

Biologie Moléculaire

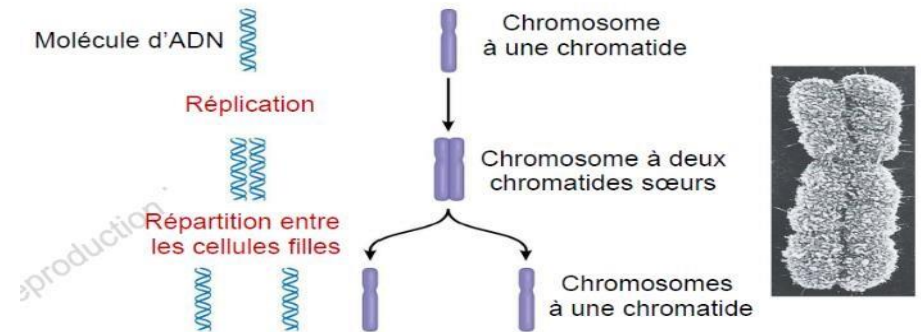
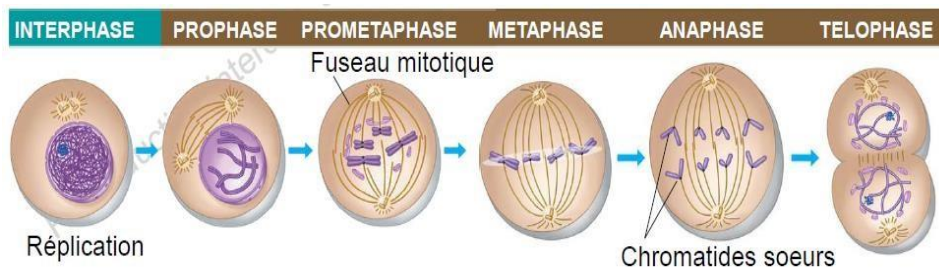


C – Réplication de l'ADN

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 génétiquement identiques



Le **modèle de la réplication** découle de la structure de l'ADN : elle est rendue possible par la **complémentarité des brins de l'ADN**

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).

II. Rôle et propriétés de la réplication

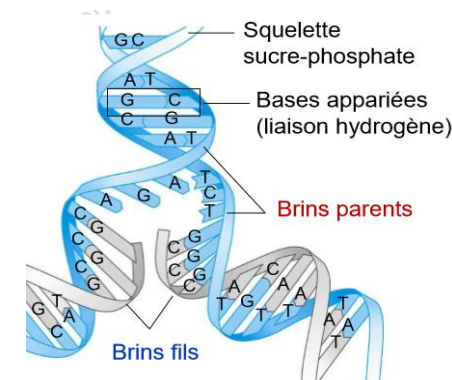
La réplication est nécessaire pour la division cellulaire

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

Avant : La cellule possède **2n chromosomes à une chromatide**

Après : La cellule possède **2n chromosomes à deux chromatides**

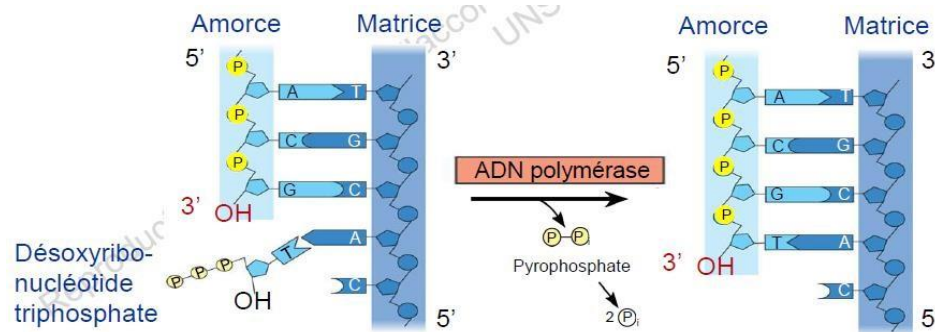
Chaque cellule fille va hériter d'une **copie du génome de la cellule mère**.



Caractéristiques de 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.

Elle 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'**

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

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

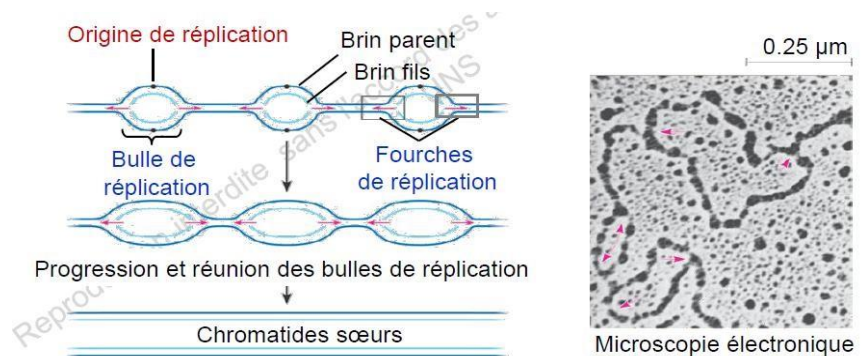
La réplication nécessite l'**ouverture** de la double hélice.

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 **héllicases** pour former de **multiples bulles de réplication**. Chaque bulle de réplication comprend **deux fourches de réplication**.

1 origine = 1 bulle = 2 fourches

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



B. Étape d'élongation

La **réplication** = synthèse des brins = polymérisation est **SIMULTANÉE** sur les deux brins mais **ASYMÉTRIQUE** !

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.

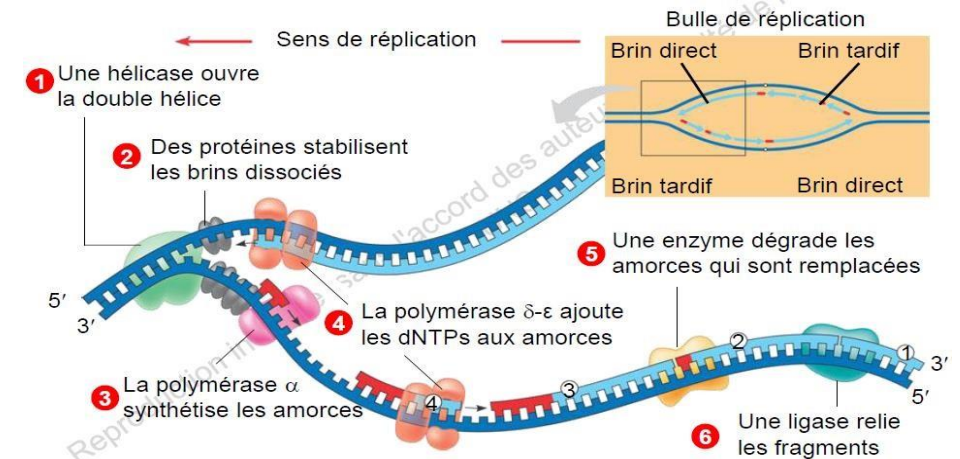
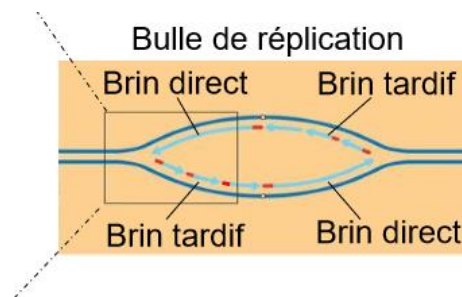
Or la synthèse ne peut se faire qu'à partir d'une extrémité 3'-OH libre !

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

Par rapport au sens de progression d'une fourche, on a donc un brin correctement orienté. Il est appelé **brin direct**

L'orientation de l'autre brin oblige la réplication à progresser dans le sens opposé à la progression de la fourche. Il est appelé **brin tardif**

ATTENTION : LE BRIN DIRECT D'UNE FOURCHE SERA LE BRIN TARDIF DE L'AUTRE FOURCHE



(SCHEMA LE PLUS IMPORTANT DE LA FICHE A BIEN CONNAITRE ET COMPRENDRE ++++)

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**

La réplication du brin tardif est discontinue et rétrograde

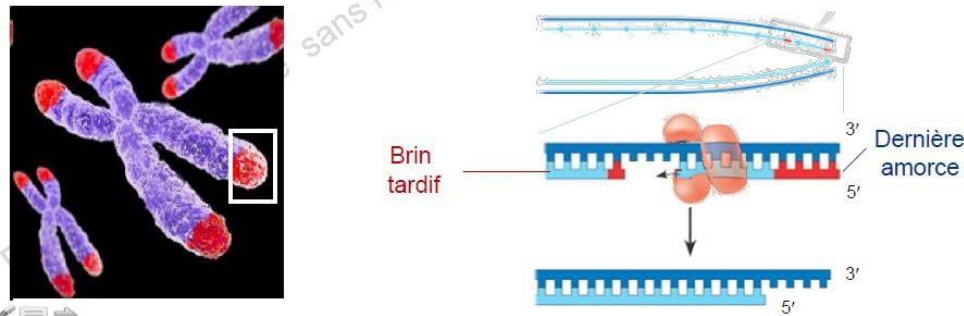
C. Étape de terminaison

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.

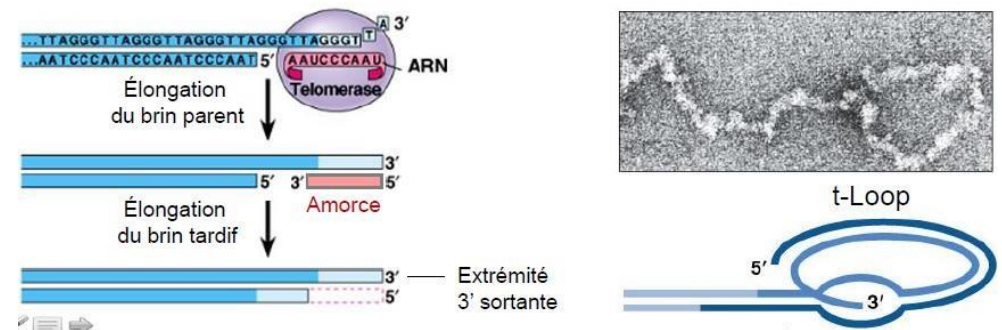


Sauf que la télomérase est là pour nous sauuuuuuver car elle permet la réplication complète des télomères

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 successifs**

1) La **sélection stricte des bases complémentaires de la matrice**. Elle est assurée par le **site actif** des polymérases α et δ/ϵ

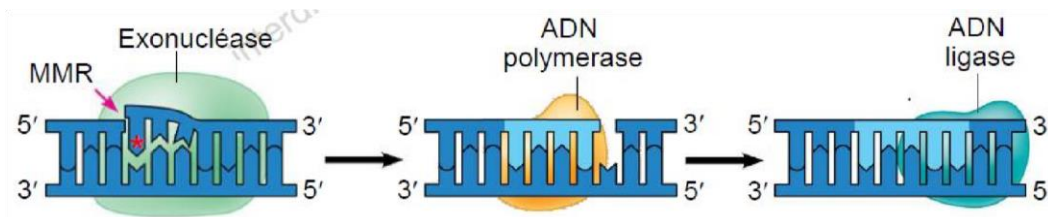
2) L'**activité de correction d'épreuve (proofreading)**

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

3) Le système MMR (Mutation Mismatch Repair)

Il **détecte** et permet la **réparation** d'erreurs échappant à la polymérase (**substitutions** ou **dérage réplicatifs** 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**). Le fragment est ensuite **resynthétisé par l'ADN polymérase**



V. Erreurs liées à la réplication

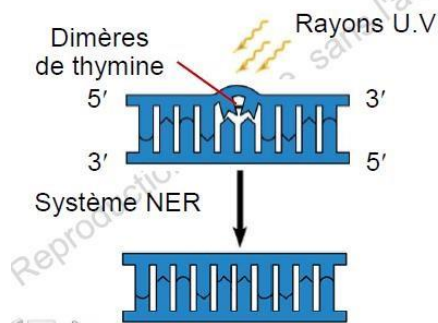
Malgré ces mécanismes, des erreurs peuvent persister

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)



VI. 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.

FIIIIIIIINNNNN

La partie C du cours est vraiment génial je trouve personnellement, c'était ma partie préférée l'année dernière. C'est une partie assez facile et intéressante qui mérite d'être bien bossée car elle tombe au concours ;P Du coup je dédicace toute la famille biomol en partant des grand-pères Pierre Bousquel et Sylvain Térol, les vieux Louise Sabatier et Vincent Hébrard et pour finir mon CO-TUT Baptiste Delaunay. La famille Biomol s'aime et vous aime aussi <3. Je vous ai mis quelques photos du coup en bas pour vous l'illustrer.

