

Biochimie génétique Biologie moléculaire

J. Étienne

8^e édition

É. Clauser

- L'essentiel du cours
- 110 QCM corrigés
- 235 exercices corrigés

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	V
ABRÉVIATIONS	XIII
RECOMMANDATIONS PARUES AU JOURNAL OFFICIEL DU 26 SEPTEMBRE 1990	XIV
1. LES ACIDES NUCLÉIQUES	1
Introduction	1
Un peu d'histoire	1
De l'ADN à l'individu	1
Les nucléotides	2
Éléments constituant le nucléotide	2
Association des trois éléments constituant un nucléotide	4
Association des nucléotides dans un acide nucléique	5
L'ADN	7
Structure et caractéristiques de l'ADN	7
ADN, génome et chromosomes	15
Les génomes des êtres vivants	19
Les ARN	30
Caractéristiques des ARN	30
Les règles d'appariement	30
Les différents ARN	30
Pourquoi ces différences de structure entre ADN et ARN ?	40
2. RÉPLICATION, MUTATIONS, RÉPARATION ET RECOMBINAISON DE L'ADN	51
La réplication chez les procaryotes	51
Caractéristiques fondamentales de la réplication	51
Éléments nécessaires pour la réplication	52
Mécanismes de la réplication	53
La réplication chez les eucaryotes	58
Mécanisme de la réplication chez les eucaryotes	58
Formation des nucléosomes	59
Les mutations	59
Définitions	59
Différents types de mutations	60
Les points chauds de mutation : les îlots riches en CG ou « îlots HTF »	62
Quelques conséquences des mutations	63
Les agents mutagènes	64
La réparation de l'ADN	66
Correction des mésappariements produits lors de la réplication	66
Réparation par excision d'une base anormale	67
Réparation par excision d'un oligonucléotide	67
Réparations des lésions simultanées des deux brins	68
Le système SOS	69
La recombinaison homologue	71
Le mécanisme de recombinaison homologue	71
Crossing over et conversion génique	72

3. LA TRANSCRIPTION	77
Le mécanisme général de la transcription	77
Définition	77
Caractéristiques	77
Éléments nécessaires pour la transcription	77
Les produits de la transcription	78
Les différentes étapes de la transcription	78
Quelques précisions	82
Mécanisme de la transcription et modifications post-transcriptionnelles chez les eucaryotes	85
Mécanisme de la transcription chez les eucaryotes	85
L'élongation de la transcription s'accompagne d'une maturation de l'ARN	87
Les ARNm matures sont sélectivement exportés du noyau	95
D'autres ARN non codants sont synthétisés et maturés dans le noyau	96
4. LA RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES	101
Généralités	101
Différents types cellulaires ont le même contenu en ADN	101
Différents types cellulaires synthétisent différentes protéines	102
Les différents niveaux de régulation de l'expression des gènes	102
La régulation au niveau de la transcription	103
De courtes séquences d'ADN jouent un rôle fondamental dans la régulation de la transcription	103
Les protéines régulatrices de la transcription	104
Le mode d'action des facteurs de régulation de la transcription	108
Chez les procaryotes	109
Chez les eucaryotes	115
La régulation de l'expression des gènes par méthylation de l'ADN	119
La méthylation de l'ADN chez les vertébrés	119
Méthylation et empreinte génomique (genomic imprinting)	120
Les régulations post-transcriptionnelles	122
L'épissage alternatif permet la production de différentes protéines à partir d'un gène unique	122
Des sites de poly-adénylation alternatifs permettent de changer la région C-terminale d'une protéine	124
L'édition d'ARN (RNA Editing) peut changer la séquence d'un ARNm	124
Stabilité des ARNm et régulation de l'expression des gènes	127
Nonsense-mediated mRNA decay (NMD)	127
ARN interférents (RNAi) et inhibition de l'expression génique	128
5. LE CODE GÉNÉTIQUE, LA TRADUCTION ET SA RÉGULATION	135
Le code génétique	135
Code à trois lettres	135
Déchiffrage du code génétique	137
Caractéristiques du code génétique	138
La traduction	142
Lieu de la traduction	142
Les éléments nécessaires	142
Les différentes étapes de la traduction	143
Les polysomes	148

Le « cap » et l'ARNm monocistronique des eucaryotes	148
La régulation de la traduction	149
6. LES PROTÉINES : MATURATION, ROUTAGE ET DÉGRADATION	159
Généralités	159
L'acquisition d'une structure tridimensionnelle	159
Le repliement protéique débute pendant la traduction	159
Rôle des protéines chaperons	160
Le routage des protéines	160
Les différents devenir des protéines	160
Cas d'une protéine à localisation mitochondriale	161
Cas d'une protéine soluble à localisation nucléaire	162
Cas des protéines passant par le réticulum endoplasmique	163
Cas d'une protéine membranaire	166
Les modifications post-traductionnelles	166
Quelques exemples de modifications réversibles	166
Quelques exemples de modifications permanentes	166
La dégradation des protéines	172
Système ubiquitine-protéasome	172
Repliement protéique anormal et pathologie	173
7. LES VIRUS	179
Généralités sur les virus	179
Les virus de l'hépatite	180
Virus de l'hépatite A (HAV)	180
Virus de l'hépatite B (HBV)	180
Virus de l'hépatite C (HCV)	185
Virus de l'hépatite D (HDV)	186
Virus de l'hépatite E (HEV)	186
Le virus du sida (VIH)	186
Le VIH est un rétrovirus	186
La particule virale (ou virion)	187
De la particule virale au provirus	189
Le provirus	193
Rôle pathogène du VIH	199
Le diagnostic biologique	199
Les modèles animaux	200
Les viroïdes	200
Les médicaments antiviraux	201
Quelques exemples de médicaments inhibant ou activant des systèmes enzymatiques	201
Bases du traitement du sida	203
8. LE CANCER	213
Définitions et origines du cancer chez l'homme	213
Le cycle cellulaire et l'apoptose	214
Les différentes étapes du cycle cellulaire	214
Les acteurs protéiques contrôlant le cycle cellulaire	216
Mécanismes et acteurs de l'apoptose	220
La transduction des signaux extra-cellulaires mitogènes et antimitogènes	222
Facteurs de croissance, leurs récepteurs et voies de signalisation	222

Récepteurs de surface à sept passages membranaires couplés aux protéines G	233
Voie antiproliférative du TGFb	236
Autres voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire	237
Les proto-oncogènes, les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur	238
Définitions	238
Proto-oncogènes et oncogènes	239
Protéines codées par les proto-oncogènes et les oncogènes	242
Famille des facteurs de croissance : sis	242
Famille des récepteurs de facteurs de croissance erb B1, erb B2, fms, kit	242
Proto-oncogène et oncogène ras	244
Famille des protéines non récepteurs à propriétés TK (src, abl, yes, fes, fps, fgr)	246
Famille des protéines nucléaires	247
Transformations de proto-oncogènes en oncogènes	247
Principaux types de transformations connues	247
Les anti-oncogènes ou « gènes suppresseurs de tumeurs »	252
Le rétinoblastome (gène Rb)	253
La tumeur de Wilms	253
p53	253
Les autres gènes du cancer	254
Les gènes des enzymes de réparation des mésappariements	254
Les gènes des télomérases	254
Traitements anticancéreux	255
Médicaments alkylants (Endoxan)	255
Les inhibiteurs des topoisomérases humaines	256
Les thérapeutiques ciblées	256
Le gène mdr	256
9. PRINCIPAUX OUTILS DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	263
Quelques définitions	263
Vous avez dit « biologie moléculaire » ? Comme c'est bizarre	263
L'ADN recombinant (ou recombiné)	263
Clonage de l'ADN recombinant	264
Expression d'ADN recombinant	264
Les banques d'ADNc et génomiques (voir p. 311-314)	265
Les principaux outils de la biologie moléculaire	265
Les enzymes	266
Les vecteurs	274
Les cellules-hôtes	292
Les sondes nucléotidiques	293
10. QUELQUES TECHNIQUES GÉNÉRALES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	309
Criblage de banques	309
Purification des ADN	312
Séparation électrophorétique des ADN	312
Purification des acides nucléiques par le mélange phénol-chloroforme	312
Estimation des quantités d'ADN	313
Séquençage	313
Méthode de Sanger	313
Méthode de Maxam et Gilbert	317

Les Techniques de Southern, de Northern et des dots	317
RFLP	318
PCR	319
La nested PCR	319
Amplification du signal : « ADN branché »	320
Mutagenèse dirigée	321
Mutagenèse dirigée sur un ADN cloné	321
Mutagenèse dirigée par PCR	322
11. APPLICATIONS DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	329
Dans un laboratoire de recherche	329
Génétique moléculaire classique et génétique inverse	329
Analyse des gènes clonés	333
Recherche du début du site de transcription	334
Détermination de l'origine d'une augmentation d'ARNm	335
Étude de la régulation de l'expression	337
Mutagenèse dirigée	339
Les animaux transgéniques	340
Dans l'industrie pharmaceutique	340
Techniques utilisées pour synthétiser une protéine	340
Quelques exemples de synthèses de protéines (liste non exhaustive...)	342
Perspectives d'avenir	346
En médecine	346
Diagnostic	346
Identification d'ADN normaux. Les empreintes génétiques	346
Identification d'ADN pathologiques	353
12. LE TRANSFERT DE GÈNES : ANIMAUX TRANSGÉNIQUES, THÉRAPIE GÉNIQUE	365
Animaux transgéniques	365
Insertion d'un gène étranger	365
Invalidation d'un gène : souris knock-out	366
Thérapie génique	370
Différentes autorisations	370
Les vecteurs	370
Les techniques utilisées	374
Exemples de thérapie génique	375
Correction d'un déficit génique	376
Cancers	377
Maladies cardio-vasculaires	378
Autres domaines visés par la thérapie génique	379
13. ANNEXES	385
Quelques aspects quantitatifs	385
Transcription	385
Traduction	385
Réplication	385
Le code génétique	386
14. QUELQUES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	387
15. INDEX	401