

## SV-D-2.3

### Texte du cours

## Partie D : organisation fonctionnelle des molécules du vivant

### Les grandes familles biochimiques

### Chapitre 3 : Nucléotides et acides nucléiques

Les nucléotides sont les constituants des acides nucléiques (ADN et ARN), mais ils peuvent aussi avoir des rôles en tant que petites molécules biologiques, dans la cellule. Ils sont formés de l'association de plusieurs éléments organiques.

## I. Les nucléotides

### A. Structure générale des nucléotides

Un nucléotide est l'association d'un pentose, d'une base azotée, et d'un à trois groupements phosphate.

Dans le cas de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), on trouve des nucléotides présentant la structure suivante :

- Pentose : du  $\beta$ -D-désoxyribofuranose (ce sont donc des désoxyribonucléotides) ; les carbones de l'ose sont numérotés de 1' à 5'
- Un phosphate relié en 5' (liaison phosphoester)
- Une base azotée reliée en 1' (liaison N-osidique) parmi A, C, T et G

Les bases azotées sont des structures présentant un hétérocycle (C et N). En fonction de la nature de l'hétérocycle, on distingue deux catégories de bases azotées :

- Les bases purique : basées sur la structure de la purine, deux hétérocycles  $\rightarrow$  Adénine + Guanine. *Liaison N-osidique avec le N9*
- Les bases pyrimidiques : basées sur la structure de la pyrimidine, un seul hétérocycle  $\rightarrow$  Cytosine + Thymine. *Liaison N-osidique avec le N1*

L'association d'une BA et d'un pentose est un nucléoside : un nucléotide est donc un nucléoside monophosphate.

### B. Des rôles variés

Les nucléotides présentent une certaine variation de structure, au niveau des trois éléments les constituant. Cette variation peut être reliée dans certains cas à une variation de fonction : on retrouve en effet les nucléotides dans des rôles très divers dans les cellules.

#### 1. Des nucléotides variés à l'origine des acides nucléiques

Les nucléotides sont les constituants des acides nucléiques :

- L'ADN est formé de deux brins, chaînes de désoxyribonucléotides ; les bases azotées présentes sont A, C, G ou T
- L'ARN est formé d'un brin (parfois deux), chaîne de ribonucléotides ; les bases azotées sont A, C, G et U (uracile ; en lieu et place de T)

Deux nucléotides successifs d'un brin sont reliés par deux liaisons phosphoester : on obtient une molécule séquencée (en bases azotées) et orientée depuis une extrémité 5'P jusqu'à une extrémité 3'OH.

#### 2. L'ATP, coenzyme énergétique

L'ATP est un coenzyme énergétique : il s'agit d'une petite molécule organique indispensable à l'activité de certaines enzymes (coenzyme), intervenant dans des phénomènes de « transferts d'énergie »

Il s'agit d'un ribonucléotide triphosphate.

Toute réaction chimique peut être caractérisée par sa variation d'enthalpie libre  $\Delta rG$  : celle-ci correspond à l'équilibre atteint et donc au « sens de réalisation » de la réaction. Une réaction spontanée présente un  $\Delta rG$  négatif, elle est exergonique. Au contraire, une réaction endergonique, à  $\Delta rG$  positif, ne peut se réaliser spontanément.

La déphosphorylation de l'ATP est fortement exergonique ( $\Delta rG_o' = - 30, \text{ kJ/mol}$ ) : elle permet, par couplage, la réalisation de réaction endergoniques.

#### 3. Des coenzymes à rôles divers

D'autres coenzymes sont formées à partir de nucléotides.

### a. Coenzymes énergétiques

Outre l'ATP, la cellule utilise parfois des nucléotides similaires, dans certaines voies métaboliques : le GTP et l'UTP en particulier. Comme l'ATP ils remplissent un rôle de « transfert d'énergie » : leur formation est permise par des réactions fortement exergoniques, et ils permettent la réalisation de réactions endergoniques.

Ce rôle énergétique est accompli grâce à leur déphosphorylation et à la phosphorylation d'une petite molécule ou d'une protéine : d'un point de vue moléculaire, ce sont des CoE de transfert de groupement phosphorylé.

Les CoE énergétiques interviennent en particulier dans des phénomènes de couplages, permettant ainsi la réalisation de réaction endergoniques dans les cellules.

### b. Coenzymes d'oxydo-réduction

Les CoE rédox remplissent un rôle de transfert d'électrons entre des réactions d'oxydoréduction :

Ils sont réduits par des réducteurs forts et permettent la réduction d'oxydants forts.

*Exemple :* Le NAD est le nicotinamide adénine dinucléotide, il s'agit de deux ribonucléotides associés par une liaison covalente entre leurs phosphates respectifs. L'un des deux nucléotides présente une base azotée absente des acides nucléiques : la nicotinamide.

### c. Le coenzyme A CoA

Le CoA est un coenzyme transporteur de groupement acétyl.

## 4. Des seconds messagers intracellulaires

L'AMPc (et dans une moindre mesure le GMPc) sont des nucléotides monophosphate cycliques.

L'AMPc est formée suite à la fixation d'une molécule extracellulaire (hormone, neurotransmetteur) sur un récepteur membranaire : la fixation de l'hormone sur son récepteur induit (*via* une protéine  $G_s$ , protéine associée à la membrane plasmique) l'activation de l'adénylate cyclase (enzyme membranaire) la formation d'AMPc à partir de l'ATP. L'AMPc diffuse ensuite dans le cytosol et se fixe sur la protéine  $PK_A$ , activant l'action kinase de cette enzyme : la  $PK_A$  peut ainsi phosphoryler diverses protéines cellulaires, ce qui permet la réponse cellulaire à la présence du messenger extracellulaire. L'AMPc joue donc un rôle de second messenger, dans le milieu intracellulaire.

## II. Les acides nucléiques

Les acides nucléiques ont été découverts initialement comme étant des composants du **noyau des cellules eucaryotes**, à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle : Miescher en 1860 isole la chromatine, qu'il nomme nucléine ; Kossel et Levene montrent en 1930 que la nucléine est principalement composée d'ADN.

Le rôle de l'ADN en tant que support de l'information génétique n'est démontré que dans les années 30 à 50, et celui de l'ARN n'est élucidé que vers la fin des années 60.

### A. L'ADN, une molécule double brin

#### 1. Deux brins associés

L'ADN, ou Acide DésoxyriboNucléique est formé de deux brins orientés ( $5'P \rightarrow 3'OH$ ) de désoxyribonucléotides monophosphate. Les bases azotées de ces nucléotides peuvent être A, C, G et T.

On obtient donc un **squelette désoxyribose-phosphate invariant**, présentant de manière latérale une **succession particulière de bases azotées**. Le carbone 2' étant désoxygéné, les nucléotides d'un brin d'ADN n'ont **pas de groupement réactif libre** : ceci explique la grande stabilité de la molécule d'ADN.

#### 2. La double hélice

Plusieurs expériences permettent d'appréhender la structure de la molécule d'ADN :

- Des expériences de dénaturation-renaturation montre que l'ADN est formé de deux brins associés par des liaisons faibles ;
- Les proportions des différentes bases azotées (rapports de Chargaff) ont conduit Francis Crick à proposer l'existence de paires de bases complémentaires, associées par deux liaisons hydrogènes (AT) ou trois (CG) ;
- L'étude par cristallographie aux rayons X a permis à James Watson et Francis Crick (avec Wilkins ; Nobel en 1962) et Rosalind Franklin) d'aboutir en 1953 à la structure complète de la molécule.

Les deux brins d'ADN s'enroulent en **double hélice droite autour d'un même axe**.

Les bases azotées se retrouvent ainsi à l'intérieur de la structure : les liaisons hydrogènes stabilisent la structure, et de plus les bases sont globalement hydrophobes, leur position permet un isolement par rapport à l'eau. Le plan des bases est presque perpendiculaire à l'axe d'enroulement. Chaque paire comprenant une base purique et une base pyrimidique, le diamètre de la double hélice est constant. Le squelette invariable se retrouve à l'extérieur, en correspondance avec la nature hydrophile de ses composants (désoxyribose et phosphate). L'ADN est globalement chargé négativement ; des ions  $Mg^{2+}$  stabilisent la structure.

L'hélice a un **diamètre de 2nm**, pour un **pas de 3,4 nm** comptant **10 nucléotides**. L'angle formé au niveau des liaisons N-osidique étant différent de  $180^\circ$ , il y a un décalage, qui conduit à l'existence d'un **petit sillon** (0,6 nm) et d'un **grand sillon** (1,2 nm ; c'est à son niveau que les bases azotées, et donc la séquence, sont les plus accessibles : lieu privilégié de fixation des protéines sur l'ADN).

## B. L'ARN, une molécule souvent simple brin

### 1. Structure de l'ARN comparée à celle de l'ADN

L'ARN, ou Acide RiboNucléique est formé d'un brin orienté ( $5'P \rightarrow 3'OH$ ) de ribonucléotides monophosphate. Les bases azotées de ces nucléotides peuvent être A, C, G et U.

Par rapport à l'ADN, l'ARN :

- Comporte la base Uracile en lieu et place de la Thymine
- Présentent un ribose, moins stable que le désoxyribose (hydroxyle en 2')
- Sauf cas particuliers, les ARN sont monobrins
- Là où une molécule d'ADN a une taille de plusieurs centaines de milliers de paires de bases (pb), les ARN ne font en général pas plus de quelques centaines ou milliers de nucléotides

### 2. Les principaux types d'ARN

Trois catégories d'ARN sont particulièrement abondantes et importantes dans les cellules :

- ARNm, messenger : supports transitoires de l'information génétique, permettant l'expression génétique en « portant » la séquence nucléotidique à l'origine de la séquence protéique ;
- ARNt, de transfert : adaptateurs entre un acide aminé et le triplet de nucléotides lui correspondant ;
- ARNr, ribosomique : constituant des ribosomes (qui réalisent la traduction), avec des rôles fonctionnels aux étapes clés de la traduction (initiation, formation des liaisons peptidiques).

A ces trois grandes catégories se rajoutent de nombreux ARN de petite taille, nucléaires ou cytosoliques, qui interviennent dans la régulation de l'expression génétique.

## C. Des rôles essentiellement informatifs

### 1. Des molécules séquencées

ADN et ARN sont des molécules séquencées : un brin est une succession linéaire et orientée de nucléotides différant par leur base azotée.

On peut noter cette séquence par la succession des bases azotées, indiquées toujours dans le sens  $5' \rightarrow 3'$  pour un brin.

### 2. L'ADN, support de l'information génétique

Les études menées au cours du XXème siècle ont permis de démontrer le rôle de l'ADN comme support de l'information génétique des cellules.

Dans le cas des virus, l'information génétique peut être portée par de l'ADN (simple ou double brin) mais aussi par de l'ARN (simple ou double brin).

### 3. Importance de la complémentarité des bases azotées

La complémentarité des bases azotées a de nombreuses applications :

- Elle permet l'association des deux brins dans un acide nucléique double brin ;
- Elle permet un repliement d'un brin, en formant des motifs en « épingle à cheveux » ;
- Elle permet l'association de deux acides nucléiques : par exemple, elle permet le positionnement d'un AA-ARNt sur trois nucléotides (= triplet, ou codon) d'un ARNm ;
- Elle permet la synthèse d'un brin par complémentarité de séquence d'un brin matrice : synthèse d'ADN lors de la réplication, synthèse d'ARN lors de la transcription.

#### 4. Des interactions acides nucléiques - protéines

Certaines protéines peuvent interagir avec l'ADN. Il peut s'agir d'enzymes, intervenant dans des synthèses d'acide nucléique ou dans divers phénomènes (réparations de l'ADN, etc.), mais aussi de protéines capables de se lier à l'ADN.

On peut ainsi observer des protéines capables de se lier à l'ADN indépendamment de la séquence de ce dernier. C'est le cas en particulier des protéines histones, associées en permanence à l'ADN des eucaryotes (ce qui forme la structure élémentaire de la chromatine, dans le noyau), grâce à la présence de nombreuses charges positives (acides aminés chargés : lysine, arginine en particulier) interagissant avec les charges négatives du squelette désoxyribose-phosphate.

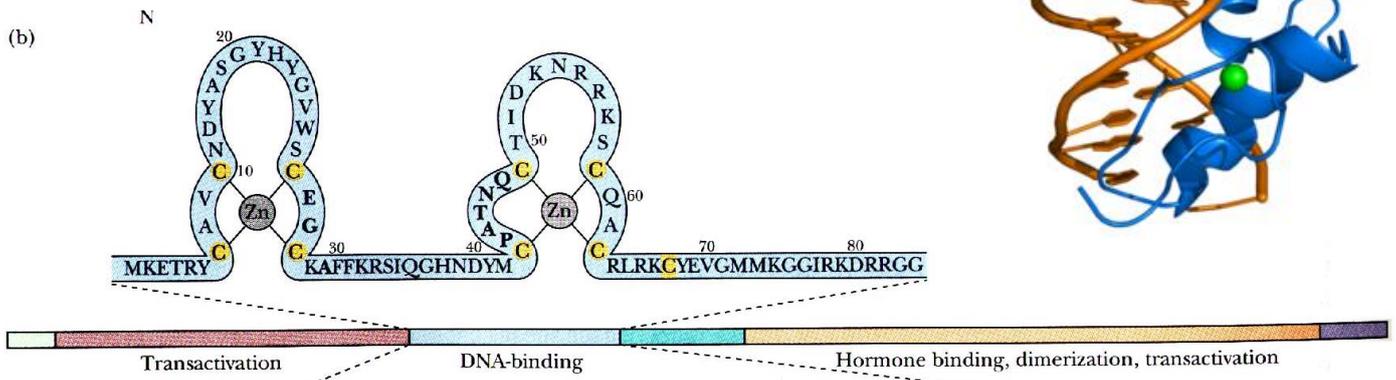
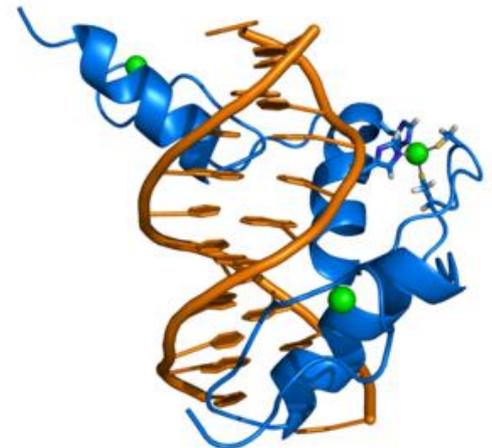
D'autres protéines peuvent reconnaître une séquence spécifique de l'ADN. C'est le cas en particulier des facteurs de transcription, qui interviennent dans la régulation de l'expression génétique chez les eucaryotes. Ces protéines présentent des structures particulières, leur permettant de se positionner au niveau du grand sillon de l'ADN (plus rarement du petit sillon) et d'établir des liaisons faibles avec les paires de bases : le positionnement a ainsi lieu au niveau d'une séquence bien précise, le site de fixation de la protéine.

#### Compléments pour information : Quelques structures de facteurs de transcription (FT)

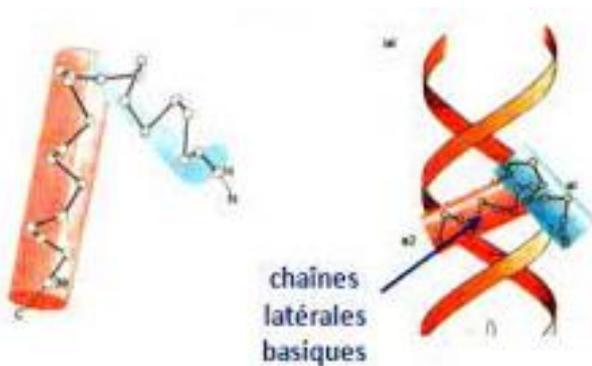
Les FT sont des protéines capables de se lier à l'ADN au niveau d'une séquence spécifique, et qui ont pour conséquence de moduler la transcription et donc l'expression génétique.

##### Un exemple de FT : les protéines à doigts de zinc

Des atomes de Zinc permettent, en s'associant à 4 cystéines (C), un repliement spécifique : on obtient une forme capable de se placer dans le grand sillon de l'ADN.



##### Un exemple de FT : le motif hélice-boucle-hélice



##### Un exemple de FT : l'homéodomaine

Nommé ainsi car présent dans les protéines codées par les gènes homéotiques

