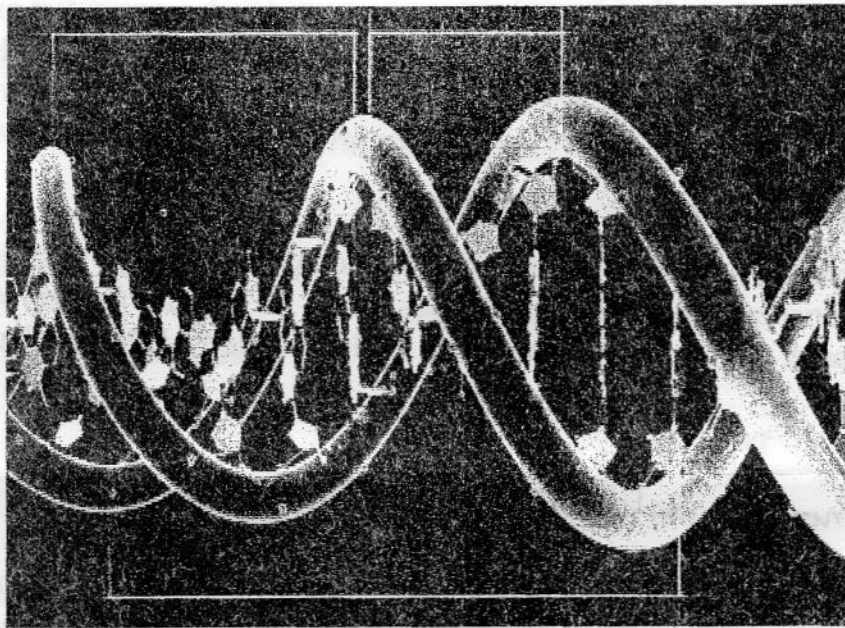


Université Constantine 3

Faculté de Médecine - Département de Chirurgie Dentaire

COURS DE GÉNÉTIQUE

1^{ère} Année



Chargée de cours

D^r S. Dalichaouch- Benchaoui

Maître de conférences

En

Biologie Moléculaire et Cellulaire

LES CHIR DENT 25

PREMIER PARTIE: GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE :

CHAPITRE A : BASES MOLÉCULAIRE DE L'HÉRÉDITÉ : ADN

I. Historique

A développer au cours

II. Structure de l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une molécule, retrouvée dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. C'est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction, de manière intégrale ou non. Il porte donc l'information génétique, il constitue le génome des êtres vivants. L'ADN détermine la synthèse des protéines, par l'intermédiaire de l'ARN. *L'ADN : soit linéaire, soit circulaire.*

Dans les cellules eucaryotes, l'ADN est contenu dans le noyau et une petite partie dans la matrice des mitochondries ainsi que dans les chloroplastes. Dans les cellules procaryotes, l'ADN est contenu dans le cytoplasme. Certains virus possèdent également de l'ADN dans leur capsid.

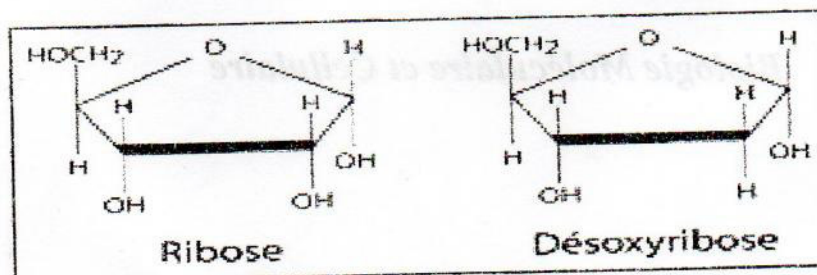
L'ADN est une macromolécule, polymère de nucléotides

II.1. Les nucléotides *Monomères de l'ADN de 3 parties.*

L'ADN est composé de séquences de nucléotides; on parle de polymère de nucléotides ou encore de polynucléotide. Chaque nucléotide est constitué de trois éléments liés entre eux:

- un groupe phosphate lié à:
- un sucre, le désoxyribose, lui-même lié à :
- une base azotée.

a. Le sucre : sucre simple : * ose à 5 carbones
* Le 2^e- désoxyribose



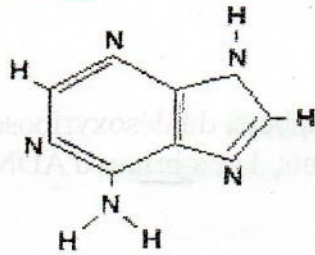
b. Les bases *4 bases azotées*

* Molécules complexes contenant des structures cycliques avec du carbone et de l'azote.

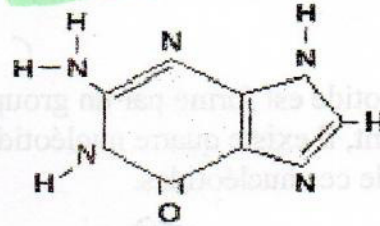
a.) **Bases puriques** : Adénine (A) et Guanine (G) ----- 2 hétérocycles

*Azote 9 de Base
C1*

adenine



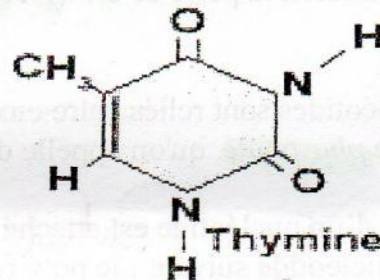
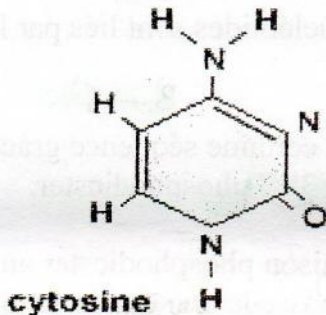
guanine



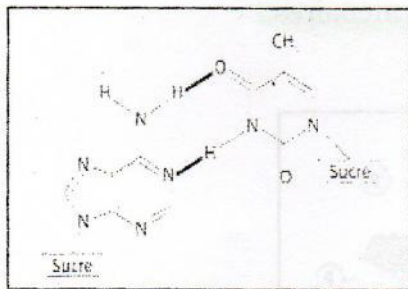
*AOP
ANP
ADP
ATP
phosphate*

Bases pyrimidiques : Cytosine (C) et Thymine (T) ----- anneau unique

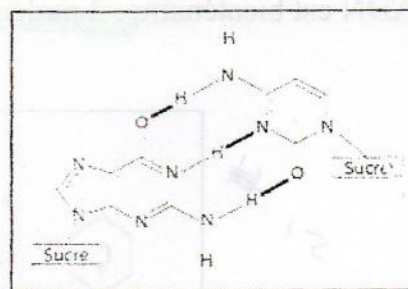
*Azote 1 de Base
C1*



Les bases azotées sont complémentaires deux à deux, **une purique s'associant toujours à une pyrimidique**: l'adénine s'associant avec la thymine et la guanine avec la cytosine. Les bases azotées complémentaires sont reliées entre-elles par des liaisons hydrogène.



A-T



G-C

Il existe une interaction à deux liaisons hydrogènes entre l'adénine et la thymine et une interaction à trois liaisons hydrogènes entre la guanine et la cytosine.

* Les bases sont attachées aux sucres par une liaison entre **C'1** du sucre et **N9** des bases puriques ou **N1** des bases pyrimidiques : l'association bases + sucres = nucléosides.

c. Groupements phosphate : (H₃PO₄) :

- * liés au C5' du sucre.
- * nucléoside devient un nucléotide lorsqu'il est lié à 1, 2 ou 3 groupements phosphate
- * les phosphates sont notés : α ; β et γ .
- * dans les cellules on rencontre les nucléotides libres ou polymérisés.

d. Polymérisation

Un nucléotide est formé par un groupe de phosphate, du désoxyribose et une base azotée. Par conséquent, il existe quatre nucléotides différents. Un « brin » d'ADN est formé par la répétition ordonnée de ces nucléotides.

- 2'-désoxyadénosine-5'-trip : **ATP**
- 2'-désoxycytosine-5'-trip : **CTP**
- 2' désoxyguanosine-5'-triP : **GTP**
- 2'-désoxythymine-5'-triP : **TTP**

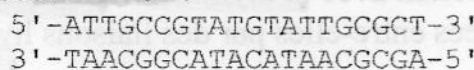
La polymérisation conduit à la perte de 2 P (β et γ) et les nucléotides sont liés par le biais du phosphate restant (α).

3'-5'

Dans l'ADN, les nucléotides sont reliés entre eux selon une certaine séquence grâce à des liaisons impliquant un groupe *phosphate*, qu'on appelle des liaisons 3'-5' phosphodiester.

* Le phosphate en 5' d'un nucléotide est attaché par une liaison phosphodiester au groupement hydroxyle en 3' du nucléotide suivant : le poly nucléotide possède une extrémité 5' (5' P libre) et une extrémité 3' (3' OH libre).

* L'ADN a une polarité 5'-----3' ou 3'-----5' :

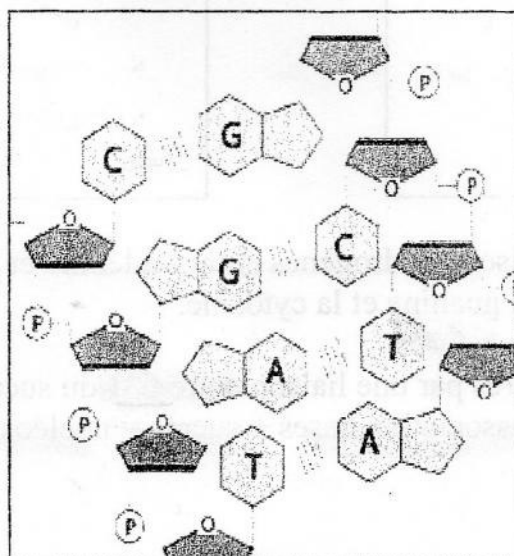


* la molécule d'ADN est bicaténaire : 2 molécules monocaténaires.

α .

phosphate

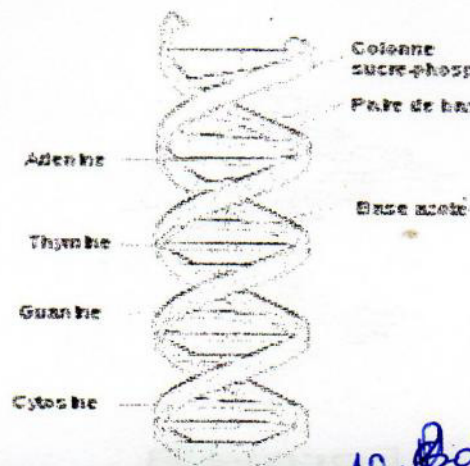
5'



3' OH

II.2. La double hélice :

- * L'ADN est composé de deux brins se faisant face, et formant une double hélice: **bicaténaire**.
- * **sucres et phosphate** sont situés à l'extérieur les **bases font faces au centre**.
- * **La DH est polaire et antiparallèle**.
- * La DH effectue un tour toutes les **10pb environ**.
- * La DH n'est pas régulière : on distingue un **sillon majeur et un sillon mineur**.
- * La DH est stable.
- * L'appariement des bases complémentaires : car les purines (adénine et guanine) d'un brin font toujours face à des pyrimidines de l'autre brin (thymine et cytosine). Les nucléotides sont complémentaires entre eux. **A = T et C = G**.



* L'ADN est caractérisée par :

a) des paramètres physiques :

pas de l'hélice : **3,4 nm**

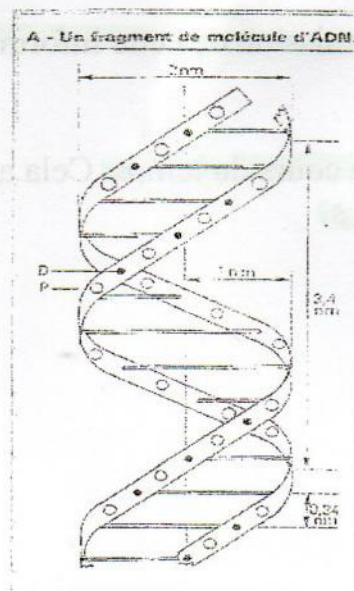
diamètre de l'hélice : **2 nm**

distance moyenne entre les bases : **0,34 nm**

β) Par des paramètres thermodynamiques :

stabilité thermique

coefficient de Chargaff : A / t = 1 et G / C = 1



II.3. Les différentes formes d'ADN

a) **La forme B** : ADN B : très majoritaire, hélice dextre (à droite) de Watson et Crick----- 10 pb par tour d'hélice.

b) **ADN A** : dextre, plus compacte, 11pb.

c) **ADN C** : dextre ; 7,9 à 9,6 pb.

d) **ADN D** : dextre ; 8pb.

e) **ADN Z** : en zigzag, senestre (à gauche) ; 12pb. Elle existe chez quelques eucaryotes et en particulier dans :

* des régions de chromosomes qui pourraient être impliquées dans la régulation de l'expression génétique.

* dans la région où il y'a alternance de bases puriques- pyrimidiques (GCGCGCGCGCGC) ou (ACACACACACAC).



Forme Z



Forme B

Remarque : Structure de l'ARN : * poly nucléotide simple brin.

* 2' ribose.

* T remplacée par U (uracile).

II.4. fonctions

Sa fonction principale est de stocker l'information génétique, information qui conditionne le développement, le fonctionnement et le devenir d'une cellule, d'un organe et d'un organisme.

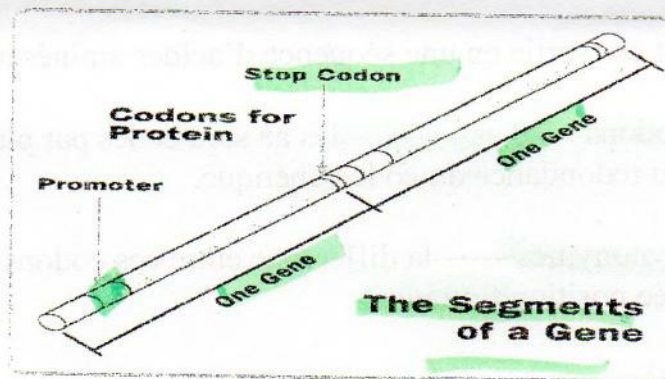
Une autre fonction essentielle de l'ADN est la transmission de cette information de génération en génération. Cela permet l'hérédité.

L'information portée par l'ADN peut se modifier au cours du temps. Cela aboutit à une diversité des individus et à une évolution possible des espèces.

CHAPITRE B : GÈNES ET CHROMOSOMES

I. Structure :

- * Partie de l'ADN transcrite en ARN : unité d'information.
- * Les gènes sont dispersés et séparés par des régions intergéniques d'ADN non codant (semble être impliqué dans la structure de la chromatine.).
- * Seul l'un des 2 brins est porteur de l'information : brin matrice.
- * La plupart des cellules d'un organisme possèdent la totalité des gènes. L'ensemble des gènes exprimés dans une cellule en particulier, et donc des protéines qui seront présentes dans cette cellule, dépend de chemins de régulation complexes mis en place au cours du développement de l'individu. Certains caractères simples sont déterminés par un seul gène (comme le groupe sanguin chez l'homme ou comme la couleur des yeux chez la drosophile). Cependant, dans la plupart des cas, un caractère observable dépend de nombreux gènes et éventuellement de l'interaction avec l'environnement (forme du visage, poids du corps).
- * Régulée par un segment d'ADN en amont de la séquence codante : promoteur ; dont le rôle est de permettre l'initiation mais surtout la régulation.
- * La séquence codante d'un gène ; des exons séparés par des introns. Le nombre d'introns est très variable de 0 à plus de 50 dans certains gènes. La longueur des introns et des exons est variable.



II. Les familles des gènes :

Certains gènes sont arrangés en groupes = clusters, on a 2 types :

- a. **Opéron** : (bactéries) contiennent des gènes qui sont régulés de façon coordonnée et codent des protéines aux fonctions proches.

Exemple : Opéron lactose d'E.Coli : 3 gènes qui codent les enzymes du métabolisme du lactose.

- b **Familles multigéniques** : Organismes plus développés : Les gènes sont identiques et non corégulés

- * **Familles multigéniques simples** : tous les gènes sont identiques

*Familles multigéniques complexes : semblables mais pas identiques.

Les pseudogènes : Réplique évolutive d'un gène original unique (exemplaire)

III. Nomenclature de localisation d'un gène

La localisation d'un gène est fondée sur un modèle standard de bandes claires et sombres obtenues après application d'une technique de coloration.

Le gène est d'abord localisé par le numéro du chromosome pour les chromosomes non sexuels (1 à 22 chez l'homme) et par une lettre pour les chromosomes sexuels.

Une lettre suit la désignation du chromosome, p (désignant le petit bras du chromosome) ou q (désignant le grand bras du chromosome).

La localisation est obtenue par les deux nombres suivants qui représentent la région et une bande. Plus le nombre indiquant la région est grand plus elle est éloignée du centromère (le point de rencontre des bras du chromosome).

Enfin il existe parfois un point suivi d'un ou deux chiffres représentant une sous-bande.

Cette nomenclature est utilisée principalement chez l'homme, mais pas uniquement. Ainsi le gène ABO (responsable des groupes sanguins ABO) est en 9q34 chez l'homme.

IV. Le code génétique :

* Décrit comment la séquence des bases est convertie en une séquence d'acides aminés au cours de la synthèse protéique.

* 3 bases = codon = un aa ----- 4 = 64 codons = 20 aa ----- les aa sont codés par plusieurs codons sauf Met et Try : dégénérescence ou redondance du code génétique.

* Les codons qui désignent le même aa = synonymes ----- la différence entre ces codons est au niveau de la 3ème position du codon appelée position flottante.

* Le codon d'initiation = start = AUG (Met).

* Le codon d'arrêt = stop = UAG, UGA et UAA.

* Le code génétique est universelle : il existe une certaine variabilité, la plupart des changements sont associés aux codon start et stop.

Exemple : Mitochondries : UGA : Try au lieu stop

AGA, AGG : stop au lieu Arg.

UAA : Met

* La phase de lecture :

- Chaque ensemble de codon est appelé phase de lecture.
- Pour une séquence quelconque on a 3 phase de lecture.
- Le codon d'initiation détermine l'ORF (open Reading frame) : phase de lecture d'une séquence qui code une protéine.

AUG ACU AAG AGA UCC GG
Phase L1: Met - Thr - Lys - Arg - Ser -
Phase L 2: stop
Phase L 3: Asp - stop

V. Les chromosomes:

- * Structures porteuse de gènes sous forme d'ADN.
- * Procaryotes : chromosome unique molécule d'ADN circulaire ; une petite fraction est associée aux protéines.
- * Eucaryotes : plusieurs chromosomes différents linéaires, contenus dans le noyau et associés avec d'importantes quantités de protéines. Ces chromosomes sont visibles pendant la division cellulaire.

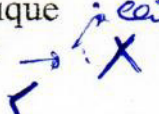
En dehors des périodes de division cellulaire, les chromosomes sont trop effilés et entremêlés pour qu'on puisse les distinguer individuellement.

Les chromosomes deviennent distincts seulement lorsqu'ils se condensent et s'épaississent, au moment où le noyau se prépare à la division.

Chaque chromosome comprend une très longue molécule d'ADN représentant des milliers de gènes. C'est précisément grâce à ce regroupement des gènes en chromosome que la réplication et la distribution d'un nombre aussi élevé de gènes réussit.

L'ADN est associé à diverses protéines qui maintiennent la structure du chromosome et concourent à la régulation de l'activité des gènes.

* Les chromosomes sont classés en fonction de leur morphologie.

- Chr métacentriques
 - 2) - Chr submétacentrique
 - Chr acrocentrique
 - Chr télocentrique
- extrêmement éloignés*
très éloignés
" " " "
- 

* L'ensemble complet, diploïde des chromosomes porte le nom de caryotype : définie par 4 caractéristiques :

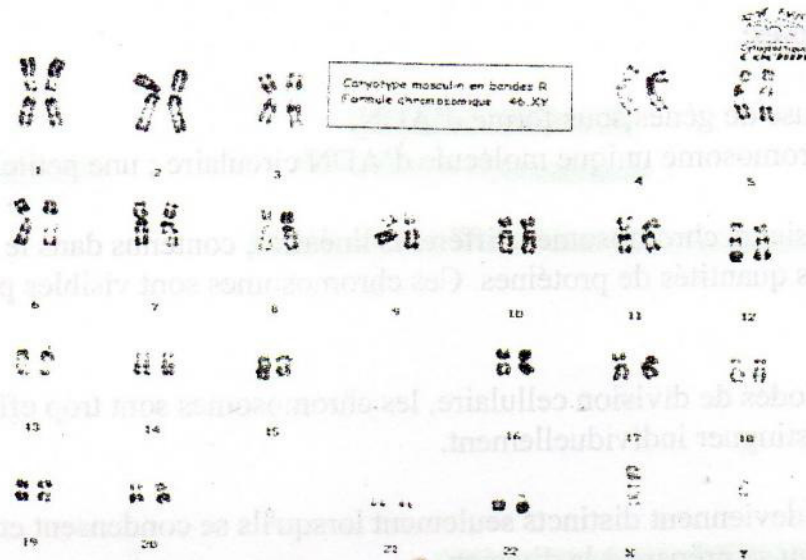
- nombre de chromosomes : Chaque espèce eucaryote possède un nombre caractéristique de chromosomes. La cellule humaine, par exemple, contient 46 chromosomes dans son noyau (cellules somatiques), exception faite des cellules sexuelles (l'ovule et le spermatozoïde), qui en contiennent seulement 23. Les cellules qui contiennent 46 chromosomes ont en fait 23 paires de chromosomes.

✓ - Taille respective.

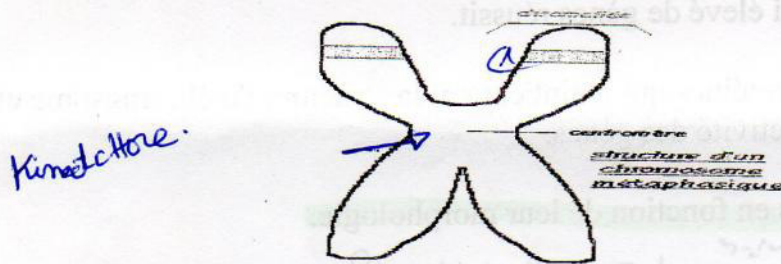
- Position du centromère : IC

- Répartition de leurs bandes respectives ; bandes sombres (bandes G) riches en A et T, interbandes pâles riches en G et C.

Les chromosomes d'une même paire ont la même longueur, présentent le même arrangement de bandes et ont leur centromère situé au même endroit; on les appelle chromosomes homologues ou simplement homologues.



Structure chromosomique : Tous les chromosomes d'eucaryotes contiennent 2 zones distinctes :



a. Centromère :

- * endroit au fixe les k.
- * Composé de séquences d'ADN satellites répétées.
- * Site où se fixe les fibres du fuseau durant la division cellulaire grâce à des structures protéiques spécialisées appelées kinétochores.

b Télomères :

- * Segments terminaux des bras de chromosomes. (L)
- * Séquence d'ADN répétée : humain TTAGGGGGGGGG (riche en G).

c. Région organisatrice du nucléole (NOR) :

- * Dans des constriction secondaires.
- * Humain : NOR sur les petits bras de tous les chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) à l'exception du chromosome Y.
- * Pendant l'interphase les NOR se décondensent et un nucléole se forme autour d'eux.

d. **Satellite** : Petite région du chromosome qui fait face au NOR.

3. Structure moléculaire :

- * ADN + protéines + petite quantité d'ARN.
- * Protéines : ----- basiques = histones
 ----- acides = non histone
- * Les histones forment des nucléosomes autour desquels s'enroulent de l'ADN. Un nucléosome = 2 disques parallèles plus un fragment d'ADN.
- * Un disque = les protéines H2a ; H2b ; H3 et H4.
 - * La protéine H1 est placée à l'extérieur du nucléosome.
- * 146 pb sont associées au cœur et de l'ADN de jonction fait le lien avec le nucléosome suivant.

4. **Variation de la forme des chromosomes au cours du cycle cellulaire** : Les chromosomes subissent un cycle :

- a. **Phase G1** : Constitué par une fibre nucléosomique.
- b. **Fin S** : / / / réunies par un centromère.
- c. **Phase M** : les fibres nucléosomiques sont fortement condensées.
 - * **chromosomes métaphasiques** : les chromatides appariées réunies au niveau d'une zone de constriction primaire par le centromère.
 - * **Début anaphase** : les chromatides se séparent, le chromosome devient monochromatidien.
 - * **Fin télophase** : désérialisation.

5. Anomalies du nombre de chromosomes :

- * Le nombre peut être modifié par des erreurs au cours de la méiose.
- * La perte d'un chromosome a des effets plus graves que le gain.

a. **Polyploïdie** : Le nombre de chromosome anormal est multiple du nombre haploïde. La polyploïdie est rare chez les animaux mais fréquente chez les plantes.

Exemples :

| | | | |
|---------|-----------|---------|--------------|
| 23----- | haploïde | 46----- | diploïde |
| 69----- | triploïde | 92----- | tétraploïde. |

b. **Aneuploïdie** : Petit changement du nombre

Aneuploïdie : gain d'un autosome : syndrome de Down (trisomie 21).

Aneuploïdie : chromosomes sexuels :

Syndrome de Turner : X0

Syndrome de Klinefelter : XXY

Syndrome du triple X : XXX.