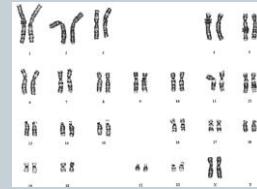


Bases moléculaires de l'hérédité

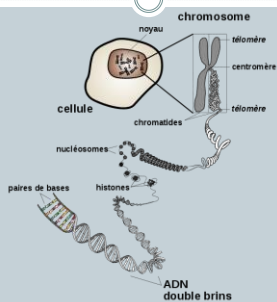
1

Caryotype



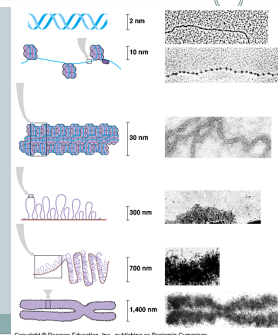
2

De l'ADN au chromosome



3

Compactage de l'ADN



Epaisseur de l'ADN: 2nm

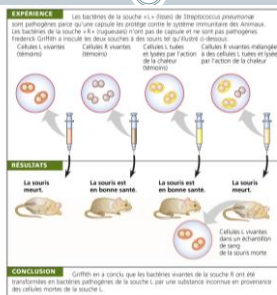
Si les 46 chromosomes sont déroulés, on atteint 2 m

La taille du noyau est de 5µm

Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

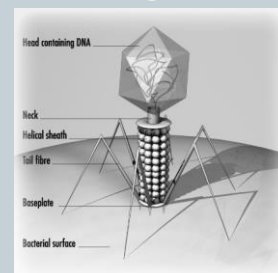
4

Expérience de Griffith (1928)



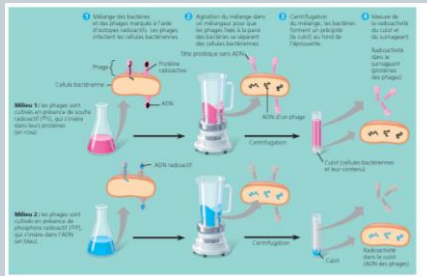
5

Bactériophage



6

Expérience de Hershey & Chase (1952)



7

Découverte de la structure de l'ADN



Erwin Chargaff

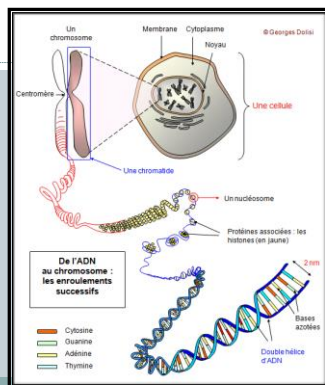


Tableau 14.1 Analyse, par Chargaff, de la composition de l'ADN en paires de bases

Organisme	Composition en bases (pourcentage de moles)			
	A	T	G	C
<i>Escherichia coli</i> (K12)	26,0	23,9	24,9	25,2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15,1	14,6	34,9	35,4
Levure	31,3	32,8	18,7	17,1
Hareng	27,8	27,5	22,2	22,6
Rat	28,6	28,4	21,4	21,5
Homme	30,9	29,4	19,9	19,8

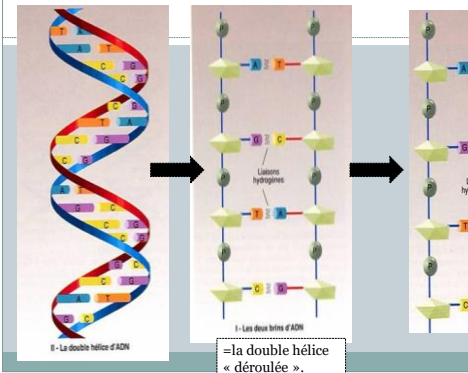
Source : Données de E. Chargaff et J. Davidson (46), *The nucleic acids*, 1955, Academic Press, New York.

8



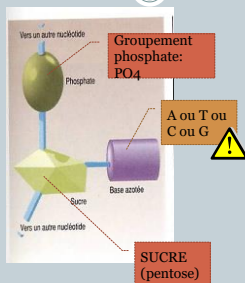
9

Structure de l'ADN

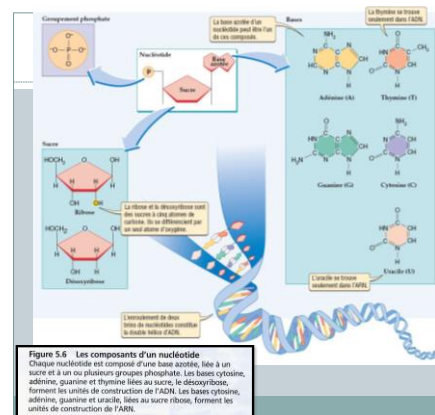


10

Nucléotide



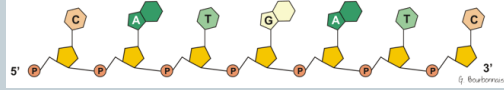
11



12

Brin simple d'ADN

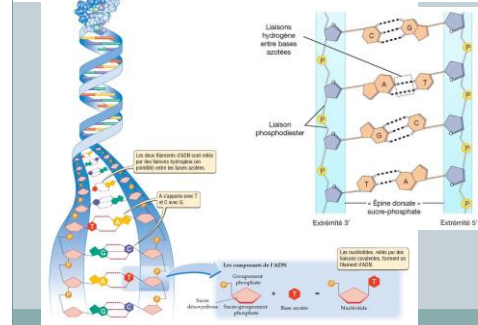
- Les nucléotides peuvent se lier les uns aux autres par leur sucre (désoxyribose) et leur groupement phosphate



- UN POLYMERE de NUCLEOTIDES = UN BRIN D'ADN
- L'extrémité de la chaîne avec un phosphate libre (à gauche sur l'image) est appelée **extrémité 5'** (le phosphate est relié au carbone 5' du sucre) alors que l'autre extrémité de la chaîne est appelée **extrémité 3'** (le carbone 3' du désoxyribose est libre).

13

2 brins antiparallèles complémentaires



14

ADN= molécule *double* brin dont les 2 brins sont **complémentaires** grâce à la complémentarité des bases car:

- L' Adénine s'associe *toujours et seulement* avec la Thymine (et réciproquement).
- La Guanine s'associe *toujours et seulement* avec la Cytidine (et réciproquement).

» Rapport de Chargaff: $A/T = 1 = C/G$



15

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

NATURE April 25, 1953 Vol. 171

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal bars the points of base pairing. (The vertical line marks the stem axis.)

<http://www.nature.com/nature/dna50/watsoncrick.pdf>

16

LE PROCESSUS SCIENTIFIQUE

Rosalind Franklin : sa contribution capitale à la découverte de la structure de l'ADN

En 1962, James Watson et Francis Crick ont reçu le prix Nobel de physiologie et de médecine pour la découverte de la structure tridimensionnelle de l'ADN. Ils ont partagé ce prix avec Maurice Wilkins qui avait également travaillé sur la recherche de la structure de l'ADN. Il manquait à cette cérémonie de remise du prix Nobel Rosalind Franklin, une jeune scientifique très douée dont les travaux de recherche avaient fourni à Watson et à Crick des données essentielles. Rosalind Franklin est née à Londres en 1920. Elle a étudié la physique et la chimie à l'école de filles de St. Paul et à l'Université de Cambridge. Après son départ de l'Université de Cambridge en 1942, elle a travaillé dans l'industrie pendant plusieurs années. De 1947 à 1950, elle est allée à Paris pour se former à l'utilisation des rayons X dans le domaine de la cristallographie. En 1951, de retour à l'Université de Cambridge, elle s'est consacrée à l'analyse de la structure de l'ADN. A ce moment-là, elle était experte pour la photographie de cristaux à l'aide des rayons X, procédé maîtrisé par peu de personnes dans le monde.

La recherche de Franklin à Cambridge a fourni plusieurs données importantes à Watson et Crick. Elle a commencé par prendre de très claires photographies aux rayons X des fibres d'ADN déposées par Wilkins. Comme l'a décrit Watson dans son livre, « La double hélice », paru en 1968, ces photographies ont fourni des informations essentielles à Watson et Crick alors qu'ils cherchaient à déterminer la structure moléculaire de l'ADN. Franklin a également démontré que des groupes de phosphates étaient situés à l'extérieur de la molécule d'ADN, dispositif primordial dans la description de la structure tridimensionnelle de l'ADN par Watson et Crick.

Rosalind Franklin est morte du cancer en 1958 à l'âge de 37 ans. Le prix Nobel n'étant pas décerné après la mort du lauréat, personne ne saura jamais si Franklin aurait reçu un tel prix en raison de sa contribution capitale à la détermination de la structure d'ADN. Malheureusement, au cours de sa carrière scientifique, son travail n'a pas été reconnu à sa vraie valeur. Dans « La double hélice », Watson a expliqué qu'il a réalisé trop tard les difficultés d'une

femme comme Rosalind Franklin et sa lutte pour être acceptée dans une communauté scientifique majoritairement masculine qui, souvent, ne prenait pas au sérieux les scientifiques féminins. De plus en plus reconnue pour ses réalisations scientifiques, Franklin, grâce à ses travaux mais aussi à son courage face à un tel scepticisme, représente un excellent modèle pour les scientifiques d'aujourd'hui, hommes et femmes.



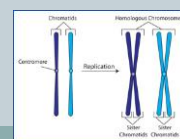
Rosalind Franklin

17

Réplication de l'ADN

Rappel:

- Lors de l'interphase (phase S), les chromosomes passent de une à deux chromatides
- Il y a **synthèse** d'ADN
- Les chromatides sœurs ainsi formées sont **identiques** entre-elles
- On appelle ce processus la **réplication** de l'ADN

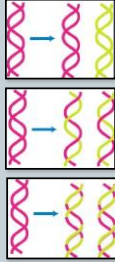


18

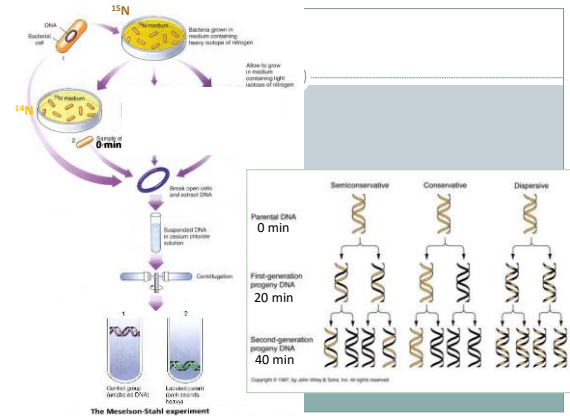
Expérience de Meselson & Stahl (1958)

- Question: Sous quel mode s'effectue la réplication de l'ADN?

- Conservatif?
- Semi-conservatif?
- Dispersif?



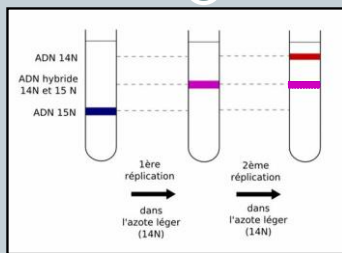
1984



19

20

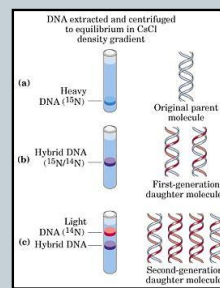
Résultats de l'expérience



- A quel mode de réplication correspondent ces résultats? (Donnez le résultat attendu pour chaque hypothèse)

21

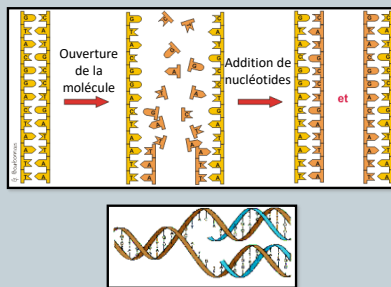
Interprétation des résultats



- Correspond à un mode de réplication semi-conservatif

22

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.



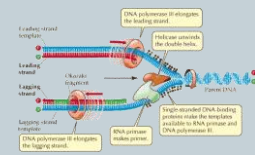
23

Les enzymes de la fourche de réplication

- Topoisomérase
- Hélicase
- SSBP (Single Strand Binding Proteins)

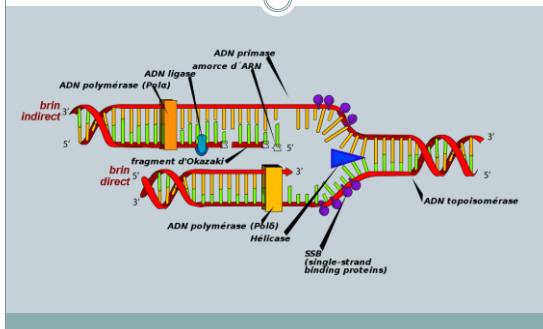


- Primase
- ADN Polymérase
- Ligase



24

Fourche de réplication



25

ADN polymérase: de la structure à la fonction

- La fonction des protéines dépend principalement de leur structure tridimensionnelle (forme)
- L'ADN polymérase a la forme d'un donut dont le diamètre interne permet le passage de l'ADN



http://www.callutheran.edu/Academic_Programs/Departments/BioDev/omm/jmol/poliib/poliib.html

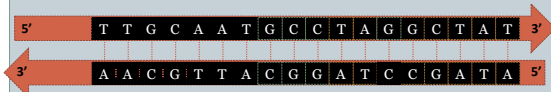
- Cette protéine contient de multiples sous-domaines remplissant chacun une fonction précise

<http://www.youtube.com/watch?v=TC2mYWR8754&NR=1>

26

Réplication

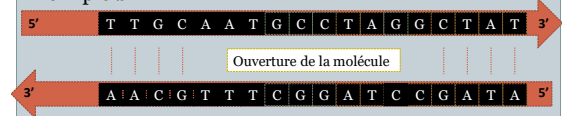
- Partie de chromosome désenroulé grâce à l'action de la topoisomérase



27

Réplication

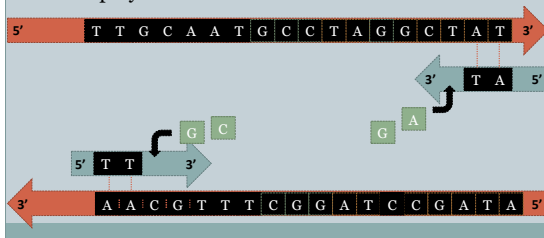
- Ouverture de la molécule d'ADN grâce à l'action de l'hélicase et des SSBP qui stabilisent la molécule simple brin



28

Réplication

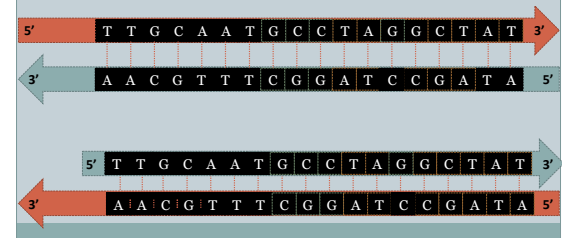
- Duplication de chaque brin par polymérisation de nucléotides complémentaires grâce à l'action de l'ADN polymérase



29

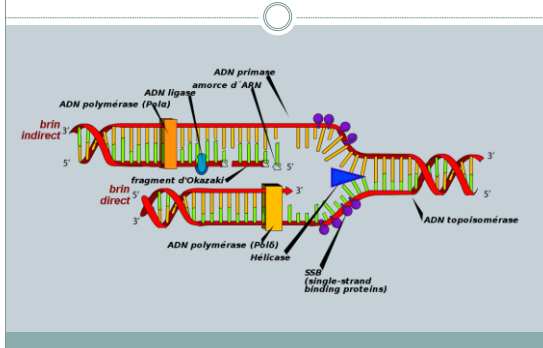
Réplication

- Deux nouveaux brins formés



30

Fourche de réplication



31

Animations de la réplication

<http://www.youtube.com/watch?v=AGUuX4PGic&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=zdDkiRw1PdU&feature=related>

[Œil de réplication](#)

<http://www.youtube.com/watch?v=teV62zm2P0>

<http://www.youtube.com/watch?v=j8Bt9nXnR1g>

32

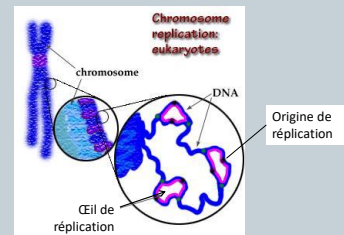
Réplication en chiffres (Humain)

- Au total dans le génome: $\approx 3.10^9$ paires de bases
- Environ 25'000 gènes
- Erreurs spontanées de réplication avant correction: $1/10^5$ bases
- Après correction: $1/10^{10}$
- 50 nucléotides/seconde
- Et pourtant la phase S ne dure que quelques heures...

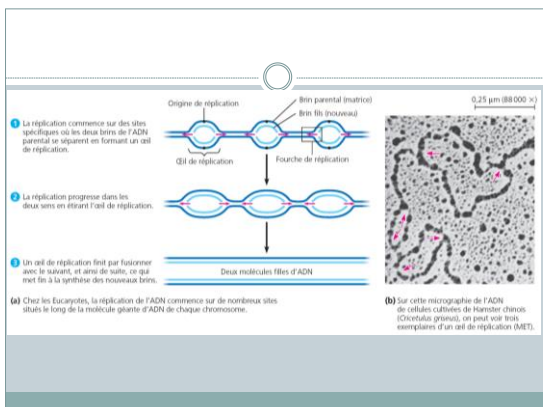
33

Œil de réplication

- La réplication chez les eucaryotes démarre à plusieurs endroits sur le chromosome; plusieurs **origines de réplication**



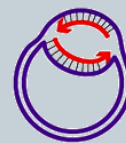
34



35

Procaryotes

- Les procaryotes ne possèdent qu'un seul chromosome
- Celui-ci est circulaire (l'extrémité 5' est reliée à l'extrémité 3')
- Chez les procaryotes, la réplication débute en un seul point du chromosome (une seule origine de réplication)



36

Exercice

- Chez la bactérie *E. coli*, la synthèse du nouveau brin d'ADN se fait à une vitesse d'environ **1500 nucléotides à la seconde**. Sachant que le chromosome de *E. coli* contient 4,7 millions de paires de bases, combien faut-il de temps, au minimum, pour reproduire ce chromosome ?
- Votre résultat doit être compatible avec le fait qu'une bactérie *E. coli* peut se reproduire en moins de 30 minutes lorsque les conditions lui sont favorables. Donc, vous avez fait une erreur si vous arrivez à plus de 30 minutes.



37

Qu'est-ce que l'ADN?

- L'ADN c'est :
 - Polymère de nucléotides.
 - Les nucléotides sont des molécules composées de « bases azotées » + désoxyribose + phosphate
 - Il existe 4 « bases » :
 - Adénine (A) ; Thymine (T) ; Guanine (G) ; Cytosine (C)
 - La structure de l'ADN est la même chez tous les êtres vivants de la planète...



38

Que suggère le fait que:

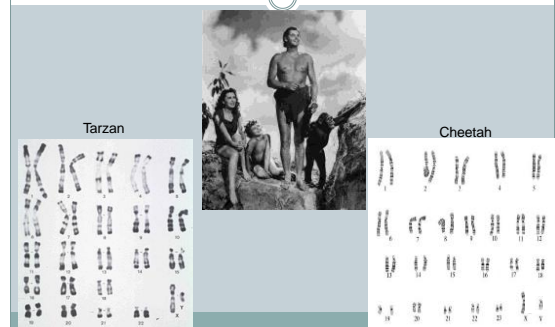
- Tous les êtres vivants ont un système semblable pour « stocker » l'information génétique sous forme d'ADN
- Et que la structure de l'ADN,
 - en double hélice
 - avec 4 bases azotées,

soit la même ?



39

Pourquoi Tarzan et Cheetah sont-ils si différents?



40

Pourquoi Paris Hilton et cette pomme de terre sont-ils si différents?



Paris Hilton: 46 chromosomes
(son petit chat: 38 chromosomes)



Pomme de Terre: 46 chromosomes

41

Le gène

- Définition: **un gène est une séquence « finie » de nucléotides à un endroit précis du chromosome (locus) dont le produit final est une protéine***.
- Les gènes composent les chromosomes comme les rails composent une voie ferrée.
- Les gènes se transmettent des parents aux enfants => ce sont les caractères héréditaires.
- Il y a des centaines de gènes par molécule d'ADN
- Il y a des régions de l'ADN qui ne sont pas des gènes.

* Définition simplifiée

42

- Dans la nature il existe des centaines d'acides aminés mais seulement 20 entrent dans la composition des protéines des êtres vivants.
- Chaque acide aminé a des propriétés chimiques particulières.
- **L'ordre des acides aminés dans la protéine est fondamental !!!** car...

49

- L'ordre des $\alpha\alpha$ dans une protéine détermine sa **forme dans l'espace**.
- La forme dans l'espace d'une protéine détermine sa **fonction !!**



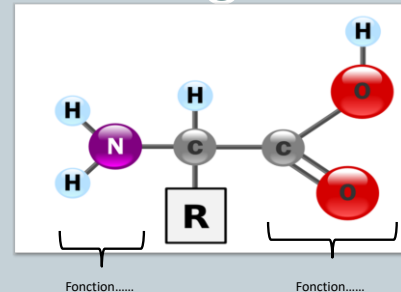
50

Qu'est-ce qu'un acide aminé?

- C'est une molécule
- Elles ont toutes une fonction acide (carboxy) et une fonction amine...
- Nous mangeons des protéines dont les $\alpha\alpha$ serviront à la synthèse de nos protéines
- Nous pouvons fabriquer nous-mêmes certains $\alpha\alpha$ sauf 8 (les $\alpha\alpha$ essentiels que nous devons trouver dans l'alimentation)

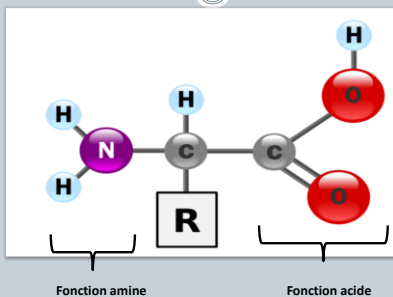
51

Les acides aminés



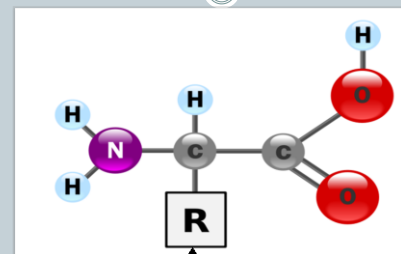
52

Les acides aminés



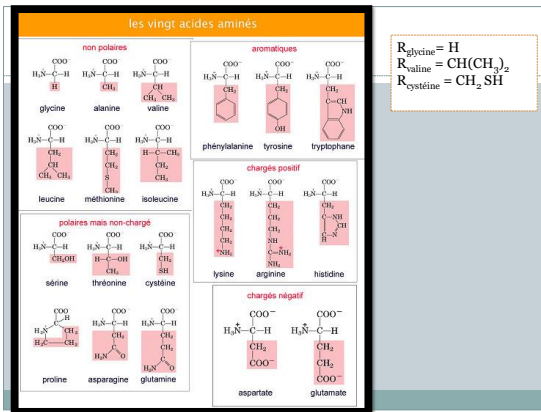
53

Les acides aminés



• « R » représente un groupement chimique qui est différent entre 2 acides aminés.
 • C'est donc le groupement R qui fait la spécificité d'un acide aminé.
 • On l'appelle le radical

54



55

56

- Les $\alpha\alpha$ pourraient être les 1^{ères} molécules « de la vie » à être apparues sur la Terre.
- Un chimiste a tenté de reproduire les conditions d'apparition de la vie sur la Terre...

⇒ texte « soupe primitive »

56

Expérience de Miller & Urey: « la soupe primitive »

Texte : « la soupe primitive »

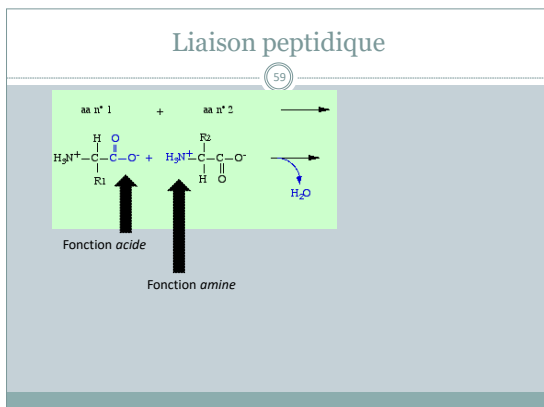
57

57

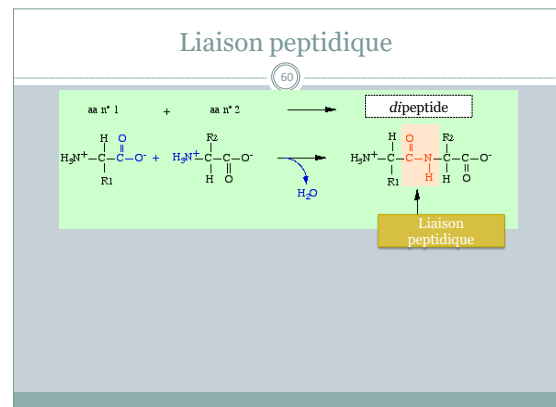
58

- Comme une protéine est un polymère d' $\alpha\alpha$, les $\alpha\alpha$ sont reliés entre eux par une liaison chimique
- particulière: **la liaison peptidique**: liaison entre la fonction acide de l' $\alpha 1$ et la fonction amine de l' $\alpha 2$.

58



59



60

Exercice

61

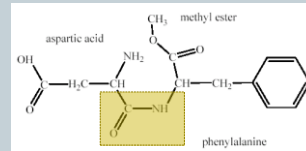
- « construire » la molécule d'aspartame =
acide aspartique + phénylalanine

61

exemple

62

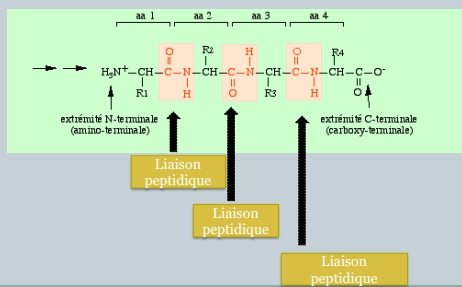
- Acide aspartique + phénylalanine => aspartame...
- L'aspartame est donc un dipeptide (de synthèse)
=> Construire la molécule d'aspartame.



62

Liaison peptidique

63



63

- La formation de la liaison peptidique n'est pas favorisée du point de vue thermodynamique alors que sa dégradation, oui.
- Par conséquent, il est nécessaire d'apporter de l'Energie pour synthétiser une protéine.
- **La synthèse des protéines est un « budget » en ATP énorme pour la cellule et donc pour l'organisme** => une grande partie de l'énergie que nous dépensons sert à fabriquer les protéines de l'organisme.
- L'hydrolyse de la liaison peptidique peut se faire par des acides (HCl 6N, dans l'estomac) ou par des enzymes (digestion protéolytique).
- *Rappel: les enzymes sont aussi des protéines.*

64

Structure des protéines

65

- L'ordre des acides aminés dans la protéine est fondamental... car il détermine:
 - Son identité (≈ son unicité) 2 protéines sont différentes par la suite des αα.
 - Sa forme donc sa fonction: une protéine a une forme en 3D.
 - Exemple : reconnaissance protéine/récepteur ou enzyme/substrat
 - http://www.youtube.com/watch?v=Ms_ehUVvKKk&feature=related

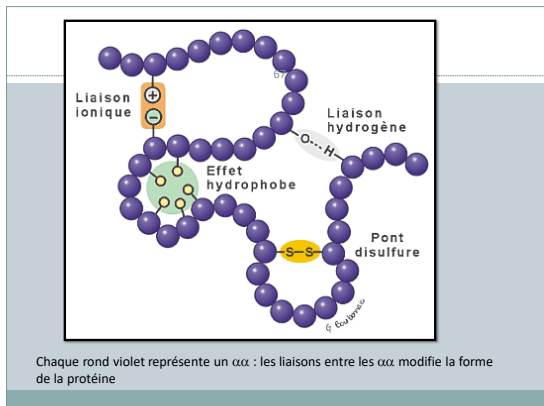
65

Structure des protéines

66

- La forme des protéines en 3D est due aux liaisons chimiques, non covalente, entre certains αα de la protéines:
 - Liaison hydrogène
 - Pont disulfure
 - Liaison ionique
 - Effet hydrophobe
- Ces liaisons provoquent des repliements dans la protéine
- Ces replis permettent les liaisons de la protéine avec d'autres molécules **selon le modèle « clé-serrure ».**

66



67

68

- Chaque $\alpha\alpha$ a une abréviation
- Alanine: ALA
- Valine: VAL
- ...

Séquence en acides aminés de la protéine GFP responsable de la fluorescence de la méduse...

68

69

La protéine GFP consiste en une longue chaîne de 238 acides aminés. A l'intérieur de la structure, les acides aminés 65, 66 et 67 forment le chromophore, le groupe chimique qui absorbe la lumière bleue et UV et qui fluoresce en vert.

69

70

- Qu'est-ce qui fait la différence entre 2 protéines?

70

71

- La séquence (l'ordre) des acides aminés
 - Combien peut-il exister de **dipeptides** différents ?
 - Combien peut-il exister de **protéines ayant 235 AA** comme la protéine GFP ?

71

72

- Combien peut-il exister de **dipeptides** différents ?
 - × **20 x 20 (20²)**
- Combien peut-il exister de **protéines ayant 235 AA** comme la protéine GFP ?
 - × **20²³⁵**

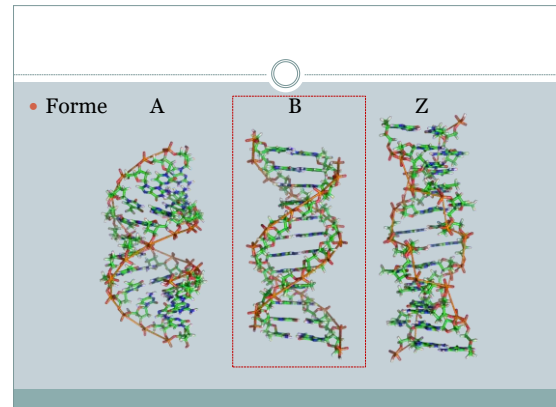
72

Autre exemple de protéine: la coagulation

79

- <http://www.youtube.com/watch?v=nrQ-mS-POgs>
- http://www.youtube.com/watch?v=_HgTRoesu8M
- => déficience congénital en fibrinogène

79



80