

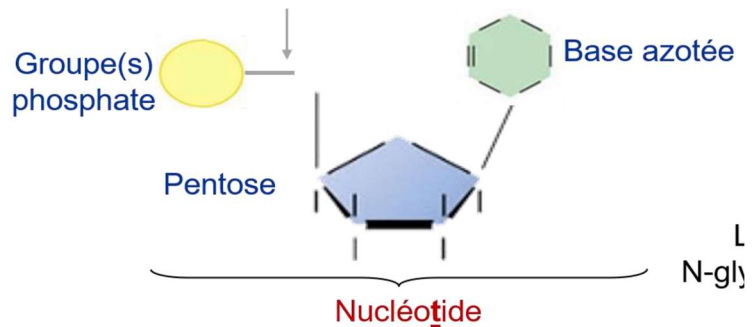
I) Structure des acides nucléiques

Disclaimer : Vous le remarquerez cette fiche est très similaire à celle de la TTR avec quelques parties en plus et des résumés de chaque partie ! Encore une fois ne vous inquiétez pas face au nombre de pages, les pages sont espacées en fonction des parties et l'écriture est assez grande et il y a des dédis à la fin du cours

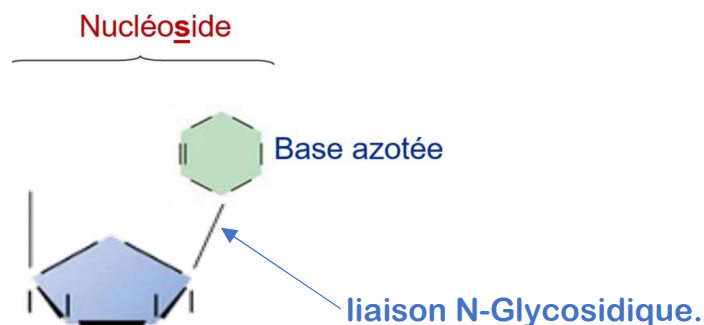
a) Structure primaire des acides nucléiques

Définitions :

- Les acides nucléiques sont constitués de **lettres** : les **nucléotides**
- Chaque **nucléotide** comprend **3 éléments** :
 - 1 à 3 **groupements phosphate**
 - Un **sucré à 5 coté (pentose)**
 - **Base azotée** variable d'un nucléotide à un autre.



Lorsqu'un **pentose** est relié à une **base azotée**, cela va former un **nucléoside** : la liaison formée est alors appelée **liaison N-Glycosidique**.

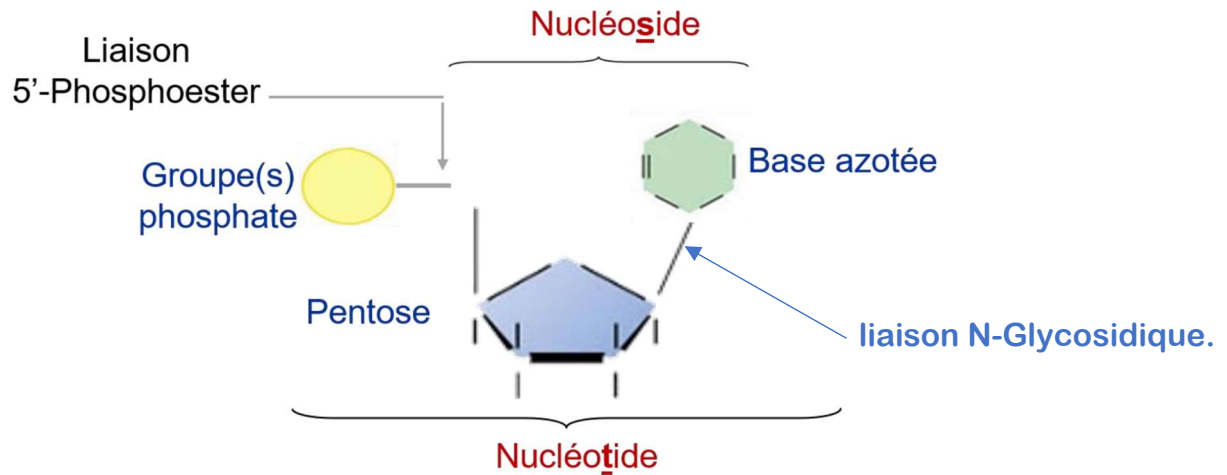


Alerte Piège QCM (merci à mes vieilles pour l'idée) :

- Faites gaffe à pas mélanger **nucléotide** et **nucléoside** c'est bien deux choses différentes.

Mnémono pour vous aider : le **T** dans **nucléotide** ça fait penser à **trois**, donc un nucléotide est constitué de **3 éléments**.

Pour former un **nucléoTide**, le **nucléoSide** se lie à un ou plusieurs **groupements phosphate** par l'intermédiaire d'une **liaison 5'-phosphoester**.



Alerte Piège QCM (encoreeee, désolé mais ça ca tombe vraiment) :

- Faites bien la différence entre les **liaisons** et les **éléments qu'elles impliquent**, après c'est vraiment logique :

Liaison 5'-Phosphoester : Phospho comme phosphate donc c'est la liaison entre le pentose et le(s) groupe(s) phosphate

Liaison N-Glycosidique : N comme Azote (sorry pour les Haters de la chimie) donc ça relie la base azotée au pentose.

b) Base azotée et pentose

Les nucléotides vont différer entre eux par la **base azotée** qui les constituent.

Il existe cinq bases azotées **majeures** se répartissant en **deux groupes** :

1) Les bases azotées puriques (purines) :

Adénine (A), Guanine (G)

2) Les bases azotées pyrimidiques (pyrimidines) :

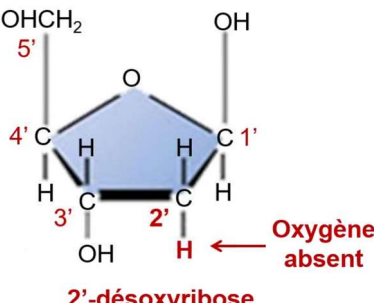
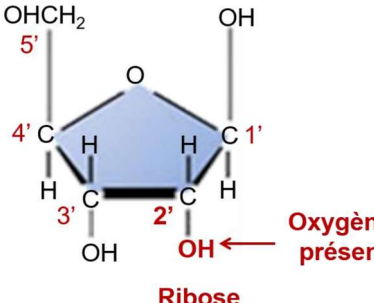
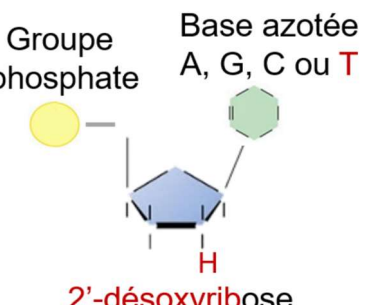
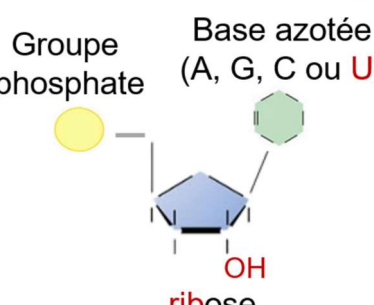
Cytosine (C), Thymine (T), Uracile (U)

Sorry mais je remets un mnémo méchants de mes vieux pour retenir les bases azotées puriques : les personnes âgées (comme A et G) puent (comme purines). Et le reste des bases azotées (C, T, U) sont les pyrimidines.

Il existe également d'autres bases azotées **mineures** retrouvées dans **l'ARN**.



c) Les différences entre les nucléotides constituant l'ADN et l'ARN :

Différences	ADN	ARN
Le pentose	 <p>2'-désoxyribose</p> <p>Le pentose de l'ADN est dénué d'oxygène et c'est la raison pour laquelle on va l'appeler le 2'-désoxyribose</p>	 <p>Ribose</p> <p>Le pentose de l'ARN possède cet oxygène sur le carbone en position 2' on l'appellera tout simplement ribose</p>
Le choix des bases azotées	<p>Désoxyribonucléotide (ADN)</p>  <p>2'-désoxyribose</p> <p>Le choix des bases pour former un désoxyribonucléotide de l'ADN se fera entre : A, G, C ou T</p>	<p>Ribonucléotide (ARN)</p>  <p>ribose</p> <p>Le choix des bases pour former un ribonucléotide de l'ARN se fera entre : A, G, C ou U</p>

Attention :

Ça ne veut pas dire non plus qu'on ne retrouvera pas de Thymine dans l'ARN (au contraire).

En effet, certains ARN (notamment les ARN de transferts) vont pouvoir être constitué de Thymine.

d) La nomenclature :

Bon cette partie à l'air compliquée mais franchement c'est super logique, ne perdez pas trop de temps là-dessus. Je vous ai fait une explication détaillée pour que vous compreniez, mais pas besoin d'apprendre l'explication si vous avez compris.

La nomenclature des **nucléoSides** et des **nucléoTides** dérive du nom des bases qui les constituent.

On ajoute à ces bases différents **suffixes** pour nommer les **nucléoSides** ou les **nucléoTides** **puriques** ou **pyrimidiques**.

On utilisera un **d minuscule** entre **parenthèses** (d) afin de différencier les **nucléoSides** et les **nucléoTides** qui sont communs à l'ADN et à la ARN. (Cette distinction sera inutile pour les dérivés de l'uracile, car, comme nous l'avons dit, cette base n'est retrouvée que dans l'ARN.)

On précisera s'il s'agit de **nucléoTides** **mono-**, **di-** ou **triphosphate**.

1) Pour les nucléoSides :

Pour différencier les **nucléoSides** **puriques** des **nucléoSides** **pyrimidiques**, il existe une différence au niveau du suffixe :

- **Osine** pour les nucléosides **puriques** (**Adénosine**, **Guanosine**)
- **Idine** pour les nucléosides **pyrimidiques** (**Cytidine**, **Thymidine**, **Uridine**)

A noter qu'on rajoutera un **(D)** entre parenthèse s'il s'agit d'un **déoxynucléoside** (ADN).

Bases azotée	Nucléo <u>s</u> ide (ARN) ou déoxynucléoside (ADN)
Purines	
Adénine	(d)Adénosine
Guanine	(d)Guanosine
Pyrimidines	
Cytosine	(d)Cytidine
Thymine	(d)Thymidine
Uracile	Uridine



2) Pour les nucléotides :

Pour différencier les nucléotides puriques des nucléotides pyrimidiques, il existe une différence au niveau du suffixe :

- **Ylique** pour les nucléotides puriques
- **Idylique** pour les nucléotides pyrimidiques.

A noter qu'on rajoutera toujours le préfixe **Acide 5'** avant la base azotée pour désigner les nucléotides et que s'il s'agit d'un **désoxynucléotide** on rajoutera entre parenthèse **désoxy** juste après Acide 5'.

On précisera s'il s'agit de **nucléotides mono-, di- ou triphosphate**.

Bases azotée	Nucléotide mono-, di-, triphosphate (d)NMP, (d)NDP ou (d)NTP
Purines	
Adénine	Acide 5'-(désoxy)adénylique
Guanine	Acide 5'-(désoxy)guanylique
Pyrimidines	
Cytosine	Acide 5'-(désoxy)cytidylique
Thymine	Acide 5'-(désoxy)thymidylique
Uracile	Acide 5'-uridylique



Le tableau complet de la nomenclature (surtout ça qu'il faut retenir si vous avez compris les explications du haut) :

Bases azotée	Nucléoside (ARN) ou déoxynucléoside (ADN)	Nucléotide mono-, di-, triphosphate (d)NMP, (d)NDP ou (d)NTP
Purines		
Adénine	(d)Adénosine	Acide 5'-(désoxy)adénylique
Guanine	(d)Guanosine	Acide 5'-(désoxy)guanylique
Pyrimidines		
Cytosine	(d)Cytidine	Acide 5'-(désoxy)cytidylique
Thymine	(d)Thymidine	Acide 5'-(désoxy)thymidylique
Uracile	Uridine	Acide 5'-uridylique

Exemple du cours pour mieux comprendre :

Pour nommer un **nucléoSide** ou un **désoxynucléoside** formé à partir d'**adénine**, on parlera **d'adénosine** lorsqu'il s'agit d'un **nucléoSide** de l'**ARN** ou de **désoxyadénosine** lorsqu'il s'agit d'un nucléoside de l'**ADN**.

Pour nommer un **nucléoTide** qui dérive de l'utilisation de l'**adénine**, on parlera d'**acide 5'-adénylique** s'il s'agit d'un **nucléoTide** de l'**ARN** ou d'**acide 5'-désoxyadénylique** s'il s'agit d'un **nucléotide** retrouvé dans l'**ADN**.



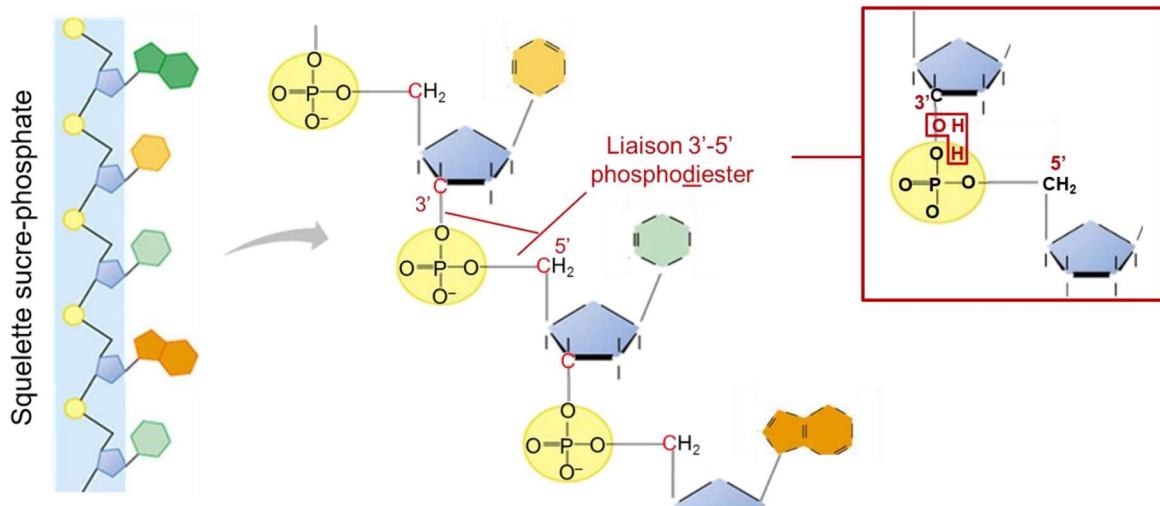
e) ADN et l'ARN forment une suite de lettres

Les **nucléotides** vont être reliés entre eux pour former un **enchaînement** soit un brin **d'ADN**, soit un brin **d'ARN** selon les nucléotides qui sont utilisés.

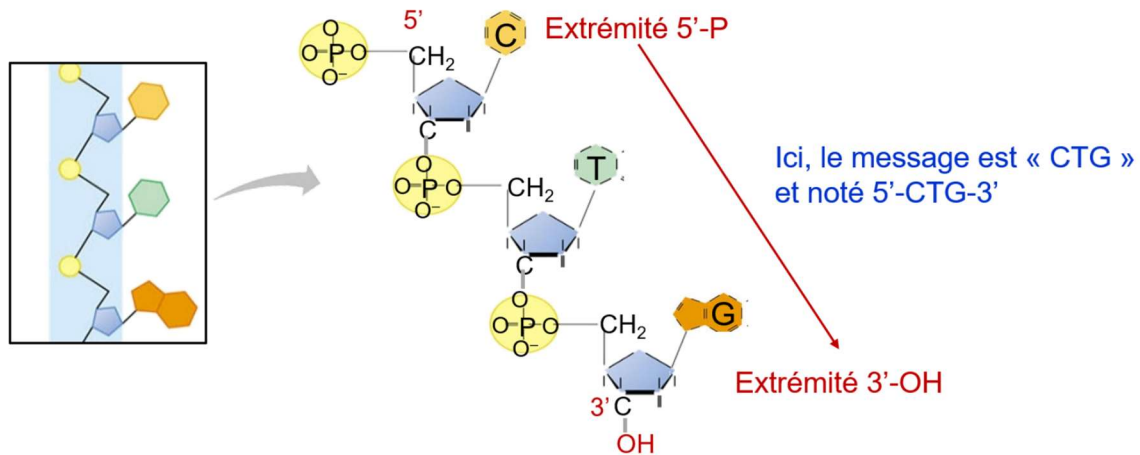
La **liaison** qui va permettre de relier entre eux ces différents nucléotides va être appelée **liaison 3'-5' phosphodiester**.

Cette **liaison** va impliquer la fonction hydroxyle du carbone situé en position **3'** du pentose et la fonction acide du groupe phosphate qui est lié au carbone 5' d'un autre nucléotide.

L'ensemble des **pentoses** reliés par les **groupes phosphate** va former ce qu'on appelle le **squelette sucre-phosphate**.



f) ADN ou ARN ont un sens et sont polarisés



L'extrémité du brin à laquelle on va trouver un **groupement phosphate** qui est **libre et non relié** à un autre nucléotide va être appelée **extrémité 5'-phosphate** et l'extrémité à laquelle se trouve un **groupement OH** qui est libre sera appelé **l'extrémité 3'-OH**.

Ainsi, **l'enchaînement variable** des bases le long d'un brin d'ADN ou d'ARN va former un message qui se lira **TOUJOURS** dans le sens **5'-3'**, c'est à dire de **l'extrémité 5'-phosphate libre** vers **l'extrémité 3'-OH libre**.

Dans cet exemple, le message qu'on va lire sera **CTG** et on le notera **5'-CTG-3'**

Structure secondaire de l'ADN

a) Travaux préliminaires (partie un peu plus historique mais super importante)

La structure secondaire de l'ADN a pu être élucidée grâce aux travaux préalables de deux chercheurs :

1) L'étude de la composition en bases de l'ADN par Erwin Chargaff (1950) :

Son étude a révélé des **constantes universelles** dans les proportions respectives des bases.

Quelle que soit l'espèce étudiée :

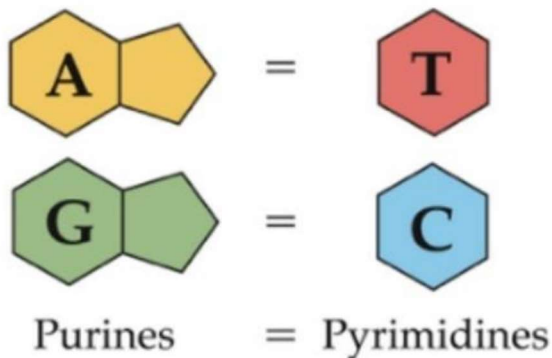
L'ADN contient autant de **l'adénine** que de **thymine** : $A = T$ et $A/T = 1$.

L'ADN contient autant de **guanine** que de **cytosine** : $G = C$ et $G/C = 1$.

Cependant, dans cette étude le rapport $(A+T)/(G+C)$ s'est montré être **spécifique d'une espèce donnée**.

Et ces deux constantes $A=T$ et $G=C$ sont appelées les **règles de Chargaff**.

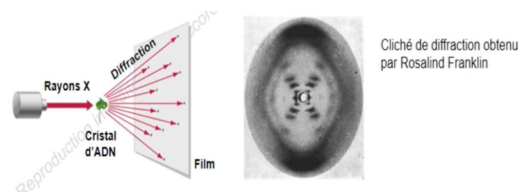
Règles de Chargaff



2) L'étude de la diffraction des rayons X par l'ADN de Rosalind Franklin (1952)

Cette étude a permis de révéler que :

- l'ADN a une **structure en hélice** ;
- Le **squelette sucre-phosphate** est à l'**extérieur de l'hélice** tandis que les **bases** sont situées à l'**intérieur** ;
- Le **diamètre de l'hélice** est constant : **2 nm**

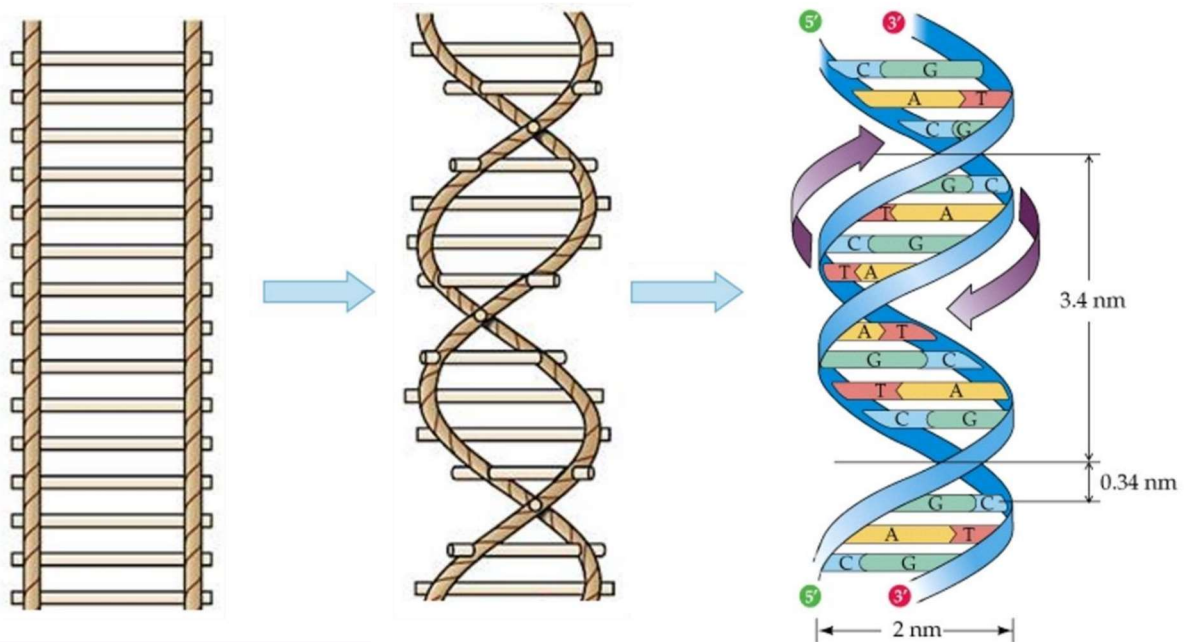


En revanche, **cette étude n'a pas permis de préciser le nombre de brins d'ADN qui forment cette hélice +++++**

C'est à partir de ces 2 travaux préliminaires que les chercheurs **Watson et Crick** ont proposé le **modèle de la double hélice** en 1953 pour décrire la structure secondaire de l'ADN.

3) Le modèle de la double-hélice de Watson et Crick (1953)

Dans ce modèle, ils proposent que deux brins d'ADN vont s'associer entre eux en formant des paires de bases et s'enrouler hélice droite.



On peut comparer l'ADN dans sa structure secondaire à une **échelle** dans laquelle les **montants** représenteraient le **squelette sucre-phosphate** et les **barreaux** représenteraient les paires de bases qui permettent à ces deux brins de **s'associer entre eux**.

Et en faisant subir une **rotation** à cette échelle, on obtient la **représentation de la structure secondaire** de l'ADN qui est montrée ici.

Sur ce schéma, on peut notamment retrouver l'extrémité **5'-phosphate** et l'extrémité **3'-OH** de chacun des brins.

On peut également retrouver le **diamètre de l'hélice**, qui est constant : **2 nanomètres**.

Chaque **tour d'hélice** va être d'une longueur de **3,4 nanomètres** et les **paires de bases** vont être distantes entre elles de **0,34 nanomètre**.

Watson et Crick vont s'appuyer sur les travaux précédents pour proposer un **principe fondamental** qui est le **principe de complémentarité des bases**.

C'est ce principe qui va permettre **aux deux brins d'ADN** de s'associer entre eux.

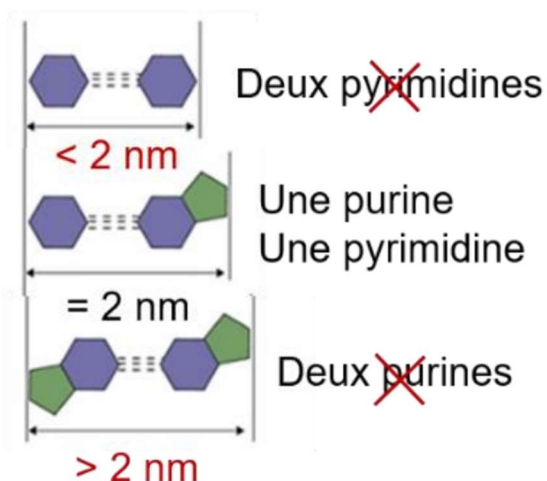
Ce principe postule que **les bases ne vont pas s'associer de façon aléatoire entre elles pour former des paires de bases**.

En effet, pour obtenir un diamètre de l'hélice de **2 nanomètres**, une **purine** va **TOUJOURS** s'associer à une **pyrimidine**.

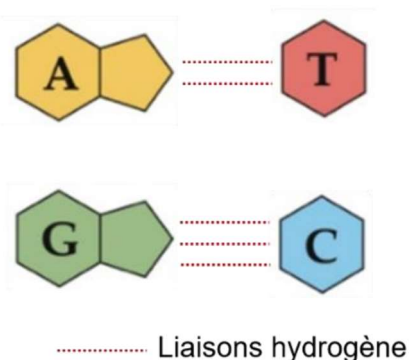
En effet, d'après la structure des **pyrimidines**, en associant entre elles deux **pyrimidines**, on obtiendrait un diamètre de l'hélice **inférieur à 2 nanomètres**.

En associant entre elles deux **purines**, on obtiendrait cette fois ci un diamètre de l'hélice qui **serait supérieur à 2 nanomètres**.

Ce n'est qu'en associant une **purine** avec une **pyrimidine** qu'on obtiendra le **diamètre correct de l'hélice, à savoir 2 nanomètres**.



De plus, d'après **les règles de Chargaff**, **A=T** et **G=C**, **l'adénine** devra s'apparier obligatoirement avec la **thymine** et la **guanine** avec la **cytosine**.



On voit sur cette représentation des paires de bases qui vont se former que **l'adénine** va s'apparier avec la **thymine** par l'intermédiaire de **deux liaisons hydrogène** et la **guanine** va s'apparier avec la **cytosine** par l'intermédiaire de **trois liaisons hydrogène**.

ADN, substrat biochimique de l'hérédité (à lire et pas apprendre) :

- L'intérêt majeur du modèle de Watson et Crick a été de confirmer que **l'ADN et la molécule de l'hérédité**. A cette époque, on ne savait toujours pas si le substrat biochimique de l'hérédité était notamment constitué par **l'ADN** ou par les **protéines**.

- **Watson et Crick** ont publié leur modèle de la **structure des acides nucléiques** dans la revue **Nature** en **1953** et dans cet **article**, ils notaient la phrase suivante :

"Il n'a pas échappé à notre attention que le mécanisme spécifique d'appariement que nous avons postulé suggère immédiatement un mécanisme possible de copie du matériel génétique".

- Et en effet, c'est ce **principe de complémentarité des bases** qui va permettre de **recopier le matériel génétique** et le **transmettre de génération en génération**. (Cf réplication). Ainsi donc, en proposant ce **mécanisme** pour décrire la **structure de l'ADN**, de façon indirecte, ils montraient que cette molécule qui peut être recopiée est bien le substrat biochimique de l'hérédité.

- En effet, en **connaissant** la séquence d'un **brin de la double hélice d'ADN**, on va pouvoir directement en déduire celle des **brins complémentaires**. Car, comme on l'a vu, **l'adénine s'apparie toujours avec la thymine** et la **guanine avec la cytosine**. A partir d'une **seule molécule d'ADN**, en utilisant ce **principe de complémentarité des bases** pour recopier chacun **des deux brins** de la double hélice, on va finalement obtenir **deux nouvelles molécules** absolument **identiques** entre elles et à **la molécule d'ADN de départ**.

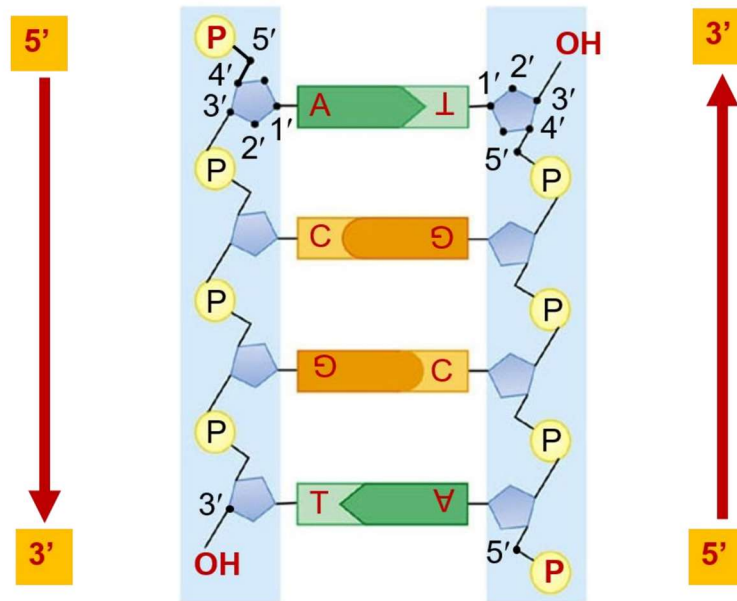
*Bon grand paragraphe pour décrire l'intérêt du modèle de Watson et Crick mais retenez surtout que c'est grâce au principe de complémentarité des bases apporté par Watson et Crick que l'on a pu confirmer que **l'ADN est la molécule (substrat biochimique) de l'hérédité**.*



b) Le principe des brins antiparallèles

Une caractéristique de la **double hélice** va être que les brins qui la constituent sont **orientés en sens inverse**. On dira qu'ils sont **antiparallèles**. Dans la molécule d'**ADN**, lorsque l'on a sur un brin l'**extrémité 5'**, on aura toujours en regard l'**extrémité 3'** (et inversement).

Dans la mesure où, **pour lire le message ou la séquence**, on utilise **toujours le sens 5'-3'**, cela revient à dire que la séquence de chacun des brins de la double hélice **sera lue en sens inverse**.



c) Représentation de la structure secondaire de l'ADN :

Cette structure secondaire de l'ADN étant assez **complexe**, comment va t on pouvoir représenter l'ADN de façon **simplifiée** ?

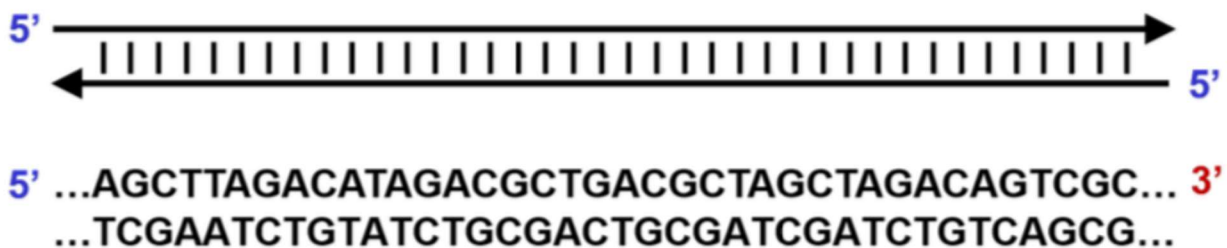
On pourra :

- représenter un **brin d'ADN** par un **simple trait** ou par une **flèche** qui indique quelle **est l'extrémité 3'** (si on s'intéresse à l'orientation).
- par **convention**, on représentera toujours **l'extrémité 5' à gauche** et **l'extrémité 3' à droite**.

Si cette fois ci, on s'intéresse à la **double hélice**, on pourra :

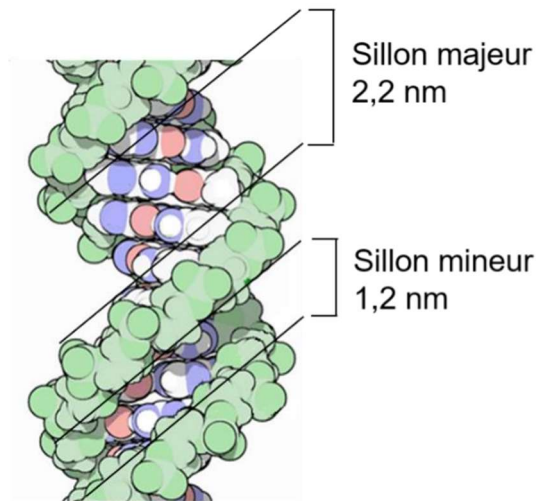
- utiliser **deux traits avec** ou **sans flèche** (en se rappelant que les brins sont **antiparallèles**).
- représenter, si l'on veut, les **bases appariées** par des **lignes verticales** qui **relient les deux brins**. On peut aussi utiliser des **lettres uniquement**.
- On peut ne **représenter** que la **séquence d'un des brins** puisque celle de l'autre brin pourra être **directement déduite**. Par convention, on représente toujours cette **séquence de 5' vers 3'**.

⚠ Si on s'intéresse aux mutations qui peuvent survenir dans la séquence de l'ADN, cette fois ci, on représentera la séquence des deux brins. ⚠



d) La double hélice d'ADN est une structure non homogène

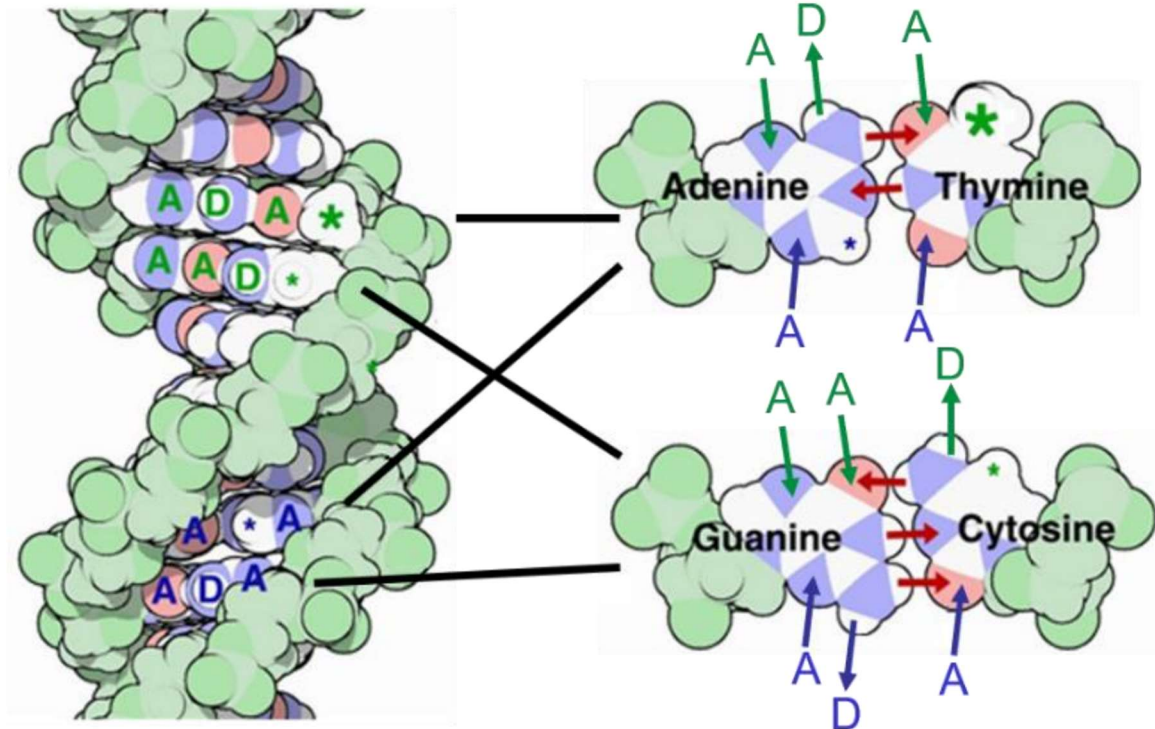
Une caractéristique de la **double hélice d'ADN** est que sa structure n'est **pas homogène**. En effet, elle va présenter ce qu'on appelle des **sillons** au niveau desquels les **bases sont exposées**, ces **bases** pouvant alors établir avec d'autres molécules des **interactions diverses**.



On va ainsi distinguer un sillon **majeur** dont la largeur est de **2,2 nanomètres** et un sillon **mineur** dont la largeur est de **1,2 nanomètres**.

Les **bases** vont utiliser certains de leurs **atomes** pour établir des **liaisons hydrogène** (rappel : entre l'adénine et la thymine, entre la guanine et la cytosine).

Mais les **sillons** de l'hélice dans lesquels **les bases sont exposées** vont également leur permettre d'exposer des sites **donneurs** ou des **accepteurs** d'hydrogène qui vont pouvoir à leur tour former des **liaisons hydrogène** avec d'autres **protéines**, comme par exemple des **protéines impliquées dans la compaction de l'ADN**, sa **réplication** ou sa **transcription**.



Adenine/ Thymine :

- **Sillon majeur** : exposition des atomes selon une séquence **accepteur-donneur-accepteur** (A-D-A)
- **Sillon mineur** : exposition des atomes selon une séquence **accepteur-accepteur** (A-A)

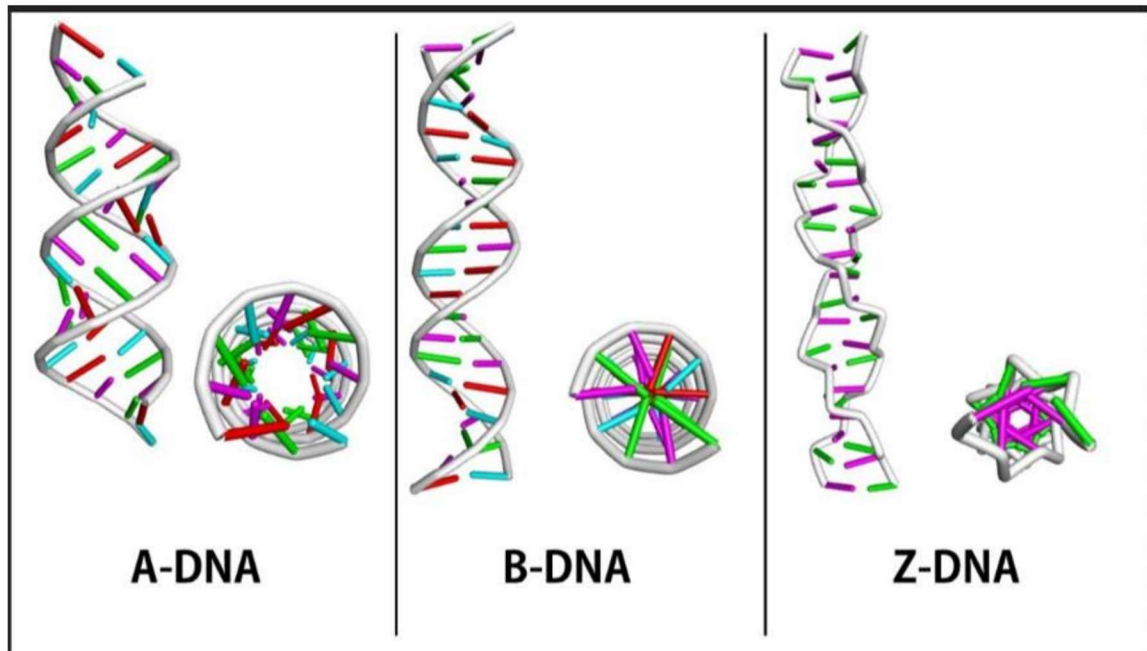
Cytosine/ Guanine :

- **Sillon majeur** : exposition des atomes selon une séquence **accepteur-accepteur-donneur** (A-A-D)
- **Sillon mineur** : exposition des atomes selon une séquence **accepteur-donneur-accepteur** (A-D-A)

L'intérêt de cette notion, c'est que **l'empilement aléatoire** des bases le long de la molécule d'ADN va générer, par l'intermédiaire de ces atomes **donneurs** ou **accepteurs** d'hydrogène, des **interactions spécifiques** entre une séquence donnée de l'ADN et une molécule donnée.

e) La structure tertiaire de l'ADN

L'ADN va pouvoir adopter **trois formes différentes** dans sa structure tertiaire : les conformations **A, B et Z**.



Ces trois conformations vont **différer entre elles**, selon **quatre aspects** :

- Le sens d'enroulement de l'hélice
- Hélice droite ou gauche
- La longueur d'un tour d'hélice
- Le nombre de paires de bases par tour d'hélice et les différences de taille des sillons majeur et mineur.

Et l'adoption de l'une ou l'autre de ces **conformations** va dépendre de **deux paramètres** :

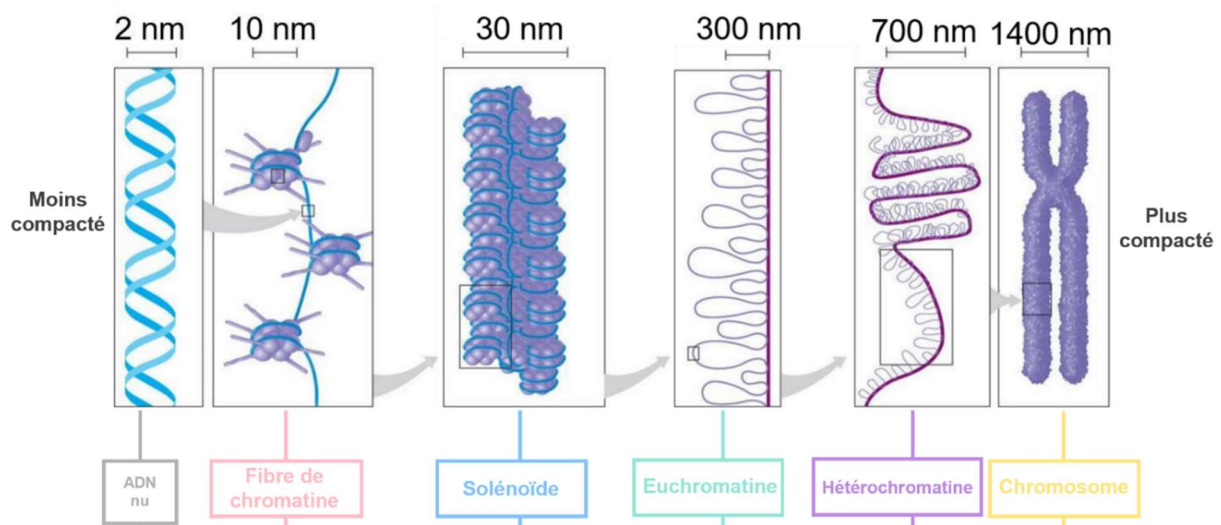
- L'état d'hydratation
- la présence de sel.

La **conformation B** représente la structure décrite par **Watson et Crick** et qui est la **plus abondante dans la cellule**.

f) Structure quaternaire de l'ADN

Des **protéines** peuvent s'associer à l'ADN au niveau des **sillons** et en particulier les **histones** sont des protéines qui vont pouvoir interagir avec l'ADN au niveau du **sillon mineur**. Ces interactions très importantes vont permettre de **moduler la compaction de l'ADN selon différents niveaux**. (*no worries on voit la compaction dans quelques instants*).

Ces niveaux vont aller d'une **forme la moins compactée** qui est représentée par l'**ADN nu**, à savoir la **double hélice**, à une **forme de compaction maximale** qui est représentée par les **chromosomes** tels qu'on peut les observer au cours du cycle cellulaire en **métaphase**.



g) Structure de l'ARN

Concernant la **structure primaire de l'ARN** celle-ci ressemble de très près à celle de l'**ADN**. Mais comme nous l'avons vu, au niveau du **pentose**, il existe au niveau de carbone 2' un groupement **OH** et ce groupement **OH** du ribose va lui conférer **des propriétés propres**.

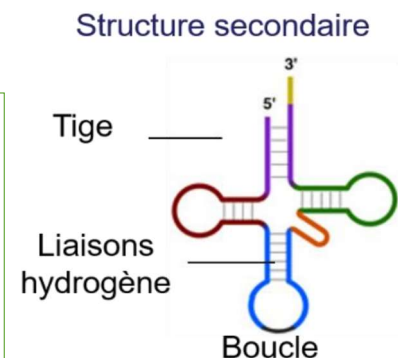
Il pourra également être **donneur ou accepteur d'hydrogène** et former des **liaisons hydrogène** qui sont impliquées dans la formation de la structure **secondaire, tertiaire et quaternaire** des **différents sous-types d'ARN** (la structure des ARN étant très variée).

Il faut vraiment bien retenir **qu'une molécule d'ARN** n'est formée que **d'un seul brin de ribonucléotides ++++++**, contrairement à la molécule **d'ADN** qui, elle, est formée de **deux brins reliés entre eux**.

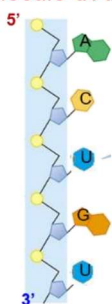
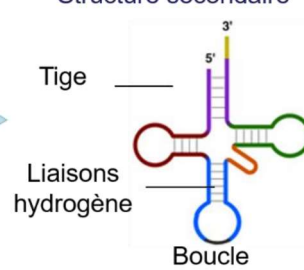

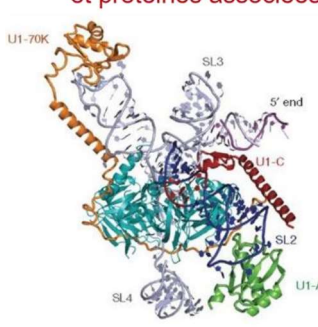
La structure des ARNs est très variée :

Le brin qui constitue **une molécule d'ARN** va pouvoir se **replier sur lui-même** par appariement intramoléculaire de bases complémentaires pour former par exemple de façon localisée une **hélice (duplex d'ARN)** de caractéristiques **différentes** de celle de la double hélice d'ADN.

Finalement, les **ARNs** vont pouvoir contenir des **régions qui sont appariées** qu'on va appeler des **tiges** et d'autres **régions non appariées** et qui vont former des **boucles**.



L'ensemble de **combinaisons de tiges et de boucles** va pouvoir former des structures tertiaires et quaternaires **très complexes** associées à des **protéines**.

<p>Molécule d'ARN</p>  <p>ARN de transfert</p> <p>Structure secondaire</p>  <p>Structure tertiaire</p> 	<p>Petit ARN nucléaire U1 et protéines associées</p> 
<p>Nous voyons ici d'une part la structure primaire d'une molécule d'ARN qui se replie pour former la structure secondaire ici l'ARN de transfert représenté ici avec une tige et trois boucles.</p> <p>La tige est formée par ces appariements intramoléculaires de bases grâce à des liaisons hydrogène.</p>	<p>Nous avons ici structure très complexe d'un petit ARN qu'on appelle ARN nucléaire U1, associé à des protéines.</p>

Résumé de cette première partie de cours :

L'ADN est le support biochimique de l'hérédité :

- Un **brin d'ADN** est un **polymère de désoxyribonucléotides** possédant un **message et un sens**.
- Un **désoxyribonucléotide** est formé de **désoxyribose**, **d'un ou plusieurs groupes phosphate** et d'une **base azotée variable** (A,T,C,G)
- L'ADN forme une **double hélice** constituée de deux brins **antiparallèles** dont les nucléotides forment des **paires de bases complémentaires**
- L'ADN peut être **recopié** par la **complémentarité des bases**
- L'ADN possède **deux sillons** (**mineur/majeur**) pouvant s'associer à des **protéines** afin de pouvoir être **compacté**.

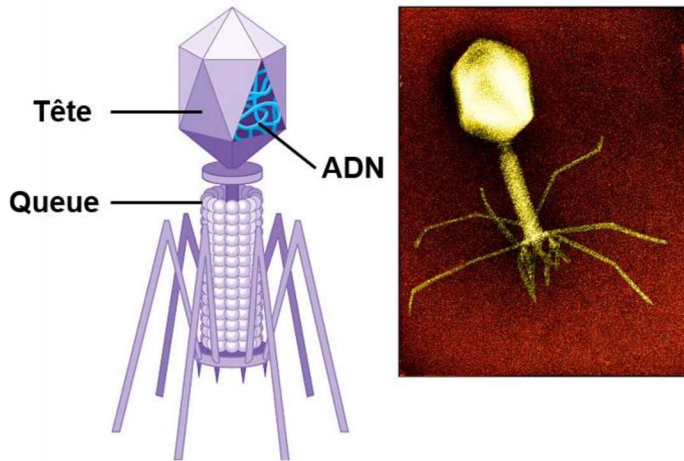
Les ARNs forment diverses structures de fonctions différentes :

- Ce sont des **molécules** formées **d'un seul brin de ribonucléotides**
- Un brin d'ARN est un **polymère de ribonucléotides**
- Un **ribonucléotide** est formé de **ribose**, **d'un ou plusieurs groupes phosphate** et d'une **base azotée variable** (A,U,C,G)



II) Organisation et compaction du génome

a) L'organisation du génome viral



Les virus ne sont généralement **pas considérés comme des organismes vivants**, même s'ils possèdent un génome.

En effet, ce sont des **parasites cellulaires** qui sont **incapables de réplication autonome**.

Concernant leur **génome**, ses caractéristiques sont **variables selon les espèces de virus** :

- Il peut être constitué **d'ADN (simple brin ou double brin)**
- Il peut être constitué **d'ARN simple brin (rétrovirus)**.
- Il peut être formé d'une **unique molécule ou peut être segmentée (génome en pièce)**.
- Il peut être **linéaire ou circulaire**.

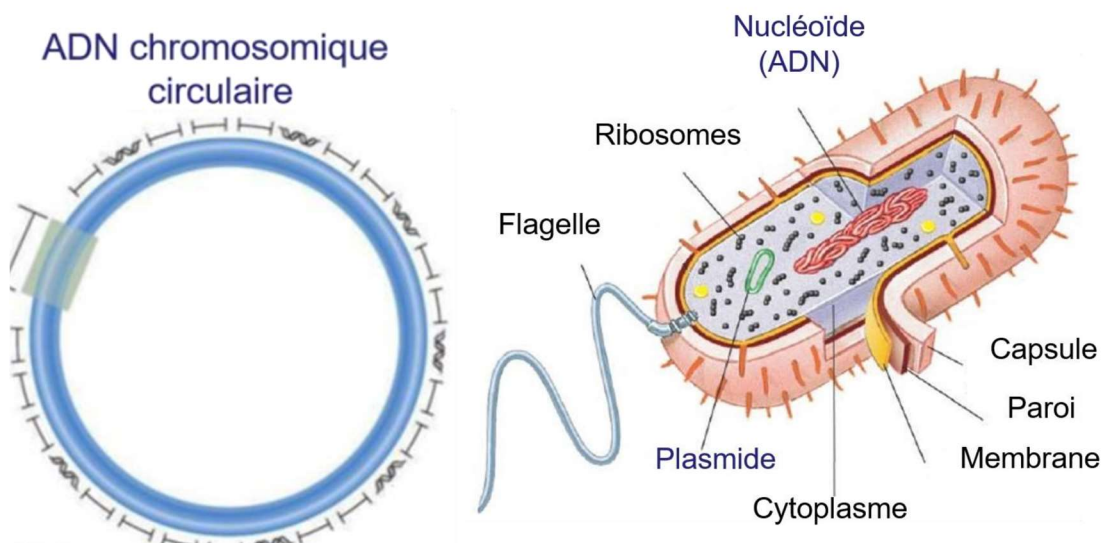
D'une façon générale, ce génome va être contenu dans une **capside protéique sans organisation particulière**.

b) L'organisation du génome procaryote

Concernant l'organisation du génome de **procaryotes**, les **bactéries** sont bien des organismes considérés comme **vivants**, puisqu'elles sont **capables de répliquer leur ADN**.

Les **bactéries** ne **possèdent pas de noyau** et leur génome est organisé par une **structure lâche** qu'on appelle le **nucléoïde**.

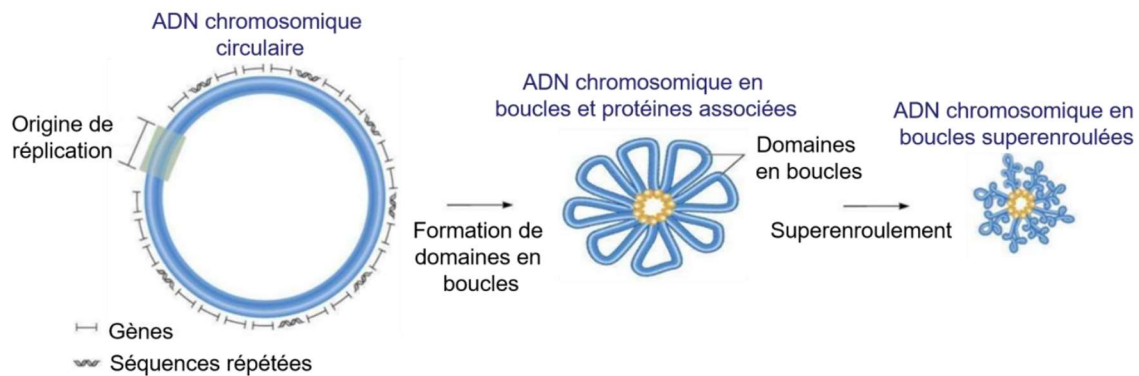
Elles possèdent **un unique chromosome** qui est circulaire et formé **d'ADN double brin**.



Par ailleurs, les **bactéries** peuvent posséder **une ou plusieurs molécules d'ADN accessoire** qu'on appelle des **plasmides**.

Ces **plasmides** peuvent contenir certains **gènes**, comme notamment des **gènes de résistance aux antibiotiques**.

c) Compaction du génome procaryote



Sur ce schéma, nous voyons le contenu d'un ADN chromosomique avec une origine de réplication qui va être importante pour la duplication de l'ADN, puis différents gènes qui sont interrompus par des régions d'ADN non codantes constituées de séquences répétées.

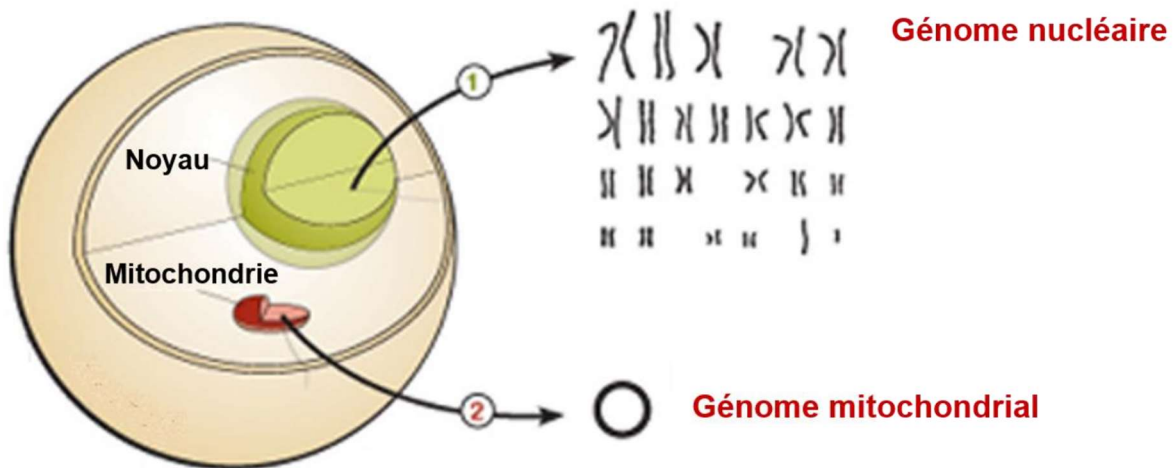
Le chromosome des bactéries va pouvoir être sous une forme relâchée ou compacté par deux mécanismes successifs (comme sur le schéma) :

- 1) La formation des domaines en boucle associés à des protéines
- 2) Et le super enroulement de ces boucles.

Ainsi, lorsque l'ADN va s'associer à des protéines, il va pouvoir être compacté par formation de domaine en boucle et dans un deuxième temps, le superenroulement de ces boucles va permettre d'obtenir un niveau maximal de compaction de l'ADN circulaire.

d) Organisation du génome eucaryote

Les **eucaryotes** sont des êtres qui peuvent être **uni ou multicellulaires**.

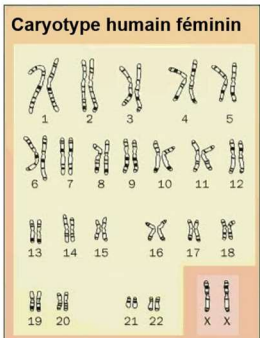
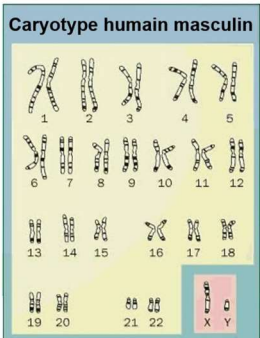
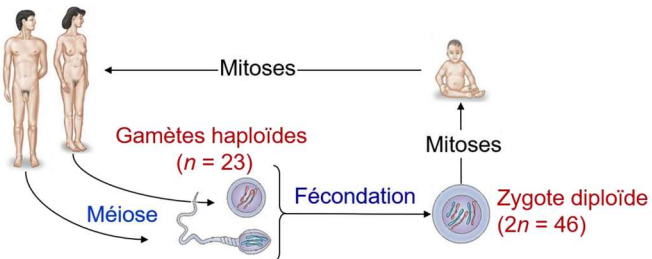


Le génome eucaryote a une **double origine** :

- **Le génome nucléaire** : les cellules eucaryotes possèdent bien un véritable **noyau** qui contient le génome nucléaire formé d'**ADN double brin** qui est **segmenté** sous la forme de **chromosomes linéaires** et **associé à des protéines**.
- **Le génome mitochondrial** : les cellules eucaryotes possèdent également des **mitochondries** qui contiennent **leur propre génome** (le **génome mitochondrial**)+++ lui aussi constitué d'**ADN double brin** mais formant cette fois **un unique chromosome circulaire** qui est apparenté à celui des bactéries.

e) Pléidie des cellules eucaryotes

Les cellules eucaryotes humaines sont de deux types et ont des pléidies différentes :

Les cellules somatiques : diploïdes car elles possèdent deux jeux de chromosomes	Les cellules gamétiques : haploïdes car elles ne possèdent qu'un seul jeu de chromosome
<ul style="list-style-type: none"> - Les chromosomes des cellules somatiques sont quasi identiques deux par deux et vont former des paires de chromosomes qu'on appelle homologues. - Ces cellules possèdent $2n=46$ chromosomes avec n étant égal à 23 paires chez l'homme. - Dans chacune des paires de chromosomes homologues un chromosome est hérité du père et un autre est hérité de la mère. - On va distinguer 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes (XX chez la femme, XY chez l'homme). <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Caryotype humain féminin</p>  <p>Autosomes Gonosomes</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Caryotype humain masculin</p>  <p>Autosomes Gonosomes</p> </div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> - Les gamètes sont formés à partir de cellules diploïdes grâce au processus de méiose (mécanisme permettant de réduire de moitié le nombre de chromosomes). - les spermatozoïdes et les ovocytes ne posséderont plus qu'un seul chromosome de chaque paire de chromosomes homologues (soit maternelle, soit paternelle). - Ils ne possèdent alors plus que $n=23$ chromosomes, à savoir 22 autosomes et 1 gonosome (X ou Y). - La fécondation permet de reformer une cellule diploïde : le zygote. <div style="text-align: center;">  <p>Mitoses</p> <p>Gamètes haploïdes ($n = 23$)</p> <p>Méiose</p> <p>Fécondation</p> <p>Zygote diploïde ($2n = 46$)</p> <p>Mitoses</p> </div>

Attention :

cellules germinales (diploïdes) \neq cellules sexuelles (=gamètes haploïdes)



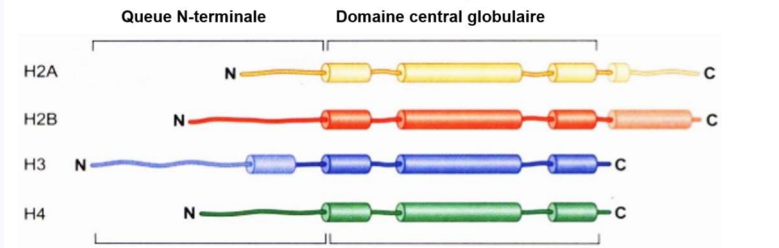
f) La compaction du génome eucaryote

L'ADN dans une cellule **eucaryote** existe sous **différents niveaux de compaction**, et notamment les **chromosomes** qui constituent le **niveau maximal de compaction de l'ADN**.

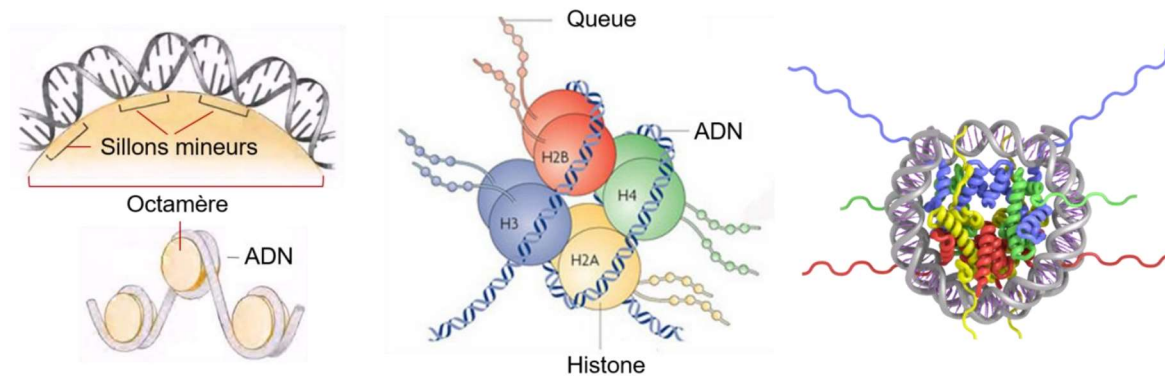
Cette compaction va remplir de multiples **fonctions** :

- **Stockage** de l'ADN dans le noyau
- **Protéger** l'ADN contre d'éventuels dommages
- Être indispensable pour sa **transmission** correcte durant la division cellulaire
- Permettre une **organisation** qui va faciliter **l'expression** des gènes.

La compaction de l'ADN va faire intervenir de nombreuses **protéines** et les protéines qu'on appelle **histones** sont celles qui vont **initier le processus de compaction**.

Les Histones forment une famille	
Principaux Membres	H1, H2A, H2B, H3 et H4
Structure	<p>Leur structure commune comprend :</p>  <ul style="list-style-type: none"> - domaine globulaire central - extrémité N-terminale variable appelée queue des histones (dont les modifs régulent la compaction de l'ADN) - Protéines riches en acides aminés basiques (ex : lysine et arginine) dont la charge positive va faciliter l'interaction avec l'ADN (chargé négativement de part de la présence des groupements phosphate).

1) Initiation du processus de compaction :



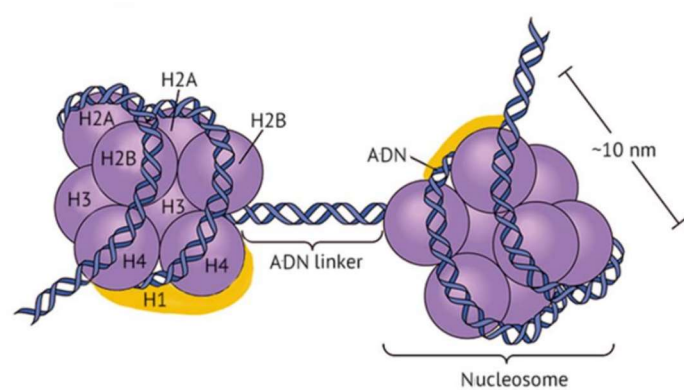
On voit sur l'image la constitution précise de cet octamère d'histones avec les molécules d'histones associées deux par deux, la queue N-terminale qui fait saillie hors du cœur protéique et l'ADN qui est enroulé sur deux tours autour de ce cœur protéique, et on peut noter que l'ADN interagit avec l'octamère d'histone par l'intermédiaire des sillons mineurs de l'ADN.

Pour initier le processus de compaction, les histones **H2A, H2B, H3 et H4** (**PAS H1 attention**) vont tout d'abord s'associer entre elles **deux par deux** (en paires), comme on peut le voir sur le schéma pour former un **cœur protéique globulaire**.

Ce **cœur protéique** va donc être constitué de **huit molécules histones** et sera pour cette raison appelée **octamère**.

À l'**extérieur** de ce cœur protéique, va se trouver la **queue N-terminale** variable des histones. Et c'est **autour de ce cœur protéique** que l'ADN va venir **s'enrouler** (tout en faisant deux tours) pour son **premier niveau de compaction**.

2) Le 1^{er} niveau de compaction : La fibre de chromatine de 10nm de diamètre.



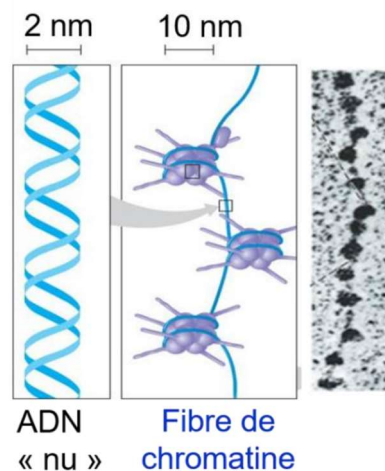
L'ADN enroulé autour de l'octamère va former l'unité de base qu'on appelle un **nucléosome**.

A ce **nucléosome** va se rajouter une autre molécule d'**histone**, l'**histone H1** qui va permettre de **stabiliser l'ensemble**.

Petit Aparté : L'Histone H1 n'intervient donc pas directement dans ce premier niveau de compaction, comme elle joue uniquement un rôle de stabilisation, et pas de protéine compactrice.

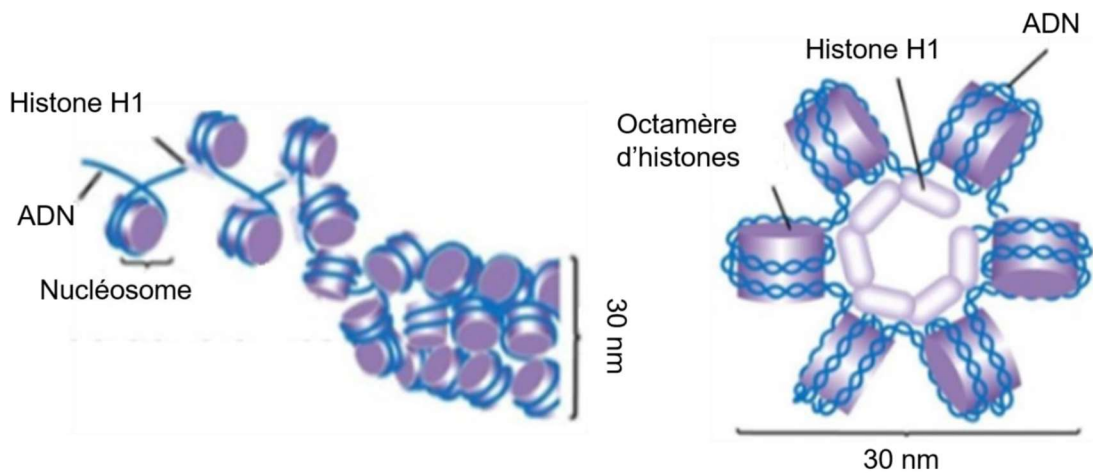
Et les différents nucléosomes vont être reliés entre eux par de l'**ADN qui reste nu** et qui est appelé **ADN linker**.

Le diamètre d'un nucléosome ainsi formé va être de **10 nanomètres** et cet **ensemble de nucléosomes** reliés entre eux par l'**ADN linker** va former une **structure en collier de perles** qu'on appelle la **fibre de chromatine**.



Cela correspond donc au **premier niveau de compaction** permettant de passer de l'**ADN nu**, qui possède un diamètre de **2 nanomètres**, à la **fibre de chromatine** dont le diamètre est de **10 nanomètres**.

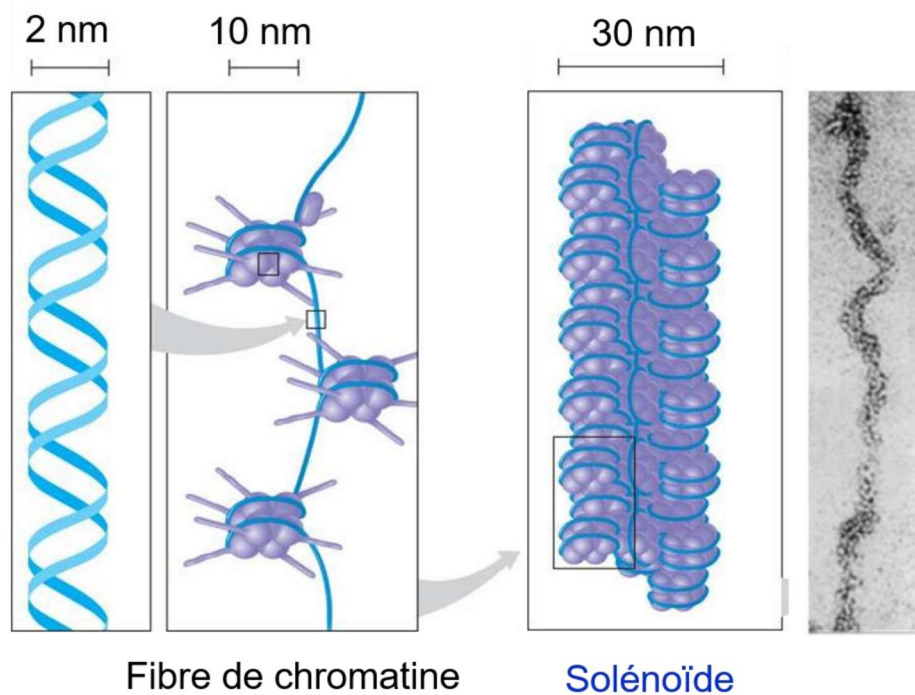
3) Le 2^{ème} niveau de compaction : Le solénoïde de 30nm de diamètre



La **compaction** va ensuite poursuivre lorsque la **fibre de chromatine** va à son tour **s'enrouler en une hélice** (chaque tour d'hélice = 6 nucléosomes)

Ce nouvel **enroulement** va faire intervenir les **monomères d'histone H1** qui sont associés aux nucléosomes. (c'est vraiment à ce niveau que les monomères d'histone H1 interviennent donc dans le processus de compaction).

Ces différents **monomères** vont interagir **ensemble** et **s'enrouler en une hélice**, pour que l'ensemble forme une **fibre de 30 nanomètres de diamètre** qu'on appelle le **solénoïde**.



On est donc passé de la **fibre de chromatine** de 10 nanomètres de diamètre au **Solénoïde** de 30 nanomètres de diamètre.

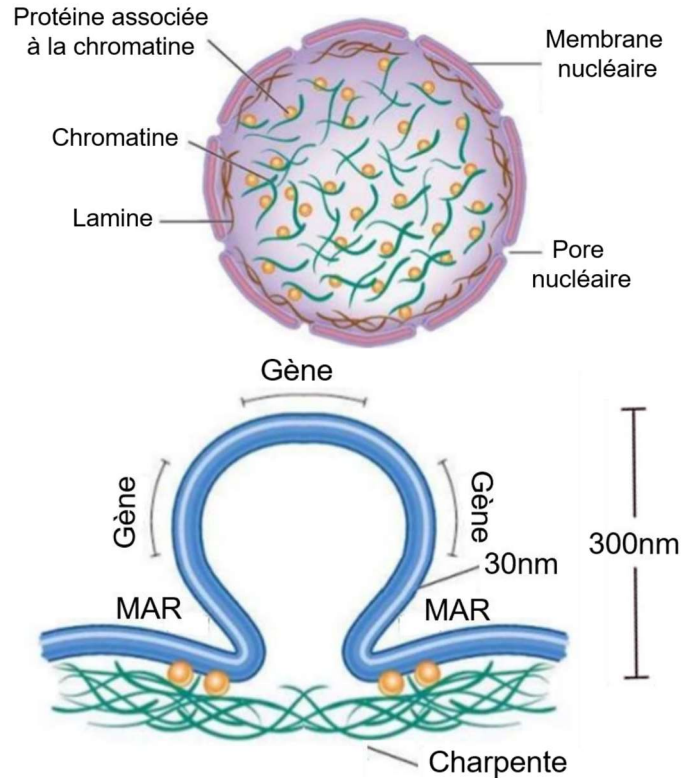
4) Le 3^{ème} niveau de compaction : L'euchromatine de 300 nm de diamètre

Pour atteindre cet état, le **solénoïde** va venir former des **boucles amarrées** (accrochées, attachées) sur une **charpente protéique**.

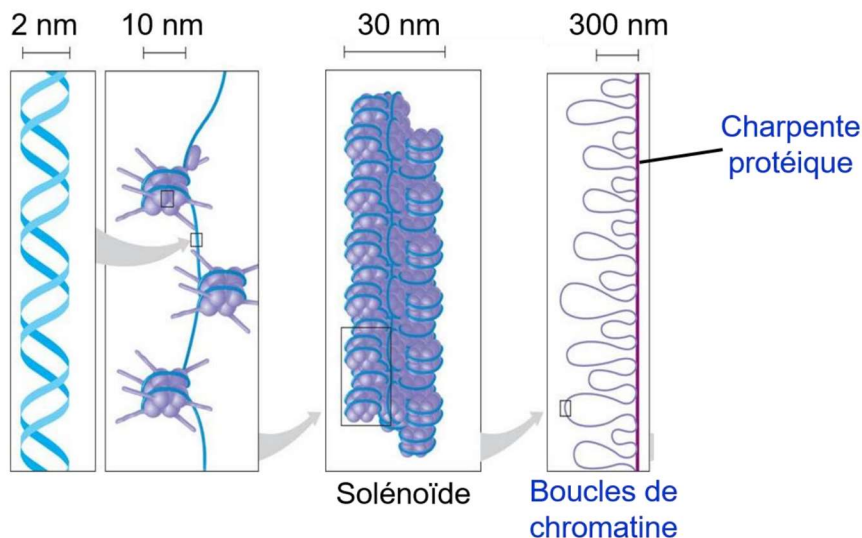
Cette étape de compaction va faire intervenir **deux types de protéines**, la **lamine** (accolée à la face interne de la membrane nucléaire) et des **protéines de la matrice nucléaire** qui sont associées à la **chromatine**.

Ces **protéines** sont associées à la chromatine au niveau de **séquences d'ADN particulières** qu'on appelle les **séquences MAR** pour **Matrix Attachment Regions**.

Pour former ces **boucles**, les protéines qui sont associées à la chromatine au niveau des **séquences MAR** vont se fixer à la **lamine** et entraîner la **formation de domaines en boucle**.



L'intérêt de ces **domaines en boucles** est qu'ils vont permettre **d'isoler les gènes** qui sont contenus dans la boucle d'éventuels **éléments régulateurs** qui seraient situés **en dehors de cette boucle**.



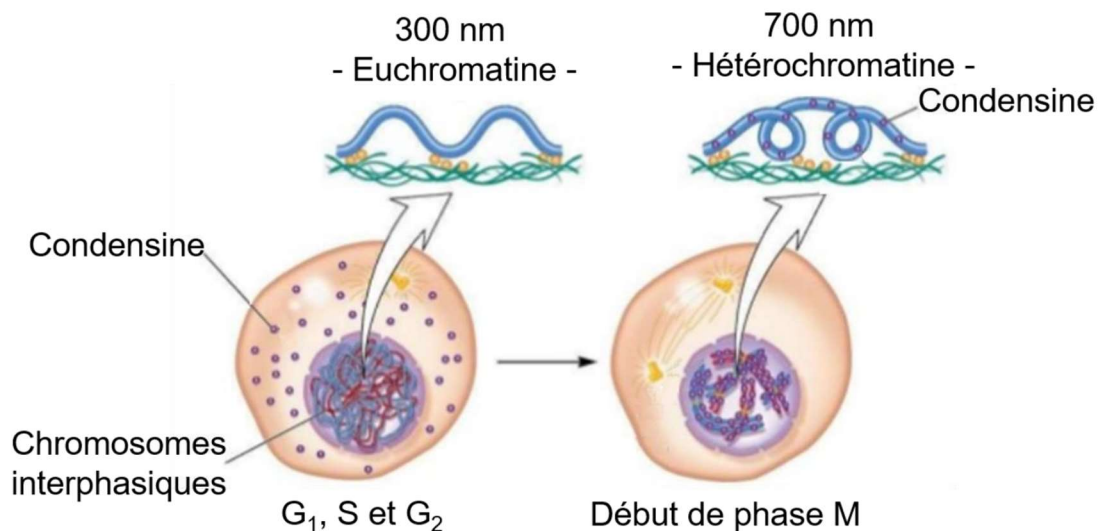
Au final, ce **niveau de compaction** supérieur va donner à l'ensemble de la structure un **diamètre de 300 nanomètres**.

5) Le 4^{ème} et dernier niveau de compaction : Hétérochromatine de 700 nm de diamètre

Le **dernier niveau** possible de compaction de l'ADN va former ce qu'on appelle **l'hétérochromatine**. C'est à partir de cette hétérochromatine que sont formés les **chromosomes**.

Cette compaction va dépendre d'une protéine qu'on appelle la **condensine**.

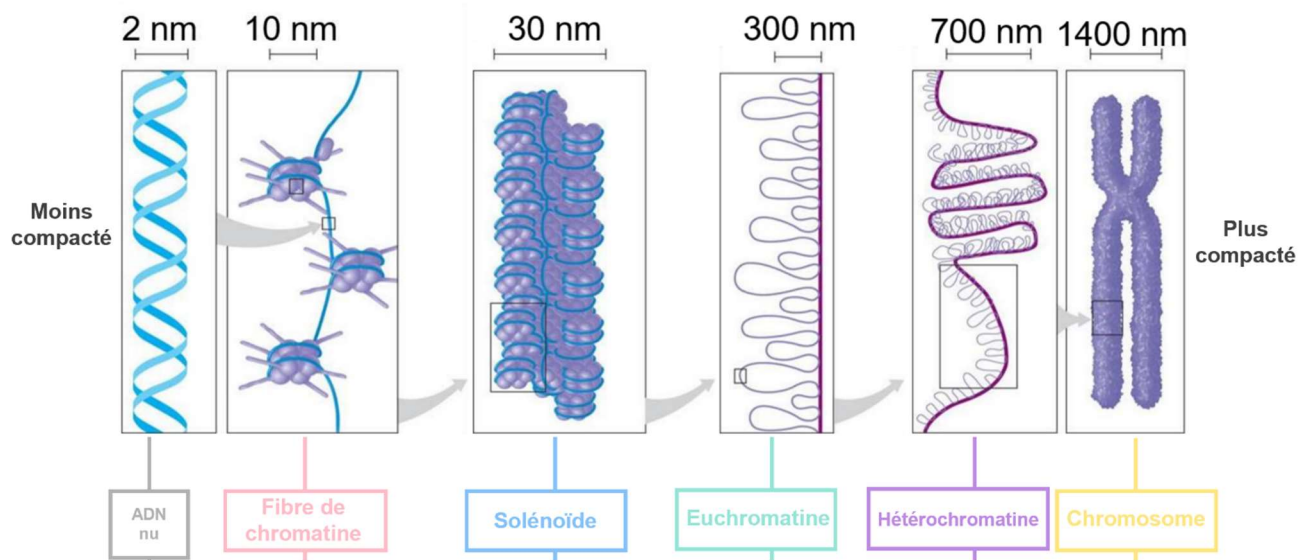
En début de mitose, cette condensine rejoint le noyau, va venir **s'associer aux domaines en boucle de l'euchromatine** et induire une compaction supplémentaire de ces domaines pour former **l'hétérochromatine** dont le diamètre est de **700 nanomètres**.



Les **chromosomes interphasiques** (G₁, S, G₂) sont situés dans le noyau sous la forme d'**euchromatine** dont le diamètre est de **300 nanomètres** et la **condensine** est quant à elle située dans le **cytosol**.

Et cette **hétérochromatine de 700 nanomètres** est ce qui constitue la **chromatide** d'un chromosome.

Lorsqu'un **chromosome** sera constitué de **deux chromatides**, son diamètre final sera de **1400 nanomètres**.

Voici un Maxi'Récap pour que tu retiennes le plus important :La compaction de l'ADN repose sur 4 niveaux de compaction successifs :

1^{er} niveau : Fibre de chromatine de 10 nm de diamètre issu de l'association des différents nucléosomes par l'ADN linker

2^{ème} niveau : Solénoïde de 30 nm de diamètre issu de l'enroulement de la fibre de chromatine en une hélice grâce à l'histone H1

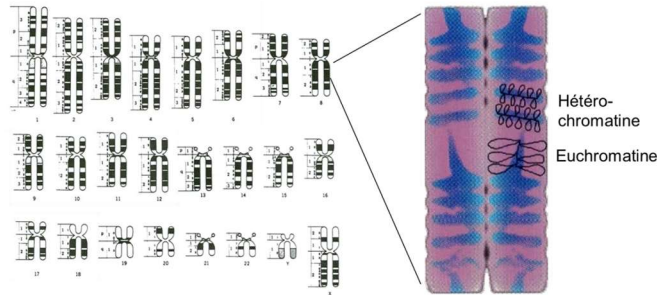
3^{ème} niveau : Euchromatine de 300 nm de diamètre issu de l'attachement du Solénoïde sur une charpente protéique formant des boucles

4^{ème} niveau : Hétérochromatine (Chromatide) de 700 nm de diamètre issu de la compaction supplémentaire des domaines en boucles de l'euchromatine grâce à la condensine

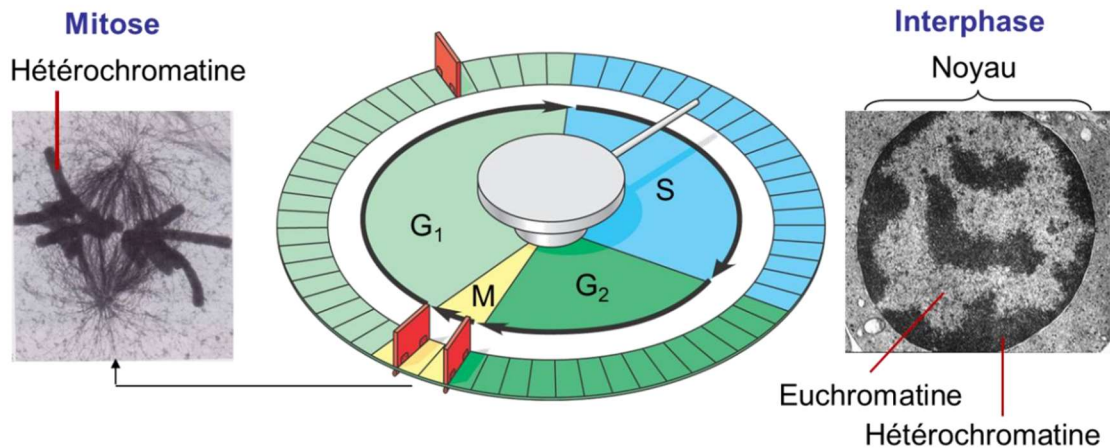
Le principe formation des **chromosomes** repose donc sur la **compaction de l'ADN** sous forme d'**hétérochromatine**.

g) En réalité, les chromosomes sont constitués d'une alternance de régions **hétérochromatiques** et **euchromatiques**

Cette **alternance** peut être directement mise en évidence sur le **caryotype** après **coloration des chromosomes**, cette coloration faisant apparaître une **alternance de zones sombres** qui correspondent à de l'**hétérochromatine** et de zones plus claires qui correspondent à de l'**euchromatine**.



h) La compaction de l'ADN est variable au cours du cycle cellulaire



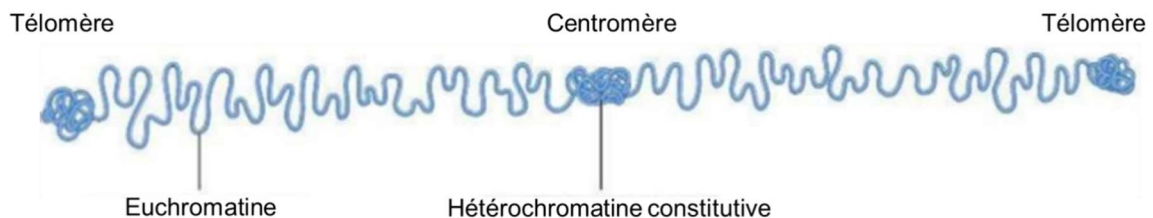
Stade du Cycle Cellulaire	Phase M	Interphase (G1, S, G2)
Niveau de compaction	Hétérochromatine	Euchromatine
Expression des gènes/Réplication	Répressive (inaccessible)	Permissive (accessible)
Localisation	Périphérie du noyau (Hétérochromatine)	Millieu du noyau (Euchromatine)

i) Certaines régions de chromosomes vont en permanence rester sous forme compacté

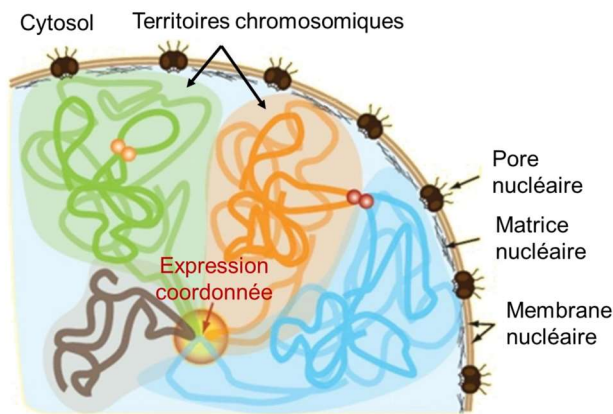
Ces régions sont formées d'hétérochromatine qui est dite **constitutive** par opposition à l'hétérochromatine **facultative** des régions dans la compaction va pouvoir **varier** entre l'interphase et la mitose.

La particularité de ces régions formées d'hétérochromatine **constitutive** est qu'elles sont constituées de **séquences d'ADN très répétées ++** et qu'elles ne **contiennent pas de gènes++++**.

Ces régions d'hétérochromatine **constitutive** vont jouer un rôle **structural**, comme par exemple les **centromères** qui maintiennent la cohésion des chromatides ou encore les **télomères** qui vont protéger l'extrémité des chromosomes.



j) L'organisation spatiale du génome n'est pas aléatoire

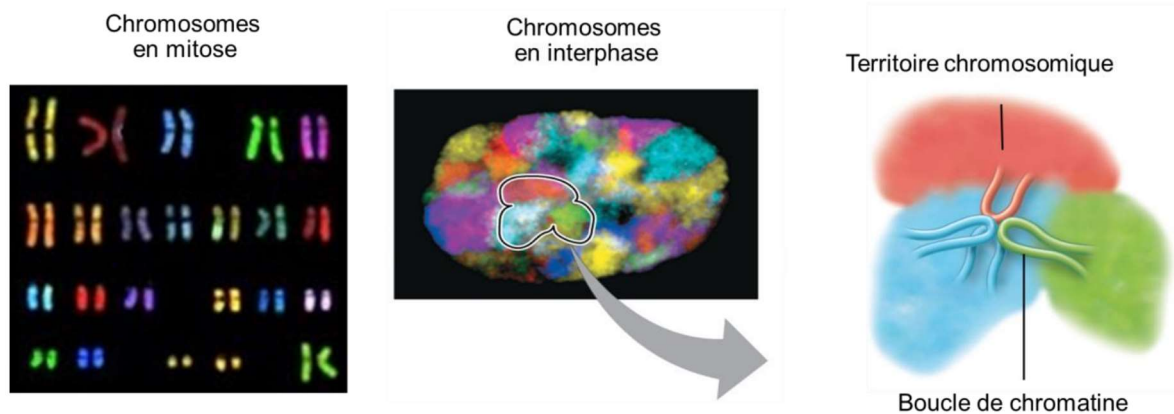


Durant l'**interphase**, chaque chromosome va occuper un **territoire défini dans le noyau**.

Il existe des zones où des **boucles d'euchromatine** de **chromosomes** différents sont **décompactées** et situées à **proximité les uns des autres**

Cette **organisation spatiale** va permettre de faciliter l'**expression coordonnée** de gènes qui sont impliqués dans une **même fonction**, mais situés sur les **chromosomes différents**.

On peut d'ailleurs mettre en évidence le **territoire** occupé par chacun des **chromosomes** après avoir **coloré ces derniers** à l'aide de différents **fluorochromes**.



Sur ce schéma, on voit par exemple différents territoires chromosomiques et les boucles d'ADN décompactées qui se rejoignent à l'intersection de ces territoires pour pouvoir subir une expression coordonnée par la machinerie de transcription de l'ADN.

Résumé de cette deuxième partie de cours :

Le génome varie dans sa nature, sa forme et son organisation selon les organismes :

- Il peut être constitué d'**ADN**, d'**ARN**, parfois **simple ou double brin**
- Il peut être **circulaire** ou **linéaire**
- Il peut former une molécule **unique** ou **segmentée**
- Il peut être contenu dans le **cytosol** (procaryote) ou dans le **noyau** (eucaryote)

Le génome possède une organisation physique et fonctionnelle variables :

- Chez l'homme on distingue **deux types cellulaires** selon le **nombre de copies du génome nucléaire** (somatique/germinal)
- Chez l'homme on distingue également **un génome mitochondrial indépendant** ayant été transmis par **descendance maternelle**
- L'ADN s'associe à des **protéines régulant ainsi sa compaction** selon divers degrés
- Au cours du cycle cellulaire, le génome alterne entre **formes compactées inaccessibles (hétérochromatine)** et **formes peu compactées accessibles (euchromatine)**
- Dans le **noyau**, le génome est organisé en **domaines de régulation autonome** et en **territoires** permettant une **expression génique coordonnée**.

Sois fier de toi 🤓, parce que tu viens de terminer la partie la plus longue et la plus importante de cours (t'es trop fort 💪 !)

Encore une fois, comme pour la fiche de la TTR c'est le moment de prendre une pause 📺 avant d'attaquer sur la réplication !

Il y aura quelque parties supplémentaires + mais tu verras c'est super intéressant 😊 (surtout la fin du cours).



III) La réplication de l'ADN

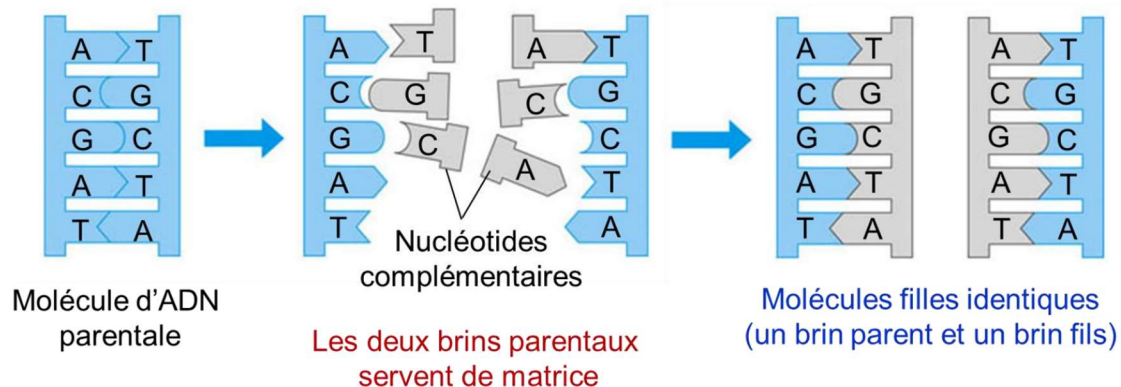
a) Définition

La **réplication de l'ADN** est un processus qui va permettre la **transmission du génome** aux générations suivantes.

Chez les **procaryotes** et les **eucaryotes**, le principe général de la réplication est **similaire**. Elle va reposer sur le **principe de complémentarité des bases** et aboutir à **deux nouvelles molécules** qui vont être ensuite réparties entre **deux cellules génétiquement identiques** entre elles.

Les caractéristiques de la réplication :

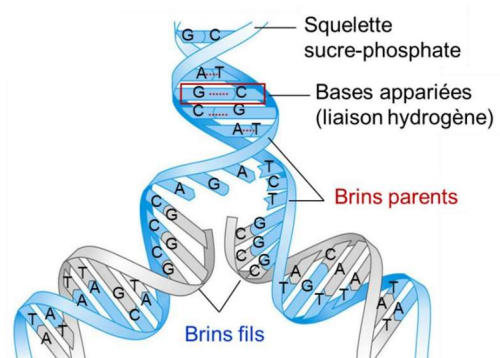
- Elle va débuter au niveau **d'origines de réplication** qui sont situées sur le ou les **chromosomes**.
- Elle va nécessiter **l'ouverture de la double hélice** et la formation de **bulles** et de **fourches de réplication**.
- Elle va devoir respecter **l'orientation** des brins et nécessiter un **amorçage**.
- Elle va comprendre **trois phases d'initiation, d'élongation et de terminaison**.
- Elle va également comprendre des **phases de vérification de l'ADN** et, si besoin sa **réparation** afin d'assurer la **fidélité** du processus.



La réplication va être un **processus semi-conservatif+++++++**.

En effet, **chaque brin** de l'ADN parental va servir de **matrice** pour synthétiser un **brin fils** et chaque **nouvelle molécule** qui va être synthétisée va comprendre à la fois **un brin parental et un brin fils**.

C'est ce que l'on appelle la **semi-conservativité**.

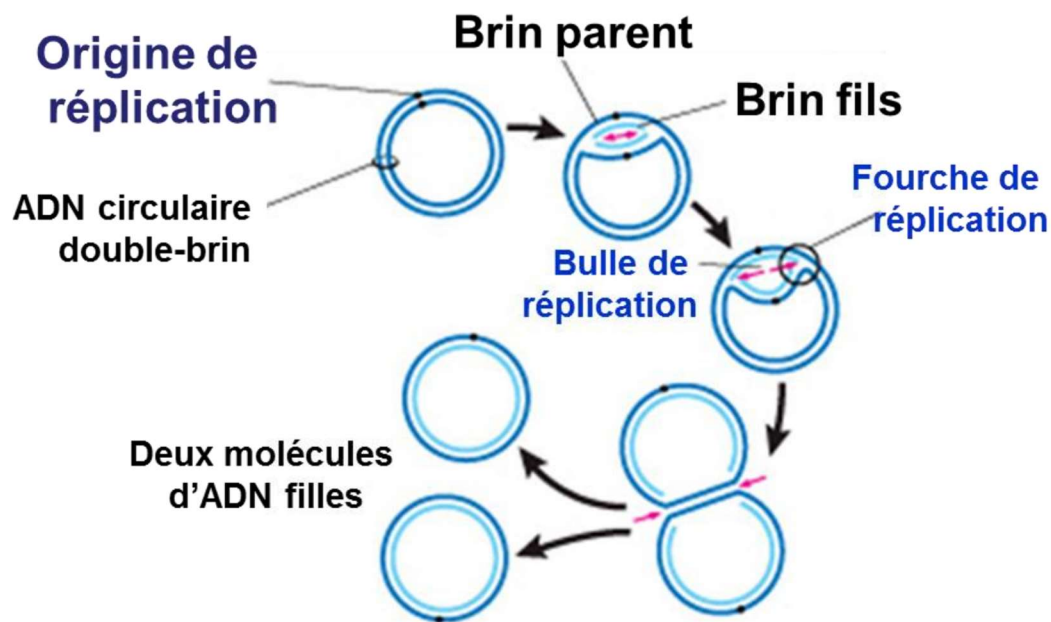


La réplication est rendue possible par la **complémentarité des brins de l'ADN**

Les nucléotides complémentaires aux **brins parents** sont reliés **un à un** pour former **les brins fils**.

a) Le déroulé de la réplication chez les procaryotes :

Réplication de l'ADN procaryote

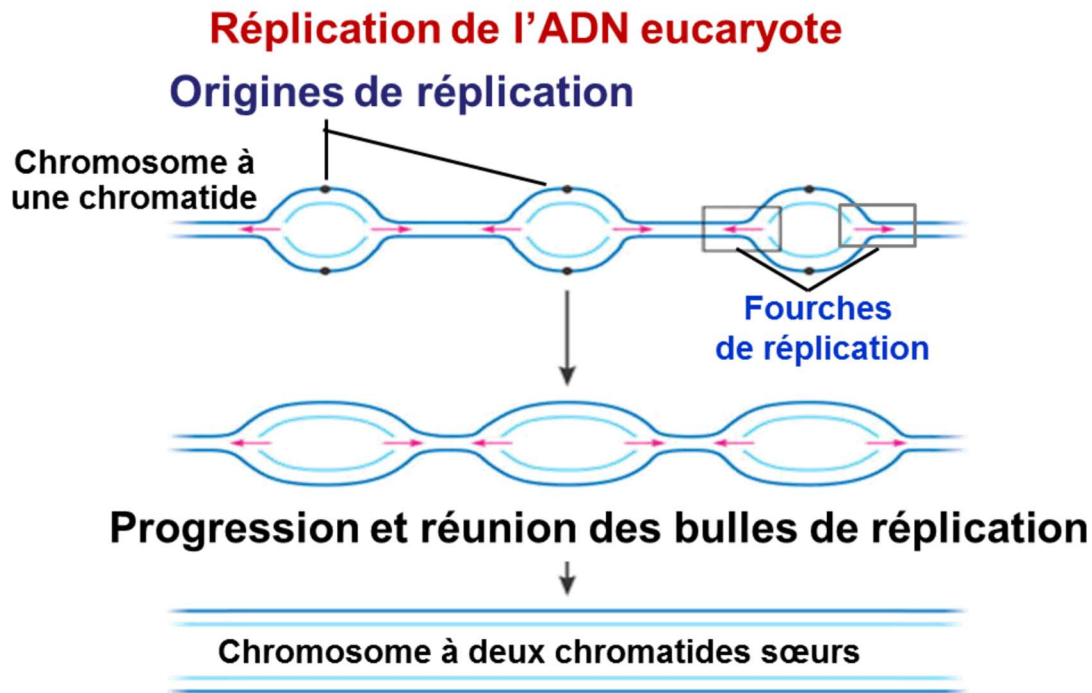


L'ADN procaryote (comme vu plus haut) est sous forme d'ADN circulaire double-brin, avec une zone (unique) qui va constituer l'origine de réplication.

Au niveau de cette origine, la double-hélice va être ouverte et la réplication des brins fils à partir de chaque brin parent va commencer.

Cette réplication va progresser de façon bidirectionnelle jusqu'à ce que la synthèse des deux nouveaux brins fils soit complète et qu'on obtienne deux nouvelles molécules filles.

a) La réplication est similaire entre procaryote et eucaryote :



La **réplication** chez les eucaryotes va se produire au niveau de **chaque chromatide des chromosomes** et sur ces **chromatides**, il va exister **différentes origines de réplication**.

Au niveau de **chacune des origines de réplication** on va observer :

- L'ouverture de la double hélice,
- La formation de bulles de réplication
- La progression de la réplication de l'ADN de façon **bidirectionnelle** au niveau des **fourches**.
- Puis, la **réplication** des brins fils va se poursuivre jusqu'à ce que l'on obtienne au final la **fusion des différentes bulles de réplication**.

La **réplication** chez les eucaryotes mène donc à la formation d'un **chromosome** qui va être constitué de **deux chromatides sœurs**.

b) Les 3 étapes de la réplication

1) La phase d'initiation :

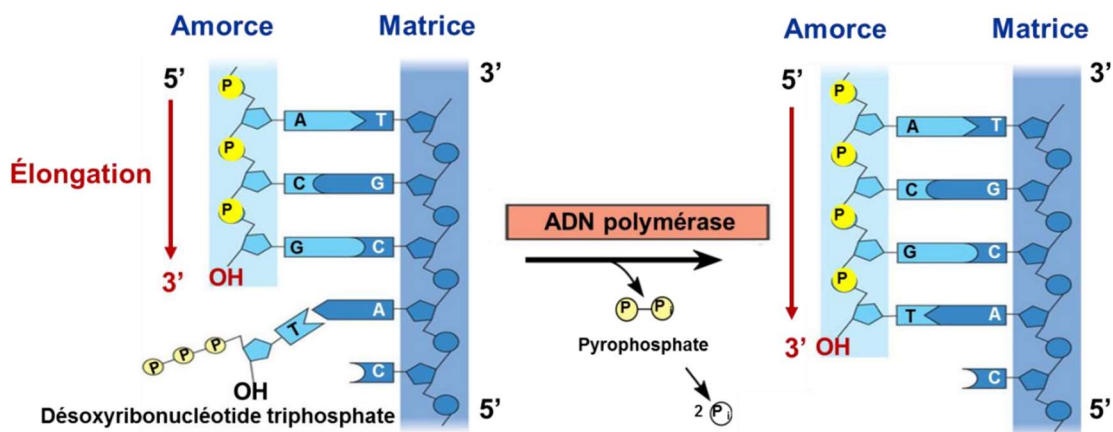
La phase d'initiation va correspondre à l'ouverture de la double hélice au niveau d'une ou plusieurs origines de réplication (plusieurs chez les eucaryotes) assurée par une enzyme : l'hélicase.

Au niveau de ces origines, donc, la double hélice va être ouverte et former ce qu'on appelle une bulle de réplication.

Chacune de ces bulles de réplication va comprendre à ses deux extrémités ce que l'on appelle une fourche de réplication.

C'est à partir de ces fourches de réplication que la réplication va progresser de façon bidirectionnelle++++++.

2) La phase d'élongation



Cette phase d'élongation va correspondre au début de la synthèse des brins fils après l'ouverture de la double hélice au niveau des origines de réplication.

Ce processus va être assuré par une enzyme qu'on appelle une ADN polymérase.

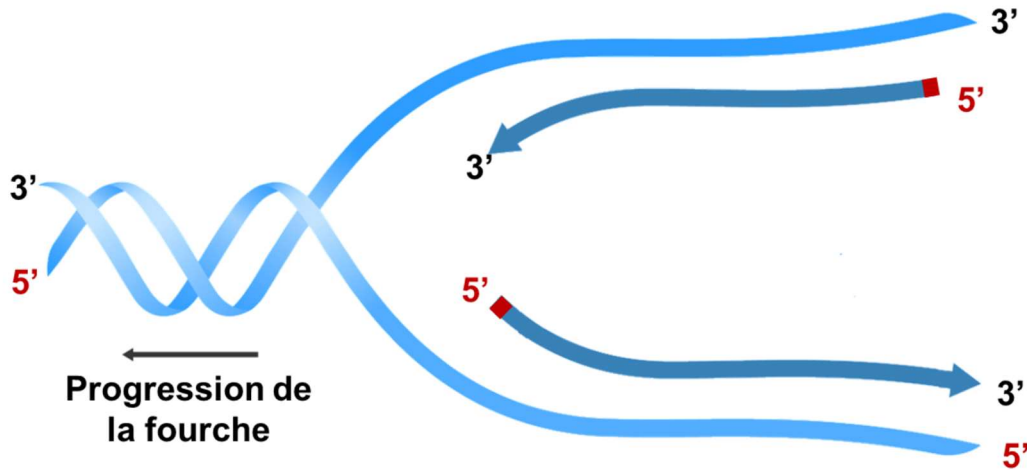
Cette enzyme va utiliser des désoxyribonucléotides triphosphate (DNTPs) qui seront complémentaires du brin parent, qu'on appelle également le brin matrice, pour synthétiser le nouveau brin fils en respectant la polarité de ce brin, c'est à dire dans le sens 5'-3'.

La particularité de cette étape de synthèse est que l'enzyme va devoir nécessiter ce qu'on appelle une amorce pour pouvoir débuter.

Cette amorce va en effet fournir une extrémité 3'-OH à laquelle elle va ajouter un à un les différents nucléotides qui sont complémentaires du brin matrice.

C'est une autre enzyme qu'on appelle une **primase**, qui va synthétiser cette courte amorce **complémentaire** du brin matrice sous la forme **d'ARN+++++** (ça tombe piège)

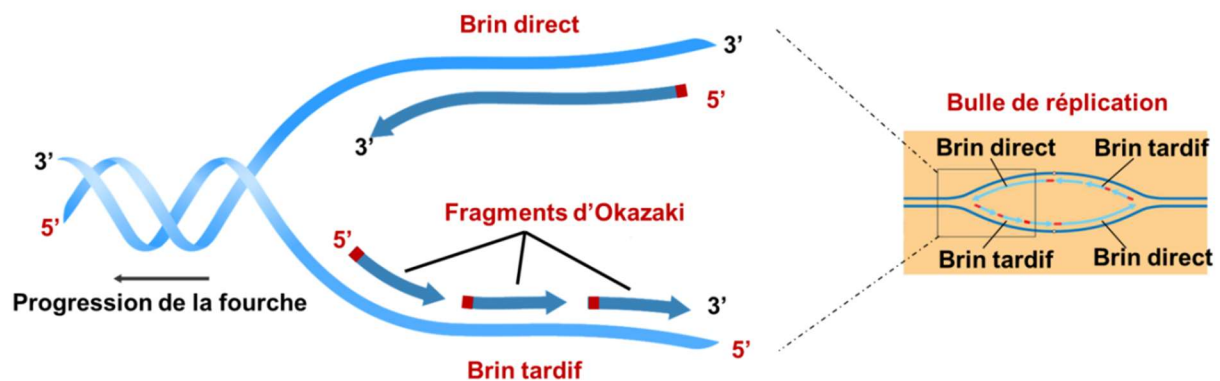
Détails du processus d'élongation au niveau des fourches :



Le processus d'élongation est un peu plus **complexe** que les autres comme il doit respecter **2 contraintes** :

- 1) Les brins de l'hélice sont **antiparallèles+++** (l'extrémité 5' correspond à l'extrémité 3' de l'autre brin et vice-versa).
- 2) L'élongation ne peut se faire que dans le **sens 5'-3'**. Chaque brin parent va donc être **répliqué** dans une direction **opposée** par rapport au **sens de progression de la fourche**.

En pratique, du fait de ces contraintes, la réplication d'une fourche va être **asymétrique, semi-discontinue et rétrograde+++++** (ça vraiment vous le gardez dans un coin de votre tête c'est super important).



Il existe comme on vient de le voir un brin qui va être **synthétisé dans le sens de progression de la fourche**, et ce brin va être appelé **brin direct**.

Ce brin va pouvoir être synthétisé en **continu** à partir d'une **seule et unique amorce** qui aura été fabriquée par la **primase** au niveau de l'**origine de répllication**.

L'autre brin va être synthétisé dans le **sens opposé à la progression de la fourche** et sera appelé **le brin tardif**. Ce brin va devoir être synthétisé de façon **discontinue** et **rétrograde** en fragments qu'on appelle des fragments d'**Okazaki**, et ce, à partir de **multiples d'amorces**.

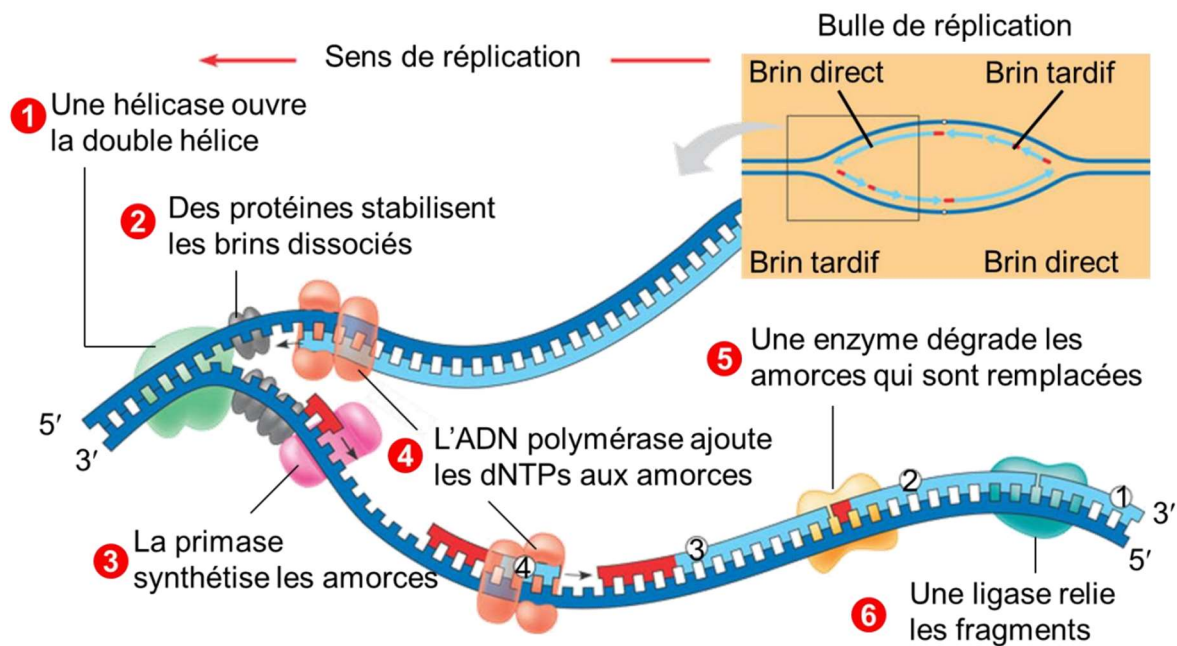
Ainsi donc, entre le **brin direct** et le **brin tardif**, la répllication va être **asymétrique**.

Ce qu'il faut noter, c'est que la situation va être **inversée entre les deux fourches d'une bulle de répllication**. Étant donné que ces fourches de répllication progressent dans **deux directions opposées**, le **brin direct** d'une fourche va devenir le **brin tardif** de l'autre et inversement.

3) La phase de terminaison

Une fois que les différents fragments d'**Okazaki** vont être **synthétisés**, à leur jonction, une **enzyme** va venir **dégrader les amorces** qui sont constituées d'**ARN**.

Celles-ci vont être ensuite remplacées par de l'**ADN** par une **ADN polymérase**. Et une fois que le brin tardif ne sera constitué que de **fragments d'ADN**, une **ligase** va venir les relier entre eux pour que le brin fils soit **ininterrompu**.

Récap de la réplication :**Initiation :**

- 1) **Ouverture de la double hélice** : réalisée par une enzyme : **l'hélicase**.
- 2) Ensuite, des protéines vont venir s'associer aux brins parents pour éviter qu'ils ne se réassocient immédiatement.
- 3) Puis la **primase** va venir **synthétiser les amorces** qui sont **indispensables** à l'élongation.

Elongation :

- 4) **L'ADN polymérase** va donc pouvoir commencer le processus de synthèse des brins fils à partir de **l'extrémité 3'-OH** fournie par ces **amorces**.
- 5) Au niveau du brin **direct**, cette synthèse va se faire en **continu** à partir **d'une seule et unique amorce** et au niveau du **brin tardif**, cette synthèse va se faire de façon **semi-discontinue et rétrograde**.

Terminaison :

- 6) Une fois que les **différents fragments d'Okazaki** vont être **synthétisés**, à leur jonction, une enzyme va venir **dégrader les amorces** qui sont **constituées d'ARN**. Celles-ci vont être ensuite **remplacées par de l'ADN** par une **ADN polymérase**.
- 7) Et une fois que le **brin tardif** ne sera constitué **que de fragments d'ADN**, une **ligase** va venir les **relier entre eux** pour que le brin fils soit **ininterrompu**.

Récap des différentes caractéristiques de la réplication (de ma formidable vieille Biomolka à retenir +++++):

La réplication est :

- **Asymétrique** > car la réplication ne se fait pas de la même manière entre les deux brins : il y a un brin **direct** et un brin **tardif** (attention la réplication est **asymétrique entre les 2 brins** et pas entre 2 fourches de réplication)
- **Rétrograde** > car il existe brin **tardif** dont la **réplication** s'effectue dans le **sens opposé à la progression de la fourche**
- **Semi conservative** > car à l'issue de la réplication, une **molécule d'ADN** comprends à la fois un brin fils et un brin parent
- **Semi-discontinue** > car il existe un brin synthétisé de façon continu (brin **direct**) et un **brin synthétisé de façon discontinu** (brin **tardif**)
- **Bidirectionnelle** > car les **deux fourches de réplication** avancent dans **deux sens opposés** (*le brin tardif d'une fourche est le brin direct de l'autre fourche*)

Récap des éléments des différentes phases :

- 1) Phase **d'initiation** = **hélicase + stabilisation**
- 2) **Elongation** = **primase + ADN polymérase**
- 3) **Terminaison** = **dégradation des amorces + comblement des brèches par ADN polymérase + ligase** (ligase pour brin tardif uniquement)



c) Mécanisme permettant d'assurer la fidélité de la réplication

La réplication de l'ADN est un processus qui est censé permettre la **transmission du génome**. Ce processus doit donc être **parfaitement fidèle**.

Et tout au long de la **réplication des brins fils**, **trois mécanismes successifs** vont permettre d'assurer cette fidélité.

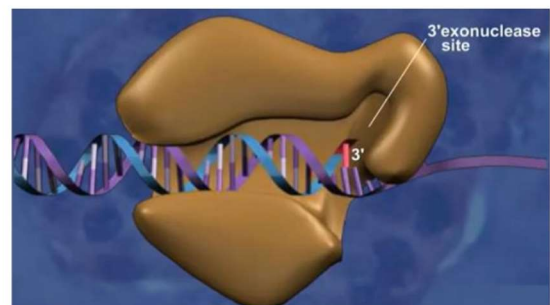
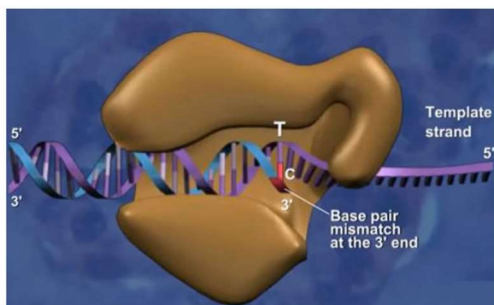
Trois mécanismes successifs permettent d'assurer une fidélité optimale de la réplication tout au long de la formation des brins fils :

- 1) La sélection stricte des bases de la matrice par le site actif de la primase et des ADN polymérases
- 2) L'activité de correction d'épreuve (proof Reading) :

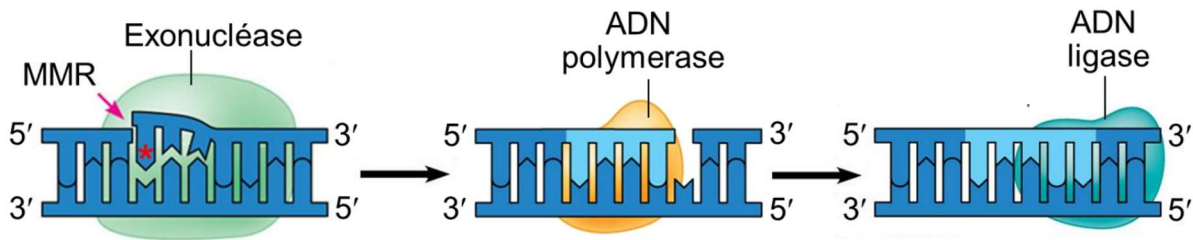
Les **ADN Polymérase I ; II ; III et δ/ϵ** peuvent **détecter** et **réparer** aussitôt les erreurs qu'elles font en **excisant un nucléotide dans le sens 3'-5'** (activité 3'-5' exonucléasique).

La **primase** qui assure la **synthèse des amorces** est **dénuée de cette activité de correction d'épreuve** et c'est la raison pour laquelle **les amorces qu'elle a synthétisées** pour favoriser le processus de réplication vont devoir être **remplacées**. +++

Ainsi, la **détection d'un mésappariement** (mismatch) après l'incorporation d'un nucléotide entraîne un **déplacement du brin** dans le **site d'activité 3'-5' exonucléasique** et **l'excision de la base incorrecte**.



3) Le système MMR (Methylation-directed Mismatch Repair) détecte et permet la réparation d'erreurs ayant échappées à la Polymérase.



- Il est constitué de **MutS ; MutL et MutH** (retrouvé dans E.Coli) ou d'homologues chez les eucaryotes.
- Ce système **reconnait ainsi le brin qui contient l'erreur (*)** et le clive grâce à son activité **endonucléase +++** (pas exo attention)
- Une **exonucléase** vient alors ensuite **dégrader / exciser** le fragment contenant l'erreur.
- Le fragment est finalement **resynthétisé** par **l'ADN Polymérase** et **l'ADN ligase**.

d) Différences procaryotes VS eucaryotes

1) Différences « de forme » :

Il s'agit des **noms et des fonctions respectives des polymérases procaryotes et eucaryotes** dont la fonction réelle in vivo n'est pas toujours évidente à définir.

Fonction	Procaryotes	Eucaryotes
Synthèse des amorces	DnaG	ADN polymérase α
Elongation	ADN polymérase III	ADN polymérase δ et ϵ
Dégradation des amorces	ADN polymérase I	RNase H

2) Différences « notables » :

L'ADN **procaryote** est **circulaire** et sa **réplication** est un **processus continu** ayant lieu dans le **cytosol**

L'ADN **eucaryote** est **linéaire** et est **répliqué** dans le **noyau** en phase **S** du cycle cellulaire (réplication)

Chez les **eucaryotes**, l'ADN est **associé à des histones** et la présence des **extrémités (les télomères)** pose un **problème de protection de l'ADN et de réplication** (on voit ça dans quelques instants no souciiss)



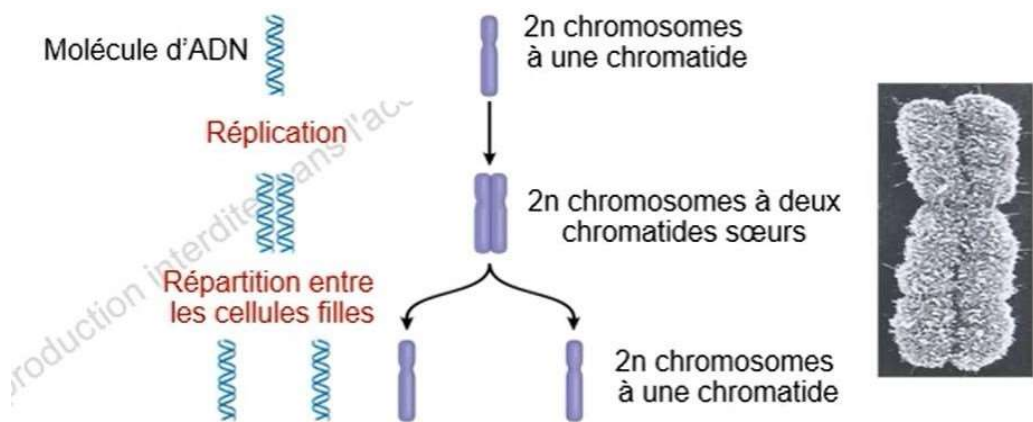
e) La réplication eucaryote

La **réplication** permet de **dupliquer le génome d'une cellule fille diploïde avant sa division**.

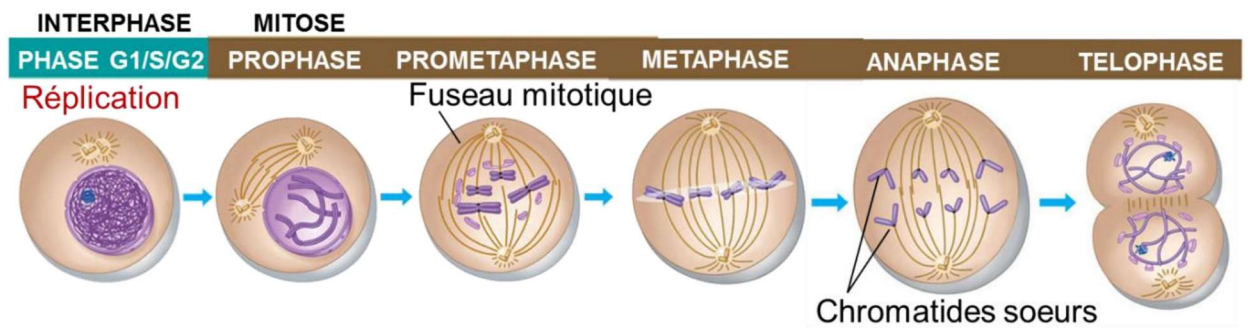
Avant la réplication, la cellule possède **2n chromosomes à une chromatide**

Après la réplication, la cellule possède **2n chromosomes à deux chromatides sœurs**.

Après la mitose, chaque cellule fille **hérite d'une copie du génome de la cellule mère (donc une chromatide)**.



f) La réplication survient en phase S du cycle cellulaire



En **Interphase**, l'ADN est sous forme d'**euchromatine accessible**.

Pendant la **phase S** (s comme synthèse, qui correspond en fait à la réplication), on passe ainsi de **2n chromosomes à une chromatide à 2n chromosomes à deux chromatides sœurs identiques**.

En **Mitose**, le **noyau disparaît** et l'ADN se condense en **hétérochromatine**.

En **métaphase**, la **compaction est maximale** et les **chromosomes s'alignent à l'équateur de la cellule**.

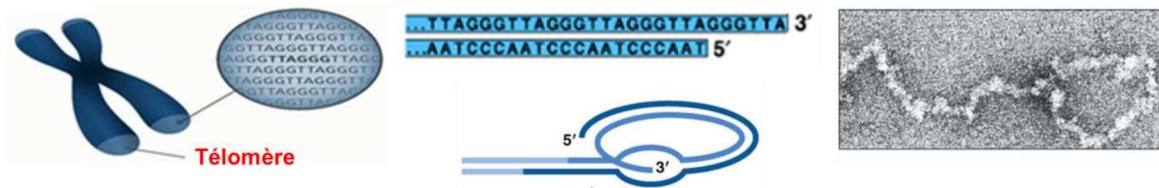
Chacune des **chromatides** est alors **orientée vers un pôle opposé de la cellule** : elles seront dès lors **dissociées** et réparties entre les **cellules filles génétiquement identiques**.

g) La linéarité des chromosomes eucaryotes les rend fragiles :

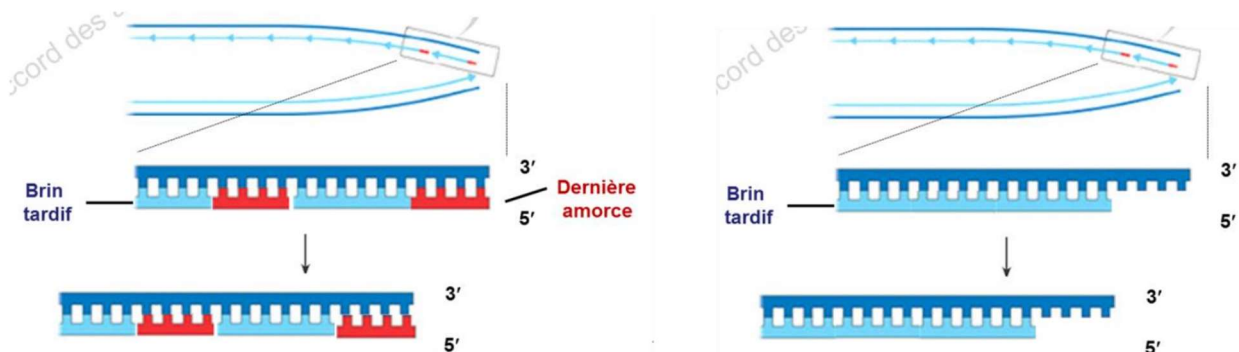
Les **extrémités** peuvent être interprétées par la cellule, comme des «**cassures**» de l'ADN.

Ce type d'**anomalie** peut entraîner une **fusion chromosomique** entraînant à terme, une **mort cellulaire** (vous verrez ça plus en détail en biocell).

Les **télomères** jouent un rôle protecteur des chromosomes :



- Ils sont constitués de **séquences répétées** (ex : TTAGGG) **sans rôle fonctionnel**
- L'**extrémité 3'** du **chromatide** est plus longue que son **extrémité 5'** on dit qu'elle est « **3'-sortante** »
- Cette **extrémité** envahit la double hélice : le télomère forme alors une **boucle de structure** dite « **TLoop** »
- Cette **boucle** protège alors l'**extrémité** du **chromosome** et **prévient** des problèmes de fusion

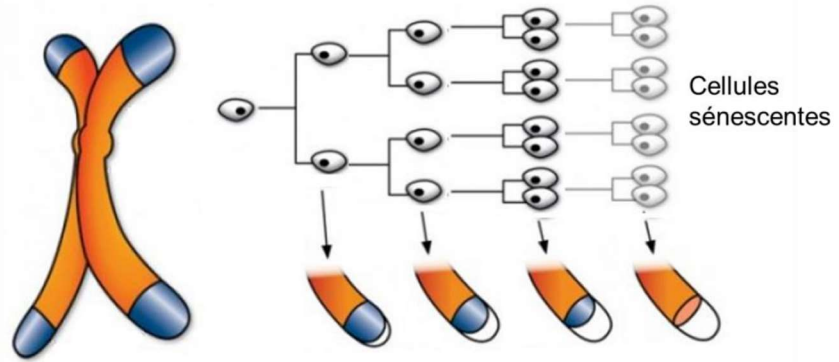
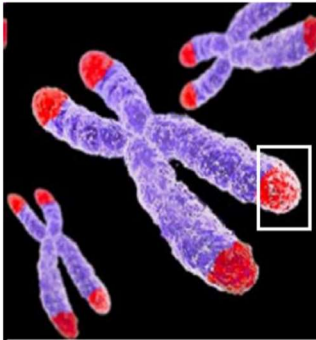


Or, on rappelle que **pour achever la réplication**, les amorces servant à l'**initiation** doivent être **dégradées** :

Une fois les amorces dégradées au cours de la réplication, l'ADN polymérase utilise une **extrémité 3'-OH** afin de **synthétiser** l'**ADN** et donc **combler les brèches** entre les **fragments d'Okazaki**.

Cependant, à l'**extrémité du brin tardif**, une fois la dernière amorce dégradée, il apparaît une **brèche** qui ne peut plus être comblée, **faute d'extrémité 3'-OH**

A chaque division, l'extrémité des chromosomes va donc **se raccourcir de plus en plus** et au-delà d'un **seuil critique (limite de Hayflick)**, la cellule devenue alors **sénescente arrête de se diviser et meurt**.

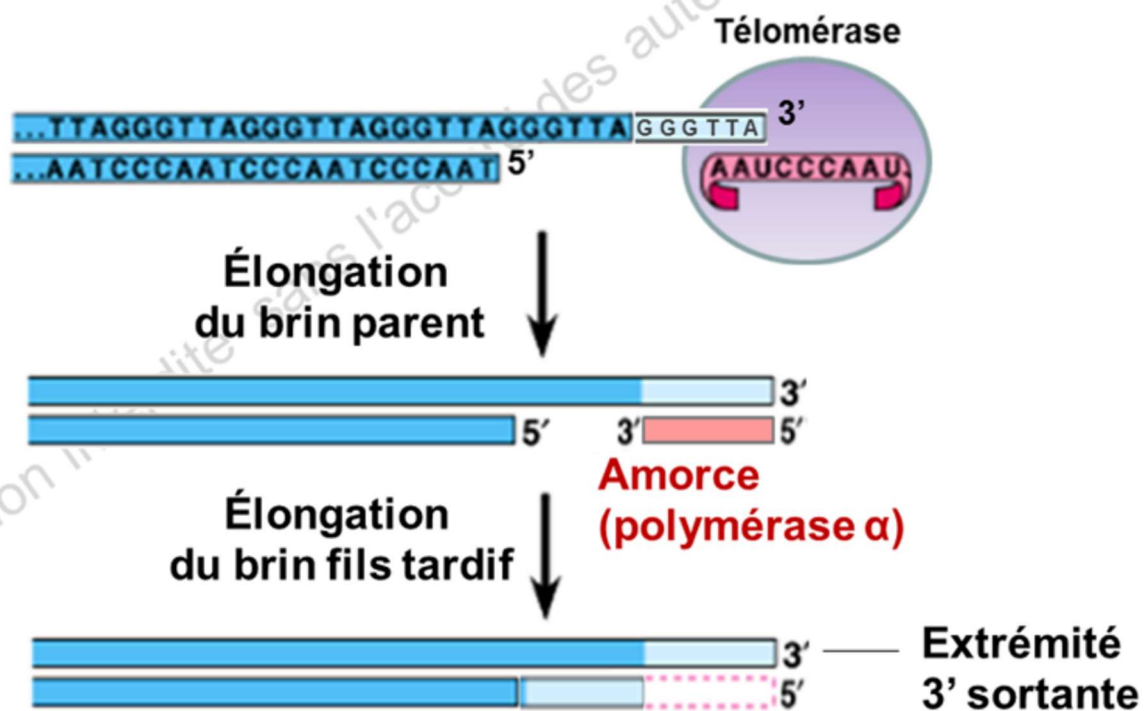


Ce problème de raccourcissement progressif des télomères ne va pas se poser à toutes les cellules de l'organisme.

Les cellules souches ou germinales ont un potentiel réplcatif quasi-illimité car elles expriment une enzyme appelée télomérase (\neq télomères attention !)

Cette enzyme est dotée d'un ARN matrice complémentaire des répétitions télomériques.

Elle est capable de synthétiser de l'ADN à partir d'ARN (c'est le principe de reverse transcriptase +++)



- ⇒ Elle est ainsi capable de s'apparier au brin parent et de synthétiser de l'ADN afin de l'allonger dans le sens 5'-3'
- ⇒ L'ADN polymérase alpha (primase) synthétiser une amorce sur ce brin allongé ce qui permet alors de fournir l'extrémité 3'OH nécessaire pour combler la brèche du brin fils tardif.

L'amorce sera alors dégradée et la réplcation des télomères sera donc complète dans les cellules exprimant la télomérase.

Résumé pour cette dernière partie de cours (après c fini promis) :

La réplication est similaire chez les procaryotes et les eucaryotes :

- Elle repose sur le **principe de complémentarité des bases**
- Elle **est semi-conservative**
- Elle **nécessite l'ouverture de la double hélice d'ADN** (par l'hélicase) **et la formation de bulles/fourches de réplication**
- A partir d'une **origine de réplication**, elle est **bidirectionnelle** mais **asymétrique** et **discontinue**
- L'**activité 3'-5' exonucléasique** des **ADN Polymérases** et le **système de reconnaissance des mésappariements** permettent de **corriger certaines erreurs de réplication**, cependant il peut néanmoins en persister.

La réplication chez les eucaryotes présente certaines particularités :

- Elle survient en **phase S** du cycle cellulaire lors de l'**interphase**
- La **linéarité des chromosomes eucaryotes** pose des **problèmes spécifiques** : en l'absence de **télomérase**, la **réplication incomplète des télomères** participe au **phénomène de vieillissement cellulaire (sénescence)**



Dedi avant tout a Yacine sans qui ces fiches n auraient été faites qu'a la sueur de mon front et sans qui la Sv aurait été infaisable alors pour ça merci infiniment

Dedi à ma mère qui mas toujours soutenu même quand j'étais bien chiant

Dedi au big fabs qui a fait d'énorme effort pour moi merci encore

Dedi à mon secrétaire perso Antoine mon frère a qui je serais toujours reconnaissant

Dedi à ma tante qui me frappait pour me faire réviser (j'ai encore les bleus Ariane)

Dedi à tout mes amis de p1 qui m'ont supporté toute l'année et encore pour un loooooooooong moment ... courage

