

Structure et propriétés des acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des polymères linéaires de nucléotides (nucléosides monophosphates) reliés entre eux par une liaison 3'-5' phosphodiester. Il en existe deux types :

- ▶ l'acide désoxyribonucléique (ADN), support de l'information génétique (gènes);
- ▶ l'acide ribonucléique (ARN), dont il existe plusieurs formes :
 - ARN messenger, support transitoire de l'information génétique qui est traduite en protéines,
 - ARN ribosomique et ARN de transfert, impliqués dans la synthèse des protéines,
 - petits ARN ayant un rôle de régulation.

L'ADN est situé essentiellement dans le noyau, associé à des protéines (histones) pour former la chromatine. Les ARN, eux, sont situés dans le noyau (synthèse) et dans le cytoplasme (lieu de la traduction en protéines).

STRUCTURE DES NUCLÉOTIDES

Les nucléotides sont constitués de trois éléments :

- une base azotée
 - un pentose (ribose ou désoxyribose)
 - un à trois acides phosphoriques.
- } Nucléoside } Nucléotide

Les bases azotées sont des structures coplanaires présentant une résonance grâce à leurs doubles liaisons conjuguées. Elles sont de deux types :

- ▶ les bases pyrimidiques : la cytosine, la thymine (ADN) et l'uracile (ARN);
- ▶ les bases puriques : la guanine, l'adénine et l'hypoxanthine (précurseur des bases puriques et présente au niveau des ARNt).

Le pentose est un glucide cyclique à cinq atomes de carbone qui est sous forme de β -D-ribofuranose dans l'ARN et sous forme de « 2-désoxyribofuranose » dans l'ADN. Au sein du nucléoside, il est lié à la base azotée *via* son carbone anomérique C1.

L'acide phosphorique est un triacide dont une fonction acide est dissociée, conférant une charge négative au nucléotide et plus généralement aux acides nucléiques. Les deux autres fonctions acides peuvent former des liaisons phosphoesters. Au sein du nucléotide, cette liaison phosphoester s'effectue avec la fonction alcool portée par le C5 du (désoxy)ribose (figures 10.1.1 et 10.1.2, tableau 10.1.1).

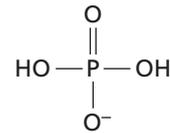
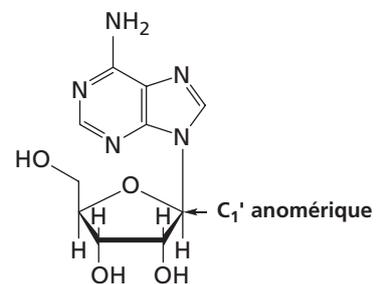
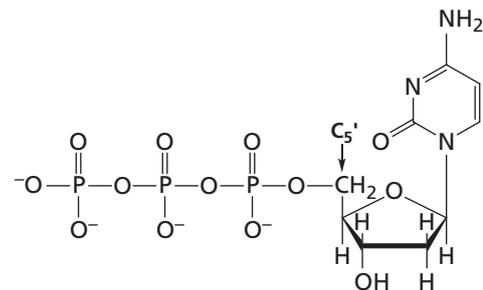


Figure 10.1.1 Acide phosphorique



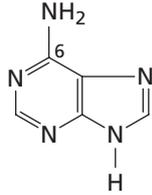
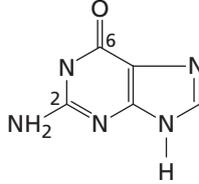
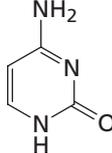
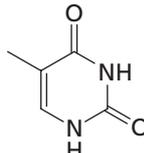
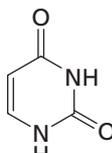
Un nucléoside est le produit de condensation d'un ose (ici le ribose) et d'une base azotée (ici l'adénine), la liaison impliquant toujours le C anomérique du pentose
Ex : ADÉNOSINE



Les nucléotides constitutifs des acides nucléiques sont des nucléosides triphosphates, l'estérification s'effectuant en position 5' du pentose (ici le désoxyribose)
Ex : DÉSOXYCYTIDINE TRIPHOSPHATE (dCTP)

Figure 10.1.2 Exemple de structure d'un nucléoside (haut) et d'un nucléotide (bas)

Tableau 10.1.1 Nomenclature des nucléotides

Classe	Nom de la base (abréviation)	Nom du nucléoside	Nom abrégé du nucléotide 5'tri-P	Formule développée de la base	ADN ou ARN
Purine	Adénine (A)	Adénosine	(d)ATP		ADN/ARN
	Guanine (G)	Guanosine	(d)GTP		ADN/ARN
Pyrimidine	Cytosine (C)	Cytidine	(d)CTP		ADN/ARN
	Thymine (T)	Thymidine	dTTP		ADN
	Uracile (U)	Uridine	UTP		ARN

STRUCTURE DE L'ADN

L'ADN est une molécule bicaténaire constituée de deux brins dirigés de manière antiparallèle et associés en double hélice de type B (modèle de Watson, Crick, Franklin et Wilkins; 1953).

Chaque brin est un polymère de nucléosides monophosphates reliés par une liaison 3'- 5' phosphodiester (figure 10.1.3).

STRUCTURE PRIMAIRE

Les deux brins sont :

- ▶ antiparallèles (un brin est dans le sens 3' → 5', l'autre dans le sens opposé 5' → 3');
- ▶ complémentaires (les bases A et T se faisant face sont liées par deux liaisons hydrogènes, alors que les bases G et C sont liées par trois liaisons hydrogènes).

Selon le principe d'équimolarité de l'ADN, une molécule double brin a donc autant de A que de T (quantité A = quantité T) et autant de G que de C (quantité C = quantité G).

La double hélice B de l'ADN (diamètre : 2 nm) s'enroule à droite autour d'un axe central virtuel. On aura donc une par-

tie plus large, le grand sillon, et une partie plus petite, le petit sillon. Le grand sillon, plus facilement accessible, est soumis à des interactions diverses avec des molécules endogènes et exogènes (figure 10.1.4).

STRUCTURE D'ORDRE SUPÉRIEUR

Dans la cellule, la molécule d'ADN se présente sous forme plus ou moins compactée : la chromatine.

Elle est formée par une molécule d'ADN qui s'enroule (1,8 tour, 146 pb) autour d'un cœur protéique pour constituer le nucléosome.

Le cœur du nucléosome associe 8 protéines basiques (cationiques), les histones : 2 histones H2A, 2 histones H2B, 2 histones H3 et 3 histones H4.

Deux nucléosomes successifs sont liés par un brin d'ADN nu d'environ 60 pb appelé ADN internucléosomique. Chaque nucléosome est coiffé (stabilisé) par une histone H1. Cet assemblage est répété indéfiniment sur toute la longueur de la molécule d'ADN (aspect de « collier de perles »).

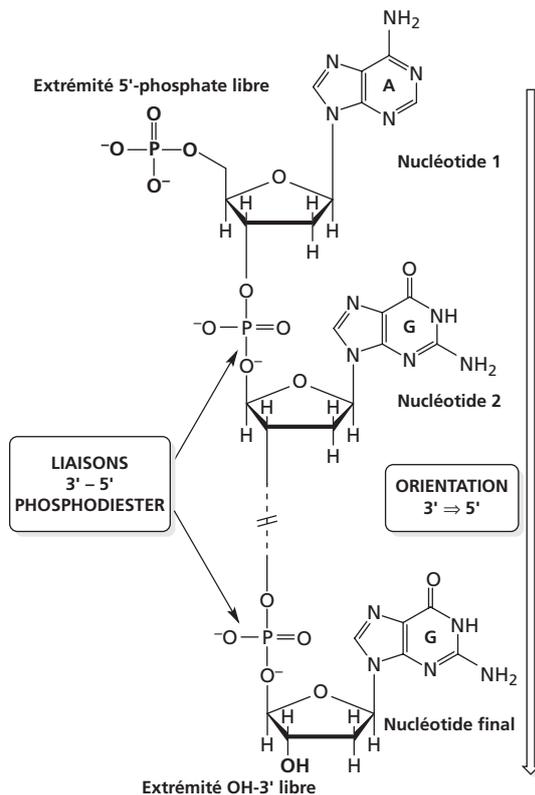


Figure 10.1.3 Enchaînement des nucléotides dans un brin d'ADN

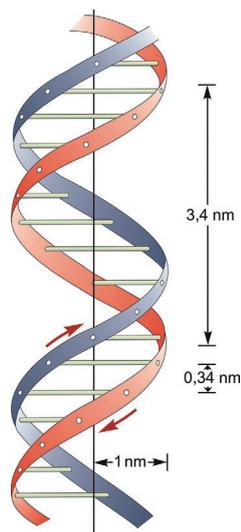


Figure 10.1.4 Hélice B d'ADN

Source : Medical Biochemistry, 2^e éd. 9780323915991, A. Blanco et al., Amsterdam: © Elsevier, 2022.

L'enroulement de la chromatine peut se poursuivre par la formation d'une structure en solénoïde comportant six nucléosomes par tour (diamètre de la fibre d'environ 30 nm). Cette fibre peut encore se replier pour former une structure en boucle (diamètre de 300 nm) et aboutir à la formation de la chromatide (environ 700 nm de diamètre) (figure 10.1.5).

STRUCTURE DES ARN

Les trois différences principales entre la structure de l'ARN et celle de l'ADN sont :

- la persistance de la fonction hydroxyle en 2' du ribose, ce qui permet à l'ARN d'effectuer des liaisons phosphodiester intramoléculaires;
- le remplacement de la thymine par l'uracile;
- la nature simple brin des différents types d'ARN.

Les appariements entre paires de base complémentaires se font uniquement en intramoléculaire par des liaisons hydrogènes, sous forme de structures en tige-boucle aux extrémités de l'ARN et de structures en épingle à cheveux à l'intérieur de l'ARN.

Quelques ARN peuvent se complexer à de l'ADN ou de l'ARN pour induire des phénomènes de régulation (inhibition d'expression, dégradation...).

LES ARN MESSAGERS (ARNm)

Les ARNm représentent environ 1 à 2 % des ARN cellulaires totaux.

Leur séquence en nucléotides est complémentaire et antiparallèle du brin matriciel (ou brin anti-codant) de l'ADN qui lui sert, comme son nom l'indique, de matrice.

Le brin d'ADN complémentaire du brin matriciel est appelé brin codant : sa séquence est la même que celle de l'ARN messager.

Chez les eucaryotes, l'ARN pré-messager (issu immédiatement de la transcription) va subir des modifications (ajout de la coiffe, polyadénylation en 3' et épissage) afin d'assurer une régulation fine et une durée de vie particulière.

LES ARN DE TRANSFERT (ARNt)

Les ARN de transfert représentent environ 16 % des ARN cellulaires totaux.

Ils sont constitués de 75 à 85 nucléotides et possèdent une structure secondaire en feuille de trèfle ainsi qu'une structure tertiaire en forme de L à l'envers (figure 10.1.6).

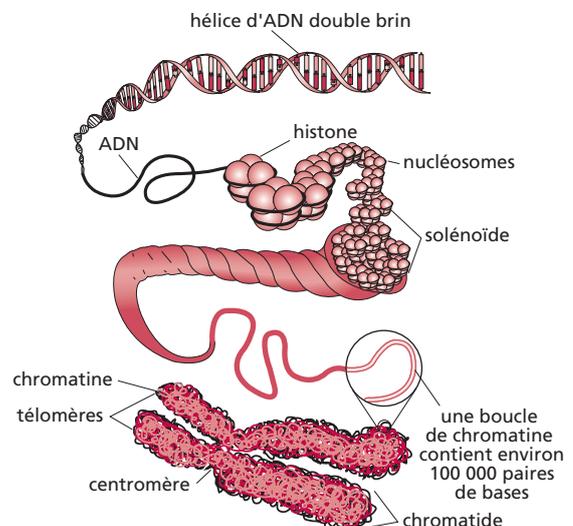


Figure 10.1.5 Différents niveaux de compaction de l'ADN

Source : Tietz Textbook of Laboratory Medicine, 7^e éd, 9780323775724, Burnham CAD, et al., Amsterdam: © Elsevier, 2023. From Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, editors. Medical genetics. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2010.

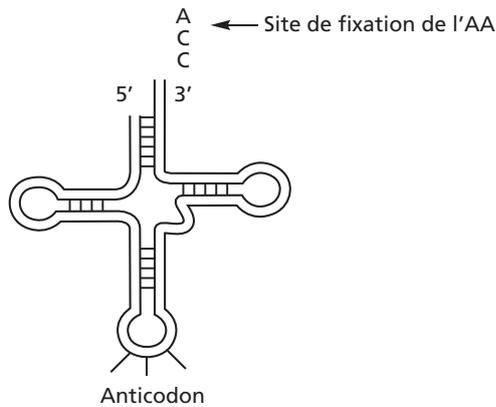


Figure 10.1.6 Structure secondaire d'un ARN de transfert

Les ARNt possèdent des extrémités spécifiques constantes : extrémité 5' G et extrémité 3' CCA. Les acides aminés se fixent sur l'OH en 2' du ribose, de l'A en 3' par une fonction ester impliquant le COOH de l'AA. Cette réaction est catalysée par l'aminocyl-tRNA synthétase.

Au niveau de la boucle opposée, l'anticodon permet la reconnaissance de l'ARN messager par appariement antiparallèle de bases.

LES ARN RIBOSOMIQUES (ARNr)

Ce sont les ARN quantitativement les plus nombreux : environ 82 % des ARN cellulaires totaux.

Les ARN ribosomiques rentrent dans la constitution des ribosomes, dans lesquels ils sont associés à des protéines. Leur taille est définie en unité Svedberg.

Les ribosomes **procaryotes** (70S) sont constitués d'une petite sous-unité 30S (ARNr 16S/21 protéines) et d'une grande sous-unité 50S (ARNrs 23S et 5S/34 protéines).

Les ribosomes **eucaryotes** (80S) sont constitués d'une petite sous-unité 40S (ARNr 18S/33 protéines) et d'une grande sous-unité 60S (ARNrs 28S, 5,8S et 5S/49 protéines).

Le ribosome catalyse la formation de la liaison peptidique qui relie les acides aminés entre eux, permettant ainsi la formation des chaînes peptidiques.

LES MICRO-ARN ET ARN INTERFÉRENTS

Cette classe d'ARN assure des phénomènes de régulation au niveau traductionnel et post-traductionnel.

PROPRIÉTÉS DES ACIDES NUCLÉIQUES

SOLUBILITÉ ET VISCOSITÉ

L'ADN devient un sel d'acide en milieu aqueux et est ainsi soluble.

Il précipite en présence d'éthanol et d'une forte concentration saline (propriétés utilisées lors de son extraction/purification).

L'ADN a une viscosité importante du fait de la rigidité de la double hélice et de sa longueur.

DÉNATURATION DE L'ADN

La dénaturation thermique correspond au fait que les deux brins de l'hélice se dissocient par l'action de la chaleur. On définit la température de fusion (ou T_m : *Temperature of Melting*) comme la température à laquelle la molécule d'ADN est à moitié désappariée. Elle dépend de la longueur de la molécule d'ADN et de sa séquence (composition en AT vs GC).

La T_m de l'ADN humain est de 86 °C et la dénaturation complète est obtenue à 95 °C (température de dénaturation utilisée dans la réaction de PCR). La dénaturation peut être suivie par la mesure de l'absorption dans l'UV car la dénaturation augmente l'absorption des rayons UV : effet hyperchrome.

L'ADN peut également être dénaturé par effet d'agents chimiques tels que l'urée.

HYDROLYSE DES ACIDES NUCLÉIQUES

HYDROLYSE CHIMIQUE

► Alors que l'ADN est insensible à l'hydrolyse alcaline, l'ARN est dégradé totalement en nucléosides monophosphates à pH basique.

► Comme l'ARN, l'ADN simple brin ou double brin est en revanche sensible à l'hydrolyse acide. L'hydrolyse à pH acide libère les bases puriques (A, G) (seules les liaisons N-osidiques avec les purines sont hydrolysées), des acides nucléiques qui deviennent apuriques. À chaud, une hydrolyse acide conduit à la dégradation plus ou moins complète de l'ADN et de l'ARN (libération des bases azotées, phosphates et pentoses) ([tableau 10.1.2](#)).

Tableau 10.1.2

Hydrolyse chimique	ADN	ARN
Alcaline (NaOH)	Pas de réaction	Nucléosides monophosphates
Acide (pH 1 à chaud)	Pentoses + acide phosphorique + bases azotées	

HYDROLYSE ENZYMATIQUE

L'ADN est également sensible à l'hydrolyse enzymatique par des phosphodiesterases appelées nucléases → désoxyribonucléase.

On distingue deux types de nucléases :

► les exonucléases, qui coupent l'extrémité des chaînes d'acides nucléiques sans spécificité de base ;

► les endonucléases, qui coupent les liaisons internes avec une spécificité de séquences (palindrome de 4 à 8 bases). Ces dernières sont également appelées enzymes de restriction. Ces enzymes sont largement utilisées au laboratoire en biologie moléculaire.

FONCTIONS DES ACIDES NUCLÉIQUES

L'ADN joue un rôle majeur dans le support (gènes), le stockage et la transmission de l'information génétique qui déterminera le développement et le fonctionnement d'un organisme.

L'ARN, pour sa part, va permettre l'expression et la régulation des différentes fonctions nécessaires au développement et au fonctionnement de l'organisme.

Les unités nucléotidiques vont également jouer des rôles importants dans le fonctionnement cellulaire :

- ▶ molécules énergétiques : ATP, GTP;
- ▶ messagers cellulaires : AMP cyclique (cAMP);
- ▶ rôle catalytique : ribozymes (dans les ribosomes);
- ▶ coenzymes : CoA, NAD⁺, NADP⁺, FAD...