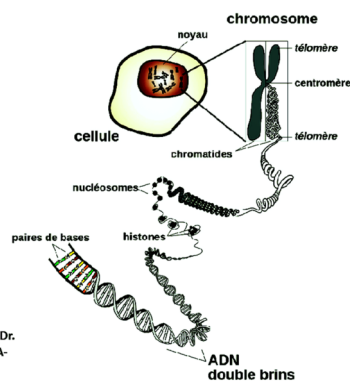
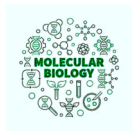


Cours de Biologie Moléculaire



Cours de Biologie
moléculaire réalisé par Dr.
REBAI Redouane (MCA-
Univ-Biskra)

Dr. REBAI Redouane-
Université- Biskra

1.0

13/08/2024

Table des matières

I - Chapitre 03 : Transmission et conservation de l'information génétique	3
1. Objectifs du chapitre	3
2. La réplication de l'ADN et sa régulation	3
3. Mécanisme de réplication	3
3.1. Les modèles de réplication	4
3.2. Eléments nécessaires pour la réplication	4
3.3. La réplication chez les procaryotes	4
3.4. Réplication chez les eucaryotes (mammifères et levures)	7
4. Réparation de l'ADN et détection du pouvoir mutagène	8
4.1. Réparation des erreurs d'appariement lors de réplication	9
4.2. Réparation des erreurs d'appariement après de réplication	10
5. Les systèmes de restriction-modification	10
5.1. La carte de restriction	11
5.2. Intérêt et analyse du polymorphisme de restriction	12
Bibliographie	13
Webographie	14

I Chapitre 03 : Transmission et conservation de l'information génétique

1. Objectifs du chapitre

Les compétences visées dans ce chapitre sont :

- Apprendre le processus de réplication d'ADN.
- Faire la différences entre la réplication chez les eucaryotes et les procaryotes.
- Pouvoir comprendre les mécanismes de réparation d'ADN lors de la réplication.

2. La réplication de l'ADN et sa régulation

Introduction

La découverte de **Watson** et **Crick** dans les années 60 sur la structure de l'ADN, selon laquelle l'ADN a été présenté sous forme d'une double hélice à deux brins a fourni un indice sur la façon dont l'ADN est répliqué. Lors de **la division cellulaire**, chaque molécule d'ADN doit être parfaitement copiée pour garantir que des molécules d'ADN identiques se déplacent vers chacune des deux cellules filles. **La structure de double brin de l'ADN a suggéré que les deux brins pourraient se séparer pendant la réplication**, chaque brin servant de matrice à partir de laquelle le nouveau brin complémentaire pour chacun est copié, générant deux molécules double brin à partir d'un brin.

3. Mécanisme de réplication

🔗 *Remarque : le mécanisme de réplication est semi-conservatif.*

La réplication est « semi-conservatrice ». Cela signifie que sur les deux brins de toute molécule d'ADN, il y' a toujours:

Un brin d'ADN ancien qui provient de l'un des 2 brins d'ADN parental.

Un nouveau brin d'ADN, récemment créé. Par conséquent, à chaque réplication, les deux brins d'ADN parental se séparent en simple rompant les liaisons hydrogène entre les paires de bases supplémentaires. Chaque brin sera

utilisé comme modèle pour la création d'un nouveau brin supplémentaire une fois séparé. Ainsi, deux molécules d'ADN identiques sont produites, chacune comportant un brin parental et un brin fils.

3.1. Les modèles de réplication

Il existe trois modèles de réplication possibles à partir d'un tel schéma (fig.23), le modèle **conservateur**, **semi-conservateur** et dispersif. Dans la réplication conservatrice, les deux brins d'ADN d'origine, connus sous le nom de brins parentaux, se ré-apparieraient après avoir été utilisés comme modèles pour synthétiser de nouveaux brins. Les deux brins nouvellement synthétisés, connus sous le nom de brins filles, se coupleraient également l'un à l'autre; l'une des deux molécules d'ADN après réplication serait «entièrement ancienne» et l'autre serait «toute nouvelle».

Par contre, dans le modèle semi-conservatif, chacun des deux brins d'ADN parentaux agirait comme un modèle pour les nouveaux brins d'ADN à synthétiser, mais après réplication, chaque brin d'ADN parental apparierait avec le brin **complémentaire** nouvellement synthétisé qui vient d'être synthétisé et les deux ADN double brin comprendraient un brin parental ou «ancien» et un brin fille ou «**néosynthétisé**».

Dans le modèle dispersif, après la réplication, les deux copies des nouveaux ADN auraient en quelque sorte des segments alternés d'ADN parental et d'ADN nouvellement synthétisé sur chacun de leurs deux brins

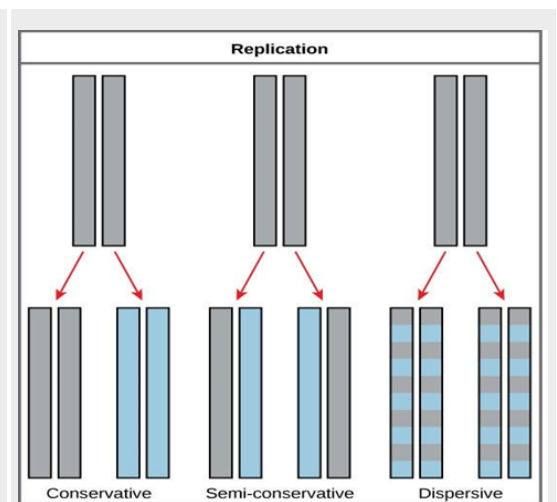


Figure 23: Les trois modèles suggérés de réplication.

3.2. Éléments nécessaires pour la réplication

- **L'ADN parental** : la présence d'une molécule d'ADN est impératif pour initier la réplication qui se fait toujours à partir d'un modèle appelé ADN matrice.
- **Les enzymes** : certaines sont nécessaires pour permettre aux deux brins parentaux d'ADN de s'écarter et autres vont permettre l'accrochage les nucléotides les uns aux autres.
- **Les nucléotides** : doivent être sous forme triphosphates ; ATP, d'TTP, d'CTP, d'GTP. Ces nucléosides triphosphates apporteront ainsi l'énergie nécessaire à la réaction de polymérisation.
- **Les ions Mg^{2+}** : stabilisent les dNTP en les protégeant d'une hydrolyse enzymatique et sont également importants pour l'ADN polymérase.

3.3. La réplication chez les procaryotes

La réplication de l'ADN chez les procaryotes a été largement étudiée, nous allons donc apprendre le processus de base de la réplication de l'ADN des procaryotes, puis nous concentrerons sur les différences entre les procaryotes et les eucaryotes.

Il existe des séquences nucléotidiques spécifiques qui représentent le point de départ de la réplication appelées **origines de réplication (ORI)**. On dit que la réplication est **bidirectionnelle** car à partir de ce point d'initiation, la réplication procède dans les deux directions jusqu'à A titre d'exemple, *E. coli* possède une **seule origine de réplication** sur son chromosome, comme la plupart des procaryotes (fig. 24).

L'origine de la réplication est une longue séquence d'environ **245** paires de bases, riche en nucléotides **AT**. Ces derniers sont reconnus par certaines protéines qui se lient à ce site. Une enzyme appelée **hélicase** déroule l'ADN en brisant les liaisons hydrogène entre les paires de bases azotées. De plus, des protéines appelées **SSB (single-strand binding protein)** qui se lient à des simples brins, pour éviter la renaturation spontanée de l'ADN.

L'hydrolyse de l'ATP est nécessaire pour ce processus car il nécessite de l'énergie. Au fur et à mesure que l'ADN s'ouvre, des structures en forme de Y appelées **fourches** de réplication se forment. Cette dernière est amorcée sur l'ORI, ainsi 2 fourches commencent à chaque origine et se déplacent dans des directions opposées.

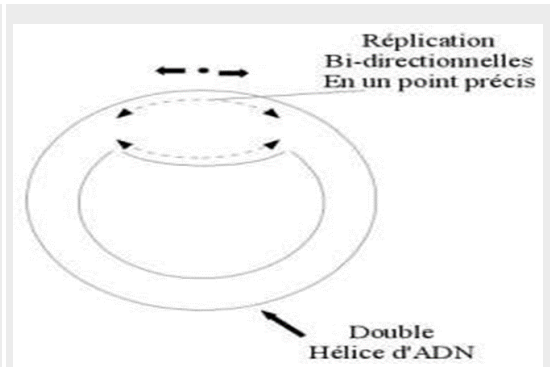


Figure 24: Initiation de réplication chez les procaryotes (Benmohamed, 2017).

3.3.1. Caractéristiques de réplication chez les procaryotes

- La réplication se produit dans le sens 5'---3', de façon **complémentaire** (appariement classique) et **antiparallèle**.
- La réplication est continue pour un brin qui est dénommé brin précoce ou avancé et discontinue pour l'autre brin, appelé le brin retardé
- En fait, la synthèse du brin précoce d'ADN est orientée dans le **sens 5'---3'**. De ce fait les nucléotides peuvent se lier, de façon continue au niveau de l'extrémité libre 3'. Alors que la synthèse de **retardé** brin se fait par addition successive de petits fragments d'ADN, appelés fragments d'**OKAZAKI**. Ces derniers sont synthétisés dans le sens contraire de la direction générale de propagation (fig. 25).

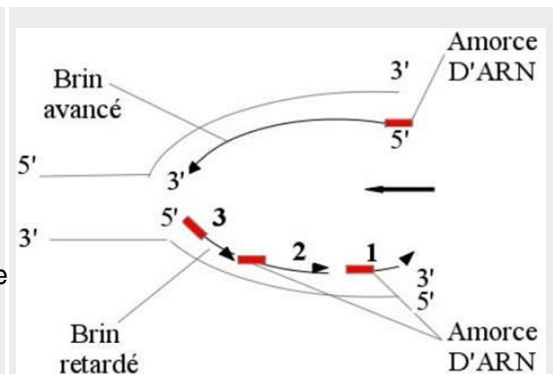


Figure 25: Le mécanisme dans le brin précoce et le brin retardé (Benmohamed, 2017).

L'initiation de la réplication chez les procaryotes se produit lorsque une **ARN polymérase (primase)** qui permet la synthèse de courts segments d'ARN qui sont utilisés comme amorce, car l'**ADN polymérase** ne sait pas commencer une chaîne. Ensuite, ensuite l'ADN polymérase va prendre le relais pour allonger l'amorce. Le brin précoce n'a besoin que d'une amorce au niveau du site de réplication. Par contre, pour le brin retardé, ces amorces sont produites à intervalles réguliers ou elles sont prolongées par l'ADN polymérase III pour initier chaque fragment d'OKAZAKI. La synthèse de ce dernier se termine lorsque cette ADN polymérase III rencontre l'amorce d'ARN attachée à l'extrémité 5' du fragment précédent.

Les amorces sont hydrolysées et remplacées alors par l'ADN grâce à une **ADN polymérase I** qui est douée à la fois :

- d'une activité **exonucléase** 5'- 3', qui permet d'hydrolyser les amorces d'ARN.
- d'une activité **polymérasique**, permettant d'ajouter des désoxyribonucléotides en 3'.
- d'une activité **exonucléase** 3'-5' (fonction d'édition).

Les fragments d'ADN libérés de leur amorce d'ARN seront soudés les uns aux autres par une **ligase**.

3.3.2. Réplication chez le virus SV40

Le virus simien 40, SV40 (Simian Virus 40) appartenait à la famille des Polyomaviridae (ou polyomavirus). Ce virus a été découvert dans les années 60 comme contaminant d'un lot de vaccins dirigés contre la poliomyélite (virus polio = picornavirus). Il pourrait induire des tumeurs cancérigènes in vitro et chez les rats, ainsi son effet sur l'homme a été très controversé du fait de résultats inconstants.

*

a. Organisation du génome du virus SV40 :

Le génome du virus est une molécule d'ADN double brin **circulaire** de 5243 paires de bases (pb) environ. Ce génome est associé à des **histones** et forme des structures en **nucléosomes**. Le génome comporte trois régions : une région **précoce** (transcrite rapidement après l'infection), une région **tardive** (transcrite en fin de cycle) et une région **régulatrice**, non- transcrite, qui comporte l'origine de réplication et des séquences régulatrices (fig. 26).

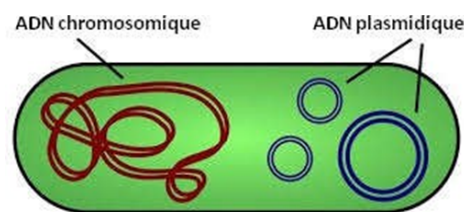


Figure 16: Le génome bactérien.

b. Mécanisme de réplication de virus SV40

La duplication du génome du virus simien 40 (SV40) est le processus de réplication de l'ADN eucaryote le mieux compris à ce jour. Comme la plupart des génomes procaryotes, le génome SV40 est un ADN duplex circulaire organisé en un seul réplicon. Ce petit génome viral, son association avec les histones de l'hôte dans les nucléosomes et sa dépendance au milieu de la cellule hôte pour les facteurs de réplication.

La réplication chez ce virus est bidirectionnelle et se déroule dans **la phase S du cycle cellulaire**, elle commence à partir de la région régulatrice impliquant un facteur viral appelé la protéine T qui se comporte comme une hélicase en procédant à la séparation de l'ADN double brin (fig. 27), et induit la synthèse d'enzymes indispensables à la réplication : ligase, ADN polymérase...

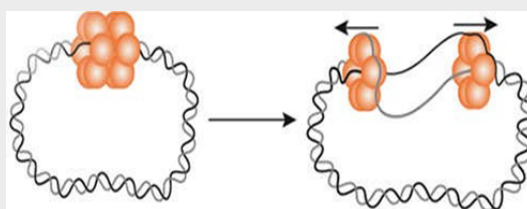


Figure 27: La protéine T exerce une activité hélicase

3.4. Réplication chez les eucaryotes (mammifères et levures)

Le processus de la réplication chez les eucaryotes est comparable à celui des procaryotes, Il se déroule en trois étapes principales: l'initiation, l'élongation et la terminaison. Il se produit pendant la phase S du cycle cellulaire et implique plusieurs enzymes et autres protéines en raison de la complexité du génome eucaryotes.

- **Initiation**

Du fait que l'ADN chez les eucaryotes est très long, la réplication chez les eucaryotes débute simultanément en plusieurs points d'un même chromosome (fig. 28).

L'ADN eucaryote est lié à des protéines appelées histones pour former des structures appelées nucléosomes. Lors de l'initiation, l'ADN est rendu accessible aux protéines et enzymes impliquées dans le processus de réplication. Chez la levure par exemple, la réplication commence à partir des séquences spécifiques de paires de bases à laquelle se lient les protéines d'initiation.

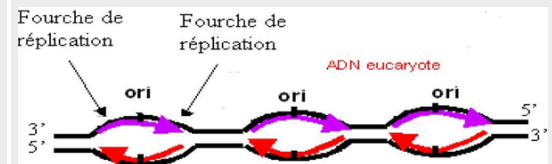


Figure 28: Initiation de la réplication chez les eucaryotes

Chez d'autres eucaryotes, comme les humains, c'est au niveau d'ORI se lient les protéines d'initiation de réplication. Il ne semble pas y avoir de séquence consensus pour leurs origines de réplication. Au lieu de cela, les protéines d'initiation de réplication pourraient identifier et se lier à des modifications spécifiques des nucléosomes dans la région d'origine.

- **Elongation**

Au cours de cette étape, une enzyme appelée ADN polymérase ajoute des nucléotides d'ADN à l'extrémité 3' du nouveau brin synthétisé. Le brin matrice spécifie lequel des quatre nucléotides d'ADN (A, T, C ou G) est ajouté à chaque position le long de la nouvelle chaîne. Seul le nucléotide complémentaire du nucléotide retrouvé au niveau du brin matrice sera ajouté au nouveau brin.

Comme chez les procaryotes, l'ADN polymérase ne peut pas initier la synthèse de nouveaux brins. Il a besoin d'une ARN polymérase spécialisée appelée '**primase**' qui synthétise une **amorce** pour l'ADN polymérase qui étend le nouveau brin avec des nucléotides complémentaires de l'ADN matrice.

Finalement, les nucléotides constitutifs d'ARN seront éliminés et remplacés par des nucléotides d'ADN. Une fois la réplication de l'ADN est terminée, les molécules filles sont entièrement constituées de nucléotides d'ADN continus.

Définition : Amorce

En biologie moléculaire, l'amorce est une courte séquence d'ARN ou d'ADN, complémentaire du début d'une matrice, servant de point de départ à la synthèse du brin complémentaire de cette dernière matrice par une ADN polymérase.

Caractéristiques de réplication chez les eucaryotes

- Le nombre d'ADN polymérases chez les eucaryotes est bien plus important que chez les procaryotes: elles sont en nombre de 14, dont cinq sont connus pour jouer un rôle majeur lors de la réplication et ont été bien étudiés. Ils sont appelés *pol α*, *pol β*, *pol γ*, *pol δ* et *pol ε*.
- L'ADN eucaryote est lié à des protéines basiques appelées « histones » pour former des structures appelées nucléosomes (fig. 29).

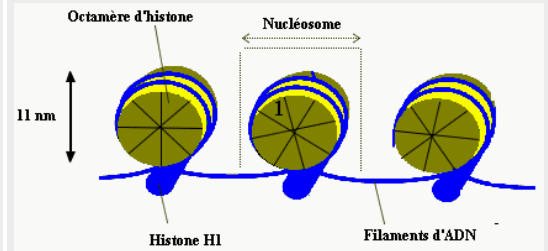


Figure 29: Structure des nucléosomes

- L'ADN doit être rendu accessible pour que la réplication de l'ADN se poursuive. La chromatine (le complexe entre l'ADN et les protéines) peut subir certaines modifications chimiques, de sorte que l'ADN peut être capable de glisser des histones ou être autrement accessible aux enzymes de la machinerie de réplication de l'ADN.
- Chez les eucaryotes les extrémités des chromosomes linéaires sont appelées **télomères**, qui ont des séquences répétitives (par exemple : **TTAGGG** chez les humains) qui ne codent pas pour un gène particulier. Ces télomères empêchent la **suppression** des gènes situés sur le chromosome lorsque les cellules continuent de se diviser. Il existe une enzyme appelée la télomérase chargée d'allonger les télomères pour que l'ADN polymérase puisse ajouter les nucléotides complémentaires aux extrémités des chromosomes, ainsi les extrémités des chromosomes sont répliquées.

🔗 **Remarque :** Le tableau représenté ci-dessous montre les différences entre la réplication chez procaryote et les eucaryotes.

Tableau 3: Les principales différences dans la réplication chez les procaryotes et les eucaryotes.

Propriétés	Procaryotes	Eucaryotes
Origine de la réplication	Unique	Plusieurs
Type d'ADN polymérase	5	14
Compaction de l'ADN	surenroulement	enroulé autour des histones
Télomérase	absent	Présent
Taux de réplication	1000 nucléotides/seconde	50-100 nucléotides/ seconde

4. Réparation de l'ADN et détection du pouvoir mutagène

Les dommages qui touchent l'ADN se produisent en permanence, ils peuvent être des erreurs survenues lors de réplication ou résultant d'agents de l'environnement qui sont le plus souvent, de nature chimique comme les radicaux libres de l'oxygène et les agents **alkylants**, ou physique, comme les radiations ultraviolettes et les rayonnements ionisants.

La plupart des organismes possèdent des capacités à réparer leur ADN. Ce dernier est la seule macromolécule capable d'être réparée par les cellules.

4.1. Réparation des erreurs d'appariement lors de réplication

a. Réparation par la fonction de l'ADN polymérase

La plupart des erreurs produites lors de la réplication de l'ADN sont rapidement corrigées par l'ADN polymérase qui relit la base qui vient d'être ajoutée. Lors de la relecture, l'ADN polymérase lit la base nouvellement ajoutée avant d'ajouter la suivante afin qu'une correction puisse être apportée.

La polymérase vérifie si la base nouvellement ajoutée s'est correctement appariée avec la base dans le brin modèle. S'il s'agit de la base correcte, le nucléotide suivant est ajouté. Si une base incorrecte a été ajoutée, l'enzyme fait une coupure au niveau de la liaison phosphodiester et libère le nucléotide incorrect. Ceci est réalisé grâce à l'activité **exonucléase 3' 5'** de l'ADN polymérase III. Une fois que le nucléotide incorrect a été supprimé, un nouveau sera à nouveau ajouté.

b. Réparation dirigée par le système MMR

Le système **MMR (Methyl Mismatch Repair)** est un système de réparation permettant la correction d'un mésappariement oublié par la fonction d'édition. Ce mécanisme est présent chez les procaryotes aussi bien que les eucaryotes.

Il permet la réparation du nucléotide du mésappariement du brin non méthylé et du coup détecte le brin qui doit être corrigé. Pour pouvoir savoir quel est le brin avec le mésappariement, il se base sur le temps où il n'y a pas encore eu méthylation du brin fils et qui doit être corrigé.

- Chez les procaryotes, le système de réparation recrutent les enzymes **MUT** pour repérer la **méthylation** des **adénines** des séquences **GATC**.
- Chez les eucaryotes, le système repère la **méthylation** des **cytosines** des séquences **CG** et fait intervenir les **enzymes hMSH, hMLH, hPMS**.

c. Réparation par recombinaison homologue

Ce type de réparation intervient lors des lésions majeures de l'ADN, telles que les cassures double brin qui sont des dommages très risqués pour les cellules. Elle utilise une séquence homologue à la région de la cassure pour permettre une réparation des cassures double brin (fig. 30) à partir de la copie non altérée sur le chromosome homologue.

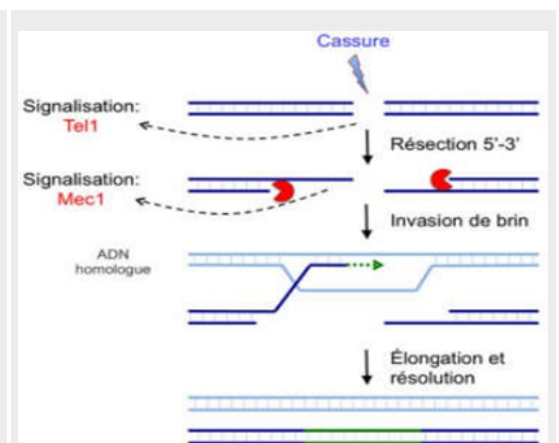


Figure 30: Mécanisme de recombinaison homologue lors d'une cassure de l'ADN double brins.

Lorsque les dommages de l'ADN sont trop importants, la réplication pourrait s'arrêter et le système **SOS** se met en place, surtout lorsque les systèmes de recombinaisons sont débordés. Ce système fonctionne comme un système de type opérateur, on se trouve face à deux états, qui utilisent ou non les protéines **Rec A** qui sont les protéines clés de la recombinaison procaryote:

- La protéine Rec A est réprimée par son propre répresseur LEX A, donc les protéines impliquées dans la réponse du système SOS ne sont synthétisées.
- Le système SOS active la protéine Rec A qui dégrade son propre répresseur LEX A induisant ainsi la synthèse de protéines REC A et d'une vingtaine d'autres protéines issues des gènes SOS, Ce qui stimule le système de recombinaison homologue.

4.2. Réparation des erreurs d'appariement après de réplication

Ce mécanisme est associé à des altérations spécifiques d'un ou plusieurs bases par des agents chimiques ou physiques. Au cours de l'activité cellulaire, des produits oxydants ou des mutagènes peuvent entraîner la désamination d'une base, donc des enzymes sont chargées pour réparer cette base. Aussi, ce type de réparation est utilisée par la cellule lors par exemple d'une lésions induites par les agents alkylants. La formation de la **O 6 -méthylguanine** est une mutation qui peut se transmettre. La réparation se fait grâce à l'enzyme **O 6 -méthylguanine méthyltransférase**.

5. Les systèmes de restriction-modification

💡 Fondamental

Les systèmes de restriction-modification sont des systèmes de défense chez les procaryotes qui les protègent de l'ADN étranger. Ils ont été découverts à l'origine comme des enzymes de clivage de l'ADN qui limitaient l'infection par les bactériophages.

Pour détruire l'ADN du la bactérie exprime des gènes de restriction et de méthylation.

Les gènes de restriction permettent la synthèse d'endonucléases coupant l'ADN en des sites très spécifiques.

Afin de protéger l'ADN bactérien de l'hydrolyse par l'enzyme, une **méthylase**, codée par le **gène de méthylation**, va modifier les nucléotides de l'ADN bactérien en les méthylant pour qu'ils ne soient plus reconnus par l'enzyme de **restriction**.

- **Les enzymes de restriction** : ce sont des enzymes de type endonucléase qui réalisent des coupures de l'ADN double brin au niveau des liaisons phosphodiester internes; il existe différents types et les plus utiles pour la biologie moléculaire sont ceux qui se coupent à des sites d'ADN spécifique, déterminés par une courte séquence de quatre à huit paires de nucléotides. Leur fonction est de détruire l'ADN étranger (provient des bactériophages).

Leur nom traduit leur origine, par exemple, Eco R I vient d'E. coli. En effet, différentes espèces bactériennes contiennent différentes nucléases de restriction, généralement leur nom désigne le genre et l'espèce dont elles proviennent, suivis d'un chiffre romain qui représente l'ordre de caractérisation de l'enzyme.

Les séquences cibles où coupent ces enzymes sont le plus palindromiques, Certaines coupent les deux brins de l'ADN exactement au même endroit en produisant ainsi des bouts francs, les autres coupent chacun des brins de l'ADN à des endroits différents en créant ainsi des bouts cohésifs où l'ADN est sous forme monocaténaire. Les extrémités cohésives peuvent s'hybrider entre elles, permettant de mettre bout à bout deux séquences d'ADN en créant ainsi un ADN recombinant. Par exemple, l'enzyme **EcoR I** reconnaît la séquence:

5' - GAATTC - 3'

3' - CTTAAG - 5'

Cette enzyme coupe toujours entre les résidus 5' G et A, produisant ainsi des **bouts cohésifs** :

5' - G AATTC - 3'

3' - CTTAA G - 5'

Une autre enzyme **Hae III**, coupe au point de symétrie pour produire des extrémités franches:

5' - GAA TTC- 3'

3' - CTT AAG- 5'

5.1. La carte de restriction

💡 Fondamental

Il s'agit d'une représentation graphique correspond à l'arrangement des sites de restriction sur une molécule d'ADN. Elle est établie après hydrolyse simple ou double de cette molécule par une série d'enzymes de restriction.

Pour établir une carte de restriction, l'ADN est digéré par plusieurs enzymes de restriction. Il en résulte un grand nombre de fragments dénommés, fragments de restriction dont la taille est déterminée par électrophorèse en comparaison avec marqueur de poids moléculaire.

🔍 Exemple

Nous donnons ce simple exemple pour établir une carte de restriction de l'ADN plasmidique, une solution d'ADN a été réparti en 3 fractions soumises à une hydrolyse avec EcoR I, Pst I et EcoR I et Pst I, respectivement. Les hydrolysats ont été séparés par électrophorèse a donné les fragments indiqués dans le tableau ci-dessous :

Enzymes Taille des fragments

Enzymes	Taille des fragments					
EcoR I	4,2	3,4				
Pst I	3,6	2,7	1,3			
EcoR I et Pst I	2,2	2,0	1,4	1,3	0,7	

La carte de restriction du plasmide est :

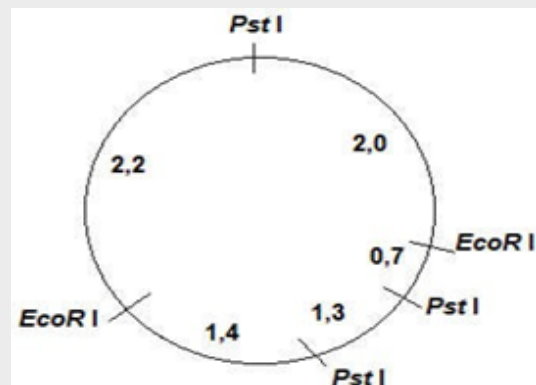


Figure 31: Exemple sur une carte de restriction d'un plasmide.

5.2. Intérêt et analyse du polymorphisme de restriction

L'ADN double brin est fragmenté en petits morceaux par les endonucléases de restriction. Chaque enzyme cherche diverses séquences de nucléotides dans un brin d'ADN et les découpe donc à divers points. La distance entre les points de clivage d'une endonucléase spécifique varie en fonction des individus. Ainsi, la longueur des fragments d'ADN générés par une endonucléase de limitation variera entre les deux entités et substances distinctes.

De plus, l'intérêt de polymorphisme de restriction se révèle par l'extrême spécificité de ces enzymes qui est exploitée pour la mise en évidence du polymorphisme : une présence-absence de site de restriction entraîne un polymorphisme de longueur de fragments.

Etant donné que le polymorphisme représente les différences génétiques héritées parmi des personnes dans plus de 1% de population normale. La technique la plus utilisée pour l'analyse d'une telle différence entre les individus appelée RLFP (pour plus de détails sur la technique, voir le cours de technique de biologie moléculaire). Exemple, Comparons deux individus sain (Normal) et l'autre malade (Disease).

Leur ADN sera digéré séparément par des enzymes de restriction données pour donner des fragments de restriction identiques pour les deux individus. L'électrophorèse permet de distinguer les deux profils révélés, car l'individu malade (Disease) présente une mutation d'un site de restriction, entraînant la perte de ce site. Ainsi, par digestion, l'individu normal donne un fragment différent que celui de l'individu malade.

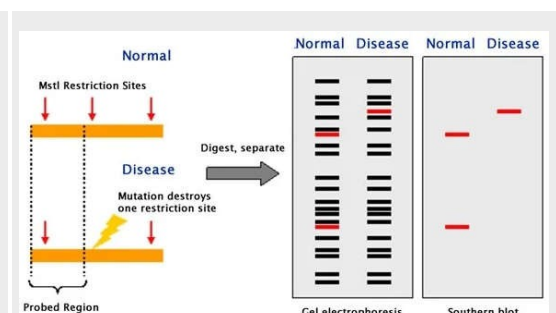


Figure 32: Technique de RLFP (Cheriyedath, 2020).

Bibliographie

Benmohamed, A. (2017). La réplication chez les eucaryotes et les procaryotes. Cours en ligne. Site : <https://sienceduvivant.wordpress.com/2017/01/07/replication-chez-les-procaryotes-et-eucaryotes/>. Consulté le 20/08/2020.

- Bruto, M. (2010). Etude de la plasticité génomique chez *Streptomyces ambofaciens* : Assemblage et analyse comparative du génome des souches ATCC23877 et DSM40697 Mémoire de master. Université Henri Poincaré Nancy 1. P23.

Cheriyedath, S. (2020). Technique de polymorphisme de longueur des fragments de restriction. Cours en ligne. Site Web (<https://www.news-medical.net/life-sciences>), consulté le 19/12/2020.

Etienne, J et (2004). Biochimie génétique Biologie moléculaire. Masson. ISBN: 2294004477, 9782294004476. 431p.

Fanning, E., & Zhao, K. (2009). SV40 DNA replication: from the A gene to a nanomachine. *Virology*, 384(2), 352-359.

Finn, K., Lowndes, N.F., Grenon, M. (2012). Eukaryotic DNA damage checkpoint activation in response to double-strand breaks. *Cell Mol Life Sci* 69 : 1447-1473.

Housset, C., Raisonnier, A. (2009). Cours de biologie moléculaire. Faculté de médecine. Université Pierre et Marie Curie. 207p.

Lodish, Berk, Matsudaira, Kaiser, Krieger, Scott, Zipursky, Darnell. (2003). *Molecular Cell Biology*. 6th Ed. 937p.

Morange, M. (2013). Histoire de la biologie moléculaire. La Découverte. ISBN : 2707172596, 9782707172594. 378 p.

Moussard, C., Mougins, C. (2005). Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires. De Boeck Supérieur. ISBN : 2804134881, 9782804134884. 311 p.

Webographie

<http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-21/2111.jpg>.

http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/polymorphisme/rflp.html.

<https://courses.lumenlearning.com/boundless-biology/chapter/prokaryotictranscription/>.

- <https://www.bio-top.net/Terminologie/R/index.php?page=ribo>.

<http://planet-vie.ens.fr/article/1482/transcription-eucaryotes>.