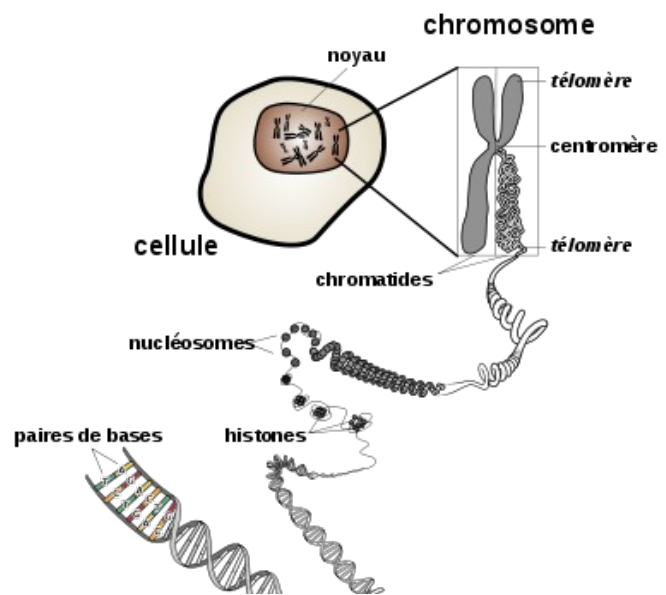


Chapitre II : Structure et organisation de la chromatine



MENAKH MOUNA
DÉPARTEMENT DES SCIENCES NATURELLES
ET DE LA VIE
CENTRE UNIVERSITAIRE DE MILA
EMAIL : M.MENAKH@CENTRE-UNIV-MILA.DZ

Table des matières



I - Structure et organisation de la chromatine	5
A. Composition de la chromatine.....	5
B. Structure de la chromatine.....	8
C. Niveaux de compactions de la chromatine.....	9
II - Structure de la Chromosome	13
A. Définition.....	14
B. Structure chromosomique.....	14
C. Centromère.....	16
D. La composition en ADN.....	17
E. Chromatine centromérique.....	19
F. La fondation du kinétochore.....	20
G. Telomères.....	20
1. Structure des télomères.....	20
III - Organisation des génomes	23
A. Le génome.....	23
B. Organisation du génome chez les procaryotes.....	25
C. Organisation du génome chez les eucaryotes.....	28
D. Organisation des gènes.....	28
IV - Section	37

Structure et organisation de la chromatine



Composition de la chromatine	5
Structure de la chromatine	8
Niveaux de compactions de la chromatine	9

La chromatine (du grec ancien **chrôma = couleur**) a été découverte en 1880 par Walther Flemming, c'est la structure au sein de laquelle l'ADN se trouve empaqueté et compacté dans le volume limité du noyau des cellules eucaryotes. La chromatine est constituée d'une association d'ADN, d'ARN et de protéines de deux types histones et non-histones sous forme d'un chapelet de particules, ces particules élémentaires ont été nommées "**nucléosomes**"

A. Composition de la chromatine



Fondamental

La chromatine est composée de :

1. Les histones : sont des petites protéines basiques de 110 à 250 acides aminés riches en acides aminés hydrophobes chargés positivement (lysine et arginine). Ils possèdent des extrémités N- et C-terminales.

- **Les histones H2A, H2B, H3 et H4** (11 à 15 KDa) sont présentes en quantité relativement égales, et en double exemplaire, formant un octamère d'histones constituant un cœur protéique en forme de disque (**figure 01**).
- **L'octamère d'histone** est un cylindre de 11 nm de diamètre et de 6 nm de hauteur. Autour de ce cylindre s'enroule 1.7 tour d'ADN (soit 147 paires de bases), formant le nucléosome.
- **Le nucléosome** est formé de 8 histones de cœur ([H2A, H2B, H3 et H4]x2) autour desquelles s'enroule d'ADN . Il est stabilisé par la présence de l'histone H1 (20kDa), qui est extra-nucléosomique et ne fait pas partie du cœur (**figure 02**).

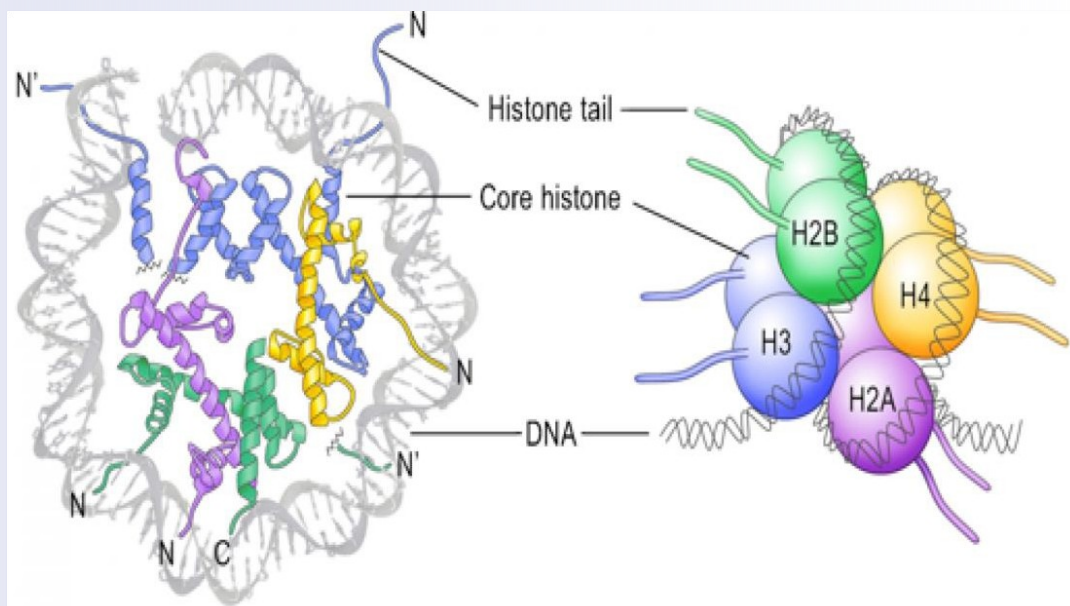


Figure 01 : structure-cristallographique-d un nucléosome -gauche-et d'un histone cœur -droit-

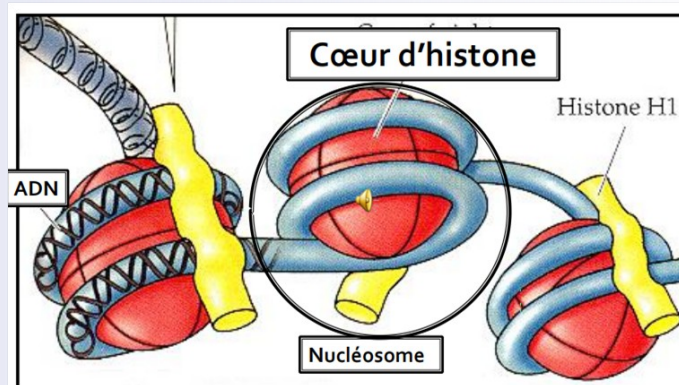


Figure 02 : structure d'un nucléosome



Complément

2 .Les protéines non histones :

Elles vont assurer une série de fonctions, ce sont des facteurs protéiques nécessaires à :

- La transcription
- La régulation de l'expression génique
- La réplication.

Ce sont également des topo-isomérases ou des HMG (High Mobility Group) 14 et 17 qui interviennent dans l'organisation chromatiniennne et stabilisent la structure en collier de perles

B. Structure de la chromatine



Fondamental

Deux types de chromatine peuvent être distingués en microscopie électronique:

1. **L'euchromatine, (active)** qui consiste en ADN actif, de structure globalement décondensée permettant l'expression génique ;
2. **L'hétérochromatine, (inerte)** régions d'ADN condensé qui consiste en ADN principalement inactif. Il semble servir à des fins structurales durant les phases chromosomiques. L'hétérochromatine peut à son tour se subdiviser en deux types en fonction de leur stabilité :
 - **l'hétérochromatine constitutive**, qui n'est globalement pas exprimée. Elle est située autour des centromères et des télomères et consiste en général en des séquences répétitives ;
 - **l'hétérochromatine facultative**, contient des régions codantes pouvant adopter les caractéristiques structurale et fonctionnelle de l'hétérochromatine. L'exemple le plus fréquemment donné est l'inactivation d'un des deux chromosomes **X chez les mammifères**.

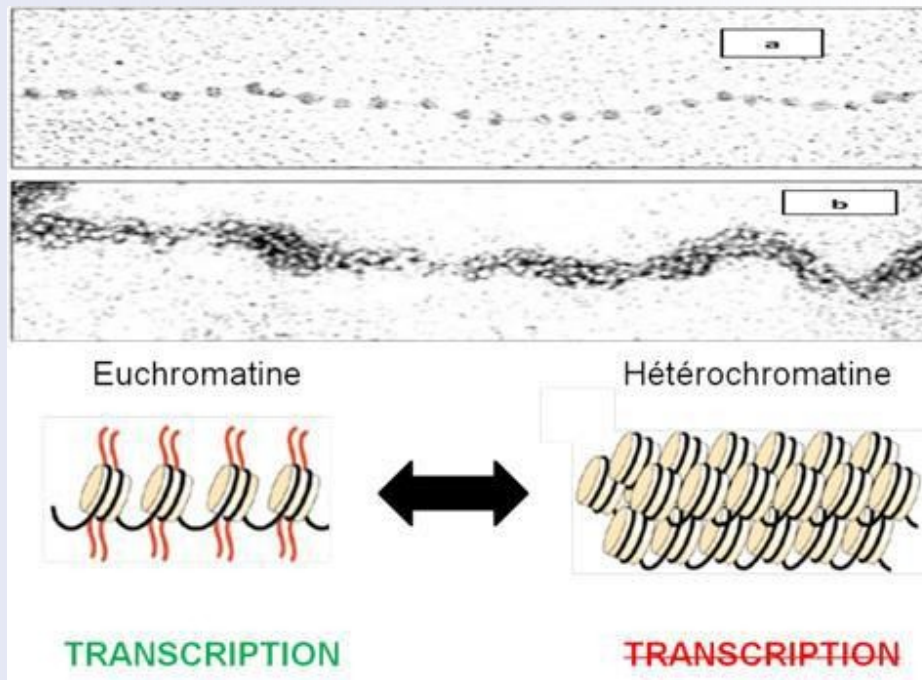


Figure 03 :Structure de la chromatine : a. Aspect en collier de perles (Euchromatine)b.Aspect de fibre de 30nm (Hétérochromatine)



Exemple

Inactivation du chromosome X

Cf. "Vidéo 01 : X inactivation (web)"
Vidéo 01 : X inactivation

C. Niveaux de compactations de la chromatine

L'organisation dynamique de la structure chromatinienne influence, potentiellement, toutes les fonctions du génome. Le niveau de compaction de la

chromatine permet de réguler l'accessibilité à l'ADN aux enzymes et aux protéines de la transcription.



Fondamental

1. **Le nucléosome et la fibre F10** : Le nucléosome constitue le premier niveau de compaction de l'ADN dans le noyau. Cette structure est ensuite régulièrement répétée pour former le nucléo-filament (collier de perles) qui peut, lui-même adopté des niveaux d'organisation plus compacts
2. **La fibre F 30** : Le deuxième niveau de compaction de la chromatine est assuré par l'empilement des nucléosomes en un solénoïde, constitué par l'association de six nucléosomes/tour grâce à l'**histone H1**.

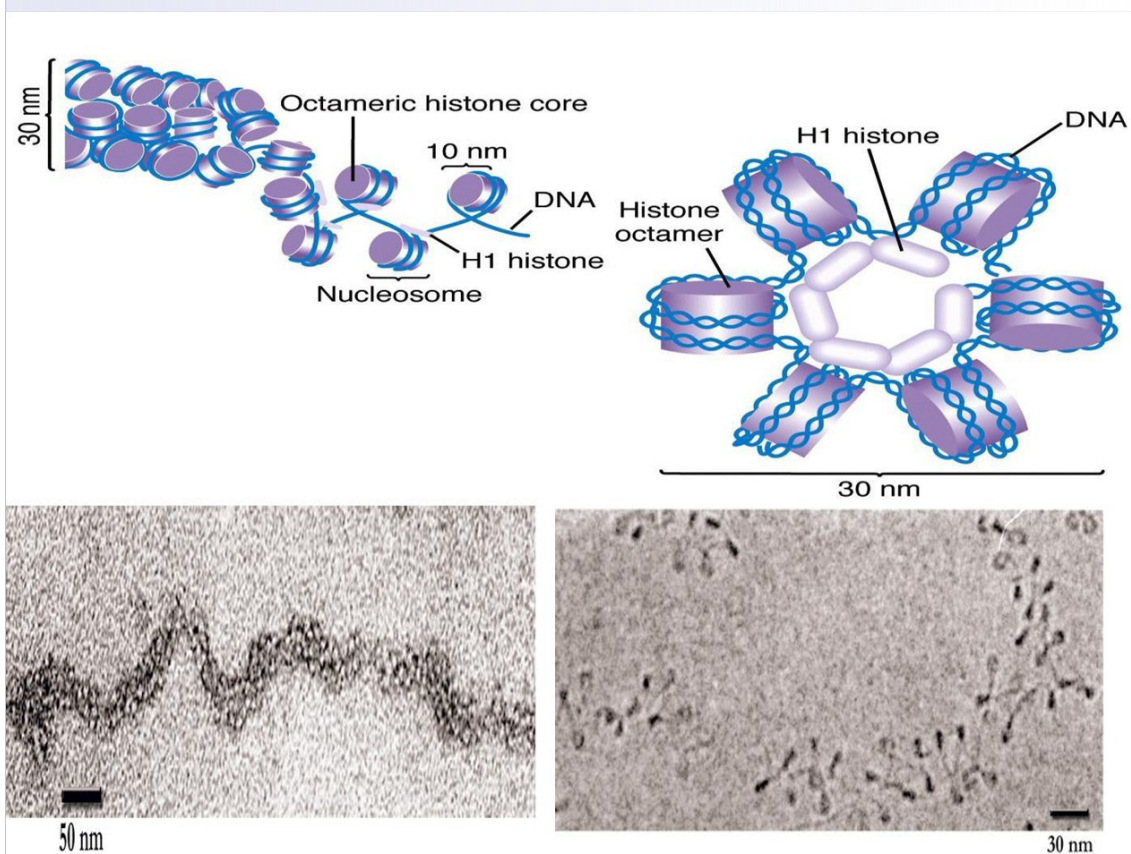


Figure 04 : Passage en structure F10 a la structure F30

3. Les boucles chromatiniennes : Les solénoïdes sont eux même organisés en boucles de chromatine fixées sur un squelette protéique, formant une hélice une fibre de 30nm de diamètre. L'association des nucléosomes n'est pas suffisante pour empaqueter 1à 2mètres d'ADN dans un noyau de 5 à 10µm de diamètre. Des repliements en boucles sont nécessaires, les boucles sont maintenues compactes par un support protéique jouant le rôle d'échafaudage.

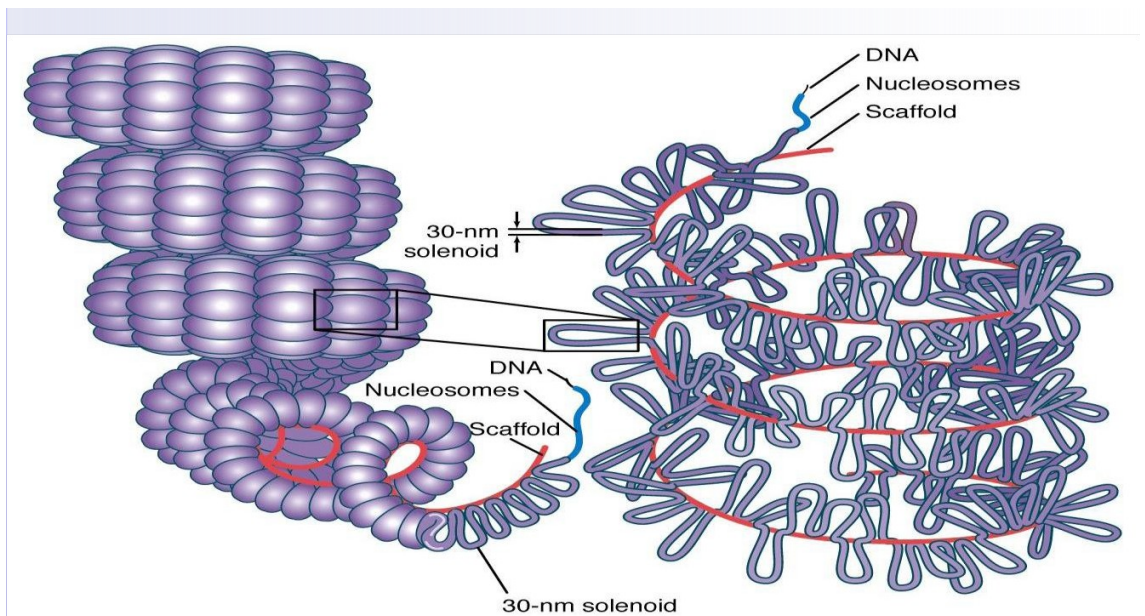


Figure 05 : Représentation schématique de la structure en boucles

4. Le chromosome métaphasique : Le super enroulement de la chromatine forme le chromosome métaphasique. Le chromosome représente le stade ultime et supérieur d'organisation de l'ADN (figure 06).

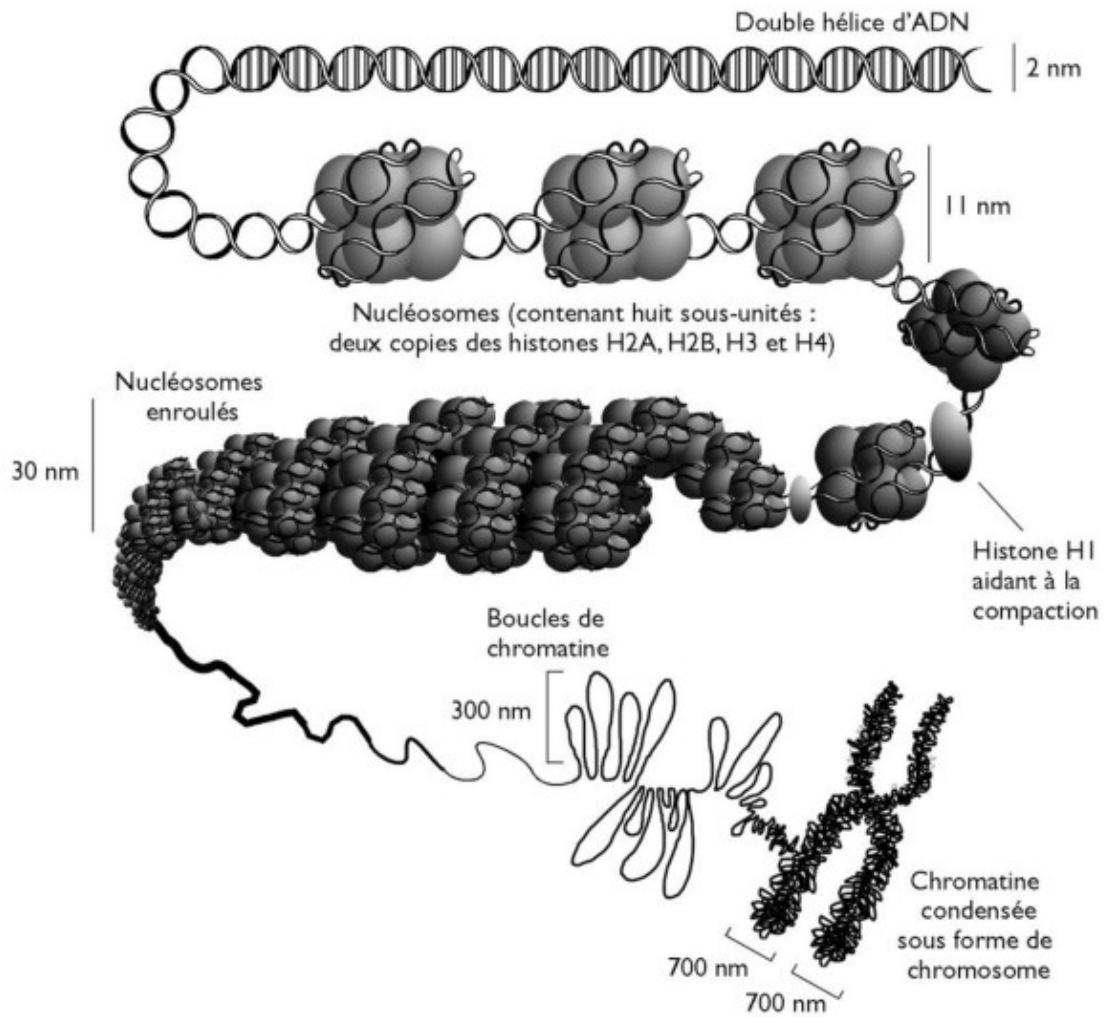
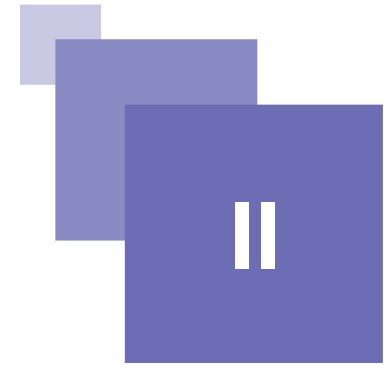


Figure 06 : Représentation schématique des différents niveaux de compaction de la chromatine

Structure de la Chromosome



Définition	14
Structure chromosomique	14
Centromère	16
La composition en ADN	17
Chromatine centromérique	19
La fondation du kinétochore	20
Telomères	20

A. Définition



Définition

Un chromosome (du grec ancien : kroma=couleur et soma=corps, élément)

Dans sa définition la plus scientifiquement, un chromosome correspond à une structure totalement condensée de chromatine. Dans cette définition, le chromosome est seulement présent pendant la mitose, plus précisément pendant la métaphase où il prend le nom de chromosome métaphasique, et se trouve en dehors du noyau (car ce dernier n'existe plus). Néanmoins il n'est pas incohérent de parler de chromosome pour les autres phases de la mitose, mais l'on parlera alors de chromosome mitotique au sens large.

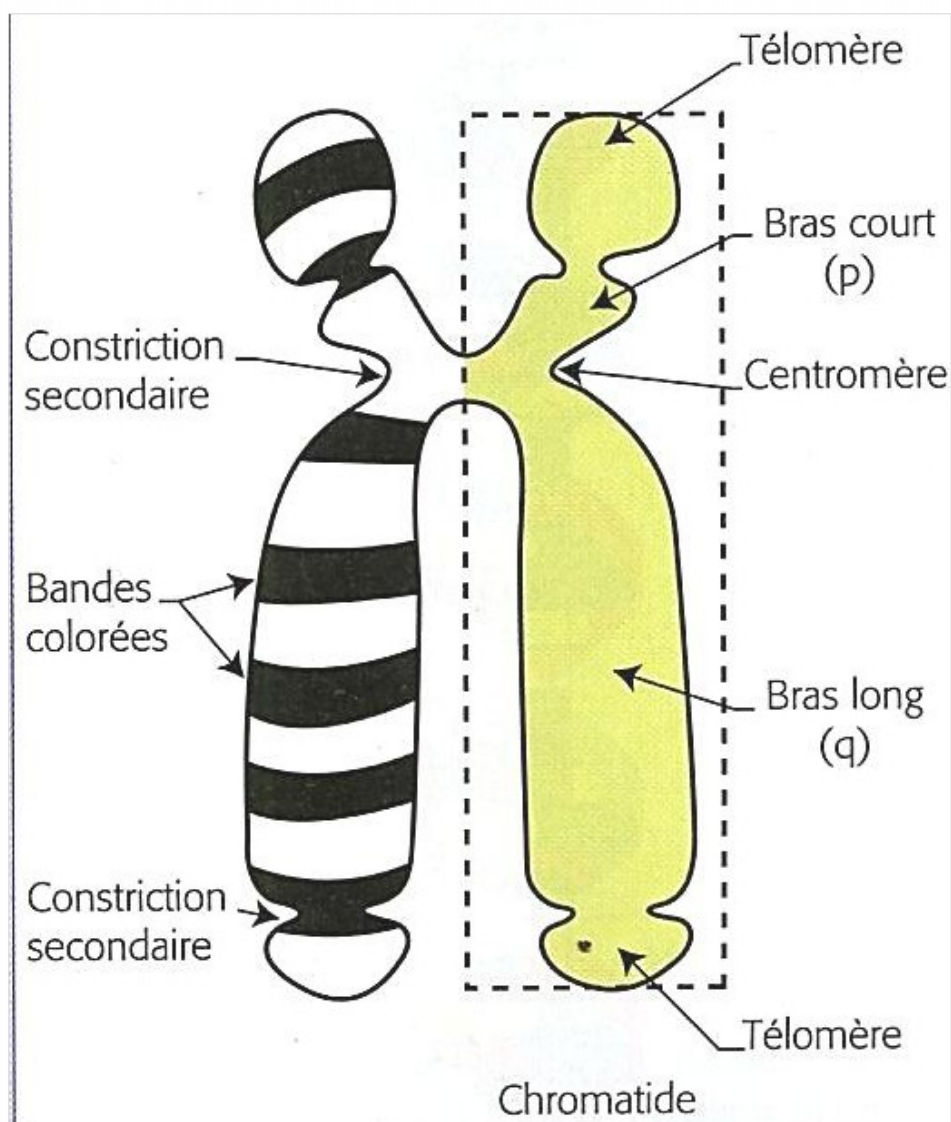


Figure 05 : structure de la chromosome

B. Structure chromosomique



Rappel

Après la réplication de l'ADN pendant l'interphase du cycle cellulaire, les chromosomes sont composés de deux chromatides identiques, attachées au niveau du centromère et aux extrémités de chaque chromatide se trouvent les télomères.



Remarque

Les télomères et le **centromère** ne codent pas d'information génétique, il s'agit d'ADN **non codant**.

C. Centromère



Fondamental

Le centromère est **la région de contact** des deux chromatides d'un chromosome. Il existe deux types de centromères :

- **Les centromères des chromosomes monocentriques** sont des centromères « **régionaux** », occupant une région précise au sein d'un chromosome. Ils sont généralement visibles sous la forme d'une constriction sur le chromosome métaphasique. La taille de cette région varie entre les espèces, de 35 à 110 Kb chez *Saccharomyces pombe* jusqu'à 0,3 à 5 Mb pour les centromères humains.
- **Les centromères des chromosomes holocentriques** s'étendent sur toute la longueur des chromosomes ils sont néanmoins répandus chez les protozoaires, plusieurs phylums d'invertébrés et quelques plantes et jamais observés chez les vertébrés.

D. La composition en ADN

Les séquences des régions centromériques **RCs** sont très divergentes entre les espèces. Le centromère le plus simple est trouvé chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, constitué d'un domaine de 125 pb, suffisant pour faciliter l'assemblage du kinétochore. Contrairement à ce centromère dit « **ponctuel** », la plupart des eucaryotes possèdent des centromères dit « **régionaux** ». Ces régions sont composées d'ADN répété en tandem ; la séquence et la taille de l'unité de répétition ainsi que le nombre de répétitions sont variables entre les espèces.



Complément

Chez les mammifères, l'ADN satellite le plus abondant et le plus étudié est l'ADN dit « **alpha satellite** » qui représente une portion importante du génome humain. Il est constitué de répétitions de 171 pb, organisées en tandem, et il est présent sur tous les chromosomes dans les régions centromériques.

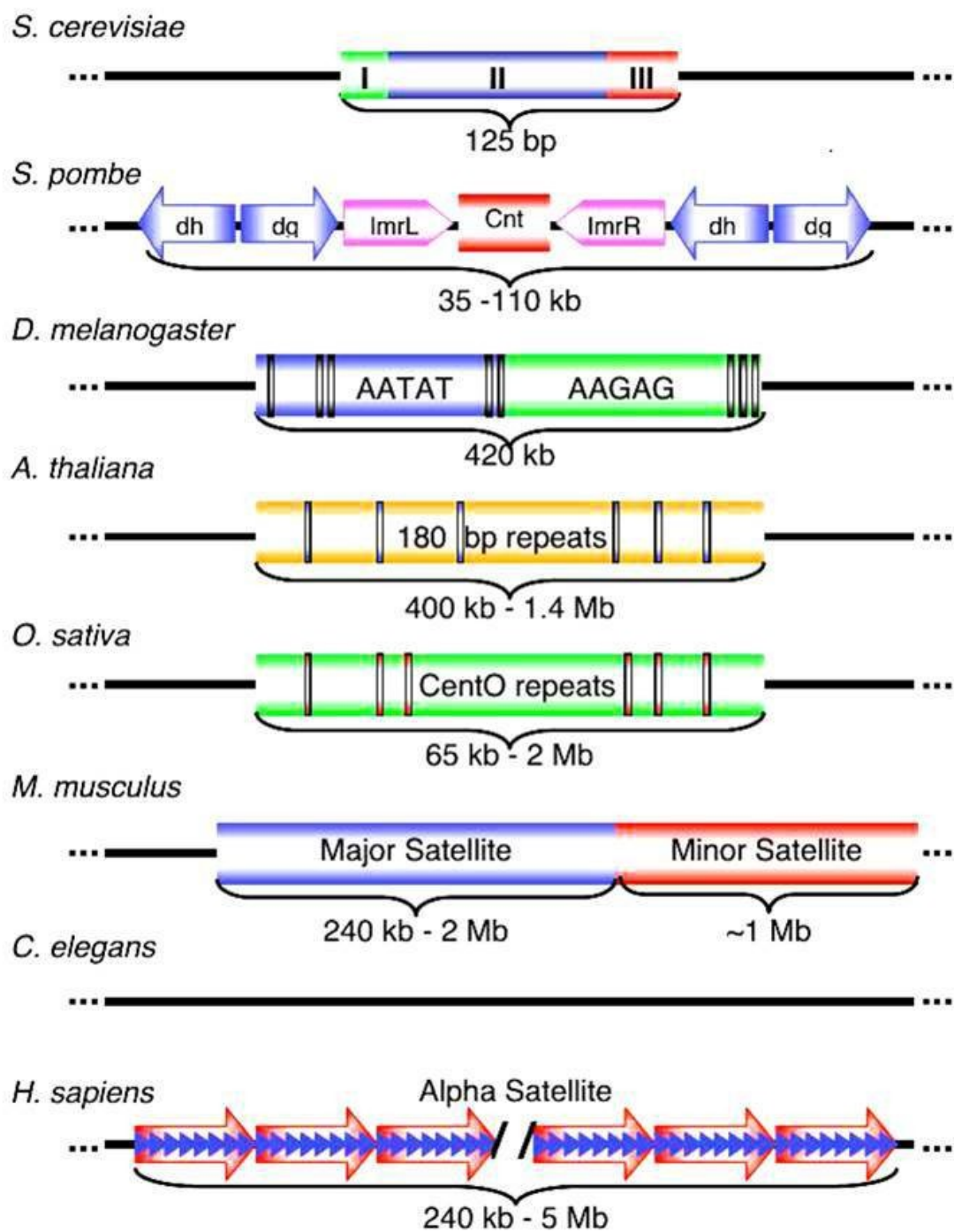


Figure 07 : Organisation des RCs entre les espèces.

E. Chromatine centromérique

Les régions centromériques RCs constituent, avec les télomères, d'hétérochromatine constitutive caractérisée par des marques d'histones répressives telles que H3K9me3, H3K27me3 et H4K20me3, et par un fort taux de méthylation de l'ADN ainsi que par leur réplication tardive. Les centromères de toutes les espèces sont caractérisés par la présence du variant de l'**histone H3** (parfois nommé **CenH3**), très conservé et qui se trouve exclusivement au niveau

de ces centromères. Cette dernière caractéristique est nécessaire et suffisante à la formation du centromère.

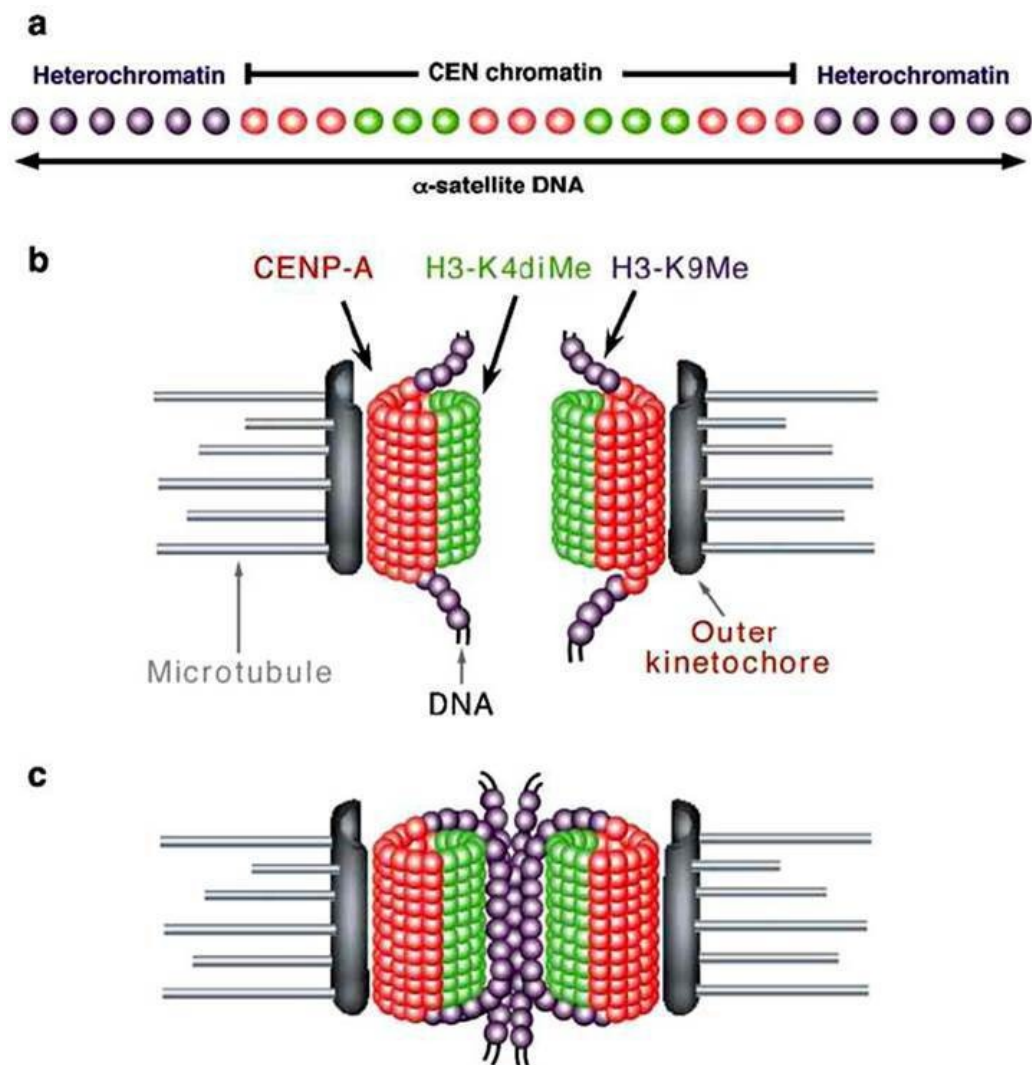


Figure 08 :Modèle de structure secondaire de la chromatine centromérique (Ruddy, 2005).

F. La fondation du kinétochore



Fondamental

La fonction essentielle du centromère est de servir de plate-forme d'**assemblage** pour le **kinétochore** lors de la mitose. La protéine CenH3 de la chromatine centromérique est l'un des facteurs clés de cette fonction. Son absence empêche toute formation du kinétochore, et sa surexpression et sa localisation ectopique entraînent une mauvaise localisation d'une partie au moins des protéines du kinétochore.

CenH3 permet l'assemblage du kinétochore par l'intermédiaire des protéines du **complexe CCAN (constitutive centromere-associated network**, « réseau [de protéines] constitutivement associé au centromère, qui reconnaissent la structure particulière des nucléosomes contenant CenH3. Le CCAN représente l'interface entre la chromatine centromérique et le kinétochore interne et permet le recrutement des différents complexes composant le kinétochore.

Cf. "Vidéo 02 : Chromosome and kinetochore (web_02)"
Vidéo 02 : Chromosome and kinetochore

G. Télomères

Le terme de télomère, du grec telos (fin) et meros (partie), a été introduit par Muller en 1938. Il désigne actuellement des structures nucléoprotéiques spécialisées localisées aux extrémités des chromosomes linéaires eucaryotes, nécessaires à leur stabilité et à leur réplication.

Un télomère est une région hautement répétitive, donc a priori non codante, d'ADN à l'extrémité d'un chromosome. À chaque fois qu'un chromosome en bâtonnet d'un eucaryote est répliqué, lors de la réplication, qui précède la mitose, le complexe enzymatique de l'ADN polymérase s'avère incapable de copier les derniers nucléotides ; l'absence de télomère signifierait la perte rapide d'informations génétiques nécessaires au fonctionnement cellulaire.

Les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. Des études ont montré que des télomères courts sont associés à un risque plus élevé de maladies liées à l'âge

1. Structure des télomères

1. Séquence nucléotidique :

La structure des télomères est relativement bien conservée chez les eucaryotes et est composée (hormis quelques exceptions) de courtes répétitions doubles brin en tandem de 6 à 8 nucléotides, riches en G, se terminant par une extrémité 3' sortante simple brin.

Chez **les mammifères**, et notamment chez l'homme, la séquence télomérique est composée de répétitions **(TTAGGG) n**. Le nombre de répétitions est variable en fonction des espèces. Ce nombre peut également varier selon le type cellulaire et d'un chromosome à l'autre dans le même organisme.

Chez la plupart des **procaryotes**, les chromosomes sont circulaires (**plasmides**), et ne possèdent donc pas d'extrémité susceptible d'être altérée par une réplication incomplète.

2. Complexe télosome (Shelterin) :

Le complexe protéique spécialisé associé au télomère chez les mammifères s'appelle **Télosome**, Il est formé de six protéines: **TRF1** (Telomeric Repeat Binding Factor 1), **TRF2** (Telomeric Repeat Binding Factor 2), **POT1** (Protection Of Telomere 1), **TIN2** (TRF1 Interacting factor 2), **TPP1** (TriPeptidyl Peptidase 1) et **RAP1** (Repressor Activator Protein 1). Ces protéines peuvent se lier à l'ADN télomérique double brin ou à l'extrémité 3' sortante simple brin.

Le télosome intervient dans la régulation de la longueur des télomères par **la télomérase** et dans la protection des extrémités télomériques et de réparation des dommages à l'ADN.

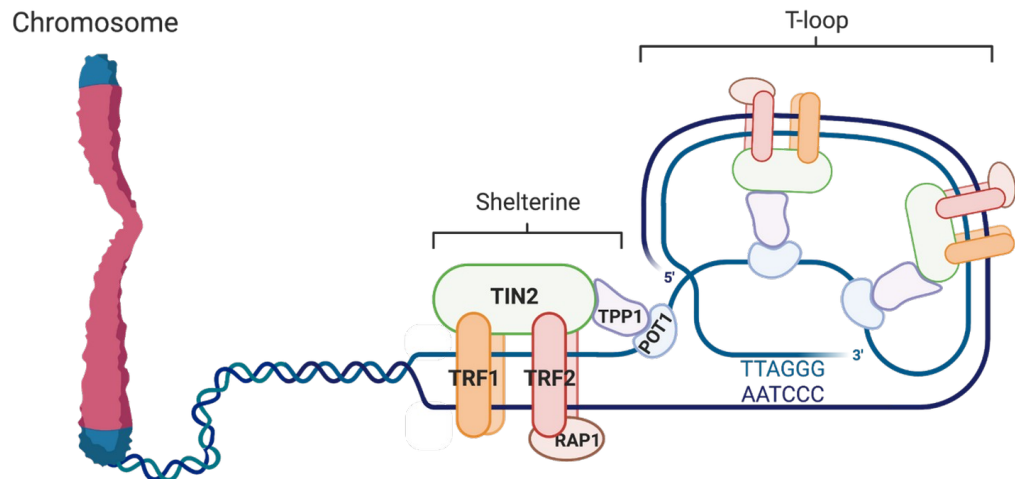


Figure 09 : Structure des télomères



Complément

3. Réplication des extrémités télomériques et télomérase :

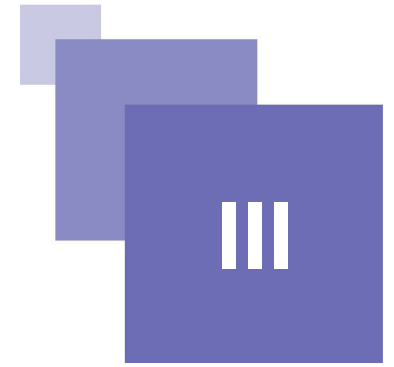
Du fait de l'incapacité de l'ADN polymérase classique à répliquer complètement l'ADN linéaire, l'extrémité des chromosomes eucaryotes est confrontée à une perte de matériel génétique à chaque cycle de réplication. Face à ce problème, la plupart des eucaryotes ont développé un mécanisme, conservé au cours de l'évolution, pour lutter contre l'attrition télomérique : l'enzyme **télomérase**.

La télomérase est un complexe ribo-nucléoprotéique composé d'une sous-unité **catalytique transcriptase inverse**.

La télomérase peut ainsi catalyser plusieurs cycles d'alignement extension permettant d'ajouter des centaines de nucléotides à la même extrémité par transcription inverse.

La régulation de la télomérase s'effectue au niveau transcriptionnel. Son expression est **faible ou absente** dans la plupart des cellules somatiques mais présente dans les **cellules souches et germinales**.

Organisation des génomes



Le génome	23
Organisation du génome chez les procaryotes	25
Organisation du génome chez les eucaryotes	28
Organisation des gènes	28

A. Le génome



Définition

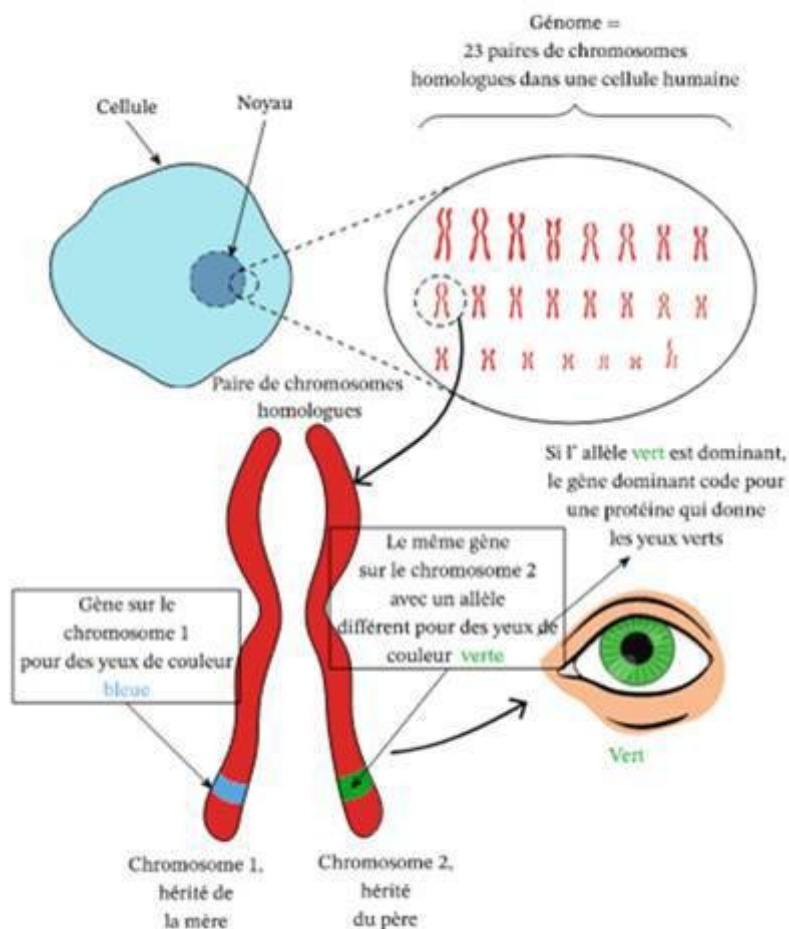


Figure 10 : Schéma représenté le génome chez les eucaryotes

Le terme « **génome** » a été introduit en 1920 par Winkler, est l'ensemble du matériel génétique d'une espèce codé dans son acide désoxyribonucléique (ADN), à l'exception de certains virus dont le génome est constitué d'acide ribonucléique (ARN).



Définition

Le gène est un morceau de cet ADN qui correspond à une information génétique particulière qui code pour une protéine unique, chaque gène est également présent en double dans nos cellules. Ces deux copies d'un même gène, appelées allèles, sont le plus souvent différentes : une d'origine paternelle et une d'origine maternelle.

cette notion englobe :

- **des gènes à séquences codantes** (des gènes protéiques) : transcrits et traduits en protéines.
- **des gènes à séquences non codantes** :
 - les gènes spécifiant des ARN fonctionnels : transcrits, non traduits (ARNr, ARNt, etc.).
 - les séquences d'ADN fonctionnels : ni transcrits, ni traduits (centromères, télomères).

B. Organisation du génome chez les procaryotes

Le génome des organismes procaryotes est généralement constitué d'un double brin d'ADN circulaire dont plusieurs copies coexistent à chaque instant. La longueur de ce génome varie mais est généralement d'au moins plusieurs millions de paires de bases.



Fondamental

L'organisation des gènes n'est pas la même chez les procaryotes et les eucaryotes. Chez les procaryotes les gènes qui participent à la réalisation d'une même fonction sont organisés en **opéron** c'est-à-dire que plusieurs gènes sont regroupés sur le chromosome bactérien et régulés ensemble.

Ils sont transcrits ensemble et l'ARN messager ainsi obtenu est dit polycistronique (1 ARNm spécifie plusieurs protéines).



Complément

Par définition, un opéron est une unité génétique trouvée uniquement chez les procaryotes composé de gènes adjacents dont l'expression est coordonnée par un même promoteur et des séquences régulatrices (opérateur) qui régulent leur transcription.

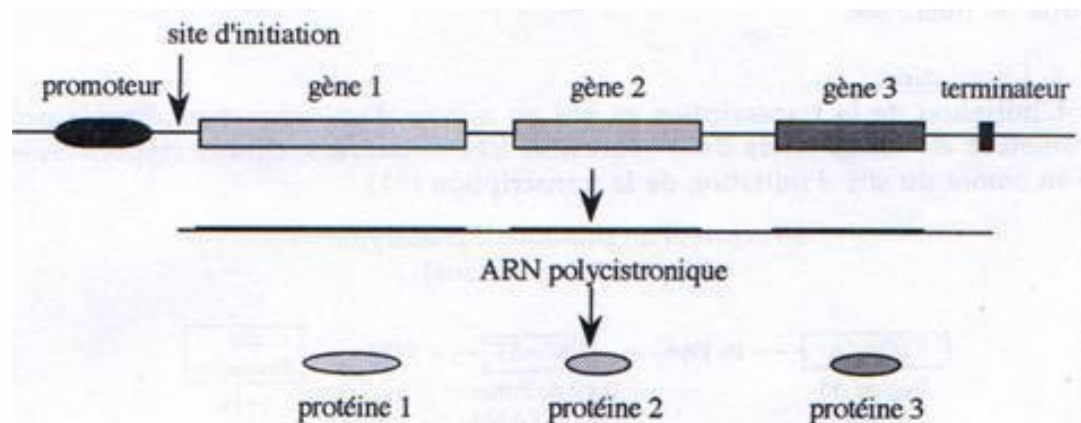


Figure 11 : Schéma de gène chez les procaryotes

C. Organisation du génome chez les eucaryotes



Fondamental

Chez les eucaryotes, on distingue :

1. **le génome nucléaire**, contenu dans le noyau qui caractérise les eucaryotes. Chez l'homme en particulier (organisme eucaryote), le génome nucléaire est réparti sur 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et deux gonosomes (XX chez la femme, XY chez l'homme) la taille de cet génome est environ 3.2 milliard pb.
2. **les génomes non nucléaires**, contenus dans des organites :
 - **le génome mitochondrial**, contenu dans les mitochondries chez la quasi-totalité des eucaryotes. Les mitochondries contiennent de multiples molécules d'ADNmt circulaires ressemblant à l'ADN des bactéries ;
 - **le génome chloroplastique**, contenu dans les chloroplastes, chez les eucaryotes photosynthétiques (algues et plantes).

D. Organisation des gènes

Les différents types de régions non codantes est codantes sont listés ci-dessous avec, à titre d'exemple, leur proportion dans le génome humain qui est représentatif de la situation chez les mammifères :



Définition

Les introns (près de 26 % du génome) : un intron est une portion d'un gène qui est transcrite en ARN, au sein d'un ARN précurseur, et qui est ensuite éliminée par un processus d'excision programmé et qu'on ne retrouve donc pas dans l'ARN mature. On trouve principalement des introns dans les gènes codant des protéines, où ils sont présents dans le ARN pré-messager et excisés dans l'ARNm mature



Définition

Les exons (1,5 %) sont les segments d'un précurseur ARN qui sont conservés dans l'ARN après épissage et que l'on retrouve dans l'ARN mature dans le cytoplasme.



Définition

Les pseudogènes (1,5 %) sont des gènes inactifs au sein d'un génome, du fait d'altérations génétiques les rendant non fonctionnel et donc incapable de conduire à l'expression d'une protéine

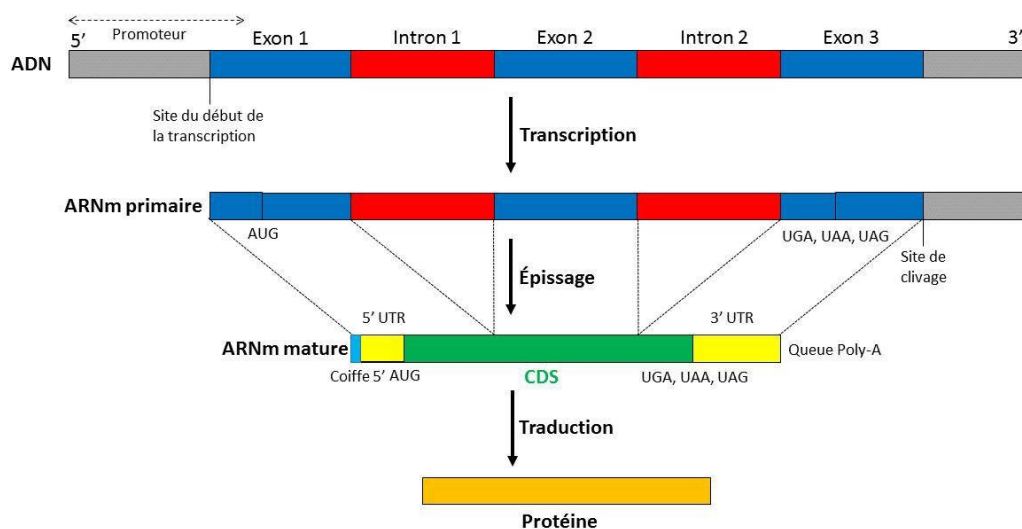


Figure 12 : Schéma représentée un gène chez les eucaryotes



Définition : Les séquences répétées

le génome des eucaryotes est constitué de plusieurs classes d'ADN caractérisées par leur niveau de répétition. On définit généralement trois classes, qui existent dans des proportions variables chez toutes les espèces:

- **les séquences uniques ou très peu répétées** : 20 % à 90 % du génome.
- **les séquences moyennement répétées** (102 à 105 copies) : 10 % à 60 % du génome.
- **les séquences hautement répétées** (près de 5000 copies) : 5 % à 20 % du génome.



Fondamental

les séquences d'ADN hautement répétitives, on distingue principalement trois types de séquences répétées :

1. Séquences localisées répétées en tandem :
 - **ADN satellites** : répété environ 5 000 fois, et se trouvent au niveau des centromères , il en existe différentes catégories.
 - **Séquences minisatellites** : des séquences de quinze à vingt-cinq paires de bases (pb) sont répétées un grand nombre de fois (mille à deux mille fois) . Ils sont télomériques, très polymorphes.
 - **Séquences microsatellites** : des séquences d'une à cinq paires de bases sont répétées un grand nombre de fois, répétitions longues de plusieurs kilobases (Kb), il y a plus de 10 000 zones de répétition dans le génome.
2. **Les transposons** : constituent des séquences répétées dispersées. Ils sont répartis sur l'ensemble du génome :
 - **Les rétrotransposons** :
 - **Petits éléments nucléaires intercalés (SINE)** : leur taille varie entre 130 et 500 pb, les plus abondantes chez l'homme sont les séquences ALU.
 - **Longs éléments nucléaires intercalés (LINE)** : leur taille est de quelques kilobases ou plus précisément 6 000 à 7 000 pb. Ils constituent 17 % du génome humain. Les éléments LINE-1 ou L1 sont toujours actifs chez l'homme.
 - **Les rétrotransposons à séquences terminales longues répétées (LTR)**, présents en très grand nombre (~ 400 000 copies), ils peuvent provenir de rétrovirus.

Type de séquences d'ADN dans le genome Humain

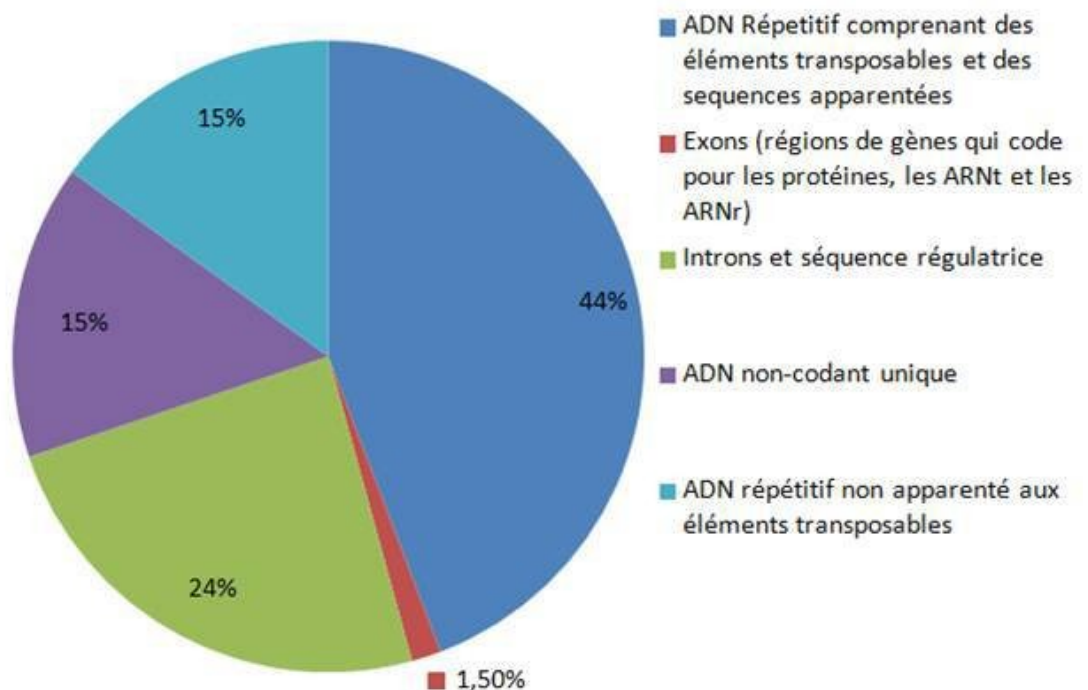


Figure 13 : Types de séquences d'ADN dans le génome humain

Section

IV