

# BIOLOGIE MOLECULAIRE

## FICHE TUT RENTREE COURS 1

### A) INTRODUCTION

TOUT ÊTRE VIVANT EST CONSTITUÉ DE CELLULES (UNITÉ DE BASE DU VIVANT) COMPRENANT AU MINIMUM :

- \* Une Membrane lipidique: sépare l'intérieur de l'extérieur de la cellule (=ç)
- \* Un Noyau: contient le génome sous forme de chromosomes (=K), constitué de l'ADN: Acide DésoxyriboNucléique
- \* Le Cytosol: liquide entre la membrane et le noyau, est le lieu de nombreuses réactions chimiques
- \* Des Organites: Structures en suspensions dans le cytosol (ex: ribosomes)

Il existe 2 groupes d'êtres vivants

CELLULE EUCARYOTE = ETRE UNI OU MUTI CELLULAIRE (ex : levure)	CELLULE PROCARYOTE = ETRE UNI CELLULAIRE
- 10 à 100 µm de diamètre - Noyau <b>délimité</b> par une membrane - Forme de l'ADN nucléaire : <b>≠ K linéaire</b> - Possède d'autres sous-compartiments délimités par des membranes : organites	- 1 à 10 µm de diamètre - Membrane doublée d'une paroi - Noyau <b>non délimité</b> par une membrane (=nucléoïde) - Forme de l'ADN nucléaire : <b>1 unique K circulaire</b>

### Les 2 types de cellules eucaryotes humaines

SOMATIQUES : <b>DIPLOIDES</b>	GERMINALES = GAMETES (spermatozoïdes / ovocyte) : <b>HAPLOIDES</b>
46K, associés en paires de <u>Chromosomes homologues</u> (23 paires) -> <b>DIPLOIDIE</b> 1 chromosome = 2 <b>chromatides sœurs identiques</b> + 1 centromère	Possède <b>1 K de chaque paire</b> soit 23 K -> <b>HAPLOIDIE</b>
Formées à partir de ç diploïdes grâce à la <u>mitose</u> Ou de ç haploïdes par fécondation	Formées à partir de cellules diploïdes par la <u>méiose</u> : diminue de moitié le nombre de K
22 paires d'autosomes 1 paire de gonosomes : XX : femme XY : homme	22 autosomes 1 gonosome (X ou Y)

1 CHROMATIDE = 1 MOLECULE d'ADN = une hélice à 2 BRINS  
DONC 1 K à 2 CHROMATIDES = 4 BRINS

#### La double origine du génome eucaryote

- NUCLEAIRE :
  - Constitué par l'ADN nucléaire linéaire
  - Transmis par les 2 parents : 1 K de chaque parent par paires
  - Responsable de l'hérédité nucléaire

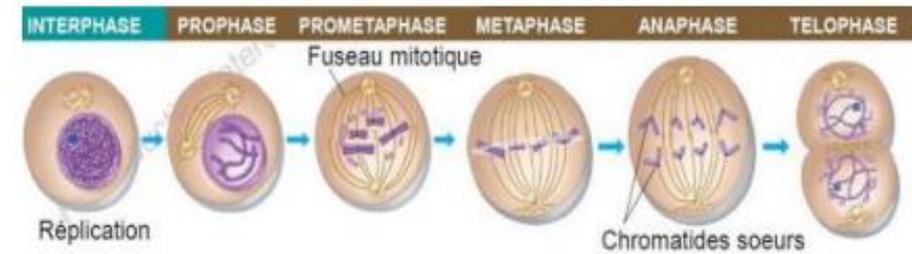
- MITOCHONDRIAL:

- Constitué par l'ADN mitochondrial (ADNmt) circulaire

- Transmis UNIQUEMENT par la mère

- Chaque mitochondrie contient de multiples molécules d'ADNmt ressemblant à celui des bactéries.

- Responsable de l'hérédité maternelle = mitochondriale = cytoplasmique



## I. Propriétés de la Réplication

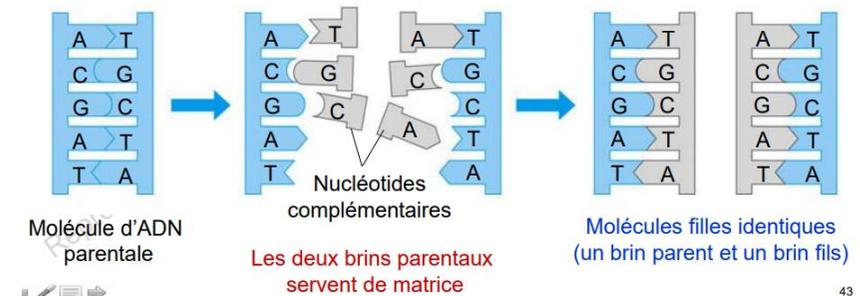
### a) Repose sur la complémentarité des bases

Chacun de ses brins (brins parents) sert de modèle pour la synthèse d'un nouveau brin (fils)

### b) Est semi-conservative

Chaque brin parental sert de matrice pour synthétiser un brin fils

Chaque chromatide contient alors un brin parental et un fils



43

### c) Est asymétrique

Les **brins parents** sont antiparallèles (à l'extrémité 5' d'un brin correspond l'extrémité 3' de l'autre brin) **ET** les **brins fils** le sont aussi

## C) LA REPLICATION DE L'ADN

La cellule transmet son patrimoine par division cellulaire : Mitose

Le cycle cellulaire est divisé 2 phases :

- L'interphase: G1, S et G2, c'est lors de la phase S qu'a lieu **LA**

### **RÉPLICATION**

- La mitose : repartie les chromatides entre les 2 cellules filles

**AVANT LA RÉPLICATION, LA CELLULE POSSÈDE 2n K À 1 CHROMATIDE**

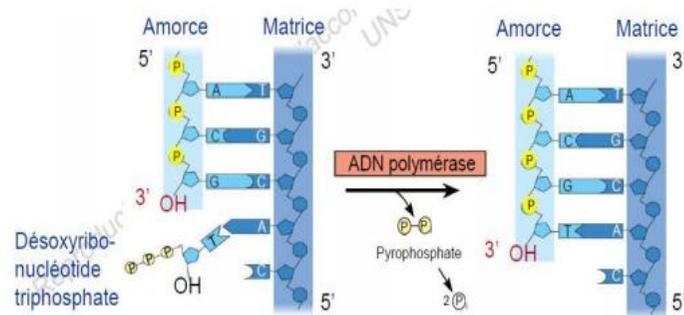
**APRÈS LA RÉPLICATION, LA CELLULE POSSÈDE 2n K À 2 CHROMATIDES**

**ELLE EST DONC NECESSAIRE A LA DIVISION CELLULAIRE CAR ELLE PERMET DE DUPLIQUER LE GÉNOME (et non le nombre de K) D'UNE CELLULE AVANT SA DIVISION !!!**

▪ **LES BRINS FILS SONT SYNTHÉTISÉS PAR L'ADN POLYMERASE  $\delta$ - $\epsilon$**

**L'ADN POLYMERASE  $\delta$ - $\epsilon$  RELIE LES dNTPs QU'À PARTIR D'UNE EXTRÉMITÉ 3'-OH PRÉEXISTANTE** AINSI LA RÉPLICATION DE L'ADN SE FAIT UNIQUEMENT DANS LE SENS 5'-3' !!!

**L'ADN POLYMERASE  $\alpha$  APPORTE CETTE EXTRÉMITÉ (=AMORCE) À PARTIR DU BRIN PARENT**

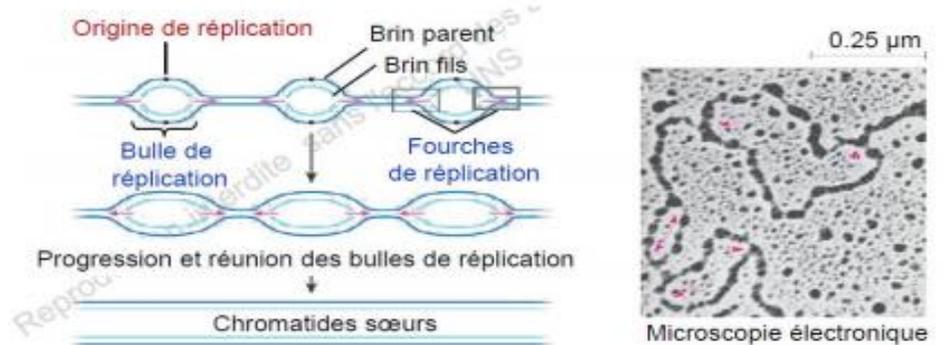


## II. Mécanisme de la réplication

L'initiation se fait en plusieurs points sur un chromosome : les **origines de réplication**

La double hélice est ouverte par une **hélicase** et forme **une bulle** (ou œil) **de réplication**.

L'ADN polymérase  $\delta$ - $\epsilon$  ajoute les déoxyribonucléotides triphosphates (dNTPs) complémentaire au brin matrice, ceux-ci se lient par liaisons hydrogènes.



La réplication est bi-directionnelle à partir de chaque origine de réplication : chaque bulle comprend **2 fourches de réplication** (séparent les brins)

La réplication est donc asymétrique et simultanée au niveau de chaque fourche.

Les **brins parents** sont antiparallèles (à l'extrémité 5' d'un brin correspond l'extrémité 3' de l'autre brin) **ET** les **brins fils** le sont aussi

OR, L'ADN polymérase ayant besoin d'une extrémité 3'OH libre, la réplication se fait donc toujours de 5' en 3'.

Ainsi :



- ✓ **Brin direct** : correctement orienté il peut être synthétisé dans le sens 5'→3' à partir d'une seule amorce
- ✓ **Brin tardif** : mal orienté sa réplication progresse dans le sens inverse de la fourche. Cela implique **plusieurs amorces**

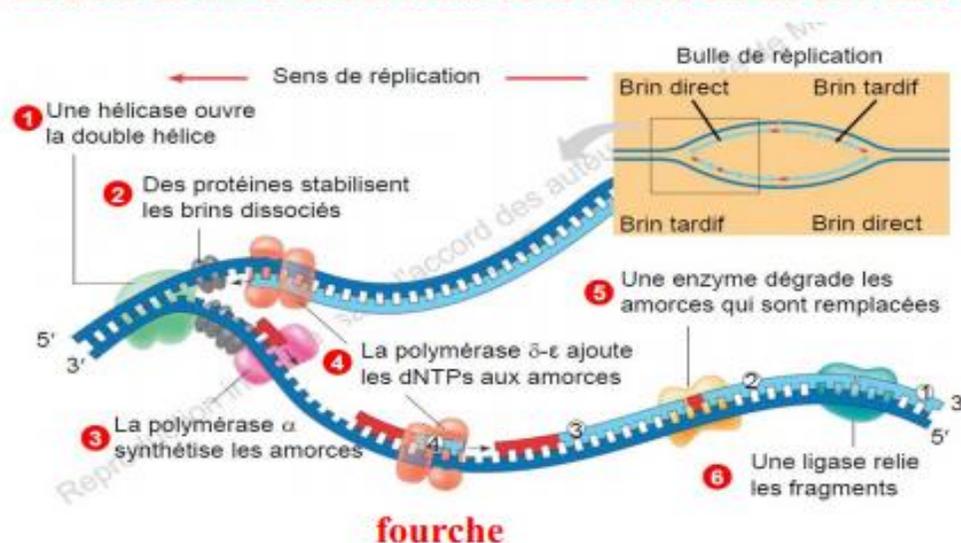
L'ADN polymérase  $\delta$ - $\epsilon$  ajoute les dNTPs à une 1<sup>ère</sup> amorce puis recule (elle ne synthétise toujours que dans le sens 5'→3') et recommence

Conséquence -> **le brin synthétisé est discontinu** : on obtient plusieurs fragments (fragments d'Okazaki) réunis ensuite grâce à des **ligases**.

Au fur et à mesure, les amorces sont dégradées, et le trou est comblé par la polymérase  $\delta$ - $\epsilon$ .

Schéma recap ++

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



Seulement à l'extrémité 5' du brin fils tardif, la dernière brèche ne peut plus être comblée : ainsi les extrémités des chromosomes (=télomères), se raccourcissent un peu à chaque division.

Au-delà d'un seuil critique, la division n'est plus possible et la cellule meurt. Cela contribue au vieillesse cellulaire

Une **enzyme, la télomérase permet la réplication complète des télomères**:

La plupart de nos cellules en sont dépourvues mais les cellules souches ou cancéreuses en sont dotées : elles sont en quelque sorte insensible au vieillissement.

### Mécanisme :

- Appariement d'un **ARN matrice** complémentaire des séquences télomériques

-**Synthèse d'ADN à partir d'ARN = activité reverse transcriptase**

(le brin parent se retrouve plus long)

-Une amorce peut alors s'apparier au brin parent allongé

-L'ADN polymérase  $\delta$ - $\epsilon$  peut combler la brèche

-L'extrémité 3' du brin parent (allongé) reste trop longue : elle va former une boucle (t-Loop) protégeant le K

### III. Fidélité de la réplication

La réplication est fidèle, fiable grâce à 3 mécanismes séquentiels ( $\neq$ simultanés) :

1. Tout d'abord le site actif des polymérases  $\alpha$  et  $\delta$ - $\epsilon$  assure la **sélection stricte des bases** complémentaires du brin servant de matrice
2. Si erreur, la polymérase  $\delta$ - $\epsilon$  la détecte et la répare aussitôt en excisant les nucléotides dans le sens 3'-5' (**activité 3'-5' exocnucléasique**) : c'est l'**activité de correction d'épreuve ou proofreading**  
Attention : la polymérase  $\alpha$  en est dénuée les amorces peuvent contenir des erreurs

3. Enfin le **système MMR** (Mutation Mismatch Repair) détecte et répare les erreurs échappant au proofreading ex :les substitutions ou les dérapages réplcatifs liés au séquences microsatellites (cf. cours hérédité mendélienne).

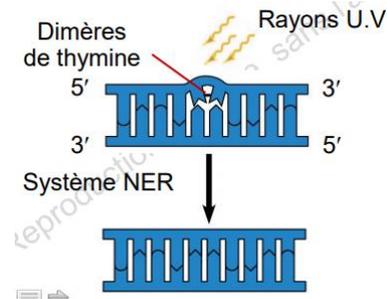
Il est constitué des **protéines MutS, Mut L, Muth** (E.Coli) et excise la partie du brin fils contenant l'erreur (activité endonucléasique)

Le fragment est ensuite re-synthétisé par l'ADN polymérase et consolidé par une ADN ligase.

Malgré ces 3 systèmes, la **fidélité de la Réplication n'est pas toujours parfaite et les erreurs (=mutations) s'accumulent au fur et à mesure des divisions**. Ces mutations peuvent être néfastes et/ou transmises. Des

systèmes de réparation dédiés à certaines mutations en détectent et réparent certaines.

Exemple à connaître : Le **système NER** répare les mutations causées par les rayons UV (surtout des dimères de thymines) et sa déficience favorise le déclenchement de cancers cutanés (par sensibilité trop importante aux UV).



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

