

1- Définition de la génétique

La génétique peut être définie comme la science qui étudie la nature du matériel génétique, son mode de transmission au fil des générations, son fonctionnement et ce au niveau de la cellule, de l'individu et des populations.

2- Les acides nucléiques (ADN, ARN)

Les acides nucléiques sont des composés connus depuis le 9^{ème} siècle, on sait qu'ils se trouvent dans les cytoplasmes et dans d'autres organites cellulaires (noyaux, mitochondries, plastes...). A la fin du 19^{ème} siècle, on a découvert que ces molécules étaient un polymère formé par l'enchaînement de nucléotides. Les acides nucléiques jouent un rôle fondamental dans le stockage, le maintien et le transfert de l'information génétique. Il existe deux types d'acide nucléique : l'acide ribonucléique (ARN) et l'acide désoxyribonucléique (ADN).

2-1- Acide désoxyribonucléique (ADN)

Support biochimique de l'information génétique chez tous les êtres vivants (à l'exception de quelques virus qui utilisent l'ARN). Principal composant des chromosomes,

2-1-1- Les ADN des différents êtres vivants

L'ADN de tous les êtres vivants possède :

- La même structure, soit deux brins (1 brin pour certains procaryotes et virus) constitués par une succession de plusieurs nucléotides.

Ce qui distinguera les espèces sera :

- Le nombre de molécules : une molécule dans un virus ou une bactérie, plusieurs molécules dans une cellule.

- La longueur : Quelques milliers de nucléotide ou plusieurs milliards (répartis sur plusieurs chromosomes), par exemple chez l'homme, l'ADN nucléaire comprend 3.5 milliards de paires de nucléotides, répartis dans 46 chromosomes et l'homme possède 1000 fois plus d'ADN qu'Escherichia coli. Les virus possèdent les acides nucléiques les plus court (ADN ou ARN) quelques milliers à plusieurs dizaines de millions de nucléotides.

- La forme : Linéaire ou circulaire

- Localisation : ADN séparé ou non du cytoplasme par une membrane nucléaire.

- La séquence des bases azotées (ou de nucléotides) qui sera caractéristique de chaque molécule d'ADN, ce sont ces séquences qui joueront un rôle biologique capital (des séquences de bases différentes donneront des messages différents donc des protéines différentes).

- Eucaryotes / procaryotes :

A l'intérieur de chacune de leurs cellules, les eucaryotes possèdent un noyau : petit sac entouré d'une membrane semi-perméable renfermant les chromosomes. L'Homme, ainsi que les

animaux, les plantes et les champignons, sont des eucaryotes. Chez les eucaryotes, les gènes sont le plus souvent constitués de deux types de séquence nucléotidique : l'une est dite codante et l'autre non codante. Les parties codantes, appelées exons, portent l'information qui sera directement utilisée pour fabriquer les protéines. Entre les exons se trouvent les introns, non « lus » lors de la traduction. Du fait de cette disposition alternée exon/intron, on emploie l'expression gène mosaïque.

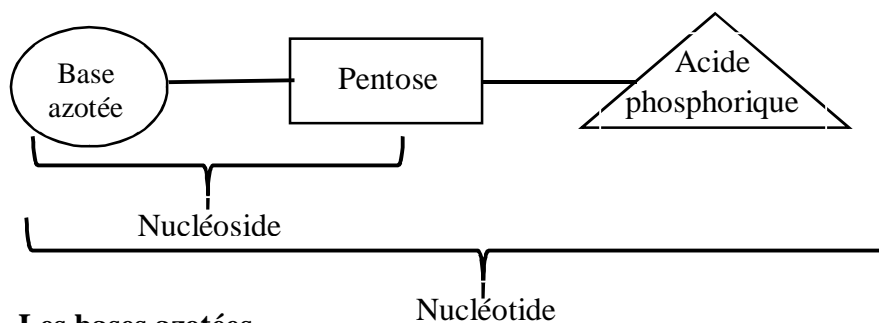
Chez les procaryotes l'ADN est situé dans le cytoplasme et constitue un seul chromosome, souvent circulaire, L'ADN est mono ou bicaténaire.

2-2- Acide ribonucléique (ARN)

Dans les cellules, on distingue plusieurs types d'ARN suivant leur fonction. Les trois types principaux sont : les ARN messagers, les ARN de transfert et les ARN ribosomiaux. L'ARN est un acide nucléique constitué d'une seule chaîne de nucléotides, de structure analogue à celle de l'ADN. Il existe cependant des différences chimiques entre ces deux acides nucléiques qui donnent à l'ARN certaines propriétés particulières. L'ARN est produit par transcription de l'ADN.

3- Les nucléotides :

Le nucléotide est un motif structural de base (monomère) des acides nucléiques, formé de l'assemblage de plusieurs molécules.



3-1- Les bases azotées

Cinq bases majeures, partagées en deux séries, entrent dans la composition des nucléotides et leurs polymères. Elles vont conférer aux composés biologiques dont elles font partie des propriétés capitales.

-Les bases pyrimidiques : Elles sont formées d'un cycle hexagonal à 4 carbones et 2 azotes. Différents substituants viennent s'ajouter sur ce cycle. Ces bases sont : la cytosine **C**, la thymine **T** (ADN) et l'uracile **U** (ARN).

-Les bases puriques : Elles sont formées de l'accolement d'un cycle hexagonal à 4 carbones et 2 azotes et d'un cycle pentagonal à 3 carbones et 2 azotes. Différents substituants viennent s'ajouter sur ce cycle. Ces bases sont : l'adénine **A** et la guanine **G**.

3-2- Le pentose :

Il s'agit d'un sucre simple 5 carbones. On trouve deux types de pentoses dans les acides nucléiques.

-Le ribose : il se trouve dans l'ARN, on numérote les atomes de carbones du ribose avec des primes pour éviter la confusion avec les numéros des bases.

-Le désoxyribose : il se trouve dans l'ADN. C'est un ribose dans lequel le OH en C2' est remplacé par un H.

3-3- L'acide phosphorique :

C'est un triacide, l'une de ces fonctions sera estérifiée dans l'ADN et l'ARN.

3-4- Association des trois éléments composant un nucléotide

3-4-1- Liaison base-pentose

La liaison qui unit l'ose et la base est une liaison N-glucosidique (β osidique). Elle se forme par élimination d'une molécule d'eau entre l'OH du C1' l'ose et un H de la base pyrimidique (H en N1) ou purique (H en N9). Le composé obtenu est un nucléoside.

3-4-2- Liaison pentose-phosphate

La liaison entre l'ose et l'acide phosphorique est une liaison ester (covalente ester). Cette liaison se forme par élimination d'une molécule d'eau de l'OH de l'acide phosphorique et l'H de la fonction alcool en C5' de l'ose.

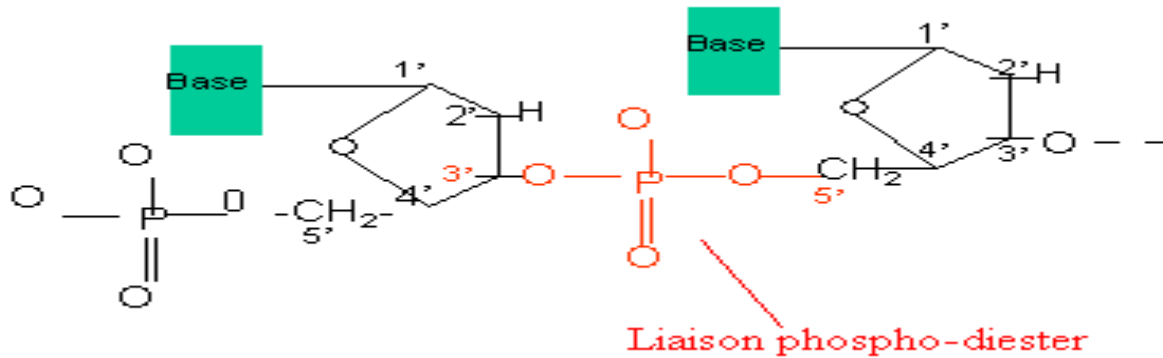
3-4-3- Nomenclature des différents nucléotides

Le nom du nucléotide ou de nucléoside dérive de celui de la base (radical) suivi d'un suffixe **osine** (pour une base purique) ou **idine** (pour une base pyrimidique) pour les nucléosides, et **ylique** (base purique) **idylique** (base pyrimidique) pour les nucléotides.

3-5- Association des nucléotides dans un acide nucléique

3-5-1- Liaison reliant les nucléotides

Dans un acide nucléique, les nucléotides sont reliés entre eux par des liaisons ester une molécule d'eau est éliminée entre l'OH de l'acide phosphorique et l'H de la fonction alcool du carbone 3' du sucre. Ainsi, l'acide phosphorique engage 2 fonctions acides dans les liaisons appelées (phosphodiéster), la 3^{ème} fonction acide libre confère des propriétés acides aux acides nucléiques.



3-5-2-Convention de lecture d'un acide nucléique

Une chaîne d'acide nucléique comprend deux extrémités :

- Une extrémité contient le groupement phosphate avec 2 fonctions acides libres, c'est l'extrémité 5'P.
- Une extrémité comporte un OH (fonction alcool) libre porté par le carbone 3' de l'ose, c'est l'extrémité 3'OH.

Par convention, on lira toujours une chaîne d'acides nucléiques dans le sens 5'P vers 3'OH.

Caractéristiques des deux chaînes d'ADN :

Les deux chaînes ont 3 propriétés essentielles, elles sont dites :

- Antiparallèles -complémentaires -hélicoïdales
- Antiparallèles : Elles sont parallèles mais dans des directions opposées l'extrémité 5' de l'une est en face de l'extrémité 3' de l'autre et inversement.
- Hélicoïdales : les deux chaînes de la molécule d'ADN présentent dans l'espace une configuration hélicoïdale. Elles s'enroulent autour d'un axe central imaginaire pour former une double hélice.
- Complémentarité : Les deux chaînes d'ADN sont complémentaires, car chaque nucléotide d'un brin établit des liaisons chimiques avec le nucléotide correspondant de l'autre brin. Cette liaison chimique correspond à des liaisons H entre les bases azotées des nucléotides.

La règle de complémentarité est : en face de A on a T et en face de G, on a C.

Cette règle de complémentarité confère à chaque paire de base la même dimension (une base purique en face d'une base pyrimidique), ce qui rend possible la structure régulière de la double hélice. Par ailleurs, C et G et A et T sont respectivement reliés par 3 et 2 liaisons hydrogènes, ce qui permet d'exploiter tous les liaisons H possibles. En effet, si G et T, par exemple étaient complémentaires, elles seraient reliées par 2 liaisons H, la cytosine et l'adénine également seraient reliées par 2 liaisons H dans ce cas, on perdrait une liaison H pour tous les couples de nucléotides, ce qui affecterait la stabilité de la molécule d'ADN.

REPLICATION DE L'ADN

1-Définition : C'est le processus par lequel une molécule d'ADN donne naissance à deux molécules filles identiques à la molécule mère. Le but de la réplication est de transmettre une copie intégrale de l'ADN aux deux cellules filles issues d'une division cellulaire.

L'ADN est copié dans le sens 5' → 3' par les enzymes ADN polymérase qui utilisent comme matrice de l'ADN simple brin. La réplication est dite semi-conservatrice (fig. 1). Ceci signifie que chaque molécule d'ADN copiée contient un brin dérivé de la molécule mère et un brin néoformé.

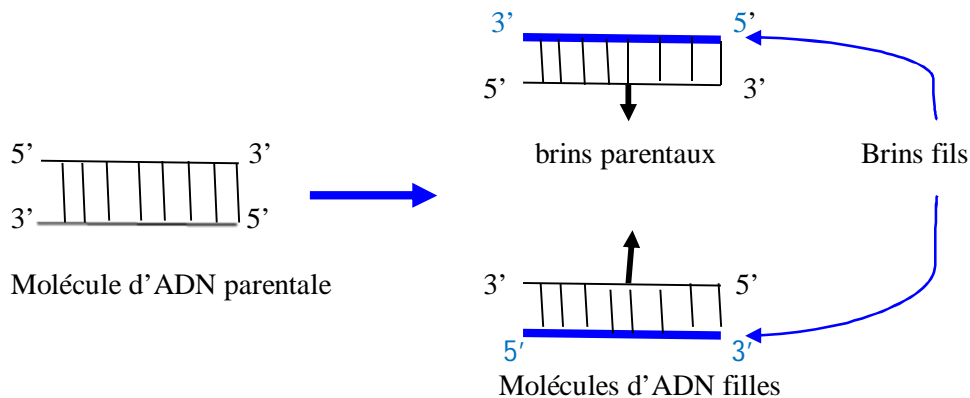


Figure 1. La réplication : un processus semi-conservatif

La fourche de réplication

Le déroulement de la double hélice commence par une position précise appelée *origine de réplication*. La région où la double hélice est déroulée et du nouvel ADN synthétisé est appelée fourche de réplication (Fig. 2).

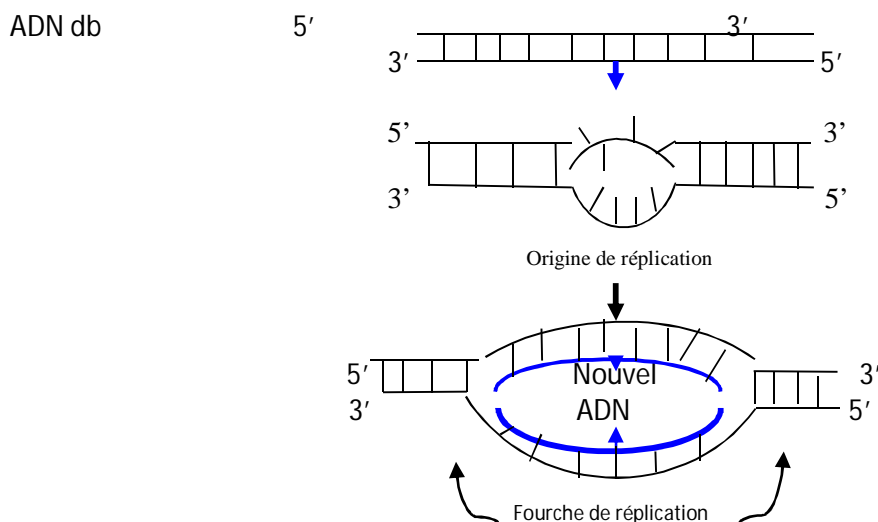


Fig. 2. Origine de réplication et fourche de réplication
Au niveau de la fourche, différents événements se produisent

2. Réplication de l'ADN chez les procaryotes

2-1-L'initiation de la réplication :

Les molécules d'ADN circulaire sont répliquées à partir d'une origine unique. Les fourches de réplication progressent dans les deux directions et peuvent se rencontrer et s'annuler.

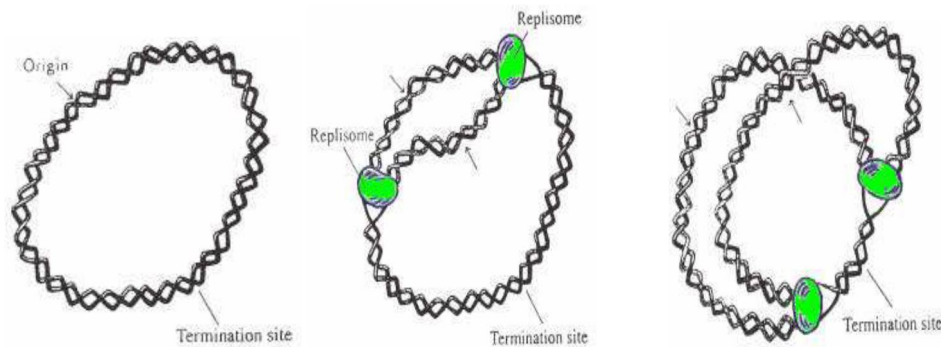


Figure 3. Réplication des molécules circulaires d'ADN

- **Protéine Dna A:** qui se fixe à l'origine de réplication et permet l'initiation de la réplication en aidant à l'ouverture de l'ADN.
- Le déroulement de la double hélice grâce à l'activité d'enzymes appelées l'ADN *topoisomérases*
- Séparation des deux brins de la double hélice, par l'action d'une **enzyme hélicase** (sépare les liaisons hydrogènes qui lient les deux brins).
- Après la séparation des brins, des protéines SSB (Single Strand binding) aident à garder séparés les deux brins.

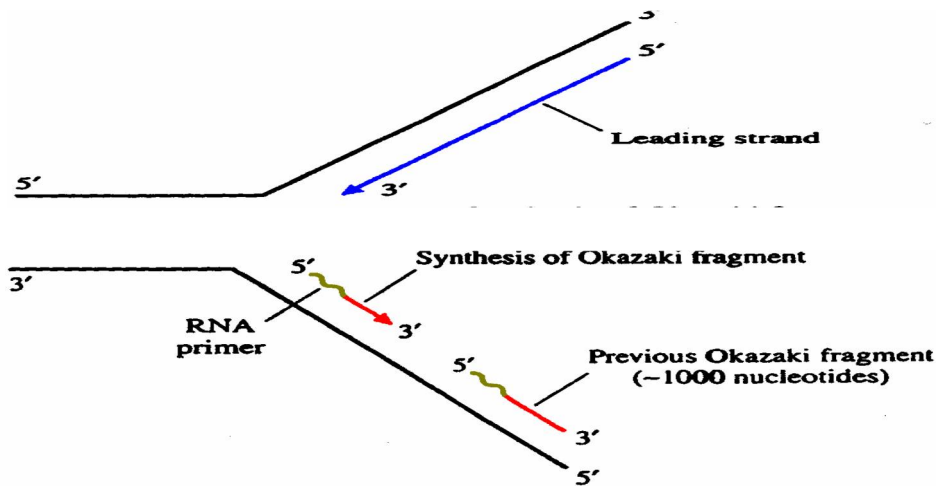
2-2-L'élongation (synthèse de l'ADN) :

-Une enzyme (**ARN polymérase**), synthétise une amorce d'ARN qui sera prolongée par l'**ADN poly III** pour débiter la synthèse de nouveaux brins d'ADN. La réplication de l'ADN nécessite obligatoirement une amorce d'ARN, car l'ADN polymérase III est incapable de commencer la synthèse d'une chaîne d'ADN, elle sait seulement ajouter des nucléotides triphosphates à l'extrémité 3'OH. L'ARN polymérase utilise le brin parental comme matrice pour synthétiser l'amorce d'ARN.

-Synthèse des brins précoces et tardifs : La synthèse de l'ADN par l'ADN polymérase à lieu uniquement dans le sens 5' → 3'. Or les deux brins de la double hélice sont déroulés dans des sens opposés (Un brin dans le sens 5' → 3' et l'autre brin dans le sens 3' → 5'.

Un brin est appelé précoce car il est copié dans la direction ou il se déroule et peut donc être synthétisé de façon continue. L'autre est appelé tardif ou retardataire car il est synthétisé dans l'autre direction et est donc copié de façon discontinue. Le brin tardif est synthétisé sous la forme d'une série de segments appelés fragments *d'Okazaki*.

NB. Les fragments d'Okazaki chez les procaryotes sont de 1000 – 2000 bases.



2-3-Terminaison

-L'ADN polymérase I enlève l'amorce d'ARN et le remplace par l'ADN.

-La dernière étape (**Ligation**) requise pour achever la synthèse du brin retardé et la jointure des fragments d'Okazaki par l'ADN ligase par le biais d'une liaison phosphodiester.

- Les ADN polymérases :

Trois ADN polymérases, enzymes appelées pol I, pol II et Pol III, ont été découvertes chez E. Coli. En plus de l'activité de polymérisation $5' \longrightarrow 3'$, toutes les ADN Polymérases ont une activité exonucléasique qui joue le rôle de réparation $3' \longrightarrow 5'$.

La Pol I, possède en plus une activité exonucléasique $5' \longrightarrow 3'$ pour enlever les amorces d'ARN.

3-Réplication de l'ADN chez les Eucaryotes

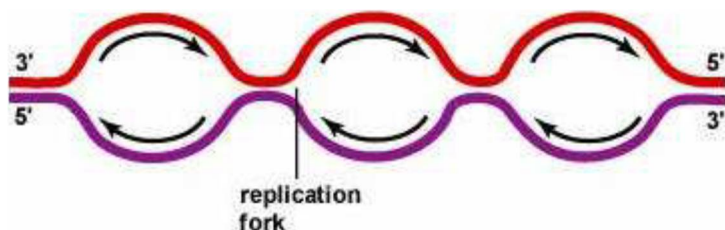
Caractéristiques particulières :

-La réplication se fait en de nombreux points d'initiation

-Elle fait intervenir un nombre d'ADN polymérases plus importants que chez les procaryotes

-De nombreuses protéines interviennent comme des facteurs de réplication

-Les chromosomes des Eucaryotes sont répliqués à partir d'origines multiples.



On connaît au moins 5 ADN polymérases chez les eucaryotes.

- ADN polymérase α (alpha), c'est une primase qui est impliquée dans l'initiation de la réplication. (synthétise l'amorce ARN et la prolonge de quelques désoxyribonucléotides, ensuite il sera remplacé par l'ADN pol δ , (delta), pour la synthèse des fragments d'Okazaki)
- ADN polymérase δ , (delta), responsable de l'élongation de l'ADN nucléaire.
- ADN polymérase β (beta), impliquée dans les phénomènes de réparation.
- ADN polymérase γ (gamma), responsable de l'élongation dans la réplication de l'ADN mitochondrial.
- ADN polymérase ϵ (epsilon) ; impliquée comme β (beta) dans le phénomène de réparation de l'ADN.
- L'ADN pol δ (delta), est hautement processive avec la protéine PCNA (Proliferating Cell Nuclear Ag) et Rfc (Replication fact c)
- La longueur des fragments d'okazaki est entre 100 – 200 nt) chez les Eucaryotes.

4-Mécanismes de la réplication :

- La réplication suit les règles de la polymérisation de l'ADN
- Elle se fait dans le sens 5' \longrightarrow 3'
- De façons complémentaires, selon les règles d'appariements A-T et G-C
- De manière antiparallèle
- La progression est bidirectionnelle
- La réplication est discontinue pour l'un des 2 brins
- Nécessite d'une amorce d'ARN.

Synthèse des protéines codées par le génome nucléaire

Le transfert de l'information génétique de l'ADN est assuré par une étape intermédiaire : **la transcription** où l'acide ribonucléique dit " prés-messenger " est synthétisé. A la différence de l'ADN, dans l'ARN, l'Uracile remplace la Thymidine comme base complémentaire de l'Adénine. Sous l'action d'enzymes, la molécule d'ADN s'ouvre et par complémentarité des bases (Adénine-Uracile et Guanine-Cytosine). Ainsi une molécule d'ARN simple brin est formée et transmet l'information génétique pour la synthèse protéique. L'ARN prés-messenger est fabriqué dans le noyau puis transféré dans le cytoplasme avant l'étape de synthèse proprement dite de la protéine ou traduction. prés-messenger. La maturation de l'ARN pré-messenger a lieu dans le noyau.

a. Dans un premier temps, les introns vont être éliminés et les exons raccrochés bout à bout pour reconstituer la continuité de la molécule d'ARN. Cette phase s'appelle l'épissage. La façon dont la cellule reconnaît les introns au sein de l'ARN pré-messenger encore mal connue.

b. une coiffe de 7-méthylguanosine triphosphate est ajoutée à l'extrémité 5' de l'ARN pré-messenger

c. une queue poly-A (50 à 250 nucléotides d'adénine) est ajoutée à l'extrémité 3' de l'ARN pré-messenger

L'ARNm est ensuite exporté vers le cytoplasme via les pores nucléaires.

La synthèse des protéines repose sur la correspondance, dans un système appelé code génétique, entre 3 bases (codon) et un acide aminé : ce code génétique est universel. Au cours de la traduction, la séquence de l'ARNm est convertie en une séquence d'acides aminés pour former une chaîne polypeptidique. Certains acides aminés peuvent être codés par plusieurs triplets, c'est pourquoi le code génétique est dit dégénéré. En effet, il y a 64 codons différents : 61 pour les 20 acides aminés et 3 (UAA, UAG et UGA) pour des signaux qui contrôlent la traduction et qui sont qualifiés de codons " stop " (ils arrêtent la traduction). Le codon ATG, quant à lui, agit comme point de départ. Il code pour la méthionine et correspond au site d'initiation de la traduction. Il est possible d'extraire des cellules ou des tissus les

ARNm et de synthétiser la séquence d'ADN qui leur correspond (ADN cellulaire en ADNc) par la technique de Reverse - Transcriptase puis d'amplifier par PCR ses séquences spécifiques (RT-PCR).

La traduction commence par l'attachement de la petite sous-unité ribosomique (40S) sur la coiffe en position 5' de l'ARN. La petite sous-unité 40S va ensuite parcourir la région non traduite de l'ARNm de 5' en 3', jusqu'au codon d'initiation, il s'agit du **mécanisme de balayage**. Chez les eucaryotes, cette étape est réglée par au moins 9 polypeptides distincts qui sont appelés facteurs d'initiation (eIF pour eukaryotic initiation factors). Lorsque le complexe de pré-initiation reconnaît le codon AUG d'initiation, il y'aura dissociation de ce complexe de pré-initiation. La sous-unité 60S peut alors s'assembler pour former le ribosome 80S. Donc, les deux unités ne s'assemblent que lorsque l'ARNm se fixe à la petite unité.

Deux ARNt peuvent se fixer par leur anticodon sur l'ARNm au niveau du ribosome (un sur la zone appelée site P et l'autre sur la zone appelée site A). Un ARNt ne transporte pas n'importe quel acide aminé : ça dépend de l'anticodon.

Ex :

L'ARNt à l'anticodon UAC se fixe sur le codon AUG. L'anticodon UGC se fixe sur le codon ACG. ARNt AAA transporte toujours l'acide aminé PHE

ARNt GAU transporte toujours l'acide aminé LEU

Lorsque le ribosome atteint un codon STOP, une enzyme (facteur de terminaison) s'y fixe et détache l'ARNm du ribosome. La MET est souvent enlevée à la fin de la synthèse. La protéine synthétisée pénètre dans le réticulum endoplasmique où elle prendra sa forme finale.