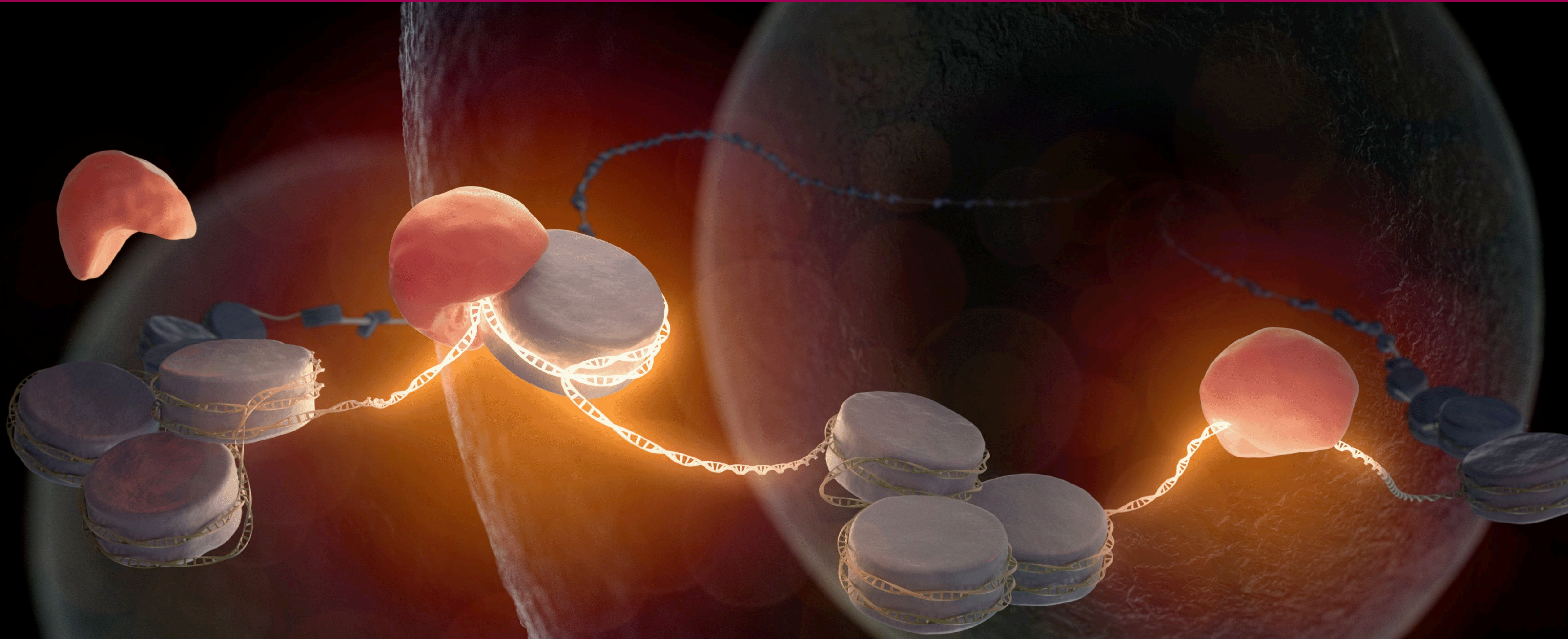


1- Structure de l'ADN



Credits: Gassler et al., 2022

Prof. Guillaume Andrey

De la molécule à la cellule: *de l'ADN à la protéine*



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Buts du cours

1- Comprendre et expliquer les **concepts**

2- Lier les concepts aux **applications**

Sur la base de:

Ce cours (qui représentent la matière pour l'examen)

Lectures pour aller plus loin

Alberts, biologie moléculaire de la cellule

Slide d'info pas de question d'examen sur ces slides

213P007_ADN-proteine / Forums / Forum 2025-2026 G. Andrey

Forum 2025-2026 G. Andrey

[Forum](#) [Paramètres](#) [Évaluation avancée](#) [Abonnements](#) [Rapports](#) [Plus](#) 

[Ajouter une discussion](#)[Se désabonner du forum](#)

Il n'y a pas encore de discussion dans ce forum

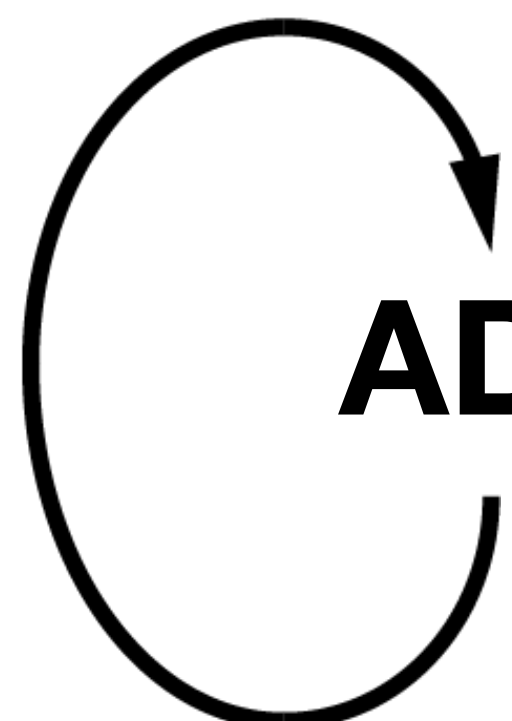
1- Poser des questions sur moodle, demander des clarifications sur le cours

2- Lors du répétitoire, les questions seront abordées dans l'ordre de leur popularité

Répétitoire le 26 septembre à 13h15 - CMU/Champendal

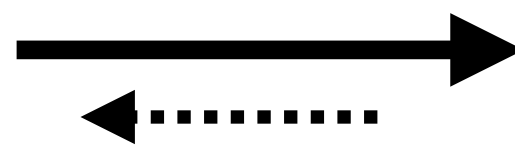
Le dogme centrale

Prof. Guillaume Andrey



ADN

Prof. Martina Valentini



ARN

Prof. Olivier Hartley



Protéine

Structure de l'ADN

1- Purifier chimiquement l'hérédité

2- La composition de l'ADN

3- Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

4- Principes d'organisation du génome humain

5- Le séquençage du génome humain

6- Le génome humain: applications

Structure de l'ADN

1- Purifier chimiquement l'hérédité

Purifier chimiquement l'hérédité



Gregor Mendel

Gregor Mendel



Versuche über Pflanzen-Hybriden.

Von

Gregor Mendel.

(Vorgelegt in den Sitzungen vom 8. Februar und 8. März 1865.)

Gregor Mendel publie dans "*Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*" son travail sur l'hybridation des pois en 1865

- > les caractères sont discrets (rouge vs blanc, grand vs petit)
- > les caractères génétiques ont des formes alternatives (allèle: chacun hérité d'un parent)
- > allèles dominants et récessifs
- > allèles ségrègent aléatoirement
- > les traits différents sont indépendants (ex. taille de la plante et couleur de la fleur)

**Les règles de la génétique de Mendel nécessite un matériel héréditaire.
Mais lequel? Jusque là, la génétique reste un concept abstrait...**

Purifier chimiquement l'hérédité

1- Localisation et propriétés



Nettie Stevens

1903: Découvre que le sexe des individus est associé aux caractères chromosomiques

corrélation entre les chromosomes et les males et femelles "mealworm"



Thomas Hunt Morgan

1910-1911: Les caractères génétiques sont dans les chromosomes

Drosophile

1911: Certains gènes migrent ensemble sur un même chromosome

(Alfred Henry Sturtevant alors étudiant en Master)

Drosophile



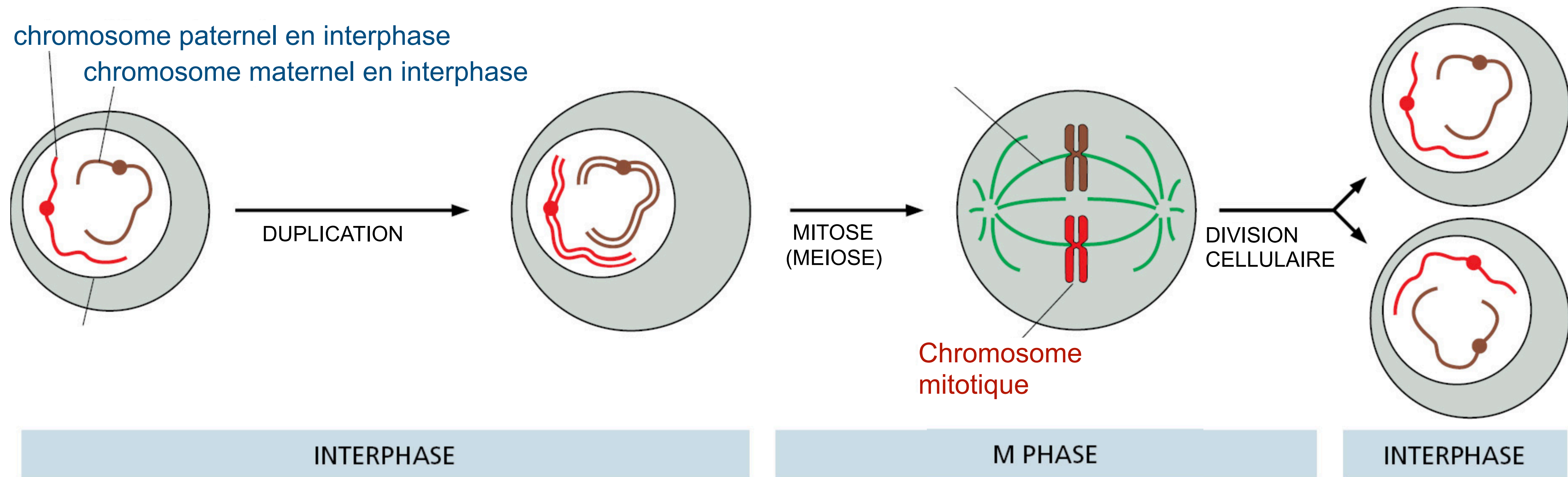
Hermann Muller

1920: Rayons X affectent les caractères héréditaires: le matériel héréditaire est donc fait de matière!

Drosophile

Purifier chimiquement l'hérédité

1- Localisation et propriétés (chez les eucaryotes)





<https://web.speakup.info/room/join/96071>

QUIZZ: De quoi sont constitués les chromosomes?

- 1- Protéines et Lipides
- 2- Acides Nucléiques et Lipides
- 3- Protéines et Acides Nucléiques
- 4- Acides Nucléiques

Purifier chimiquement l'hérédité

2- La nucléine

- 1869: isolation de la « **Nucléine** » par Friedrich Miescher (phosphore + azote)
- 1879: découverte des **bases organiques** constitutives de cette « nucléine » (4 bases, adénine, guanine, cytosine et thymine) par Albrecht Kossel
- 1889: Richard Altmann purifie l'**acide nucléique** à partir de la « nucléine » (il enlève la partie protéique)
- 1891: Albrecht Kossel découvre du **sucre** dans la composition de cet acide nucléique
- 1908: Phoebus Levene identifie ce sucre comme du **D-ribose** et il faut attendre 1929 pour sa caractérisation complète en tant que : 2'déoxy-D-ribose : **Acide Désoxyribo Nucléique (ADN)**
(1910: caractérisation dans la levure d'une deuxième classe d'acide nucléique, contenant du D-ribose, Acide Ribo-Nucléique (ARN))









Purifier chimiquement l'hérédité

3- Le principe transformant: Frederick Griffith 1928

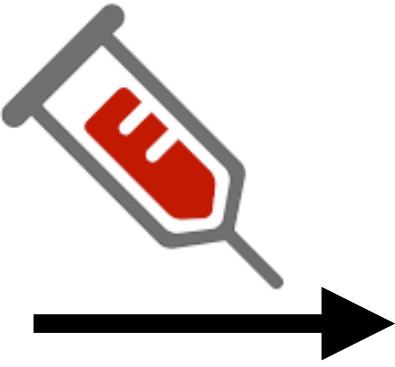
Pneumococcus types

Capsule d'apparence lisse (Type "S")

Capsule d'apparence Rugueuse (type R)

Pneumococcus types	Injection de cellules	Resultat
S vivantes		Tuée 
S tuées		Vit 
R vivantes		Vit 
S tuées et R vivantes		Tuée 

Identifie des bactéries virulentes type "S" dans le sang des souris mortes



> Un "principe transformant" est passé de la bactérie morte type "S" à la bactérie vivante type "R"

> Expérience à faire: purifier biochimiquement cette information

Purifier chimiquement l'hérédité

2- Le principe transformant: Avery, Mc Carty et McLeod (1943)

STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE
INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES

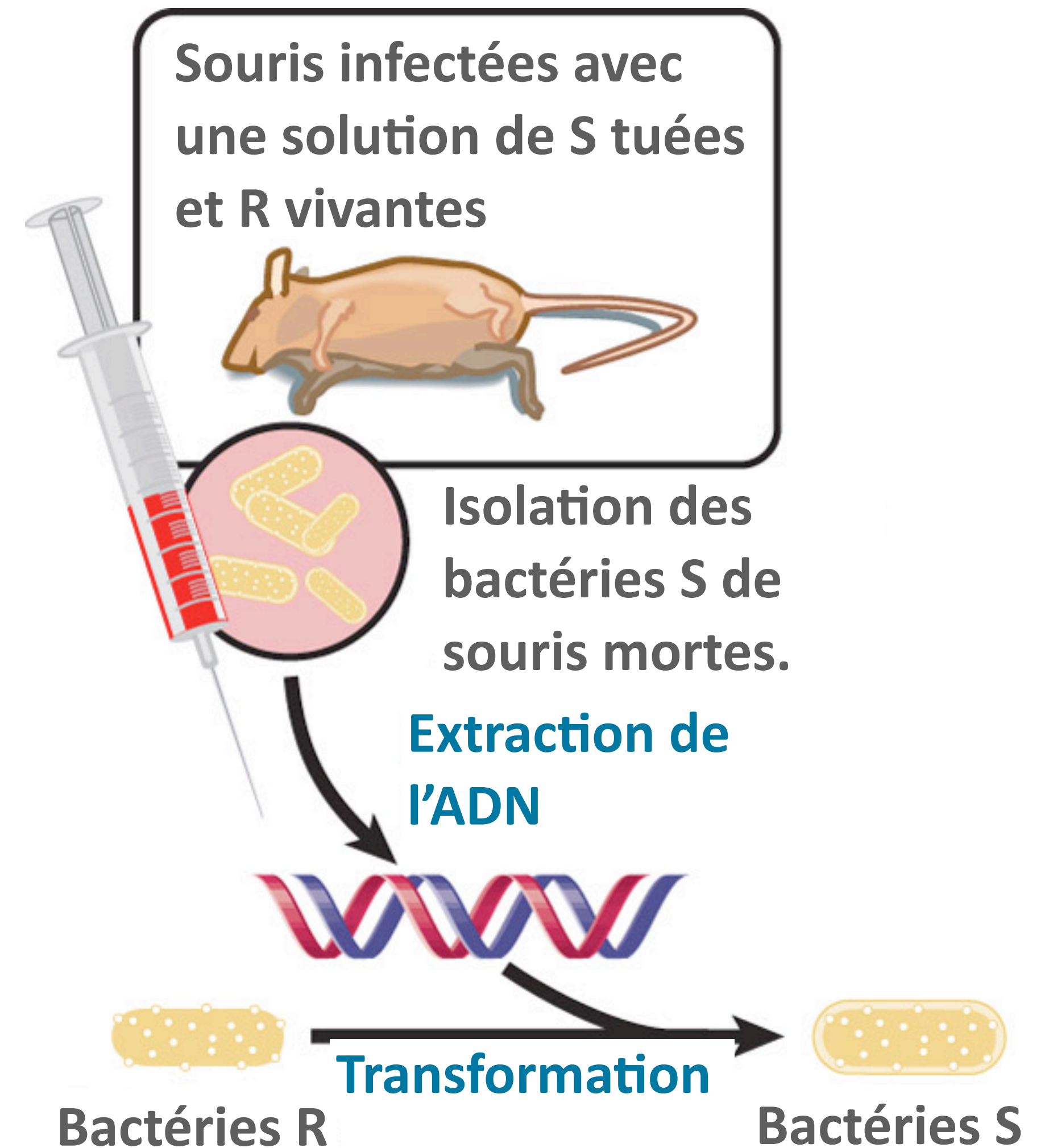
INDUCTION OF TRANSFORMATION BY A DESOXYRIBONUCLEIC ACID FRACTION
ISOLATED FROM PNEUMOCOCCUS TYPE III

BY OSWALD T. AVERY, M.D., COLIN M. MACLEOD, M.D., AND
MACLYN McCARTY,* M.D.

(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research)

PLATE 1

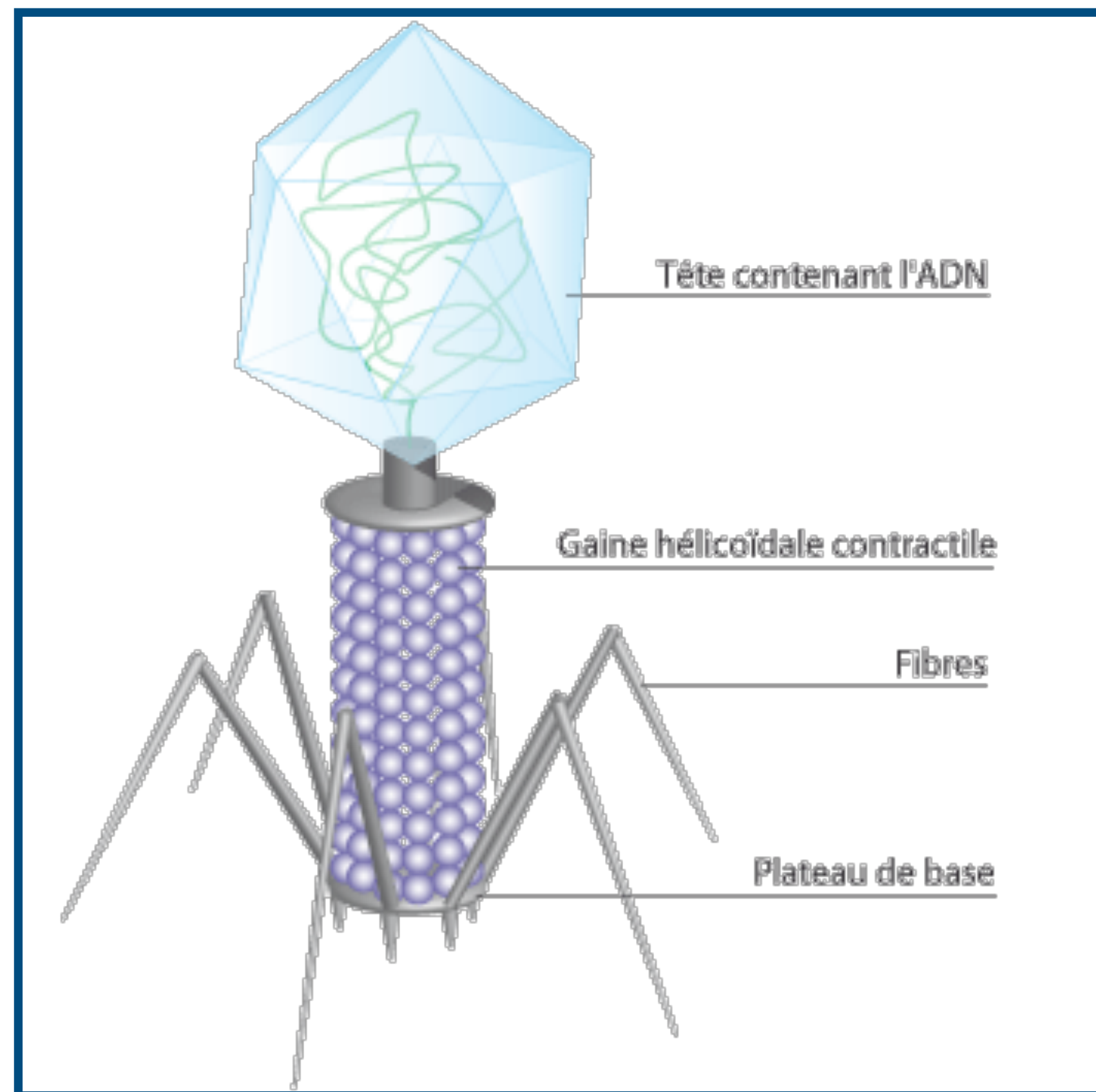
(Received for publication, November 1, 1943)



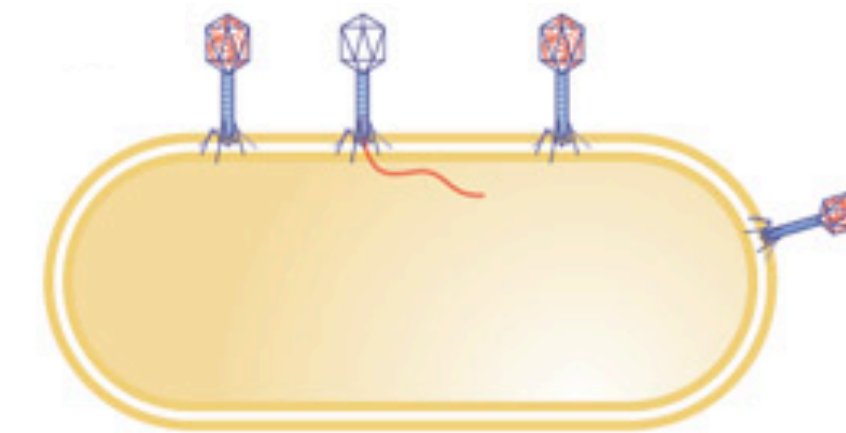
Purifier chimiquement l'hérédité

2- Le principe transformant: Hershey and Chase (1952)

Bactériophage



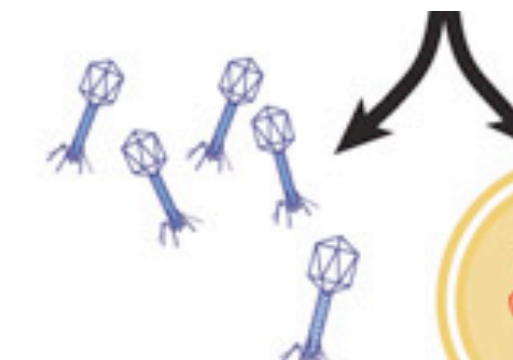
Infection des bactéries avec des phages marqués



■ ^{32}P dans l'ADN

■ ^{35}S dans protéines

Séparation des phages "vides"

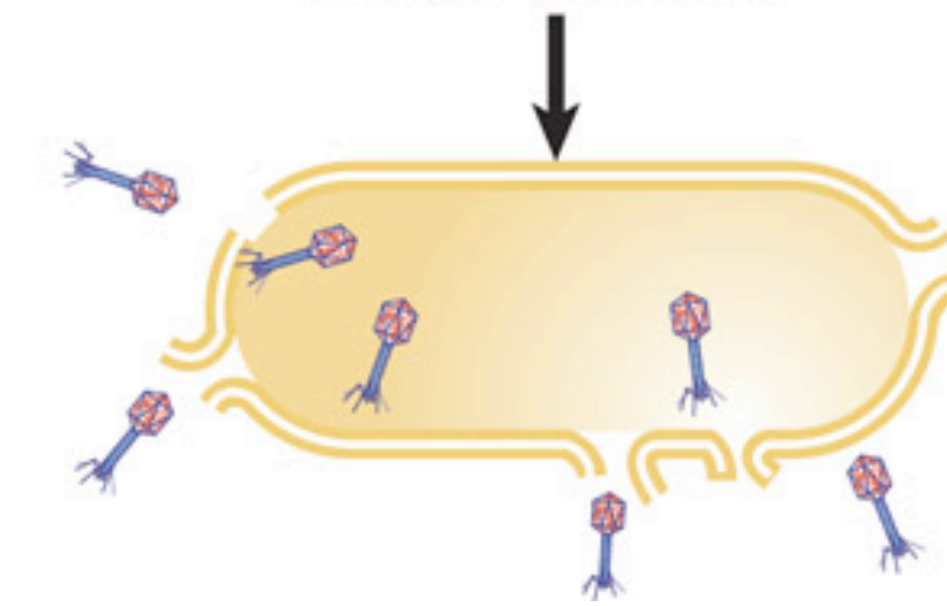


Phages "vides" contiennent 80% du ^{35}S



Bactéries infectées contiennent 70% du ^{32}P

Isolation de la nouvelle génération de phages.



Les nouveaux phages contiennent 30% du ^{32}P et <1% du ^{35}S

Adapté de Lewin's GENES XII

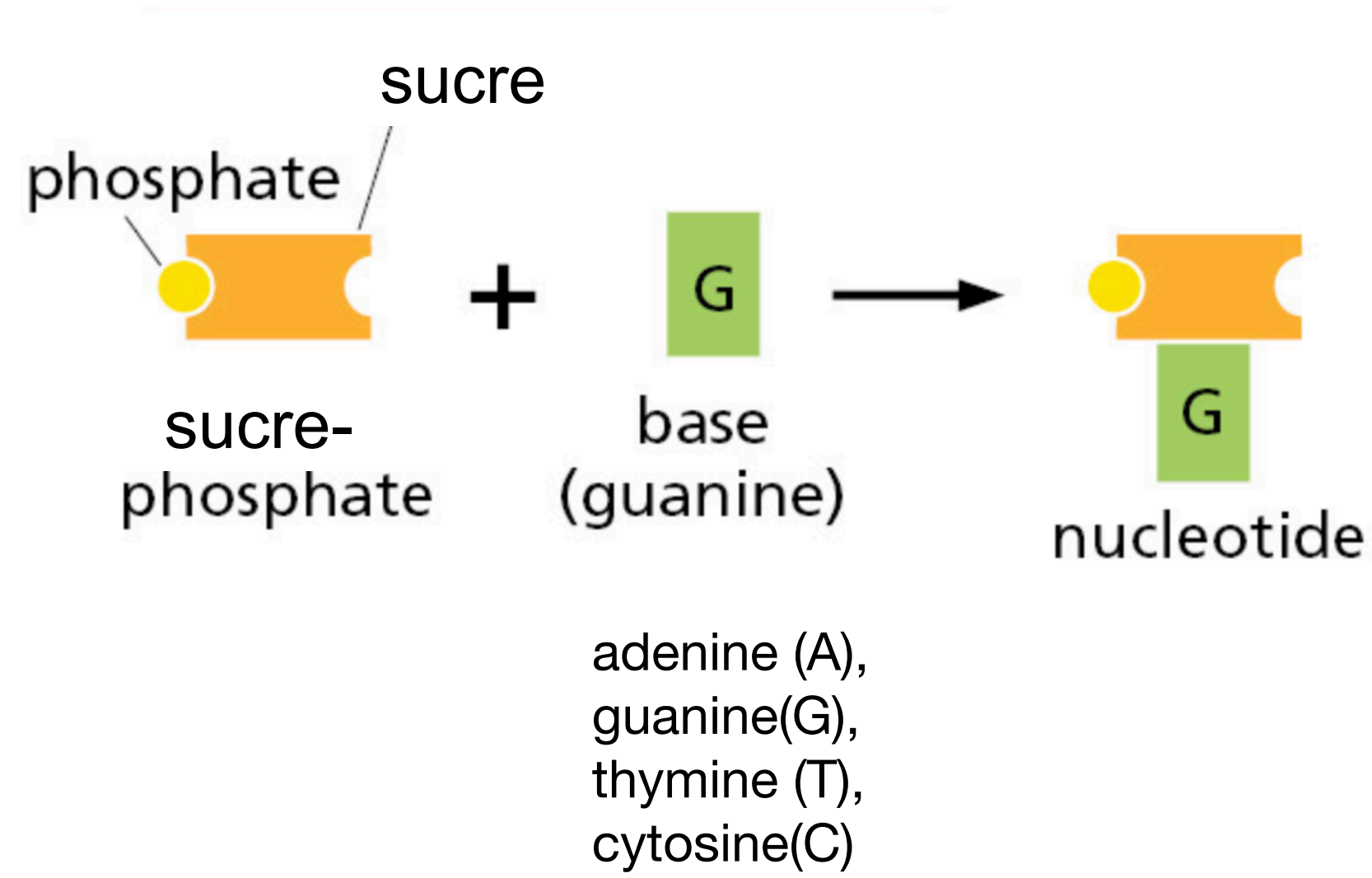
<https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/phages>

Structure de l'ADN

2- La composition de l'ADN

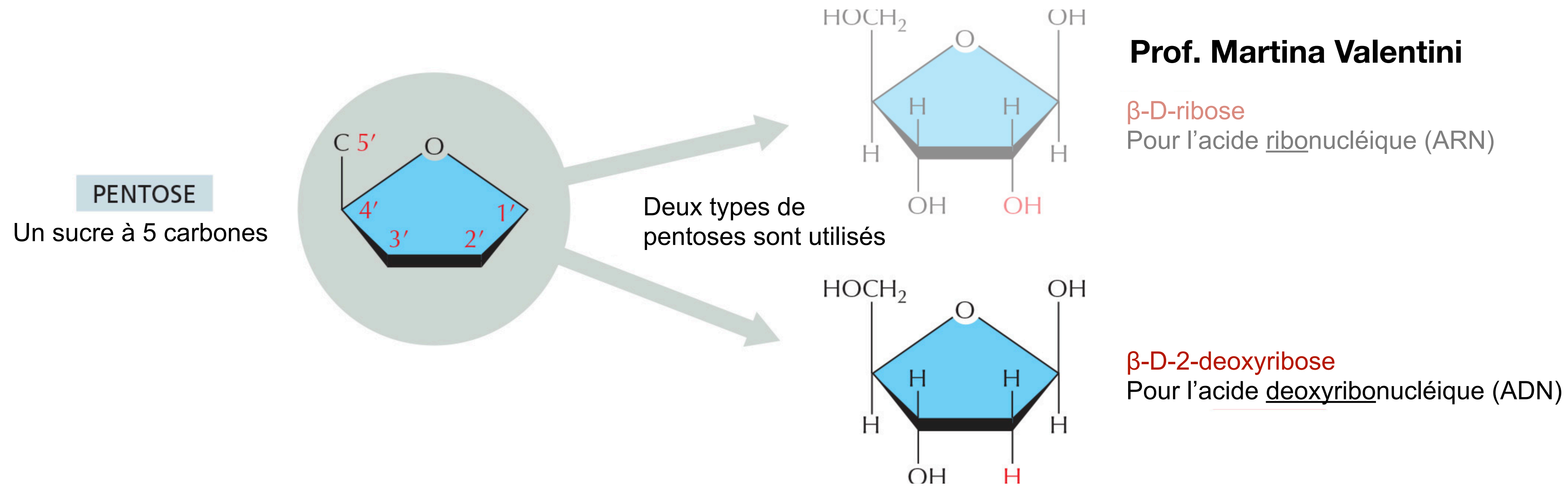
Composition de l'ADN

Un polymère dont chaque monomère possède 3 composants



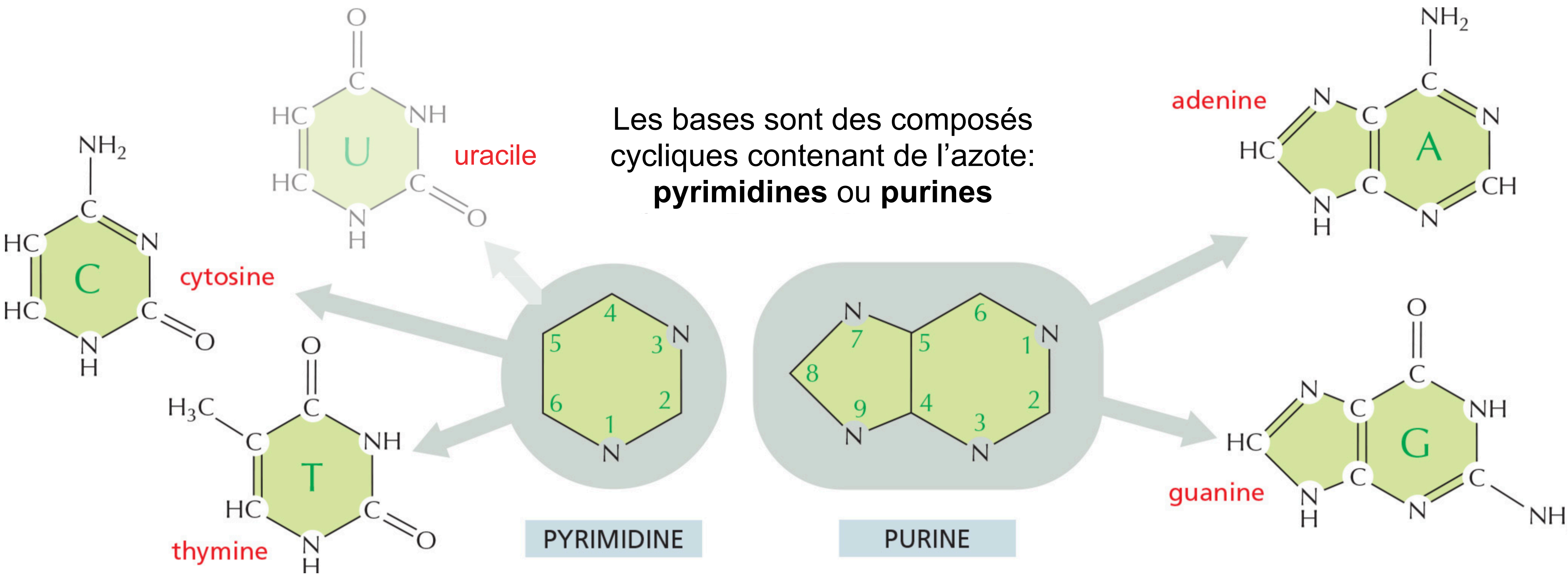
Composition de l'ADN

1- Un sucre: 2' déoxyribose (pentose sans groupe hydroxyle)



Composition de l'ADN

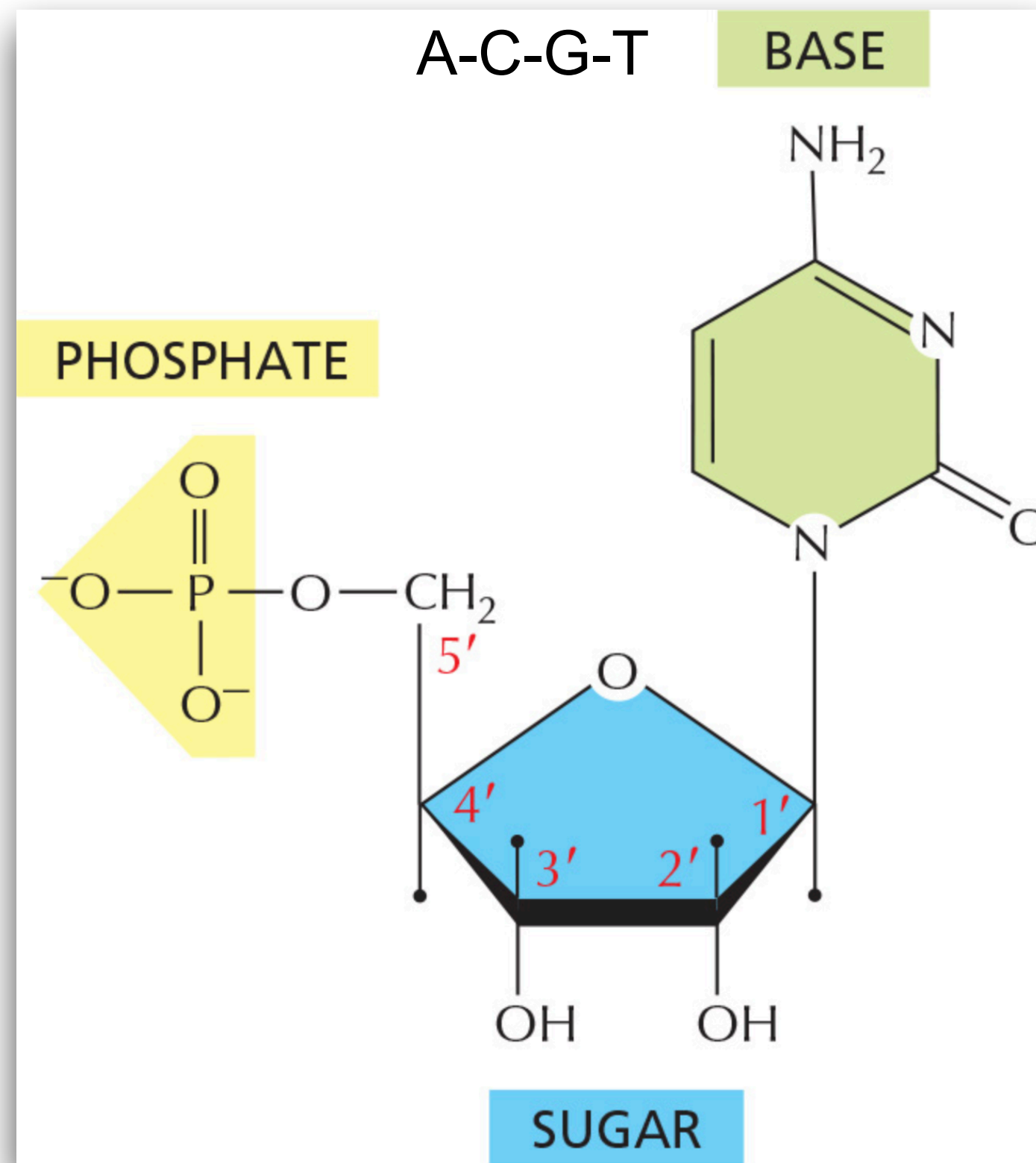
2- Une base: 4 types: adenine (A), guanine(G), thymine (T), cytosine(C)



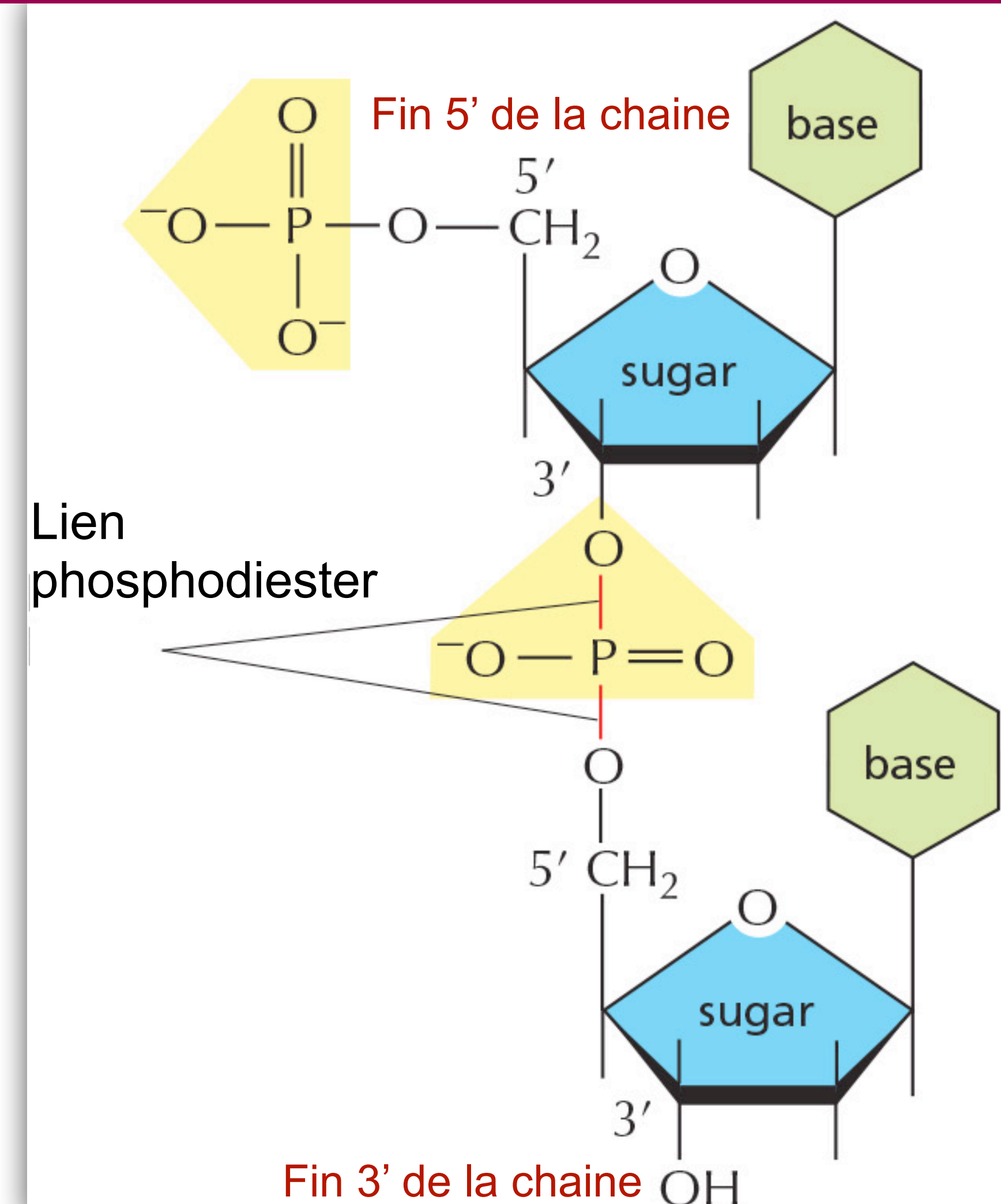
Composition de l'ADN

4- La chaîne nucléotidique comme polymère

Structure du nucléotide



- Un groupe phosphate permet la liaison d'un carbone 5' du sucre d'un nucléotide au carbone 3' d'une autre

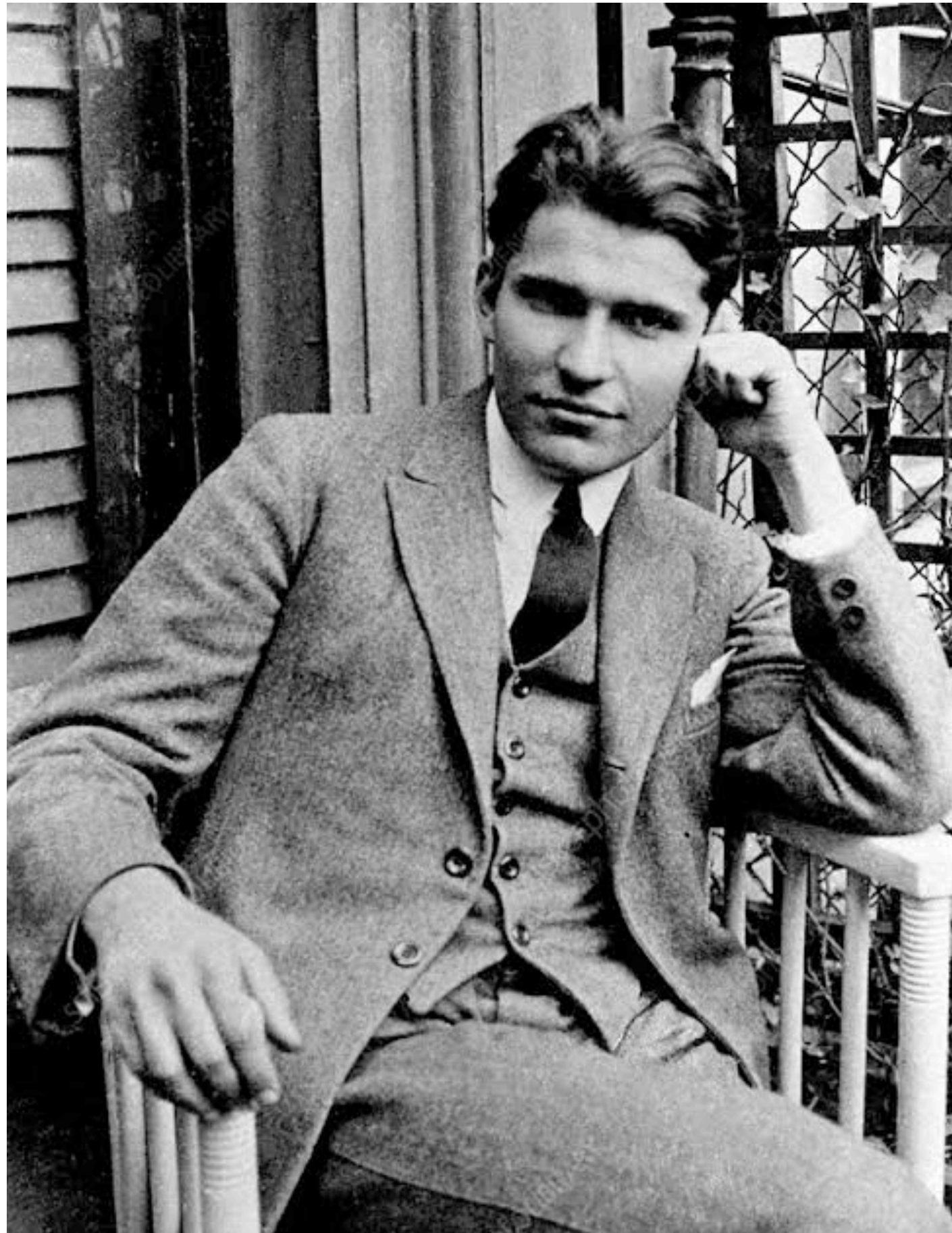


Structure de l'ADN

3- Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

1- Les quantité de nucléotides: Chargaff (1949)



Erwin Chargaff

Table 3-2 Data Leading to the Formulation of Chargaff's Rules

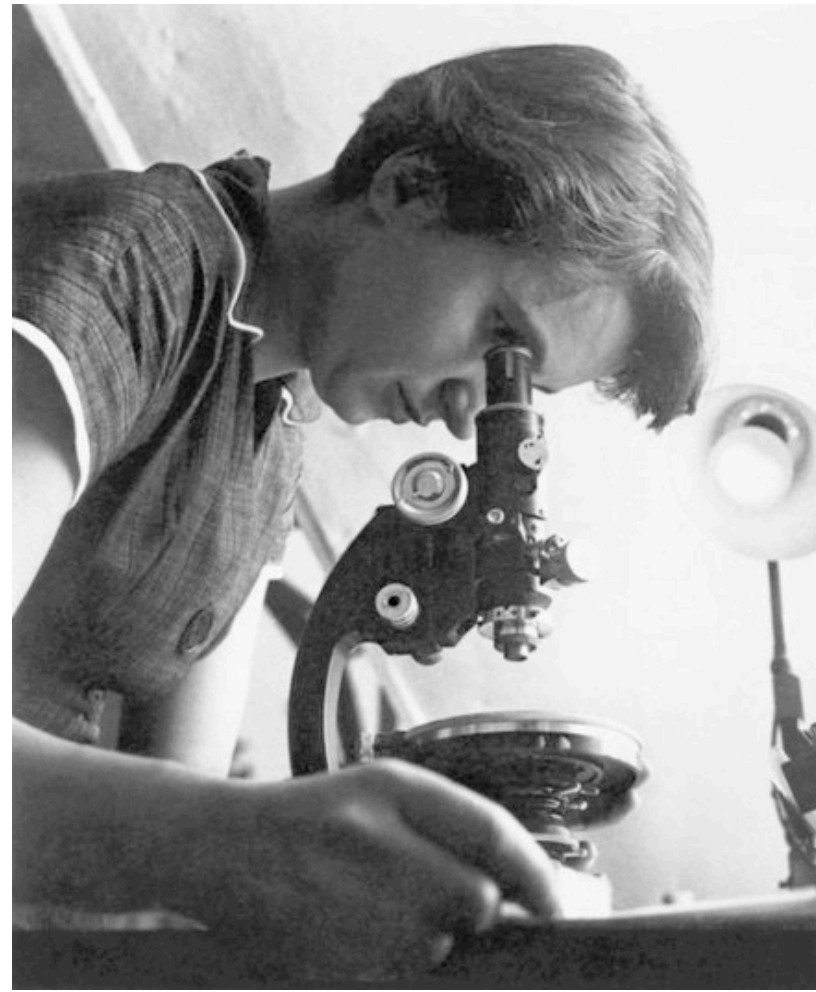
Source	Adenine to Guanine	Thymine to Cytosine	Adenine to Thymine	Guanine to Cytosine	Purines to Pyrimidines
Ox	1.29	1.43	1.04	1.00	1.1
Human	1.56	1.75	1.00	1.00	1.0
Hen	1.45	1.29	1.06	0.91	0.99
Salmon	1.43	1.43	1.02	1.02	1.02
Wheat	1.22	1.18	1.00	0.97	0.99
Yeast	1.67	1.92	1.03	1.20	1.0
<i>Hemophilus influenzae</i>	1.74	1.54	1.07	0.91	1.0
<i>E-coli</i> K2	1.05	0.95	1.09	0.99	1.0
Avian tubercle bacillus	0.4	0.4	1.09	1.08	1.1
<i>Serratia marcescens</i>	0.7	0.7	0.95	0.86	0.9
<i>Bacillus schatz</i>	0.7	0.6	1.12	0.89	1.0

SOURCE: After E. Chargaff et al., *J. Biol. Chem.* 177 (1949).

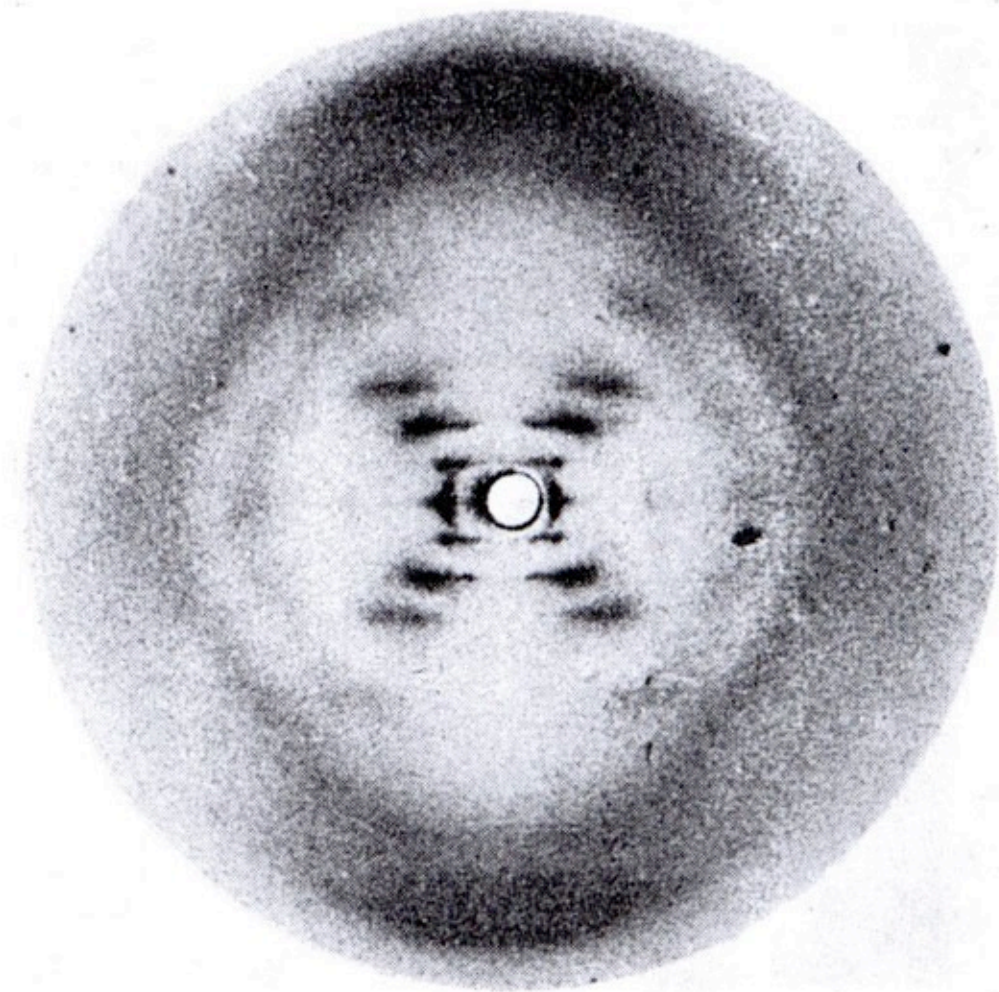
- La quantité d'adénine (A) est égale à la quantité de thymine (T).
- La quantité de cytosine (C) est égale à la quantité de guanine (G).

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

2- La double hélice: Franklin, Watson et Crick

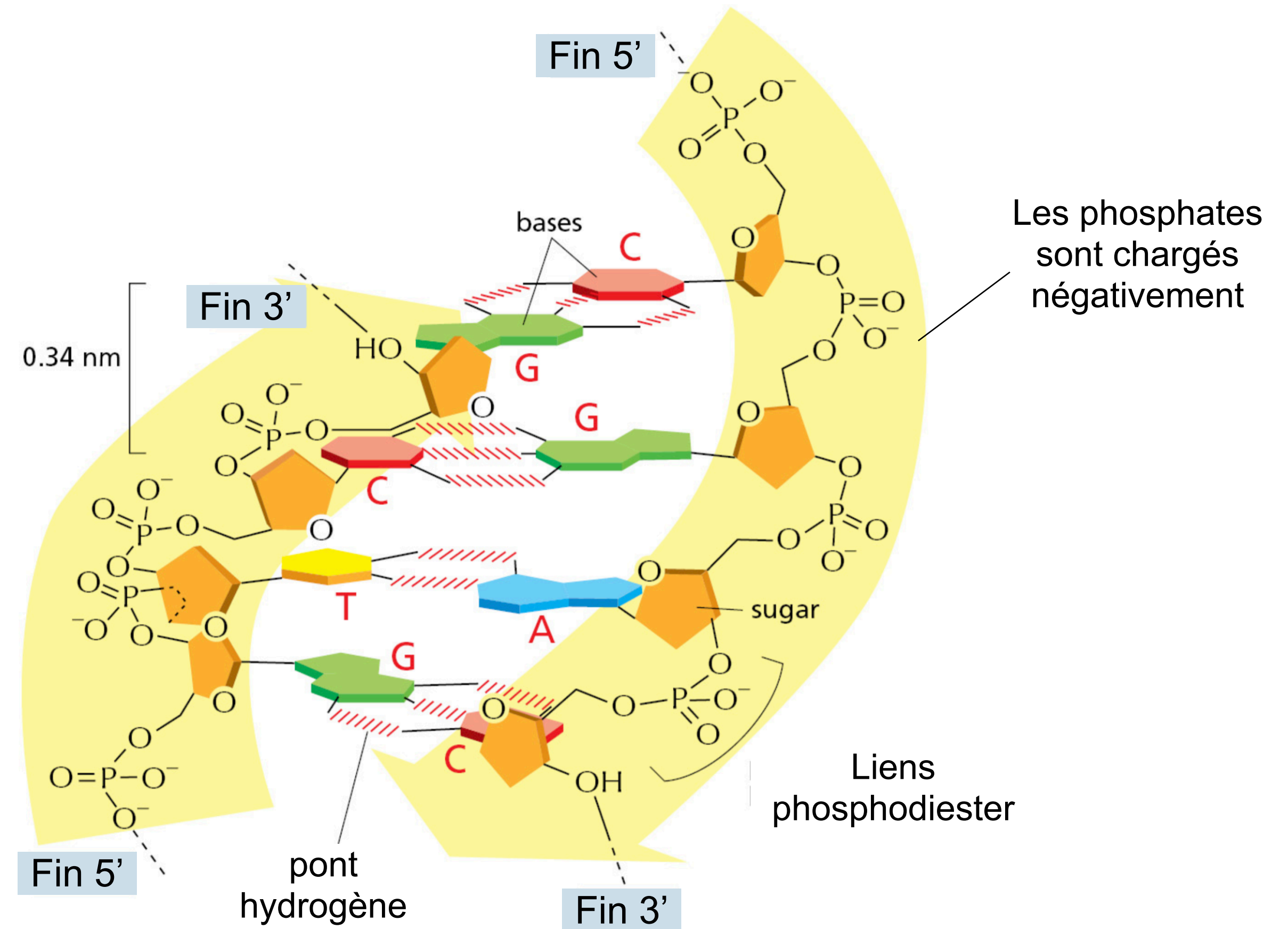


Rosalind Franklin



Franklin's X-ray diagram, Nature 1953

- 1- Il y a deux hélices antiparallèles 5' → 3'
- 2- Les phosphates sont à l'extérieur
- 3- Les bases sont à l'intérieur
- 4- L'appariement des bases est complémentaire (lois de Chargaff: A=T, C=G)
- 5- Et surtout: si les brins se séparent, chaque brin peut être une matrice pour une nouvelle double hélice



(B)

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

2- La double hélice: Franklin, Watson et Crick

No. 4356 April 25, 1953

NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

³ Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., **11** (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

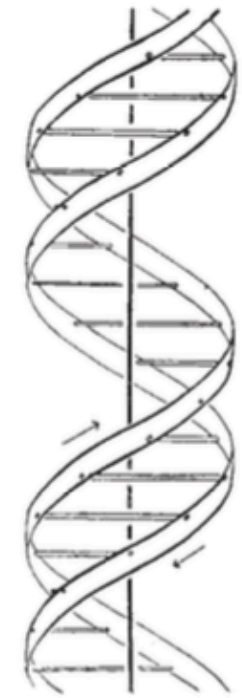
MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on inter-atomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

738

NATURE

April 25, 1953 Vol. 171

King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge. April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 84 (1953).

² Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 634 (1952).

³ Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).

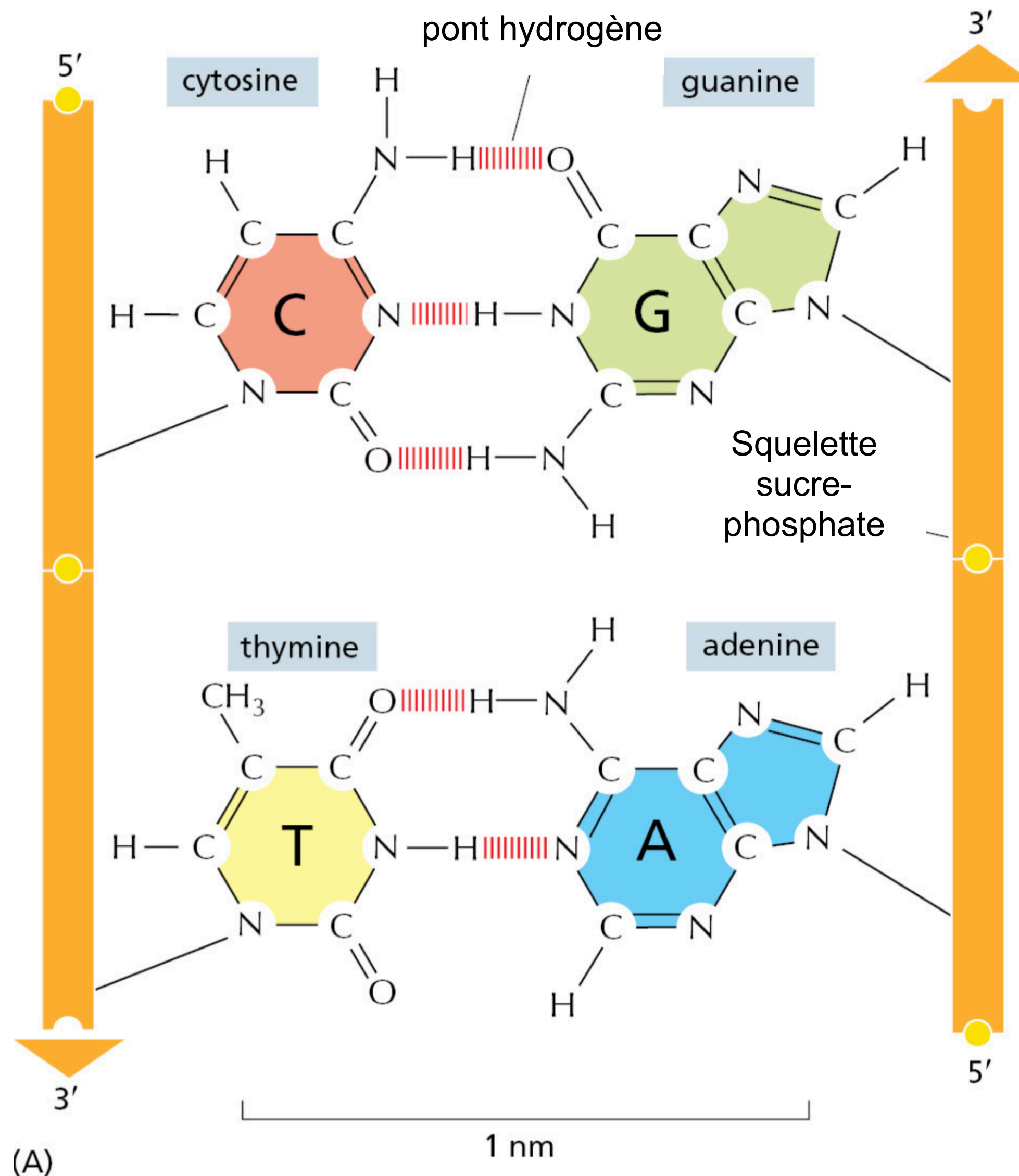
La structure de l'ADN explique sa fonction!

Il n'a pas échappé à notre attention que l'appariement spécifique des bases que nous avons proposé suggère immédiatement un mécanisme possible de réplication pour le matériel génétique.

Slide d'info

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

3- la complémentarité des ponts hydrogène et l'antiparralélité

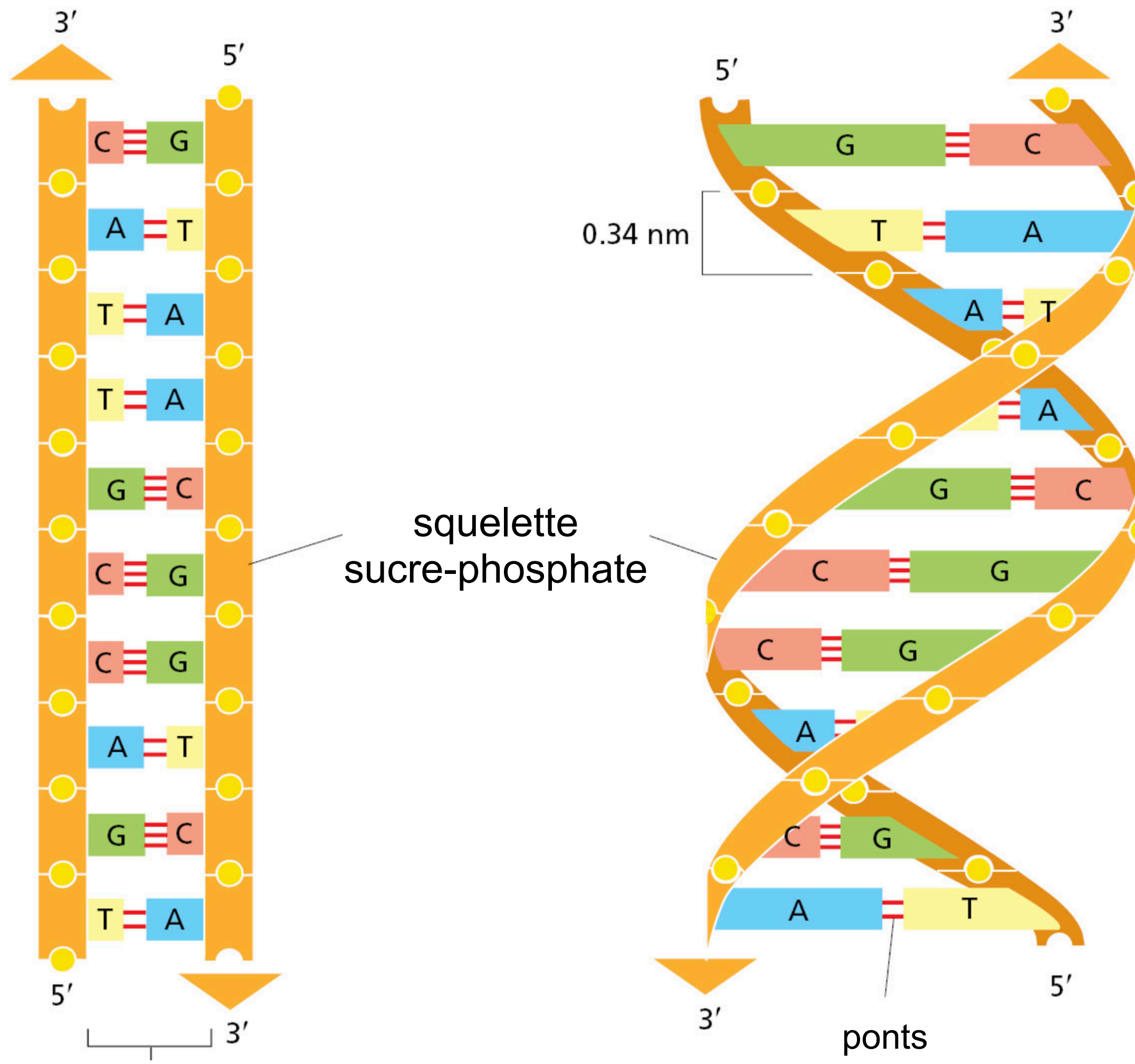


- > Appariement possible avec les ponts hydrogène
- > Les ponts hydrogène assurent la complémentarité

Un atome d'hydrogène peut permettre la formation d'un pont s'il est lié à un atome d'azote (N), d'oxygène (O) ou de fluor (F) et est proche d'un atome d'azote, d'oxygène ou de fluor dans la molécule voisine qui soit partiellement négatif.

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

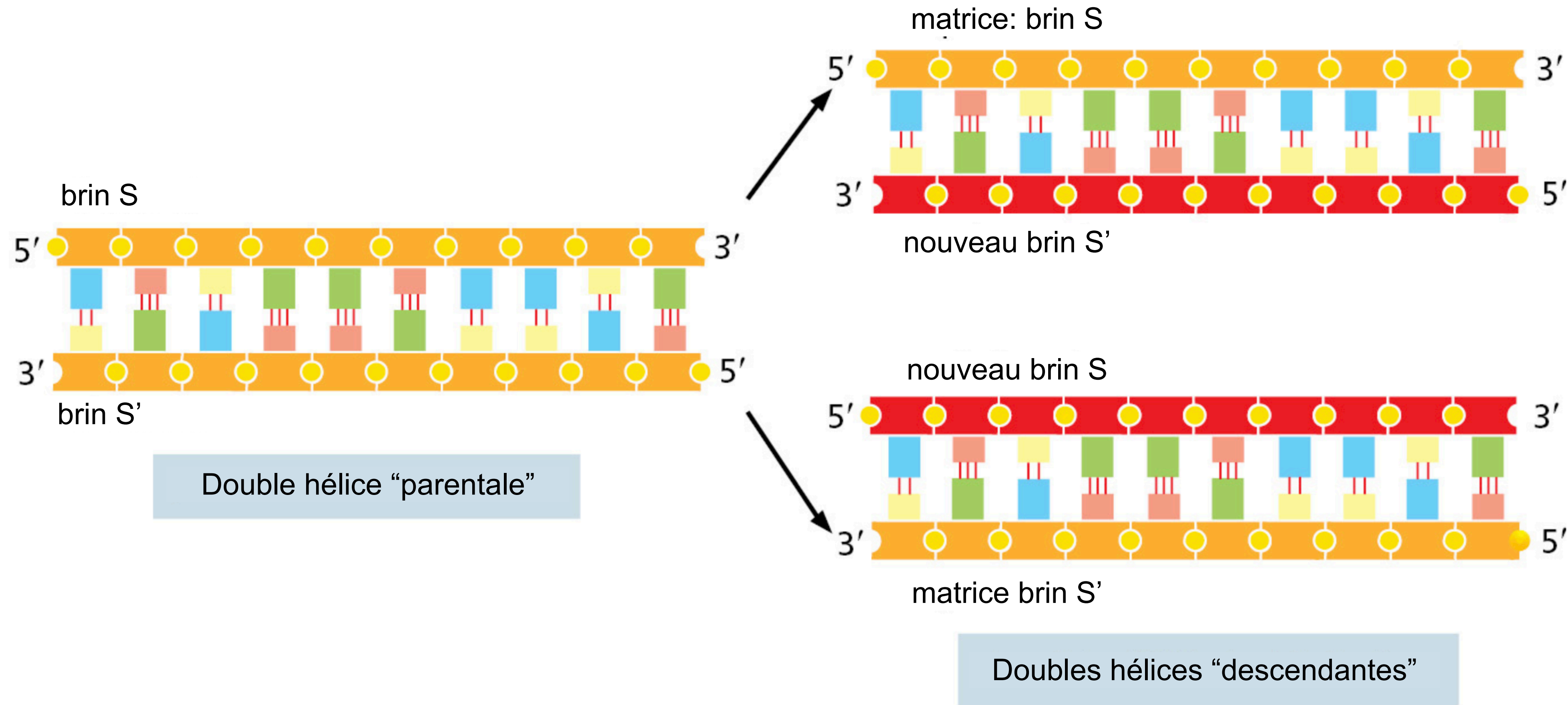
3- la complémentarité des ponts hydrogène et les brins antiparallèles



paires de bases liées par des ponts hydrogène

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

3- la complémentarité et son importance pour la réplication

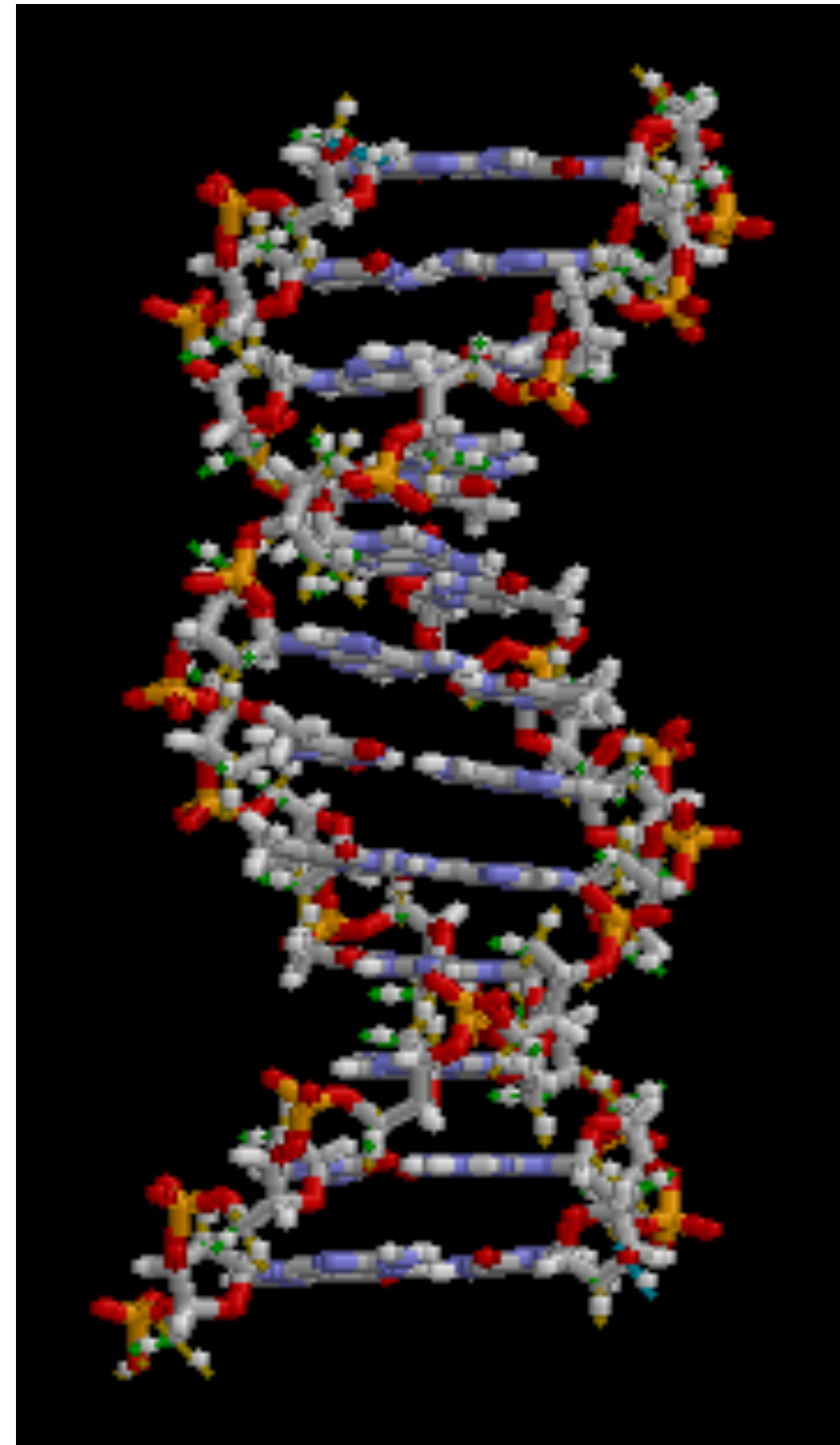
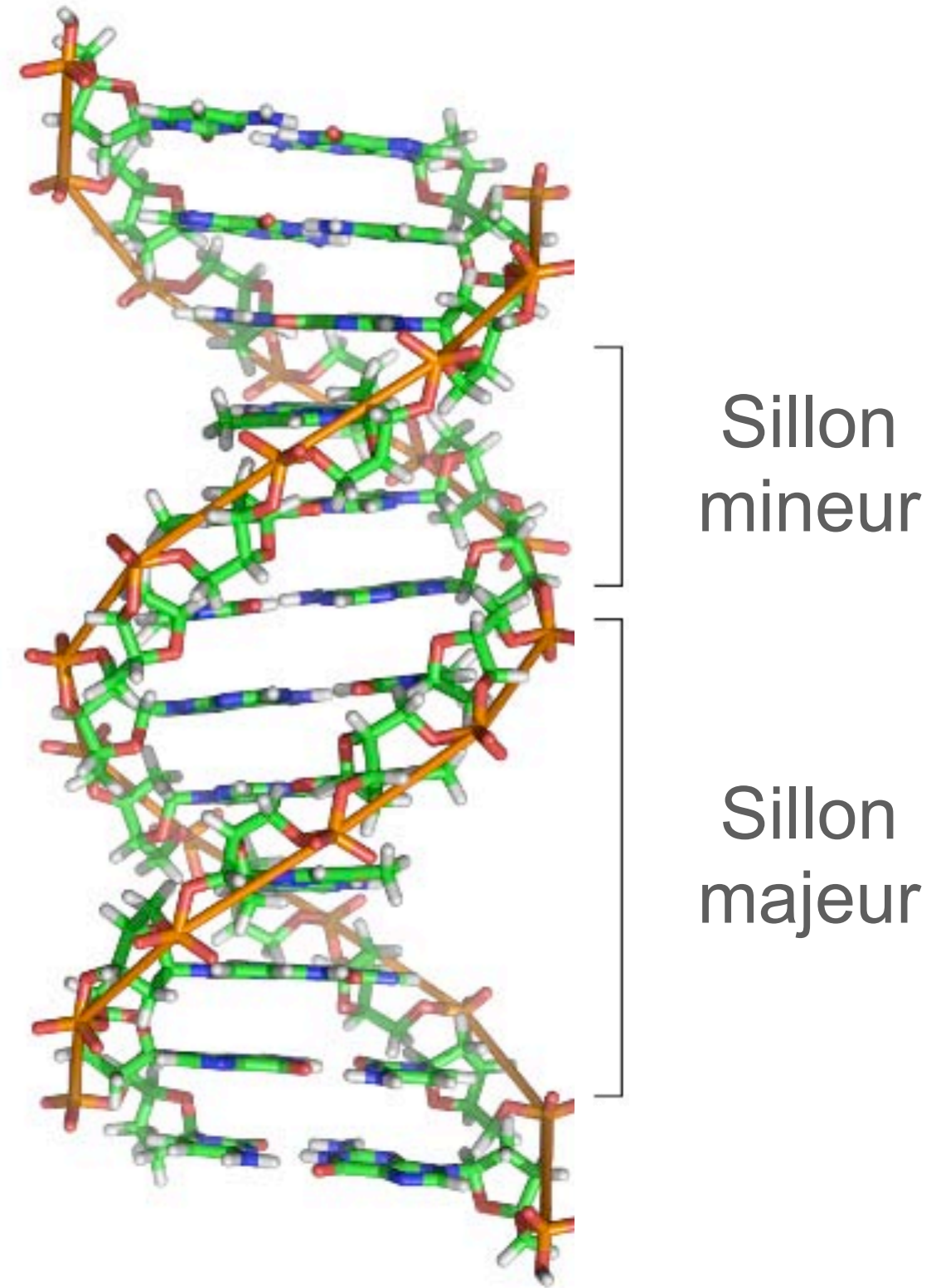


Structure de l'ADN

PAUSE

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

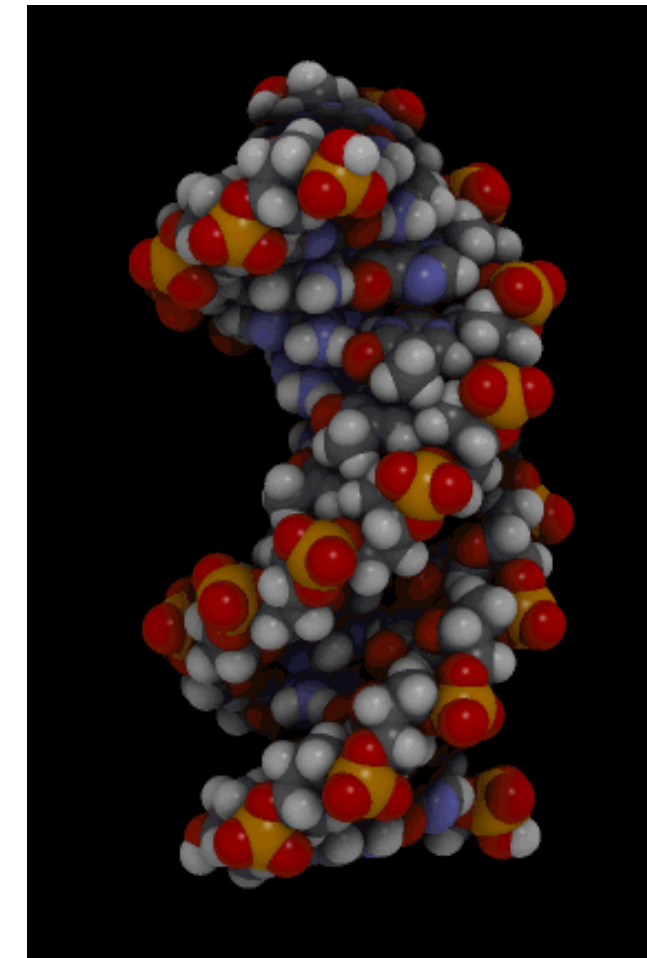
4- les sillons de l'ADN



Si les bases sont **DANS** la double hélice, comment les reconnaître?

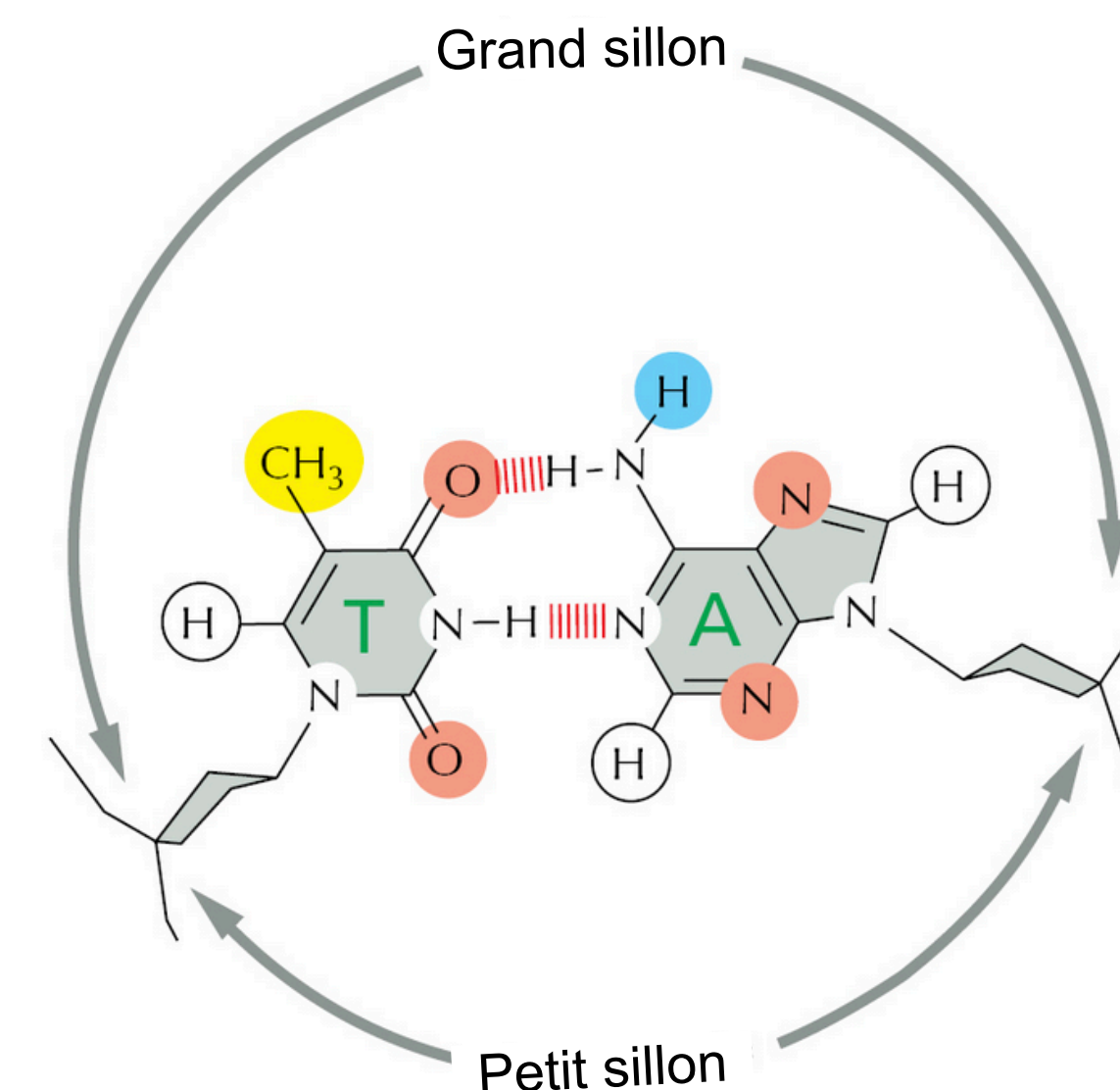
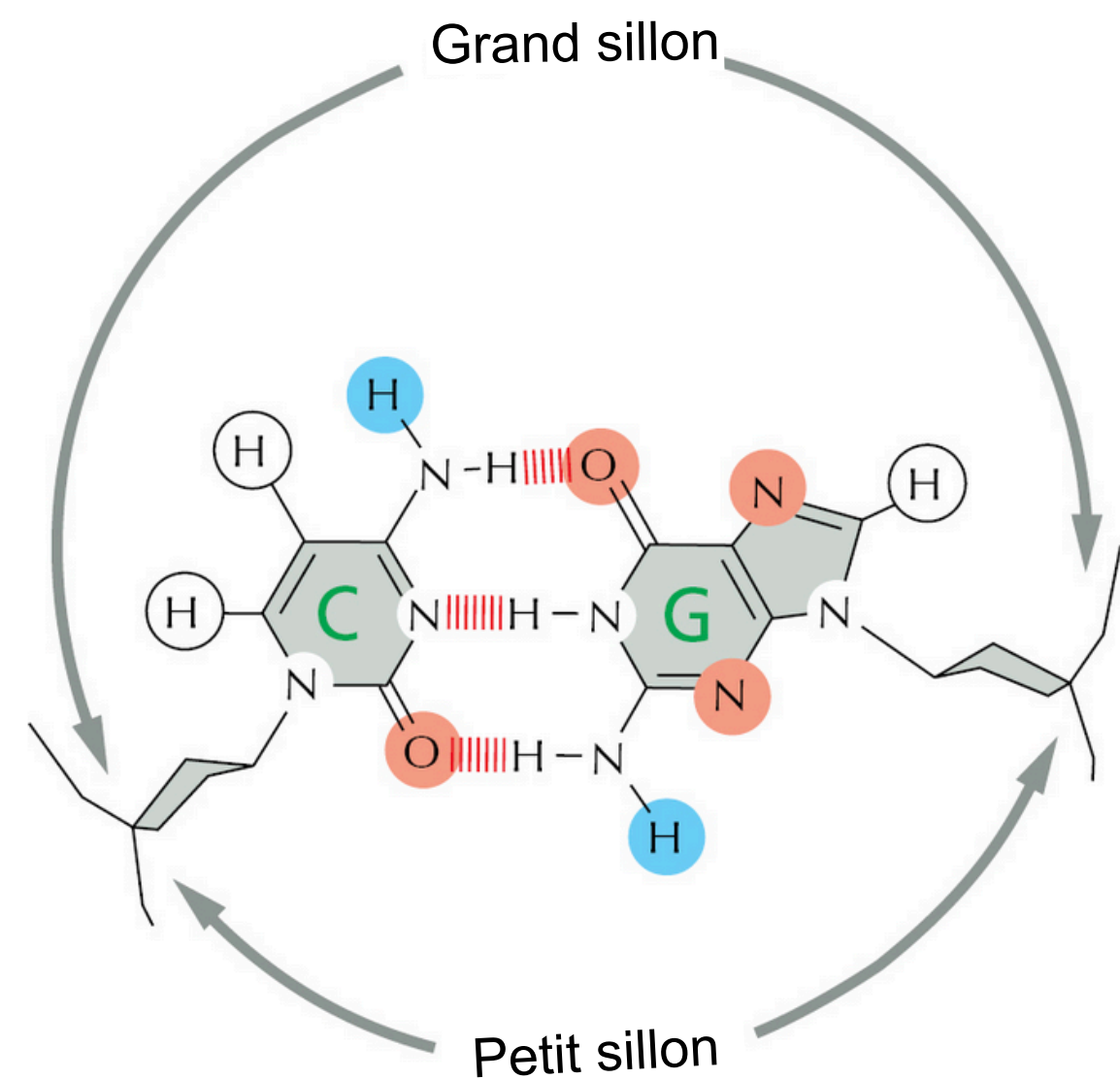
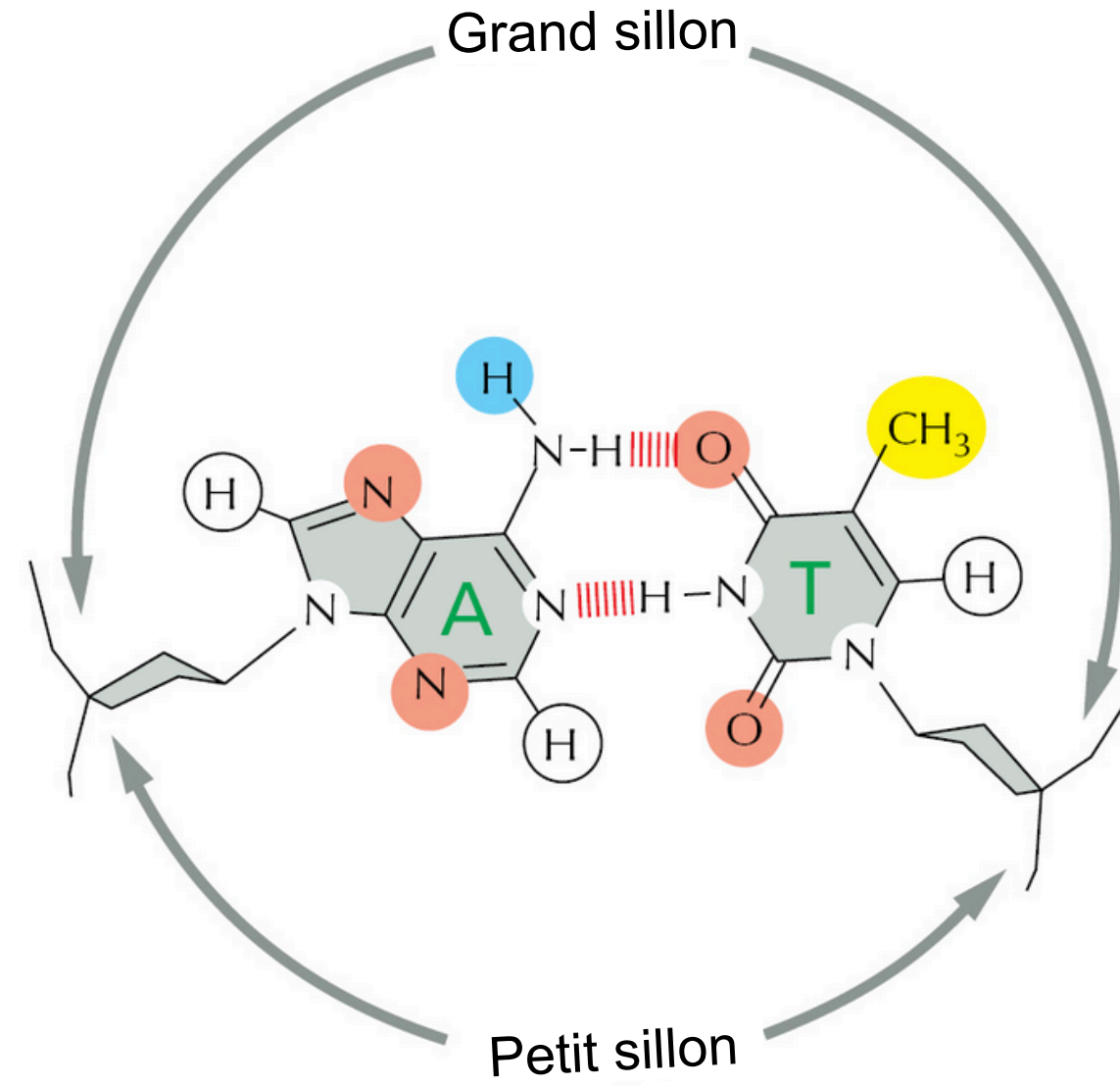
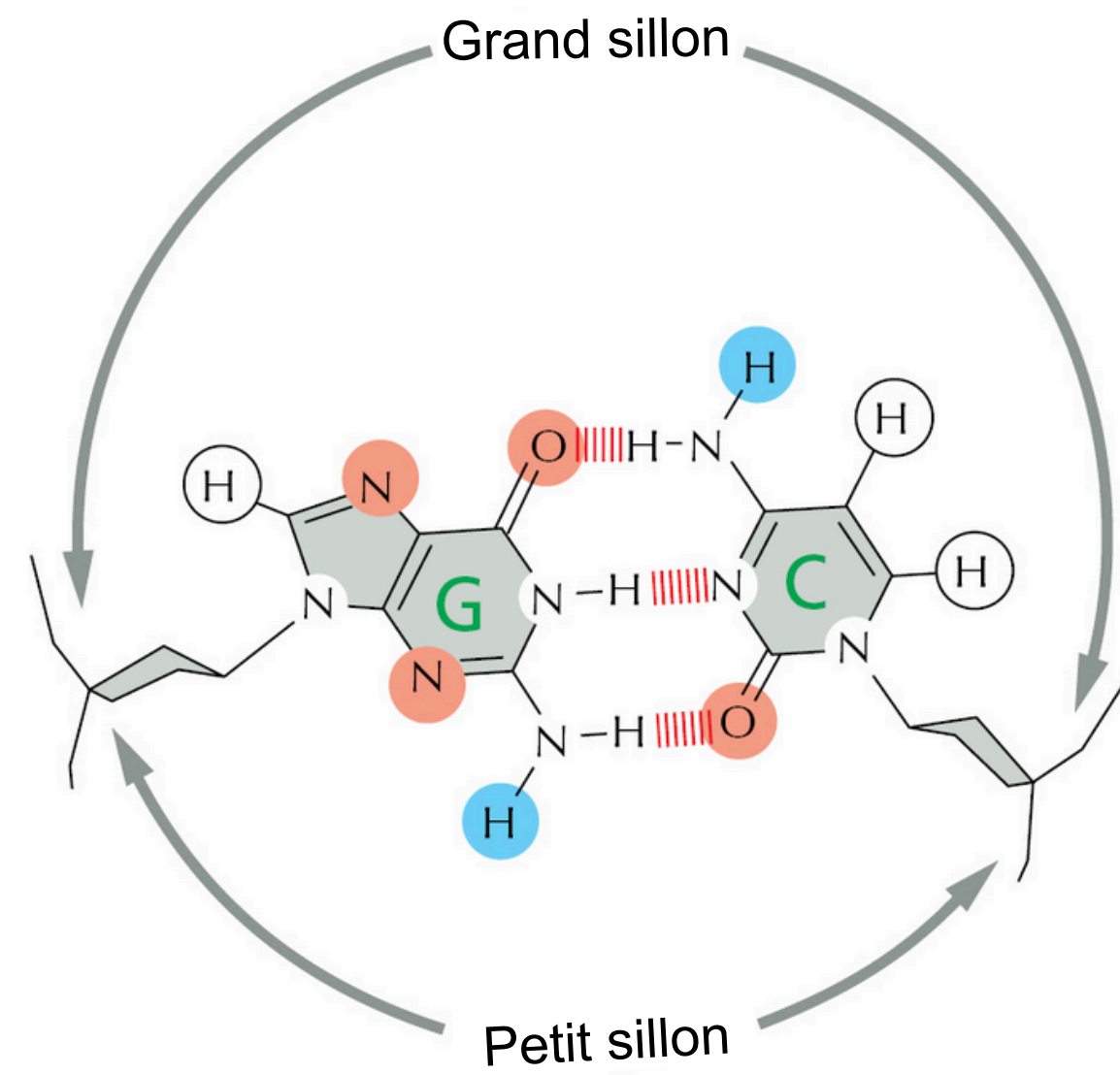
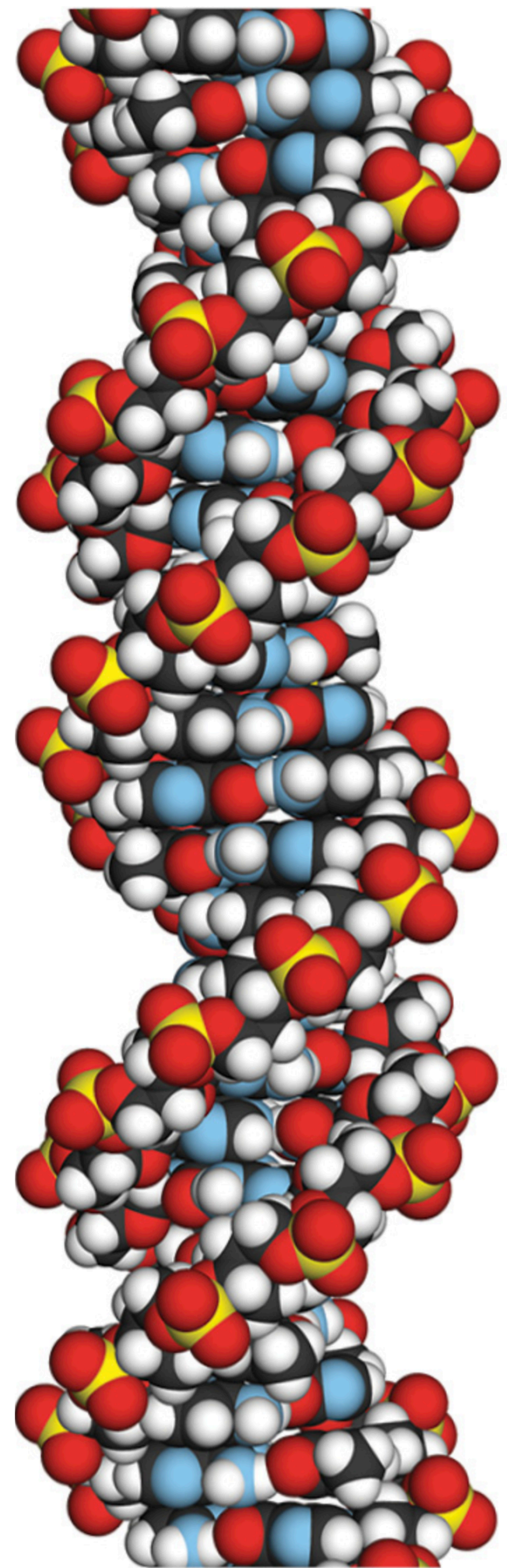
> Les **sillons** permettent la reconnaissance de l'ADN par des protéines

> la plupart des contacts ADN - protéines sont d'ailleurs formés dans le **sillon majeur**



Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

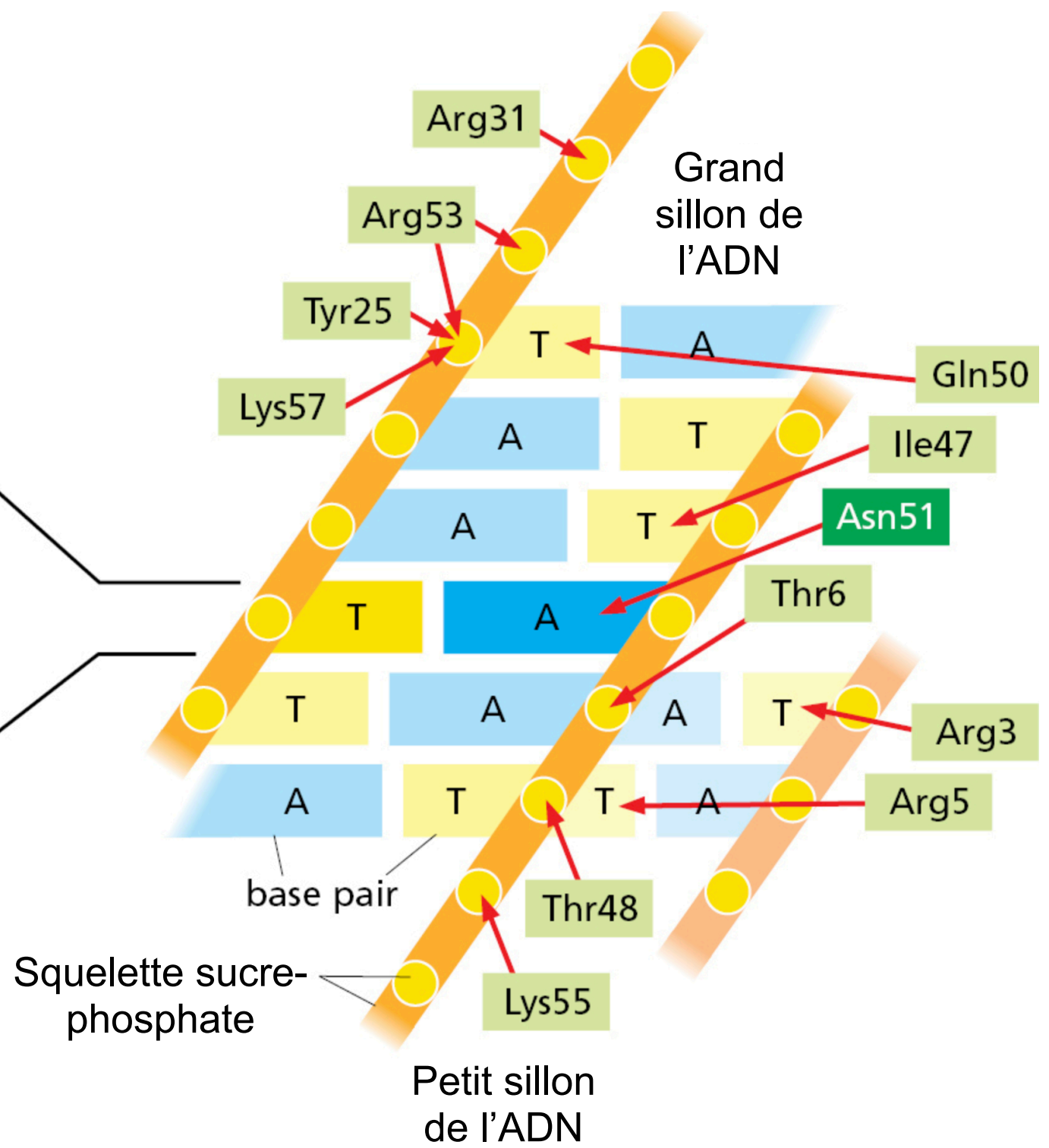
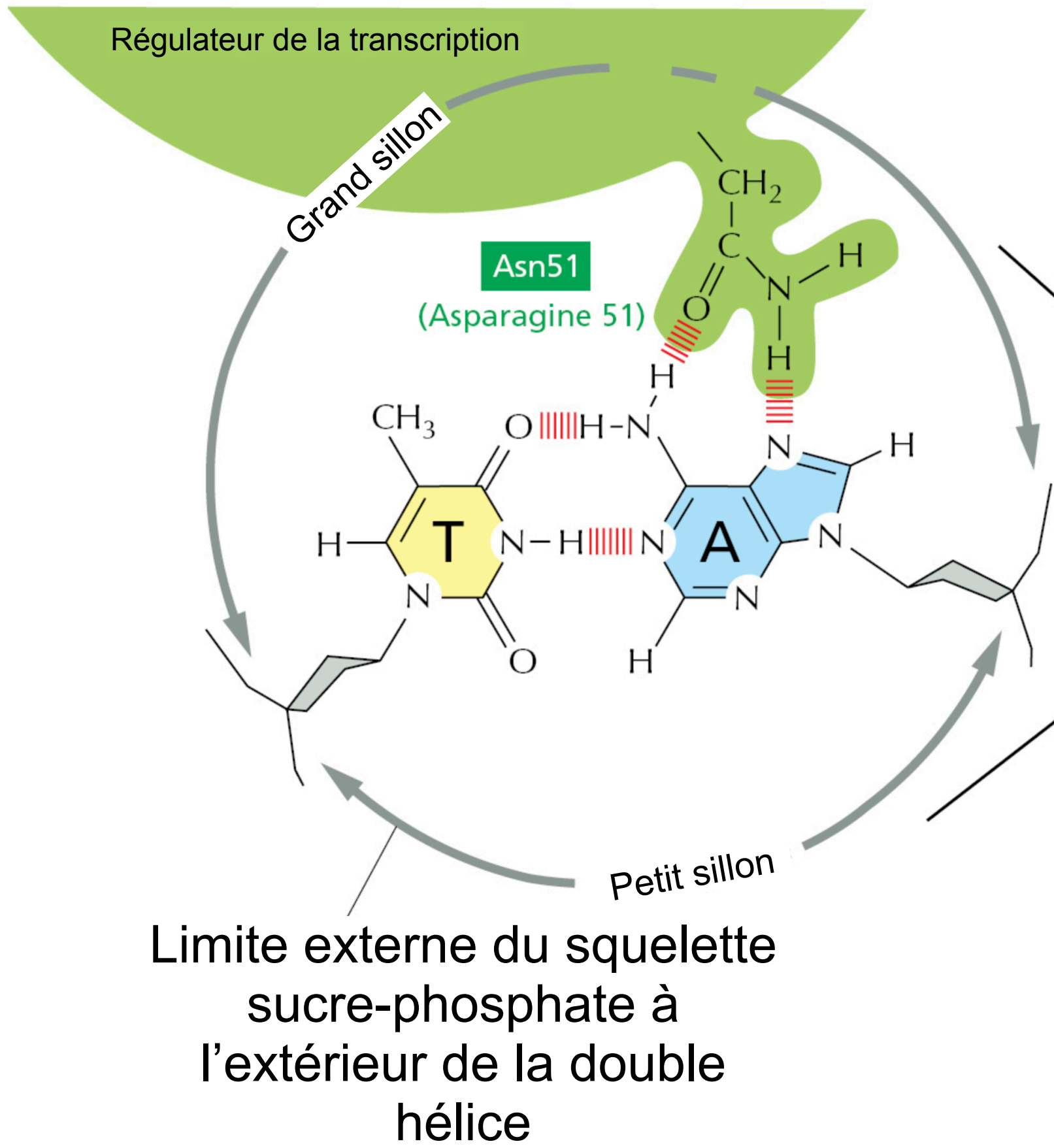
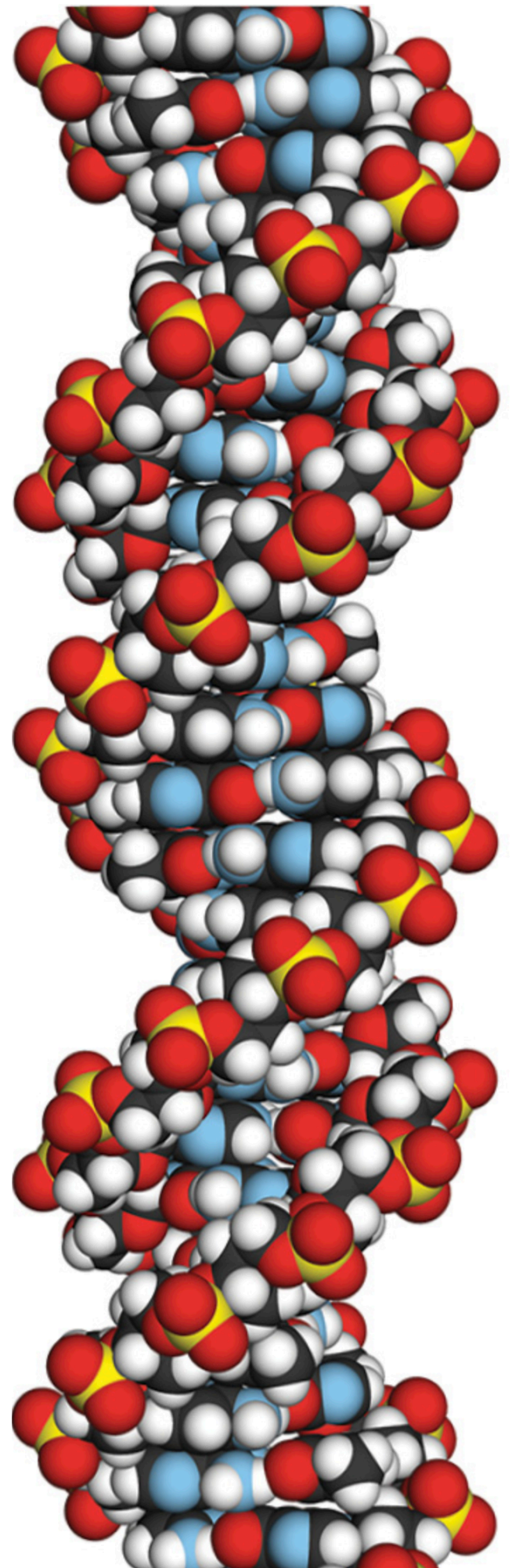
4- les sillons de l'ADN



- Donneurs de pont hydrogènes
- Accepteurs de pont hydrogènes
- Protubérances hydrophobes
- Hydrogènes attachés à des carbones et donc non-disponibles pour pont hydrogène

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

4- les sillons de l'ADN



Adapté de *Molecular Biology of the Cell, 7th edition*

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN



SpeakUp



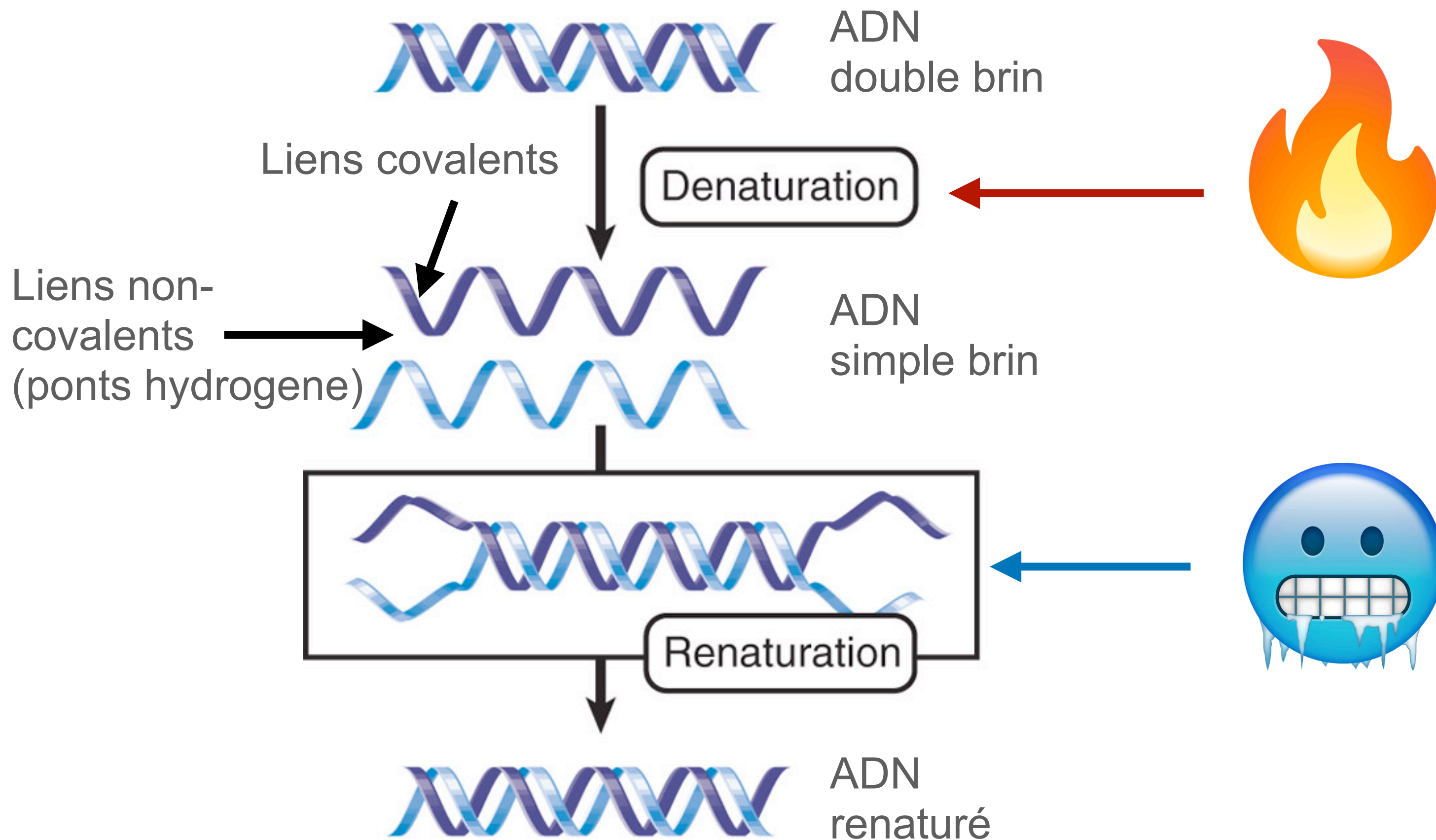
<https://web.speakup.info/room/join/96071>

QUIZZ: les brins d'ADN peuvent être séparés par:

- 1- La perte des ponts hydrogène
- 2- L'hydrolyse de phosphate
- 3- La perte des liens phosphodiester
- 4- Le froid
- 5- La chaleur

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

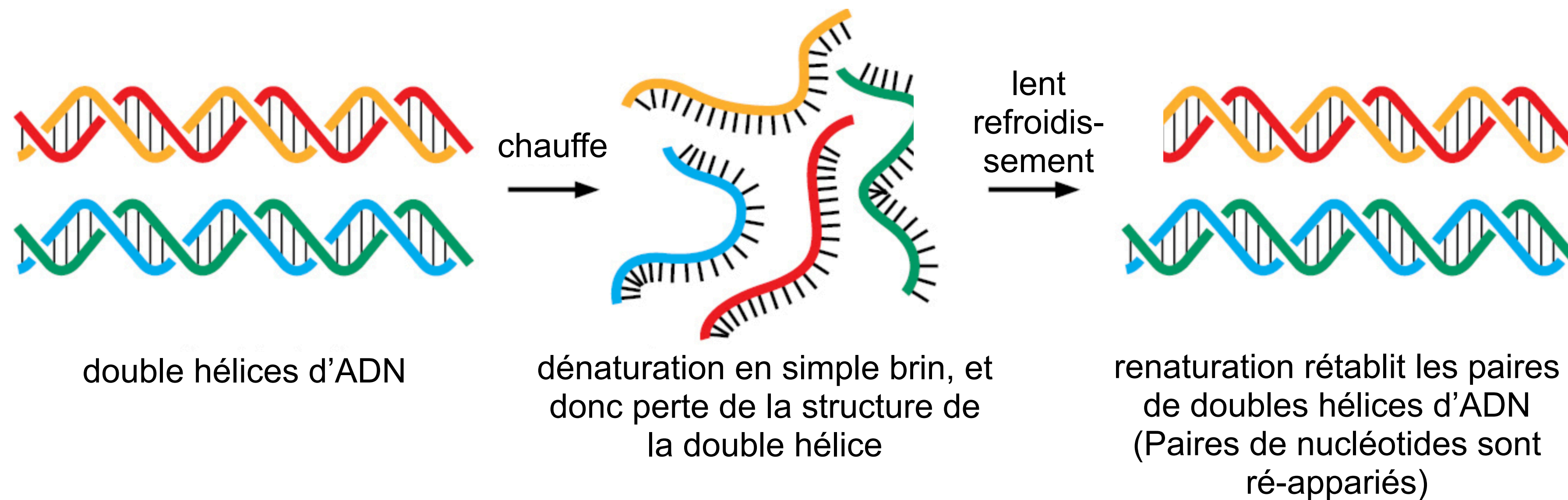
5- dé- et renaturation: principe



Comme il y a trois ponts hydrogène entre les bases G-C et deux entre les bases A-T la stabilité de la double chaîne d'ADN va dépendre de la fraction GC et va augmenter avec celle-ci

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

5- dé- et renaturation: spécificité



La dénaturation est donc un procédé réversible

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

6- les structures alternatives de l'ADN

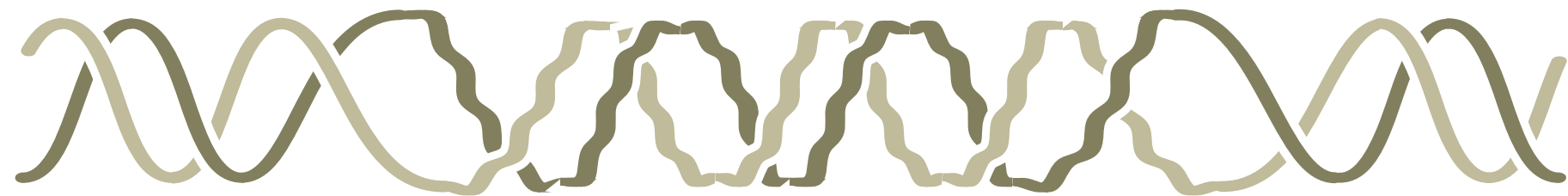
Forme canonique: "B"



GTTACCGTAACTAGACTATTAC
CAATGGCATTGTACTGATAATG

L'ADN génomique est maintenu majoritairement dans sa forme "B": la plus stable

Forme "Z": alternance de purine et pyrimidine



CGCGTGTGCGCGTG
GCGCACACGCGCAC

D'autres structures sont possibles et visualisées in vivo

- *Liées à la séquence de nucléotides sous-jacente*
- *Prédites dans certaines régions du génome (répétitions)*
- *Difficile à en connaître l'étendue...*

Forme "H": séquence de polypurines ou de polypyrimidines contenant une répétition en miroir



GGGGAAGGAGCTAGAGGAAGGGG
CCCCTTCCTCGATCTCCTTCCCC

Structure et propriétés biochimiques de l'ADN

6- les structures alternatives de l'ADN

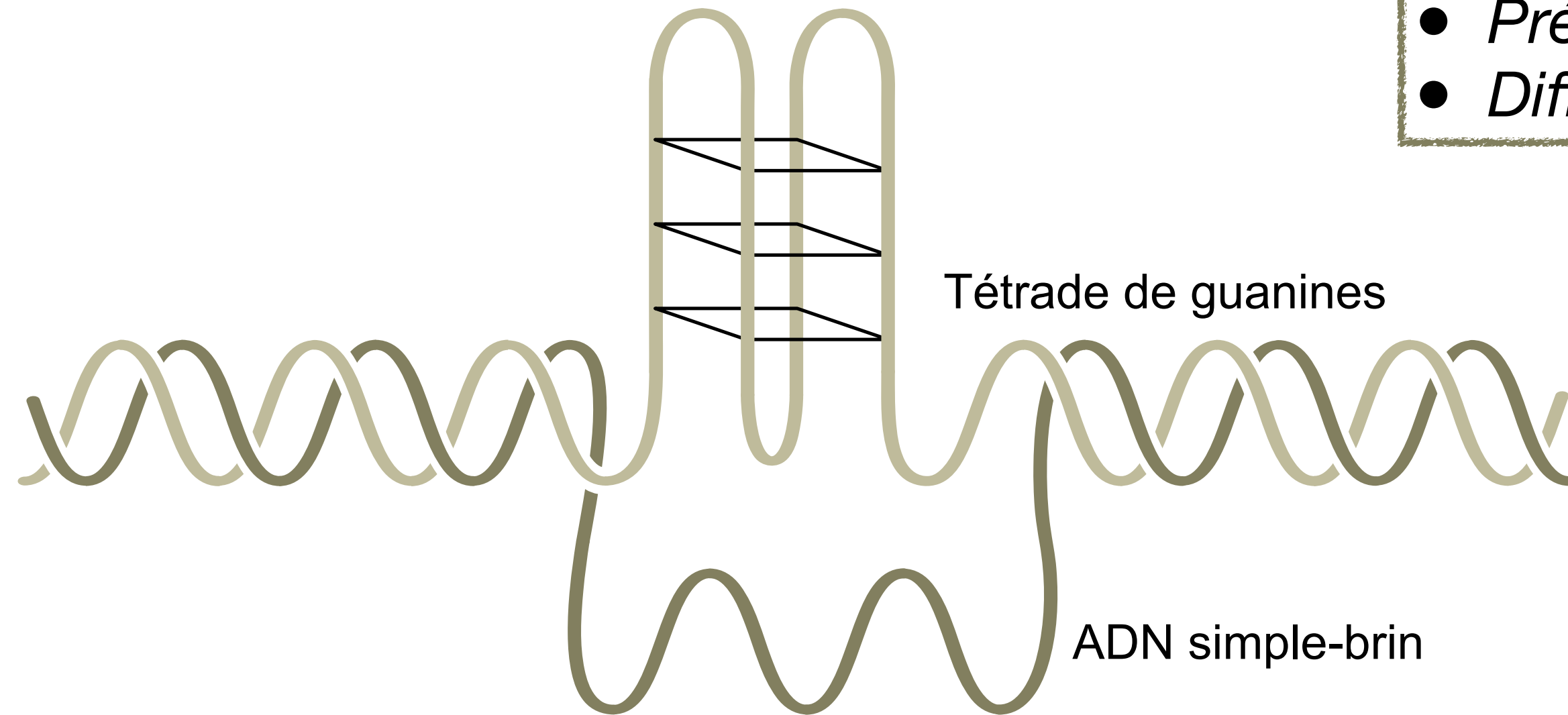
Forme canonique: "B"



GTTACCGTAACTAGACTATTAC
CAATGGCATTGTACTGATAATG

L'ADN génomique est maintenu majoritairement dans sa forme "B": la plus stable

Tétrade de guanine: séquences contenant quatre suites de trois guanines ou plus.



D'autres structures sont possibles et visualisées in vivo

- *Liées à la séquence de nucléotides sous-jacente*
- *Prédites dans certaines régions du génome (répétitions)*
- *Difficile à en connaître l'étendue...*

Elles pourraient aussi influencer

- *Initiation et vitesse de réplication*
- *Apparition de variations génétiques (mutations)*
- *La densité en histones*
- *La vitesse de la transcription*

GGGAAGGGTCGGGTTAGGG
CCCTTCCCAGCCCAATCCC

Structure de l'ADN

4- Principes d'organisation du génome humain

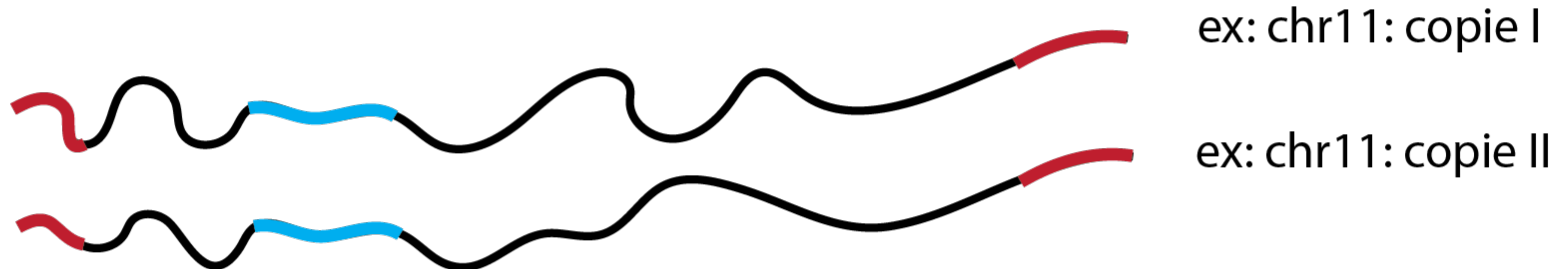
Principes d'organisation du génome humain

1- les chromosomes

- > Le génome humain haploïde est constitué de 3.3 milliard de paires de bases
- > L'entier du génome est distribué en 24 chromosomes dont 22 autosomes (1-22) et 2 chromosomes sexuel (X, Y)
- > structure de base d'un chromosome



- > Chaque autosome est present en 2 copies dans une cellule somatique humaine (44 autosomes)



- > Il y a 2 chromosomes sexuels (soit XX, soit XY) par cellules somatique humaine
- > Au total, on retrouve donc 46 chromosomes par cellule somatique humaine

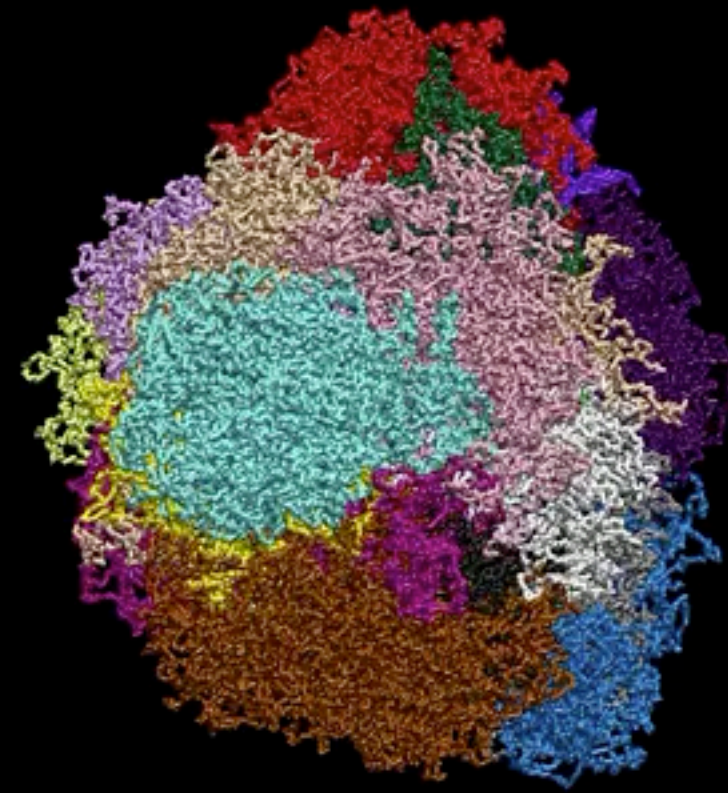
Principes d'organisation du génome humain

2- L'ADN dans le noyau

***A QUOI RESSEMBLE UN CHROMOSOME DANS LE NOYAU D'UNE
CELLULE EN INTERPHASE (90% DU TEMPS)***

Principes d'organisation du génome humain

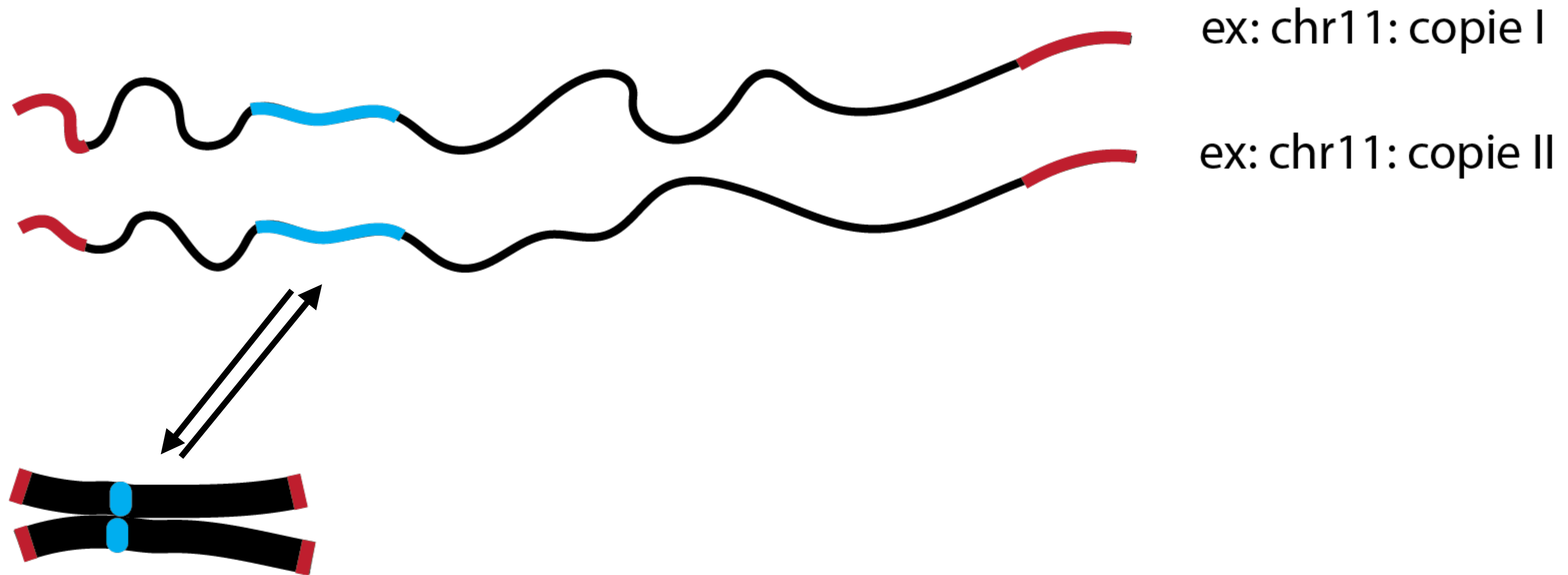
2- l'ADN dans le noyau



Principes d'organisation du génome humain

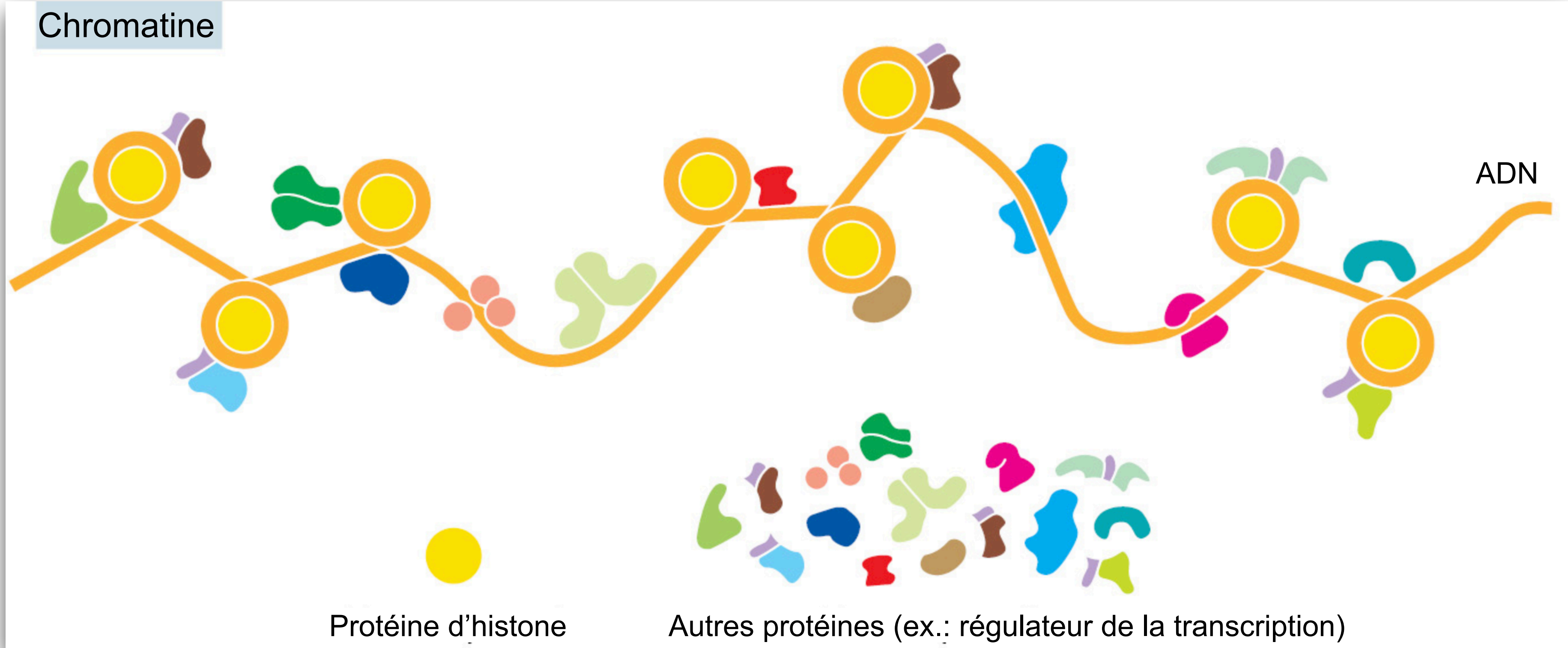
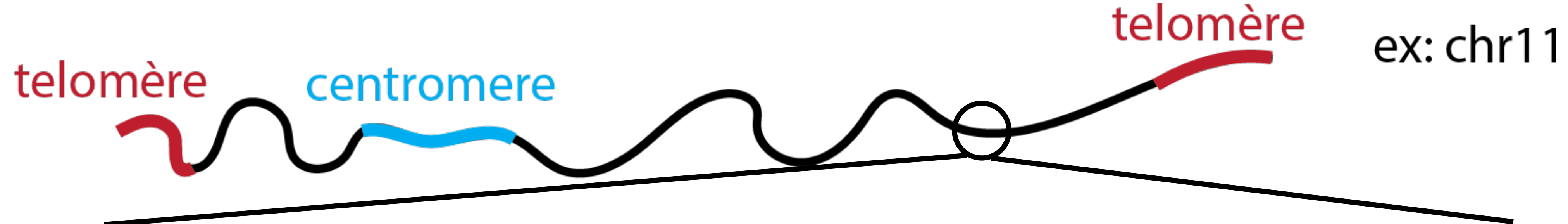
2- L'ADN dans le noyau

Les chromosomes se condensent durant la mitose mais pas durant le reste du cycle cellulaire!!!



Principes d'organisation du génome humain

3- La chromatine (a suivre dans le cours IV de la Prof. Valentini)



Adapté de Molecular Biology of the Cell, 7th edition

Principes d'organisation du génome humain

3- Vue d'ensemble

- *Le génome humain est composé de 22 autosomes (1-22) et de deux chromosomes sexuels (X,Y)*
- *Les chromosome sont constitués d'ADN et de protéines*
- *Les chromosomes ressemblent à des pelotes de laine*
- *Les chromosomes existent dans leur forme condensées durant la mitose et la méiose*
- *Quel en est le contenu?*
Comment lier les milliers de maladies génétiques au génome?

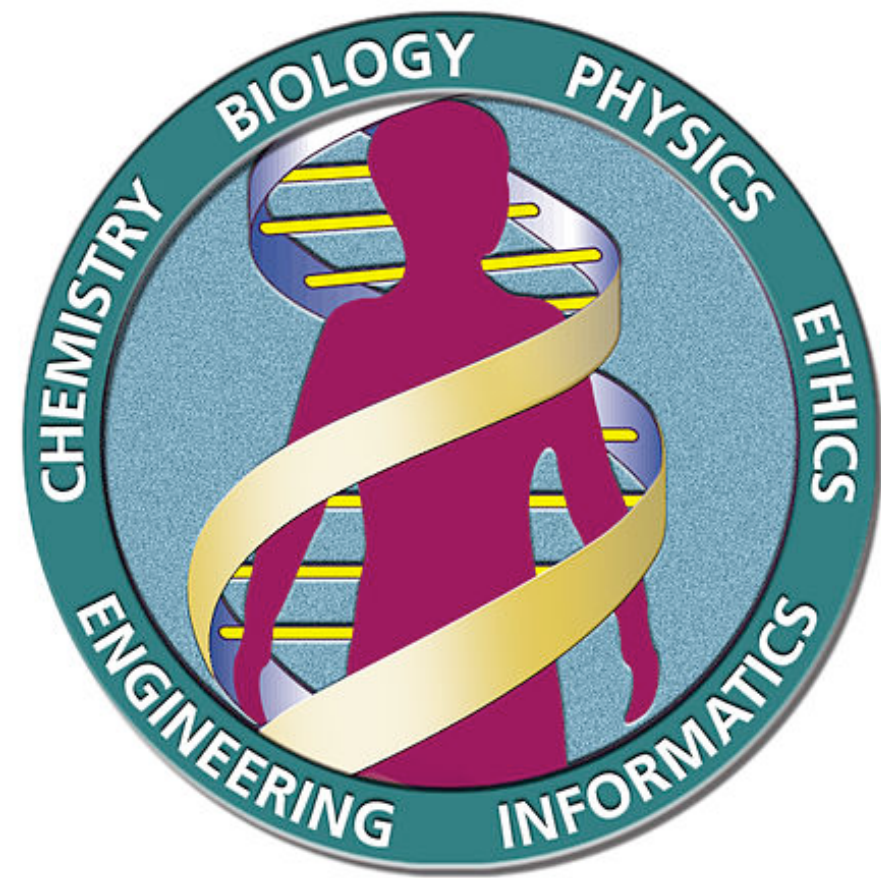
Structure de l'ADN

5- Le séquençage du génome humain

Le génome humain

1- Séquencage

Une initiative publique (NIH)



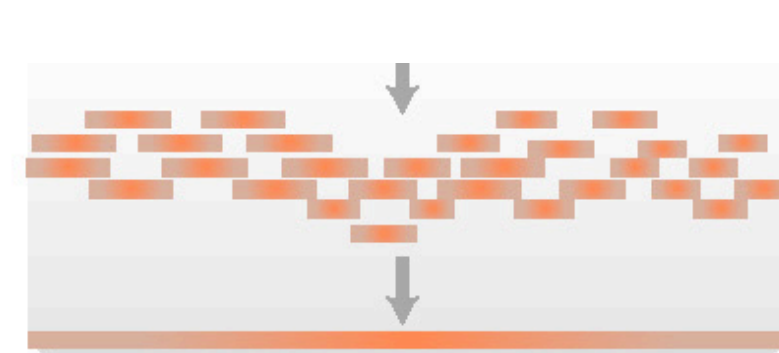
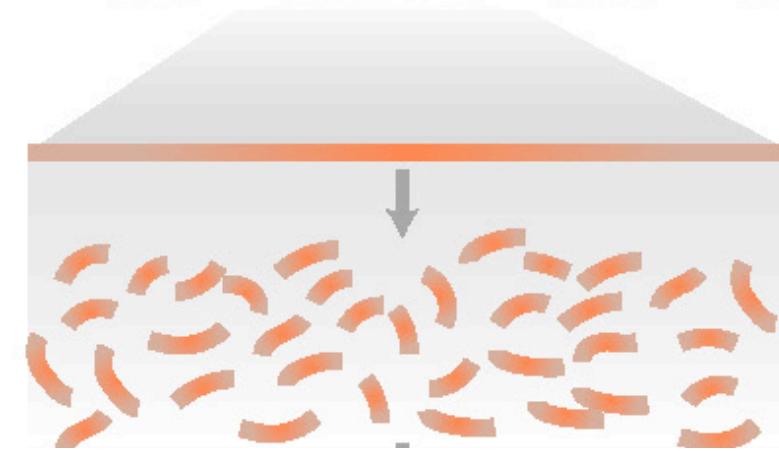
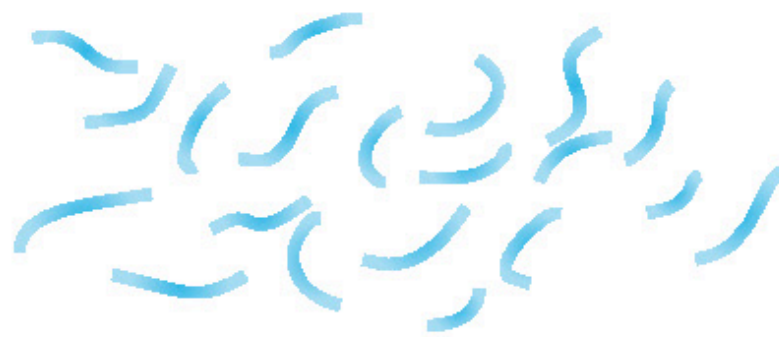
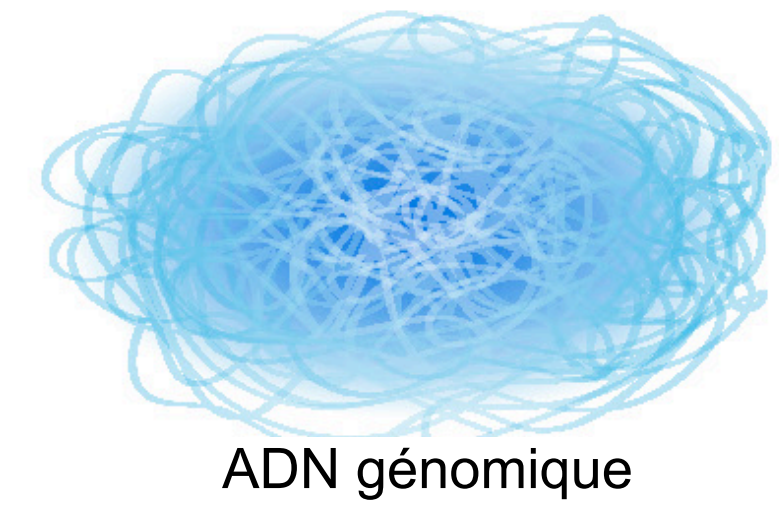
Fragmentation de l'ADN génomique de cellules humaines de plusieurs individus

Insertion des fragments dans des chromosomes artificiels de bactéries (clones) et amplification de chaque clone de chromosomes artificiel dans des cultures de bactéries distinctes

Fragmentation des clones individuels en plus petits fragments d'ADN

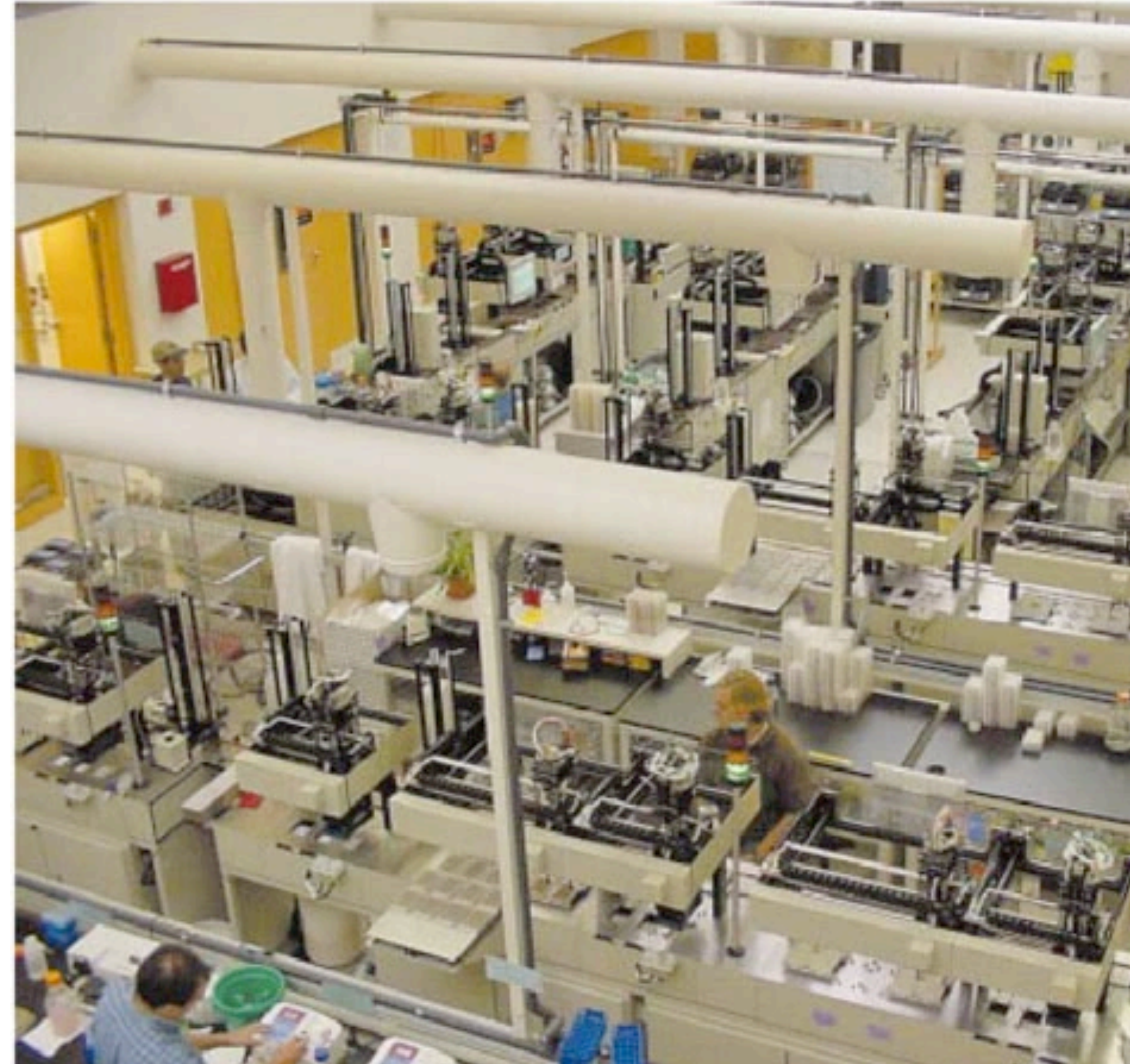
Séquencage des petits fragments d'ADN et assemblage des séquences d'ADN de ces petit fragments par leurs extrémités chevauchantes -> reconstitution de la séquence d'un clone

Assemblage des clones entre eux grâce à leur séquence se chevauchant



Séquence de référence

* Dans la version de l'initiative privée, on produit directement des petits fragments, sans passer par des clones, en mettant davantage de moyens techniques sur la partie informatique d'assemblage des séquences entre elles



Une initiative privée (CELERA)



CELERA
an Apptera Corporation Business

Le génome humain

1- Séquencage

- Début: 1990
- Cout: 3'000'000'000\$
- 20 institutions de 6 pays
- Matériel génétique: mixe

WANTED
20 Volunteers
to participate in the
Human Genome Project
a very large international scientific research effort.

The goal is to decode the human hereditary information (*human blueprint*) that determines all individual traits inherited from parents. The outcome of the project will have tremendous impact on future progress of medical science and lead to improved diagnosis and treatment of hereditary diseases.

Volunteers will receive information about the project from the Clinical Genetics Service at Roswell Park, and sign a consent form before participating.

No personal information will be maintained or transferred.

Volunteers will provide a one-time donation of a small blood specimen. A small monetary reimbursement will be provided to the participants for their time and effort.

Individuals must be at least 18 years of age.
Persons who have undergone chemotherapy are not eligible.

ROSWELL PARK
CANCER INSTITUTE

For more information please contact the
Clinical Genetics Service
845-5720 (9:00 am - 3:00 pm)
March 24 - 26, 1997

Premiere version:
Annoncée: juin 2000
Publication: février 2001

Version final:
Annoncée: avril 2003
Publiée: octobre 2004



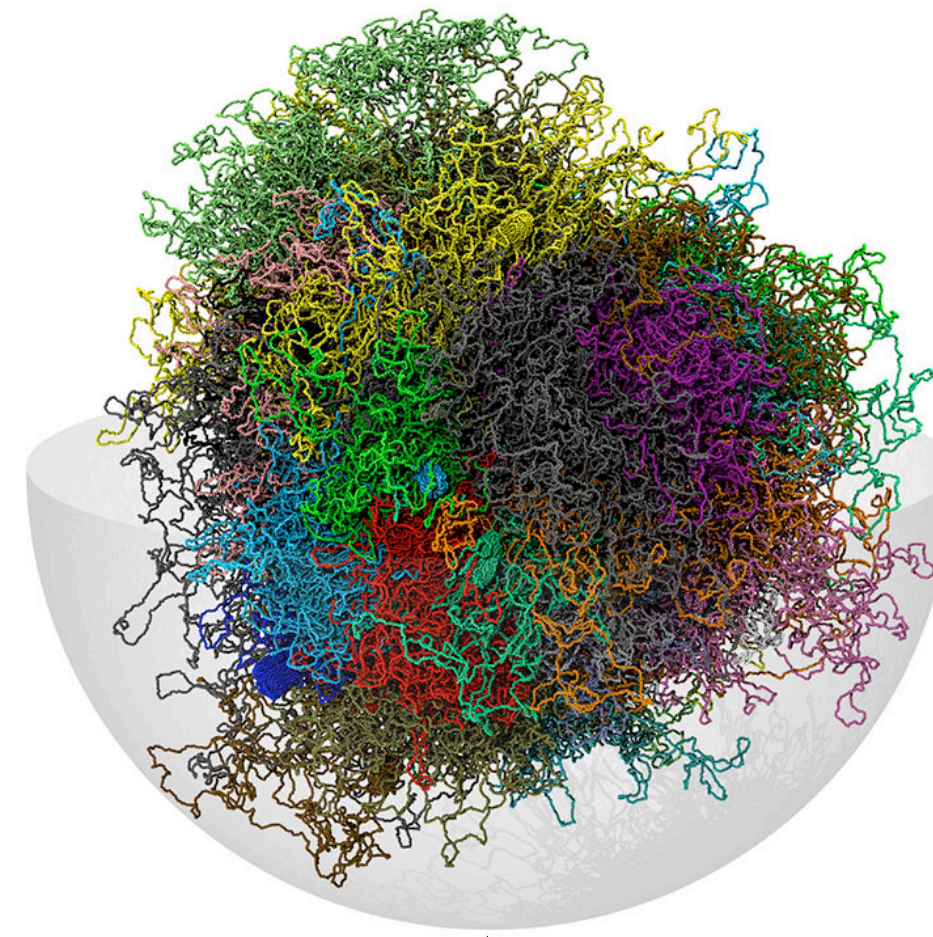
Le génome humain

2- Annotations



“The book of life” au centre Sanger: 109 gros livres de 1000 pages dans une taille d’écriture juste lisible

Chromosome: 1,2,3,4,5,6,.....



Le double est stocké dans chaque noyau d’un diamètre de **6µm**

3.3 milliard de paires de bases, donc de code: il faut tout annoter et voici les surprises qui sont apparu au fil des années

- > Il n’y a **moins** de gènes codant qu’attendu: 20’000 gènes, comme chez les autres animaux
- > Les gènes n’occupent que **1.2%** du génome (part codante)
- > Il y a beaucoup de séquences **répétées**: le génome n’est pas complet avec cette version!
- > Il y a des millions de séquences **régulatrices**
- > Les changements de régulation est ce qui contrôle l’évolution des animaux

Le génome humain

3- Développement

A- Technologie de séquençage de masse

Short read: 50-500pbs: Illumina



Long reads: 5'000-1'000'000pbs:

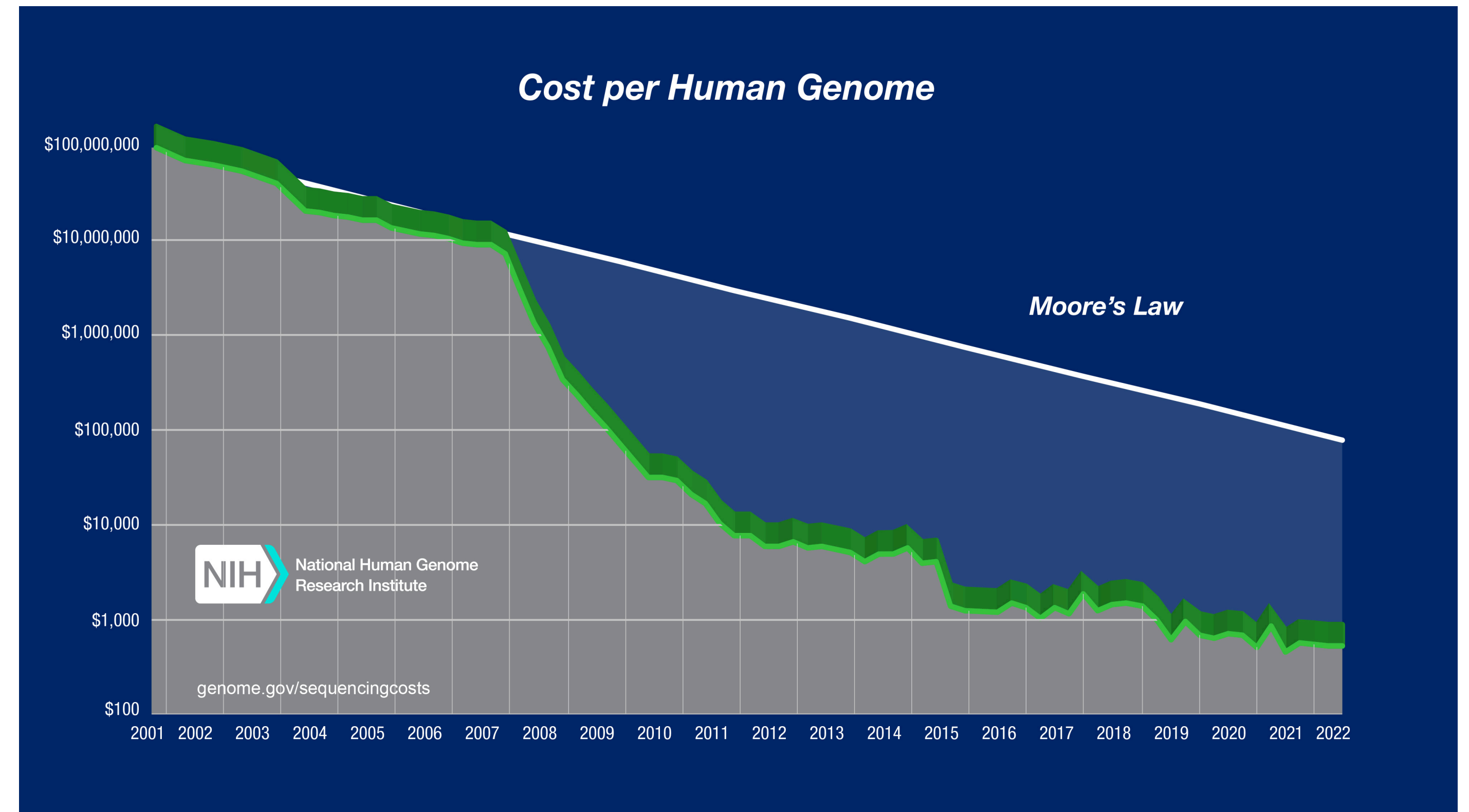
PACBIO



Nanopore Sequencing



B- Coût du séquençage (100\$/génomme en 2023, 600\$ pour des privés)



Le génome humain

1- Séquencage

Première version:
Annoncée: juin 2000
Publication: février 2001

Version final:
Annoncée: avril 2003
Publiée: octobre 2004

Dernière version (sans trou):
Chaque chromosome de bout en bout:
1er avril 2022



Structure de l'ADN

6- Le génome humain: applications

Le génome humain: applications

3- Applications médicales: gènes responsables des maladies

Gènes liés à des maladies rares monogéniques

(*Mucoviscidose, Myopathie de Duchenne,...*)

1990: 70 pré-génome (approche de gènes candidats)

2003: 1700

2020: >5000

Genes liés à des maladies fréquentes polygéniques

(*Diabète, schizophrénie, ...*)

2003: 8 (L'effet d'un variant est faible)

↓ *Méthodes de séquençage*
↓ *Taille des cohortes (prix du séquençage)*

Variants fréquents

Diabètes de type 2: 403

Maladie inflammatoire des intestins: 273

Schizophrénie: 245

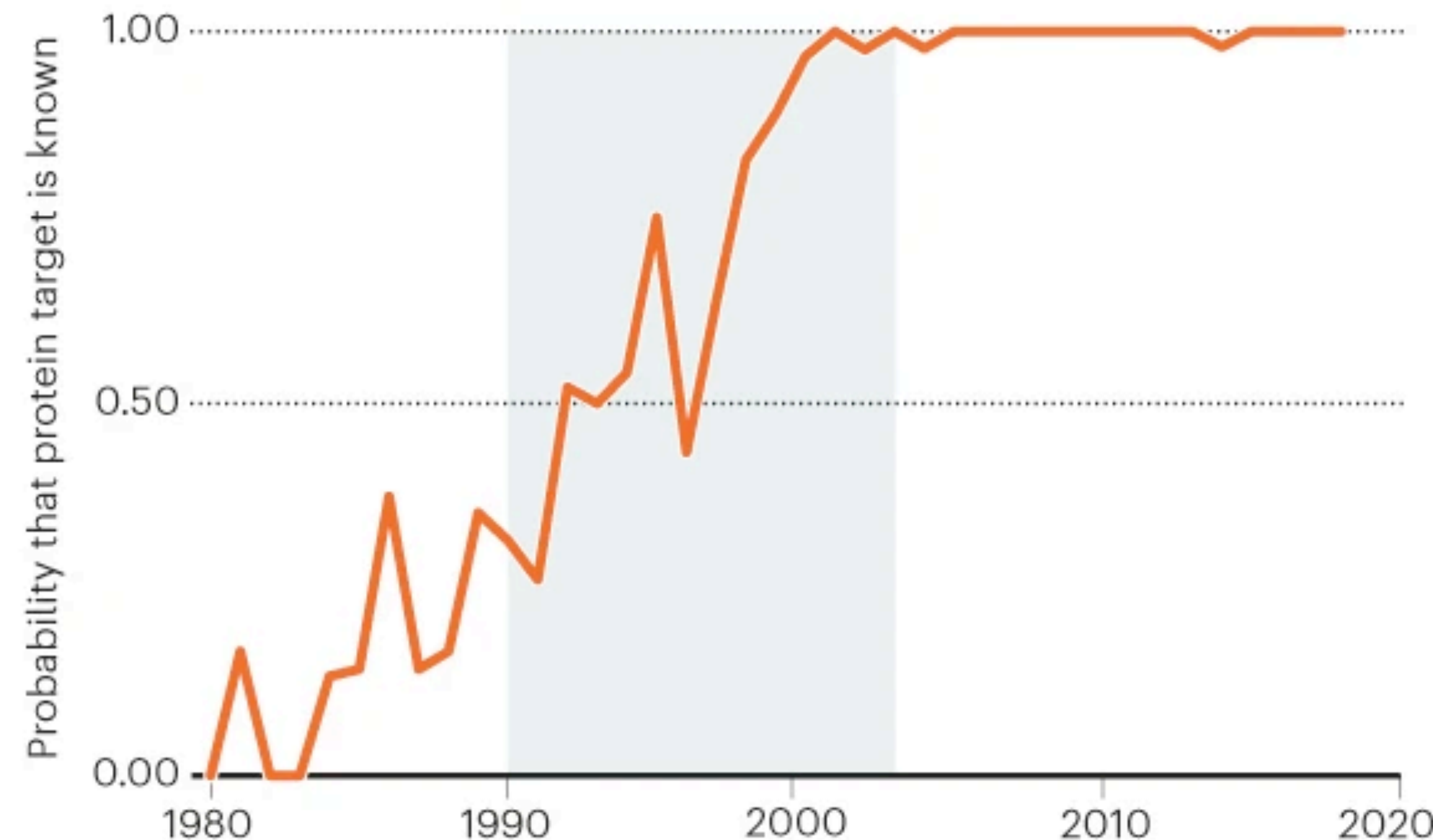
Variants rare

Schizophrénie: 10

Retard intellectuel: 150

Drug targets

Since 2001, nearly 100% of US drugs licensed in any given year have had all their potential protein targets identified.



*Including single nucleotide polymorphisms, pseudogenes, non-coding RNAs, promoters and so on.

©nature

Le génome humain: applications

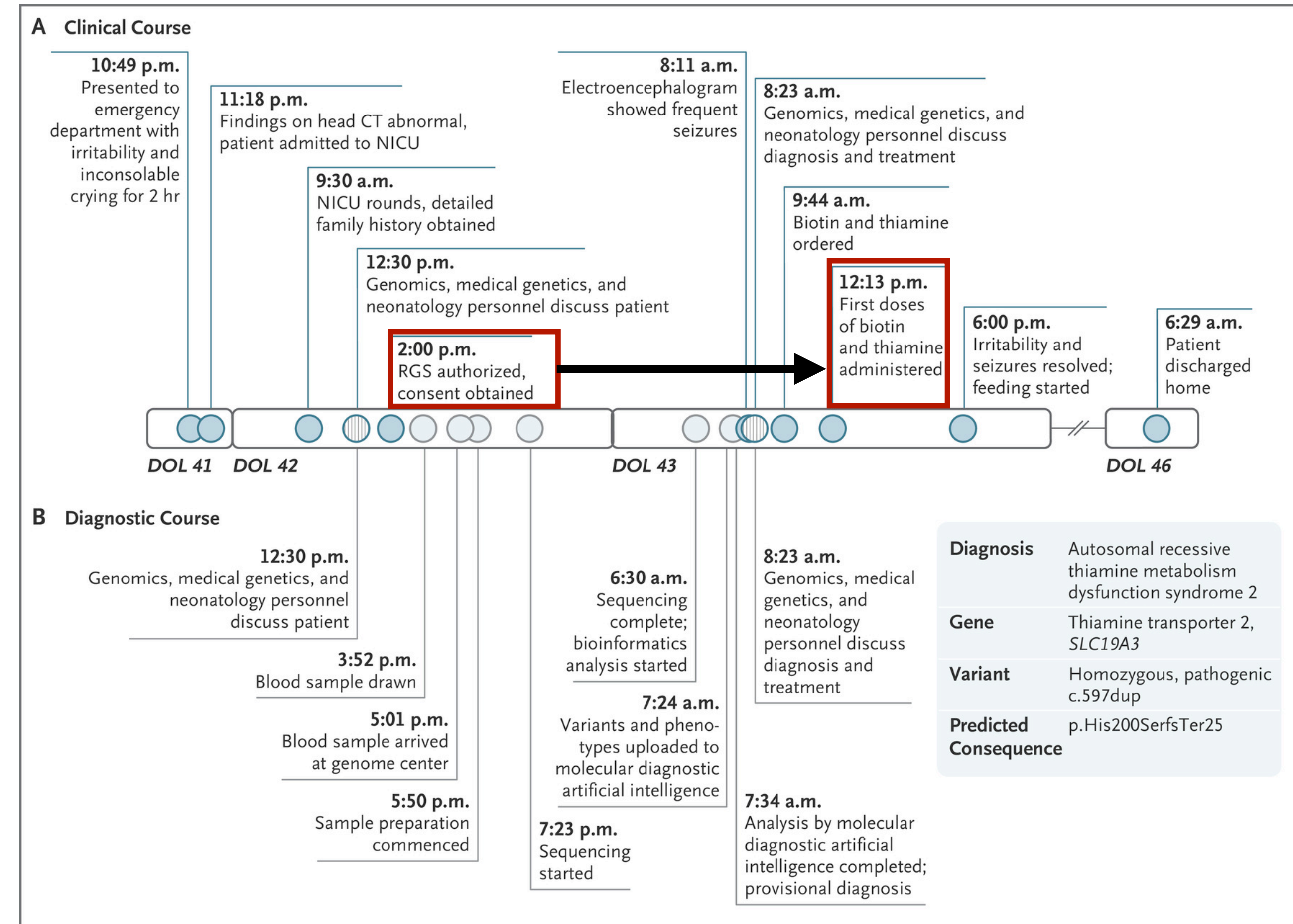
3- Applications médicales

Nouveau né / enfant affecté par une pathologie potentiellement génétique:

Exemple: Un nourrisson âgé de 5 semaines admis pour pleurs inconsolables, atypiques et irritabilité (N Engl J Med 2021; 384:2159-2161)

Projet: A New York et en Grande Bretagne, un projet qui commence cette année vise à séquencer le génome 200'000 bébés (indépendamment de leur état de santé) afin d'identifier tout les problèmes génétiques traitables avant qu'ils se manifestent: 500-1'000 bébés pourraient ainsi être traités (doi: 10.1126/science.adg2659)

Séquençage du génome de tumeurs pour trouver les médicaments les plus adaptés



Structure de l'ADN

No. 4356 April 25, 1953

NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

³ Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., **11** (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{3,4} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on inter-atomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

738

NATURE

April 25, 1953 Vol. 171

King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge. April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 84 (1953).

² Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 634 (1952).

³ Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).

Le prochain cours:
comment l'ADN se
réplique

Il n'a pas échappé à notre attention que l'appariement spécifique des bases que nous avons proposé suggère immédiatement un mécanisme possible de répllication pour le matériel génétique.

