 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 format une super hélice de 30nm de diamètre.



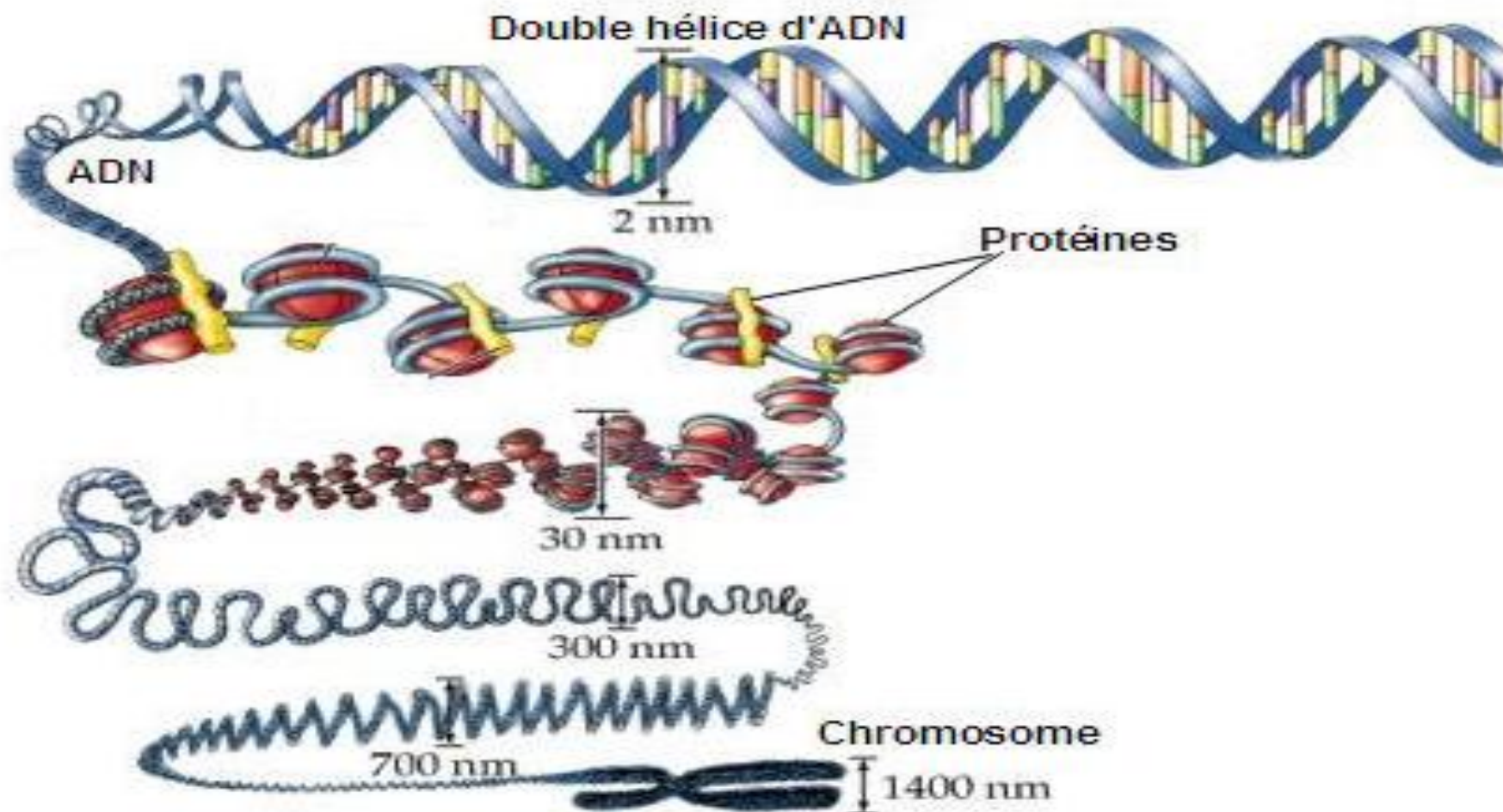
Structure des chromosomes-compaction

- 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 topo isomérase II** (non histone, enzyme capable de couper les deux brins d'ADN)
- Rôle: 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(Scaffoid attachement région) riche en adénine et thymine
- Le complexe « boucle + armature » s'enroule en une spirale plus au moins serrée selon le stade du cycle cellulaire.
- **L'interphase** : la spirale est relâchés, 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.

ADN codant et ADN non- codant

- Le génome, ou l'information génétique, est l'ensemble des séquences nucléotidiques qui constituent l'ADN d'une cellule.
- Le génome humain est constitué de 3Mpb contenant seulement 50 000 à 100 000 gènes (ADN codant) très dispersés par des séquences inter géniques.
- Les gènes et les séquences liées représentent environ 25% de l'ADN, le reste est dit ADN extra génique qui n'a pas de fonction connue (ADN non codant).

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.

Polymorphisme

L'ADN hautement répété : ces séquences représentent **10% à 15 % du génome humain**, elles sont souvent inactives sur le plan transcriptionnel, elles représentent deux types d'organisations :

1. ADN répété en tandem.
2. ADN répétitif dispersé.

-ADN répété en tandem :

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. **ATT**CG**ATT**CG**ATT**CG

- a)ADN microsatellite (*simple séquence repeats* (SSR))
- b)ADN mini satellite
- C)ADN Satellite

a)ADN microsatellite :

- nombre de paires de bases entre (1 à 4 pb).
- répétées en tandem et dispersées dans tout le génome humain (pas de localisation précise). *simple sequence repeats (SSR)*, *short tandem repeats (STR)* ou *variable number tandem repeats (VNTR)*.
 - STR (Short Tandem Repeats)
 - VNDR(Variation Number of Nucleotide Repeats)
- nombre de répétitions ne dépasse pas une 40.
- **Rôle** : utilisées comme **marqueurs génétique**
- en médecine légale ; identifier des cellules d'un donneur lors du suivi d'une greffe de moelle; Ils ne peuvent être utilisés en test de paternité en raison de leur grande instabilité lors de la méiose.

b)ADN mini satellite (1) :

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(20 000pb)** de **courtes répétitions en tandem**.
- Sont retrouvées généralement **prés 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).

b)ADN mini satellite(2) :

- Au niveau des télomères 10 à 15 Kb d'unité répétées en tandem d'exa-nucléotides TTAGGG ajoutées par la télomérase, dont la fonction des télomères repose directement sur ces simples répétitions, en agissant comme tampon et **protègent les extrémités** de chromosomes de la dégradation et permettent la réplication des télomères.

C)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 100 000 à 500 000 Pb,
- Représente 3 à 5% de L'ADN de chaque chromosome .
- Sont extrêmement variables en quantité, taille d'unité (> ou =100Kb), séquences.
- Exemple : satellite B, Famille Sau 3 A, taille des unités répétées 68 Pb, localisation hétérochromatine centromérique des chro 1,9,13,14,15,21,22 et Y.

2) ADN répétitif dispersé :

- a) **Les SINES** :Short Interspersed Nucléotide éléments, 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 (non codant)de certain gènes.
- **Exemple** :Sines famille **Alu** environ 900 000 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.
 - Hétéro-chromatine ou eu-chromatine

2) ADN répétitif dispersé :

- **b) Les LINES** : Long Interspersed Nucléotides éléments, Similaires au SINES mais en plus longs 6000 à 7000 p b. 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 ce déplacer au sein du génome par transposition).
- **Les éléments LINES sont localisés dans les régions eu-chromatiques (bandes G)**

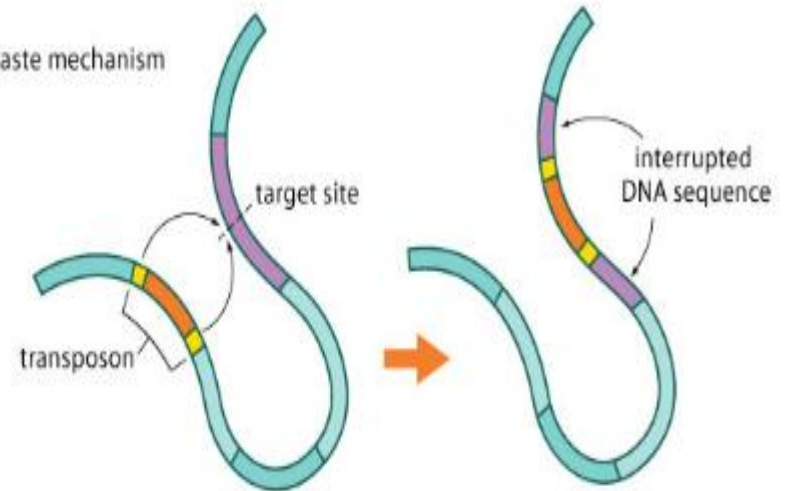
3) Transposons

300 000 copies, issu de transposition de certains gènes d'un chromosome entier ou une partie vers une autre partie du génome

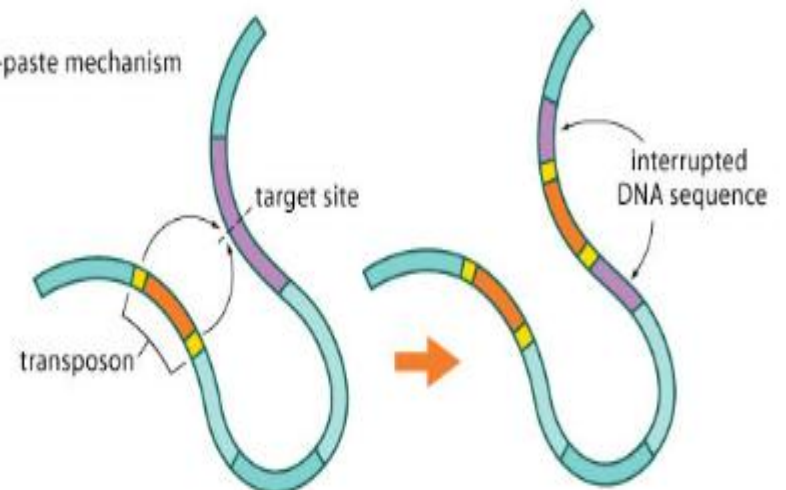
(L'hémophilie : le gène reçoit un transposon).

Two methods of transposition:

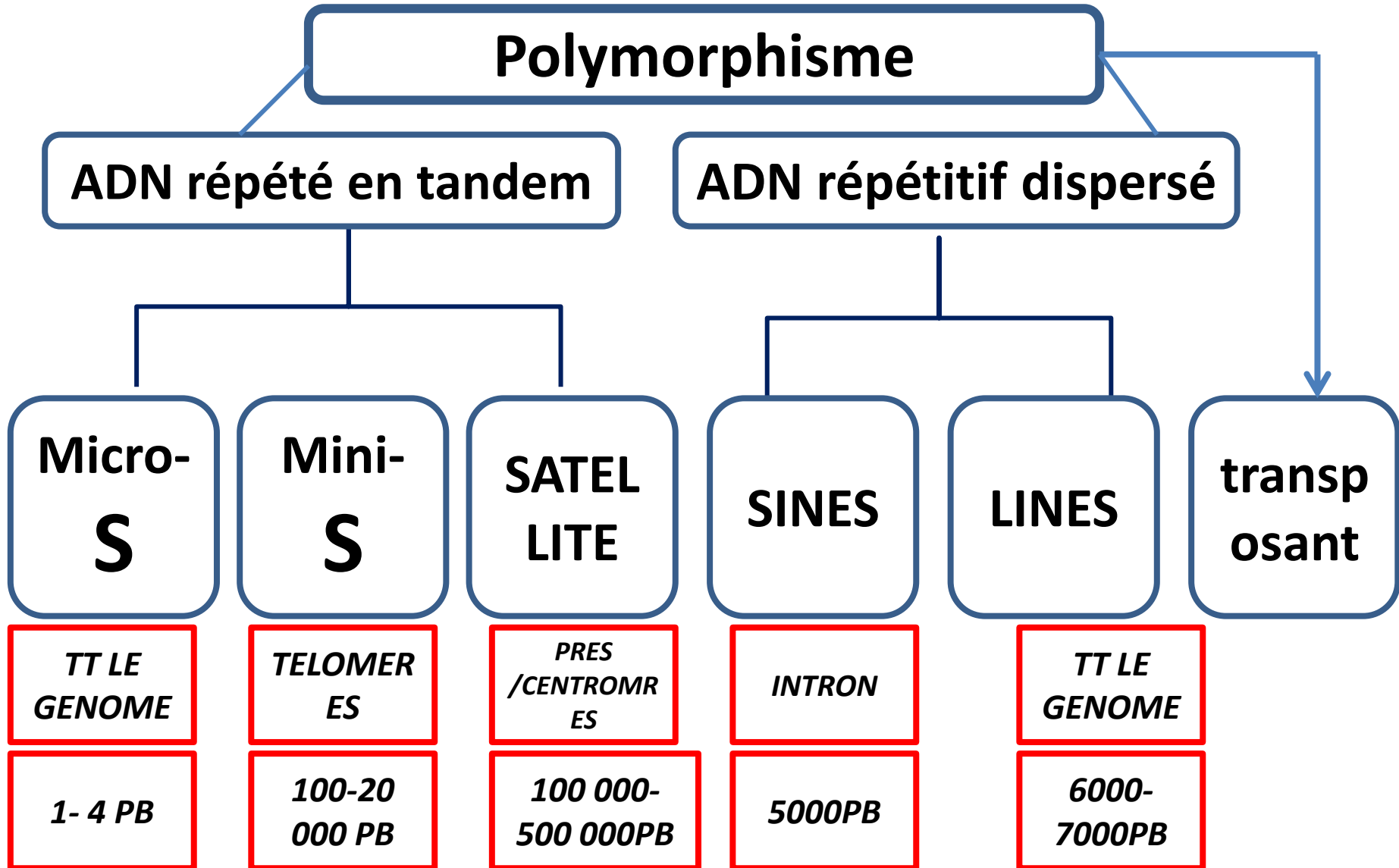
1. Cut-and-paste mechanism



2. Copy-and-paste mechanism



vue d'ensemble des différentes catégories d'ADN répète



Les différents types de gènes

- **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. Protéine de transport
- **Gènes de régulation :** dont la fonction primaire est de contrôler le taux de synthèse de produits d'un ou de plusieurs gènes.
- **Pseudo gènes :** ce sont des gènes modifiés (copies de gènes) qui ne peuvent plus être transcrits en ARNm et traduits en protéines.

Les différents types de gènes

- **Familles multi géniques** : ensembles de gènes organisés en groupe, peuvent même se trouver sur des chromosomes différents.
- **Famille multi génique complexe** : les gènes sont semblables mais pas identiques, ex. famille globine qui codent une série de polypeptides, les globines α β et gamma qui diffèrent seulement par un petit nombre d'AA.