

Malgré de petites différences, les individus d'une même espèce possèdent un plan d'organisation similaire. Leur plan de développement est donc :

- Suffisamment souple pour expliquer la diversité des structures.
- Il possède la capacité de répliquer.

Obj. : Décrire les principaux mécanismes de la transmission de l'information génétique.

Les composés de l'ADN

Les termes à employer :

Nucléoside (s de sucre) molécule formée par un glucose et une base.

Nucléotide mono/di/triphosphate molécule formée d'un nucléoside et de n-groupe phosphate.

Rmq. : L'ADN et l'ARN sont des polymères de nucléotides.

L'information qui code pour la séquence d'acides aminés d'une protéine est stockée dans un gène. Pour qu'une protéine soit synthétisée, il faut :

1. La transcription du gène en ARN M.
2. La traduction de l'ARN M en chaîne peptidique.
3. La protéine adopte sa conformation fonctionnelle spontanément ou avec l'aide d'autres protéines.

Les principales différences entre l'ADN et l'ARN sont :

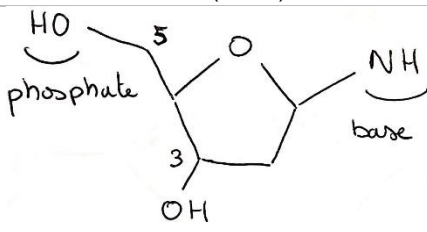
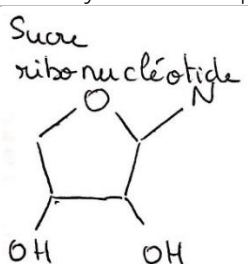
	ADN	ARN
Glucose	Désoxyribonucléique	Ribose
Base	ACG thymine	ACG uracile
Nbre de brins	Double	Simple

Rmq. : La différence entre le sucre de l'ADN et de l'ARN porte sur un groupement OH sur le carbone 2.

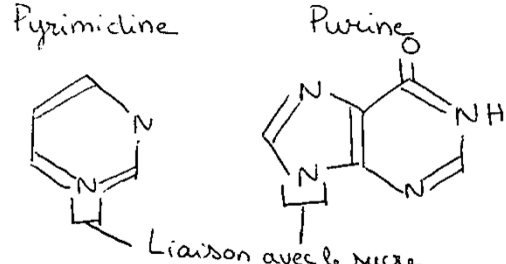
Nucléoside monophosphate

Phosphate + sucre b-désoxyribose + base azotée

Les sucres sont :

Ribonucléotide (ADN)	Désoxyribonucléique (ARN)
	

Les bases

	<p>A, G sont des dérivés puriques. C, T, U sont des dérivés pyrimidiques</p>
---	--

Rmq. : Pour l'ARN la thymine est remplacée par l'uracile.

Les deux règles de Chargaff :

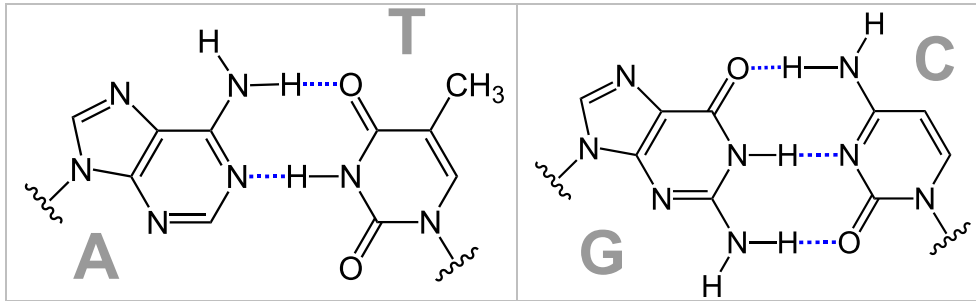
- Les individus d'une espèce possèdent le même rapport de bases.
- Les bases s'associent A=T et G=C. Elles sont complémentaires.

Pour les compter on utilise souvent l'unité Mpb (Million paires de base).

$$\text{densité génétique} = \frac{\text{nbre de gènes}}{\text{nbre de Mpb}}$$

Les deux couples ne sont pas autant stables :

A=T (2 Liaisons hydrogènes)	G=C (3 liaisons hydrogènes)
-----------------------------	-----------------------------



Structure de l'ADN

Par convention, lorsque l'on représente un brin d'ADN on commence toujours par le groupe phosphate c'est-à-dire l'extrémité 5'.

Seul deux brins avec des bases complémentaires s'associent spontanément pour former un ADN bicaténaire. Ce phénomène s'appelle l'hybridation moléculaire.

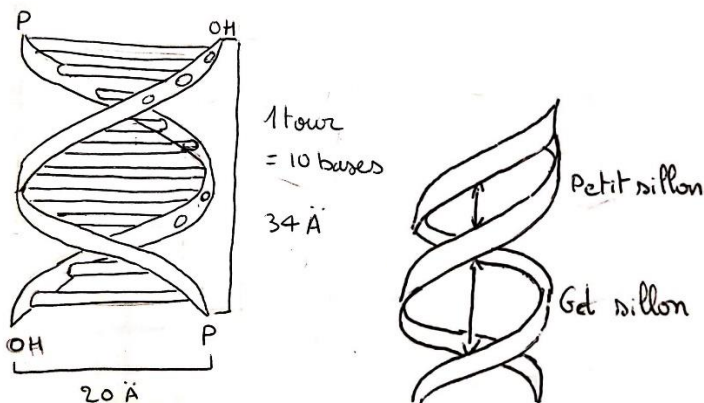
ADN bicaténaire ADN composé de deux brins.

L'ADN se replie naturellement pour adopter une structure en :

Hélice-Beta (majoritaire)	A	Z
---------------------------	---	---

L'hélice Beta en 3D

C'est la structure la plus présente car c'est la plus stable.



Dénaturation de l'ADN

Dénaturation (opposition hybridation) c'est lorsqu'une molécule biologique perd sa conformation initiale. La dénaturation de l'ADN consiste à séparer les deux brins c'est-à-dire briser les liaisons d'hydrogènes. Il a deux façons de procéder :

En modifiant la température	En ajoutant des agents chaotropiques
-----------------------------	--------------------------------------

Agent chaotrope molécule qui dénature l'ADN (exemple : l'urée).

La température

Lorsque la température augmente, les deux molécules d'ADN se séparent. La résistance des deux brins est liée :

Aux types bases	À l'enchainements des bases.
-----------------	------------------------------

La résistance à l'agitation thermique dépend des liaisons d'hydrogène entre les bases.

Température de fusion (noté Tm) température lorsque la moitié de l'ADN est dénaturée. Elle dépend de la séquence considérée. Chaque molécule d'ADN est caractérisée par une température de fusion.

Absorbance de l'ADN

La concentration d'ADN dans une solution peut être déduite par l'absorbance. La longueur d'ondes d'absorption maximale des acides nucléiques est $\lambda_{max} = 260nm$

Beer Lambert

$D.O. = \epsilon \cdot l \cdot c$	D.O. Densité Optique (λ) ϵ Coefficient d'extinction molaire spécifique à la molécule en M (mol.L ⁻¹) l Largeur de la cuve.
-----------------------------------	--

Hyperchrome augmentation de l'absorption de l'ADN lorsque qu'il est sous la forme d'un simple brin.

Électrophorèse des acides nucléiques

L'électrophorèse permet de séparer les fragments d'ADN en fonction de leur taille.

1. L'ADN étudié et l'étalon sont posés dans un gel.
2. On applique un courant électrique. Les séquences d'ADN seront attirées par la borne + à cause de la charge - des groupements phosphates.
3. Les fragments d'ADN sont rendus visibles grâce au BET (bromure d'éthidium), une substance qui s'intercale entre les brins d'ADN.

La distance parcourue par un morceau d'ADN dépend de sa taille que l'on détermine en comparant avec la gamme étalon.

Organisation du génome

Les différences entre les organismes

NB: la complexité d'un organisme n'est pas liée à la taille du génome. Par exemple, le poisson rouge possède 60 chromosomes alors que l'Homme n'en a que 46.

Procaryote

Les procaryotes possèdent un seul chromosome circulaire avec des gènes non morcelés.

Plasmide molécule d'ADN en plus de celle chromosomique qui est non essentielle à la survie de l'organisme. Elle est présente uniquement chez les bactéries. C'est elle qui est impliquée dans le transfert horizontal.

Eucaryote

Les eucaryotes possèdent plusieurs chromosomes avec des gènes dispersés.

Les types d'ADN

On distingue deux types d'ADN :

37,5% génique (codant)	62,5% intergénique (non codant)
------------------------	---------------------------------

L'ADN génique

L'ADN génique est composé de :

5% gènes	95% gènes associés (séquences régulatrices et poubelles)
----------	--

NB: L'homme possède environ 20 000 gènes.

L'ADN intergénique

L'ADN intergénique est composé de portions d'ADN :

Répétées	Introns	Non codant unique
----------	---------	-------------------

Introns portions d'ADN transcrites en ARN mais retirées lors de l'épissage.

L'ADN répété est composé de :

- **Répété en tandem** répété à la suite (satellite, minisatellite et microsatellite).
- **Répété dispersé** présent 1 fois à différents endroits dans le chromosome (transposons, les rétrotransposons, les rétrovirus endogènes et les éléments nucléaires intercalés longs et courts).

Transposon élément mobile du génome.

Transposase enzyme qui réalise le déplacement des transposons. Elle extrait le transposon de l'ADN.

Il existe deux types de transpositions :

Conservative (transfert à autre endroit)	Réplicative (réplique l'exemplaire)
--	-------------------------------------

L'ADN satellite structuraux

Centromère centre du chromosome (50 à 200 bases).

ADN mini satellite répétitions d'un motif (5 à 100 bases).

ADN microsatellite motif réparti sur tout le chromosome (1 à 6 bases).

Géome extra chromosomique génome situé en dehors du chromosome

Réplication de l'ADN

La réplication de l'ADN se fait en plusieurs étapes :

1. Ouverture de la double hélice et positionnement de ADN polymérase.
2. Positionnement des enzymes de réplifications aux quatre coins de l'œil de réplication.
3. Ajout des bases complémentaires

La réplication de l'ADN implique deux catégories d'enzymes :

Endonucléase (couper à l'intérieur)	Exonucléase (couper à l'extrémité)
-------------------------------------	------------------------------------

Durant l'ensemble du processus des protéines vont agir simultanément :

- **Topoisomérase** va réguler les tensions exercées par la formation des yeux de réplication. Un des brins est cassé et déroulé avant d'être reformé.
- Lorsque les brins sont séparés, ils ont tendance à créer des apparemment locaux. La **Protéine Single Strand Binding** empêche leurs formations.

Ouverture de l'ADN caténaire

La réplication de l'ADN débute par la séparation des deux brins d'ADN par un complexe enzymatique. Cela a lieu dans des zones riches en paire de bases AT qui sont plus faciles à séparer.

La séparation des brins forme un œil de réplication.

Hélicase enzyme spécialisée dans l'ouverture de la double hélice. Elle hydrolyse de l'ATP pour rompre les liaisons d'hydrogènes.

Zones de réplication

La réplication de l'ADN diffère entre :

	Procaryote	Eucaryote
Région de réplication	ORS	ARS
Nbre de régions	1	Plusieurs

Régions de réplication zone où débute la réplication de l'ADN.

La réplication s'effectue aux quatre extrémités de l'œil au niveau des fourches de réplication.

Comme la polymérisation se fait toujours de l'extrémité 5' vers le 3' de manière successive et de manière antiparallèle, chaque fourche possède un :

Brin précoce	Brin tardif ou retardé
--------------	------------------------

Rmq : L'ajout des bases sur le brin tardif se fait de façon discontinues, par itération.

Remarque Dans le cas du brin tardif, l'ADN polymérase doit se repositionner environ toutes les dix bases.

Réplication de l'ADN

La réplication de l'ADN fait intervenir l'ADN polymérase. Pour pouvoir ajouter des bases, l'ADN polymérase a besoin d'une extrémité 5'. Il y a deux cas où celle-ci est manquante :

Brin tardif	Extrémité 5'
-------------	--------------

Dans le premier cas, une enzyme ajoute une amorce pour que la réplication est lieu.

Rmq : On parle de l'extrémité 5' de la copie ou 3' du modèle.

Les étapes de l'ajout de bases

Les étapes d'ajout de nouvelles bases sont les suivantes :

1. Ajout d'un précurseur N-triphosphate (3 phosphates - dNTP) avec la base complémentaire.
2. Création de la liaison par fission des deux phosphates.

Cas du brin tardif

Dans le cas du brin tardif, l'ADN polymérase a besoin d'une amorce pour débuter la réplication. Le résultat obtenu est une succession d'amorces et de séquences d'ADN appelée fragments d'Okazaki.

Fragments d'Okazaki l'amorce d'ARN et la séquence d'ADN.

Primase synthétise l'amorce d'ARN nécessaire à l'ADN polymérase. Elle se fixe et ajoute le nucléotide complémentaire.

Le brin obtenu est un mélange d'ARN et d'ADN appelé brin néo-synthétique. L'enzyme RNHASE H coupe les liaisons des amorces des fragments d'Okazaki et les enlèvent pour permettre à l'ADN polymérase de venir ajouter la base correspondante. Ensuite une ligase relira les morceaux d'ADN entre eux.

Ligase protéine qui relie les morceaux d'ADN entre eux.

L'extrémité 5'

L'ADN polymérase est incapable de répliquer l'extrémité 5'. C'est une télomérase qui viendra ajouter une séquence ARN complémentaire. La séquence est connue à l'avance car elle est de type répliqué en tandem.

Télomérase enzyme qui contient un brin d'ARN contient un brin complémentaire de l'extrémité 5'.

Remarque : Pour les eucaryotes, l'extrémité 5' au niveau du télomère subira un raccourcissement à chaque réplication.

Ce mécanisme a été identifié comme un de ceux lié au vieillissement.

Erreur de réplication

Lorsqu'une erreur de réplication se produit, l'ajout des bases s'arrête à cause du mésappariement des bases.

Exonucléase enzyme qui coupe l'extrémité où l'erreur s'est produite.

Réparation de l'ADN

Des erreurs dans l'ADN peuvent apparaître notamment lors :

Liée à la réplication	Spontanément	Induits
-----------------------	--------------	---------

Les causes des erreurs :

Substitution	Réactions chimiques	Mutations
--------------	---------------------	-----------

La substitution provoque un mésappariement des bases. On dit qu'elle est de :

A ↔ G transition	C ↔ T transversion
------------------	--------------------

Réparation lors de la duplication - Mismatch repair (MMR)

Les étapes ci-dessous sont celles qui se déroulent chez les procaryotes. Une version plus complète à lieu chez les organismes eucaryotes.

1. MutS, une enzyme parcourt la double hélice d'ADN. Lorsqu'elle détecte un mésappariement des bases, elle ci fixe.
2. MutL et MutH sont recrutés. Ils coupent la liaison phosphodiester et retire le nucléotide défectueux du nouveau brin. Seul celui d'origine est méthylé.
3. ADN polymérase repère la brèche et ajoute le nucléotide correspondant à la base parallèle.

Dommages liés à l'oxydation, la méthylation et l'hydrogénisation

Dépurination perte de la base à cause d'une réaction d'hydrolyse.

Désamination la cytosine est remplacée par un uracile.

Les radiations provoquent des cassures du squelette sucre phosphate et la formation de liaisons entre deux thymines successives du même brin.

Les étapes principales de la réparation :

1. Reconnaissance de la séquence endommagée.
2. Césure
3. Élimination
4. Réparation par polymérisation

Deux mécanismes principaux :

BER Base Excision Repair	NER Nucléotide Excision Repair
Limiter à une base	Plusieurs bases

BER

1. ADN glycosylase extrait la base en laissant le sucre et le phosphate.
2. Le site de la base manquante est appelé site AP.
3. **AP endonucléase phosphodiesterase** retire le nucléotide.
4. ADN polymérase ajoute une nouvelle base.
5. **ADN ligase** relie deux brins d'ADN.

NER

1. Nucléase rompt la liaison phosphodiester à l'extrémité de la séquence à retirer.
2. ADN hélicase rompt les liaisons des bases appariées.
3. ADN polymérase et ADN ligase

Les mutations

Il existe plusieurs types de mutations :

Substitution	Délétion	Insertion
--------------	----------	-----------

ARN

L'ARN d'une partie de l'ADN et toutes les séquences d'ARN ne sont pas traduites en protéine. Les sites non codants seront notamment ceux se trouvant aux deux extrémités 5' et 3' qui entourent la région traduite.

Cistron région qui code une protéine.

Il existe des différences importantes entre les deux types de cellule. Une molécule d'ARN code pour :

Plusieurs protéines chez les Eucaryotes (Gènes polycistroniques)	Une seule protéine chez les Procaryotes (Gène monocistronique)
--	--

La structure de l'ARN

L'ARN adopte une structure dans l'espace en plusieurs étapes :

Primaire	Secondaire	Tertiaire
Séquence de base	Appariement local	Repliement de la molécule

La structure secondaire est liée à un appariement local entre les bases. Certaines zones complémentaires s'associent spontanément pour former des zones d'hybridation locales. Il existe deux types de structures secondaires :

Boucle (quelques nucléotides)	Tige double (100 à 1000 bases)
-------------------------------	--------------------------------

Interactions ARN protéines

L'ARN peut interagir avec les protéines pour former des complexes comme le complexe ribonucléoprotéique.

Complexe ribonucléoprotéiques complexe formé d'un ARNr (18S) et de 21 protéines.

Polymérisation des ribonucléotides

La polymérisation des ribonucléotides nécessite :

ARN polymérase	Un brin ADN	Précurseur rNTP
----------------	-------------	-----------------

NB : Contrairement à l'ADN, l'ARN polymérase n'a pas besoin d'amorce.

La transcription se déroule selon les étapes suivantes :

1. Initiation ou appareillage de l'ARN polymérase : L'ARN polymérase se fixe sur le promoteur et ouvre la double hélice.
2. Élongation : progression de ARN. L'ARN sélectionne et lie le brin avec les bases dans le sens d'orientation 5'→3'. Il est appelé brin transcrit.
3. Transcription : Ajout des bases par complémentarité qui correspond à la traduction du brin codant en ARN. C'est la même information.
4. Terminaison

Comme pour l'ADN les nucléotides d'ARN sont liés grâce à l'ajout d'un précurseur rNTP. Le clivage des groupes phosphates libère l'énergie nécessaire à créer la liaison OH-P entre les nucléotides.

ARN polymérase enzyme qui ajoute les nucléotides.

Initiation ou appareillage

L'ADN possède des séquences signales qui indiquent à l'ARN polymérase où elle doit se positionner pour commencer la transcription. Ces séquences sont appelées promoteurs.

Promoteur portion d'ADN qui indique la position où l'ARN doit commencer la transcription.

À partir du promoteur, on peut déterminer le premier nucléotide codant appelé nucléotide+1.

Nucléotide +1 premier nucléotide de la séquence codante.

NB : Par complémentarité, la séquence d'ARN est exactement celle du brin d'ADN non utilisé qui est appelé brin codant.

Brin codant (par opposition au brin transcrit ou non codant) brin d'ADN qui contient la même séquence que celle transcrite en ARN. Par opposition au brin non codant ou transcrit.

ARN codant les séquences à l'intérieur de l'ARN qui seront traduites en protéines.

Production de l'ARN chez les procaryotes

Chez les procaryotes, des portions d'ARN dites intercistroniques séparent chaque région traduite en protéine. Un seul promoteur permet de générer un brin d'ARN traduisant plusieurs protéines. La séquence d'ADN qui regroupe l'ensemble des gènes est appelé opéron.

Opéron séquence d'ADN qui regroupe les gènes.

L'ARN polymérase des procaryotes est constitué de quatre enzymes associées en complexe appelé cœur enzyme.

L'ARN polymérase est constitué de deux unités :

Cœur d'enzyme (4 enzymes)	Facteur Alpha
Commune à tous les ARN	Spécifique

Chaque facteur Alpha est associé à un unique promoteur et c'est lui qui permet sa reconnaissance et la fixation de l'ARN polymérase.

Tous les promoteurs possèdent une bases commune composée de :

	Boîte -35	Boîte TATA
Position	-35	-10

NB : Le facteur sigma reconnaîtra notamment ces deux boîtes.

La fin de la transcription de l'ADN en ARN est provoquée par une terminaison. Il en existe deux types :

Terminaison intrinsèque	Terminaison rho dépendante
-------------------------	----------------------------

Terminaison intrinsèque

À la fin, l'ADN possède une séquence traduite en ARN qui forme une épingle à cheveux suivit d'une queue en UUUUUUUU. Cette séquence s'appelle séquence terminateur de transcription. La faiblesse des liaisons hydrogène provoque le décrochement de l'ADN polymérase du brin d'ADN et l'arrêt de la transcription

Terminaison Rho indépendante

Une séquence d'ARN va provoquer l'appariement d'une protéine Rho. Celle-ci va remonter le brin d'ARN et le couper provoquant à désolidarisation du complexe polymérase.

Production de l'ARN chez les eucaryotes

Les cellules eucaryotes produisent trois types d'ARN polymérases :

Type ARN polymérases	Zone du noyau	Transcription
RNA pol I	Nucléole	ARN Ribosomique
ARN po II	Nucléoplasme	ARN messenger
ARN pol III	Nucléoplasme	ARNt petit ARN 5S ARNr transfert

Leur production se déroule suivant :

1. Recrutement de l'ARN sur le promoteur.
2. Transcription de l'ARN en pré ARN (promoteur jusqu'au terminateur).
3. Maturation du pré ARN en ARN.
4. Exportation de l'ARN vers le cytoplasme.

Recrutement de l'ARN

Chez les eucaryotes, le promoteur qui recrute l'ARN polymérase s'appelle promoteur basal. Il contient notamment deux régions :

Région proximale	Cœur du promoteur
------------------	-------------------

La région proximale recrute des facteurs auxiliaires de la transcription (TAF).

Le cœur du promoteur recrute des facteurs généraux de la transcription (TGF) essentielle à appareillage de l'ARN polymérase. Il est constitué de :

	Boîte BRE	Boîte TATA
Position	-35	-25

La boîte TATA est reconnue par plusieurs protéines qui vont venir s'appareiller et recruter l'ARN polymérase. Ces protéines sont appelées facteurs généraux de transcription.

La maturation de l'ARN

Avant d'être utilisé l'ARN subit un processus de maturation. Elle se déroule simultanément à la transcription et elle consiste en :

1. L'ajout de la coiffe au premier nucléotide transcrit.
2. Épissage l'étape qui consiste à enlever les introns et lier les exons entre eux.
3. Terminaison de la transcription.

Épissage

L'ARN transcrit est qualifié de pré ADN, il contient :

Exon (codante)	Intron (non codante)
----------------	----------------------

L'épissage consiste à retirer les introns et lier les exons. Il est réalisé par le complexe spliceosome. Les introns sont des séquences qui débutent par CU et se terminent par AG.

Épissage processus de transformation du pré ARN en ARN mature.

Complexe spliceosome complexe ribonucléoprotéique (ARN + protéine) qui réalise l'épissage.

Terminaison de la transcription

La terminaison est une étape où :

L'ARN est clivé	Un complexe est ajouté pour stabiliser l'ARN
-----------------	--

La séquence d'ARN contient deux zones séparées par un site de clivage :

Signal Poly(A)	Dowstream Signal Element DSE
----------------	------------------------------

Le signal poly(A) attire des protéines qui coupent le brin et ajoutent environ 200 adénines appelé queue AAA. Cette séquence permet le recrutement de protéines stabilisatrices.

Traduction de l'ARN

L'ARN M est traduit en chaîne peptidique ou protéine par un ribosome. Trois nucléotides codent pour un acide aminé.

Codon séquence de trois nucléotides qui codent pour un AA.

Les codons sont :

Universels (les mêmes chez toutes les espèces)	Redondants (plusieurs codons codent pour un AA)
--	---

Rmq : Il existe 61 codons codant différents. Seule la méthionine est codée par un unique codon. Il s'agit de AUG. C'est également le codon initiateur de la traduction.

La traduction en chaîne peptidique

Le ribosome se fixe sur l'ARN M grâce à :

La coiffe chez les eucaryotes	La séquence d'ARN de Shine-Dalgarno chez les procaryotes.
-------------------------------	---

Il parcourt l'ARN M du côté 5' vers 3'. La synthèse des protéines débute lorsqu'un codon initiateur (AUG) a été détecté. Les acides aminés sont ajoutés successivement en fonction des codons jusqu'à l'apparition du codon stop. Il en existe trois :

UAA	UAG	UGA
-----	-----	-----

Remarque : Pour identifier le cadre de lecture d'une séquence d'ARN, on cherche le codon initiateur en commençant du côté 5'. Ensuite, les bases sont traduites trois par trois jusqu'à l'apparition d'un codon stop.

Remarque : Toutes les protéines débutent par une méthionine.

Mécanisme de la traduction

La traduction a besoin de trois éléments pour fonctionner :

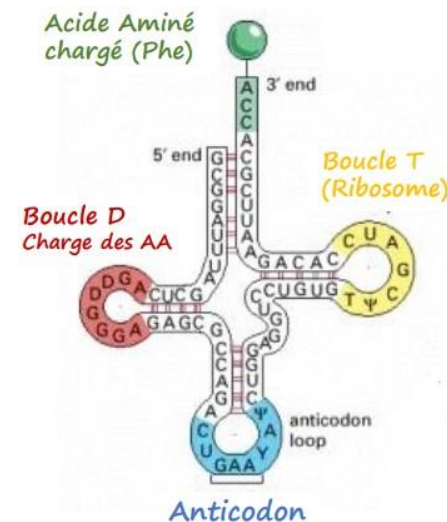
ARNt (Lecture et traduction du code)	ARNm (code)	Ribosome (Machinerie)
--------------------------------------	-------------	-----------------------

ARN de transfert

L'ARNt permet au ribosome d'identifier et de fixer l'acide aminé correspondant au codon sur la chaîne peptidique.

Rmq : il existe autant d'ARNt que de codons.

L'aminoacyl-ARNt synthétase vient fixer l'AA du côté 3' de la chaîne sur l'ARNt en hydrolysant de l'ATP.



En forme de trèfle, il est composé de quatre parties :

- La boucle T qui interagit avec le ribosome.
- Anticodon
- La boucle D qui charge l'acide AA.
- L'anticodon s'apparie avec le codon qui code l'acide aminé. L'anticodon est la séquence complémentaire du codon de l'ARN.

Le ribosome

Le complexe ribonucléique est constitué de deux sous unités qui s'associent pour former trois cavités :

Cavité A (Acide aminé)	Cavité P (ARNt et le peptide)	Cavité E(xit)
------------------------	-------------------------------	---------------

Les ribosomes diffèrent en fonction du type de cellule. Ils sont composés de deux sous unité :

Procaryote (70S)	Eucaryote (80S)
50S et 30S	60S et 18S

Le nom des sous unités est issu d'une mesure : le Svedberg (S) Coefficient de sédimentation. Il dépend de la taille et de la forme de la molécule. Il est non additif et déterminé en soumettant les molécules à une force centrifuge.

La traduction chez les eucaryotes

La traduction de l'ARN se déroule de la manière suivante chez les eucaryotes :

1. Les protéines Eif-4E et Eif-4G viennent se fixer sur la coiffe pour permettre le recrutement de la petite unité (18S).
2. Le complexe parcourt l'ARN jusqu'à la détection d'un codon initiateur. La synthèse de la chaîne débute.
3. La grande unité ribosomique s'ajoute au complexe. La synthèse de la chaîne peut alors continuer.
4. Une fois le codon stop atteint, les facteurs de largage (RF) sont recrutés et le ribosome se désengage de la traduction.

La traduction de l'ARN chez les procaryotes

La traduction de l'ARN chez les procaryotes a lieu simultanément à la transcription.

Les conséquences des mutations

Il existe deux catégories principales de mutation :

Substitution	Ajout ou délétion
--------------	-------------------

Les mutations par délétion ou insertion provoquent une modification importante du cadre de lecture (décalage de phase).

Les mutations de substitution peuvent être :

Faux sens (change l'acide aminé)	Silencieuse (la redondance des codons permet de conserver l'aa)	Non-sens (introduit un codant non-stop)
----------------------------------	---	---