

PASS

LICENCE SANTÉ



PASS
LAS

Biochimie

Du cours au concours

2^e édition

- ▶ Rappels de Terminale
- ▶ Méthodologie
- ▶ Tout le cours au programme
- ▶ QCM d'entraînement

Cyril Blanchet



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 DésoxyriboNucléique

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** $H_2PO_4^-$.

Les bases azotées caractérisent la séquence qui se présente sous une forme d'information linéaire.

	1	10	20	30
Bêta.brin1	A	TGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTG		
Bêta.brin2	T	ACCACGTGGACTGAGGACTCCTCTTCAGACGGCAATGAC		
Bêta.ARNm codant	A	UGGUGCACCUGACUCCUGAGGAGAAGUCUGCCGUUACUG		

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 atomes de carbones des bases azotées sont associés à un numéro (exemple **carbone C2**), les atomes de 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 **phosphate inorganique (souvent écrit Pi)** est un ion stable formé à partir de l'acide phosphorique H_3PO_4 . Le pyrophosphate est un ion dérivé de l'acide pyrophosphorique ($H_4P_2O_7$), qui est lui même un anhydride d'acide phosphorique.

Le ribose est un **pentose de la série D**, dont tous les hydroxyles (OH) sont orientés à droite dans la représentation de Fisher. Dans les acides ribonucléiques, il est cyclisé en ribofuranose : anomère β spécifiquement (voir chapitre 11).

Le désoxyribose, composant des acides désoxyribonucléiques (ADN) est dérivé du ribose par une réduction de la fonction alcool secondaire du carbone 2. Le désoxyribose confère à cet acide nucléique une plus grande stabilité propre à sa fonction de conservation de l'information génétique.

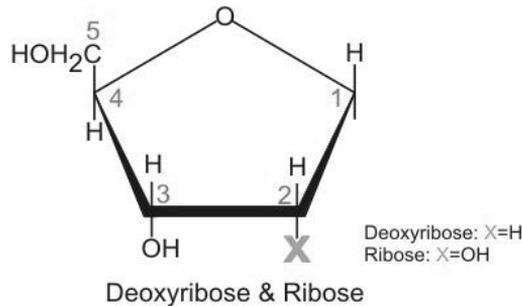


Figure 2 : Ribose et désoxyribose

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.

Les ARN sont **simple brin** mais certaines régions sont appariées sur une courte distance par leurs bases complémentaires selon un ajustement au hasard (**épingles à cheveux**).

Les ADN sont le plus souvent double brin (sauf chez certains virus).

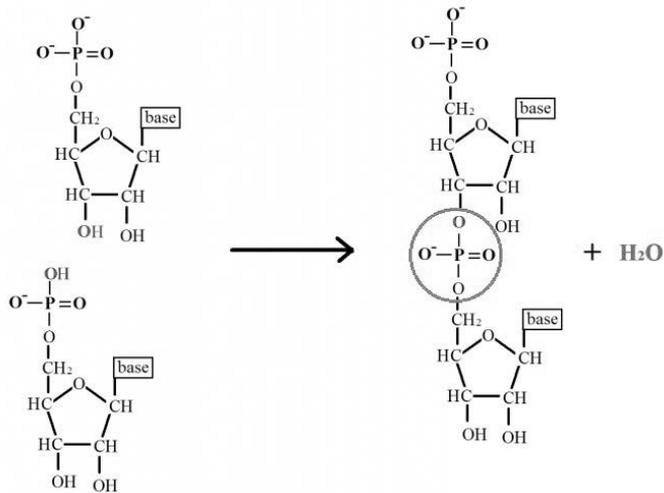


Figure 3 : Liaison phosphodiester

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 ».

Le noyau pyrimidine est le plus simple : c'est un noyau aromatique à six atomes, quatre atomes de carbone et deux atomes d'azote ; ces derniers en position méta (n° 1 et 3).

Le noyau purine est constitué de deux noyaux hétérocycliques accolés, l'un de six atomes et l'autre de cinq atomes, ayant deux atomes de carbone en commun au milieu. Par rapport à ces atomes de carbones communs, **les atomes d'azote occupent des positions symétriques** (n° 1 et 3 à gauche, n° 7 et 9 à droite).

Les différentes bases rencontrées dans les acides nucléiques en **dérivent selon les substituants que portent les atomes de ces noyaux**. De nombreux médicaments appartiennent à ces deux classes de bases azotées.

Les bases puriques sont au nombre de deux : l'adénine et la guanine.

L'adénine est constituée d'un noyau purine dont le carbone 6 est substitué par une fonction amine. Elle est la seule des bases nucléiques dont la formule ne contient pas d'atome d'oxygène.

La guanine est constituée d'un noyau purine dont le carbone 2 est substitué par une fonction amine et le carbone 6 par une fonction cétone.

Les bases pyrimidiques sont au nombre de trois : la cytosine, l'uracile et la thymine.

Les pyrimidines ont un **noyau aromatique hexagonal** de quatre atomes de carbone et deux atomes d'azote.

La cytosine est constituée d'un noyau pyrimidine dont le carbone 4 est substitué par une fonction amine et le carbone 2 par une fonction cétone.

L'uracile est constitué d'un noyau pyrimidine dont les carbone 2 et 4 portent des fonctions cétone.

La thymine est aussi constituée d'un noyau pyrimidine dont les carbone 2 et 4 portent des fonctions cétone, mais dont le carbone 5 est substitué par un méthyle.

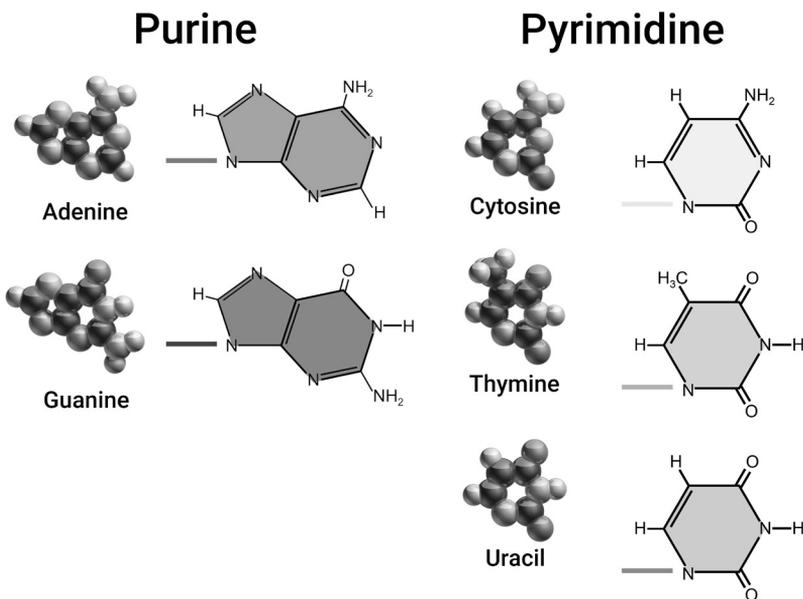


Figure 4 : Bases purines et pyrimidine Uracile/Uracyl

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**. Dans un nucléoside, on numérote les atomes de la base par des chiffres : 1, 2, 3, etc ; pour les distinguer, les atomes de carbones du sucre sont numérotés 1', 2', 3', etc... Pour les ARN et ADN, le sucre C1' est lié à l'atome d'azote N1 des pyrimidines et à l'atome d'azote N9 des purines.

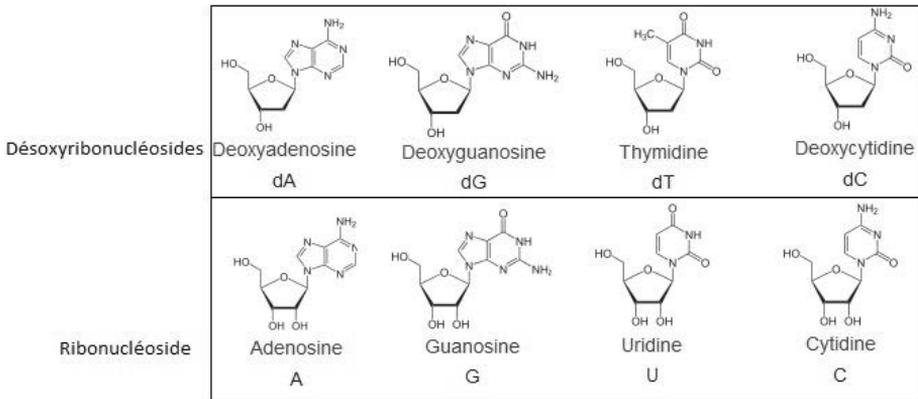


Figure 5 : Nucléosides de l'ADN et de l'ARN

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**. La liaison d'un nucléoside avec un phosphate se fait par une **estérification** de la fonction alcool primaire (carbone n°5') du sucre et une des trois fonctions acide du phosphate.

L'adénylate (acide adénylique), la guanylate (acide guanylique), la thymidylate (acide thymidylique), la cytidylate (acide cytidylique) et l'uridylylate (acide uridylique) sont les noms donnés aux différents nucléotides monophosphates.

Bases	Nucléosides	Nucléosides 5'-mono, di, triphosphates	Unités nucléotidiques des acides nucléiques
A = Adénine	(désoxy-) adénosine	AMP, ADP, ATP dAMP, dADP, dATP	(d-) adénylate
G = Guanine	(désoxy-) guanosine	GMP, GDP, GTP dGMP, dGDP, dGTP	(d-) guanylate
C = Cytosine	(désoxy-) cytidine	CMP, CDP, CTP dCMP, dCDP, dCTP	(d-) cytidylate
U = Uracile	uridine	UMP, UDP, UTP	uridylylate
T = Thymine	désoxy-thymidine	dTMP, dTDP, dTTP	d-thymidylylate

Tableau 1 : Nomenclature des unités nucléotidiques

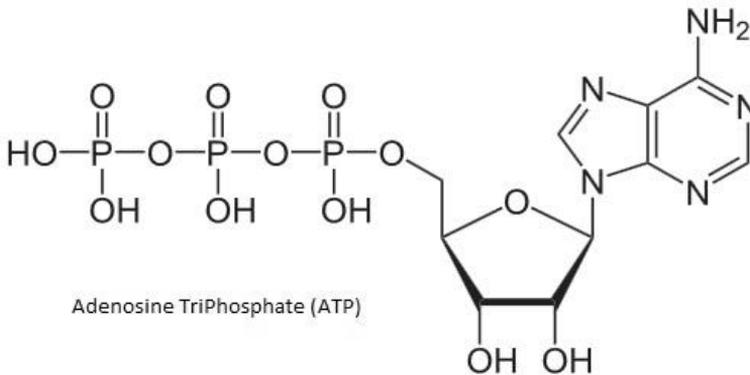


Figure 6 : Le nucléotide ATP

Les nucléotides sont des esters phosphoriques des nucléosides.

Les quatre nucléotides de l'ADN sont la désoxyadénosine-5'-monophosphate (dAMP), la désoxyguanosine-5'-monophosphate (dGMP), la désoxycytidine-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 (UMP).

Les nucléotides peuvent être **diphosphates** ou bien **triphosphates**. Ces derniers possèdent des **liaisons riches en énergie**. Un nucléoside triphosphate est un nucléotide dont le phosphate est lui-même lié à un ou deux autres phosphates par des liaisons anhydride d'acides.

L'adénosine triphosphate (ATP) est un nucléotide dont la structure comporte une base azotée, l'adénine, liée par une liaison N-osidique au β -D-ribose et trois phosphates. Les fonctions acides des acides phosphoriques distaux sont **fortement ionisées au pH physiologique**. Les liaisons anhydrides unissant les acides phosphoriques sont des liaisons riches en énergie ($\Delta G \geq 31 \text{ kJ/mol}$).

Le coenzyme ATP/ADP est un coenzyme transporteur d'énergie universel.

Les enzymes utilisant **un nucléoside triphosphate comme substrat ou comme coenzyme**, nécessitent en même temps la présence du **cation magnésium comme cofacteur** (voir les chapitres d'enzymologie 6-8 pour plus de détails).

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

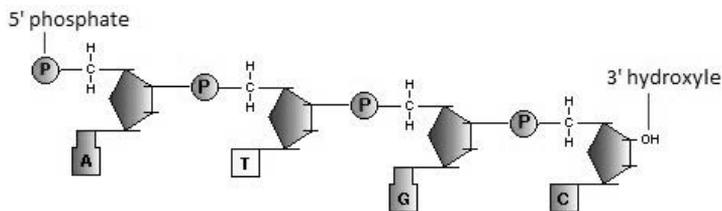


Figure 7 : Orientation de l'ADN

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.

La croissance des brins d'acides nucléiques se fait toujours par leur extrémité 3'-OH terminale.

La condensation se fait à partir d'un **substrat « activé »** : un des nucléosides triphosphates. La rupture d'une liaison riche en énergie fournira l'énergie nécessaire à la **condensation**. Le nucléoside monophosphate restant sera estérifié par une fonction acide de son phosphate sur la fonction alcool libre du carbone 3' du ribose qui constitue l'extrémité de l'acide nucléique.

Inversement, en ajoutant une molécule d'eau sur cette liaison ester, on provoquera une réaction d'hydrolyse qui détachera le dernier nucléotide et libérera le carbone 3' du nucléotide précédent.

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

Quelques données chiffrées : l'ADN de la bactérie *E. coli* possède environ **5.10⁶ paires de bases** (ADN sous forme d'un unique chromosome circulaire). **L'ADN de l'homme possède 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 viral 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

Tableau 2 : 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.