

Biologie Moléculaire

La réplication de l'ADN

I. Définition

Une cellule transmet son patrimoine génétique par division cellulaire

✚ Le cycle cellulaire comprend deux phases principales :

- ◆ **Une interphase** : phase G1,S,G2. Par ailleurs, la phase S correspond à la phase de réplication de l'ADN.
- ◆ **Une mitose** : Elle sert à répartir **les chromatides des chromosomes** entre **deux cellules filles** : c'est la phase M

✚ La réplication est **nécessaire** pour la division cellulaire :

Rappel : Elle permet de dupliquer le génome d'une cellule avant sa division.

Attention ! Ce qui est dupliqué pendant la réplication c'est **le génome** et non

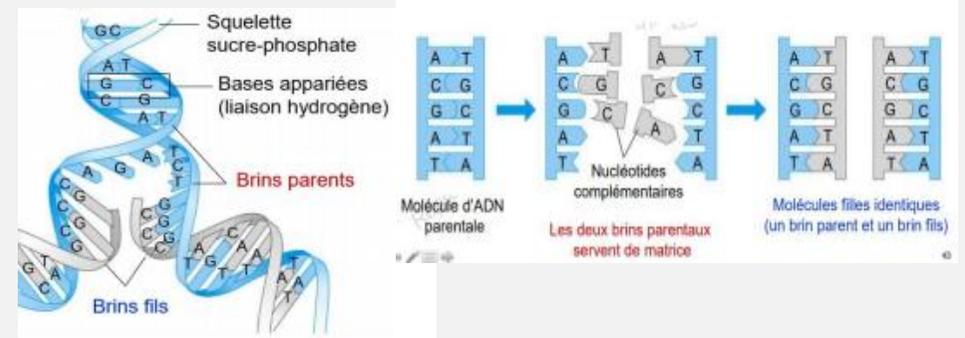
pas le nombre de K !

- ◆ **Avant la réplication** : La cellule possède **2n** chromosomes à une chromatide
 - ◆ **Après la réplication** : La cellule possède **2n** chromosomes à deux chromatides sœurs.
- Grâce à elle, chaque cellule fille hérite d'une copie du génome de la cellule mère.
- ✚ La mitose répartit **les chromatides des chromosomes** entre **deux cellules filles** génétiquement identiques.

II. Généralités sur la réplication

✚ Le modèle de la réplication découle de la **structure secondaire** de l'ADN. Elle est ainsi rendue possible par la **complémentarité des bases** des brins d'ADN.

- ✓ Au cours de la réplication, la double hélice est ouverte et **chacun de ses brins** (brins parents) sert de **modèle** pour la synthèse d'un **brin de novo/néo-brin** (brin fils)



- ✚ La réplication est **semi-conservative** (+++)
→ Chaque brin d'ADN parental sert de **matrice** pour synthétiser un brin fils.
→ Chaque **nouvelle molécule** comprend un brin parental et un brin fils.
- ✚ La réplication repose sur **le principe de complémentarité des bases** (+++)
→ Les nucléotides sont complémentaires au brin parent par des **liaisons H**
→ Les nucléotides sont ensuite reliés un à un par des **liaisons 3'-5' phosphodiester**.
- ✚ La réplication est **asymétrique** (+++)
→ L'extrémité **5'-P** d'un brin correspond à l'extrémité **3'-OH** de l'autre Brin : on dit donc que les deux brins sont **antiparallèles** (+++) (*Cela étant valable entre deux brins parents ET entre un brin parent/un brin fils*).

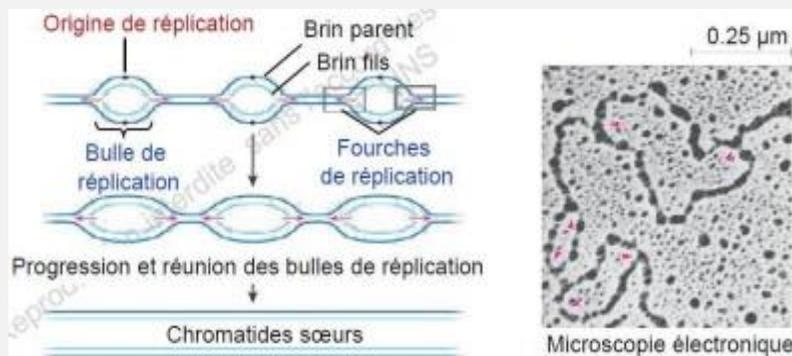
III. Le mécanisme de la réplication (vidéo en lien à la fin du cours à voir pour bien comprendre +++ go la voir maintenant)

A) Initiation

- ✚ La réplication nécessite **l'ouverture** de la double hélice.
 - ◆ **L'initiation** de la réplication se fait en de **nombreux points** (origine de réplication) sur un chromosome.
 - ◆ La double hélice est ouverte en deux par des **enzymes** appelées **hélicases** et forme alors de multiples bulles de réplication.
 - ◆ Chaque bulle de réplication comprend 2 fourches de réplication.
 - ◆ La réplication progresse simultanément sur les deux brins mais reste **asymétrique**.

→ Récap: 1 origine = 1 bulle = 2 fourches

- ♡ La réplication est bidirectionnelle (+++) à partir de chaque point d'initiation.



B) Elongation

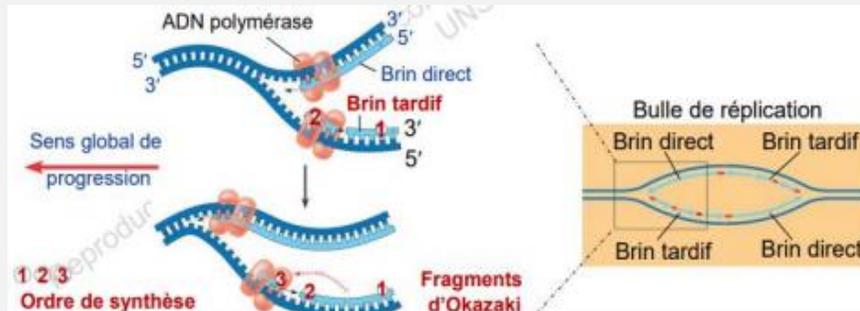
- ✚ La **synthèse des brins** est assurée par l'ADN Polymérase δ/ϵ . Cette enzyme utilise comme substrats des **désoxyribonucléotides triphosphates (dNTPs)**.
 - ♡ Cette enzyme ne peut relier les dNTPs qu'à partir d'une **extrémité 3'-OH préexistante**
- ✚ Le complexe ADN polymérase α -primase fournit cette extrémité en synthétisant un **fragment hybride ARN-ADN (amorce)** à partir du brin parent.

(+++) **L'ADN Polymérase δ/ϵ** synthétise les brins fils dans le sens **5'-3'** puisque **l'ajout des dNTPs** ne se fait qu'en direction de **l'extrémité 3'-OH**. (+++)

Par rapport **au sens de progression de la fourche**, on a donc un brin correctement orienté : c'est **le brin direct**

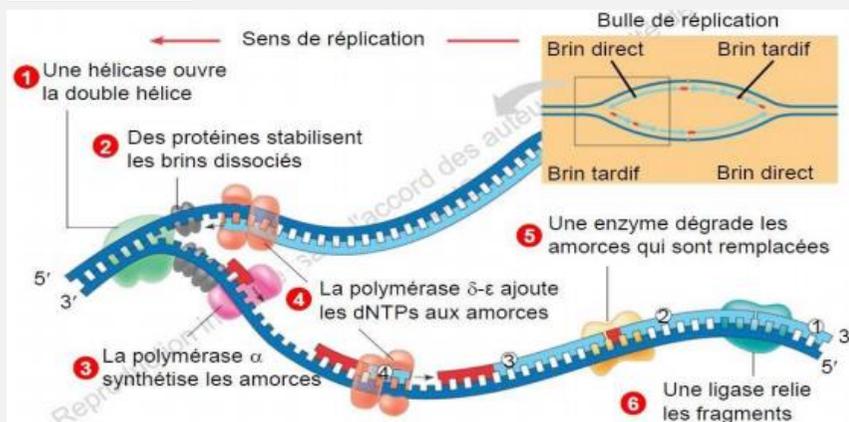
L'orientation de l'autre brin oblige la réplication à progresser **dans le sens opposé à la progression de la fourche** : c'est le brin indirect aussi appelé **brin discontinu** ou **rétrograde** ou **tardif**.

A retenir (schéma suivant) : le brin direct d'une fourche correspondra au brin indirect de l'autre fourche



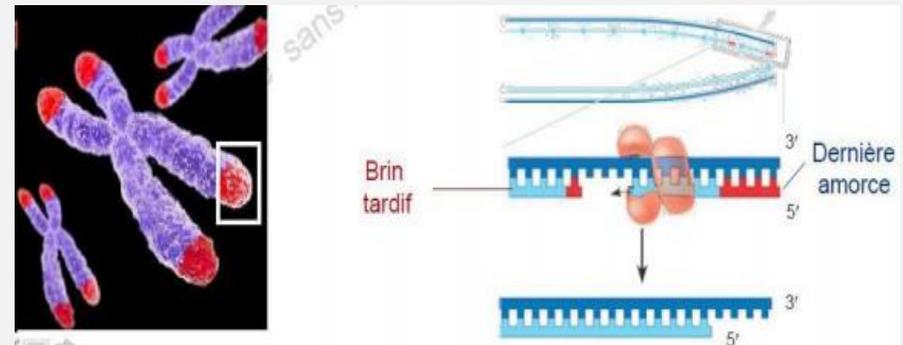
- ✚ **Brin direct** : Correctement orienté, il est synthétisé dans le sens 5'-3' en **continu** à partir **d'une seule amorce**
- ✚ **Brin indirect** : Il est synthétisé dans le sens 5'-3' également mais **dans le sens opposé à la progression de la fourche**. Par ailleurs, sa synthèse se fait à partir de **plusieurs amorces**. De ces amorces en sont issus **les fragments d'Okazaki**. La polymérase δ/ϵ ajoute ainsi les dNTPs à une première amorce dans le sens opposé à la progression de la fourche elle recule, puis elle recommence au fur et à mesure.

Schéma récap (+++)



C) Terminaison

- ✚ Pendant la réplication, les multiples amorces servant à la synthèse du brin tardif seront **dégradées** ! Et les **trous** laissés alors **vacants** par **la disparition de ces amorces** vont être **comblés** par l'**ADN Polymérase δ/ϵ** qui avance au fur et à mesure depuis une autre amorce.
- ✚ Cependant, à l'extrémité des chromosomes appelés **télomères**, une fois la dernière amorce du brin tardif ayant été **dégradée**, apparaît alors **une brèche** qui **ne peut plus être comblée**.
- ✚ C'est alors là qu'intervient une enzyme un peu particulière puisqu'elle permet **la réplication complète des télomères** : cette enzyme c'est **la Télomérase**.



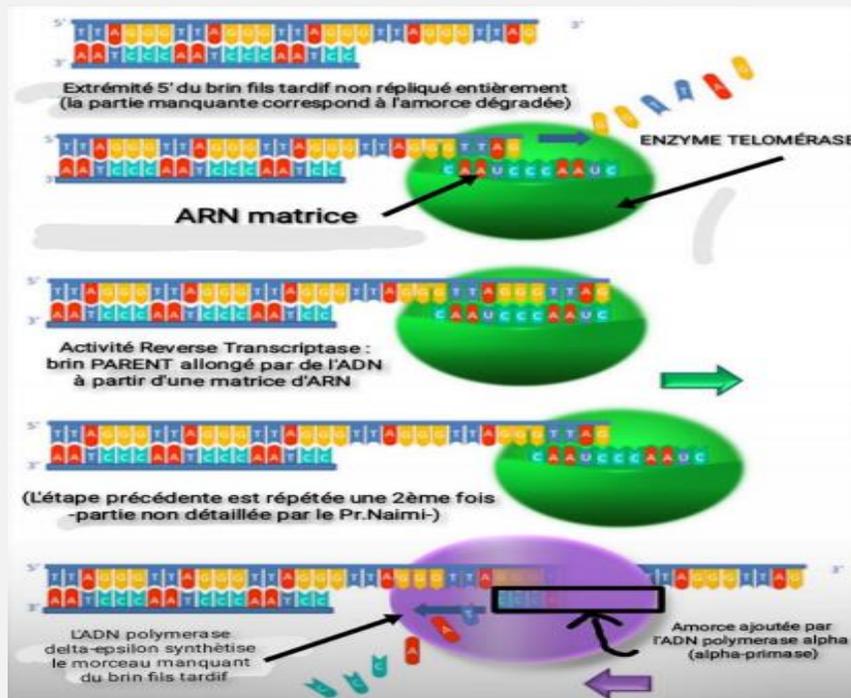
1. La téломérase s'apparie au brin parent grâce à un ARN matrice, complémentaire des répétitions télomériques

2. La téломérase allonge alors le brin parent dans le sens 5'-3' en synthétisant de l'ADN à partir d'ARN

3. Une amorce s'apparie alors au brin parent allongé.

4. L'ADN Polymérase δ/ϵ comble la brèche du brin fils

5. L'amorce est dégradée.



Je vous ai mis le schéma récap des étapes ! Merci beaucoup à Anne et Alix pour avoir pris le temps de le faire ça m'a beaucoup aidé pour comprendre cette partie haha ! Vous êtes les meilleures j'vous aime <3

IV - Fidélité de la réplication

✚ La fidélité de la réplication est assurée par **3 mécanismes** **successifs** (≠simultanés).

→ La sélection stricte des bases complémentaires de la matrice

Elle est assurée par le site enzymatique actif des ADN polymérases δ/ϵ et α

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

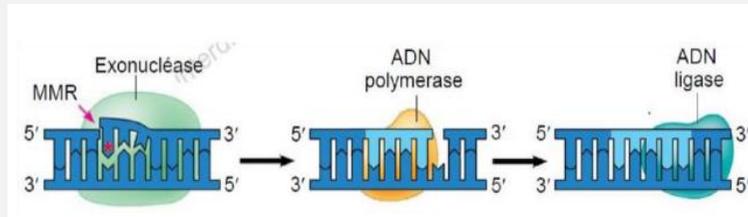
◆ L'ADN Polymérase δ/ϵ détecte et répare aussitôt les erreurs qu'elle fait car elle peut **exciser** un nucléotide dans le **sens 3'-5'** (**activité 3'-5' exonucléasique**).

◆ La Polymérase α en est quant à elle **dénuée** et les amorces qu'elle synthétise pour initier la réplication sont **dégradées** puisqu'elles peuvent **détenir des erreurs**.

→ Le système MMR (Methylation-directed Mismatch Repair)

Ce système **détecte** et permet la **réparation d'erreurs** échappant à la polymérase (**substitutions ou dérapages réplcatifs liés aux séquences 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 alors (**activité endonucléase**). Si l'erreur se situe à l'extrémité du brin, **une exonucléase** peut dégrader un fragment contenant l'erreur. Le fragment est ensuite re-synthétisé par l'ADN Polymérase et l'ADN ligase.



Malgré les mécanismes visant à réparer les erreurs de réplication, certaines peuvent malgré tout **persister**.

Sans réparation, elles s'accumulent au fur et à mesure des divisions et entraînent alors **des mutations**.

Elles sont alors **néfastes et/ou transmises**.

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

Le système NER (Nucléotid Excision Repair) est un système capable de **détecter et de réparer** une partie des mutations liées à **l'exposition aux rayons U.V.**

Il est notamment capable de détecter les dimères de thymines qui constituent une forme grave de mutation par **irradiation cellulaire** (cf UE3A)

La déficience de ce système concerne la maladie **Xeroderma Pigmentosum** (maladie des enfants de la lune) dont les principaux symptômes reconnus sont :

- Une hypersensibilité cutanée aux U.V
- L'accumulation de mutations dans ces cellules
- Apparition de cancers cutanés précoces



Instant Dédicasse :



Je dédie ces quelques lignes à mon papa et ma maman mais aussi à Lucille, Manon, Kim, Sacha, Justine, Célia, Pierre, Himdati, Bryan, Marie Cordelier, Fazelle et Marine00 ! Et aussi à Oumi & Maria & Hajar & Léa j'vouz'aim<3

Grosse dédi à tous ceux du co-learning, vous êtes trop cool vous êtes aussi la deuxième famille <3 vraiment love les amis

Dédi à Giorgio (Gio^{2r}) qui m'aide actuellement à finir cette fiche le 14/08/2020 à 00 :56 nous venons de manger des sushis c'était grave bon

Dédi à Yamina, Cloé, et EP <3 et les nouveaux tuteurs de cette année dont Valou et Charlottozor. Dédi aussi à Thithi et Robi je vous aime !!!!



Dédi à Cléophrée et Laura et à vous qui allez perfect la biomol (Angèle, Alexandra, Elias, Solène, Léo)

Et enfin dédi à ceux avec qui j'ai passé le confinement sur Skype, Elena, Alexis, Sacha, Ryan, Juju, Manou, Caro, Oumi, Maria, Anna et Mathilde <3