

Biologie Moléculaire



La réplication de l'ADN

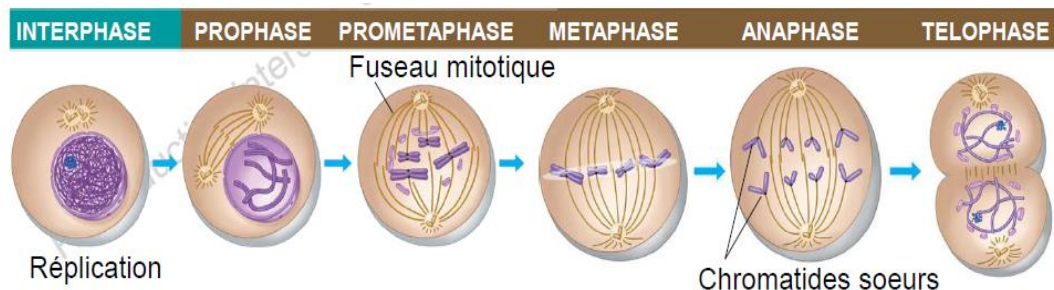
I. Rappels sur la mitose

Une cellule **transmet** son patrimoine génétique par **division cellulaire** (**mitose**).

La réplication est **couplée** au **cycle cellulaire**, qui comprend **deux phases principales** :

- **Interphase** (G1, S et G2) : avec en **phase S** la **réplication** de l'ADN.
- **Mitose** : **répartit** les chromatides des chromosomes entre deux cellules filles.

1. **PROPHASE** : **disparition** du noyau et **condensation** des chromosomes.
2. **METAPHASE** : **alignement** des chromosomes à **deux chromatides** à l'équateur.
3. **ANAPHASE** : **migration** de chaque chromatide du même chromosome à un pôle opposé de la cellule.
4. **TELOPHASE** : **division** de la cellule mère en deux cellules filles **génétiquement identiques**.



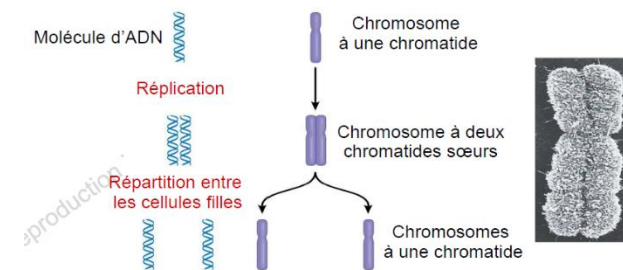
II. Rôle et propriétés de la réplication

La réplication est nécessaire pour la division cellulaire

Elle permet de **dupliquer le génome** d'une cellule avant la division :

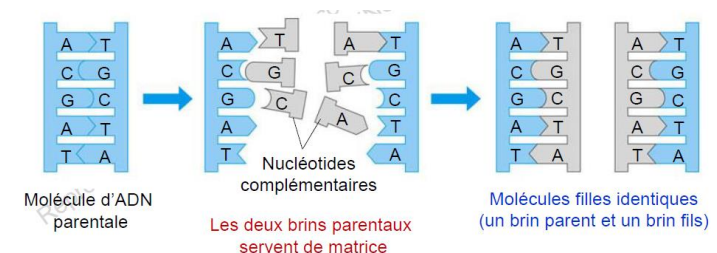
1. **Avant** : La cellule possède **2n chromosomes à une chromatide**
2. **Après** : La cellule possède **2n chromosomes à deux chromatides**

Chaque cellule fille va hériter d'une **copie du génome de la cellule mère**.



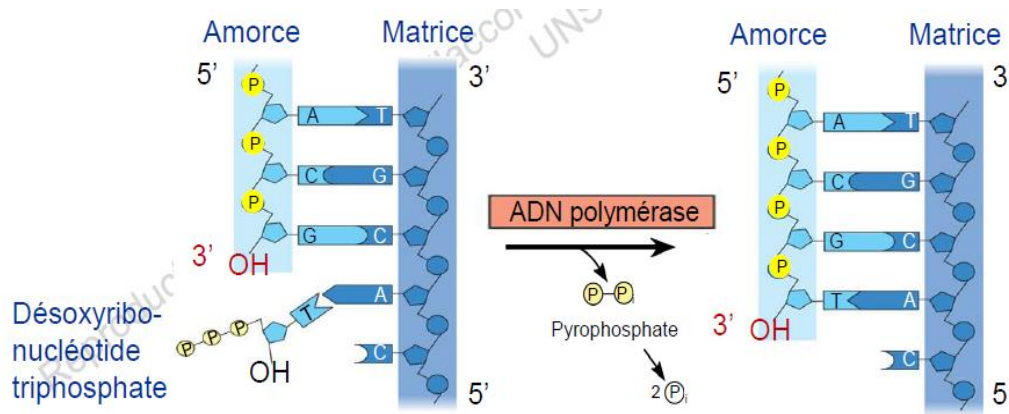
Le **modèle de la réplication** découle de la structure de l'ADN : elle est rendue possible par la **structure secondaire de l'ADN**, comme l'énoncent **Watson et Crick** : « *La complémentarité des bases suggère un mécanisme de copie du génome* ».

La double hélice d'ADN est ouverte et **chacun de ses brins** (brins parents) sert de **modèle** pour la synthèse d'un **nouveau brin** (brin fils).



La réplication :

- Est **semi-conservative** : chaque brin de l'ADN parental sert de **matrice** pour synthétiser un brin fils, chaque **nouvelle molécule** comprend **un brin parental et un brin fils**.
- Repose sur le **principe de complémentarité des bases** : les nucléotides **complémentaires du brin parent** sont reliés un à un.
- Utilise des désoxyribonucléotides triphosphate (**dNTPs**) comme substrats.
- Nécessite un brin d'ADN **matrice**, des **amorces** pour initier la réplication, une **ADN polymérase**, des **dNTPs**.



ATTENTION : La **polymérase δ/ϵ** ne peut relier les dNTPs qu'à une **extrémité 3'-OH préexistante** du brin fils. Une autre ADN polymérase (**polymérase α**) fournit cette extrémité en synthétisant un court fragment d'ADN (**amorce**) à partir du brin parent.

La polymérase ne **synthétise** les **brins fils** que dans le **sens 5'-3'**

La polymérase **lit** la **matrice** dans le **sens 3'-5'**

La polymérisation est assurée par l'ADN polymérase δ/ϵ qui nécessite une amorce synthétisée par la polymérase α

III. Les étapes de la réplication

A. Étape d'initiation

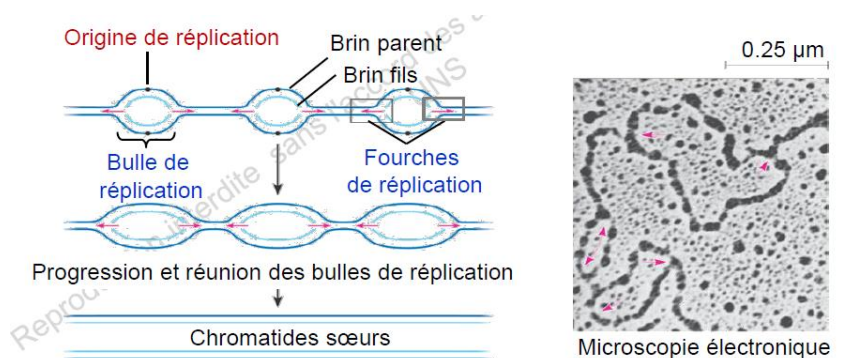
La réplication nécessite l'**ouverture** de la double hélice.

L'**initiation** de la réplication se fait en de **nombreux points (origines de réplication)** sur un chromosome.

La double hélice est ouverte (les deux brins parents sont séparés) par des **hélicases** pour former de **multiples bulles de réplication**.

Chaque bulle de réplication comprend **deux fourches de réplication**.

La réplication est bidirectionnelle à partir de chaque point d'initiation



B. Étape d'élongation

Les brins d'une hélice d'ADN sont **antiparallèles** : à l'extrémité **5'-P** d'un brin correspond l'extrémité **3'-OH** de l'autre brin.

Ceci est valable d'une part entre les **deux brins parents** et d'autre part entre **un brin parent** et le **brin fils** dont il permet la synthèse.

Or la synthèse ne peut se faire qu'à partir d'une **extrémité 3'-OH libre** !

La réplication se fait toujours **de l'extrémité 5' à l'extrémité 3'**.

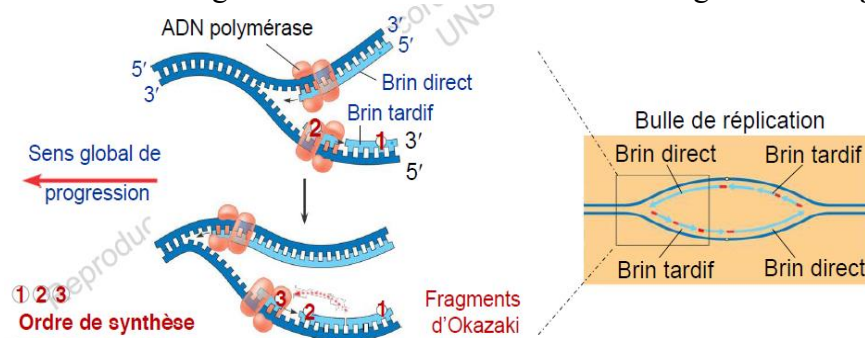
Les **amorces** sont synthétisées dans le sens **5'-3'** par l'ADN **polymérase alpha**, afin de fournir les **premières extrémités 3'-OH du nouveau brin** pour que la **polymérase δ/ϵ** puisse commencer son travail.

La **réplication** = synthèse des brins = polymérisation est **SIMULTANEE** sur les deux brins mais **ASYMETRIQUE** !

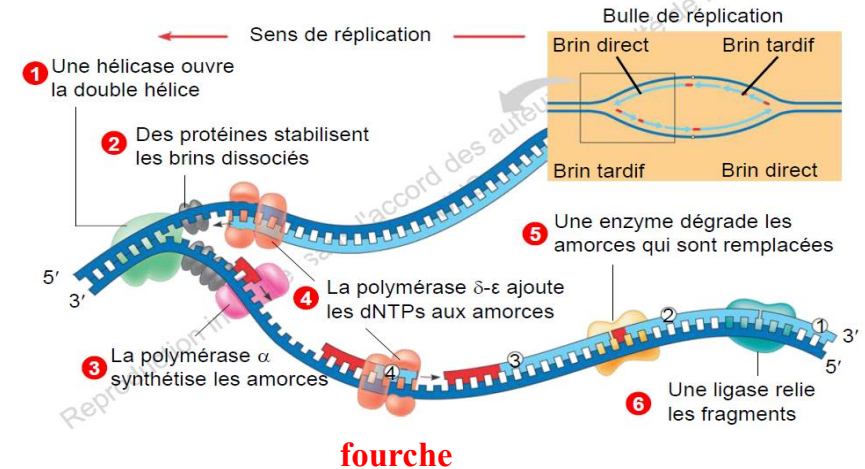
ATTENTION : Au niveau de chaque fourche, la réplication se fait en **sens opposé** :

- **Brin direct** (*en haut sur le schéma*) : synthétisé **en continu** à partir d'une seule amorce. Par rapport à la progression de la fourche, un brin **direct** est **correctement orienté** pour être synthétisé dans le sens **5'-3'** à partir d'une seule amorce !
- **Brin tardif** (*en bas sur le schéma*) : synthétisé **par fragments** à partir de **plusieurs amorces** réunies par la suite (= **fragments d'Okazaki**). L'orientation de ce brin oblige la réplication à progresser dans le **sens opposé** à la progression de la fourche. Pour une synthèse qui respecte le sens **5'-3'**, la réplication se fait ainsi dans **l'autre direction** à partir de **plusieurs amorces**. La polymérase ajoute les dNTPs à une première amorce dans le sens opposé à la progression de la fourche, **recule** et **recommence** au fur et à mesure !

Les amorces sont ainsi produites **au fur et à mesure** de l'avancée de la fourche. Les fragments seront ensuite **reliés** entre eux grâce à une **ligase**.



Le brin direct d'une fourche sera le brin tardif de l'autre



Au cours de la réplication les **amorces** sont **dégradées**. Le trou est comblé par la **polymérase δ/ϵ** qui avance depuis une autre amorce. Les fragments sont ensuite reliés par l'**ADN ligase** par des **liaisons 3'-5' phosphodiester**.

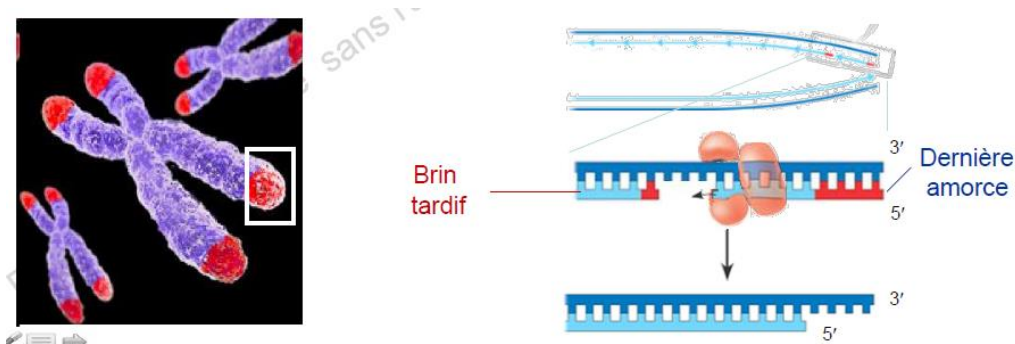
C. Étape de terminaison

La terminaison de la réplication pose un problème

Les **amorces** servant à la **réplication du brin tardif** sont **dégradées**. Le trou est comblé par la **polymérase δ/ϵ** qui avance depuis une **autre amorce**.

Mais à l'extrémité des chromosomes (**télomères**), une fois la dernière amorce du brin tardif dégradée apparaît une **brèche** qui **ne peut plus être comblée** !

L'extrémité des chromosomes va **se raccourcir** de plus en plus à chaque division et au-delà d'un **seuil critique**, la cellule **arrête de se diviser et meurt**.

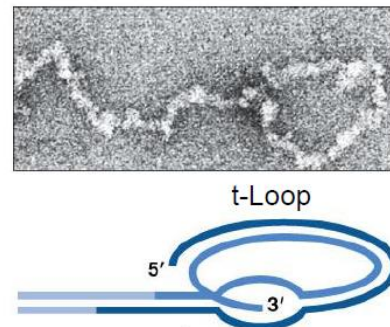
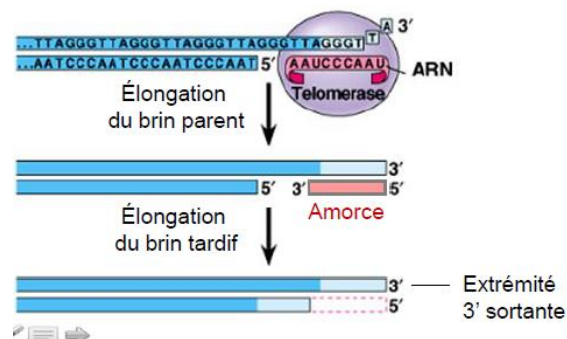


La télomerase permet la réplication complète des télomères

Cette enzyme **synthétise de l'ADN à partir d'ARN (reverse transcriptase)**. Elle est dotée d'un **ARN matrice complémentaire des répétitions télomériques**.

Elle peut ainsi s'apparier au brin parent et **l'allonger dans le sens 5'-3'**.

Une amorce peut **s'apparier au brin allongé**, la brèche est comblée et **l'amorce dégradée**. Le brin parent reste plus long (**extrémité 3'-sortante**) et forme une structure en boucle (**t-Loop**) protégeant le chromosome !



IV. Fidélité de la réplication

La fidélité de la réplication est assurée par **trois mécanismes**.

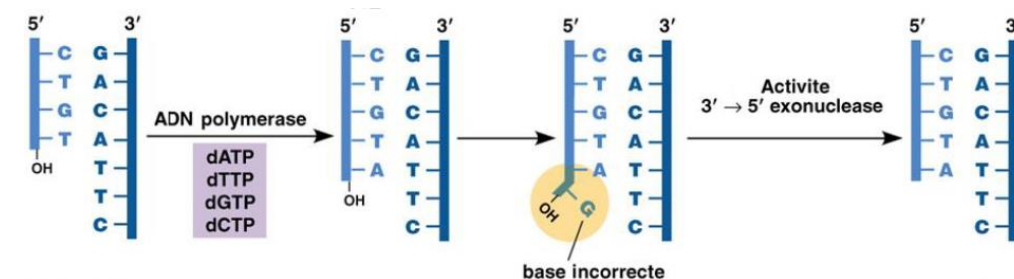
A. La sélection stricte des bases complémentaires de la matrice

Elle est assurée par le **site actif** des polymérases **alpha** et **delta/epsilon**.

B. L'activité de correction d'épreuve (proofreading)

La **polymérase delta/epsilon** détecte et répare aussitôt les erreurs qu'elle fait car elle peut **exciser un nucléotide dans le sens 3'-5'** (**activité 3'-5' exonucléasique**).

La **polymérase alpha** en est **dénuée** et les amorces qu'elle synthétise pour initier la réplication sont **dégradées** car elles **peuvent contenir des erreurs**.



C. Le système MMR (Mutation Mismatch Repair)

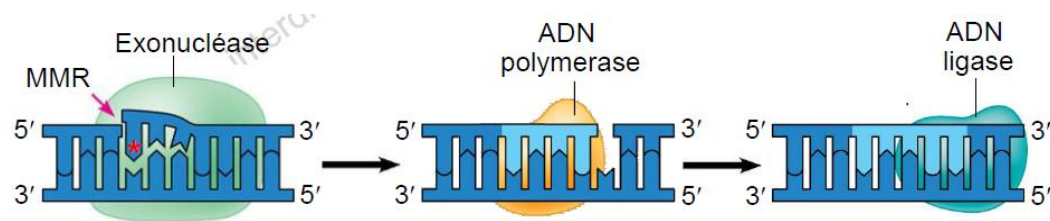
Il **détecte** et permet la **réparation** d'erreurs échappant à la polymérase (**substitutions** ou **déragepé réplcatifs** liés aux **microsatellites**).

Il est constitué des protéines **MutS**, **MutL** et **MutH** (*E. Coli*) ou **d'homologues**.

Il reconnaît l'erreur (*) sur le brin fils et le coupe (activité **endonucléase**).

Une **exonucléase** peut dégrader un fragment contenant l'erreur.

Le fragment est ensuite re-synthétisé par l'**ADN polymérase**.



D. Erreurs liées à la réplication

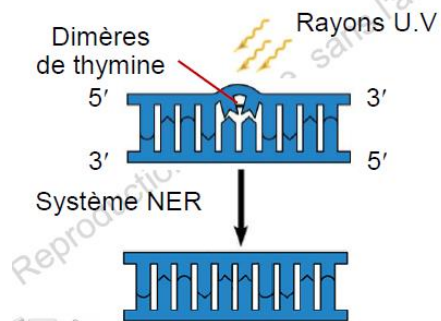
Malgré ces mécanismes, des erreurs peuvent persister

Sans réparation, elles s'accumuleraient au fur et à mesure des divisions.

Les différents types de mutations sont pris en charge par des **systèmes de réparation dédiés**.

Par exemple, le **système NER** (*Nucleotide Excision Repair*) détecte et répare une partie des mutations liées à l'**exposition aux rayons U.V.**

Sa déficience entraîne une **hypersensibilité cutanée aux U.V.**, l'**accumulation de mutations** dans ces cellules et l'apparition de **cancers cutanés précoces**.



Xeroderma Pigmentosum ou maladie des enfants de la lune (Système NER déficient)



V. Points clés

La réplication de l'ADN est nécessaire à sa transmission.

Elle a lieu au cours du cycle cellulaire en **phase S avant la mitose**.

Elle est **semi-conservative** : chaque brin d'ADN sert de **modèle** pour synthétiser un nouveau **brin fils**.

Elle repose sur la **complémentarité des bases**.

Elle est **incomplète** dans la **plupart des cellules** (vieillesse cellulaire).

La télomérase n'est présente que dans les cellules souches ou cancéreuses

Elle doit être le plus **fidèle** possible.

Trois mécanismes successifs assurent cette fidélité.

Mais des **erreurs de réplication** (mutations) **subsistent** malgré tout et **s'accumulent** avec le temps au fur et à mesure des divisions cellulaires.

Voilà pour cette troisième fiche, comprenez bien le mécanisme de la réplication c'est important ☺

J'en connais qui ont intérêt à la connaître par cœur sinon ça va chauffer pour leur matricule !

Et enfin une petite pensée pour ma famille de l'ambiance (par ordre alphabétique hein comme ça pas de jaloux) : Alexandre, Bianca, Julie (qui tombe en sortant de la BU, prévient la prochaine fois STP :p), Killian, Microtubule, Vincent (le plus beau des prénoms <3) et Yana (qui ne lira jamais cette fiche :p).

Bon courage à tous, ne lâchez rien, la Biomol vous aime !!