

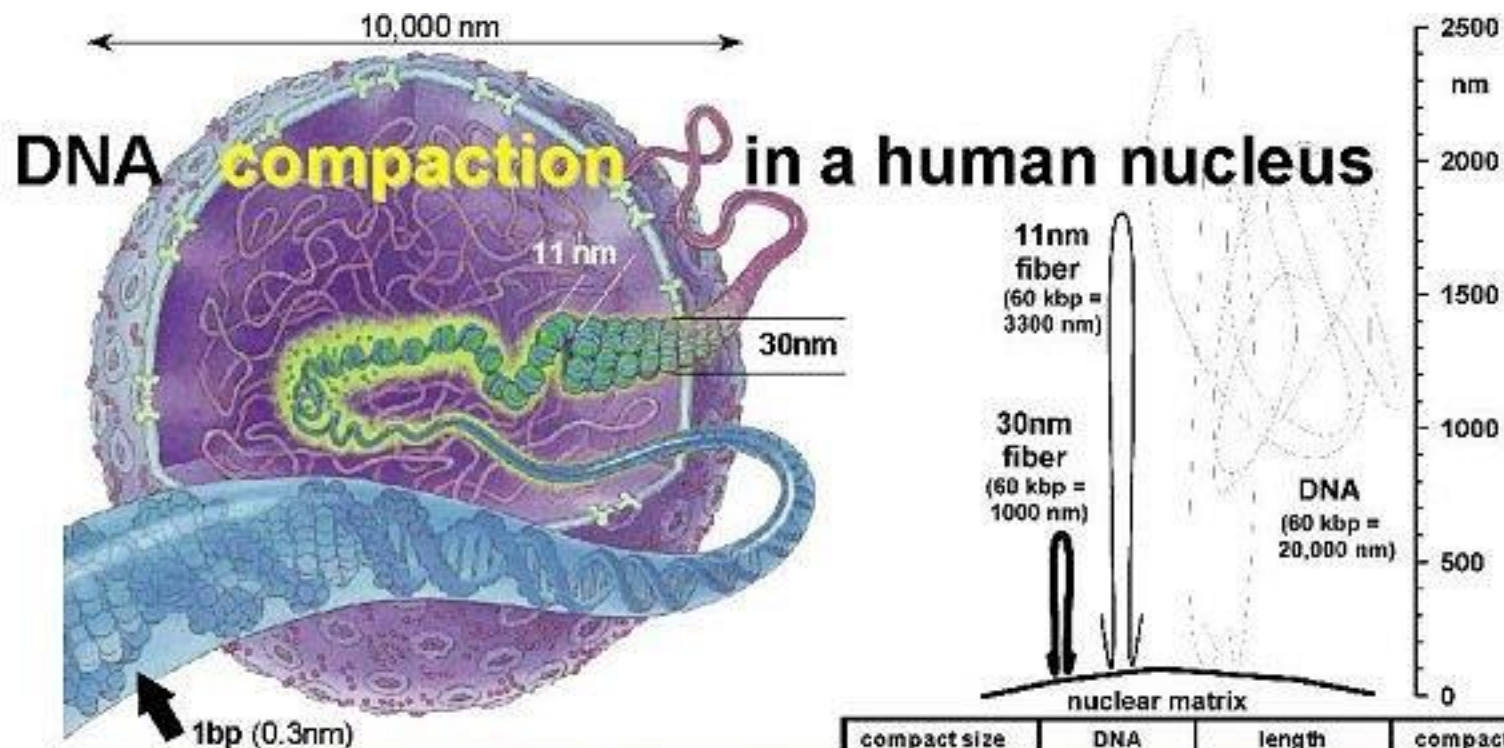
TRANSMISSION DES CARACTÈRES DE L' HÉRÉDITÉ

I-MÉCANISMES DU MAINTIEN DE L' INFORMATION GÉNÉTIQUE: la
réplication de l'ADN. Cf cours d'UE2

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A-Introduction



	compact size	DNA	length	compaction
nucleus (human)	2 x 23 = 46 chromosomes	92 DNA molecules	10 μ m ball	12,000 Mbp
mitotic chromosome	2 chromatids, 1 μ m thick	2 DNA molecules	10 μ m long X	2x 130 Mbp
DNA domain	anchored DNA loop	1 replicon ?	60 nm x 0.5 μ m	60 kbp
chromatin fiber	approx. 6 nucleosomes per 'turn' of 11 nm	30 nm diameter	1200 bp	400 nm DNA
nucleosome	disk 1 1/4 turn of DNA (146 bp) + linker DNA	6 x 11 nm	200 bp	66 nm DNA
base pair		0.33 x 1.1 nm	1 bp	0.33 nm DNA



Compaction of DNA by histones

Compaction by chromosome scaffold / nuclear matrix

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A-Introduction

- Chromatine = ADN chromosomique et protéines chromosomiques

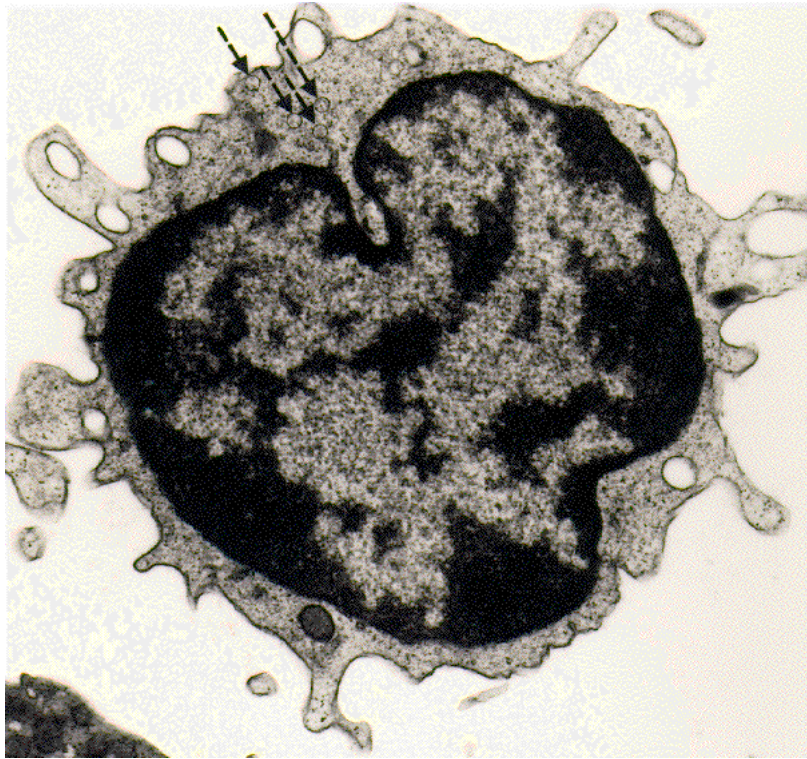
Chromatine : structure constituée d'ADN et de protéines qui lui sont associées dans le noyau.

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

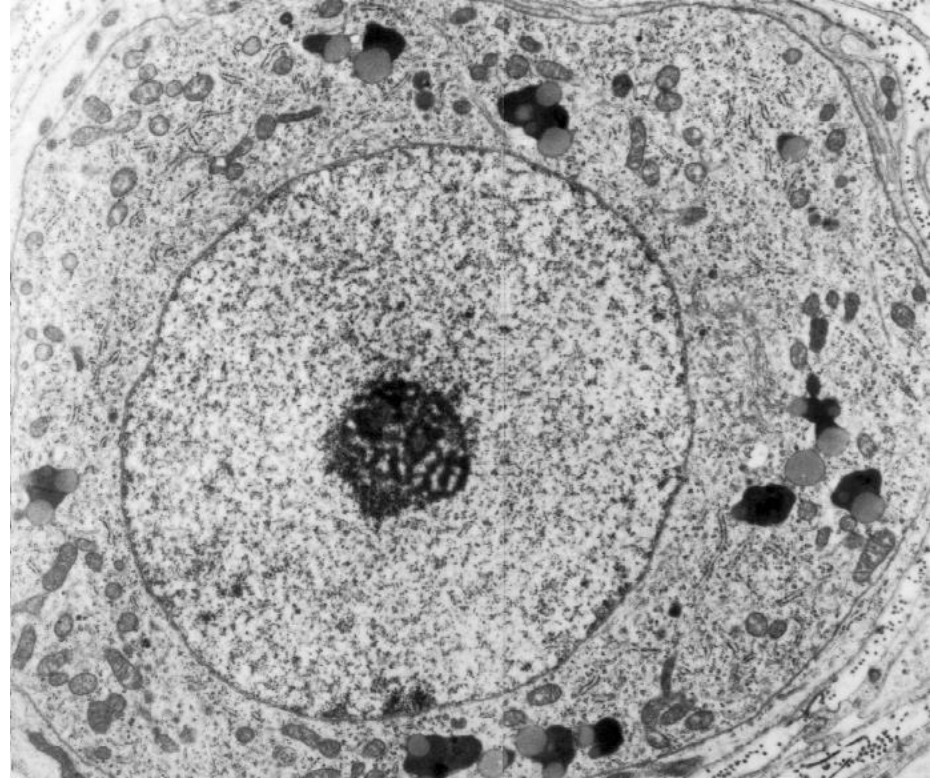
A-Introduction

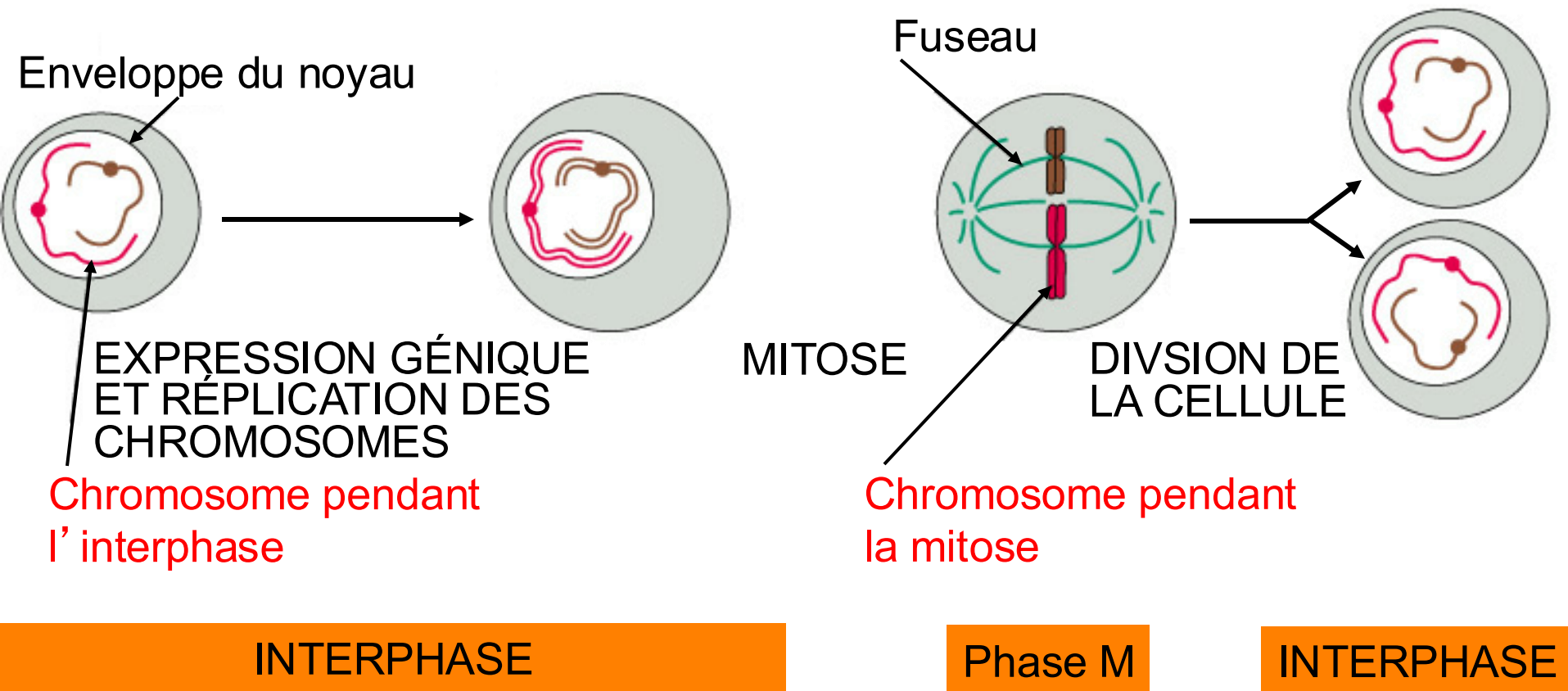
- Chromatine = ADN chromosomique et protéines chromosomiques
- Variations dans l'organisation de la chromatine

Lymphocyte quiescent



Neurone





Vue simplifiée du cycle de division d'une cellule eucaryote

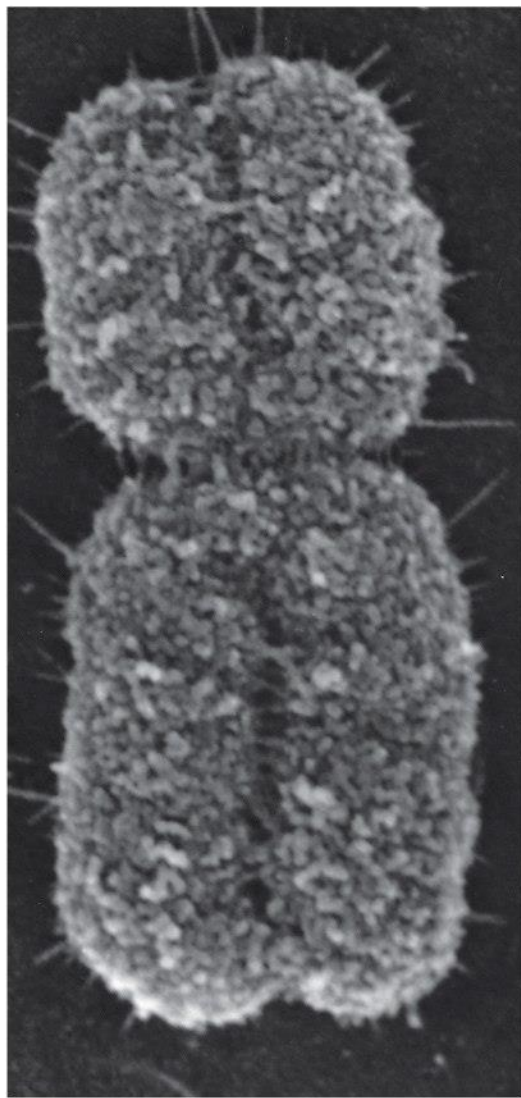
II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A-Introduction

- Chromatine = ADN chromosomique et protéines chromosomiques
- Variations dans l'organisation de la chromatine

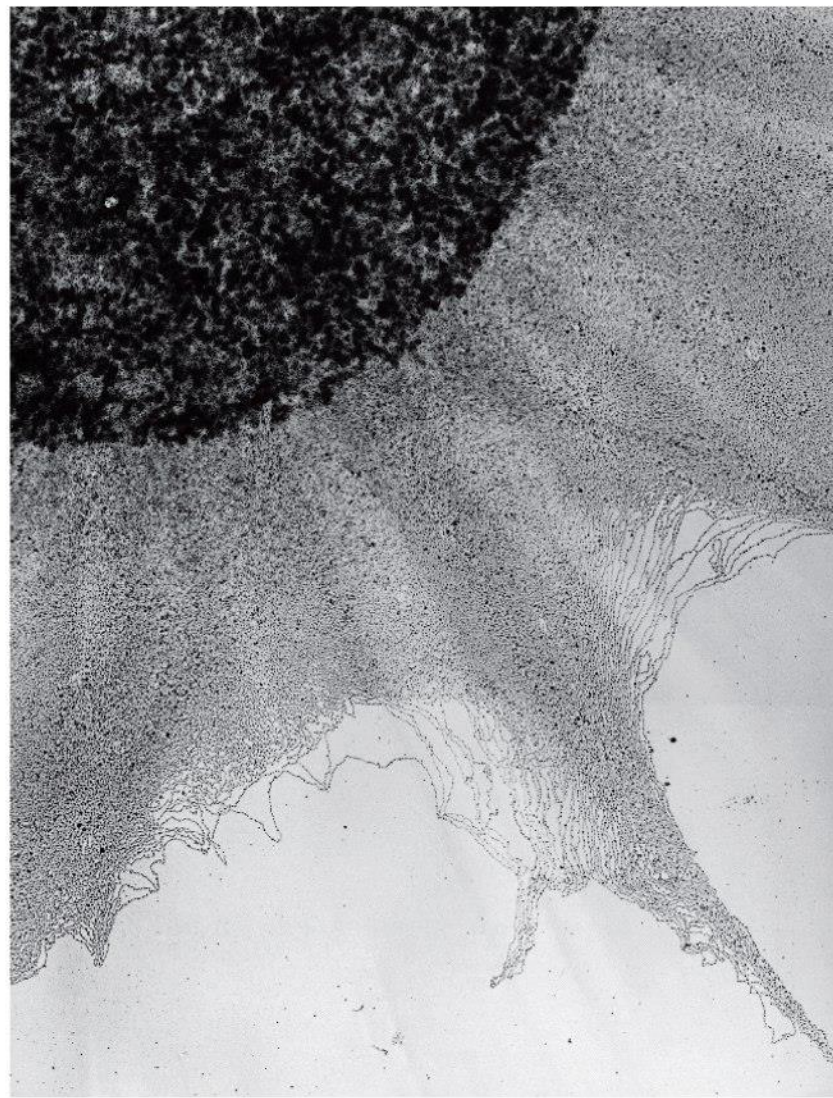
B-L'ADN au sein du chromosome

- 1-Longue molécule d'ADN unique pour chaque chromosome



(A)

1 μm

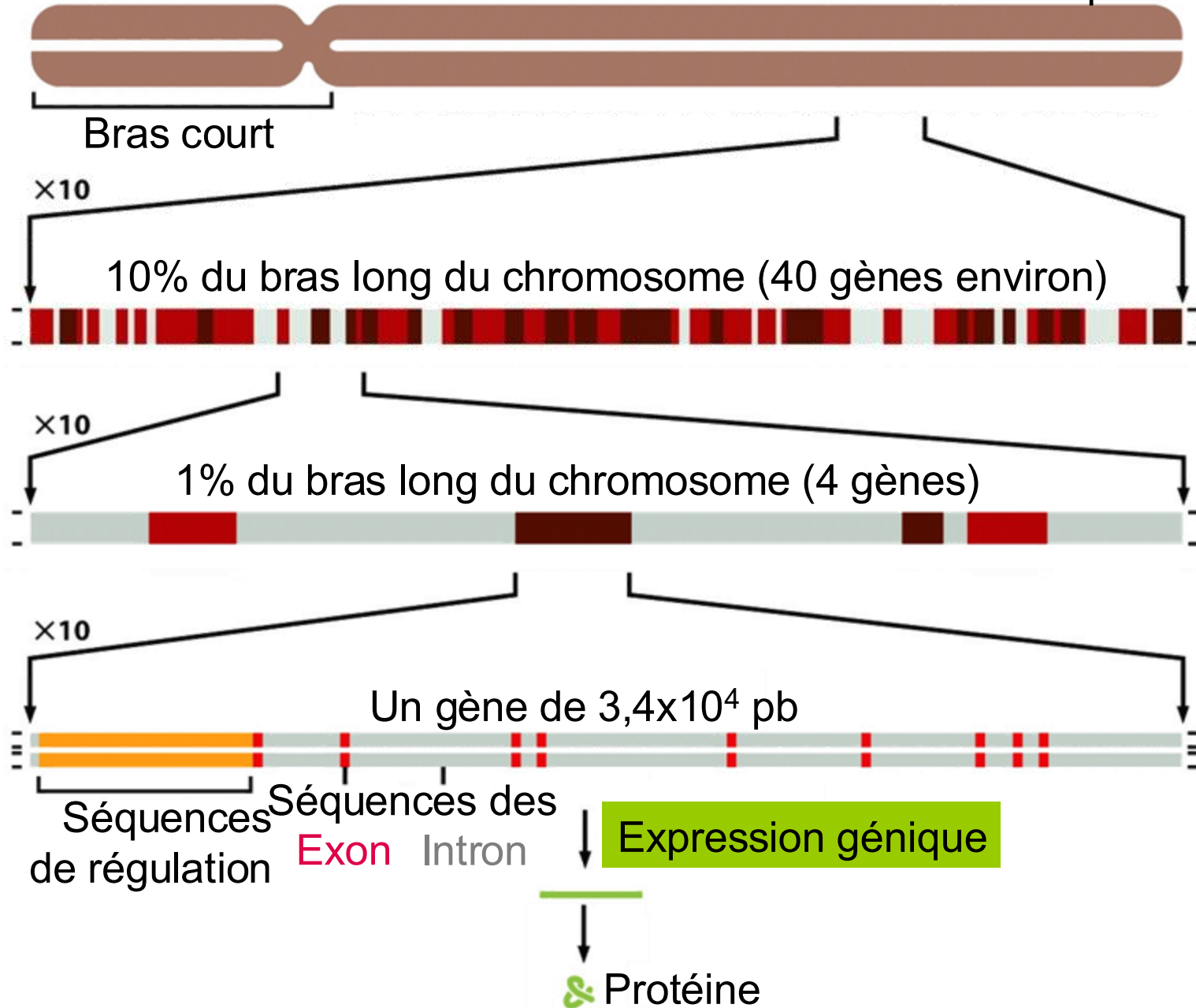


(B)

10 μm

Comparaison de la chromatine d'un chromosome au cours de la mitose (A)
et de la chromatine d'une cellule en interphase (B)

Chromosome 22 de l'être humain constitué de 48×10^6 pb



Organisation des gènes dans un chromosome de l'être humain

Exon : séquence d'ARN qui persiste après excision des introns lors de la maturation du transcrit primaire.

Intron : partie d'un transcrit primaire qui est éliminée par épissage au cours de la maturation de l'ARN. Au cours de ce processus l'extrémité 3' de l'exon situé en amont est raboutée à l'extrémité 5' de l'exon situé en aval (synonyme "*intervening sequence*").

Epissage ("*splicing*") : se dit du mécanisme d'excision des introns et de raboutage des exons au cours de la maturation des transcrits.

Transcrit : ARN produit par la transcription d'un gène, sans préjuger de son degré de maturation.

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A-Introduction

- Chromatine = ADN chromosomique et protéines chromosomiques
- Variations dans l'organisation de la chromatine

B-L'ADN au sein du chromosome

- 1-Longue molécule d'ADN unique pour chaque chromosome
- 2-Pour chaque molécule d'ADN formant un chromosome :
 - un centromère

Centromère : constriction des chromosomes qui sépare le bras court (p) du bras long (q).

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A-Introduction

- Chromatine = ADN chromosomique et protéines chromosomiques
- Variations dans l'organisation de la chromatine

B-L'ADN au sein du chromosome

- 1-Longue molécule d'ADN unique pour chaque chromosome
- 2-Pour chaque molécule d'ADN formant un chromosome :
 - un centromère
 - deux télomères

Télomère : désigne les extrémités des chromosomes.

TÉLÉO-, TÉLO- Éléments, du grec *teleos*, *telos* « fin, but », et *teleios* « complet, achevé ».

-MÈRE : Élément (du grec *-merès*, de *meros* « partie ») entrant dans la formation de mots savants. → aussi mero-. Ex. : *antimère*, *blastomère*, *centromère*, *hétéromère*, *isomère*, *métamère*, *pentamère*, *polymère*, *tétramère*.

II-STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A-Introduction

- Chromatine = ADN chromosomique et protéines chromosomiques
- Variations dans l'organisation de la chromatine

B-L'ADN au sein du chromosome

- 1-Longue molécule d'ADN unique pour chaque chromosome
- 2-Pour chaque molécule d'ADN formant un chromosome :
 - un centromère
 - deux télomères
 - des origines de réplication

Origine de réplication (*ori*) : séquence sur laquelle commence la réplication de l'ADN.

L'ADN des procaryotes se réplique à la vitesse de **500** nucléotides par seconde ; la réplication est terminée en 40 min, avec une seule origine de réplication.

L'ADN des eucaryotes, se réplique à la vitesse de **50** nucléotides par seconde.

Pour répliquer la totalité d'un chromosome de 150×10^6 pb, il faudrait environ 1 mois avec une seule origine de réplication.

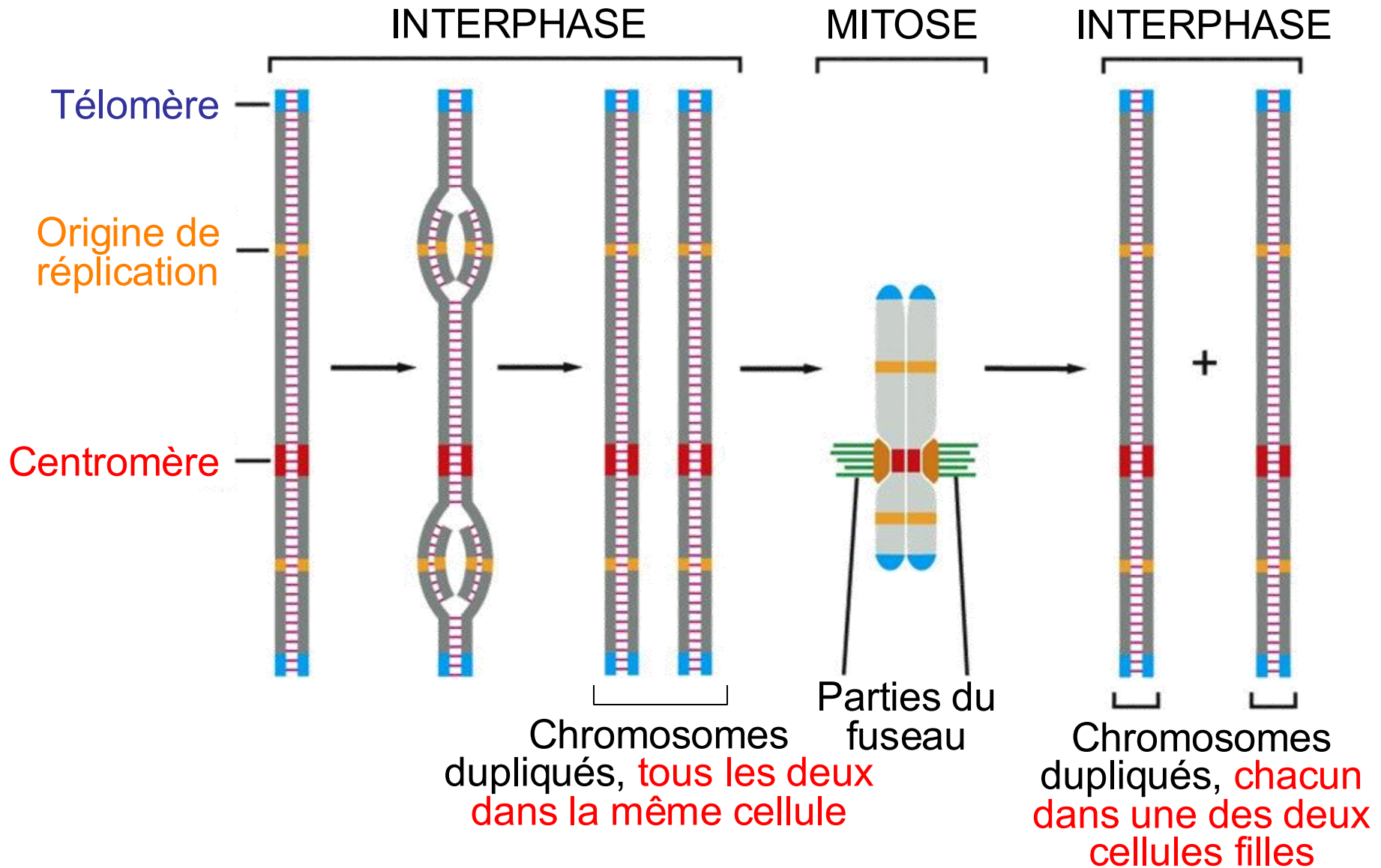
Trois éléments de séquence d'ADN nécessaires à la réplication

1-Séquence des origines de réplication

2-Séquence des télomères

3-Séquence du centromère

La taille de chacune de ces séquences est inférieure à 1.000 pb



Les trois séquences d'ADN nécessaires à la réplication des chromosomes

Quantités relatives d'ADN dans les génomes haploïdes d'organismes différents sans relation avec leur complexité

Exemples : dans une cellule de l' être humain, il y a :

- 700 fois plus d'ADN que dans la bactérie *Escherichia coli*

- 200 fois plus d' ADN que dans la levure *S. cerevisiæ*

- 30 fois moins d'ADN que dans les cellules

 - de certaines amibes

 - ou de certaines plantes

- 46 chromosomes,

alors que le nombre de ces derniers peut être de moins de 10 à plus de 100 selon les espèces

PLASMIDE

- fragment d'ADN extra chromosomique circulaire, appelé aussi épisome
- présent dans les bactéries
- susceptible de se répliquer de façon autonome
- peut porter des gènes de résistance aux antibiotiques
- transférable d'une bactérie à l'autre par conjugaison

Les plasmides sont utilisés comme vecteurs en génie génétique

Episome : séquence d'ADN pouvant soit exister sous une forme extra-chromosomique autonome, soit être insérée dans l'ADN chromosomique. Par extension, désigne les formes d'ADN auto-répliquatives et extra-chromosomiques.

Vecteur : séquence nucléotidique capable de s'auto-répliquer, utilisée pour la recombinaison in vitro de l'ADN et son amplification extra-chromosomique (clonage) (ex : plasmides, bactériophages, rétrovirus).

Gène : ensemble des séquences d'acides nucléiques qui contiennent l'information pour la production régulée d'un ARN particulier (transcription).

Chaque région de la double hélice d' ADN qui produit une molécule d' ARN fonctionnelle constitue un gène

En 1999, la détermination de la séquence du génome de l' être humain a permis de comprendre comment les gènes étaient arrangés dans les chromosomes.

En 2001 a été publié le premier brouillon du génome entier et en 2004 la séquence de l' ADN de tous les chromosomes est devenue disponible.

« Human Genome Project »

C-Protéines de structure associées à l'ADN

1-Protéines structurales et non structurales associées à l'ADN

HISTONES

Histones présentes uniquement dans les cellules eucaryotes.

Environ 60 millions de molécules de chaque type par cellule.

4 protéines histones requises pour la formation des nucléosomes:

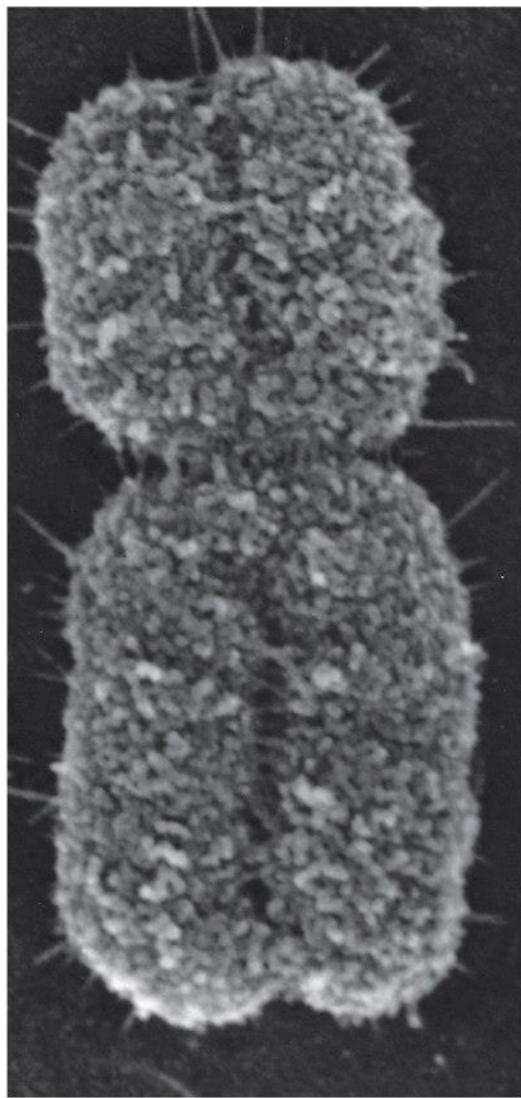
H2A, H2B, H3 et H4

Nucléosome : structure de base de la chromatine constituée d'un octamère d'histone et d'environ 150 pb d'ADN enroulé deux fois autour de l'octamère.

C-Protéines de structure associées à l'ADN

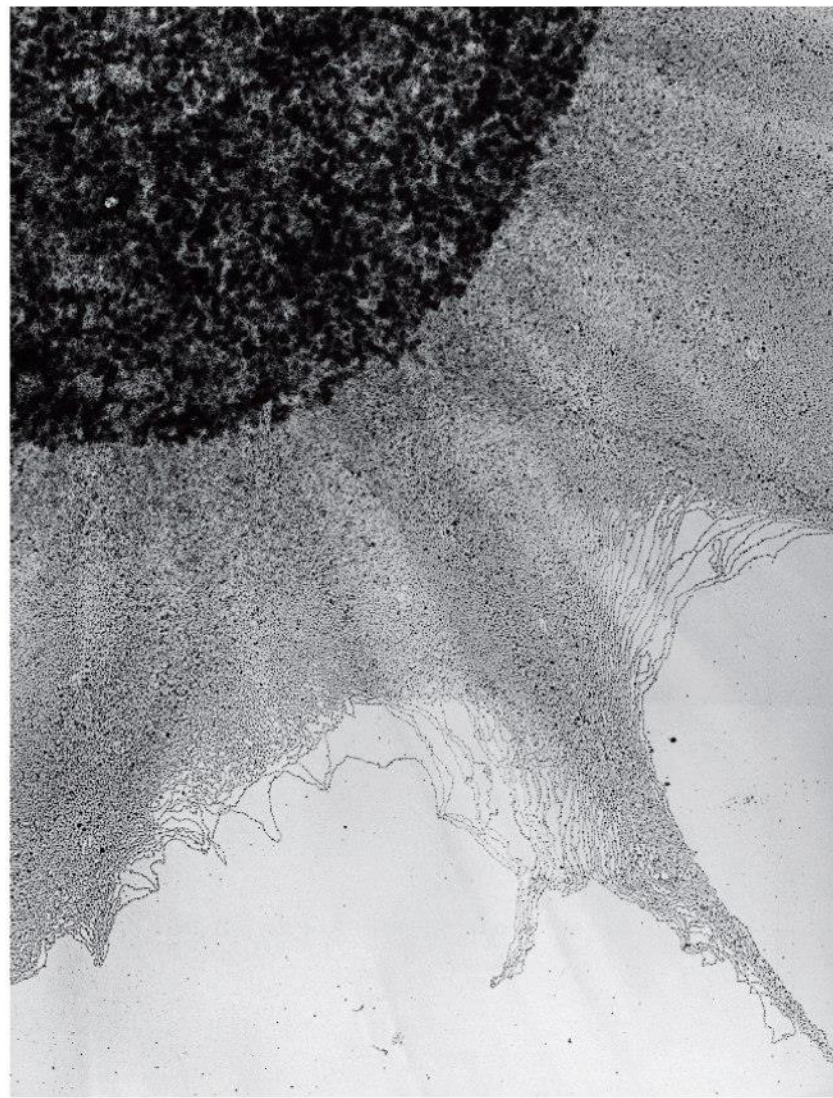
1-Protéines structurales et non structurales associées à l'ADN

2-Enroulement de l'ADN en un bobine serrée



(A)

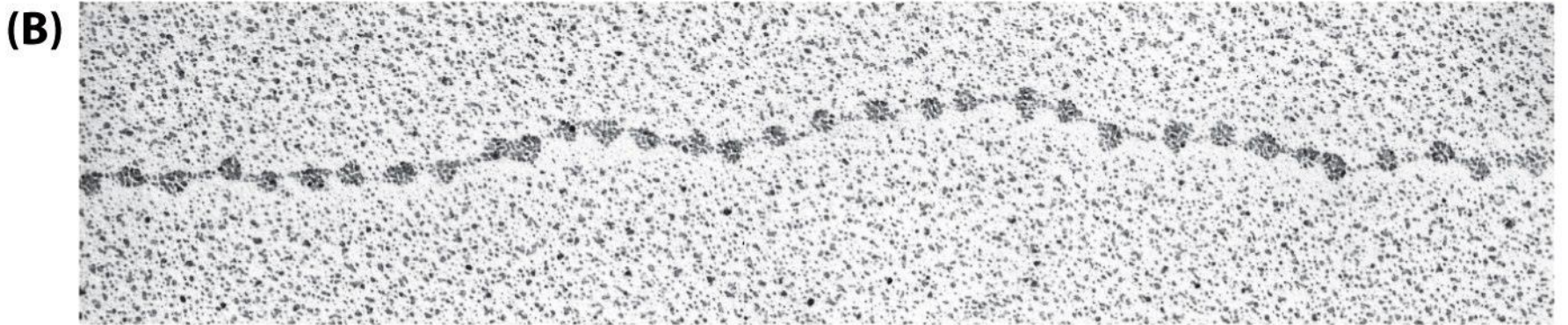
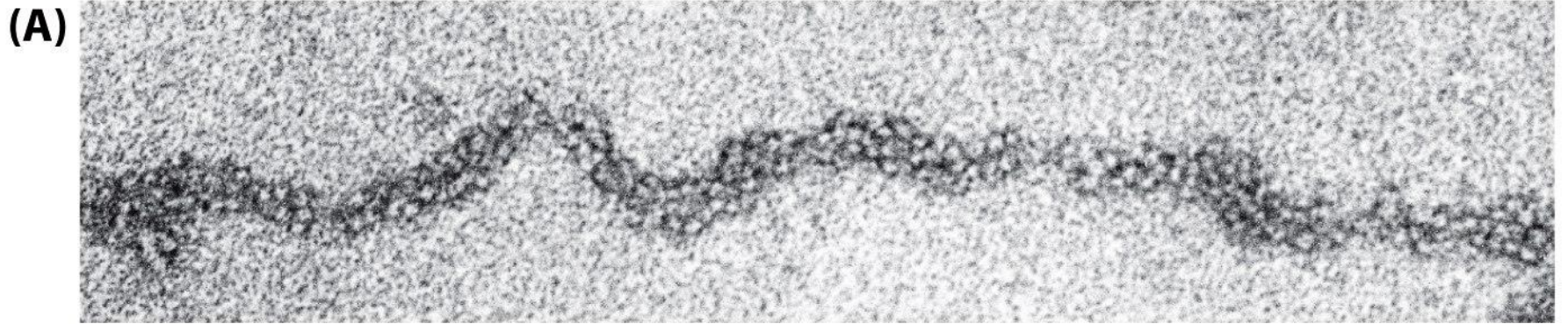
1 μm



(B)

10 μm

Comparaison de la chromatine d'un chromosome au cours de la mitose (A)
et de la chromatine d'une cellule en interphase (B)



50 nm

- (A) Chromatine isolée directement d'un noyau d'une cellule en interphase
(B) Chromatine décondensée expérimentalement

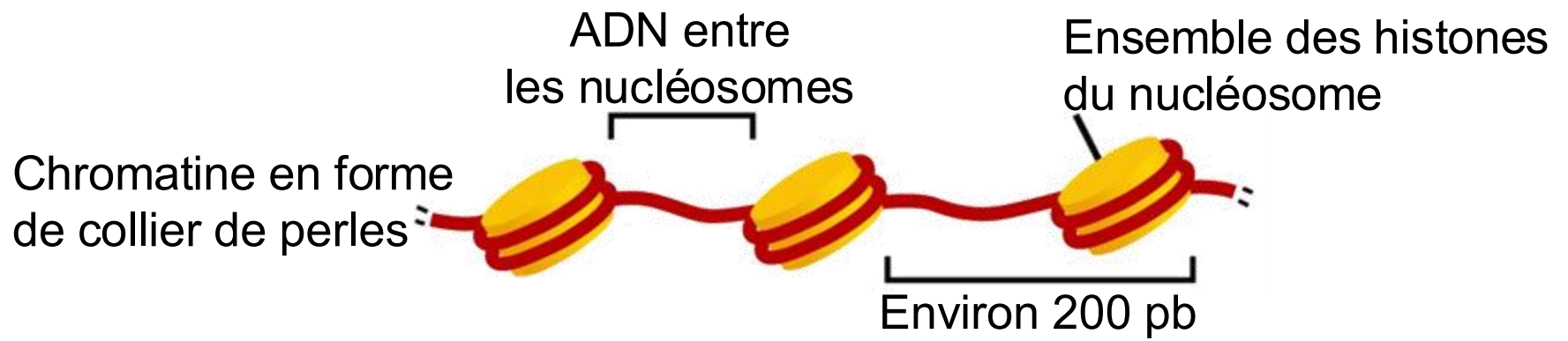
Nucléosomes en collier de perles et fibre de chromatine de 30 nm (ME)



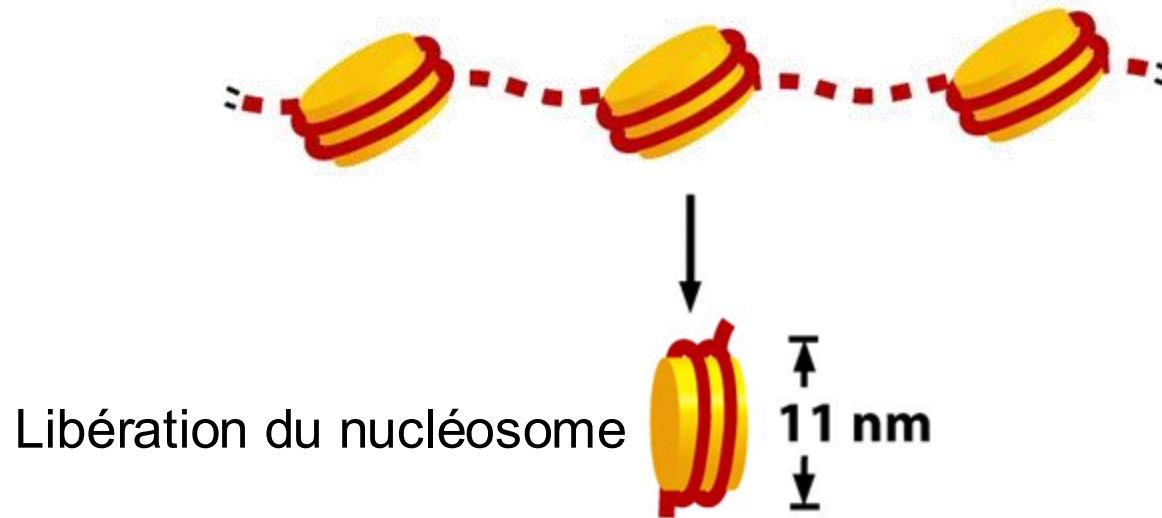
Pierre Chambon
1931-

Prix Lasker en 2004 pour la recherche fondamentale,
prix partagé avec Ronald Evans et avec Elwood Jensen,
« pour la découverte des récepteurs nucléaires d' hormones
et le rôle de régulation de certaines molécules,
comme les hormones thyroïdes ou stéroïdes,
qui commandent un grand nombre de mécanismes physiologiques,
de l' embryon à l' âge adulte ».

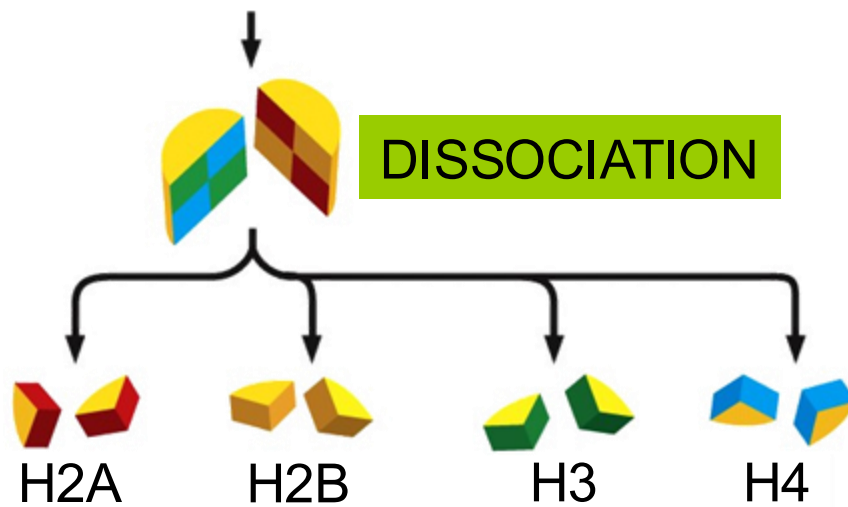
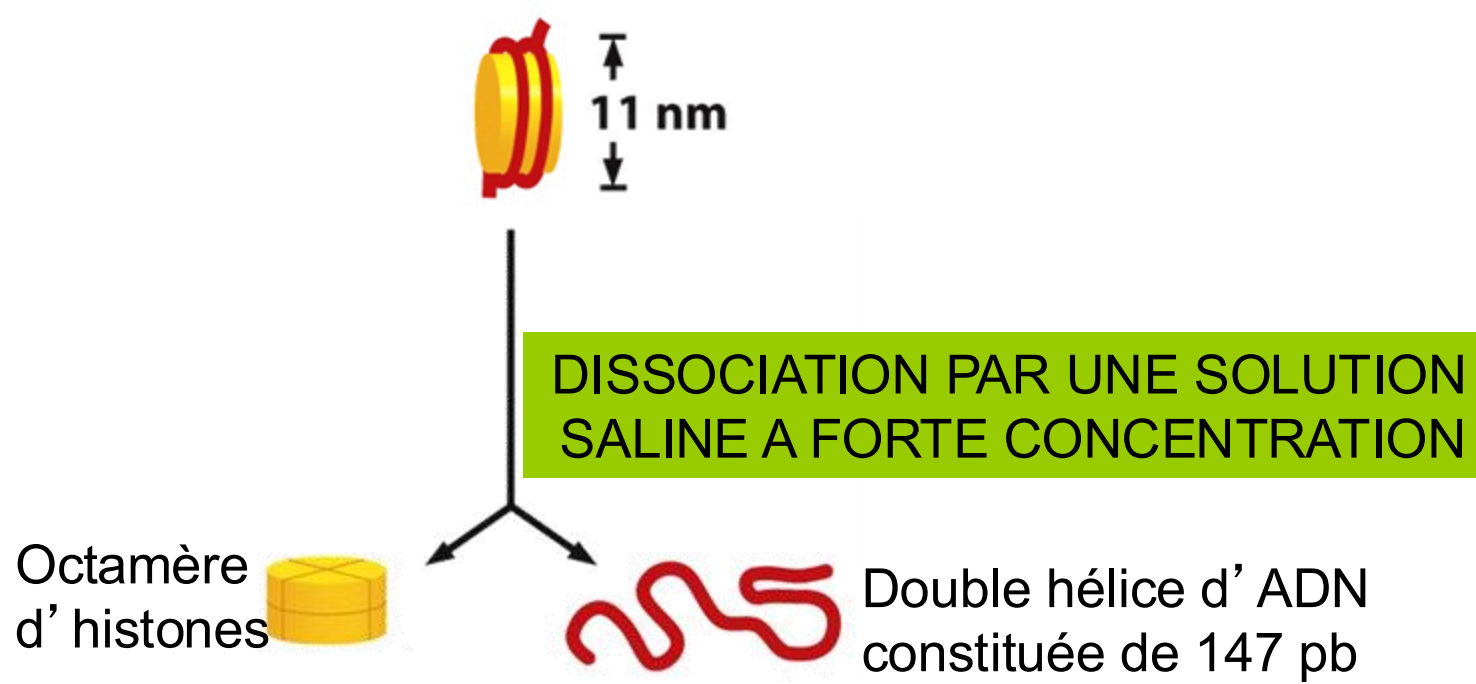
Découverte des nucléosomes en 1974



DIGESTION DE L'ADN
PAR UNE NUCLÉASE



Organisation du nucléosome



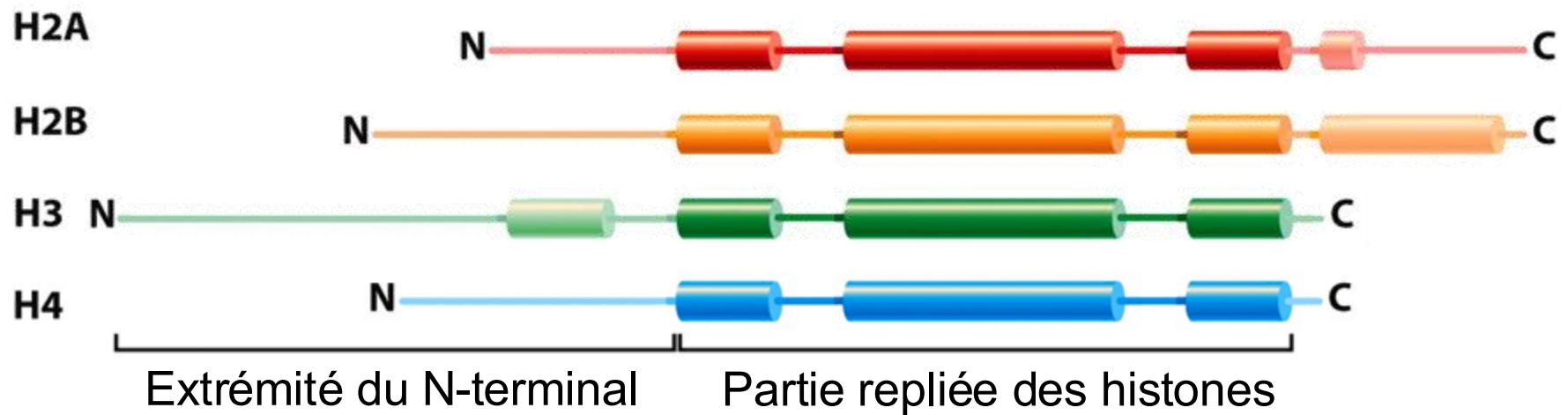
Organisation du nucléosome

C-Protéines de structure associées à l'ADN

1-Protéines structurales et non structurales associées à l'ADN

2-Enroulement de l'ADN en un bobine serrée

3-Histones principales protéines de structure des chromosomes



Structure générale
de l'histone H2A



Dimère de
H2A et H2B

Organisation de la structure des quatre histones du nucléosome
(de 102 à 135 acides aminés)

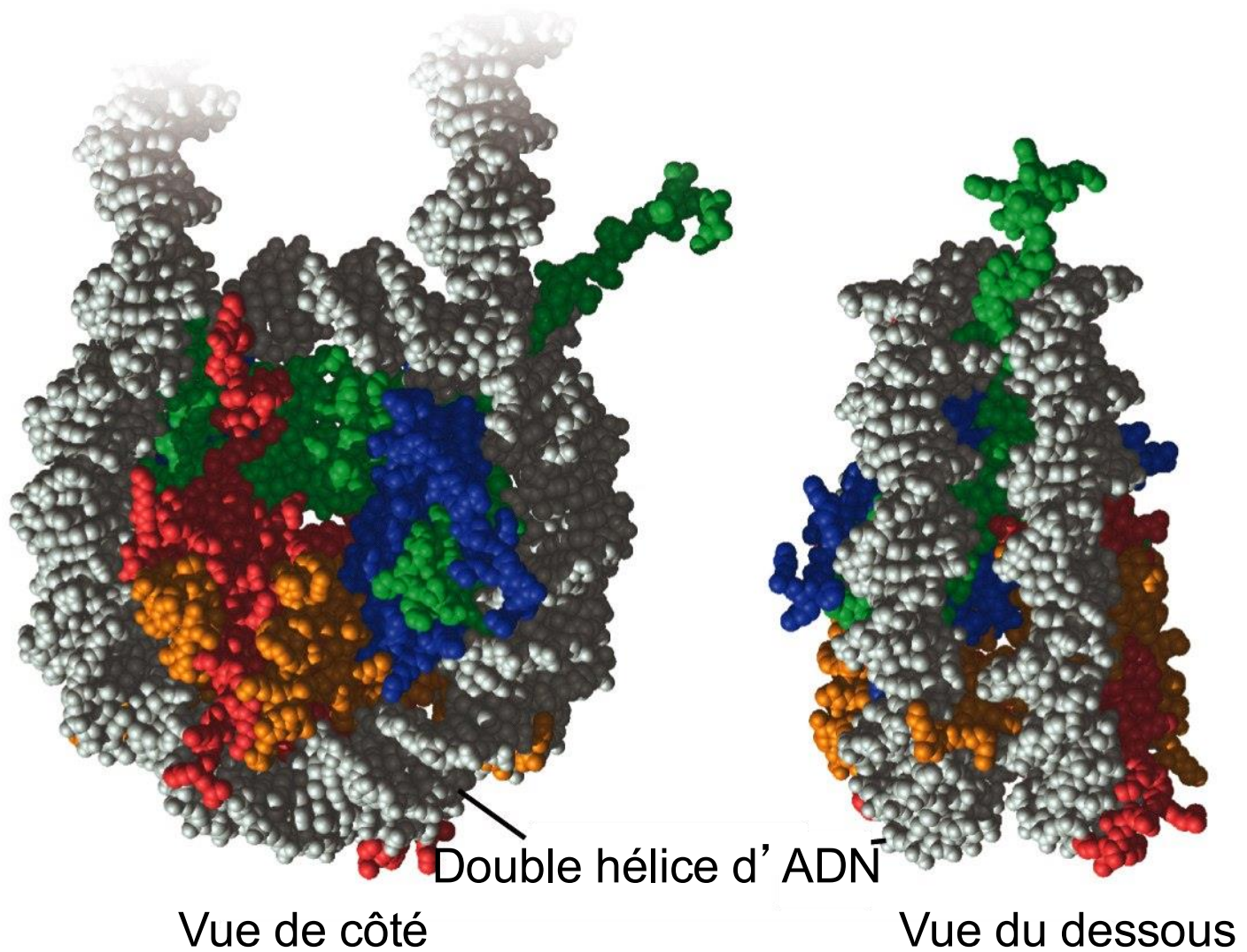
C-Protéines de structure associées à l'ADN

1-Protéines structurales et non structurales associées à l'ADN

2-Enroulement de l'ADN en un bobine serrée

3-Histones principales protéines de structure des chromosomes

4-Histones + ADN = nucléosomes, particules unitaires de la chromatine



● H2A ● H2B ● H3 ● H4

Structure d'un nucléosome déterminée par analyse de la diffraction des rayons X par des nucléosomes cristallisés

Nucléosome : structure de base de la chromatine constituée d'un octamère d'histone et d'environ 150 pb d'ADN enroulé deux fois autour de l'octamère.

Structure du nucléosome élucidée en 1997

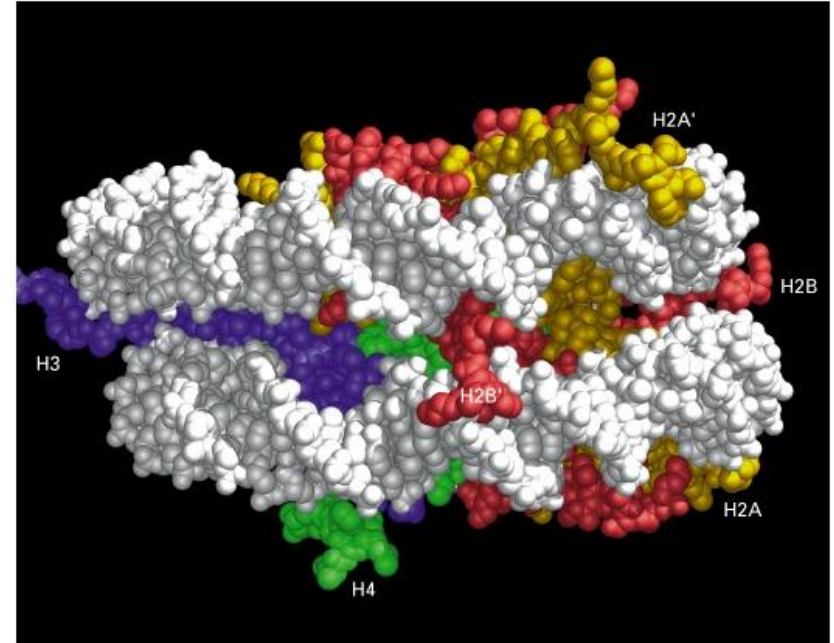
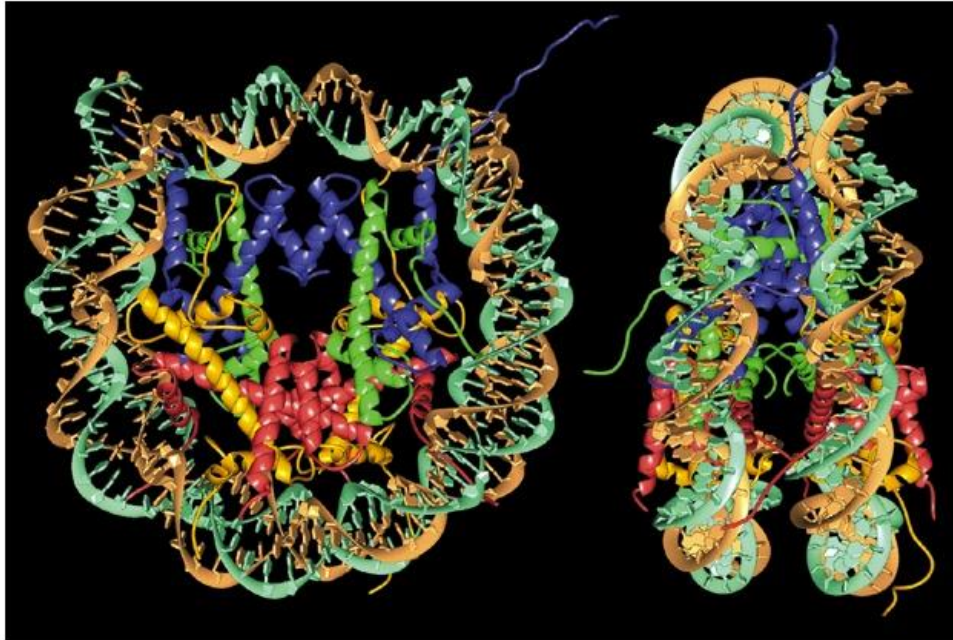
- Les 147 pb d'ADN enroulé autour de l'octamère d'histones lui permettent de tourner environ 2 fois autour des histones.
- 142 liaisons hydrogène sont formées entre l'ADN et l'octamère d'histones dont près de la moitié entre le squelette des phosphodiester de l'ADN et le squelette des histones. (*Retenir plus de 100 liaisons H*)
- De nombreuses interactions hydrophobes et des liaisons salines participent également à l'assemblage du nucléosome, les charges positives des chaînes latérales des lysines et arginines des histones neutralisant les charges négatives des phosphates du squelette de l'ADN.
- L'extrémité N-terminale de chaque histone fait saillie à l'extérieur du nucléosome et est le siège de nombreuses modifications sur les chaînes latérales des aminoacides de cette « queue ».



Aaron Klug
1926-2018

Prix Nobel de Chimie en 1982

« pour son développement de la microscopie électronique de cristaux
et son élucidation de la structure de complexes d'acides nucléiques
et de protéines biologiquement importants »



Structure du nucléosome

Nucléosomes

En moyenne : un nucléosome toutes les 200 pb
un segment d'ADN entre les nucléosomes de 0 à 80 pb

Un gène eucaryote de 10.000 pb est associé à 50 nucléosomes

Chaque cellule de l'être humain contient 6×10^9 pb et 3×10^7 nucléosomes

C-Protéines de structure associées à l'ADN

1-Protéines structurales et non structurales associées à l'ADN

2-Enroulement de l'ADN en un bobine serrée

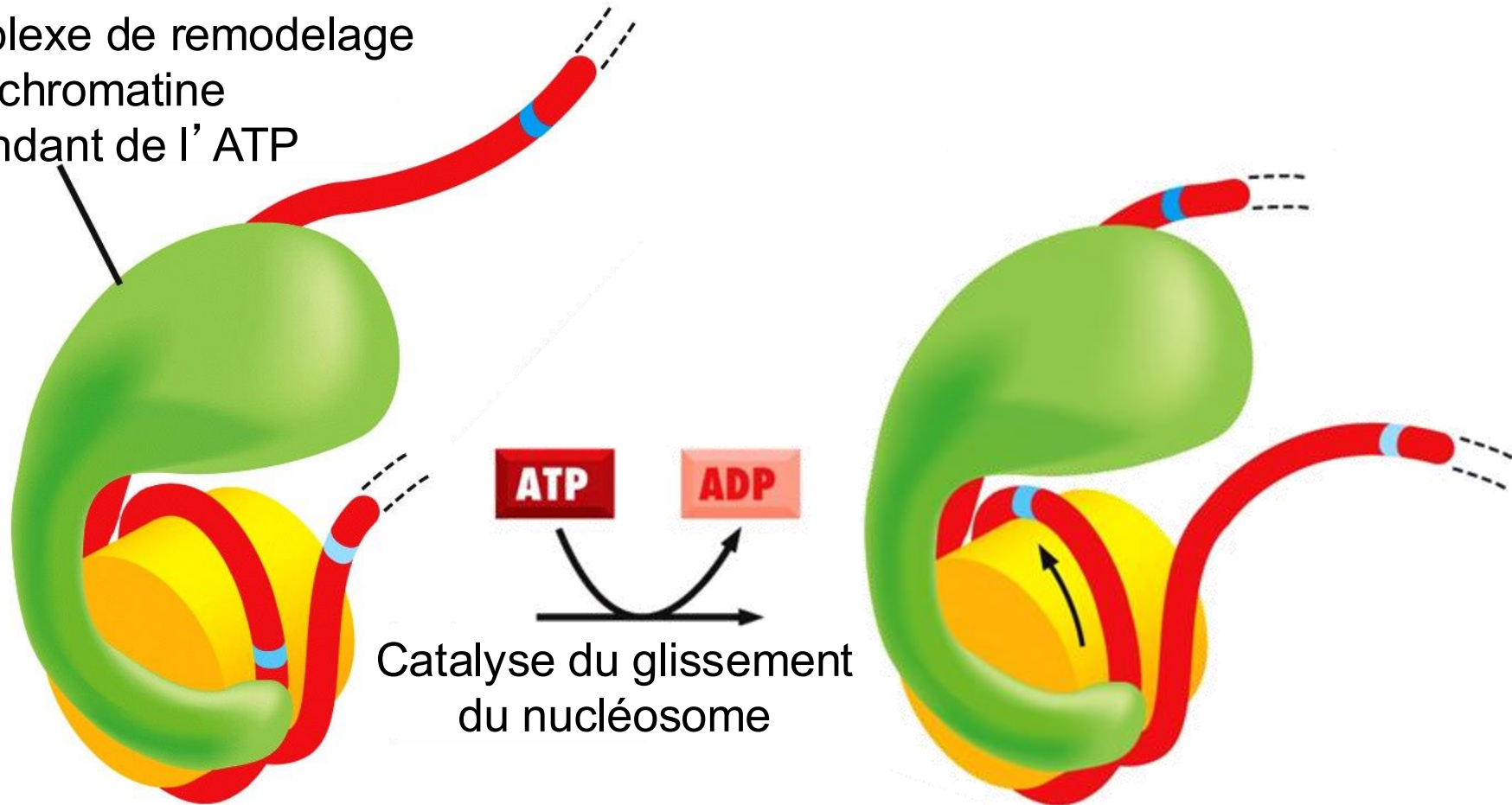
3-Histones principales protéines de structure des chromosomes

4-Histones + ADN = nucléosomes, particules unitaires de la chromatine

5-Assemblage de l' octamère d' histones

6-Complexes de remodelage de la chromatine dépendants de l' ATP

Complexe de remodelage
de la chromatine
dépendant de l' ATP

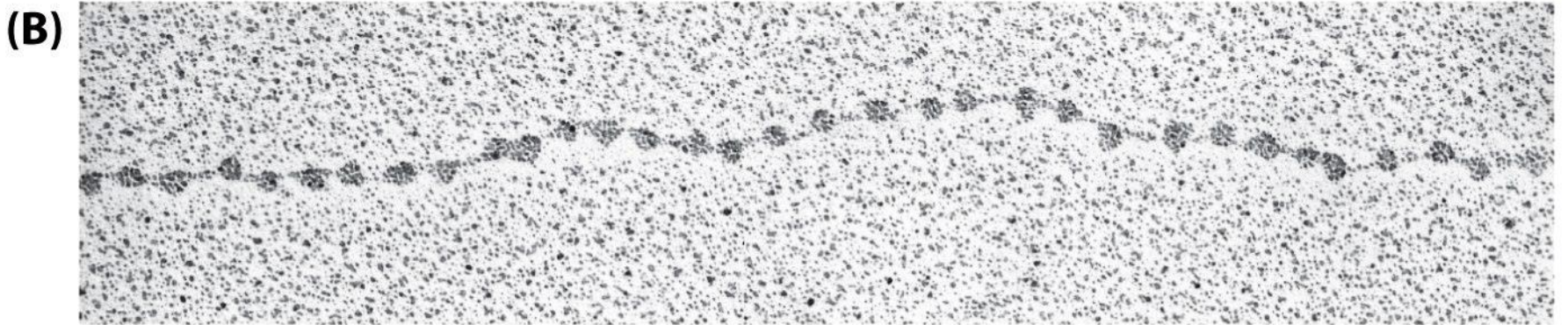
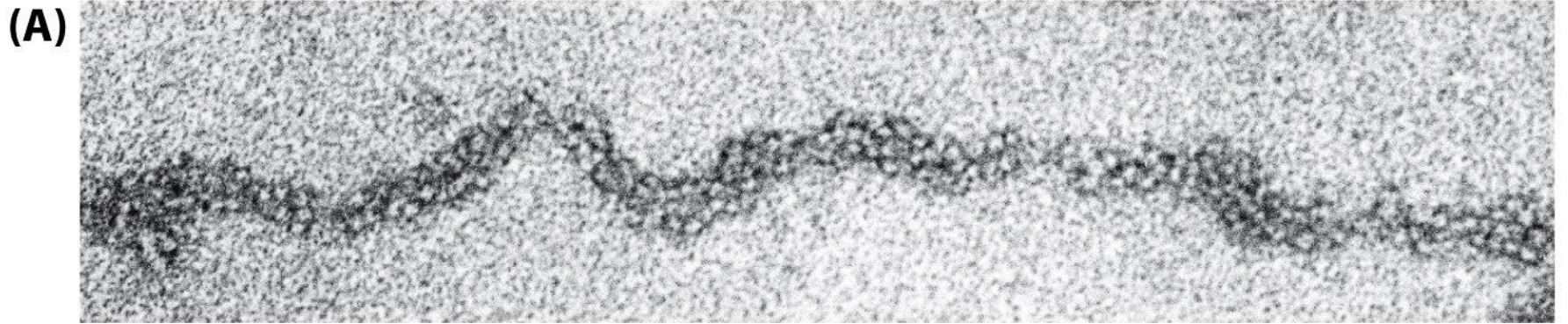


Il existe des dizaines de complexes de remodelage de la chromatine, constitués de plus de 10 sous-unités et spécialisés dans différentes fonctions. Certaines de ces sous-unités fonctionnent comme des hélicases auxquelles elles sont apparentées.

Glissement du nucléosome catalysé par
des complexes de remodelage de la chromatine dépendants de l' ATP

C-Protéines de structure associées à l'ADN

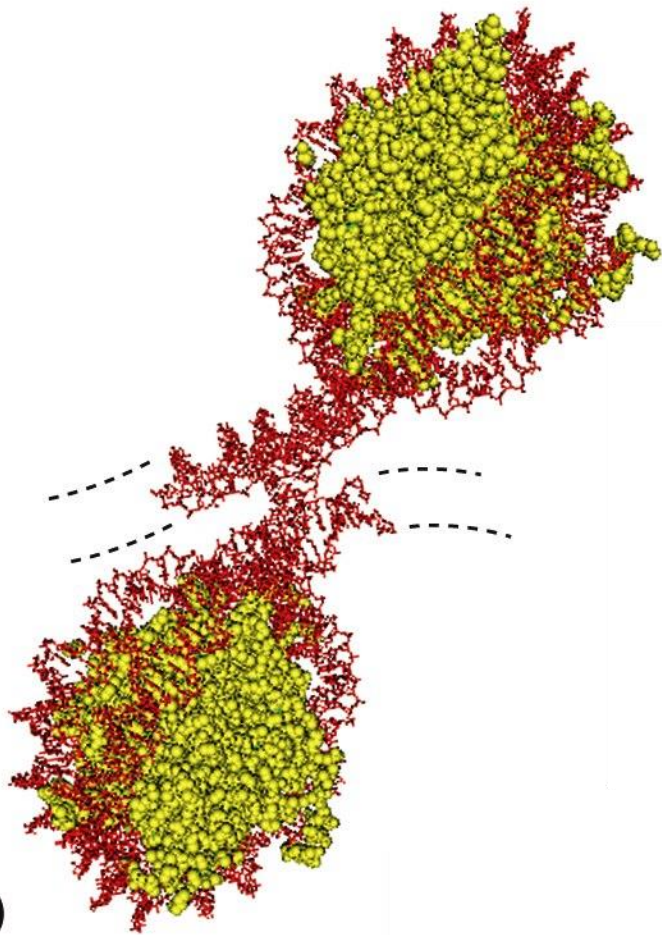
- 1-Protéines structurales et non structurales associées à l'ADN
- 2-Enroulement de l'ADN en un bobine serrée
- 3-Histones principales protéines de structure des chromosomes
- 4-Histones + ADN = nucléosomes, particules unitaires de la chromatine
- 5-Assemblage de l' octamère d' histones
- 6-Complexes de remodelage de la chromatine dépendants de l' ATP
- 7-Compactage des nucléosomes dans la fibre de chromatine



50 nm

- (A) Chromatine isolée directement d'un noyau d'une cellule en interphase
(B) Chromatine décondensée expérimentalement

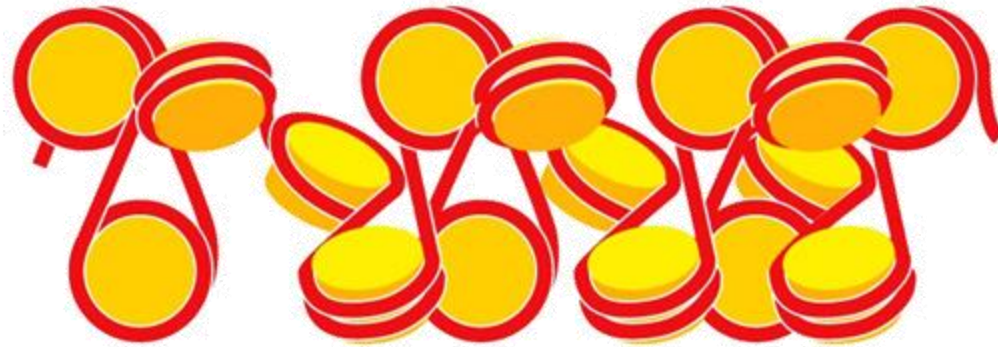
Nucléosomes en collier de perles et fibre de chromatine de 30 nm (ME)



(B)

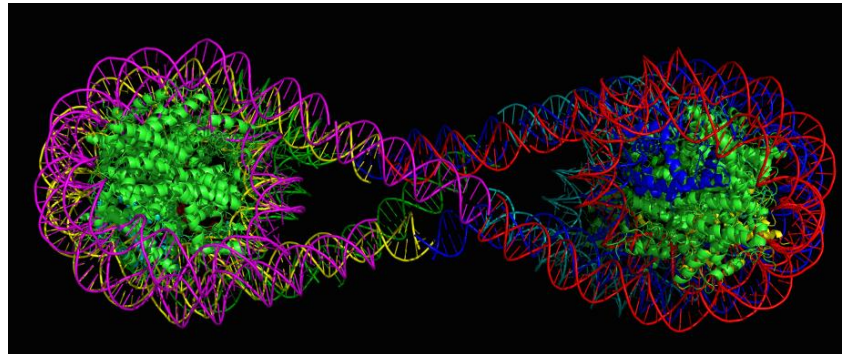
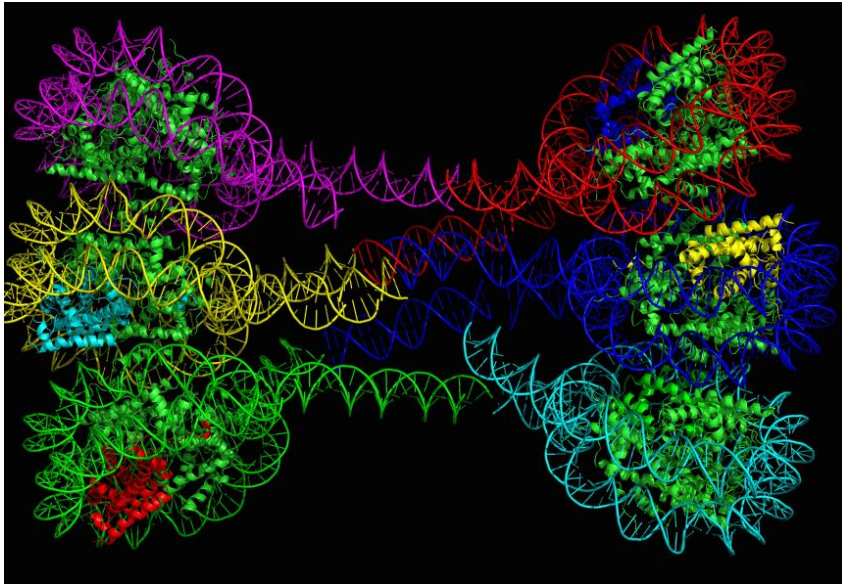


(C)

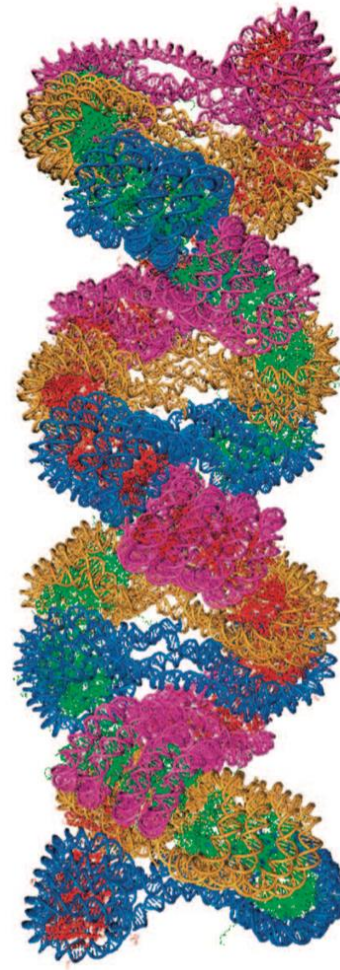


(A)
Structure de deux nucléosomes successifs
obtenue par diffraction des rayons X

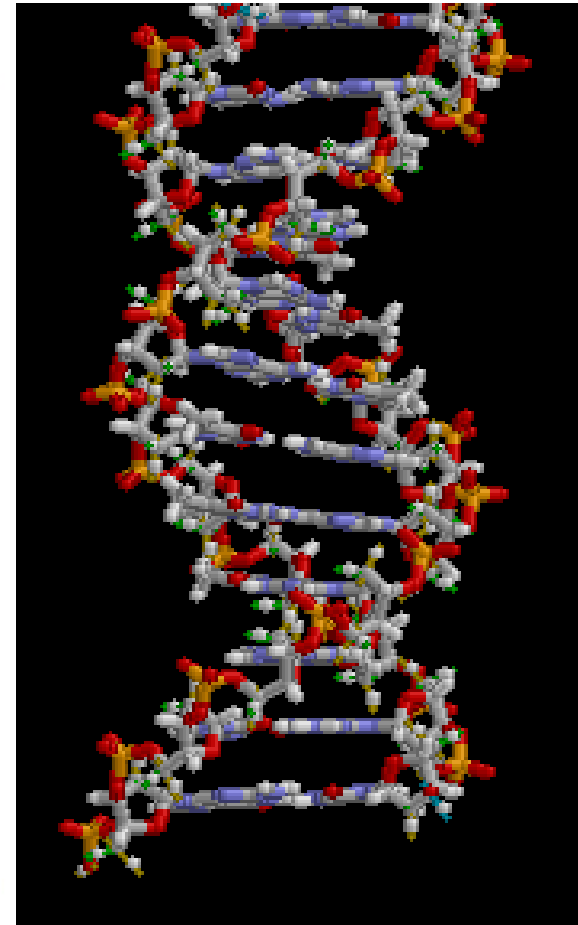
Modèle en zigzag de la fibre de chromatine de 30 nm



**STRUCTURE DE
6 NUCLEOSOMES**



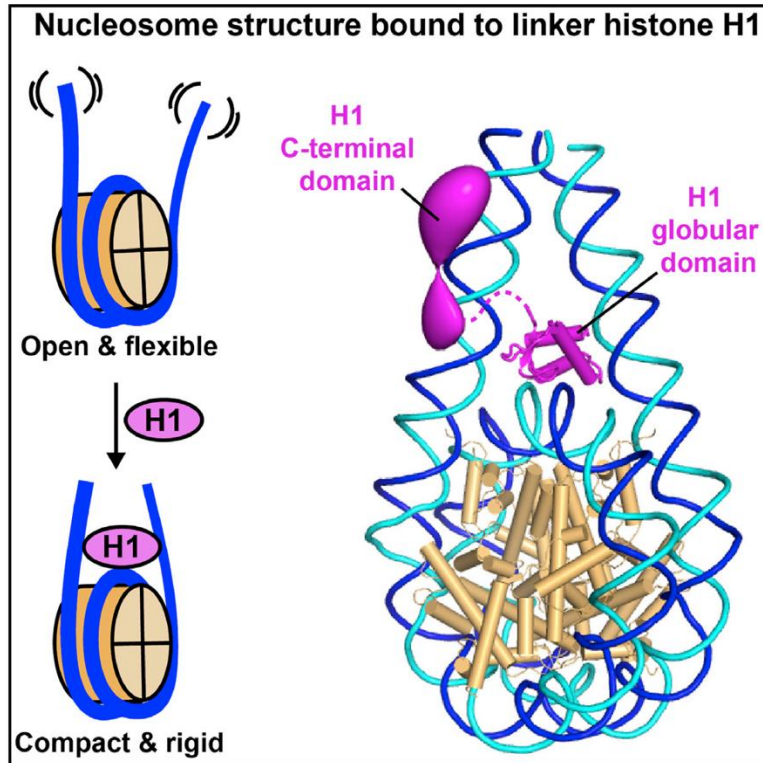
**FIBRE DE
CHROMATINE**



ADN

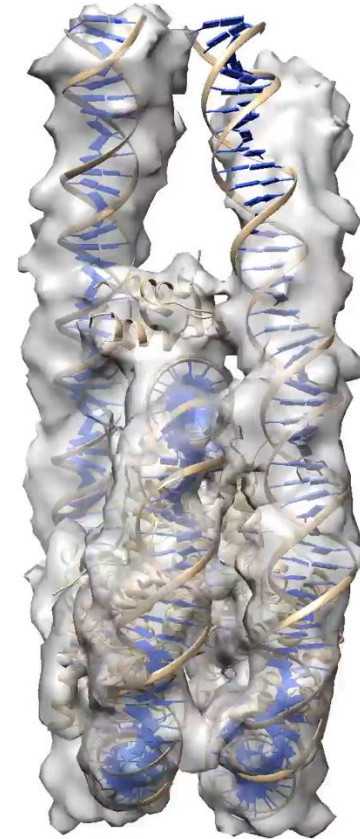
L'HISTONE H1:

- Nécessaire à la compaction de l'ADN
- Associé au nucléosome
- Pas dans le nucléosome

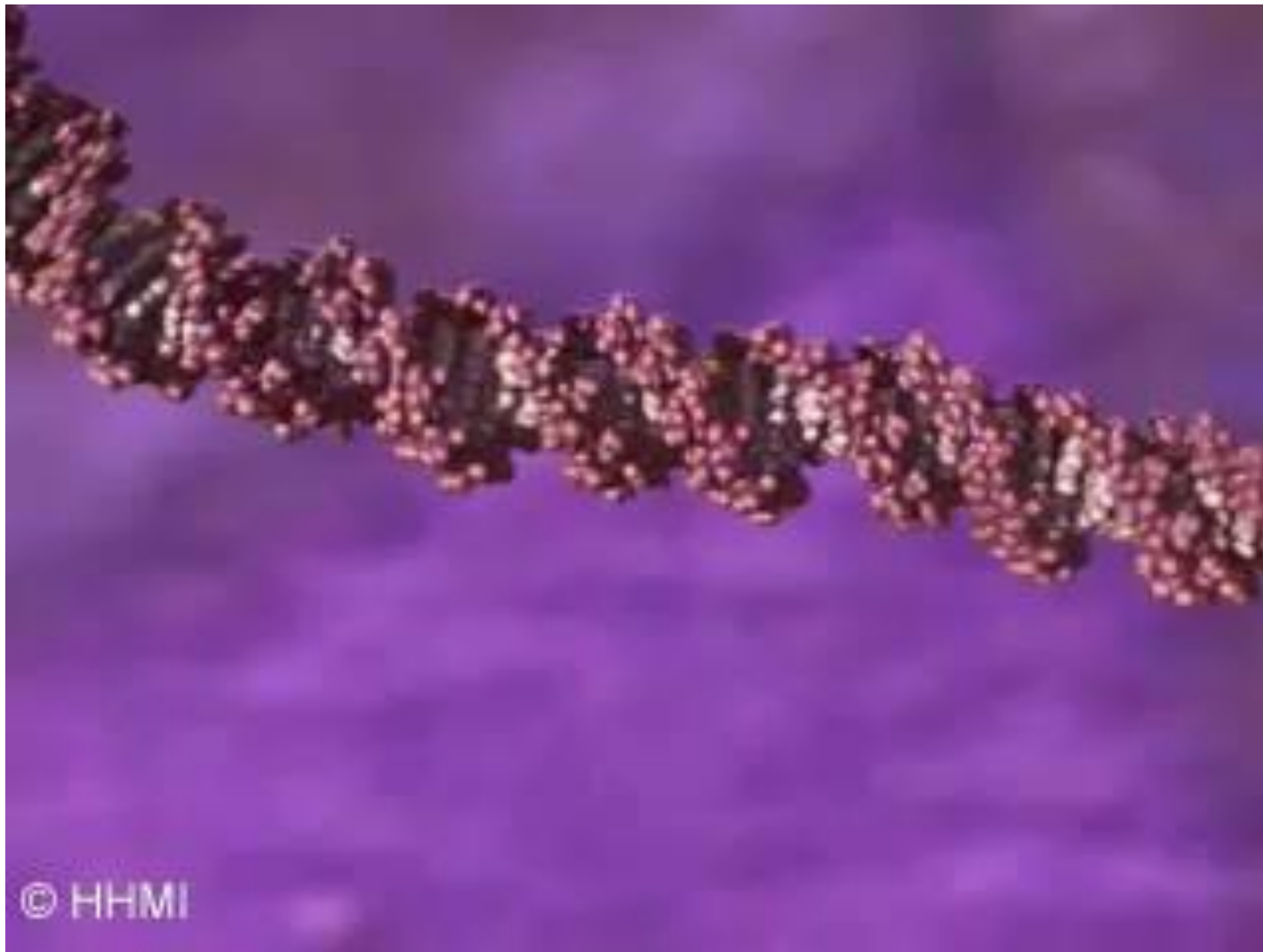


Highlights

- Cryo-EM and crystal structures of the nucleosome bound to histone H1 were determined
- H1 binding induces the nucleosome to adopt a more compact and rigid conformation



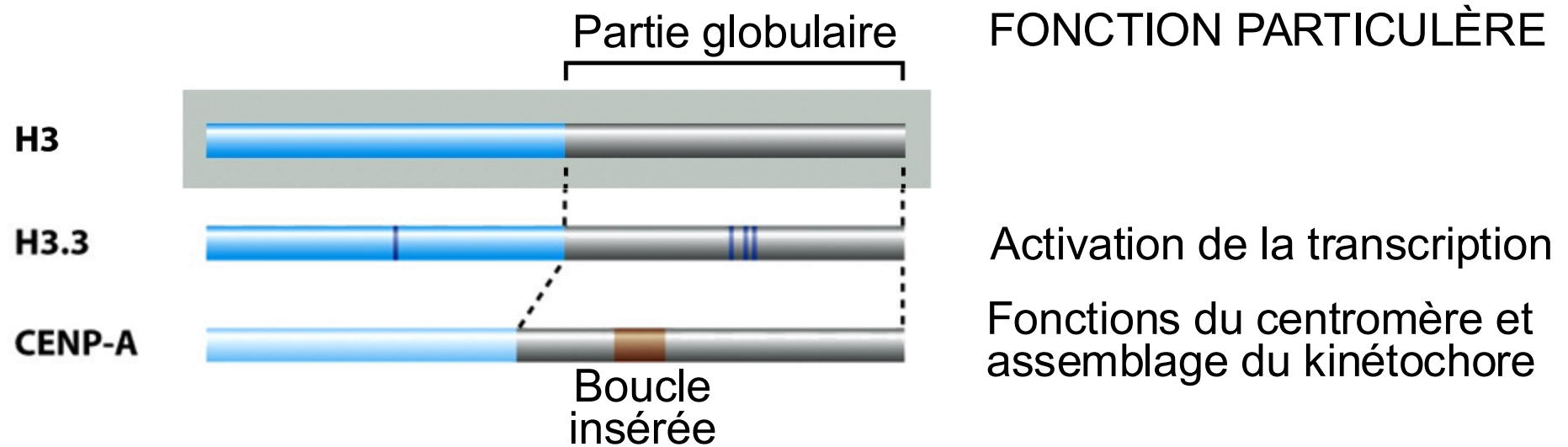
Bednar et al., Mol Cell 2017



Formation et empilement des nucléosomes
pour former la fibre de chromatine de 30 nm

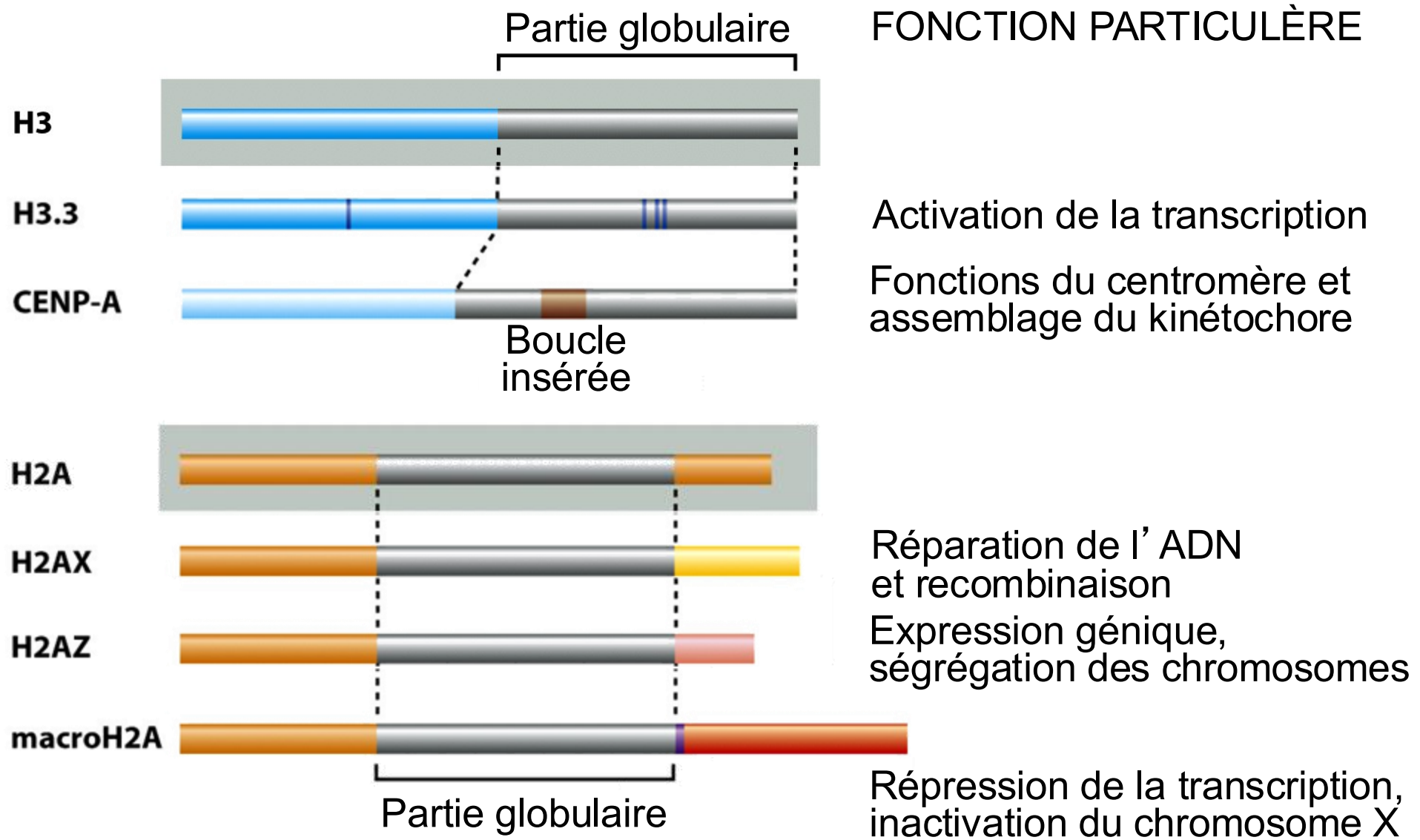
D-Diversité de structure et de fonction de la chromatine

1-Existence de variants d'histones



Structure et fonction de quelques variants d'histones comparée à celle des histones qu'ils remplacent

Kinétochore : structure complexe formée de protéines sur un chromosome en mitose, à laquelle les microtubules sont attachés et qui joue un rôle actif dans les mouvements des chromosomes en direction des pôles du fuseau. Le kinétochore se forme sur la partie du chromosome appelée centromère.



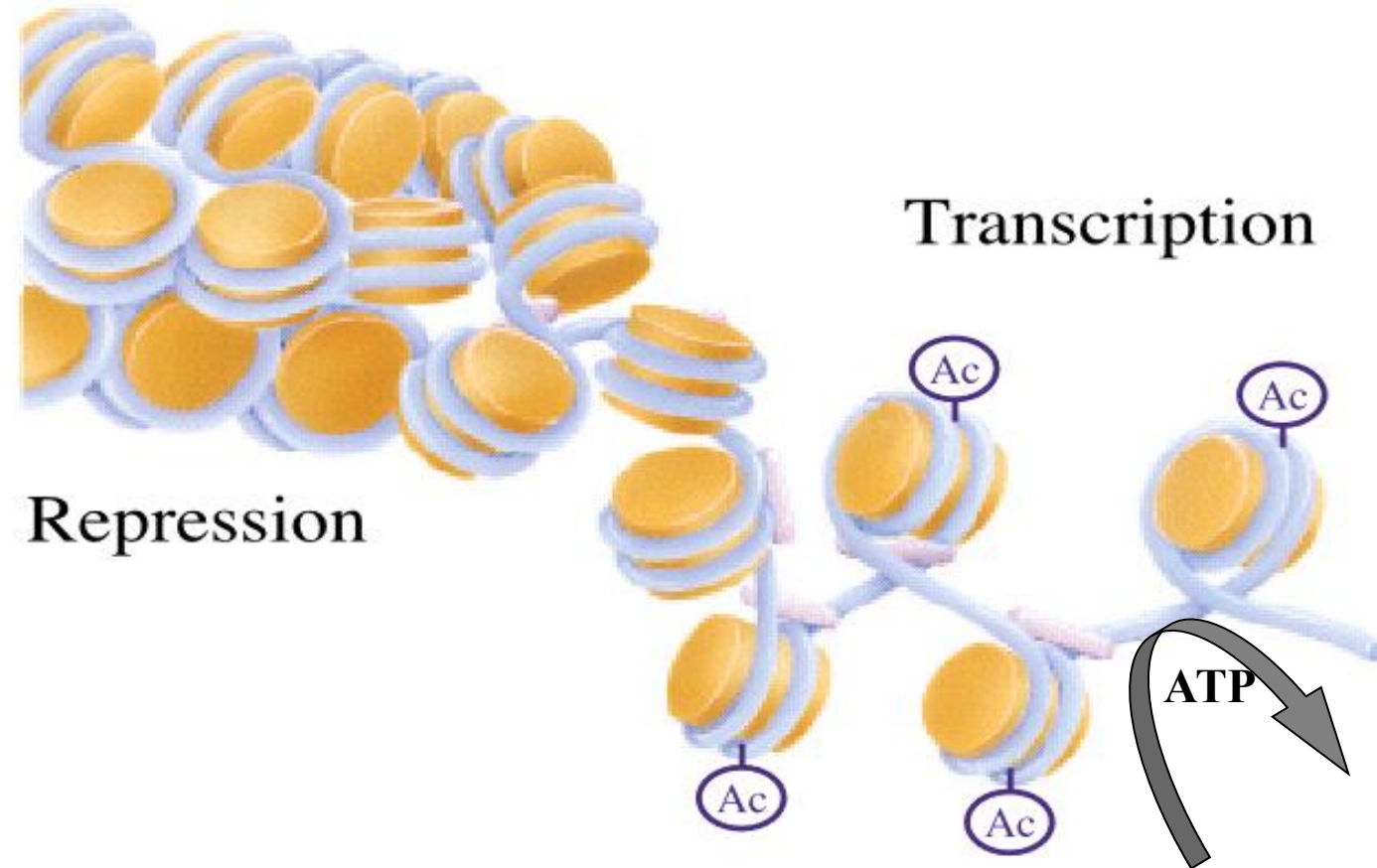
Structure et fonction de quelques variants d'histones comparée à celle des histones qu'ils remplacent

Hétérochromatine : régions du génome où l'ADN existe sous forme très condensée et non exprimée, et où l'ADN se réplique tardivement.

Euchromatine : régions du génome où l'ADN existe sous forme non condensée et où l'ADN se réplique en premier.

Hétérochromatine : chromatine fortement condensée

Euchromatine : chromatine décondensée



**Enzymes de modification
covalente des Histones**

Acetyltransferases (HAT)

Deacetylases (HDAC)

Kinases

Methyltransferases...

**Enzymes de remodelage
de la chromatine**

**Variants
d'histones**

E-Organisation globale des chromosomes

Hétérochromatine : régions du génome où l'ADN existe sous forme très condensée et non exprimée, et où l'ADN se réplique tardivement.

Euchromatine : régions du génome où l'ADN existe sous forme non condensée et où l'ADN se réplique en premier.

Hétérochromatine : chromatine fortement condensée

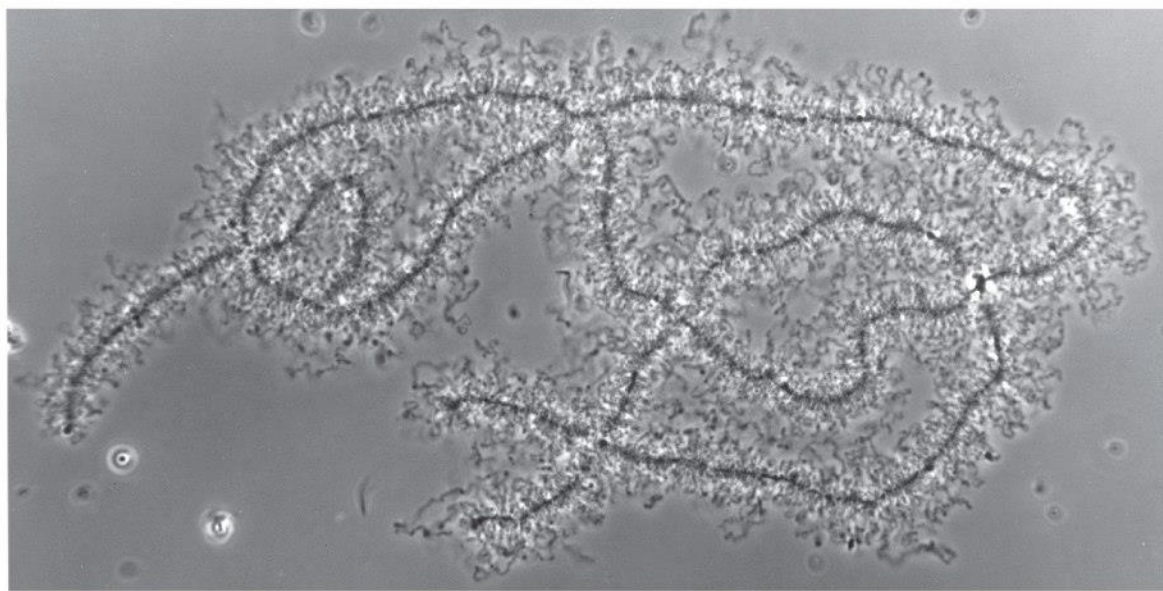
Euchromatine : chromatine décondensée

Un chromosome qui ne serait organisé que sous la forme d'une fibre de 30 nm mesurerait 1 mm de longueur

E-Organisation globale des chromosomes

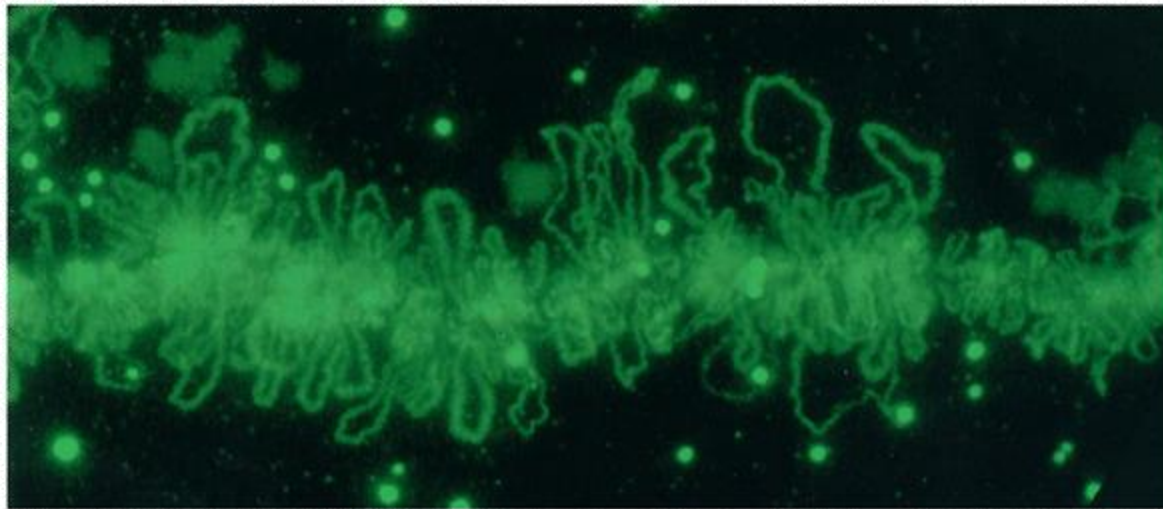
1-Repliement des chromosomes en séries de domaines en boucle

M.O.



100 μm

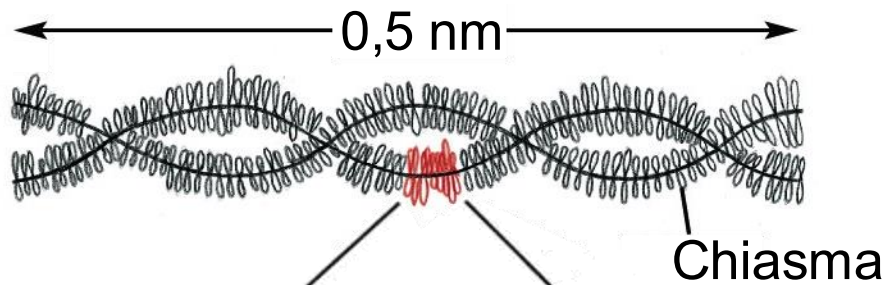
M.O.
coloration par un réactif
fluorescent qui permet de
visualiser les boucles où
l'ADN est transcrit



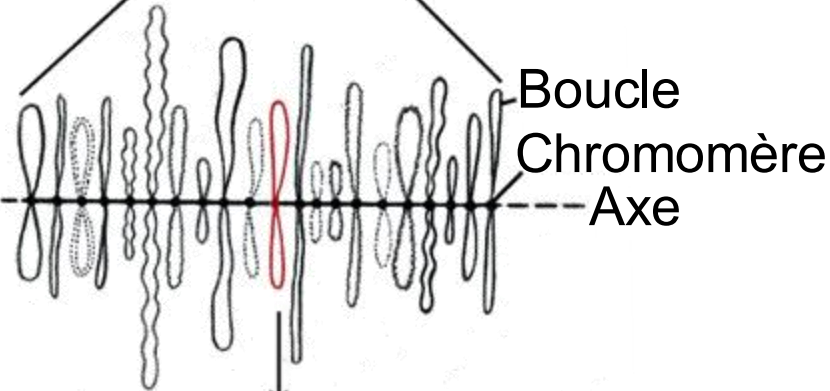
20 μm

Chromosome en écouvillon dans l'ovocyte d'amphibien (état $4n$)

Paire de chromosomes
en écouvillon



Région d'une seule
paire de chromosome

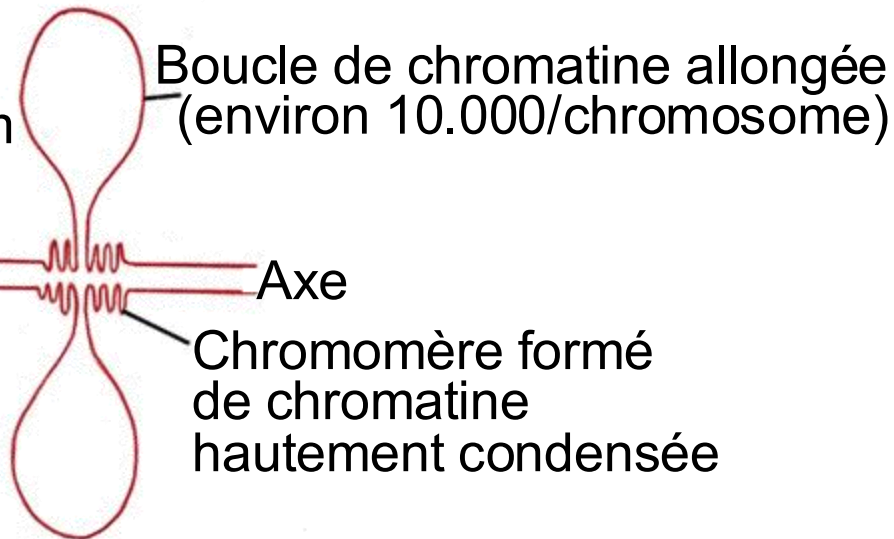


Chromomère : (terme utilisé en
cytogénétique) région d'un
chromosome où la chromatine est très
fortement condensée.

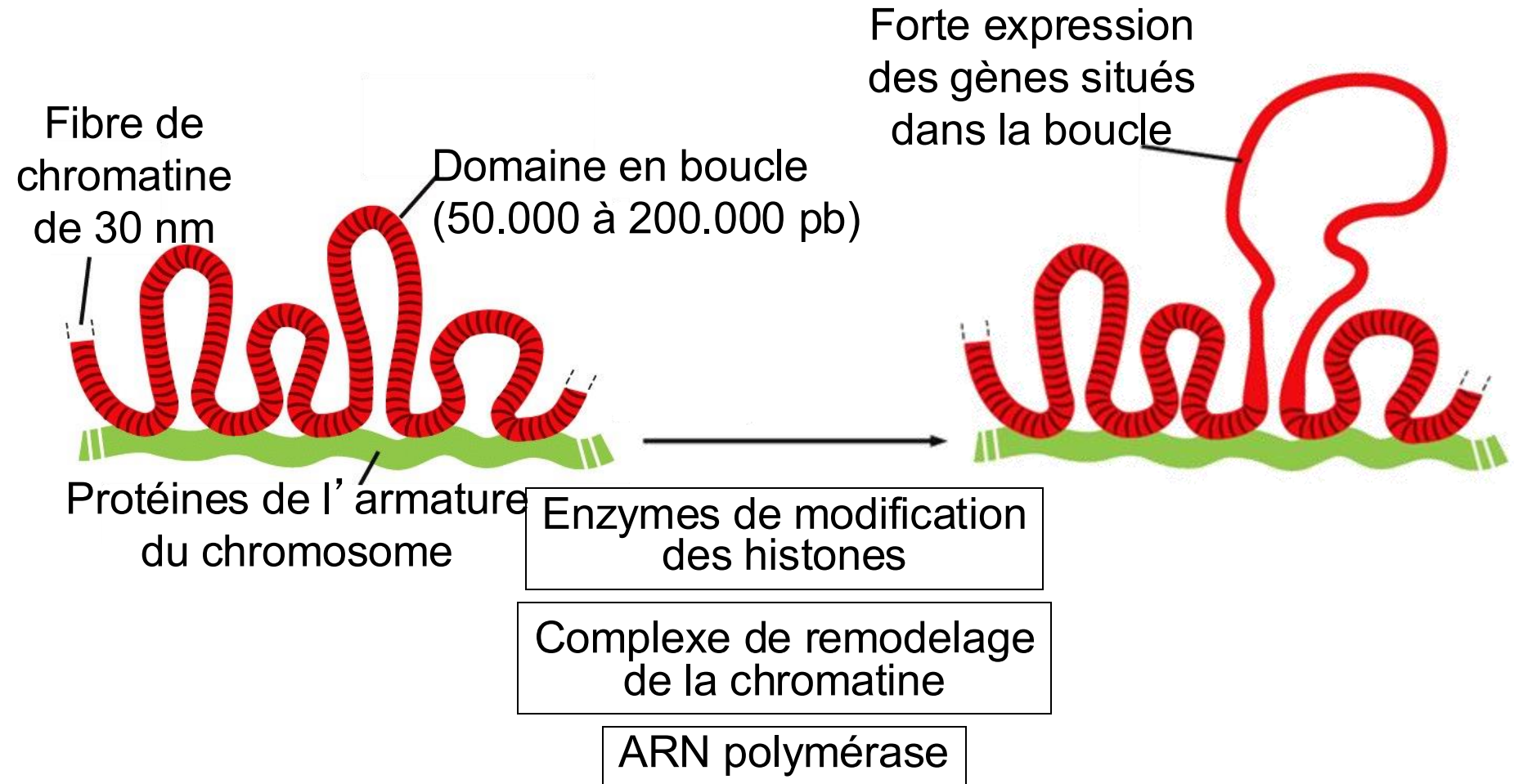
10 μ m

Petite région du chromosome
avec les deux chromatides sœurs

Chromatine de jonction
des deux chromomères



Modèle de structure d'un chromosome en écouvillon (ovocyte d'amphibien)

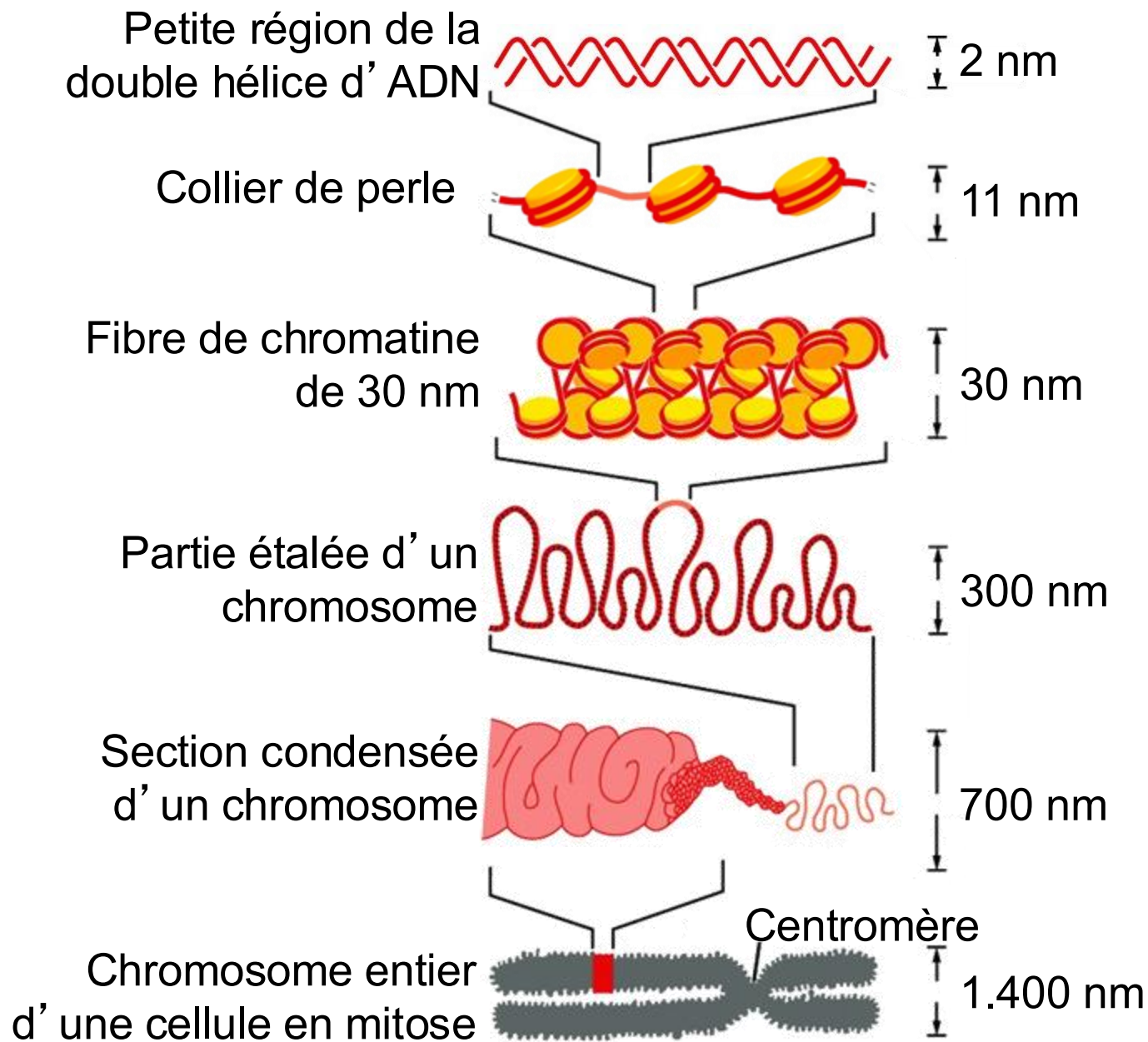


Modèle de structure d'un chromosome au cours de l'interphase

E-Organisation globale des chromosomes

1-Repliement des chromosomes en séries de domaines en boucle

2-Protéines impliquées dans la condensation des chromosomes



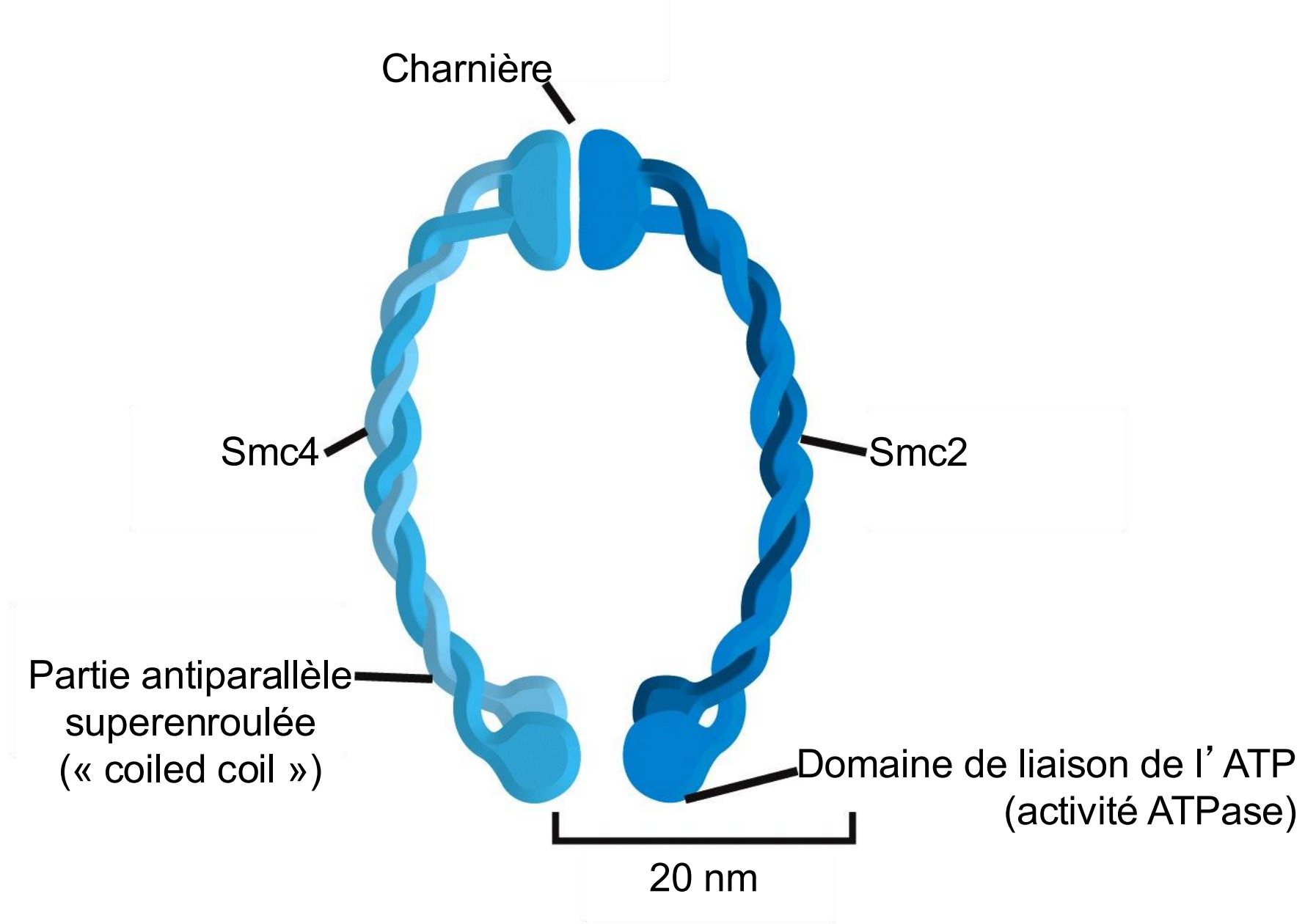
Résultat: le chromosome entier d'une cellule en mitose est 10.000 fois plus court que son ADN complètement déplié

E-Organisation globale des chromosomes

1-Repliement des chromosomes en séries de domaines en boucle

2-Protéines impliquées dans la condensation des chromosomes

- Dimère de SMC



Structure du dimère de SMC

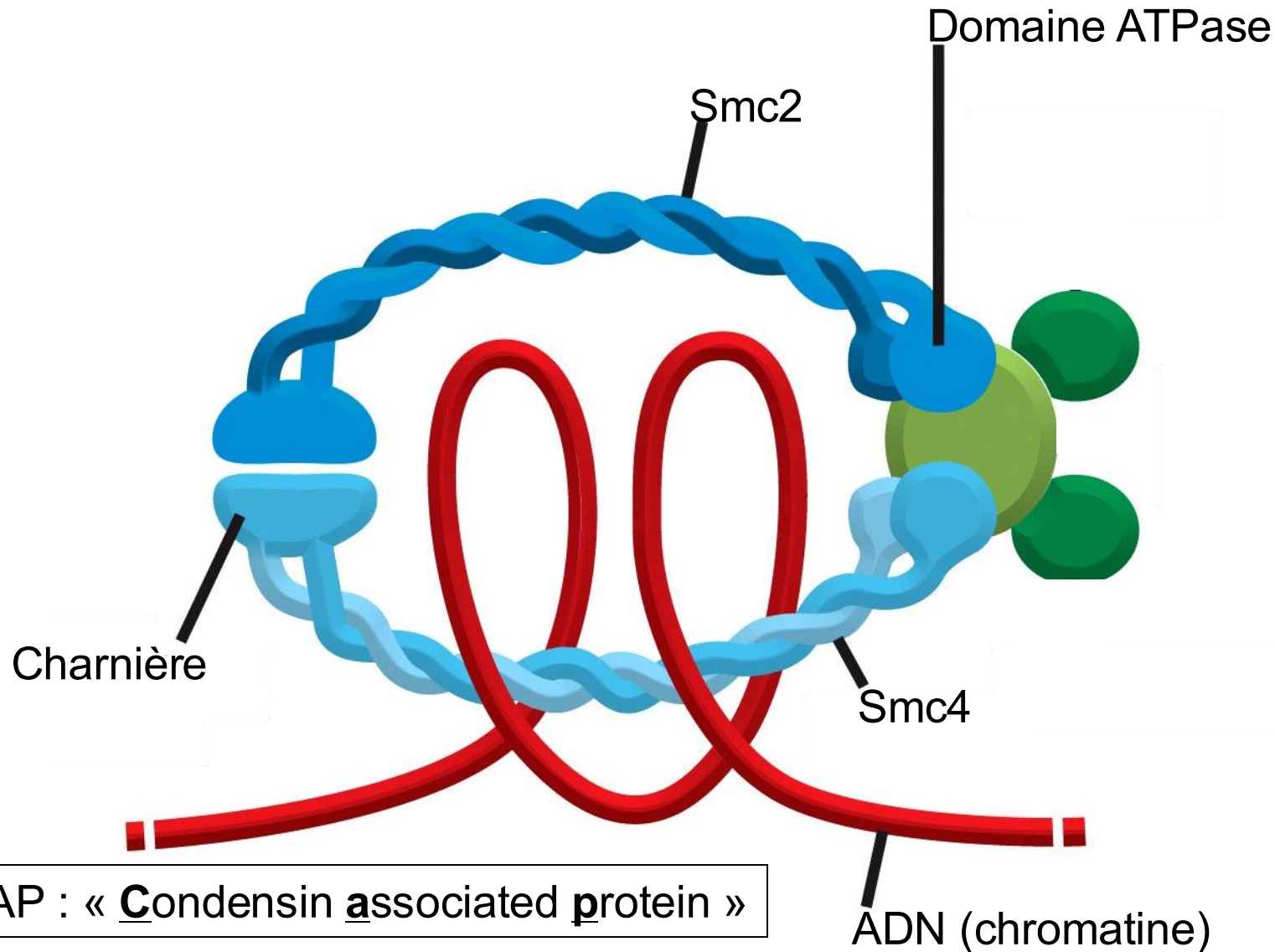
E-Organisation globale des chromosomes

1-Repliement des chromosomes en séries de domaines en boucle

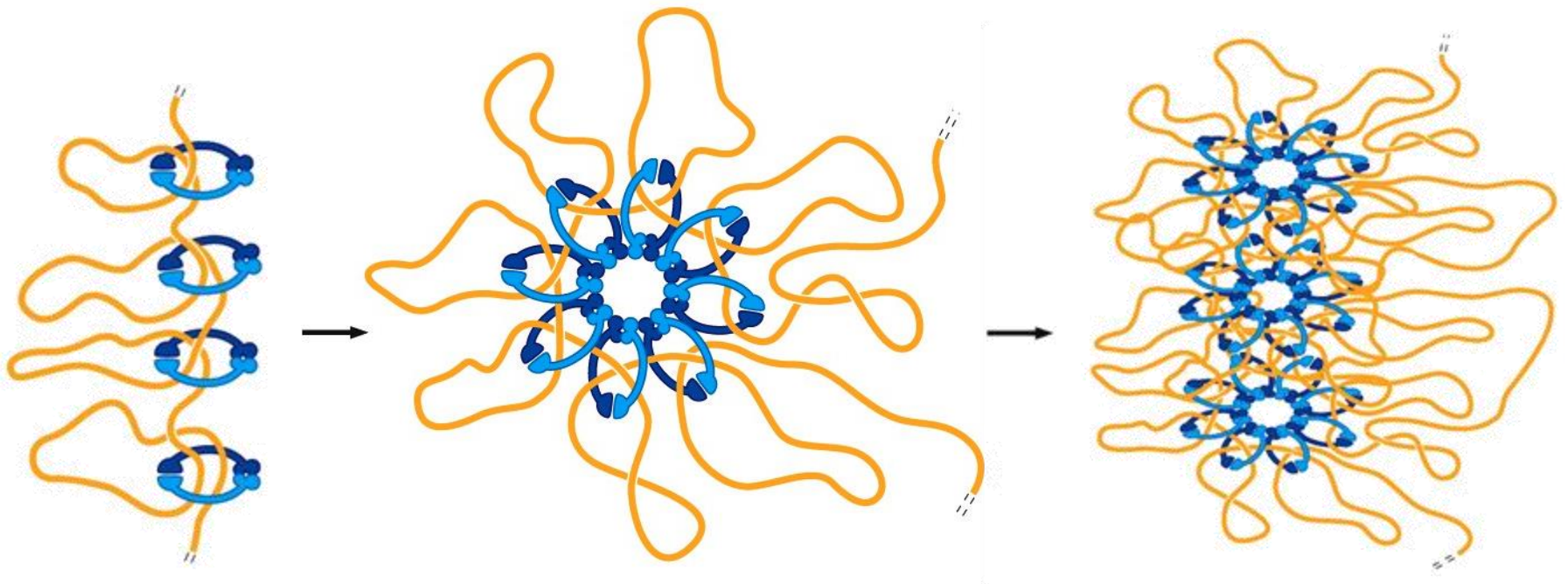
2-Protéines impliquées dans la condensation des chromosomes

- Dimère de SMC structure de base du complexe des condensines

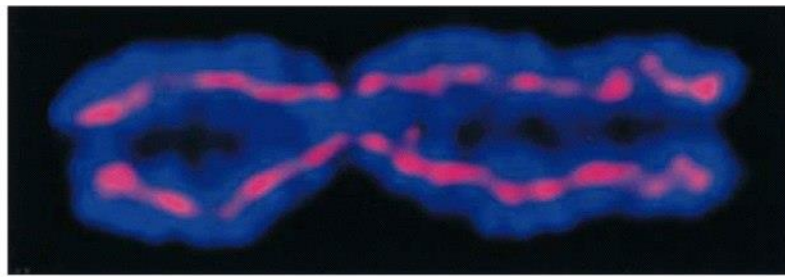
Condensine (complexe de condensines) : complexe de protéines impliquées dans la condensation des chromosomes préalablement à la mitose.



Structure du complexe des condensines constitué de cinq sous-unités et leur rôle dans la condensation de la chromatine et des chromosomes

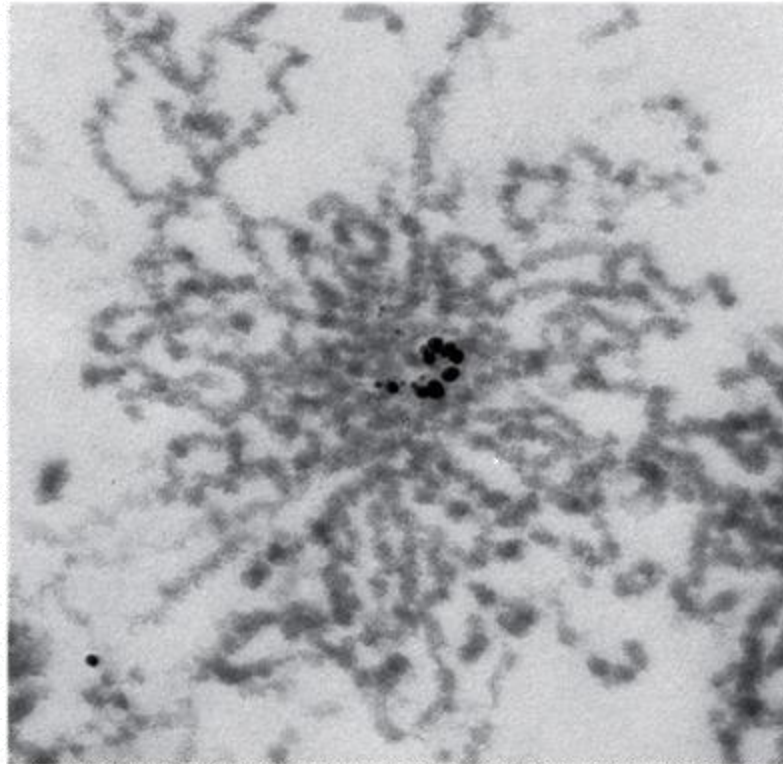


Complexe des condensines constituant de l'armature de la chromatine



IF indirecte de la condensine

1 μm



Condensine reconnue par
des anticorps couplés à des
particules d'or (ME)

Axe du chromosome
perpendiculaire au plan

0,5 μm

Localisation de la condensine dans les chromosomes condensés
au cours de la mitose

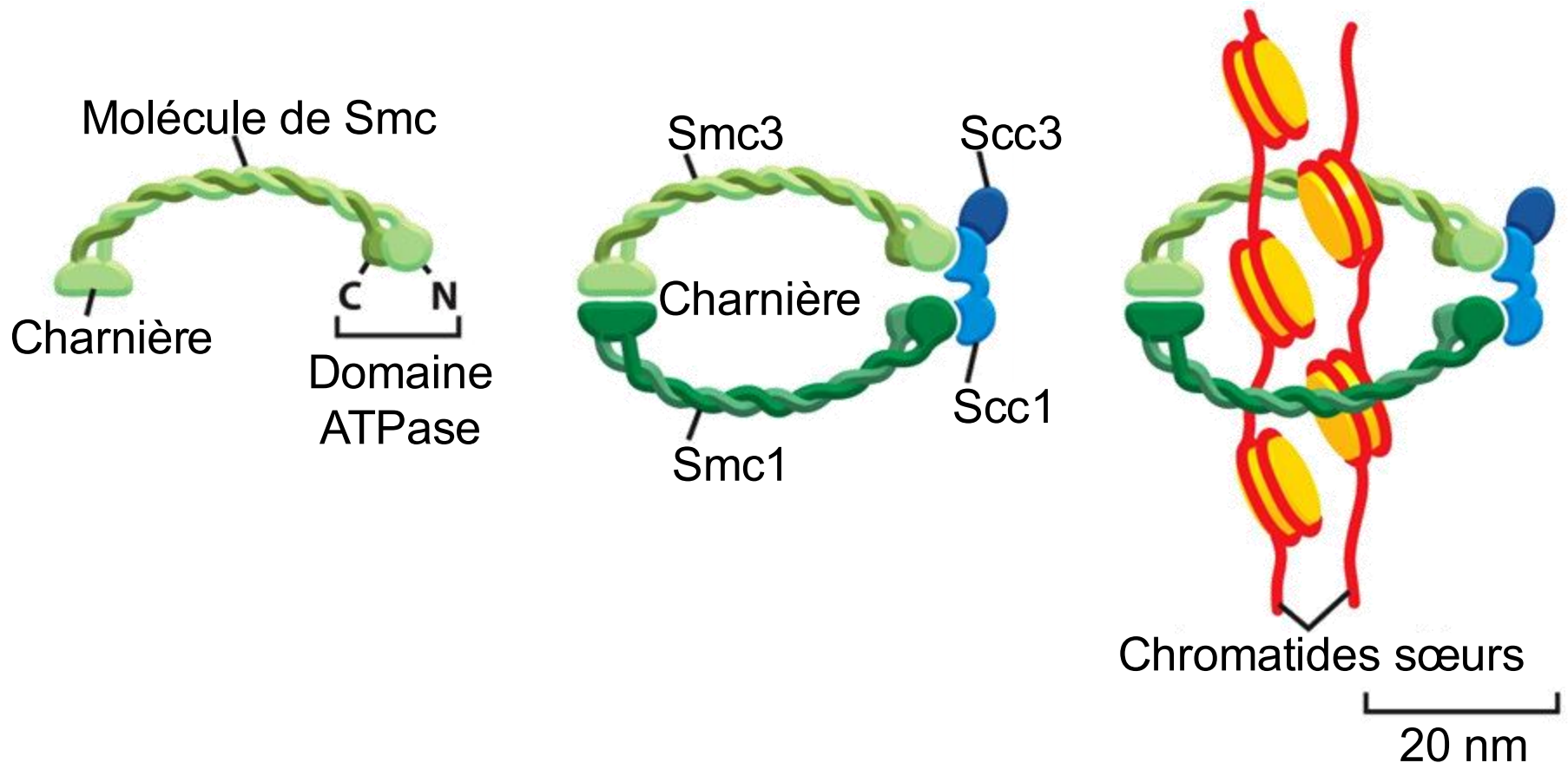
E-Organisation globale des chromosomes

1-Repliement des chromosomes en séries de domaines en boucle

2-Protéines impliquées dans la condensation des chromosomes

- Dimère de SMC structure de base du complexe des condensines
des cohésines

Smc : « **S**tructural **m**aintenance of **c**hromosomes »
Scc : « **S**ister **c**hromatin **c**ohesion »



Structure des cohésines constituées de quatre sous-unités
et leur rôle dans l'association des chromatides sœurs condensées

E-Organisation globale des chromosomes

1-Repliement des chromosomes en séries de domaines en boucle

2-Protéines impliquées dans la condensation des chromosomes

- Dimère de SMC structure de base du complexe des condensines
des cohésines

Fin du chapitre 2