

Université A.MIRA Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Licence Génétique

Génétique des Eucaryotes

Chargée du module:
Dr. OURABAH A. epse BOUDJOUAN

2023-2024

Chapitre I

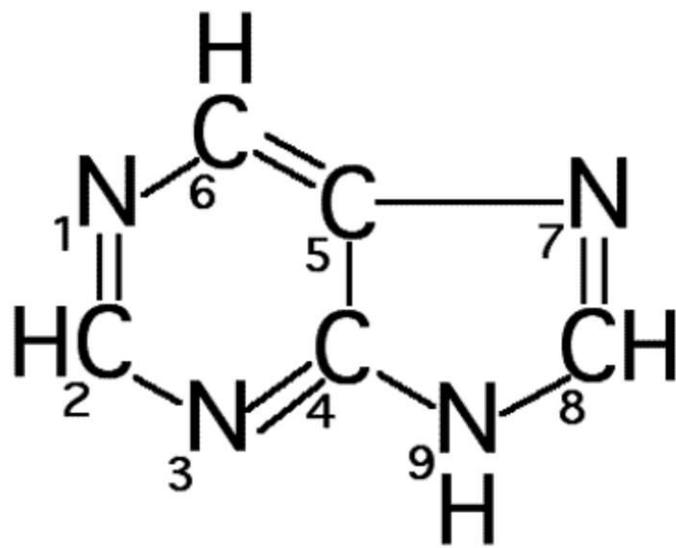
Constitution et dynamique du matériel génétique eucaryotes

1.1. LES COMPOSANTS DES ACIDES NUCLÉIQUES

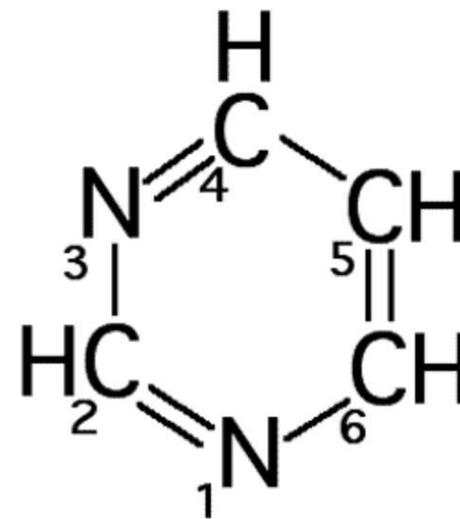
La structure des nucléotides

- Les acides nucléiques (ADN ou ARN) sont des macromolécules composées d'un enchainement d'unités structurales appelées **nucléotides**. Ce sont donc des **polynucléotides**.
- A l'état libre , chaque nucléotide est constitué:

- D'une base azotée, qui peut être une purine (composée de 2 hétérocycles azotés) ou une pyrimidine (un seul hétérocycle azoté)

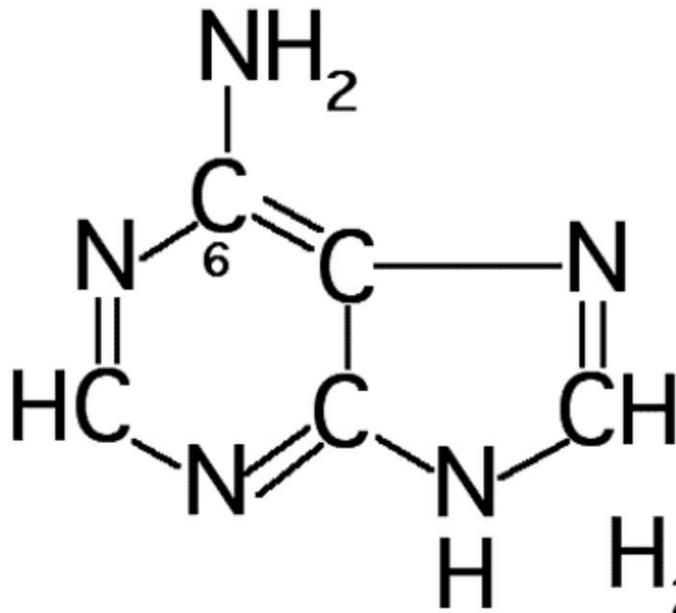


Purine

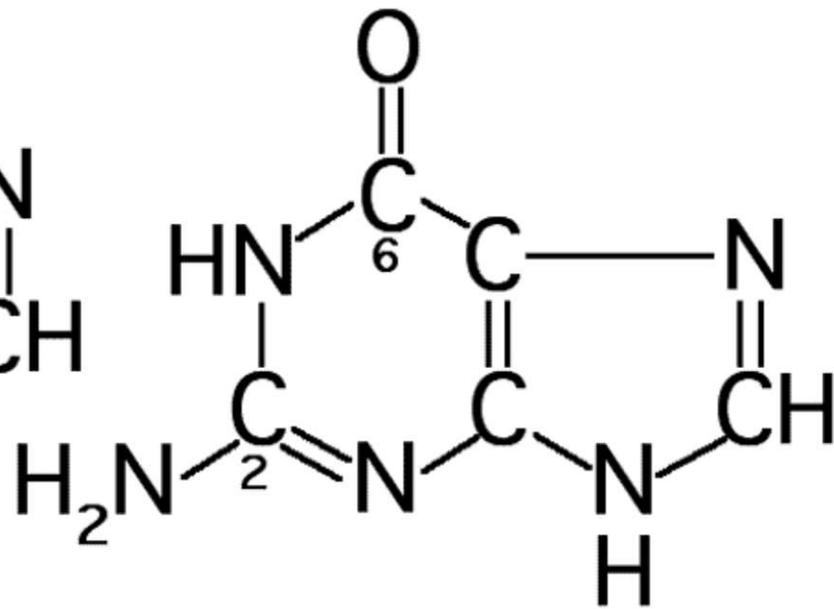


Pyrimidine

BASES PURIQUES

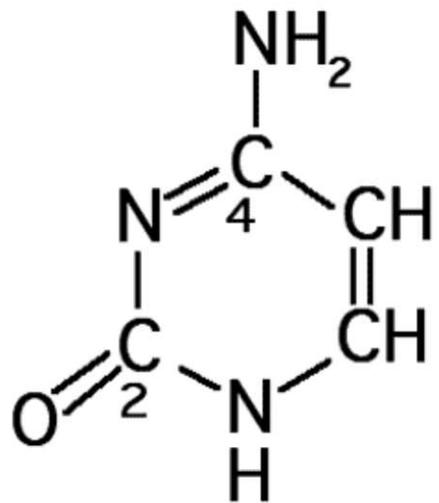


Adénine

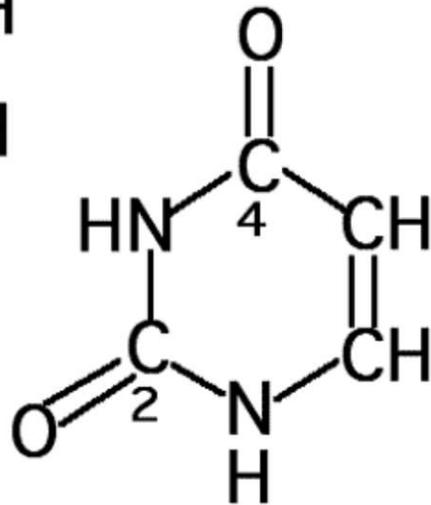


Guanine

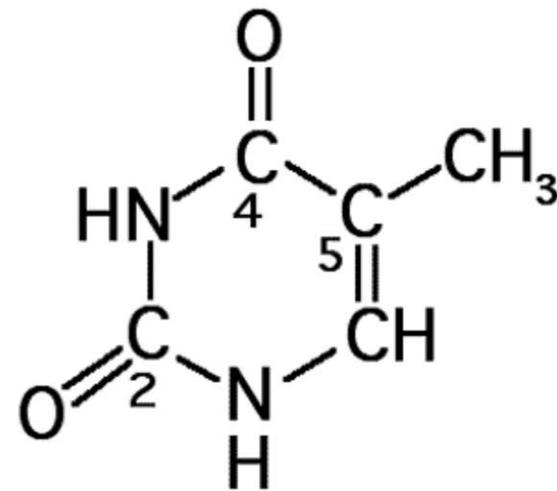
BASES PYRIMIDIQUES



Cytosine



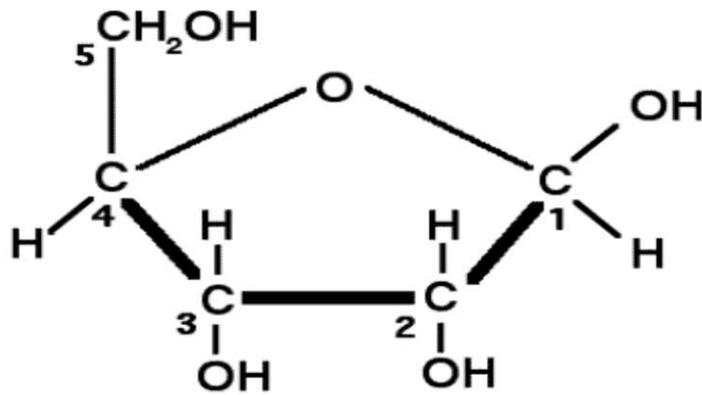
Uracile



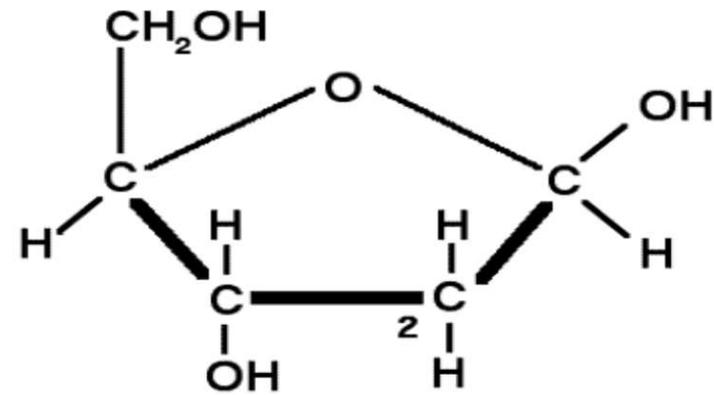
Thymine

➤ D'un pentose (ose à 5 atomes de C)

✘ Ribose, désoxyribose

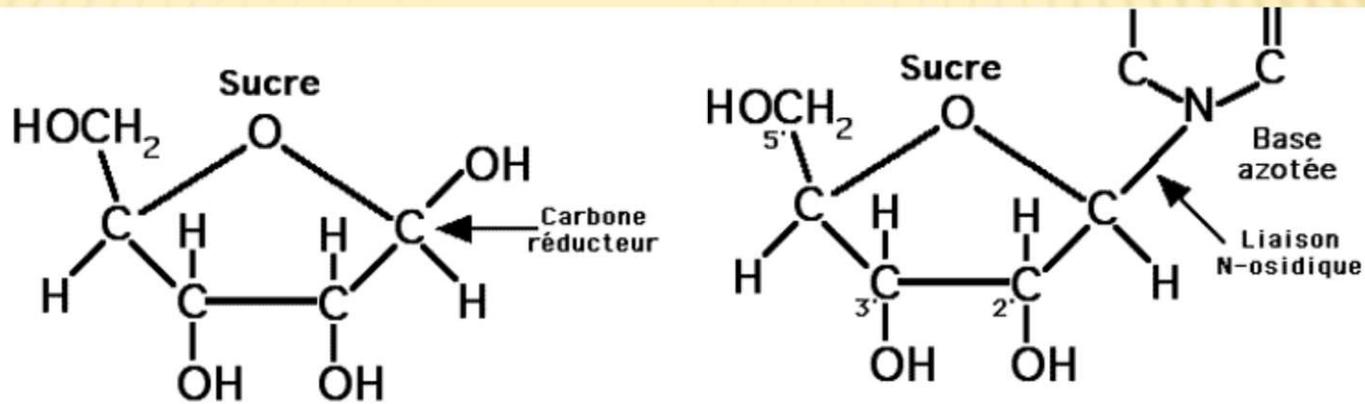


β -D-Ribose

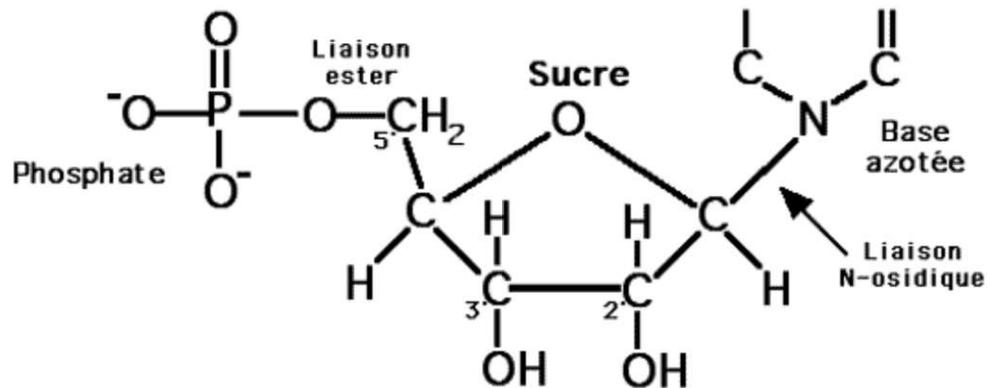


2-désoxy- β -D-Ribose

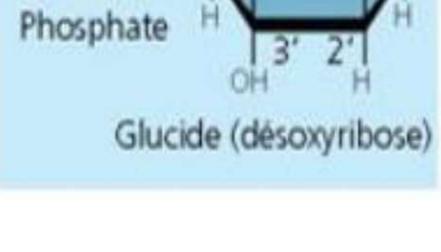
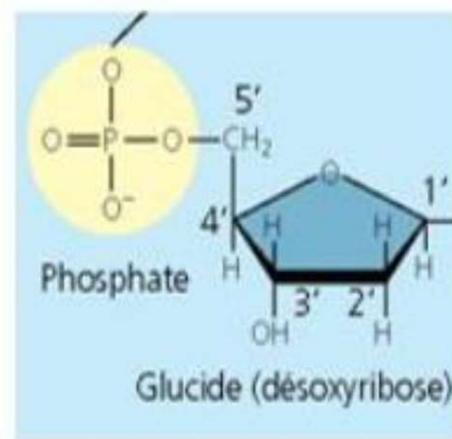
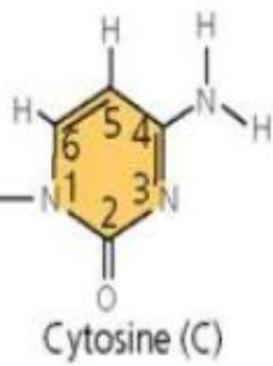
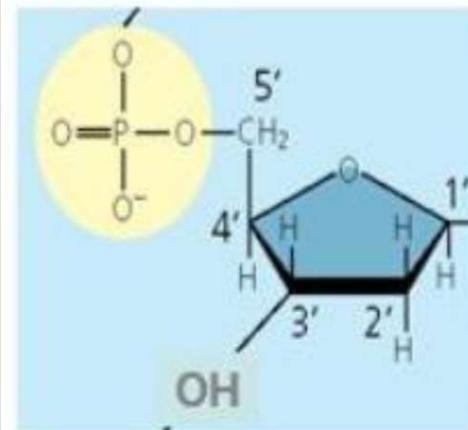
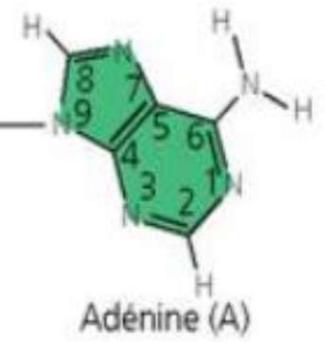
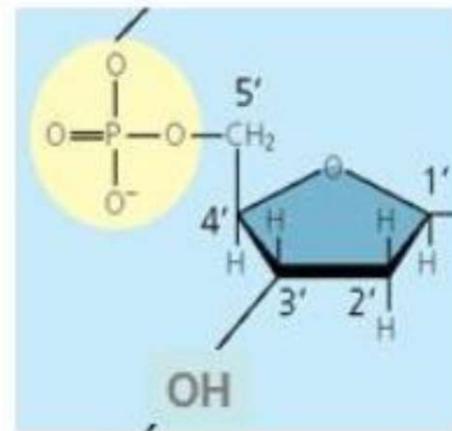
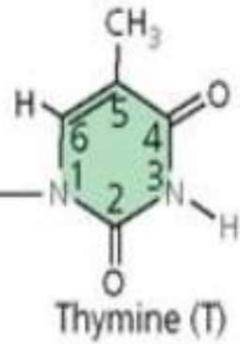
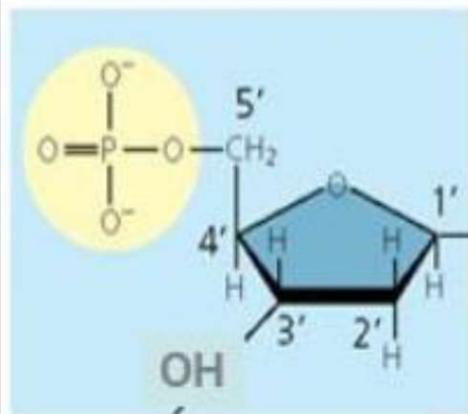
NUCLÉOSIDES ET NUCLÉOTIDES



BASE + SUCRE = NUCLÉOSIDE



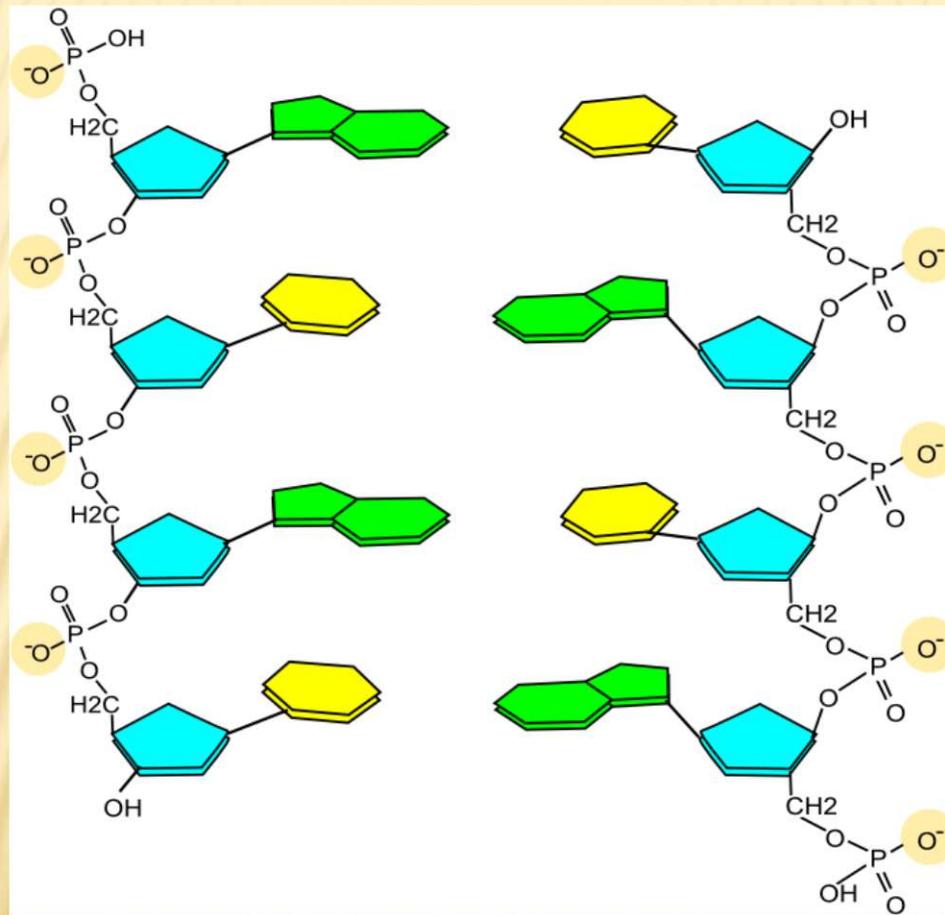
BASE + SUCRE + PHOSPHATE = NUCLÉOTIDE



LA STRUCTURE DES POLYNUCLÉOTIDES

- ✗ Le polymère est fait d'un squelette alterné de groupements phosphate et de (desoxy)riboses. Les bases sont accrochées sur le côté.
- ✗ pH = 7, la molécule est chargée négativement.
- ✗ Les liaisons se font en 3' et en 5'.
- ✗ Le polymère d'ADN simple brin est orienté.

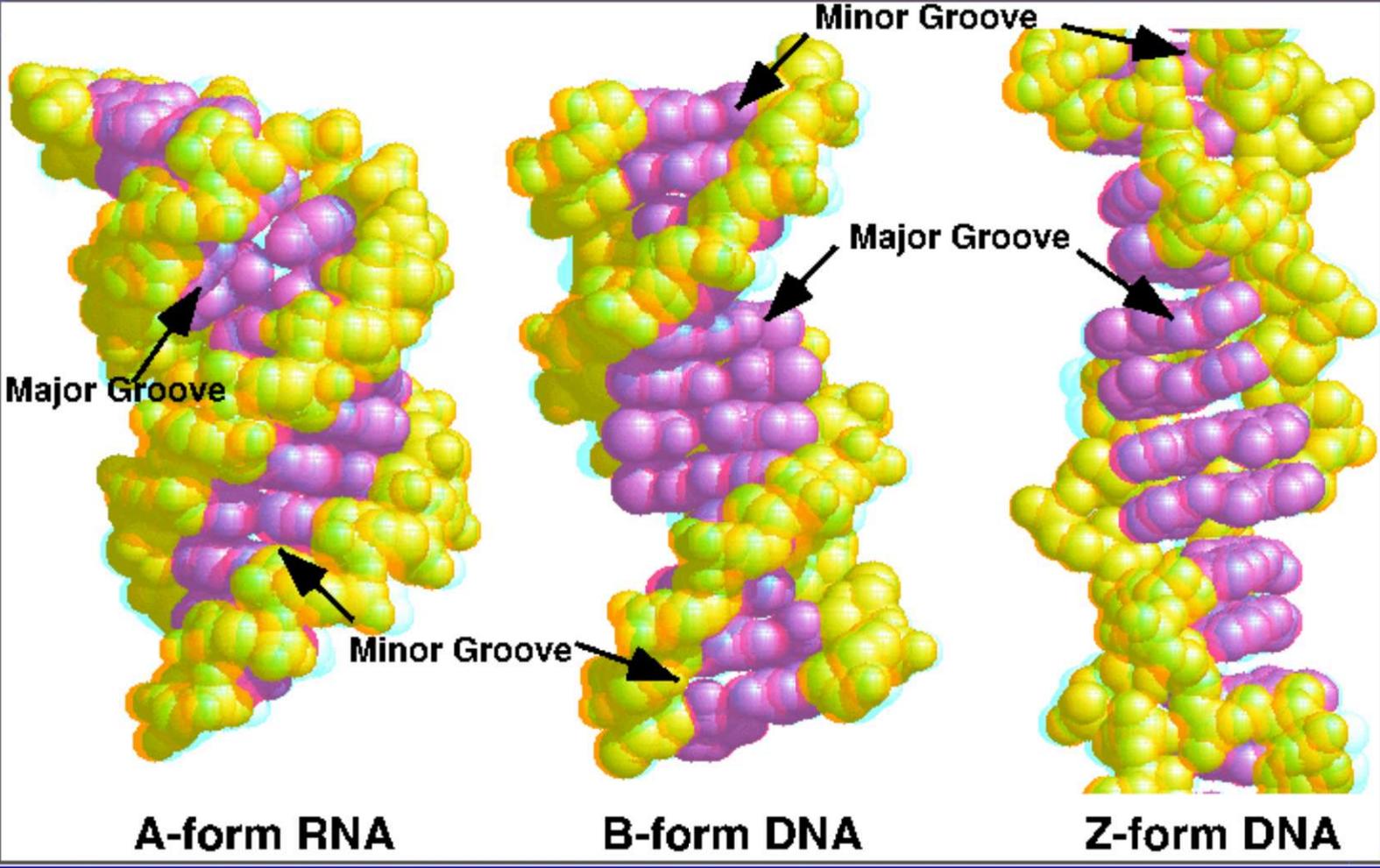
✗ L'ADN est chargé négativement



LA STRUCTURE EN DOUBLE HÉLICE

- ✘ Dans l'espace les deux brin d'ADN **antiparallèles** et **complémentaire** présentent une configuration **hélicoïdale**.

Elles s'enroulent autour d'un axe imaginaire pour constituer une double hélice à rotation droite (dans les formes A et B de l'ADN)

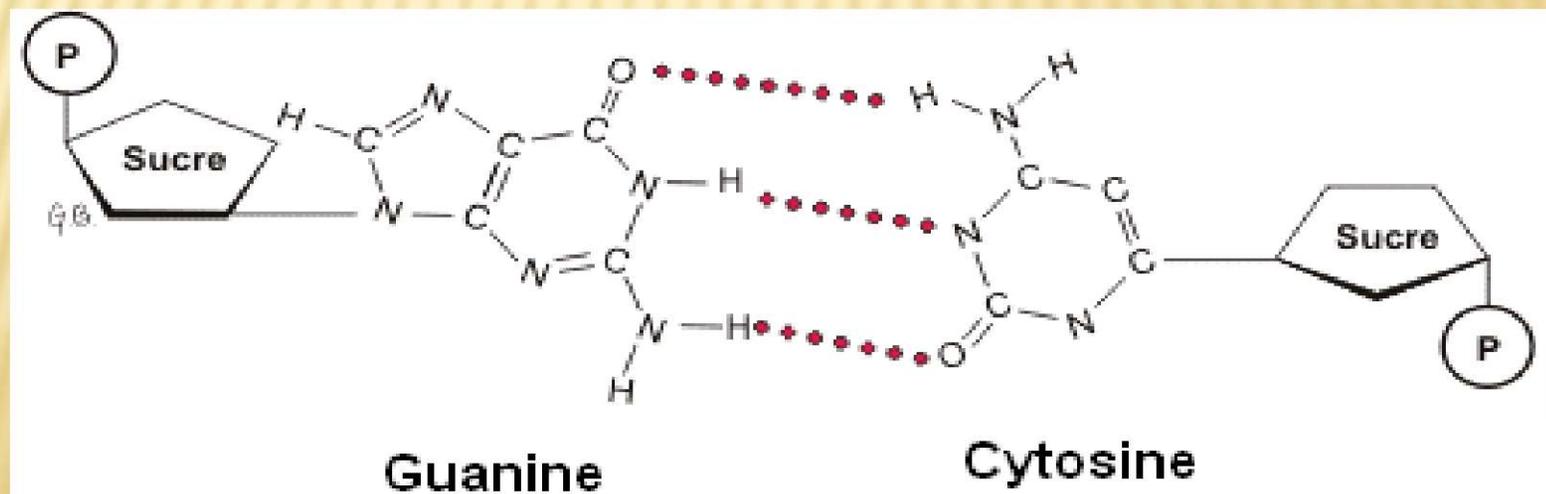
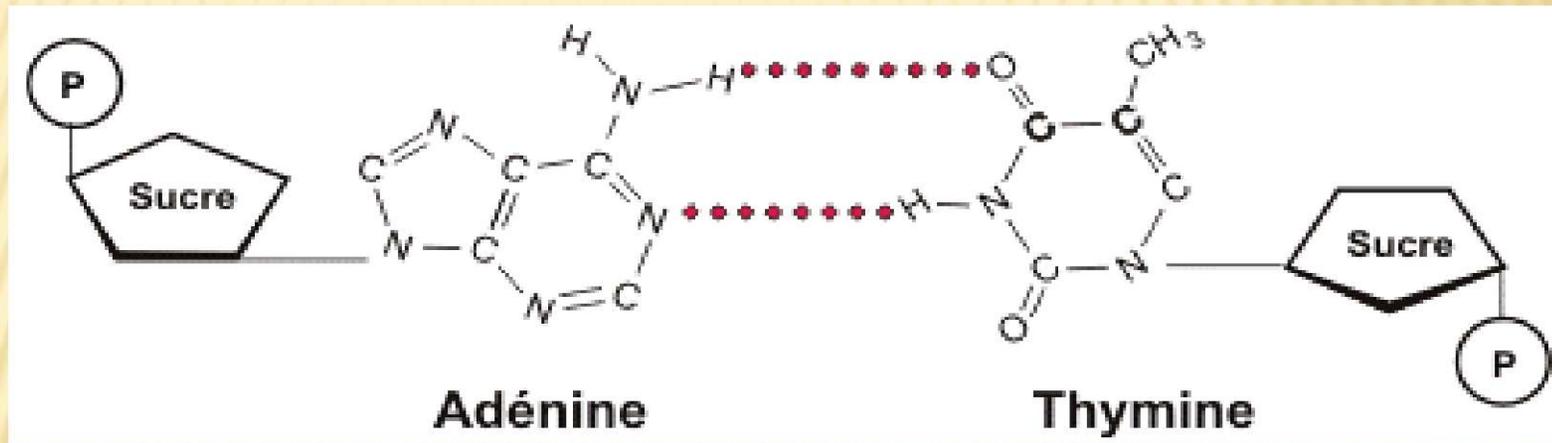


Caractéristiques des hélices A, B et Z

Propriétés	ADNA	ADNB	ADNZ
Direction de l'hélice	Côté droit	Côté droit	Côté gauche
pb par tour d'hélice	10.9	10	12
morphologie de l'hélice	Courte, large	Longue, fine	Allongée, fine
sillon majeur	très étroit et profond	large et d'épaisseur (profondeur)moyenne	aplatis sur la surface de l'hélice
sillon mineur	très large et peu profond	étroit et de profondeur moyenne	très étroit et très profond
l'inclinaison des bases a partir de l'axe de l'hélice	13°	1°	8.8°

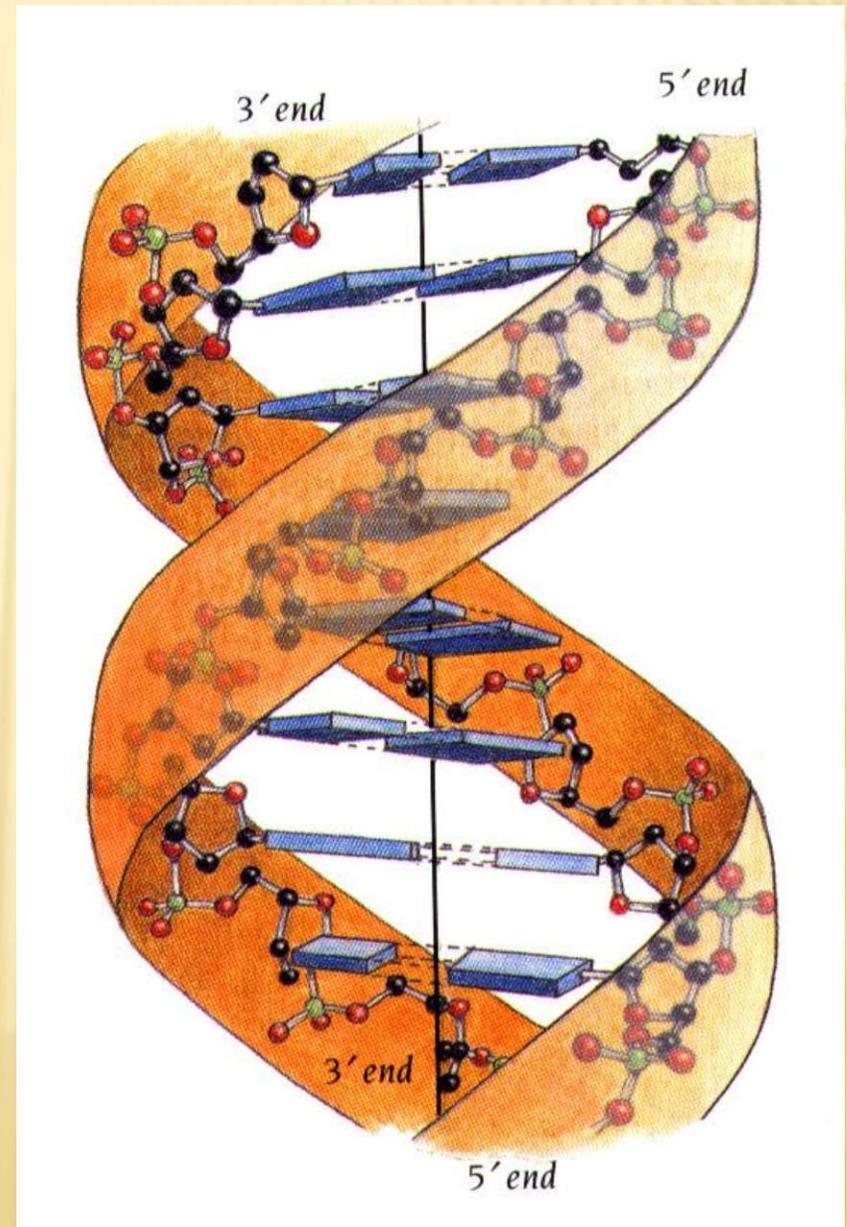
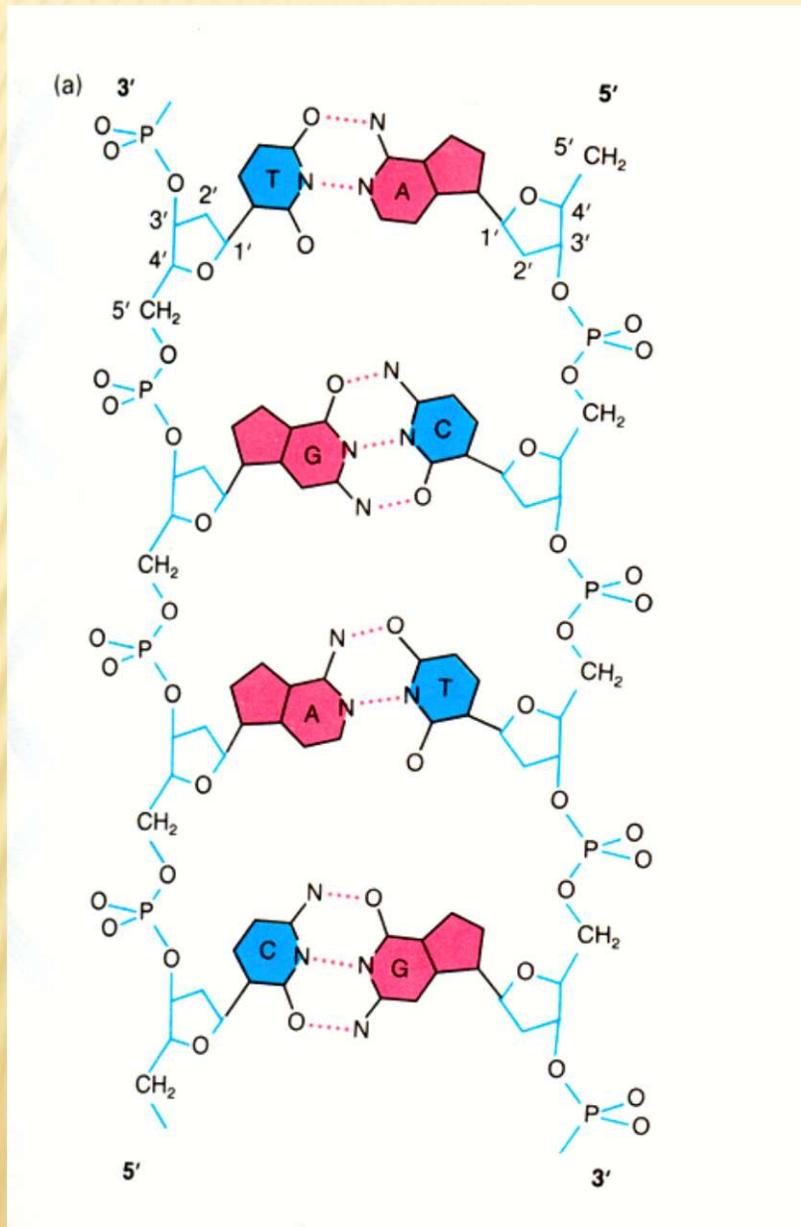
Une base purique est toujours associée a une base pyrimidique, a savoir :

- A avec T ou U avec 2 liaisons hydrogènes
- G avec C avec 3 liaisons hydrogènes



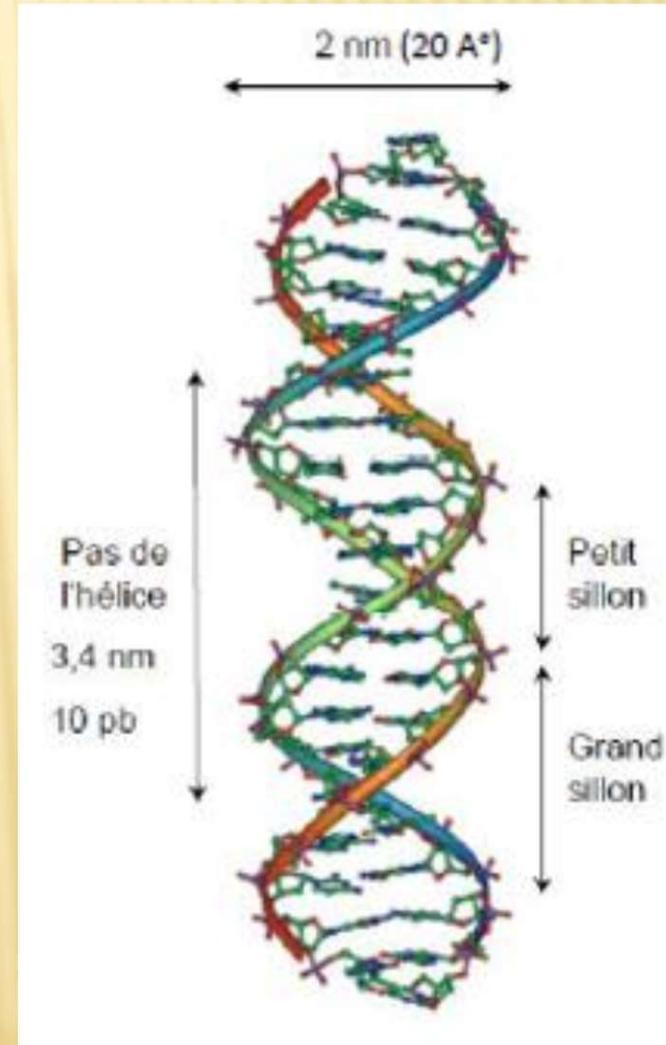
La loi de Chargaff est vérifiée dans un ADN **double brin** et elle montre la relation qu'il y a entre les 4 bases azotées. Erwin Chargaff a d'abord indiqué qu'il y a un rapport de 1:1 entre les bases purines (A+G) et les bases pyrimidines (T+C) contenue dans l'ADN d'une cellule **((A + G) = (C + T))**. Le rapport est constant dans toutes les espèces, mais pour différentes espèces, les % des différentes bases varieront également. Cela reflète la diversité génétique des différentes espèces. La seconde règle la concentration de A = T et la concentration de C = G (**%A=%T** et **%C=%G**) donc **A/T = 1 ; G/C = 1** et que **A+G/T+C=1**.

DANS LA DOUBLE HÉLICE, LES 2 BRINS COMPLÉMENTAIRE D'ADN SONT ORIENTÉS EN SENS INVERSE



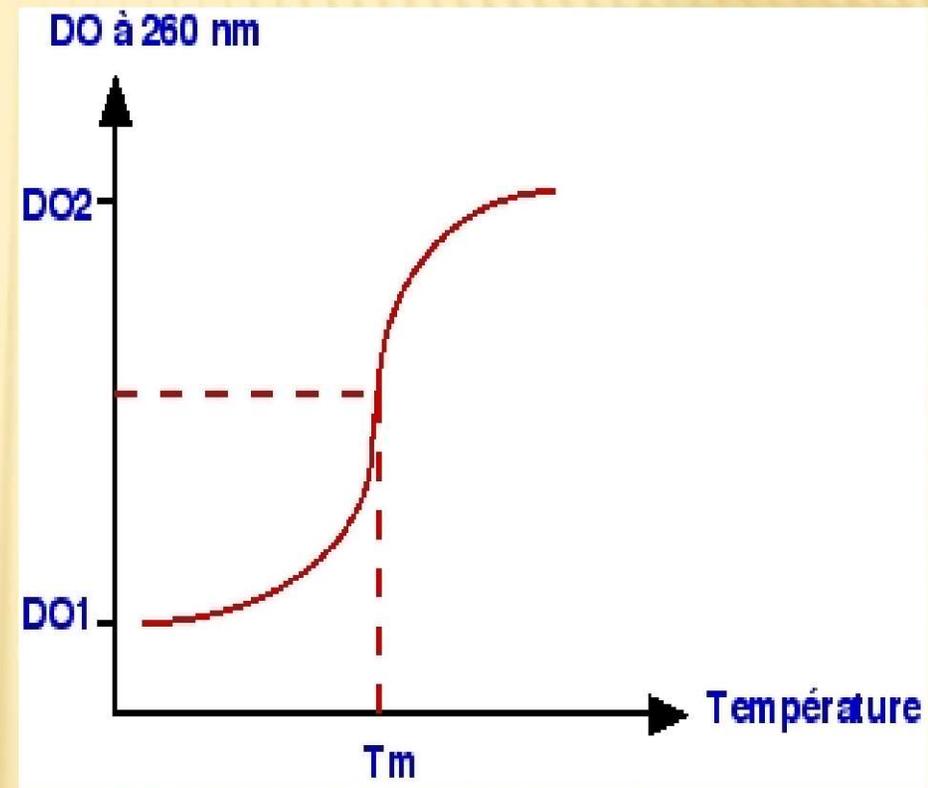
Caractéristique:

- La forme biologique la plus importante de l'ADN est l'ADN B;
- 10 paires de bases par tour de spire;
- Le pas de l'hélice = 3,4 nm;
- Le diamètre de l'hélice est de 2 nm (20 Å);
- Les bases puriques et pyrimidiques sont à l'intérieur de l'hélice
- Les groupements phosphates et les désoxyriboses sont à l'extérieur;
- Deux types de sillons appelés :
sillon majeur (1,2 nm) et sillon mineur (0,6 nm).
- Les paires de base sont séparés de 0,34nm

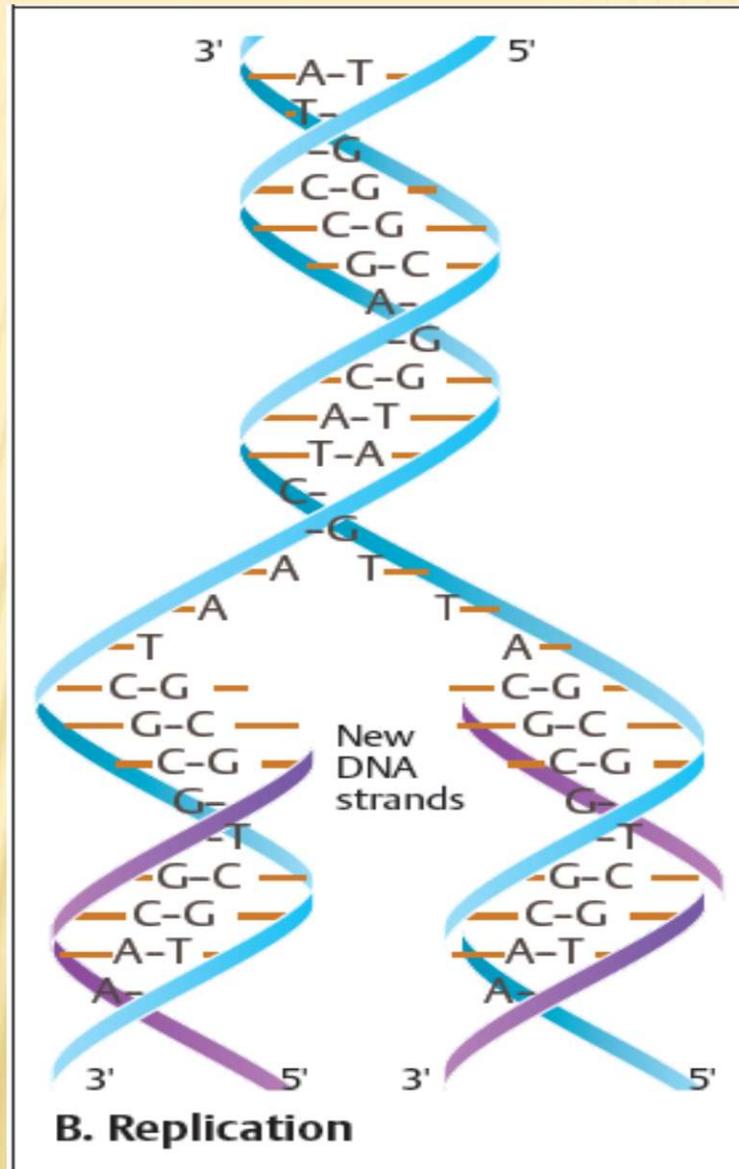


L'ADN absorbe la lumière à 260 nm (UV)

- ✗ La dénaturation de l'ADN se fait sous une certaine température qu'on appelle température de fusion (**T_m ou temperature of melting**). C'est la température pour laquelle 50% de la molécule est sous forme simple brin. Cette température dépend de deux paramètres : **le % de nucléotide CG et la taille de l'ADN**.
- ✗ Le chauffage des solutions d'ADN produit une augmentation d'absorbance à 260 nm. Ce phénomène correspond à la dénaturation de l'ADN bicaténaire en 2 brins d'ADN monocaténaire, d'où le doublement de densité optique.
- ✗ En jouant sur les conditions expérimentales (température) on peut entraîner l'hybridation de deux molécules d'ADN.



LA RÉPLICATION DE L'ADN



GÉNÉRALITÉS

La réplication est le processus par lequel la cellule copie son ADN avant de se diviser. Ce mécanisme est nécessaire pour la transmission du matériel génétique aux cellules filles. C'est un phénomène complexe et ordonne sous le contrôle de plusieurs enzymes, et de protéines dont les ADN polymérase.

Il s'agit d'un événement essentiel ou peuvent survenir des erreurs, c'est la raison pour laquelle il y a des mécanismes de contrôle complétés par des mécanismes de réparation de l'ADN.

La réplication est un processus commun chez les procaryotes et les eucaryotes se déroulant dans les cellules avant leur division.

La réplication se déroule pendant l'interphase avant toute division cellulaire. Elle se produit exactement au cours de la phase S (synthèse) de l'interphase chez les cellules eucaryotes.

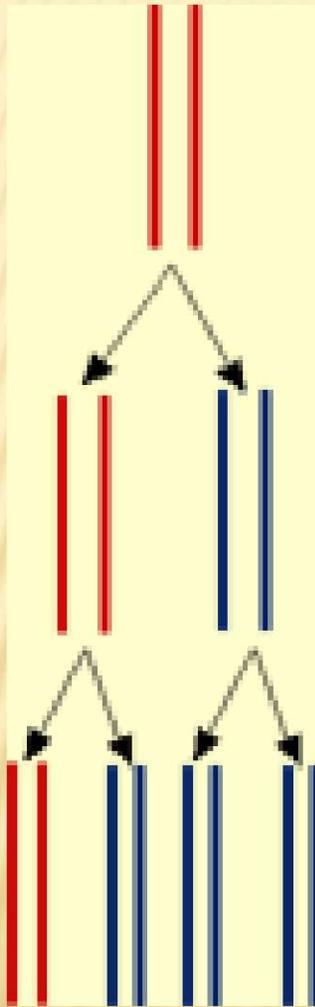
Elle est catalysée par un groupe d'enzymes et de protéines hautement spécifiques.

LE MÉCANISME DE RÉPLICATION D'ADN

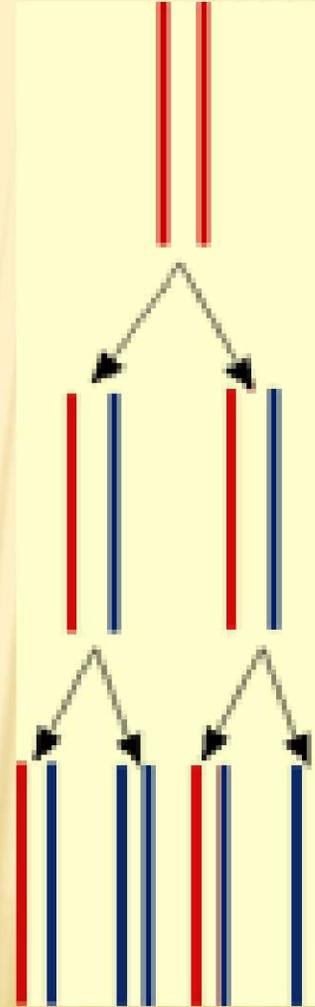
- ✗ Dans les années 1950, trois mécanismes différents ont été proposés pour la réplication d'ADN.
- ✗ **Théorie conservatrice** : Les deux brins parentaux restent intacts après la réplication d'ADN
- ✗ **Théorie Semi conservatrice** : Chacune des molécules d'ADN filles se compose d'un brin parental et d'un nouveau brin.
- ✗ **Théorie Dispersive** : Les molécules d'ADN parents et filles sont décomposées en fragments

Cette répllication est-elle conservative, semi conservative, ou dispersive?

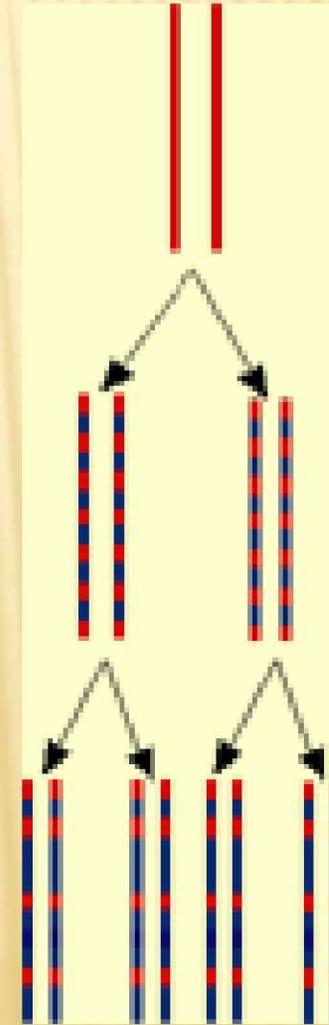
Répllication, les 3 hypothèses en compétition



Modèle conservatif

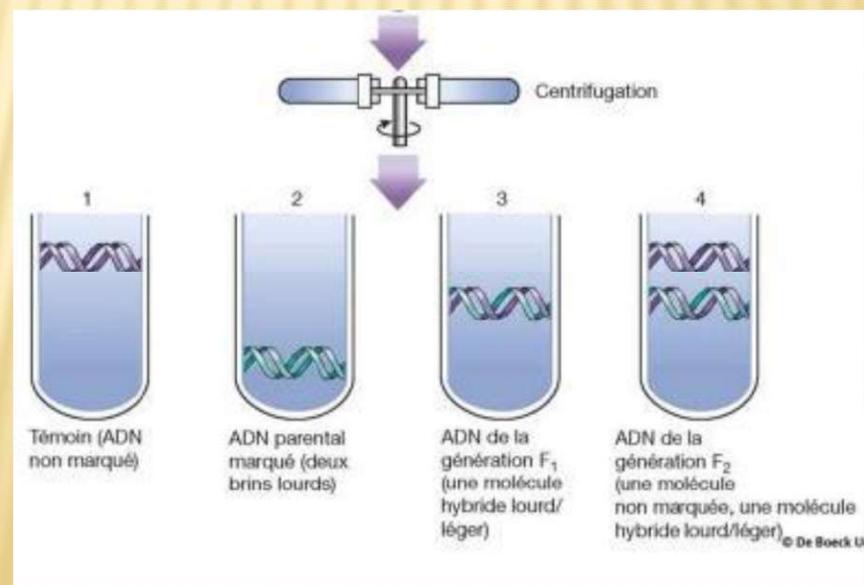
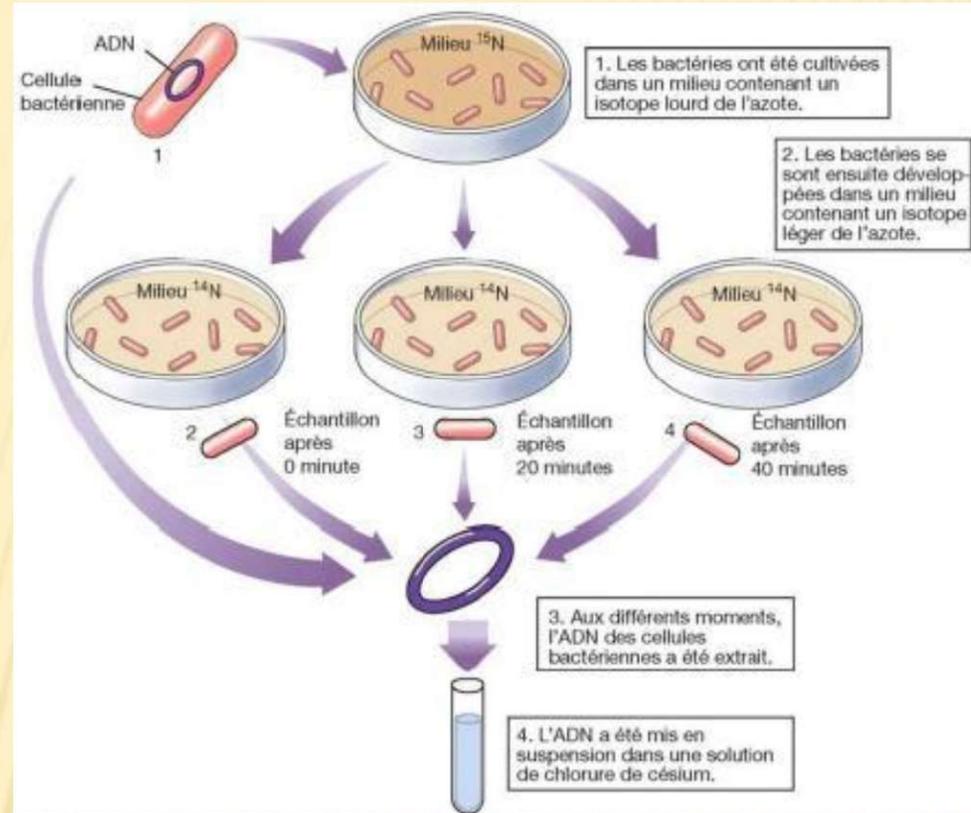


Modèle semi conservatif

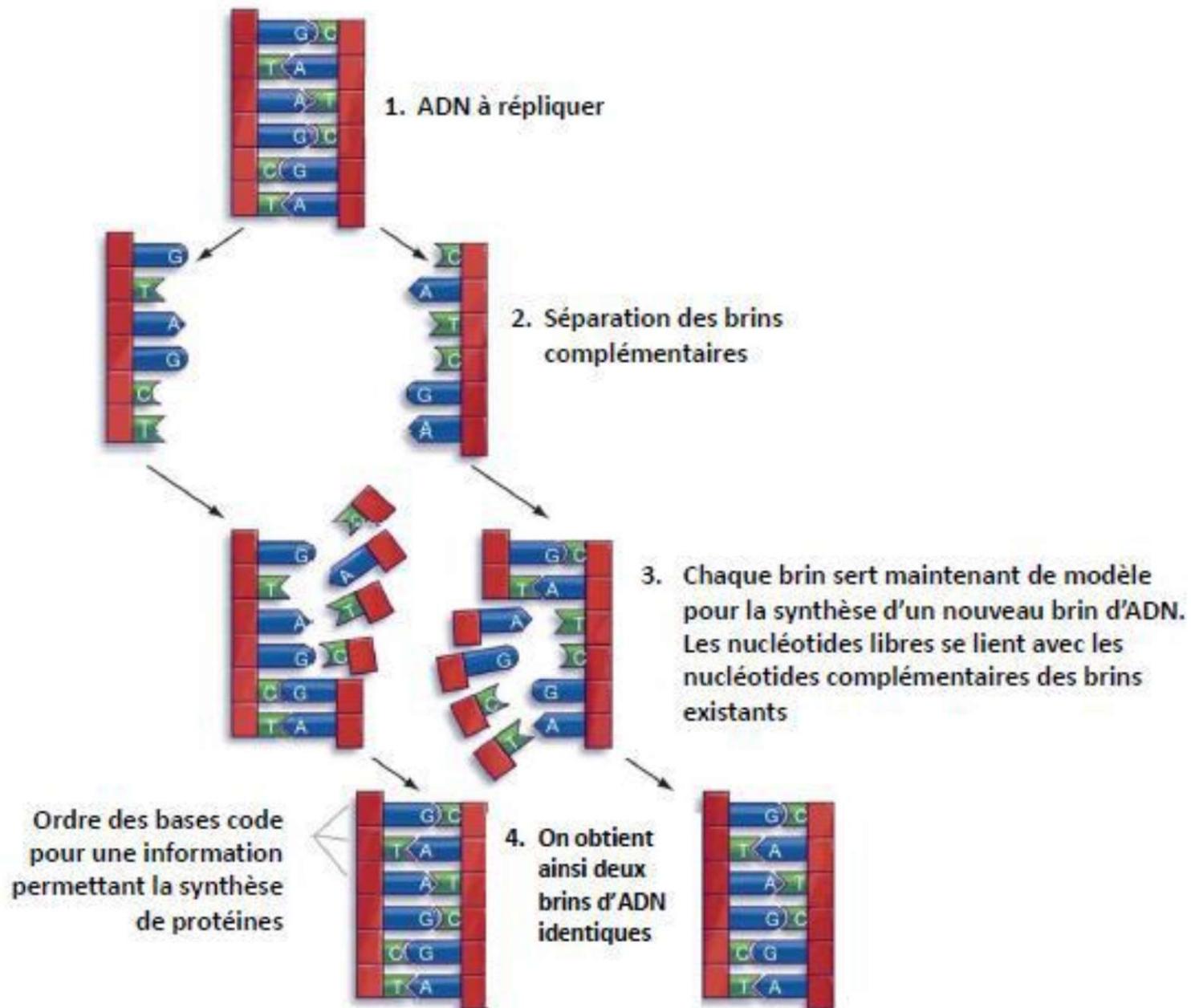


Modèle dispersif

Expérience de Meselson-Stahl



La réplication de l'ADN:



Caractéristiques de la réplication

1. Semi-conservatrice :

L'ADN se réplique selon un mode semi conservatif. Chaque cellule synthétisée présente un brin parental et un brin néo-synthétisé.

2. Orientée : Chaque brin parental est lu dans le sens $3' \rightarrow 5'$ et sert de matrice à la synthèse d'un brin complémentaire et antiparallèle, appelé brin fils ou brin néosynthétisé, synthétisé dans le sens $5' \rightarrow 3'$.

3. Bidirectionnelle : Les 02 brins d'ADN sont déroulés dans deux directions apposées et servent de matrice.

4. Semi discontinue : avec la synthèse d'un brin précoce et d'un brin tardif.

La synthèse de l'ADN se fait toujours dans le sens $5'$ vers $3'$ et le brin lu dans le sens inverse de la fourche et qui est dit brin discontinu.

-Chez les eucaryotes, la réplication est plus complexe. On compte environ 10^4 réplicons pour une cellule eucaryote.

-Chez l'homme, la vitesse de la réplication est environ 40 à 50 nucléotides /seconde. La vitesse de la réplication est beaucoup plus lente chez eucaryotes par rapport aux procaryotes.

LES ORIGINES DE RÉPLICATION

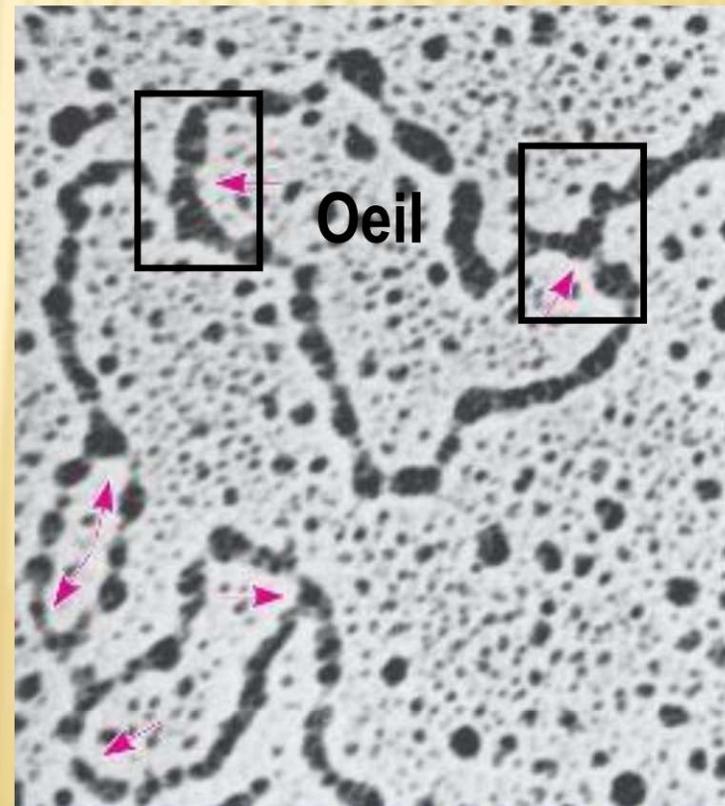
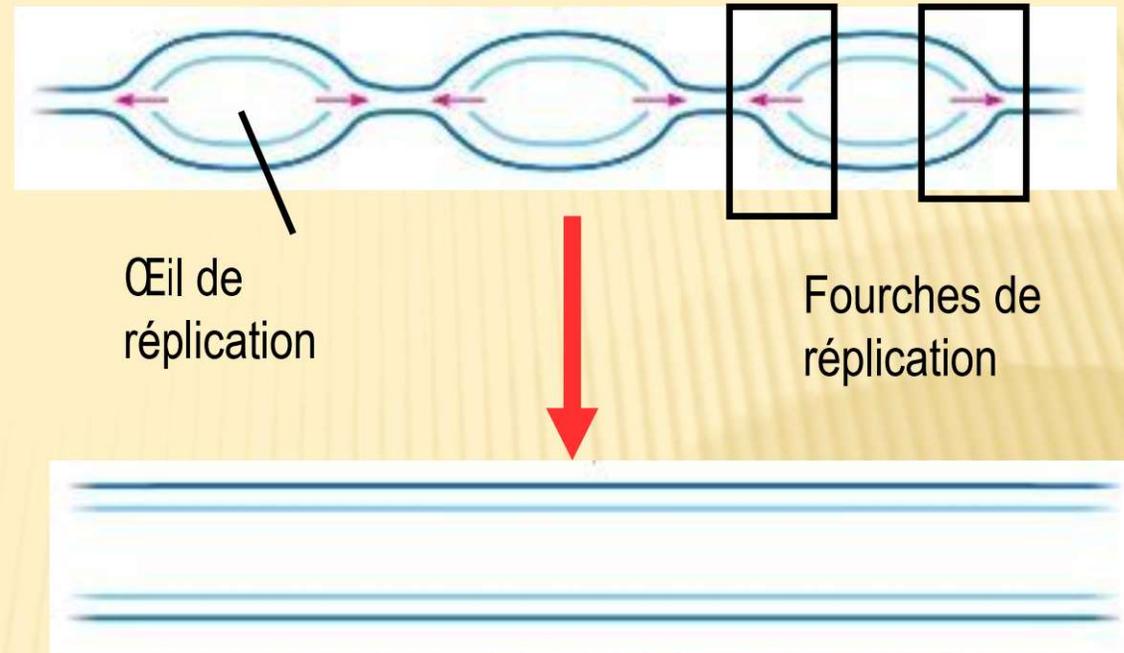
Chez les **procaryotes** (a), l'origine de la réplication est souvent unique et la réplication procède dans les deux orientations à partir de ce point.

Chez les **eucaryotes** (b), la réplication a lieu à partir d'origines multiples. Des expériences ont démontrées que chez la levure on retrouve environ 400 origines de réplifications réparties parmi les 16 chromosomes de cet organisme. Chez l'humain, on estime à plus de 10 000 le nombre de fourches de réplifications simultanées.

Humain

Des centaines, voire des milliers d'yeux de réplication s'ouvrent sur chacun des chromosomes linéaires.

La réplication se produit à l'extrémité de chaque œil (fourche de réplication) jusqu'à ce que toute la molécule ait été recopiée et que les yeux de réplication se soient rejoints.



Vitesse

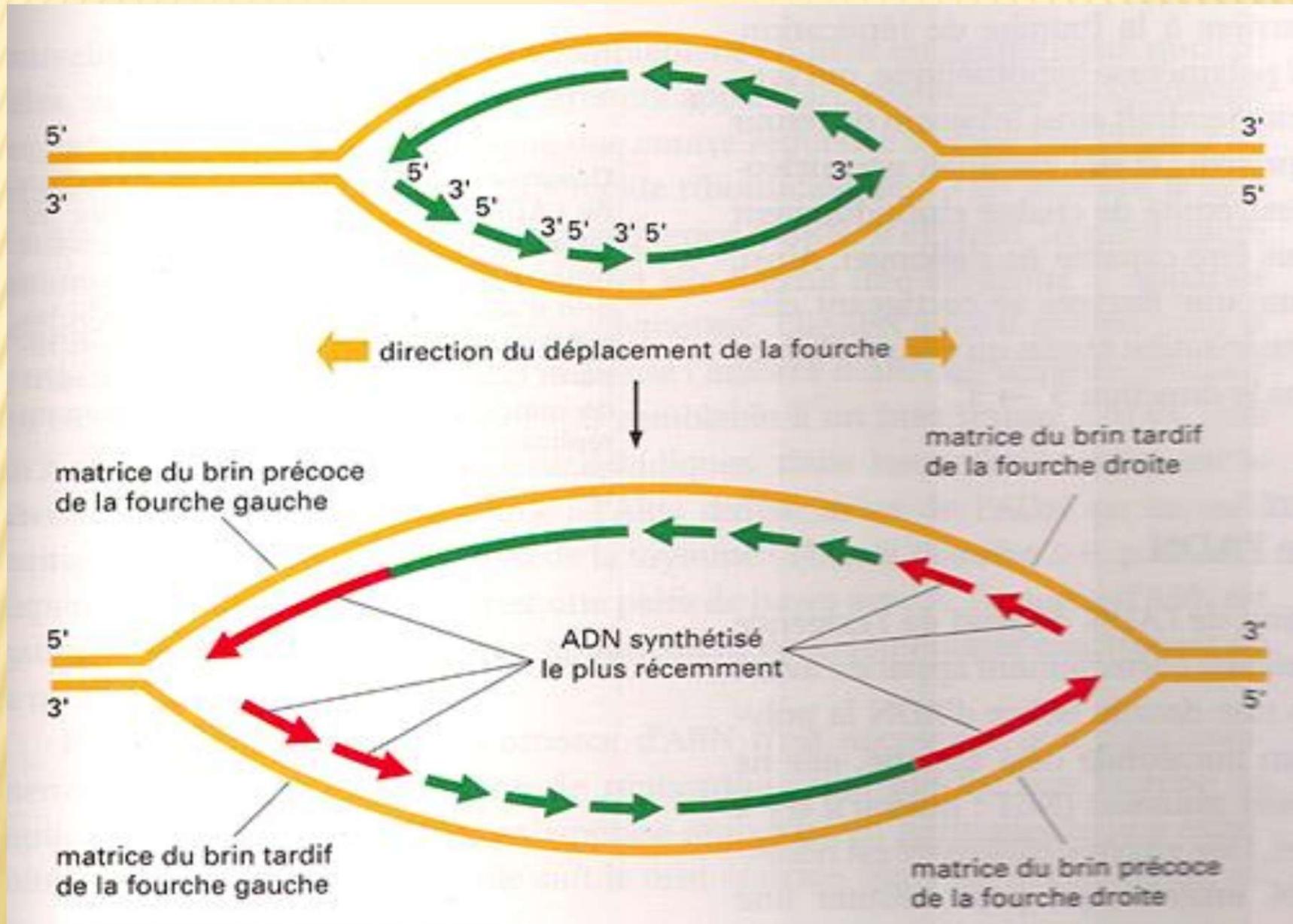
50 nucléotides/ sec

Réplication bidirectionnelle

- ✗ A chaque origine de réplication, il y a formation d'un œil de réplication qui s'agrandit tout le long de l'avancement au niveau des fourches de réplication. Il y a ainsi deux systèmes de réplication qui évoluent en sens opposés.

Polymérisation unidirectionnelle et semi-discontinue

seulement dans le sens 5'-3' de façon complémentaire et antiparallèle



Les ADN polymérases

Chez les bactéries: ADN polymérase I, II et III impliquées dans la synthèse et la réparation

Chez les eucaryotes: **ADN polymérase** α , β , γ , δ et ϵ ... aussi impliquées dans la synthèse et la réparation.

- L'ADN polymérase α a une fonction de primase.
- Les ADN polymérases ϵ et δ sont responsable de la réplication du brin précoce et des fragments d'Okasaki.
- L'ADN polymérase δ est très processive en présence de PCNA et l'ADN polymérase ϵ est très processive même en absence de PCNA.
- Le **PCNA** (ou *proliferating cell nuclear antigen*) est une molécule qui augmente fortement la processivité ; elle peut être comparée à un collier coulissant associé à l'ADN polymérase.

	localisation	équivalent procaryote	activité	activité 3'-5' exonucléase
α	noyau	ADN Pol I	<u>initiation</u>	-
β	noyau		<u>réparation</u> , finition	-
γ	<u>mitochondrie</u>		synthèse, réparation	+
δ	noyau	ADN Pol III	<u>synthèse</u> , finition	+
ϵ	noyau	ADN Pol II	réparation	+
κ	noyau		liaison des cohésines	?
η, ι, ζ	noyau		réparation "by-pass"	?
θ, λ	noyau		réparation	?

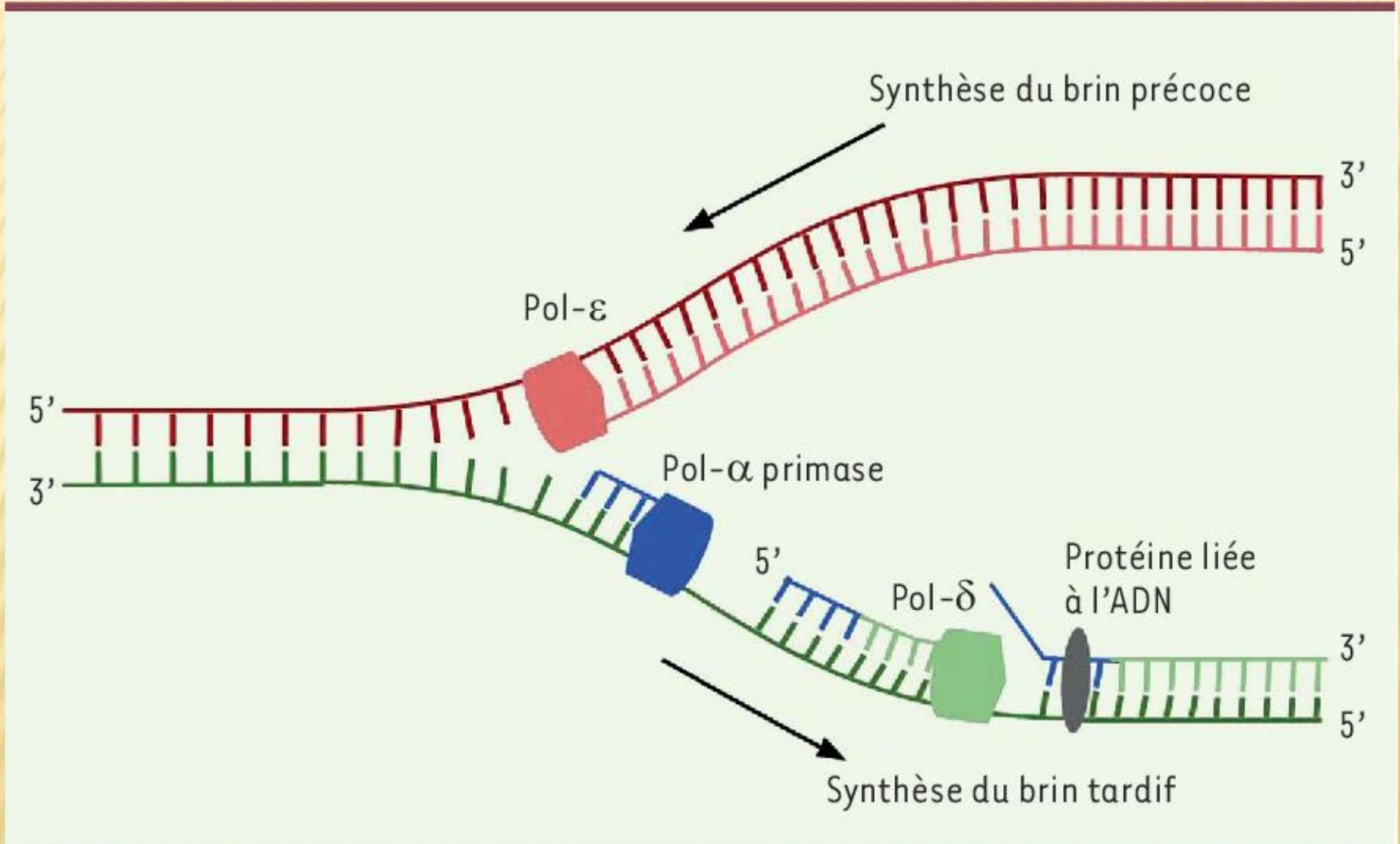
Les ADN polymérase nécessitent un certain nombre de conditions d'activités :

- ✗ Les 4 désoxy-ribo-nucléotides 5' tri-phosphate (dATP, dTTP, dCTP et dGTP) en quantité équimolaire.
- ✗ Des ions magnésiums (Mg^{2+}) qui stabilisent l'ADN et les protéines.
- ✗ Une matrice d'ADN.
- ✗ Une amorce d'ARN ayant une extrémité 3'OH libre.

La réplication chez les eucaryotes :

- Mécanisme comparable aux procaryotes
- La réplication est bidirectionnelle, complémentaire, antiparallèle, simultanée pour chaque brin mais discontinue pour l'un des deux brins
- Elle s'effectue dans le sens 5'-3', avec des amorces d'ARN
- Mais comme le génome est plus grand et réparti sur plusieurs chromosomes, il existe plusieurs sites d'initiation sur chaque chromosome
- La réplication débute simultanément au niveau de plusieurs sites d'initiation

- **Les primases** : sont des ARN polymérase capable de synthétiser l'amorce d'ARN.
- **Les hélicases** : enzymes qui brisent les liaisons hydrogènes entre les 02 brins d'ADN.
- **Ligase** : soude les fragments d'Okazaki.
- **Rnase H** : détruit les amorces d'ARN.
- **Les topoisomérases** : suppriment les superenroulement en amont de la fourche de répliation et relâchent les tensions en présence d'ATP.
- **RPA** (replicating protein A) : stabilisent la conformation ouverte de la double hélice.



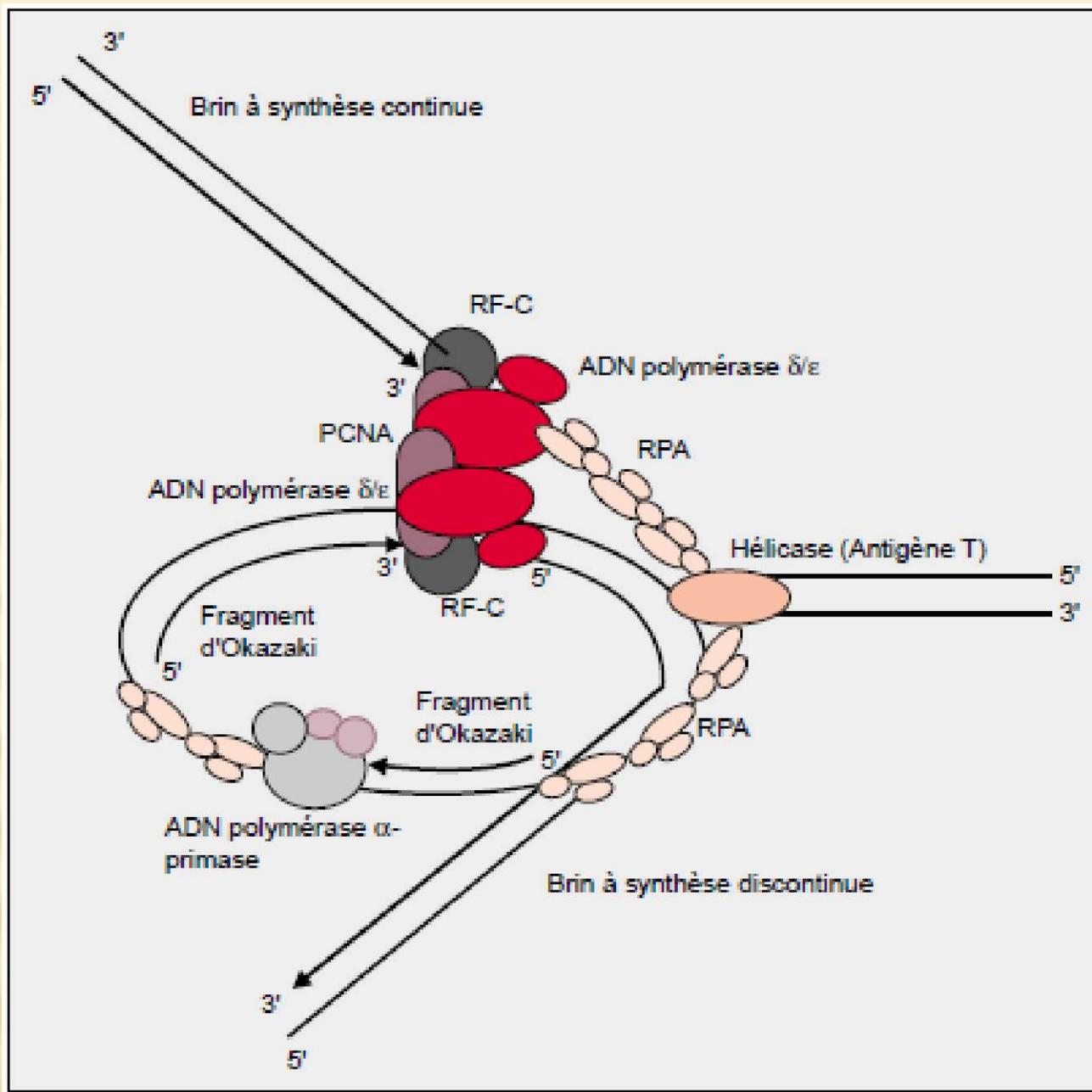
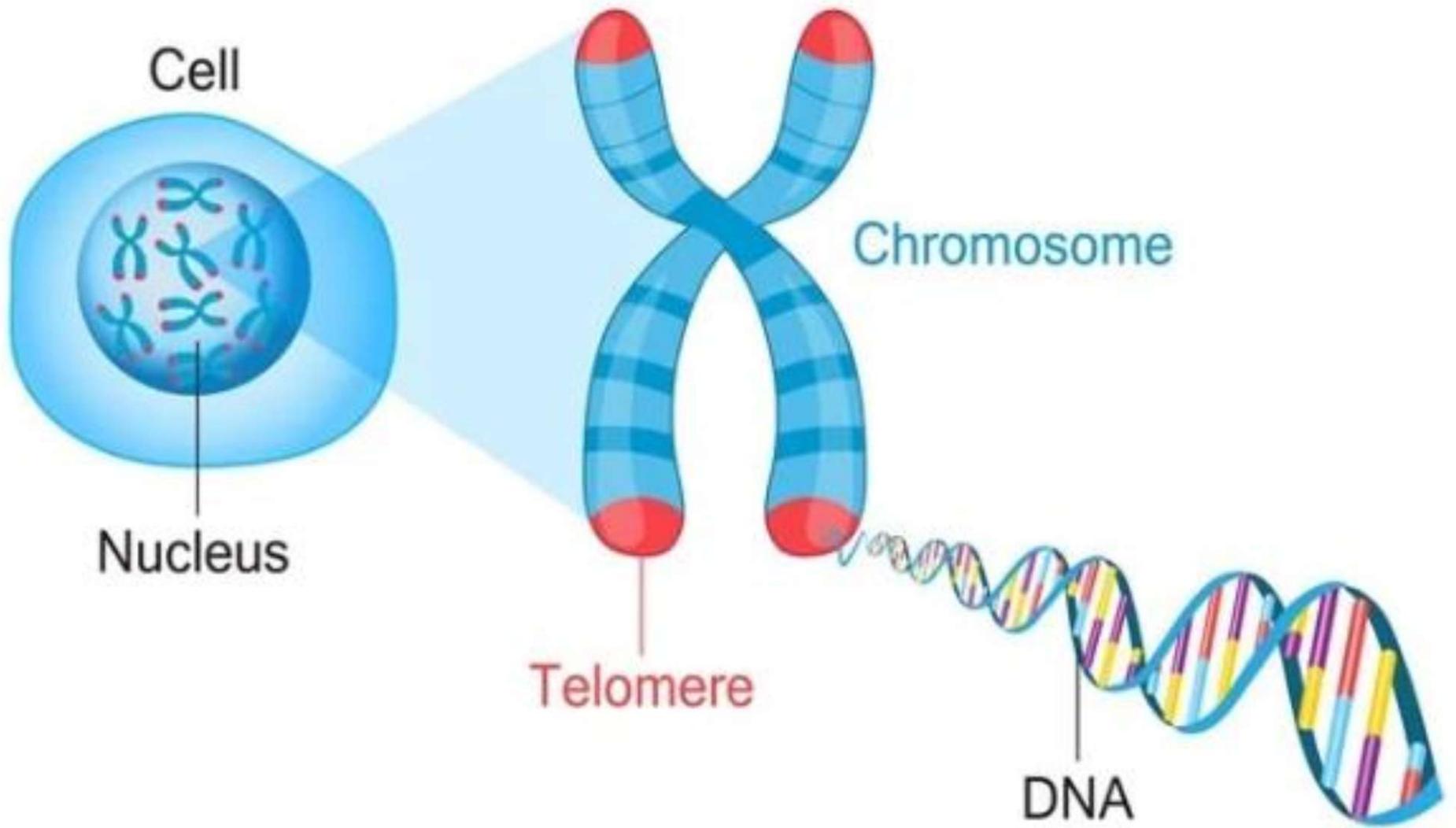


Tableau6 : Rôles des ADN polymérases des eucaryotes.

ADN polymérase	Nombre de sous unités	Activités	rôle
Alpha α	4	<ul style="list-style-type: none"> - Une activité polymérase 5'→3' - une activité primases 5'→3' - alpha n'a pas d'activité exonucléasique 3'→5'' 	Synthèse les amorce mixte ARN/ADN de 25 à 30 nucléotides à l'origine de la réplication sur le brin avancé et pour les fragments d'okazaki du brin retardé.
Delta δ	2	<ul style="list-style-type: none"> - Une activité polymérase 5'→3' - Une activité exonucléasique 3'→5'' - pas d'activité primase, 	<p>Principale polymérase eucaryotique intervenant dans la réplication de l'ADN.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Synthèse du brin retardé. - Réparation grâce à son activité exonucléase dans le sens 3' vers 5'.
Epsilon ϵ	2	<ul style="list-style-type: none"> - Une activité polymérase 5'→3' - Une activité exonucléasique 3'→5'' - Pas d'activité primase 	Synthèse du brin précoce
Béta β	1>	<ul style="list-style-type: none"> - Une activité polymérase 5'→3' - Une activité exonucléasique 3'→5'' - Pas d'activité primase 	- impliquée dans la réparation d'ADN dans des cellules en cours de division que dans des cellules quiescentes
Gamma γ	1	<ul style="list-style-type: none"> - Une activité polymérase 5'→3' - Une activité exonucléasique 3'→5'' - Pas d'activité primase 	responsable de la réplication de l'ADN mitochondriale dont la réplication est indépendante de l'ADN nucléaire

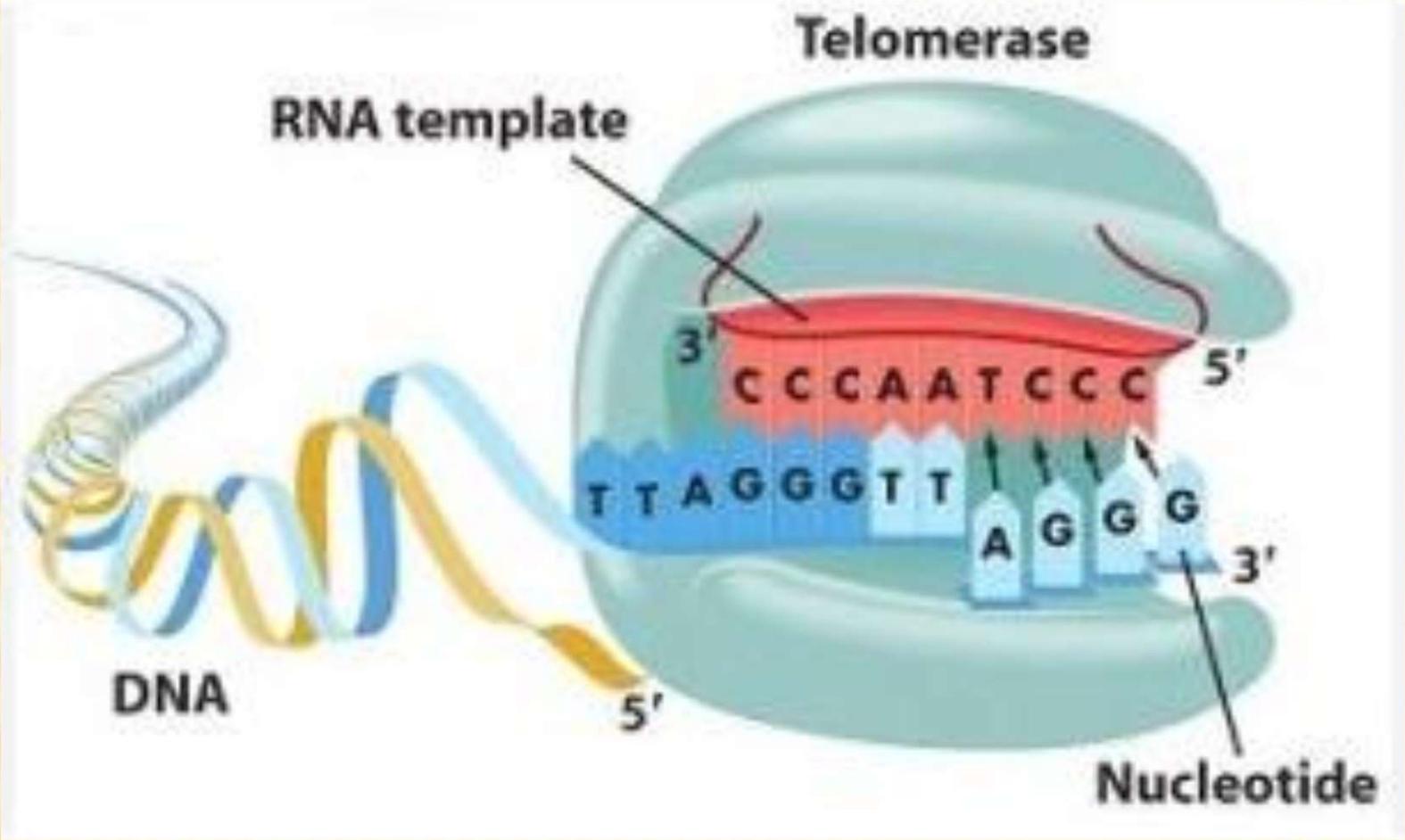


Les télomères (TTAGG) constituent les extrémités des chromosomes eucaryotes, formés par des séquences répétitives d'ADN.

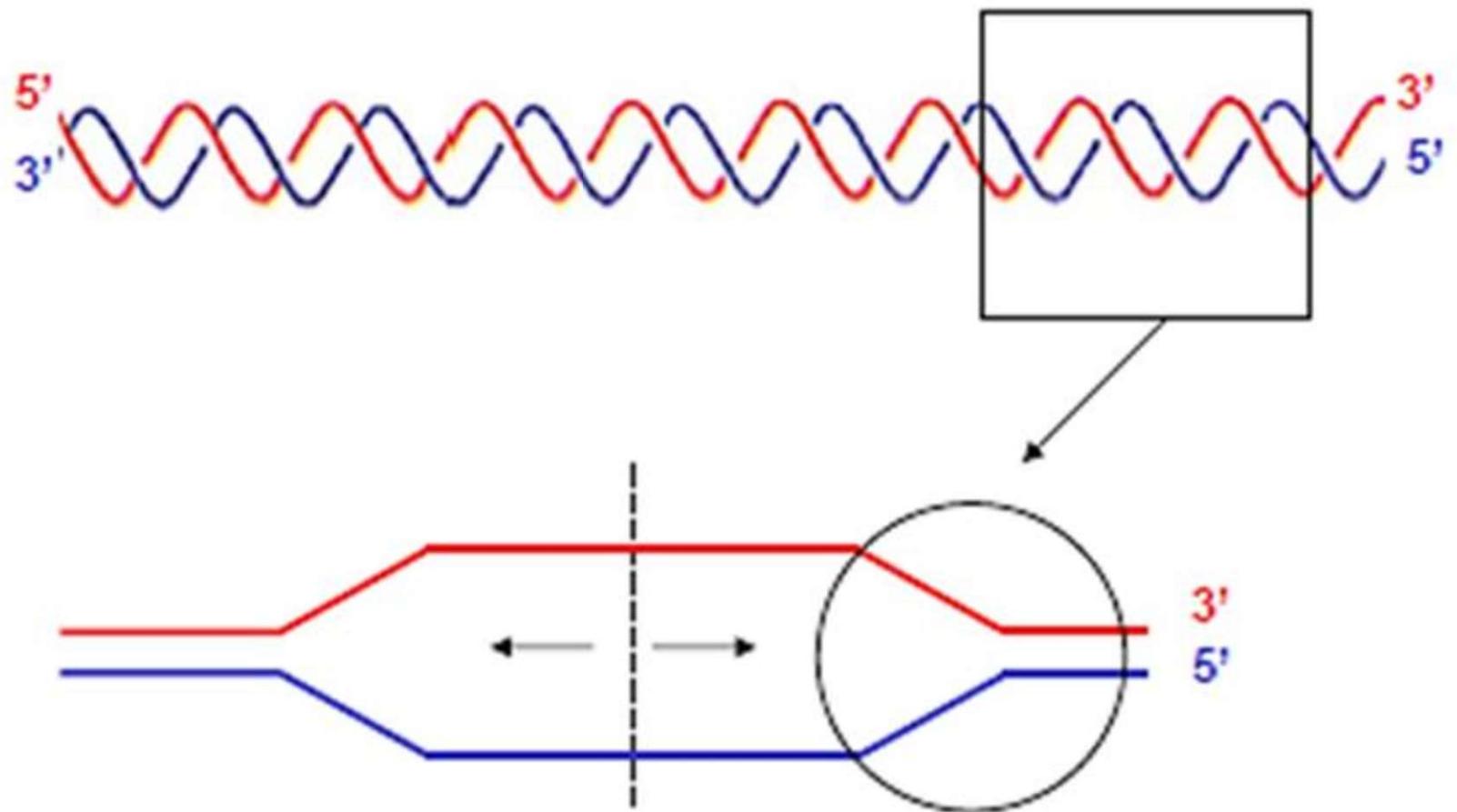
Au cours de la réplication, l'élimination potentielle de l'amorce d'ARN la plus externe peut entraîner un raccourcissement de l'ADN à chaque cycle de réplication.

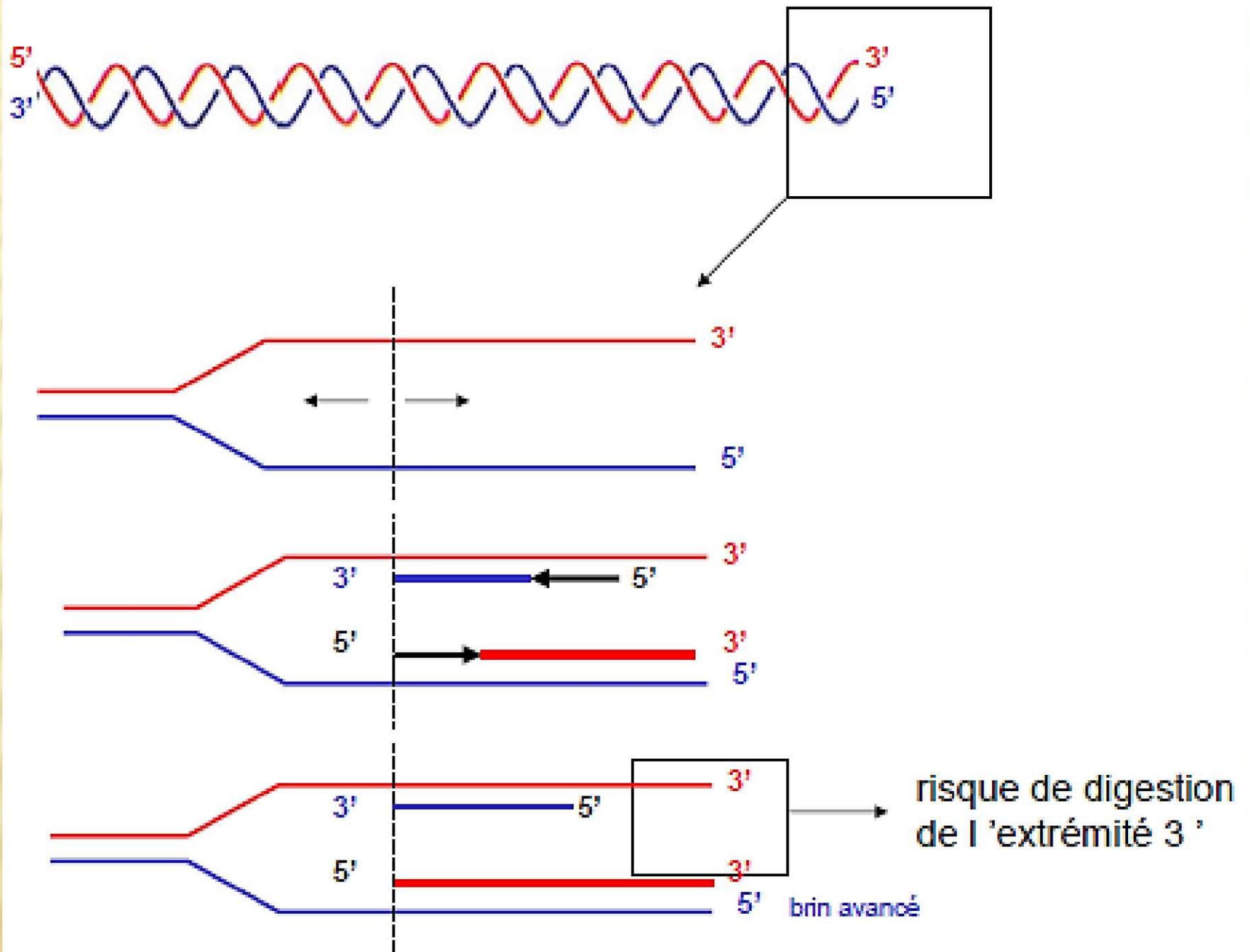
La protection des extrémités des chromosomes des eucaryotes est assurée par une enzyme spécifique: la télomérase.

Les chromosomes raccourcissent à chaque division cellulaire. Si l'extrémité des chromosomes était libre il y aurait perte de matériel génétique. Les chromosomes présentent ainsi ce qu'on appelle des **télomères** dont leur taille et leur nombre de réplication (qui sont reliés l'un à l'autre) sont très important. En effet lorsque le télomère disparaît, la cellule meurt par apoptose. Le télomère est formé grâce à des télomérases qui sont des ribonucléoprotéines pouvant s'associer à des séquences répétées spécifiques de l'extrémité du chromosome. Les télomérases jouent le rôle de matrice pour les ADN polymérases qui synthétiseront les télomères.



La réplication des extrémités télomériques

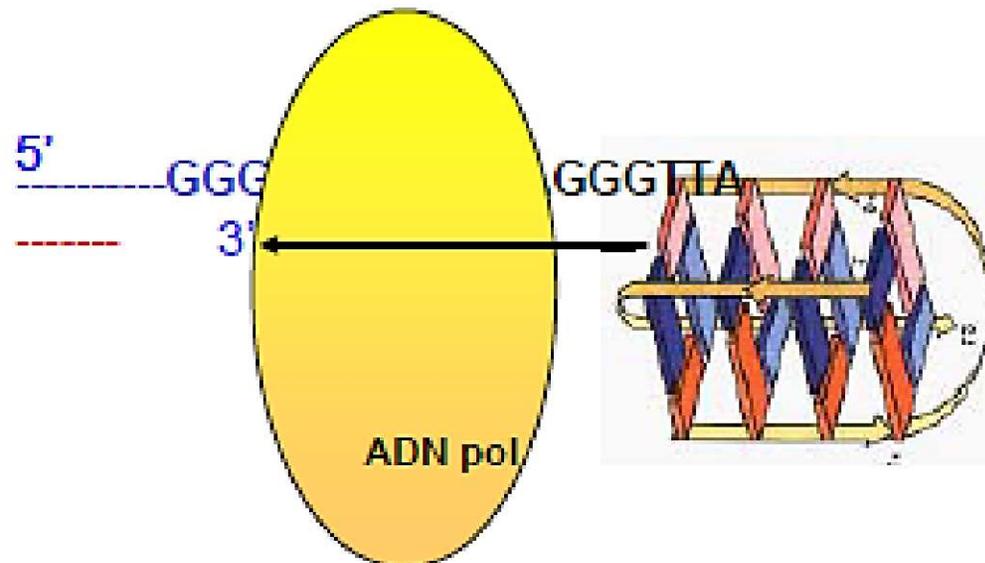
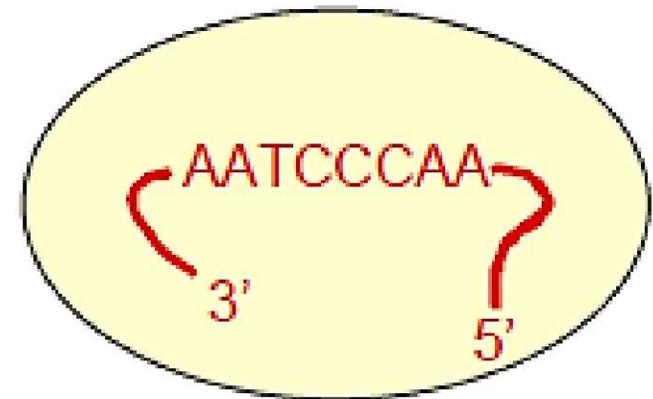




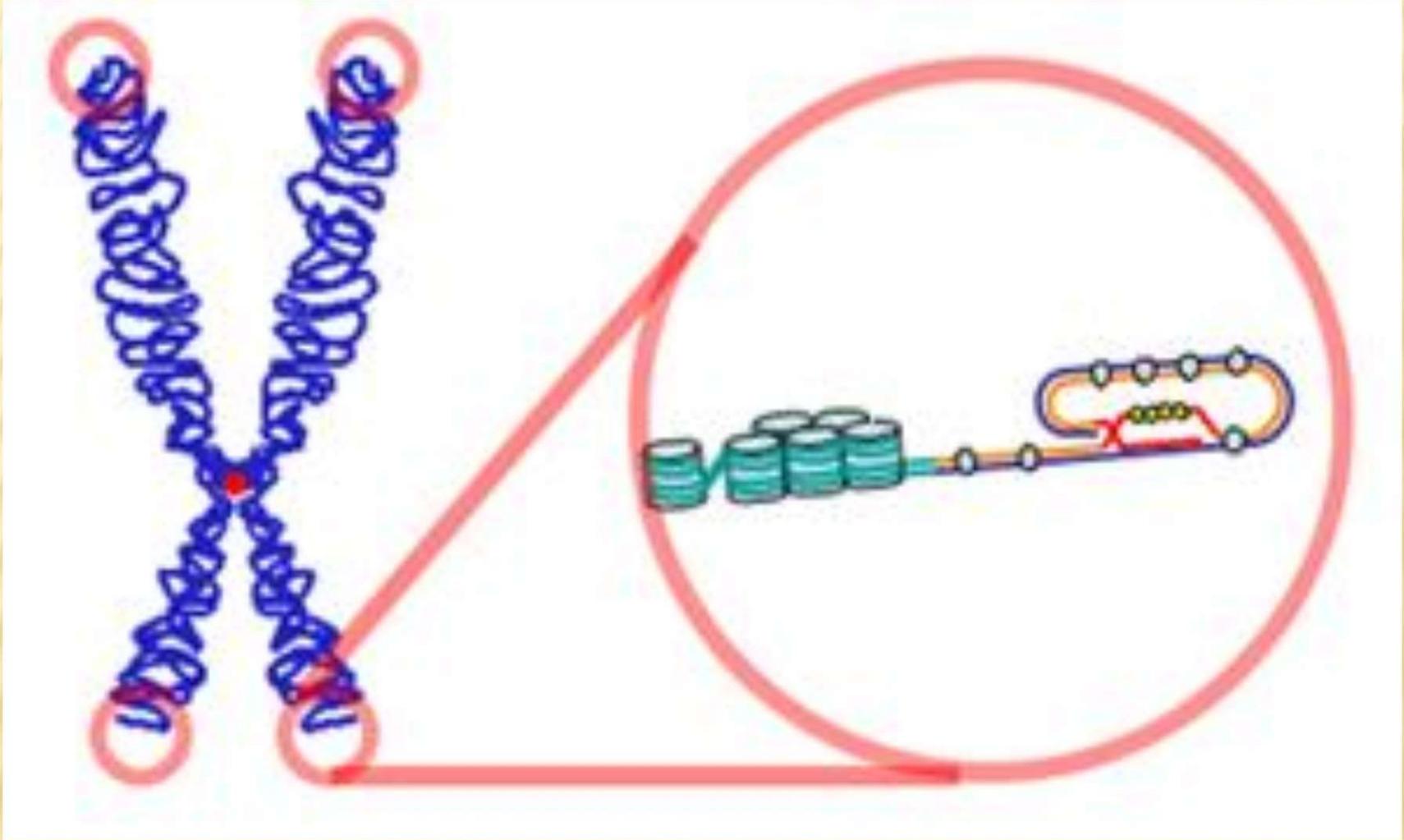
➔ L'ADN des télomères contient des séquences répétées



➔ télomérase à ARN et à activité reverse-transcriptase



1. Appariement de l'ARN de la télomérase avec l'extrémité 3'
2. Elongation
3. Translocation
4. Formation d'une structure III permettant la fixation de l'ADN pol



Protéine	Fonction	Equivalent fonctionnel chez <i>E. coli</i>
ORC (Origin Recognition Complex)	Reconnaissance de l'origine de réplication	DnaA
MCM (minichromosome maintenance)	Séparation des deux brins d'ADN (activité hélicase)	DnaB
RPA (Replication Protein A)	Protéine se liant à l'ADN simple-brin, empêche la re-fermeture de l'ADN	SSB
ADN polymérase α	Synthèse d'une amorce d'ARN suivie d'un court fragment d'ADN (appelé ADNi : ADN initiateur)	Primase
ADN polymérase ϵ	Synthèse du brin avancé (possède une fonction de correction)	ADN polymérase III
ADN polymérase δ	Synthèse du brin retardé (possède une fonction de correction)	
PCNA (Proliferative Cell Nuclear Antigen)	Bride mobile (ou pince coulissante). Assure la processivité de l'ADN polymérase	Clamp β
RFC (Replication Factor C)	Chargement du PCNA sur l'ADN	Complexe γ
Topoisomérase I	Introduction de superenroulements négatifs en aval de la fourche de réplication	ADN gyrase
RNase H1 + FEN1	Élimination des amorces	Fonction 3' \rightarrow 5' exonucléase de l'ADN polymérase I RNase H
ADN ligase I	Ligature des fragments d'ADN sur le brin discontinu	ADN ligase
ADN polymérase γ	Réplication de l'ADN mitochondrial	/
Téломérase	Réplication des télomères	/

Systemes de réparation de l'ADN

L'ADN est la seule macromolécule à être réparée par les cellules.
Les mécanismes sont de trois types :

1/ Restauration de la zone endommagée

1.1. La photoréactivation

1.2. La réparation des ruptures sur un seul brin

2/ La suppression de la zone endommagée

2.1. La réparation par excision

2.1.1. La réparation par excision de base (BER)

2.1.2. La réparation par excision de nucléotides (NER)

2.2 La réparation des mauvais appariements

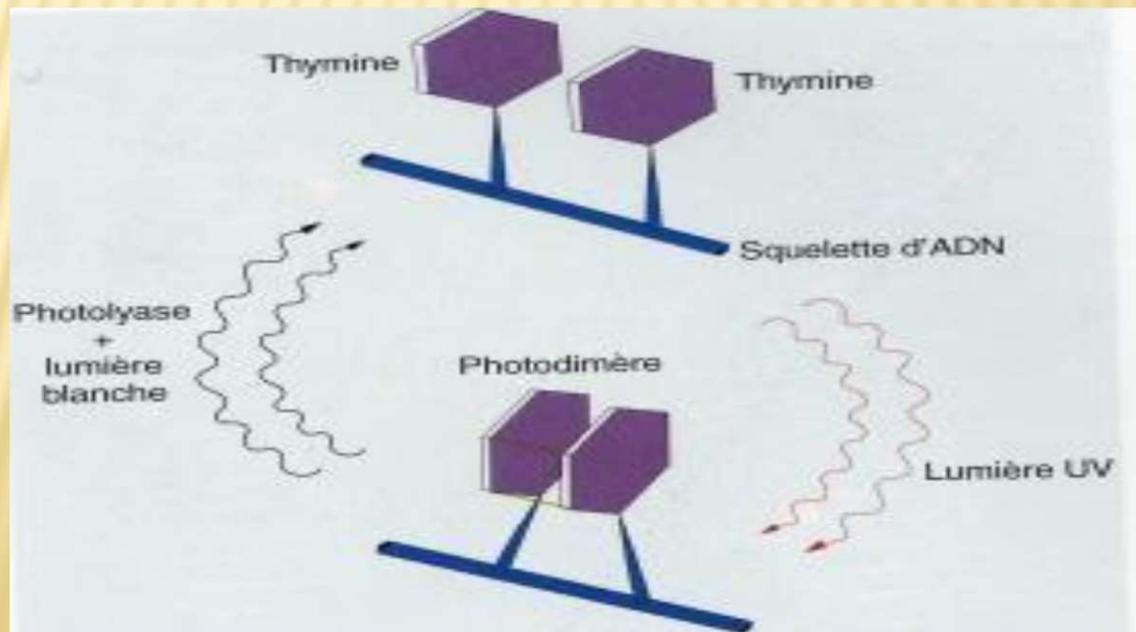
3/ La tolérance de la zone endommagée

3.1. La réparation par recombinaison entre molécules filles

1.1. La photoréactivation

La **photolyase** permet de réparer la lésion induite par la lumière UV (les dimères de thymine ou photodimères). Elle est activée par la lumière visible. Cette enzyme se lie aux dimères de thymine pour les scinder afin de faire disparaître la liaison et revenir à deux thymine adjacentes.

La photolyase n'existe que chez certains organismes : elle est présente chez les bactéries, les insectes ou chez certains eucaryotes inférieurs (ex : la drosophile, les végétaux).



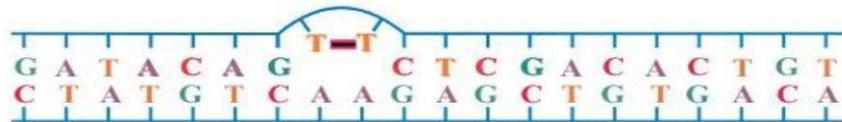
Réparation de l'ADN par photoréactivation. Exemple de réparation d'un dimère de thymine.

R. Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne

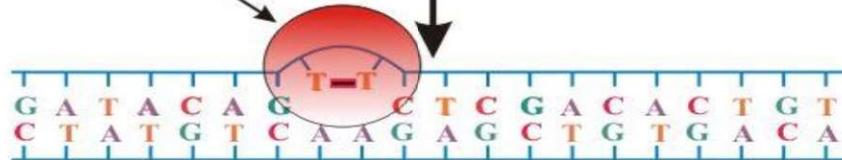
U.V.
↓ ↓ ↓



Formation de
dimère de thymine



Photolyase



Lumière



1.2. La réparation des ruptures sur un seul brin

Les rayons X et quelques produits chimiques comme les peroxydes peuvent causer des **ruptures** dans le squelette de l'ADN.

Les ruptures sur un seul brin sont rapidement réparées par une **ligase**.

2.1. La réparation par excision

C'est un mécanisme de réparation **simple brin**.

On peut distinguer deux types de mécanismes (NER ou BER) en fonction de l'excision de la partie altérée. Ce mécanisme agit sur les lésions présentes sur un seul brin. C'est un mécanisme multi-étapes :

- 1- Reconnaissance de la lésion
- 2- Excision de la partie altérée : soit sur une base (BER) soit sur plusieurs nucléotides (NER).
- 3- Réparation par réplication pour combler la lacune (ADN POL et ligase).

2.1.1. La réparation par excision de base (BER) base excision repair

Ce système de réparation est capable de réparer par exemple les **désaminations, les dépurinations ou les dépyrimidations spontanées**. Cette réparation aboutit à la réparation d'un site AP (site apurinique/apyrimidique).

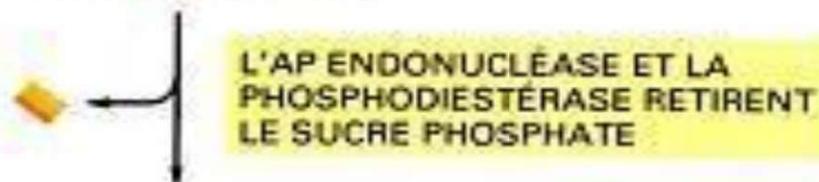
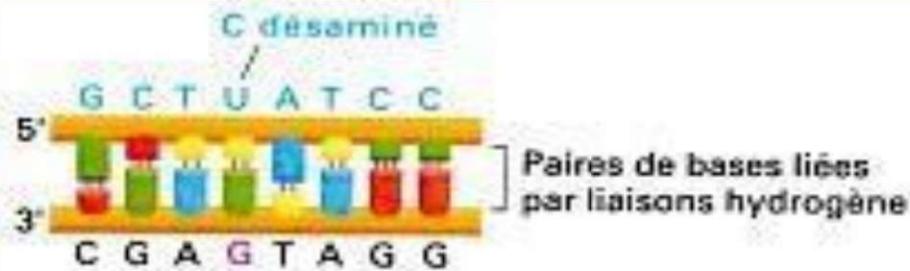
Ce mécanisme met en jeu une **ADN-glycosylase**. Cette dernière va reconnaître et exciser spécifiquement une base modifiée, par clivage de la liaison N-Glycosidique (entre la base et le désoxyribose).

Lorsque ces ADN-glycosylases agissent, elles aboutissent à la formation d'un site AP. L'ADN-glycosylase qui rentre en jeu est celle qui est spécifique de la base qui est endommagée (ex : *Uracile ADN-glycosylase*).

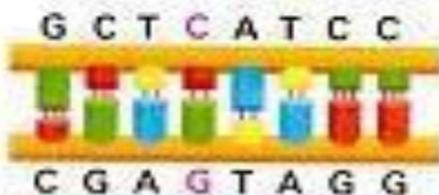
Il faut ensuite réparer le site AP. Cette réparation est faite avec deux autres enzymes. Tout d'abord l'AP-endonucléase qui a pour rôle de couper le squelette désoxyribose phosphate contenant le site AP, et donc d'enlever le sucre. Il y a donc clivage de la liaison phosphodiester, et retrait du site AP.

Le trou sur la chaîne d'ADN est alors complété par l'**ADN polymérase**.

La dernière liaison phosphodiester est faite par l'**ADN ligase**, qui se positionne en 3'OH pour ajouter par polymérisation le nucléotide complémentaire.



L'ADN POLYMÉRASE AJOUTE UN NOUVEAU NUCLÉOTIDE, L'ADN LIGASE SCÈLLE LA COUPURE

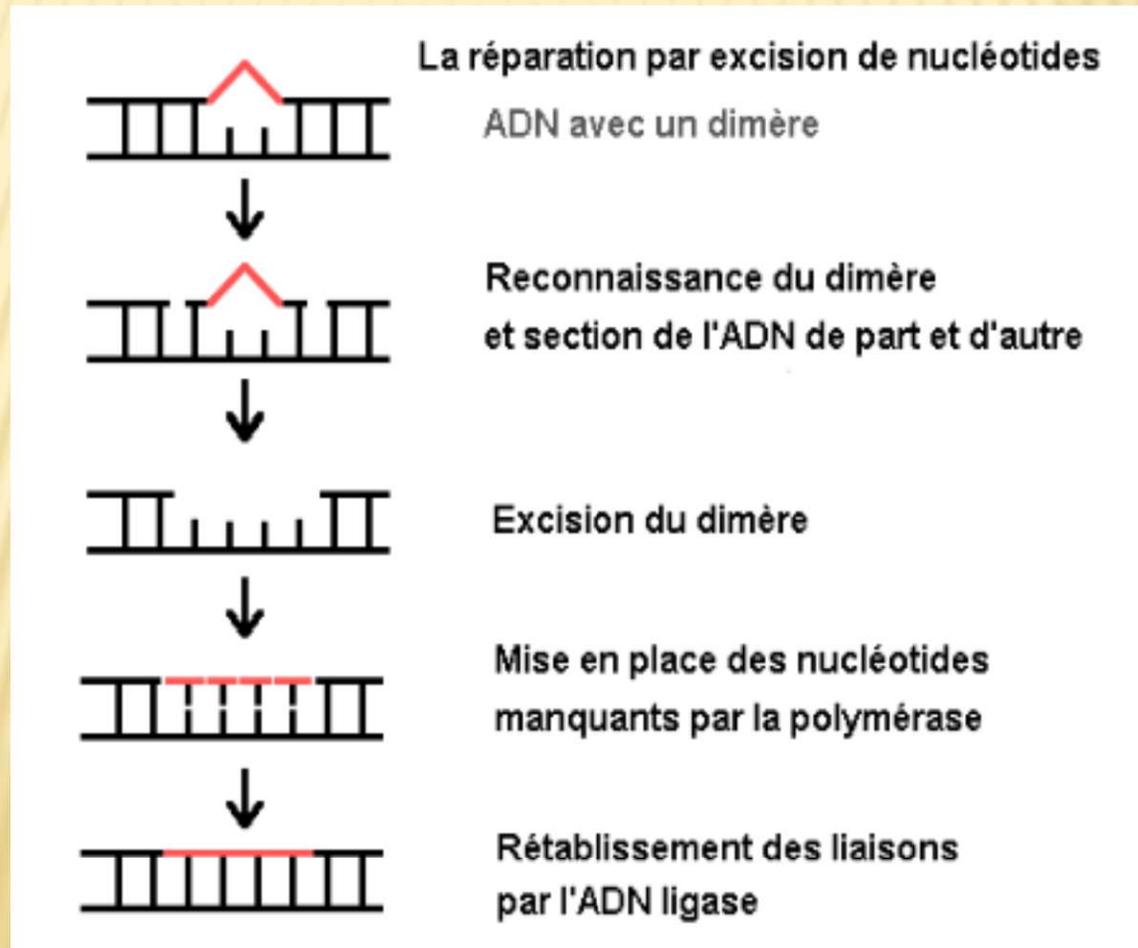


Site AP

2.1.2. La réparation par excision de nucléotides (NER)

Ce deuxième mécanisme est basé sur le même principe, mais il correspond à des lésions plus volumineuses, où il faut exciser plusieurs nucléotides. Ce mécanisme s'adresse donc à des lésions ou des modifications structurales importantes (ex : dimères de thymines ou pyrimidines).

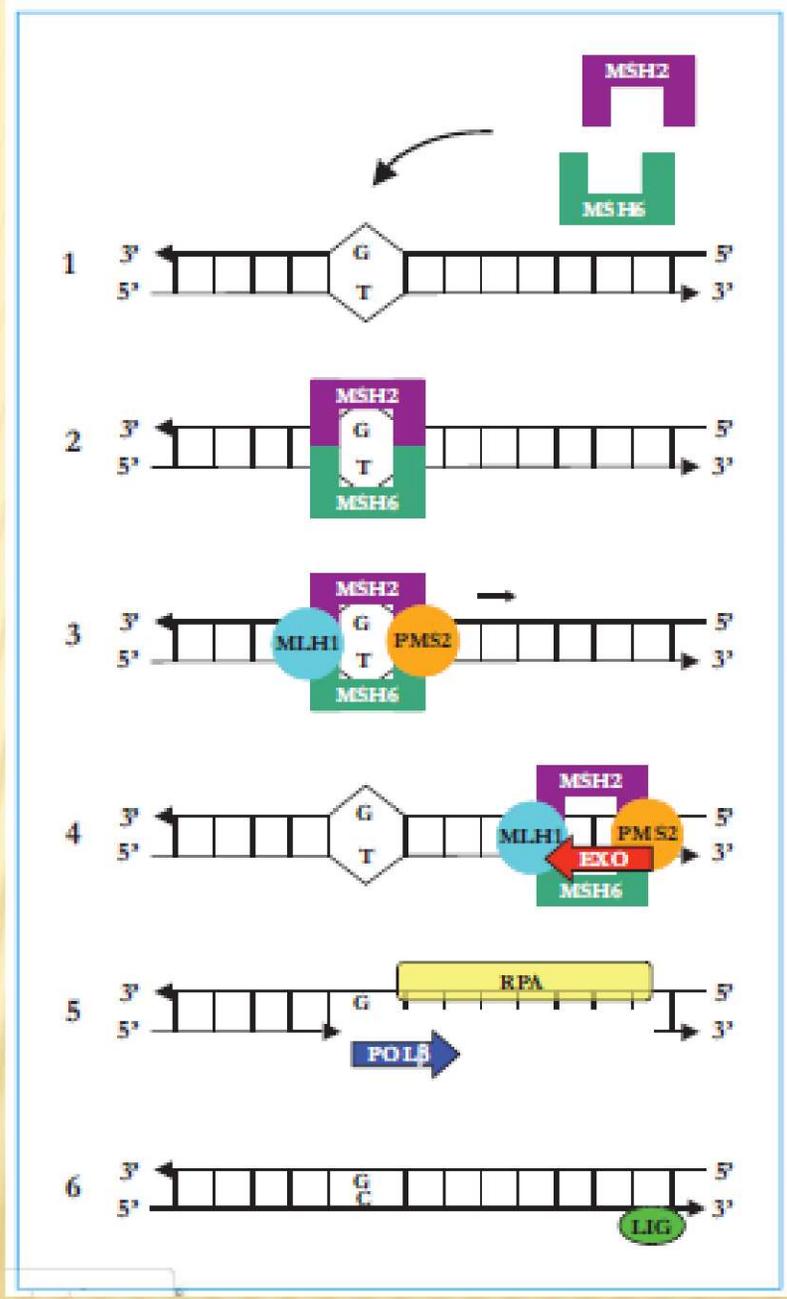
Ainsi l'affection héréditaire **Xeroderma pigmentosum** caractérisée par une sensibilité accrue aux rayons UV est responsable de l'apparition de cancers de la peau dans les zones exposées. Ils ont des gènes de réparation par excision déficients.



2.2.La réparation des mauvais appariements

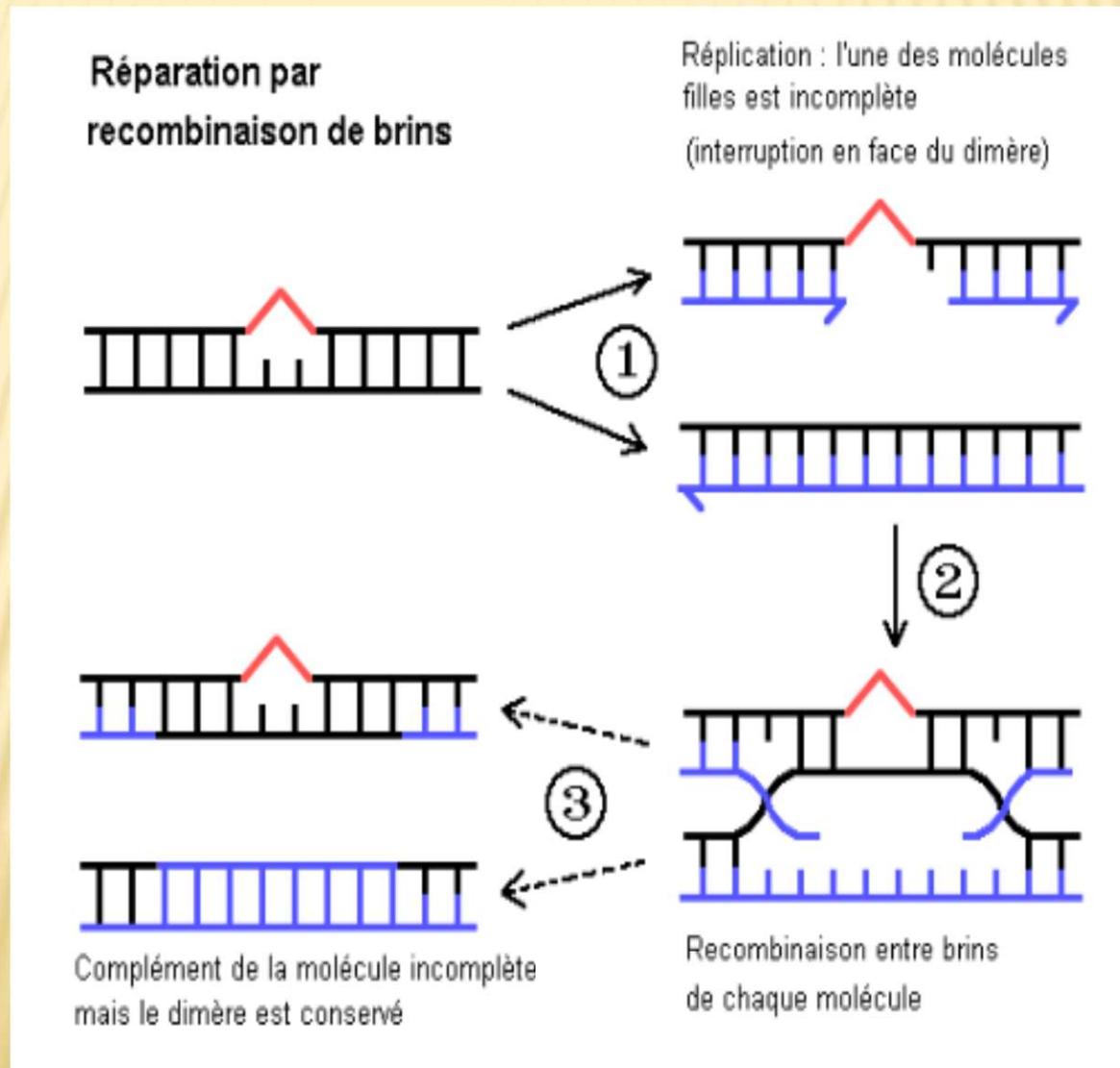
Ce processus intervient après la réplication de l'ADN à la manière d'un "correcteur orthographique". Il est réalisé par un groupe de protéines qui peuvent "**scanner**" l'ADN et détecter les paires de bases incorrectes ou mal appariées. Le nucléotide incorrect est **supprimé** et l'ADN -polymérase opère un deuxième passage pour **rétablir la séquence** convenable.

Des protéines réparatrices de mauvais appariements ont été récemment identifiées chez l'Homme. Elles sont très semblables à celles de l'*Escherichia coli* et la levure ; des mutations ayant une incidence sur ces protéines affectent la lignée germinale et génèrent quelques cancers héréditaires (colon).



3.1. La réparation par recombinaison entre molécules filles

Ce mécanisme induit une **recombinaison** pour résoudre une interruption sur l'une des molécule-fille et traiter une lésion non codante sur l'ADN. Ce mode est en général précis (bien que pouvant être à l'origine de doubles allèles récessifs altérés). Il requiert une chromatide-sœur ou homologue.



Les Mutations

Les organismes ont une tendance Naturelle à passer d'un **état héréditaire** à un autre:
Ce changement s'appelle **une mutation**.

On distingue:

- Les macromutations tels que les aberrations chromosomiques
- Les micromutations à l'échelle du gène, appelées mutations géniques.

Un bref rappel récapitulatif des aberrations chromosomiques (traitées en L2)
A été fait en cours.

- Les micromutations à l'échelle du gène, appelées **mutations géniques**.

Au cours d'une mutation génique, l'allèle d'un gène est changé en un autre allèle. Puisque le changement se déroule à l'intérieur d'un seul gène et est localisé en un locus unique (point) du chromosome, on appelle les mutations géniques: **mutations ponctuelles**.

On distingue parmi les mutations ponctuelles selon mécanisme moléculaire de la mutagenèse les **substitutions de bases et les **additions/délétions de bases**.**

• **Mutation par substitution** d'un ou plusieurs nucléotides : Cela correspond à une mauvaise incorporation de nucléotide sur le brin fils. Une base est alors remplacée par une autre. On distingue deux types de mutation par substitution :

✓ **Transition** : remplacement d'une base par une autre base de la même catégorie chimique : base pyrimidique substituée par une base pyrimidique (T→C ou C→T). ou base purique substituée par une base purique (A→G ou G→A).

✓ **Transversion** : remplacement d'une base par une autre base de catégorie chimique différente: base purique substituée par une base pyrimidique ou base pyrimidique substituée par une base purique.

Au niveau de l'ADN :

Transition :
purine \leftrightarrow purine

A \leftrightarrow G

T \leftrightarrow C

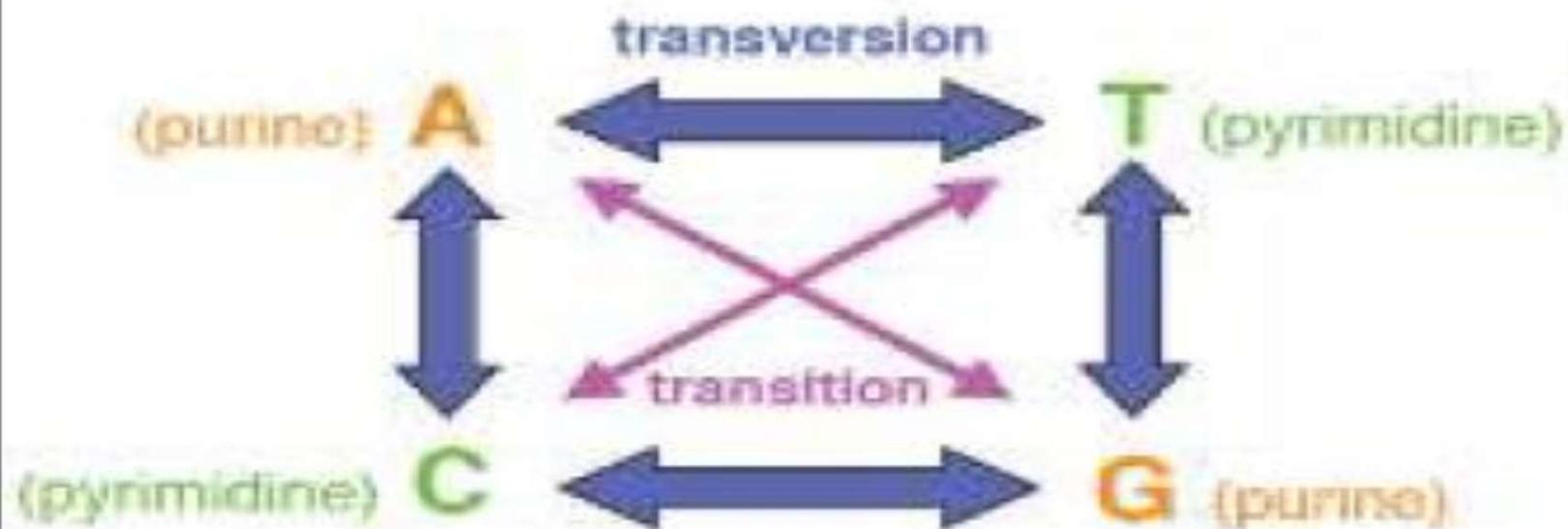
Transversion :
purine \leftrightarrow pyrimidine

A \leftrightarrow C

A \leftrightarrow T

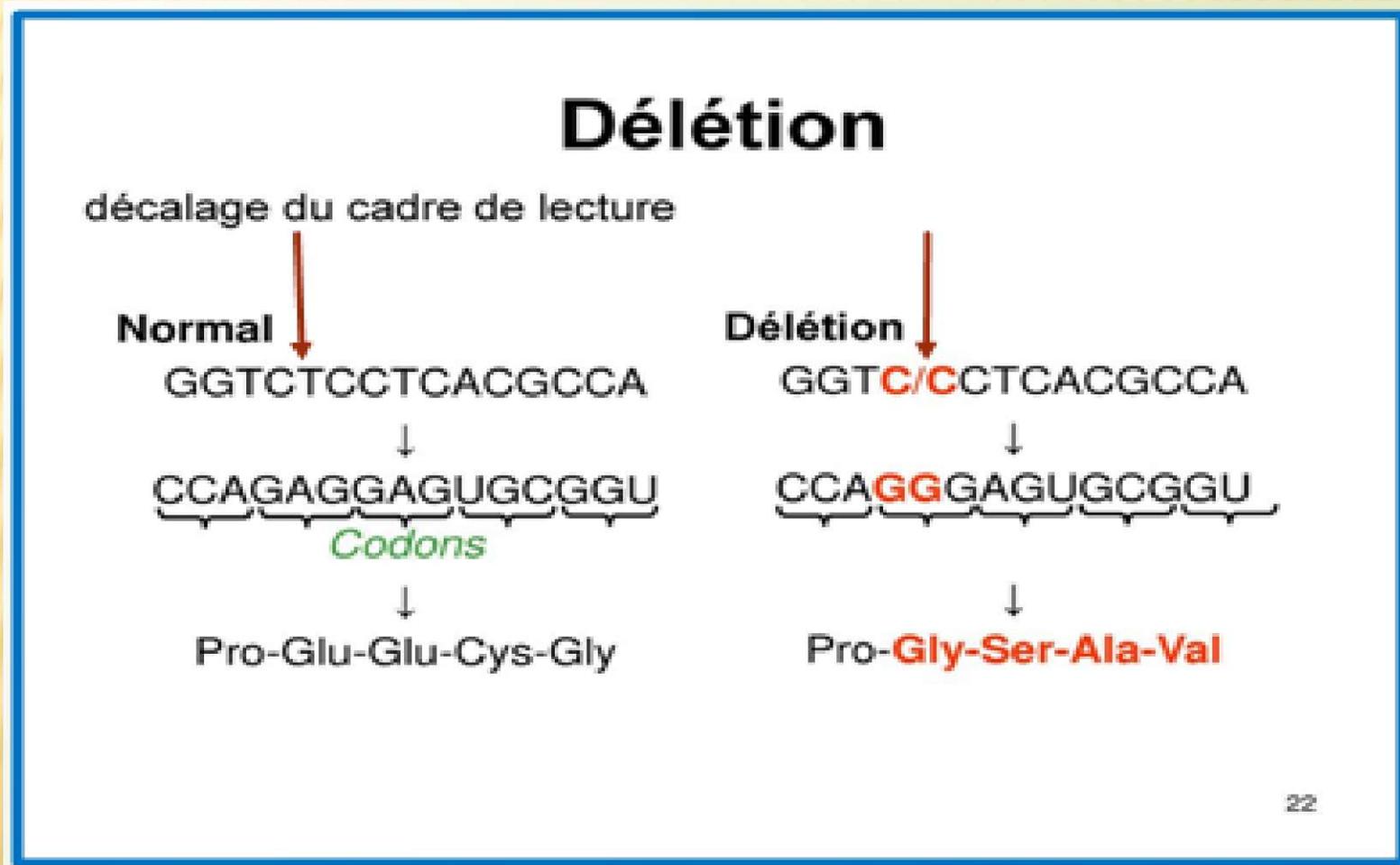
T \leftrightarrow G

G \leftrightarrow C



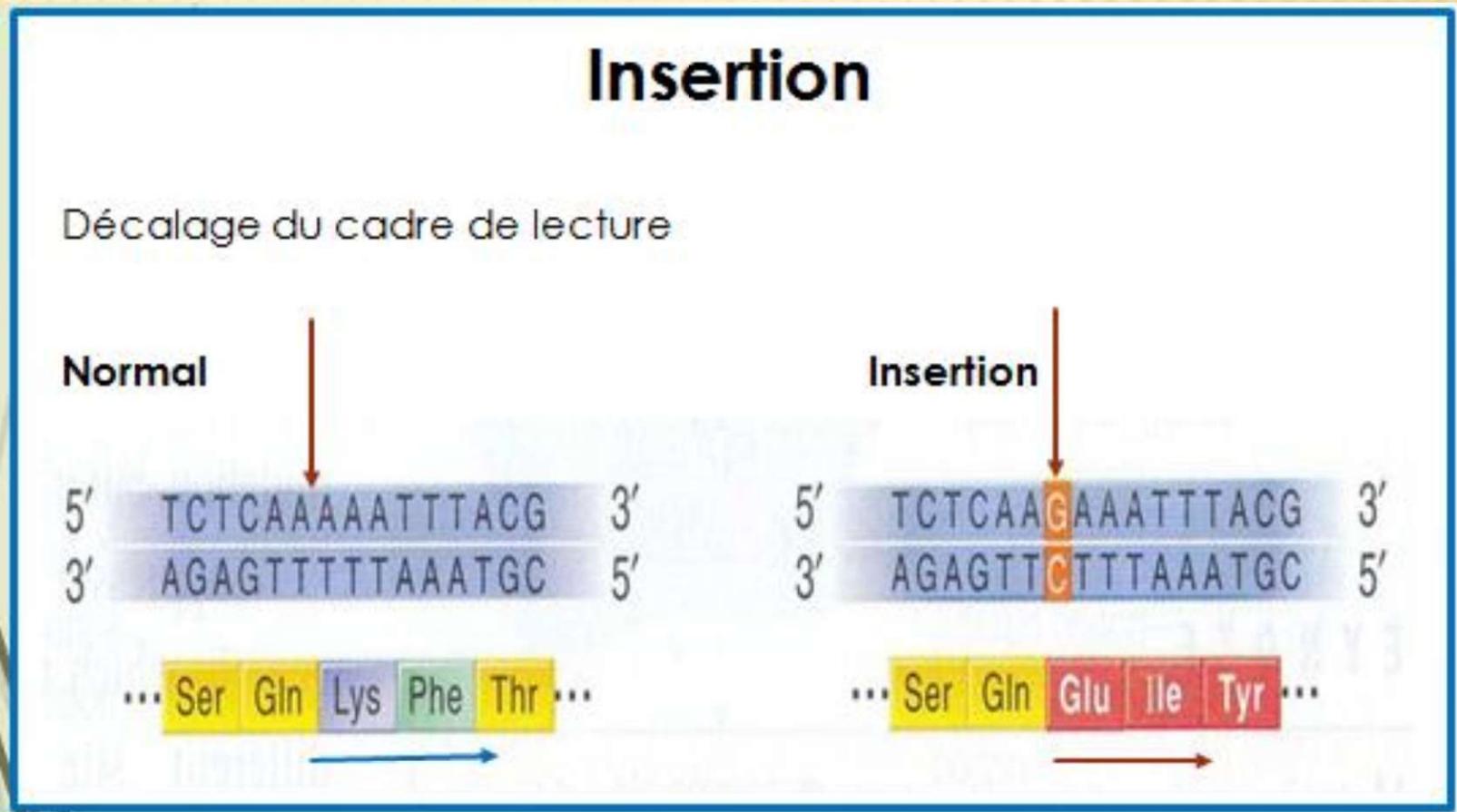
• Mutations par délétion

Il s'agit d'un oubli d'incorporation d'un nucléotide par l'ADN polymérase



• Mutations par insertion

Il s'agit d'une introduction d'un nucléotide en trop par l'ADN polymérase. Cela entraîne également un décalage du cadre de lecture.



Par rapport aux conséquences fonctionnelles de ces mutations on distingue:

❖ **Mutation silencieuse**: changement d'un codon correspondant à un acide aminé à un autre codon du même acide aminé. Cette mutation ne modifie jamais la séquence d'acides aminés de la chaîne polypeptidique.

❖ **Mutation faux sens** : Change un codon correspondant à un acide aminé à un autre codon d'un autre acide aminé, on distingue:

✓ **Mutation synonyme** : Changement d'un codon d'un acide aminé à un autre codon d'un acide aminé de la même nature chimique (basique → basique...etc.).

Cette mutation préserve la fonction protéique dans de nombreux cas.

✓ **Mutation non-synonyme** : Changement d'un codon d'un acide aminé à un autre codon d'un acide aminé de nature chimique différente (basique → acide...etc.).

Cette mutation affecte la structure et la fonction protéique dans de nombreux cas.

❖ **Mutation non-sens** : Changement d'un codon fonctionnel (un acide aminé) à un codon stop.

Cette mutation affecte la longueur de la protéine (protéine tronquée inactive).

Code génétique

		Second Letter					
		T	C	A	G		
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } Ser TCC } TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	T	C
	C	CTT } Leu CTC } CTA } CTG }	CCT } Pro CCC } CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } Arg CGC } CGA } CGG }	T	C
	A	ATT } Ile ATC } ATA } Met ATG }	ACT } Thr ACC } ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	T	C
	G	GTT } Val GTC } GTA } GTG }	GCT } Ala GCC } GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } Gly GGC } GGA } GGG }	T	C
						A	G

Un agent mutagène:

Un mutagène est un agent, Physique ou chimique, qui **augmente le taux de mutations** par rapport aux mutations spontanées. Les mutations résultantes sont dites **mutations induites**.

Il existe de nombreux agents à pouvoir mutagène: la plupart peuvent être utilisés pour obtenir artificiellement des mutations (**mutations induites**).

Agents physiques

- Les radiations non ionisantes:
rayons UVs----> Formations
des dimères de pyrimidines
(T=T, C=T, C=C)
- Les radiations ionisantes:
rayons X, les rayons gamma
----> Productions d'ions,
cassures, sites abasiques

☐ Agents chimiques

1. Analogues de bases
2. Agents de transformation de bases
 - 2.1. Acide nitreux (HNO_2)
 - 2.2. Hydroxylamine et dérivés (NH_2OH)
 - 2.3. Agents alkylants (Ex. MMS et Dérivés)
3. Agents intercalants (Ex. Colorants)

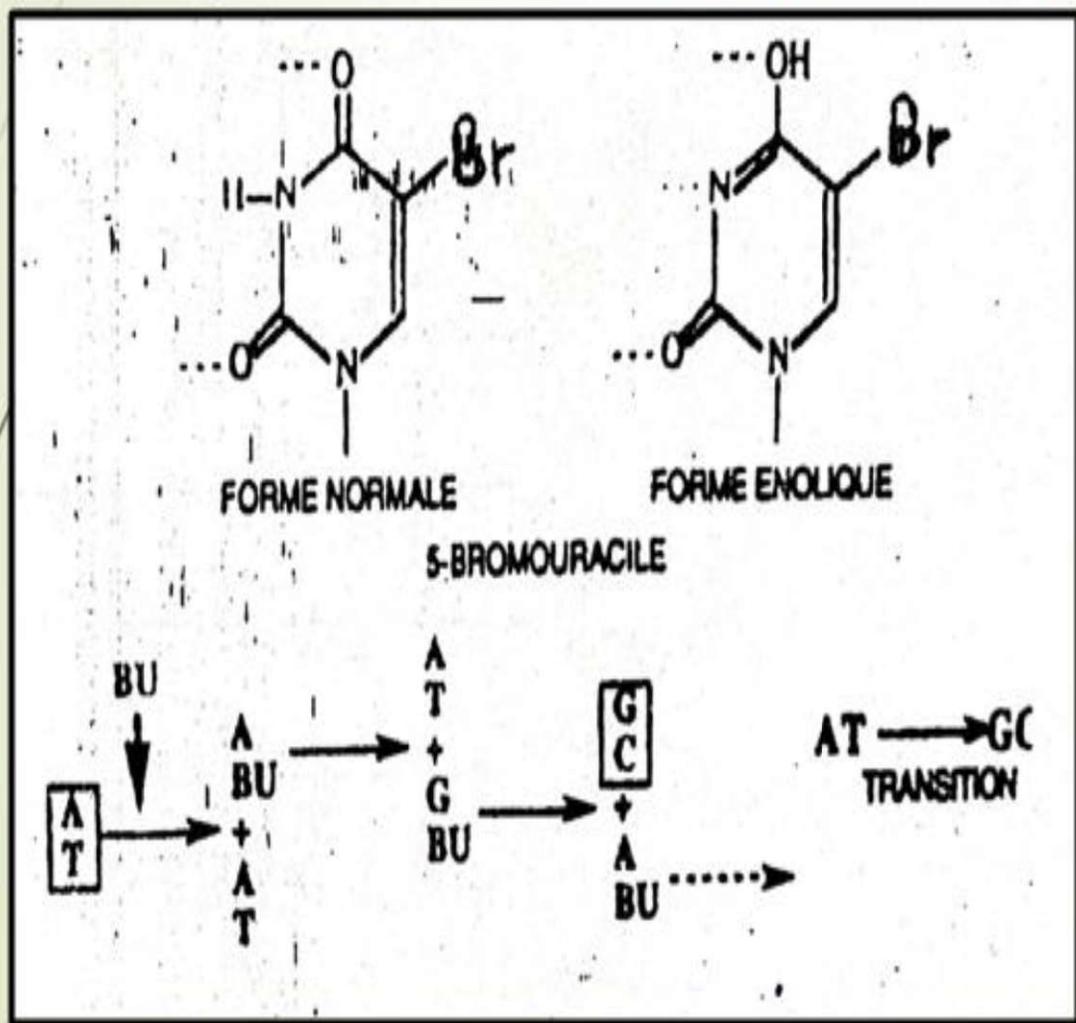
Analogue de base:

1. Le 5-Bromouracile (5-BU):

C'est un analogue structurale de la thymine qui s'associe à l'adénine sous son état normal et plus rarement à la guanine sous son état rare (forme énol).

1. Analogues de bases

1.1. Le 5-Bromouracile: Mécanisme d'action



Il en résulte une transition
AT--->GC

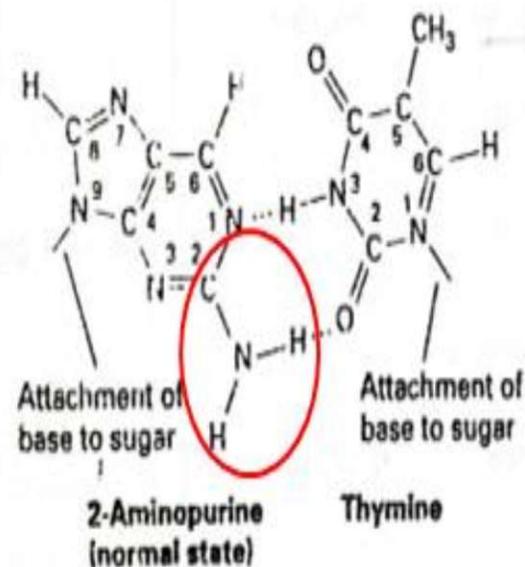
1. Analogues de bases

1.2. Le 2-Aminopurine

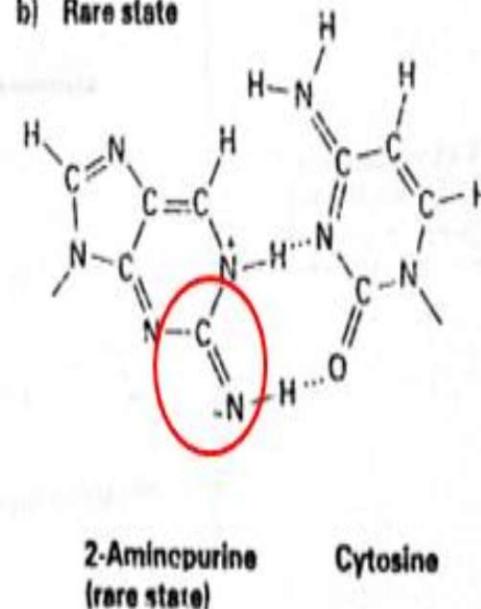
C'est un analogue structural de l'adénine qui s'associe à thymine sous son état normal et plus rarement avec la cytosine sous son état rare (Imino)

Base-pairing properties of the normal and rare states of the base-analog mutagen 2-aminopurine (2AP). (a) In its normal state 2AP pairs with thymine; (b) In its rare state 2AP pairs with cytosine.

a) Normal state



b) Rare state

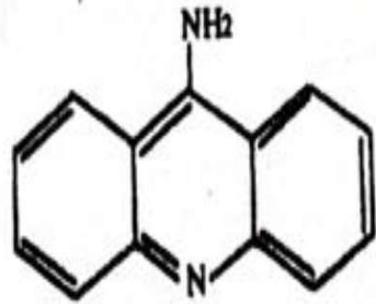


a) Il en résulte une transition
AT--->GC

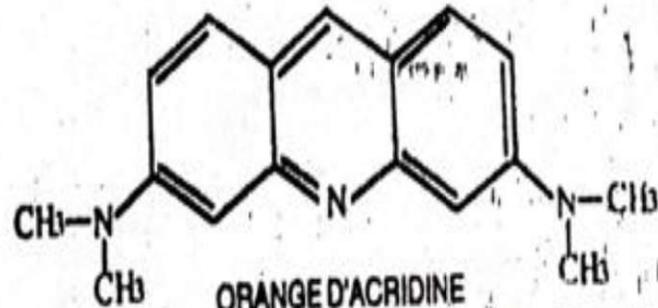
b) Il en résulte une transition
AT--->GC

3. Agents intercalants

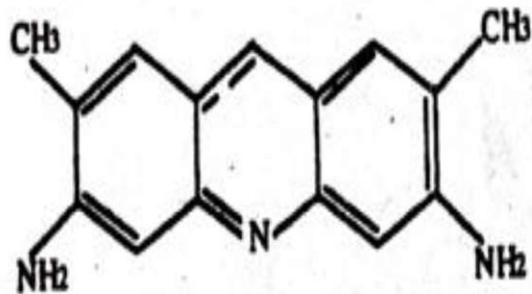
Exemple les acridines (colorants)



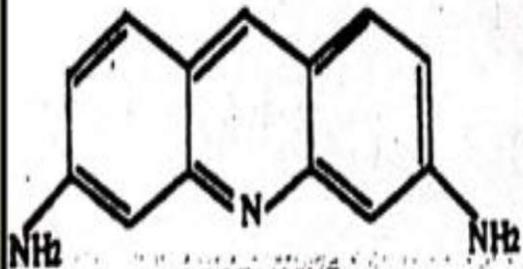
5-AMINOACRIDINE



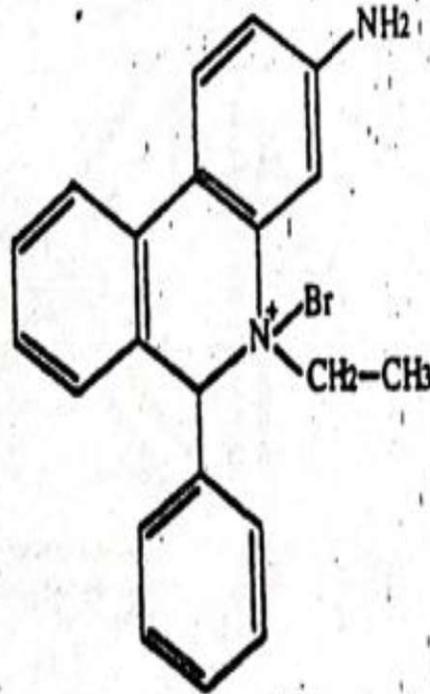
ORANGE D'ACRIDINE



JAUNE D'ACRIDINE



PROFLAVINE



Les acridines s'intercalent entre deux purines et provoquent des mutations ponctuelles de type **décalantes** (insertion/délétion).