

Chapitre 6

Les génomes confinés dans les organites

1909 : Observations de transmission non mendéliennes de caractères génétiques



Présence de gènes hors du noyau

Gènes présents dans la mitochondrie



génome mitochondrial : ADNmt

le chloroplaste



génome chloroplastique : ADNcp



Transmission indépendante des gènes nucléaires

Découverte des génomes extranucléaires :

- ADNcp : 1962

- ADNmt : 1963

**Mitochondrie : seul organite animal à
génome extranucléaire**

**Plastes : présence de génome extranucléaire
chez les végétaux et certains eucaryotes
unicellulaires**

I - Caractéristiques communes des génomes extranucléaires :


* **Continuité génétique : transmission de cellule à cellule**

 **Pas d'apparition *de novo***

 **proviennent d'organites pré-existants**

* **Taille réduite par rapport aux génomes nucléaires**

 **contenu en gènes insuffisant pour le fonctionnement autonome de l'organite**

 **Sous double contrôle : organite + noyau**

Prépondérance du noyau


mais

rôle indispensable de l'organite


*** Codent : tous les types d'ARN**

la plupart des protéines

Impliqués dans les fonctions de l'organite

 **fonctions énergétiques**

Autres protéines : codées par le noyau

 **synthétisées dans le cytoplasme
par les ribosomes cytoplasmiques**

 **importées dans l'organite**



**Mode de régulation propres aux différents
génomés**

II - organisation des génomes extranucléaires

Une seule molécule

- circulaire**
- double brin**
- dépourvue d'histones**
- parfois connectée à la**

membrane de l'organite

- plusieurs copies/organite**

Or plusieurs organites/cellule

 **génomme d'organite**

 **séquence répétée**

**Fonction proche : métabolisme énergétique
cependant**

Grande variation de taille



Différences d'organisation

A –L'ADN chloroplastique

génomme relativement grand

plantes supérieures:

environ 140Kb

eucaryotes inférieures: 200 kb

20 à 60 copies/ organite

groupées en un nucléoïde dans le stroma

30 chloroplastes/cellule

**→ 1000 copies de chaque gène
chloroplastique/cellule**

> 1% de l'ADN cellulaire total

Comparaison de différents ADNcp :

Environ 10 génomes chloroplastiques
complets

longueur variable

Mais organisation caractéristique

Ex: ADN de l'hépatique

121 kb



ADN du tabac

156 kb



Tailles différentes

nombre de gènes pratiquement identiques

→ Organisations proches

Alignement :

divergences de présence/absence de certains gènes

Moyenne : 150 gènes

Souvent organisés en opéron

interviennent dans le même phénotype

- 90 gènes codants des protéines

- 60 gènes



transcription et traduction des ARNm

*** 4 catégories de gènes d'ARNr**

*** gènes d'ARNt**

Existence – de séquences répétées

– d'introns



**souvent au niveau de la boucle
de l'anticodon des gènes des ARNt**

**→ parfois au niveau des gènes des
ARNm**

Variation de longueur des introns

⇒ variation de longueur de l'ADNcp

Conséquence des séquences répétées sur l'organisation du génome

**Séquence répétée inversée : 2 copies en sens
inverses**

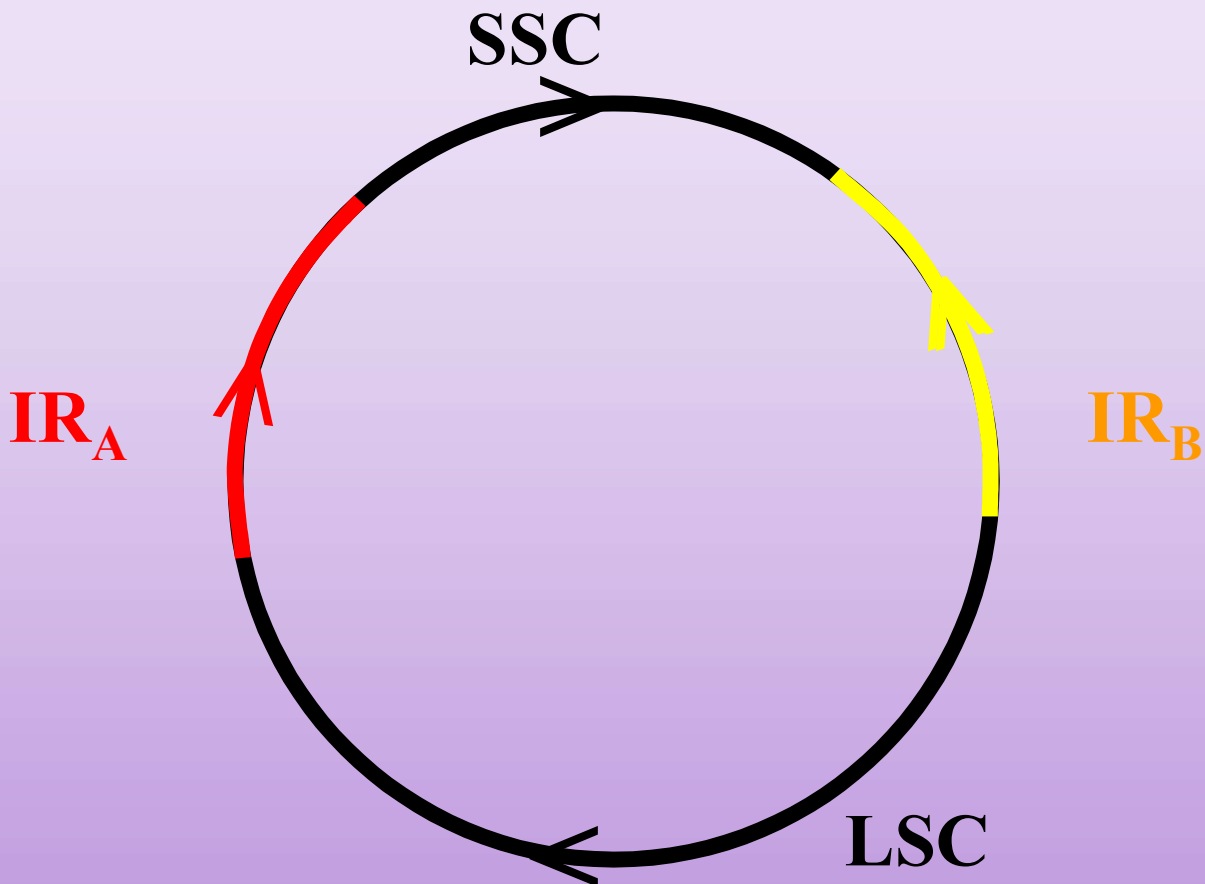
- IR_A

- IR_B

Contenu variable selon les espèces

Parfois ARNr

→ présents en double exemplaire



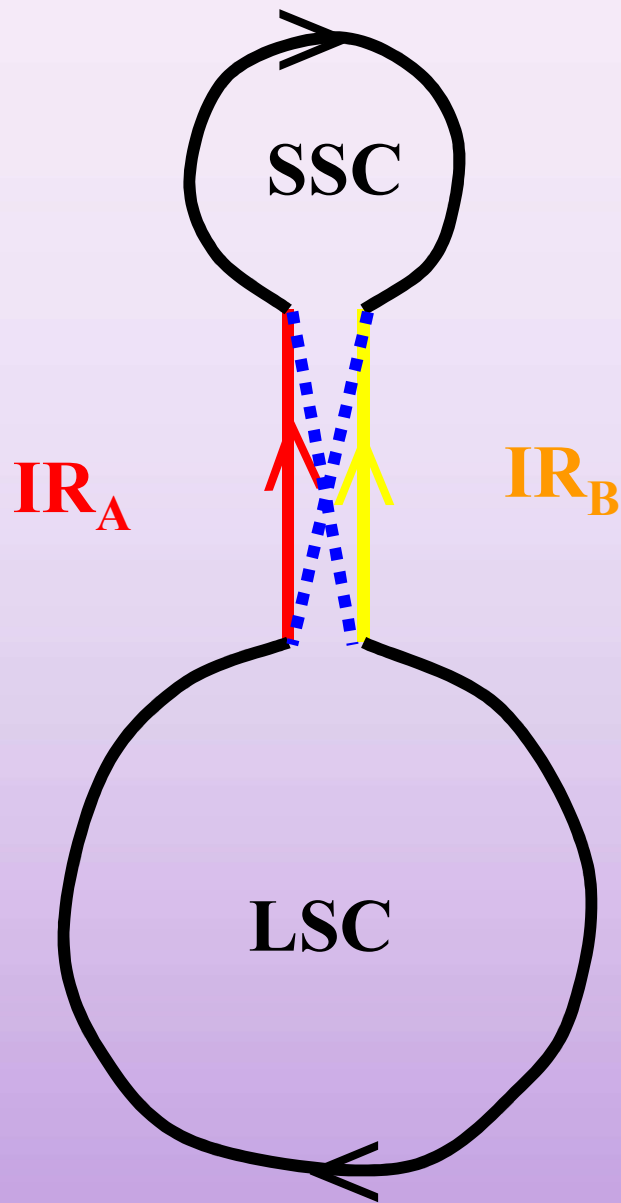
⇒ délimitent 2 régions uniques

- petite SSC : 20 kb

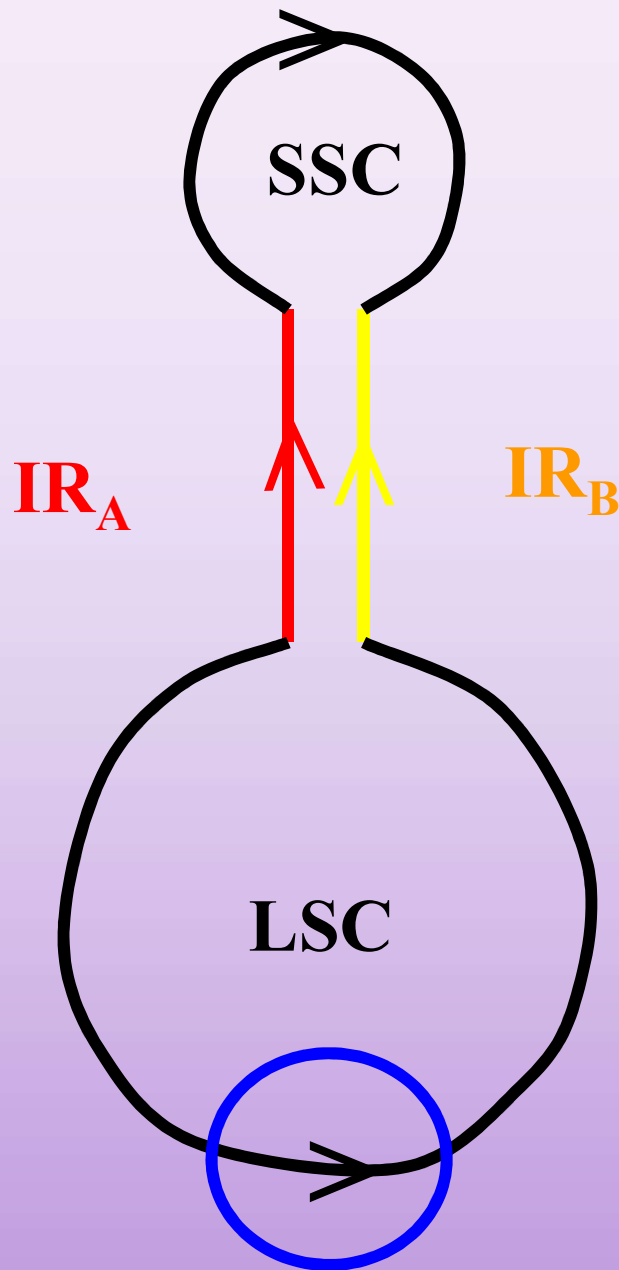
- grande LSC : longueur variable

Contient la majeure partie des gènes des

ARNm



Crossing-over entre les séquences répétées possible car inversées

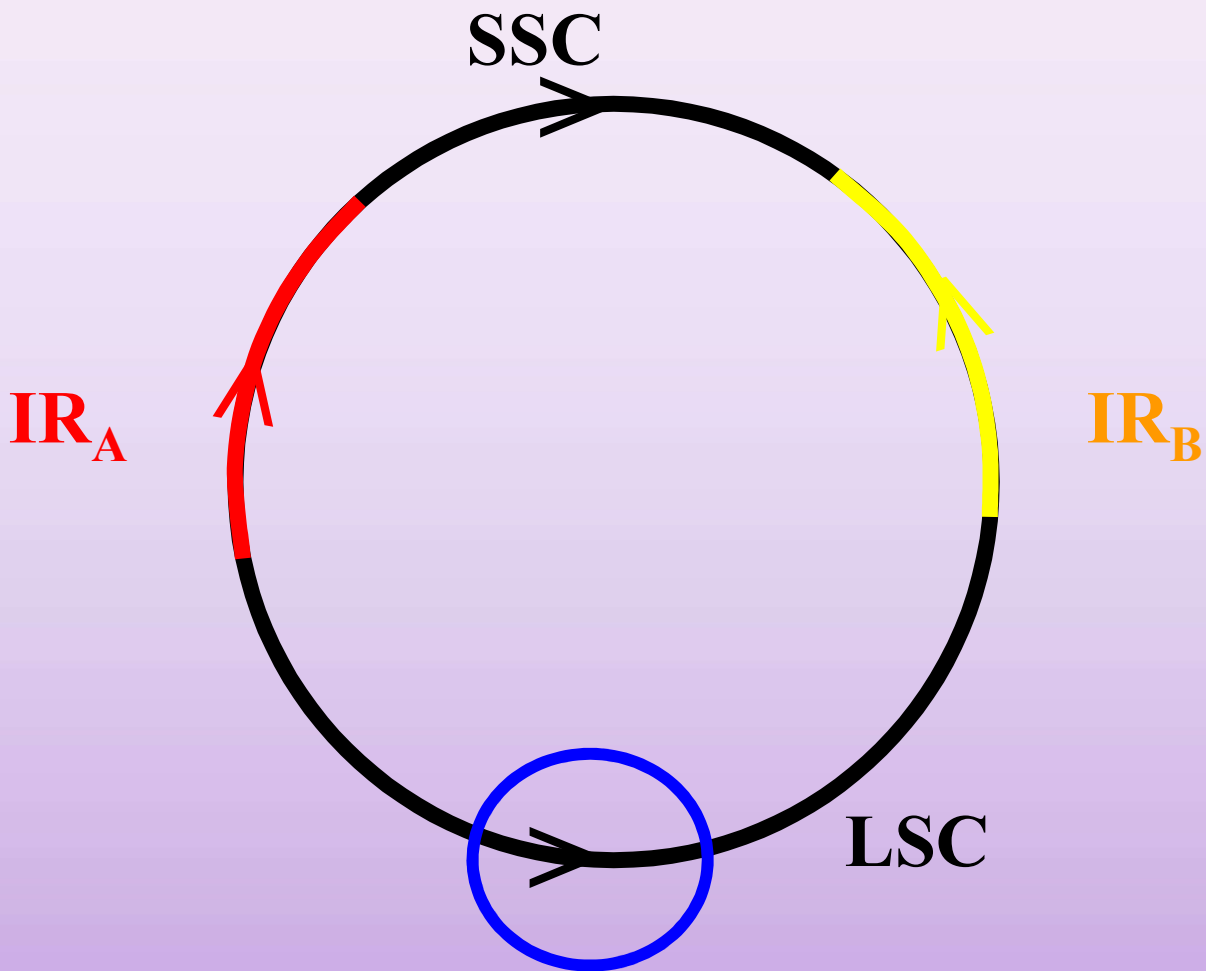


Crossing-over entre les séquences répétées possible car inversées



Inversion d'une des séquences uniques / autre

Remaniement moléculaire par recombinaison



Hétérogénéité moléculaire de l'ADN

chloroplastique

2 isoformes de même longueur

de même contenu génétique

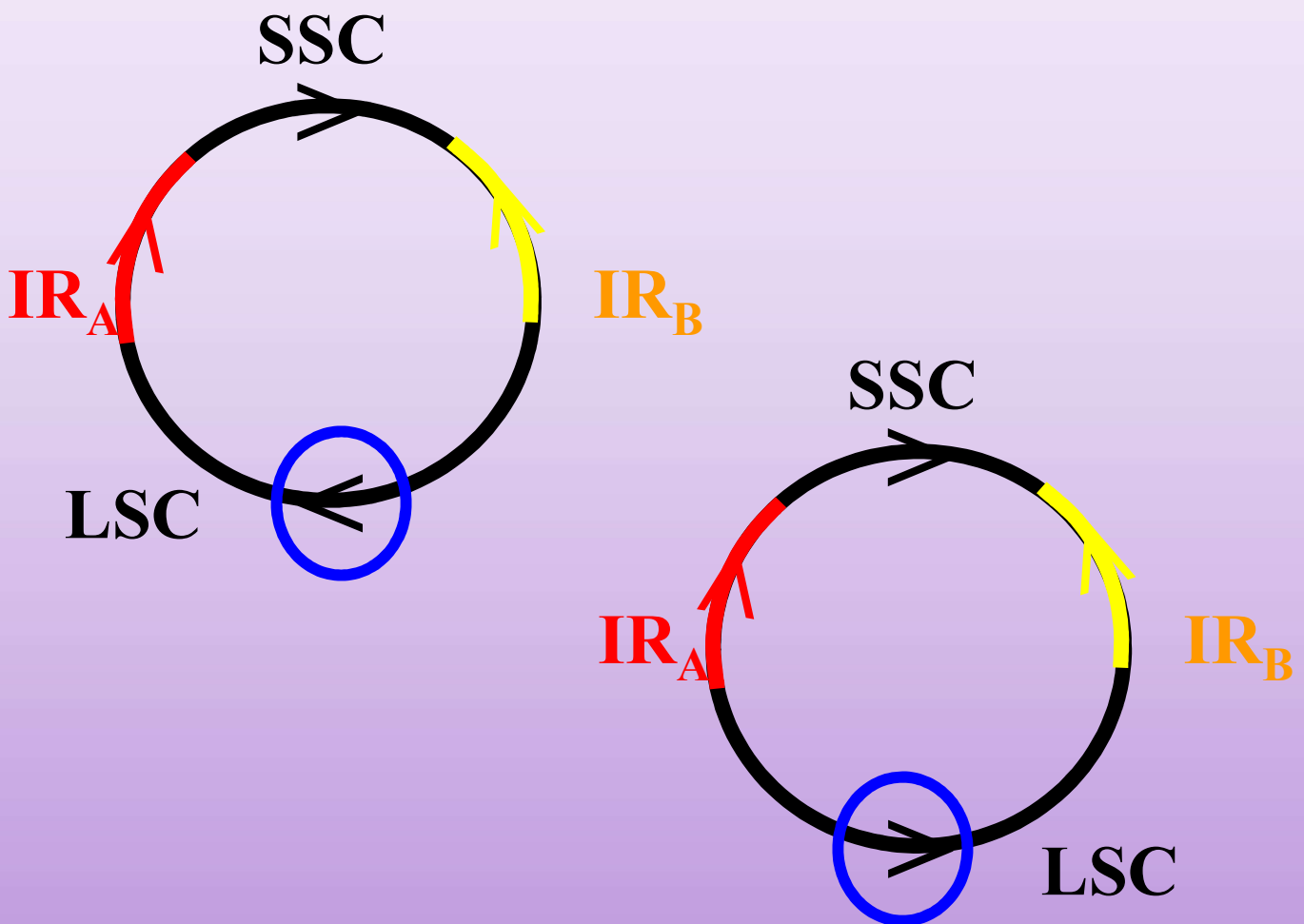
Mais différents par l'orientation relative

de LSC et SSC

Mécanisme de flip-flop

Inversion relative d'une partie de la

molécule



Hétérogénéité observée chez toutes les

plantes

Proportion des 2 isoformes équivalentes

B –L'ADN mitochondrial

Petit nombre de molécule dans chaque mitochondrie < 10

Mais

Plusieurs dizaines de milliers de mitochondries/ cellules



**jusqu'à 25% du génome total
chez *Saccharomyces cerevisiae***

cependant,

Dans les cellules animales : < 1%

**Dans les cellules végétales : 0,03 à 0,5%
(faible nombre de mitochondries)**

•Forte variabilité de taille de l'ADNmt
(facteur 100)

- 13,8 kb : *Caenorhabditis elegans*

Nematodes



2400 kb : *Cucumis melo*



Eucaryotes inférieurs:

ex: *Saccharomyces cerevisiae*

taille très variable selon les souches

valeur moyenne : 84 Kb

Métazoaires : grande stabilité de tailles

génomme réduit et constant :

16,5 kb

* Composition du génome caractéristique
du règne:

Animal : teneur en GC = 21 à 25%

Angiosperme : teneur en GC : 48%

a – ADNmt de *S. cerevisiae*

Analyse de cartes génomiques

grande dispersion des gènes

espacement entre les gènes des ARNr

Séparation : séquences AT riches



24% génome mt total

**pas de fonction codante connue
(caractéristique spécifique)**

Mais

Grande variabilité selon les souches:

- Souches avec gènes ARNr continus

-Souches avec introns/ souches sans introns

ex: gène codant le cytochrome b

Cyt b:

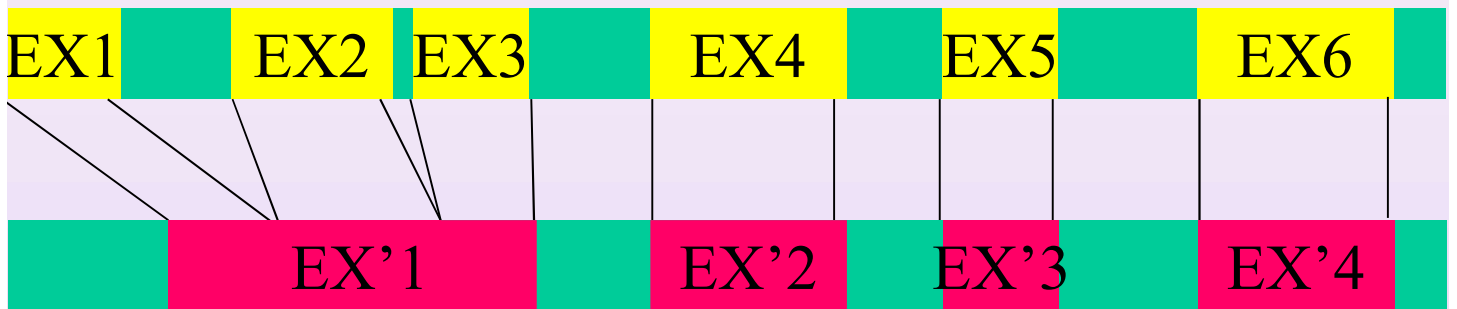
Souche « gène long » : 6 exons



Souche « gène court » : 4 exons



Alignement des gènes:



Perte des 2 premiers introns

→ protéine identique

Souvent introns mobiles

↪ présence de séquences d'auto-épissage

coupure de l'ADN

insertion dans un autre site

= déplacement de séquences introniques²⁰

b – ADNmt des animaux

 **surtout étudié chez les mammifères**
très compact

Molécule de petite taille

nombre de gènes restreints

peu de séquences non transcrites

**Pour les ARNm : peu de séquences non
traduites**

**Évolution : réduction maximale des
séquences non codantes**



Minimum nécessaire à la production

-ARNm

-ARNt

-ARNr

Propres à la mitochondrie

Chez tous les mammifères

et beaucoup de vertébrés



**existence d'une séquence
particulière**



La boucle D

ne code aucun ARN

**mais impliquée dans l'initiation de la
réplication**

En dehors de la boucle D



toute base incluse dans un cistron



Pas d'intron

Pas de séparation

Chaque base peut être assignée

à un gène spécifique

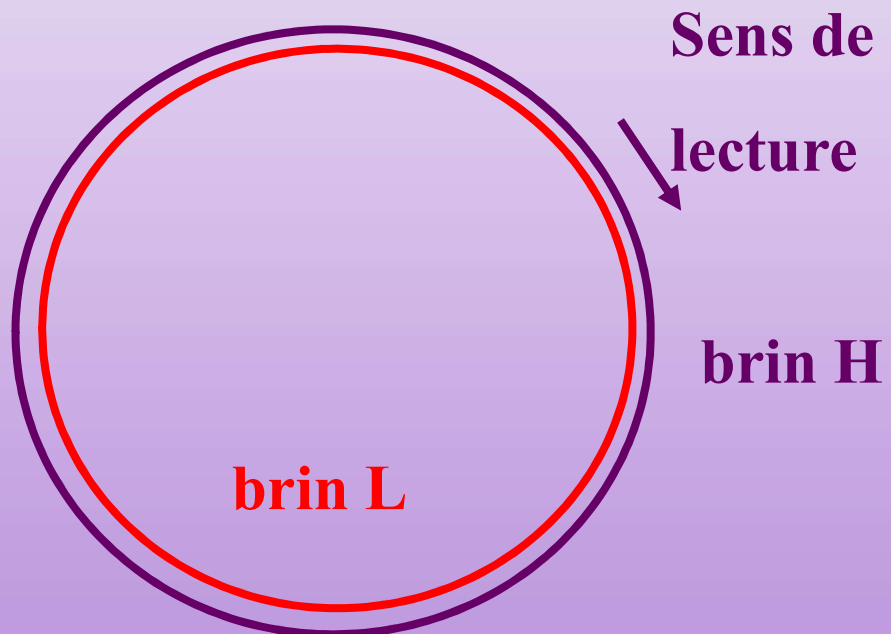
**Expression des gènes presque toujours dans
le même sens**



Portés par le même brin

= brin informatif

Noté brin H (= heavy)



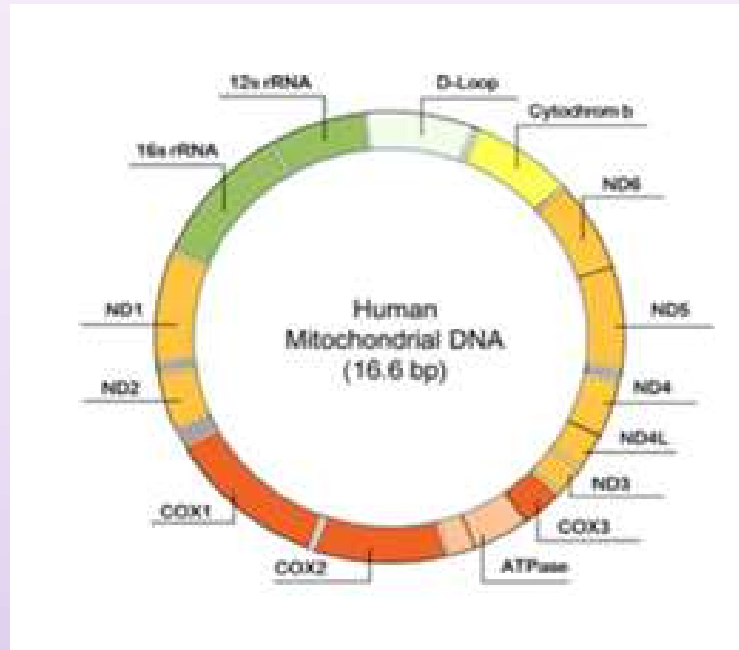
Brin complémentaire = brin L (light)

Différence de coefficients de sédimentation²³

Génome mitochondrial humain:

* Composition

- 13 ARNm
- 2 ARNr
- 22 ARNt



* Organisation

- gènes ARNt entre les gènes ARNr
et gènes ARNm

ARNt = ponctuation du génome

- pas de séquence promotrice

Organisation générale chez beaucoup d'animaux

Mais

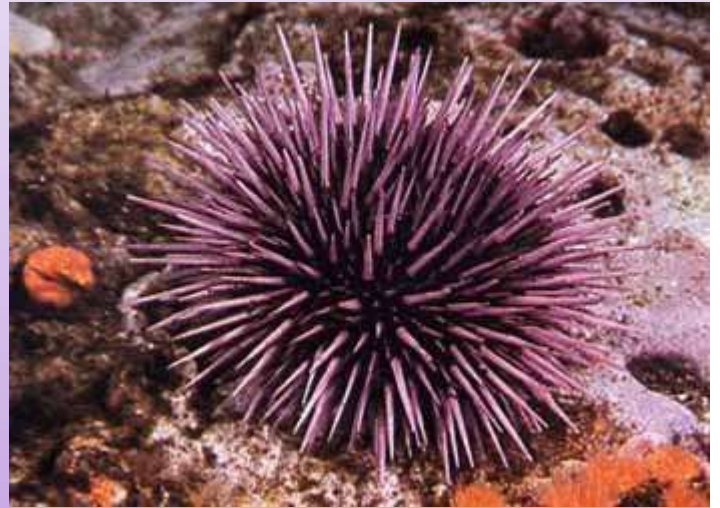
grande variation de l'ordre des gènes:

- entre les embranchements

Parfois dans un embranchement

- vertébrés/oiseaux

- Astérides/Echinides (Echinodermes)



- orthoptères/diptères



(insectes)



Mobilité des gènes associée à

la mobilité des gènes ARNt

Organisation variable

- dispersés

*** vertébrés**

*** drosophile**

- groupés

*** oursin**

Famille de gènes très mobiles

déplacement



**responsable du déplacement
des gènes encadrés**

c – ADNmt des végétaux

Génomes moins connus

plus complexes

Taille > 150 Kb

Thymus vulgaris : 180 Kb

Zea mais : 570 Kb

Cucumis melo : 2400 Kb



variation de taille liée

- au nombre de gènes

- à la présence potentielle

*** d'introns**

*** de séquences répétées**

*** de séquences « junk²⁷ »**

séquences « junk »

- pseudogènes**
- rétrotransposons**

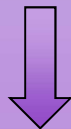
rôle non identifié mais parfois forte conservation

protection

évolution vers de nouveaux gènes

 **avantage évolutif**

caractéristiques des génomes mitochondriaux végétaux



Structure proche du génome nucléaire

Cependant

**Existence de génome mitochondriaux
végétaux de petite taille**



**Structure proche des ADNmt des animaux
supérieurs**

ADNmt des végétaux

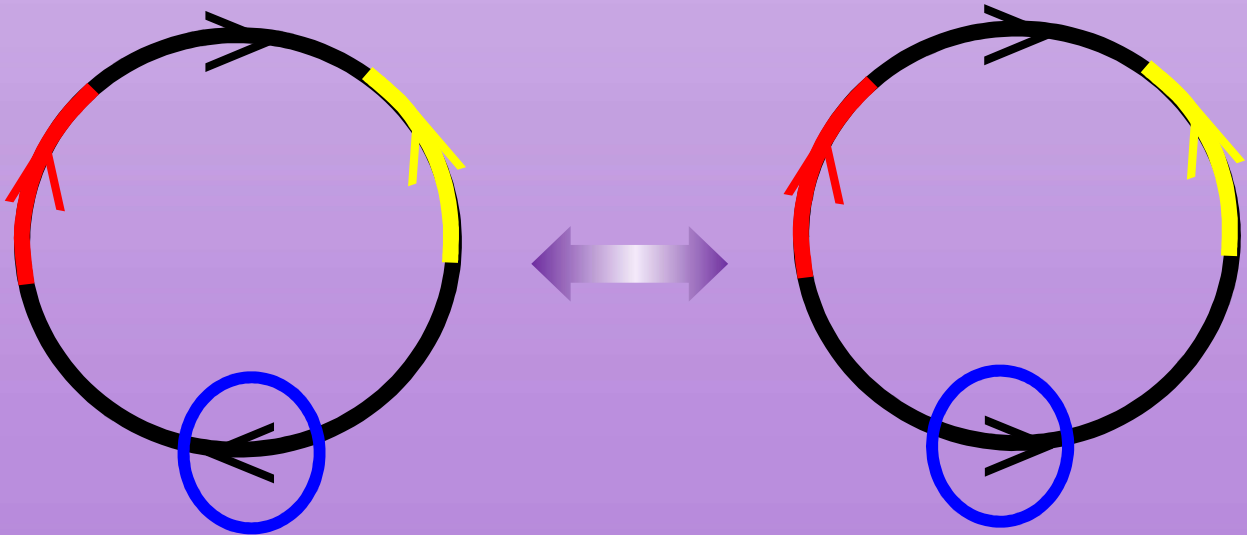
↳ capable de remaniements

grand pouvoir recombino­gène lié à sa
grande taille



hétérogénéité moléculaire

- flip flop



ADNmt des végétaux

 capable de remaniements

grand pouvoir recombino-gène lié à sa
grande taille



hétérogénéité moléculaire

- flip flop

- loop out

séquences répétées non inversées

= séquences répétées directes

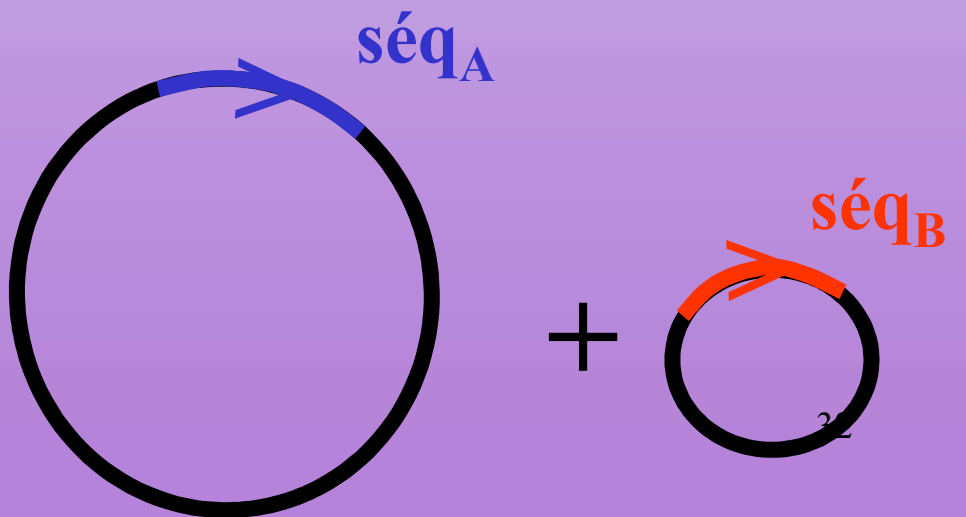
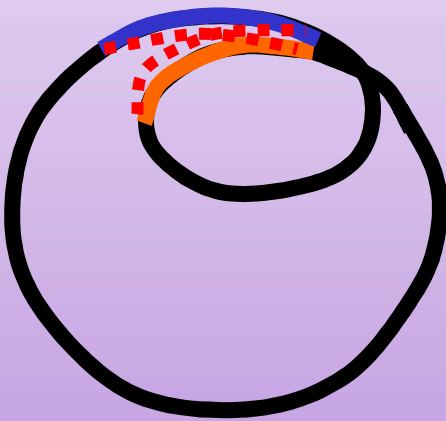
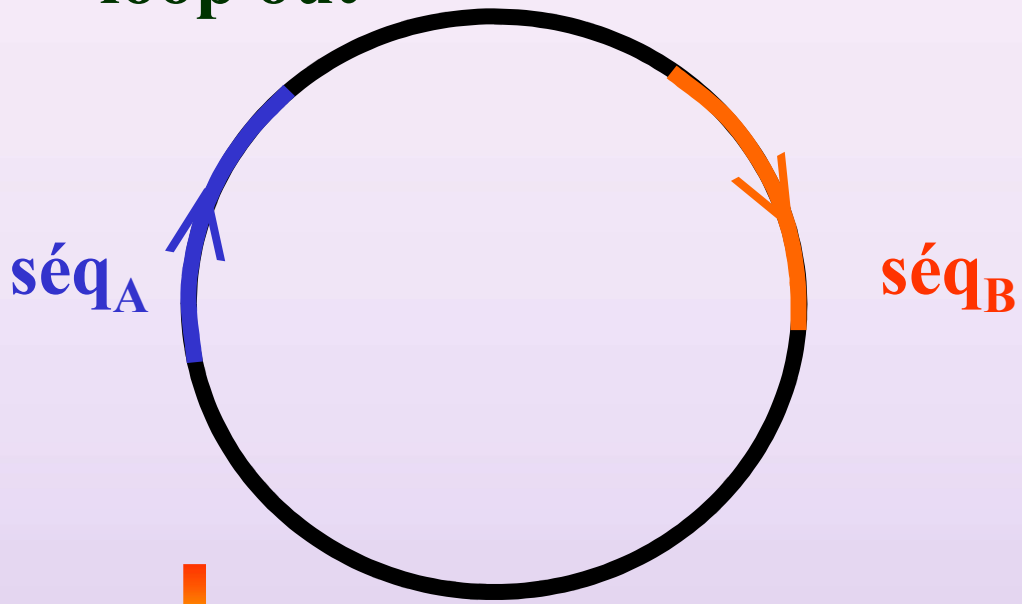
 crossing-over

 2 molécules sub-génomiques



Mécanisme réversible

- loop out



Combinaison possible de

 **flip-flop**

 **loop out**

**nombre de séquences répétées important et
orientations adéquates**



**Très grande hétérogénéité de forme du
génom mitochondrial des végétaux**



Hétérogénéité de l'organisation

Mais

Peu du contenu en gènes

III - Réplication des génomes extranucléaires

Une forme particulièrement étudiée:
génomme mt des mammifères:

Initiation de la réplication:

boucle D



Comporte une séquence reconnue par
l'ADN polymérase mitochondriale

= ORI

 Enzyme d'origine nucléaire



Séparation des 2 brins

Mais

Réplication du brin H

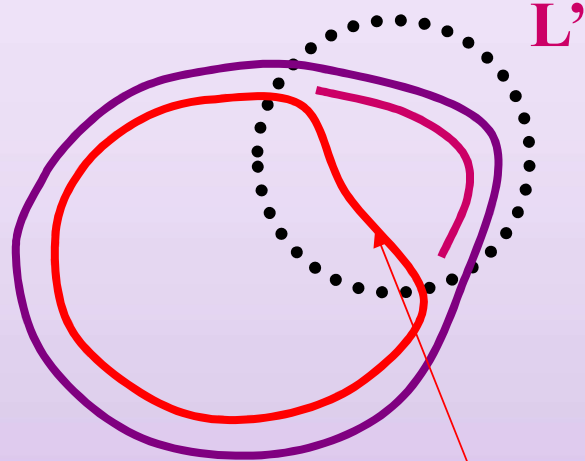
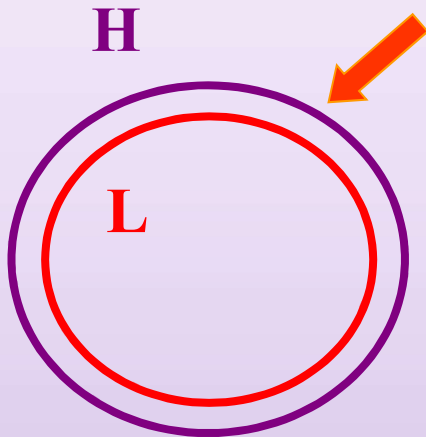
 1 seule matrice

Déplacement du brin L



reste en simple brin

Origine de réplication



L simple brin

Forme de D



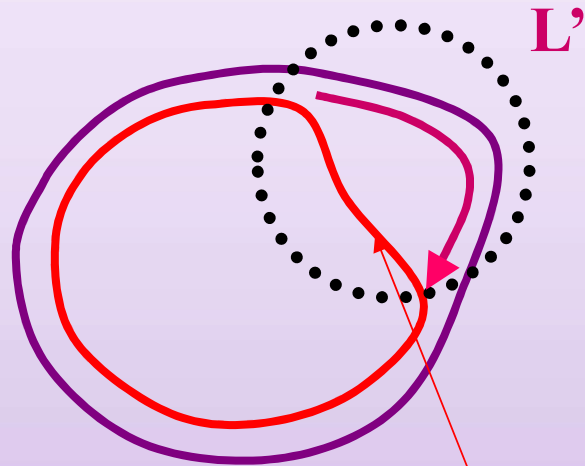
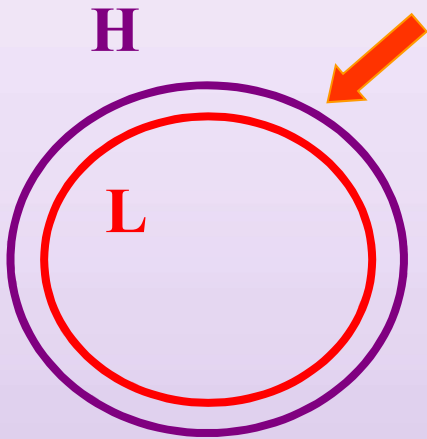
“boucle D”

Déplacement du brin L



reste en simple brin

Origine de réplication



L simple brin

Forme de D



“boucle D”

Allongement par synthèse de L'

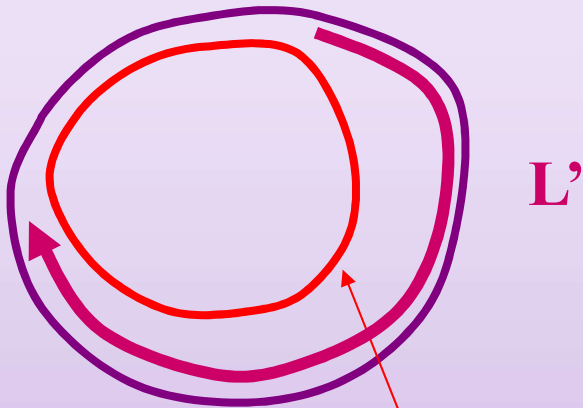
Synthèse de L'



2/3 de la molécule



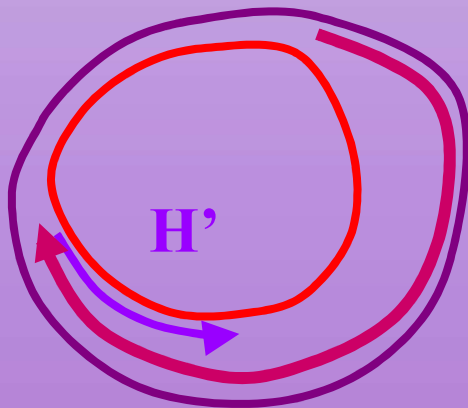
Origine de réplication



L simple brin

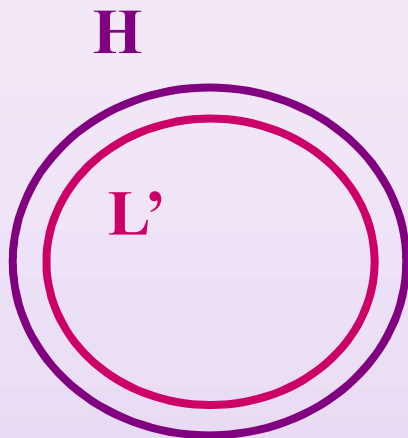
Initiation de la réplication du brin L

H'



**En sens opposé
à la synthèse de L'**

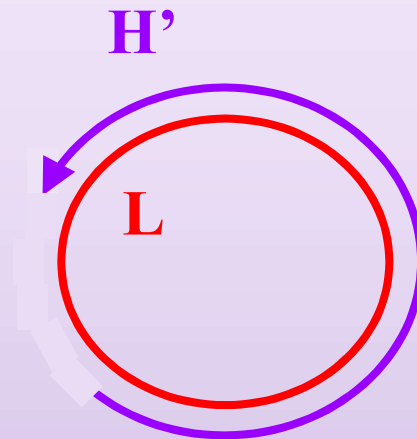
Fin de la synthèse de L'



libération d'une molécule

double brin

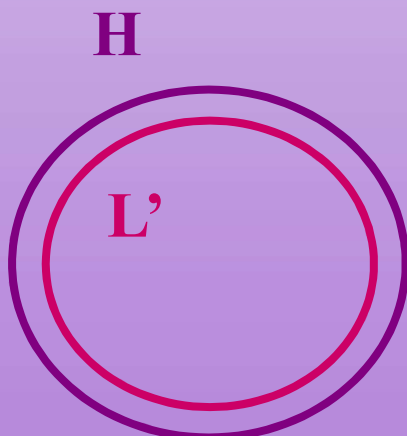
+



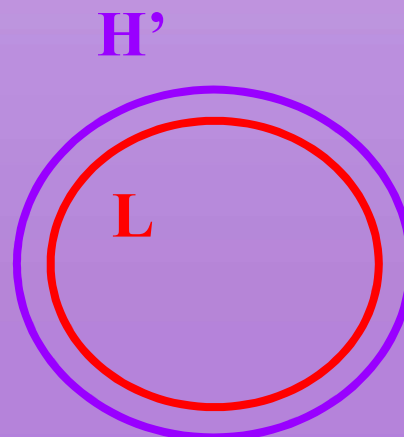
synthèse du brin H' le

long de la matrice L

Fin de la synthèse de H'



+



Synthèse des 2 brins en différé

**Liée à des origines de réplication décalées
sur les 2 brins**



Fin des synthèses décalée

 **Libération d'une copie ADNmt complète**

+

Une copie en cours de réalisation

Cas de l'ADNmt humain

Mais

Décalage non marqué chez tous les animaux

IV- Expression des génomes extranucléaires

Génomes extranucléaires

 **production d'énergie**

Contenu informatif

 **semi-autonomie des organites**




Synthèse protéique propre à chaque organite

Cependant

Protéines constitutantes

 **importées du cytoplasme**


Métabolisme organite

 centré sur la production de quelques protéines



Complexes oligomériques:

= protéines organite+ protéines cytoplasme

 Intervention au niveau de la chaîne de transduction d'énergie

Parfois

Machinerie de traduction

 tous type d'ARN

ARNm

ARNt

ARNr

Origine de la machinerie propre

Même type qu'au niveau cytoplasmique

**Cependant reste spécifique à chaque type
d'organite**

**Traduction des ARNm obligatoirement
dans l'organite**



pas de transfert d'AN

**Autres protéines nécessaires au
fonctionnement de l'organite**



- codées par des gènes nucléaires**
- synthétisées dans le cytosol**
- importées dans l'organite**

complexes mixtes

composition stable

Caractéristiques de groupes phylétiques

- mammifères

- champignons

A – L'ADN chloroplastique

Différence de taille

mais

composition en gènes stable



Conservation de la fonction

mais organisation variable

50 aines gènes structuraux



- transcription (ARN polymérase)

- traduction

(protéines ribosomiques: 1/3)

- fixation photosynthétique du C

- transferts d'électrons



**composants de la membrane de
thylakoïdes**



intervention dans les réactions rédox

**Pigments : caroténoïdes
chlorophylle**

Lipides membranaires

**Spécifiques et
synthétisés
dans le plaste**

Ribosomes spécifiques aux plastes:

plastoribosomes



Synthèses protéiques

**Existence de complexes protéiques
uniquement d'origine chloroplastiques**

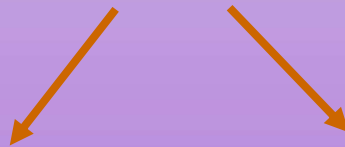
Mais

Principalement d'origine mixte

Ex: complexe de la RubisCO

enzyme préponderante du plaste

= assemblage de 16 polypeptides



8 chloroplastiques + 8 cytoplasmiques

Codées par un gène nucléaire

et importés du cytoplasme

Dans une cellule :

- **1000 copies du gène chloroplastique**
- **quelques exemplaires du gène
nucléaire**



différence de régulation d'expression

- **Niveau transcriptionnel**
- **Niveau traductionnel**
- **Niveau de transit**

B – l'ADN mitochondrial

1) chez les animaux

En général

Composés protéiques:

codés par des gènes nucléaires

Composés nucléiques:

codés par des gènes mitoch.

Cependant

Grande variabilité

- disposition des gènes**
- mode de transcription**
- mode de traduction**

code génétique

Transcription:

- ARN polymérase

→ gène nucléaire

↪ synthèse cytoplasmique

↪ transfert

Chez les mammifères :

organisation caractéristique

Pas de promoteur pour chaque gène:

démarrage de la transcription en

certains points

nombre réduit



Peu de transcrits primaires

Souvent 2

Dans l'espèce humaine : 1 transcrit primaire

*** les mammifères (hors *H. sapiens*)**

2 transcrits

-Transcrit I : ARNr

- Transcrit II : ARNt + ARNm

 **découpage par hydrolyse**



Clivage très précis



Limite ARNt et ARNm à la base près

**Extrémités 5' et 3' de 2 gènes consécutifs
adjacentes**

Transcrit I amorcé 10 fois plus

que transcrit II

Régulation par la boucle D

**Région équivalente chez certains
invertébrés**

AT riche

Gènes de protéines :

codon d'initiation de la traduction

inclu dans le gène

à 6 bp max de n+1

- AUG (= ADNnuc)

- AUA

- AUU

codon terminaison

- UAA

**souvent observé à proximité de
l'extrémité 3'**

Code génétique :

différent de celui du cytoplasme

différent d'un phylum à l'autre

*** Chez *H. sapiens***

- 13 ARNm

 **13 polypeptides**

-Souvent communs avec autres espèces

**-Inclus dans des complexes
protéiques mixtes**

Complexes protéiques	ss unités mitoch.	ss unites cytopl.
ATPase	ATPase 6, 8, 9	ATPase 6 ss unités
Cytochrome C Oxydase	CO 1, 2, 3	CO 4, 5, 6
Cytochrome bc1	Apoprotéine du cyt b	6 ss unités

Complexes enzymatiques

- des phosphorylations oxydatives

- de la synthèse de l'ATP

Alternance gènes ARNt / ARNm

**localisation des sites de clivage du
transcrit primaire**



Produits monocistroniques

Maturation du transcrit

 **processus de régulation**

2) chez les végétaux et levure

ADNmt : pas transcrit intégralement

grandes séquences AT riches :

 **non transcrites**

*** Hépatique**

- 94 gènes

- 32 introns



Gènome pauvre en gènes

Comparaison d'ADNmt végétaux:

conservation de 60 ORF

Même nombre chez *C. melo*

Transcription particulière

site d'initiation en amont :

qq 100^{aines} bp

 **qq milliers Kb en amont de la
région codante**



Polypeptides

complexes mixtes

ex: complexe I de la chaîne respiratoire

40 sous-unités:

**moins de 10 codées dans
l'organite**

C – particularités de l'expression des gènes extranucléaires

* Code génétique différent de celui des gènes nucléaires

Ex:

codons	ADN mt	ADN nuc
AGA	STOP	Arg
AUG	Met	Met
AUA	Met	Ile
AUU	Met	Ile
UGA	variable	STOP

Différences inter-espèces :

UGA : Stop → **végétaux**

Trp → **mammifères**

champignons

Ser → **drosophiles**

* Substitutions chimique

→ modifications lors de la traduction

Ex : “5’CCA3’”

transcription “normale”

“ 5’UGG3’”



Substitution

“ 5’CGG3’”



Arg



Trp

- Rôle important dans l'évolution des eucaryotes et des organites
- Ouvre de nouvelles perspectives de conception évolutive

V - Données complémentaires sur les génomes extranucléaires

A – origine

Ensemble hétéroclite de caractères procaryotiques et eucaryotiques

Etudes des homologues de séquences :



Évolution indépendantes des mitochondries et de plastes

À partir de lignées d'Eubactéries



Symbiose avec des cellules eucaryotes

Mitochondries

Chloroplastes



**Bactéries photosynthétiques
pourpres**



Cyanobactéries

Similarités d'organisation:

*** gènes de 4 sous unités de l'ARN pol des chloroplastes**

identité avec *E. coli*

*** séquences de protéines ribosomales de l'ADNcp**

identité avec celles d'*E. coli*

ordre des gènes identique

différence de sensibilité aux antibiotiques:

*** antibiotiques inhibant le fonctionnement ribosomal**

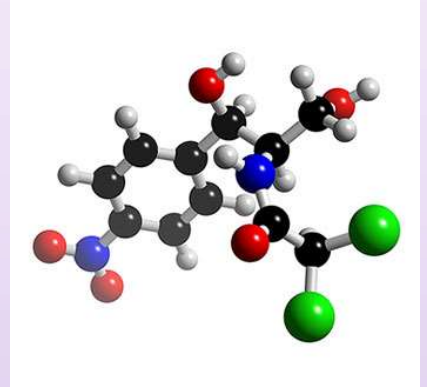


Sensibilité différente pour les ribosomes cytoplasmiques et organites

différence de sensibilité aux antibiotiques:

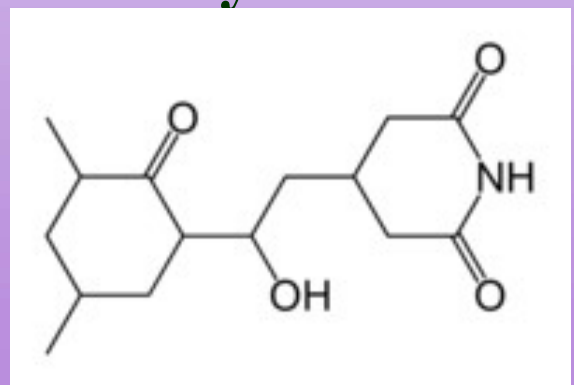
* **synthèse protéique mitochondriale inhibée par le chloramphénicol**

↪ **inhibe aussi les synthèses bactériennes**



↪ **pas les synthèses protéiques d'origine nucléaire**

* **cycloheximide : inhibe la synthèse protéique cytosolique des eucaryotes**



sans effet sur les ribosomes

mitochondriaux⁵⁹

Evolution



**intégration de partie du génome du
symbionte au génome de l'hôte**

**Petite taille des génomes extranucléaires +
Contrôle par les gènes nucléaires**



**Echanges de gènes vraisemblablement
avant la compartimentation des
cellules eucaryotes**



Ex : Sous-unité 9 de l'ATP synthétase

**{ dans le génome mt des plantes
{ dans le génome nucléaire des animaux**

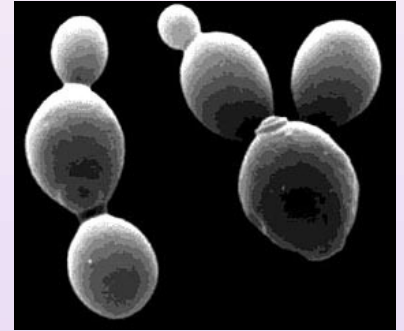
Evolution

Sous-unité 9 de l'ATP synthétase



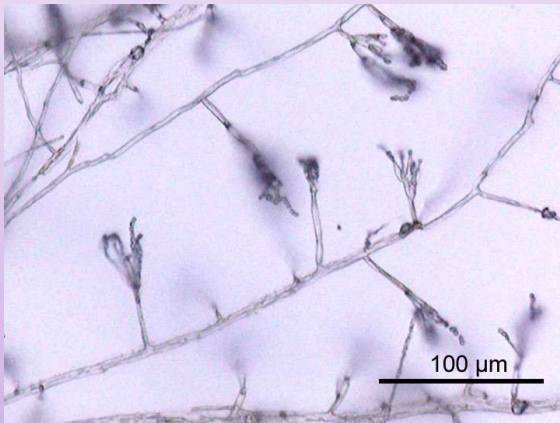
dans le génome mt

de *S. cerevisiae*



dans le génome nucléaire de

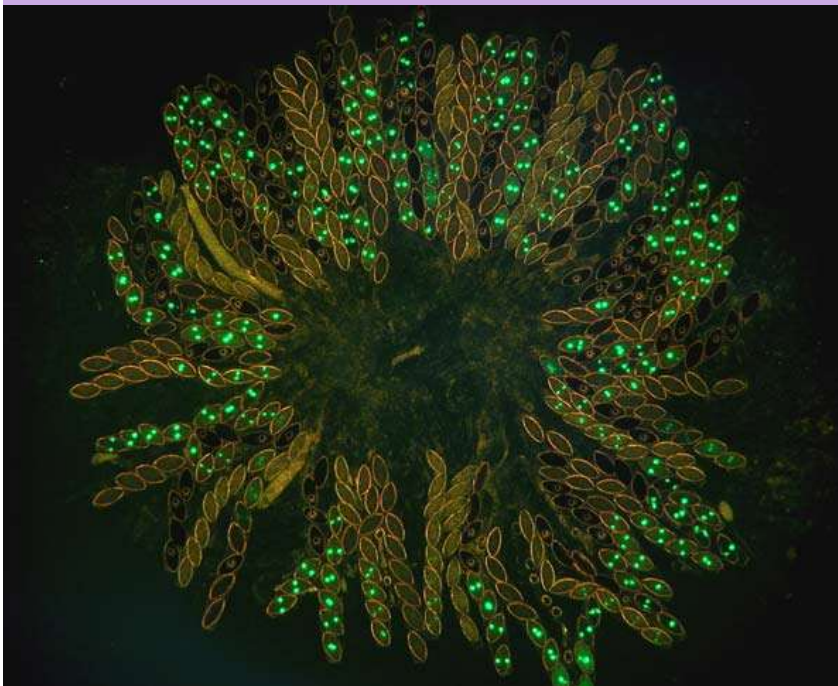
Podospora anserina



une copie nucléaire + une copie mt

chez

Neurospora crassa



Restructuration importante



molécules relativement compactes

- peu de gènes
- peu d'introns
- peu de séquences non codantes



perte d'autonomie des organites

autonomie partielle



Double contrôle

- nucléaire

métabolisme basal

- organite

fonction spécifique

B – Transmission des gènes extranucléaires
une seule forme génomique dans une
cellule

 **homoplasmie**

Si plusieurs formes  **hétéroplasmie**



Zygote = hétéroplasmon

Caractérisé par la nature et la fréquence
des variants

Origine des hétéroplasmons variée

mais tendance à éliminer
l'hétéroplasmie

 **cellules homoplasmiques**

a – transmission verticale interindividuelle

Non mendélienne

cependant

régulation de la ségrégation

Division cellulaire

 **cellule homoplasmiqumique**

Forme extrême : transmission

monoparentale



**Hérédité uniparentale ou à forte
prédominance**

- non transmission d'un génome
- élimination d'un génome après fécondation

 **autophagie**

Cas moins extrêmes:

maintient des 2 génomes

- **Influence relative différente**
- **répartition hétérogène des isoformes**

ségrégation somatique

**Animaux : hérédité souvent maternelle
parfois biparentale**

Végétaux :

- **ADNmt :**

**hérédité souvent maternelle
parfois biparentale**

- **ADNcp : maternelle chez les
angiospermes
paternelle chez les
gymnospermes**

Exception : banane

- **ADNmt paternel**
- **ADNcp maternel**

b – Transmission verticale intercellulaire

Homoplasmie :

pas de recombinaison possible

Hétéroplasmie: peu de recombinaison

Si transmission mono parentale

apparition de l'hétéroplasmie

- mutations ponctuelles**
- flip-flop / loop out**

Ségrégation lors de la division cellulaire



Tendance à l'homoplasmie des cellules filles

C – Apports génétiques de l'étude des génomes extranucléaires

a – Apports phylogénétiques

Mode de transmission particulier

marqueurs génétiques

Systemes de controle et de réparation

spécifiques

Vitesses d'évolution différentes

/ génome nucléaire

-Plus rapide pour l'ADNmt des animaux

-Plus lente pour l'ADNmt des végétaux

-Proche pour l'ADNcp



A tous les niveaux d'étude:

- cellulaire

- organismes

- populations

- interspécifiques

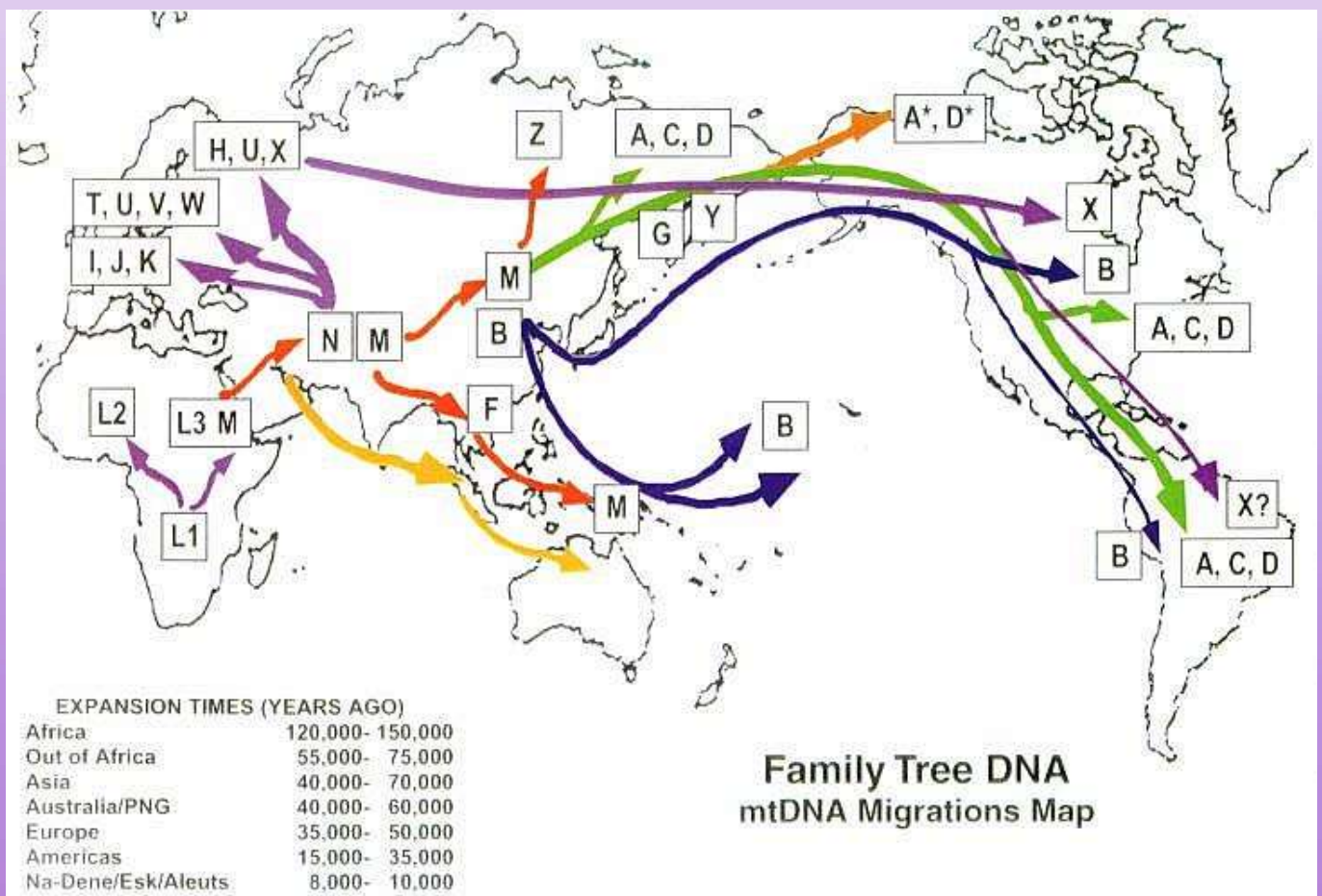
Chez *H. sapiens* :

ADNmt

taux de mutation

3% par million d'années

**accumulation 10 fois plus rapide que
les gènes nucléaires**



b – Apports médicaux

Surtout étudiés chez l'homme

**identification de maladies
associées au génome mitochondrial**



Anomalies de la chaîne respiratoire

Souvent maladies à transmission maternelle

**Souvent liées à des délétions partielles du
génom**

**Enrichissement progressif par ségrégation
inéga**

quand taux de ADNmt muté élevé



apparition des symptômes ⁶⁹

Exemples de maladies héréditaires associées au génome mitochondrial :

-Atrophie optique de Leber :

neuropathie optique

**Associée dans 50% des cas à une
mutation**

50% non expliqués

-Myopathies mitochondriales :

cellules musculaires

liée aux besoins d'énergie de la cellule

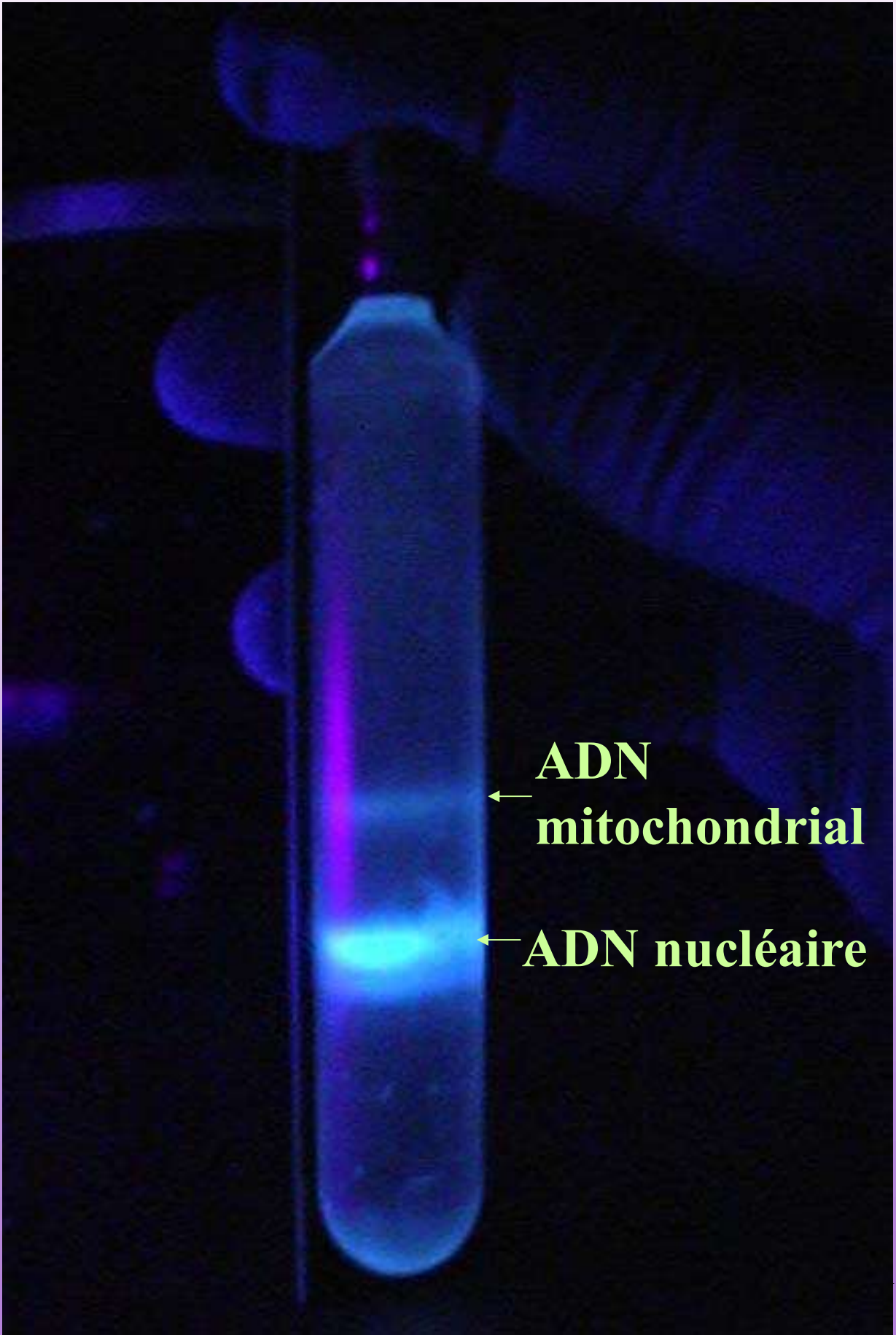
**Action de mutations mitochondriales
sans doute sous fort contrôle nucléaire**

-Syndrome de Pearson :

anémie

**dépot de fer dans les mitochondries
des cellules sanguines**

...



ADN

mitochondrial

ADN nucléaire