

PCEM1

Biochimie génétique Biologie moléculaire

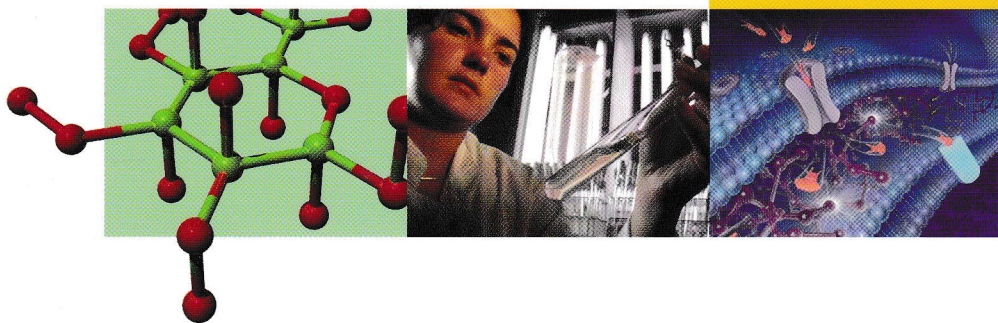
J. Étienne, É. Clauser,
C. Housset, P. Roingeard

9^e édition
entièrement refondue

► L'essentiel
du cours

► 110 QCM
corrigés

► 240 exercices
corrigés



MASSON

Biochimie génétique Biologie moléculaire

J. Étienne, É. Clauser, C. Housset, P. Roingeard

L'OUVRAGE

L'ouvrage traite de la biochimie des acides nucléiques et de l'expression du génome - notions fondamentales et données nouvelles - et expose les principaux outils et techniques de la biologie moléculaire et leurs applications dans la recherche fondamentale, l'industrie pharmaceutique, la médecine et dans le domaine de la thérapie génique.

Pour sa 9^e édition, le contenu (textes, figures, exercices) de l'ouvrage a été entièrement remanié de manière à correspondre au programme enseigné dans la plupart des facultés de médecine.

Les 12 chapitres de l'ouvrage sont assortis chacun d'exercices et de QCM corrigés.

LE PUBLIC

- Les étudiants du 1^{er} cycle des études de médecine, de pharmacie et en sciences de la vie.
- Les candidats aux épreuves classantes nationales ; les étudiants préparant un master ou un doctorat ; tout biologiste ou clinicien qui souhaite acquérir les bases pour comprendre les travaux scientifiques traitant de biologie moléculaire.

LES AUTEURS

Jacqueline Étienne était professeur de biologie cellulaire et moléculaire à la faculté de médecine Saint-Antoine (Paris-VI, université Pierre-et-Marie-Curie) jusqu'en septembre 1999.

Éric Clauser est professeur de biologie cellulaire et moléculaire à la faculté de médecine Cochin-Port-Royal (Paris-V, université René-Descartes) et est directeur du département endocrinologie, métabolisme et cancer de l'U 567 de l'Inserm (Institut Cochin).

Chantal Housset est professeur de biologie cellulaire à la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie (Paris-VI) et directeur de l'U 680 de l'Inserm.

Philippe Roingeard est professeur de biologie cellulaire et moléculaire à la faculté de médecine de Tours et biologiste, responsable du laboratoire de biologie cellulaire à l'hôpital Bretonneau de Tours.

Retrouvez
tous les ouvrages Masson sur
www.masson.fr

ISBN 2-294-02131-2



9 782294 021312

Table des matières

AVANT-PROPOS	V
ABRÉVIATIONS	XIII
RECOMMANDATIONS PARUES AU JOURNAL OFFICIEL DU 26 SEPTEMBRE 1990	XV
1. LES NUCLÉOTIDES	1
Introduction	1
Les constituants du nucléotide	1
La base.....	1
Le pentose.....	4
L'acide phosphorique	5
Structure et constitution du nucléotide	5
Liaison base-pentose	6
Liaison pentose-phosphate.....	6
Nomenclature des différents nucléotides	6
Du nucléotide à l'acide nucléique	7
Fonctions des nucléotides.....	7
Liaisons entre les nucléotides dans un acide nucléique	7
Convention de lecture d'un acide nucléique	8
2. STRUCTURE ET FONCTIONS DES ACIDES NUCLÉIQUES	13
Introduction	13
L'ADN	13
Structure et caractéristiques de l'ADN.....	13
Topoisomères de l'ADN	17
Les différents variants structuraux de la molécule d'ADN.....	20
Les ARN	22
Structure et caractéristiques des ARN.....	22
Les ARN ribosomiques (ARNr)	22
ARN de transfert (ARNt)	24
ARN messenger (ARNm)	29
Autres petits ARN	29
Pourquoi ces différences de structure entre ADN et ARN ?.....	30
3. MÉCANISMES DE RÉPLICATION, RÉPARATION ET RECOMBINAISON DE L'ADN	34
Introduction	34
La réplication chez les procaryotes	34
Caractéristiques fondamentales de la réplication.....	34
Éléments nécessaires pour la réplication	35
Mécanismes de la réplication.....	36

La réplication chez les eucaryotes	40
Mécanisme de la réplication chez les eucaryotes	40
La formation des nucléosomes	41
La réparation de l'ADN	41
Les mécanismes de réparation des lésions d'un brin	42
Réparations des lésions simultanées des deux brins	44
La recombinaison homologue	47
Le mécanisme de recombinaison homologue	48
Crossing over et conversion génique	48
 4. MÉCANISMES DE LA TRANSCRIPTION	52
Réaction enzymatique de la synthèse d'ARN	52
Les molécules d'ARN sont produites à partir de gènes	53
L'expression génique	53
Les ARN polymérases	54
Les gènes	54
Orientation des gènes	55
Promoteur	56
Synthèse d'ARN par l'ARN polymérase II	57
Initiation de la transcription	57
Élongation de la transcription	58
Terminaison de la transcription	59
Les ARN synthétisés par l'ARN polymérase II subissent différentes modifications	60
Coiffe des transcrits de l'ARN polymérase II	60
Queue poly (A)	61
Édition	62
Excision-épissage	62
Séquences de l'ARNm	65
Stabilité des ARNm	66
Synthèse des ARN ribosomiques	66
 5. LA RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES	72
Les différents niveaux de régulation de l'expression des gènes	72
Régulation transcriptionnelle	73
Séquences régulatrices d'ADN	73
Protéines régulatrices de la transcription	75
Mode d'action des facteurs de régulation de la transcription	78
Régulation de l'expression des gènes par méthylation de l'ADN	85
La méthylation de l'ADN chez les vertébrés	85
Méthylation et empreinte parentale	86
Les régulations post-transcriptionnelles	86
L'épissage alternatif permet la production de différentes protéines à partir d'un gène unique	86
L'édition d'ARN (RNA Editing) peut changer la séquence d'un ARNm	87
Stabilité des ARNm et régulation de l'expression génique	88
ARN interférents (RNAi) et inhibition de l'expression génique	88
 6. LA TRADUCTION ET SA RÉGULATION	93
Le code génétique et son déchiffrement	93
Principe	93
Le rôle des ARN de transfert (ARNt)	95
La dégénérescence du code génétique	96
Les mécanismes de la traduction	97
Les ribosomes	97

Les différentes étapes de la traduction.....	98
Cas particulier du codon UGA et de la sélénocystéine.....	101
Bilan énergétique.....	102
Les polysomes.....	102
Le contrôle de la traduction.....	103
Contrôle négatif par des protéines se liant aux extrémités 5' et 3' non traduites.....	103
Régulation par phosphorylation d'un facteur d'initiation.....	105
Utilisation d'un codon AUG en amont du site d'initiation de la traduction.....	105
Traduction contrôlée par un IRES.....	106
Le ribosome, témoin de l'antériorité du « monde ARN ».....	107
7. STRUCTURE, MATURATION, TRI- ET DÉGRADATION DES PROTÉINES.....	114
Acquisition d'une structure tridimensionnelle.....	114
Rôle de la séquence d'acides aminés.....	114
Rôle des protéines chaperons.....	116
Le routage des protéines.....	117
Les différentes localisations possibles d'une protéine.....	117
Cas d'une protéine à localisation mitochondriale.....	119
Cas d'une protéine à localisation nucléaire.....	120
Cas d'une protéine passant par le réticulum endoplasmique.....	122
Les modifications post-traductionnelles des protéines.....	126
Clivages.....	126
Formation de ponts disulfure.....	126
Hydroxylations.....	127
Addition de lipides.....	128
Addition de sucres.....	128
La dégradation des protéines.....	131
L'étiquetage des protéines par l'ubiquitine.....	132
Repliement anormal et pathologique.....	133
8. LE GÉNOME ET SES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES.....	139
Introduction.....	139
Les ADN des différents êtres vivants.....	139
Les virus.....	140
Les procaryotes.....	140
Les eucaryotes.....	140
L'ADN des mitochondries (ADNmt).....	141
Structure des chromosomes eucaryotes.....	141
Morphologie des chromosomes.....	141
La chromatine.....	141
Les séquences génomiques caractérisées.....	143
Les gènes.....	144
Les séquences centromériques, télomériques et origines de réplication.....	146
Les séquences répétées.....	147
Les éléments génétiques mobiles transposons et rétrotransposons.....	151
Cartographie et séquençage des génomes.....	153
Taille des génomes selon les espèces.....	153
Cartographies des génomes.....	154
Les banques de données.....	155
9. PATHOLOGIES DU GÉNOME.....	160
Introduction.....	160
Grands réarrangements du génome.....	160
Les trisomies.....	161

Les macro-délétions ou macro-insertions	161
Les mutations de l'ADN	166
Les causes des mutations	166
Mutations par substitution, délétion ou insertion	168
Différents types de mutations.....	169
Les points chauds de mutation : les îlots riches en CG ou « îlots HTF »	171
Nomenclature des mutations en pathologie humaine.....	172
Les principales modifications du génome en pathologie humaine	173
Les maladies héréditaires monogéniques	173
Les maladies polygéniques.....	174
Le cancer	175
10. MÉTHODES D'ÉTUDE DES ACIDES NUCLÉIQUES	180
Extraction et purification des acides nucléiques	180
ADN	180
ARN	181
Synthèse d'ADN complémentaire	182
Électrophorèse des acides nucléiques	182
Les enzymes utilisées pour l'étude des acides nucléiques	184
Les nucléases	184
Les ADN ligases.....	188
Les ADN et ARN polymérases.....	188
Les phosphatases et kinases.....	189
L'ADN recombinant	189
Les vecteurs	189
Les cellules-hôtes	194
Hybridation d'une sonde	194
Marquage d'une sonde.....	194
L'hybridation.....	195
Southern blot.....	197
Northern blot.....	199
Dot blot.....	199
Clonage plasmidique	199
Amplification d'une séquence d'ADN par PCR	200
Séquençage de l'ADN	202
11. LES APPLICATIONS MÉDICALES DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	215
Diagnostic	216
Maladies génétiques.....	216
Pathologies tumorales	221
Pathologies infectieuses.....	224
Traitement	227
Protéines recombinantes	227
Thérapie génique.....	233
Les problèmes éthiques liés au développement de la biologie moléculaire	241
Maladies génétiques.....	241
Protocoles de thérapie génique.....	241
12. LES APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	245
L'analyse du génome humain	245
Les empreintes génétiques.....	245
Identification des gènes.....	251
Quelques applications de la biologie moléculaire dans un laboratoire de recherche	256
Le système double-hybride	256

Constructions d'un gène exprimant une protéine fusion.....	257
Construction d'un mutant par mutagenèse dirigée	258
L'étude des interactions ADN-protéine par « footprinting »	259
Animaux et plantes transgéniques	260
Les souris transgéniques.....	260
Quelques applications industrielles des plantes transgéniques	261
RÉPONSES AUX QCM ET EXERCICES	267
INDEX	283