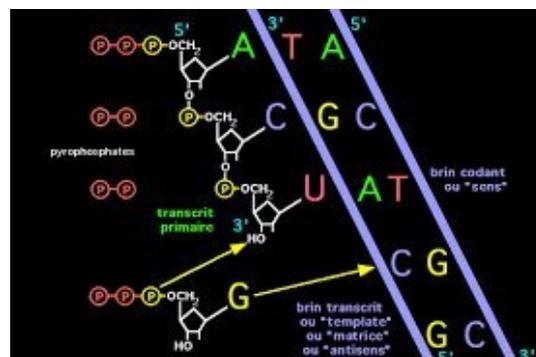


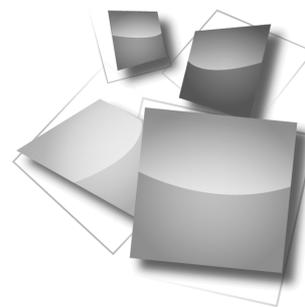
Biologie Moléculaire

Cellule télé-enseignement



OUNIS LEYLA

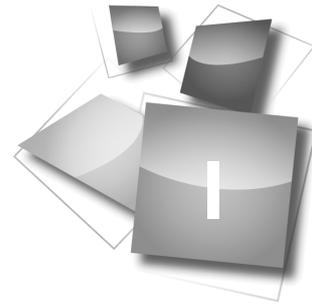
Table des matières



I - Chapitre 1 : Les mutations ponctuelles	4
1. Les mutations ponctuelles	4
1.1. Les mutations avec changement de cadre de lecture	4
1.2. Les mutations sans changement de cadre de lecture	4
1.3. Les conséquences de ces mutations	5
2. Mutations de grande ampleur	5
2.1. Délétions	5
2.2. Insertions	5
2.3. Réarrangement	6
2.4. Duplication	6
3. Exercice	6
4. Exercice	6
II - Chapitre 2 : Les lésions de l'ADN	7
1. Les microlésions au niveau des bases	7
1.1. Les lésions spontanées lors de la réplication	7
1.2. Les lésions spontanées hors la réplication	8
2. Les lésions induites	9
2.1. Lors de la réplication	9
2.2. Hors la réplication	10
3. Les micro-lésions au niveau de la double hélice (hors la réplication)	10
3.1. Pontage inter brin ou intra brin	10
3.2. Les radiations ionisantes	11
4. Exercice : Lésions et mutations	11
III - Chapitre 3 : Les systèmes de réparation de l'ADN	12
1. Réparation par réversion directe	12
1.1. La photo réactivation	12
1.2. La déalkylation	14
2. Réparation par excision de base (BER)	14
2.1. Le mécanisme	14
3. La réparation par excision de nucléotides (NER)	15
3.1. Les étapes du processus	16
3.2. Principe	16
3.3. Système UvrABC	17
3.4. Système XP chez l'homme	18
4. Réparation de mésappariement d'ADN, système MMR	18
4.1. Définition	18
4.2. Rôle	18
4.3. Étapes	19
5. Réparation de l'ADN par Recombinaison homologue et non homologue	20

5.1. Recombinaison homologue	20
5.2. Recombinaison non homologue	22
6. Le système de réparation "SOS"	22
6.1. Le système SOS chez E-coli	22
6.2. Ce système existe-t-il chez les eucaryotes?	23
6.3. Quand rien n'a fonctionné : mise en route du système SOS	23
6.4. mécanisme	24
7. Exercice : Réparations	25
IV - Chapitre 4 : La régulation de l'expression des gènes	26
1. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES PROCARYOTES	26
1.1. Quelques définitions	27
1.2. Stratégies de contrôle de l'initiation de la transcription	27
2. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES	31
2.1. Régulation au niveau de l'ADN	31
2.2. Contrôle au niveau du site promoteur par intervention de facteurs spécifiques de la transcription	32
2.3. Contrôle de l'épissage	33
2.4. Contrôle de la traduction par les interférents	33
2.5. Exercice	34
Solution des exercices rédactionnels	35
Glossaire	37
Abréviations	38
Références	39

Chapitre 1 : Les mutations ponctuelles



Les mutations ponctuelles	4
Mutations de grande ampleur	5
Exercice	6
Exercice	6

on appelle mutation tout changement survenant dans une séquence de DNA, il existe différents types de mutations :

- Génomiques : Altération du nombre de chromosome.
- Chromosomiques : Altération de la structure d'un ou plusieurs chromosomes.
- Géniques : Altération d'une séquence d'ADN transmissible.

1. Les mutations ponctuelles

Constituent la cause la plus fréquente des maladies génétiques elles sont représentées par des additions, des substitutions ou des suppressions de bases. Elles peuvent avoir une origine exogène physique représentée par des rayons X, UV, ou exogène chimique représentée par des agents mutagènes chimiques et une origine endogène représentée par des erreurs de la réplication ou de la réparation.

1.1. Les mutations avec changement de cadre de lecture

Ces mutations sont dues à l'insertion ou délétion d'une base ce qui entraîne un décalage de cadre de lecture. La protéine issue est différente de celle initialement fabriquée et elle peut avoir une conséquence sur la cellule.

1.2. Les mutations sans changement de cadre de lecture

1.2.1. Les substitutions

C'est un remplacement d'une base par une autre base dans le même emplacement.

Transition

C'est un changement d'une base purique par une base purique ou d'une base pyrimidique par une base pyrimidique.

A - G / G - A ou T - C / C - T

Transversion

Substitution d'une base purique par une base pyrimidique et d'une base pyrimidique par une base purique.

1.3. Les conséquences de ces mutations

1- Si la mutation siège au niveau de la région promotrice, on aura une modification de l'abondance de l'ARNm

2- Si la mutation touche l'ATG (codon start), la substitution nucléotidique provoque une anomalie de l'initiation de la traduction.

3- Si la mutation siège au niveau de la région codante :

- Elle peuvent survenir avec une conservation de la signification du codon, dans ce cas elles sont dites isosémantiques, ce sont des mutation silencieuses sans conséquence sur le phénotype.

- Elles peuvent entraîner une modification de la signification de codon : *Faux sens : substitution d'un acide aminé par un autre neutre (conservatrice) absence de retentissement phénotypique. Ex : Remplacement un acide aminé par un autre acide aminé du même groupe chimique

- Délétère : retentissement phénotypique le codon est remplacé par un autre qui code un acide aminé différent de l'initial

- Suppressives : réversion du phénotype engendré par une 1ère mutation

*Non sens : substitution provoquant l'apparition d'un codon stop : UAA, UAG, UGA ce qui provoque l'arrêt de la traduction.

2. Mutations de grande ampleur

Elles provoquent des altérations sustantielles du DNA impliquent souvent la perte de longs éléments de séquence.

2.1. Délétions

Consistent en la perte d'une portion de séquence d'ADN, la quantité perdue est très variable, les délétions peuvent se limitées a une base ou être beaucoup plus grosse, dans certain cas un gène entier.

2.2. Insertions

Se sont des mutations qui résultent de l'insertion de bases surnuméraires généralement issues d'une autre partie dechromosome, comme pour les délétions, la quantité insérée peut être une ou des bases ou beaucoup plus.

2.3. Réarrangement

Ces mutations correspondent à des échanges mutuelles de position entre segment de l'ADN à l'intérieur ou à l'extérieur d'un gène.

Un exemple simple :

-- les inversions : une portion de la séquence d'ADN est excisée puis réinsérée sur la même position mais dans une orientation opposée.

-- conversion génique : fusion des gènes, échange

C'est un transfert non réciproque d'une information de séquence

la séquence donneur n'est pas altérée, elle reste inchangée

La séquence acceptrice recevant une partie copiée de l'accepteur

Séquence donneur sera modifiée

2.4. Duplication

Représente la répétition d'un fragment d'ADN plus ou moins étendue.

3. Exercice

[Solution p]

Choisir la bonne réponse

Les mutations :

- a- Sont rares
- b- Sont induites par l'environnement
- c- Génèrent l'homogénéité d'une population
- d- Sont à l'origine de biodiversité

4. Exercice

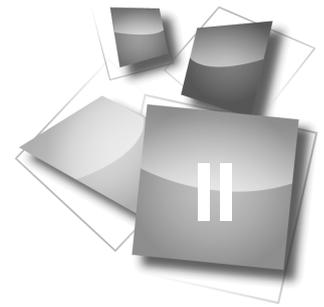
[Solution p]

Lorsqu'une mutation ponctuelle génère un codon UAA(stop) dans une région codante:

- la transcription s'arrête
- on parle de mutation Faux sens
- la protéine générée chez le mutant est tronquée



Chapitre 2 : Les lésions de l'ADN



Les microlésions au niveau des bases	7
Les lésions induites	9
Les micro-lésions au niveau de la double hélice (hors la réplication)	10
Exercice : Lésions et mutations	11

Elles s'étendent sur une ou plusieurs paires de bases, une mutation est une lésion structurale non réparée.

1. Les microlésions au niveau des bases

1.1. Les lésions spontanées lors de la réplication

Se sont des lésions qui arrivent au hasard lors de la réplication

1.1.1. Les bases modifiées par isomérisation tautomérique

Les bases azotées peuvent prendre plusieurs formes appelées : tautomères

Un Tautomère : Une forme chimique ou isomère structurale qui diffère l'un de l'autre par un proton dans la molécule donc par la position de leur atome et les liaisons établies entre les atomes.

- Les tautomères impliquent :

- Forme céto et énol de la T^{>>} et G

- Forme imino et amino de la C^{>>} et A^{>>}

* Seule la forme céto est compatible avec un appariement correcte par liaison hydrogène entre les bases

* La forme céto et amino sont les plus fréquentes

Si exceptionnellement, lors de la réplication, la base est sous forme énol, elle peut s'apparier avec une autre base :

T (forme énol) avec G / G (forme énol) avec T

1.1.2. Dérapage répliatif

Outre les mutations ponctuelles, les erreurs de répliation peuvent conduire à de petites insertions ou délétions. Ces mutations peuvent apparaître lorsqu'un brin de l'ADN forme une boucle qui se déplace lors de la répliation ou lorsque l'ADN polymérase glisse ou « bégaie » pendant la répliation.

- Si la boucle se forme sur le brin matrice, l'ADN polymérase ne répliera pas les nucléotides portés par cette boucle et il en résultera une petite délétion .

- Si l'ADN polymérase introduit des nucléotides qui ne sont pas présents sur le brin matrice, une boucle se forme sur le brin en cours de synthèse et il en résultera une petite insertion.

* Un dérapage répliatif peut survenir partout sur l'ADN mais les régions contenant des séquences répétées sont préférentiellement touchées ce qui donne des maladies génétiques ex : le syndrome de l'X fragile.

Une maladie par amplification des triplets : c'est une expansion d'une répétition de 3 paires de bases CGC il se manifeste dans la cellule par un site fragile au niveau du chromosome X qui se casse in vitro.

il résulte des changements dans la région codante du gène FMR1

FMRP : protéine pour la communication entre neurones

- L'absence de cette protéine provoque un retard mental.



Remarque

Les insertions et délétions peuvent conduire à des mutations de décalage de cadre de lecture ou à des insertions ou délétions d'acides aminés sur le produit du gène.

1.2. Les lésions spontanées hors la répliation

1.2.1. Les bases supprimées (dépurination)

Ces lésions de l'ADN sont parmi les causes les plus fréquentes de mutation spontanée.

La dépurination implique la perte d'une base azotée dans une double hélice intacte. Ce phénomène affecte plus souvent les bases puriques, aussi bien l'adénine que la guanine. Ces bases peuvent être perdues si la liaison glycosidique reliant le carbone 1 du désoxyribose et l'azote en position 9 de la base purique est rompue. il en résulte la création d'un site (AP) sur l'un des brins de l'ADN.

Si le site apurinique n'est pas réparé il y'aura pas de bases à cette position de l'ADN matrice.

Lors de la répliation prochaine l'ADN polymérase peut donc introduire n'importe quel nucléoside prie au hasard.



Remarque

Une cellule de mammifère perd spontanément 10000 purines de son ADN pendant une période de division de 20h à 37°C.

1.2.2. Bases modifiées : désamination

Le groupe amino d'une C ou A est convertis en groupe cétone.

La c est alors convertie en U et l' A en I.

Le principal effet de ces conversions est d'altérer la spécificité de l'appariement de ces 2 bases durant la réplication.

La désamination peut survenir spontanément ou être la conséquence d'un traitement par des agents mutagènes (chimiques tel que : l'acide nitreux (HNO₂))

Exp : la (C) s'apparie normalement a la (G) , a cause de sa conversion eu ' U ' qui s'apparie avec l' (A) , la paire de base originale G = c es convertie en paire A =U , puis après la réplication suivante en A = T

(A) est désaminée, la paire originale A=T est convertie en C = G parce que l' I s'apparie naturellement avec C

1.2.3. Oxydation des bases

L'ADN peut être aussi atteint de lésions dues à des sous-produits de processus cellulaires normaux. Parmi lesquels les oxydants électrophiles, des composés génères normalement par la respiration aérobie qui réagissent avec l'oxygène.

Les formes d'oxygène actifs, tel que les radicaux superoxide (O₂⁻) les radicaux hydroxyles (OH⁻) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (sont les sous produits du métabolisme normal).

Ces molécules peuvent provoquer des dégâts oxydatifs dans l'ADN et constituent une menace constante pour son intégrité, ainsi que les précurseurs de l'ADN (tel que GTP[•]) ce qui crée des mutations qui sont la cause de nombreuses maladies génétiques.

1.2.4. Les transposons

Les éléments transposables sont aussi responsables de mutation chez les eucaryotes et les procaryotes.

2. Les lésions induites

Les dommages induits dans l'ADN sont provoqués par des mutagènes qui agissent par le biais d'au moins 3 mécanismes. ils peuvent soit :

- Remplacer une base de l'ADN
- Modifier une base de façon à entraîner un mésappariement spécifique avec une autre base.
- Endommager une base qui ne peut plus s'apparier avec aucune base dans des conditions normales.

2.1. Lors de la réplication

Les bases remplacées par analogues de bases

Les mutagènes chimiques peuvent se substituer aux bases pyrimidiques et puriques pendant la biosynthèse de l'ADN

le 5 -bromo- uracile (5-Bu), un dérivé de l'U se comporte comme un analogue de la T, il est halogéné en position 5 de la pyrimidine

La présence de l'atome de brome à la place de CH₃ augmente la probabilité de survenue d'isomérisation tautomérique et augmente la sensibilité aux UV.

- Si la 5 Bu est incorporé dans l'ADN à la place de T et si la conversion émol a lieu, le 5 Bu s'apparie avec G.

Il en résulte après la réplication une transition A=T vers G=C



2.2. Hors le réplication

Bases modifiées

2.2.1. - Alkylation

Certains mutagènes ne sont pas incorporés dans l'ADN et au lieu de cela modifient une base, en provoquant un mésappariement spécifique.

- Les agents alkylants donnent un groupement alkyl (CH₃ ou CH₃Ch₂) à des groupes amino ou cétone dans les nucléotides.

exemple : Ethyle méthane sulfonates (EMS)

Alkyle les groupes cétone en position 6 de la guanine et en position 4 de la thymine ce qui conduit à un mésappariement direct avec T transition GC en AT au cycle suivant de la réplication.

Les agents intercalants

Constituent une autre classe de modificateurs de l'ADN. Ce groupe de composés comprend la proflavine, l'acridine orange et une classe de composés chimiques appelées composés ICR.

Ces agents sont des molécules planes qui ressemblent aux paires de la base et sont coupables de s'insérer (de glisser) entre les bases azotées empilées au cœur de la double hélice d'ADN et sont responsables de mutations par décalage du cadre de lecture (addition ou délétion d'un ou plusieurs paires de bases dans la séquence du gène).

3. Les micro-lésions au niveau de la double hélice (hors la réplication)

3.1. Pontage inter brin ou intra brin

Dans le spectre électromagnétique l'énergie est inversement proportionnelle à la longueur d'onde.

-Toute énergie sur terre est constituée d'ondes électromagnétiques de toute longueur d'onde, appelé un spectre électromagnétique, c'est un ensemble de ces longueurs.

L'interaction entre molécule organique et énergie de longueur d'onde élevée sont bénignes (pas d'effet), en revanche, les rayonnements de longueur d'ondes inférieure à celles visibles sont plus énergétiques, ils ont un impact délétère sur les molécules organiques.

* Les UV ont un effet sur l'ADN, c'est la dimérisation des pyrimidines (créer des dimères de pyrimidines).

3.1.1. Le pontage intrabrin de thymine

Les plus particulières sont la T-T mais le pontage C-C ou C-T peuvent être observé aussi mais rarement.

Ces dimères créent des distorsions dans la conformation de la double hélice, ce qui inhibe la réplication normale, et introduit des erreurs dans la séquence d'ADN.

-L'effet létal de forte dose d'UV sur les cellules est due au moins une partie à cette dimérisation.

3.1.2. Le pontage interbrin

Certains produits comme les médicaments établissent des pontages entre bases, ainsi un antibiotique comme la mytomycine C établit des pontages entre bases puriques.

* Le psoralène et ses dérivés, associés à une irradiation à 365 nm utilisée dans le traitement de psoriasis (des parties blanches dans la peau) établissent des pontages entre bases pyrimidiques

* Le cisplatine : utilisé dans le traitement de divers cancers, réagit avec le nucléotide de guanine établissant des pontages entre 2 G consécutives ou entre G sur 2 brins différents.

3.2. Les radiations ionisantes

Les rayons X, gamma et cosmiques, grâce à leur longueur d'onde peuvent pénétrer profondément dans les tissus et causer une ionisation des molécules sur leur passage d'où radiations ionisantes.

Lorsque les rayons X pénètrent dans la cellule, des électrons sont éjectés des atomes de molécules rencontrées sur passage du rayonnement.

Les molécules et les atomes stables sont alors transformés en radicaux libres et ions réactifs.

Les ions créés par le passage de rayonnement sont hautement énergétiques, et peuvent déclencher des réactions chimiques variées, ces réactions peuvent indirectement ou directement affectées, en altérant les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN soit par mutation ponctuelle ou par rompre la liaison phosphodiester et produisent ainsi des anomalies chromosomiques (délétion, translocation ou simplement des cassures).

4. Exercice : Lésions et mutations

- a- Modification de base par commutation tautomérique
- b- Dérapage répliatif
- c- Suppression de base par dépurination
- d- Modification de base par désamination oxydative
- e- Remplacement de base par analogue de base
- f- Modification de base par alkylation, oxydation ou adduits
- g- Pontage intrabrin ou interbrin
- h- Cassure simple brin ou double brin

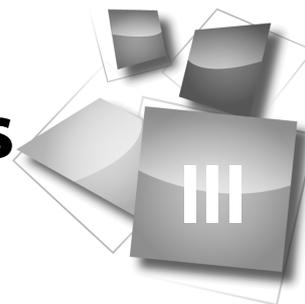
Question

[Solution p 35]

Associez à chacun des mécanismes microlésionnels précédents ses caractéristiques :

- 1 microlésion au niveau des bases
- 2 microlésion au niveau de la double hélice
- 3 hors de la réplication
- 4 lors de la réplication
- 5 spontanée
- 6 induite par des génotoxiques

Chapitre 3 : Les systèmes de réparation de l'ADN



Réparation par réversion directe	12
Réparation par excision de base (BER)	14
La réparation par excision de nucléotides (NER)	15
Réparation de mésappariement d'ADN, système MMR	18
Réparation de l'ADN par Recombinaison homologue et non homologue	20
Le système de réparation "SOS"	22
Exercice : Réparations	25

Dans les cellules, l'ADN est soumis continuellement à des activités métaboliques normales et à des facteurs environnementaux portant atteinte à son intégrité

Ces facteurs environnementaux sont le plus souvent de nature chimique:

les radicaux libres de l'oxygène

les agents alkylants

physique:

les radiations ultraviolettes

les rayonnements ionisants

La réparation de l'ADN est un ensemble de processus par lesquels une cellule identifie et corrige les dommages aux molécules d'ADN qui codent son génome.

On estime entre mille et plus d'un million le nombre de lésions par cellule et par jour.

Beaucoup de ces lésions provoquent de tels dommages que la cellule elle-même ne pourrait se reproduire ou donnerait naissance à des cellules-filles non viables si n'intervenaient pas les différents processus de réparation.

1. Réparation par réversion directe

C'est la réparation la plus simple d'une lésion consiste à l'inverser, en régénérant la base d'origine, elle est rare car la plupart des lésions sont irréversibles.

1.1. La photo réactivation

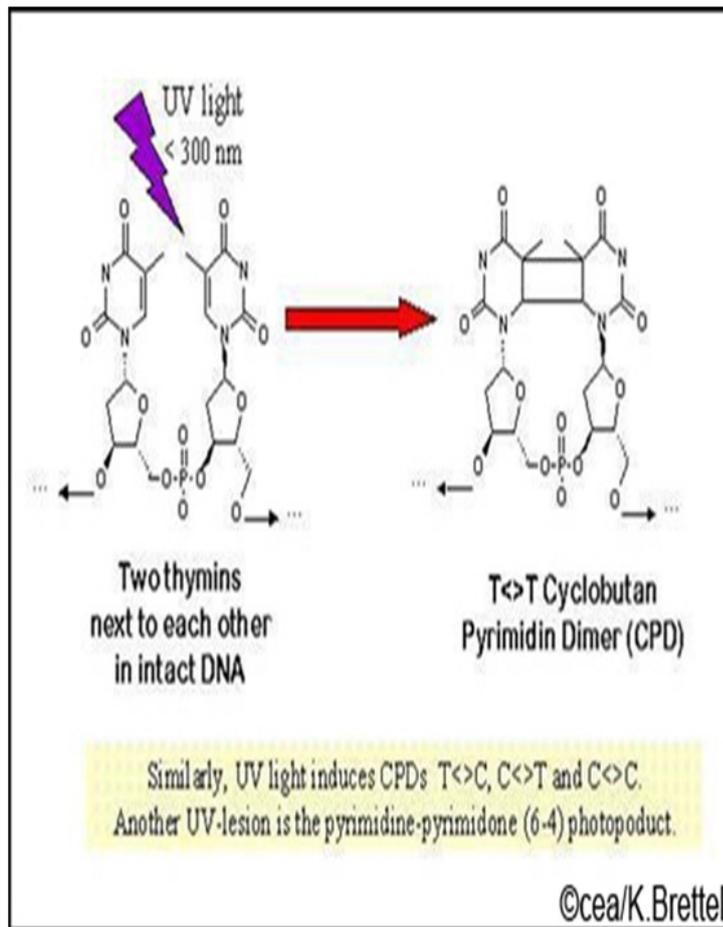
Les dimères de thymine peuvent être scindés en les monomères d'origine par des ADN photolyases en présence de lumière visible. Ces enzymes, présents chez les bactéries et les plantes, et sont absents chez l'homme.

La photolyase est une enzyme qui répare certains des dommages causés dans l'ADN par les ultraviolets.

La protéine agit sous l'action d'une lumière bleue ou UV proche.



1.1.1. MÉCANISME DE RÉPARATION DE L'ADN PAR LA PHOTOLYASE



La photolyase

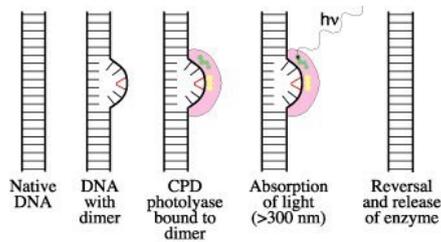
La réparation de l'ADN est initiée par l'absorption d'un photon proche UV ou bleu par l'enzyme, ce qui explique son nom de photolyase.

La photolyase contient une flavine adénine dinucléotide (FAD) comme cofacteur principal; celui-ci doit être sous forme doublement réduite (FADH⁻) pour que l'enzyme soit capable de réparer l'ADN.

La photolyase se lie spécifiquement à l'ADN endommagé.

La réaction de réparation débute probablement par un transfert d'électron de FADH⁻ excité vers le dimère de pyrimidines.

Les mécanismes détaillés du transfert d'électron initial ainsi que de la rupture du dimère ne sont pas encore bien établis.



Dimères de pyrimidine : Action de la photolyase

1.2. La déalkylation

C'est le transfert de groupement méthyle ou éthyle sur des bases (ou des phosphates) de l'ADN, la guanine pouvant être mutée en O6-méthyl-guanine.

Celle-ci peut alors s'apparier par erreur avec une thymine, induisant une mutation G-C vers A-T.

Cette réparation s'effectue de façon directe (sans incision de l'ADN) par une enzyme, la MGMT.

Elle transfère le groupement méthyle de la base vers un de ses acides aminés, une cystéine.

L'enzyme de réparation est alors alkylé de façon irréversible, et donc à chaque réparation, une enzyme est sacrifiée.

En cas d'alkylation très élevé, le système peut alors être saturé, et la réparation ne pourra pas se faire correctement.

2. Réparation par excision de base (BER)

La réparation par excision de base (ou BER pour Base excision repair en anglais) est un mécanisme de réparation d'un dommage au niveau d'une base individuelle de l'ADN.

Un tel dommage est réparé par simple élimination de la base, suivi du clivage du désoxyribose, puis d'une nouvelle synthèse.

2.1. Le mécanisme

Les mécanismes vont faire intervenir:

Des enzymes à fonctions communes

Des enzymes à activités spécifiques

Les ADN glycosylases - sont identifiées chez l'homme - reconnaissent et ôtent la base modifiée (rupture de la liaison N-glycosidique). Ceci produit donc un site AP (A-purique, A-pyrimidique) sur l'ADN, trou d'une base. Cette reconnaissance de la base se fait par une ADN glycosylase spécifique, ce qui explique le nombre de celles-ci. On a, par exemple, une uracile ADN glycosylase, une hypoxanthine ADN glycosylase, etc.

2.1.1. Les étapes du mécanisme

1- Une fois internalisée , la base endommagée est clivée au niveau des liaisons désoxyribose-phosphate (étape I) générant un site abasique, ce site abasique peut survenir de façon spontanée par hydrolyse

2-Ensuite, l'endonucléase APE1 incise le brin d'ADN au niveau du site abasique (étapeII)

3-La poly(ADP-ribose) polymérase(PARP) activé par les cassures de brin d'ADN et la polynucléotide Kinase (PNK) joueraient un rôle important pour protéger et rogner l'extrémité des brins d'ADN simple brin au cours du BER(étape III) .

4-L'ADN polymérase bêta remplace la base excisée (étapeIV).

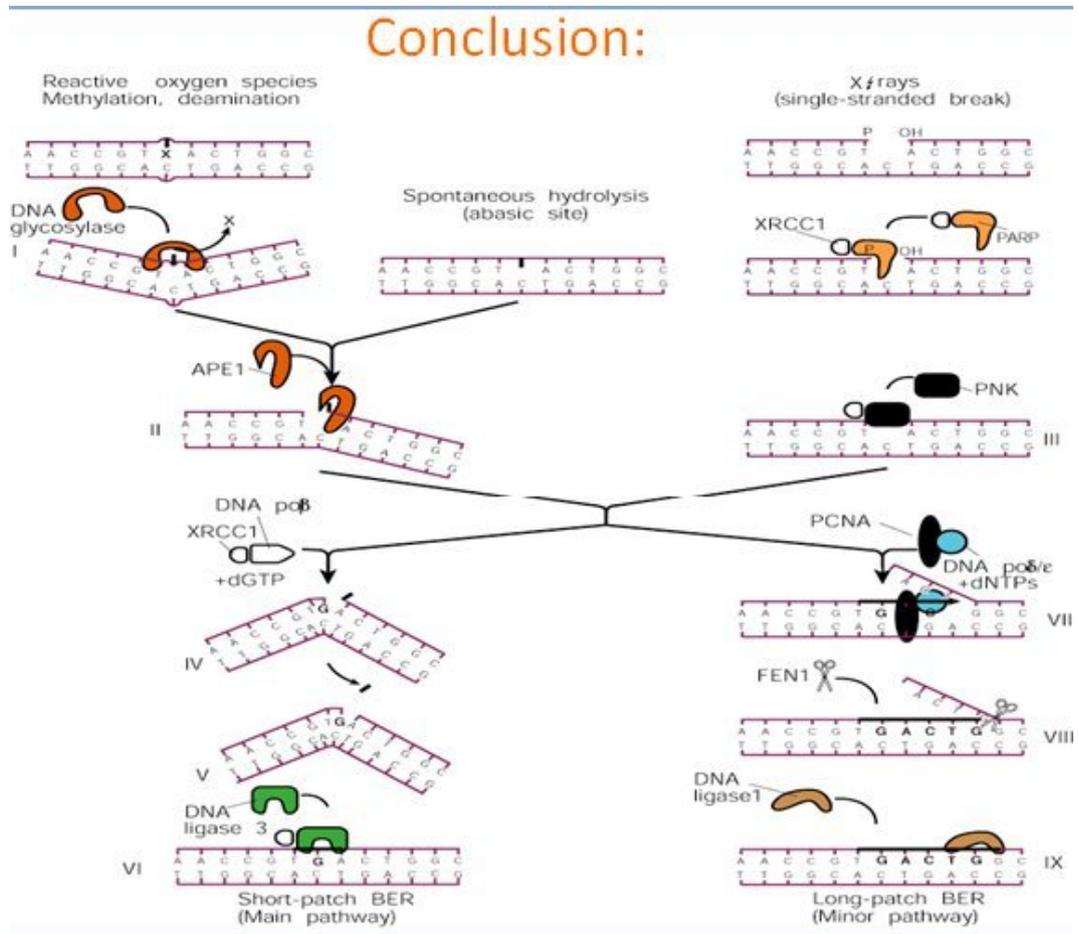
5-Et élimine le résidu terminal du pentose abasique grâce a son activité lyase (figure3 étape V).

6-Ensuite le complexe XRCC1-ligase3 joint la base nouvellement remplacée et le reste du brin d'ADN (étapeVI).

7-Le long patch repair nécessite la coopération des polymérase pol bêta et pol delta, de PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) pour la synthèse réparatrice d'un patch de 2 à 10 bases (étape VII)

8-ce qui déplace l'ancien brin d'ADN endommagée qui est excisé par l'endonucléase .FEN1 (étapeVIII)

9-la DNA ligase 1 assure ensuite la ligature du brin d'ADN nouvellement synthétisé (étape IX).



Les étapes du mécanisme BER

3. La réparation par excision de nucléotides (NER)

- on le retrouve aussi bien chez les procaryotes que les eucaryotes.

- Ce système enzymatique complexe, mis en évidence chez *E. coli*, sert entre autres à exciser des nucléotides après formation de dimères de pyrimidine par irradiation aux UV
- Le système a été bien étudié chez *E. coli* mais il est présent chez les eucaryotes inférieurs (levure) et supérieurs (mammifères).
- Fait intervenir plusieurs enzymes car l'excision d'un ou plusieurs nucléotides implique la création d'une brèche dans le simple brin qui doit être réparé, par polymérisation puis ligation.

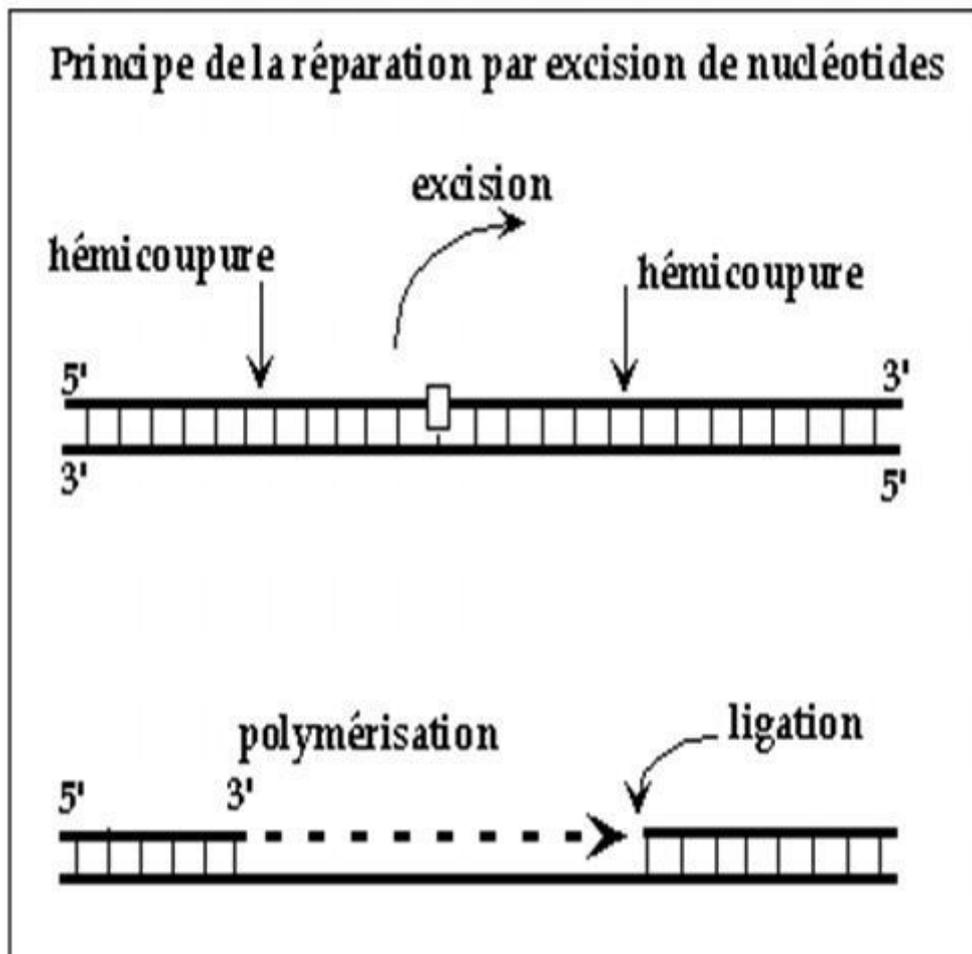
3.1. Les étapes du processus

On distingue cinq étapes :

- Repérage de la lésion.
- Coupure du brin d'ADN lésé de part et d'autre de la lésion à quelque distance de celle-ci.
- Excision du fragment erroné.
- Synthèse d'ADN correct en utilisant le brin complémentaire comme matrice.
- Ligation.

3.2. Principe

La réparation par excision de nucléotides est un mécanisme présent dans toutes les cellules vivantes. Chez les bactéries, elle est prise en charge par le complexe UvrABC. Chez l'homme, ce sont les protéines de la famille XP, associées au facteur de transcription TFIIH qui assurent cette fonction.¹¹



Principe de réparation par excision de nucléotides

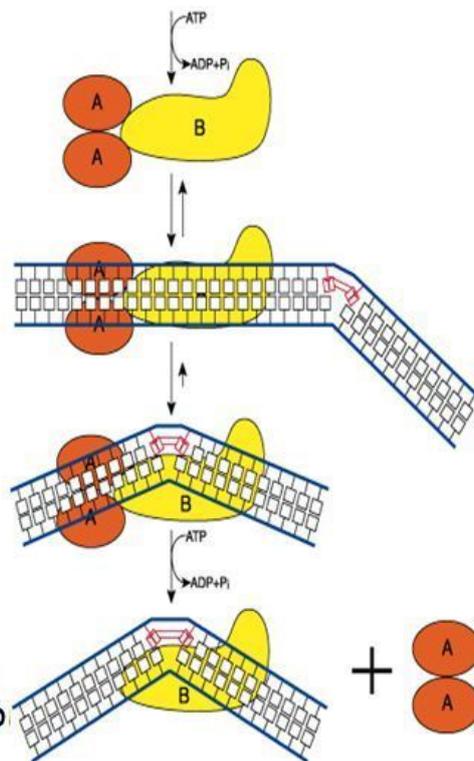
3.3. Système UvrABC

-un dimère de UvrA et une molécule de UvrB forment un complexe (ATP dépendant).

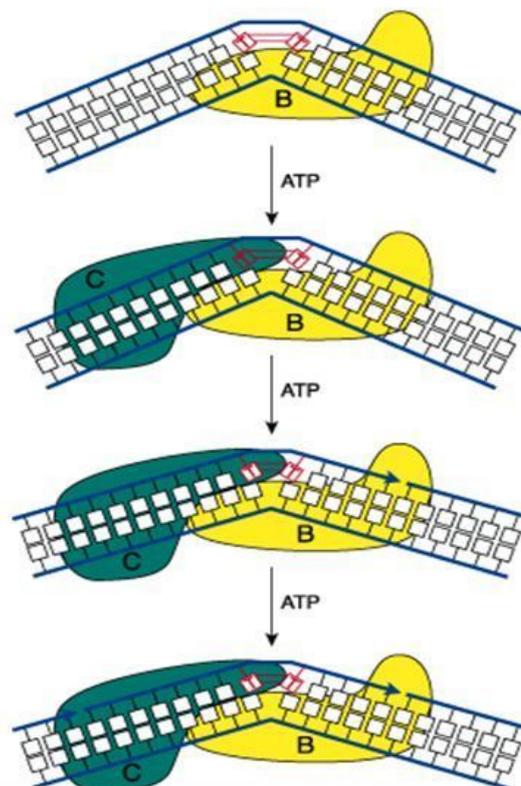
-Ce complexe se déplace au hasard le long de l'ADN.

-Le complexe reconnaît les déformations de l'ADN.

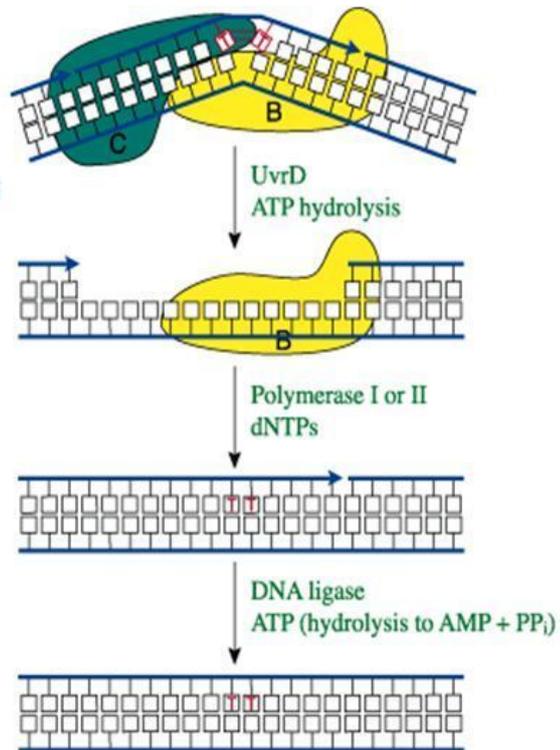
-Le dimère UvrA se dissocie du complexe (ATP dépendant) laissant UvrB sur la déformation de l'ADN.



- UvrB recrute UvrC.
- UvrB clive l'ADN, 5 nucléotides en aval de la lésion.
- UvrC clive l'ADN, 8 nucléotides en amont de la lésion.
- On a donc un fragment d'ADN contenant le dimère qui pourra être enlevé.



- une hélicase UvrD déroule la région endommagée et relâche le brin de 12 nucléotides qui est dégradé et déplace UvrC.
- La brèche est remplie par l'ADN polI.
- uvrB est enlevée.
- Une ADN ligase recollé.



3.4. Système XP chez l'homme

On peut distinguer 2 modes de NER :

- une voie couplée à la transcription TC-NER: qui concerne la réparation rapide des lésions situées sur le brin transcrit et affectant des gènes en cours de transcription.
- une voie générale : appelée la réparation globale du génome GGR ou GG-NER qui concerne la réparation lente de l'ADN pour des gènes qui ne sont pas en cours de transcription.

4. Réparation de mésappariement d'ADN, système MMR

4.1. Définition

La réparation M.M.R. (Mismatch Repair) est le système de réparation des mésappariements.

Le système reconnaît les mésappariements de simples bases, jusqu'à 4 nucléotides ou plus.

Il est essentiel pour maintenir l'intégrité de l'information génétique contenue dans le génome au cours des multiples divisions cellulaires.

4.2. Rôle

Il permet la réparation d'erreurs de la réplication, de façon orientée.

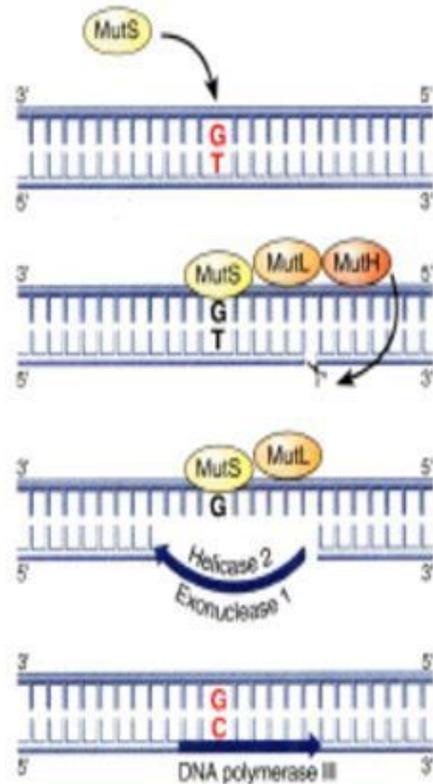
En effet, l'ADN du brin parental est méthylé sur les Cytosines. Cette méthylation se produit après la réplication sur le brin néosynthétisé. Si la réparation intervient avant cette méthylation, le système reconnaît le brin non encore méthylé.

4.3. Etapes

4.3.1. 1-Chez les procaryotes : le système MutHLS

Le processus de réparation des mésappariements de l'ADN chez *Escherichia coli* fait intervenir douze protéines, dont trois spécifiques.

Le système reconnaît efficacement les mésappariements depuis une simple base et jusqu'à 4 nucléotides:



- Reconnaissance du mésappariement par MutS
- Confirmation par recrutement de MutL
- Reconnaissance du brin méthylé par MutH, une endonuclease qui interagit avec MutL
- Coupure du brin non méthylé par MutH.
- Digestion du brin non-méthylé depuis la coupure jusqu'à la lésion par un exonuclease, après déroulement progressif du duplexe par une hélicase.
- Resynthèse par l'ADN polymérase III
- Suture du brin par l'ADN ligase .

Le processus de réparation des mésappariement de l'ADN chez Escherichia coli

4.3.2. 2-Chez l'eucaryote : cas de l'Homme

Homologue humain de Mut S : MSH2 - MSH6

Homologue humain de Mut L : MLH1 couplé à PMS1, PMS2 ou MLH3

Aucun homologue de Mut H n'est connu à ce jour

L'erreur est ici un mésappariement de type G/T à corriger en G/C. Le processus démarre par la liaison du complexe hMSH2/hMSH6 qui recrute le dimère hMLH1/hPMS2. Ce complexe possède alors la capacité de se déplacer dans les deux directions sur la molécule d'ADN (flèche verte). Lorsqu'il rencontre une discontinuité sur un brin, par exemple un gap entre deux fragments d'okazaki, il se lie à l'anneau PCNA (cercle bleu) et recrute une exonucléase (EXO1, en rouge) initiant ainsi la dégradation du brin néo-synthétisé. Ce processus est ré-itéré par des fixations secondaires de complexes hMSH2/hMSH6/hMLH1/hPMS2 au niveau du mésappariement. Des protéines de type RPA (losanges bleus) viennent stabiliser le simple brin. Une polymérase puis une ligase assurent la re-synthèse du brin et sa ligation. Adapté de Stojic et al, 2004 (Stojic, Brun, and Jiricny 2004).

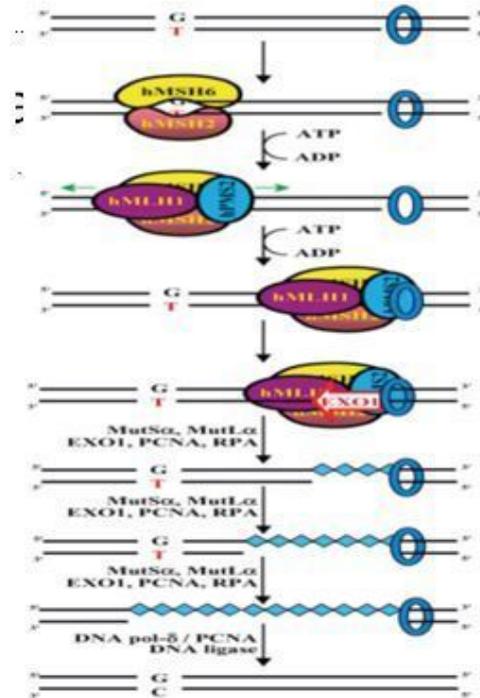


Figure 1.6 : Représentation schématique du système de correction des mésappariements post-répliatifs dans des cellules humaines.

Le processus de réparation des mésappariements de l'ADN chez les eucaryotes

5. Réparation de l'ADN par Recombinaison homologue et non homologue

5.1. Recombinaison homologue

La recombinaison homologue est un processus biologique essentiel qui implique l'appariement et l'échange de matériel génétique entre deux molécules d'ADN homologues.

Son importance est fondamentale pour :

la préservation de l'intégrité du génome

la production de diversité génétique

la ségrégation correcte des chromosomes

Elle se fait selon le modèle : jonction de Holliday (1964)

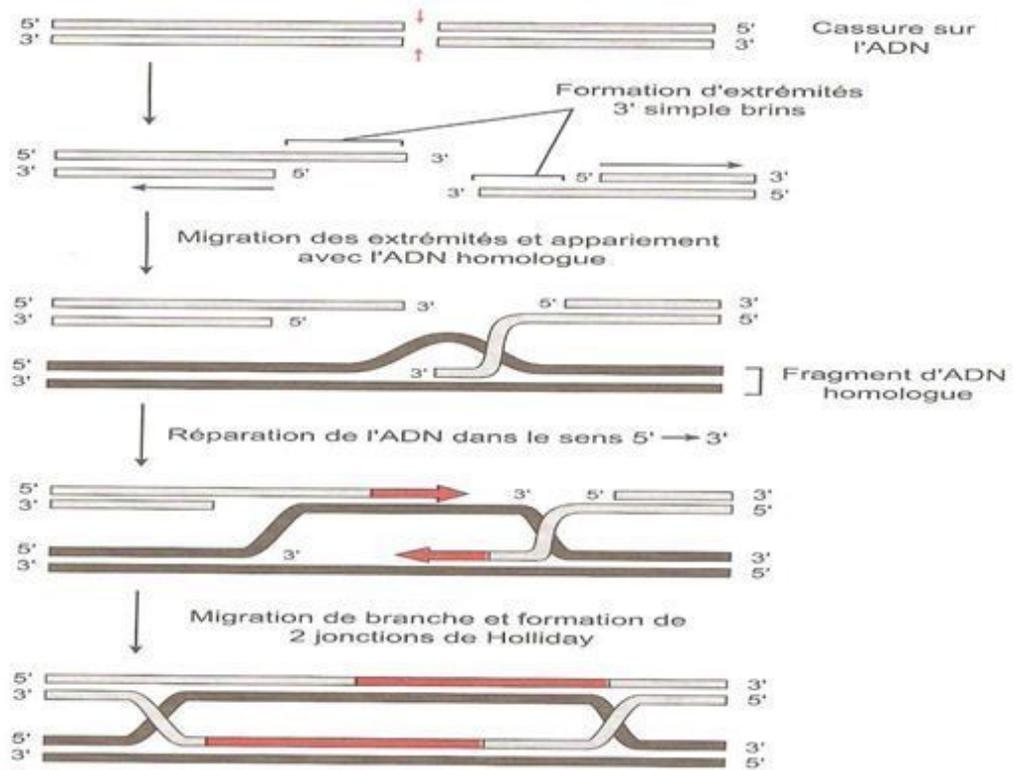


Figure 2-14 Réparation par recombinaison homologue d'une cassure de l'ADN intéressant les deux brins. La résolution des deux jonctions de Holliday peut s'opérer de plusieurs manières conduisant à différents duplex hybrides.

Réparation par recombinaison homologue

5.1.1. Mécanismes et protéines impliquées

La protéine RecA /Rad51

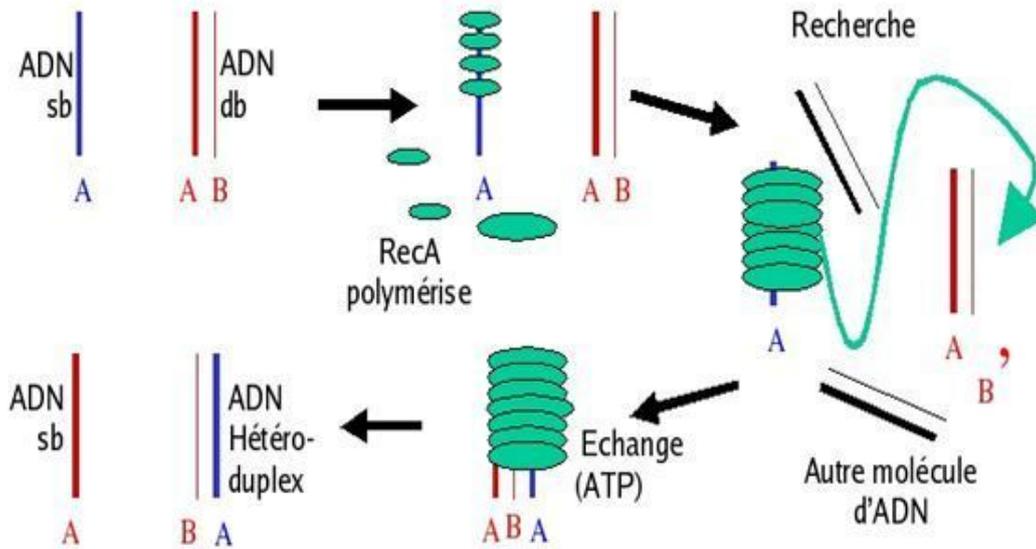
La protéine fait 38kD.

ATP dépendante

se fixent tout le long du simple brin dans le sens 5' vers 3' en formant un filament d'ADN, pour chercher les séquences d'ADN homologues et exécuté l'échange des brins d'ADN correctement appariés en formant des Jonctions Holliday.

ces Jonction sont connus par un complexe protéique RuvAB qui stimule la migration des Jonction après l'hydrolyse d'ATP

RuvAB associé à RuvC pour clivé les points de branchement et libère les 2 duplex.

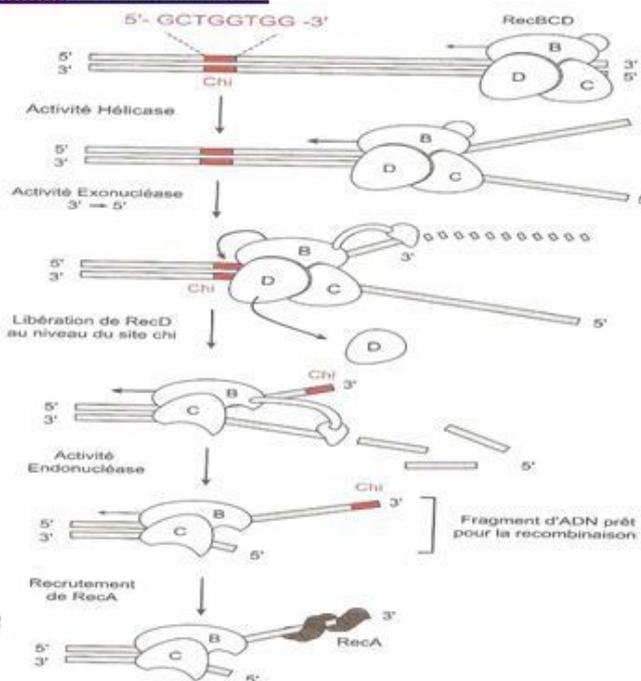


Représentation schématique du cycle de recherche d'homologie et d'échange de brins

les brins A ont la même séquence, le brin B est le complémentaire. La protéine RecA est représentée par des ovales verts.

✦ RecBCD chez E. coli

- hélicase-nucléase
- engendre des extrémités simples brins à partir des cassures doubles brins.
- Des éléments de séquences ADN particuliers (5'-GCTGGTGG-3') très fréquents, nommés sites chi, contrôlent le sens de l'activation de RecBCD
- aide la protéine RecA à se fixer sur le simple brin



Formation d'une extrémité simple brin à partir d'une cassure double brin

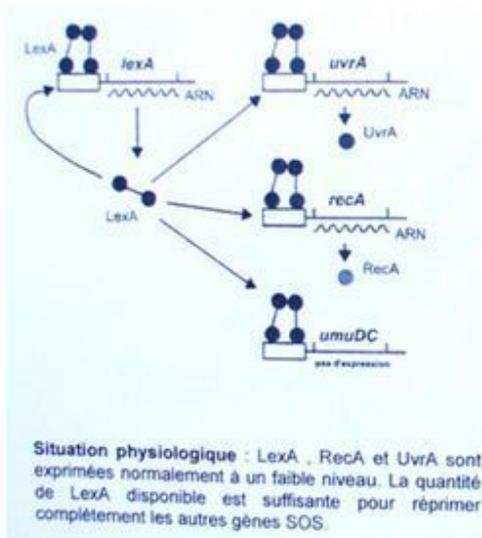
5.2. Recombinaison non homologue

6. Le système de réparation "SOS"

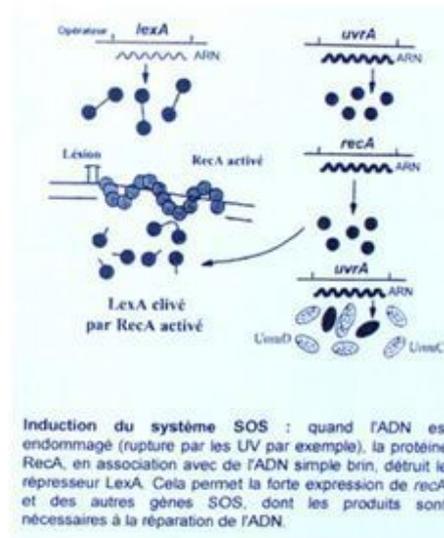
Toutes les cellules d'un organisme ont des systèmes de réparation de l'ADN qui sont toujours en alerte et veillent sur l'intégrité du matériel génétique .

il faut donc corriger les erreurs qui se produisent au niveau de cette précieuse molécule d'ADN si l'on veut conserver la fidélité des copies.

Situation physiologique



Induction du système SOS



Induction du SOS par RecA

6.4. mécanisme

L'ADN polymérase III (en bleu) est stoppée par la lésion (photodimère T-C).

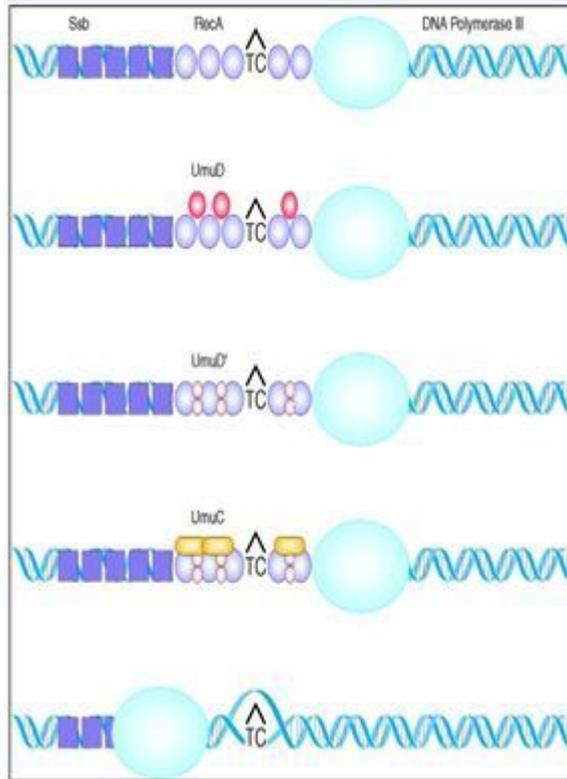
Les régions simple brin produites attirent la protéine SSB (violet) et la protéine RecA (mauve).

Les filaments formés par RecA servent de signal à la cellule qui synthétise la protéine UmuD (rouge).

celle-ci sera ensuite coupée par RecA en UmuD' (rose) et UmuC (jaune).

UmuC et UmuD' forment un complexe permettant à la polymérase de passer sur la lésion en incorporant des bases pas forcément complémentaires (de préférence des adénines).

Le système sera donc mutagène.



Mécanisme SOS

7. Exercice : Réparations

- a Modification de base par commutation tautomérique
- b dérèglement répliatif
- c suppression de base par dépurination.
- d modification de base par désamination oxydative
- e remplacement de base par analogue de base
- f modification de base par alkylation
- g modification de base par oxydation
- h modification de base par addition
- i pontage intrabrin (dimère de thymine)
- j pontage intrerbrin
- k cassure simple brin

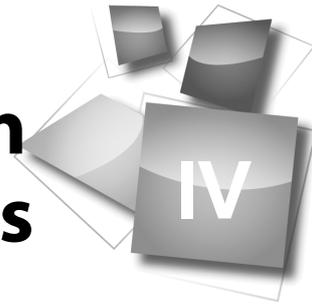
Question

[Solution p 35]

Associez à chacun des mécanismes microlésionnels précédents son ou ses mécanismes de réparation habituels :

- 1 réparation par excision de bases
- 2 réparation par excision de nucléotides
- 3 réparation de mésappariements
- 4 réparation par recombinaison
- 5 réparation par réversion directe
- 6 réparation par le système SOS

Chapitre 4 : La régulation de l'expression des gènes



REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES PROCARYOTES	26
REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES	31

L'expression des gènes est essentielle pour l'organisme. Parmi 4000 gènes d'une bactérie et les 100000 gènes du génome humain seul une partie est exprimée à un moment donné et dans une cellule donnée.

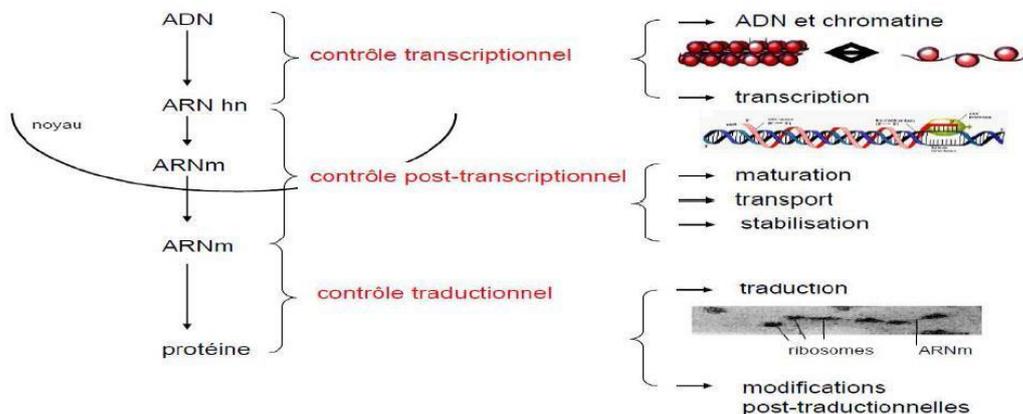
Chez les organismes pluricellulaires, les cellules sont hautement spécialisées. Une cellule de l'œil humain par exemple synthétise les protéines important pour la couleur de l'œil mais ne produit pas les enzymes de détoxification qui sont présente dans les cellules hépatiques.

Chaque cellule s'arrange donc pour n'exprimer que certains de ces gènes. C'est une régulation de l'expression génétique c'est-à-dire que :

- La cellule doit posséder le moyen de mettre en route ou d'arrêter l'expression de chaque gène ou de chaque groupe de gènes particulier.
- Elle doit être capable de reconnaître les situations où il est nécessaire d'activer ce gène ou ce groupe de gènes.

Il existe au moins 6 niveaux possibles où la synthèse et la quantité d'une protéine peut être régulée :

- 1- Régulation au niveau de l'ADN
- 2- Régulation au niveau de la synthèse du transcrit primaire.
- 3- Maturation post-transcriptionnelle de l'ARNm.
- 4- Dégradation de l'ARNm.
- 5- Synthèse protéique.
- 6- Modifications post-traductionnelles.



1. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES PROCARYOTES

Chez les procaryotes, l'activité génique est régulée essentiellement au niveau de l'initiation de la transcription. Les gènes sont regroupés en unité appelé opéron. Chaque opéron comporte un nombre variable de gène de structure contigus appelé cistron (séquence codant pour les protéines).

1.1. Quelques définitions

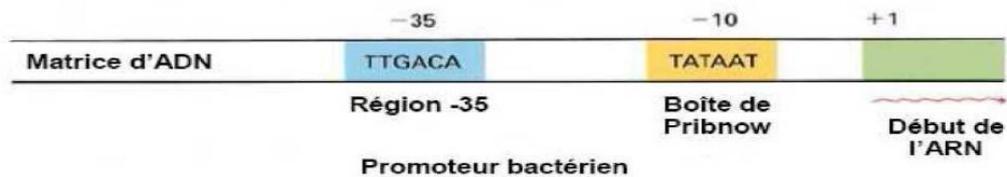
- Gène de structure : code une protéine structurale, une enzyme ou une protéine régulatrice.
- Gène de régulation : code une protéine impliquée dans la régulation d'expression d'autre gène.
- Facteur de transcription: protéine de régulation transcriptionnelle.
- Activateur: protéine qui stimule l'initiation de la transcription favorise l'expression d'un gène.
- Répresseur : protéine qui inhibe la transcription et empêche l'expression d'un gène.
- Opérateur : site cible de la protéine répresseur (souvent proche du site d'initiation de la transcription).

1.2. Stratégies de contrôle de l'initiation de la transcription

Il existe 2 modes distincts de contrôle de l'initiation de la transcription :

1.2.2. Contrôle constitutif

Qui dépend de la structure en bases du promoteur. La variabilité dans la séquence consensus du promoteur provoque une modification de l'efficacité du promoteur



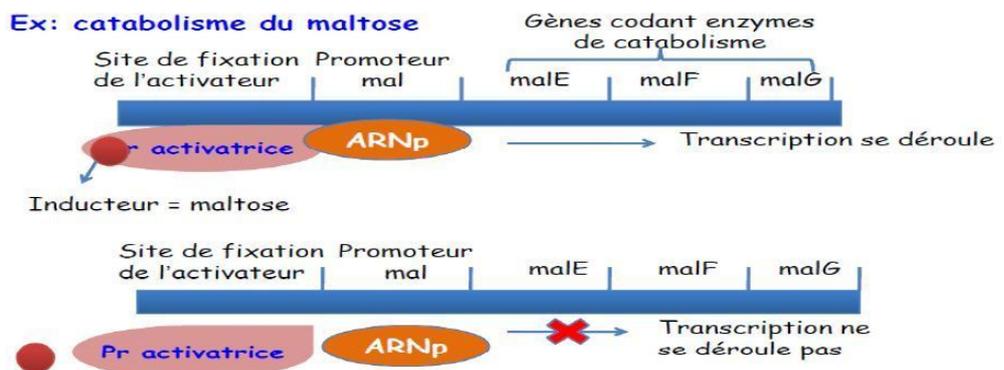
1.2.3. Contrôle de régulation

La liaison d'une protéine spécifique à un site donné de l'ADN influence l'ensemble des événements composant l'assemblage du complexe d'initiation et/ou l'initiation d'une synthèse productive d'ARN par l'ARN polymérase.

Il existe deux modes de régulation de l'expression d'un gène cible par une molécule régulatrice :

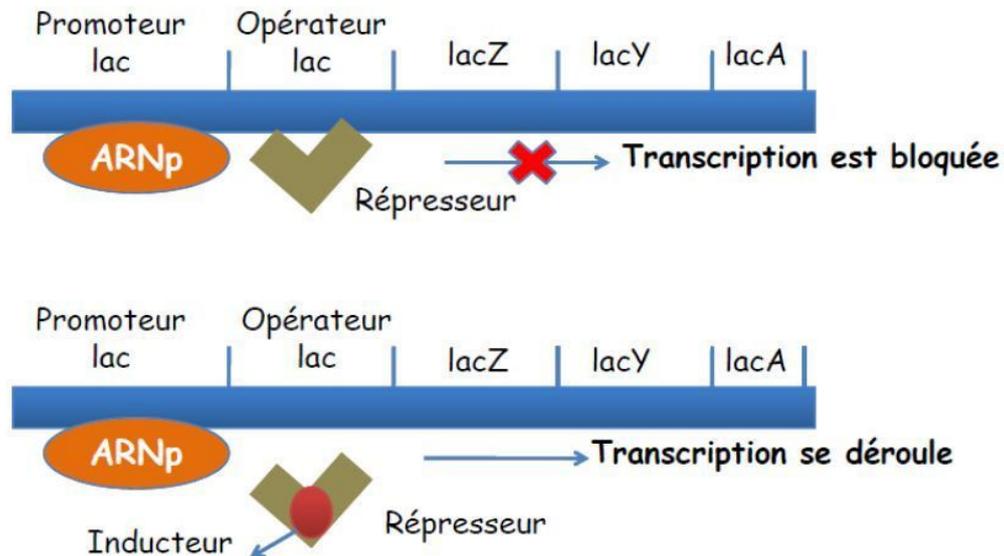
Le contrôle positif de la transcription

Une interaction qui déclenche la transcription du gène ou d'un groupe de gènes. Un facteur de transcription (activateur) doit assister l'ARN polymérase pour l'initiation au niveau du promoteur, s'il n'y a pas de facteur de transcription, le gène est inactif.



Le contrôle négatif de la transcription

Une interaction qui empêche la transcription du gène ou d'un groupe de gènes. Lorsque la protéine répresseur se fixe à l'opérateur, l'ARN polymérase ne peut plus initier la transcription ce qui empêche l'expression du gène.

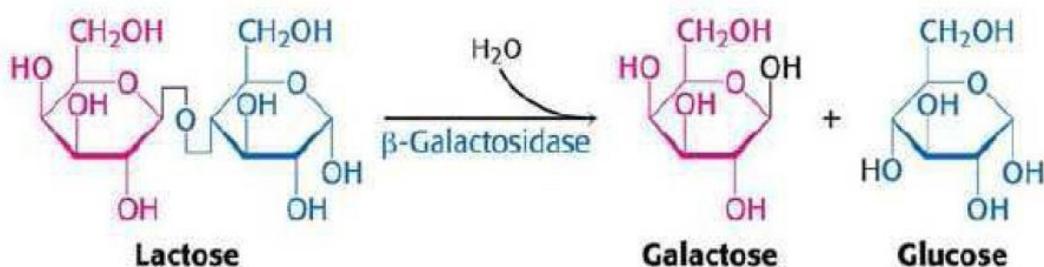


1.2.4. Quelques exemples de la régulation de l'expression des opérons chez l'E.Coli

Opéron lactose d'E. Coli

Organisation de l'opéron lactose

Le lactose est un disaccharide pouvant être utilisé comme source de carbone unique pour la croissance d'E. Coli.



Répression catabolique, régulation positive :

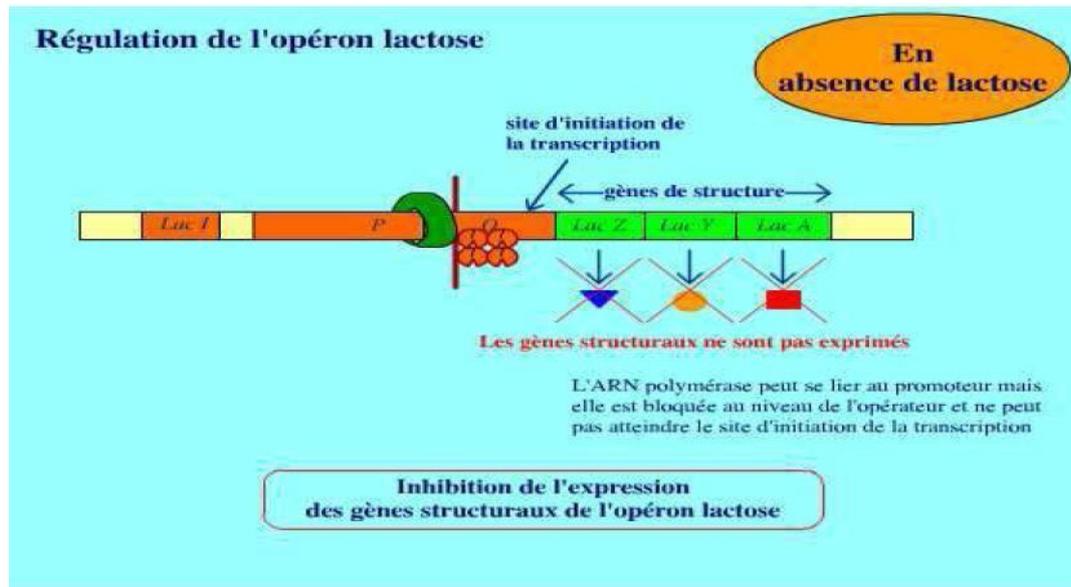
Un mécanisme de régulation supplémentaire s'ajoute au système répresseur-opérateur et qui est dû à la présence ou l'absence de glucose.

L'opéron lactose est induit seulement si il y a présence de lactose et absence de glucose, En fait, si le lactose et le glucose sont présents en même temps, la bactérie va métaboliser préférentiellement le glucose (pour des raisons énergétiques et nutritionnelles): elle n'a donc pas besoin des enzymes nécessaires au métabolisme du lactose et l'opéron n'est pas induit.

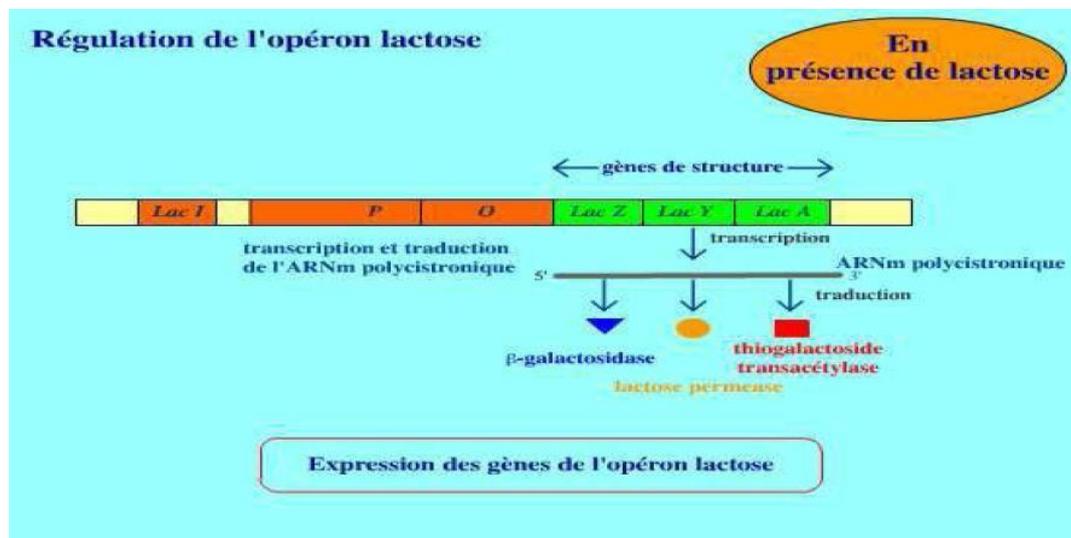
Ce mécanisme de régulation est appelé la répression catabolique car il fait intervenir un produit de la dégradation du glucose pour empêcher l'induction de l'opéron lactose. L'effet de ce produit de catabolisme du glucose s'exerce sur la concentration de l'AMPc.

Lorsque le glucose est présent en concentration élevée, celle de l'AMPc diminue. Lorsque la concentration du glucose diminue, celle de l'AMPc augmente.

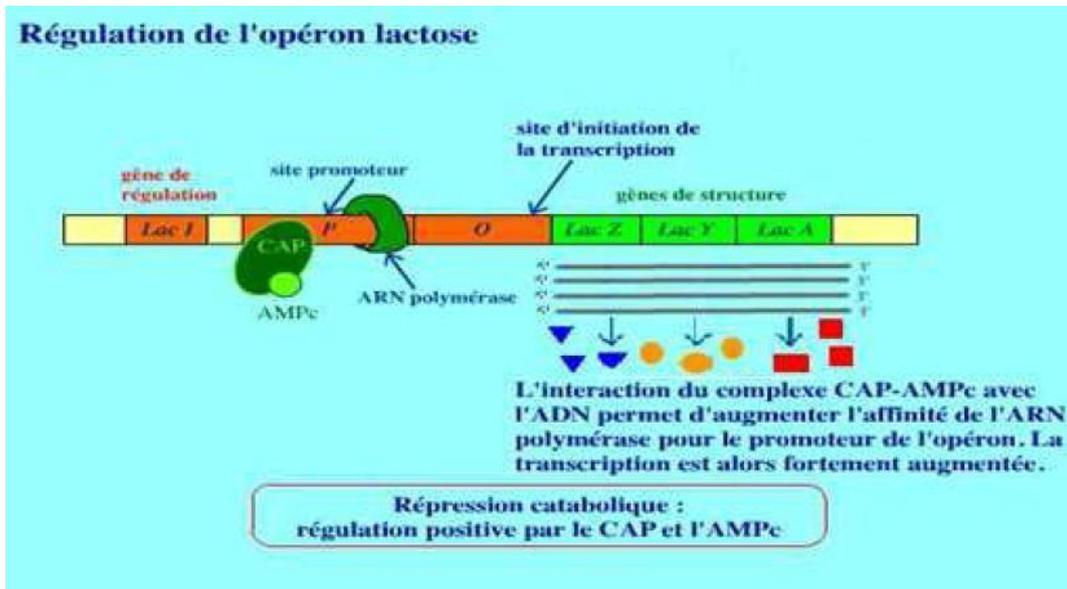
Ce n'est que lorsque la concentration en glucose diminue que le métabolisme du lactose devient nécessaire. Un signal de carence alimentaire est alors déclenché sous forme d'une augmentation du taux d'AMPc. Cet AMPc forme un complexe avec une protéine appelée CAP⁺. Ce complexe se lie à l'ADN en amont du site de fixation de l'ARN polymérase. L'interaction du complexe CAP-AMPc va agir comme un inducteur et augmenter l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron. Cette régulation positive peut permettre d'augmenter d'un facteur 50 la transcription de l'opéron lactose. On comprend alors qu'en présence de glucose, il n'y a pas de complexes CAP-AMPc disponibles : le niveau de transcription de l'opéron lactose est donc très faible.



Régulation de l'opéron lactose



Régulation de l'opéron lactose



Régulation de l'opéron lactose

OPÉRON TRYPTOPHANE

un exemple d'opéron anabolique répressible

L'opéron lactose représente un système où la synthèse d'une enzyme est induite en présence de son substrat.

Il existe des systèmes dans lesquels un excès de produit mène à l'arrêt de la production des enzymes qui participe à sa synthèse c'est le cas du tryptophane.

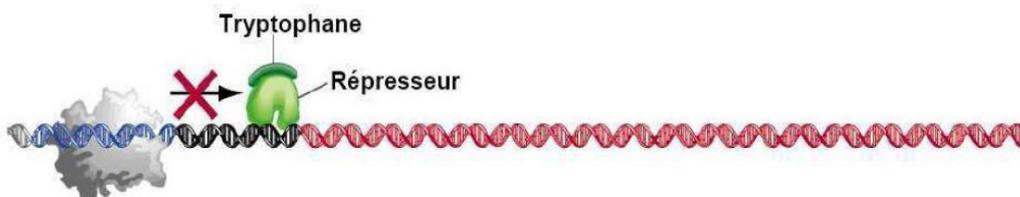
- Le tryptophane est un acide aminé nécessaire à la synthèse des protéines que les bactéries sont capable de synthétiser, au contraire de l'homme pour lequel cet acide aminé est essentiel.
- L'opéron tryptophane contient 5 gènes codant pour les enzymes de la biosynthèse du tryptophane. Ces gènes sont exprimés par un seul ARNm.
- La synthèse de l'ARNm de l'opéron est contrôlée par un répresseur tryptophane, codé par un gène de régulation situé en amont de l'opéron tryptophane qui bloque la transcription lorsqu'il est lié par le tryptophane (corépresseur).

Fonctionnement de l'opéron tryptophane

L'expression de cet opéron est régulée par le taux de tryptophane dans la cellule :

En présence de tryptophane (PAS DE TRANSCRIPTION)

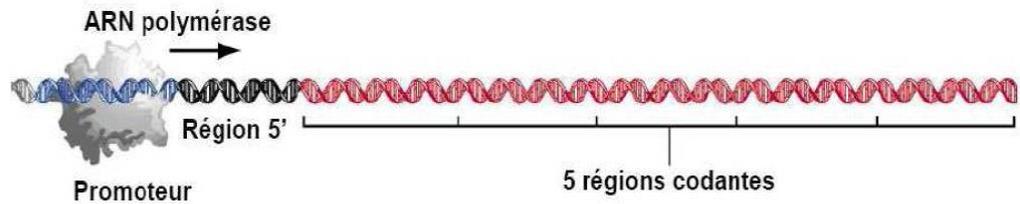
En présence de tryptophane, le répresseur tryptophane se fixe au tryptophane, ce qui lui permet de se fixer sur la séquence de l'opérateur tryptophane empêchant ainsi la fixation de l'ARN polymérase au promoteur tryptophane et par la suite empêchant la transcription.



En absence de tryptophane (TRANSCRIPTION)

En absence de tryptophane, le répresseur est incapable de se fixer à l'opérateur et la transcription à lieu.

(Au contraire pour l'opéron lactose ce n'est qu'après avoir lié le lactose que le répresseur lac⁻ ne s'attache plus à l'opérateur)



2. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES CHEZ LES EUCARYOTES

Chez les eucaryotes, Il existe au moins 6 niveaux possibles où la synthèse et la quantité d'une protéine peut être régulée.

- 1- Régulation au niveau de l'ADN
- 2- Régulation au niveau de la synthèse du transcrit primaire.
- 3- Maturation post-transcriptionnelle de l'ARNm.
- 4- Dégradation de l'ARNm.
- 5- Synthèse protéique.
- 6- Modifications post-traductionnelles.

2.1. Régulation au niveau de l'ADN

Deux états de chromatine peuvent être distingués :

- L'euchromatine: qui consiste en ADN actif, de structure globalement décondensée permettant l'expression génique.
- L'hétérochromatine: régions d'ADN condensé qui consiste en ADN principalement inactif.

L'hétérochromatine peut à son tour se subdiviser en deux types:

- L'hétérochromatine constitutive: qui n'est globalement pas exprimée. Elle est située autour du centromère et du télomère et consiste en général en des séquences répétitives.
- L'hétérochromatine facultative: qui contient généralement des gènes éteints.

Il est facile d'imaginer que lorsque l'ADN est sous sa forme la plus condensée, les protéines nécessaires à la transcription ne vont pas pouvoir y accéder.

Il y a deux mécanismes qui sont impliqués dans la transformation des euchromatines en hétérochromatines facultative:

- Modification chimique des histones
- La méthylation de l'ADN

2.1.1. Modification chimique des histones

Les modifications des histones déterminent la structure des chromatines ;

Exp: l'acétylation des histones favorise la décondensation de la chromatine, et donc l'expression des gènes.

De même la méthylation et la phosphorylation des histones vont favoriser la décondensation de la chromatine, mais dans une moindre proportion que l'acétylation.

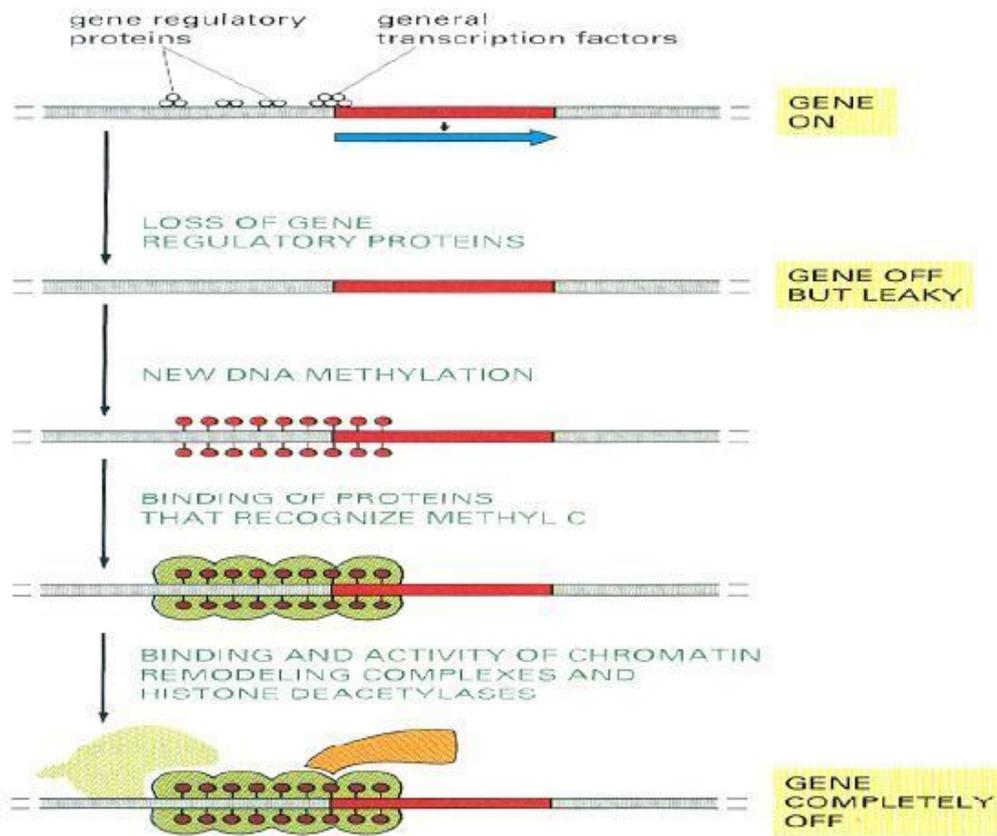
2.1.2. La méthylation de l'ADN

Chez les eucaryotes seuls les cytosines sont méthylables sur leur carbone 5. De plus, cette méthylation touche presque exclusivement des îlots CG.

Cette méthylation joue un rôle très important dans l'inactivation des gènes, en permettant le recrutement des histones désacétylases qui vont augmenter les interactions avec

l'ADN, et donc favoriser la condensation de la chromatine.

On a ainsi trouvé dans des organes différents où un gène été méthylé pour ne pas synthétiser une protéine, et un organe où le même gène été non méthylé pour permettre la synthèse de cette protéine.



2.2. Contrôle au niveau du site promoteur par intervention de facteurs spécifiques de la transcription

Dans les cellules eucaryotes, les gènes codant des protéines sont tous transcrits par l'ARN polymérase II.

La transcription est initiée par la formation d'un complexe d'initiation qui met en jeu la fixation de l'ARN polymérase et les différents TFII à la boîte TATA box située approximativement à 25 pb en amont du site d'initiation de la transcription

Le complexe d'initiation composé de l'ARNpol II et des différents TFII est suffisant pour obtenir une activité transcriptionnelle in vitro mais à très faible taux. L'augmentation de cette

activité basale (ou sa répression) est sous la dépendance de facteurs de transcriptions spécifiques qui vont interagir avec le complexe d'initiation.

Ces protéines activatrices ou inhibitrices se lient à des éléments distaux, séquences spécifiques de l'ADN, appelées enhancer lorsqu'ils recrutent des cofacteurs activateurs, ou silencer

lorsqu'ils recrutent des cofacteurs inhibiteurs. Ces éléments distaux peuvent être situés à des milliers de nucléotides en amont ou en aval du promoteur et agissent sur le promoteur par le jeu de courbures de l'ADN.

Malgré la distance qui sépare les promoteurs proximaux des promoteurs distaux, ces derniers agissent sur le promoteur proximal comme activateurs (enhancers) ou répresseurs

(silencers) par le jeu de courbures de l'ADN, des facteurs de transcription et du médiateur qui maintient liés tous ces acteurs.

2.3. Contrôle de l'épissage

Nous avons déjà vu que le mécanisme d'épissage nécessite la fixation du spliceosome qui reconnaît des séquences particulières de l'intron.

Il existe d'autres protéines capables de reconnaître des séquences proches appelées protéines SR. Lorsqu'elles sont fixées elles aident le recrutement du spliceosome.

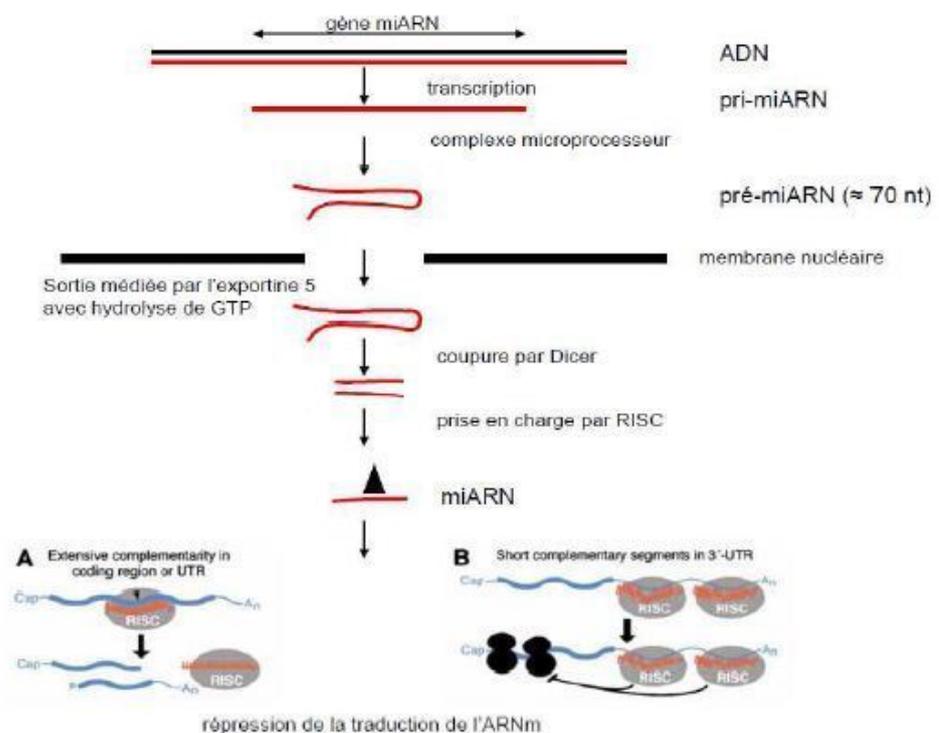
De la même manière ces sites peuvent être reconnus par des protéines qui empêchent le recrutement du spliceosome ; pas de maturation.

2.4. Contrôle de la traduction par les interférents

2.4.1. Inhibition de la traduction par ARNmi

Un précurseur appelé pré-ARNmi est transcrit dans le noyau où il subit une maturation qui forme des boucles. Il sort ensuite du noyau vers le cytoplasme où il subit une seconde maturation par la protéine DICER[§] reconnaissant les boucles, ce qui forme de l'ARNmi monocaténaire d'une longueur de 22N.

Cette ARNmi va ensuite s'associer à un complexe RISC qui va guider l'ARNmi vers une région de l'ARNm avec laquelle elle va s'apparier selon la règle de complémentarité (appariement imparfait) pour inhiber la traduction, mais elles peuvent également agir par clivage de l'ARNm.



2.4.2. Inhibition de la traduction par les ARNsi

Il semble que ces ARNsi soit capable d'agir de la même manière que les ARNmi pour inhiber la traduction et également pour le clivage de l'ARNm.

On pense que c'est la qualité de l'hybridation qui oriente vers une voie plutôt qu'une autre: si l'hybridation est partielle, la traduction sera inhibée, si l'hybridation est parfaite, le clivage aura lieu.

2.5. Exercice

Question

[Solution p 35]

Qu'est-ce-que la REGULATION GENETIQUE

Question

[Solution p 35]

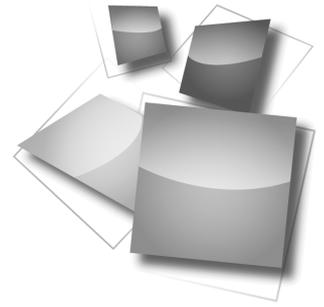
Quelles sont les deux modes de régulation de l'expression d'un gène cible par une molécule régulatrice

Question

[Solution p 35]

est ce qu'il y aura une transcription en présence de l'opéron tryptophane ?

Solution des exercices rédactionnels



> Solution n° 1

- (a) 1-4-5
- (b) 1-4-5
- (c) 1-3-5
- (d) 1-3-5
- (e) 1-4-6
- (f) 1-3-6
- (g) 2-3-6
- (h) 2-3-6

> Solution n° 2

- (a) 3
- (b) 3
- (c) 1
- (d) 1
- (e) 1
- (f) 1-5
- (g) 1
- (h) 2
- (i) 2-4-5-6
- (j) 4
- (k) 4

> Solution n° 3

Un moyen pour la cellule de développer des mécanismes qui lui permettent de réprimer les gènes qui codent pour des protéines inutiles et de les activer au moment où ils deviennent nécessaires

> Solution n° 4

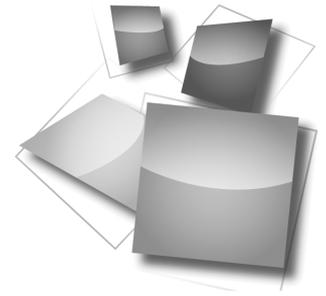
- 1- d'une façon positive : l'interaction déclenche la transcription du gène
- 2- d'une façon négative : l'interaction empêche la transcription du gène

> Solution n° 5

En présence de tryptophane, le répresseur tryptophane se fixe au tryptophane, ce qui lui permet de se fixer sur la séquence de l'opérateur tryptophane empêchant ainsi la fixation de l'ARN polymérase au promoteur tryptophane et par la suite empêchant la transcription.



Glossaire



ADN

Cette molécule, de structure hélicoïdale, est plus ou moins longue selon les espèces (cyclique chez les bactéries, finie chez les organismes pluricellulaires). Elle se compose d'un unique ou de deux brins appariés. Elle est classiquement composée de quatre paires de bases azotées : adénine associée à la thymine, et cytosine associée à la guanine. Sa longueur est exprimée en nombre de bases.

chromosomes

structures différenciées apparaissant dans une cellule en cours de division, sous forme de bâtonnets. Chez les eucaryotes, ils sont situés dans le noyau de la cellule. Constitués d'ADN et de protéines, ils renferment le matériel génétique des cellules. Le génome de la cellule est donc fragmenté entre les différents chromosomes. Ils sont le support de l'hérédité. Ils sont doués du pouvoir d'autoreproduction.

DICER

une enzyme impliquée dans le processus d'ARN interférence. Elle intervient dans la formation de microARN et de siRNA chez les eucaryotes supérieurs, en coupant respectivement un pre-microARN (pre-miARN) ou un ARNm double brin.

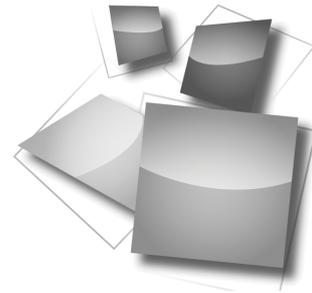
gène

unité d'hérédité contrôlant un caractère particulier. Cet élément génétique correspondant à un segment d'ADN ou d'ARN (virus), situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque région de l'ADN qui produit une molécule d'ARN fonctionnelle est un gène. Le gène est responsable d'une fonction spécifique, correspondant le plus souvent à la synthèse d'une protéine. Chez les eucaryotes les gènes sont portés par les chromosomes mais aussi par l'ADN extranucléaire, cas des mitochondries et des chloroplastes. Chez les procaryotes, les gènes sont localisés dans un chromosome circulaire et éventuellement dans des plasmides.

Le syndrome de l'X fragile

(Retard mental lié à X), le triplet de bases impliqué : CGG (10- 50)...Sujet Sain , CGG(52-500)...Sujet malade-----Donc mutation par amplification de triplet de bases.

Abréviations



ADN : Acide désoxyribonucléique

A : adénine

G : guanine

T : thymine

C : cytosine

ARNm : acide ribonucléique messenger

FMR : fragil mental retardation

AP : site apurinique ou apyrimidique

I : hypoxantine

GTP : guanosine triphosphate

EMS : Ethyle méthane sulfonâtes

FAD : une flavine adénine dinucléotide

MGMT : O6-méthyle-guanine-méthyle-transférase

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

CAP : Catabolite gene Activator Protein

lac : lactose

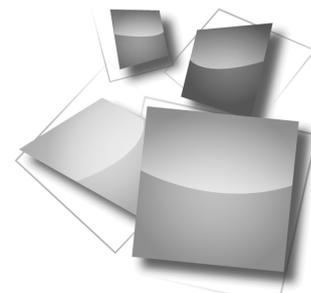
TFII : facteur de transcription II

ARN mi : micro-ARN

RISC : RNA-induced silencing complex

ARNsi : small interfering RNA

Références



livre

William Kluge, Michael rumming, Charlotte sponser- Génétique .Edition Pearson 2006.

site

<http://gec.sdv.univ-paris-diderot.fr/genetique/chapitre9.html>

site

<http://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/reparation-de-ladn.html>

site

http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/BELKADI/laila/COURS_TD_REGULATION_BM_S5_2014-201!

wikipédia

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mutation-génétique>