

Chapitre 1 - Acides nucléiques : structure et réplication

I. Acides nucléiques : bases et squelette sucre/phosphate

Les porteurs de l'information génétique sont appelés **acides nucléiques**. Il en existe deux types qui se différencient par leur sucre :

- L'ADN : Acide DéoxyriboNucléique
- L'ARN : Acide RiboNucléique

Ces macromolécules sont des polymères constitués de monomères connectés entre-eux. Chaque monomère est composé de trois constituants : **un sucre, une base azotée et un phosphate**. Les bases azotées caractérisent la séquence qui se présente sous une forme d'information linéaire.

	1	10	20	30
Béte brin1	A	T	G	G
Béte brin2	T	A	C	C
Béte ARNm codent	A	U	G	G

Figure 1 : séquence d'ADN et d'ARN

1. L'ADN et l'ARN

L'ADN et l'ARN se différencient par leur sucre (respectivement **désoxyribose** et **ribose**) et par une des bases azotée (respectivement **Thymine** et **Uracile**). Les carbones des bases azotées sont associés à un numéro (exemple **carbone C2**), les carbones des sucres sont numérotés avec la dénomination « prime » : ' (exemple **carbone C2'**). Les sucres sont associés les uns aux autres par des **liaisons phosphodiester**s (deux liaisons ester se faisant entre le groupement acide phosphorique et le groupement alcool des sucres en 3'(3'OH) et en 5' (5'OH)).

Le sucre de l'ADN est le **désoxyribose**. Son atome de carbone situé en position 2' ne possède pas d'atome d'oxygène contrairement au sucre de l'ARN dénommé **ribose**.

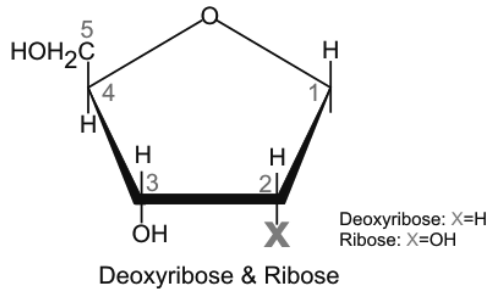


Figure 2 : ribose et désoxyribose

Les **liaisons phosphodiester** (également appelées **liaisons ester phosphorique**) portent une **charge négative** qui repousse les espèces chimiques pouvant effectuer des **attaques nucléophiles** (les ions hydroxydes par exemple). Ceci **protège de l'hydrolyse** et permet de **préserver l'information génétique**.

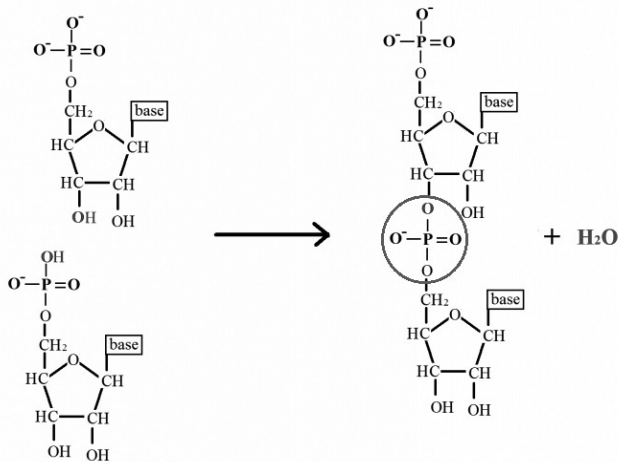


Figure 3 : liaison phosphodiester

Le **squelette de l'acide nucléique** est composé de l'**enchaînement des sucres associés entre eux par les liaisons phosphodiester**.

Les différentes **bases azotées puriques (adénine et guanine) et pyrimidiques (uracile, thymine et cytosine)** sont associées à ce squelette. Les bases puriques dérivent d'un **noyau de type « purine »** et les bases pyrimidiques d'un **noyau**

de type « pyrimidine ». Les bases sont des **hétérocycles aromatiques**, à six côtés pour les bases pyrimidiques et à neuf côtés pour les bases puriques. Les bases puriques sont donc structurellement plus complexes que les bases pyrimidiques.

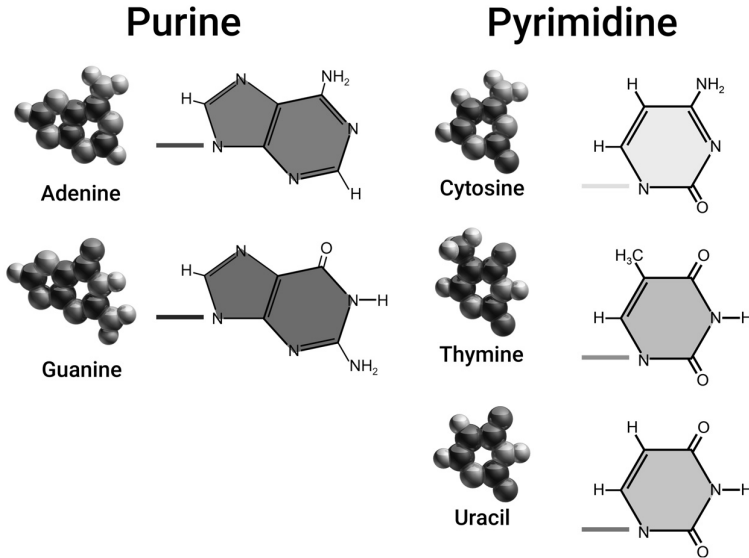


Figure 3 : bases purines et pyrimidine

Chez les eucaryotes, **trois à huit pourcents des cytosines** se présentent sous la forme de **méthylcytosine** (présence d'un groupement méthyle (CH₃) sur le carbone 5 des cytosines). La cytosine est la seule base azotée pyrimidique commune à l'ADN et à l'ARN.

L'ADN, **structurellement plus stable** que l'ARN, est retrouvé comme matériel héréditaire de toutes les cellules modernes et de nombreux virus. Cette meilleure stabilité peut être expliquée par l'absence du groupe hydroxyle (OH) sur le carbone 2' de l'ADN par rapport à l'ARN ; l'ADN résiste ainsi mieux à l'hydrolyse.

2. Les nucléosides et nucléotides

Le **nucléoside** correspond à l'unité formée d'une base azotée liée à un sucre. Les quatre nucléosides (ou ribonucléosides) de l'ARN sont : **l'adénosine, la guanosine, la cytidine et l'uridine** ; ceux de l'ADN sont **la désoxyadénosine, la désoxyguanosine, la désoxycytidine et la thymidine**. Pour ces deux acides nucléiques, le sucre C1' est lié à l'atome d'azote N1 des pyrimidines et à l'atome d'azote N9 des purines.

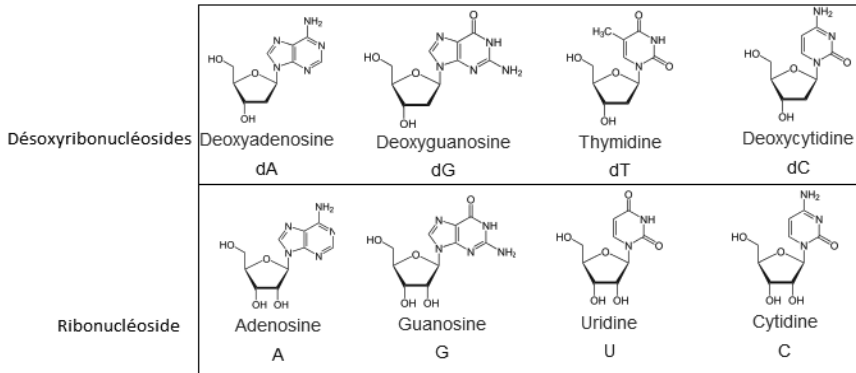


Figure 5 : nucléosides de l'ADN et de l'ARN

On appelle **nucléotide** le nucléoside lié à un ou à plusieurs groupes phosphates par une **liaison ester**. L'autre nom des nucléotides sont les **nucléosides-5'-phosphate**.

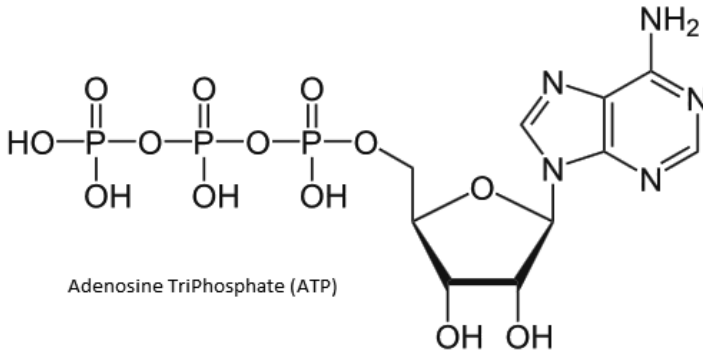


Figure 6 : le nucléotide ATP

Les quatre nucléotides de l'ADN sont la **désoxyadénosine-5'-monophosphate (dAMP)**, la **déoxyguanosine-5'-monophosphate (dGMP)**, la **déoxycytidine-5'-monophosphate (dCMP)** et la **thymidine-5'-monophosphate (TMP)**.

Les quatre nucléotides de l'ARN sont l'**adénosine-5'-monophosphate (AMP)**, la **guanosine-5'-monophosphate (GMP)**, la **cytidine-5'-monophosphate (CMP)** et l'**uridine-5'-monophosphate**.

Les nucléotides peuvent aussi être **diphosphates** ou bien **triphosphates**.

L'ADN est orienté et possède par convention une **polarité 5' → 3'**. L'extrémité 5' possède un phosphate attaché au groupement 5'OH et l'extrémité 3' peut être associée à un autre nucléotide.

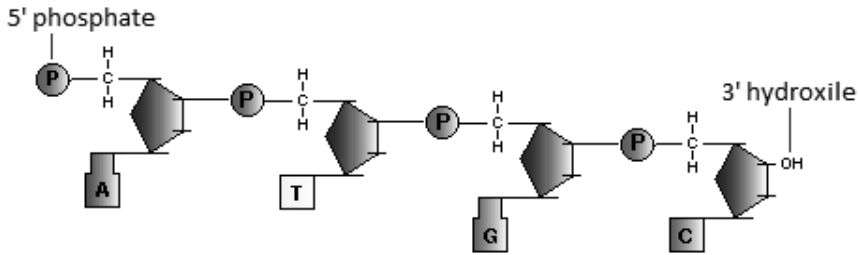


Figure 7 orientation de l'ADN

Le fait que l'ADN soit polarisé entraîne une différence entre les composés TCG et GCT.

- Dans le composé TCG, le 5'OH non lié est celui du dTMP et le 3'OH non-lié celui du dGMP.
- Dans le composé GCT, le 5'OH non lié est celui du dGMP et le 3'OH non lié celui du dTMP.

Les molécules d'ADN possèdent une **grande variété de taille** allant de **plusieurs milliers de paires de bases pour les virus à plusieurs milliards de paires de bases chez l'homme**.

Quelques nombres : l'ADN de la bactérie *E. coli* est d'environ **5.10⁶ paires de bases** (ADN sous forme d'un unique chromosome circulaire). **L'ADN de l'homme est d'environ 3.10⁹ paires de bases** (répartis en 24 chromosomes linéaires de taille différente dont deux sexuels).

Il existe un **facteur d'environ 1000** entre la taille d'un génome virale et celui d'un génome bactérien et un facteur 1000 entre celui d'un génome bactérien et celui d'un génome eucaryote.

Espèce	Virus	Bactéries	Eucaryotes	Homme
Taille du génome en pb	10 ³ -10 ⁵	10 ⁶ -10 ⁷	10 ⁸ -10 ¹¹	3.10 ⁹

Figure 8 : Taille de génomes de différents organismes

Il est important de noter qu'il **n'existe pas de corrélation absolue entre la taille du génome et la complexité des organismes** (cas des génomes géants de certaines céréales).

II. Structure de la double hélice et complémentarité de bases azotées

Les acides nucléiques possèdent une structure covalente qui rend compte de leur capacité à porter l'information génétique sous la forme d'une séquence de bases azotées le long de leur chaîne. **La stabilité de la structure en forme de double hélice** est assurée par les bases formées de paires situées au centre de la molécule d'ADN et les squelettes sucres-phosphates situés à l'extérieur. Cette configuration facilite la réplication de la molécule d'ADN.

1. Stabilisation de la double hélice

Dans les années 50, **Franklin et Wilkins** obtiennent une photo de la diffraction aux rayons X de la molécule d'ADN. En 1953, **Watson et Crick proposent un modèle de celle-ci en double hélice** : deux chaînes polynucléotidiques sont enroulées en hélice en périphérie d'un axe commun. Ces deux hélices sont de **polarités opposées** ($5' \rightarrow 3'$ et $3' \rightarrow 5'$).

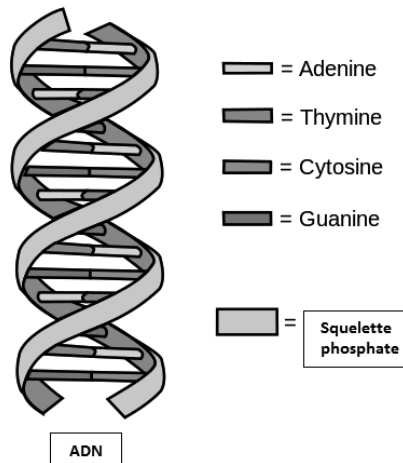


Figure 9 : Double hélice d'ADN

Les **bases azotées situées au centre de la double hélice** sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice et les **bases adjacentes sont distantes de 3,4 angströms**. Le **pas de l'hélice est de 34 angströms** (distance minimale de répétition pour se retrouver à une position similaire décalée d'un cran vers le haut ou vers le bas) soit un **tour d'hélice toutes les 10 bases** et son **diamètre est de 20 angströms**. L'angle entre deux bases adjacentes est de 36° (10 bases forment donc un tour complet de 360°).

Les bases azotées guanine et cytosine sont liées entre-elles par **trois liaisons hydrogène** alors que l'adénine et la thymine ne sont liées que par **deux liaisons hydrogène**.

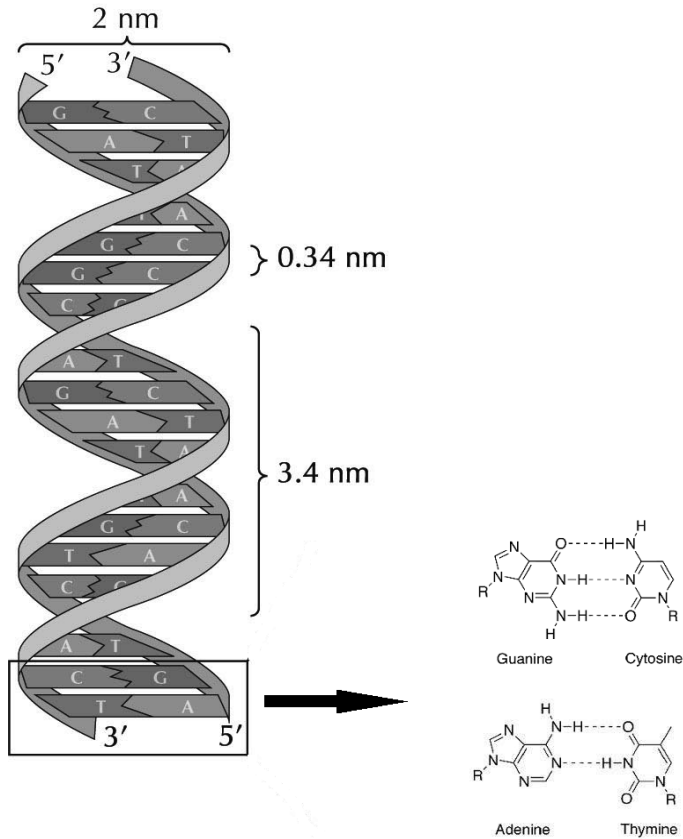


Figure 10 : caractéristiques de la double hélice et liaisons hydrogène

En 1950, Chargaff démontre que les ratios **A/T et G/C sont proches de un dans toutes les espèces** ce qui semble confirmer leurs relations de complémentarité. Il démontre aussi que le **ratio entre les purines A/G varie selon les espèces** (environ 1,56 chez l'homme, 1,67 chez la levure *S. cerevisiae* et 0,7 chez la bactérie *E. coli*). On nomme ceci « Règle de Chargaff ».

2. Transmission de l'information génétique par la structure en double hélice

La **réplication de la molécule d'ADN se fait de façon semi-conservative**. Cette déduction provient de l'observation de la structure en double hélice et de l'appariement des bases entre-elles.

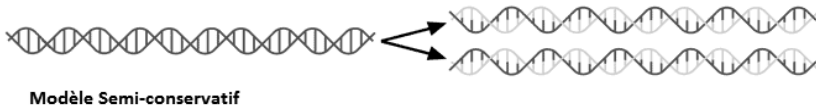


Figure 11 : modèle semi-conservatif de la réplication

En **1958, Meselson et Stahl** confirment lors d'une expérience le modèle de réplication semi-conservative par des tests de marquage radioactif d'ADN parental chez la bactérie *E. coli* avec un **isotope lourd de l'azote (^{15}N) plus lourd que l'isotope naturel (^{14}N)**. Le profil radioactif des brins obtenus entre les générations 0, 1 et 2 est analysé après centrifugation.

- Génération 0 : les acides nucléiques parentaux ne sont constitués que d'isotopes lourds de l'azote (^{15}N) ; une bande unique correspondant à cet isotope est obtenue.
- Génération 1 : la seule source d'azote disponible est l'isotope léger (^{14}N), il s'incorpore dans les acides nucléiques filles et un profil hybride $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ est observé.
- Génération 2 : la seule source d'azote est à nouveau celle de l'isotope léger ^{14}N et des acides nucléiques encore plus légers que ceux de la génération G1 sont obtenus.

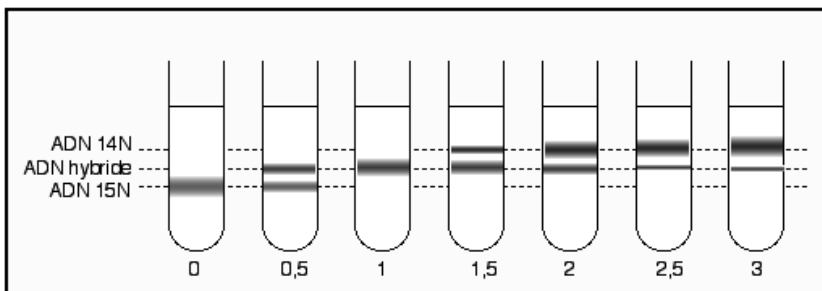


Figure 12 : expérience de Meselson et Stahl

Ces résultats, obtenus par centrifugation, confirment donc l'hypothèse du modèle de réplication semi-conservative.