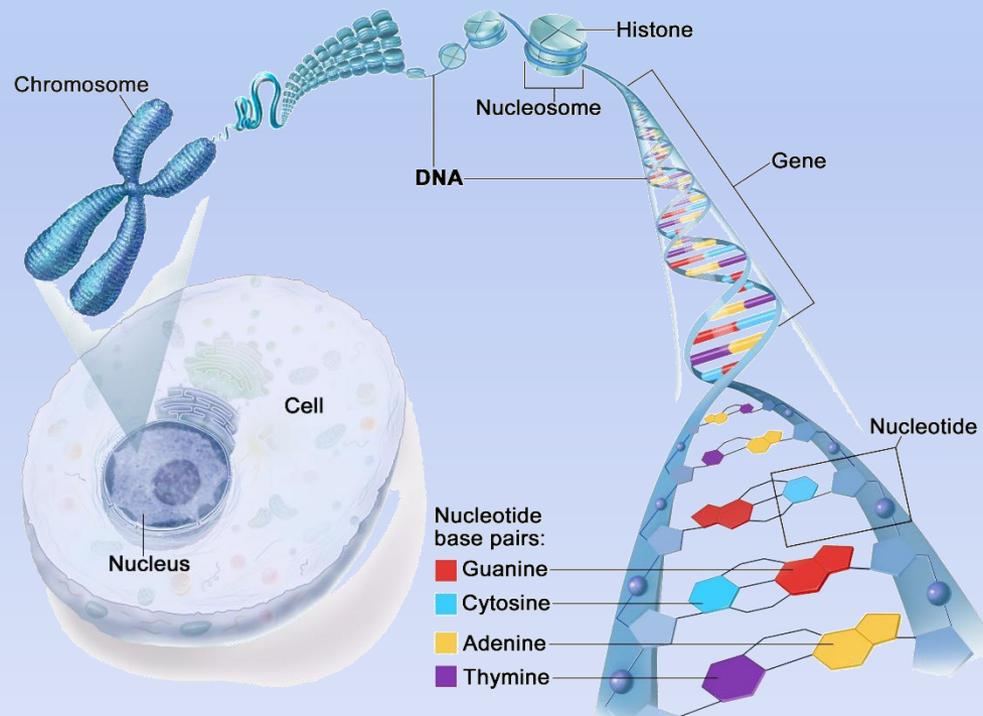


Module : **Biologie moléculaire**

Responsable du module : **Dr. AROUSSI Abdelkrim**

Classe : **Licence 3^{ème} année Biochimie**



1. Le support de l'information génétique, l'ADN

Le support de l'information génétique, l'ADN

L'unité de base de la biologie moléculaire : l'**acide désoxyribonucléique (ADN)**

Le génome : l'ensemble du matériel génétique d'un individu (ou d'une cellule) dont il constitue le génotype,

Le génotypage : l'acte technique qui permet de déterminer un génotype donné.

La molécule d'ADN est la **plus grosse molécule de l'organisme**.

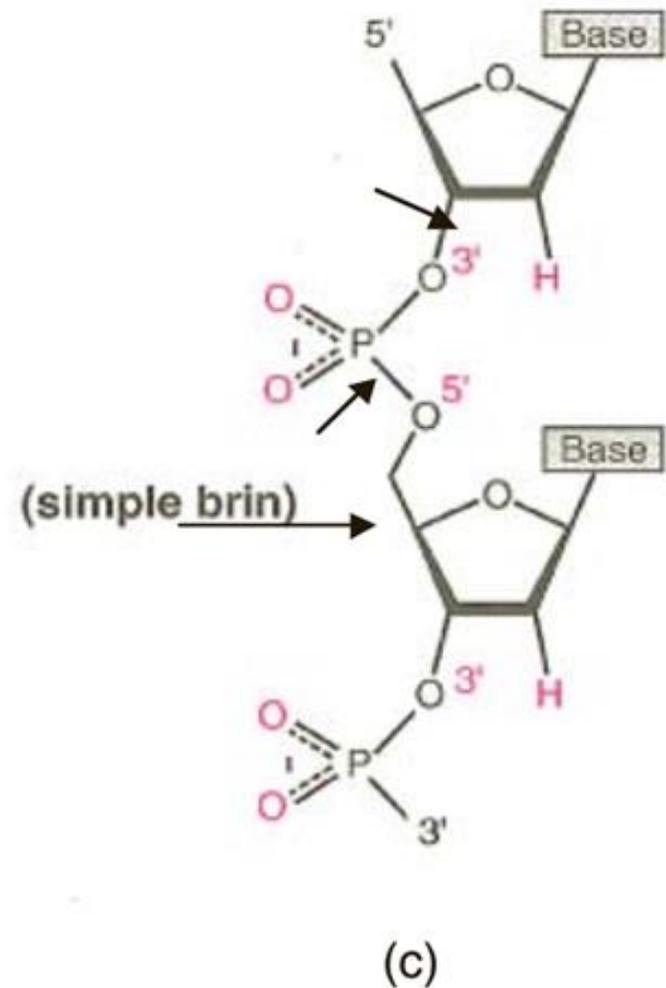
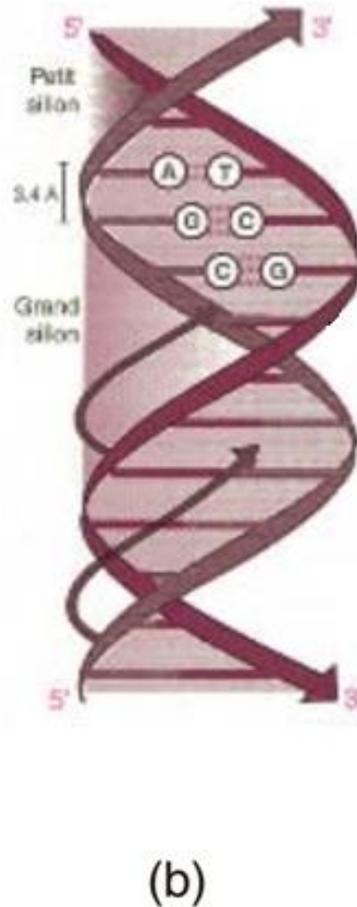
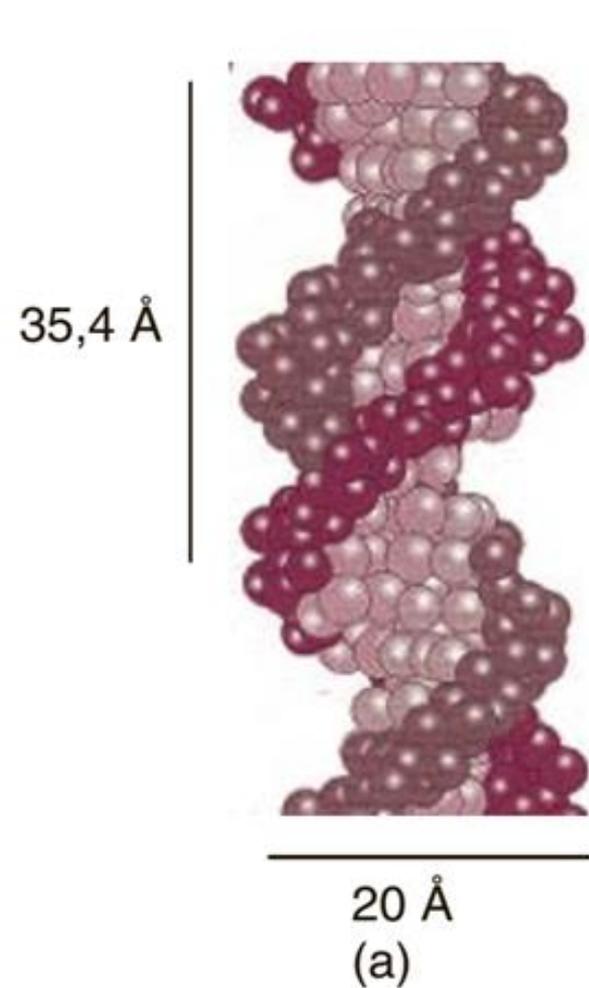
Sa masse moléculaire : $3,3 \times 10^9$ (l'homme) ; 10^5 (les bactéries).

C'est une **double hélice** faite de deux monomères enroulés les uns sur les autres, composée d'une **succession répétitive de nucléotides** composés eux-mêmes, dans l'ordre :

- d'une base purique ou pyrimidique
- d'un sucre, le Désoxyribose
- d'un acide phosphorique.

La séquence sucre-acide phosphorique est la séquence invariable de l'ADN. Les nucléotides ne se distinguent les uns des autres que par leur base. Il y en a, dans l'ADN, quatre types :

l'Adénine, A, et **la Guanine, G**, qui sont des purines, **la Cytosine, C**, et la **Thymine, T**, qui sont des pyrimidines. La Thymine est remplacée par l'Uridine dans **l'Acide RiboNucléique, ARN**.



(a) Modèle moléculaire. (b) Schéma montrant les liaisons hydrogène A = T ou G = C qui maintiennent la structure hélicoïdale. (c) Structure chimique des nucléotides d'un brin d'ADN.

1/ Propriétés de l'ADN

Les propriétés des nucléotides :

- (1) Elles ont des affinités spécifiques et s'apparient d'une manière invariable **T-A** et **C-G**. Cette propriété donne à la molécule sa **stabilité** et permet l'établissement de liaisons d'une hélice (ou monomère) à l'autre. Ce sont des **liaisons hydrogène**, mais leur nombre varie selon le couple de bases concerné (**3 liaisons pour C-G; 2 pour T-A**). Les deux brins d'ADN ont une **structure en image**, et sont dits **complémentaires** (la structure de l'un permet de prédire celle de l'autre).
- (2) Le nucléotide représente **l'unité de longueur** utilisée pour mesurer un fragment d'ADN. Un fragment monobrin d'ADN de 100 nucléotides a une longueur de 100 bases, donc le fragment apparié (double brin) est composé de 100 paires de bases (100 pb).
- (3) L'enchaînement désoxyribose-acide phosphorique-base est asymétrique. La molécule peut donc être orientée (on utilise la structure de l'anneau ribose qui possède deux radicaux hydroxyles libres, l'un en position 3', l'autre en 5'). Par convention un fragment d'ADN commence en 5' et se termine en 3'. Ce fragment sera également dit sens ou codant (sa séquence ressemble à celle de la protéine).

1/ Propriétés de l'ADN

Les ARNs :

La cellule synthétise plusieurs types d'ARN : l'**ARN messager** (ARNm), quantitativement le moins important mais qui va **reproduire le code génétique** sous une forme telle que l'information pourra être transmise hors du noyau dans le cytoplasme (synthèse des protéines)

L'**ARN de transfert** servira à transporter spécifiquement chacun des acides aminés vers le lieu où se fabriqueront les protéines

L'**ARN ribosomal** (le plus abondant), constituant essentiel des ribosomes, il sert avec les protéines ribosomales à catalyser et à diriger la synthèse protéique

Les **microARNs** de découverte toute récente (ARN interférence), jouent un rôle important dans la régulation de la transcription et de la traduction.

Remarque : L'ARN a la même orientation 5'-3' que le brin antisens de l'ADN.

1/ Propriétés de l'ADN

Les chromosomes :

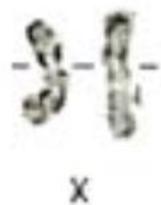
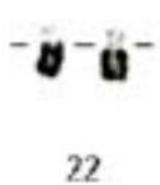
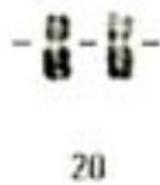
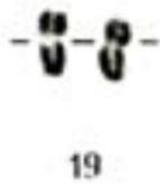
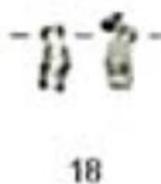
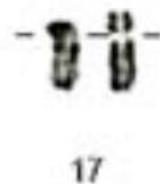
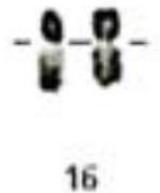
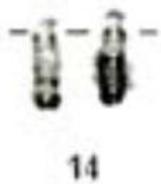
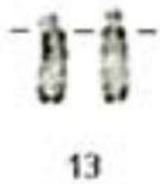
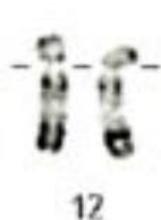
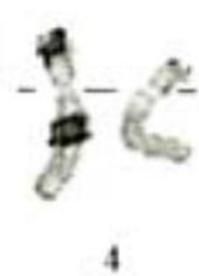
La représentation des paires de chromosomes s'appelle caryotype, les chromosomes y sont rangés par ordre de taille. Établir un caryotype consiste à isoler les chromosomes et ensuite à les classer selon leur taille, la position de leur centromère et leur profil de bandes spécifiques. Chaque espèce vivante possède un caryotype qui lui est propre.

- *Chez les procaryotes*

Les procaryotes sont des petites (2-3 μm) cellules **dépourvues de membrane nucléaire**, et le matériel génétique est situé dans le même compartiment que le cytoplasme. Il y a deux catégories de procaryotes, les **eubactéries** et les **archéobactéries**.

Les procaryotes (multiplication rapide, génome circulaire), ne possèdent qu'un seul chromosome par cellule (une seule copie des gènes par cellule). Cependant les bactéries peuvent contenir un matériel extra-génétique circulaire : **les plasmides**.

Ex : Le génome d'*Escherichia Coli* contient 10 fois moins de gènes que le génome humain.



1/ Propriétés de l'ADN

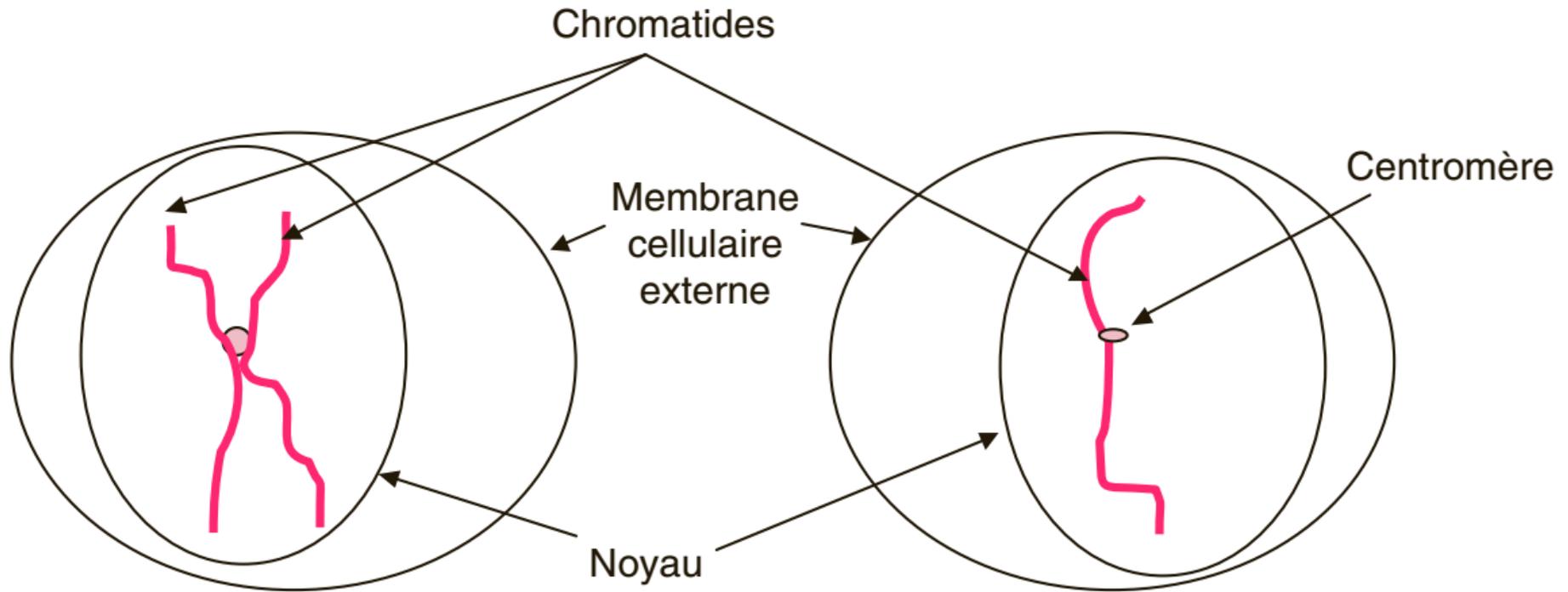
- Chez les eucaryotes

Les chromosomes sont des structures intranucléaires en bâtonnet qui comprennent tout le matériel nécessaire à la transmission de l'hérédité.

La cellule humaine somatique est **diploïde (2n)**, tous les chromosomes qui la composent vont par paire. Il y a **22 paires de chromosomes autosomaux**, et une paire qui détermine le sexe, XX (féminin), XY (masculin).

Les gamètes ou cellules germinales (spermatozoïdes ou ovocytes) sont haploïdes (1n), leurs chromosomes sont tous uniques.

Les chromosomes sont des structures visibles à certains moments du cycle mitotique. Ils ont une taille de l'ordre du μm . Ils sont composés d'un centromère d'où partent quatre bras (deux longs =q et deux courts =p).



Cellule diploïde ($2n$) =
deux jeux de chromosomes
Toutes les cellules somatiques
sont diploïdes

Cellule haploïde ($1n$) =
un seul jeu de chromosomes
Toutes les cellules germinales
(spermatides, ovocytes II) sont haploïdes

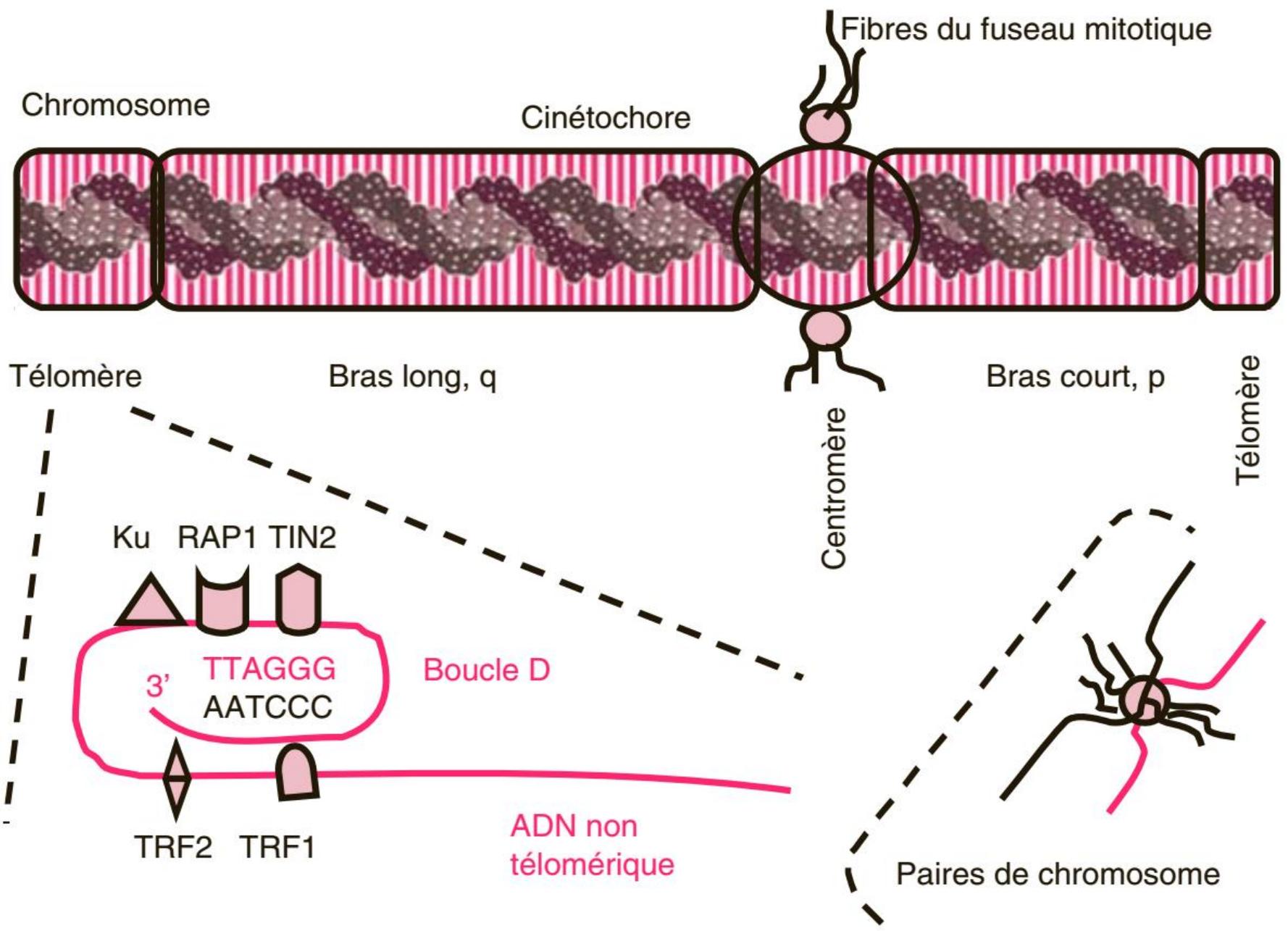
1/ Propriétés de l'ADN

Les chromosomes (suite) :

En utilisant certaines colorations, on peut mettre en évidence des bandes, spécifiques du colorant utilisé (bande Q pour la Quinacrine), qui permettent d'établir des **caryotypes**, utilisés dans la détection de certaines maladies héréditaires accompagnées d'anomalies chromosomiques visibles (*ex*: les trisomies).

Les **télomères** (structures particulières), situées aux extrémités des chromosomes. Le maintien de cette structure est assuré après chaque mitose grâce à une enzyme, **la télomérase** (une reverse transcriptase associée à une matrice ADN qui fournit le modèle sur lequel la transcriptase assurera la **reconstitution de l'extrémité ADN**).

La régulation de cette réaction est complexe, elle est assurée par tout un groupe de protéines dites « *telomere-associated proteins* ». Le maintien d'un télomère est important pour empêcher les extrémités des différents chromosomes de fusionner. L'érosion du télomère est liée au vieillissement.



1/ Propriétés de l'ADN

La chromatine :

L'un des problèmes majeurs de la cellule : **ranger la chromatine** (1m de long), par repliement sous une **forme très compacte**.

Ce matériel comprend l'ADN (**une molécule par chromosome**), et toutes les **protéines qui en contrôlent l'activité, l'organisation spatiale et l'intégrité**.

L'ensemble ADN-protéines chromosomales s'appelle **chromatine**.

L'unité élémentaire de la chromatine est le **nucléosome** (structure cylindrique, quelques nm), le centre est composé d'histones et autour duquel s'enroule la molécule d'ADN.

1/ Propriétés de l'ADN

Le gène :

Le **code génétique** est transcrit lorsqu'il est présent dans un fragment très particulier de l'ADN, appelé **gène**. On appelle gène un ensemble de nucléotides qui contient toute l'information nécessaire pour transcrire un fragment d'ADN en ARN. Certains de ces ARN, les ARNm, seront traduits en protéines, d'autres resteront ARN ribosomiaux, transferts, ou servant à certains mécanismes de régulation (microARN), ces derniers ARN serviront indirectement à la traduction en protéines.

Le gène est défini comme une **entité fonctionnelle** (unité de base de l'hérédité), donc par sa fonction (le phénotype dont il est porteur). Il faut donc considérer le gène comme étant la séquence ADN qui contient toutes les informations nécessaires à la fabrication d'une protéine ou d'un ARN.

La longueur d'un gène est donc très variable, et il y a de nombreux gènes qui se chevauchent dans un même locus.

1/ Propriétés de l'ADN

Le gène (*suite*) :

Le gène comprend trois groupes de séquences ADN :

- (1) les séquences codantes ou exons, possèdent le code génétique (il existe néanmoins dans ces séquences une portion non codante située dans le premier codon)
- (2) les éléments régulant la transcription, située généralement en amont au niveau de l'extrémité 5', certains de ces éléments peuvent se situer physiquement très loin de la séquence codante
- (3) la structure fonctionnelle d'un gène inclut des nucléotides qui n'ont aucun rôle connu particulier (les introns).

1/ Propriétés de l'ADN

Le gène (*suite*) :

Le gène est « ensemble de séquences ADN codant pour un jeu cohérent de produits fonctionnels potentiellement capables de se chevaucher » (Gerstein 2007).

On peut donc souligner :

- (1) un gène code pour des produits fonctionnels qui peuvent être des protéines et les ARNs ribosomiaux et transferts, comme on le sait depuis longtemps, mais aussi des ARNs, comme les microARN régulateurs.
- (2) il existe des séquences ADN, les *transcriptionally active regions*, TAR, qui ne sont pas des gènes connus, et qui sont transcrits en ARN
- (3) les sites d'initiation de la transcription sont plus nombreux qu'on ne le croyait, la transcription de certains gènes pouvant dépendre de sites situés très loin de leurs séquences codantes. La nomenclature simplifiée des gènes (*TRAFD1; PTPN1; CD69; CLEC...*) se trouve sur « genecards.org ».

1/ Propriétés de l'ADN

Le gène (suite) :

Portion codante :

La portion codante d'un gène d'eucaryote est complexe et polymorphe. Chez les eucaryotes, elle comprend une succession d'exons et d'introns.

Les exons : seules portions du gène qui sont représentées dans l'ARN transcrit mature et qui sont porteuses du code génétique (ils peuvent correspondre à des séquences traduites ou non traduites en protéines).

Les introns : situés entre les exons, ils sont d'abord transcrits, puis au cours de la maturation des ARN ils sont **excisés** (ne subsistent que les séquences correspondant aux exons et qui forment l'ARN mature).

Les exons du gène sont disposés dans l'ordre où vont se trouver les acides aminés de la protéine. Les divers domaines fonctionnels de la protéine correspondent rarement, et quand c'est le cas seulement par hasard, à un seul exon. Ces domaines sont généralement à cheval sur un ou plusieurs exons.

1/ Propriétés de l'ADN

Le gène (suite) : Le code génétique (code donné en ribonucléotides)

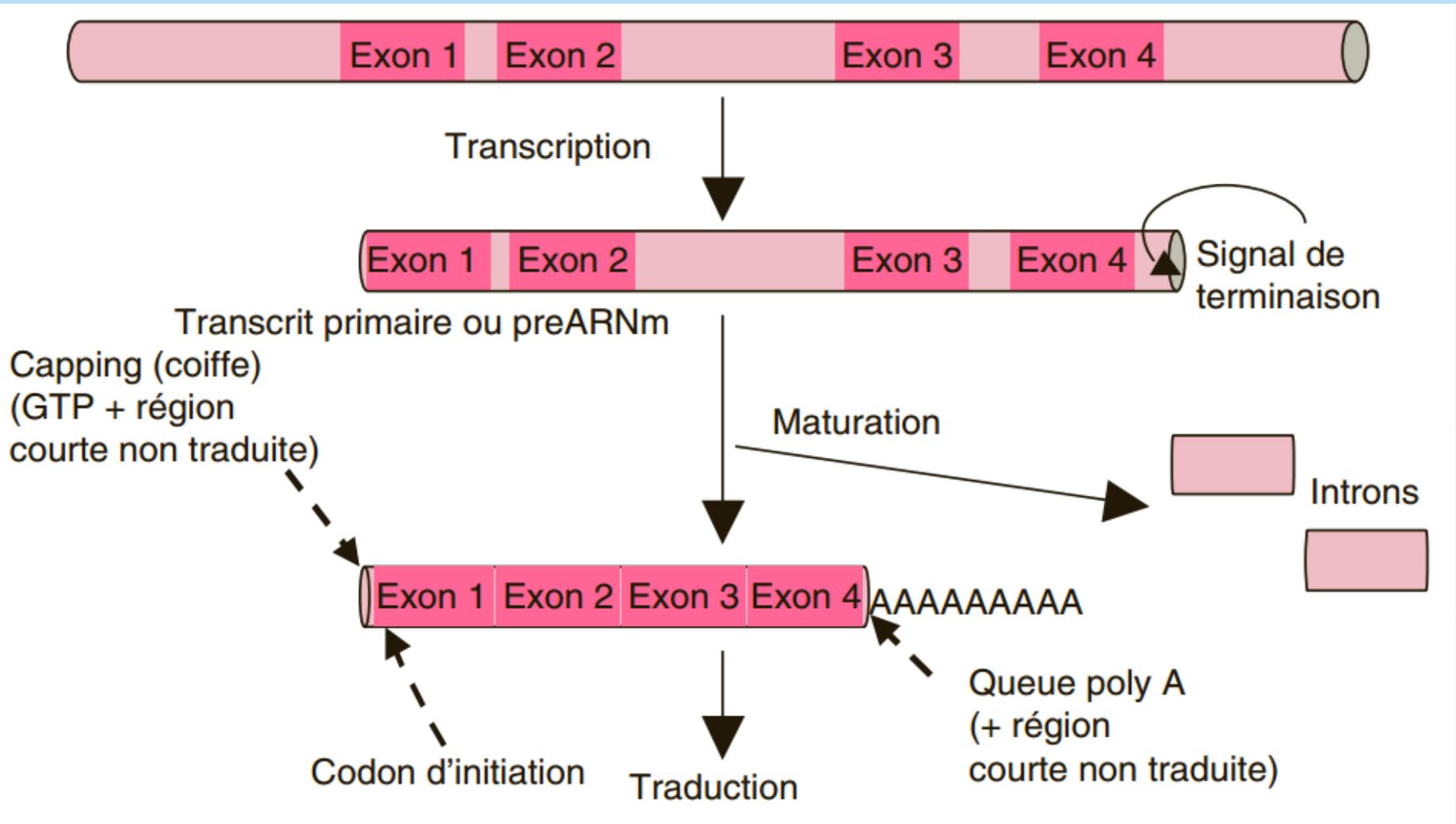
À noter :

Triplets synonymes

UGA : stop universel
mais (tryptophane) dans
les mitochondries

Acide Aminé	Triplets correspondant
Methionine	AUG [Codon initiateur]
Tryptophane	UGG
Phénylalanine	UUU UUC
Histidine	CAU CAC
Glutamine	CAA CAG
Asparagine	AAU AAC
Lysine	AAA AAG
Acide aspartique	GAU GAC
Acide glutamique	GAA GAG
Cystéine	UGU UGC
Tyrosine	UAU UAC
Isoleucine	AUU AUC AUA
Valine	GUU GUA GUC GUG
Proline	CCU CCA CCC CCG
Thréonine	ACU ACA ACC ACG
Alanine	GCU GCA GCC GCG
Glycine	GGU GGA GGC GGG
Sérine	UCU UCA UCC UCG AGU AGC
Leucine	CUU CUA CUC CUG UUA UUG
Arginine	CGU CGA CGC CGG AGA AGG
[Codons "Stops"]	UAA UAG UGA

1/ Propriétés de l'ADN



1/ Propriétés de l'ADN

Le gène (suite) :

Portion régulatrice : Elle comprend

- (1) **le promoteur** : généralement situé juste en amont de l'extrémité 5' du premier exon.
- (2) **des séquences régulatrices du niveau de transcription du gène considéré** : dites spécifiques car elles ne se retrouvent que sur certains gènes dont elles spécifient la transcription (on les appelle amplificateurs ou « *enhancers* »)
- (3) **des séquences situées à l'extrémité 3'** contenant des signaux régulateurs de la terminaison de la transcription.

Le promoteur est la portion du gène à laquelle se lie l'ARN polymérase qui est l'enzyme qui va catalyser la transcription en roulant sur la portion non codante du gène. La polymérase se fixe, par l'intermédiaire de protéines spécifiques sur des segments consensus du promoteur appelés « TATA box » et « CAAT ».

L'amplificateur (activateur ou inhibiteur) : c'est la portion régulatrice où l'on trouve diverses séquences consensus d'ADN spécifiques de protéines régulant la transcription et activées, directement ou non, par les hormones.

1/ Propriétés de l'ADN

Le génome mitochondrial :

ADN cellulaire qui est extra-nucléaire qui se trouve dans les mitochondries :

- très **peu abondant** (difficile à isoler au sein de la masse d'ADN nucléaire)
- très certainement **d'origine bactérienne**
- défini par un seul type d'**ADN circulaire double-brin** (un brin lourd riche en guanine et un brin léger riche en cytosine)
- sa longueur, chez l'homme, est de **16 569 paires de base (37 gènes, 13 codent pour des enzymes mitochondriaux responsables de l'oxydation phosphorylante, les autres codent pour des ARN ribosomiaux ou de transfert en charge de la synthèse mitochondriale, donc la majorité des protéines des mitochondries ont une origine nucléaire, et sont importées dans les mitochondries**
- l'ADN des mitochondries est très compact et ne contient que **7 % d'ADN non codant**, par ailleurs les gènes ne contiennent pas d'introns
- il est **transmis par la mère**, c'est une des particularités des maladies génétique mitochondriales, il est le siège de nombreuses mutations elles-mêmes à l'origine de maladies génétiques mitochondriales.