

# Organisation et compaction du génome

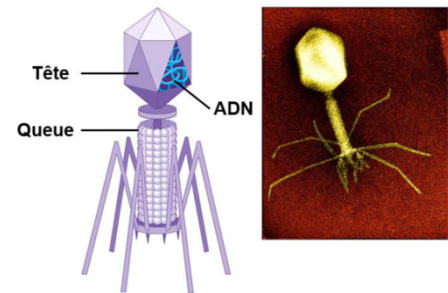
## I/ Organisation du génome

### A – Organisation du génome viral

De manière générale, les virus ne sont pas « vivants » mais possèdent néanmoins un génome dont les caractéristiques sont variables en fonction des espèces de virus.

- Les virus sont des parasites cellulaires **incapables** de réplication autonome.
  - ils sont constitués :
    - d'ADN (simple ou double brin) ou d'ARN chez les rétrovirus.
    - Une **unique** molécule ou une molécule **segmenté linéaire** ou **circulaire**. Si segmenté : on parlera de **génome en pièce**.

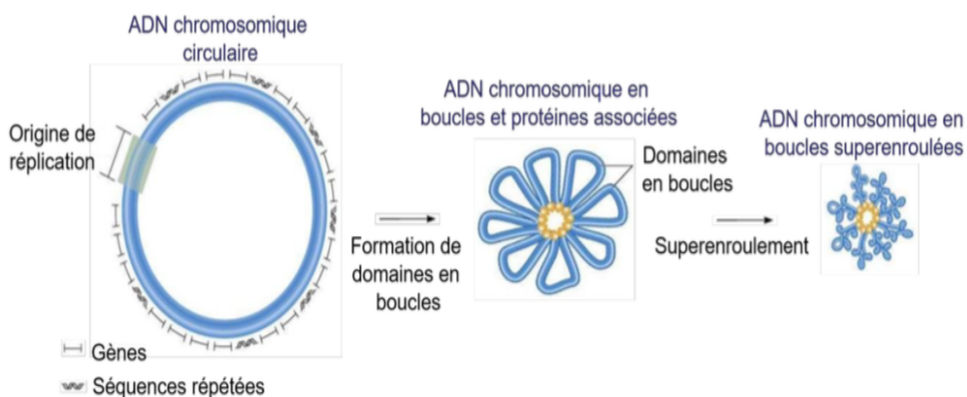
De façon générale, le génome viral est contenu dans une **capside protéique** sans organisation particulière.



### B- Organisation du génome procaryote

- Les bactéries sont des organismes vivants (car capable de répliquer leur ADN) et monocellulaires.

- ⇒ **Aucun noyau**, leur génome est organisé dans une structure lache appelée **le nucléoïde**
- ⇒ Elles possèdent un chromosome **unique, circulaire** formé d'**ADN double brin**
- ⇒ Elles peuvent avoir une ou plusieurs molécules d'ADN accessoires appelée **plasmides** qui peuvent contenir certains gènes comme des gènes de résistance aux antibiotiques.



Sur le schéma de gauche, nous voyons le contenu d'un ADN chromosomique avec une origine de réplication (qui va être importante pour la duplication de l'ADN), puis différents gènes qui sont interrompus par des régions d'ADN non codantes constituées de séquences répétées. (vous verrez ça dans le cours sur la transcription, c'est pas très important ici).

### Compaction du génome bactérien :

Le chromosome des bactéries va pouvoir être sous une forme relâchée ou compacté par **deux mécanismes successifs**,

- la formation des domaines en boucle associés à des protéines
- le super enroulement de ces boucles.

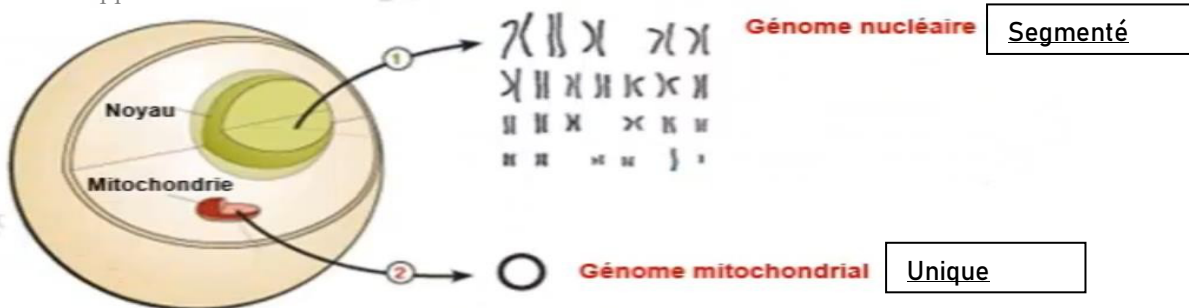
Ainsi, lorsque l'ADN va s'associer à des protéines, il va pouvoir être **compacté par formation de domaine en boucle** et dans un deuxième temps, le **superenroulement de ces boucles** va permettre d'obtenir un **niveau maximal de compaction** de l'ADN circulaire.

**C- Organisation du génome eucaryote** (cette partie est revue dans d'autres cours, ce sera naturel pour vous à force d'en entendre parler, c'est pour ça que je mets en gris)

- Les eucaryotes sont des êtres UNI ou MULTicellulaire. Leur génome à une **double origine**.

→ Le génome eucaryote a une **double origine** :

- Les cellules eucaryotes possèdent **un noyau** qui contient le **génome nucléaire** :
  - Ce dernier est constitué d'ADN double brin segmenté en **chromosomes linéaires** et associé à des protéines
- Les cellules eucaryotes possèdent **des mitochondries** qui contiennent leur propre **génome (génome mitochondrial)** :
  - Elles sont constituées d'ADN double brin formant un unique **chromosome circulaire** +++  
apparenté à celui des bactéries.



- Les cellules eucaryotes humaines sont de **deux types** et ont des **pléidies différentes** :

<p>⇒ <u>Les cellules somatiques</u> : « <b>diploïdes</b> » car elles possèdent <b>deux jeux de chromosomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les chromosomes sont <b>quasi-identiques</b> deux à deux et forment des paires de chromosome homologues</li> <li>Elles possèdent <b><math>2n = 46</math></b> chromosomes avec <b><math>n = 23</math></b> paires chez l'Homme</li> <li>Dans chaque paire, un chromosome est hérité du père tandis que l'autre est hérité de la mère</li> <li>On distingue <b>22 paires d'autosomes</b> et <b>une paire de gonosome</b> (XX fille / XY homme)</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="199 1668 459 2038"> <p><b>Caryotype humain féminin</b></p> <p>Autosomes      Gonosomes</p> </div> <div data-bbox="507 1668 767 2038"> <p><b>Caryotype humain masculin</b></p> <p>Autosomes      Gonosomes</p> </div> </div>	<p>⇒ <u>Les cellules gamétiques</u> : « <b>haploïdes</b> » car elles ne possèdent <b>qu'un seul jeu de chromosome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elles sont formées à partir de cellules diploïdes grâce à la <u>méiose</u> : mécanisme visant à réduire de moitié <b>le nombre de chromosomes</b>.</li> <li>Les spermatozoïdes / ovocytes n'ont <b>qu'un seul chromosome de chaque paire</b>, maternel ou paternel. Ils possèdent <b><math>n = 23</math></b> chromosomes (22 autosomes et un gonosome X ou Y)</li> </ul> <p>La fécondation reforme <u>une cellule diploïde</u> : <b>le zygote (1ère cellule)</b>. Puis c'est le processus de mitose qui va permettre la croissance de l'individu tout au long de sa vie et le renouvellement des cellules.</p> <div data-bbox="861 1836 1436 2060"> </div>
--	---

## II/ Compaction du génome eucaryote ++

Des **protéines** peuvent s'associer à l'ADN au niveau des sillons et en particulier les **histones** (protéines qui vont pouvoir interagir avec l'ADN au niveau du sillon mineur). Ces interactions très importantes vont permettre de moduler la compaction de l'ADN selon différents niveaux.

Ces niveaux vont aller d'une forme la moins compactée qui est représentée par **l'ADN nu**, à savoir la double hélice, à une forme de compaction maximale qui est représentée par les **chromosomes** tels qu'on peut les observer au cours du cycle cellulaire en **métaphase**.

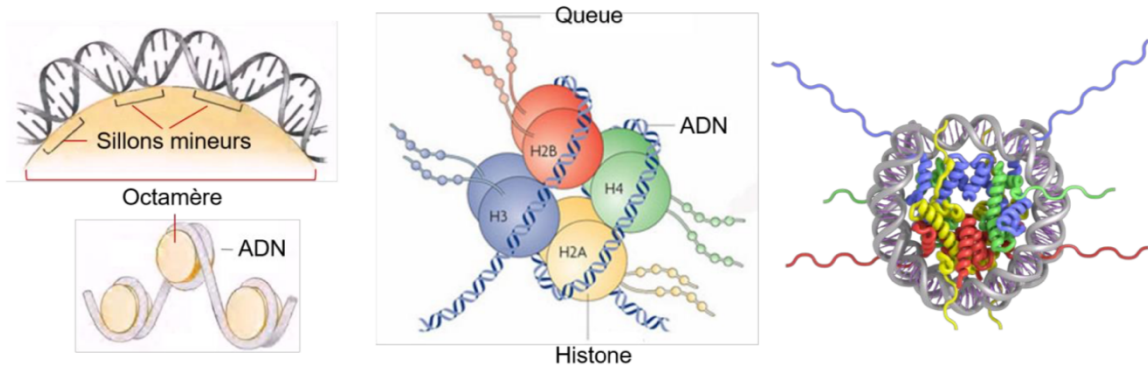
### A- Les différents niveaux de compaction de l'ADN

- L'ADN existe sous différents **niveaux de compaction**.
  - ⇒ Les chromosomes constituent **le niveau maximal** de **compaction** de l'ADN
  - ⇒ Cette compaction remplit de **nombreuses fonctions** : stockage de l'ADN dans le noyau, protection contre les dommages, transmission correcte de l'ADN pendant la division cellulaire, organisation facilitant l'expression des gènes
- La compaction de l'ADN fait intervenir de **nombreuses protéines**, **nottament les** histones sont les protéines qui « initient » le processus de **compaction**.

<b><u>HISTONES</u></b>	
Principaux membres de la famille	<ul style="list-style-type: none"><li>⇒ <b><u>H1</u></b></li><li>⇒ <i>H2A</i></li><li>⇒ <i>H2B</i></li><li>⇒ <i>H3</i></li><li>⇒ <i>H4</i></li></ul>
Structure	<ul style="list-style-type: none"><li>⇒ Leur structure commune comprend<ul style="list-style-type: none"><li>- un <b><u>domaine globulaire central</u></b></li><li>- <b><u>une extrémité N- terminale</u></b> appelée « <b><u>la queue des histones</u></b> » dont les modifications vont réguler le processus de compaction de l'ADN.</li></ul></li><li>⇒ protéines <u>riche en AA basique</u> comme la <b>lysine</b> et <b>l'arginine</b> dont la <u>charge positive</u> facilite l'interaction avec l'ADN chargé négativement du fait de la présence des groupes phosphates.</li></ul>

## 1/ initiation du processus de compaction et premier niveau de compaction

- Les histones **H2A, H2B, H3 et H4** vont tout d'abord s'associer entre elles deux par deux pour former un cœur protéique globulaire, constitué de huit molécules d'histones et sera pour cette raison appelée **octamère**.
- A l'extérieur de ce cœur protéique, va se trouver la queue N-terminale variable des histones. Et c'est **autour** de ce cœur protéique que **l'ADN va venir s'enrouler** pour son **premier niveau de compaction**.
- L'interaction entre l'octamère d'histones et l'ADN se fera par l'intermédiaire des sillons mineurs.



On voit sur l'image la constitution précise de cet octamère d'histones avec les molécules d'histones associées deux par deux, la queue N-terminale qui fait saillie hors du cœur protéique et l'ADN qui est enroulé sur deux tours autour de ce cœur protéique

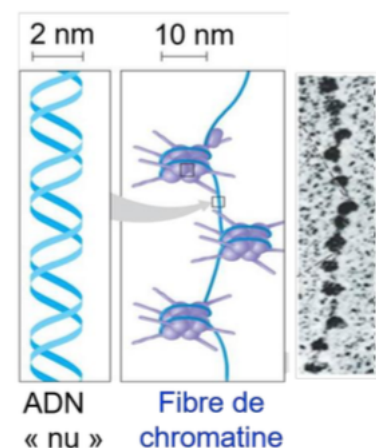
Le premier niveau de compaction de l'ADN va être appelé la **fibre de chromatine**.

- L'ADN enroulé autour de l'octamère va former l'unité de base qu'on appelle un **nucléosome**.
- A ce nucléosome va se rajouter une autre molécule d'histone, l'histone **H1** +++ qui va permettre de stabiliser l'ensemble. Et les différents nucléosomes vont être reliés entre eux par de l'ADN qui reste nu et qui est appelé ADN linker.

*Attention l'histone H1 n'intervient pas directement dans le premier niveau de compaction, elle est juste là pour stabiliser ≠ niveau 2 ou elle permet la formation de l'hélice (vu plus tard).*

- Le diamètre d'un nucléosome va être de **10 nanomètres** et cet ensemble de nucléosomes reliés entre eux par l'ADN linker va former une structure en collier de perles qu'on appelle la fibre de chromatine.

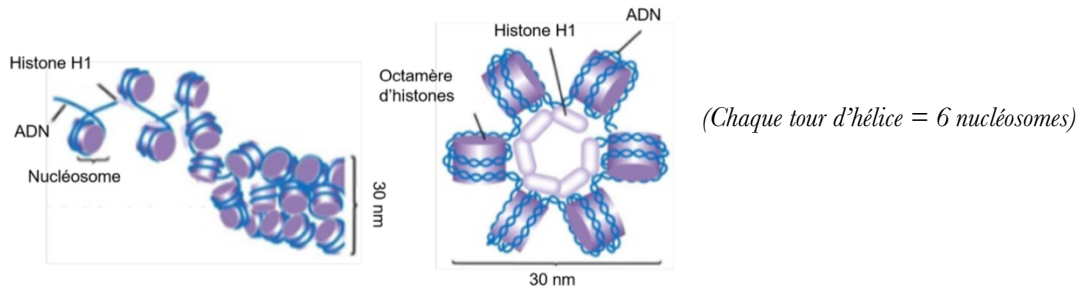
Cela correspond donc au premier niveau de compaction permettant de passer de l'ADN nu, qui possède un diamètre de **2 nanomètres**, à la fibre de chromatine dont le diamètre est de **10 nanomètres**.



## 2/ Niveau 2 de compaction : le solénoïde

La fibre de chromatine va à son tour s'enrouler en **une hélice**. → cela va faire intervenir les **monomères d'histone H1** qui sont associés aux nucléosomes.

- ⇒ Cette étape fait intervenir des monomères d'histone H1 qui s'enroulent en hélice et qui vont s'associer aux nucléosomes afin de former une fibre de 30nm de diamètre appelée « **solénoïde** » (**deuxième niveau de compaction**.)



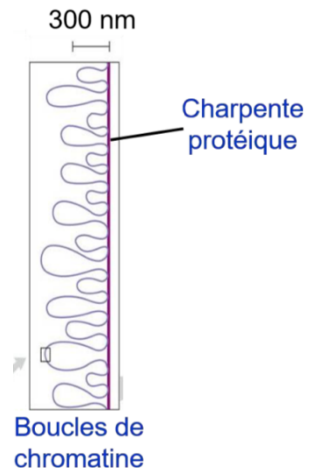
On est donc passé de la fibre de chromatine de **10 nanomètres** de diamètre à un nouveau niveau de compaction de **30 nanomètres** de diamètre.

## 3/ Niveau 3 de compaction : l'euchromatine

Le solénoïde va venir former des **boucles amarrées sur une charpente protéique**.

Cette étape de compaction va faire intervenir deux types de protéines,

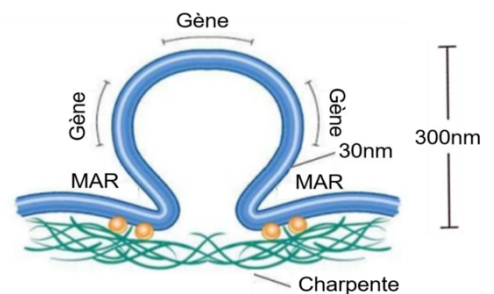
- la lamine, qui est accolée à la face interne de la membrane nucléaire : permet la formation de domaines en boucle
- des protéines de la matrice nucléaire qui sont associées à la chromatine.



Ces protéines sont associées à la chromatine au niveau de séquences d'ADN particulières qu'on appelle les **séquences MAR** pour Matrix Attachment Regions.

L'intérêt de ces domaines en boucle est qu'ils vont permettre d'**isoler les gènes qui sont contenus dans la boucle d'éventuels éléments régulateurs qui seraient situés en dehors de cette boucle**.

Au final, l'euchromatine a un diamètre de **300 nanomètres**.



## 4/ Niveau 4 de compaction : l'hétérochromatine

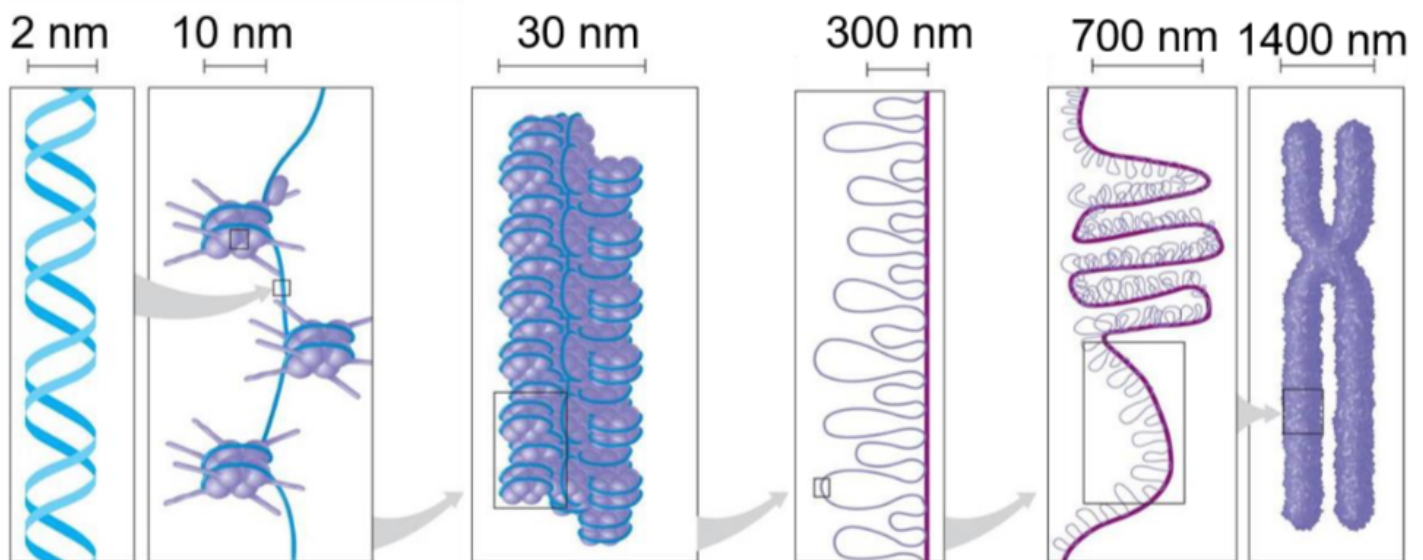
Cette compaction va dépendre d'une protéine qu'on appelle la **condensine**.

- ⇒ En début de mitose, cette condensine va venir s'associer aux domaines en boucle et induire une **compaction supplémentaire** de ces domaines et former **l'hétérochromatine (700 nm)**



**≠ Les chromosomes interphasiques sont situés dans le noyau sous la forme d'euchromatine** dont le diamètre est de 300 nanomètres et la condensine est quant à elle située dans le cytosol.

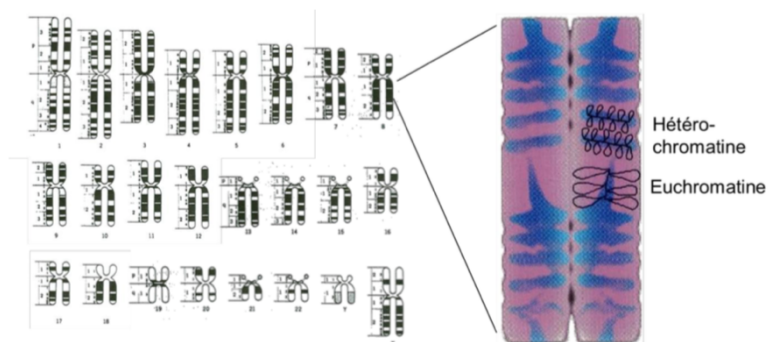
Et cette hétérochromatine de 700 nanomètres est ce qui **constitue la chromatide d'un chromosome**. Lorsqu'un **chromosome** sera constitué de deux chromatides, son diamètre final sera de **1400 nanomètres**.



Nous venons de voir que le principe de formation des chromosomes repose sur la compaction de l'ADN sous forme d'hétérochromatine.

**En réalité, les chromosomes sont fait d'une alternance de régions d'hétérochromatique et d'euchromatique.**

*Cette alternance peut être directement mise en évidence sur le caryotype après coloration des chromosomes, cette coloration faisant apparaître une alternance de zones sombres qui correspondent à de l'hétérochromatine et de zones plus claires qui correspondent à de l'euchromatine. (vous reverrez ça en génétique avec le cours sur le caryotype) ;*



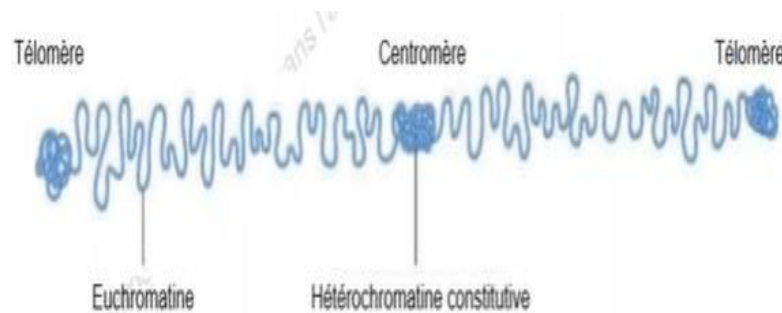
**Le niveau de compaction de l'ADN varie au cours du cycle cellulaire**

- En interphase (G1,S,G2) : l'ADN prédomine sous sa forme peu compactée : **euchromatine**. Sous cette forme **peu compactée**, l'ADN est accessible à l'action de diverses enzymes permettant sa réplication ainsi que l'expression des gènes.
- L'euchromatine prédomine au milieu du noyau tandis que l'hétérochromatine est localisée en périphérie.

- En mitose : l'ADN prédomine sous sa forme la plus compactée : **l'hétérochromatine**. Sous cette représentation, il forme les chromosomes qui ne sont alors plus accessibles à la réplication ainsi qu'à l'expression des gènes

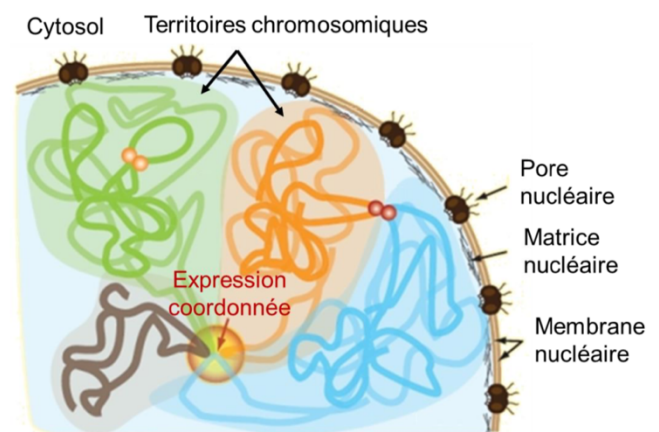
### **Certaines régions de chromosomes restent compactées en permanence**

- Ces régions sont formées d'hétérochromatine dite « **constitutive** » par opposition à l'hétérochromatine dite « facultative » des régions dont la compaction est variable. Ces régions sont également constituées de séquences d'ADN **répétées** et ne contiennent **pas de gènes**.
- Elles jouent un **rôle structural** : les centromères et les télomères par exemple sont des formes d'hétérochromatine constitutive contenant des séquences d'ADN répétées sans aucun gène. L'un permet la cohésion des chromatides tandis que l'autre protège l'extrémité des chromosomes.



### **L'organisation spatiale du génome n'est pas aléatoire : en interphase chaque chromosome occupe un territoire défini dans le noyau +++**

- ⇒ Il existe des zones où des boucles d'euchromatine de chromosomes différents sont **décompactées** et situées **à proximité** les uns des autres
- ⇒ Cette organisation facilite ainsi **l'expression coordonnée** de gènes impliqués dans une même fonction mais situés sur des chromosomes différents.



On peut d'ailleurs mettre en évidence le territoire occupé par chacun des chromosomes après avoir coloré ces derniers à l'aide de différents **fluorochromes**. Sur ce schéma, on voit par exemple différents territoires chromosomiques et les boucles d'ADN décompactées qui se rejoignent à l'intersection de ces territoires pour pouvoir subir une expression coordonnée par la machinerie de transcription de l'ADN.

