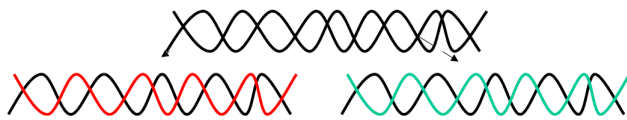


COURS N°7 DE BIOLOGIE CELLULAIRE : LA REPLICATION

- Processus qui permet de transmettre l'information contenue dans l'ADN de générations en générations
- Phénomène qui permet de dupliquer l'ADN (doublement ADN) pour la division des cellules
- Les cellules filles ont le même patrimoine génétique : celui de la cellule mère = reproduction à l'identique de l'ADN

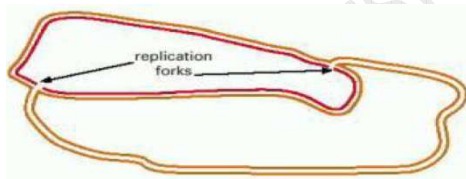
I – Principes :

La réplication est dite SEMI-CONSERVATIVE



Chaque cellule fille contient 1 brin parental et un brin copie (brin complémentaire dupliqué)

- Pour répliquer une cellule, il faut obligatoirement (à savoir par cœur)
 - o Un brin matrice (modèle) à partir duquel il y aura copie
 - o Des nucléotides : dATP, dCTP, dTTP et dGTP (donc triphosphates)
 - o Des enzymes : d'écartement, d'allongement et de rupture des brins
 - o Du magnésium sous forme Mg^{2+}
- La réplication se fait
 - o Dans le sens $5' \rightarrow 3'$
 - o De façon complémentaire A-T / C-G
 - o De façon antiparallèle : un sens pour un brin, l'autre sens pour l'autre brin



Les deux extrémités s'appellent les fourches de réplication

On débute avec une « bulle » puis un « œil de réplication »

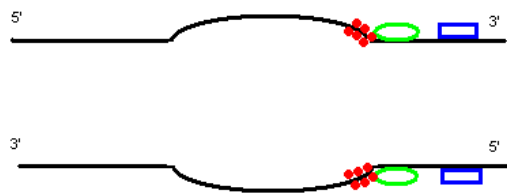
- La réplication est dite BIDIRECTIONNELLE (eucaryotes comme procaryotes)
- Elle se propage simultanément de part et d'autre de l'origine

A – Initiation de la réplication

- Chez E. Coli, l'origine de la réplication s'appelle ORI.C (séquence consensus) et comporte 245 paires de bases
- Au sein de cette séquence, il y a
 - o 3 séquences répétées de 13 paires de bases
 - o 4 séquences répétées de 9 paires de bases

- Les protéines DnaA se fixent sur ces 4 séquences de 9 paires de bases en utilisant un ATP et vont ensuite fixer l'hélicase qui va dérouler la double hélice

B – Déroulement de l'initiation



- La gyrase (bleu) défait les supertours négatifs (attention : le rôle de la gyrase est différent en général)
- Puis, une hélicase (vert) se fixe sur les protéines dnaA de chacun des brins (2 hélicases au total)
- Les brins séparés sont stabilisés par des protéines ssb (rouge) (single strang binding). Ils

empêchent les 2 brins de se réapparier. Les ssb sont donc des protéines de simple brin servant à la stabilisation du complexe de réplication



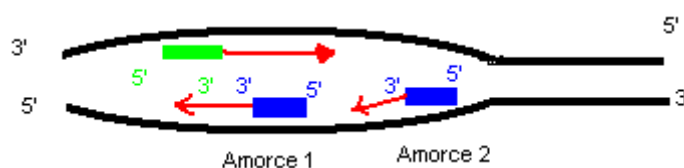
- GYRASE : Coupe les liaisons phosphodiester/les deux brins et défait les supertours
- HELICASE : Coupe les liaisons hydrogènes : déroule l'hélice

C – Déroulement de la réplication

Une fois que l'initiation est terminée, la réplication peut avoir lieu dans chaque demi-cœl de réplication. Considérons un demi-cœl de réplication

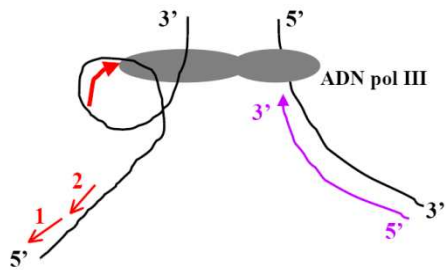


- Lorsque les brins sont stabilisés, une séquence complémentaire appelée amorce se fixe sur une petite séquence d'un des brins d'ADN
- La primase est l'enzyme qui permet la fixation de l'amorce au brin d'ADN.
- La séquence complémentaire qui initie est l'amorce également appelée primer d'ARN
- Après fixation de l'amorce, la synthèse de l'ADN peut commencer grâce à l'ADN pol III (flèche rouge) dans le sens 5' → 3'. Elle est complémentaire au brin matrice et les nucléotides s'ajoutent au brin néo-formé au fur et à mesure
- La synthèse du brin se fait de façon continue dans le sens 5' → 3' : c'est le brin DIRECT (ou continu / précoce / avancé)



- De l'autre côté, la synthèse doit se faire dans le sens 5' → 3'. Elle se fait alors en sens opposé : ce sont les fragments d'OKAZAKI (attention : ils ne comprennent pas les amorces)

- Ces fragments sont synthétisés à partir de l'origine d'abord puis en remontant vers la fourche
- La synthèse des brins d'OKAZAKI est plus lente, c'est le brin RETARDE (indirect / discontinu). Elle est toujours complémentaire du brin matrice
- La boucle proche de la fourche permet de synthétiser le fragment d'Okazaki selon un sens identique au brin direct

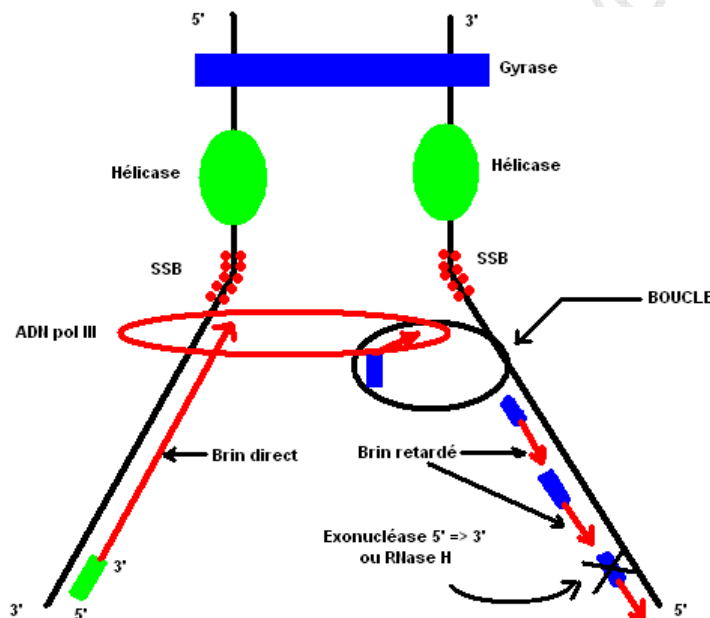


- Elle permet à l'ADN polymérase de synthétiser les 2 nouveaux brins en même temps
- Une ADN pol III suffit donc pour un demi-cœl de réplication

- Après synthèse du nouveau brin, l'amorce d'ARN est hydrolysée / retirée par l'exonucléase 5' → 3' (RNase H)

- Cette séquence de nucléotides est remplacée grâce à l'ADN pol I qui comble les trous puis l'ensemble est ressoudé par la ligase

SCHEMA RECAPITULATIF




NB : L'action combinée de l'ADN pol I et de la ligase permet de rétablir les liaisons phosphodiester

II – La réplication de l'ADN chez les eucaryotes

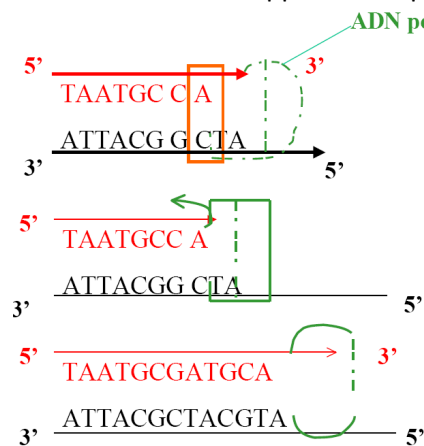
- Bidirectionnelle
- Discontinue (brin direct et brin indirect)
- Les brins néosynthétisés nécessitent des amorces
- Se fait de façon complémentaire
- Se fait de façon antiparallèle
- Dans le sens 5' → 3' UNIQUEMENT !!!

Particularités des eucaryotes

- Nombreux points d'initialisation (et pas un seul locus comme chez E. Coli)
 - 5 ADN polymérasés
 - o Polymérase α = primase
 - o Polymérase β = ADN pol I
 - o Polymérase mitochondriale
 - o Polymérase δ : ADN pol III
 - o Polymérase ϵ
-  - ADN pol III : Corrige et allonge PENDANT la synthèse des brins
- ADN pol I : Intervient après la synthèse : elle retire l'amorce d'ADN (exonucléase 5' \rightarrow 3') et comble le trou par de l'ADN (polymérase 5' \rightarrow 3') avec de la ligase

III – Corrections

- La réplication doit être faite avec un grand degré de fidélité : la base ajoutée doit être complémentaire à la base du brin matrice (sinon mutation)
- Une erreur d'appariement des bases survient toutes les 10^9 ou 10^{10} bases ajoutées ; ces erreurs surviennent sur des formes tautomères inhabituelles
- Il est indispensable qu'il y ait un système de contrôle et de réparation des bases mal appariées
- La fonction de correction d'épreuve / édition est assurée par une sous-unité de l'ADN pol
- La base mal appariée bloque l'addition des autres bases (grâce à un complexe protéique)



- Le brin matrice est reconnu (donc différencié du brin néosynthétisé) grâce à des résidus méthyle (CH₃) sur les C qui précèdent les G regroupés dans la région des promoteurs des gènes

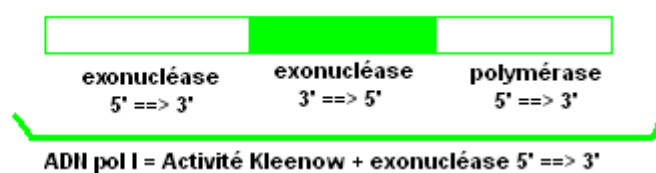
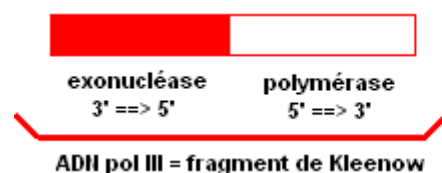
- L'ADN pol III reconnaît les brins
- La sous-unité exonucléase 3' \rightarrow 5'

de l'ADN pol III recule et retire les bases mal appariées dans le sens 3' \rightarrow 5'

- Après correction, l'ADN pol III reprend son activité d'élongation

⇒ Autres activités de la polymérase

- Après réplication de segments, les amorces sont hydrolysées par une enzyme
- L'exonucléase 5' \rightarrow 3' coupe le brin, retire les bases dans le sens 5' \rightarrow 3' puis l'ADN pol I recommence à allonger le brin
- Elle est aussi en charge de réparer les cassures causées par les rayons UV



IV – Protection de réplication : les télomères

- **Télomères** : Structures situées à chaque extrémité de l'ADN qui permettent la réplication complète des extrémités chromosomiques et protègent l'ADN de l'érosion des extrémités dans la cellule. C'est une séquence non codante
- Les extrémités des chromosomes eucaryotes sont formées de séquences répétitives d'ADN
- Chez l'Homme, l'extrémité de chaque chromosome comporte 650 à 2500 copies de cette séquence soit 4000 à 15000 paires de bases
- Lors de réplifications successives, les extrémités peuvent être éliminées : raccourcissement de l'ADN. Pour l'éviter, la télomérase ajoute des séquences spécifiques en 3'
- La télomérase apporte une amorce en face de l'extrémité 3', ce qui va provoquer l'allongement de cette extrémité 3'
- Une fois cet allongement effectué, la télomérase se transloque à nouveau à l'extrémité 3' afin de poursuivre la synthèse du télomère



- ⇒ Les télomères sont des régions non-codantes de longueur variable suivant les individus
- ⇒ Les cas pratiques sont à savoir par cœur, ils tombent régulièrement

En pratique

- Dans les cellules primaires en culture, dès que 50% des télomères sont perdus, la prolifération s'arrête
- Avec le vieillessement, l'activité des télomérases diminue, ce qui provoque la perte d'une partie des télomères et une réduction de la prolifération du fait de chromosomes instables
- En cas de cancer, il y a augmentation de l'activité des télomérases, ce qui protège l'activité des cellules cancéreuses
- Si les télomérases ne fonctionnaient plus, il y aurait perte de la longueur de la ou des amorces à chaque réplication !



- Ce cours n'est pas compliqué en soi, mais il vaut mieux bien le comprendre
- Attention à ne pas mélanger les diverses enzymes, les QCM tenteront de vous faire plonger là-dessus !
- Les petits dessins ne sont pas officiels : ils ont été faits pour rendre le cours plus clair et sont absents du pdf du professeur
- Bon courage !

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://coursp1bichat-larib.weebly.com>