

CHAPITRE I : NOTION DE GENE ET TRANSMISSION DE L'INFORMATION GENETIQUE

I. ORGANISATION DU GENOME DES EUCARYOTES

I.1. Le génome nucléaire :

L'ADN constitue le patrimoine génétique de pratiquement toutes les espèces vivantes (à l'exception de quelques virus qui sont à ARN), il est transmis de génération en génération.

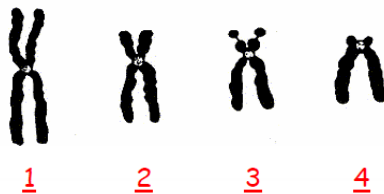
L'ensemble de l'ADN contenu dans une cellule d'une espèce constitue son **génom** ou son patrimoine génétique.

- chez les eucaryotes la quasi-totalité du génome se trouve dans le noyau, une petite quantité d'ADN est retrouvée dans la mitochondrie (génom mitochondrial) et dans les chloroplastes chez les végétaux.
- chez les procaryotes en plus de leur génome qui est représenté par l'ADN circulaire qui baigne dans le cytoplasme, on retrouve le génome plasmidique.

Le génome nucléaire est divisé en un ensemble d'éléments séparés physiquement appelés **chromosomes**. Chaque chromosome individuel contient juste une seule molécule d'ADN en double hélice **linéaire** et sous forme hautement condensée. Le jeu des chromosomes d'un organisme d'une même espèce (nombre et aspect) est spécifique.

Aspects particuliers des chromosomes en métaphase

- Les chromosomes sont en effet individualisés en fonction de leur taille et de la position du centromère :



- > position médiane = chromosome métacentrique (bras égaux) (1)
- > position sub-médiane = chromosome sub-métacentrique ou paracentrique (bras inégaux) (2)
- > position distale = chromosome acrocentrique (bras très inégaux) (3)
- > position terminale = chromosome télocentrique (un seul bras) (4)

Une région étroite du chromosome appelée **centromère** sert de point d'attache pour déplacer le chromosome au cours de la division cellulaire. Sur la base de la position des centromères on peut distinguer les types de chromosomes comme suivant : métacentrique, sub-métacentrique, acrocentrique et télocentrique.

Les extrémités des chromosomes s'appellent des **télomères**. Bien que les télomères ne présentent généralement pas de caractéristiques visibles, ils contiennent des séquences spécialisées d'ADN nécessaires à la division chromosomique.

Tous les eucaryotes étudiés ont au moins deux chromosomes, et ces molécules sont toujours linéaires.

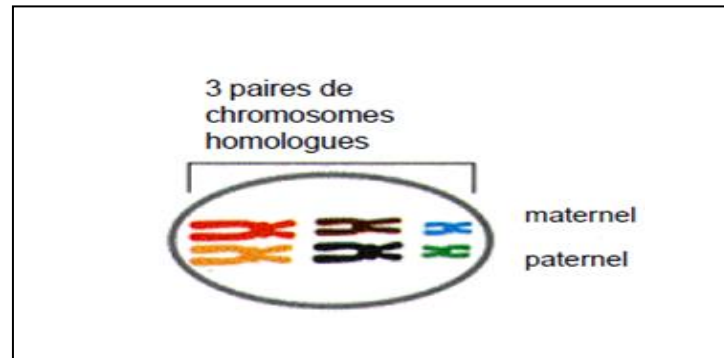
La présence de paires de chromosomes homologues est une caractéristique importante du matériel génétique nucléaire de la plupart des animaux et des plantes. On dit que ces organismes sont **diploïdes**, ce qui signifie que leurs noyaux contiennent deux copies complètes du génome. Le nombre de chromosomes dans l'ensemble génomique de base s'appelle le **nombre haploïde** (symbolisé par n).

Espèce	Nombre de chromosomes
Homme	23 (n)
Chimpanzé	24 (n)
Chat	19 (n)
Chien	39 (n)
Souris	20 (n)
Rat	21 (n)
Drosophile	4 (n)
Levure	16

Les êtres humains sont diploïdes et possèdent deux copies de 23 chromosomes distincts, de sorte que dans notre cas $n = 23$ et $2n = 46$. De nombreux Eucaryotes tels que les champignons sont **haploïdes**, c'est-à-dire que leur noyau ne contient qu'un jeu de chromosomes. Par exemple la moisissure du pain *Neurospora* est haploïde et $n = 7$.

Chez un diploïde, les deux membres d'une paire de chromosomes s'appellent des **chromosomes homologues**. Les séquences d'ADN des membres d'une paire d'homologues sont quasiment les mêmes, même s'il existe souvent une variation mineure de la séquence nucléotidique.

Comme les chromosomes homologues sont quasiment identiques, ils portent les mêmes gènes dans des positions relatives identiques. Par conséquent chez les diploïdes, chaque gène est présent sous la forme d'une **paire de gènes**. Le noyau dans une cellule du corps (*somatique*) contient des paires de chromosomes, ceux-ci ne sont pas physiquement appariés, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas forcément l'un à côté de l'autre. Cependant, un appariement physique des homologues se produit lors de la division nucléaire appelée méiose.



Chaque molécule d'ADN chromosomique contient de nombreuses régions fonctionnelles appelées *gènes*. Par conséquent, les gènes sont simplement des segments d'une molécule continue d'ADN. Les gènes sont les principaux transporteurs de l'information dans le génome et l'essentiel de la génétique repose sur eux. Toutefois, il existe une variation considérable d'une espèce à l'autre du point de vue du nombre et de la taille des gènes ainsi que dans le « paysage » chromosomique général. Dans le cas des Eucaryotes, le nombre de gènes va d'environ 6 000 chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* à 20 500 approximativement chez *Homo sapiens* et jusqu'à 32 000 chez le maïs.

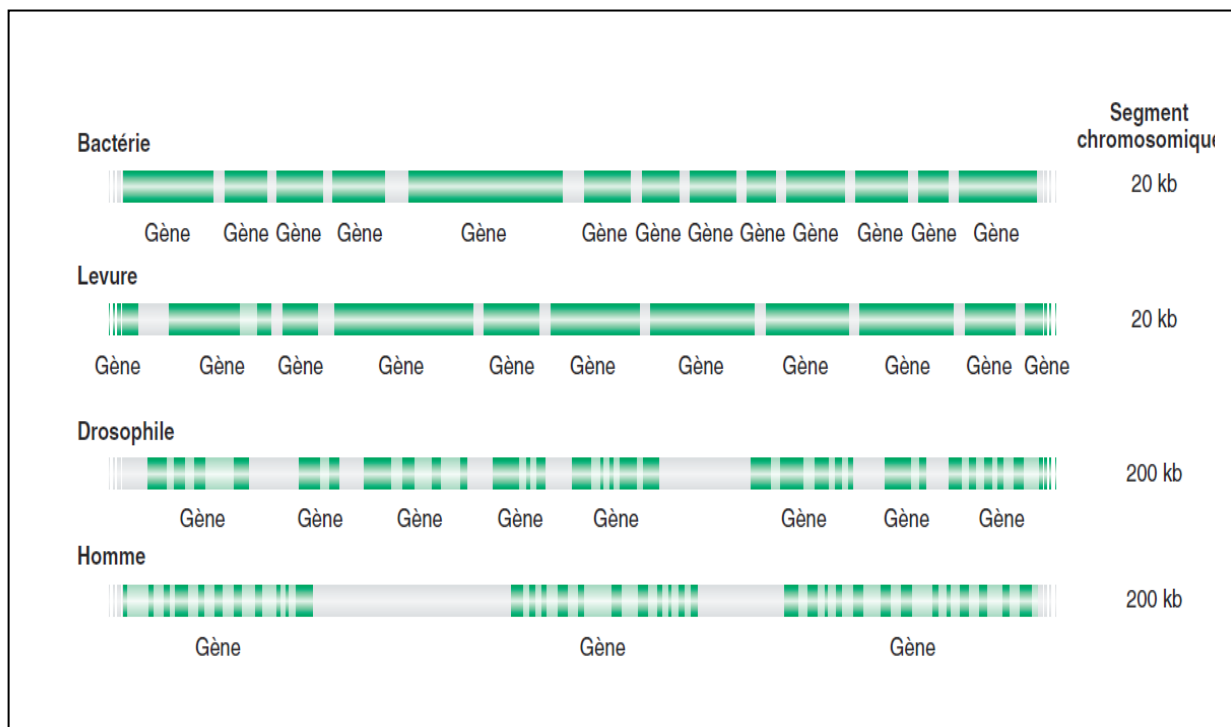
Tableau. Exemples de génomes pour lesquels une séquence complète ou une ébauche ont été obtenues

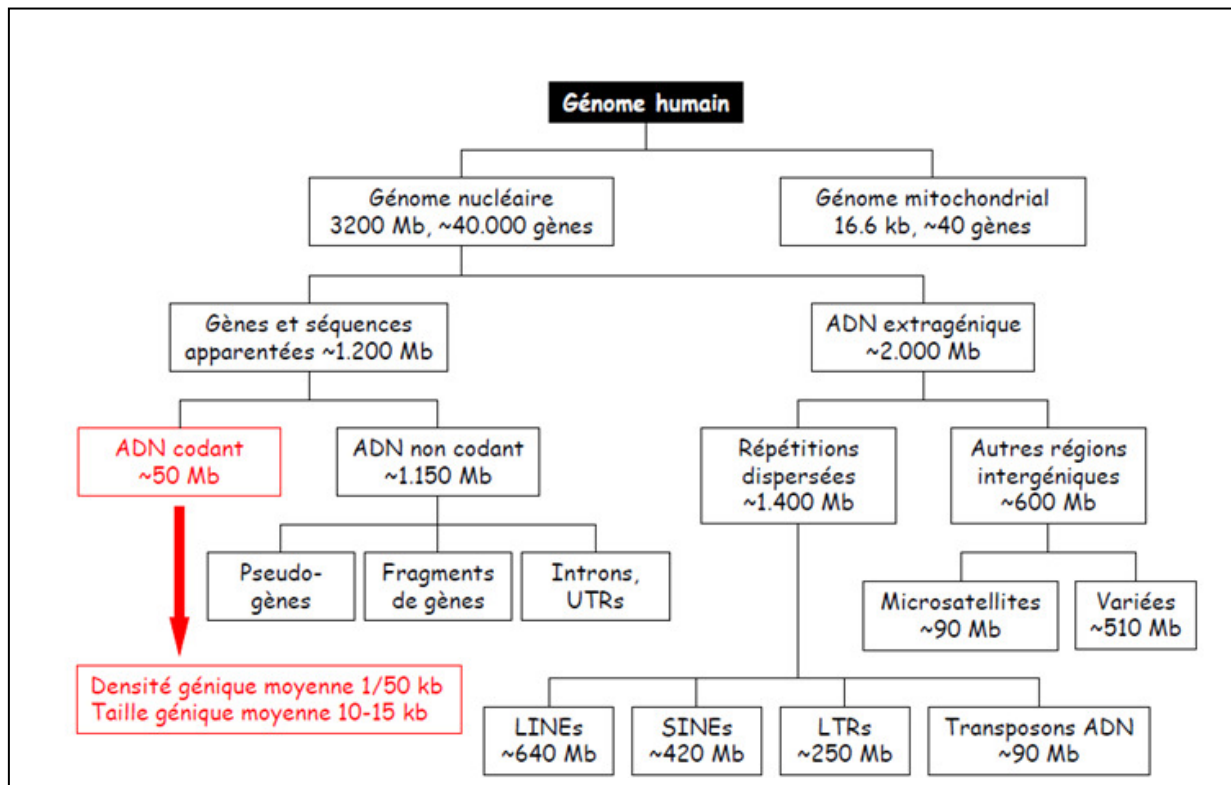
Espèces	Taille du génome (Mb)	Nombre approximatif de gènes
Bactéries		
<i>Escherichia coli</i> K12	4.64	4.400
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	4.41	4.000
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0.58	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01	6.26	5.700
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2.16	2.300
<i>Vibrio cholerae</i> El Tor N16961	4.03	4.000
<i>Yersinia pestis</i> CO92	4.65	4.100
Archaeobactéries		
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2.18	2.500
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1.66	1.750
Eucaryotes		
<i>Arabidopsis thaliana</i> (plante)	125	25.500
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nématode)	97	19.000
<i>Drosophila melanogaster</i> (mouche du vinaigre)	180	13.600
<i>Homo sapiens</i> (homme)	3.200	30.000-40.000
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levure)	12.1	5.800

La taille des régions séparant les gènes est également variable d'une espèce à l'autre. Une autre surprise émerge de la recherche moléculaire: chez de nombreuses espèces, la séquence fonctionnelle des gènes comporte des parties non codantes appelées *introns*. La présence de grands nombres d'introns peut rendre gigantesque la taille des gènes.

L'ADN non transcrit (non codant) est appelé ADN intergénique ou extragénique, certaines séquences d'ADN intergénique situées à proximités des gènes exprimés sont indispensables au contrôle de l'expression des gènes, mais une grande quantité ne paraît pas indispensable et ne possède pas de fonction connue.

Dans l'ADN intergénique et parfois dans les introns, sont situées des séquences répétées, dispersées au sein du génome, en une ou plusieurs copies et n'ayant pas de fonction apparente.





I.2. Le génome extranucléaire

L'ADN nucléaire ne constitue pas le fin mot de l'histoire. En effet, outre l'ADN nucléaire, une petite fraction spécialisée des génomes eucaryotes se trouve dans les mitochondries. Les plantes possèdent également un ADN spécialisé dans leurs chloroplastes. L'ensemble de ces ADN constitue le génome **extranucléaire**.

Les Procaryotes tels que les bactéries sont dépourvus de noyau, de sorte que leur génome est présent à l'état libre dans le cytoplasme. Le génome d'un Procaryote est généralement un chromosome unique non enroulé qui, dans la plupart des cas, est circulaire. Les Procaryotes possèdent souvent de petits chromosomes circulaires appelés **plasmides** en plus de leur chromosome principal. Les génomes des virus sont encore plus petits et généralement linéaires.

I.3. Taille du génome

La taille du génome se mesure en nombre de nucléotides, ou *bases*. La plupart du temps, on parle de pb (pour *paire de bases*, puisque la majorité des génomes est constituée de doubles brins d'ADN ou bien d'ARN). On emploie souvent les multiples **kb** (pour kilobase) ou **Mb** (mégabase), qui valent respectivement 1 000 et 1 000 000 bases. La taille du génome

peut aussi être exprimée en pg (picogrammes), ce qui correspond à la masse d'ADN (haploïde) par cellule. 1 pg représente environ 1 000 Mpb. À ce jour, l'organisme vivant ayant le plus grand génome connu est la plante herbacée *Paris japonica* ; celui-ci est long d'environ 150 milliards de paires de bases, soit près de 50 fois la taille du génome humain.

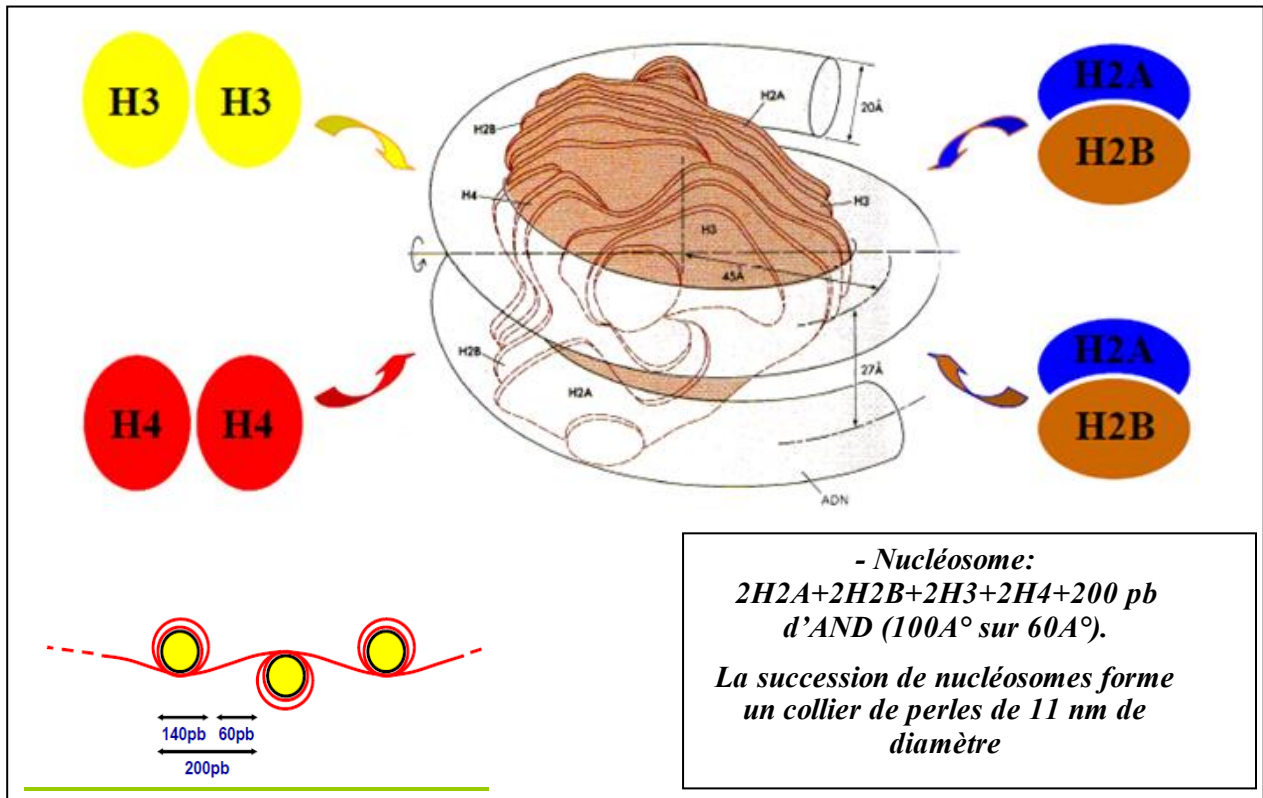
I.4. Compaction de l'ADN

Chaque chromosome contient une seule molécule d'ADN. Cependant, un calcul simple de la quantité d'ADN par cellule montre que la longueur d'une molécule d'ADN dans un chromosome est toujours supérieure à la longueur du chromosome. Par exemple, le génome humain contient environ 1 mètre d'ADN au total, ce qui donne en moyenne une longueur d'ADN de 4 centimètres par chromosome. Mais les chromosomes se mesurent à l'échelle du micron (millionième de mètre). Et le diamètre du noyau ne dépasse pas quelques microns, d'où un énorme taux de compaction est nécessaire pour qu'il puisse y tenir.

Il est évident que l'ADN est **empaqueté** de manière très efficace dans un chromosome et d'une façon ordonnée et souple, puisque l'ADN doit rester accessible aux protéines qui régulent son expression et sa duplication.

Cette condensation est réalisée grâce à l'enroulement de la double hélice d'ADN autour de bobines moléculaires appelées **nucléosomes**. Chaque nucléosome est composé de huit protéines, les **histones**. Les histones sont des protéines basiques, stables et de faible poids moléculaire. Elles sont produites en quantité énorme (60 millions de chaque type/cellule) et s'associent entre elles pour former un octamère (8 protéines histone) cylindrique.

L'octamère est constitué d'un cœur tétramérique (deux histones de type H3 et deux de type H4) et de deux hétérodimères composés des histones H2A et H2B.

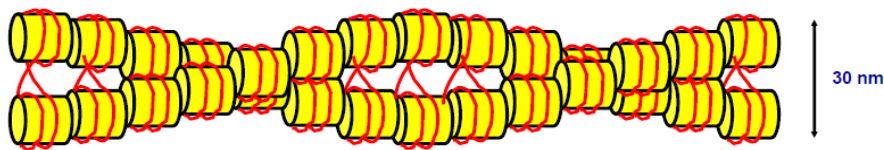


- Les interactions ADN-histones se font surtout par le petit sillon
- La double hélice s'enroule 2x autour de l'octamère (~140pb)
- Cette structure de base est le "nucléosome"
- Il permet une compaction de l'ordre de 5x
- Il y en a ~ 1 à 2×10^7 par génome haploïde

11 nm

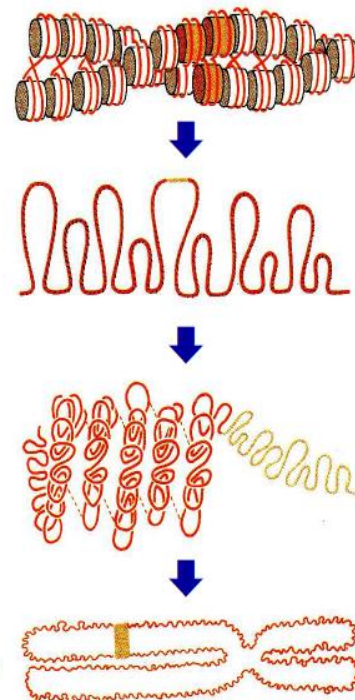
- Une autre histone : H1 vient relier les nucléosomes entre eux
- Empilement régulier des nucléosomes les uns sur les autres
 - > Fibre élémentaire de 30 nm ou structure en "solénoïde"
- Compaction totale de l'ordre de 40x

Le pas d'un solénoïde est composé de 6 nucléosomes (donc 600 Å de diamètre)



*Fibre de chromatine (300 nm de diamètre)
Chromatide (700 nm de diamètre)*

- La fibre de 30 nm s'organise en une série de boucles (d'une longueur moyenne de 400 nm)
- Les boucles s'empilent et s'enroulent étroitement pour former une hélice serrée
- Le niveau supérieur de condensation est celui de domaines de boucles formant un repliement organisé en chromatides



On estime que le facteur de compaction global de la chromatine dans le noyau est de l'ordre de mille fois.

