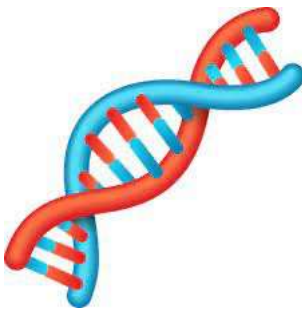


## ACIDES NUCLEIQUES

Pr Jonathan LOPEZ



1

## Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur [wooclap.com](https://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 DéoxyriboNucléique (**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

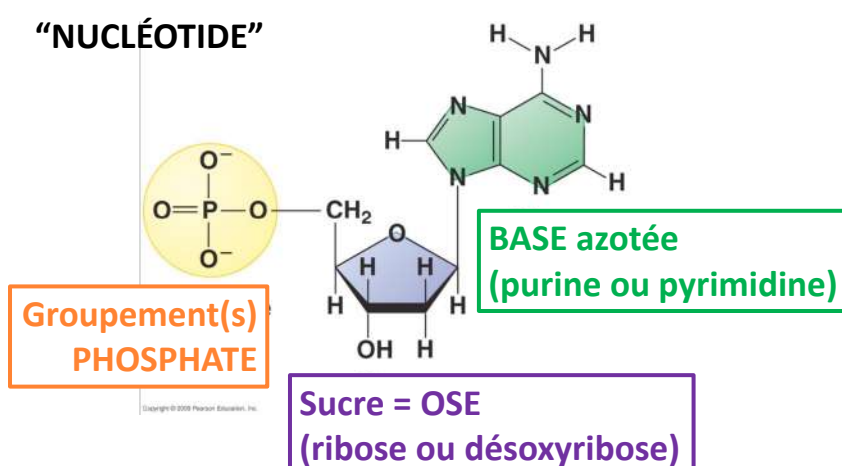
4

## 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”

Groupe(s) PHOSPHATE

BASE azotée (purine ou pyrimidine)

Sucre = OSE (ribose ou désoxyribose)

7 Faculté de Médecine

7

1 Acides Nucléiques : **BASES azotées**

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

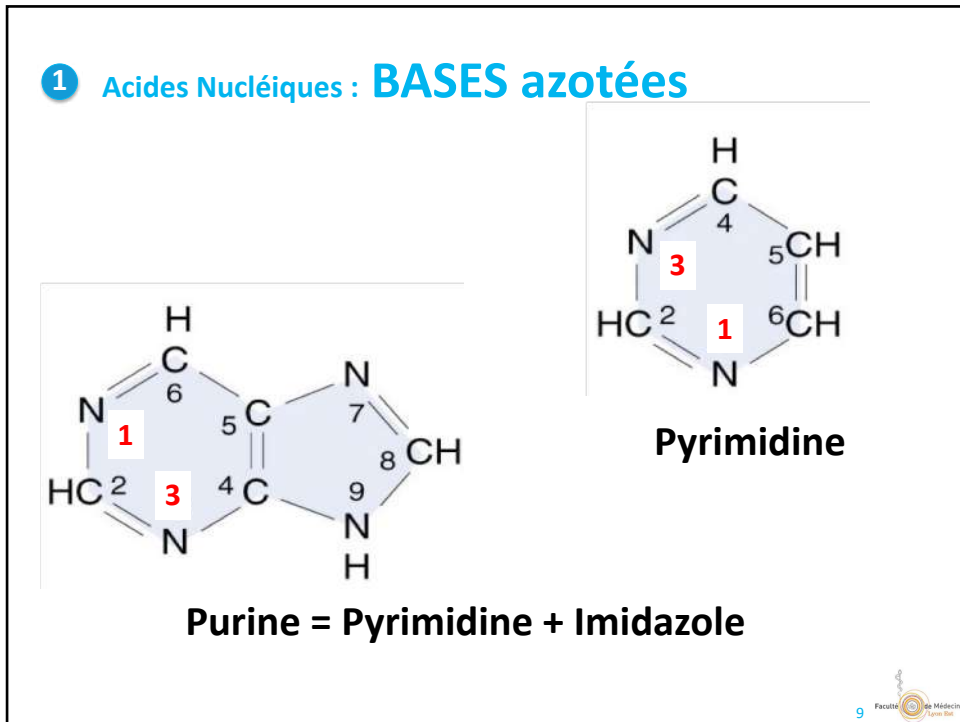
Pyrimidine

Purine

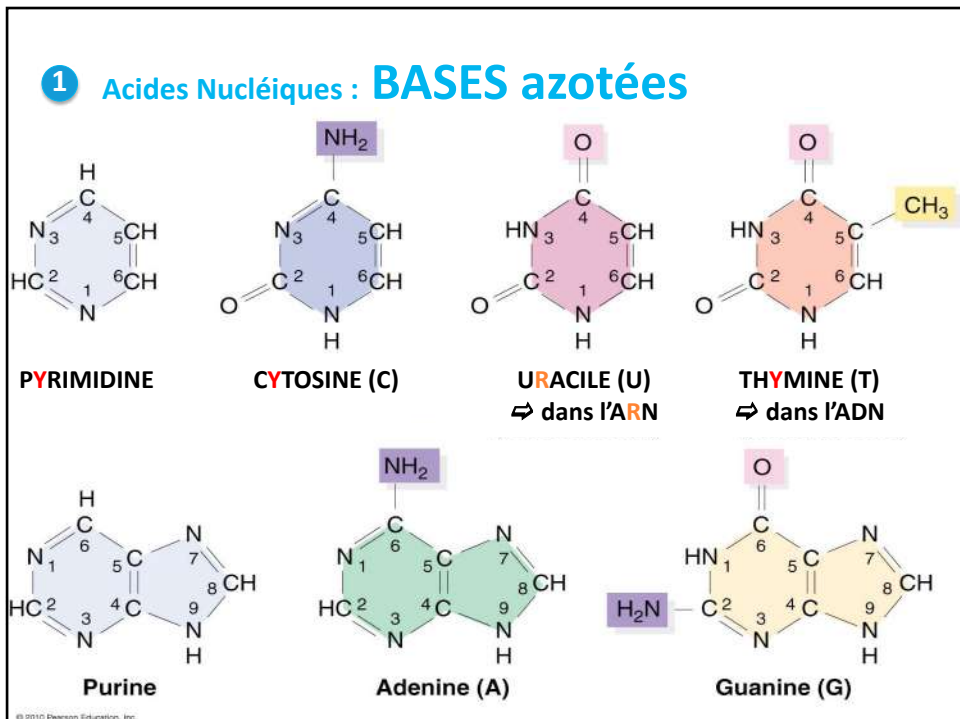
© 2010 Pearson Education, Inc.

8 Faculté de Médecine

8

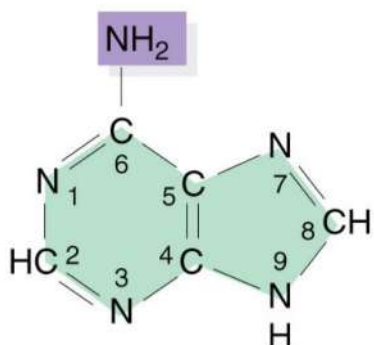


9

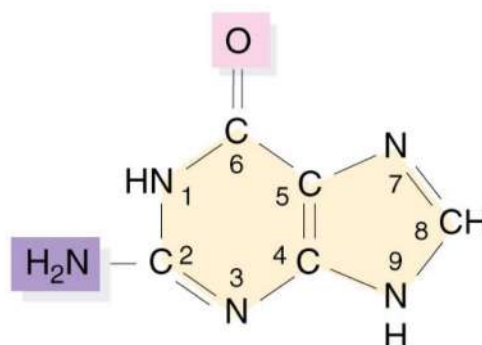


10

## 1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES



**ADENINE (A)**  
6-aminopurine

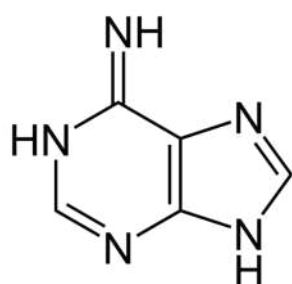


**GUANINE (G)**  
2-amino-6-oxopurine

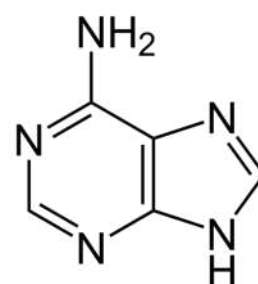
11

## 1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES

### TAUTOMÈRES de l'ADÉNINE



Forme **IMINO**  
(rare)

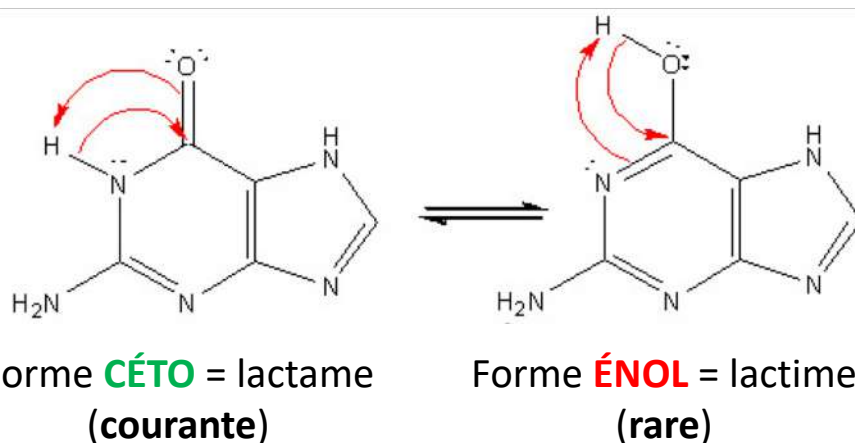


Forme **AMINO**  
(courante)

12

## 1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES

### TAUTOMÈRES de la GUANINE



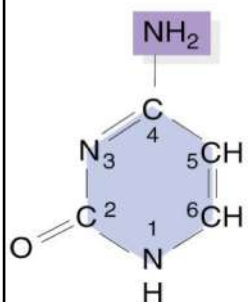
13

## 1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

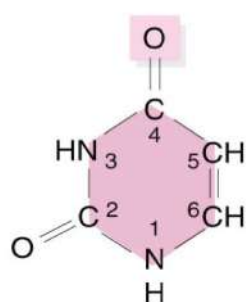
ADN et ARN

ARN

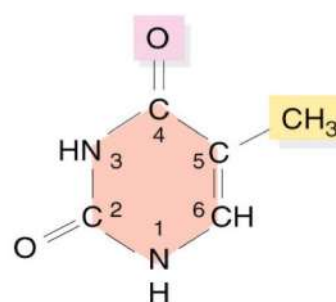
ADN



**CYTOSINE (C)**  
4-amino-  
2-oxypyrimidine



**URACILE (U)**  
2,4-dioxypyrimidine

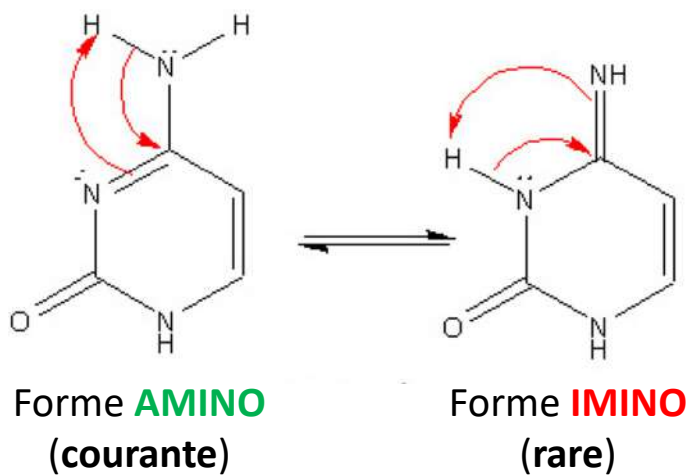


**THYMINE (T)**  
5-méthyl-  
2,4-dioxypyrimidine  
= 5-méthyluracile

14

## ① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

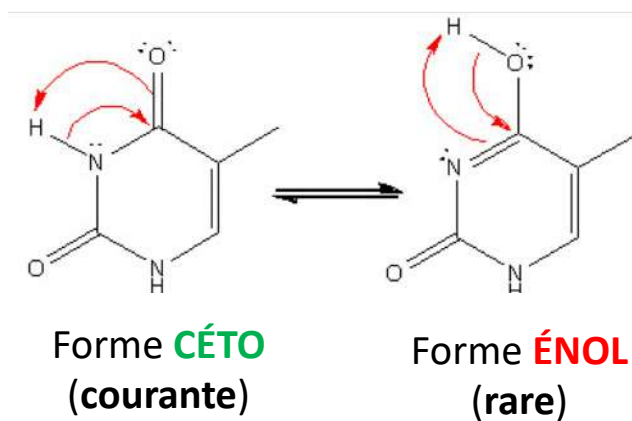
### TAUTOMÈRES de la CYTOSINE



15

## ① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

### TAUTOMÈRES de la THYMINE



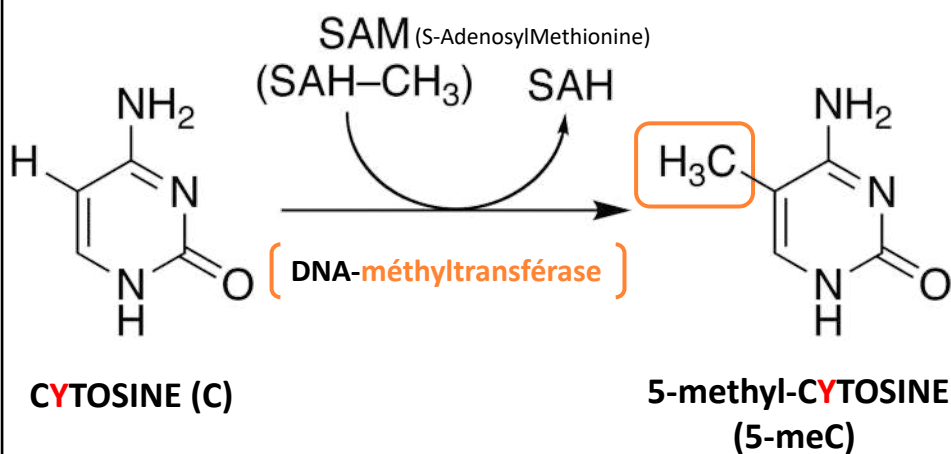
16



## ① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

### MÉTHYLATION de la CYTOSINE

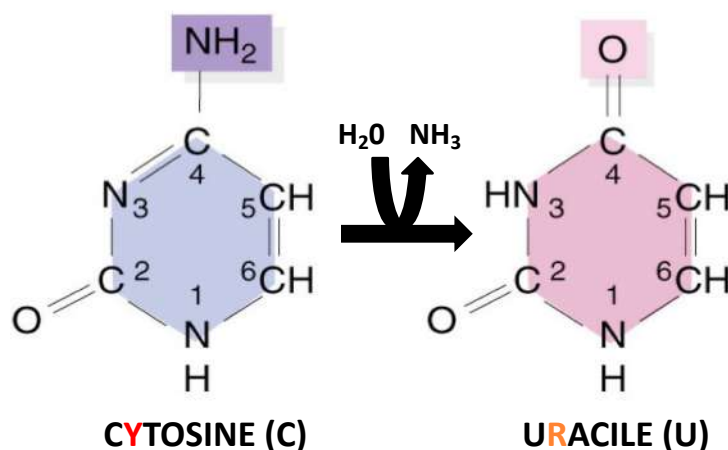
⇒ régulation **ÉPIGÉNÉTIQUE**



17

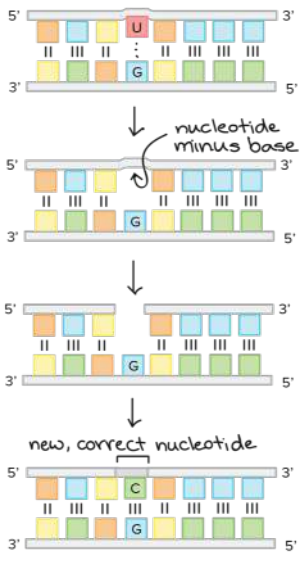
## ① Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

**Désamination oxydative** accidentelle de C en U



18

**1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES**



Conversion C en U  
par désamination


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

Elimination  
de la base

Elimination du  
nucléotide sans base

Remplacement par C  
(ADN-polymérase puis ligase)

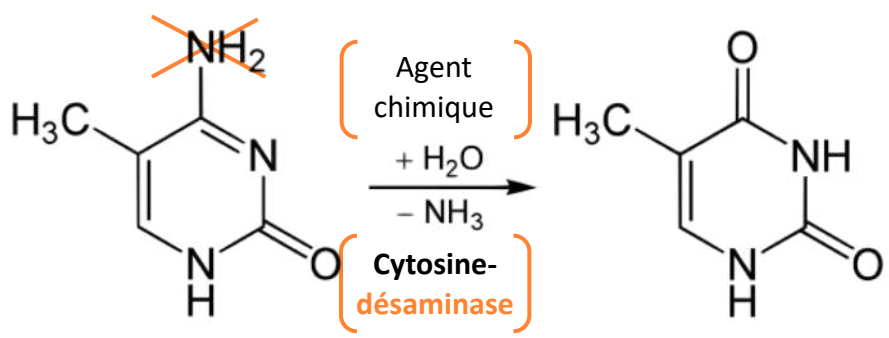
Voir cours  
Alexandre  
Janin UE2

19 

19


**1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES**

**DÉSAMINATION OXYDATIVE de la 5-meC**  
⇒ MUTATIONS

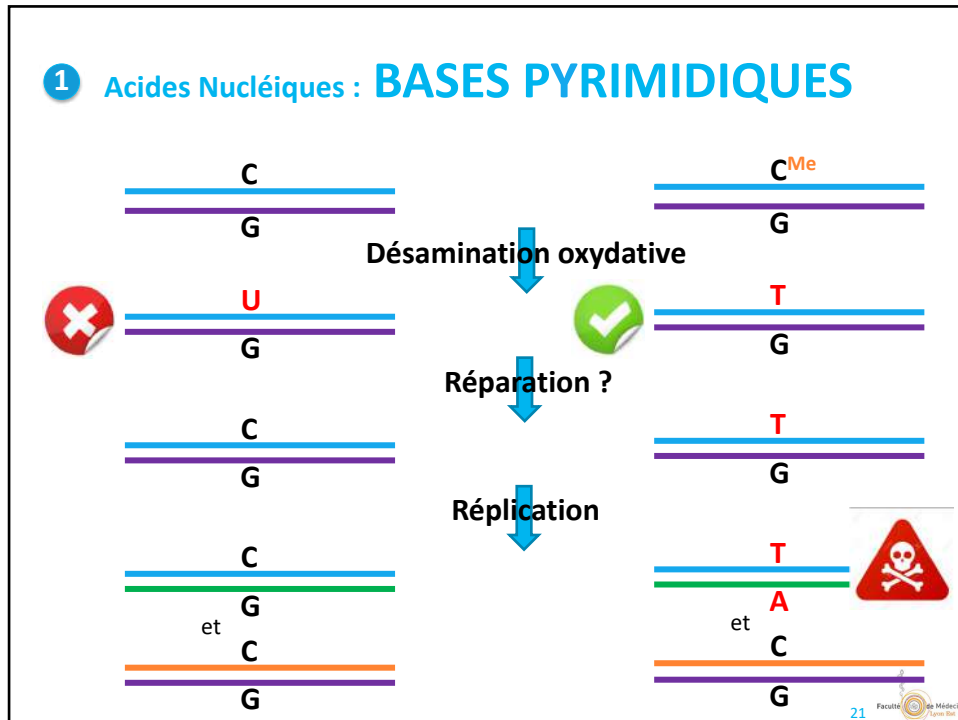


5-methyl-CYTOSINE  
(5-meC)

THYMINE (T)

20 

20



21

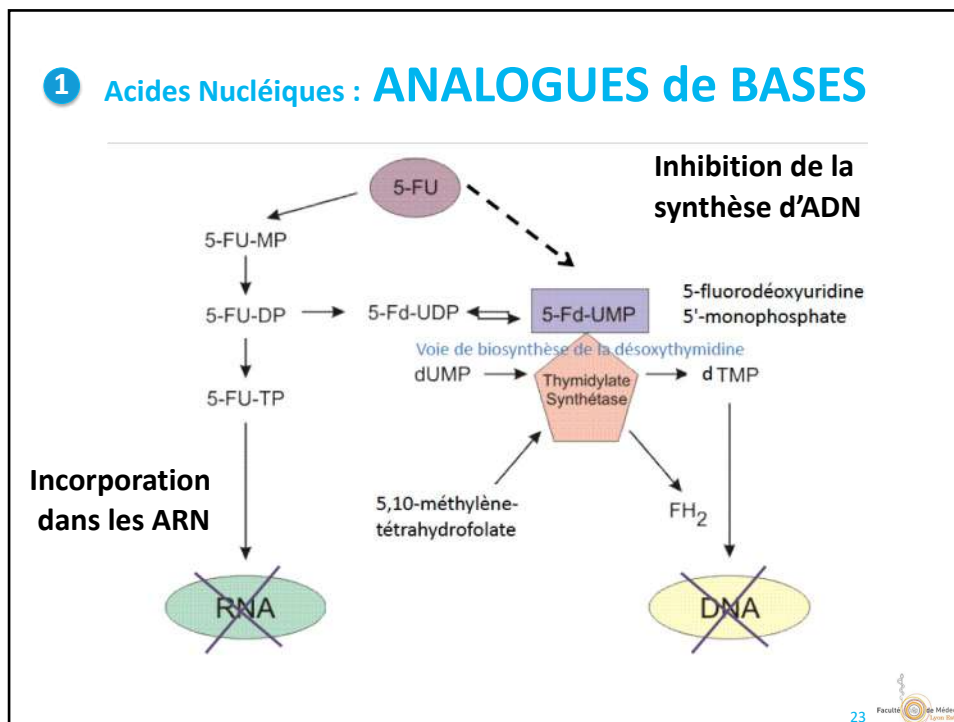
1 Acides Nucléiques : **ANALOGUES de BASES**

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

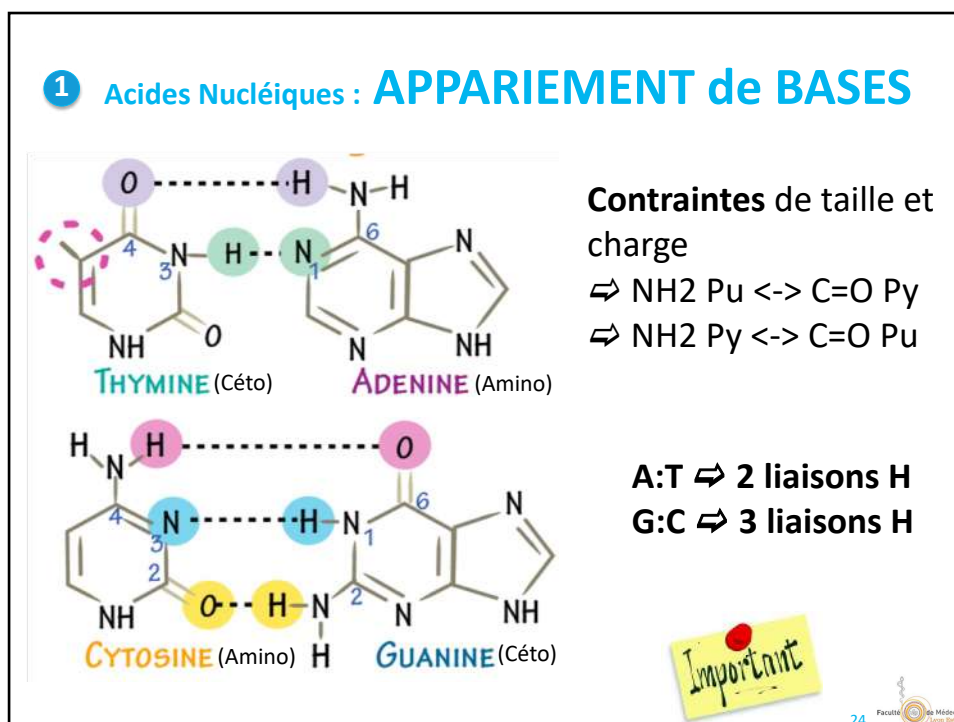
CHIMIOThERAPIE anti-cancéreuse (colon, pancréas, ...)

22 Faculté de Médecine Lyon-Sud

22

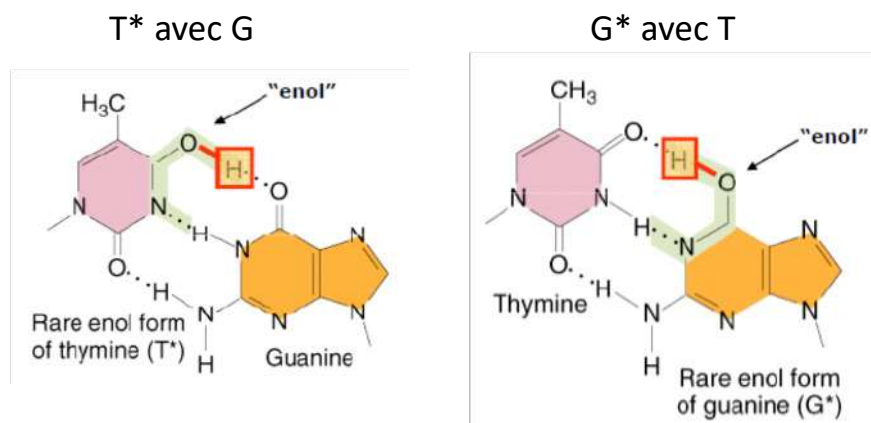


23



24

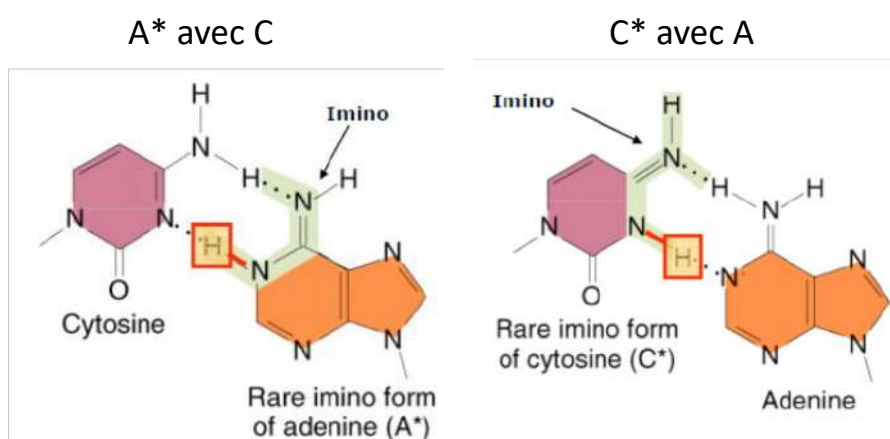
## 1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques



Appariement G:T

25

## 1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques

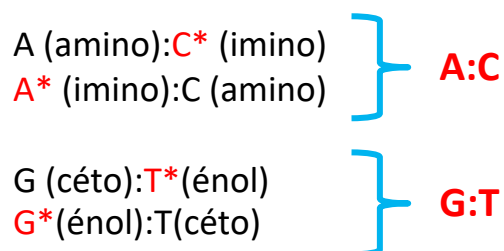


Appariement A:C

26

## 1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques

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



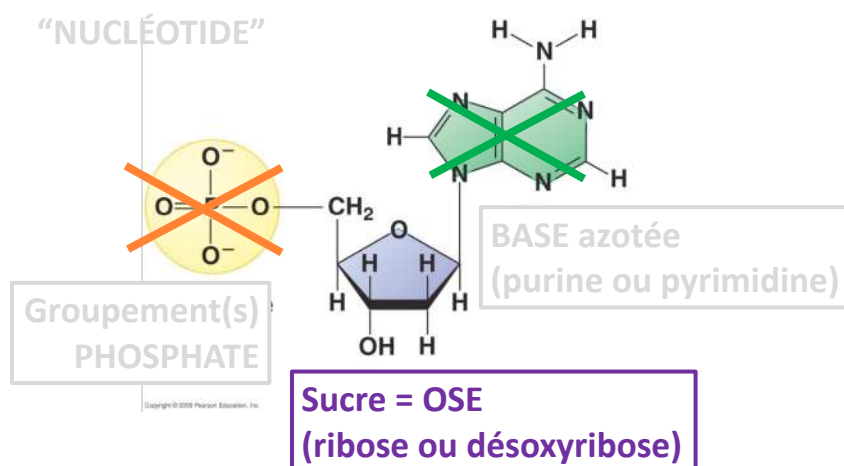
27

## 0 PLAN

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

28

## 1 Acides Nucléiques : OSES



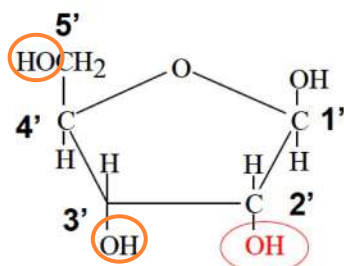
29

## 1 Acides Nucléiques : OSES

**Important**

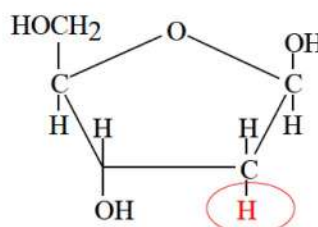
### Pentose

#### $\beta$ -D- ribose dans l'ARN

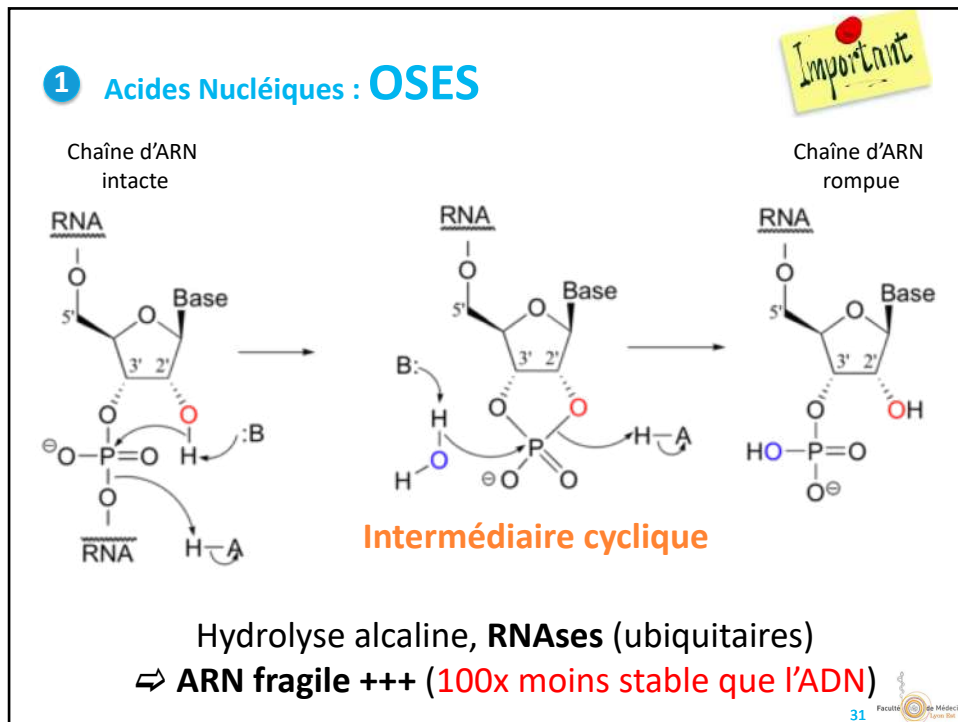


Liaison entre  
acides nucléiques

#### $\beta$ -D-2'-désoxyribose dans l'ADN



30



31

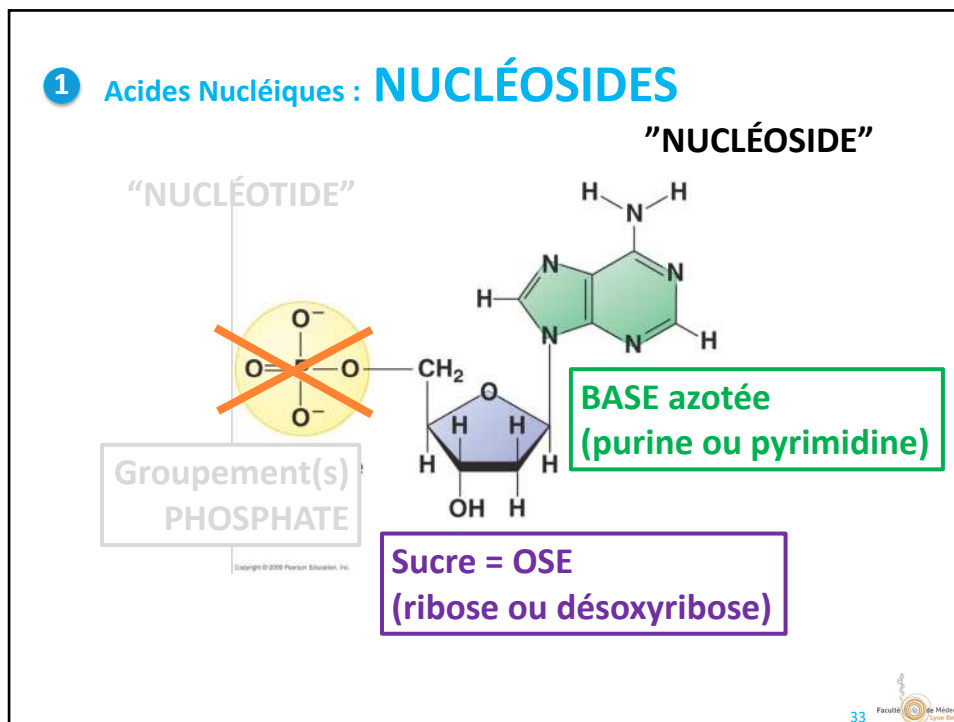
**0 PLAN**

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

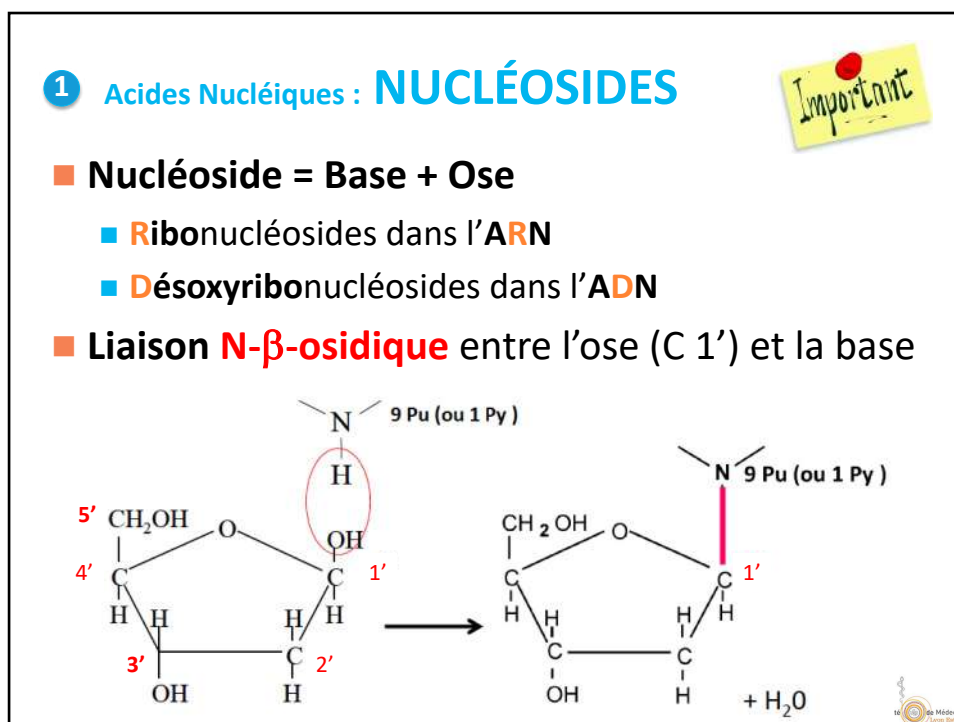
32 Faculté de Médecine Lyon-Sud

32

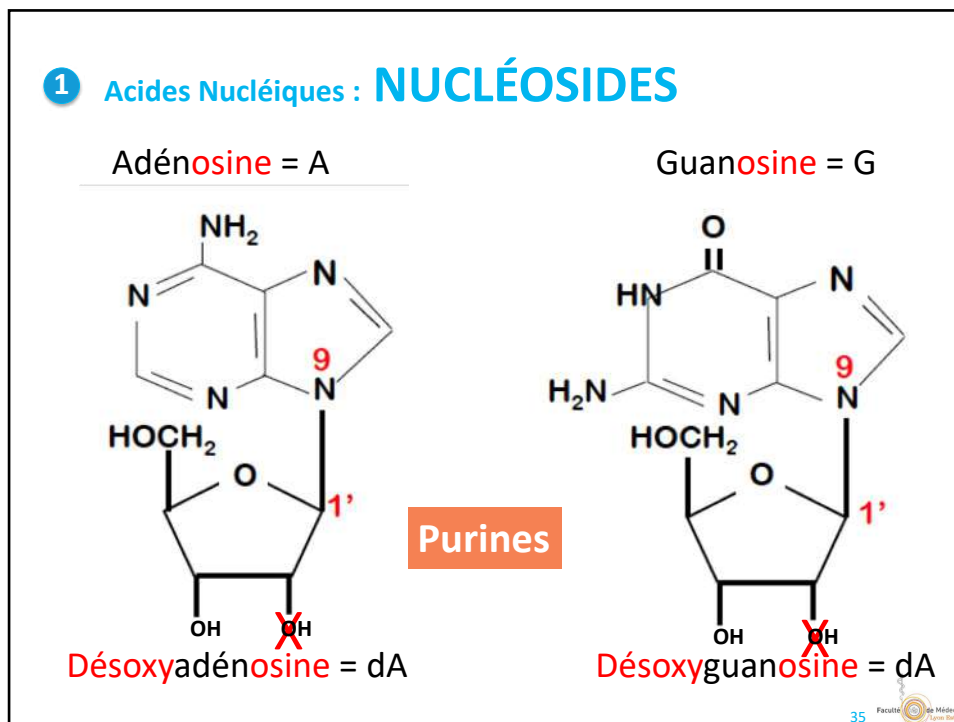




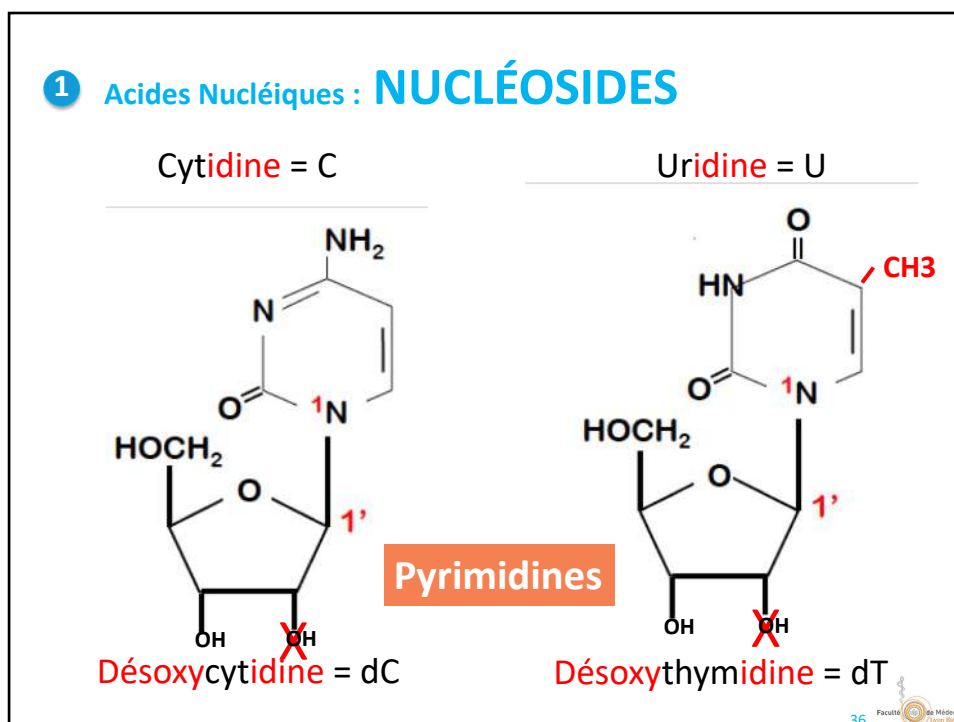
33



34



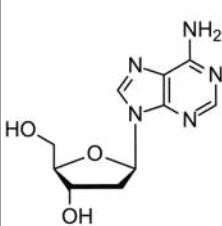
35



36

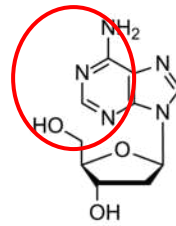
1 Acides Nucléiques : **NUCLÉOSIDES**

**Conformation**

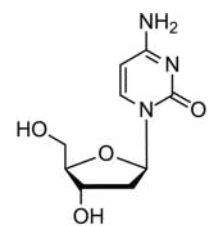


**ANTI**

deoxyadenosine (a purine nucleoside)

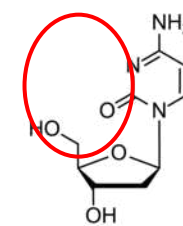


**SYN**



**ANTI**

deoxycytidine (a pyrimidine nucleoside)



**SYN**

**Conformation ANTI**  
 ⇒ moins d'encombrement stérique  
 ⇒ **ADN B**

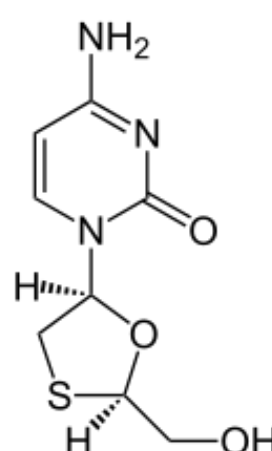
*Important*

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

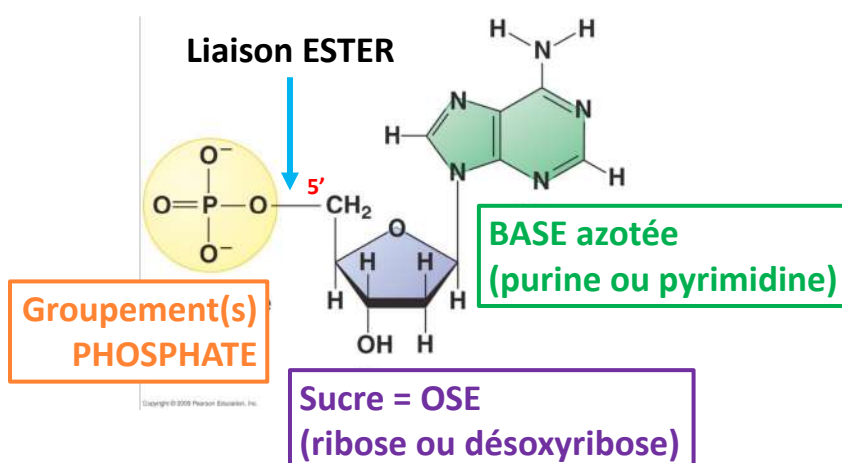
- Bases puriques et pyrimidiques
- Oses
- Nucléosides
- Nucléotides

### ■ L'ADN

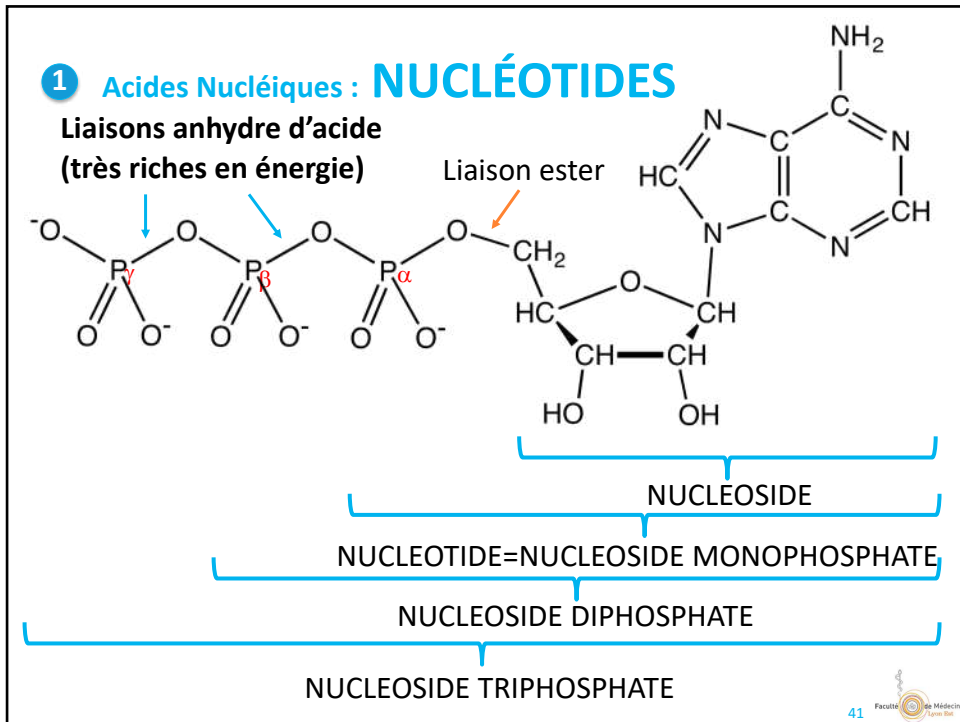
### ■ L'ARN

39

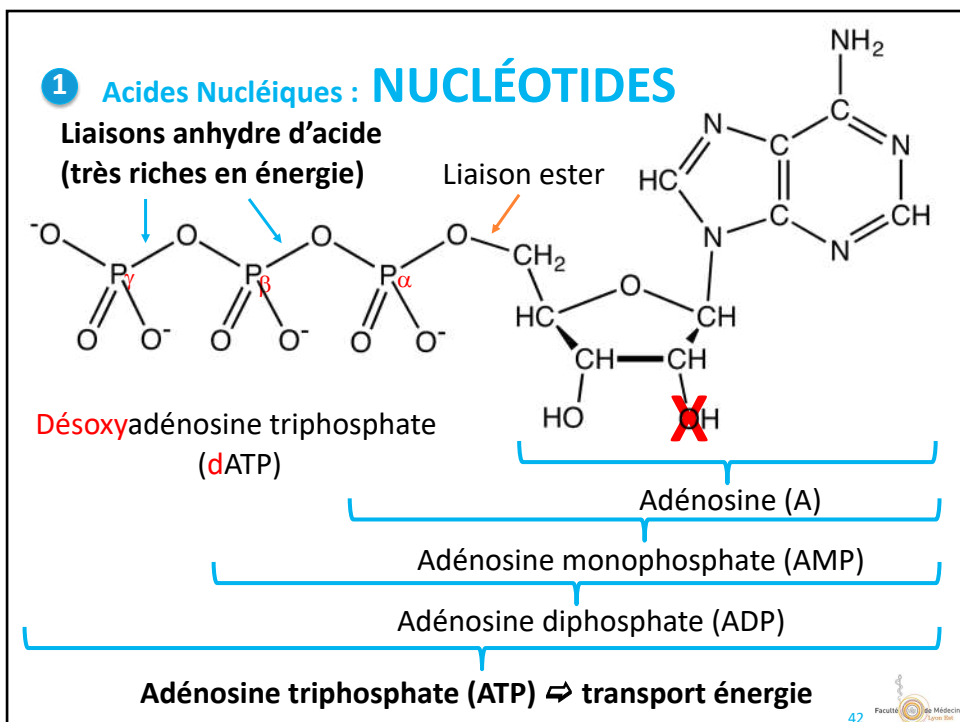
## 1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES



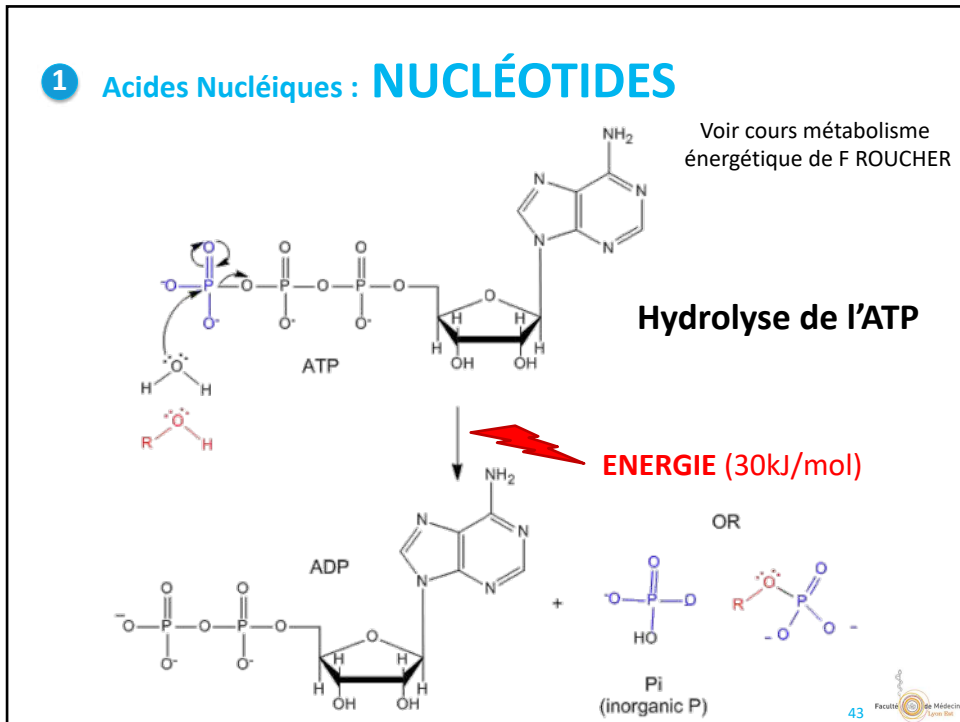
40



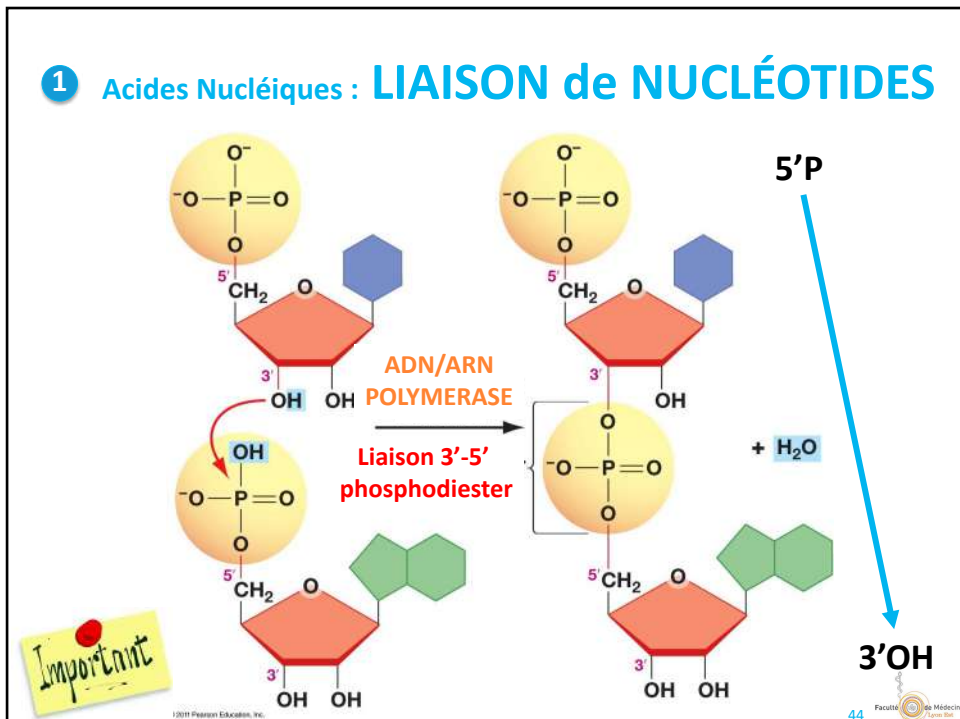
41



42



43



44

## Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur [wooclap.com](https://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

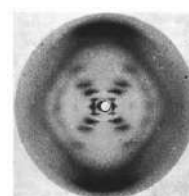
46 

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

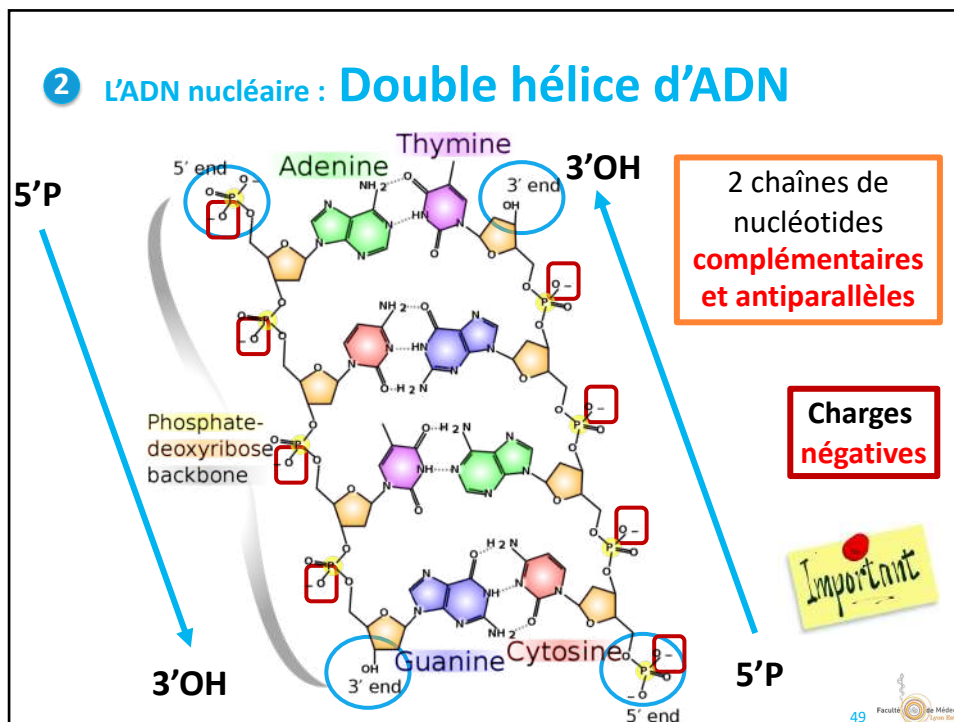
- **Bicaténaire non circulaire (chez l'Homme)**
  - Nucléaire
  - 46 chromosomes en G0 G1
- **Bicaténaire circulaire**
  - Mitochondries (Homme)
  - Chromosomes bactériens (pas de noyau)
  - Plasmides (ADN bactérien extra chromosomiques)



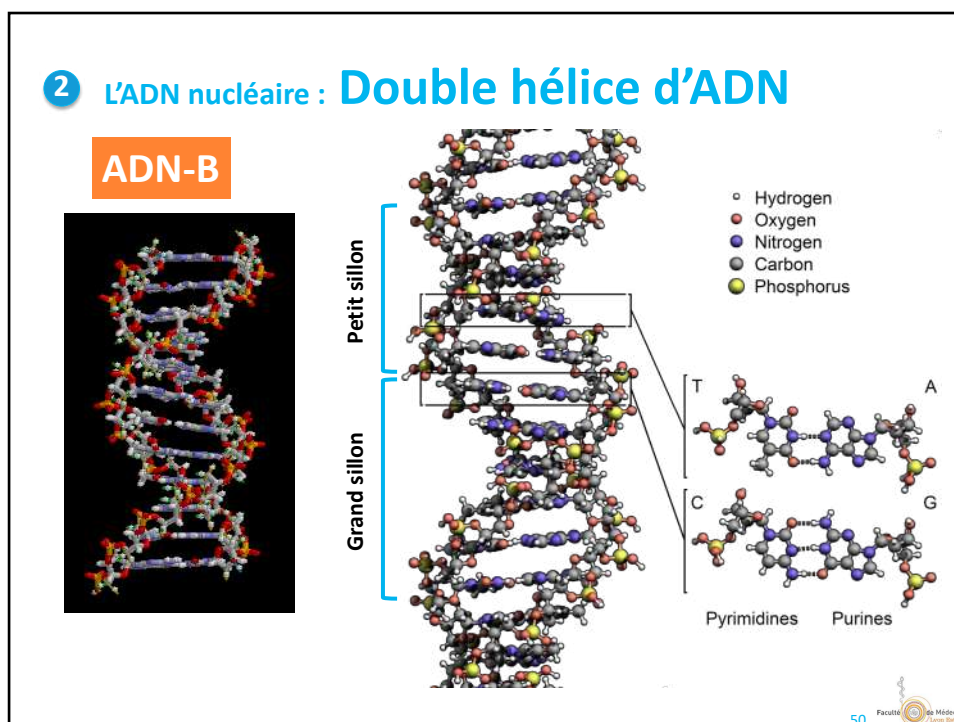
48 Faculté de Médecine Lyon-Sud

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

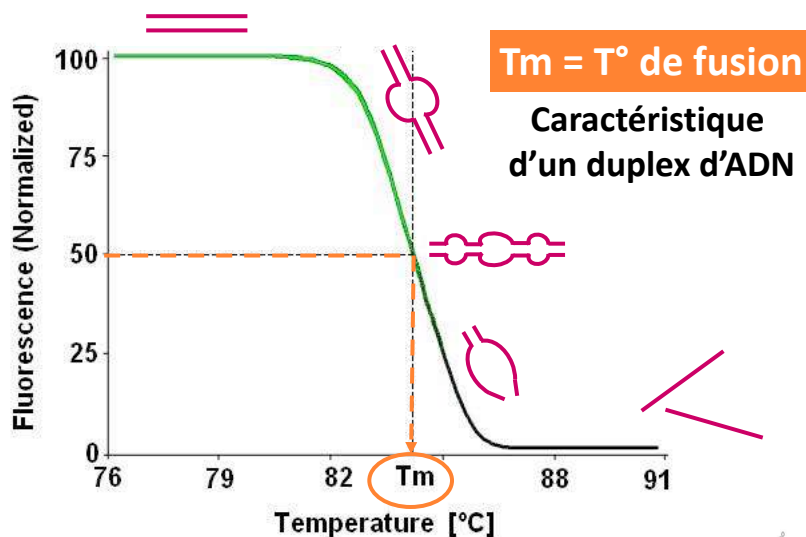
Supertours positifs

**Irinotécan**  
**Doxorubicine**

52

52

## 2 L'ADN nucléaire : Dénaturation



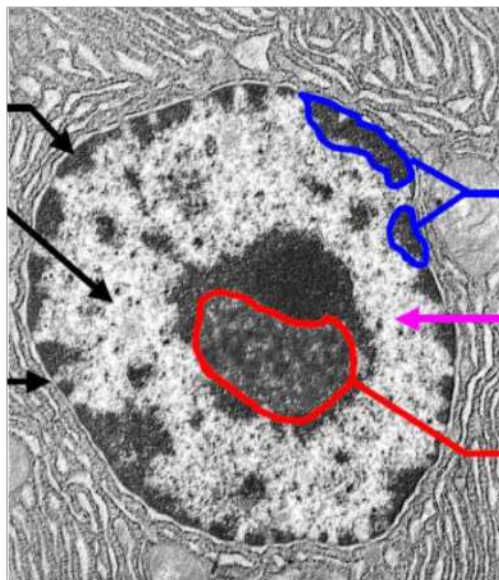
53

## 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

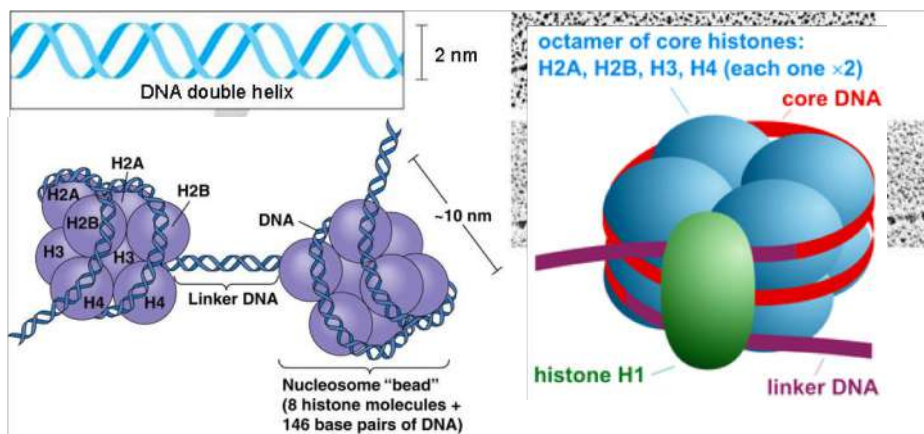
Nucléole Synthèse ARN  
ribosomiques

Important

55

## 2 L'ADN nucléaire : Nucléosomes

Voir cours de  
Laurent Schaeffer (UE5)

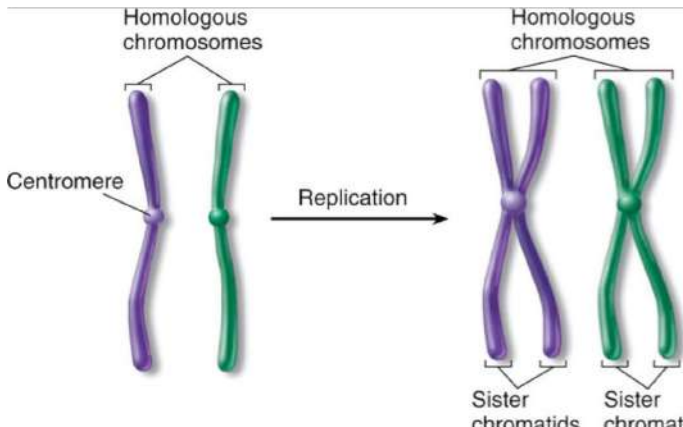


Enroulement de l'ADN (146bp) autour d'un octamère  
d'histones (2\*H3, 2\*H4 et 2\*H2A:H2B)

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

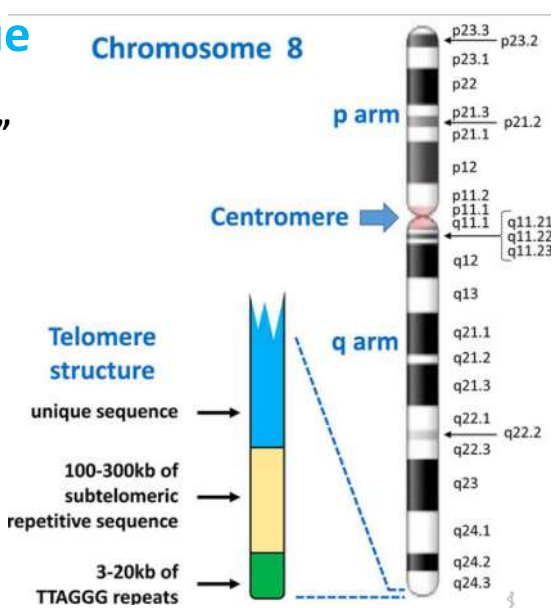
### Chromosome 8

p = bras court "petit"

q = bras long

Centromère

Télomères



58 Faculté de Médecine

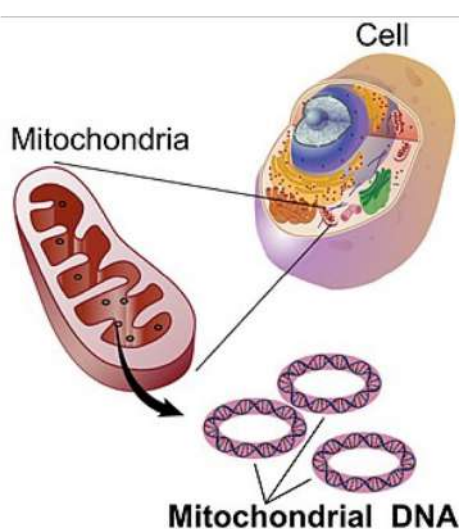
58

## 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](https://wooclap.com)
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**FXDKEG**

61 Faculté de Médecine Lyon-Sud

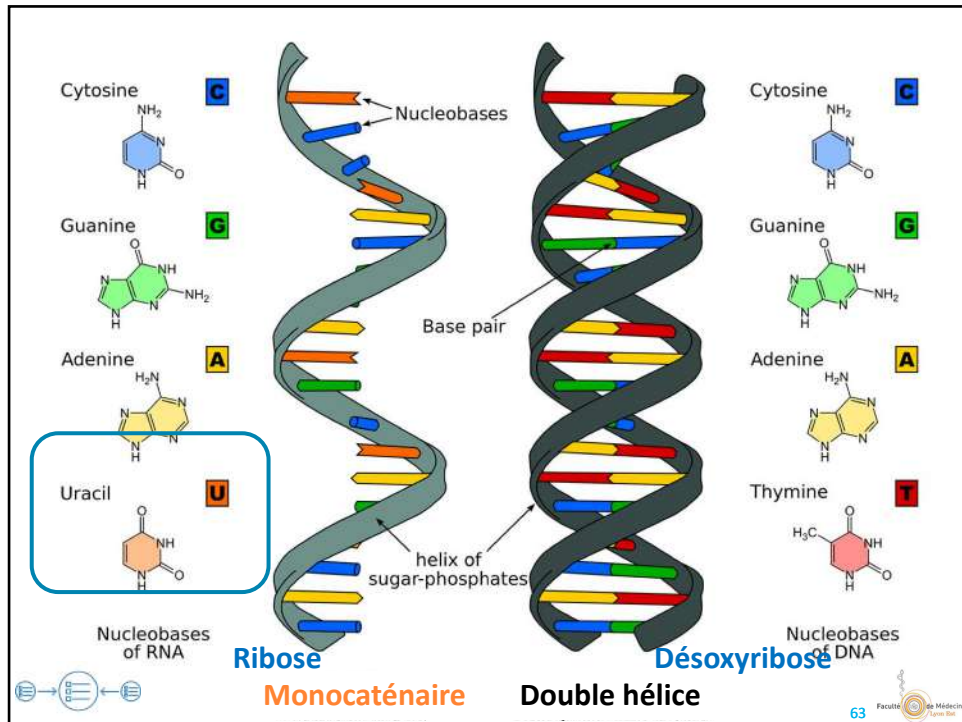
61

## 0 PLAN

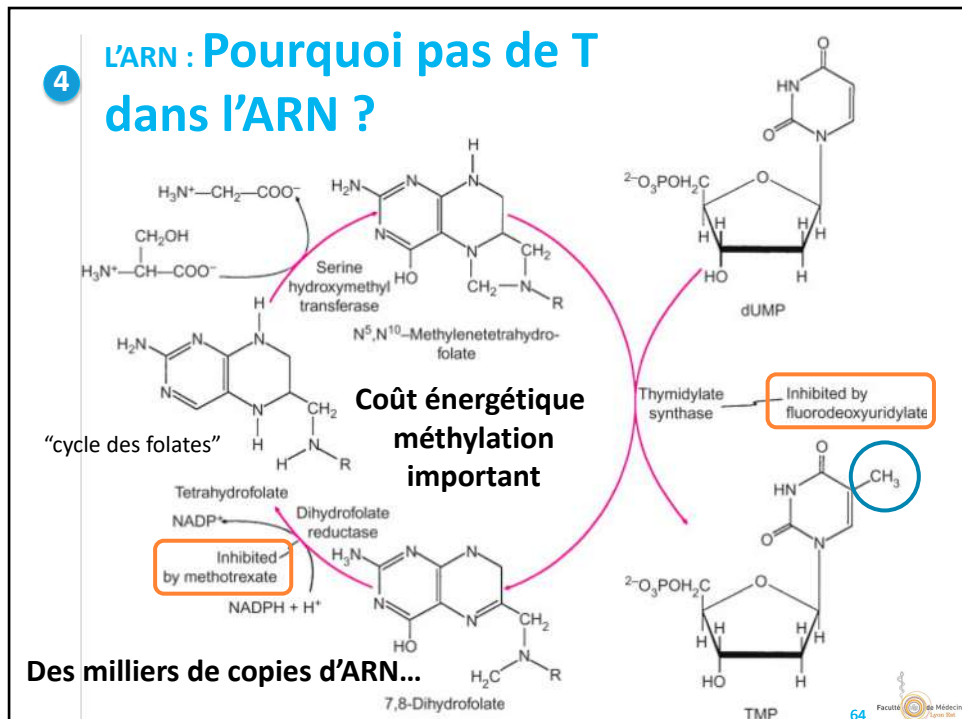
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- L'ARN
  - Structure
  - Diversité

62 Faculté de Médecine Lyon-Sud

62



63

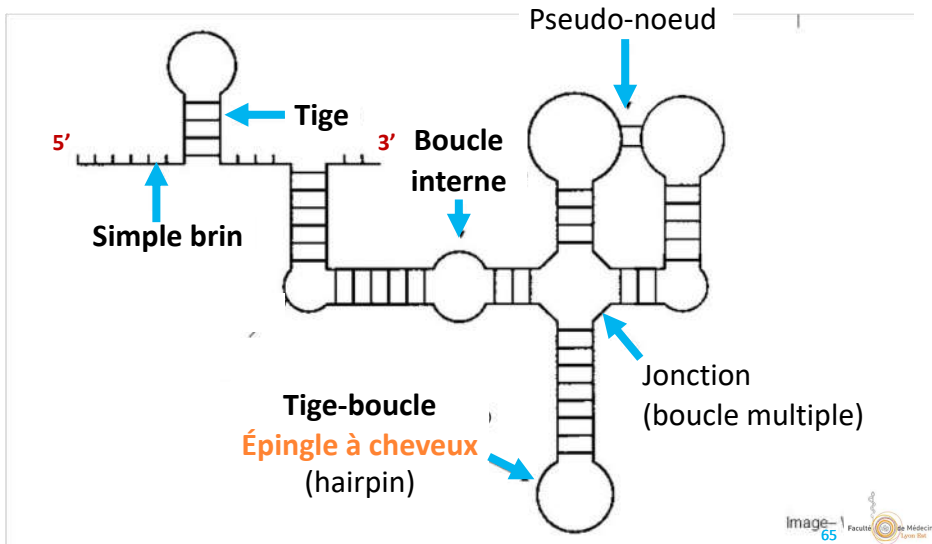


64



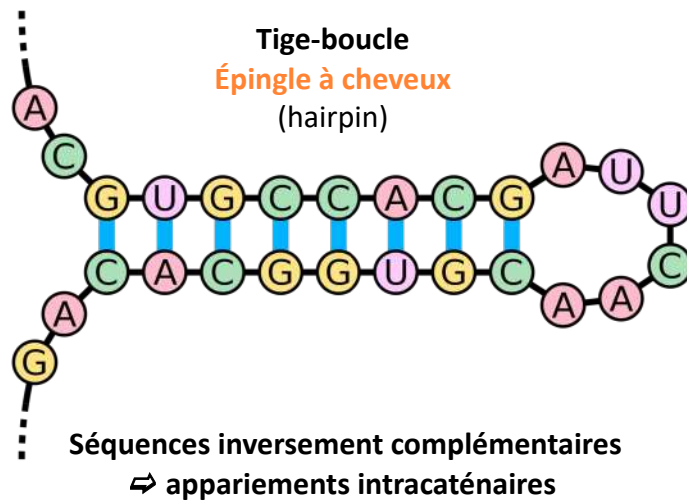
4 L'ARN : Structures secondaires

APPARIEMENTS INTERNES au sein d'un ARN simple brin



65

4 L'ARN : Structures secondaires



66

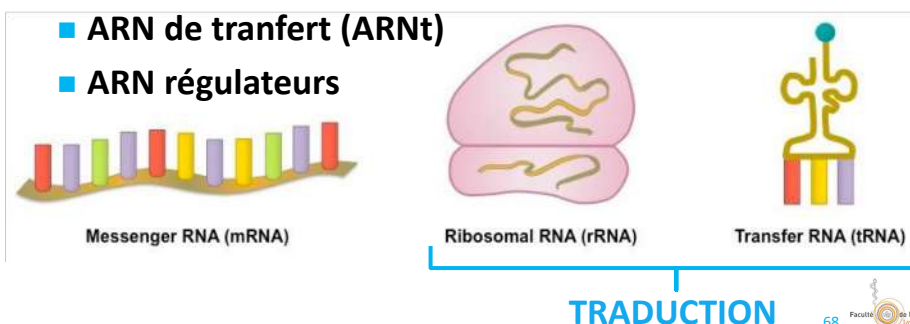
## 0 PLAN

- 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

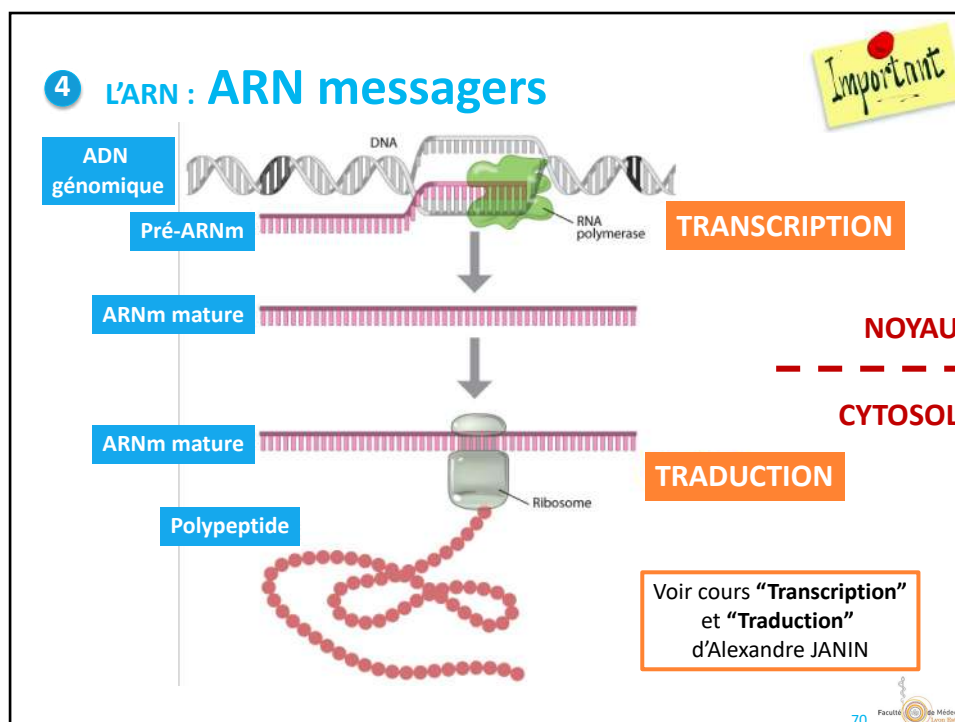


68

#### 4 L'ARN : ARN messagers

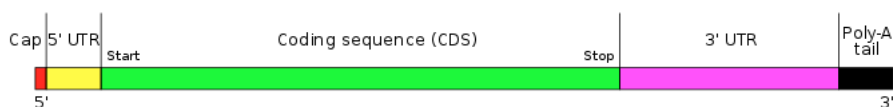
- 2% des ARN totaux
- **Transport de l'information génétique** de l'ADN nucléaire vers les ribosomes (cytosol)
- **Rapidement produits et dégradés**  $\Rightarrow$  durée de vie de qqs minutes à qqs jours
- **Amplification de l'information**
  - Nombreuses copies d'ARNm à partir d'un gene
  - Un ARNm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

69



70

#### 4 ARNm : Structure d'un ARNm mature

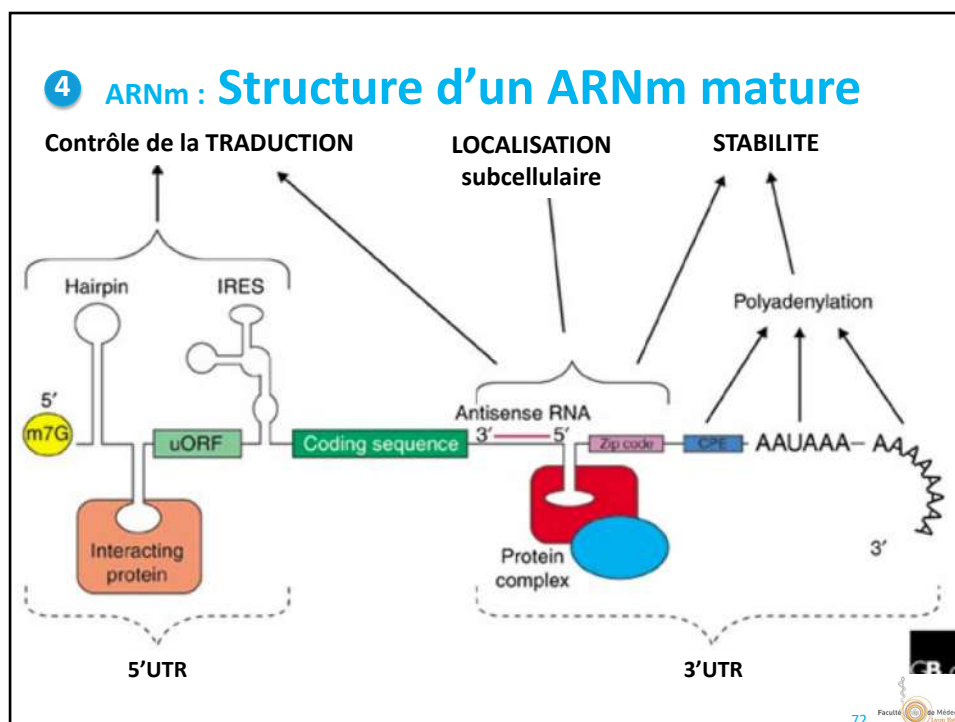


- **Coiffe ("Cap") en 5'** ⇒ stabilité
- **5'UTR (UnTranslated Region)** = région non traduite ⇒ Régulation
- **Séquence codante (CDS, CoDing Sequence)** = traduite en protéine
- **3'UTR** ⇒ localisation, régulation et stabilité
- **Queue poly-A en 3'** ⇒ stabilité

Important

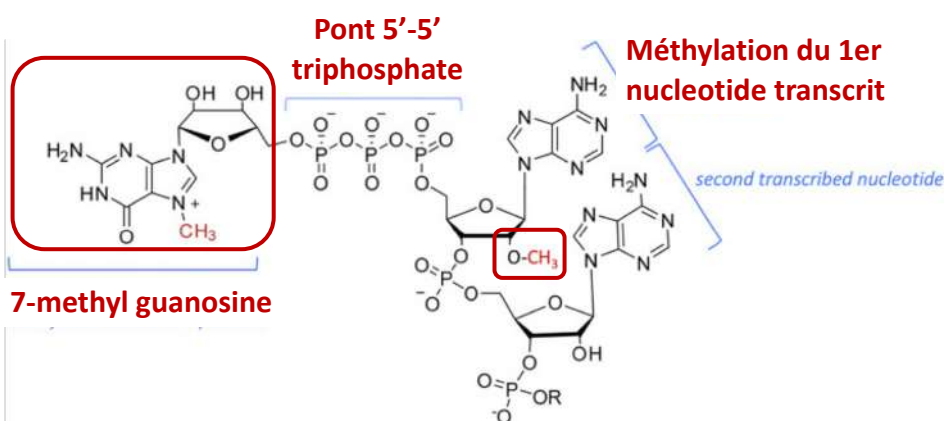
71

#### 4 ARNm : Structure d'un ARNm mature



72

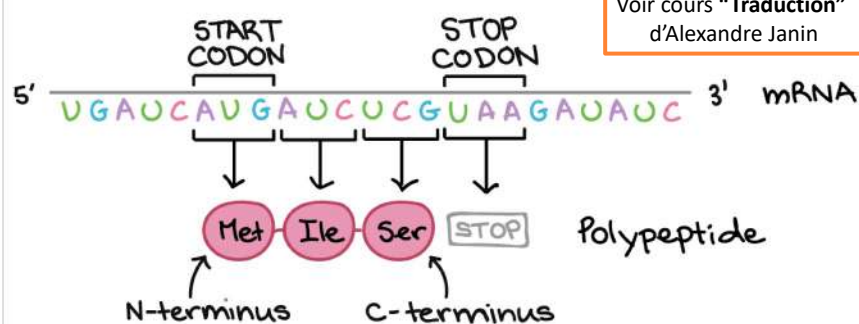
#### 4 ARNm : Coiffe 5' des ARNm



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

73

#### 4 ARNm : Région codante



- **Triplet de nucléotides = 1 codon**  $\Rightarrow 4^3 = 64$  codons
  - 61 codons  $\Rightarrow$  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)

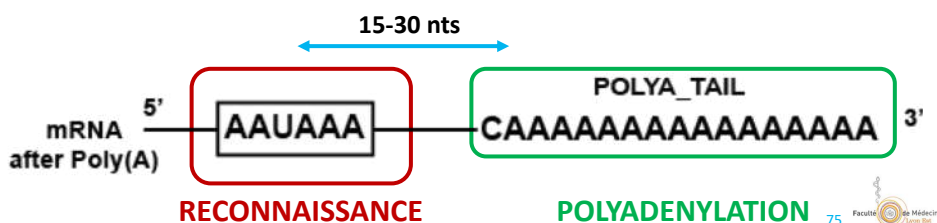
74

#### 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



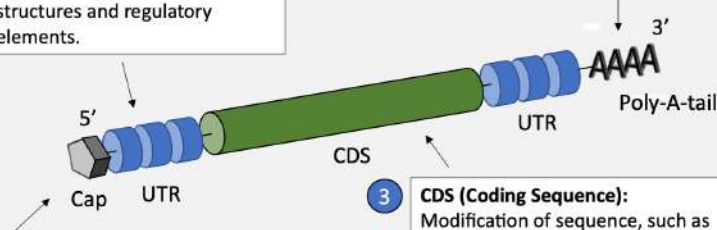
2 UTR's: translational efficiency is regulated by their length, structures and regulatory elements.

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.

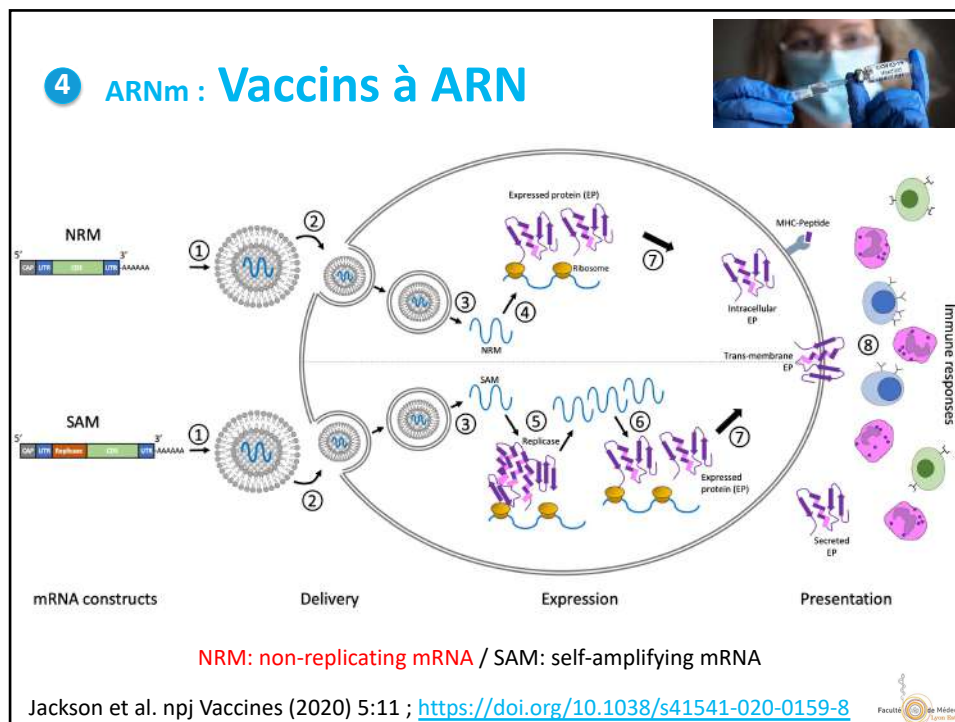
3 CDS (Coding Sequence): Modification of sequence, such as codon optimization, have contributed to improved expression.

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

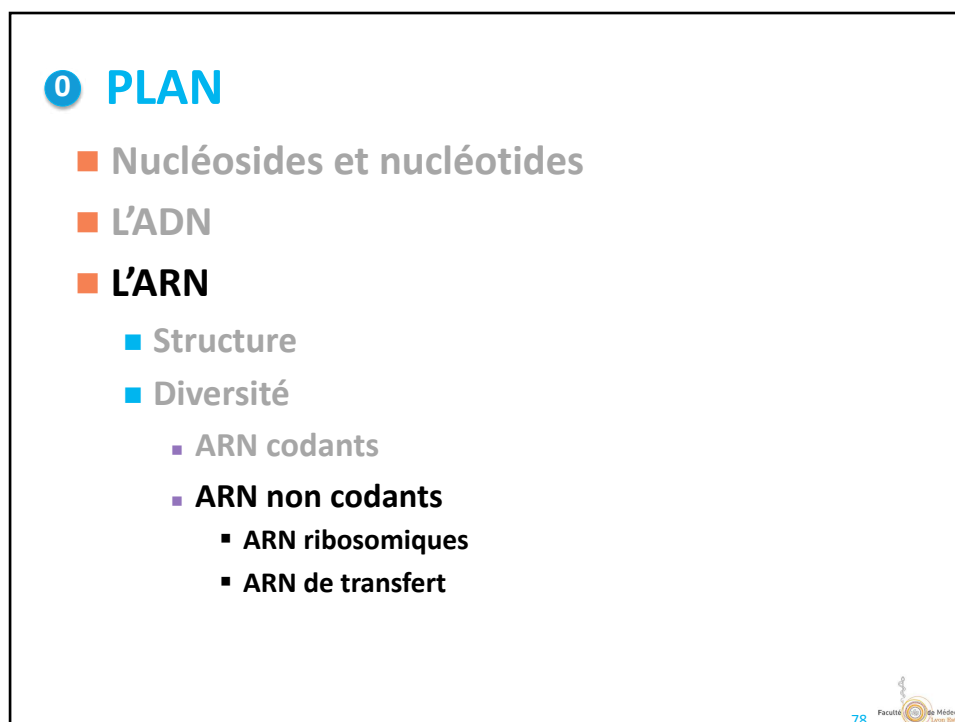


Jackson et al. npj Vaccines (2020) 5:11 ; <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>

76



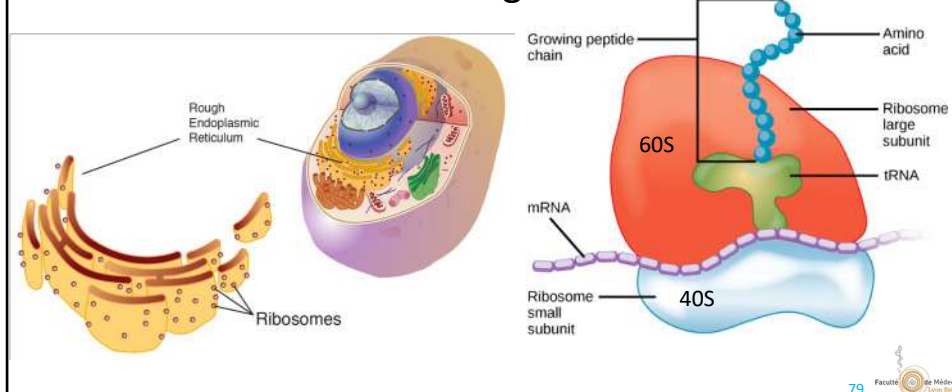
77



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**

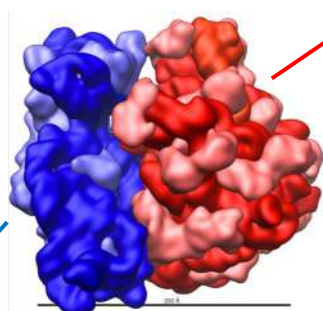


79

## 4 ARN : Ribosomes

Voir cours "Traduction"  
d'Alexandre Janin

Chez les Eucaryotes :



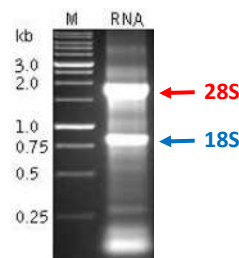
### Grande sous-unité 60S

- 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

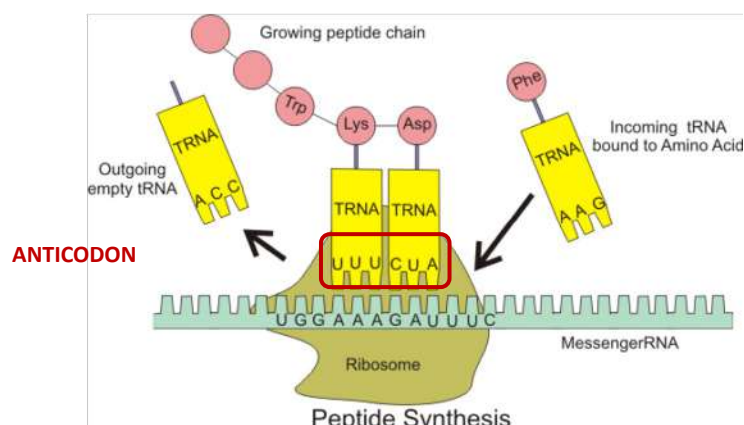
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- L'ARN
  - Structure
  - Diversité
    - ARN codants
    - ARN non codants
      - ARN ribosomiques
      - ARN de transfert

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

**4 L'ARN : ARN de transfert**

- Forme de feuille de trèfle et structure 3D en L

Liaison Ester sur CCA en 3'

Acide Aminé

Riche en pseudo-U et riboT

tRNA molecule

Intramolecular base-pairing

Riche en dihydro-U

Anticodon

mRNA 5'—G-C-C—3'  
Codon

83 Faculté de Médecine

83

**4 L'ARN : ARN de transfert**

- 16% des ARN totaux
- Très nombreux nucléosides atypiques: ribothymidine, dihydrouridines (D), pseudo-uridines ( $\psi$ ), bases méthylés, inosine...

Pseudouridine

Dihydrouridine

5-methyluridine = ribothymidine

84 Faculté de Médecine

84

## Posez vos questions pendant le cours



- 1 Allez sur [wooclap.com](https://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](https://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