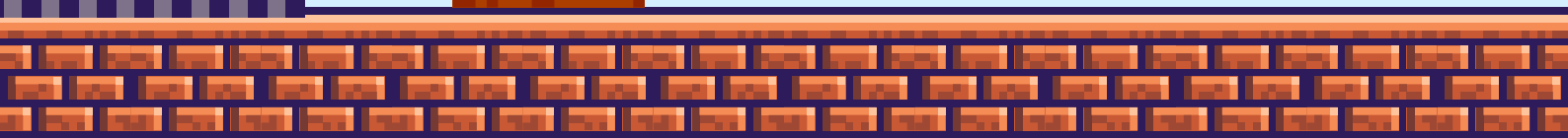
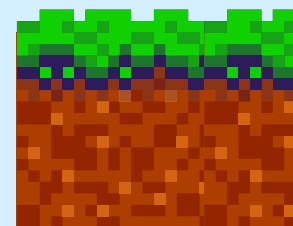
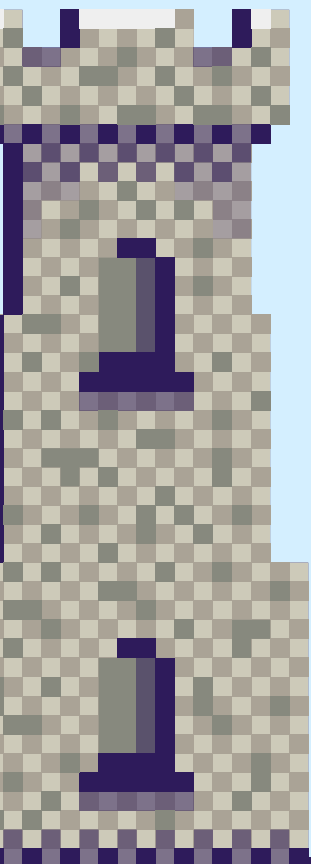


EIOMOL

MODULE 1



SOMMAIRE :

I. Structure des acides nucléiques

II. Organisation et compaction du génome

III. La réplication de l'ADN



I. Structure des acides nucléiques

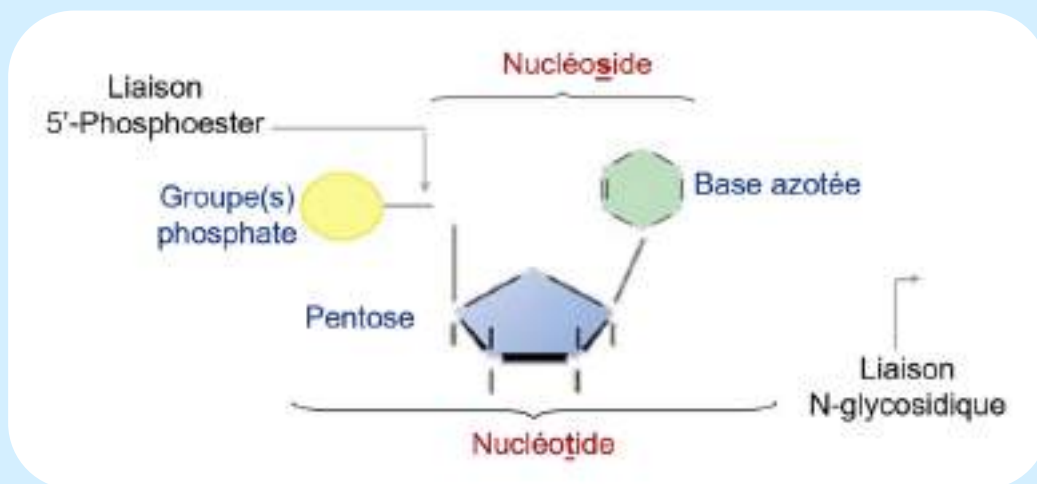
Les acides nucléiques sont constitués de **lettres** ou **nucléotides**. Un nucléotide va être constitué de **trois éléments +++** :

1. De un à trois **groupes phosphate**,
2. Un sucre à cinq côtés qu'on appelle aussi un **pentose**
3. Et une **base azotée** qui va être variable d'un nucléotide à un autre.

Il existe quatre types différents de base azotée.

Lorsqu'un **pentose** va être relié à une **base**, cela va former ce qu'on appelle un **nucléoside** et cette liaison sera appelée une liaison **N-glycosidique**. ++

Pour former un **nucléotide**, il y aura liaison de ce nucléoside à un ou plusieurs **groupes phosphate** par l'intermédiaire d'une liaison **5'-phosphoester**. ++



Attention + Recap

Ayez bien en tête la différence entre les deux. Ça peut faire l'objet de piège QCM !

NucleoSIdé

1. Pentose
2. Base azoté

mnémo : nocléoSide :

Ciseaux

Deux éléments



NucleoTide

1. Pentose
2. Groupe phosphate
3. Base azoté

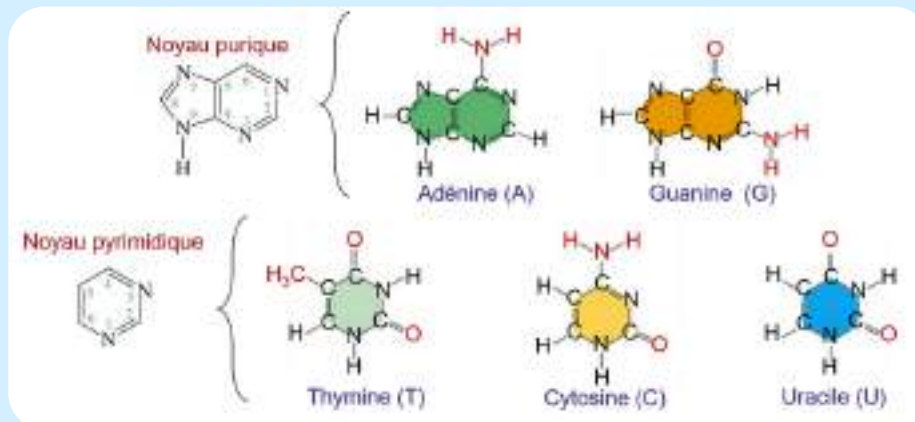
mnémo : nocléoTide :

Trois éléments



Les nucléotides vont différer entre eux par **la base azotée** qui les constituent ++. Il existe **cinq bases** azotées **majeures** et d'autres mineures qu'on pourra retrouver dans l'ARN.

Les bases sont classées en **deux groupes**. Tout d'abord, les bases **puriques**, qu'on appelle aussi les **purines**, parmi lesquelles **l'adénine** et la **guanine**, et les bases **pyrimidiques** qu'on appelle aussi **pyrimidines**, qui sont constituées par la **thymine**, la **cytosine** et **l'uracile**. Il est à noter que l'uracile sera retrouvée **uniquement** dans l'ARN ++.



Pti tips :

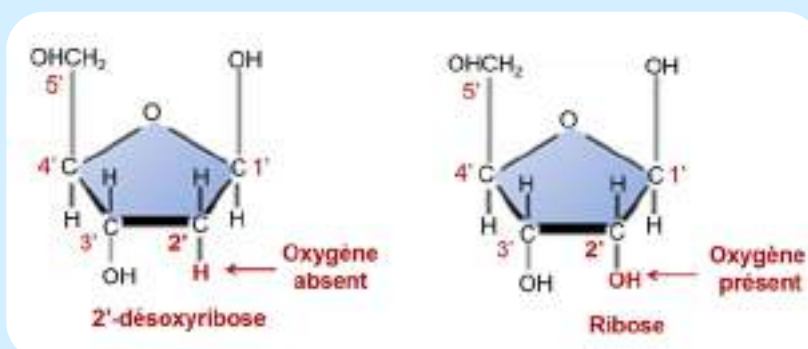
pour retenir qui on retrouve dans les Puriques on a un petit mnémo : **Les personne AG (agées) PUent (Purique)** (c'est pas très gentil mais ça aide)

Il existe donc **deux différences** entre les nucléotides qui vont constituer **l'ADN** et **l'ARN**. La première différence concerne le **pentose** qui pourra être soit le **2'-désoxyribose**, soit le **ribose** ++.

Cette différence va reposer sur la présence ou l'absence d'un atome **d'oxygène** lié à l'atome de carbone en position **2' du pentose**.

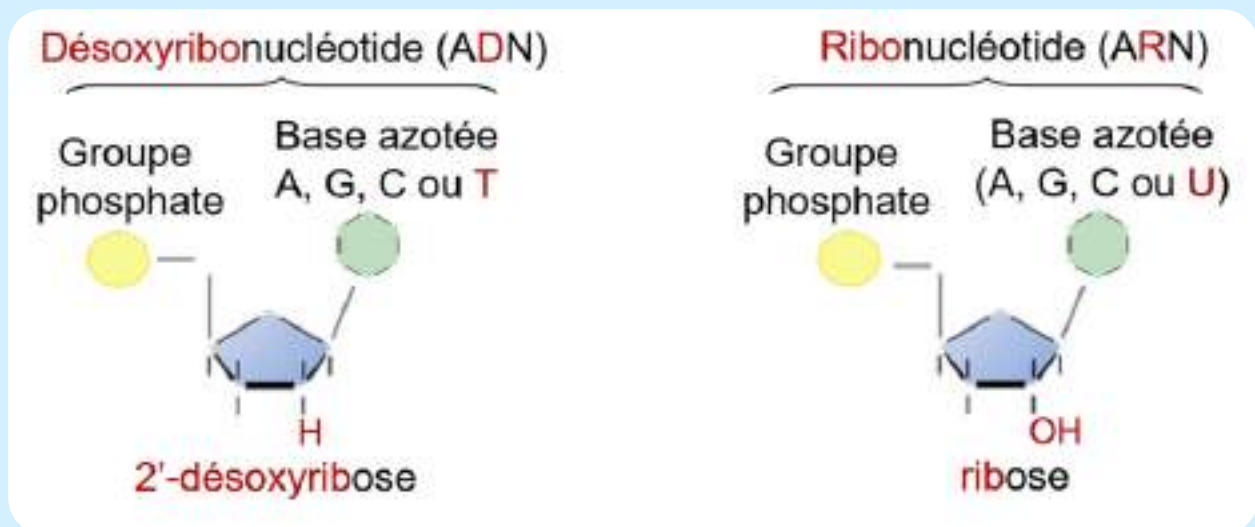
Le pentose de **l'ADN** sera ici **dénué** d'oxygène et c'est la raison pour laquelle on va l'appeler le **2'-désoxyribose**.

Quant au pentose de **l'ARN**, il **possède** sur ce carbone 2', un atome d'oxygène et on l'appellera tout simplement le **ribose**.



L'autre différence va concerner le choix des **bases** qui vont être utilisées pour constituer les nucléotides. Le choix d'une base pour former un **désoxyribonucléotide** de **l'ADN** va se faire entre **adénine, guanine, cytosine, thymine**.

Et le choix d'une base pour former un **ribonucléotide** de **l'ARN** va se faire entre **l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile**.



Recap :

On retient que l'on a deux différences majeures entre l'ADN et l'ARN :

1. La présence ou l'absence d'oxygène sur le carbone 2' du pentose
2. Les différentes bases azoté qui composent le nucléotide

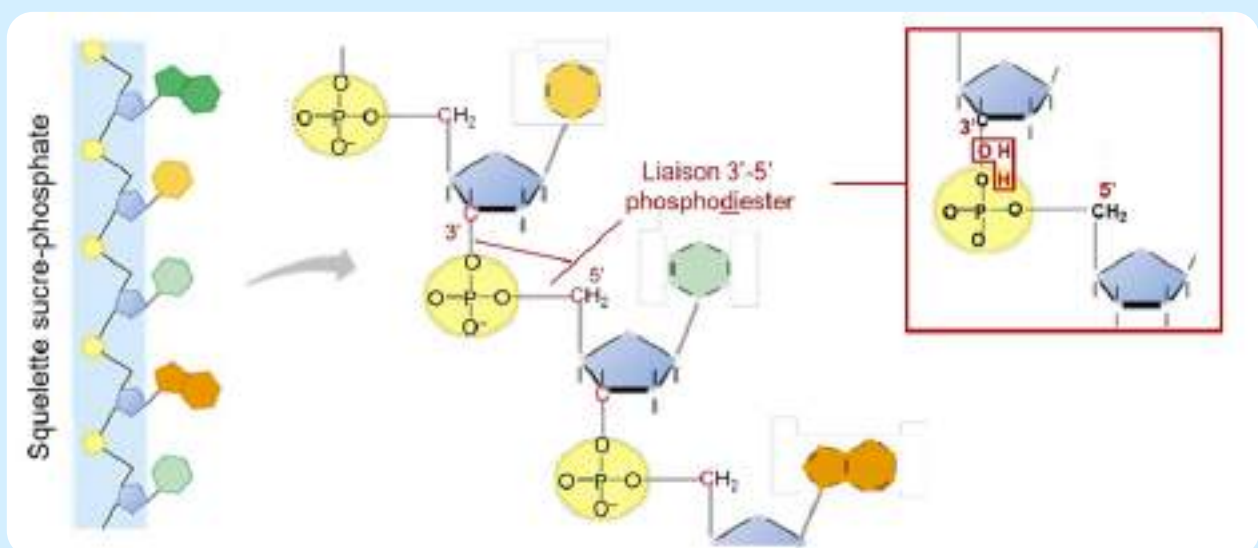


Les nucléotides dont on vient de voir la structure vont être reliés entre eux pour former un enchaînement et donc soit un brin d'ADN, soit un brin d'ARN selon les nucléotides qui sont utilisés.

La liaison qui va permettre de relier entre eux ces différents nucléotides va être appelée liaison **3'-5' phosphodiester** +++.

Cette liaison va impliquer la fonction **hydroxyle** du **carbone** situé en position **3' du pentose** et la fonction **acide du groupe phosphate** qui est lié au **carbone 5' d'un autre nucléotide**.

L'ensemble des pentoses reliés par les groupes phosphate va former ce qu'on appelle le **squelette sucre-phosphate**.



Il faut également bien comprendre que les acides nucléiques ADN ou ARN ont un **sens** et sont **polarisés**. L'extrémité du brin à laquelle on va trouver un groupement phosphate qui est libre et non relié à un autre nucléotide va être appelée **extrémité 5'-phosphate** et l'extrémité à laquelle se trouve un groupement **OH qui est libre** sera appelé l'extrémité **3'-OH**.

Ainsi, l'enchaînement variable des bases le long d'un brin d'ADN ou d'ARN va former un message qui se lira **TOUJOURS dans le sens 5'-3'**, c'est à dire de l'extrémité 5'-phosphate libre vers l'extrémité 3'-OH libre.



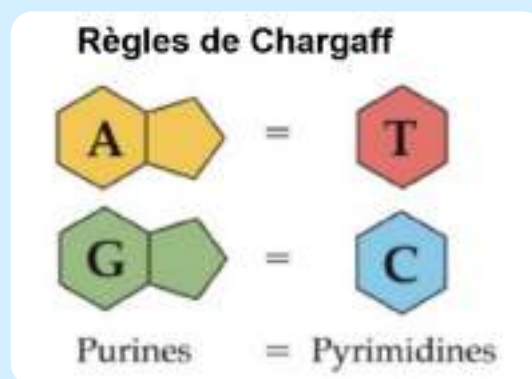
Nous allons nous intéresser à la **structure secondaire de l'ADN**. Cette structure a pu être élucidée grâce aux travaux préalables de deux chercheurs.

Le premier de ces travaux a concerné l'étude de la **composition en bases de l'ADN** par **Erwin Chargaff** en 1950. Son étude a révélé des constantes **universelles** dans les proportions respectives des bases.

Quelle que soit l'espèce étudiée, l'ADN contient **autant** de l'adénine que de thymine. Ce que l'on peut écrire comme **A = T et A/T = 1**.

Egalement, quelle que soit l'espèce étudiée, l'ADN contient **autant** de guanine que de cytosine et de la même façon, on peut l'écrire **G = C et G/C = 1**. Cependant, dans cette étude le rapport **A+T/G+C** s'est montré être **spécifique d'une espèce donnée ++**.

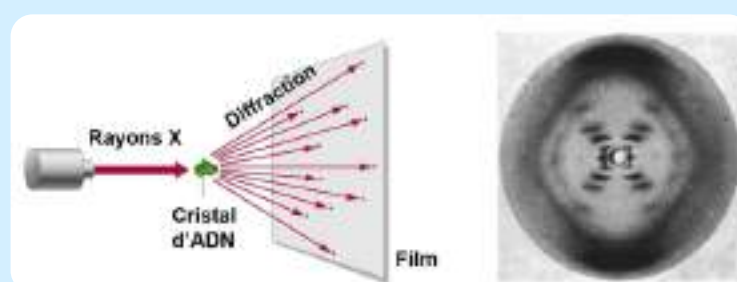
Et ces deux constantes A=T et G=C sont appelées les règles de Chargaff.



Le second travail qui a permis d'élucider la structure secondaire de l'ADN a été effectué par **Rosalind Franklin** en 1952. Il a consisté à étudier la **diffraction des rayons X par l'ADN**.

Cette étude a permis d'obtenir ce type de clichés et a révélé que l'ADN a la **structure d'une hélice**. Ce cliché a permis notamment d'en conclure que le **squelette sucre phosphate** de l'ADN est situé à **l'extérieur** de l'hélice et que les **bases** sont situées à **l'intérieur** de l'hélice.

Il a également permis de déterminer le **diamètre** de cette hélice qui est **constant** et de **2 nanomètres**. En revanche, l'étude n'a **PAS** permis de préciser quel est le **nombre de brins** d'ADN qui forment cette hélice ++.



Recap :

Donc :

- **Erwin Chargaff** : Il y a autant d'adénine que de thymine et autant de guanine que de cytosine + le rapport A+T/G+C s'est montré être **spécifique** d'une espèce donnée.
- **Rosalind Franklin** : Diffraction de l'ADN + Structure en hélice + Squelette sucre phosphate à l'extérieur et bases à l'intérieur + Diamètre constant de 2nm.

Attention à ce niveau on ne sait pas combien de brin compose l'ADN.

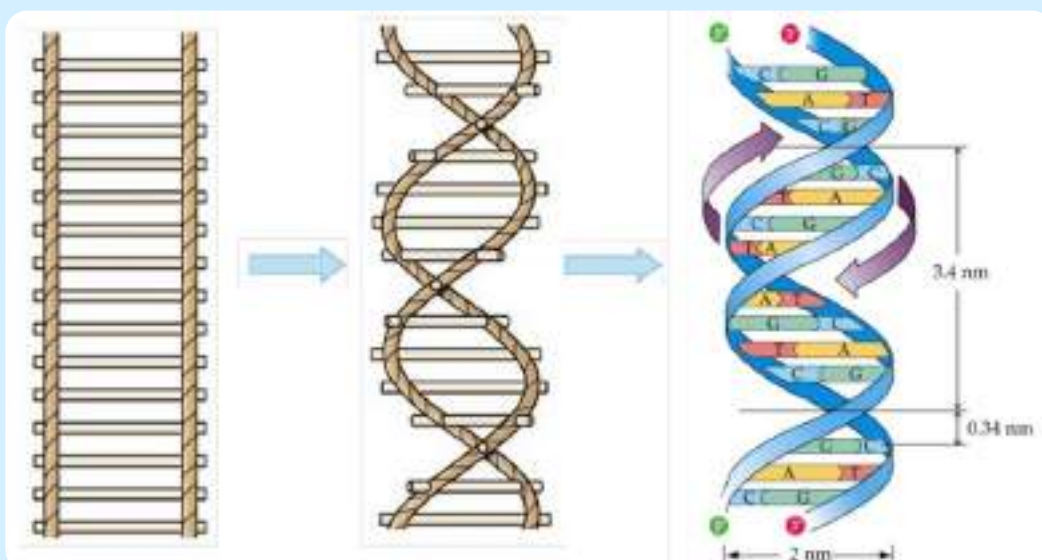
C'est à partir de ces deux travaux préliminaires que les chercheurs **Watson et Crick** ont proposé le modèle de la **double hélice** en 1953 pour décrire la **structure secondaire** de l'ADN.

Dans ce modèle, ils proposent que **deux brins d'ADN** vont s'associer entre eux en formant des paires de bases et s'enrouler hélice droite.

On peut comparer l'ADN dans sa structure secondaire à une **échelle** dans laquelle les montants représenteraient le squelette sucre-phosphate et les barreaux représenteraient les paires de bases qui permettent à ces deux brins de s'associer entre eux.

Et en faisant subir une **rotation** à cette échelle, on obtient la représentation de la structure secondaire de l'ADN qui est montrée ici.

On peut également retrouver le diamètre de l'hélice, qui est **constant : 2 nanomètres**. Chaque **tour d'hélice** va être d'une longueur de **3,4 nanomètres** et les **paires de bases** vont être distantes entre elles de **0,34 nanomètre**.



Watson et Crick vont s'appuyer sur les travaux précédents pour proposer un **principe fondamental** qui est le principe de **complémentarité des bases**. C'est ce principe qui va permettre aux deux brins d'ADN de s'associer entre eux

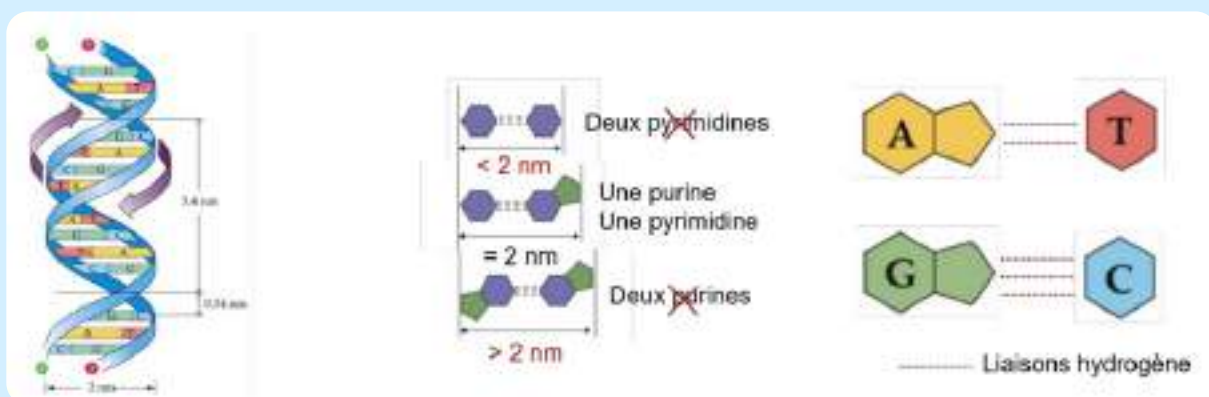
Ce principe postule que les bases ne vont pas s'associer de **façon aléatoire** entre elles pour former des paires de bases. En effet, pour obtenir un diamètre de l'hélice de 2 nanomètres, **une purine va toujours s'associer à une pyrimidine ++**.

En effet, d'après la structure des **pyrimidines**, en associant entre elles **deux pyrimidines**, on obtiendrait un diamètre de l'hélice **INFÉRIEUR à 2 nanomètres**.

En associant entre elles **deux purines**, on obtiendrait cette fois ci un diamètre de l'hélice qui serait **SUPÉRIEUR à 2 nanomètres**.

De plus, d'après les **règles de Chargaff**, A=T et G=C, **l'adénine** devra s'apparier obligatoirement avec la **thymine** et la **guanine** avec la **cytosine**.

On voit sur cette représentation des paires de bases qui vont se former que **l'adénine** va s'apparier avec la **thymine** par l'intermédiaire de **deux liaisons appelées liaisons hydrogène** et la **guanine** va s'apparier avec la **cytosine** par l'intermédiaire de **trois liaisons hydrogène ++**.

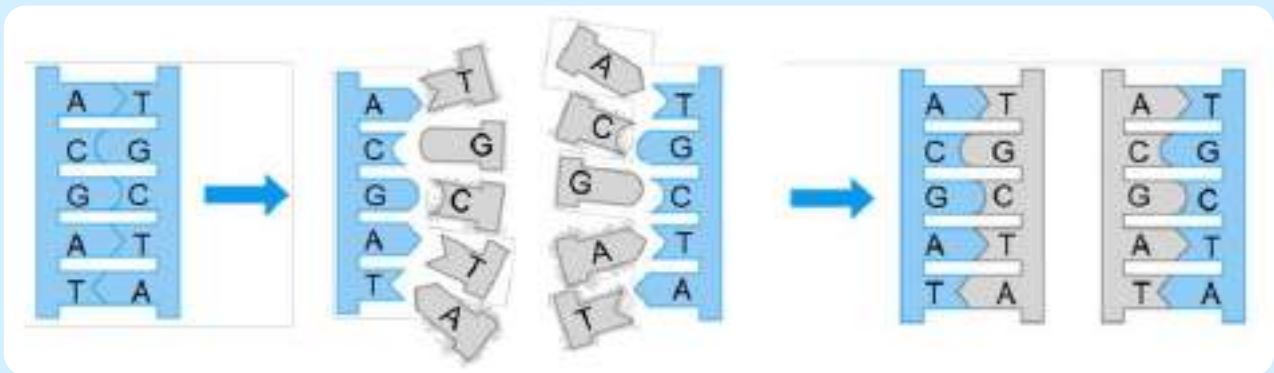


L'intérêt majeur du modèle de Watson et Crick a été de **confirmer que l'ADN et la molécule de l'hérédité ++**.



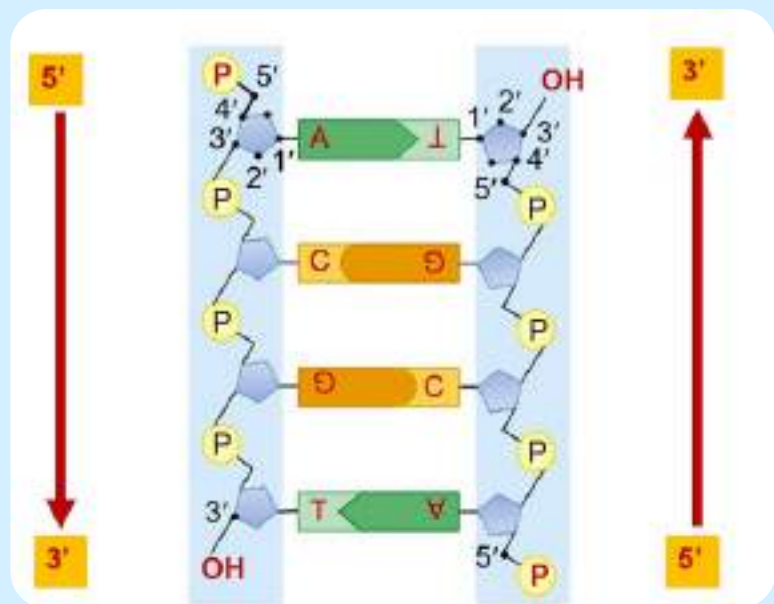
Et en effet, c'est ce principe de **complémentarité des bases** qui va permettre de **recopier** le matériel génétique. Ainsi donc, en proposant ce mécanisme pour décrire la structure de l'ADN, de **façon indirecte**, ils montraient que cette molécule qui peut être recopiée est bien le **substrat biochimique de l'hérédité**.

La complémentarité des bases va fournir le mécanisme grâce auquel le matériel génétique pourra être **recopié** et **transmis** de génération en génération.



Une caractéristique de la double hélice va être que les brins qui la constituent sont **orientés en sens inverse**. On dira qu'ils sont **antiparallèles** +++.

Nous avons dit précédemment qu'un brin d'ADN ou un brin d'ADN possédait un sens avec une extrémité 5'-phosphate libre et une extrémité 3'-OH libre.



Dans la molécule d'ADN, lorsque l'on a sur un brin l'extrémité 5', on aura toujours en regard l'extrémité 3'. Et lorsque l'on a une extrémité 3', on aura toujours un regard une extrémité 5'.

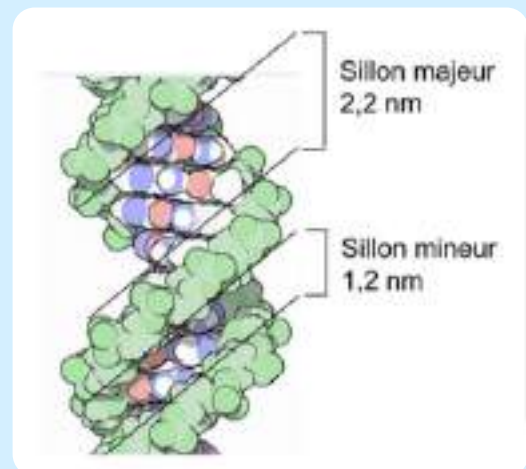
Dans la mesure où, pour lire le message ou la séquence, on utilise toujours le sens 5'-3', cela revient à dire que la séquence de chacun des brins de la double hélice sera **lue en sens inverse**.

(C'est plus simple avec le schéma au dessus)



Une caractéristique de la double hélice d'ADN est que sa structure **n'est PAS homogène**. En effet, elle va présenter ce qu'on appelle des **sillons** au niveau desquels les **bases sont exposées**, ces bases pouvant alors établir avec d'autres molécules des **interactions diverses**.

On va ainsi distinguer un **sillon majeur** dont la largeur est de **2,2 nanomètres** et un **sillon mineur** dont la largeur est de **1,2 nanomètres ++**.



L'ADN va pouvoir adopter **trois formes différentes de structure tertiaire**. On va ainsi distinguer ce que l'on appelle une **conformation A**, une **conformation B** et une **conformation Z ++**.

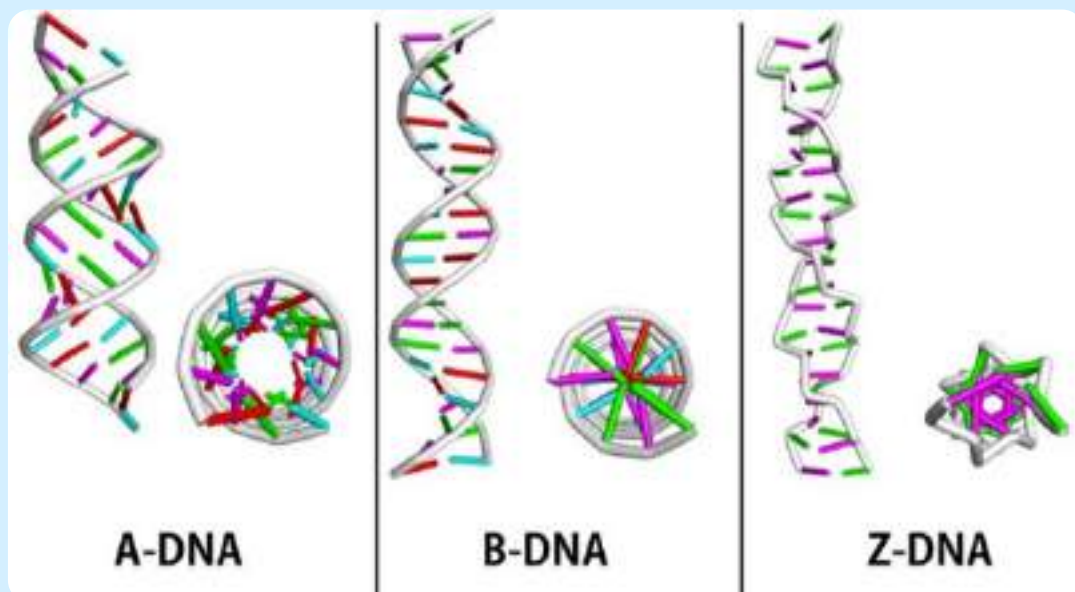
Ces trois conformations vont différer entre elles, selon **quatre aspects +++**:

1. Le **sens d'enroulement** de l'hélice, - hélice droite ou gauche -,
2. La **longueur** d'un tour d'hélice,
3. Le **nombre de paires de bases** par tour d'hélice
4. Les différences de **taille des sillons majeur et mineur**.

Et l'adoption de l'une ou l'autre de ces conformations va dépendre notamment de :

1. L'état **d'hydratation** et
2. De la présence de **sel**.

En pratique, c'est la **conformation B** qui représente la structure décrite par **Watson et Crick** et qui est **la plus abondante** dans la cellule.

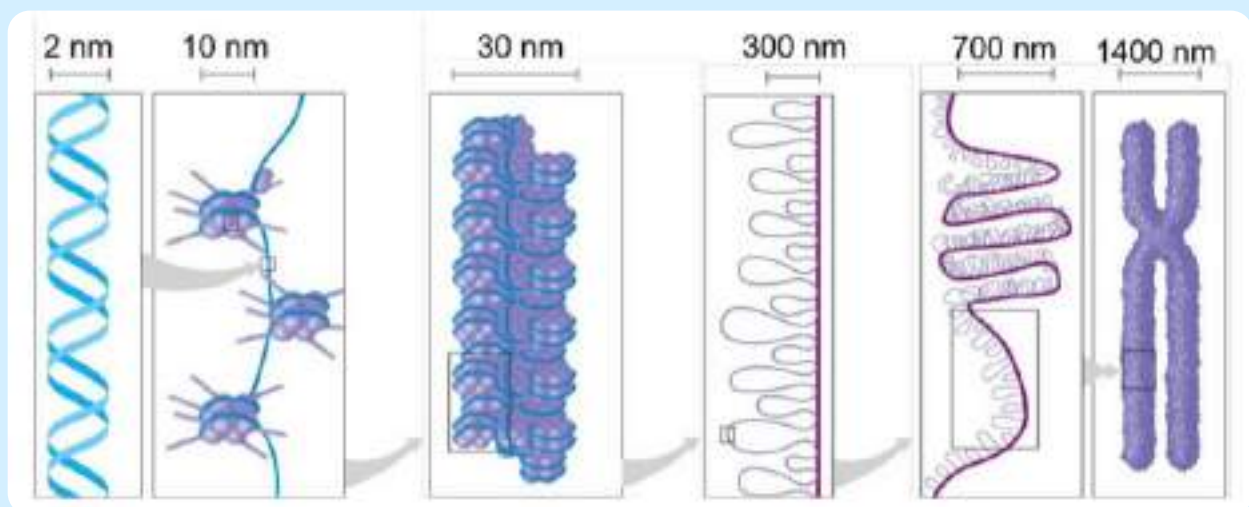


Des protéines peuvent s'associer à l'ADN au niveau des sillons et en particulier les **histones** sont des protéines qui vont pouvoir interagir avec l'ADN au niveau du **sillon mineur**. Ces interactions très importantes vont permettre de **moduler la compaction** de l'ADN selon différents niveaux.

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**.

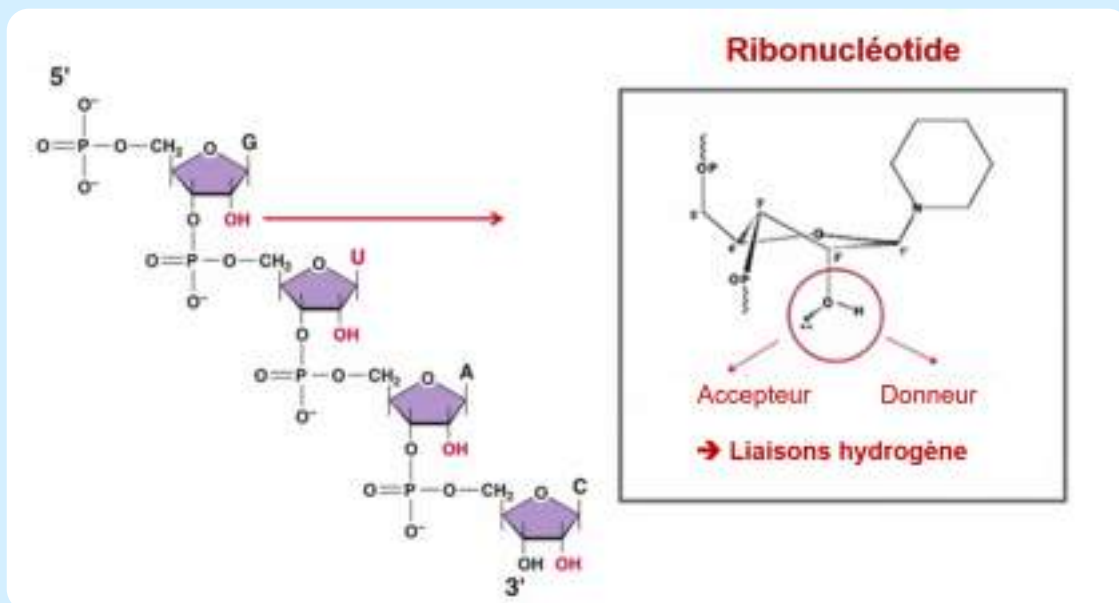
On va ainsi, à partir de **l'ADN nu**, la double hélice dont on a vu que son diamètre était de **2 nanomètres**, passer progressivement à une structure qu'on appelle la **fibre de chromatine**, dont le diamètre est de **10 nanomètres**, puis à une structure plus compacte qu'on appelle le **solénoïde**, d'un diamètre de **30 nanomètres**, à une structure de **300 nanomètres** qui est formée par l'attachement de boucles sur une charpente protéique et enfin à une structure de **700 nanomètres** qui est formée par l'empilement de cette charpente protéique pour former une **chromatide** d'un chromosome, un **chromosome** à deux chromatides étant d'un diamètre de **1400 nanomètres**.

(Ok ça fait pavé mais regardez le schéma et de toute façon on revoit ça après en détails. Donc pas d'inquiétudes)



Concernant maintenant les différentes structures de **l'ARN**. Tout d'abord, sa **structure primaire**. Celle-ci ressemble de très près à celle de l'ADN. Mais comme nous l'avons vu, au niveau du pentose, il existe au niveau de carbone 2' un **groupement OH** et ce groupement OH du **ribose** va lui conférer des **propriétés propres**.

Il pourra également être **donneur ou accepteur d'hydrogène** et former des **liaisons hydrogène** qui sont impliquées dans la formation de la **structure secondaire, tertiaire et quaternaire** des différents sous-types d'ARN.



En effet, la structure des ARNs est **très variée**. Il faut bien retenir qu'une molécule d'ARN n'est formée que **d'un seul brin** de ribonucléotides ++, contrairement à la molécule d'ADN qui, elle, est formée de deux brins reliés entre eux.

Cependant, le brin qui constitue une molécule d'ARN va pouvoir **se replier sur lui-même** par appariement intramoléculaire de bases complémentaires pour former par exemple de façon localisée une **hélice** qu'on va appeler un **duplex d'ARN** de **caractéristiques différentes** de celle de la double hélice d'ADN.

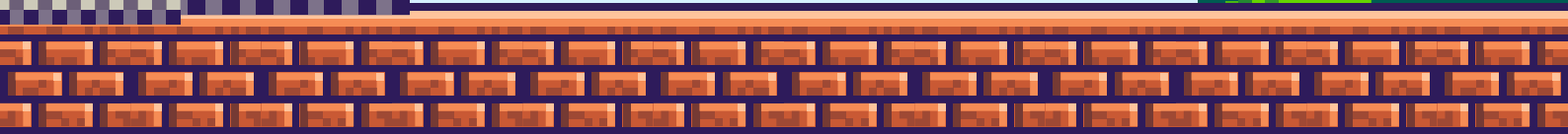
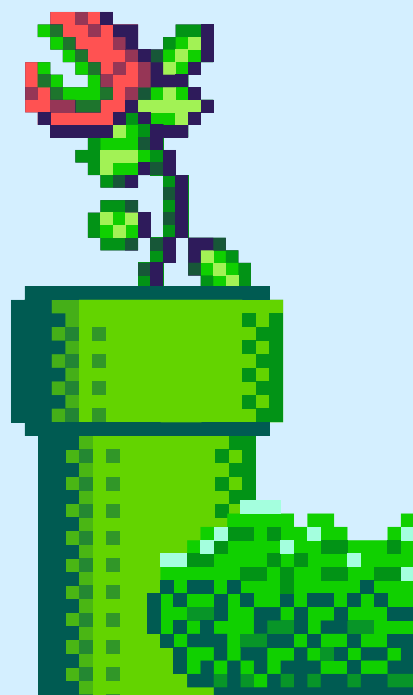
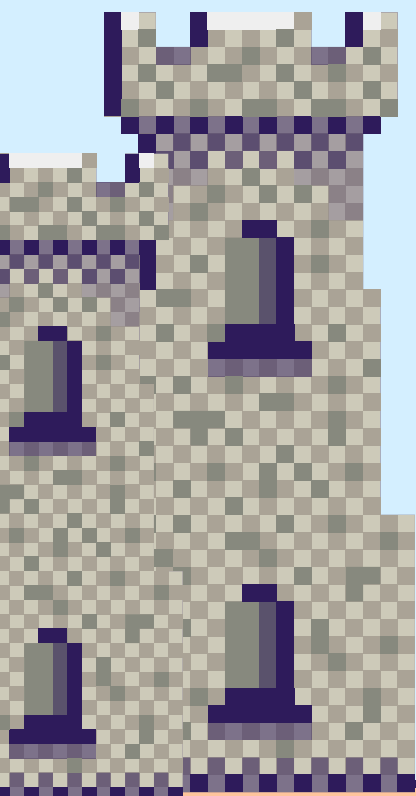
Finalement, les ARNs vont pouvoir contenir des régions qui sont **appariées** qu'on va appeler des **tiges** et d'autres régions qui ne seront **pas appariées** et qui vont former des **boucles**.

L'ensemble de combinaisons de tiges et de boucles va pouvoir former des **structures tertiaires** et **quaternaires** très complexes associées à des protéines.





PAUSE TIME



II. Organisation et compaction du génome

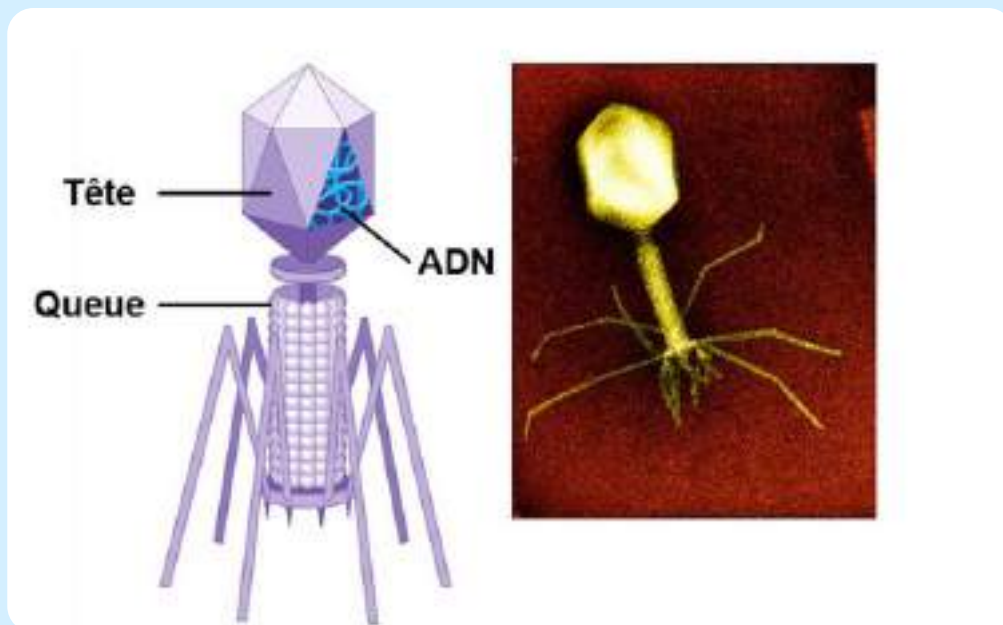
Concernant tout d'abord l'organisation du génome viral. Il faut d'emblée préciser que les **virus** ne sont généralement **PAS** considérés comme des **organismes vivants**, même s'ils possèdent un génome.

En effet, ce sont des **parasites cellulaires** qui sont incapables de réplication autonome. Concernant leur **génome**, ses caractéristiques sont **variables** selon les espèces de virus.

Il peut être constitué **d'ADN**, celui-ci étant sous forme simple brin ou double brin, ou encore **d'ARN**, celui-ci pouvant être également sous forme simple brin ou double brin. Chez les **rétrovirus** on retrouve un **ARN simple brin**.

Cette molécule, qu'elle soit constituée **d'ADN** ou **d'ARN**, va former une **unique molécule** ou être **segmentée**. On parlera dans ces conditions de **génome en pièce**. Elle pourra être **linéaire** ou **circulaire**.

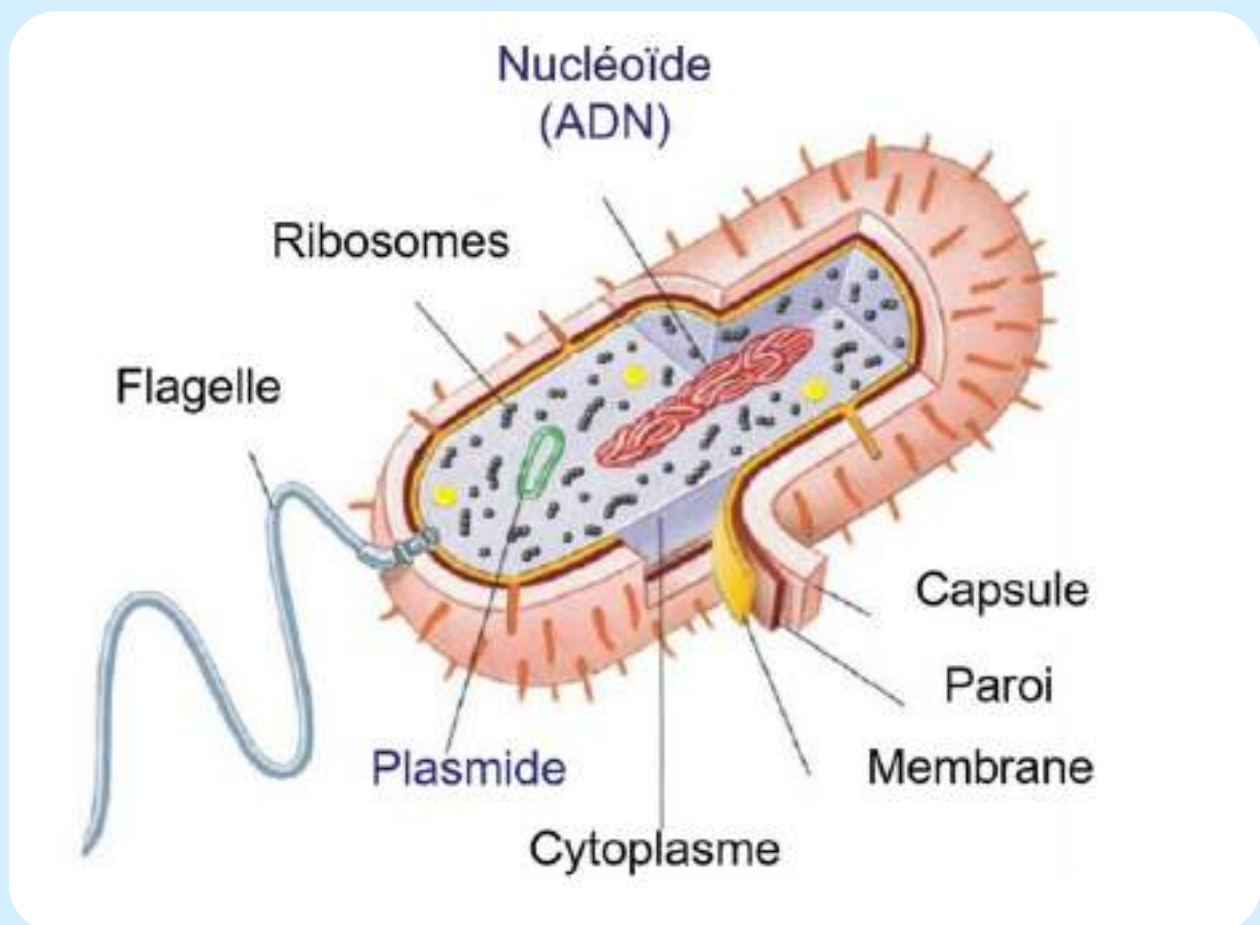
Et d'une façon générale, ce génome va être contenu dans une **capside protéique** SANS organisation particulière.



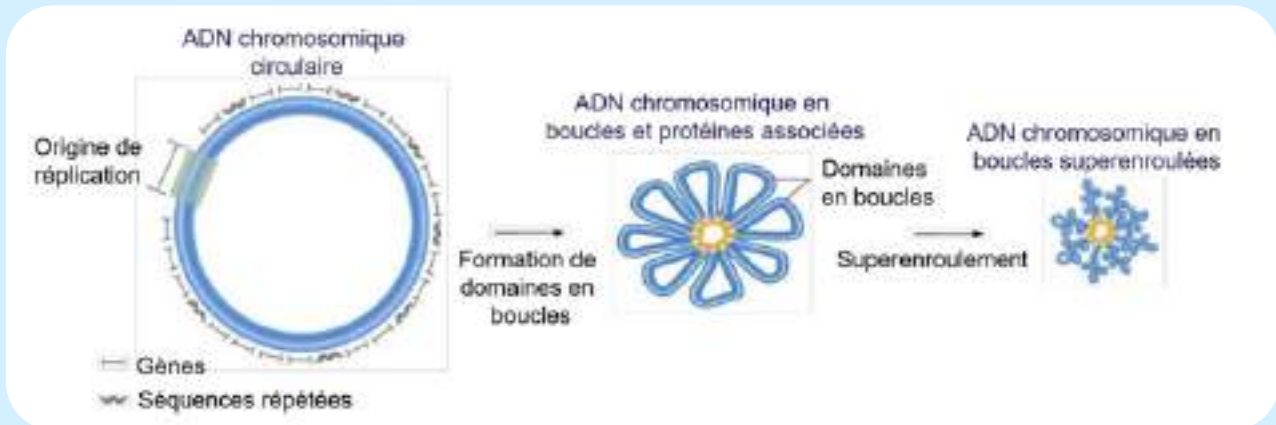
Concernant l'organisation du génome de **procaryotes**, les **bactéries** sont bien des organismes considérés **comme vivants**, puisqu'elles sont **capables de répliquer leur ADN**.

Les bactéries ne possèdent **PAS** de **noyau** et leur génome est organisé par une **structure lâche** qu'on appelle le **nucléoïde**. Elles possèdent un **UNIQUE chromosome** qui est **circulaire** et formé **d'ADN double brin**.

Par ailleurs, les bactéries peuvent posséder **une ou plusieurs molécules d'ADN accessoire** qu'on appelle des **plasmides**. Ces plasmides peuvent contenir certains gènes, comme notamment des gènes de **résistance aux antibiotiques**.



Procaryote :



Je vous conseil de lire tout en regardant les schémas pour bien comprendre au début.

Sur ce schéma, 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**.

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 et 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**.

Attention + Recap

On retient ++ que chez les procaryotes on a que 2 étapes de compaction de l'ADN !

1. **Formation de domaines en boucle associé a des protéines**
2. **Le superenroulement des boucles**

On verra en détail que c'est différent chez les eucaryotes.



Eucaryote :

Concernant l'organisation du génome eucaryote, les **eucaryotes** sont des êtres qui peuvent être **uni ou multicellulaires** ++. Il faut tout d'abord noter que le génome eucaryote a une **double origine**.

Les cellules eucaryotes possèdent bien un **véritable noyau** (*Attention pas comme les procaryotes qui n'ont pas de véritable noyau on s'en souvient*) qui contient un génome qu'on appelle **génome nucléaire**, et ce génome est constitué **d'ADN double brin** qui est **segmenté** sous la forme de chromosomes **linéaires** et **associé à des protéines**.

Les cellules eucaryotes possèdent également des **mitochondries** qui contiennent leur **propre génome** ++, qu'on appellera cette fois ci le **génome mitochondrial**, et ce génome est lui aussi constitué **d'ADN double brin**, mais il forme un unique chromosome **circulaire** qui est apparenté à celui des **bactéries**.



Il faut aussi noter que les cellules eucaryotes humaines sont de **deux types de ploïdie différente**. On a tout d'abord les cellules **somatiques** qui sont dites **diploïdes**, car elles possèdent **deux jeux de chromosomes**.

Les chromosomes des cellules somatiques sont **QUASI identiques deux par deux** et vont former des **paires** de chromosomes qu'on appelle **homologues**. Ces cellules possèdent donc **2n=46 chromosomes** avec n étant égal à **23 paires** chez l'homme.

Et dans chacune des paires de chromosomes homologues, il existe un chromosome qui est hérité du **père** et un autre qui est hérité de la **mère**.



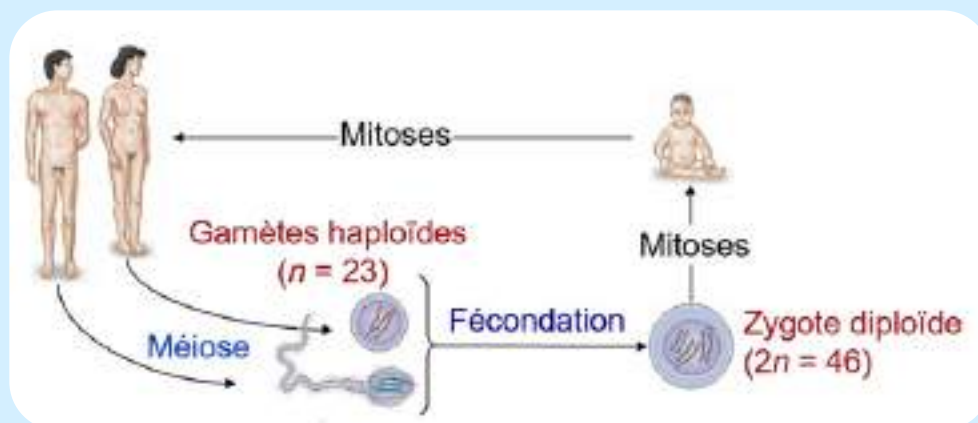
Il existe un **deuxième type de cellules eucaryotes humaines**. Ce sont les **gamètes** qui sont dits **haploïdes**, car ils possèdent **un seul jeu de chromosomes**.

Ces gamètes vont être formés **à partir de cellules diploïdes** grâce au processus de **méiose** et la méiose va donc permettre de **réduire de moitié le nombre de chromosomes** puisqu'elle va être initiée à partir de cellules diploïdes.

Ainsi, les **spermatozoïdes** et les **ovocytes** ne posséderont plus qu'un seul chromosome de chaque paire de chromosomes homologues, soit une **version maternelle**, soit une **version paternelle** de ce chromosome.

Ils ne possèdent alors plus que **$n=23$ chromosomes**, à savoir 22 autosomes et 1 gonosome, soit le gonosome X, soit le gonosome Y.

C'est lors de la **fécondation** que va être reformée à nouveau une cellule **diploïde**, la première de ces cellules étant appelée le **zygote**. Et à partir de ce zygote, ce sont les processus de **mitose** qui vont permettre la croissance de l'individu et tout au long de la vie le renouvellement des cellules.



Attention + Recap

Alerte piège QCM :

Les cellules **SOMATIQUES** sont **diploïdes**

≠

Les cellules **sexuelles** (donc les gamètes/ cellules germinales) sont **haploïdes**



L'ADN dans une cellule eucaryote existe sous différents **niveaux de compaction**, et notamment les **chromosomes** qui constituent le **niveau maximal** de compaction de l'ADN +++.

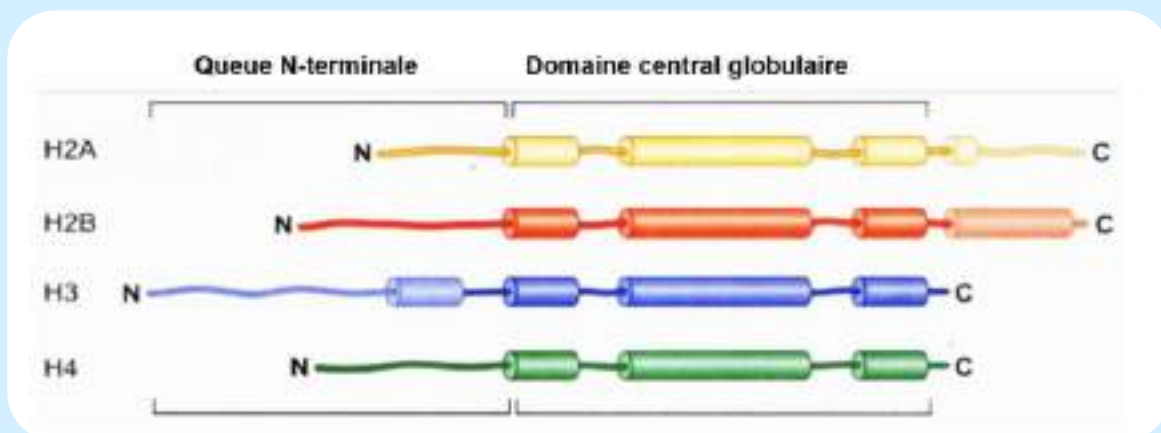
Cette compaction va remplir de multiples fonctions. Elle va notamment permettre :

- Le **stockage** de l'ADN dans le noyau,
- Le **protéger** contre d'éventuels dommages,
- Être indispensable pour sa **transmission correcte** durant la division cellulaire et
- Permettre une **organisation** qui va faciliter l'expression des gènes.

La compaction de l'ADN va faire intervenir de **nombreuses protéines** et les protéines qu'on appelle **histones** sont celles qui vont **initier** le processus de compaction.

Ces protéines forment une **famille** dont les principaux membres sont les histones **H1, H2A, H2B, H3 et H4**. Ces protéines possèdent une **structure commune** qui comprend un **domaine globulaire central** et une **extrémité N-terminale variable** appelée **queue** des histones dont les **modifications** vont réguler le processus de compaction de l'ADN.

Les histones ont la particularité d'être des **protéines riches en acides aminés BASIQUES** comme la **lysine et l'arginine**, et dont la **charge positive** va **faciliter** l'interaction avec l'ADN, dont la charge est quant à elle **négative** du fait de la présence des **groupes phosphate ++**.



Attention + Recap

On retient please :

L'ADN est chargé **négativement** car présence de **groupe phosphate**.

Les **histones** sont chargés **positivement** car présences de **protéines basiques**.

Les contraires s'attirent donc ils interagissent bien ensemble !

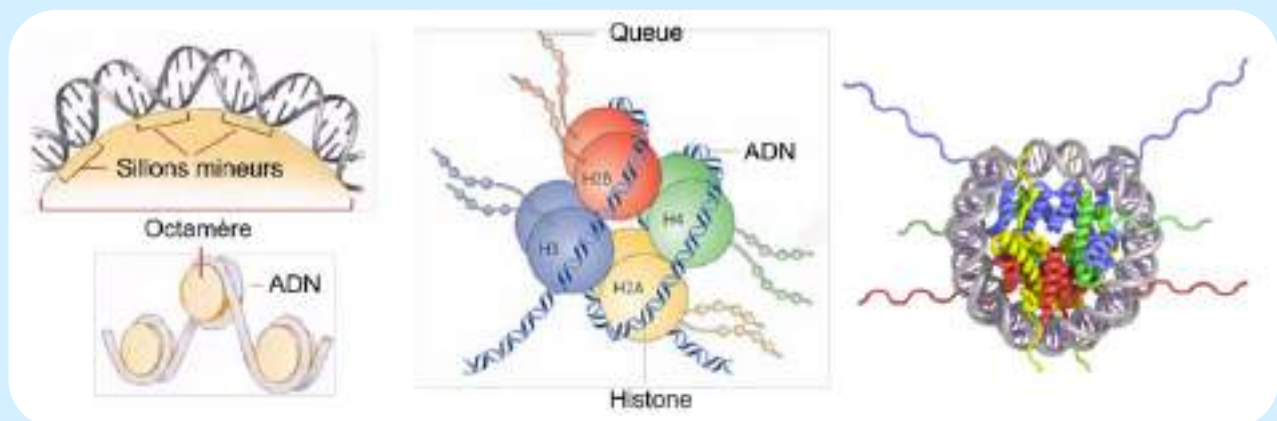


Pour **initier** le processus de compaction, les histones **H2A, H2B, H3 et H4** (*ATTENTION pas H1*) vont tout d'abord s'associer entre elles **deux par deux** pour former un **cœur protéique globulaire**. Ce cœur protéique va donc être constitué de **huit molécules histones** et sera pour cette raison appelée **octamère ++**.

À **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**.

On voit ici, à gauche de l'écran, l'interaction de l'ADN avec un **octamère** d'histones. On peut remarquer que cette interaction va se faire par l'intermédiaire des **sillons mineurs** de l'ADN ++.

Puis, à droite, on voit 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**.

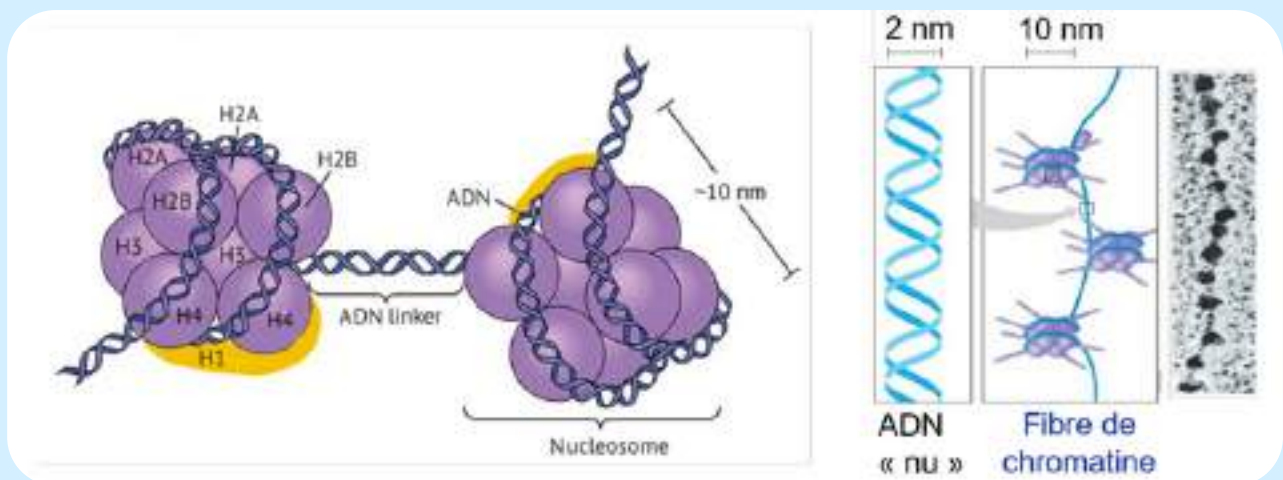
A ce nucléosome va se rajouter une autre molécule d'histone, **l'histone H1** qui va permettre de **stabiliser** l'ensemble.

(Donc attention H1 ici sert simplement à stabiliser l'ensemble elle n'est donc pas directement impliquée dans ce premier niveau de compaction. Elle n'est pas considérée ici comme une protéine de compaction de l'ADN)

Et les différents nucléosomes vont être reliés entre eux par de l'ADN qui reste nu et qui est appelé **ADN linker**.

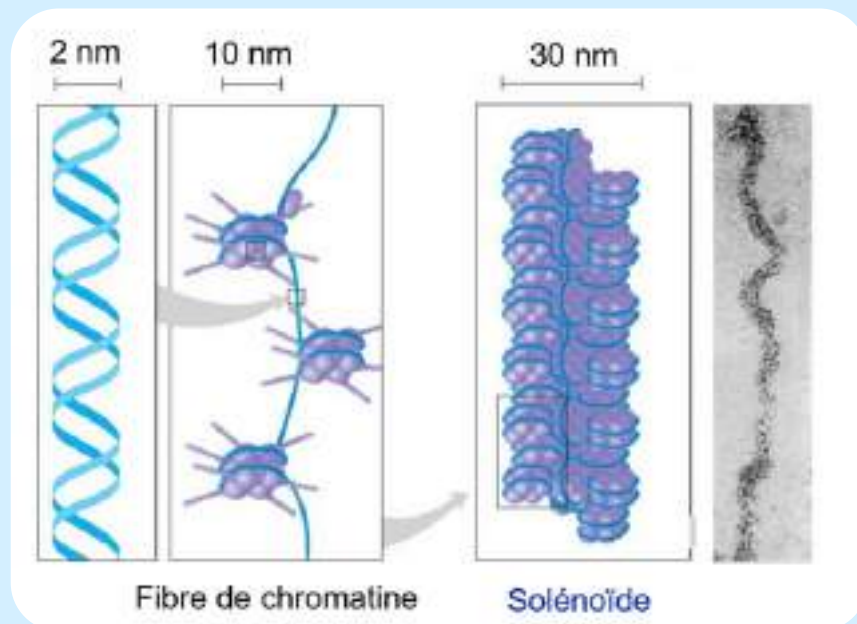
Le **diamètre** d'un nucléosome ainsi formé va être de **10 nanomètres** et cet ensemble de nucléosomes reliés entre eux par l'ADN linker va former une structure en **collier de perles** qu'on appelle la **fibre de chromatine**.

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**.



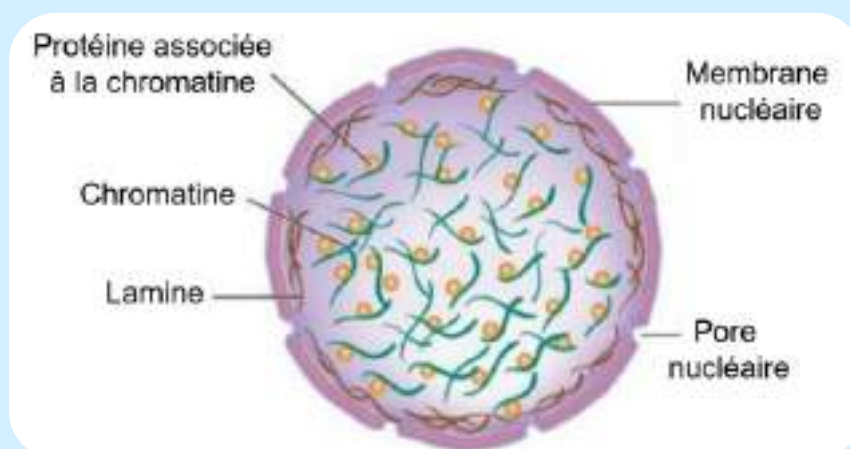
La compaction va ensuite poursuivre lorsque la fibre de chromatine va à son tour **s'enrouler en une hélice**. Ce nouvel enroulement va faire intervenir les **monomères d'histone H1** qui sont associés aux **nucléosomes**.

Ces différents monomères vont interagir ensemble et s'enrouler en une **hélice**, pour que l'ensemble forme une fibre de **30 nanomètres** de diamètre qu'on appelle le **solénoïde**.



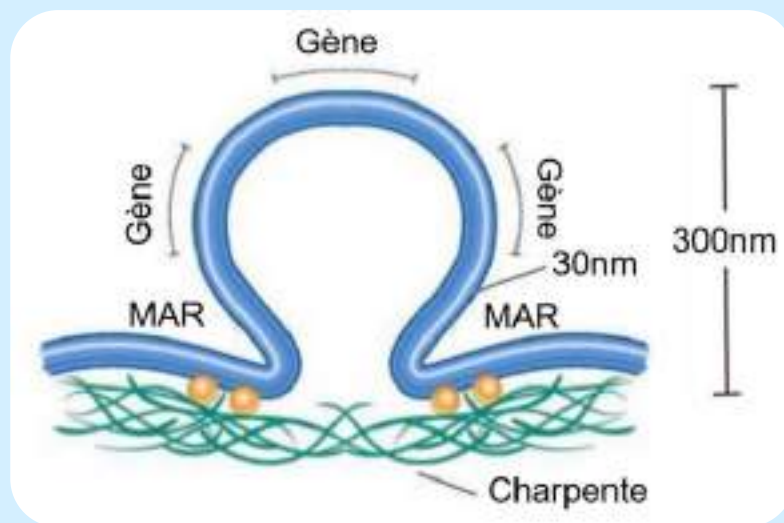
Le niveau de compaction de l'ADN suivant correspond à **l'euchromatine**. Pour atteindre cet état, le solénoïde va venir former des **boucles amarrées sur une charpente protéique**.

Cette étape de compaction va faire intervenir **deux types de protéines**, la **lamine**, qui est accolée à la face **interne** de la **membrane nucléaire**, et des **protéines de la matrice nucléaire** qui sont associées à la chromatine.



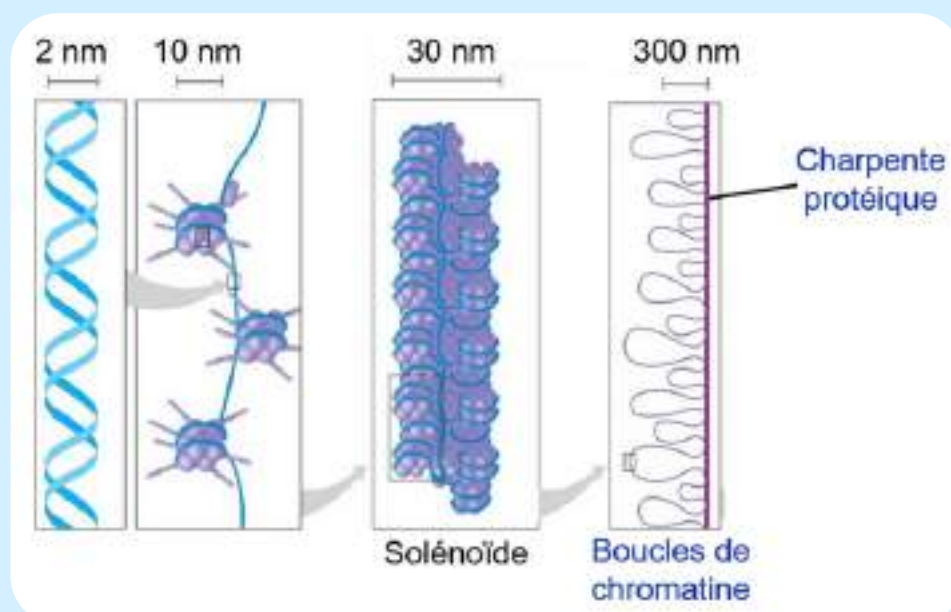
Ces protéines sont associées à la chromatine au niveau de **séquences d'ADN particulières** qu'on appelle les **séquences MAR** pour Matrix Attachment Regions.

Pour former ces boucles, les protéines qui sont associées à la **chromatine** au niveau des séquences MAR vont se fixer à la **lamine** et entraîner la formation de **domaines en boucle**.



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, ce niveau de compaction supérieur va donner à l'ensemble de la structure un diamètre de **300 nanomètres**.



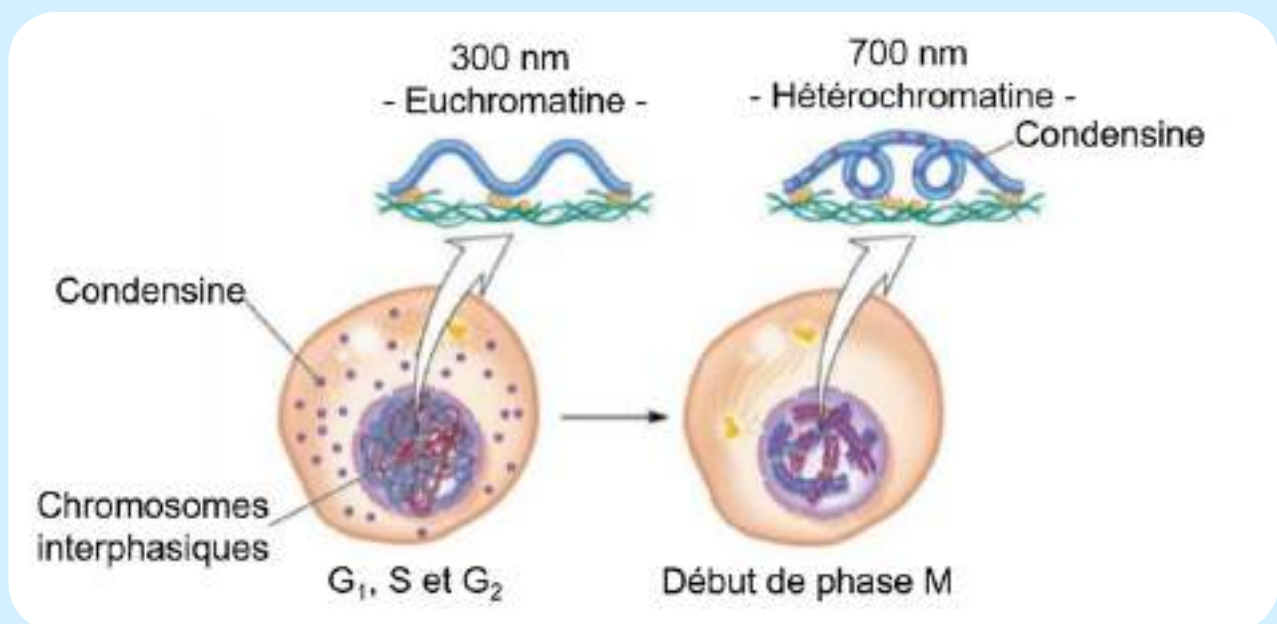
Le dernier niveau possible de compaction de l'ADN va former ce qu'on appelle **l'hétérochromatine**. C'est de cette hétérochromatine que sont formés les **chromosomes**.

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.

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**.

En début de mitose, donc, la **condensine** va rejoindre le noyau et va permettre de **compacter** de façon supplémentaire **l'euchromatine** pour former **l'hétérochromatine** dont le diamètre est de **700 nanomètres** +++.

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** +++.



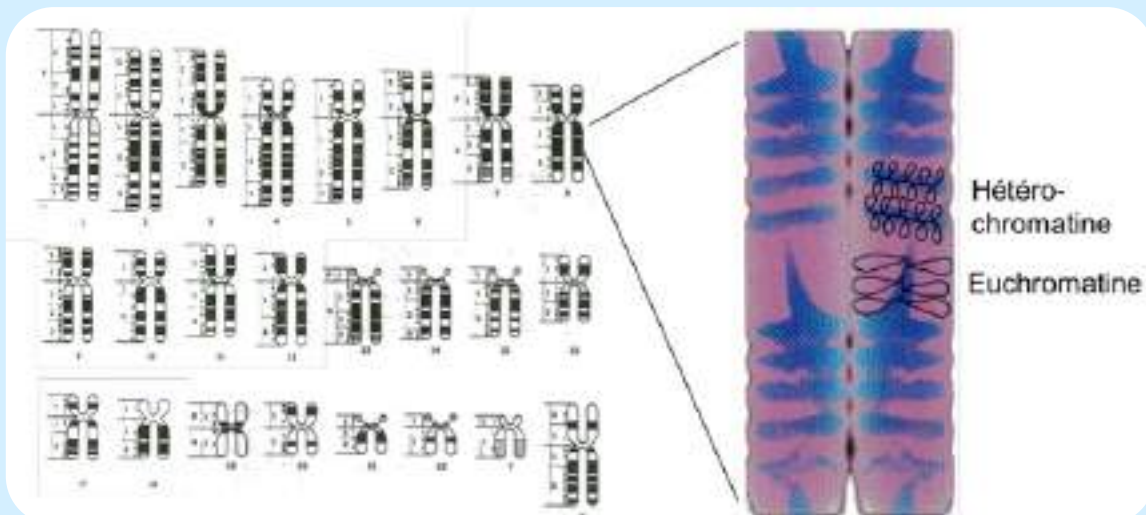
Recap

On a alors **4 niveaux de compaction** :

1. Fibre de chromatine de 10nm de diamètre
2. Le solénoïde de 30nm de diamètre
3. L'euchromatine de 300nm de diamètre
4. L'hétérochromatine de 700nm de diamètre

En réalité, les chromosomes sont constitués d'une **alternance** de régions **hétérochromatiques** et **euchromatiques**.

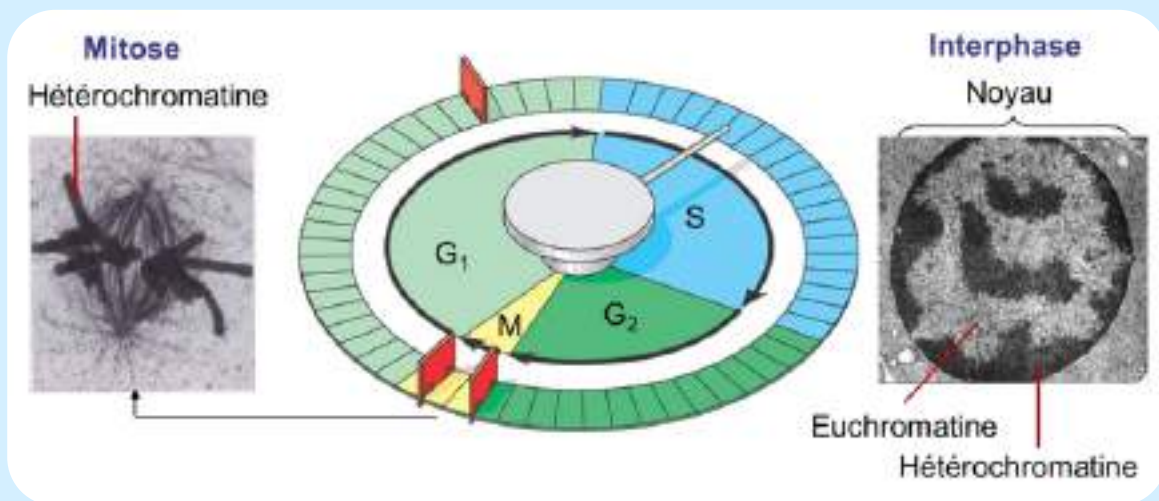
Cette alternance peut être directement mise en évidence sur le **caryotype après coloration** des chromosomes, cette coloration faisant apparaître une alternance de zones **sombres** qui correspondent à de **l'hétérochromatine** et de zones plus **claires** qui correspondent à de **l'euchromatine**.



La compaction de l'ADN va également être **variable** au cours du **cycle cellulaire**. Durant **l'interphase** qui comprend les phases **G1, S et G2**, l'ADN va **prédominer** sous sa forme peu compactée qu'on appelle **l'euchromatine**.

C'est sous cette forme **peu compactée** qu'il va être **répliqué** ou que les gènes vont pouvoir **s'exprimer**. Dans le noyau interphasique, on pourra observer **l'euchromatine** préférentiellement au **centre** du noyau, alors que **l'hétérochromatine** sera localisée en **périphérie**.

Par la suite, au cours de la **mitose**, l'ADN va être **totalemment compacté** sous forme **d'hétérochromatine**. C'est à ce moment qu'il va former les chromosomes et qu'il ne sera **plus accessible** pour la **réplication** ou **l'expression** des gènes.



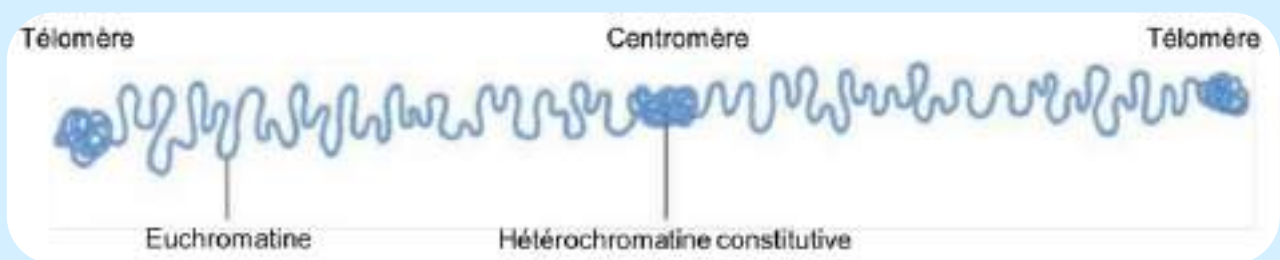
	Mitose	Interphase (G1,S,G2)
Niveau de compaction	Hétérochromatine	Euchromatine
Expression des gènes	Répressive (Inaccessible)	Permissive (accessible)
Localisation	Périphérie du noyau	Milieu du noyau



Certaines régions de chromosomes vont en **permanence** rester sous cette forme **compactée**. Ces régions sont formées **d'hétérochromatine** qui est dite **constitutive** par opposition à **l'hétérochromatine facultative** des régions dans la **compaction** va pouvoir **varier** entre **l'interphase et la mitose**.

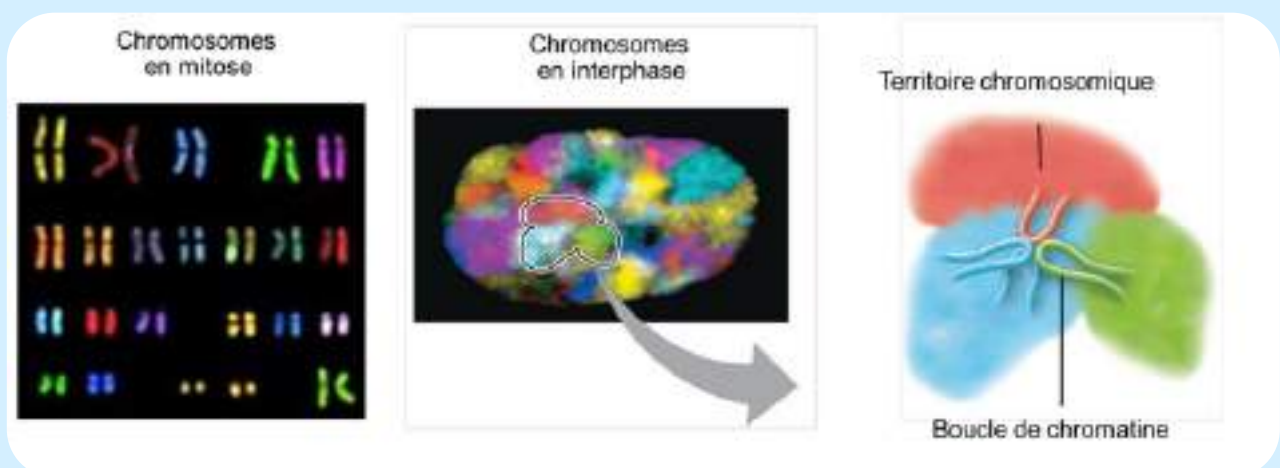
La particularité de ces régions formées **d'hétérochromatine constitutive** est qu'elles sont constituées de séquences d'ADN très **répétées** et qu'elles ne contiennent **PAS de gènes**.

Ces régions d'hétérochromatine constitutive vont jouer un rôle **structural**, comme par exemple les **centromères** qui maintiennent la **cohésion** des chromatides ou encore les **télomères** qui vont **protéger l'extrémité** des chromosomes.



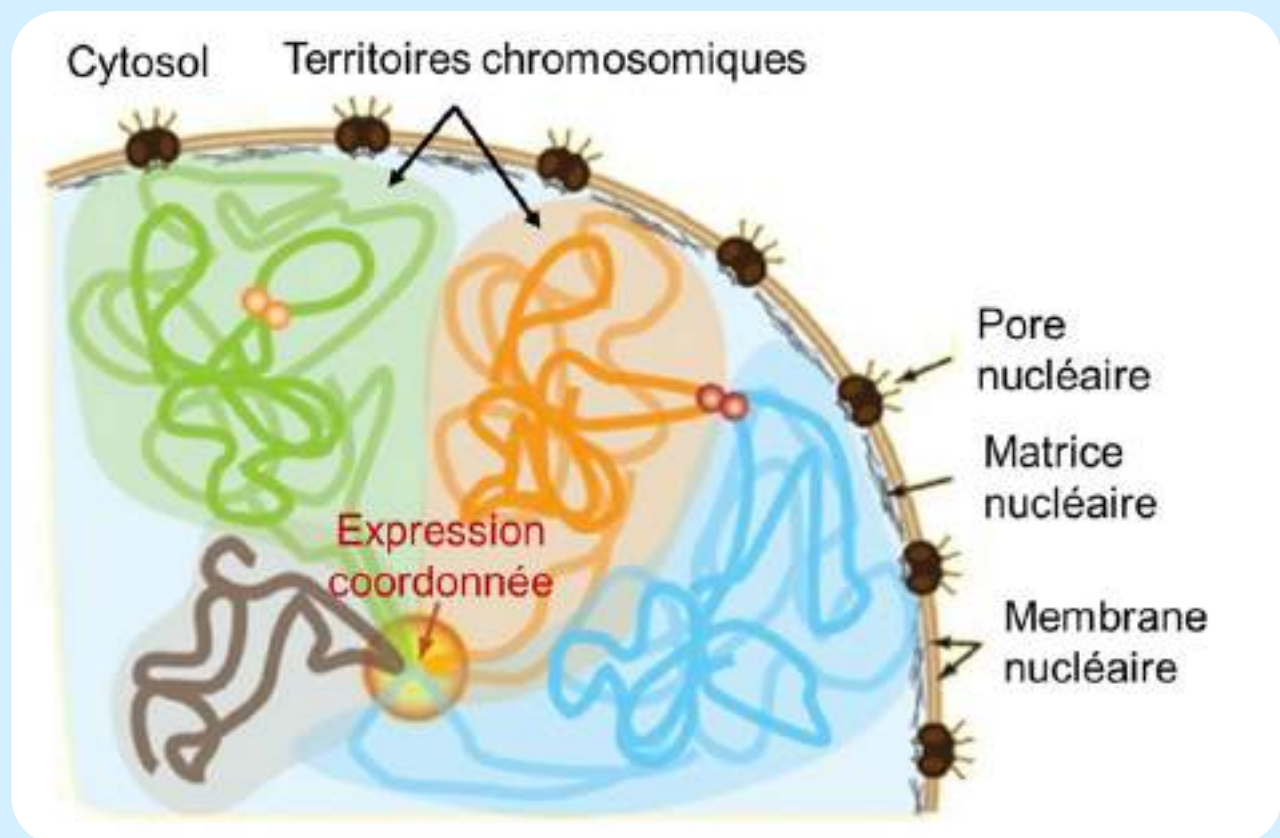
L'organisation spatiale du génome n'est **PAS non plus aléatoire**. Durant **l'interphase**, chaque chromosome va occuper un **territoire défini** dans le noyau.

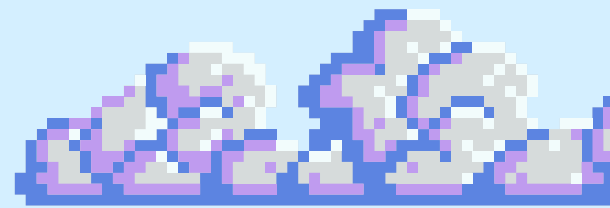
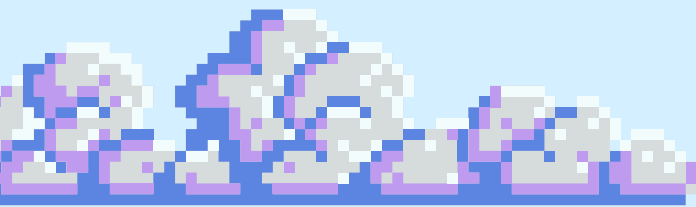
Dans ce **noyau**, il va exister des zones où des **boucles d'euchromatine** de chromosomes différents sont **décompactées** et situées à **proximité** les unes des autres.



Cette organisation spatiale va permettre de **faciliter l'expression coordonnée** de gènes qui sont impliqués dans une **même fonction**, mais situés sur les **chromosomes différents**.

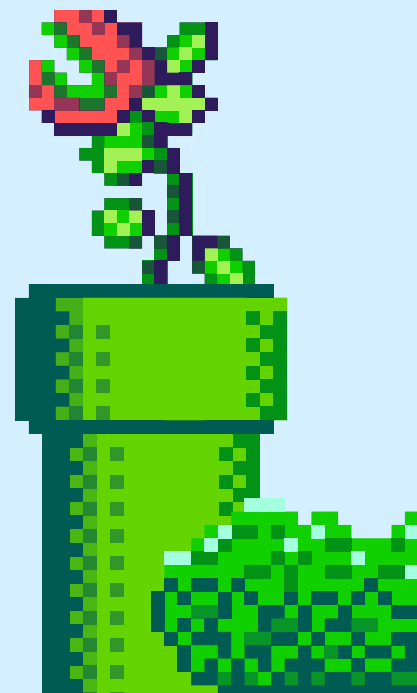
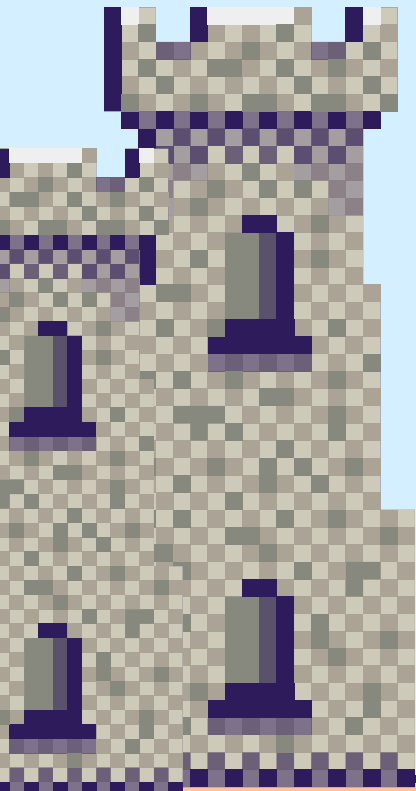
Sur ce schéma, on voit par exemple différents territoires chromosomiques et les **boucles d'ADN décompactées** qui se rejoignent à **l'intersection** de ces territoires pour pouvoir subir une **expression coordonnée** par la machinerie de transcription de l'ADN.





PAUSE TIME

C'est la dernière partie du module 1 courage !



III. La réplication de l'ADN

La réplication de l'ADN est un processus qui va permettre la **transmission** du génome aux générations suivantes.

Comme nous l'avons noté, chez les **virus**, la réplication **n'est PAS autonome**. Elle doit passer par l'utilisation des ressources de l'hôte infecté pour produire de nouvelles particules virales. (*Je sais que vous vous en souvenez*)

La réplication va débuter au niveau **d'origines de réplication** et va nécessiter **l'ouverture** de la double hélice ainsi que la formation de **bulles** et de **fourches** de réplication.

Elle va devoir respecter **l'orientation des brins** et nécessiter un amorçage. Elle va comprendre **trois phases d'initiation, d'élongation et de terminaison** +++. (*Les gars l'ordre est important on retient*).

Elle va également comprendre des phases de **vérification** de l'ADN et, si besoin sa **réparation** afin d'assurer la fidélité du processus.

Chez les procaryotes et les eucaryotes, le principe général de la réplication est similaire.

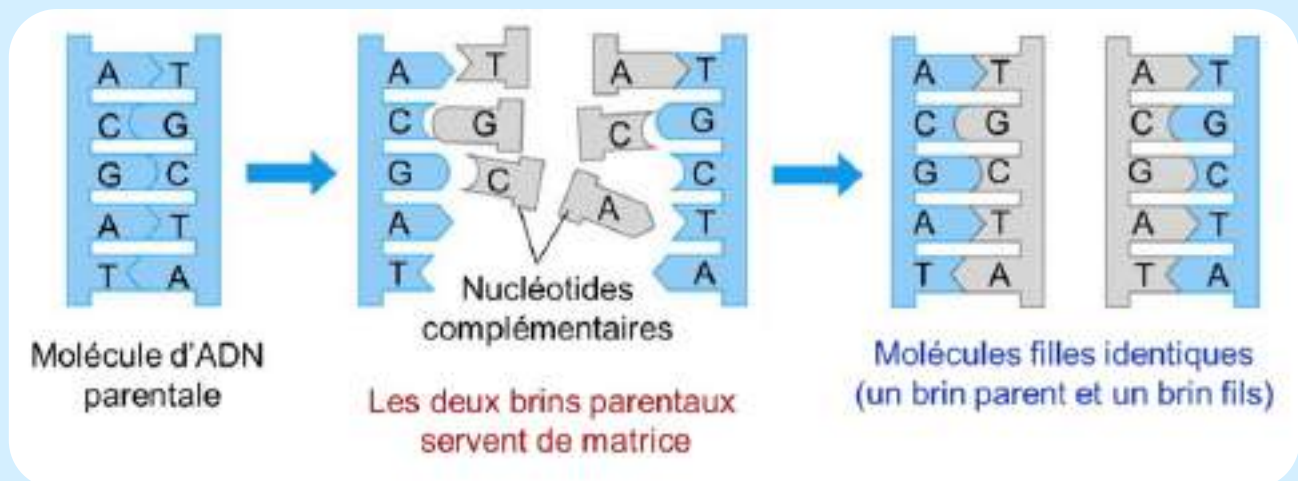
Les caractéristiques **communes** aux procaryotes et aux eucaryotes, c'est bien sûr la **complémentarité** des brins de l'ADN qui va rendre possible la réplication.

En effet, au cours de la réplication, la double hélice d'ADN va être **ouverte** et chacun des brins de cette hélice, qu'on va appeler brin **parent**, va servir de **modèle** pour la synthèse d'un nouveau brin.

La double hélice, constituée de son **squelette sucre-phosphate** et des **paires de bases appariées** par les **liaisons hydrogène**, va être ouverte au cours du processus, et la séquence de chacun des brins parents va être copiée selon le principe de complémentarité des bases pour former deux nouveaux brins d'ADN qui vont être appelés les brins fils.



Par ailleurs, la réplication va être un processus **semi-conservatif** ++. En effet, chaque brin de l'ADN parental va servir de **matrice** pour synthétiser un brin fils et chaque nouvelle molécule qui va être synthétisée va comprendre à la fois un brin **parental et un brin fils**.



Au niveau de ces origines, donc, la double hélice va être ouverte et former ce qu'on appelle une **bulle de réplication**. Chacune de ces bulles de réplication va comprendre à ses **deux extrémités** ce que l'on appelle une **fourche de réplication**.

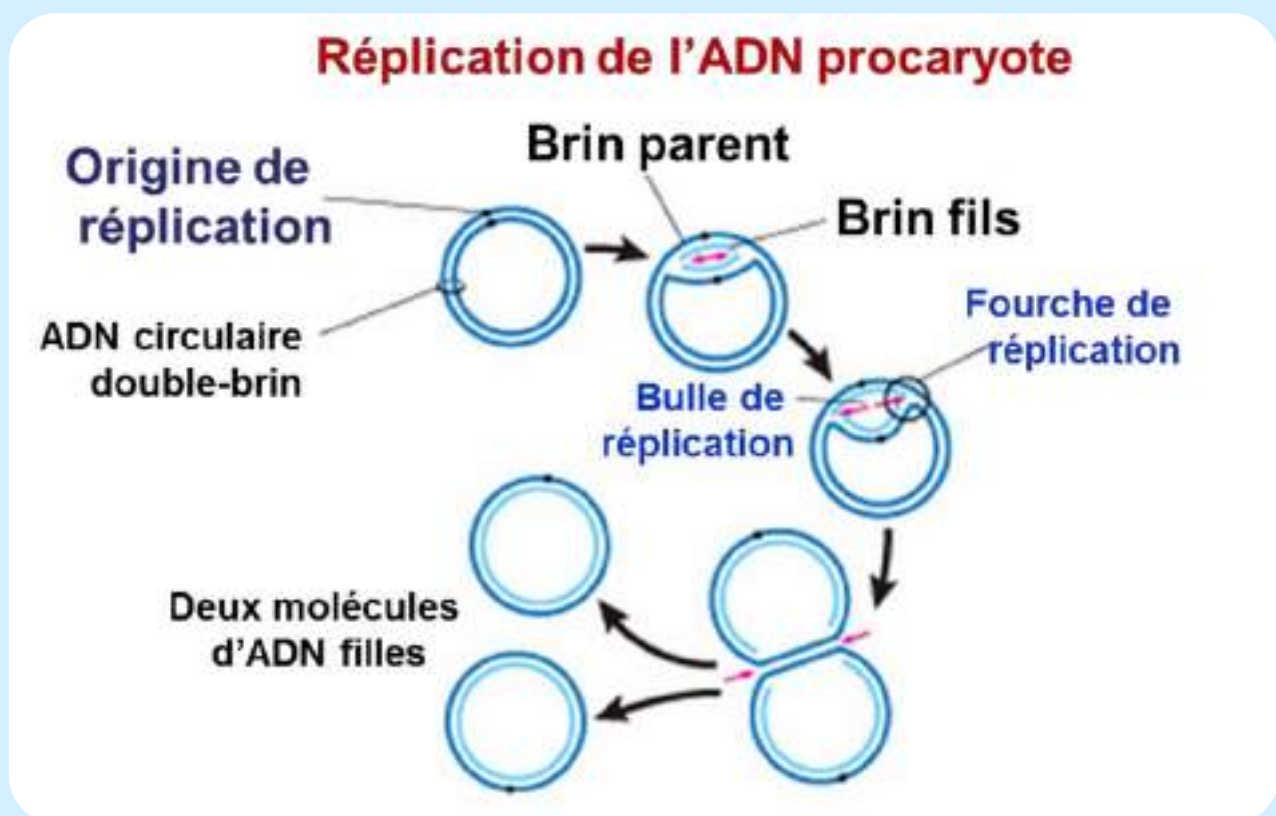
C'est à partir de ces fourches de réplication que la réplication va progresser de façon **bidirectionnelle** +++.



Procaryote :

Comme on l'a vu, l'**ADN des procaryotes** se trouve sous forme **d'ADN circulaire double-brin**, avec une zone qui va constituer l'origine de réplication.

A cette origine, la double-hélice va être ouverte et la réplication des brins fils à partir de chaque brin parent va commencer. Cette réplication va progresser de façon **bidirectionnelle** jusqu'à ce que la synthèse des deux nouveaux brins fils soit complète et qu'on obtienne deux nouvelles molécules filles.

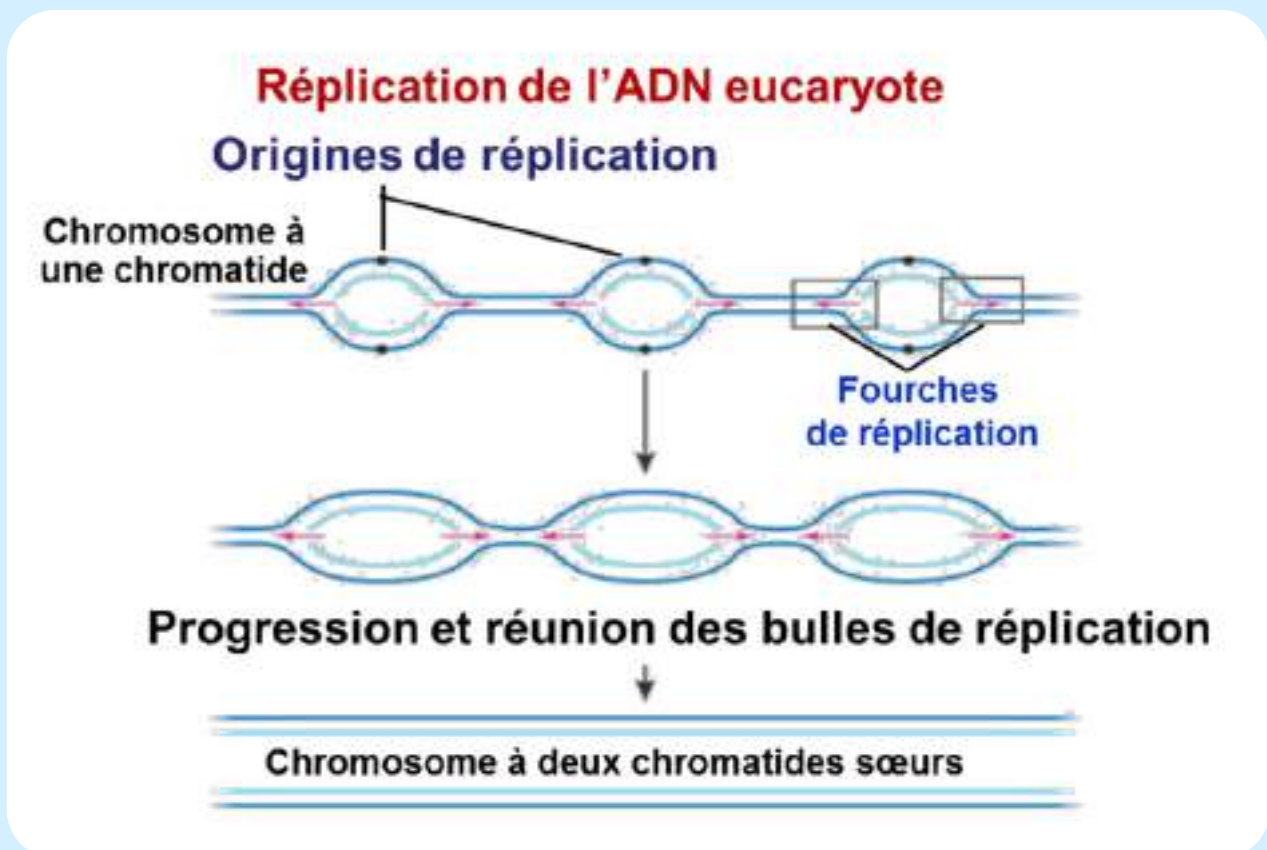


Eucaryote :

La réplication de l'ADN **eucaryote** va être similaire, elle va se produire au niveau de chaque chromatide des chromosomes et sur ces chromatides, il va exister différentes origines de réplication.

Au niveau de chacune, on va observer l'ouverture de la double hélice, la formation de **bulles de réplication** et la progression de la réplication de l'ADN de façon **bidirectionnelle** au niveau des **fourches**.

Puis, la réplication des brins fils va se poursuivre jusqu'à ce que l'on obtienne au final la **fusion** des différentes bulles de réplication. On obtiendra alors un **chromosome** qui va être constitué de **deux chromatides sœurs**.

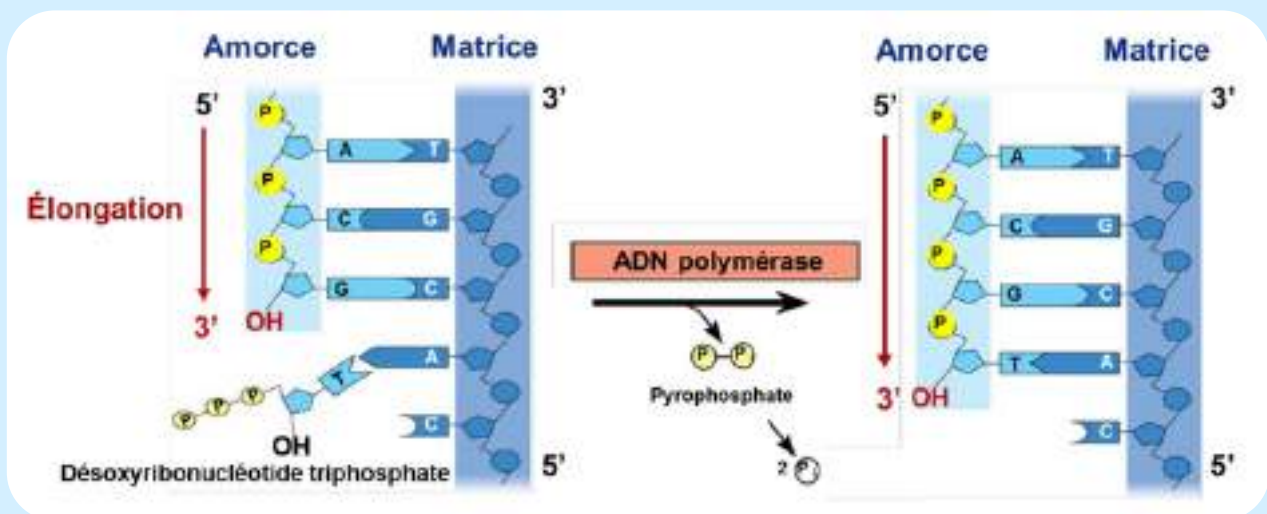


La réplication comprend également ce qu'on appelle une phase **d'élongation**. Cette phase d'élongation va correspondre au **début de la synthèse des brins fils** après l'ouverture de la double hélice au niveau des origines de réplication.

Ce processus va être assuré par une enzyme qu'on appelle une **ADN polymérase**. Cette enzyme va utiliser des **désoxyribonucléotides triphosphate** qui seront complémentaires du brin parent, qu'on appelle également le **brin matrice**, pour synthétiser le nouveau brin fils en respectant la **polarité** de ce brin, c'est à dire dans le **sens 5'-3'**.

La particularité de cette étape de synthèse est que l'enzyme va devoir nécessiter ce qu'on appelle une **amorce** pour pouvoir débuter. Cette amorce va en effet fournir une **extrémité 3'-OH** à laquelle elle va ajouter un à un les différents nucléotides qui sont complémentaires du brin matrice.

C'est une autre enzyme qu'on appelle une **primase**, qui va synthétiser cette courte amorce complémentaire du brin matrice sous la forme d'ARN.

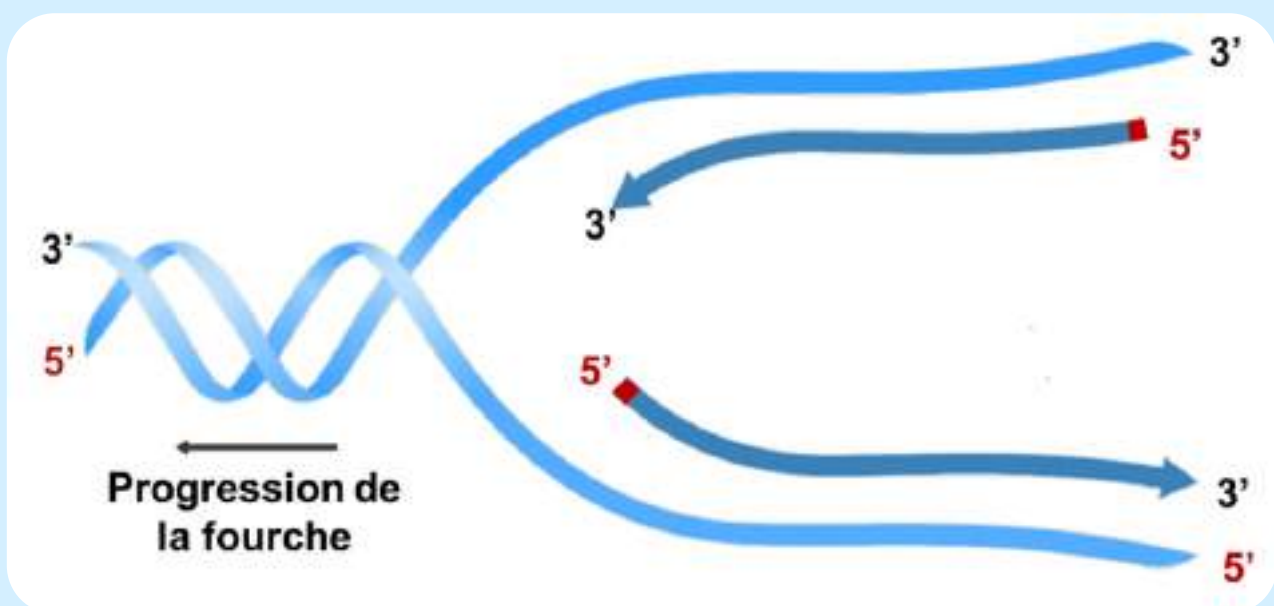


Intéressons-nous maintenant aux détails du processus de réplication au niveau des fourches. Ce processus va être rendu un peu plus complexe, car la réplication doit respecter **deux contraintes**.

La première est que, comme nous l'avons déjà vu, les brins de l'hélice sont **antiparallèles**, c'est à dire qu'à **l'extrémité 5' d'un brin va correspondre l'extrémité 3' de l'autre** brin et vice-versa. Et ceci est aussi valable entre un brin parent et le brin fils dont il va permettre la synthèse.

La deuxième contrainte est que **l'élongation** ne peut se faire **QUE** dans le sens **5'-3'**. Chaque brin parent va donc être répliqué dans une **direction opposée** par rapport au sens de progression de la fourche.

En pratique, du fait de ces contraintes, la réplication d'une fourche va être **asymétrique, semi-discontinue et rétrograde +++**. (par 🍷)



Il existe comme on vient de le voir un brin qui va être synthétisé **dans le sens** de progression de la fourche, et ce brin va être appelé **brin direct**.

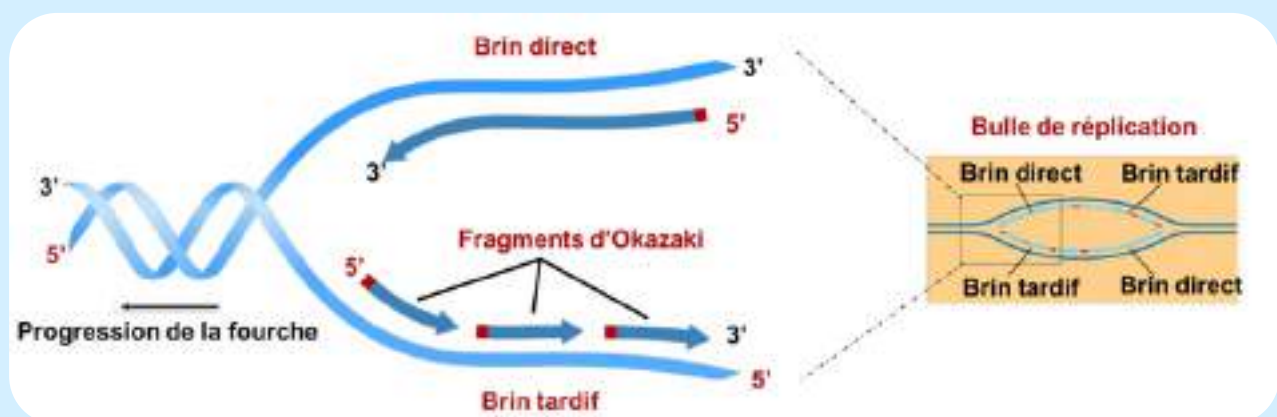
Ce brin va pouvoir être synthétisé en **continu** à partir **d'une seule et unique amorce** qui aura été fabriquée par la **primase** au niveau de l'origine de réplication.

L'autre brin va être synthétisé dans le **sens opposé** à la progression de la fourche et sera appelé le **brin tardif**. Ce brin va devoir être synthétisé de façon **discontinue** et **rétrograde** en fragments qu'on appelle des **fragments d'Okazaki**, et ce, à partir de **multiples d'amorces**.

Ainsi donc, entre le brin direct et le brin tardif, la réplication va être **asymétrique**, et elle va se faire pour ce dernier brin de façon **rétrograde**.

Ce qu'il faut noter, c'est que la situation va être inversée entre les **deux fourches d'une bulle de réplication**. Étant donné que ces fourches de réplication progressent dans deux directions opposées, le brin direct d'une fourche va devenir le brin tardif de l'autre et inversement.

C'est la raison pour laquelle on dit que la réplication est **semi-discontinue, semi-discontinue sur un brin donné**.



Le principe et les étapes de la réplication vont donc être similaires entre les procaryotes et les eucaryotes.

La première étape va être l'ouverture de la double hélice. Cette ouverture va être réalisée par une enzyme qu'on appelle une **hélicase**.

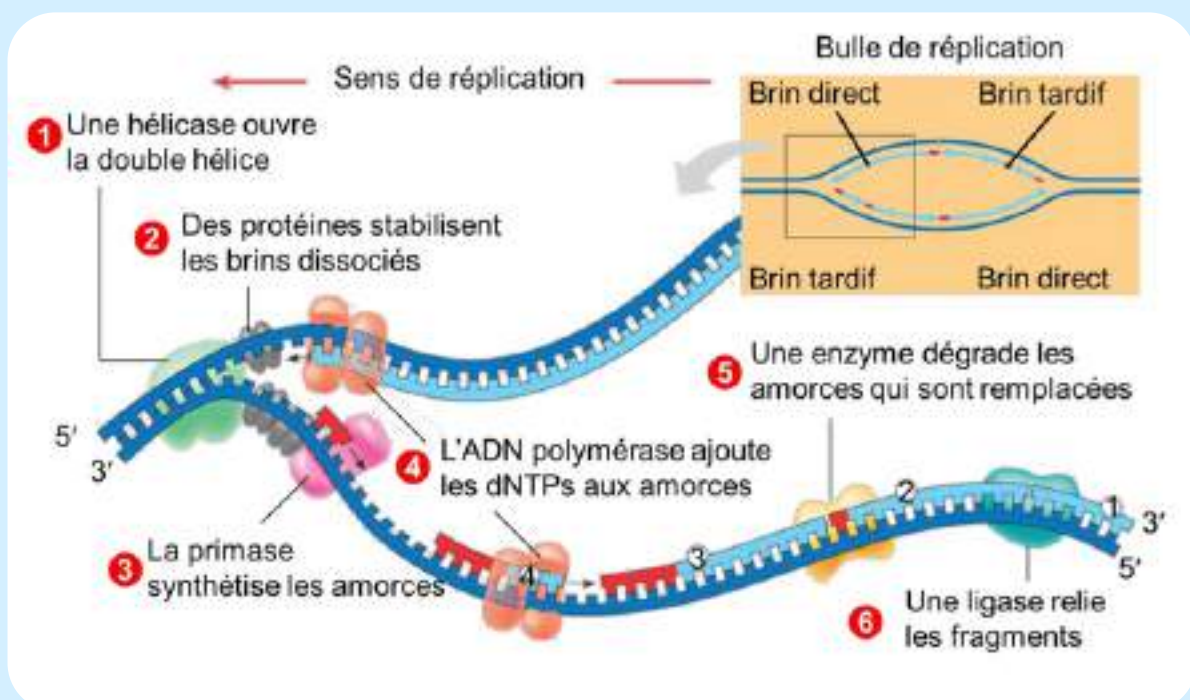
Ensuite, des **protéines** vont venir s'associer aux brins parents pour éviter qu'ils ne se réassocient immédiatement. Puis la **primase** va venir synthétiser les **amorces** qui sont indispensables à l'élongation.

L'ADN polymérase va donc pouvoir commencer le processus de synthèse des brins fils à partir de **l'extrémité 3'-OH fournie par ces amorces**.

Au niveau du **brin direct**, cette synthèse va se faire en **continu** à partir d'une seule et unique amorce et au niveau du **brin tardif**, cette synthèse va se faire de façon **semi-discontinue et rétrograde**. (*on l'a déjà dit les amis donc on retient please*)

Une fois que les différents fragments d'Okazaki vont être synthétisés, à leur jonction, une **enzyme** va venir **dégrader les amorces** qui sont **constituées d'ARN +**. Celles-ci vont être ensuite remplacées par de **l'ADN** par une **ADN polymérase**.

Et une fois que le brin tardif ne sera constitué que de fragments d'ADN, une **ligase** va venir les **relier** entre eux pour que le **brin fils soit ininterrompu**.



La réplication de l'ADN est un processus qui est censé permettre la **transmission du génome**. Ce processus doit donc être parfaitement fidèle. Et tout au long de la réplication des brins fils, **trois mécanismes successifs** vont permettre d'assurer cette fidélité.

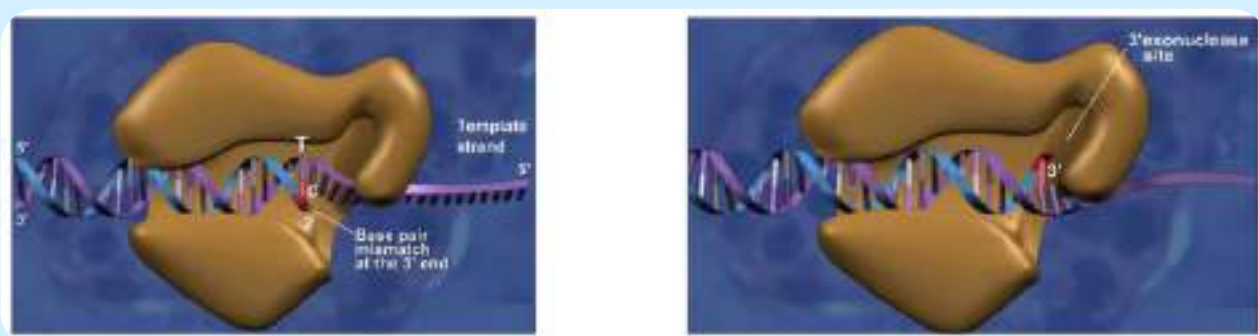
Le premier mécanisme va être assuré par le site enzymatique de la **primase** et des ADN polymérases qui vont sélectionner de façon **très stricte** les bases qui sont complémentaires de la matrice.

Certaines **polymérases** vont également posséder une activité de correction d'épreuve qu'on appelle une activité de **proofreading**.

Par exemple, les ADN polymérases I, II et III, qui sont des ADN polymérases procaryotes, et les l'ADN polymérases delta et epsilon des eucaryotes vont être capables de détecter et de réparer aussitôt les erreurs qu'elles font en excisant le nucléotide erroné dans le sens 3'-5'. C'est ce qu'on appelle une activité **3'-5' exonucléasique**.

Au cours de cette activité de correction d'épreuve, dès lors qu'un mésappariement ou mismatch est détecté après l'incorporation d'un mauvais nucléotide, le brin en cours de synthèse va se déplacer du site enzymatique qui assure la synthèse vers un autre site qui possède une activité 3'-5' exonucléasique.

Et c'est ce site exonucléasique qui va permettre **l'excision** de la base incorrecte, puis la reprise de la synthèse de l'ADN.



Il existe malgré tout certaines différences entre les procaryotes et les eucaryotes. Certaines de ces différences sont simplement des différences de **forme**.

Il existe également des différences qui sont plus importantes entre le processus de réplication chez les procaryotes et les eucaryotes.

La première est que l'ADN **procaryote** est **circulaire** et sa réplication est un **processus continu**. Il a lieu en permanence dans le **cytosol**.

Chez les **eucaryotes**, l'ADN est **linéaire** et ne va être répliqué que dans le **noyau** et au cours de la **phase S** du cycle cellulaire.

De plus, chez les eucaryotes, l'ADN est associé, comme on l'a vu, à des histones et il possède du fait qu'il est linéaire des extrémités à chaque chromosome.

Et ces extrémités, les **télomères**, vont poser un véritable problème de protection de l'ADN et de sa réplication.



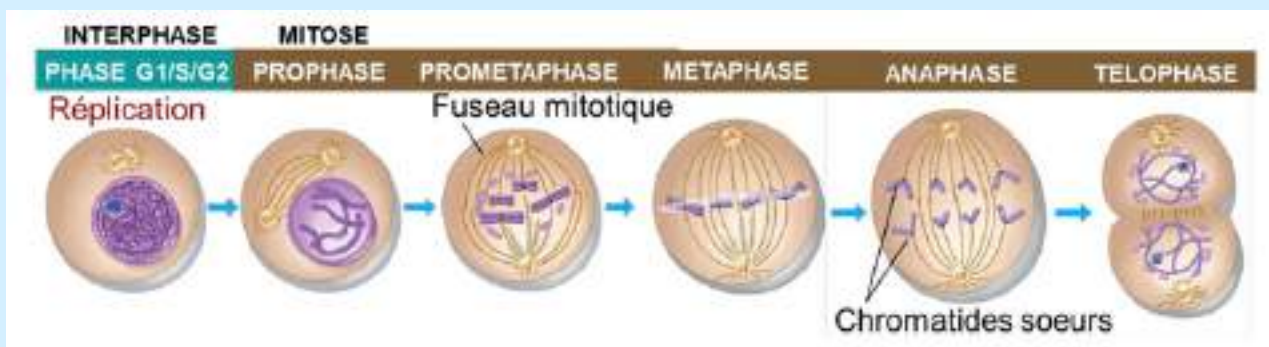
Une autre particularité de la réplication, chez les eucaryotes et qu'elle va survenir **uniquement** en phase S du cycle cellulaire.

Comme nous l'avons déjà vu durant **l'interphase**, l'ADN est sous forme **d'euchromatine** et accessible. Et la réplication va avoir lieu en **phase S** pour permettre de passer de $2n$ chromosomes à une chromatide à $2n$ chromosomes formés de deux chromatides sœurs identiques.

Puis va survenir la mitose avec ses différentes sous-phases et le noyau va disparaître et l'ADN se **condenser en hétérochromatine**.

En **métaphase**, la compaction des chromosomes va être **maximale** et ces derniers vont s'aligner à l'équateur de la cellule. Grâce à cet alignement, chacune des chromatides va être orientée vers un **pôle opposé** de la cellule.

Ces chromatides vont ensuite se **dissocier** et être **réparties** entre les cellules filles qui sont génétiquement identiques.

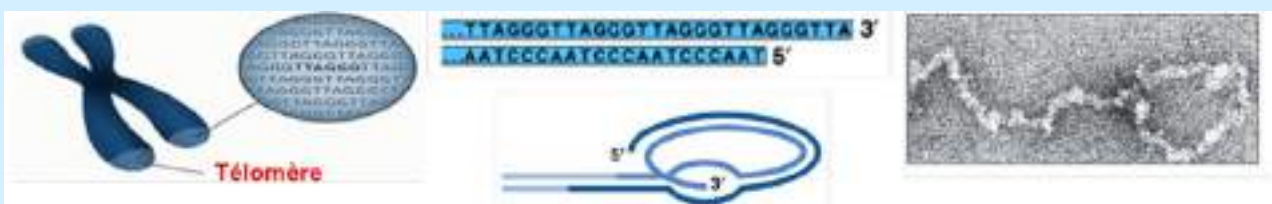


Chez les eucaryotes est que leurs chromosomes sont linéaires et cette **linéarité** va les rendre fragiles.

En effet, les extrémités peuvent être interprétées par les systèmes de surveillance de la cellule comme des **casures** de l'ADN. Ce type d'anomalie peut entraîner des **fusions** de chromosomes et la mort cellulaire.

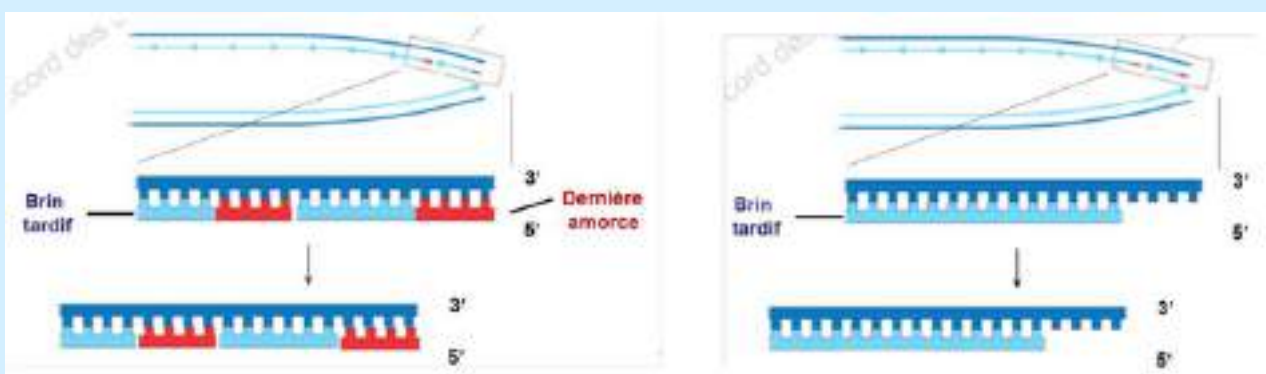
Les **téломères** vont jouer un rôle **protecteur** des chromosomes. Ce sont des régions qui sont constituées de séquences répétées, par exemple TTAGGG, **sans rôle fonctionnel**.

L'**extrémité 3'** de la chromatide à ce niveau est **plus longue** que son **extrémité 5'** et est appelée **extrémité 3' sortante ++**. Cette extrémité va envahir la double hélice, le téломère formant alors une structure en boucle qu'on appelle la **T-Loop**. Cette boucle va protéger l'extrémité du chromosome des phénomènes de fusion.



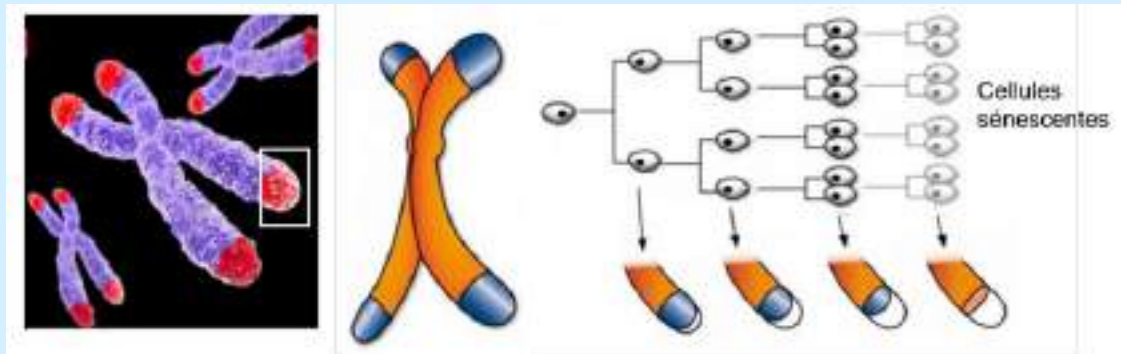
La linéarité des chromosomes eucaryotes va poser un autre problème. En effet, la réplication va être **incomplète** dans la plupart des cellules eucaryotes.

Nous avons vu que pour achever la réplication, des amorces qui servent à l'initier doivent être **dégradées**. Et l'ADN polymérase utilise alors une extrémité 3'-OH pour synthétiser de l'ADN et combler la brèche.



A l'extrémité du bras tardif, une fois la dernière amorce dégradée, il apparaît une brèche qui ne peut plus être comblée, faute d'extrémité 3'-OH.

Et à chaque division, l'extrémité des chromosomes va se raccourcir de plus en plus. Au-delà d'un seuil critique qu'on appelle **la limite de Hayflick**, la cellule qui est devenue **sénescente** va arrêter de se diviser et **mourir**.



Bravo à vous les petits potes vous avez fini ce cours hyper long...

Le module 1 est quasiment complet, il ne manque que quelques détails que vous retrouverez dans les fiches complètes.

Ne vous laissez pas impressionner par le nombre de pages ! Ici, vous avez en réalité trois cours regroupés en un seul.

C'est un cours important, car il rassemble de nombreuses notions de base à maîtriser. Mais pas de panique : chaque chose en son temps. Commencez par comprendre, puis apprenez, et tout se passera bien.

Dédicaces :

Je sais pas trop trop quoi dire ici pour être honnête donc dédicace à vous les P1, je vous souhaite de réussir cette année. Vous allez tout donner en faisant attention à ne pas vous laisser aller non plus je vous vois. Ayez confiance en vous, entraînez vous et ça va le faire ! Courage les petits potes !

