

## Réplication de l'ADN procaryote et eucaryote

### I- Définition :

La réplication de l'ADN est le processus biologique par lequel une molécule d'ADN est copiée pour produire deux molécules identiques. Elle garantit la transmission fidèle du matériel génétique d'une cellule mère à ses cellules filles lors de la division cellulaire (phase S). (Figure 1.1).

**L'ADN est copié par des enzymes appelées ADN polymérases.**

### II- Les théories sur la réplication de l'ADN :

Les théories sur la réplication de l'ADN, proposées à la suite des découvertes de la structure de l'ADN par Watson et Crick, comprennent trois hypothèses principales qui expliquent comment le matériel génétique pourrait se copier lors de la division cellulaire : (figure 1.2).

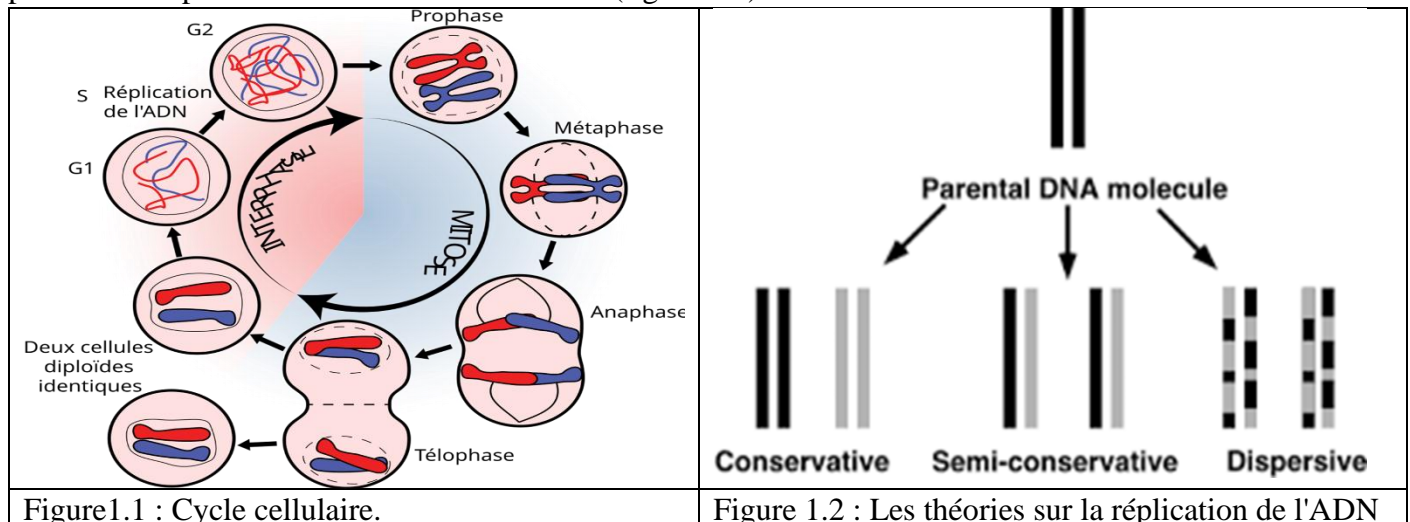


Figure 1.1 : Cycle cellulaire.

Figure 1.2 : Les théories sur la réplication de l'ADN

#### 1. Modèle conservateur :

Dans cette théorie, la molécule d'ADN parentale reste entièrement intacte, et une molécule entièrement nouvelle est synthétisée. Après réplication, une molécule conserve les deux brins d'origine, tandis que l'autre est constituée de nouveaux brins. L'expérience de Meselson et Stahl (1958) a montré que le modèle conservateur n'était pas correct : En utilisant des isotopes lourds et légers de l'azote ( $^{15}\text{N}$  et  $^{14}\text{N}$ ) pour marquer l'ADN, ils ont prouvé que, après une première réplication, les molécules filles avaient une densité intermédiaire.

#### 2. Modèle dispersif :

Selon cette hypothèse, la molécule d'ADN parentale est fragmentée en morceaux, et ces fragments servent de matrice pour la synthèse de nouveaux fragments. Les molécules filles résultantes contiennent un mélange de segments d'ADN ancien et nouvellement synthétisé.

L'expérience de Meselson et Stahl (1958), a rejeté le modèle dispersif. Leur expérience, utilisant des isotopes lourds et légers d'azote ( $^{15}\text{N}$  et  $^{14}\text{N}$ ), a montré que l'ADN ne se fragmentait pas en petits morceaux comme suggéré par ce modèle. Lorsqu'ils ont analysé l'ADN après réplication dans un gradient de densité, ils ont observé des bandes distinctes, incompatibles avec un mélange homogène d'ADN parental et nouveau.

En résumé, bien que le modèle dispersif ait été considéré, il a été invalidé par des preuves expérimentales montrant que l'ADN est répliqué selon le modèle semi-conservateur.

#### 3. Modèle semi-conservateur :

Est le modèle retenu. Confirmé par l'expérience de Meselson et Stahl en 1958 ; Ce modèle suppose que chaque brin de la molécule d'ADN parentale sert de modèle pour la synthèse d'un nouveau brin. La molécule d'ADN résultante contient un brin ancien (parental) et un brin nouvellement synthétisé.

### III- Les différentes étapes de la réplication :

**1-Le démarrage de la synthèse :** La réplication débute par la séparation des deux brins de la chaîne d'ADN. L'ADN est déroulé au niveau d'un point précis appelé origine de réplication. Il apparaît alors sur la double hélice, une fourche mobile ayant la structure d'un Y (figure 2).

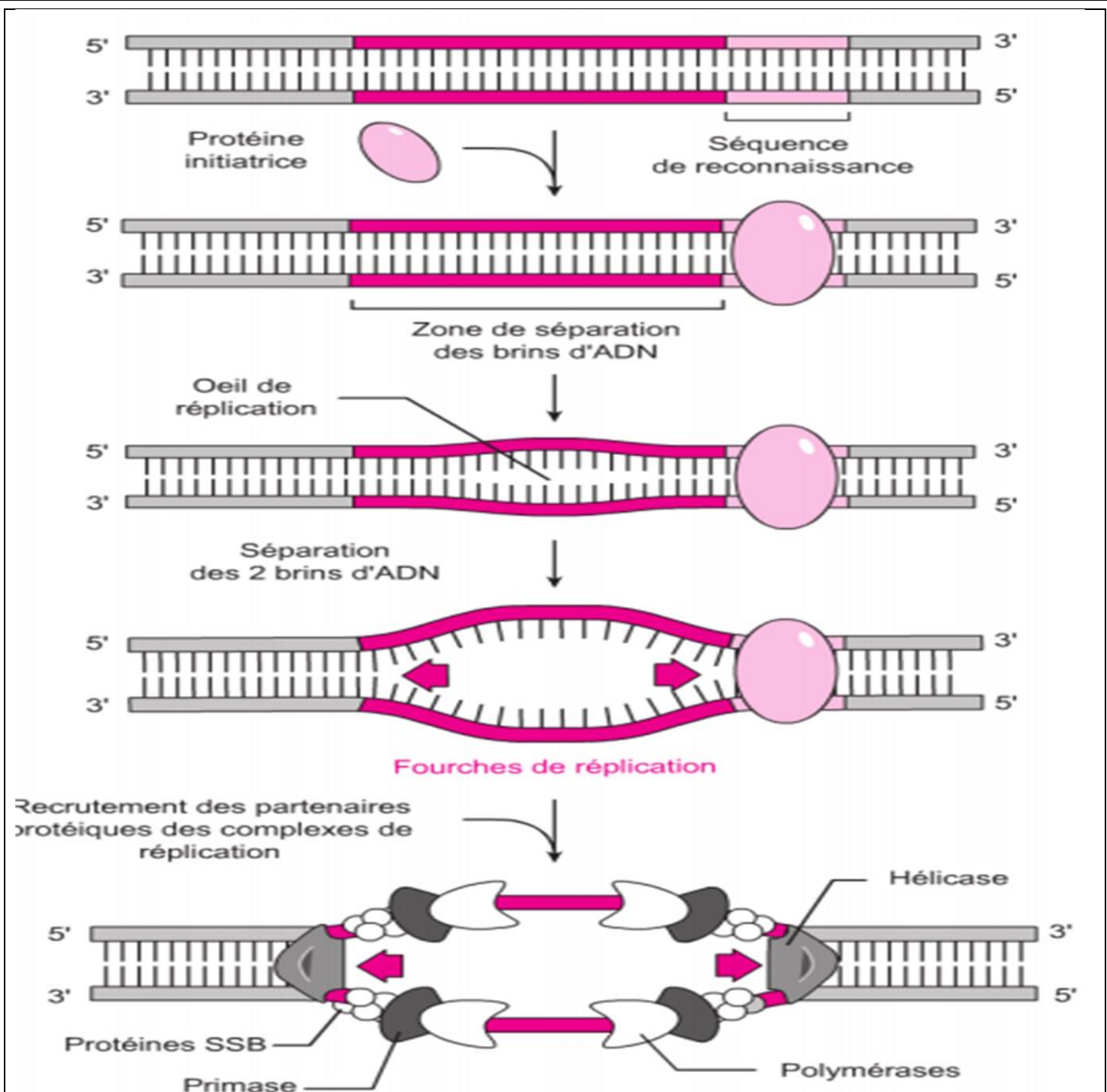


Figure 2: Schéma montrant les événements successifs assurant le démarrage de la synthèse à une origine de réplication et la formation des complexes protéiques aux deux fourches de réplication.

La réplication de l'ADN commence par la séparation des deux brins de la double hélice, assurée par une hélicase. Des protéines SSB (Single Strand Banding), se fixent sur un des brins pour empêcher leur réassociation.

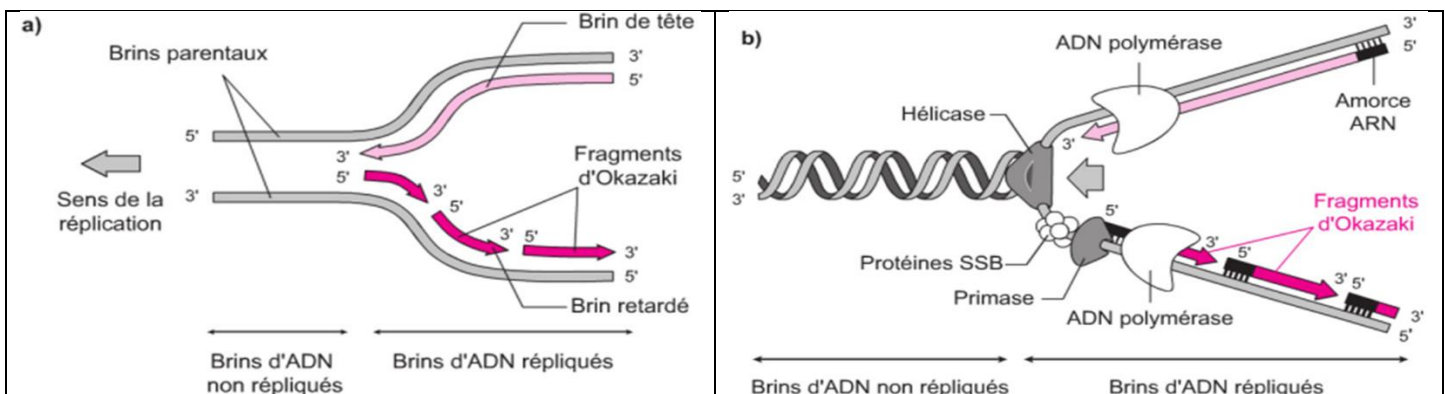


Figure 3(a-b): La fourche de réplication.

La réplication démarre bi directionnellement à partir d'un point d'initiation, formant un réplicon. Chaque brin joue le rôle de modèle pour la synthèse d'un brin complémentaire grâce aux ADN polymérases ajoute des nucléotides au brin néo-synthétisé en  $5' \rightarrow 3'$ .

### Synthèse des brins précoce et tardif

La réplication de l'ADN se produit simultanément à la séparation des deux brins. En phase S, des bulles de réplication, correspondant aux points d'initiation, apparaissent le long du génome. La synthèse des deux brins est simultanée. Les différentes étapes de la réplication sont catalysées par des complexes enzymatiques, les ADN réplicases ou ADN polymérases. Les deux brins d'ADN sont déroulés dans des sens opposés, les mécanismes de réplication diffèrent pour chacun des deux brins. :

Le brin de tête (précoce) est répliqué en continu dans le sens  $5' \rightarrow 3'$ , tandis que le brin retardé (tardif) est synthétisé de façon discontinue sous forme de fragments d'Okazaki. (Fig.3a)

Dans les chromosomes eucaryotes, plusieurs réplicons sont actifs, bien que leur réplication ne soit pas synchrone, avec seulement 20 % actifs à un moment donné. La vitesse de réplication atteint 1000 nucléotides par seconde.

### Les ADN polymérases

Les ADN réplicases ou ADN polymérases sont des structures enzymatiques complexes de haut poids moléculaire. Chez les eucaryotes cinq classes d'ADN polymérases  $\alpha$  ;  $\beta$  ;  $\gamma$  ;  $\delta$  et  $\epsilon$ , participent à la réplication. Les polymérases  $\alpha$  ;  $\beta$  ;  $\delta$  et  $\epsilon$ , agissent dans le noyau. Les brins précoce et tardif sont synthétisés respectivement par les ADN polymérases  $\alpha$  et  $\delta$ .

La polymérase  $\alpha$  a une fonction de primase et synthétise le brin non codant de la double hélice.

La polymérase  $\beta$  est impliquée dans la réparation des erreurs de synthèse.

La polymérase  $\epsilon$  synthétise le brin codant de l'ADN.

La polymérase  $\delta$  possède une fonction exonucléase  $3' \rightarrow 5'$  (coupe les liaisons phosphodiester à partir d'une extrémité) et est impliquée aussi dans la réparation des erreurs de réplication.

Au niveau des télomères des chromosomes eucaryotes, la réplication du brin tardif est réalisée grâce à une polymérase spéciale, la télomérase. Elle permet d'éviter le raccourcissement du chromosome à chaque cycle. La polymérase  $\gamma$ , présente dans la mitochondrie, catalyse la réplication de l'ADN mitochondrial.

### 2-Amorçage

Chez la bactérie, la réplication débute par la synthèse d'un petit segment d'acide nucléique double brin appelé amorce ou ARN primer. Cette amorce est ensuite allongée grâce à l'action de l'ADN polymérase.

Chez les eucaryotes, la polymérase possède une activité polymérase complète, et présente à la fois une activité primase et une activité polymérase.

Dans les cellules eucaryotes, l'ADN polymérase a initié d'abord la réplication comme une kinase pure (phosphorylation), en synthétisant une séquence primer, puis elle se met à prolonger ce segment ADN. Un mécanisme enzymatique de réparation détecte et corrige les erreurs au même moment que se déroule la réplication.

Les erreurs non corrigées à ce moment donnent des mutations qui seront transmises à la descendance.

L'ADN polymérase  $\beta$ , associée à la synthèse intervient dans le processus **de réparation**. Grâce à son activité exonucléase inverse  $3' \rightarrow 5'$ ,

L'ADN polymérase  $\beta$ , enlève et remplace les bases incorrectement insérées sur le brin ADN néosynthétisé. Cette correction qui intervient alors que la synthèse de l'ADN est encore en cours est dite « correction sur épreuve ». Les erreurs de réplication sont rares, estimées à environ 1 base sur 5 milliards.

### 3-Ligation

C'est la dernière étape pour achever la synthèse du brin retardataire. La réaction est catalysée par l'ADN ligase, qui attache les fragments d'Okazaki par des liaisons phosphodiester.

### IV-Réplication de l'ADN dans les organismes procaryotes :

La réplication de l'ADN chez les bactéries (figure.4) est semblable à celle observée chez les eucaryotes, avec quelques différences. Ces différences se résument en :

(a) L'ADN bactérien est circulaire, il y a une seule origine de réplication, à partir de laquelle progressent deux fourches de réplifications dans deux directions opposées. L'ADN prend une forme dite en thêta  $\Theta$ .

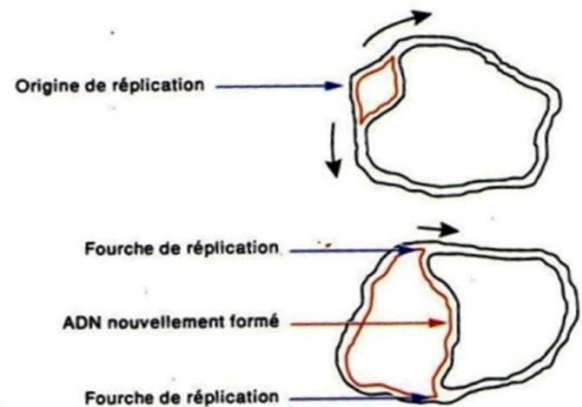


Figure 4 : Réplication chez les procaryotes.

(b) Il se forme un seul réplicon, l'ADN prend une forme dite en thêta «  $\Theta$  ».

(c) En fin de synthèse des deux nouveaux ADN, les fourches se rejoignent et fusionnent, les deux nouveaux chromosomes (ou nouveaux ADN) se séparent. (Figure.4')

d) L'ADN bactérien est circulaire, ne possédant pas d'extrémités libres comme l'ADN eucaryote, des enzymes appelées topoisomérases I et II vont permettre, son déroulement pour permettre l'action des polymérases. La bactérie Escherichia Coli, possède deux ADN polymérases :

- La polymérase I synthétise la séquence primer d'amorce,
- La polymérase III synthétise les séquences des deux brins d'ADN, de façon continue.

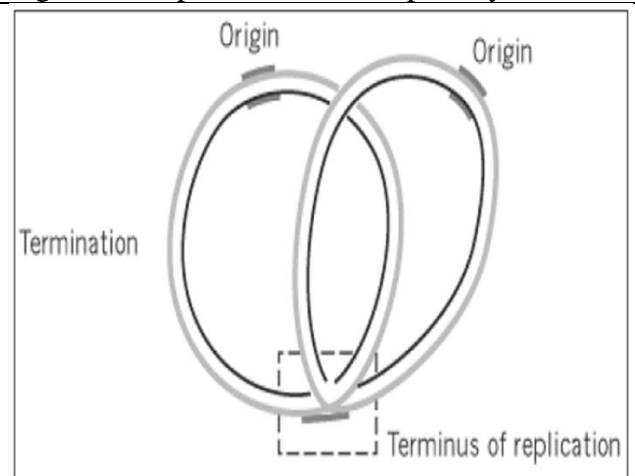


Figure.4' : Termination.

### IV- Différences majeures entre procaryotes et eucaryotes

| Caractéristiques        | Procaryotes        | Eucaryotes                                       |
|-------------------------|--------------------|--|
| Taille du génome        | Petite             | Grande   |
| Structure du génome     | Circulaire         | Linéaire   |
| Origines de réplication | Unique             | Multiples  |
| ADN polymérases         | Pol III principale | Pol $\alpha$ , $\delta$ , $\epsilon$ principales |
| Problèmes des télomères | Absent             | Présent  |

### VI-Conclusion

La réplication de l'ADN est un processus précis et adapté aux besoins spécifiques des procaryotes et des eucaryotes. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour élucider les bases moléculaires des maladies et développer des thérapeutiques ciblées.

### Références bibliographiques

1. Abdelali. Génétique Humaine.
2. Alberts, B., et al. Molecular Biology of the Cell.
3. Mebarki. La cytogénétique médicale.
4. Edward S. Tobias. Essential Medical Genetics.
5. Raymond JULIEN. Mini manuel de Biologie moléculaire.
6. Watson, J.D., et al. Molecular Biology of the Gene.
7. Meselson, M., & Stahl, F. W. (1958). "The Replication of DNA in Escherichia coli". Proceedings of the National Academy of Sciences, 44(7), 671–682.