

FLUORESCIENCES

**Biochimie**

**Bioch**

Xavier Coumoul

Caroline Chauvet

Étienne Blanc

2<sup>e</sup> édition

**DUNOD**

Conception graphique de la couverture : Hokus Pokus Créations  
Création graphique de la maquette intérieure : Marse

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>	 <p><b>DANGER</b> LE PHOTOCOPIAGE TUE LE LIVRE</p>	<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
--	---	--

© Dunod, 2019, 2022

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff  
www.dunod.com

ISBN 978-2-10-084050-2

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

# Table des matières

Avant-propos .....	VI
Les selfies des auteurs .....	VII
Mode d'emploi .....	VIII

## CHAPITRE

### 1

<b>LES ACIDES NUCLÉIQUES</b> .....	2
<b>1 Les acides nucléiques : des polymères de nucléotides</b> .....	4
1.1 Nucléosides et nucléotides .....	4
1.2 Structure générale des acides nucléiques .....	6
<b>2 L'architecture des génomes procaryotes et eucaryotes</b> .....	11
2.1 Le nucléoïde bactérien .....	11
2.2 La chromatine eucaryote – organisation du génome nucléaire .....	11
<b>3 La réplication</b> .....	13
3.1 Mécanismes moléculaires .....	13
3.2 La réplication procaryote .....	15
3.3 La réplication eucaryote .....	16
3.4 La réplication virale .....	16
3.5 Mécanismes de réparation .....	17
Ce qu'il faut retenir .....	18
Exercices .....	20

## CHAPITRE

### 2

<b>LES PROTÉINES</b> .....	22
<b>1 Les acides aminés</b> .....	24
1.1 Structure et classification des acides aminés .....	24
1.2 Propriétés ioniques des acides aminés : caractère amphotère .....	31
1.3 Réactivités chimiques des acides aminés .....	33
<b>2 Les protéines : des polymères d'acides aminés</b> .....	35
2.1 Liaison peptidique et structure primaire des protéines .....	35
2.2 La structure secondaire des protéines .....	37
2.3 La structure tertiaire des protéines .....	41
2.4 La structure quaternaire des protéines .....	43
Ce qu'il faut retenir .....	45
Exercices .....	46

## CHAPITRE

### 3

<b>LES GLUCIDES</b> .....	48
<b>1 Les oses</b> .....	50
1.1 Caractéristiques physico-chimiques .....	50
1.2 Représentation et nomenclature .....	55
1.3 Les oses simples .....	58
1.4 Les oses particuliers de série L .....	59
1.5 Les dérivés d'oses .....	60
1.6 Réactivité chimique des oses .....	62
<b>2 La liaison osidique</b> .....	64
2.1 Formation des différentes liaisons osidiques .....	64
2.2 Hydrolyse de la liaison osidique .....	65

<b>3</b>	<b>Les osides</b> .....	66
3.1	Nomenclature des osides .....	66
3.2	Les diholosides .....	68
3.3	Les oligosides .....	70
3.4	Les polysaccharides .....	70
3.5	Les hétérosides .....	74
	Ce qu'il faut retenir .....	77
	Exercices .....	78

CHAPITRE

**4**

	<b>LES LIPIDES</b> .....	80
<b>1</b>	<b>Classifications des lipides</b> .....	82
1.1	Classification en fonction de la solubilité .....	82
1.2	Classification structurale .....	83
1.3	Classification fonctionnelle .....	85
<b>2</b>	<b>Les acides gras</b> .....	85
2.1	Caractéristiques générales des acides gras .....	85
2.2	Les acides gras saturés .....	88
2.3	Les acides gras insaturés .....	89
2.4	Sources des acides gras retrouvés dans l'organisme humain .....	91
<b>3</b>	<b>Les lipides simples</b> .....	92
3.1	Les cérides .....	92
3.2	Les stérides .....	93
3.3	Les glycérides .....	94
<b>4</b>	<b>Les lipides complexes</b> .....	96
4.1	Acides phosphatidiques et glycérophospholipides .....	96
4.2	Céramides et sphingolipides .....	98
<b>5</b>	<b>Composés à caractère lipidique</b> .....	101
5.1	Les eicosanoïdes .....	101
5.2	Les isoprénoïdes .....	102
	Ce qu'il faut retenir .....	106
	Exercices .....	107

CHAPITRE

**5**

	<b>DE L'ADN À LA PROTÉINE</b> .....	110
<b>1</b>	<b>La transcription</b> .....	112
1.1	Mécanismes généraux .....	112
1.2	La transcription procaryote .....	113
1.3	La transcription eucaryote .....	114
<b>2</b>	<b>La traduction</b> .....	120
2.1	Le ribosome .....	120
2.2	Le code génétique .....	122
2.3	Mécanisme .....	123
2.4	Cas des protéines glycosylées, secrétées ou membranaires .....	126
2.5	Les modifications post-traductionnelles .....	128
<b>3</b>	<b>La dégradation des protéines</b> .....	129
	Ce qu'il faut retenir .....	131
	Exercices .....	132

<b>ENZYMOLOGIE</b> .....	134
<b>1 Les bases de la thermodynamique</b> .....	136
1.1 Le système biologique .....	136
1.2 L'énergie libre de Gibbs .....	137
1.3 Sens d'une réaction .....	137
1.4 La liaison riche en énergie .....	138
<b>2 Caractéristiques générales des enzymes</b> .....	139
2.1 État de transition, site actif et catalyse .....	140
2.2 Classification et nomenclature des enzymes .....	143
2.3 Régulation de l'activité catalytique des enzymes .....	144
<b>3 La cinétique enzymatique</b> .....	152
3.1 La cinétique michaelienne .....	152
3.2 Inhibiteurs réversibles des enzymes michaeliennes .....	157
3.3 La cinétique allostérique .....	160
Ce qu'il faut retenir .....	164
Exercices .....	165

<b>INTRODUCTION AU MÉTABOLISME</b> .....	168
<b>1 Voies métaboliques et régulation</b> .....	170
1.1 Régulation par les substrats et les produits .....	170
1.2 Les chaînes métaboliques .....	171
<b>2 Anabolisme et catabolisme</b> .....	172
2.1 Les voies anaboliques .....	172
2.2 Les voies cataboliques .....	174
<b>3 L'exemple de la glycolyse</b> .....	175
<b>4 La phosphorylation oxydative</b> .....	178
4.1 La chaîne respiratoire .....	179
4.2 La synthèse d'ATP .....	181
Ce qu'il faut retenir .....	183
Exercices .....	184
Corrigés .....	185
Bibliographie .....	195
Annexes .....	196
Index .....	201
Crédits iconographiques .....	205
Remerciements .....	206

# Avant-propos

La biochimie est la discipline à l'interface de la biologie et de la chimie. Même si le terme « biochimie » est apparu au XIX<sup>e</sup> siècle avec la découverte des enzymes par Anselme Payen ou la description de processus comme la fermentation alcoolique (Eduard Buchner), on prête à Carl Neuberg sa définition en 1903 ce qui a permis de placer la biochimie comme une science à part entière. Carl Neuberg est ainsi souvent désigné comme le père de la biochimie moderne. La biochimie est la discipline scientifique qui étudie la composition de la matière vivante ainsi que les réactions chimiques permettant le maintien de la vie. Cette discipline peut être divisée en trois spécialités qui, combinées les unes avec les autres, permettent de mieux comprendre les caractéristiques extraordinaires du vivant :

- 1) la biochimie structurale est consacrée à l'étude des structures chimiques des molécules (acides nucléiques, protéines, glucides, lipides, vitamines, ions...) qui constituent les êtres vivants ainsi que leurs fonctions et interactions ;
- 2) la biochimie génétique (souvent nommée biologie moléculaire) s'intéresse plus particulièrement aux molécules et aux réactions chimiques permettant la transmission et l'expression du message génétique responsable du maintien des caractéristiques des organismes au cours du temps et des générations ;
- 3) la biochimie métabolique, qui inclut la thermodynamique et l'enzymologie, étudie quant à elle les réactions chimiques aboutissant à la synthèse, par les organismes vivants, des molécules qui les constituent ainsi qu'à la production d'énergie nécessaire à la vie.

La biochimie est nécessaire dans plusieurs domaines comme la médecine, la diététique ou l'agronomie, ainsi que l'industrie avec le développement des entreprises de biotechnologies et leurs apports dans de nombreux secteurs.

Ce manuel développe les concepts fondamentaux de la biochimie à destination des étudiants au début de leur cursus universitaire. Les trois spécialités de la biochimie y sont illustrées tout au long des sept chapitres. Les bases de la biochimie structurale sont illustrées dans les premiers chapitres portant sur les acides nucléiques (chapitre 1), les protéines (chapitre 2), les glucides (chapitre 3) et les lipides (chapitre 4). Le chapitre 5 décrit, quant à lui, les bases de la biologie moléculaire. Enfin, les deux derniers chapitres se focalisent sur la biochimie métabolique : le chapitre 6 apporte les grands concepts de thermodynamique et d'enzymologie et le chapitre 7 introduit les grands concepts du métabolisme et de sa régulation.

Ce livre est conçu de manière à vous guider au mieux dans vos apprentissages (illustrations en couleurs, définitions, focus illustrant des exemples concrets, QCM et exercices variés avec leurs corrections détaillées).

Cette nouvelle édition de l'ouvrage est enrichie en focus, figures et exercices. Elle comporte également quelques précisions supplémentaires, notamment sur les agrégats lipidiques et les coenzymes.

Passionnés par l'enseignement et la biochimie, nous espérons, avec ce livre, vous transmettre notre passion et vous aider à acquérir des bases solides dans le domaine de la biochimie qui vous permettront de réussir votre cursus universitaire.

# Les selfies des auteurs

Xavier Coumoul



Je suis professeur de toxicologie et de biochimie à Université Paris Cité (anciennement université Paris Descartes). Je dirige une équipe de recherche (METATOX, INSERM UMR-S 1124, T3S) qui s'intéresse à l'effet des perturbateurs endocriniens sur le métabolisme (notamment glucidique et lipidique), les phénomènes inhérents à la cancérogenèse impliquant des modifications des molécules d'ADN, d'ARN et des protéines. J'enseigne à la fois en Licence et en Master, le métabolisme énergétique, la signalisation cellulaire et la toxicologie sous un angle biochimique. Je suis par ailleurs responsable de la mention toxicologie - écotoxicologie à Université Paris Cité.

Caroline Chauvet



Je suis docteur en biologie moléculaire et cellulaire et maître de conférences en biochimie et biologie moléculaire à Université Paris Cité (UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales). Responsable de la première année de la Licence Sciences Biomédicales, je participe notamment à l'enseignement des cours magistraux, des travaux dirigés et des travaux pratiques de biochimie aux étudiants de cette Licence ainsi qu'à ceux de la Licence Sciences et Technologies de l'Institut Villebon-Georges Charpak. J'enseigne aussi la biologie et la toxicologie en Master. J'exerce mes activités de recherche au sein de l'unité INSERM UMR-S 1124 (T3S). Dans ce cadre, je m'intéresse à l'impact de polluants environnementaux sur la santé.

Étienne Blanc



Je suis maître de conférences, habilité à diriger les recherches, en biochimie/biologie moléculaire à l'UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales à Université Paris Cité. Ingénieur chimiste de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier et docteur en biologie, j'enseigne principalement la biochimie moléculaire et métabolique en Licence Sciences Biomédicales. Je suis aussi impliqué dans la Licence de l'Institut Villebon-Georges Charpak qui s'appuie sur une pédagogie active basée sur l'expérimentation dans l'esprit du programme « main à la pâte ». Au sein de l'unité INSERM UMRS 1124 (T3S), je m'intéresse à l'impact des polluants environnementaux sur les pathologies métaboliques au niveau hépatique.

# Mode d'emploi

## Ouverture de chapitre

- QCM pour se tester sur les prérequis de Terminale.
- Un exemple concret pour introduire le sujet du chapitre.
- Ce que l'on maîtrisera à la fin du chapitre.

## CHAPITRE 2

# Les protéines

**Pour bien démarrer**

- Les protéines sont des polymères :
  - d'acides gras ;
  - d'acides aminés ;
  - d'acides nucléiques.
- La fonction d'une protéine :
  - dépend principalement de sa masse moléculaire ;
  - dépend principalement de sa structure dans l'espace ;
  - dépend principalement de sa charge.
- Dans les acides aminés, la fonction acide est :
  - une fonction acide carboxylique ;
  - une fonction acide sulfurique ;
  - une fonction acide phosphorique.
- Les acides aminés :
  - présentent tous une charge nette nulle à pH 7 ;
  - sont tous chargés négativement à pH 7 ;
  - peuvent être chargés ou non chargés, à pH 7 ;
  - Après l'eau, les protéines représentent le constituant majeur :
  - de la bière ;
  - de la viande ;
  - de la viande.
- Unidatif, une hormone qui permet de diminuer la glycémie (concentration de sucre dans le sang) est :
  - de nature protéique ;
  - de nature lipidique ;
  - de nature glucidique.

Allysonpage page 286



La médulla Adonis vernalis a la particularité d'être fluorescente. Cette fluorescence est pilotée par une protéine fluorescente verte (ou anglais Green Fluorescent Protein ou GFP) formée d'une chaîne de 238 acides aminés dont trois sont, ainsi, une tyrosine et une glycine formant une structure particulière responsable de la fluorescence verte.

**Objectifs de ce chapitre**

- À partir de leur structure chimique, savoir déduire les principales propriétés des chaînes latérales des acides α-amino.
- Savoir calculer le pI (point isoélectrique) d'un acide aminé.
- Être capable de représenter les états d'ionisation des fonctions ionisables des acides α-amino en fonction du pH.
- Connaître les différents niveaux de structure des protéines (primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire).
- Connaître les caractéristiques des principaux éléments de structure secondaire (hélices, feuillettes, boucles, coudes).

## Le cours

- Le **cours** est illustré par des figures et de nombreux exemples.
- Les **focus** développent un sujet de recherche, une application, un thème d'actualité.
- Des repères historiques.

**CHAPITRE 2 | Les protéines**

R, C, O, N) sont dans deux plans différents (plans polypeptidiques 1 et 2) dans la Figure 2.12). Ces deux plans sont parallèles : la chaîne polypeptidique peut tourner de part et d'autre de C $\alpha$ . L'angle de rotation de la liaison N-C $\alpha$  (dans le plan polypeptidique 1) est l'angle  $\phi$  (phi) et l'angle de rotation de la liaison C $\alpha$ -C $\beta$  (dans le plan polypeptidique 2) est l'angle  $\psi$  (psi). Ces deux angles définissent la conformation locale de la chaîne polypeptidique au niveau du résidu considéré (noté i). Les associations entre les angles  $\phi$  et  $\psi$  se voient représentées sur le diagramme de Ramachandran (Figure 2.12).

**2.1.2 Les éléments de structure secondaire**

**Définition**  
La structure secondaire d'une protéine correspond à la différenciation régulière (périodique) de rotation de rotation d'une chaîne polypeptidique, dans le cas de liaisons polypeptidiques, et de liaisons chaînes polypeptidiques associées, dans le cas des protéines fibreuse. Pour les liaisons polypeptidiques on distingue notamment les hélices  $\alpha$  et les feuillettes  $\beta$ . Les liaisons polypeptidiques de rotation sont stabilisées par des liaisons hydrogène entre les groupes NH d'un résidu et les groupes CO d'un autre résidu, sans régularité temporelle (polypeptidique), les boucles ou les coudes.

Les différents états de acides aminés sont caractérisés par des liaisons différentes. Elles sont les différents éléments de structure secondaire. Par exemple, le plan polypeptidique est souvent orienté dans des hélices, la liaison  $\alpha$  et l'orientation dans les feuillettes  $\beta$  de la glycine dans les plans polypeptidiques. Ainsi, la disposition des acides aminés d'une protéine influence la formation de tel ou tel élément de structure secondaire.

**2 Les protéines : des polymères d'acides aminés**

**Hélices  $\alpha$  et autres structures hélicoïdales**

Les hélices sont des arrangements réguliers de segments de chaînes polypeptidiques. La principale hélice rencontrée dans les protéines est l'hélice  $\alpha$  ou une hélice  $\alpha_1$  droite (Figure 2.13). Elle contient 3,6 résidus d'acide aminé par tour et a un diamètre de 0,54 nm (pas de l'hélice = 0,54 nm) à chaque tour. 13 acides forment un cycle fermé par une liaison hydrogène. Liaison H $\alpha$  entre le groupe CO du résidu i et le groupe NH du résidu i + 4. Les chaînes latérales des résidus se projettent vers l'extérieur de l'hélice à 90° par rapport à l'axe de l'hélice. Les atomes d'hydrogène des groupes NH sont l'équivalent N $\alpha$  et les atomes d'hydrogène des groupes CO sont l'équivalent N $\beta$ . D'autres hélices existent dans les protéines, comme l'hélice  $\alpha$  gauche et les hélices caractéristiques que l'hélice  $\alpha$  droite dans les angles  $\phi$  et  $\psi$  opposés.

**Les hélices sont en proportion variable des acides dans les structures des protéines.**

**Les hélices forment les collagènes, protéines fibreuse** se trouvent dans la structure des liaisons connectives, sont des hélices particulières composées de l'aprotion de motif -Glycine-X-Y-, où X et Y sont le proline et la lysine et le 4-hydroxyproline (pour la lysine). Les liaisons connectives sont présentes dans des acides aminés font que les hélices des collagènes sont droites et se trouvent dans les structures des liaisons hydrogène structurales à l'intérieur d'une même chaîne polypeptidique). La stabilisation est assurée par l'association de trois hélices pour former la structure de liaisons hydrogène structurales (comme le groupe NH de résidu  $i$  est lié à une chaîne et le groupe CO d'un autre résidu  $i + 3$ ).

**La histidine, point commun entre un cheveu et une corne de rhinocéros !**

D'autres protéines fibreuse existent en plus des collagènes. Parmi elles, les kératines (souples et élastiques) et les kératines (raides et cassantes) sont formées par l'association de plusieurs hélices  $\alpha$  et  $\beta$  (notamment les kératines). Les kératines sont des protéines fibreuse qui sont composées de plusieurs hélices  $\alpha$  et  $\beta$  (notamment les kératines). Les kératines sont des protéines fibreuse qui sont composées de plusieurs hélices  $\alpha$  et  $\beta$  (notamment les kératines).

**CHAPITRE 2 | Les protéines**

**2 Les protéines : des polymères d'acides aminés**

**Boucles et coudes**

Les éléments périphériques de structure secondaire, hélices  $\alpha$  et feuillettes  $\beta$ , sont connectés par des éléments de structure secondaire qui sont appelés boucles et coudes. Les boucles et les coudes (aussi nommés ponts) sont des éléments périphériques de structure secondaire qui sont appelés boucles et coudes. Les boucles et les coudes (aussi nommés ponts) sont des éléments périphériques de structure secondaire qui sont appelés boucles et coudes.

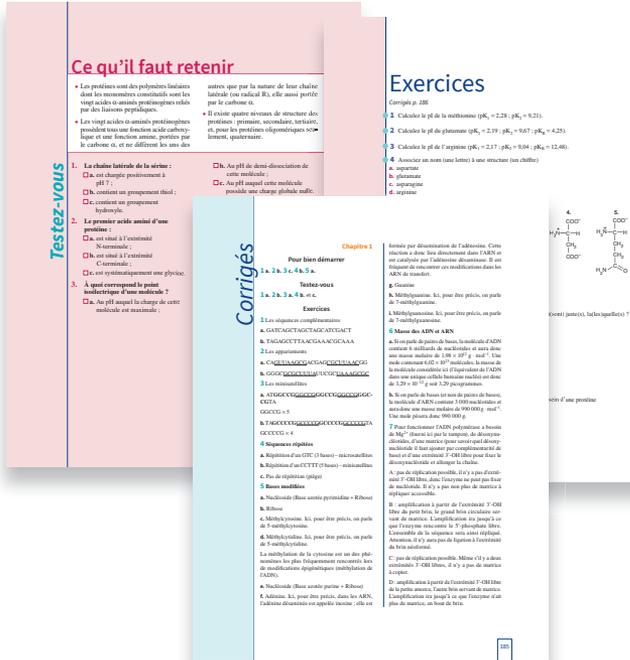
**2.1.3 Interactions impliquées dans le repliement des protéines**

Le repliement des chaînes polypeptidiques en structures tridimensionnelles est stabilisé par une combinaison de liaisons hydrogène et de liaisons hydrophobes.

■ Forces de Van der Waals (interactions non spécifiques entre atomes voisins dans la structure de la liaison hydrogène).

## En fin de chapitre

- Un **résumé** de ce qu'il faut retenir.
- Les **QCM** et **exercices** permettent de vérifier ses connaissances et de s'entraîner aux examens.
- Les **corrigés** sont détaillés à la fin du livre.



## En fin d'ouvrage

- Une **bibliographie**.
- Un **index** pour retrouver rapidement les notions principales.



## Les + en ligne

Retrouvez sur la page dédiée à l'ouvrage sur le site [dunod.com](http://www.dunod.com) :

- Pour les enseignants : une sélection de figures de l'ouvrage pour projection en cours.

# Les acides nucléiques

## Pour bien démarrer

- 1. Quelle molécule est le support de l'information génétique chez la plupart des organismes ?**
  - a. L'ADN ;
  - b. L'ARN ;
  - c. Les protéines.
- 2. Quel autre nom est fréquemment attribué à l'ADN dans les médias ?**
  - a. Le transcriptome ;
  - b. La double hélice ;
  - c. Les gènes.
- 3. Que signifie l'acronyme ADN ?**
  - a. Acide désoribonucléique ;
  - b. Acide désanaribonucléique ;
  - c. Acide désoxyribonucléique.
- 4. Quel processus cellulaire se déroule de manière concomitante à la réplication de l'ADN ?**
  - a. La transcription ;
  - b. La phase S de l'interphase ;
  - c. La phase M de la mitose.
- 5. Quelles cellules humaines ne contiennent plus d'ADN ?**
  - a. Les hématies ;
  - b. Les lymphocytes ;
  - c. Les neurones.

Réponses page 185

## Objectifs de ce chapitre

- Connaître les propriétés des constituants des acides nucléiques notamment des nucléotides, ainsi que de la structure de l'ADN et de l'ARN, et leur diversité.
- Comprendre l'architecture des génomes procaryotes et eucaryotes ainsi que de la chromatine.
- Savoir distinguer les processus de réplication chez les virus, les procaryotes et les eucaryotes ainsi que les mécanismes de réparation.

# CHAPITRE

# 1



*L'ADN est souvent désigné sur la base de ses caractéristiques ultra-structurales sous le terme de « double hélice ». Cette structure lui confère une résistance à la dégradation. La double hélice se caractérise par deux brins complémentaires. Cette complémentarité est aussi à l'origine des propriétés répliquatives de l'ADN. Elle permet, en effet, une mise en place efficace de sa réplication, essentielle au cours de la division cellulaire.*

# 1 Les acides nucléiques : des polymères de nucléotides



■ **James Watson et Francis Crick** furent les premiers à proposer un modèle en 3D de l'ADN en 1953. Sa structure hélicoïdale explique sa capacité à se répliquer de par la complémentarité de ses brins antisens. Ils utilisèrent pour partie les travaux menés par Maurice Wilkins (également prix Nobel en 1962) et Rosalind Franklin

Les acides nucléiques portent l'information génétique. Ils sont divisés en deux grandes familles : les **acides désoxyribonucléiques** (ou **ADN**, constitués de désoxyribonucléotides) et les **acides ribonucléiques** (ou **ARN**, constitués de ribonucléotides). La prédominance actuelle de l'ADN dans le vivant serait liée à ses propriétés physicochimiques parmi lesquelles une grande stabilité. Ces polymères constitués de monomères ou **nucléotides**, eux-mêmes constitués de **nucléosides**, adoptent des structures 3D particulières, simple ou double brin.

## 1.1 Nucléosides et nucléotides

### Définitions

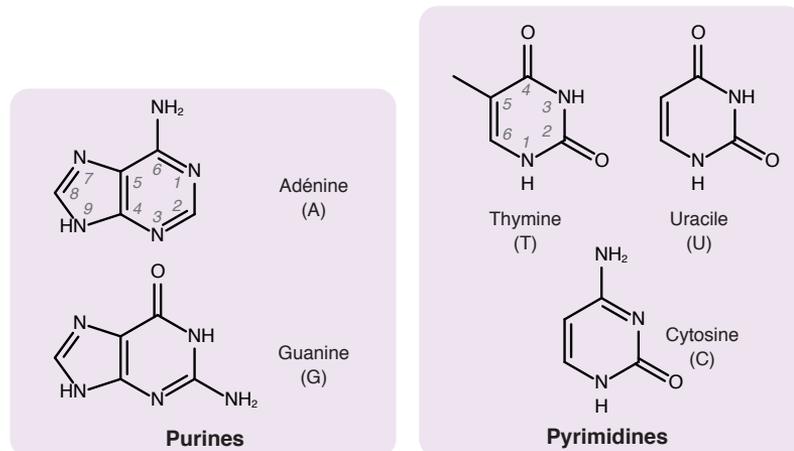
Les **nucléosides** sont constitués d'une base azotée et d'un pentose (un sucre, voir chapitre 3). Les **nucléotides** sont des nucléosides portant un, deux ou trois groupes phosphate (nucléoside mono-, di- ou tri-phosphate). Ils jouent un rôle essentiel dans l'assemblage de polymères d'acide nucléique. Le squelette phosphate chargé négativement permet également une interaction avec des protéines de la chromatine comme les histones (chargées positivement).

### 1.1.1 Les bases azotées

Les acides nucléiques contiennent cinq types de bases azotées réparties en deux grandes catégories : les **purines** et les **pyrimidines** (Figure 1.1) :

- les molécules d'ADN contiennent l'adénine et la guanine (des purines) ainsi que la cytosine et la thymine (des pyrimidines) ;
- les molécules d'ARN contiennent l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile (une pyrimidine).

Les bases azotées, les nucléosides et les nucléotides sont synthétisés par la cellule au cours de processus métaboliques complexes.

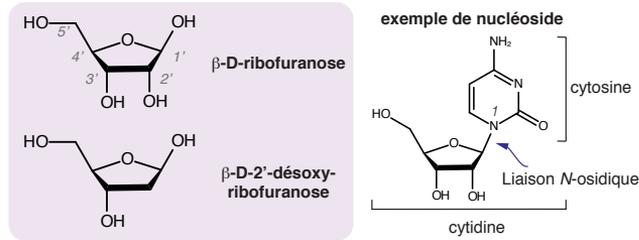


**Figure 1.1** Structure des bases azotées. A, G, C et T pour l'ADN ; A, G, C et U pour les ARN

### 1.1.2 Structure des nucléosides

Les nucléosides sont constitués d'une base azotée liée de manière covalente *via* une **liaison N-osidique** (voir chapitre 3) entre l'un de ses azotes (N1 pour les pyrimidines et N9 pour les purines) (Figure 1.1) et le carbone 1' d'un pentose. Il s'agit d'un ribose cyclisé pour les ARN et d'un 2'-désoxyribose cyclisé pour les ADN (Figure 1.2).

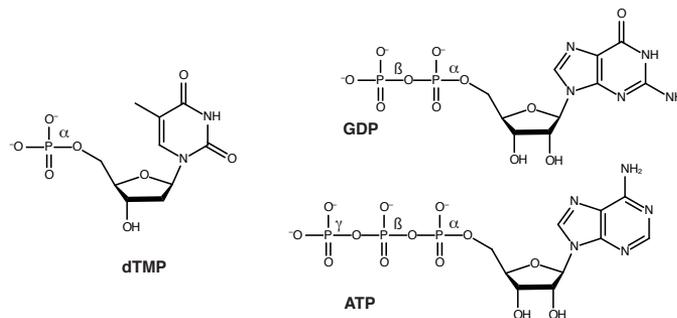
**Figure 1.2**  
Les structures des deux pentoses retrouvés dans les acides nucléiques (à gauche) et un exemple de nucléoside, la cytidine, association de la cytosine et d'un ribose (à droite)



### 1.1.3 Structure des nucléotides

Les nucléotides sont des nucléosides phosphorylés en position 5' du pentose (Figure 1.3). Trois groupements phosphoryles ( $-H_2PO_3$ ) peuvent être fixés successivement. Le premier, le phosphate  $\alpha$ , est lié au (désoxy)ribose par une liaison phosphoester, ce qui donne un (désoxy)nucléoside monophosphate (Tableau 1.1). Les deux suivants, les phosphates  $\beta$  et  $\gamma$ , sont liés au phosphate précédent par une liaison phosphoanhydre (liaison entre deux acides avec départ d'une molécule d'eau) ce qui produit successivement un (désoxy)nucléoside diphosphate et un (désoxy)nucléoside triphosphate (Tableau 1.1).

**Figure 1.3**  
Trois représentations de nucléotides (en fonction du nombre de phosphate)



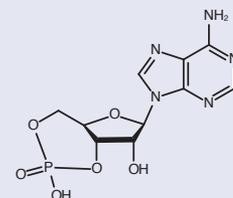
Ces groupements phosphate jouent un rôle essentiel dans le métabolisme :

- l'**ATP** ou adénosine triphosphate (Figure 1.3) est la molécule centrale du métabolisme énergétique. Produite en grande quantité par la glycolyse et la phosphorylation oxydative mitochondriale (voir chapitre 7), son hydrolyse produit de l'énergie utilisée lors d'un très grand nombre de processus cellulaires (transports, traduction...) ;

## FOCUS

### Un cycle qui change tout

Certains nucléotides peuvent jouer un rôle de signalisation. Ainsi l'ATP est transformé en AMP cyclique (ou AMPc) par les adénylate cyclases. L'AMPc lie la protéine kinase A (un tétramère, donc composé de quatre sous-unités) au niveau de ses deux sous-unités régulatrices ce qui provoque la libération et l'activation de deux sous-unités catalytiques à l'origine d'un grand nombre de cascades de phosphorylation.



- la polymérisation des molécules d'acides nucléiques (au cours de la réplication ou de la transcription) est rendue possible par la rupture des **liaisons phosphoanhydres** des nucléosides triphosphates.

En résumé, le tableau 1.1 présente les correspondances entre base azotée, nucléoside et nucléotide.

**Tableau 1.1** Correspondances entre bases azotées, nucléosides et nucléotides

Base azotée	Nucléoside (base azotée + (désoxy)ribose)	Nucléotides = nucléosides 5'-mono-, di- et tri-phosphates
<b>ADN (Acide DéoxyriboNucléique)</b>		
Adénine (A)	Désoxyadénosine	dAMP, dADP, dATP
Guanine (G)	Désoxyguanosine	dGMP, dGDP, dGTP
Cytosine (C)	Désoxycytidine	dCMP, dCDP, dCTP
Thymine (T)	Désoxythymidine	dTMP, dTDP, dTTP
<b>ARN (Acide RiboNucléique)</b>		
Adénine (A)	Adénosine	AMP, ADP, ATP
Guanine (G)	Guanosine	GMP, GDP, GTP
Cytosine (C)	Cytidine	CMP, CDP, CTP
Uracile (U)	Uridine	UMP, UDP, UTP

La thymidine n'existant dans la nature que sous la forme désoxy, on omet très souvent cette précision (thymidine = désoxythymidine).

## 1.2 Structure générale des acides nucléiques

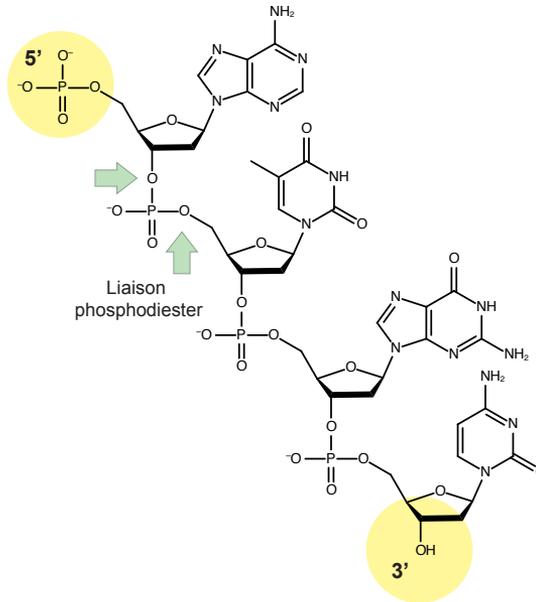
La structure des acides nucléiques repose sur deux types de liaisons essentielles :

1. la **liaison phosphodiester** qui permet la formation des polynucléotides ;
2. pour les formes double brin, les **liaisons d'appariement** entre bases azotées des deux brins (liaisons hydrogène).

### 1.2.1 La liaison phosphodiester et l'orientation des polynucléotides

La liaison phosphodiester relie deux nucléotides successifs dans un polymère de nucléotides, c'est-à-dire un polynucléotide. Ainsi, le groupement hydroxyle en position 3' du pentose d'un nucléotide  $n$  est relié au groupement hydroxyle en position 5' du pentose d'un nucléotide  $n + 1$  via un groupement phosphate (Figure 1.4). On parle alors de polynucléotide qui possède une orientation repérée à l'aide des extrémités 5'-phosphate et 3'-hydroxyle libres. Par convention, l'écriture de la séquence des acides nucléiques ou polynucléotides se fait dans le **sens 5' → 3'**. Au cours de la synthèse des polynucléotides, le squelette phosphate-ose se forme par polymérisation

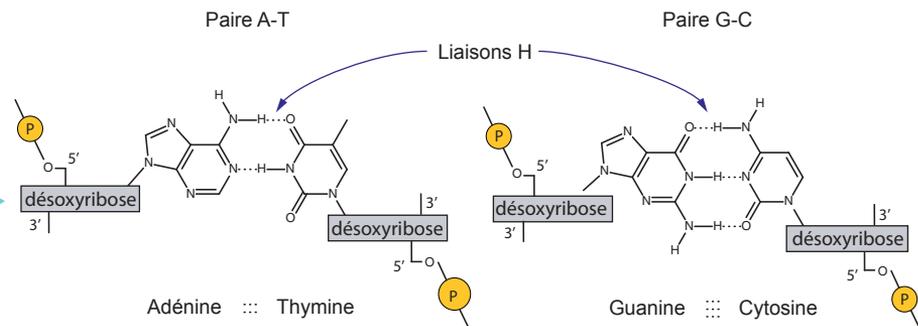
de dNTP (désoxynucléosides triphosphates) ou NTP (nucléosides triphosphates) qui apportent l'énergie de liaison grâce à l'hydrolyse des liaisons phosphoanhydres de leur queue triphosphatée, réactions respectivement catalysées par des ADN ou ARN polymérases (voir § 3 et chapitre 5).



**Figure 1.4**  
Positionnement de la liaison phosphodiester (flèches vertes) dans un polynucléotide (ADN). En jaune, les positions 5'-phosphate et 3'-OH libres. Les phosphates sont chargés négativement au pH physiologique

### 1.2.2 L'appariement des bases dans l'ADN double brin

L'ADN est majoritairement rencontré dans la nature sous la forme d'une molécule double brin. L'association des deux brins permet la formation d'une double hélice par des « appariements Watson-Crick » entre adénine et thymine (deux liaisons hydrogène) et entre guanine et cytosine (trois liaisons hydrogène) (Figure 1.5).



**Figure 1.5**  
Les appariements Watson-Crick ou paires de bases de l'ADN A-T et G-C

#### Définition

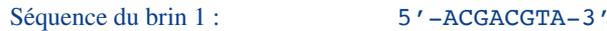
La **liaison hydrogène** est une force entre un atome d'hydrogène et un atome électronégatif (oxygène, azote). Son énergie d'interaction est plus faible que celle d'une liaison covalente.

**Exemple d'application – Quelle est la séquence d'ADN complémentaire de ACGACGTA ?**

Raisonnement. On sait que, par convention d'écriture, cela correspond à :



Du fait de la complémentarité des bases, en face d'une adénine (A) se trouvera une thymine (T), en face d'une guanine (G) se trouvera une cytosine (C). De plus, les deux brins d'une molécule d'ADN double brin sont anti-parallèles, c'est-à-dire que l'extrémité 5' d'un brin fait face à l'extrémité 3' de l'autre brin. Le brin 2 complémentaire au brin 1 aura pour séquence et orientation :



C'est-à-dire, écrit de manière conventionnelle :  $5' - \text{TACGTCGT} - 3'$ , soit TACGTCGT

**Réponse :** la séquence complémentaire de ACGACGTA est TACGTCGT

**FOCUS**



**Pourrait-on recréer des dinosaures grâce à de l'ADN fossile comme dans Jurassic Park ?**

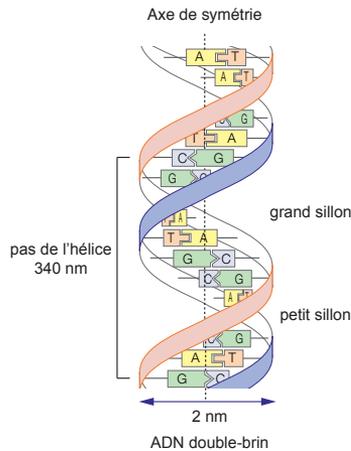
À la fin des années 1980, des chercheurs ont utilisé la technique de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) pour amplifier des ADN fossiles. À l'époque, les premiers échantillons analysés provenaient d'hominidés (momies, néanderthaliens). Un grand nombre d'études menées sur l'ADN fossile se sont toutefois avérées décevantes du fait de problèmes de contamination. De nouvelles techniques de séquençage ont permis de limiter ces risques et ont par exemple démontré la présence d'ADN néanderthalien dans l'ADN d'*Homo sapiens*, accréditant la thèse de croisements entre ces deux genres. Ces techniques d'analyse de l'ADN interpellent le grand public sur la possibilité de « recréer » des dinosaures. Ceci est toutefois impossible car les derniers dinosaures ont disparu à la fin du Crétacé (66 millions d'années), date trop lointaine pour que leur ADN ait pu être conservé.

**1.2.3 La double hélice d'ADN**

Les appariements Watson et Crick permettent la formation d'une structure particulière antiparallèle (un brin dans le sens  $5' \rightarrow 3'$  avec un brin  $3' \rightarrow 5'$ ), la double hélice. Il existe différentes formes d'ADN appelées A, B et Z. La forme B est la forme la plus abondante dans la nature. Dans cette forme, les deux brins s'enroulent autour d'un axe et forment une hélice en partie irrégulière car constituée de petit et de grand **sillons** (Figure 1.6). Le grand sillon est plus accessible aux protéines qui interagissent avec l'ADN comme les facteurs de transcription. Dans cette structure, les désoxyriboses phosphates sont exposés à l'extérieur de la molécule lui conférant une certaine polarité et une charge négative (propriété utilisée lors d'une électrophorèse, technique permettant de séparer des molécules dans un champ électrique). Les bases azotées appariées sont à l'intérieur de la double hélice et les paires de bases (pb) sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice (10 paires par tour environ).

Figure 1.6

La double hélice d'ADN (forme B) avec les appariements complémentaires de type Watson-Crick entre les brins antiparallèles laissant apparaître les petit et grand sillons



La double hélice peut être dénaturée, c'est-à-dire que les liaisons hydrogène entre ses deux brins peuvent être rompues, par des traitements chimiques (soude) ou par la chaleur. La dénaturation thermique peut être réversible. Cette dernière propriété est d'ailleurs mise à profit lors des réactions de polymérisation en chaîne (ou PCR, *Polymerase Chain Reaction*).

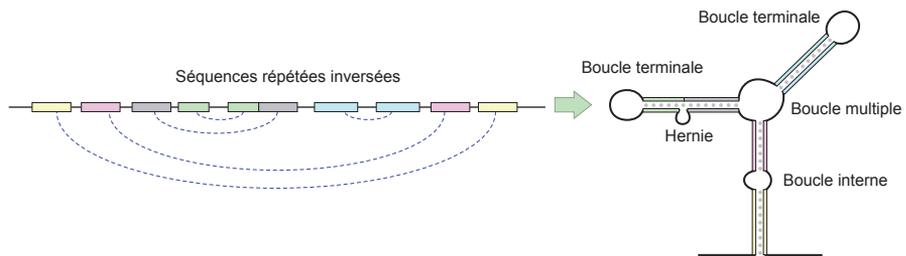
### 1.2.4 Les ARN

Les acides ribonucléiques existent sous forme mono- ou bi-caténaire (un ou deux brins). Les exemples les plus classiques d'**ARN monocaténaires** sont les ARN messagers, ribosomiques ou de transfert (voir plus loin). Le matériel génétique des virus, comme les rétrovirus, est parfois un ARN simple brin (en nombre d'exemplaires variable). Les **ARN bicaténaires** se rencontrent par exemple chez les virus comme les rotavirus à l'origine des gastro-entérites.

La forme simple brin n'empêche toutefois pas une structuration tridimensionnelle. En effet, la présence de séquences répétées inversées au sein d'un brin d'ARN conduit à des appariements de type Watson-Crick (A-U ; G-C) localisés et ainsi à des repliements du monobrin d'ARN sous la forme d'une structure à boucles multiples (Figure 1.7). Ces repliements confèrent des propriétés particulières à ces ARN et contribuent à leur stabilité dans la cellule ainsi qu'au processus de traduction (utilisation d'ARN ribosomique et d'ARN de transfert, voir chapitre 5).

Figure 1.7

Un exemple de repliement d'une molécule d'ARN simple brin sous la forme d'une structure à boucles multiples

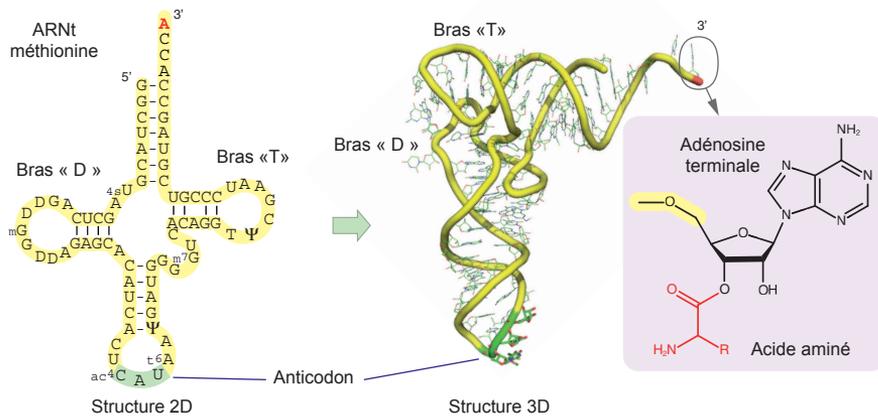


Il existe différentes catégories d'ARN :

- les **ARN ribosomiques (ARNr)** représentent environ 80 % des ARN totaux cellulaires. D'une longue durée de vie et d'une taille comprise entre 120 et

5 000 bases, ils interviennent principalement dans la structure du ribosome (voir chapitre 5). Chez les eucaryotes, quatre types d'ARNr sont synthétisés dans le noyau. L'ARNr 5S est synthétisé par l'ARN polymérase III. Les trois autres ARNr (28S, 18S et 8S) sont synthétisés dans le nucléole (un sous-compartiment du noyau) par l'ARN polymérase I. Chez les procaryotes, les équivalents sont les ARNr 23S, 16S et 5S synthétisés à partir d'un pré-ARNr unique ;

- les **ARN de transfert (ARNt)** représentent 10 à 15 % des ARN totaux cellulaires. Leur taille est assez courte (entre 74 et 95 bases) et ils forment tous une structure 3D caractéristique (Figure 1.8) avec un certain nombre de bases modifiées (pseudouridine, méthyl-guanine...) qui résultent de modifications post-transcriptionnelles (c'est-à-dire ayant lieu après la synthèse de l'ARNt). L'ARNt se caractérise par son **anticodon** ainsi que par son association avec un seul acide aminé (par exemple, la méthionine dans la figure 1.8 : codon AUG et anticodon CAU). Ils interviennent dans le processus de traduction en apportant au ribosome les acides aminés à polymériser en chaîne polypeptidique en fonction du code génétique (voir chapitre 5) ;



**Figure 1.8**

Structure d'un ARN de transfert en forme de trèfle

Modifications post-transcriptionnelles présentées :  
 Ψ : pseudouridine      ac<sup>4</sup>C : acétylcytidine      t<sup>6</sup>A : thréonycarbamoyladénosine  
 mG : méthylguanosine      4sU : thiouridine

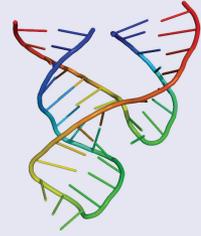
Contrairement à l'ADN, l'ARN se dégrade facilement lors de sa purification à partir de cellules ou de tissus. Il est donc nécessaire pour le préparateur de porter des gants car la peau est couverte de RNAses (ribonucléases, enzymes qui hydrolysent les ARN).

- les **ARN messagers (ARNm)**, peu abondants en proportion (5 % des ARN cellulaires), sont le produit de la transcription d'un gène à partir de l'ADN. Leur variété est donc immense. Leur durée de vie est extrêmement variable (quelques minutes à plusieurs jours). Certains ARNm ne s'expriment que dans un seul type cellulaire. Chaque ARNm comporte trois régions : en 5' et en 3', deux régions non traduites (5'- et 3'-UTR, *UnTranslated Region*), encadrant le cadre ouvert de lecture (*Open Reading Frame* ou ORF, voir chapitre 5) ;
- d'autres catégories d'ARN représentent une faible proportion des ARN totaux (< 1%). Certains jouent pourtant un rôle crucial pour la cellule. Ainsi, les **microARN** régulent négativement la traduction des ARN messagers. Les **snARN** (*small nuclear ARN*) sont essentiels à l'épissage en formant notamment le splicéosome (voir chapitre 5). Il existe également des ARN jouant des rôles régulateurs (comme les microARN précités ou les **lncARN**, *long non coding*). Certains ARN jouent aussi un rôle catalytique.

### FOCUS

#### Les ribozymes : les premières enzymes ?

Les **ribozymes** sont des acides ribonucléiques qui sont capables de catalyser des réactions chimiques comme les enzymes (d'où leur nom, mot-valise suggérant une fusion entre acide ribonucléique et enzyme). Cette capacité catalytique (impliquant donc une préservation de l'intégrité de la molécule d'ARN après réaction) est intimement liée au repliement de ces acides ribonucléiques particuliers, conduisant à une structure en trois dimensions dans l'espace. Leur découverte remonte aux années 1980 par Sidney Altman et Tom Cech. Il existe des ribozymes particuliers comme le ribosome dont la partie catalytique est composée uniquement d'ARN ou le splicéosome. Leur découverte a soulevé l'hypothèse du « monde à ARN ».



## 2 L'architecture des génomes procaryotes et eucaryotes

### 2.1 Le nucléoïde bactérien

#### Définition

Le **nucléoïde** est une région du cytoplasme des bactéries contenant le chromosome bactérien (ADN en général circulaire double brin chez une majorité de procaryotes) compacté par l'action de protéines. Cette région n'est pas délimitée par une membrane (contrairement aux eucaryotes qui possèdent un noyau). Cet ADN est toutefois rendu compact par un mécanisme dit de super-enroulement ; sa longueur varie en fonction du type de bactéries mais atteint souvent plusieurs millions de paires de bases. Certaines bactéries présentent parfois plusieurs copies. Il peut parfois être appelé génophore.

Des protéines structurales (NAP ou *Nucleoid-Associated Proteins*) s'associent au nucléoïde et le compactent en formant des super-enroulements. Les machineries protéiques de réplication et de transcription contribuent aussi à cette compaction.

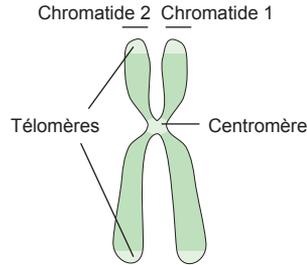
### 2.2 La chromatine eucaryote – organisation du génome nucléaire

#### Définitions

La **chromatine** est une structure nucléaire spécifique des eucaryotes qui peut être sous forme compactée (Figure 1.9) ou décompactée. Deux catégories de protéines participent à la compaction de l'ADN : les histones et les non-histones.

L'ADN eucaryote est associé à des histones sous forme de nucléosomes. Le **nucléosome** est un complexe globulaire composé de quatre paires d'histones (2A, 2B, 3, 4) autour duquel s'enroulent 146 paires de bases d'ADN. Il constitue le premier niveau de compaction de la chromatine et se répartit sur l'ensemble de l'ADN (à l'exception de l'ADN mitochondrial). Des niveaux de compaction supérieurs existent (§ 2.2.2).

La chromatine forme des **chromosomes** compacts lors de la mitose. Ceux-ci comportent des **télomères** (ou extrémités protectrices) et un centre appelé **centromère** (Figure 1.9). Après réplication, un chromosome est ainsi constitué de deux **chromatides** associées entre elles par un centromère constitué de nombreuses séquences répétées.

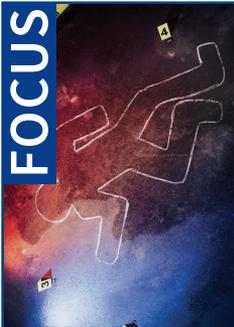


**Figure 1.9**  
Schéma illustrant l'architecture d'un chromosome

### 2.2.1 Les séquences répétées

Le génome humain (3 milliards de paires de bases ou pb) ne contient que 2 % de séquences codant des protéines. La majorité des génomes contiennent en effet des séquences répétées, classées en différentes catégories :

- les **séquences hautement répétées** (10 % du génome) ou **satellites**, réparties en microsattellites (1-4 pb), mini-satellites (5-16 pb) ou satellites (171 pb). Micro- et mini-satellites constituent des marqueurs utiles en criminologie ;
- les **séquences moyennement répétées** qui couvrent 50 % du génome humain ;
- les **gènes multi-copies** dont le nombre de copies peut aller jusqu'à 1 000 par cellule. Les plus connus sont les gènes des histones répétés plus de 10 fois chacun et les gènes des ARN ribosomiques et de transfert (disposés en tandem).



#### L'utilisation de l'ADN dans les enquêtes

La nature des séquences répétées fait que l'ADN polymérase (§ 3.1) commet des erreurs de réplication, créant de fortes variations interindividuelles ou polymorphismes vis-à-vis du **nombre** de répétitions de chaque satellite. Chaque individu se caractérise donc, pour chaque satellite, par un nombre de répétitions donné : c'est son empreinte ADN.

À l'aide de prélèvements biologiques (salive, sperme), la détermination d'une carte génétique par individu (donnant un nombre de répétitions spécifique par satellites) est possible. En France, on mesure la taille de 13 régions (ou loci). Quand deux empreintes ADN correspondent, la probabilité de se tromper est de 1 sur  $10^{18}$ .

### 2.2.2 Hétérochromatine et euchromatine

La chromatine peut aussi se définir structurellement du fait de sa coloration plus ou moins sombre lorsqu'elle est visualisée au microscope. Ainsi, on distingue :

- une **hétérochromatine** foncée, qui correspond à des régions chromosomiques fortement condensées et, par conséquent, peu actives sur le plan transcriptionnel. Elle se caractérise souvent par une méthylation de l'ADN au niveau des cytosines.

Elle peut être constitutive (c'est-à-dire constante, par exemple dans les zones centromériques et télomériques) ou facultative (c'est à dire transitoire et donc susceptible de devenir de l'euchromatine) ;

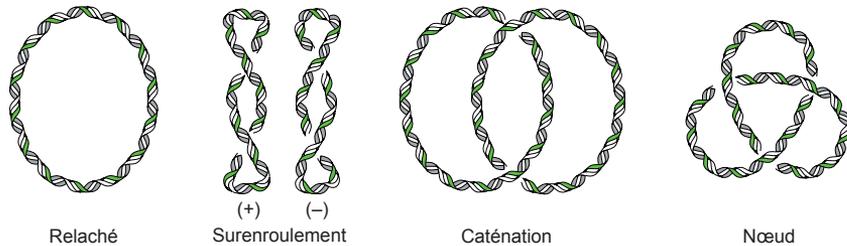
- une **euchromatine** correspondant aux zones de chromatine peu compactes et actives sur le plan transcriptionnel. Elle se caractérise par un niveau de méthylation de l'ADN faible.

### 2.2.3 Super-enroulements du génome eucaryote

Du fait de sa compaction, l'ADN génomique nucléaire forme des enroulements (Figure 1.10), par exemple lors des processus de réplication et de transcription, qui nécessitent parfois l'intervention d'enzymes permettant le relâchement des tensions : les **topoisomérases**.

**Figure 1.10**

Quelques exemples de super-enroulements de l'ADN (attention, chez l'être humain l'ADN génomique n'est pas circulaire)



### 2.2.4 Les génomes mitochondriaux et chloroplastiques

Le noyau n'est pas le seul compartiment cellulaire contenant de l'ADN. À titre d'exemple, la mitochondrie possède, chez l'être humain un ADN fonctionnel circulaire de 16 kpb (kilo paires de bases) codant certaines des protéines de la chaîne respiratoire, des ARNr et ARNt (ce qui permet de réaliser une traduction intramitochondriale). Dans les chloroplastes des végétaux, l'ADN, lui aussi circulaire, fait environ 150 kpb et code de nombreuses protéines photosynthétiques.

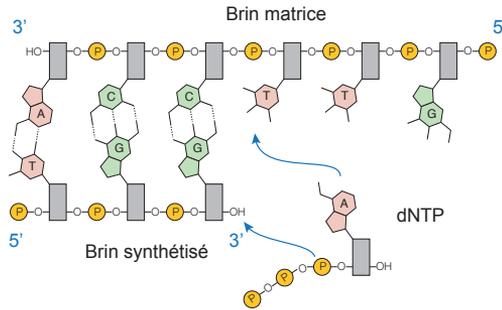
## 3 La réplication

La division cellulaire est un processus qui permet d'assurer la prolifération des cellules en vue de la formation d'un organisme ou du renouvellement d'un tissu. Elle est intimement associée à la réplication de l'ADN qui se déroule au cours de la phase S (synthèse) de l'interphase.

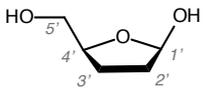
### 3.1 Mécanismes moléculaires

La réplication de l'ADN est la formation, à partir d'une molécule double brin, de deux molécules double brin identiques. Au cours du processus, l'ADN subit une séparation des deux brins. Ceci permet la synthèse, sur chaque brin séparé, d'un **brin de séquence complémentaire** et d'**orientation antiparallèle**, dans le sens  $5' \rightarrow 3'$ . On parle ainsi de mode de réplication **semi-conservatif** (démonstré en 1958 par Meselson et Stahl). L'enzyme clé de la réplication est l'ADN

**polymérase** qui synthétise le brin complémentaire au brin matrice par l'incorporation de dNTPs : ainsi, l'extrémité 5'-triphosphate de chaque nouveau dNTP incorporé forme une liaison phosphodiester avec l'extrémité 3'-OH du brin en cours de synthèse (Figures 1.4 et 1.11). Le dNTP complémentaire à la base en regard du brin matrice est incorporé grâce à l'énergie apportée par l'hydrolyse des liaisons phosphoanhydres (le dNTP incorporé perd ainsi deux groupements phosphate). Cette activité nécessite la présence d'ions  $Mg^{2+}$  comme cofacteurs qui se fixent sur les groupes phosphate des dNTP en cours d'incorporation et de l'ADN comme matrice.



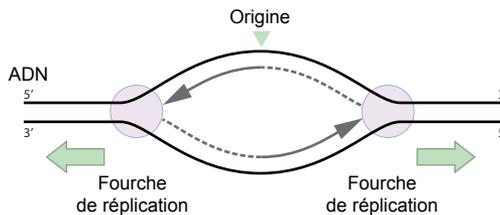
**Figure 1.11**  
Réaction catalysée par l'ADN polymérase



■ Structure du 2',3'-didésoxyribose

Dans le cas où le nucléoside triphosphate est didésoxy en position 2' et 3', son incorporation bloque la poursuite de la réplication. Il n'y a plus de fonction alcool libre en position 3' pour fixer un nouveau nucléotide. Cette propriété est utilisée dans certaines méthodes de séquençage de l'ADN.

La direction de l'incorporation se fait dans le sens 5' → 3' du brin néosynthétisé. Celle-ci nécessite une décondensation initiale de l'ADN qui permet à l'ADN polymérase d'accéder au brin matrice, lu dans le sens 3' → 5' (Figure 1.12). Cette zone de décondensation est appelée **œil de réplication** eu égard à sa structure particulière.

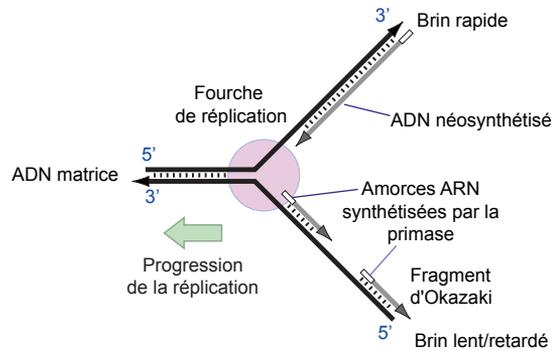


**Figure 1.12**  
Représentation de l'œil de réplication avec les deux fourches de réplication

Lors de l'ouverture de l'œil de réplication, un des brins matriciels peut être lu sans discontinuité et produire en continu le brin néosynthétisé d'ADN. En revanche le second brin matriciel est découvert au fur et à mesure de l'ouverture de la **fourche de réplication**, et conduit à une synthèse alternant pauses et polymérisations fragmentées (Figure 1.13). Au niveau de chaque fourche, sont donc observées

une synthèse continue (brin rapide) et une synthèse discontinue (brin lent) aussi appelée **fragments d'Okazaki**. Un autre élément essentiel à prendre en compte est la synthèse d'amorces ARN qui fournit les 3'-OH libres nécessaires au démarrage de l'ADN polymérase pour les synthèses continue et discontinue (Figure 1.13). Les amorces ARN sont éliminées avant liaison des différents fragments, par l'activité exonucléasique de l'ADN polymérase.

**Figure 1.13**  
Représentation  
détaillée d'une  
fourche de  
réplication montrant  
à la fois la synthèse  
continue (brin rapide)  
et discontinue (brin  
lent impliquant  
plusieurs fragments)



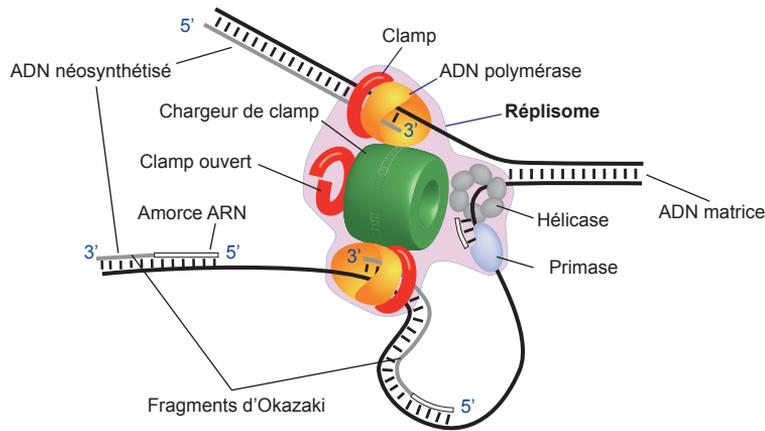
Les réplifications procaryotes et eucaryotes partagent donc des mécanismes généraux communs (utilisés dans la technique de séquençage qui permet de déterminer la séquence de molécules d'ADN) mais compte tenu de leur organisation génomique particulière, des différences marquées existent.

### 3.2 La réplication procaryote

L'organisme procaryote modèle est *Escherichia coli*. Son génome comprend une seule molécule d'ADN double brin circulaire : le chromosome bactérien. La réplication débute au niveau de sites particuliers de 245 pb appelés **Ori** (pour Origine de réplication) dont le nombre est variable (un seul site chez *E. coli*). Un complexe multi-protéique, le **réplisome**, s'organise au niveau de l'Ori autour d'une protéine appelée **chargeur de clamp** : il comprend 1) une hélicase qui rompt les liaisons hydrogène entre les deux brins d'ADN et crée la fourche de réplication, 2) une primase qui synthétise les amorces ARN, 3) deux ADN polymérases (une pour chaque synthèse continue et discontinue) associées à des clamps stabilisateurs (Figure 1.14).

Les bactéries expriment jusqu'à cinq ADN polymérases (I-V) aux fonctions plus ou moins redondantes. La principale enzyme chez les procaryotes, l'**ADN polymérase III** possède aussi une activité de correction (ou exonucléasique 3' → 5') permettant d'éliminer un nucléotide mal incorporé, ce qui arrive environ une fois tous les 100 000 nucléotides. Avec cette correction, le niveau d'erreur est limité à 1 nucléotide tous les 10 millions. Sa vitesse de réplication (processivité) est de l'ordre de 1000 nucléotides par seconde.

Figure 1.14  
Le réplisome



Enfin, les fragments discontinus sont transformés en un unique fragment continu : les amorces ARN sont dégradées par l'ADN polymérase I dans le sens 5' → 3' qui les remplace par des fragments d'ADN complémentaires à la matrice. Les fragments d'ADN discontinus sont ensuite liés entre eux par une **ligase**.

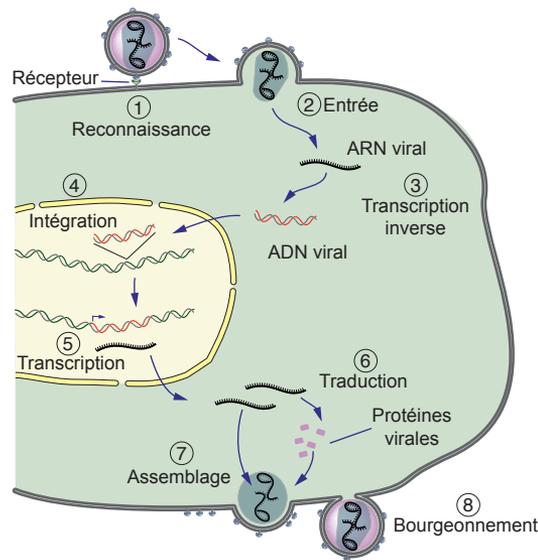
### 3.3 La réplication eucaryote

Quelques caractéristiques la distinguent de la réplication procaryote :

- le nombre d'Ori est beaucoup plus grand car les chromosomes eucaryotes sont plus grands que le chromosome bactérien. Les complexes ORC (*Origin Recognition Complex*) fixent et ouvrent les Ori ;
- contrairement à la réplication bactérienne, les processus de synthèse continue et discontinue sont assurés par des complexes différents (mais se déroulent quand même en même temps) ;
- trois ADN polymérases interviennent :  $\gamma$  (dans la mitochondrie),  $\delta$  et  $\epsilon$ . Ces deux dernières enzymes possèdent une activité correctrice exonucléasique 5' → 3' ;
- des mécanismes particuliers se mettent en place pour répliquer les extrémités (ou télomères) ainsi que pour assembler les fragments d'Okazaki successifs.

### 3.4 La réplication virale

La réplication virale suit les mêmes mécanismes que les réplifications bactérienne et eucaryote. Le virus utilise en général la machinerie de la cellule qu'il infecte. Le génome viral est constitué d'ADN ou d'ARN : ainsi pour le VIH, virus à ARN simple brin, le virus se lie à ses cellules cibles par le biais d'un récepteur exprimé à la membrane de ces dernières. Internalisé, il libère son génome viral qui subit une transcription inverse (ou rétrotranscription) en ADN double brin puis est intégré au génome de l'hôte (et peut ainsi s'y répliquer si la cellule se divise). La transcription de cet insert fournit de nouvelles molécules d'ARN, alors utilisées en tant que génome viral (Figure 1.15).



**Figure 1.15**  
Mécanisme  
d'infection d'une  
cellule eucaryote par  
le VIH

Le mécanisme de transcription inverse a été détourné en biotechnologie pour produire de l'ADN complémentaire (ADNc) à partir d'ARN, utilisé dans nombreuses applications (PCR, séquençage...).

### 3.5 Mécanismes de réparation

L'ADN est fréquemment endommagé, par exemple au cours de la réplication ou par des attaques de natures diverses comme la production d'espèces réactives de l'oxygène, des polluants, des rayonnements ultra-violetes ou ionisants... En fonction de la nature de la lésion, le mécanisme de réparation n'est pas le même et n'implique pas la même batterie de protéines. Le tableau 1.2 rassemble de manière synthétique ces correspondances.

**Tableau 1.2** Correspondances entre nature de la lésion et de la réparation

	Nature de la lésion	Nature de la réparation
Réparation directe	Dimères de T, 6-O-méthyl-G	Réversion de la lésion
Réparation par excision de base	Base anormale (U, T-glycol...)	Remplacement de nucléotide
Réparation par excision de nucléotides	Lésions étendues sur un brin	Segment de brin
Réparation des mésappariements	Erreurs de réplication	Segment de brin
Réparation par recombinaison	Cassures double-brin	Recopie à partir du chromosome intact
Jonction d'extrémités non homologues	Cassures double-brin	Suture du chromosome