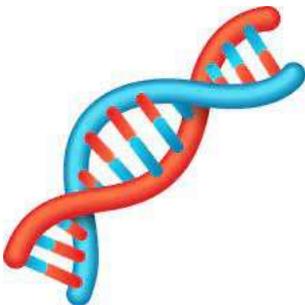




ACIDES NUCLEIQUES

Pr Jonathan LOPEZ



1

Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
FXDKEG



2

0 Les acides nucléiques (AN)

- Deux grands types
 - Acide DésoxyriboNucléique (**ADN**)
 - ⇒ support de l'information génétique
 - Les Acides RiboNucléiques (**ARN**)
 - ⇒ transmission de l'information génétique
- Constitués de **nucléotides**
- Diversité cellulaire de structure et fonction
 - ADN nucléaire et mitochondrial
 - ARN messagers, ARN ribosomiques, ARN de transfert, ARN non codants

3

0 PLAN

- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- L'ARN

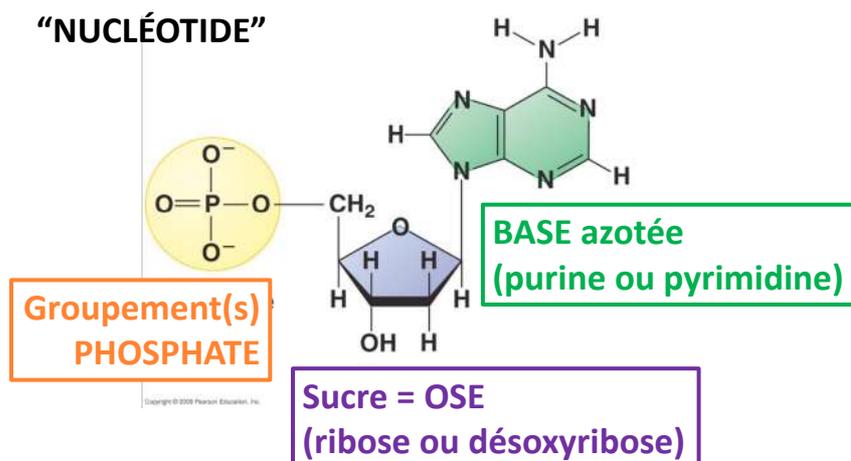
4

0 PLAN

- Nucléosides et nucléotides
 - Bases puriques et pyrimidiques
 - Oses
 - Nucléosides
 - Nucléotides
- L'ADN
- L'ARN

5

1 Acides Nucléiques : STRUCTURE



6

1 Acides Nucléiques : **BASES azotées**

"NUCLÉOTIDE"

~~Groupement(s) PHOSPHATE~~

~~Sucre = OSE (ribose ou désoxyribose)~~

BASE azotée (purine ou pyrimidine)

7 Faculté de Médecine

7

1 Acides Nucléiques : **BASES azotées**

- Molécules **planaires, aromatiques, hétérocycliques (C et N)**
- **Bases faibles** (capte 1H⁺ en solution acide)
- Absorbe à **260 nm** ⇔ dosage
- 2 types de « noyaux »
 - PYRIMIDINE : 1 cycle
 - PURIQUE : 2 cycles

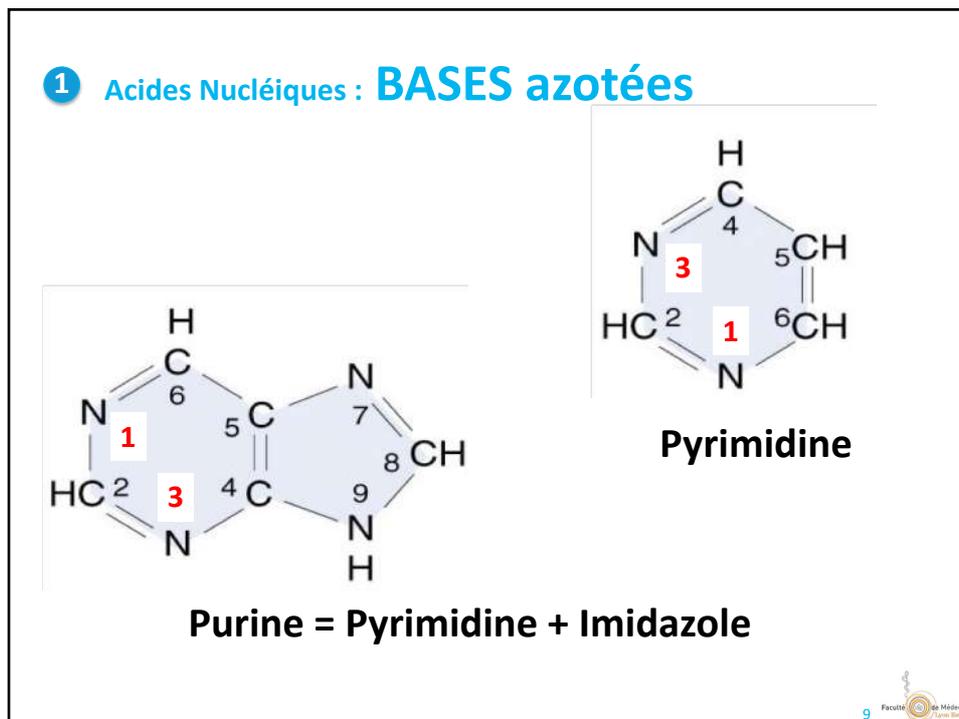
Pyrimidine

Purine

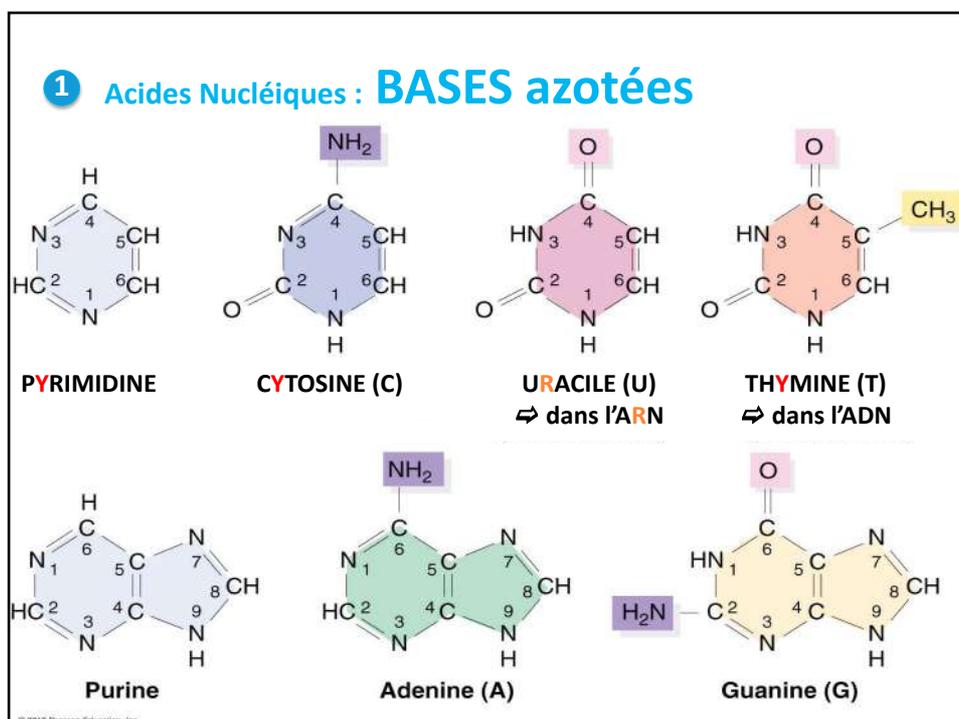
© 2010 Pearson Education, Inc.

8 Faculté de Médecine

8

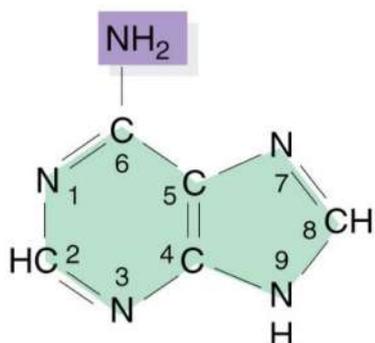


9

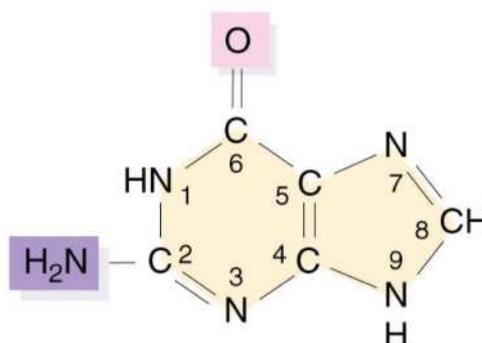


10

① Acides Nucléiques : BASES PURIQUES



ADENINE (A)
6-aminopurine

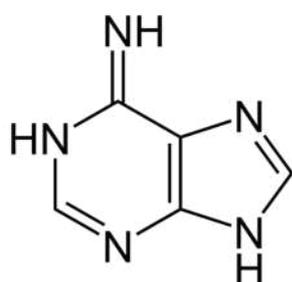


GUANINE (G)
2-amino-6-oxopurine

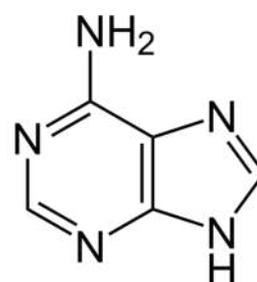
11

① Acides Nucléiques : BASES PURIQUES

TAUTOMÈRES de l'ADÉNINE



Forme **IMINO**
(rare)

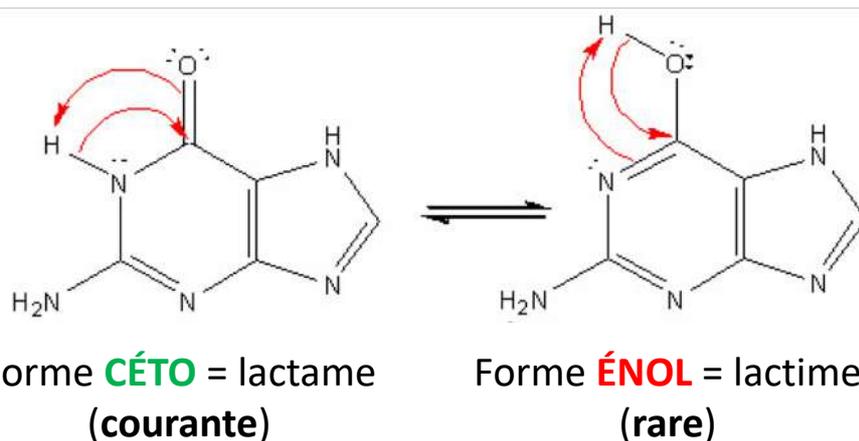


Forme **AMINO**
(courante)

12

1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES

TAUTOMÈRES de la GUANINE



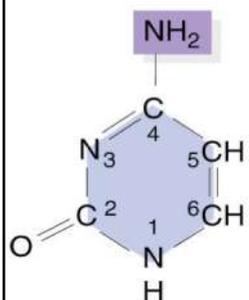
13

1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

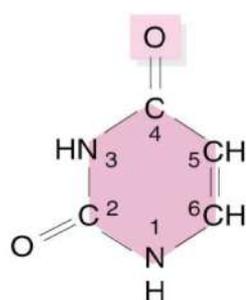
ADN et ARN

ARN

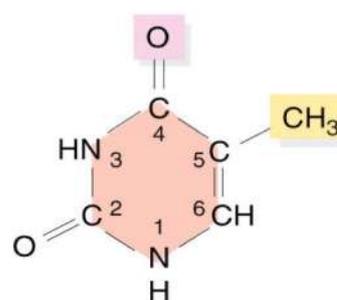
ADN



CYTOSINE (C)
4-amino-
2-oxypyrimidine



URACILE (U)
2,4-dioxypyrimidine

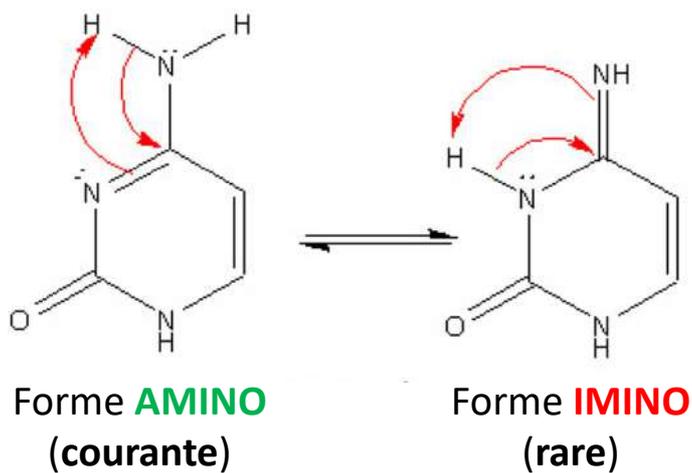


THYMINE (T)
5-méthyl-
2,4-dioxypyrimidine
= 5-méthyluracile

14

① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

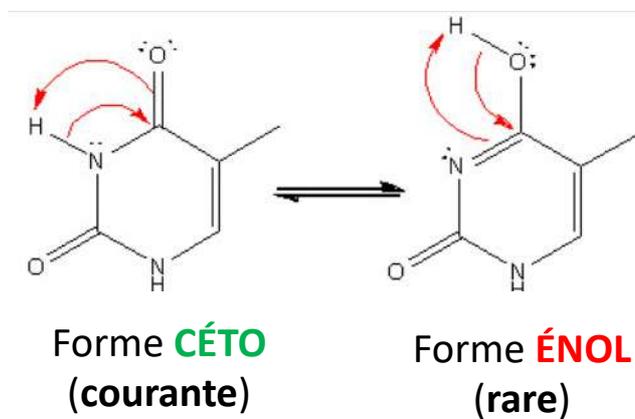
TAUTOMÈRES de la CYTOSINE



15

① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

TAUTOMÈRES de la THYMINE

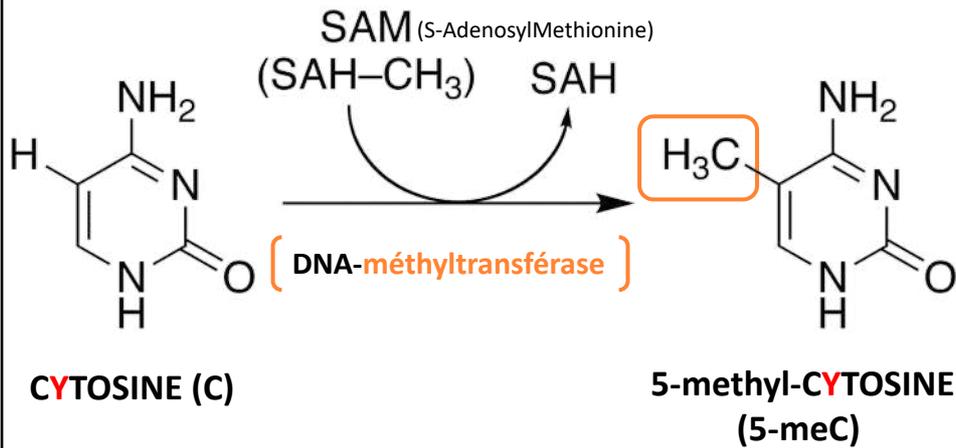


16

① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

MÉTHYLATION de la CYTOSINE

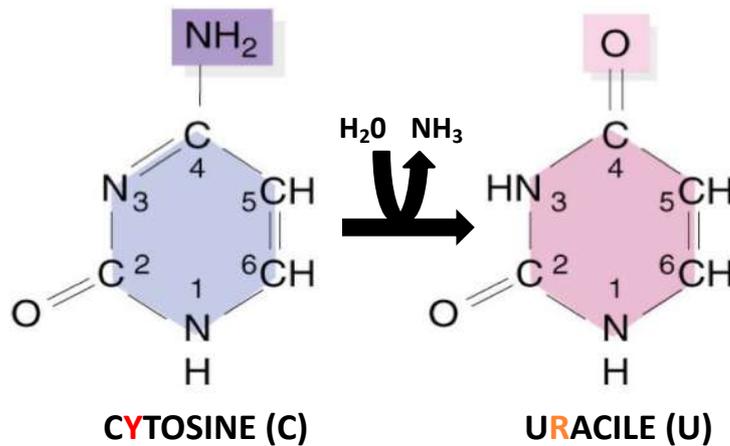
⇒ régulation **ÉPIGÉNÉTIQUE**



17

① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

Désamination oxydative accidentelle de C en U



18

1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

Conversion C en U
par désamination

nucleotide minus base

Elimination de la base

Elimination du nucléotide sans base

new, correct nucleotide

Remplacement par C
(ADN-polymérase puis ligase)

U est reconnu comme étranger dans l'ADN
⇒ réparation
⇒ intégrité du génome

Voir cours
Alexandre
Janin UE2

19

19

1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

DÉSAMINATION OXYDATIVE de la 5-meC
⇒ MUTATIONS

Agent chimique

+ H₂O

- NH₃

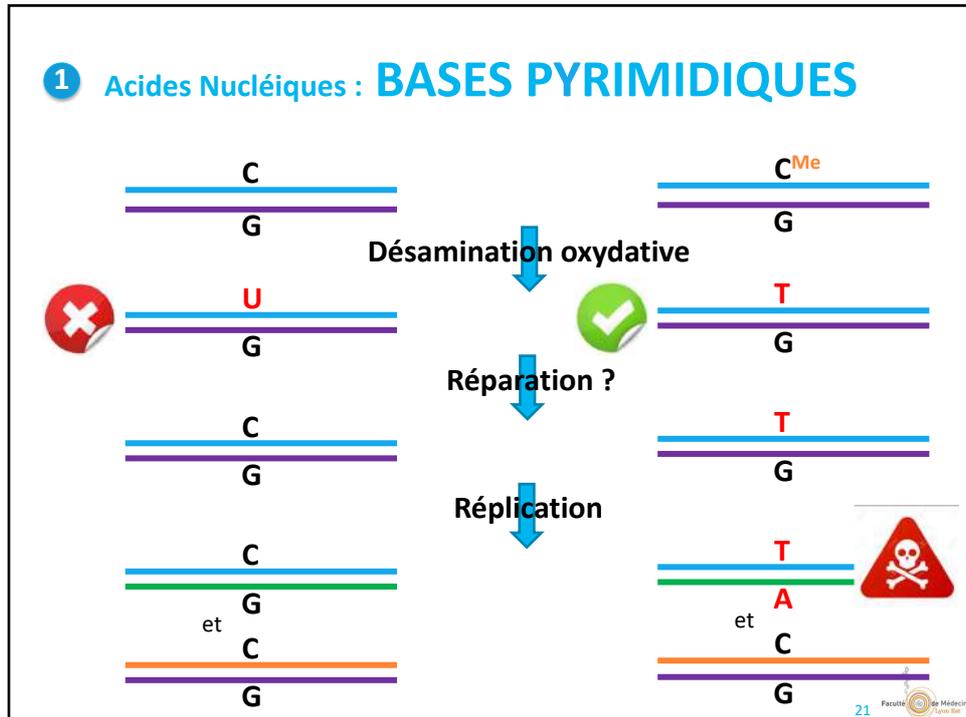
Cytosine-désaminase

5-methyl-CYTOSINE (5-meC)

THYMINE (T)

20

20



21

1 Acides Nucléiques : **ANALOGUES de BASES**

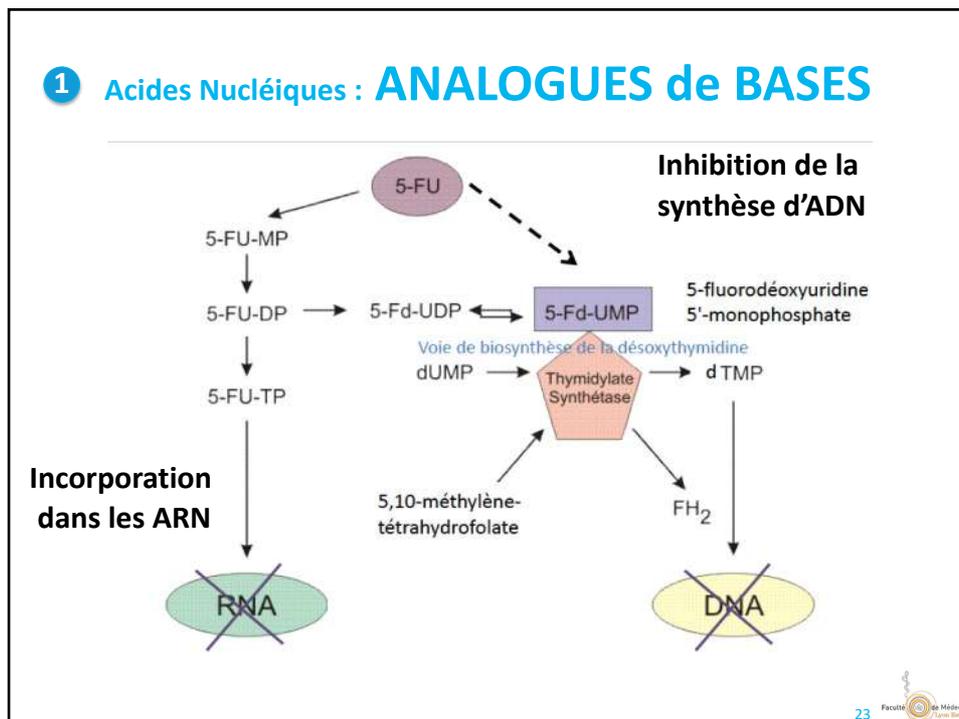
5-FluoroURACILE (5-FU) = Analogue de THYMINE

(F) (CH₃ dans T)

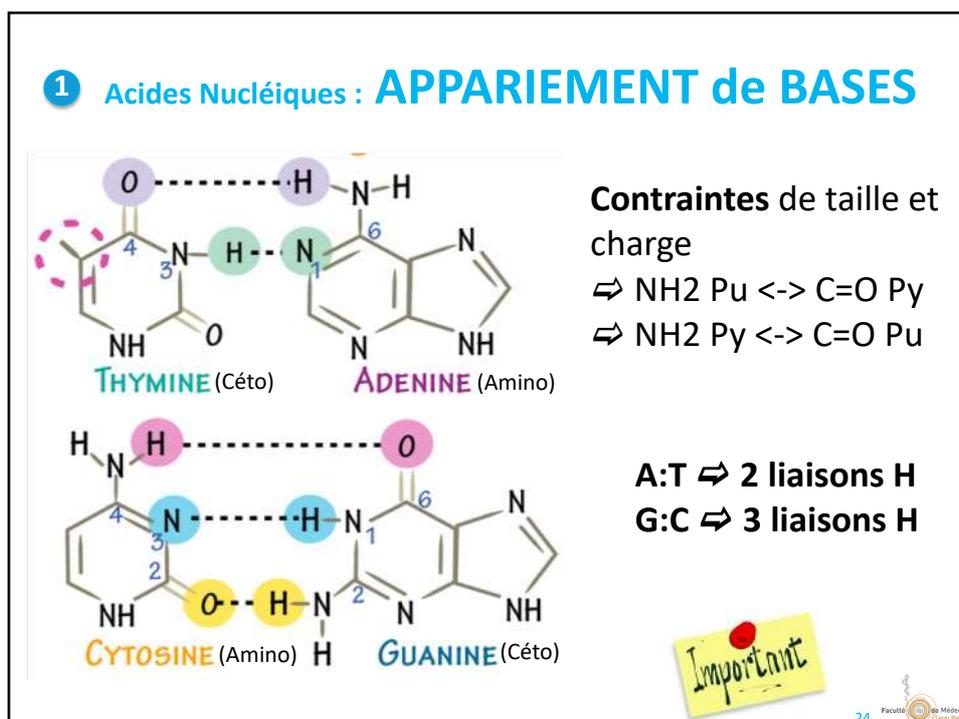
CHIMIOThERAPIE
anti-cancéreuse
(colon, pancreas, ...)

22 Faculté de Médecine Tunis

22

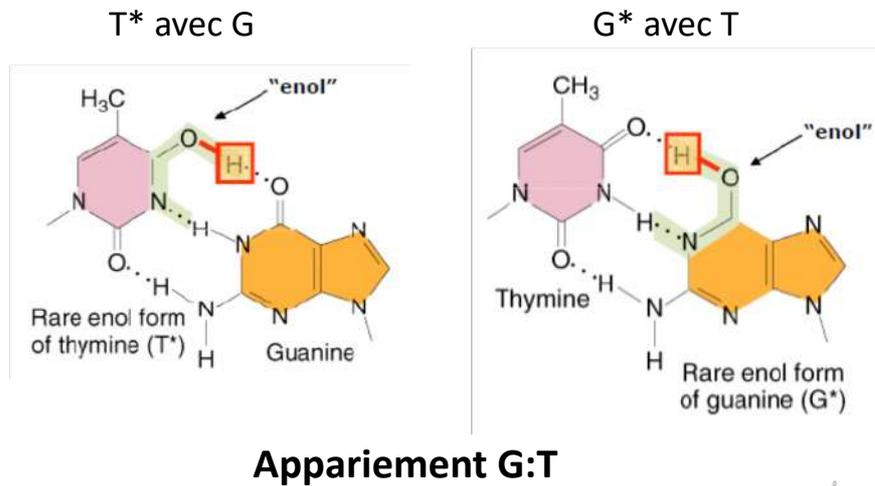


23



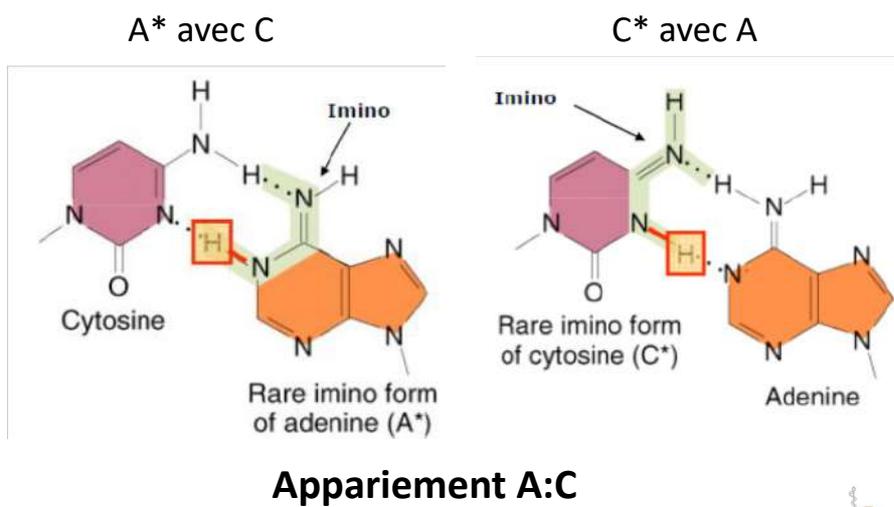
24

1 Acides Nucléiques : **APPARIEMENT des formes tautomériques**



25

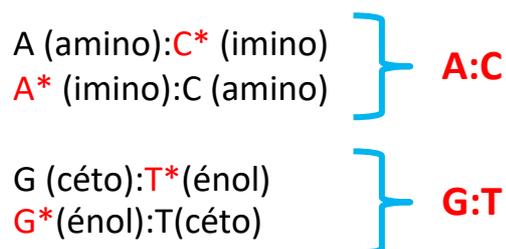
1 Acides Nucléiques : **APPARIEMENT des formes tautomériques**



26

1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques

Inversion des règles d'appariement des bases
 ⇒ mutations au cours de la réplication



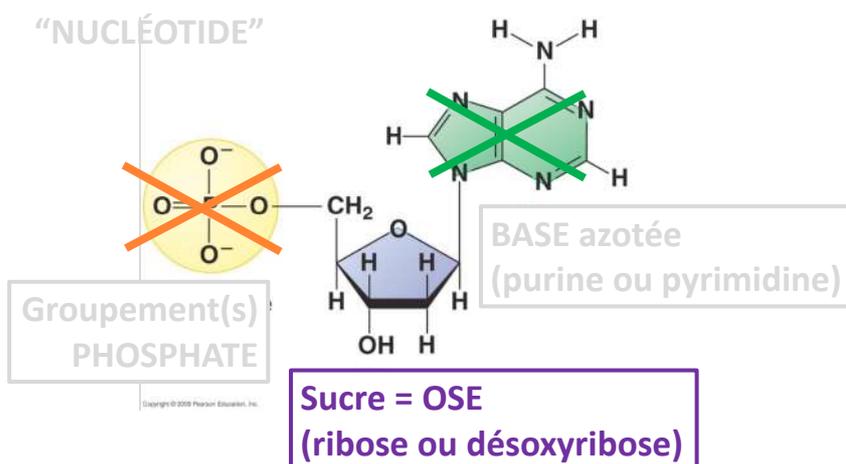
27

0 PLAN

- Nucléosides et nucléotides
 - Bases puriques et pyrimidiques
 - Oses
 - Nucléosides
 - Nucléotides
- L'ADN
- L'ARN

28

1 Acides Nucléiques : OSES



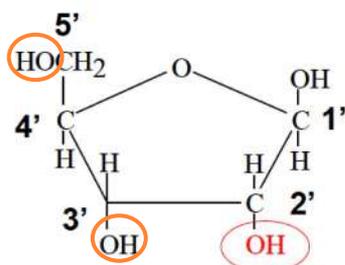
29

1 Acides Nucléiques : OSES

Important

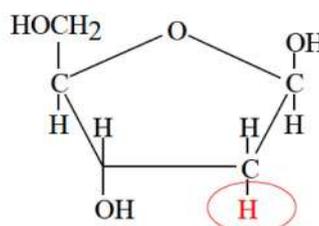
Pentose

β -D-ribose dans l'ARN

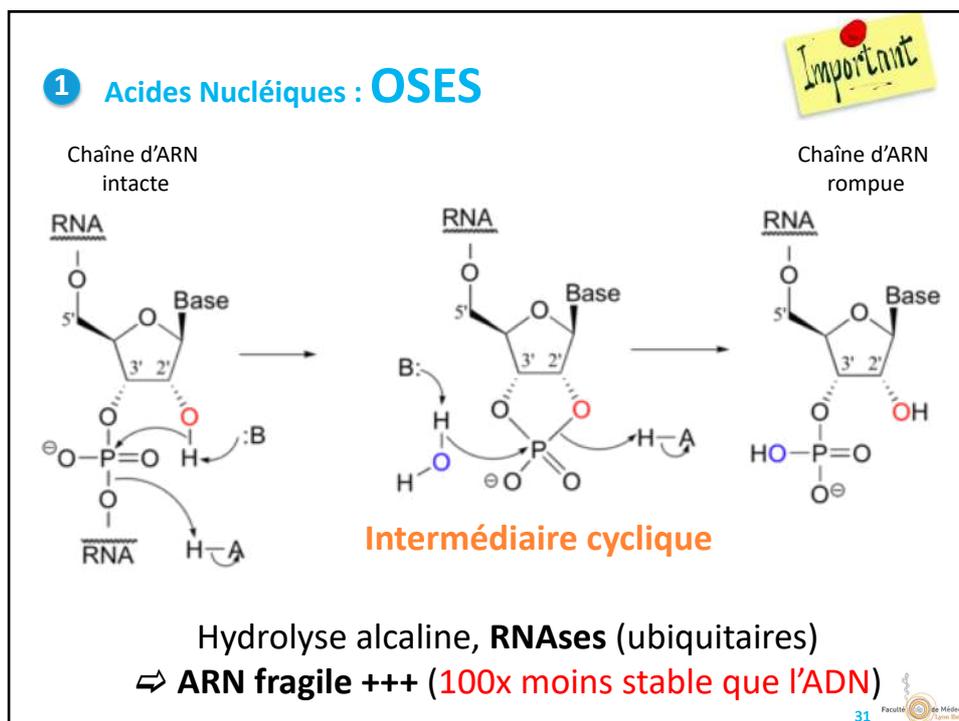


Liaison entre
acides nucléiques

β -D-2'-désoxyribose dans l'ADN



30



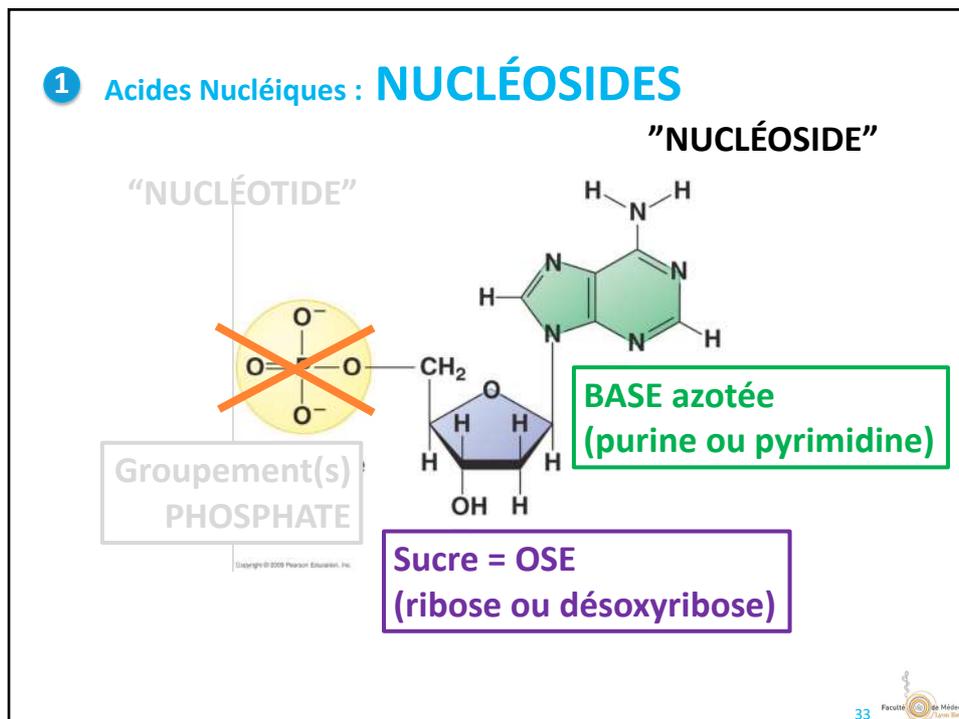
31

0 PLAN

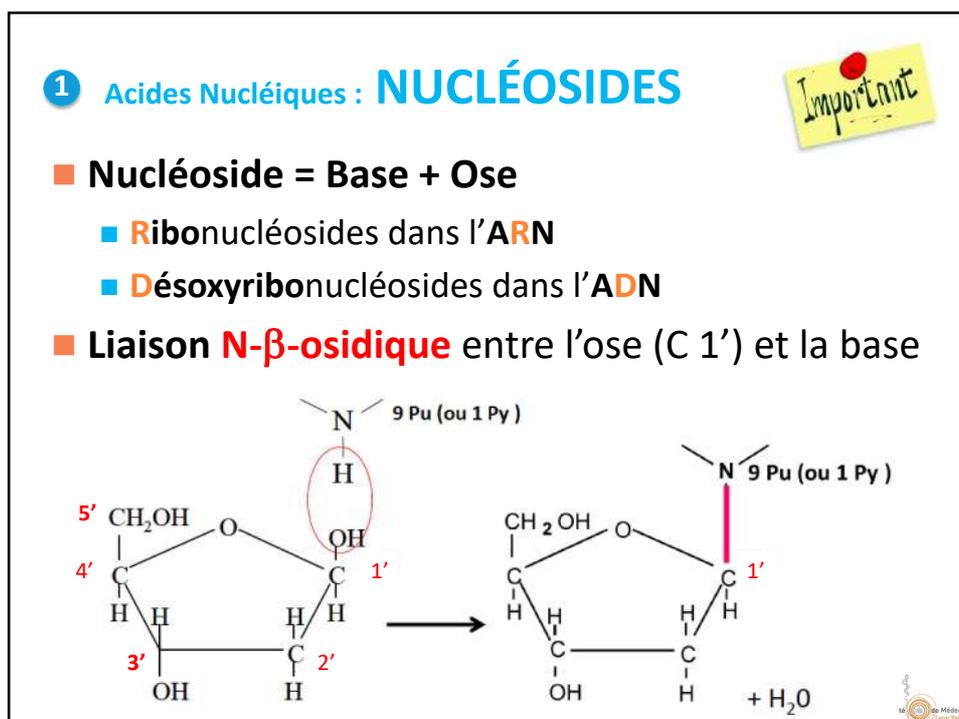
- Nucléosides et nucléotides
 - Bases puriques et pyrimidiques
 - Oses
 - Nucléosides
 - Nucléotides
- L'ADN
- L'ARN

32 Faculté de Médecine Lyon-Sud

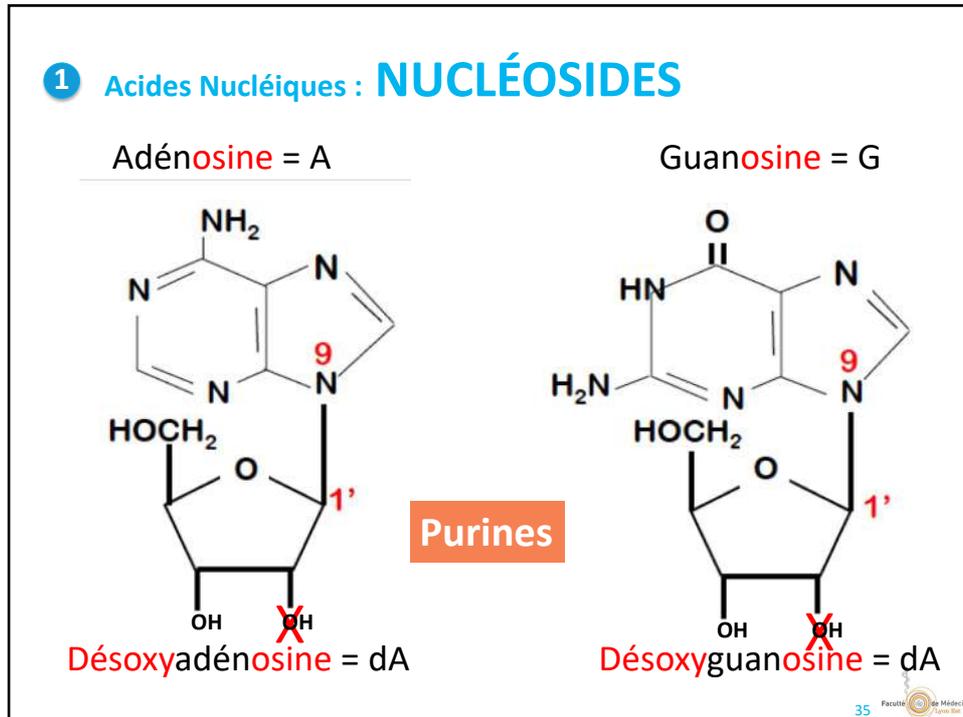
32



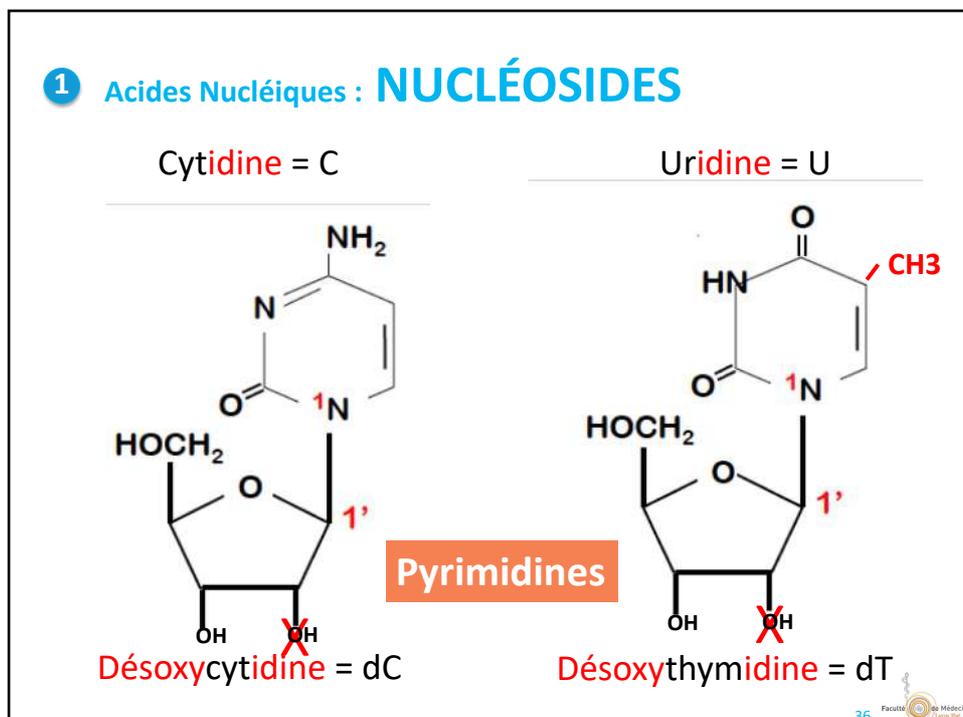
33



34



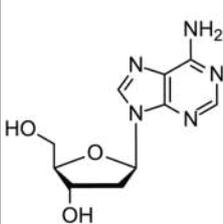
35



36

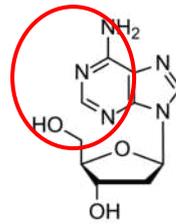
1 Acides Nucléiques : **NUCLÉOSIDES**

Conformation

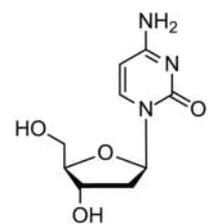


ANTI

deoxyadenosine (a purine nucleoside)

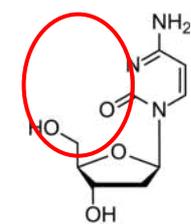


SYN



ANTI

deoxycytidine (a pyrimidine nucleoside)



SYN

Conformation ANTI
 ⇒ moins d'encombrement stérique
 ⇒ ADN B

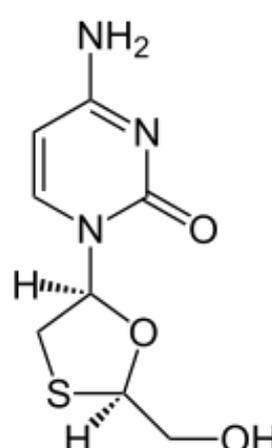


37 Faculté de Médecine Lyon-Sud

37

1 Acides Nucléiques : **ANALOGUES de NUCLEOSIDES**

Lamivudine (3TC)
 2',3'-didéoxy-3'-thiacytidine



Traitement anti-viral
 VIH, VHB

38 Faculté de Médecine Lyon-Sud

38

0 PLAN

■ Nucléosides et nucléotides

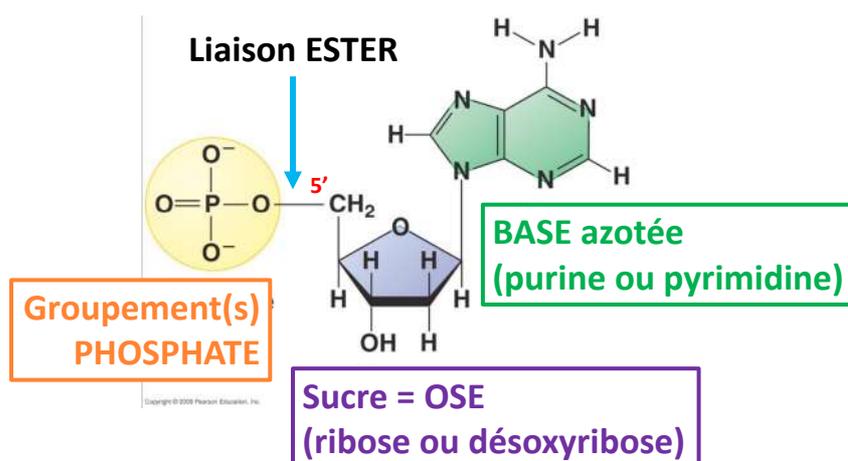
- Bases puriques et pyrimidiques
- Oses
- Nucléosides
- Nucléotides

■ L'ADN

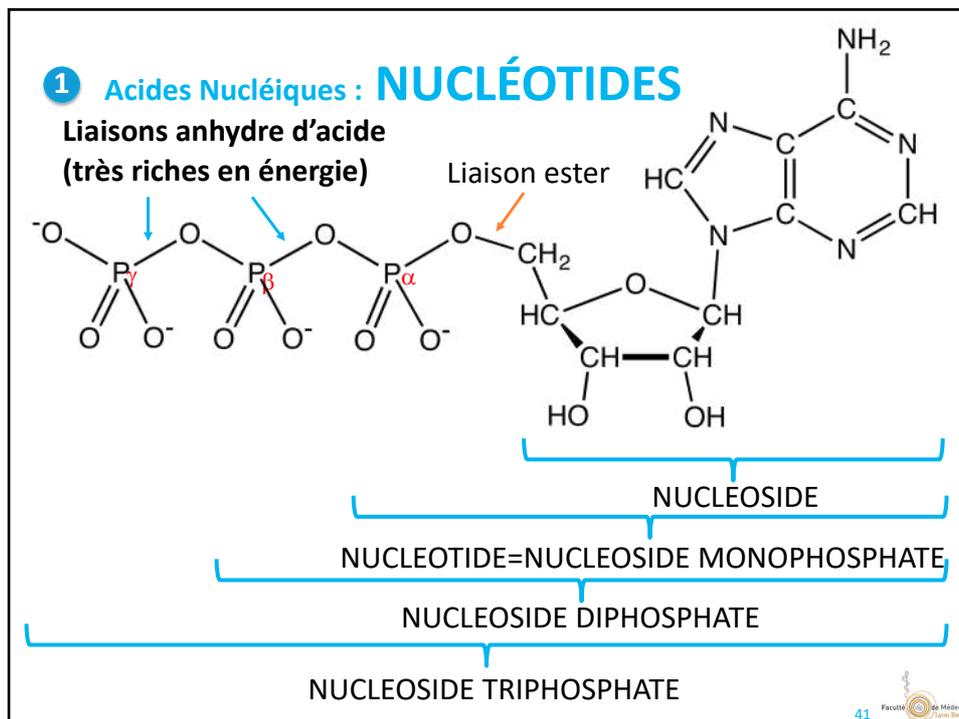
■ L'ARN

39

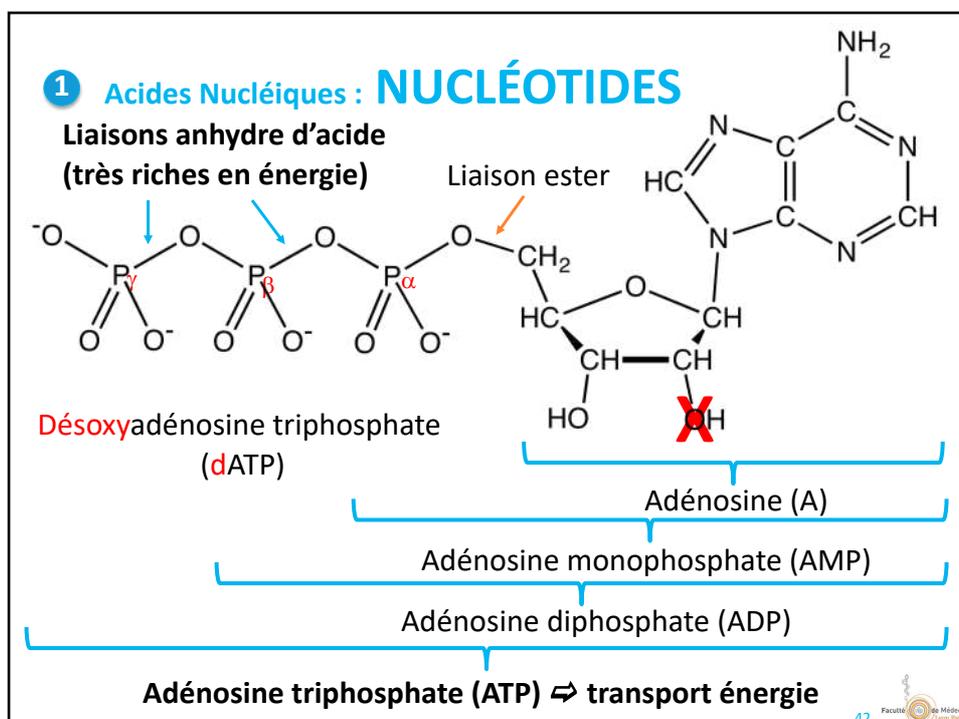
1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES



40



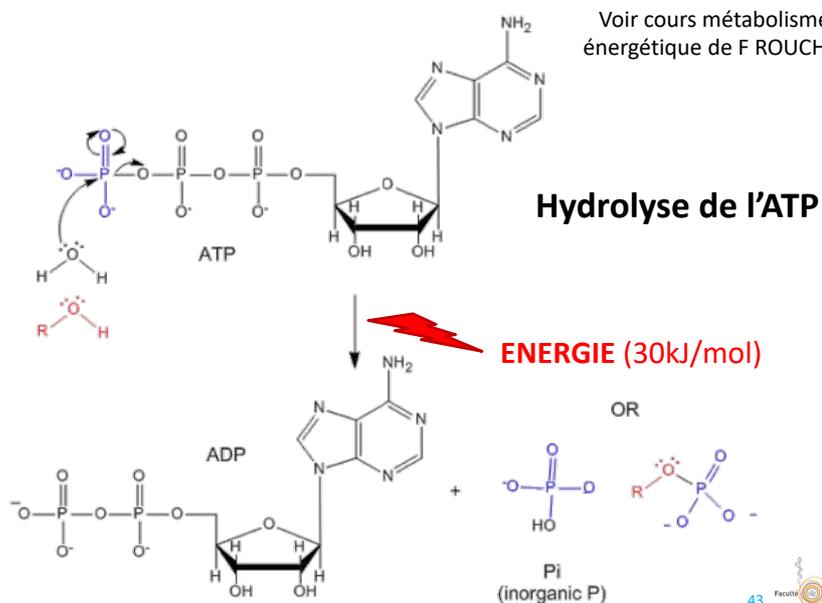
41



42

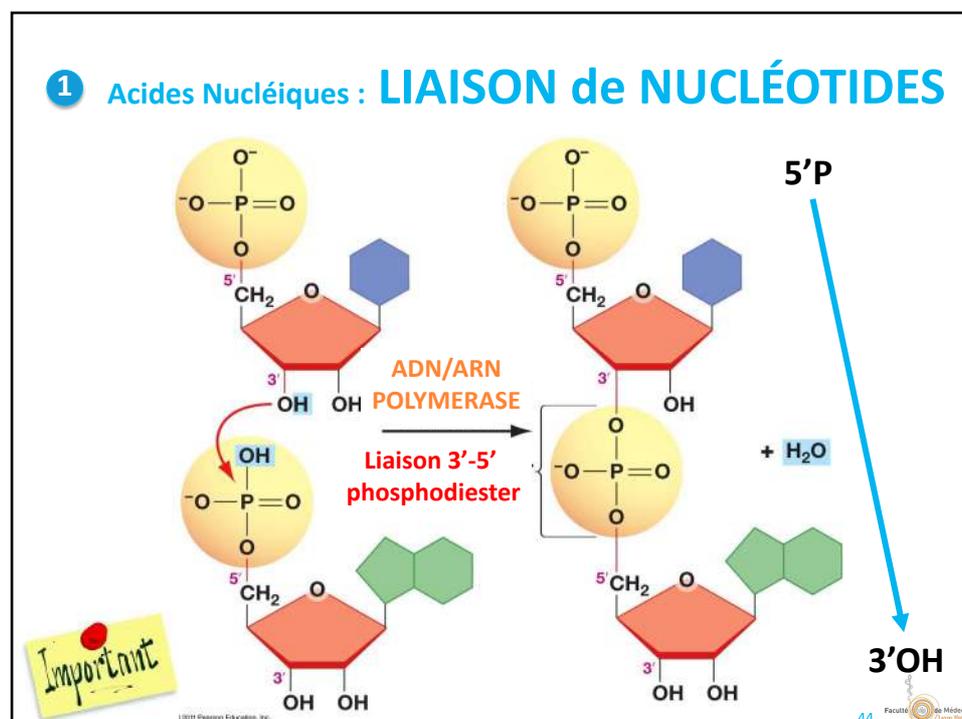
1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES

Voir cours métabolisme
énergétique de F ROUCHER



43

1 Acides Nucléiques : LIAISON de NUCLÉOTIDES



44

Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
FXDKEG

45 

45

0 PLAN

- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
 - ADN nucléaire
 - ADN mitochondrial
- L'ARN

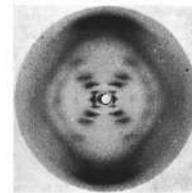
46 

46

2 L'ADN : Un peu d'histoire

instant' Culture

- A/T=1 et G/C=1 (Chargaff)
- 1953 : Modèle en double hélice (Watson & Crick)
- 1953 : Diffraction des rayons X = « photo 51 » (Franklin & Gosling) et analyse *in vivo* de la structure de l'ADN B (Wilkins)
- 1957 : Relations entre ADN, ARN et protéines
⇒ dogme central de la biologie moléculaire
- 1958 : Mécanisme de la **réplication** (Meselson & Stahl)
- Le **code génétique** est basé sur des **codons** de 3 nucléotides (Crick et al)
- **Prix Nobel en 1962** pour Watson, Crick et Wilkins

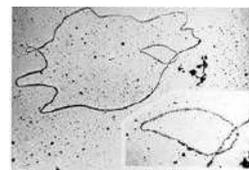


47 Faculté de Médecine Lyon-Sud

47

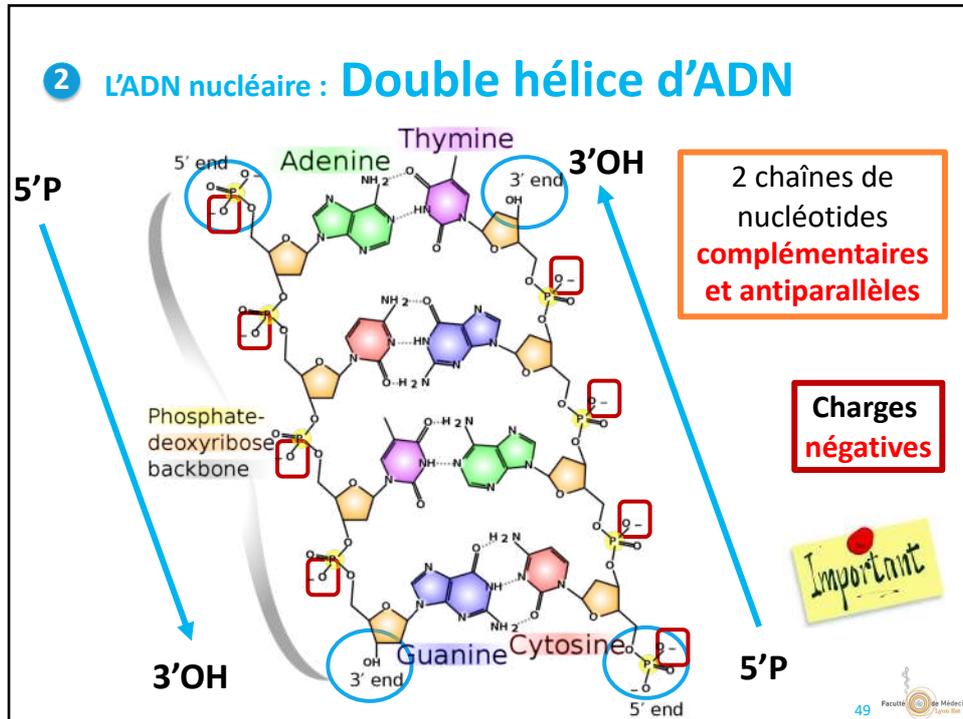
2 L'ADN : Deux grands types

- **Bicaténaire non circulaire (chez l'Homme)**
 - Nucléaire
 - 46 chromosomes en G0 G1
- **Bicaténaire circulaire**
 - Mitochondries (Homme)
 - Chromosomes bactériens (pas de noyau)
 - Plasmides (ADN bactérien extra chromosomiques)

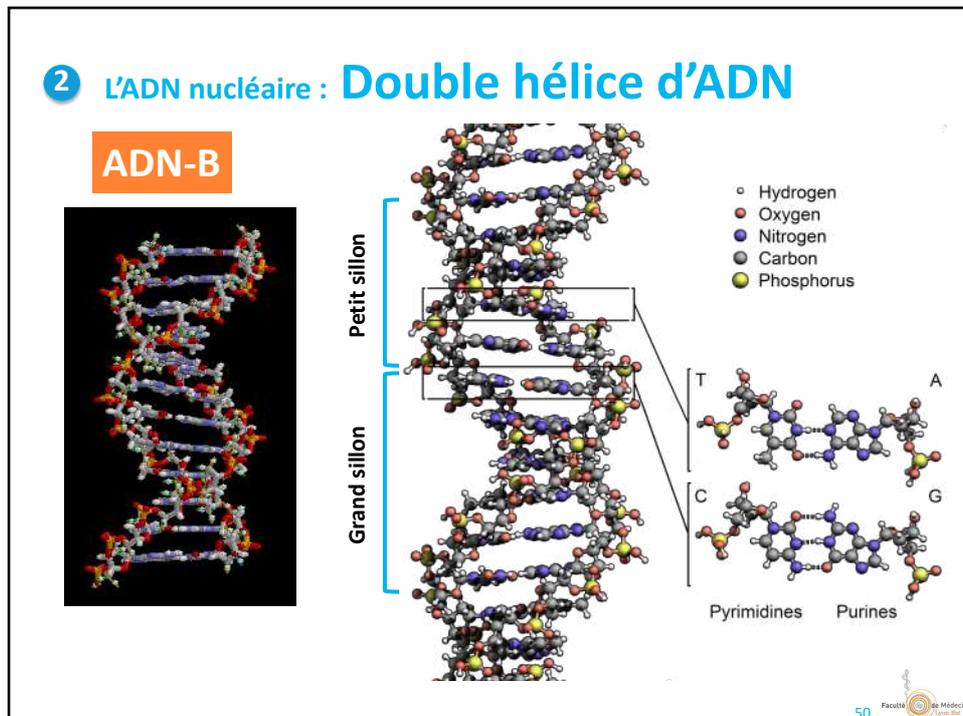


48 Faculté de Médecine Lyon-Sud

48



49



50

2 L'ADN nucléaire : Double hélice d'ADN

ADN-B

Rotation de l'hélice à droite
Conformation ANTI de la liaison N-glycosidique
1 tour = 10 nucléotides

Large et profond
 ⇒ **liaison de protéines et d'ARN régulateurs**

Squelette phosphate-désoxyribose

Bases azotées

Grand sillon

Petit sillon

Pas du tour d'hélice **3,4nm = 34A**

Allongement par pb **0,34nm = 3,4A**

Diamètre: **2nm = 20A**

51

51

2 L'ADN nucléaire : Topoisomères de l'ADN

RELACHÉE :
Conformation la plus stable
 ⇒ 10pb/tour

Conformation la plus accessible
 aux enzymes (réplication & transcription)

Relâché

Surenroulement positif

Désenroulement

TOPOISOMERASES

Tension

Supertours négatifs

Tension

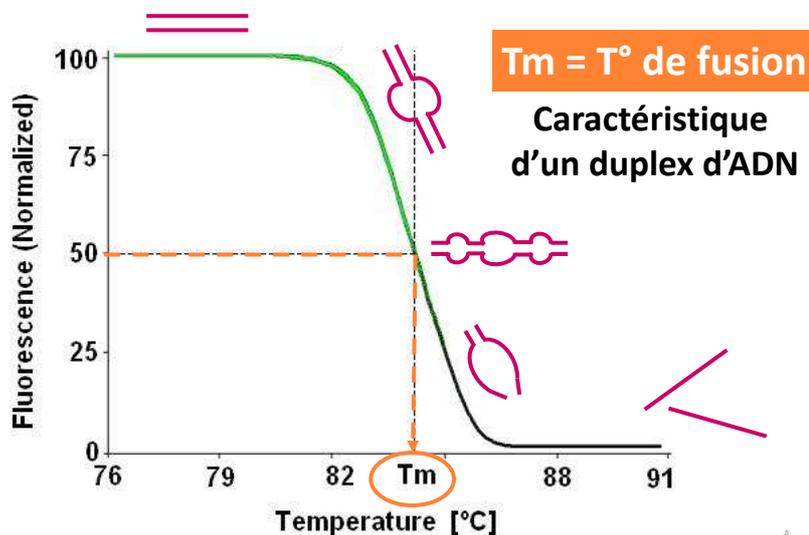
Supertours positifs

Irinotécan
Doxorubicine

52

52

2 L'ADN nucléaire : Dénaturation



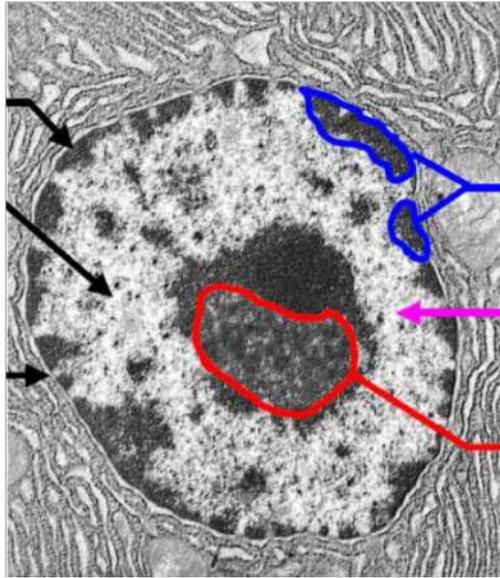
53

2 L'ADN nucléaire : Chromosomes et Chromatine

- Chez l'Homme **2m d'ADN** dans un noyau de $10\mu\text{m}$ \Rightarrow **COMPACTATION +++ en chromosomes**
 - Nécessité d'une **protection** (enzymes, UV, ...)
 - Nécessité d'une **structure non figée** (cycle cellulaire, stimuli extérieurs) **et régulée**
- **Chromatine**
 - Succession de **domaines condensés** et de **domaines diffus avec transitions réversibles d'un état à l'autre**
 - **Euchromatine relâchée / hétérochromatine condensée**

54

2 L'ADN nucléaire : Eu- vs Hétérochromatine



- Très compactée
- Transcription inactive

Hétéro-
chromatine

Euchromatine

- Relachée
- Transcription active

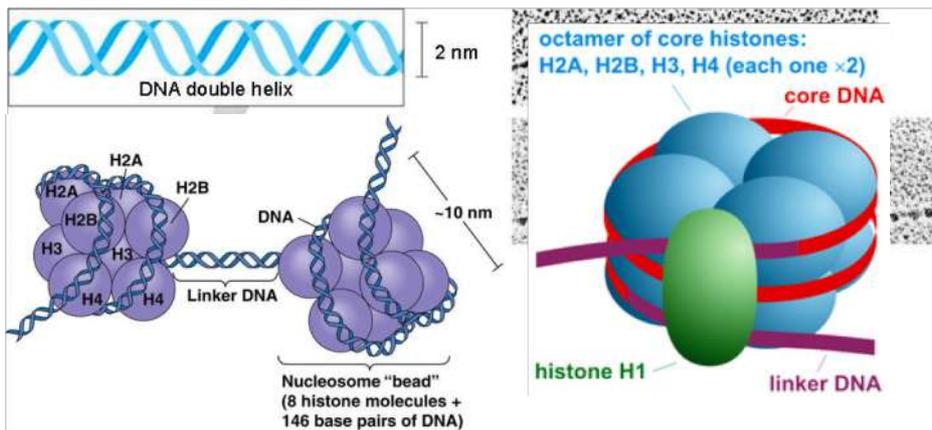
Nucléole Synthèse ARN
ribosomiques



55

2 L'ADN nucléaire : Nucléosomes

Voir cours de
Laurent Schaeffer (UE5)

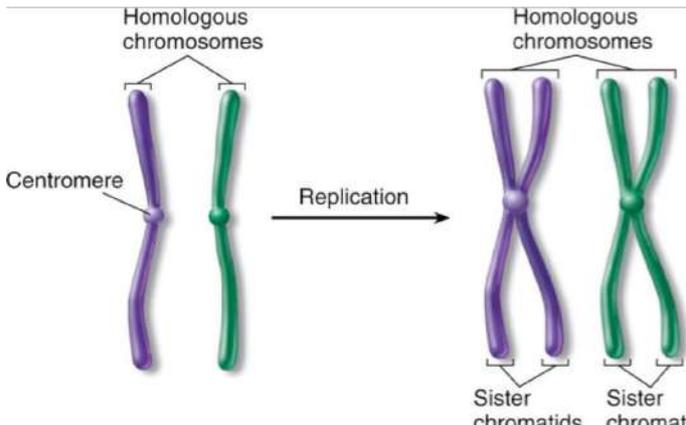


Enroulement de l'ADN (146bp) autour d'un octamère
d'histones (2*H3, 2*H4 et 2*H2A:H2B)

Histone H1 "ferme" le nucléosome

56

2 L'ADN nucléaire : Chromosome métaphasique



22 paires d'autosomes + 2 chromosomes sexuels

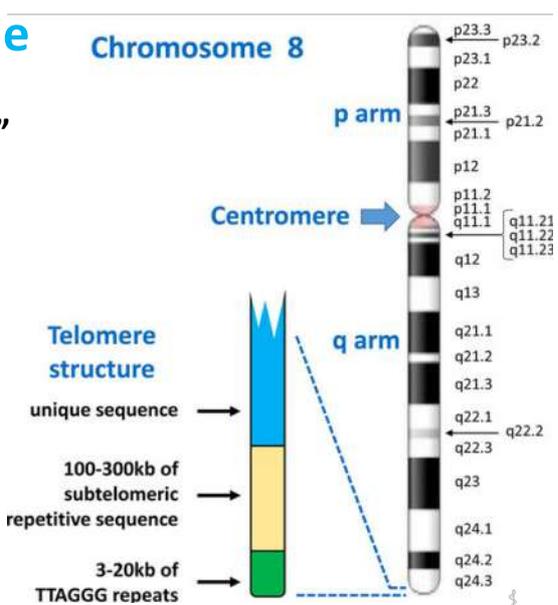
57 Faculté de Médecine

57

2 L'ADN nucléaire : Chromosome métaphasique

Chromosome 8

p = bras court "petit"
q = bras long
Centromère
Télomères



Telomere structure

- unique sequence
- 100-300kb of subtelomeric repetitive sequence
- 3-20kb of TTAGGG repeats

58 Faculté de Médecine

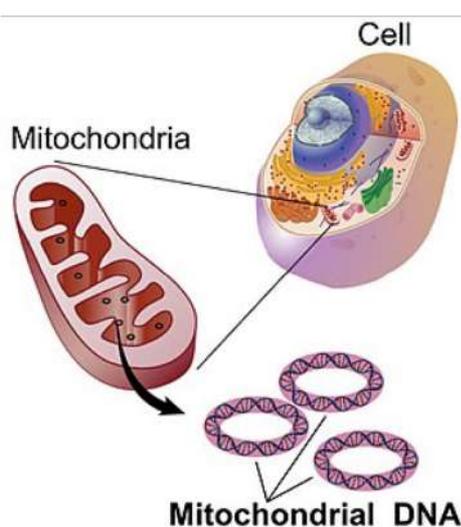
58

0 PLAN

- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
 - ADN nucléaire
 - ADN mitochondrial
- L'ARN

59

3 L'ADN mitochondrial : Structure



- **Structure double brin circulaire similaire à l'ADN des procaryotes** (origine ancestrale commune)
- **Transmission maternelle** (ovocytes)
- **1.000-10.000 copies** d'ADNmt par cellule
- **Taux de mutation 10x plus élevé** que dans l'ADN nucléaire

60

Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
FXDKEG

61 Faculté de Médecine Lyon-Sud

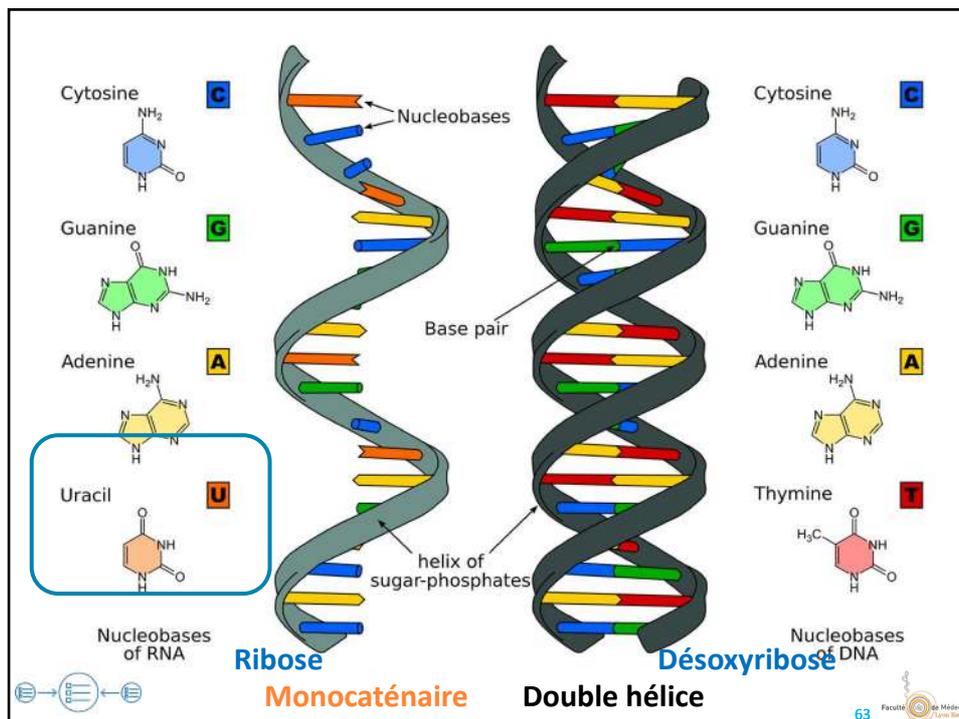
61

0 PLAN

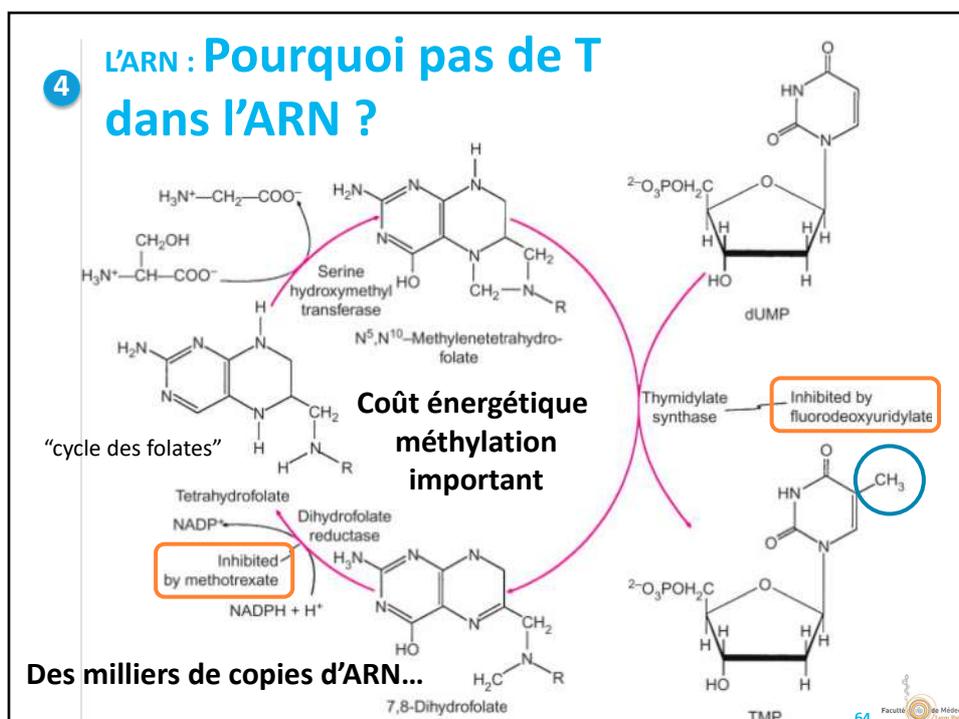
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- L'ARN
 - Structure
 - Diversité

62 Faculté de Médecine Lyon-Sud

62



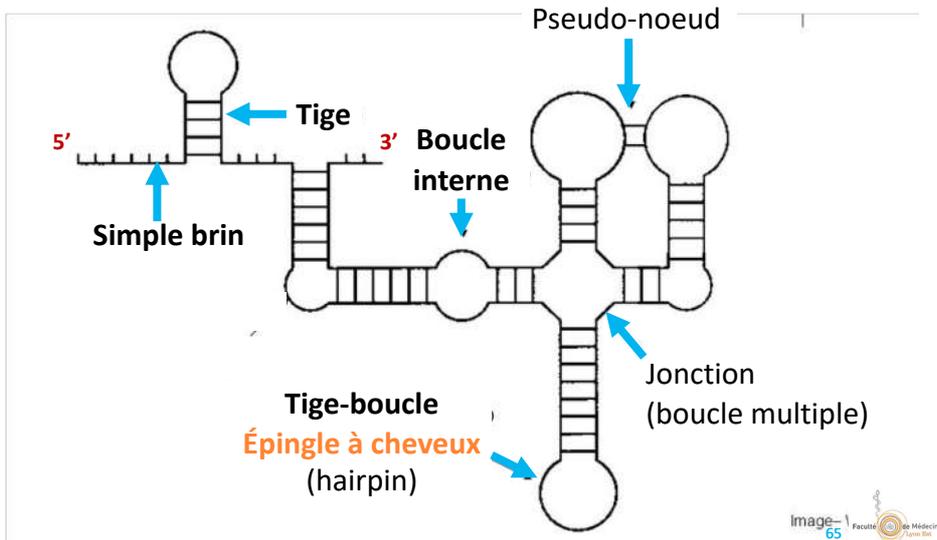
63



64

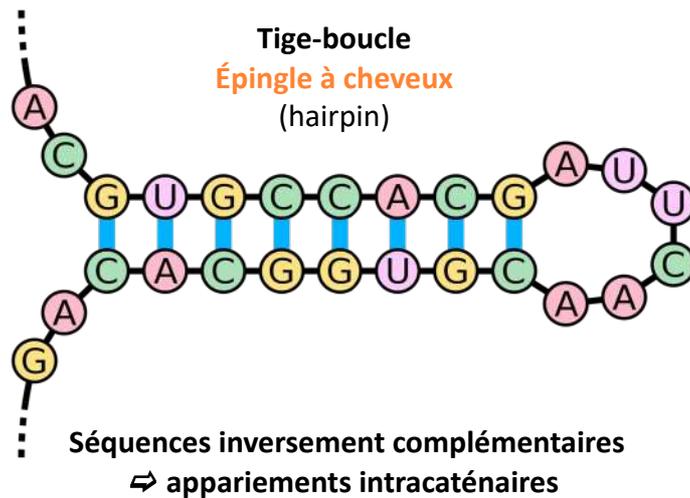
4 L'ARN : Structures secondaires

APPARIEMENTS INTERNES au sein d'un ARN simple brin



65

4 L'ARN : Structures secondaires



66

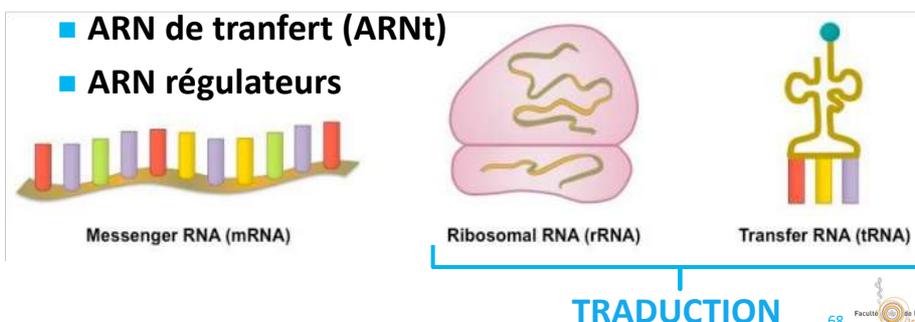
0 PLAN

- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- L'ARN
 - Structure
 - Diversité
 - ARN codants
 - ARN non codants

67

4 L'ARN : ARN codants et non codants

- Issus de la TRANSCRIPTION d'un gène nucléaire
- ARN codants = TRADUITS en protéines = ARN messagers (ARNm)
- ARN non codants = NON TRADUITS \Leftrightarrow activité biologique
 - ARN ribosomiques (ARNr) \Leftrightarrow activité enzymatique
 - ARN de transfert (ARNt)
 - ARN régulateurs

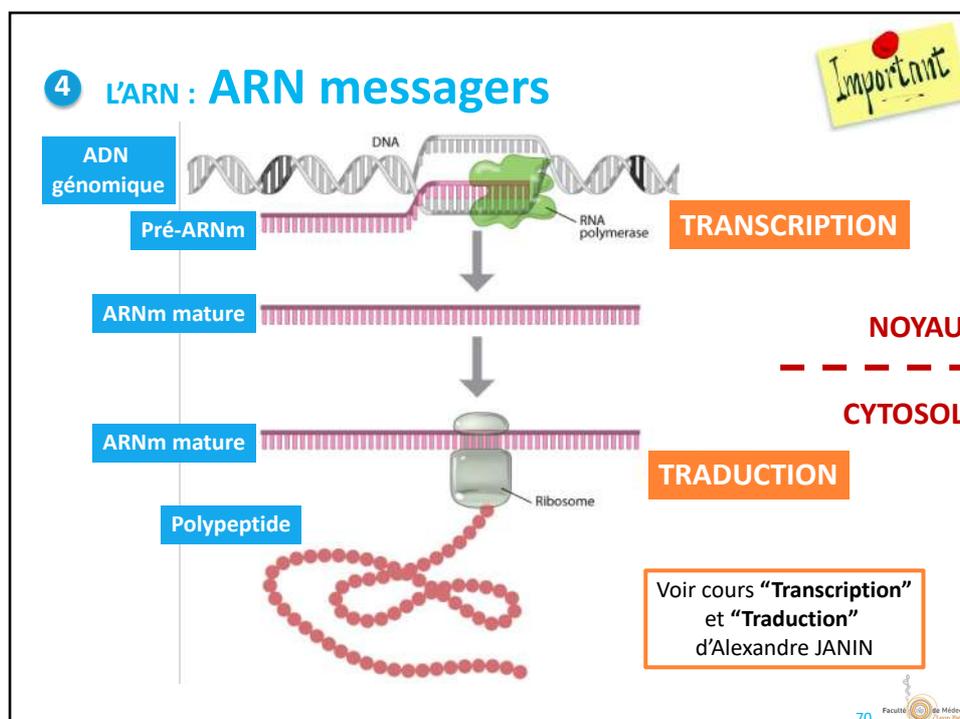


68

4 L'ARN : ARN messagers

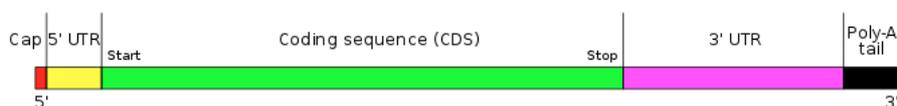
- 2% des ARN totaux
- **Transport de l'information génétique** de l'ADN nucléaire vers les ribosomes (cytosol)
- **Rapidement produits et dégradés** ⇨ durée de vie de qqs minutes à qqs jours
- **Amplification de l'information**
 - Nombreuses copies d'ARNm à partir d'un gene
 - Un ARNm peut être "lu" plusieurs fois par les ribosomes
- **Régulations +++**

69



70

4 ARNm : Structure d'un ARNm mature

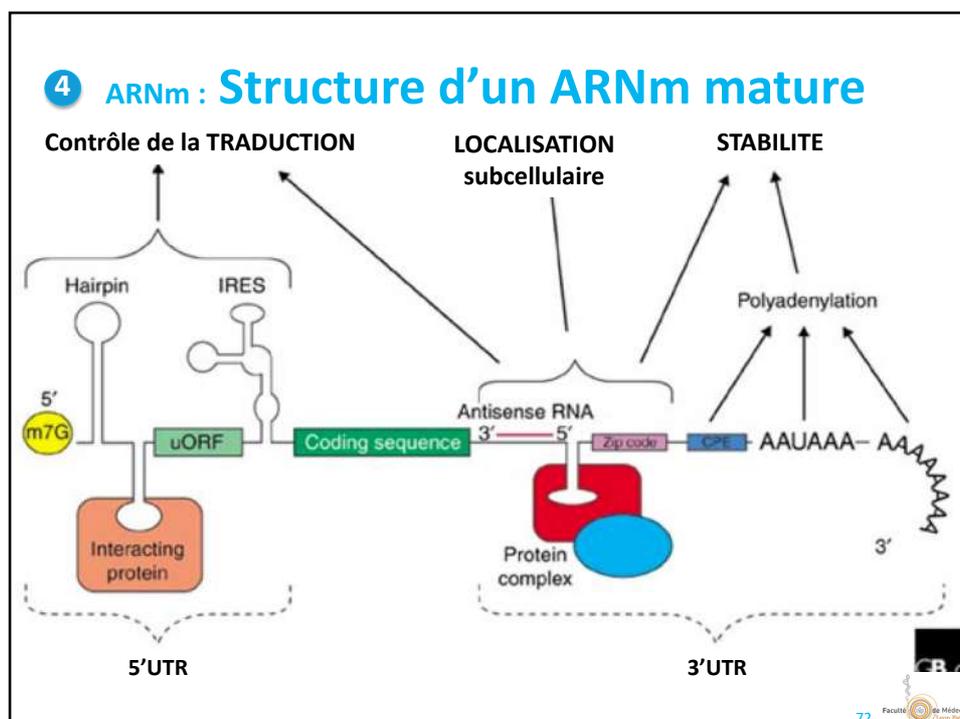


- **Coiffe ("Cap") en 5'** ⇒ stabilité
- **5'UTR (UnTranslated Region)** = région non traduite ⇒ Régulation
- **Séquence codante (CDS, CoDing Sequence)** = traduite en protéine
- **3'UTR** ⇒ localisation, régulation et stabilité
- **Queue poly-A en 3'** ⇒ stabilité

Important

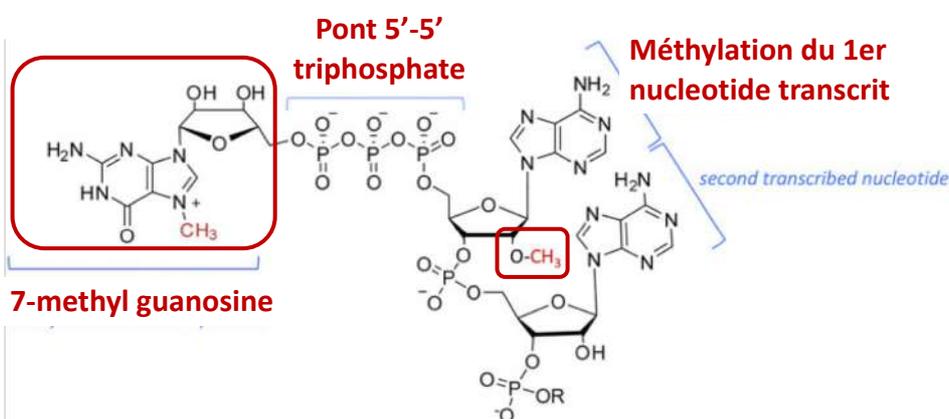
71

4 ARNm : Structure d'un ARNm mature



72

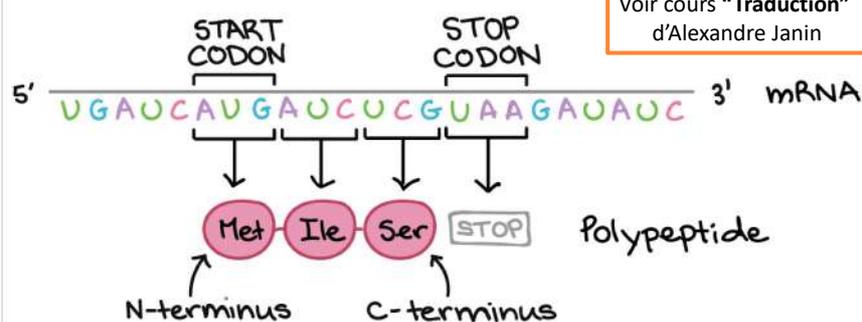
4 ARNm : Coiffe 5' des ARNm



- **Protection** contre les **exonucléases 5'-3'**
- Liaison au **Cap Binding Complex** \Leftrightarrow **export nucléaire**
- Liaison à eIF4E \Leftrightarrow **initiation de la traduction**

73

4 ARNm : Région codante



- **Triplet de nucléotides = 1 codon** $\Leftrightarrow 4^3 = 64$ codons
 - 61 codons \Leftrightarrow les 20 AA : "wooble" de la 3ème base du codon
 - AUG codant pour Met = codon **START**
 - 3 codons **STOP** ou non sens (UAA, UAG et UGA)

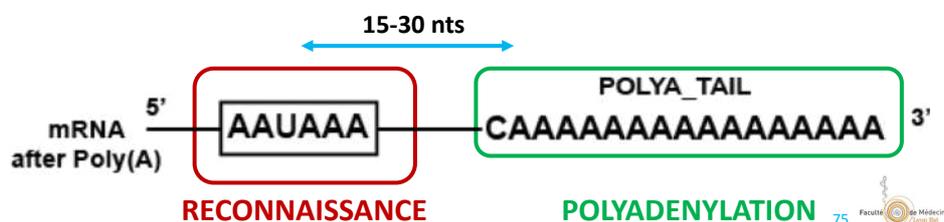
74

4 ARNm : Queue polyA

■ 100-200 nts A ajoutés par une poly(A)polymérase lors de la maturation du pré-ARNm

■ Rôles :

- Stabilise l'ARNm : protection contre exonucléases 3'-5'
- Transport nucléo-cytoplasmique
- Initiation de la traduction



75

4 ARNm : Vaccins à ARN



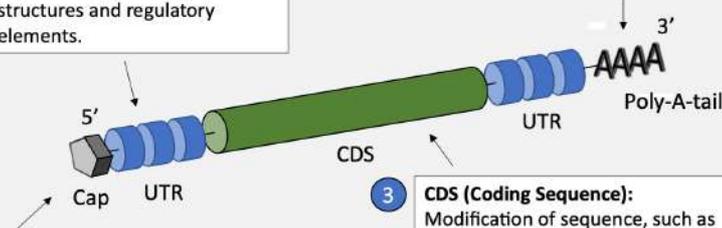
2 UTR's: translational efficiency is regulated by their length, structures and regulatory elements.

4 3' Poly-A-tail: properties such as length, are important for translation and protection of the mRNA molecule

1 5' Cap: The efficiency of capping and the cap structure impact innate sensing and protein production.

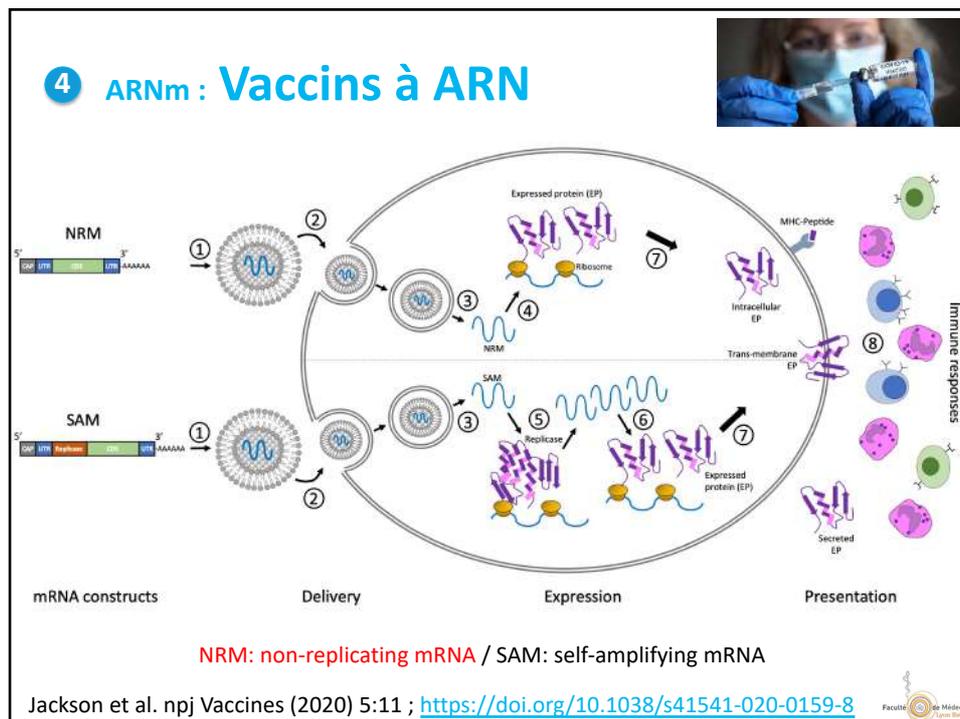
3 CDS (Coding Sequence): Modification of sequence, such as codon optimization, have contributed to improved expression.

5 Purity: removal of impurities reduces innate sensing promoting expression.

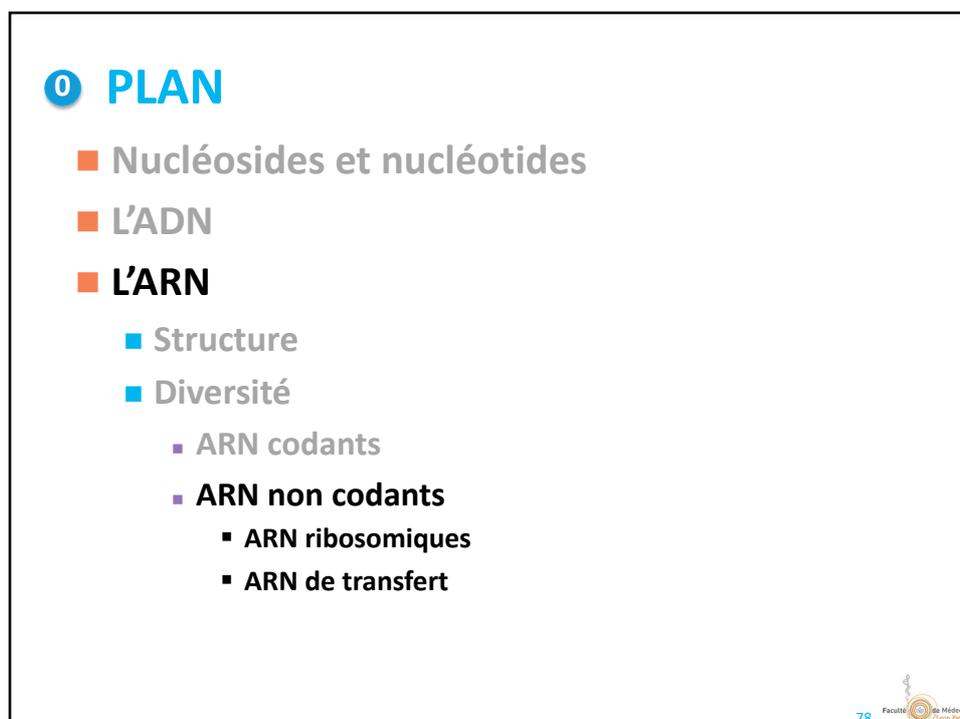


Jackson et al. npj Vaccines (2020) 5:11 ; <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>

76



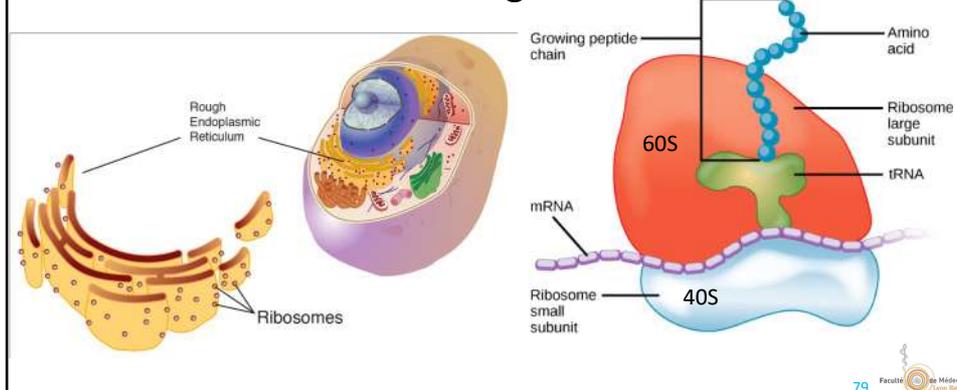
77



78

4 ARN : Ribosomes

- Complexes **ribonucléoprotéiques** (= protéines + ARN)
⇒ **activité enzymatique "ribozyme" des ARNr**
- Synthèse des protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messenger = **TRADUCTION**

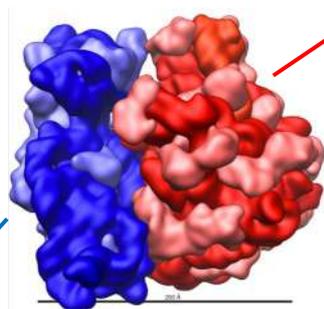


79

4 ARN : Ribosomes

Voir cours "Traduction"
d'Alexandre Janin

Chez les Eucaryotes :



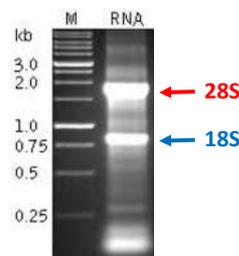
Grande sous-unité 60S

- Interaction avec les AA de la chaîne en formation
- ARNr 5S/5,8S/28S
- 50 protéines

ARNr = 82% des ARN totaux

Petite sous-unité 40S

- "lit" l'ARNm
- ARNr 18S
- 33 protéines



80

0 PLAN

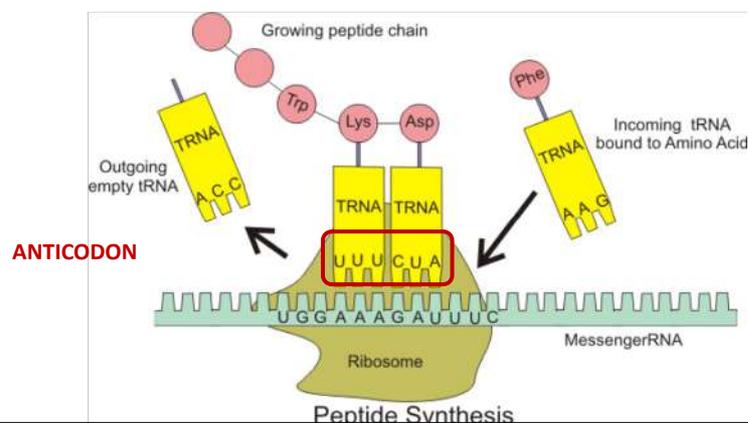
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- L'ARN
 - Structure
 - Diversité
 - ARN codants
 - ARN non codants
 - ARN ribosomiques
 - ARN de transfert

81

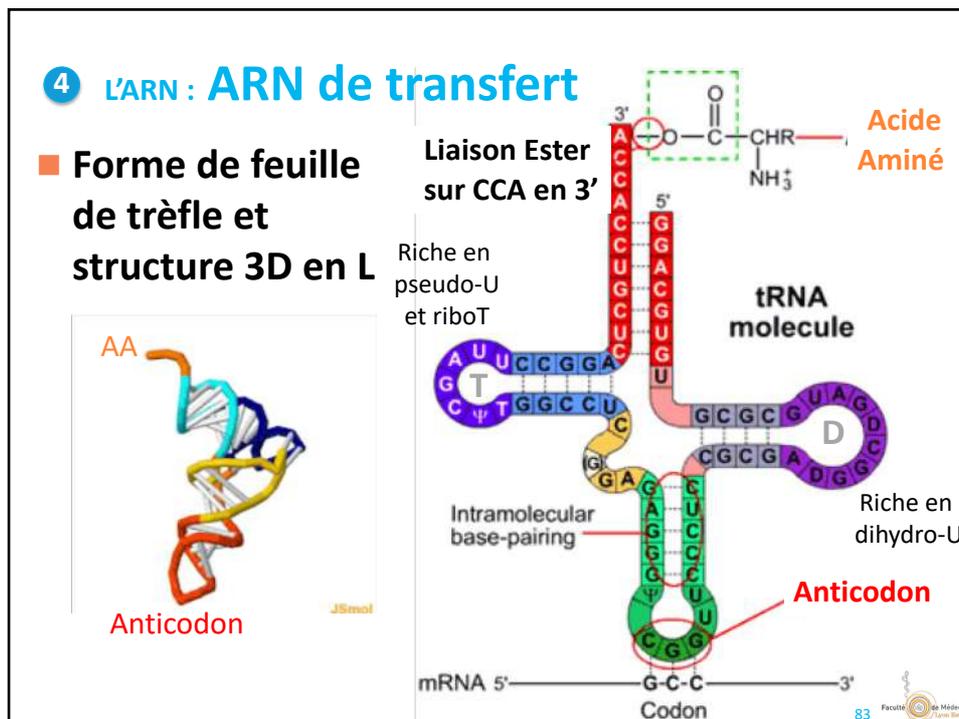
4 L'ARN : ARN de transfert

Voir cours "Traduction"
d'Alexandre Janin

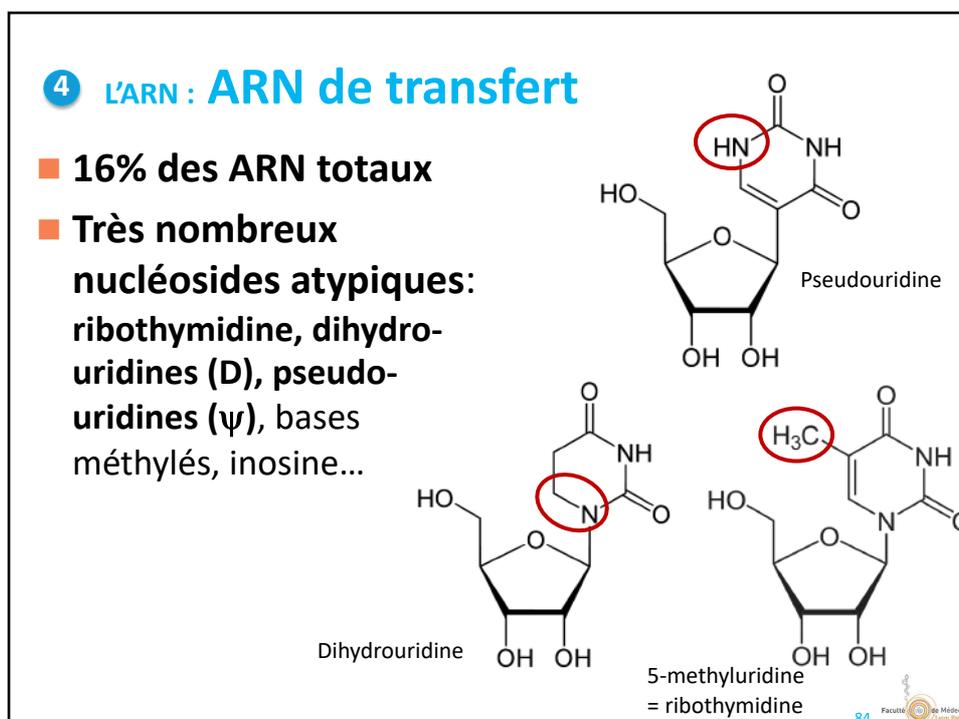
- Véhiculent les AA du cytoplasme jusqu'aux ribosomes
- Rapprochement des AA pour permettre d'établir les liaisons peptidiques



82



83



84

Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
FXDKEG

85 Faculté de Médecine Lyon-Sud

85

Acides nucléiques : évaluez-vous !



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
FXDKEG

86 Faculté de Médecine Lyon-Sud

86



Merci de votre attention