

BASES FONDAMENTALES DE LA GENETIQUE

INTRODUCTION

La génétique (du grec genno « donner naissance ») est la science qui étudie l'hérédité et les gènes. Le terme revient au biologiste anglais *William Bateson* (1861-1926), utilisé en 1905.

La génétique est la science de l'hérédité et de la variation chez les êtres vivants. L'hérédité est la transmission des caractères des ascendants aux descendants.

I) NATURE, STRUCTURE ET PROPRIETES DU MATERIEL GENETIQUE

- Le matériel génétique doit contenir l'information nécessaire à la structure, à la fonction et à la stabilité de reproduction des cellules. Cette information est codée dans la séquence des éléments de base du matériel génétique.
- Le matériel génétique doit pouvoir se répliquer avec précision pour qu'au cours des générations successives la même information génétique soit présente dans les cellules-filles.
- L'information codée dans le matériel génétique doit pouvoir être décodée pour produire les molécules nécessaires à la structure et au fonctionnement des cellules. Plusieurs travaux ont montré que les acides nucléiques remplissent toutes ces conditions et sont des polymères linéaires.

1) NATURE CHIMIQUE DU MATERIEL GENETIQUE (Voir TD1)

En 1929 : **Levene** identifie les éléments constitutifs de l'ADN, y compris les quatre bases adénine (A), cytosine (C), la guanine (G) et thymine (T). On distingue alors deux types d'acides nucléiques :

- L'acide désoxyribonucléique (ADN)
- L'acide ribonucléique (ARN)

2) STRUCTURE DES ACIDES NUCLEIQUES

L'analyse élémentaire des chromosomes montre qu'ils renferment de nombreux éléments chimiques en particulier l'ADN et l'ARN. Ce sont des substances qui ont des propriétés acides et qui contiennent pour l'ADN du désoxyribose et pour l'ARN du ribose. Désoxyribose et ribose sont des sucres en C5 ou pentose. Des expériences utilisant de méthodes diverses (chimique, physique, biologique) ont permis de mettre en évidence la structure des acides nucléiques.

1/ Structure de l'ADN

L'ADN est un polymère formé de l'enchaînement de nucléotides. Chaque nucléotide est formé d'un assemblage de trois types de molécules :

- Une molécule de sucre (désoxyribose)
- Une molécule d'acide phosphorique
- Une molécule d'une base azotée différente selon les nucléotides.

2. Formation des nucléotides et poly-nucléotides

Le phosphore est attaché au carbone C'5 du désoxyribose et la base au carbone C1. La séquence des trois molécules est : base-sucre-acide phosphorique.

Les nucléotides sont reliés les uns aux autres par des acides phosphoriques. Une même molécule d'acide phosphorique est d'une part au C5 d'un sucre et d'autre part C3 d'un autre sucre part des liaisons ester -phosphates.

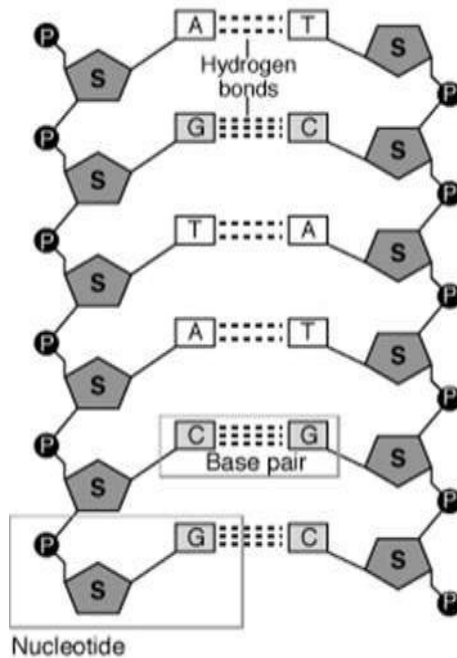


Figure 2: Relations entre les nucléotides de l'ADN
<http://www2.bc.cc.ca.us/bio16/images/nucleotide.gif>

- **Sucre** : Le désoxyribose se retrouve dans chaque nucléotide de l'ADN. « désoxy » signifie qu'il y a un oxygène en moins puisqu'une fonction hydroxyle (-OH) est remplacée par un hydrogène (H).

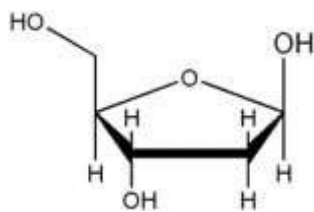


Figure 3: Désoxyribose (plus stable que le ribose, une caractéristique pour une molécule servant à stocker l'information).

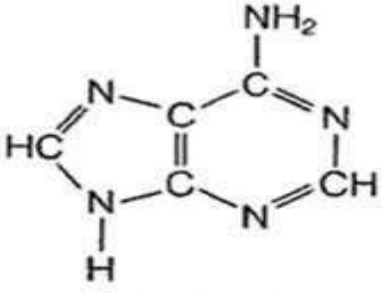
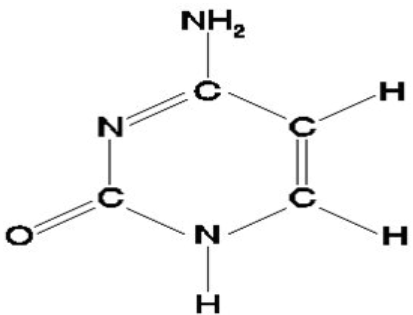
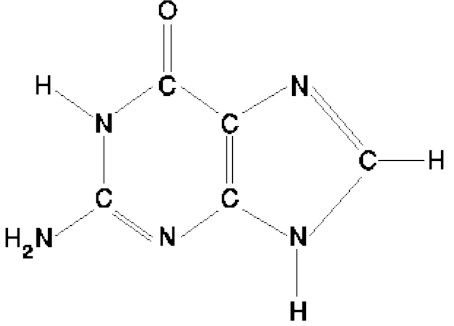
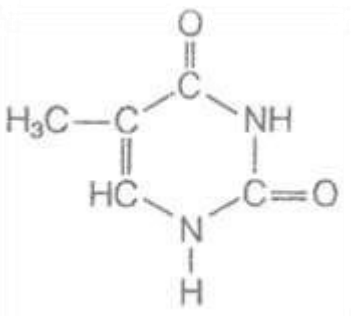
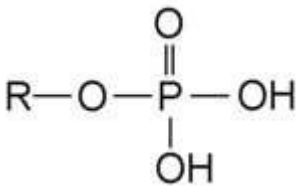
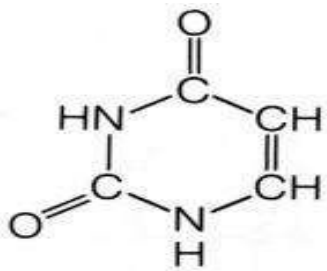
- **Bases azotées**

Le nucléotide est nommé par la base azotée. On retrouve 4 nucléotides différents dans l'ADN : l'adénine (A), la guanine(G), la thymine (T) et la cytosine (C).

Ils s'unissent deux par deux (appariement) par affinité chimique : l'adénine avec la thymine par la formation de deux ponts hydrogène et la cytosine avec la guanine par la formation de trois ponts hydrogène.



L'uracile (U) ne se retrouve que dans l'ARN, il remplace la thymine qui ne se retrouve que dans l'ADN. L'uracile, tout comme la thymine, s'apparie avec l'adénine.

<p>Purines (2 cycles)</p> <p>Les purines comptent deux hétérocycles. Les cycles ne sont pas uniquement constitués de carbone (on y retrouve de l'azote). Les deux purines retrouvées dans les acides nucléiques sont l'adénine et la guanine.</p> <p>Adénine L'adénine est une base azotée retrouvée à la fois dans l'ADN et l'ARN. Elle s'apparie avec la thymine et l'uracile.</p>  <p>Adenine (A)</p>	<p>Pyrimidines (1 cycle)</p> <p>Les pyrimidines comprennent un seul hétérocycle. On en compte trois : la cytosine, la thymine et l'uracile.</p> <p>Cytosine La cytosine est une base azotée retrouvée à la fois dans l'ADN que dans l'ARN où elle s'apparie avec la guanine.</p> 
<p>Guanine</p> <p>La guanine est une base azotée que l'on retrouve dans l'ADN et l'ARN. Elle s'apparie avec la cytosine autant dans l'ADN que dans l'ARN.</p> 	<p>Thymine</p> <p>La thymine est une base azotée que l'on ne retrouve que dans l'ADN. Elle s'apparie avec l'adénine de l'ADN et de l'ARN. (méthyl CH₃)</p>  <p>Thymine (T)</p>
<p>Groupe phosphate</p> <p>Le dernier élément d'un nucléotide est un groupe phosphate. C'est un anion polyatomique de formule chimique brute PO₄³⁻</p> 	<p>Uracile</p> <p>L'uracile est une base azotée ne se retrouvant que dans l'ARN. Elle remplace la thymine dans l'ARN messager et s'apparie avec l'adénine de l'ADN.</p>  <p>Uracil (U) (in RNA)</p>

4

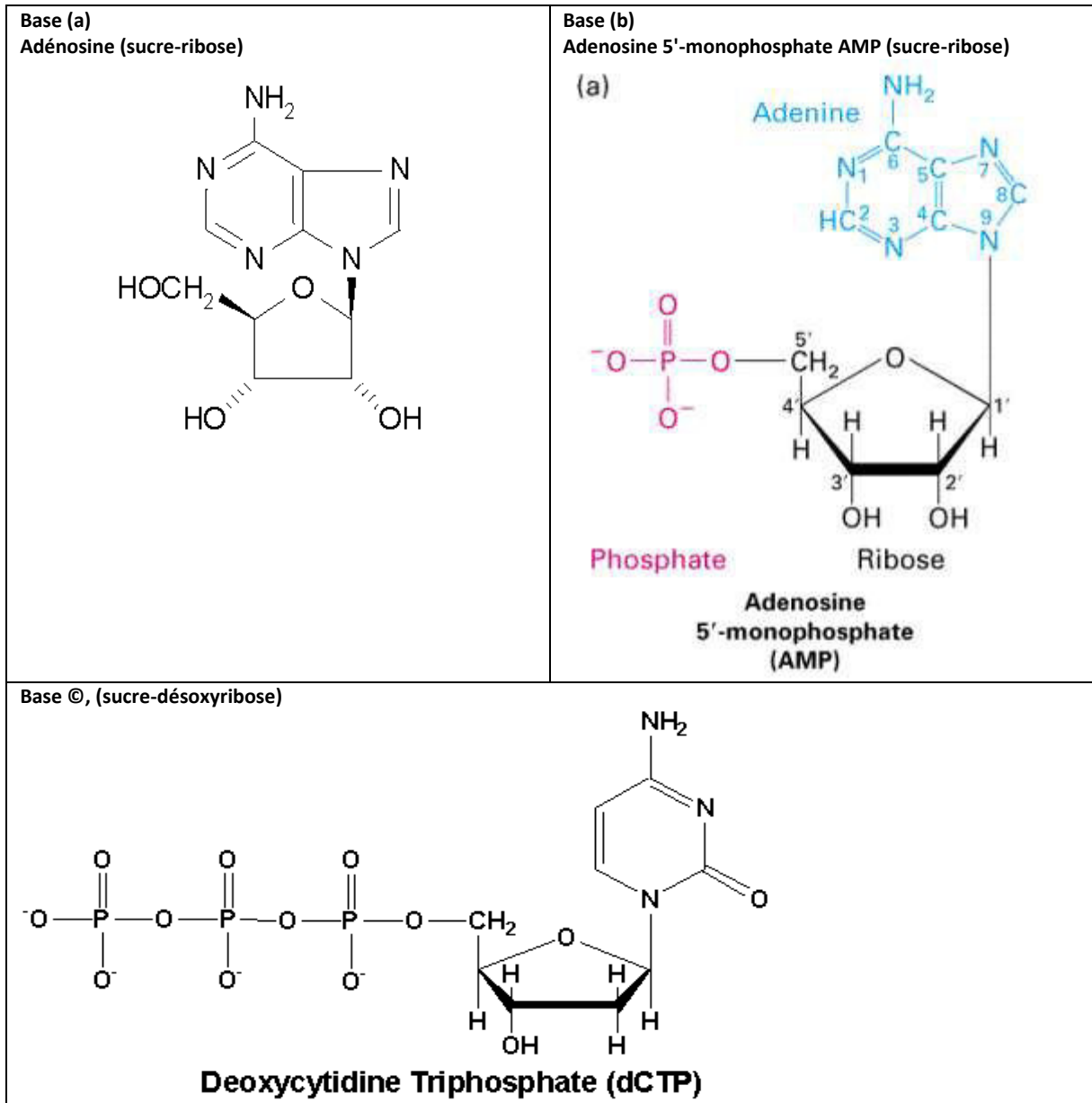


Figure 4 : Structure des bases, des nucléotides et des nucléosides

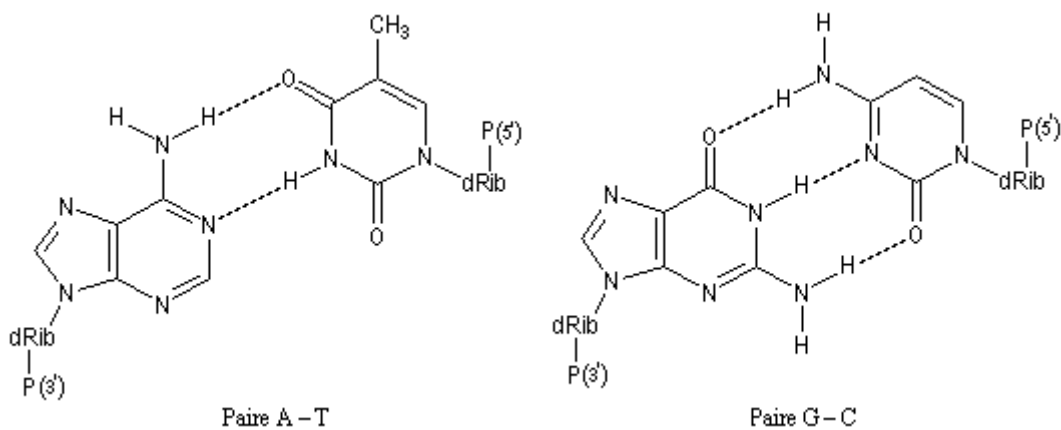


Figure 5 : Les paires des bases A-T ont deux liaisons hydrogène ; les paires de bases G-C ont 3.

Structure moléculaire de l'ADN

L'ADN à des chaînes de poly nucléotides qui sont associées en deux et reliées par des liaisons hydrogènes (H) établies entre les bases azotées.

- L'appariement des bases se fait de telle manière qu'une purine soit en face d'une pyrimidine et plus précisément que l'adénine soit associée à la thymine et la guanine à la cytosine.

Ces deux chaînes sont dites complémentaires, elles sont orientées en sens inverse, l'extrémité phosphorylée de l'une faisant face à l'extrémité hydroxylée de l'autre.

Elles sont alors dites antiparallèles

5'-ATTGCCGTATGTATTGCGCT-3'

3'-TAACGGCATAACGCGA-5'

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une molécule retrouvée dans toutes les cellules vivantes. Elle sert de support à l'hérédité (information génétique). L'ADN se transmet en totalité ou en partie lors des processus de reproduction et une partie (gènes) détermine la synthèse des protéines. Chez les eucaryotes, l'ADN est contenu dans le noyau, les mitochondries et les chloroplastes. Chez les procaryotes, l'ADN est contenu dans le cytoplasme. Certains virus possèdent également de l'ADN.

Une molécule d'ADN est constituée de deux chaînes de nucléotides complémentaires formant une hélice bicaténaire (2 brins).

2/ Structure moléculaire de l'ARN

Comme l'ADN, l'ARN est un polymère formé de l'enchaînement d'unités plus simple appelé nucléotides. Mais dans les nucléotides de l'ARN, le pentose est le ribose et les bases azotées sont l'adénine, la guanine, la cytosine et à la place de la thymine on a l'uracile.

L'ARN ne se présente pas obligatoirement sous forme d'une double chaîne. En effet, l'ARN ribosomal et l'ARN viral sont constitués d'une seule chaîne ou hélice. L'ARN ribosomal est localisé dans les ribosomes, l'ARN messenger transfère les messages de l'ADN et l'ARN de transfert (ARNt) sert de transporteur des acides aminés et l'ARN viral qui est la base du matériel génétique des virus.

On peut conclure que le matériel génétique est bien constitué d'acides nucléiques (ADN et ARN). Les deux chaînes constituant l'ADN sont complémentaires antiparallèles. Il existe différentes sortes de séquences d'ADN et les séquences hautement répétitives sont appelées ADN satellite.

C- PROPRIETES DU MATERIEL GENETIQUE

Une des propriétés de l'ADN est l'auto reproduction qui se fait de manière identique à elle-même.

3) Réplication de l'ADN.

La réplication est le processus au cours duquel l'ADN est synthétisé grâce à l'ADN polymérase. Ce mécanisme permet d'obtenir, à partir d'une molécule d'ADN, deux molécules identiques à la molécule initiale.

La réplication débute en un point bien précis, qui est nommé origine de réplication (OR), chez les procaryotes il existe un seul, contrairement aux eucaryotes du fait de la longueur importante du matériel génétique à répliquer.

6

- La réplication débute à partir de l'OR puis s'étend le long du brin à répliquer pour former la fourche de réplication (FR).
- 1 FR → Réplication monodirectionnelle (un seul sens)
- 2 FR → Réplication bidirectionnelle (deux sens opposés)
- La réplication est toujours dans le sens 5' → 3'
- La réplication est anti parallèle, nécessite un ADN matrice.
- La réplication nécessite l'action de plusieurs enzymes :

1- **La Gyrase** : Topo-isomérase, agit au niveau des OR, en relâchant la tension de la molécule de l'ADN.

2- **Les Hélicases** : Agissent au niveau des FR, rompent les liaisons hydrogènes entre les deux brins de l'hélice de l'ADN rendant ce dernier sous forme monocaténaïres

3- **Les ssb** (single strand binding) (liaison simple brin) : Facteurs protéiques, qui stabilisent l'ADN simple brin.

4- **Les Polymérase** :

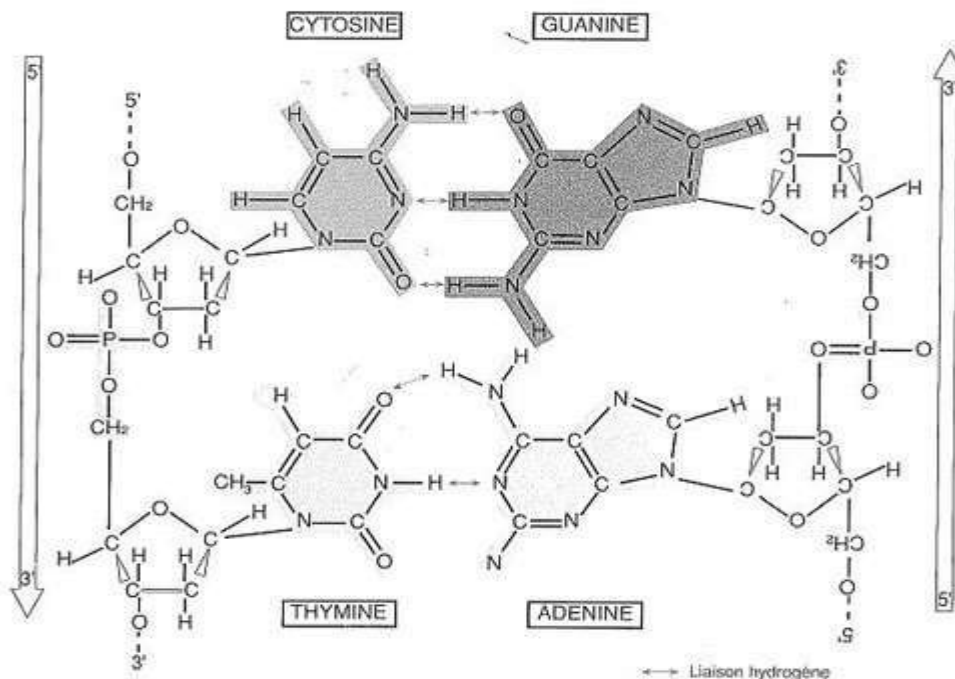
a- **Primase** : ARN Polymérase qui synthétise l'ARN amorce pour créer une extrémité 3' libre.

b- **ADN polymérase** : Rajoute des dNTPs aux amorces d'ARN.

c- **ADN polymérase exo-nucléasique** : coupe l'ARN amorce et la remplace par de l'ADN.

5- **Les Lygases** : lient le dernier dNTP mis à la place de l'ARN amorce avec le nucléotide du fragment suivant.

Chez les procaryotes, le complexe multienzymatique composé de l'hélicase et de la primase est appelé le primosome.



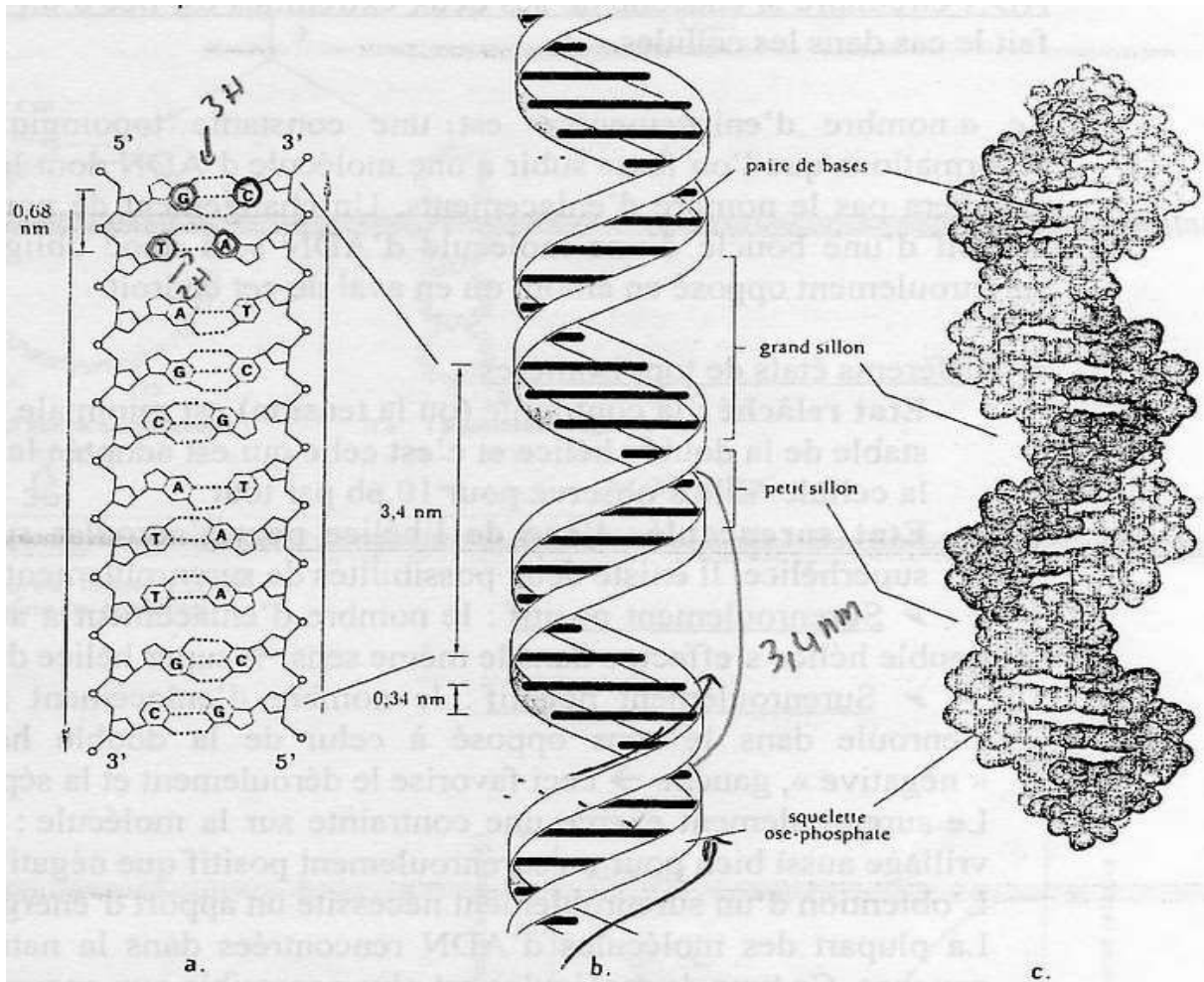


Figure 6 : La structure de l'ADN est une hélice antiparallèle en double-brin (wikipedia).

4) Organisation de l'ADN en Chromosomes :

L'ADN ne se trouve jamais à l'état pur au niveau du noyau des cellules eucaryotes, il est toujours associé à des protéines qui lui confèrent une structure bien particulière, la chromatine, pour occuper un minimum d'espace vu sa longueur. Il existe différents niveaux de compaction de la molécule d'ADN.

-Le chromosome représente la forme la plus condensée de d'ADN au cours du cycle cellulaire.

Le 1^{er} niveau d'organisation :

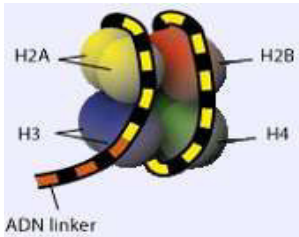
Le nucléosome :

La structure de base de la chromatine est le nucléosome, c'est une fibre de 10 nm, et de 140 paires de bases d'ADN, représente le 1^{er} niveau de compaction, l'ADN est enroulé autour d'un octamère protéique formé de 8 protéines basiques : les histones : 2 H2A, 2 H2B, 2 H3 et 2 H4 (présentes en deux exemplaires).

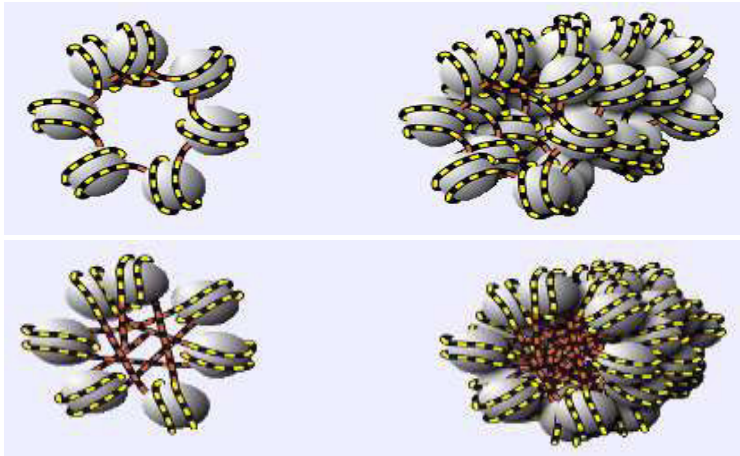
Le 2^{ème} niveau d'organisation :

La chromatine est une fibre de 30 nm, c'est l'état naturel de l'ADN, est le nucléosome s'enroule autour de lui-même grâce à une protéine histone en forme de bâtonnet l'H1 (H1 : la 5^{ème} histone : stabilise l'enroulement de l'ADN autour du nucléosome et entraîne une compaction d'un facteur 30).

8



Molécule d'ADN avec des nucléosomes régulièrement espacés en microscopie électronique /forme du «collier de perles»



Modèle en zigzag dans lequel l'ADN linker traverse l'axe d'enroulement entre chaque nucléosome successif.

Modèle de solénoïde (les nucléosomes successifs s'enroulent autour d'un axe virtuel).

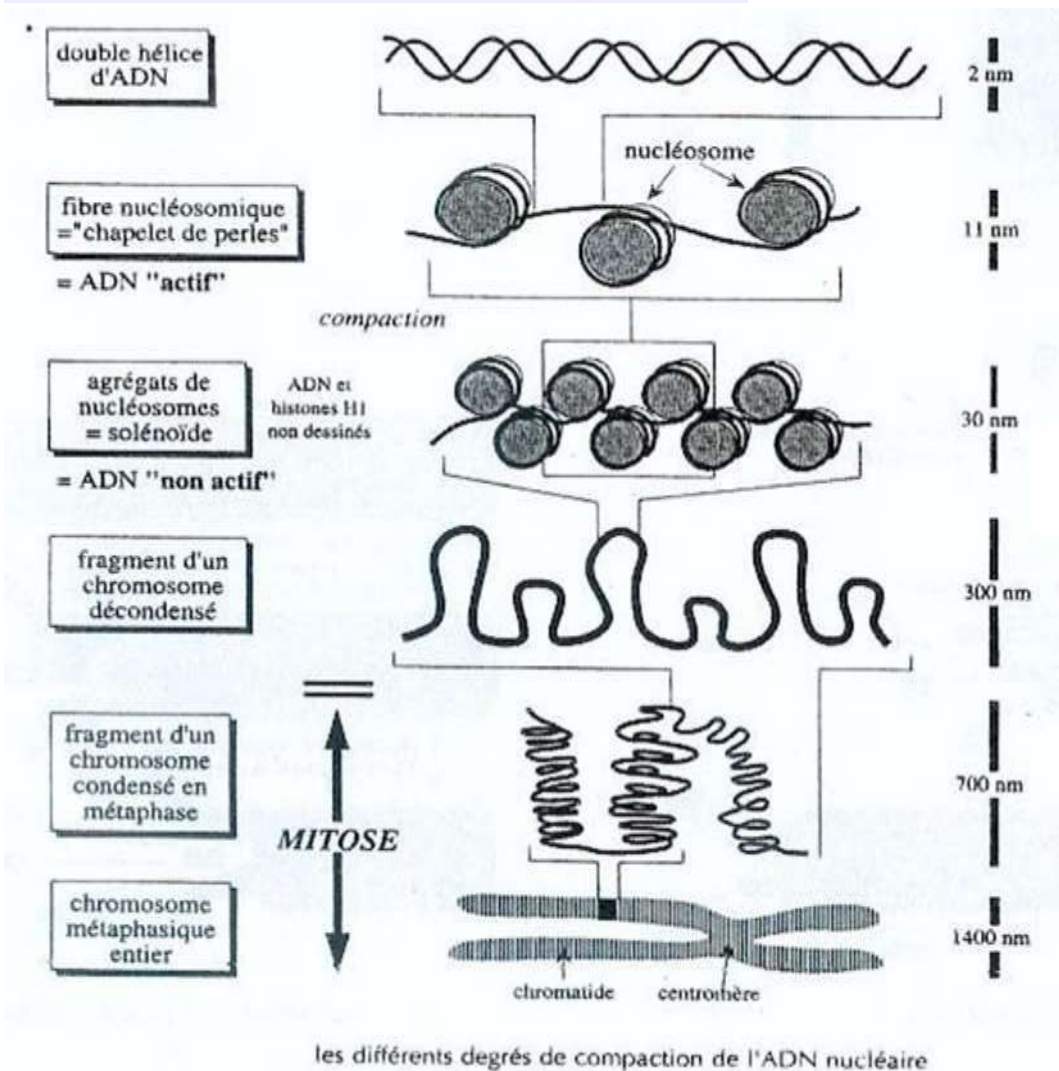


Figure 7 : Différente forme de COMPACTION de la molécule d'ADN (Wikipedia).

Le troisième niveau d'organisation :

La chromatide :

Compaction finale, lorsque la fibre de 30 nm se condense en une chromatide chromosomique. La chromatide s'organise en boucles et hélices autour d'un corps protéique central appelé « Scaffold »

N.B : La conséquence génétique de ce processus de compaction d'ADN et de protéines de la chromatine au chromosome, est qu'il facilite le mouvement du matériel génétique au cours de la division du noyau. Sans cette condensation les chromosomes seraient si mélangés qu'il se produirait de nombreuses anomalies dans la réplication du matériel génétique aux cellules filles pendant la division cellulaire.

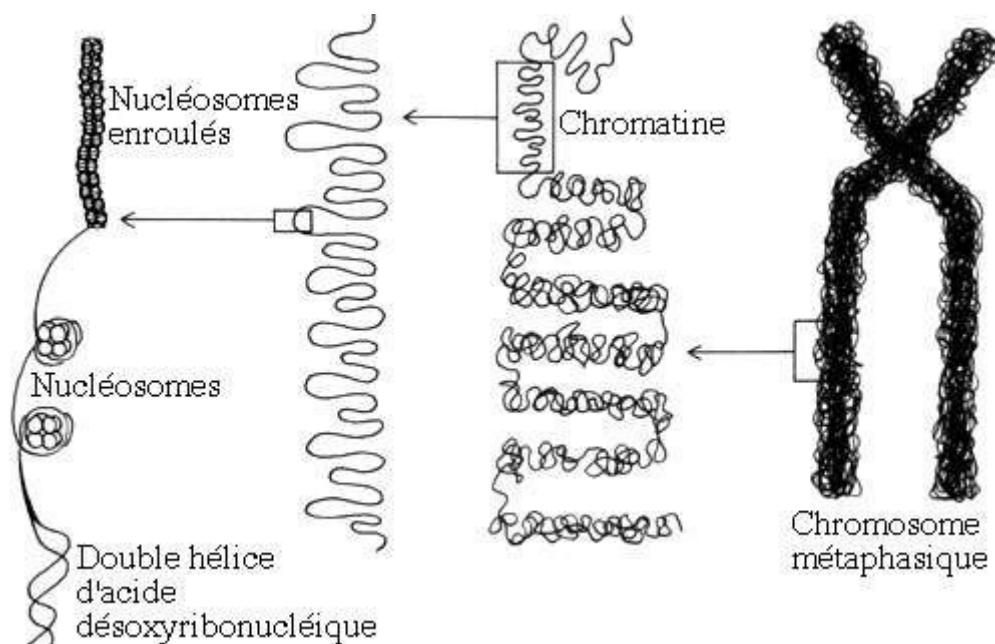


Figure 8 : La structure de l'ADN est une hélice antiparallèle en double-brin.

La molécule d'ADN s'ouvre comme une fermeture éclair (par rupture des liaisons hydrogènes entre bases appariées de liaisons faibles) libérant deux brins complémentaires. Chaque brin solitaire catalyse alors la synthèse de sa moitié manquante, intégrant des bases, des nucléotides qui sont dispersés dans le noyau.

La réplication va commencer à des endroits précis : les origines de réplication (OR). Des protéines, les facteurs d'initiation de la réplication vont reconnaître ces endroits.

- Le rôle de ces facteurs d'initiation est de faciliter la fixation d'autres protéines qui elles aussi vont se fixer à ces OR, permettant l'ouverture des deux brins de l'ADN et faire apparaître des fourches de réplication.
- Un grand nombre de protéines interviennent dans le mécanisme moléculaire de la réplication de l'ADN formant le complexe enzymatique de réplication, appelé réplisome1.
- Les enzymes et protéines intervenant dans la réplication de l'ADN sont homologues chez les eucaryotes mais ont des séquences en AA très différentes chez les bactéries.

Élongation ou la synthèse d'ADN

L'élongation progresse dans le sens 5' vers 3' pour le brin en création. C'est l'ADN polymérase, qui ajoute à l'extrémité 3' de la molécule en formation, des désoxyribonucléotides. Cependant, les deux brins de la double hélice d'ADN sont enroulés dans des sens opposés : ils sont antiparallèles.

Terminaison

Correspond à l'arrêt de la réplication lorsque deux fourches de réplication se rencontrent ou lorsqu'une fourche rencontre un signal de terminaison de la réplication. Il y a « ter » : terA terD terB terC qui freine les fourches de réplication.

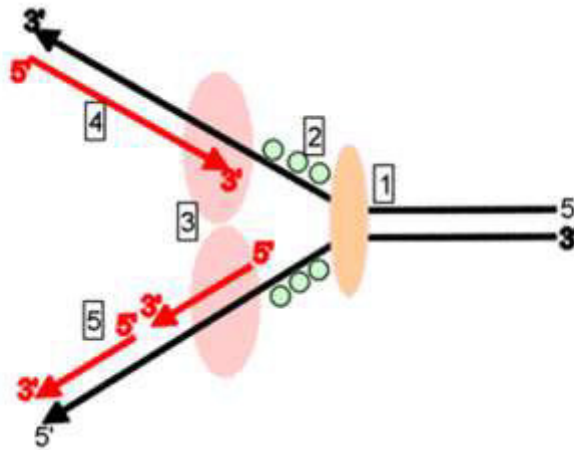


Schéma de la fourche de réplication.
En [1], l'hélicase sépare les deux brins du DNA.
En [2], les protéines de liaison empêchent les deux brins de se recoller.
En [3], les polymérases synthétisent les nouveaux bras de 5' en 3'.
En [4], le brin direct est retranscrit directement.
En [5], le brin retardé est synthétisé sous forme d'éléments d'Okazaki, qui sont reliés entre eux grâce à une ligase.

Figure 9 : Schéma de la fourche de réplication (ADN).