

BIOLOGIE MOLECULAIRE

C. LA REPLICATION DE L'ADN

I. Généralités

Une cellule transmet son patrimoine par division cellulaire

– Le cycle cellulaire comprend deux phases principales :

- ✓ L'interphase (phases G1, S et G2) avec en phase S la réplication de l'ADN
- ✓ Et la mitose qui répartit les chromatides des chromosomes entre deux cellules filles

Durant la mitose, le noyau disparaît et les chromosomes se condensent. Ils sont constitués de deux chromatides et alignés à l'équateur. Les chromatides formant un chromosome migrent à un pôle opposé. La cellule mère se divise alors en **deux cellules filles génétiquement identiques**.

- La réplication est nécessaire pour la division cellulaire.

Elle permet de dupliquer le génome d'une cellule avant la division. Attention ! : c'est le génome qui est dupliqué et PAS LE NOMBRE DE K !

Avant la réplication, la cellule possède **2n** chromosomes à **une chromatide**. **Après**, elle possède **2n** chromosomes à **deux chromatides sœurs**. (cf. fixe annexe pour l'explication du terme « 2n »). (Attention, différence avec la BDR cette année... Retenez cette version en Biomol et la question sera posée au professeur).

Grâce à elle, chaque cellule fille peut hériter d'une copie du génome de la cellule mère.

II. Propriétés de la Réplication :

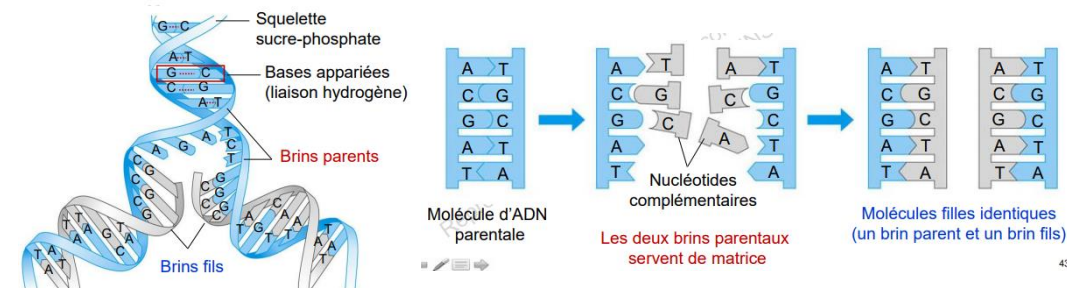
La réplication découle de la structure secondaire de l'ADN. Elle est **rendue possible par la complémentarité des brins de l'ADN**. Au cours de la réplication, la double hélice est ouverte et **chacun de ses brins (brins parents) sert de modèle pour la synthèse d'un nouveau brin (brin fils)**.

- Elle est semi-conservative

Chaque brin de l'ADN parental sert de matrice pour synthétiser un brin fils. Chaque nouvelle molécule comprend un brin parental et un brin fils.

- Elle repose sur le principe de complémentarité des bases.

Les nucléotides complémentaires au brin parent (par liaisons hydrogènes) ajoutés pour former le brin fils sont ensuite reliés un à un (par liaison 3'-5' phosphodiester).



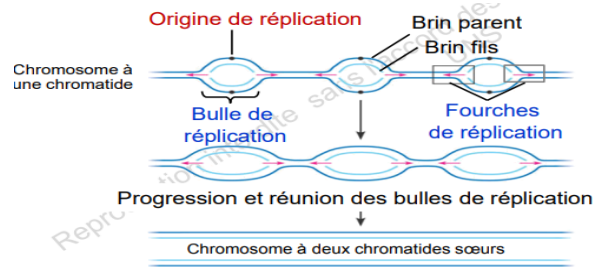
- Elle est asymétrique

A l'extrémité 5'-P d'un brin correspond l'extrémité 3'-OH de l'autre brin. **Les brins sont dits antiparallèles**. Ceci est valable entre les deux brins parents ET entre un brin parent et le brin fils dont il permet la synthèse.

III. Mécanisme de la Réplication :

1) Initiation

La réplication est initiée en de nombreux points sur un chromosome : les **origines de réplication**. La double hélice est ouverte par des **hélicases** (enzyme) et forme de multiples **bulles de réplication**. Des protéines viendront stabiliser les brins dissociés.

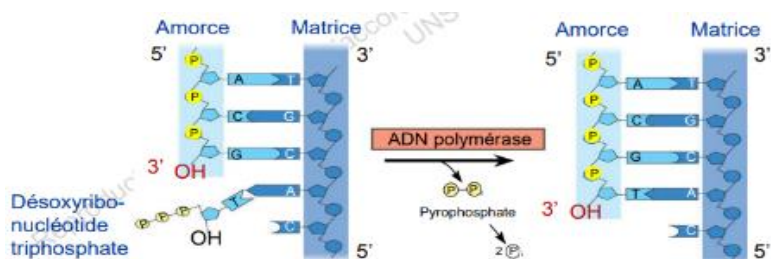


- La réplication est bidirectionnelle à partir de chaque point d'initiation

Chaque bulle de réplication comprend deux **fourches de réplication**. La réplication progresse simultanément sur les deux brins mais reste asymétrique.

2) Elongation

La synthèse des brins est assurée par l'**ADN polymérase δ - ϵ** . Cette enzyme utilise des **désoxyribonucléotides triphosphate (dNTPs)** comme substrats. Les deux phosphates seront ensuite catabolisés, et on retrouvera donc bien notre polymère de désoxyribonucléotides.



Elle ne peut relier ces dNTPs qu'à une extrémité 3'-OH préexistante !!

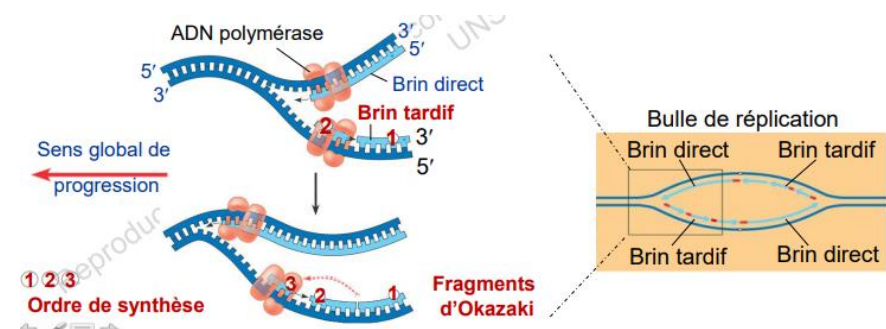
C'est le complexe **ADN polymérase α -primase** (terme précisé cette année !) qui fournit cette extrémité en synthétisant un **fragment hybride ARN-ADN** (précision encore !) (**amorce**) à partir du brin parent.

L'ADN polymérase δ - ϵ ne synthétise les brins fils que dans le sens 5'-3' car elle ne peut ajouter les nouveaux dNTPs que sur l'extrémité 3'-OH !!

Par rapport au sens de progression d'une fourche, on a :

- ✓ un **brin direct** : correctement orienté, il peut être synthétisé dans le sens 5'→3' en continu à partir d'une seule amorce.
- ✓ Un **brin tardif** : dont l'orientation oblige la réplication à progresser dans le **sens opposé à la progression de la fourche**. La réplication du brin tardif est **discontinue** et **rétrograde**. Elle progresse à partir de **multiples amorces**. Ces amorces permettent la synthèse de fragments appelés **fragments d'Okazaki**. La polymérase ajoute les dNTPs à une première amorce dans le sens opposé à la progression de la fourche, recule et recommence au fur et à mesure.

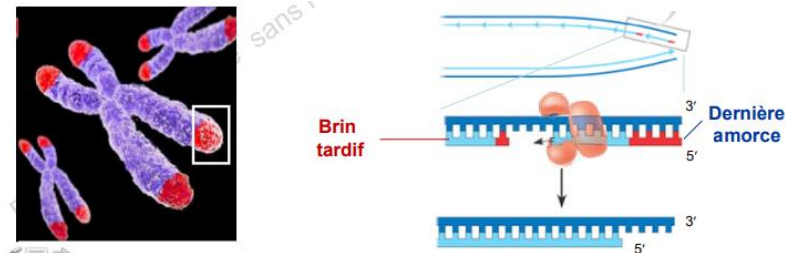
Le brin direct d'une fourche sera le brin tardif de l'autre fourche



3) Terminaison

Au fur et à mesure, les **amorces** sont dégradées et le **trou** laissé est **comblé** par la **polymérase δ - ϵ** qui avance depuis une autre amorce. Au niveau du brin fils tardif les fragments seront ensuite reliés entre eux grâce à une **ligase** (enzyme).

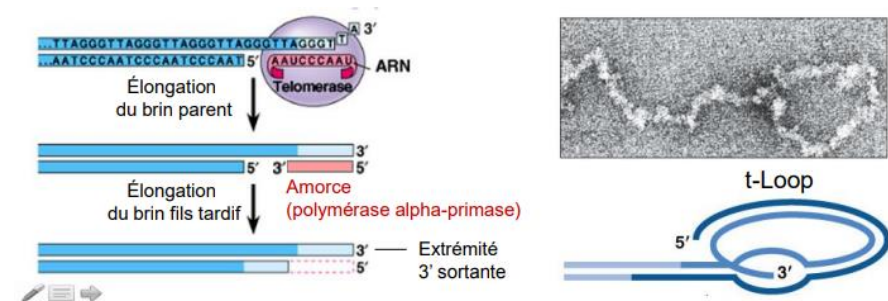
MAIS, à l'extrémité des chromosomes (télomères), une fois la dernière amorce, à l'**extrémité 5' du brin fils tardif**, dégradée apparaît une brèche qui ne peut plus être comblée. L'extrémité des chromosomes va se raccourcir de plus en plus à chaque division et au-delà d'un seuil critique, la cellule arrête de se diviser et meurt.



La réplication complète des télomères nécessite une enzyme : La **TELOMERASE**

1. Dotée d'un **ARN matrice complémentaire** des répétitions télomériques, elle s'apparie au brin parent
2. Elle **allonge le brin parent** dans le sens 5'→3' en synthétisant de l'ADN à partir de la matrice d'ARN (**ACTIVITE REVERSE TRANSCRIPTASE**).
3. Une **amorce** peut s'apparier au brin parent allongé.
4. L'ADN polymérase δ - ϵ peut combler la brèche du brin fils.
5. L'amorce est dégradée.

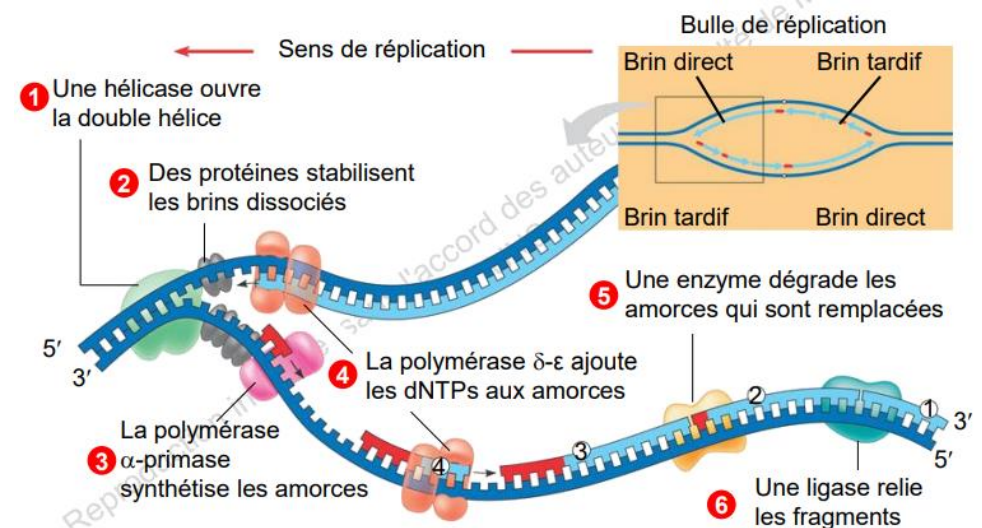
Le brin parent reste plus long (extrémité 3'-sortante) et forme une structure en boucle (t-Loop) qui protège l'extrémité du chromosome.



(Je vous ai mis le schéma du professeur mais si ça peut vous aider j'en ai mis un autre annoté étapes par étapes dans la fiche annexe de ce cours- je sais que ce n'est pas la partie la plus facile ;))

Cette érosion des télomères contribue à notre vieillissement cellulaire étant données que la majorité de nos cellules n'ont pas l'enzyme. Néanmoins, les cellules cancéreuses ou les cellules souches en sont dotées ce qui les rendent en quelque sorte insensibles au vieillissement.

Schéma RECAP ++ :



IV. Fidélité de la Réplication

La **fidélité de la réplication est assurée par 3 mécanismes séquentiels** (≠simultanés !)

1. La sélection stricte des bases complémentaires de la matrice.

Elle est assurée par le site enzymatique actif des ADN polymérase α et δ/ϵ

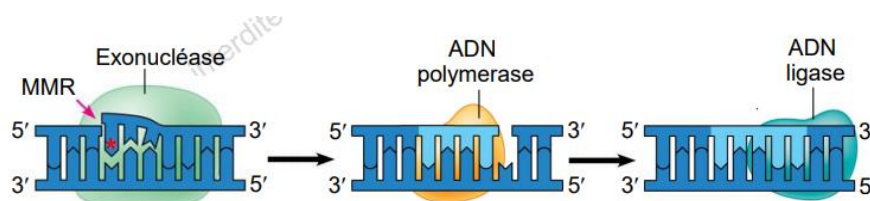
2. L'activité de correction d'épreuve (proofreading).

La polymérase δ/ϵ détecte et répare **aussitôt** les erreurs qu'elle fait car elle peut exciser un nucléotide dans le sens 3'-5' (**activité 3'-5' exonucléasique**). La **polymérase α en est dénuée** et les amorces qu'elle synthétise pour initier la réplication sont dégradées car elles peuvent contenir des erreurs.

3. Le système MMR (Methylation-directed Mismatch Repair).

Ce système détecte et permet la réparation d'erreurs échappant à la polymérase (substitutions ou dérapages répliatifs liés aux séquences microsatellites).

Il est constitué des protéines MutS, MutL et MutH (E. Coli) ou d'homologues. Il reconnaît le brin qui contient l'erreur et le coupe (activité endonucléase). Si l'erreur se situe à l'extrémité du brin, une exonucléase peut dégrader un fragment contenant l'erreur. Le fragment est ensuite re-synthétisé par l'ADN polymérase et l'ADN ligase.

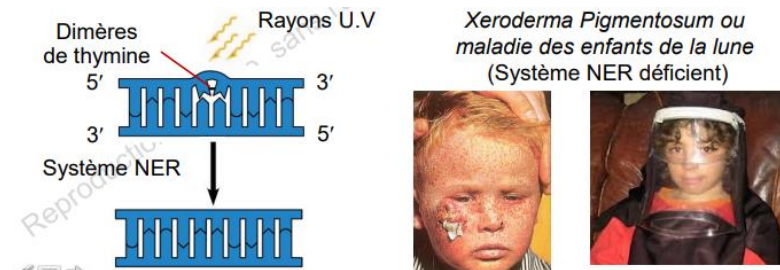


Malgré ces mécanismes, des erreurs peuvent persister. Sans réparation, elles s'accumuleraient au fur et à mesure des divisions et entraîneraient des mutations. Elles pourraient alors être néfastes et/ou transmises.

Les différents types de mutations sont pris en charge par des systèmes de réparation dédiés.

Exemple à connaître : le système NER (Nucleotide Excision Repair) détecte et répare une partie des mutations liées à l'exposition aux **rayons U.V** (notamment les dimères de thymine). Sa déficience appelée **maladie Xeroderma Pigmentosum** (ou maladie des enfants de la lune) entraîne :

- une hypersensibilité cutanée aux U.V,
- l'accumulation de mutations dans ces cellules
- et l'apparition de cancers cutanés précoces



DEDICACESS en photos - Dédi à mes fillots/fillotes : Auxane, Côme, Natasha, Rémi, Sonia, Véronique et bien sûr à mon Co Parain de qualité Lucas Grec

Dédi à Andréa Labrunie, merci encore pour tes cadeaux tout mims ! courage ma belle donne tout ton travail paiera <3

