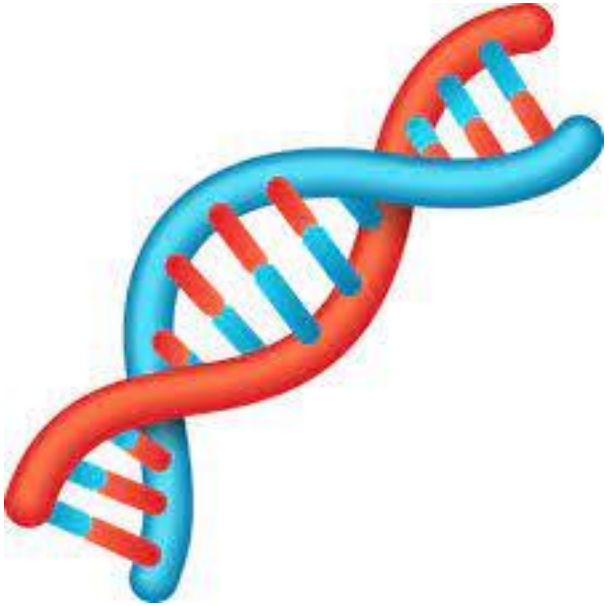
UNIVERSITÉ DE LYON

Faculté de Médecine Lyon Est

ACIDES NUCLEIQUES

Pr Jonathan LOPEZ



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

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

Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

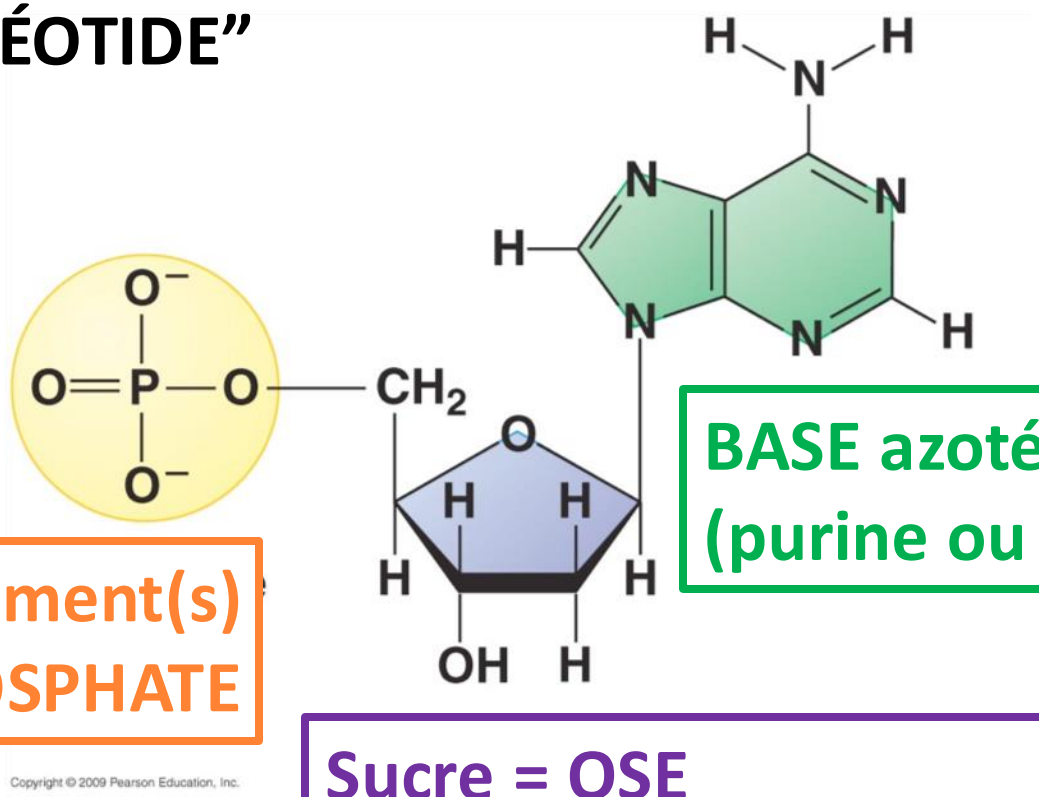
0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : STRUCTURE

“NUCLÉOTIDE”



BASE azotée (purine ou pyrimidine)

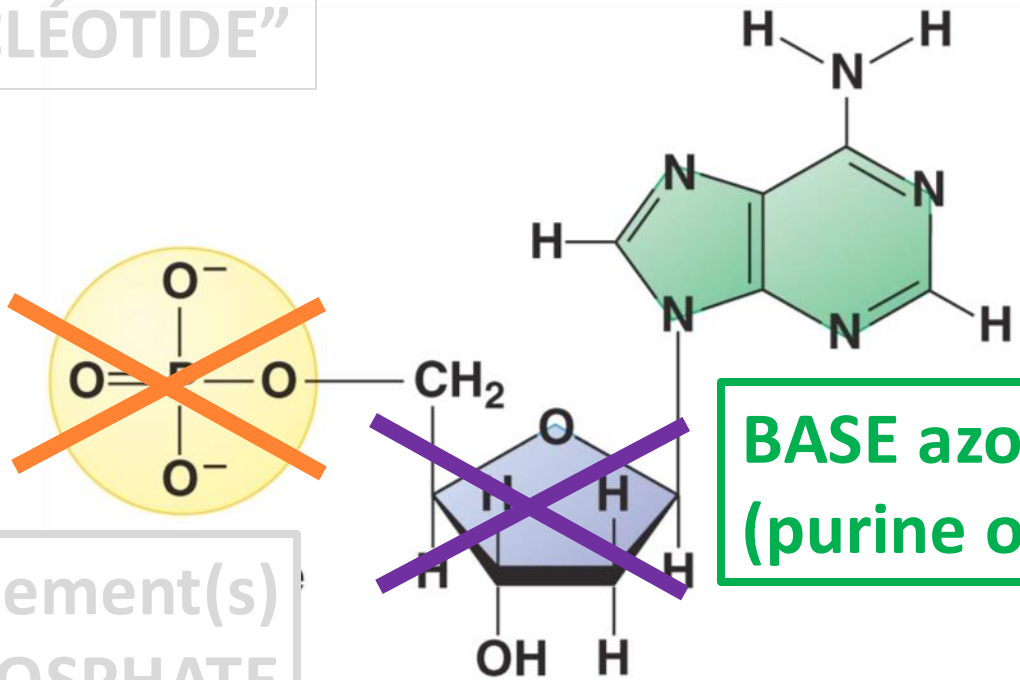
Groupement(s) PHOSPHATE

Sucre = OSE (ribose ou désoxyribose)

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : BASES azotées

“NUCLÉOTIDE”



BASE azotée
(purine ou pyrimidine)

Groupement(s)
PHOSPHATE

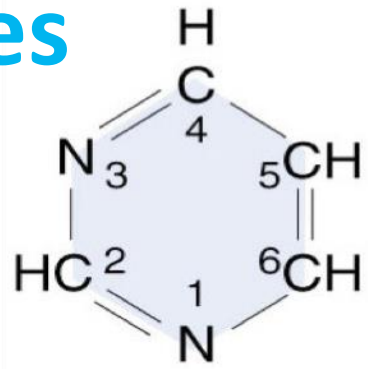
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Sucre = OSE
(ribose ou désoxyribose)

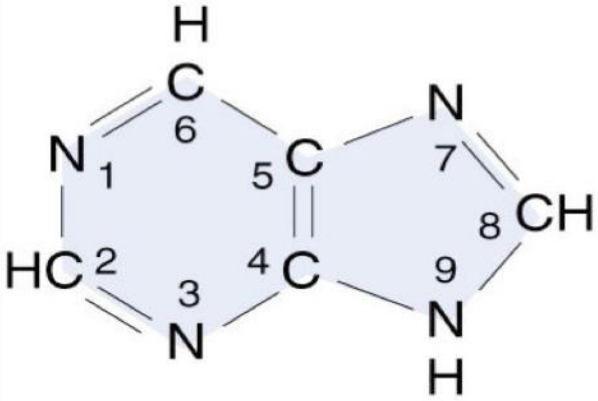
Faculté de Médecine Lyon Est

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**



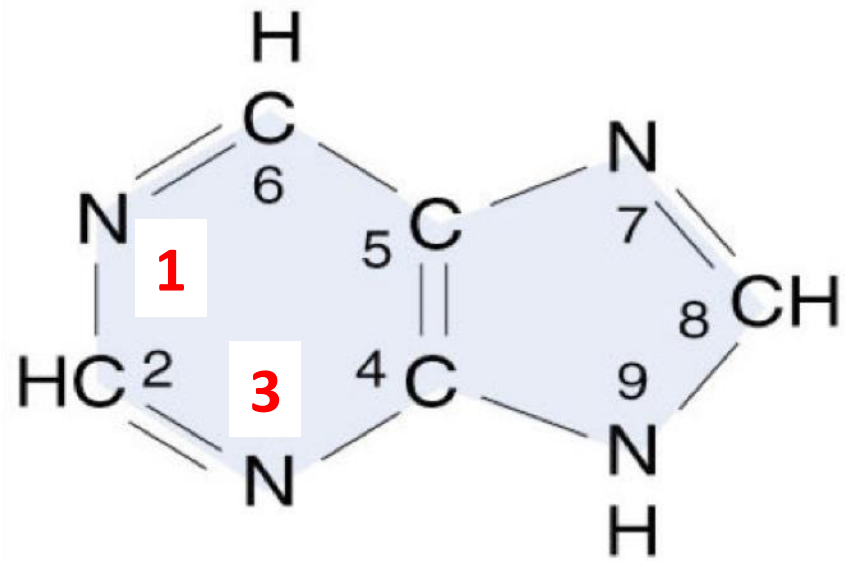
Pyrimidine

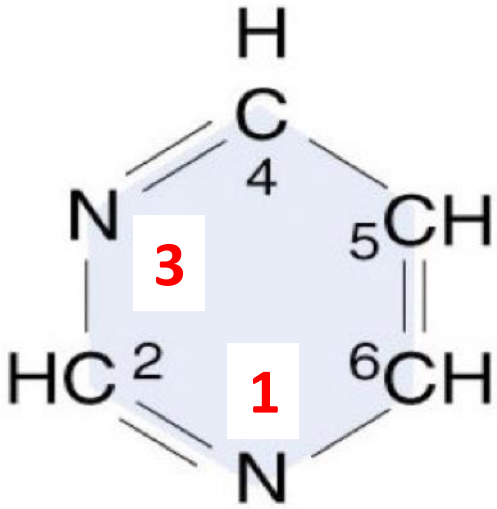


Purine

© 2010 Pearson Education, Inc.

1 Acides Nucléiques : BASES azotées

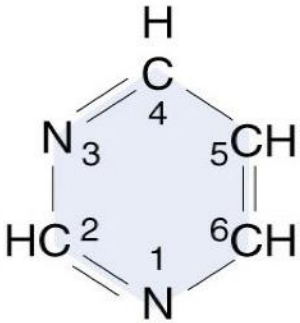




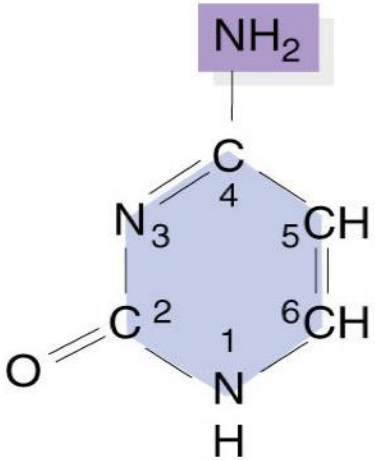
Pyrimidine

Purine = Pyrimidine + Imidazole

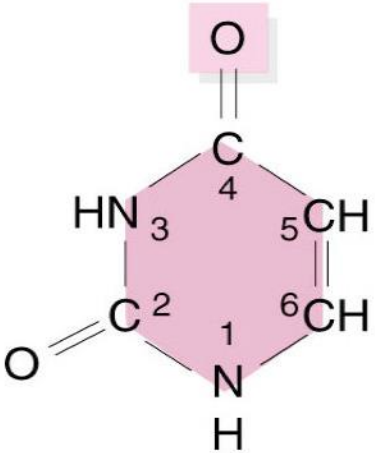
1 Acides Nucléiques : BASES azotées



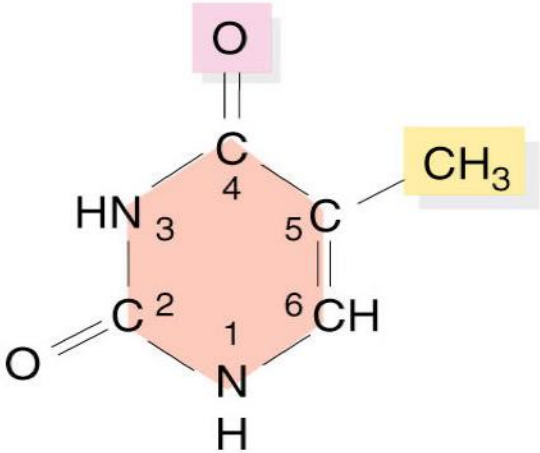
PYRIMIDINE



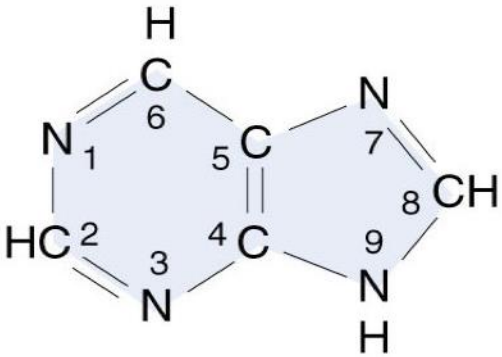
CYTOSINE (C)



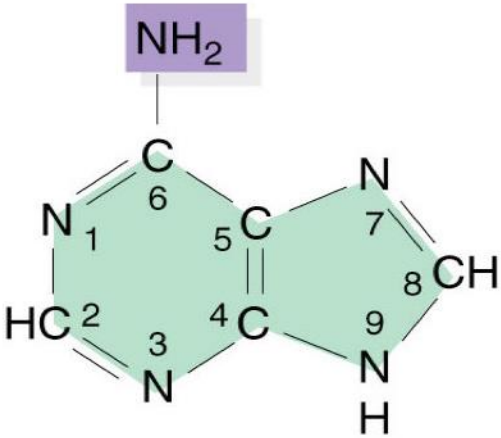
URACILE (U)
⇨ dans l'ARN



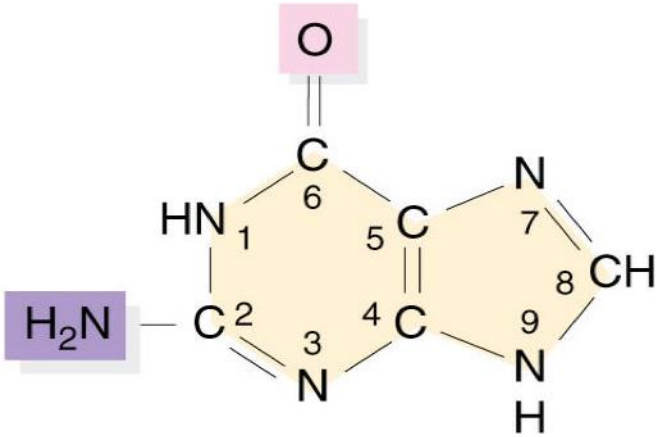
THYMINE (T)
⇨ dans l'ADN



Purine



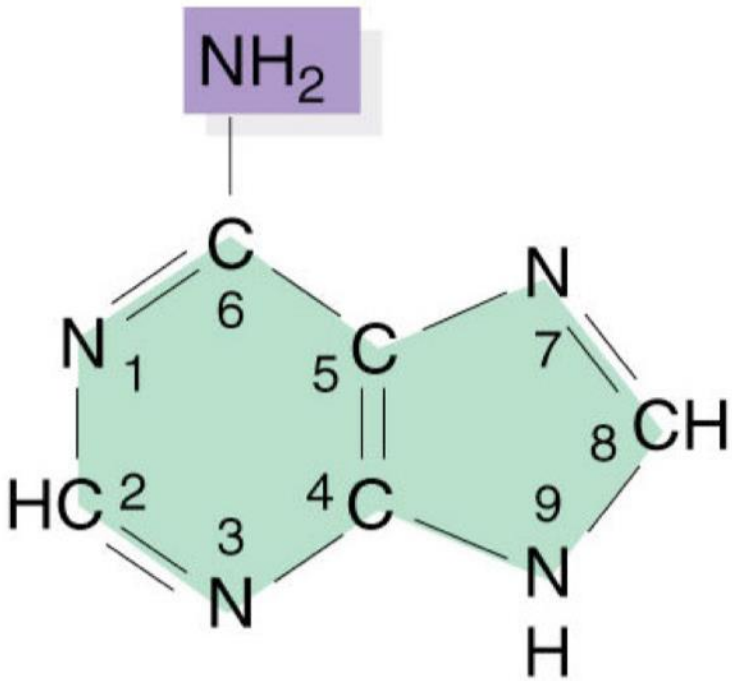
Adenine (A)



Guanine (G)

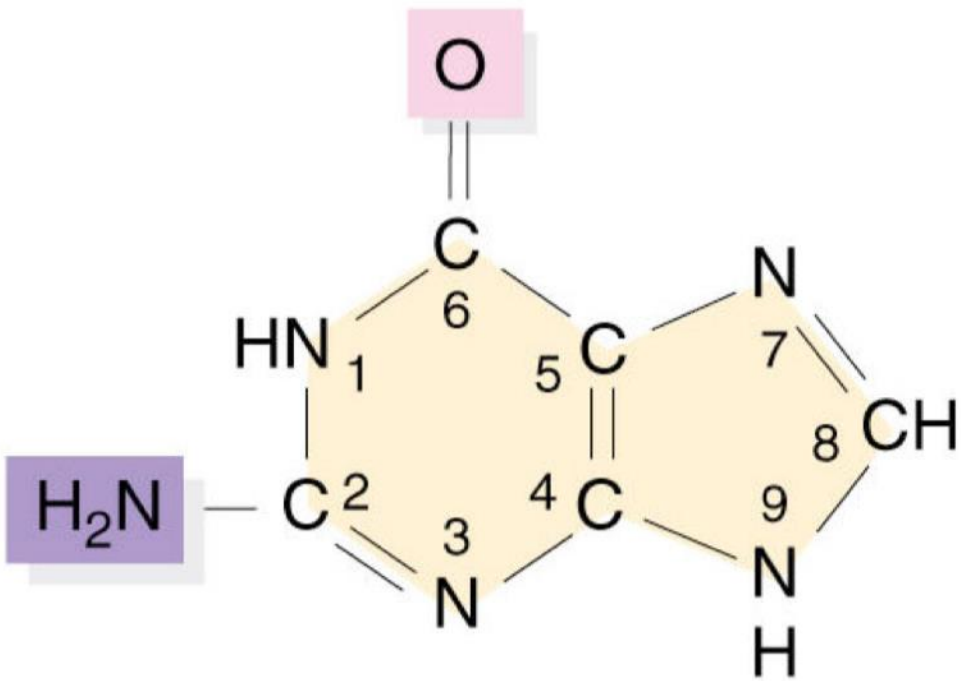
© 2010 Pearson Education, Inc.

1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES



ADENINE (A)

6-aminopurine

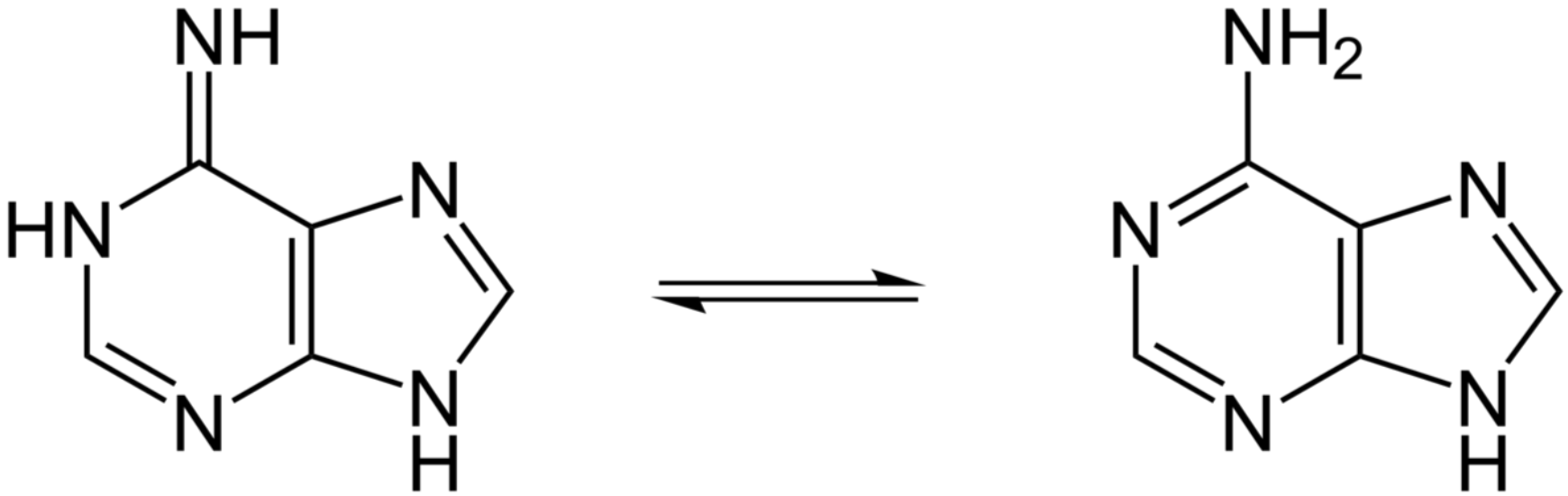


GUANINE (G)

2-amino-6-oxopurine

1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES

TAUTOMÈRES de l'ADÉNINE



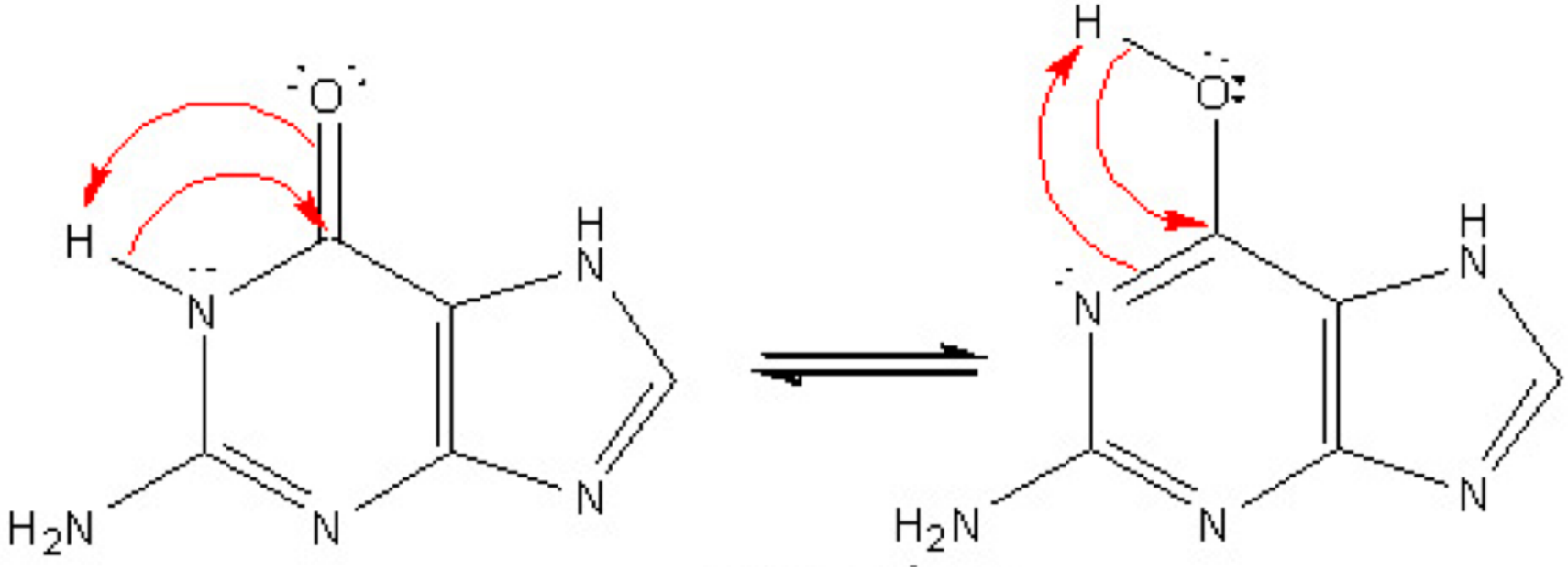
Forme **IMINO**
(rare)

Forme **AMINO**
(courante)

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : BASES PURIQUES

TAUTOMÈRES de la GUANINE

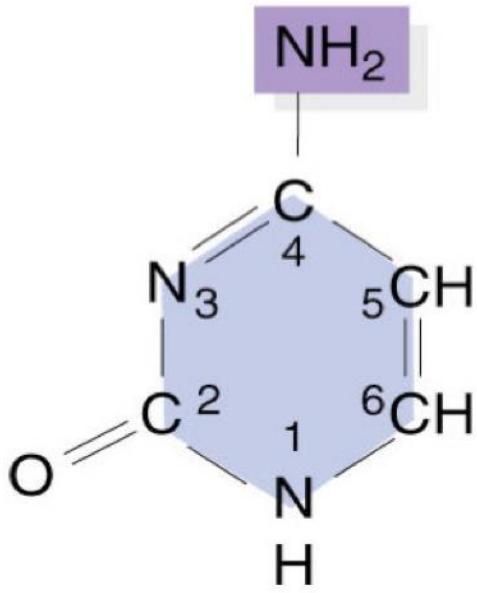


Forme **CÉTO** = lactame (**courante**)

Forme **ÉNOL** = lactime (**rare**)

1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

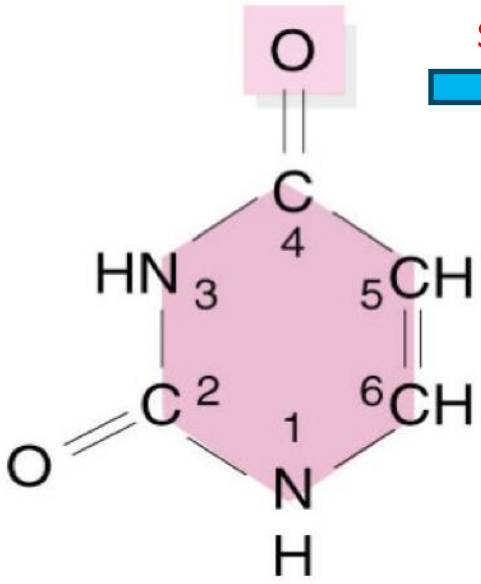
ADN et ARN



CYTOSINE (C)

4-amino-
2-oxopyrimidine

ARN

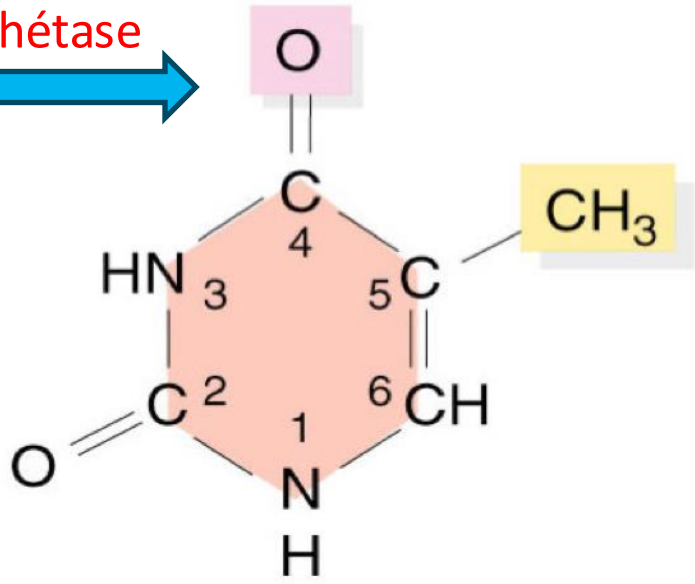


URACILE (U)

2,4-dioxopyrimidine

Thymidylate synthétase

ADN

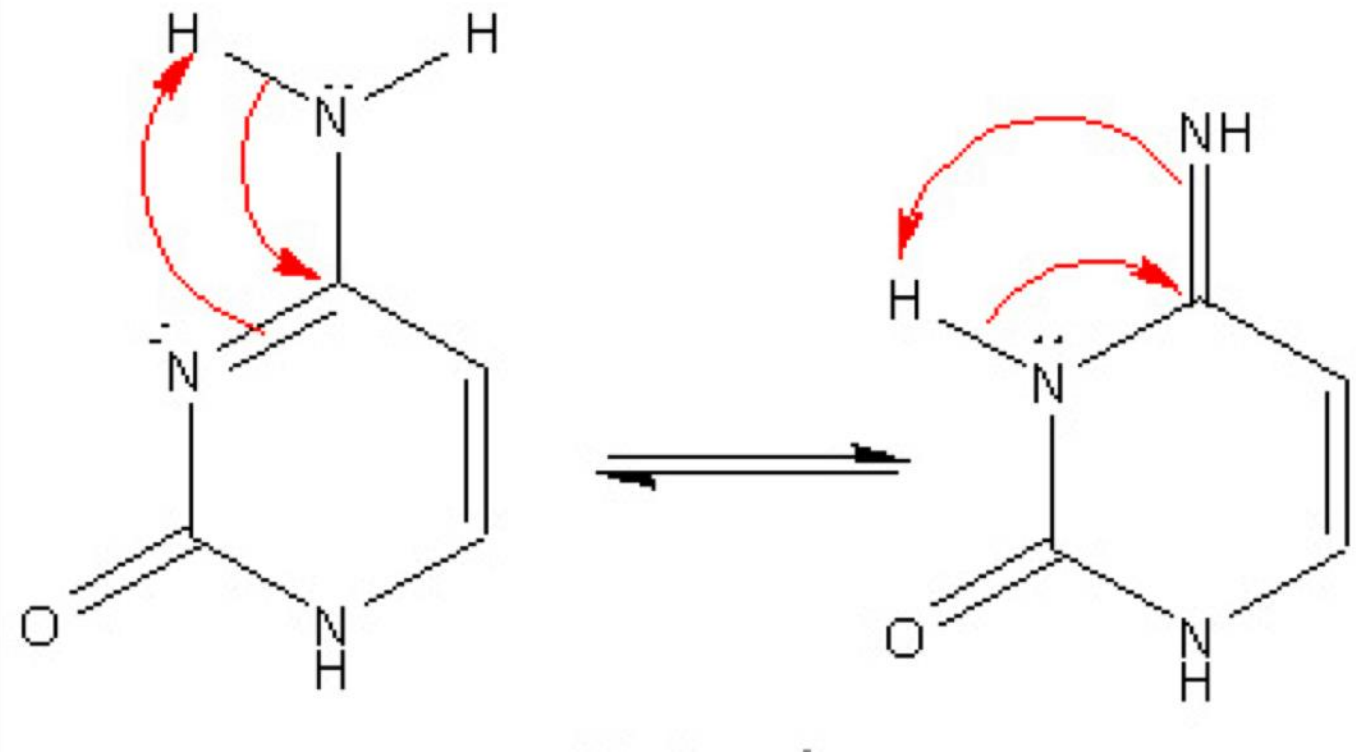


THYMINE (T)

5-méthyl-
2,4-dioxopyrimidine
= 5-méthyluracile

1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

TAUTOMÈRES de la CYTOSINE

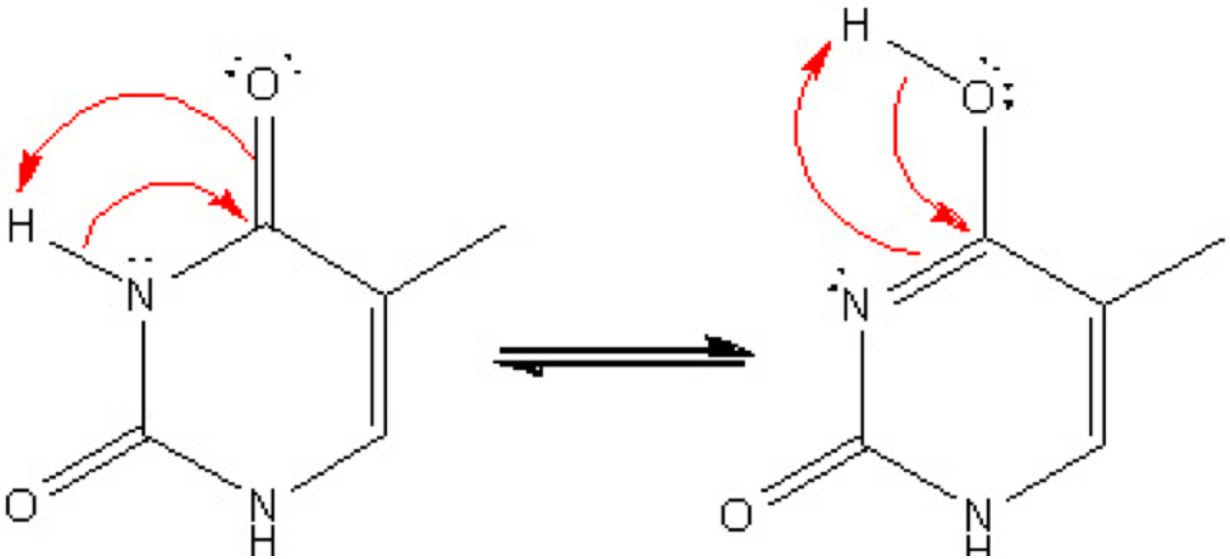


Forme **AMINO** (**courante**)

Forme **IMINO** (**rare**)

1 Acides Nucléiques : BASES PYRIMIDIQUES

TAUTOMÈRES de la THYMINE

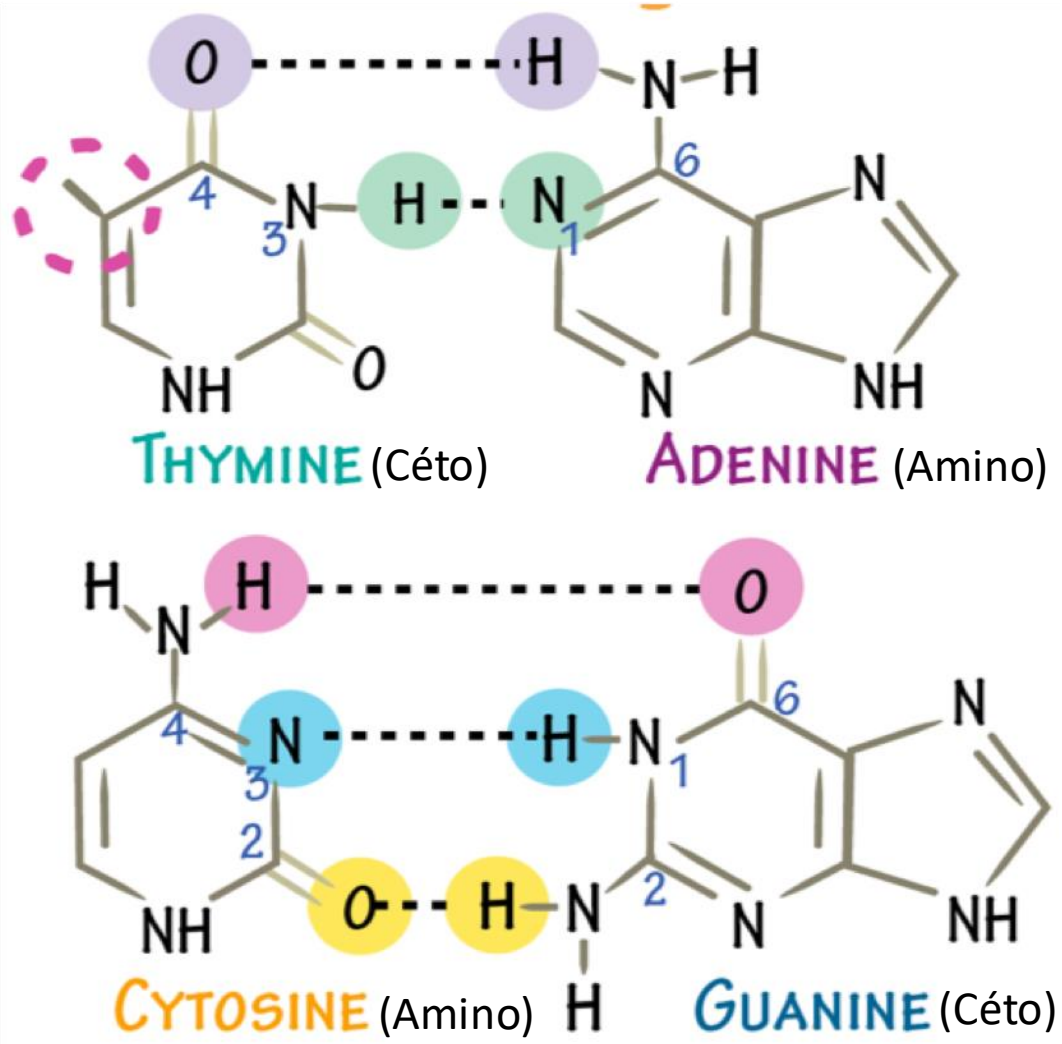


Forme **CÉTO** (**courante**)

Forme **ÉNOL** (**rare**)

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT de BASES



Contraintes de taille et charge

⇨ NH2 Pu <-> C=O Py

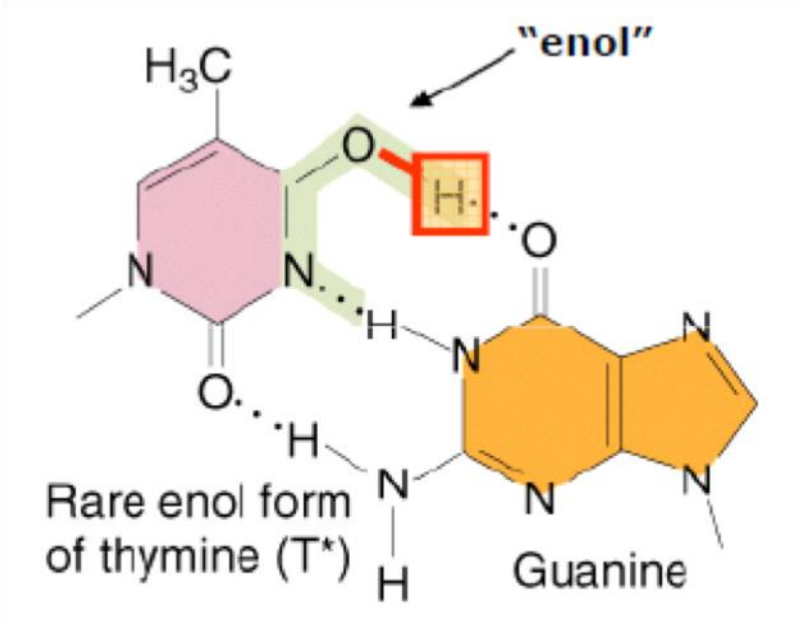
⇨ NH2 Py <-> C=O Pu

A:T ⇨ 2 liaisons H

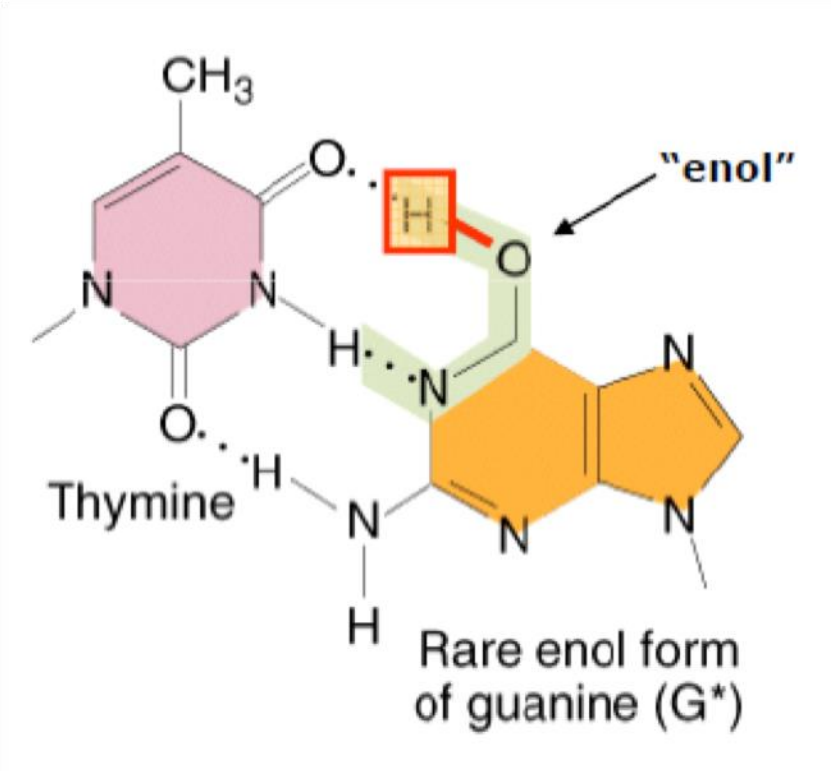
G:C ⇨ 3 liaisons H

1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques

T* avec G



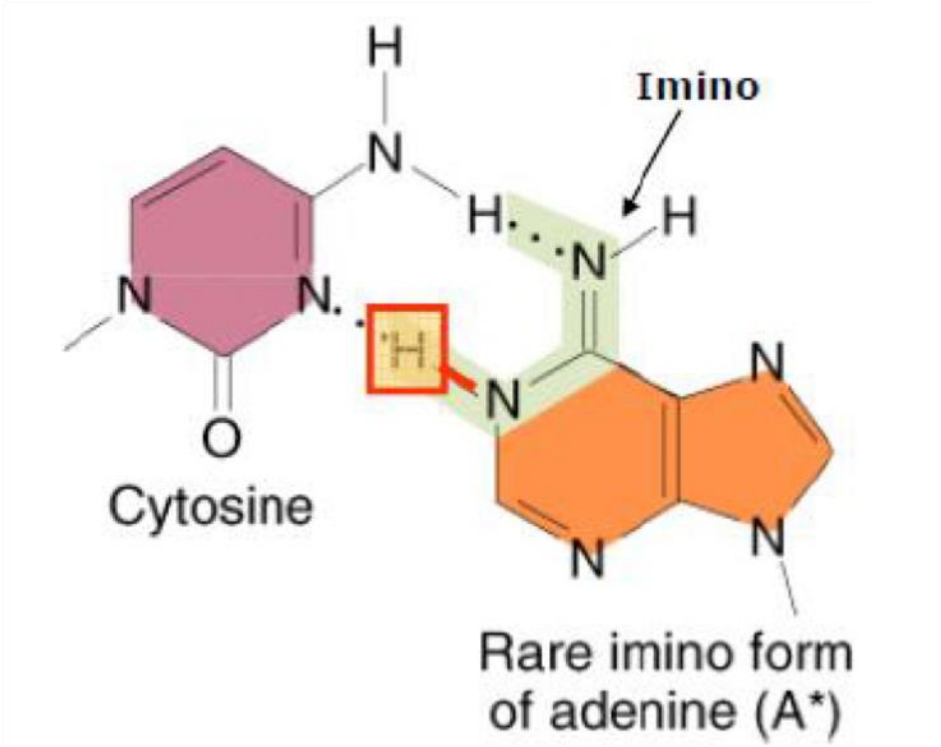
G* avec T



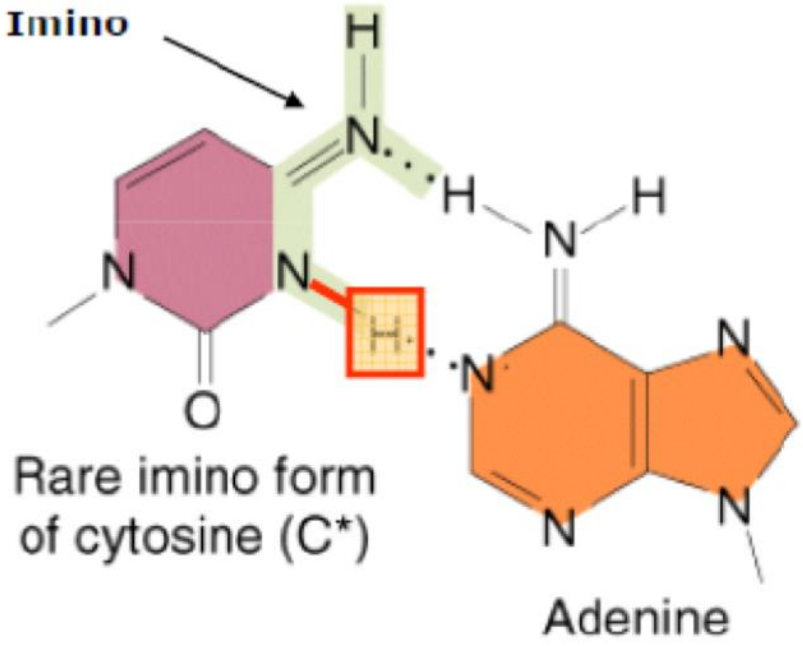
Appariement G:T

1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques

A* avec C



C* avec A



Appariement A:C

1 Acides Nucléiques : APPARIEMENT des formes tautomériques

Inversion des règles d'appariement des bases

⇨ **mutations** au cours de la réplication

A (amino):C* (imino)
A* (imino):C (amino)

A:C

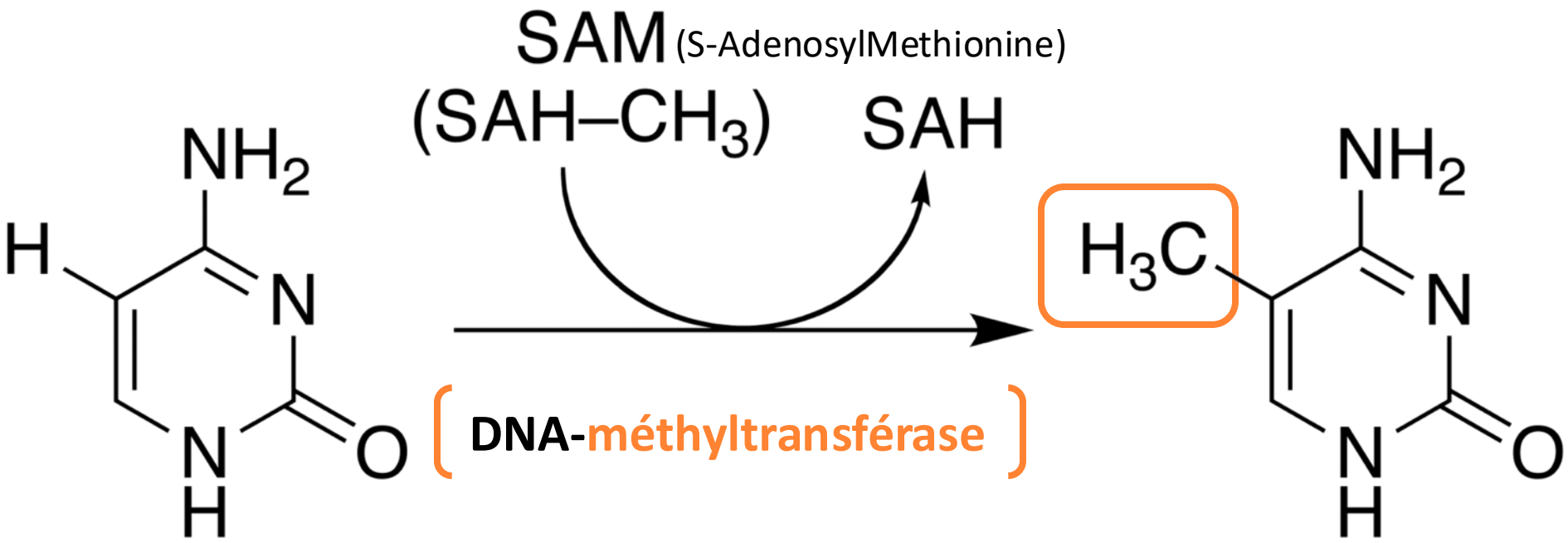
G (céto):T*(énol)
G*(énol):T(céto)

G:T

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : Modifications de bases

MÉTHYLATION de la CYTOSINE
⇨ régulation ÉPIGÉNÉTIQUE

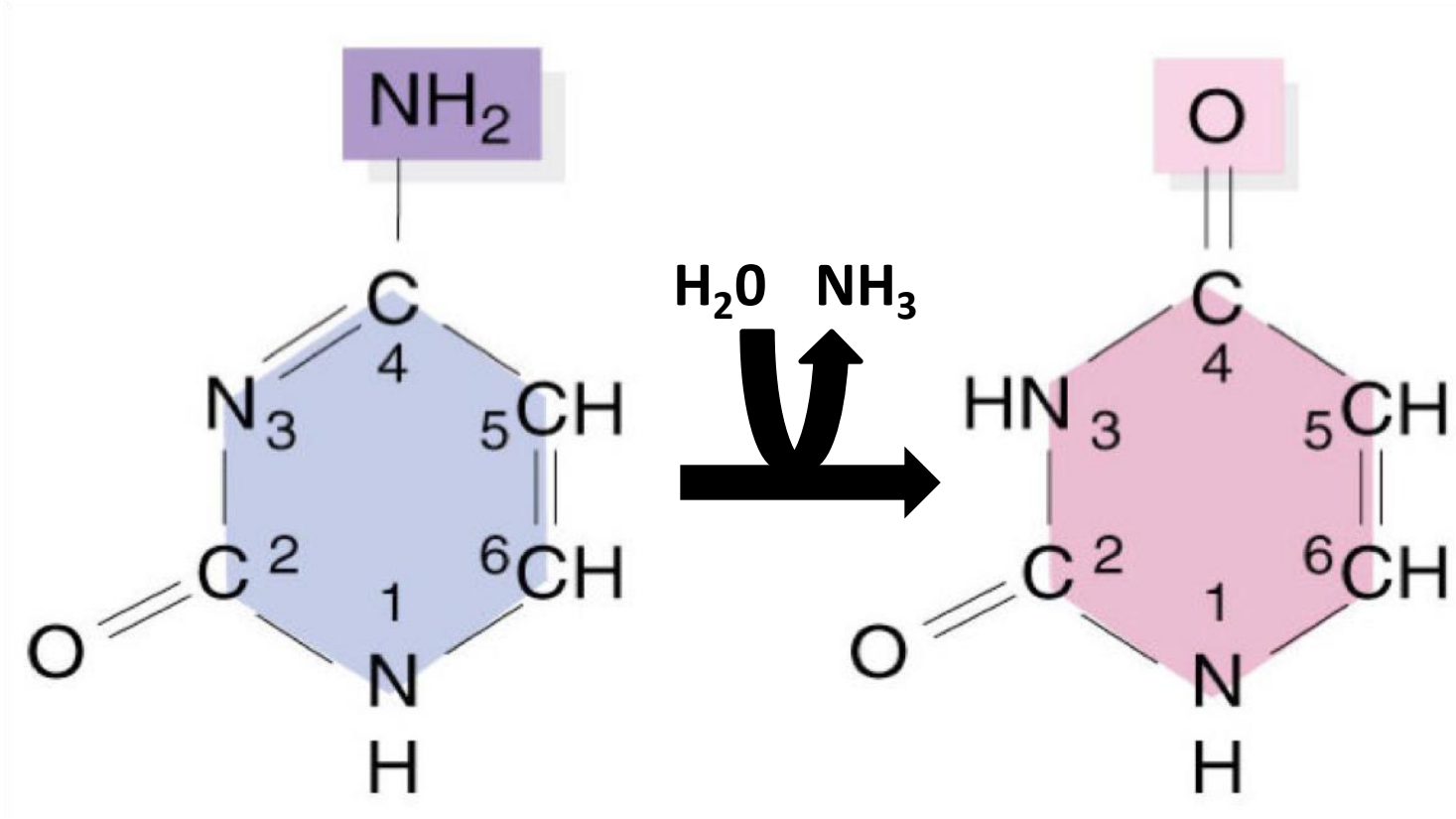


CYTOSINE (C)

5-methyl-CYTOSINE (5-meC)

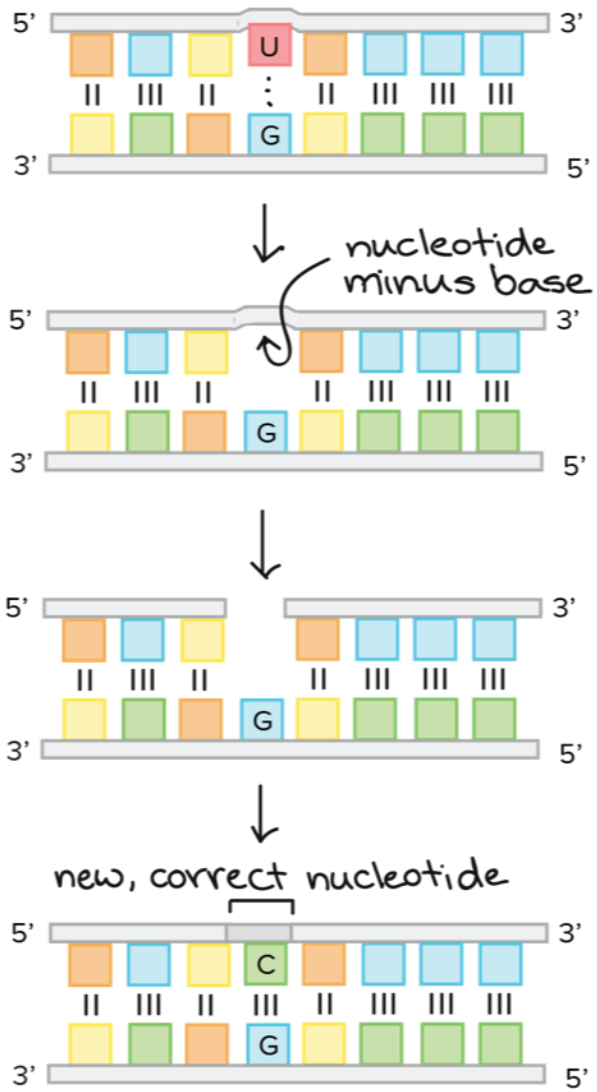
1 Acides Nucléiques : Modifications de bases

Désamination oxydative accidentelle de C en U



CYTOSINE (C) **URACILE (U)**

1 Acides Nucléiques : Modifications de bases



Conversion C en U par désamination

Elimination de la base

Elimination du nucléotide sans base

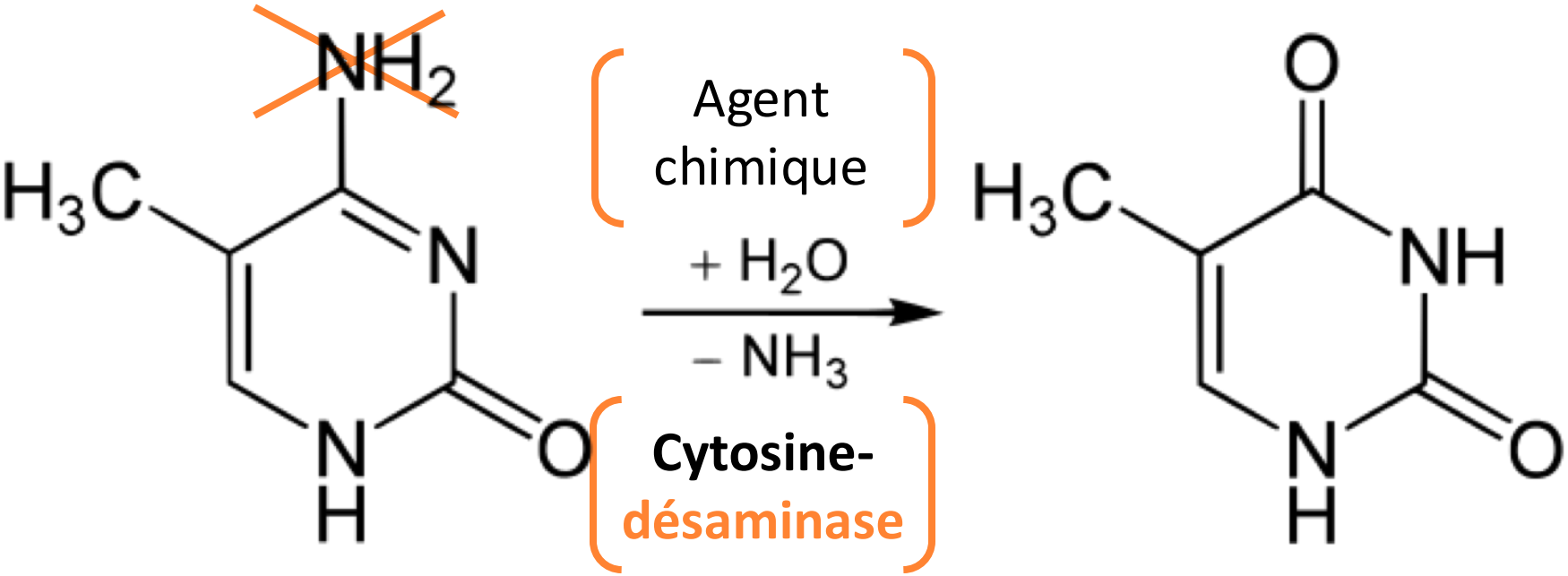
Remplacement par C (ADN-polymérase puis ligase)

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

Voir cours Alexandre Janin UE2

1 Acides Nucléiques : Modifications de bases

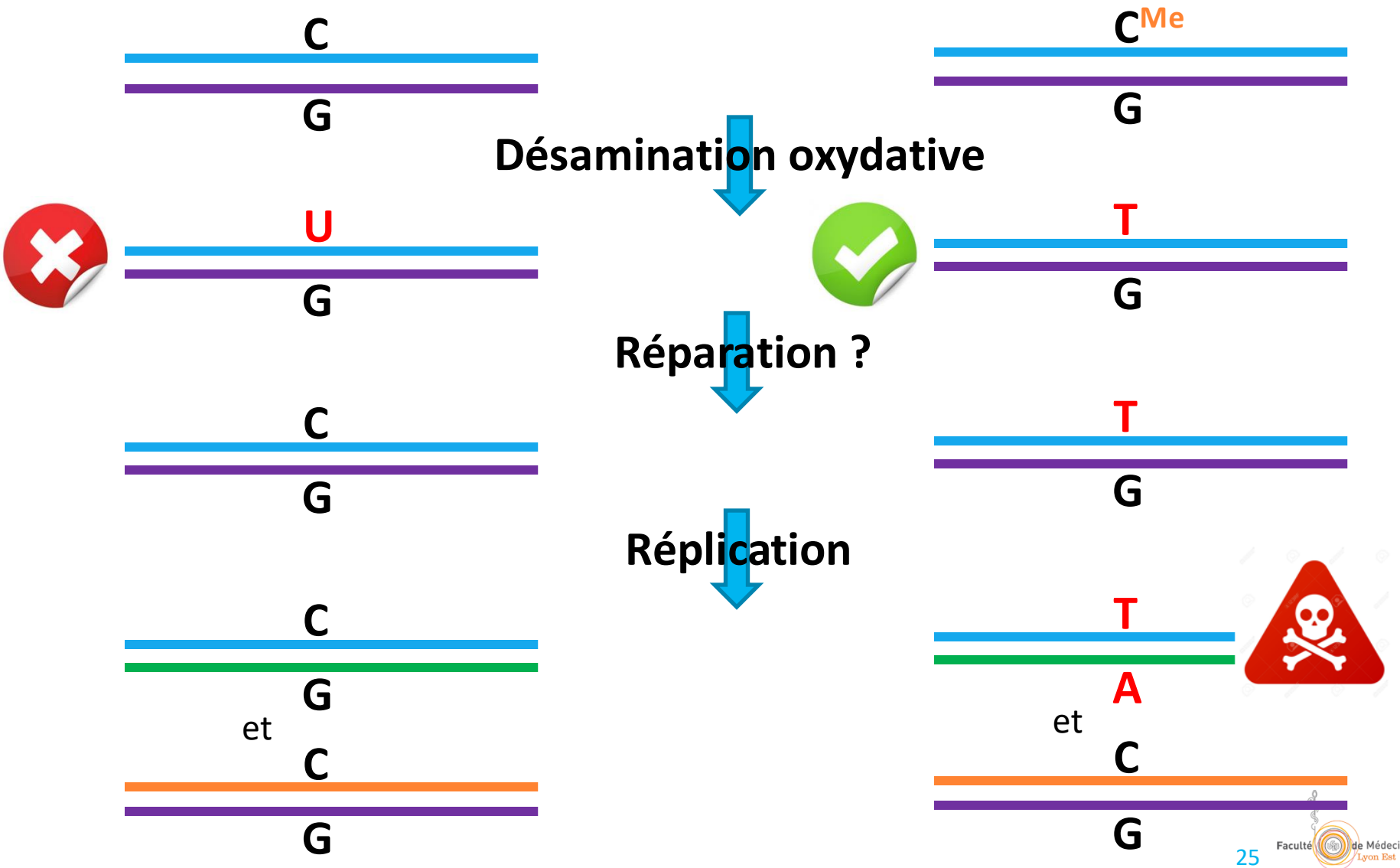
DÉSAMINATION OXYDATIVE de la 5-meC
⇨ MUTATIONS



5-methyl-CYTOSINE (5-meC)

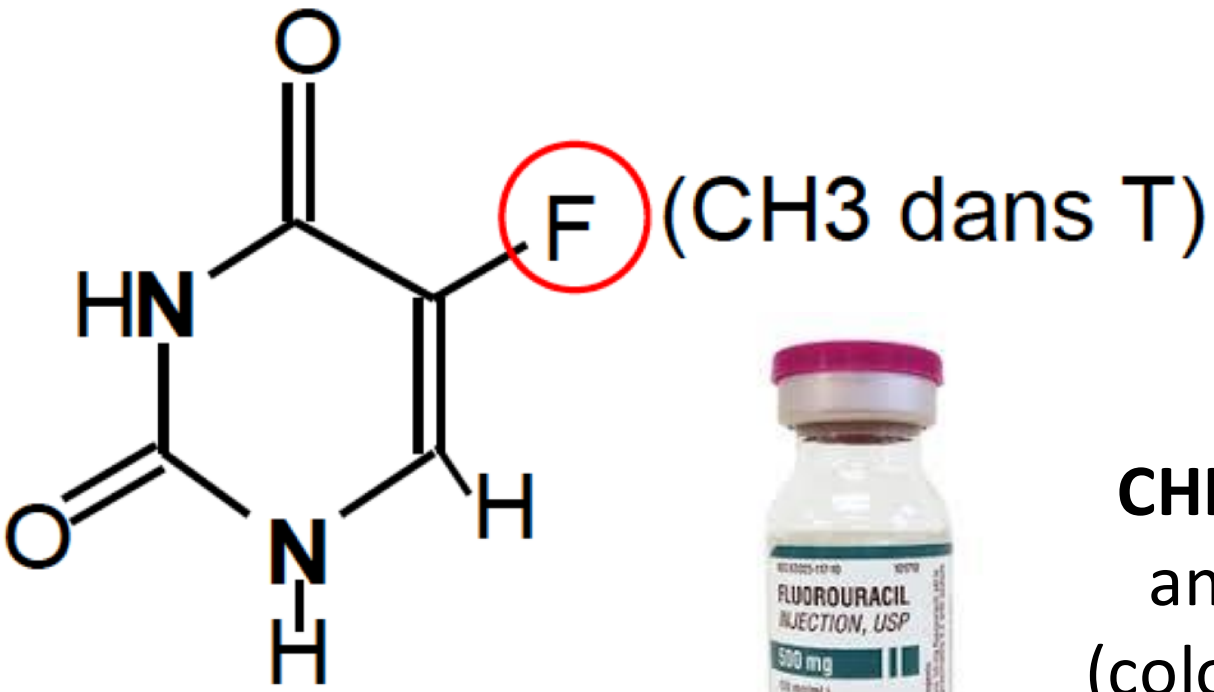
THYMINE (T)

1 Acides Nucléiques : Modifications de bases



1 Acides Nucléiques : ANALOGUES de BASES

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

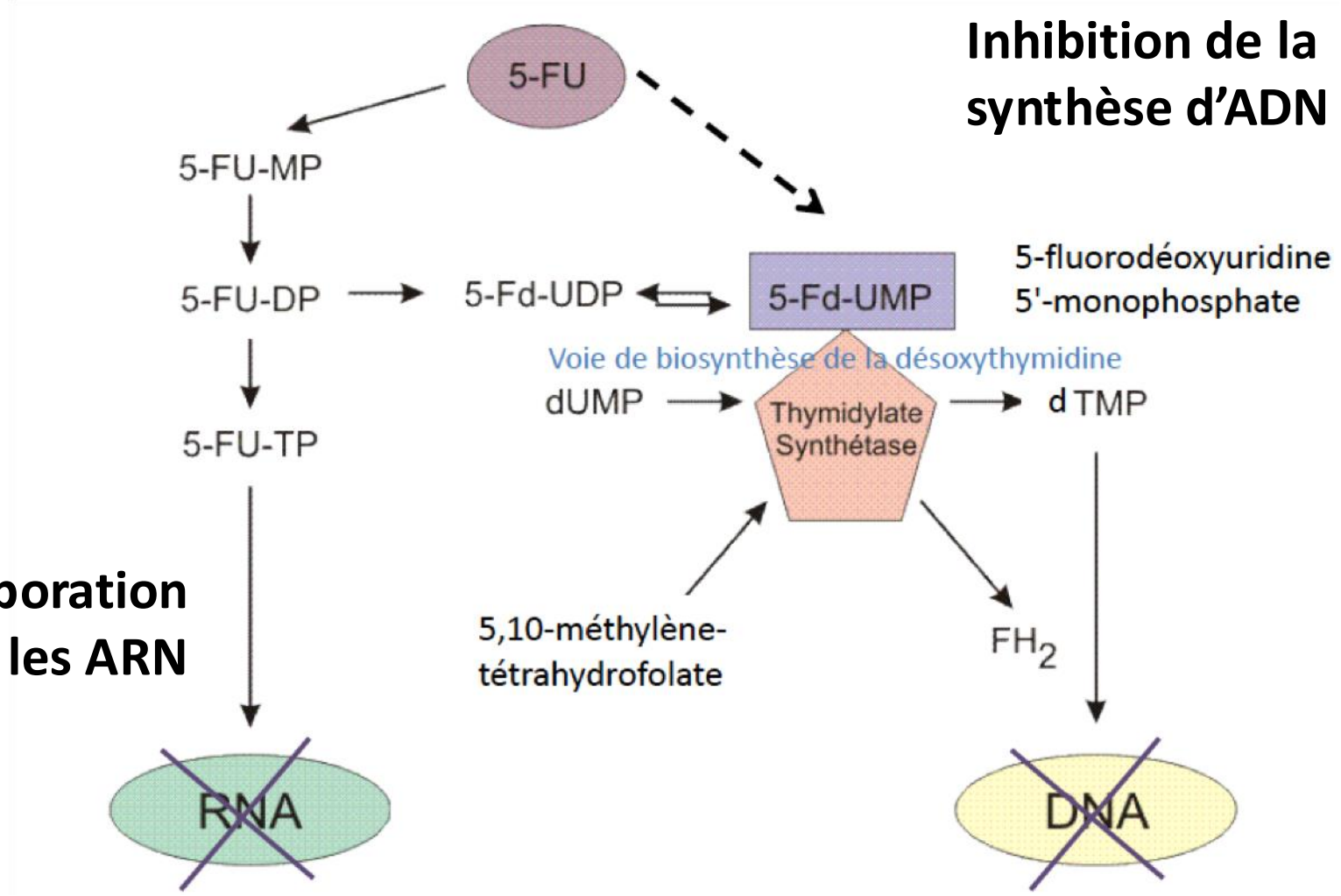


CHIMIOTHERAPIE
anti-cancéreuse
(colon, pancreas, …)

Faculté de Médecine Lyon Est

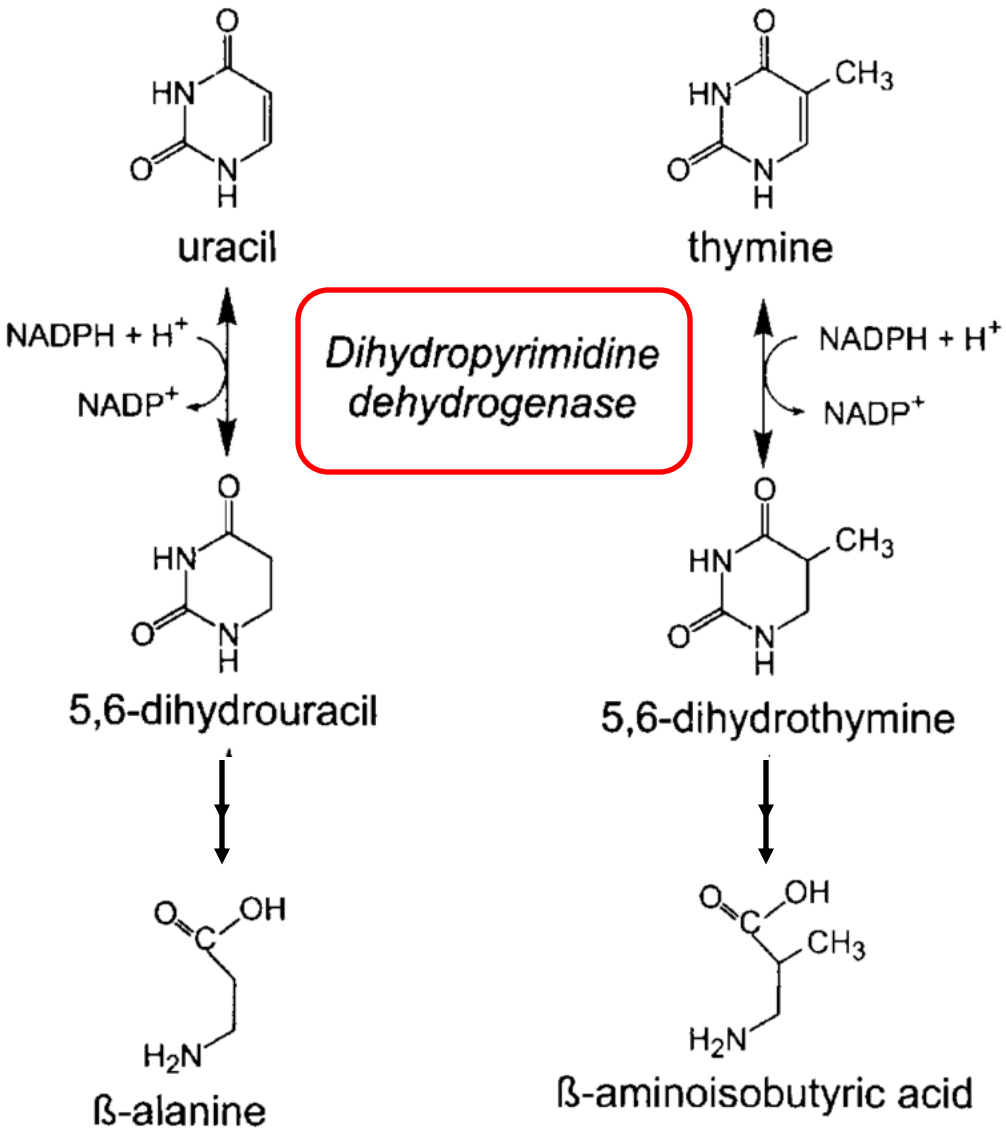
1 Acides Nucléiques : ANALOGUES de BASES

Inhibition de la synthèse d'ADN

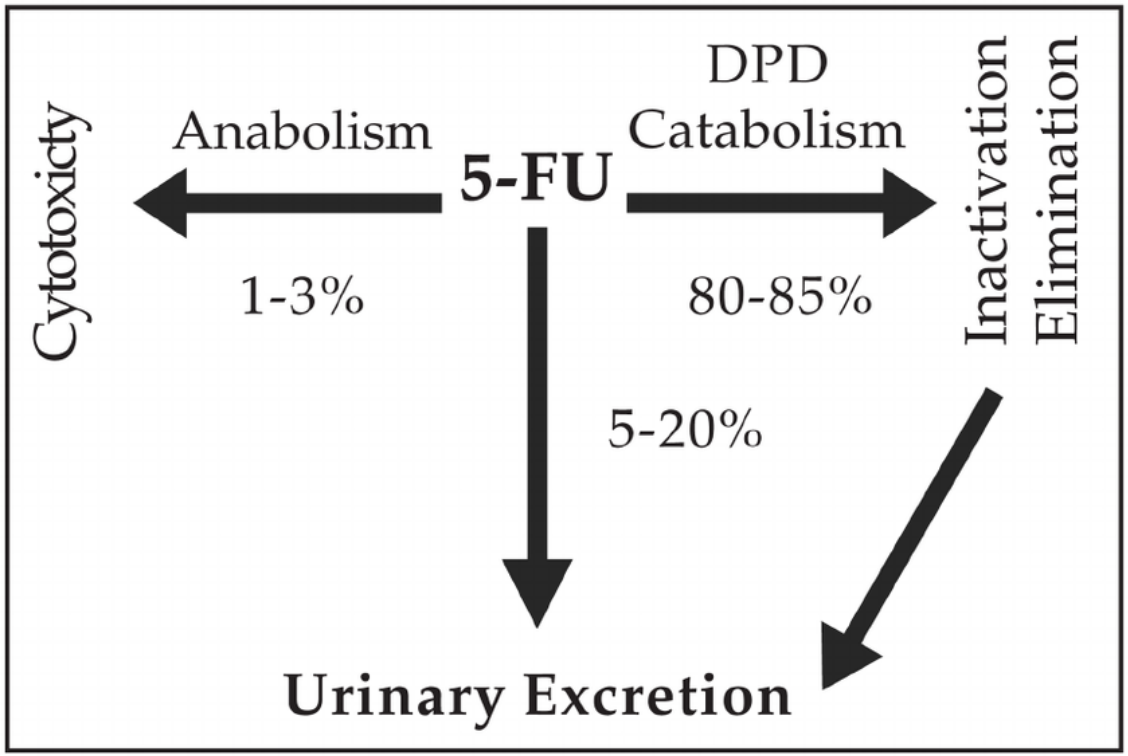


Incorporation dans les ARN

1 Acides Nucléiques : Catabolisme des pyrimidines et déficit en DPD



1 Acides Nucléiques : Catabolisme des pyrimidines et déficit en DPD



Déficit en DPD : Hérité sur mode **autosomique récessif** (mutation du gène DPYD), il peut être complet (homozygote, très rare : 0,1–0,5%) ou partiel (**hétérozygote, 3–8% de la population**)

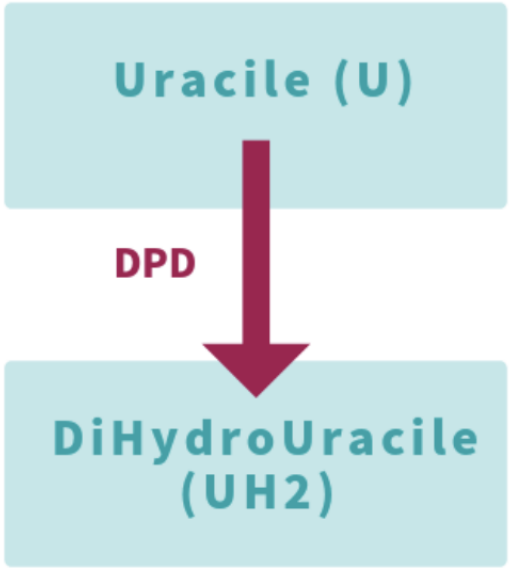
1 Acides Nucléiques : Catabolisme des pyrimidines et déficit en DPD

- **Chez les patients traités par 5-FU ou capécitabine : Toxicité aiguë et sévère** (précoces à la première cure) :
  - Toxicité digestive : diarrhées, colite, mucite
  - Toxicité hématologique : neutropénie, pancytopénie
  - Toxicité cutanée et muqueuse : syndrome main-pied, stomatite
  - Atteintes neurologiques : confusion, encéphalopathie, troubles moteurs.
  - Risque d'hospitalisation, de séquelles graves ou de décès (mortelle pour 0,2% des patients traités quand non dépisté)
- **Symptômes neurologiques hors chimiothérapie** (avec déficit constitutionnel) : Retard mental, convulsions, déficit moteur, comportements autistiques, anomalies oculaires.

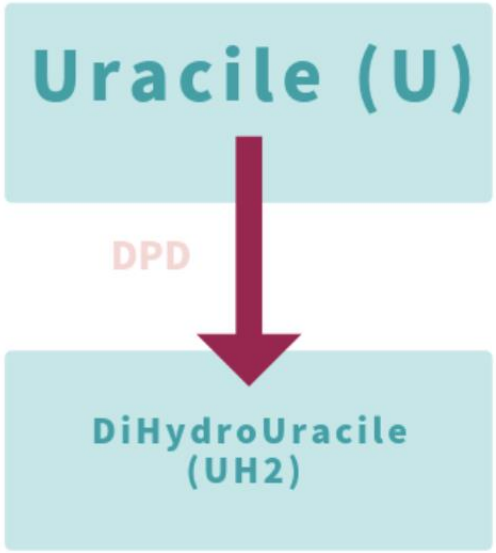
Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : Catabolisme des pyrimidines et déficit en DPD

- Recommandations HAS :
  - **Dépistage obligatoire AVANT tout traitement par fluoropyrimidines ➔ uracilémie (ratio U/UH2)**
  - Traitement contre-indiqué en cas de déficit complet, réduction posologique en cas de déficit partiel.



L'enzyme DPD convertit l'uracile en dihydrouracile



Quand l'enzyme DPD fonctionne mal, l'uracile s'accumule au détriment du dihydrouracile

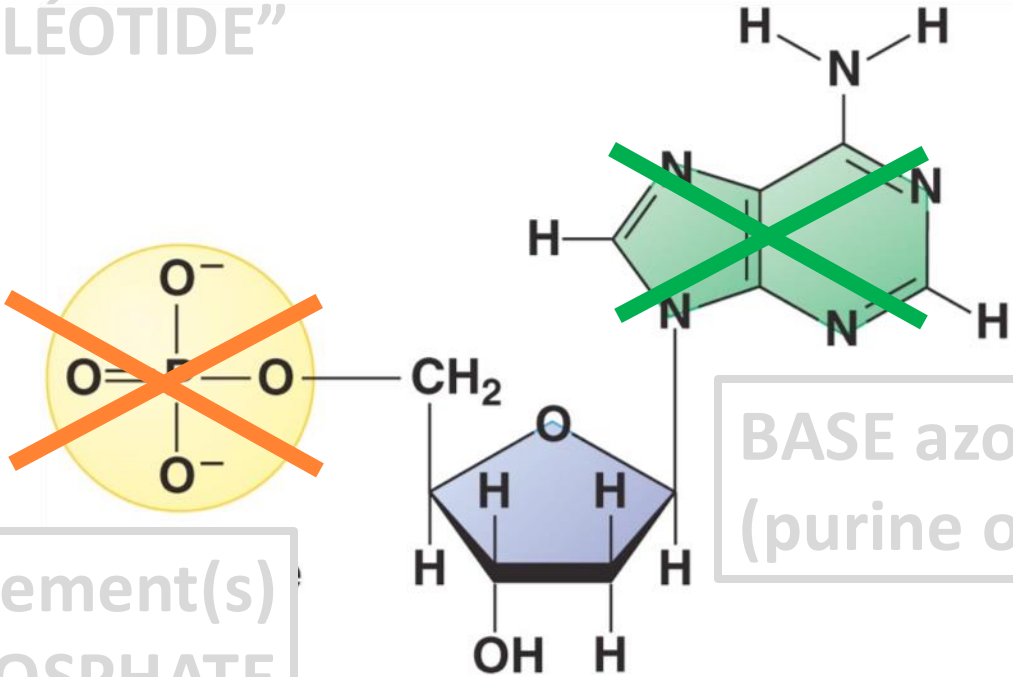
0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : OSES

"NUCLÉOTIDE"



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

BASE azotée
(purine ou pyrimidine)

Groupement(s)
PHOSPHATE

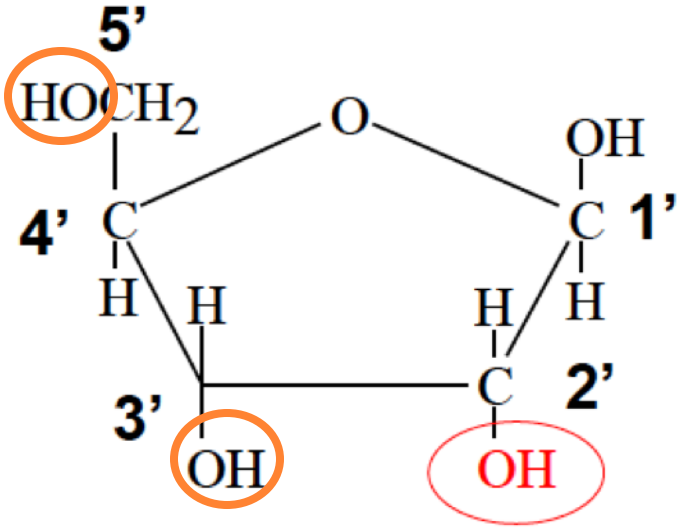
Sucre = OSE
(ribose ou désoxyribose)

Faculté de Médecine Lyon Est

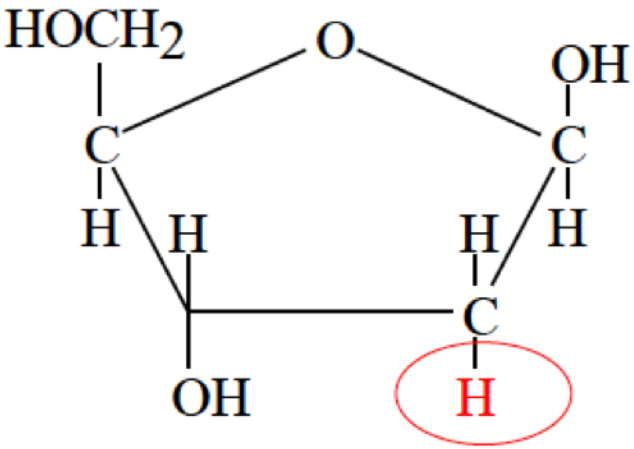
1 Acides Nucléiques : OSES

Pentose

β-D- ribose dans ARN



β-D-2'-désoxyribose dans l'ADN

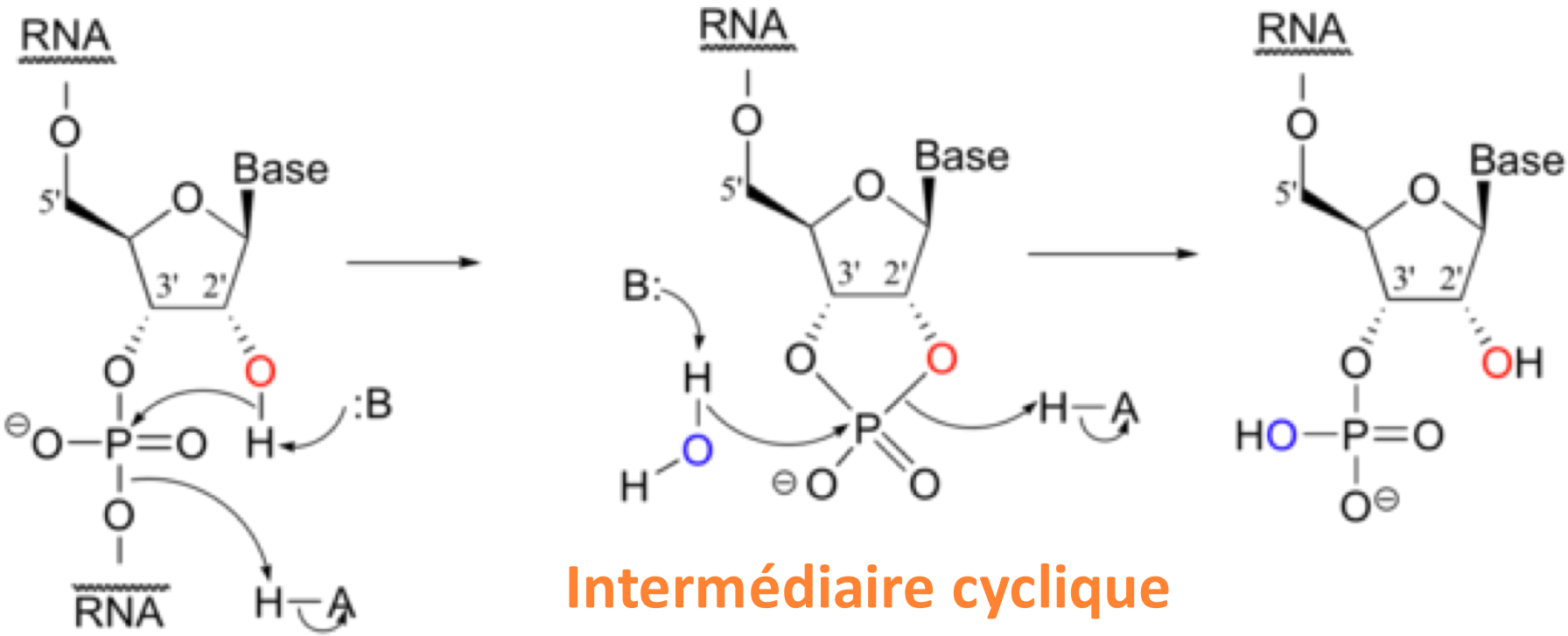


Liaison entre acides nucléiques

1 Acides Nucléiques : OSES

Chaîne d'ARN intacte

Chaîne d'ARN rompue



Intermédiaire cyclique

Hydrolyse alcaline, **RNAses** (ubiquitaires)

⇨ **ARN fragile +++** (100x moins stable que l'ADN)

Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

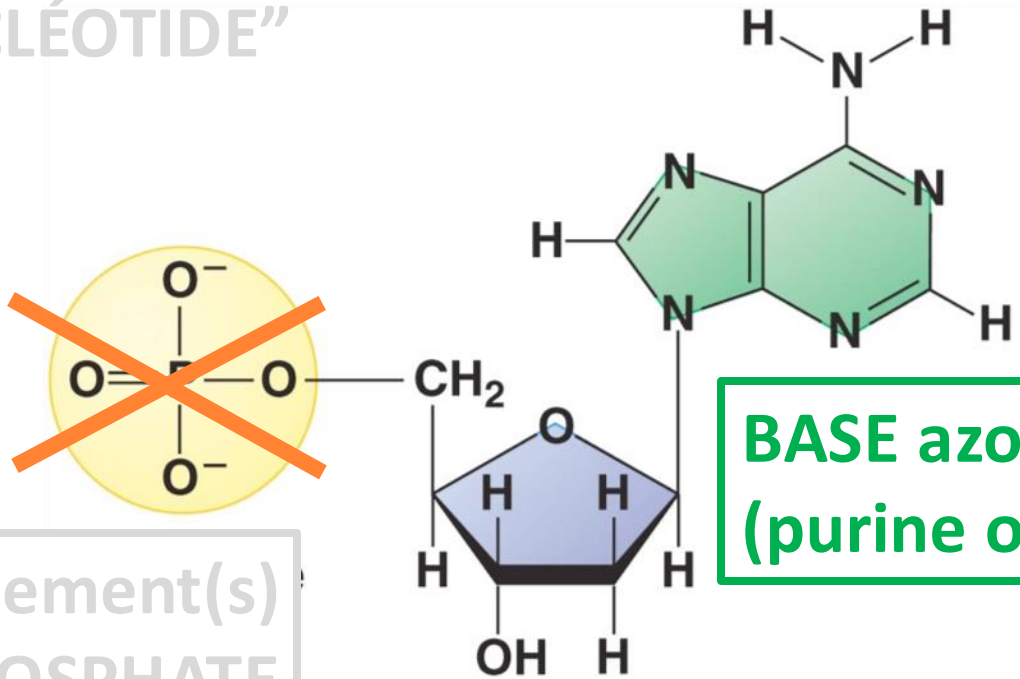
- **Nucléosides et nucléotides**
  - Bases puriques et pyrimidiques
  - Oses
  - **Nucléosides**
  - **Nucléotides**
- L'ADN
- L'ARN

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOSIDES

”NUCLÉOSIDE”

“NUCLÉOTIDE”



Groupement(s) PHOSPHATE

BASE azotée (purine ou pyrimidine)

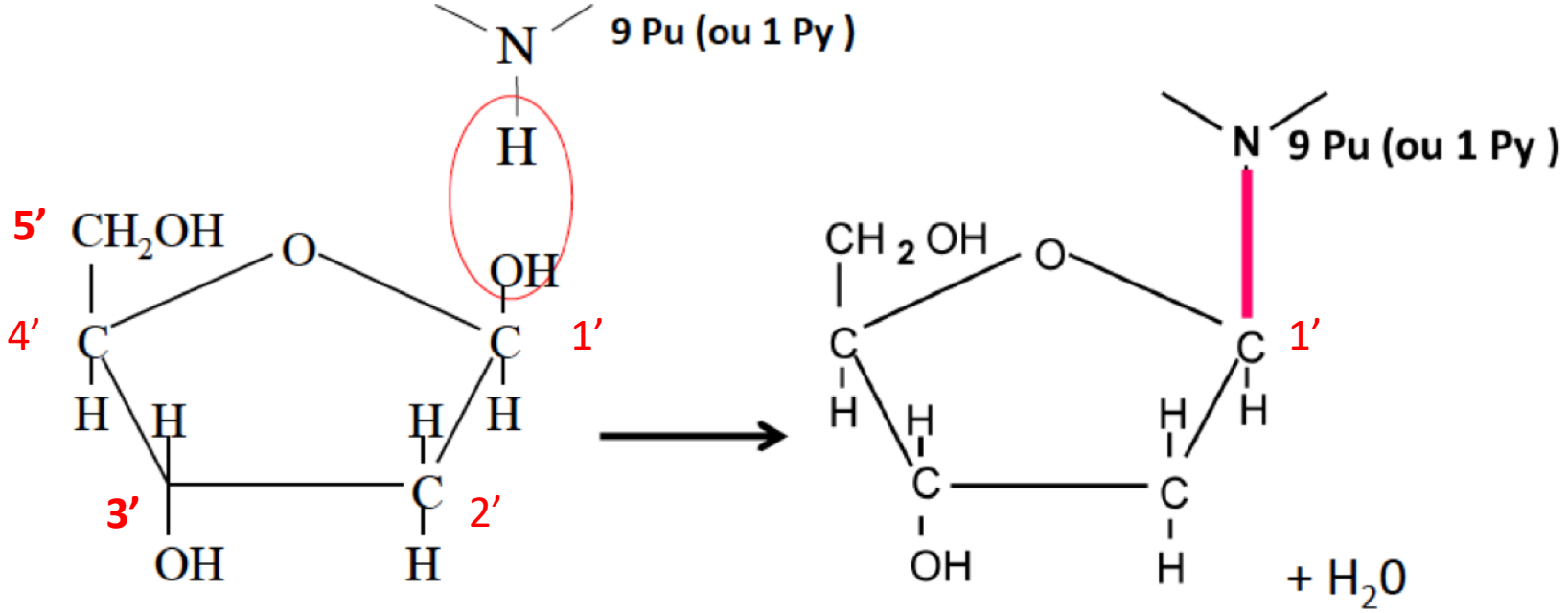
Sucre = OSE (ribose ou désoxyribose)

Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOSIDES

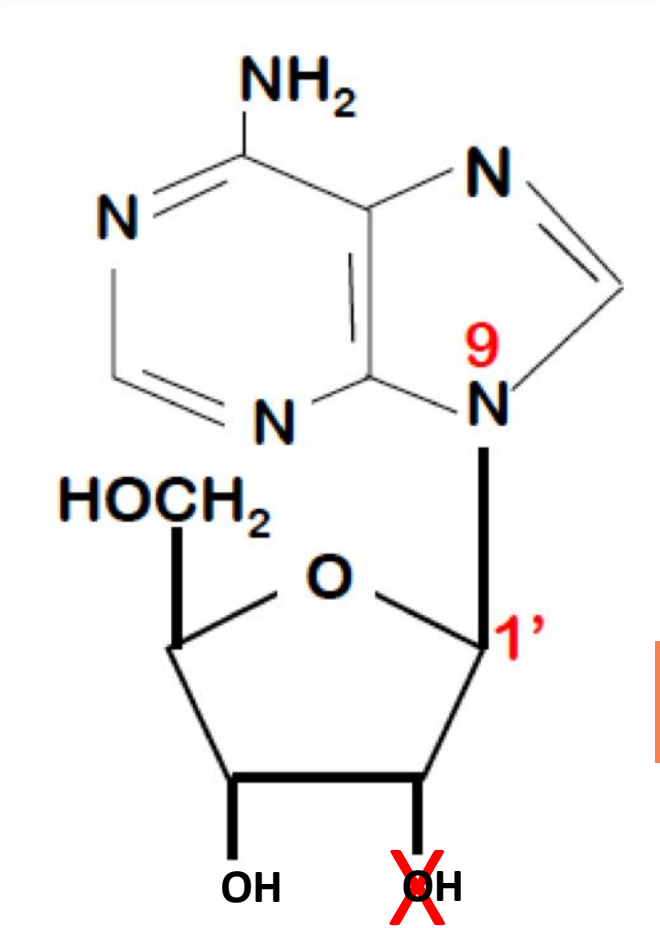
- **Nucléoside = Base + Ose**
  - **Ribo**nucléosides dans l'**ARN**
  - **Désoxyribo**nucléosides dans l'**ADN**
- **Liaison N-β-osidique** entre l'ose (C 1') et la base



té de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOSIDES

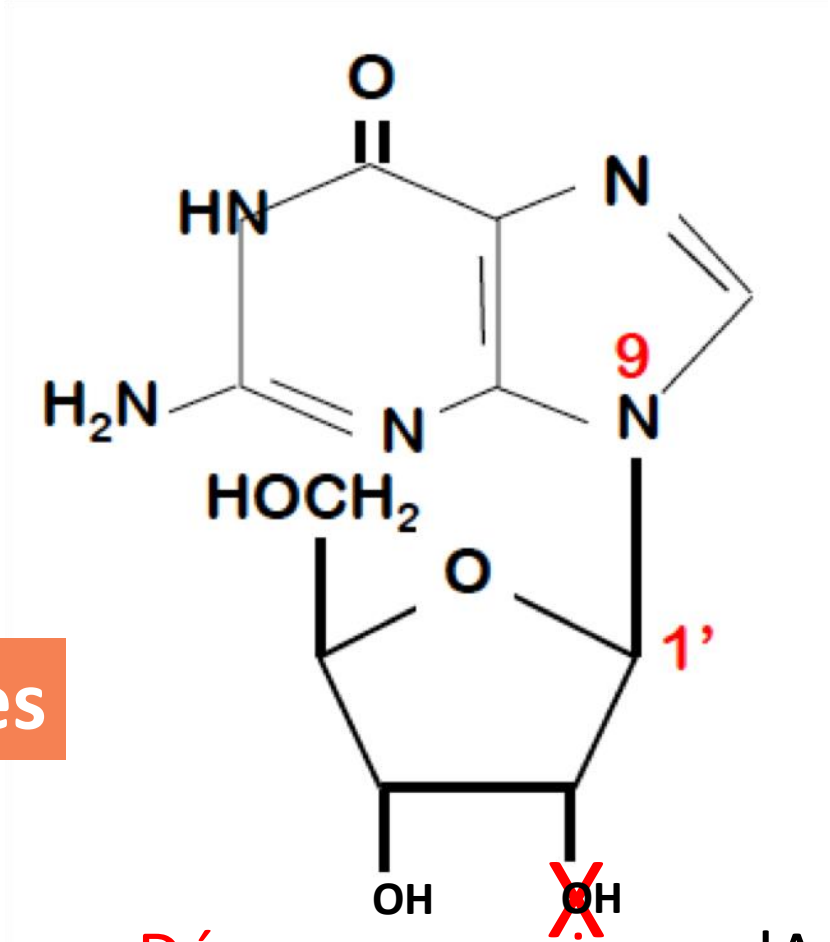
Adénosine = A



Désoxyadénosine = dA

Purines

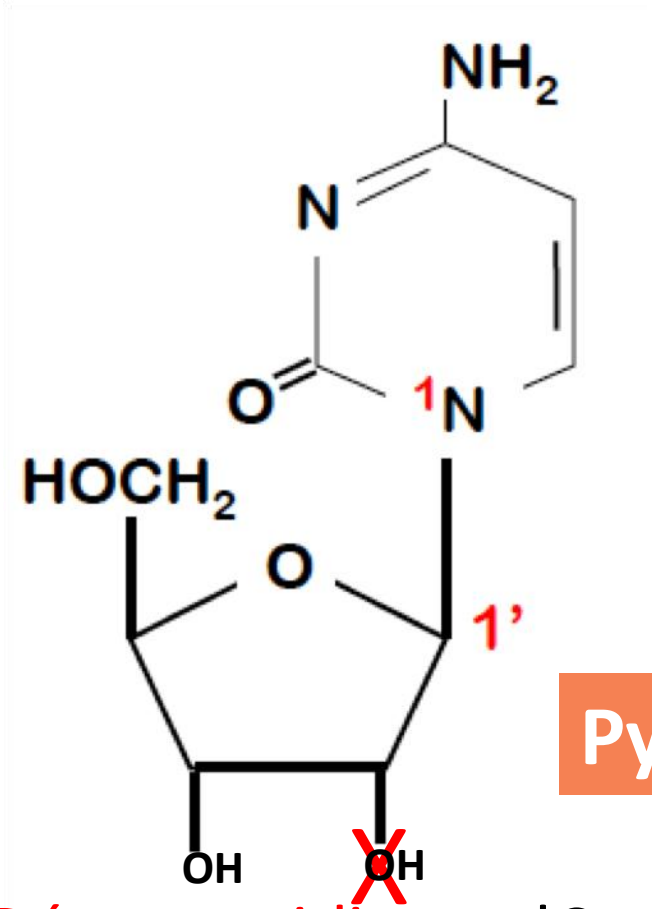
Guanosine = G



Désoxyguanosine = dA

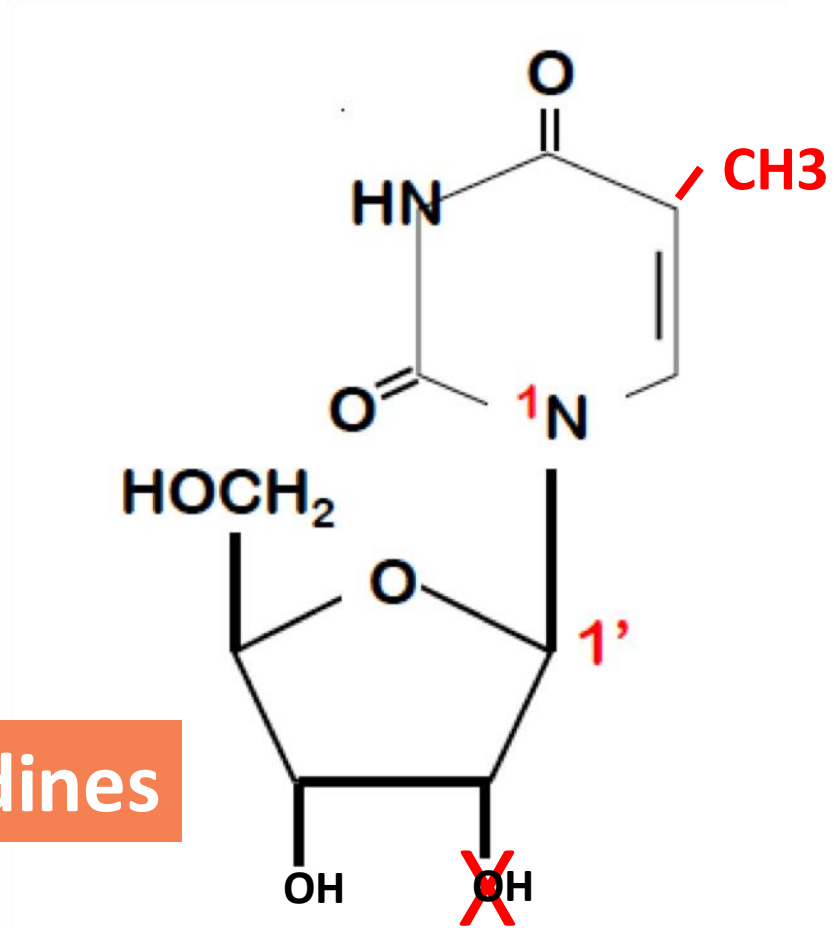
1 Acides Nucléiques : NUCLÉOSIDES

Cytidine = C



Désoxycytidine = dC

Uridine = U

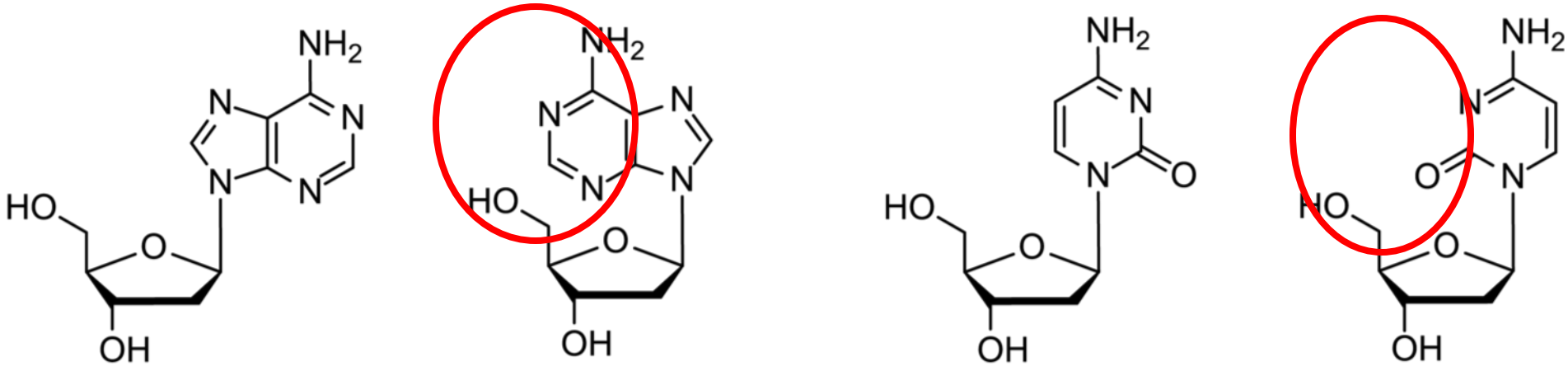


Désoxythymidine = dT

Pyrimidines

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOSIDES

Conformation



ANTI **SYN** **ANTI** **SYN**

deoxyadenosine (a purine nucleoside) deoxycytidine (a pyrimidine nucleoside)

Conformation ANTI

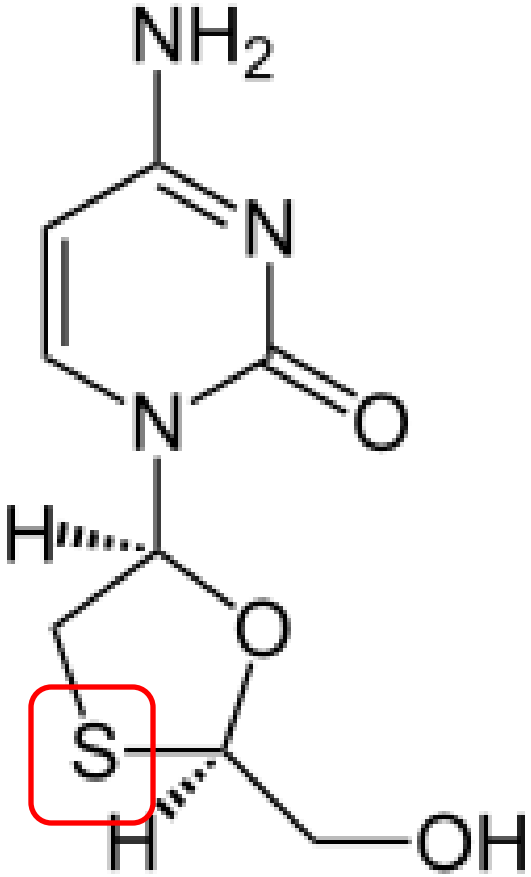
⇨ moins d'encombrement stérique

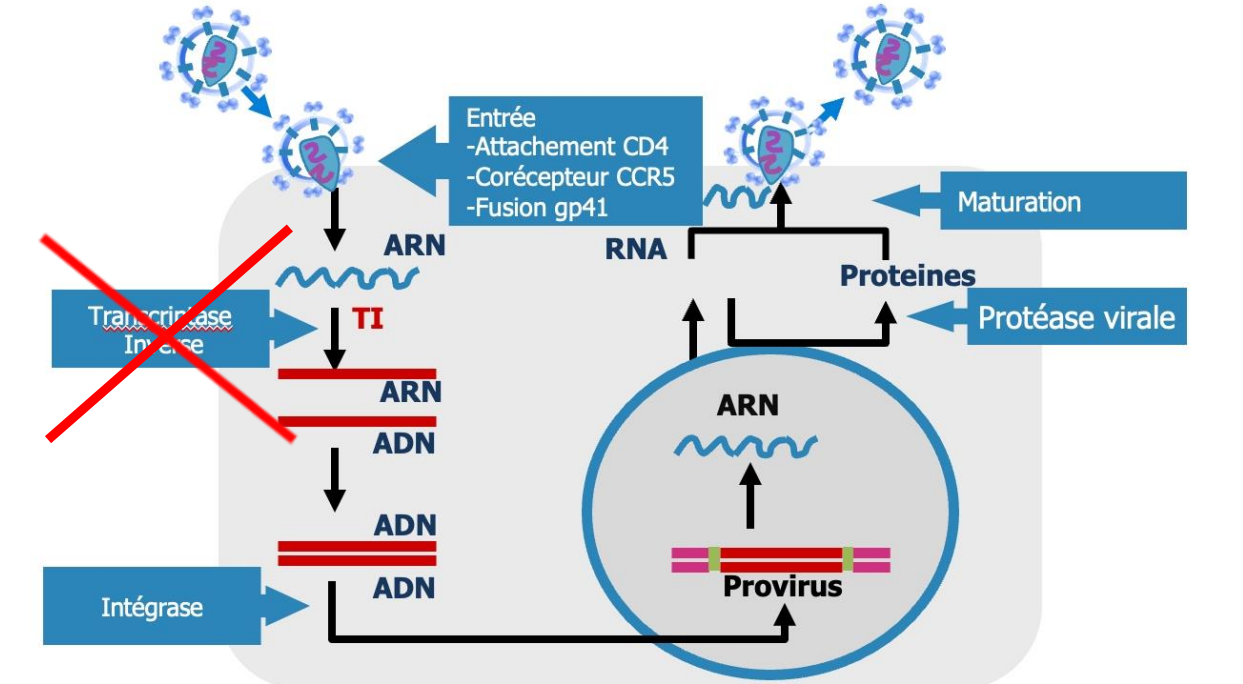
⇨ **ADN B**

1 Acides Nucléiques : ANALOGUES de NUCLEOSIDES

Lamivudine (3TC) > lamivudine-triphosphate

2',3'-didéoxy-3'-thiacytidine



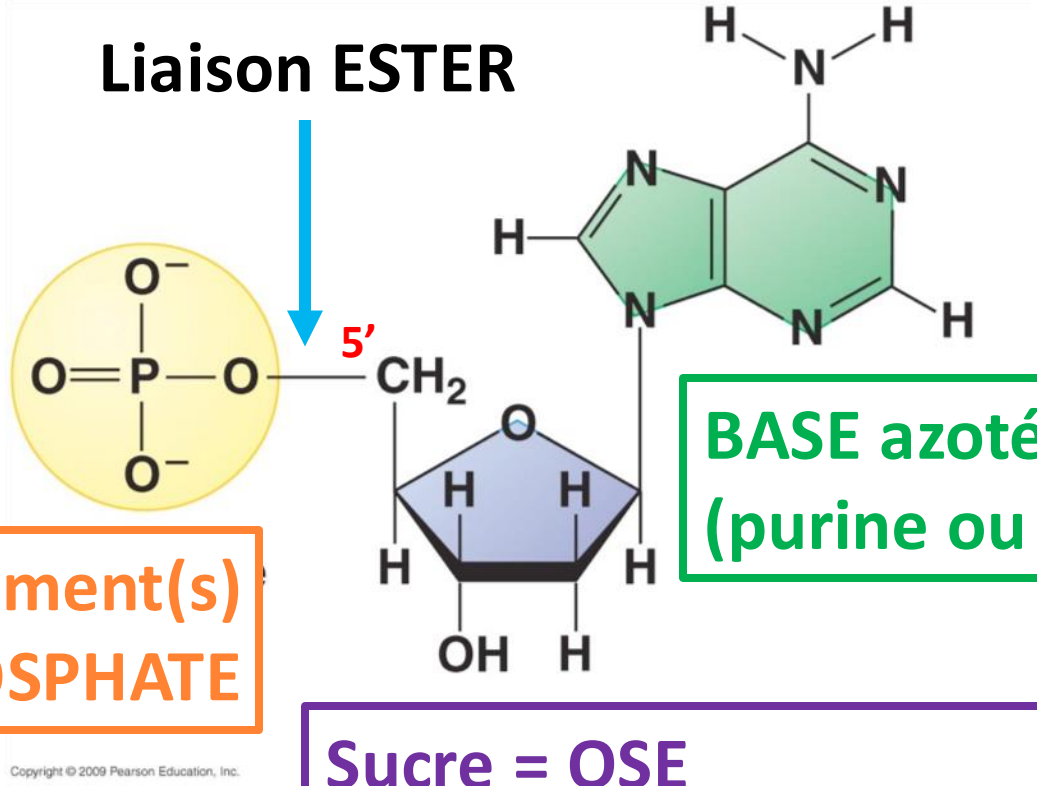


0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES



Groupement(s) PHOSPHATE

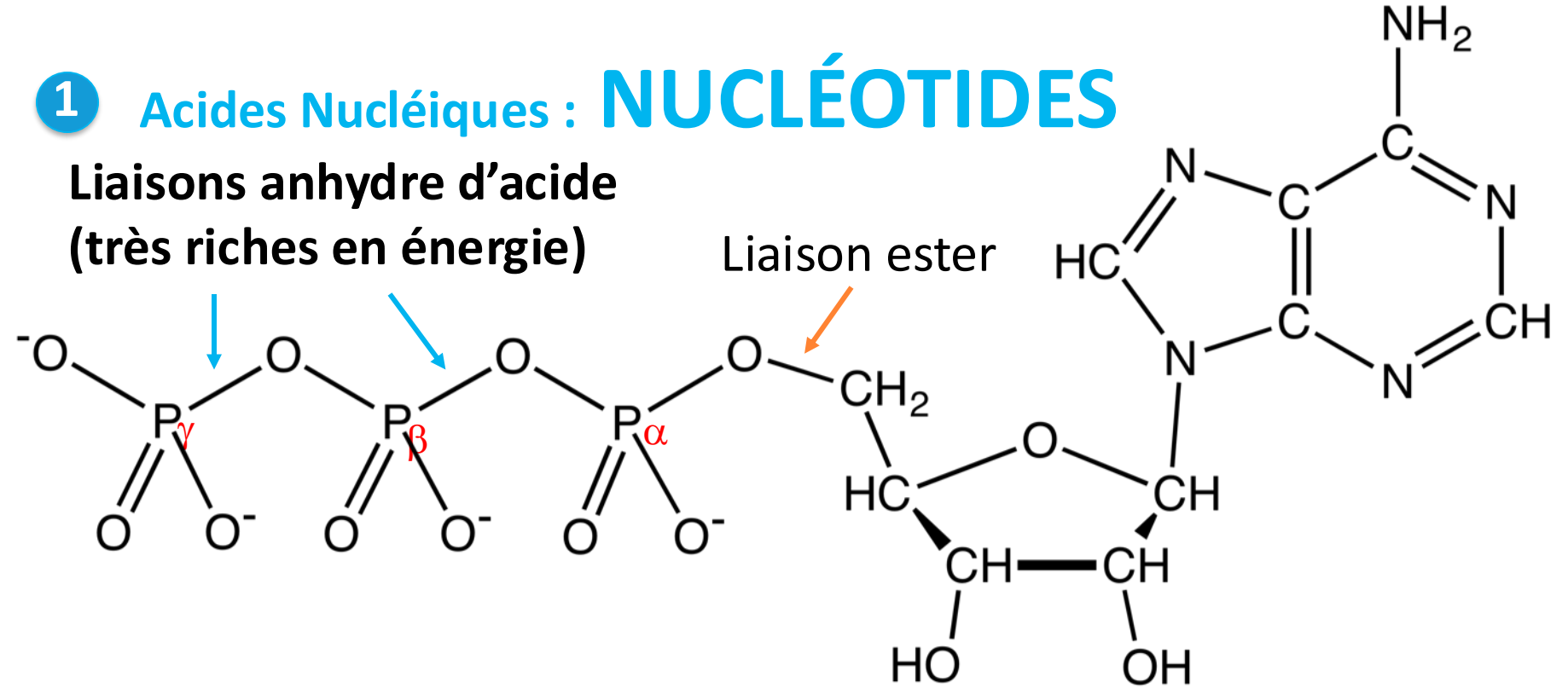
BASE azotée (purine ou pyrimidine)

Sucre = OSE (ribose ou désoxyribose)

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES

Liaisons anhydre d'acide
(très riches en énergie)

Liaison ester



NUCLEOSIDE

NUCLEOTIDE=NUCLEOSIDE MONOPHOSPHATE

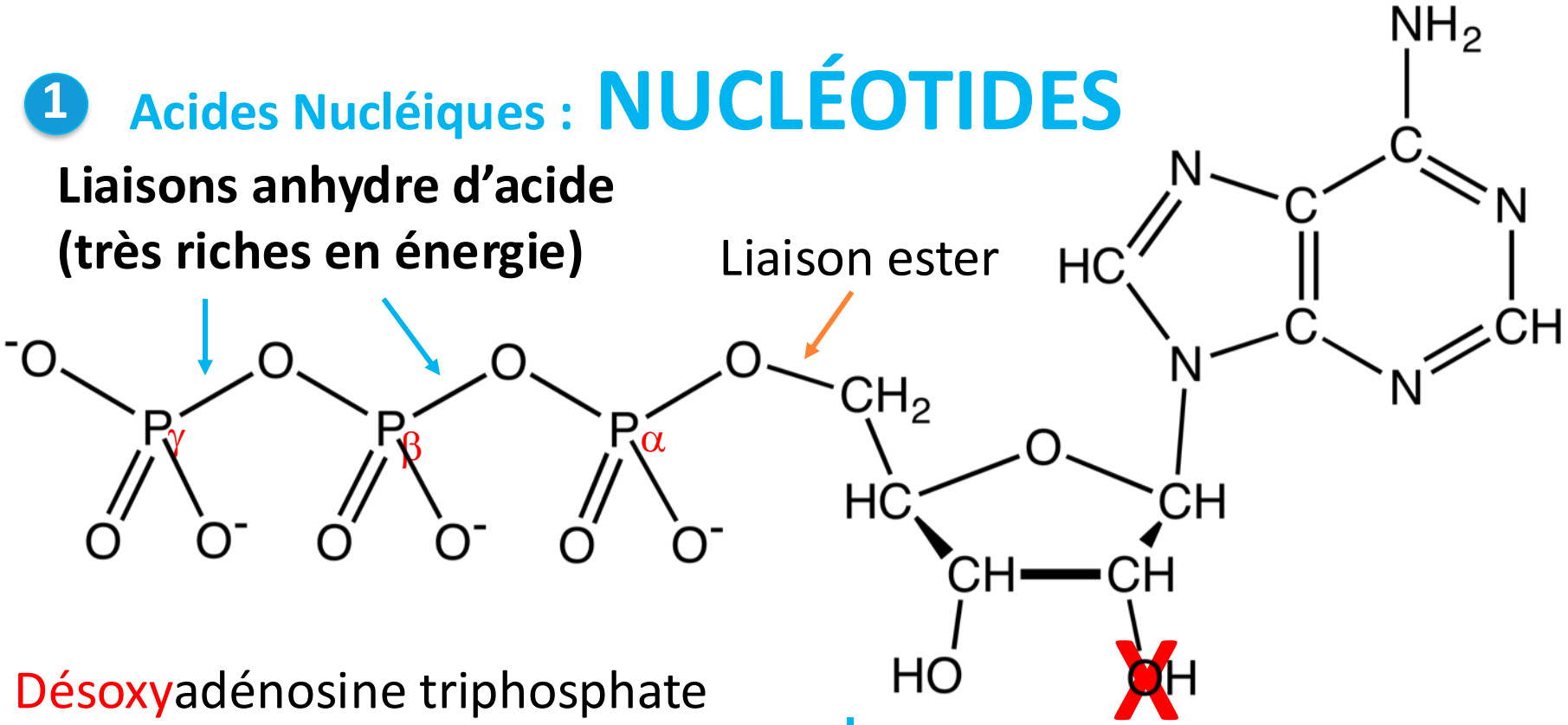
NUCLEOSIDE DIPHOSPHATE

NUCLEOSIDE TRIPHOSPHATE

1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES

Liaisons anhydre d'acide (très riches en énergie)

Liaison ester



Désoxyadénosine triphosphate (dATP)

Adénosine (A)

Adénosine monophosphate (AMP)

Adénosine diphosphate (ADP)

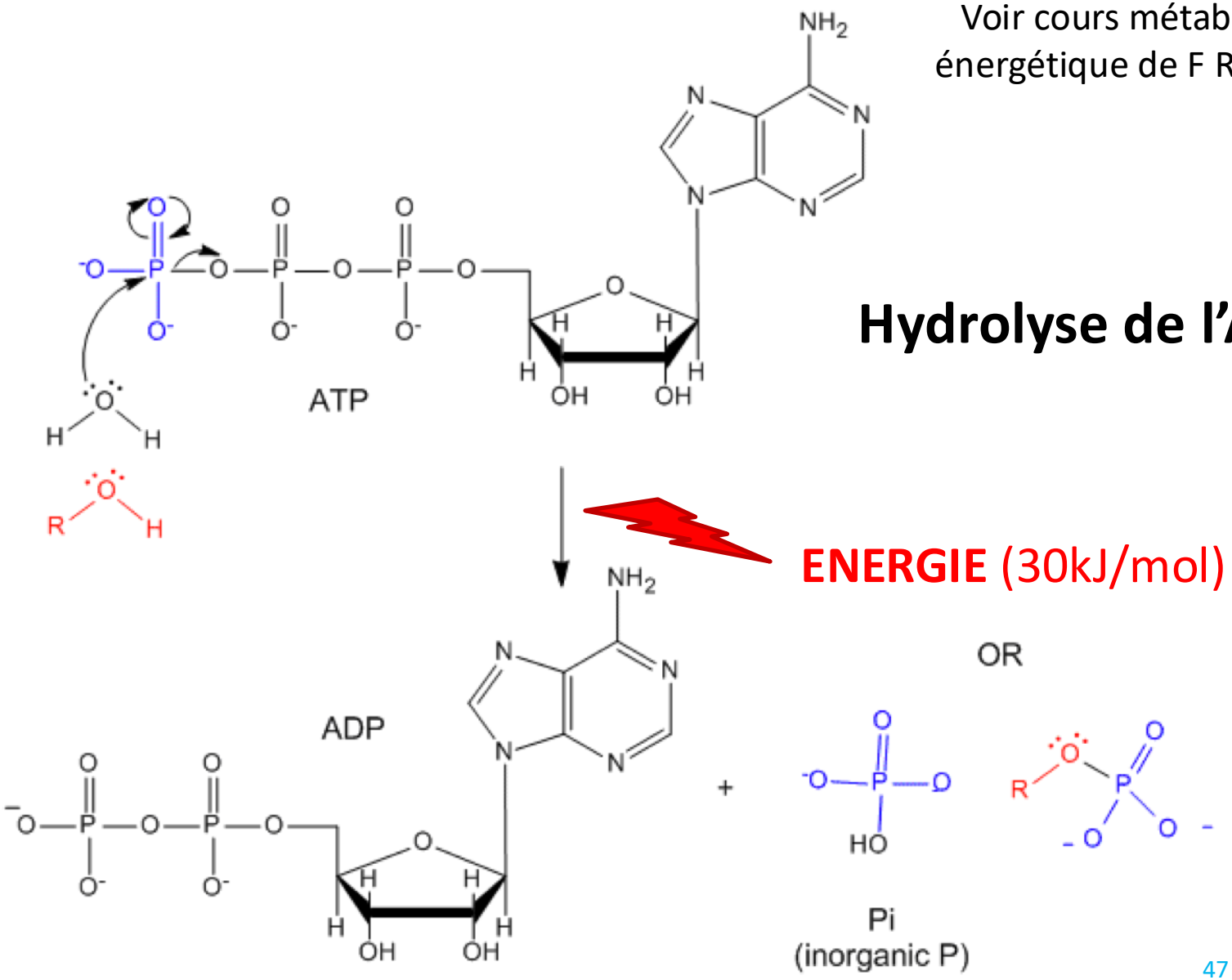
Adénosine triphosphate (ATP) ⇨ transport énergie

Faculté de Médecine Lyon Est

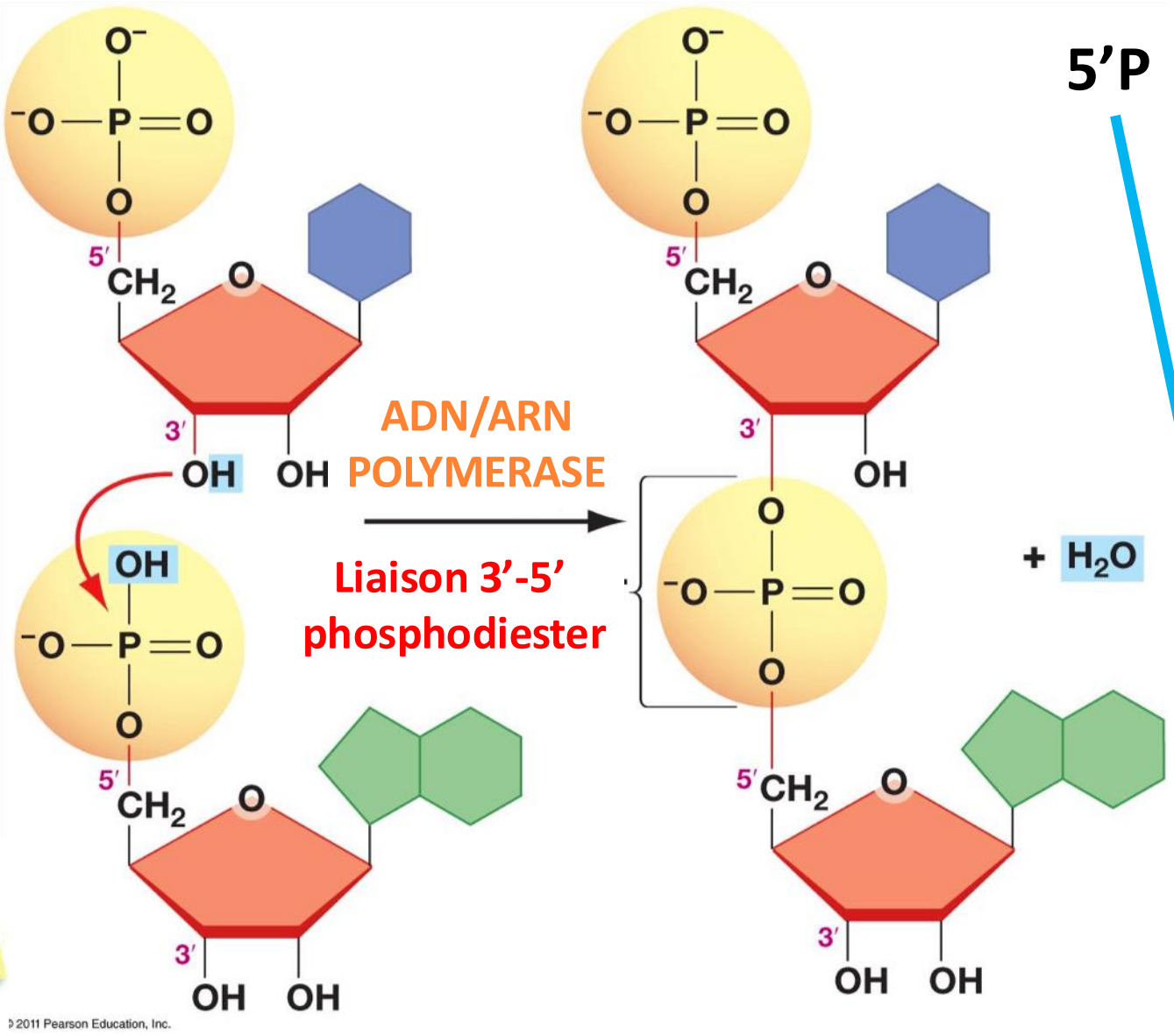
1 Acides Nucléiques : NUCLÉOTIDES

Voir cours métabolisme énergétique de F ROUCHER

Hydrolyse de l'ATP



1 Acides Nucléiques : LIAISON de NUCLÉOTIDES



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

0 PLAN

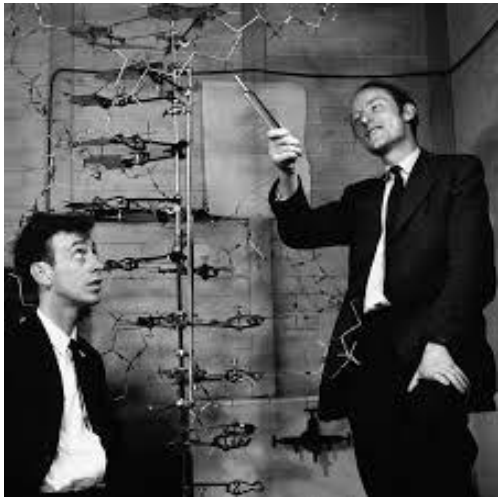
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
  - ADN nucléaire
  - ADN mitochondrial
- L'ARN

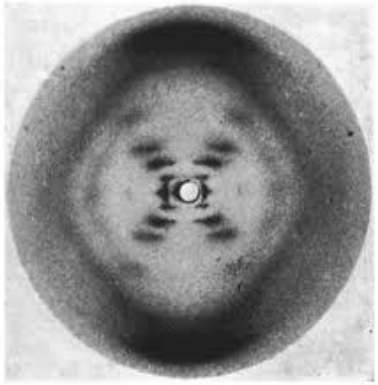
Faculté de Médecine Lyon Est

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



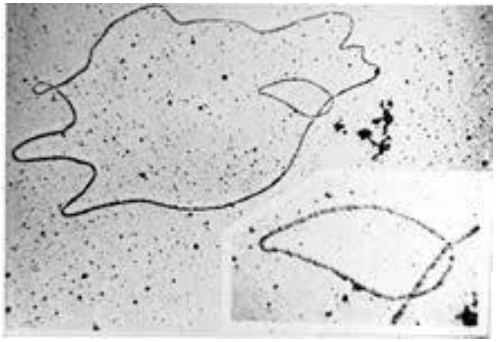


Faculté de Médecine Lyon Est

2 L'ADN : Deux grands types

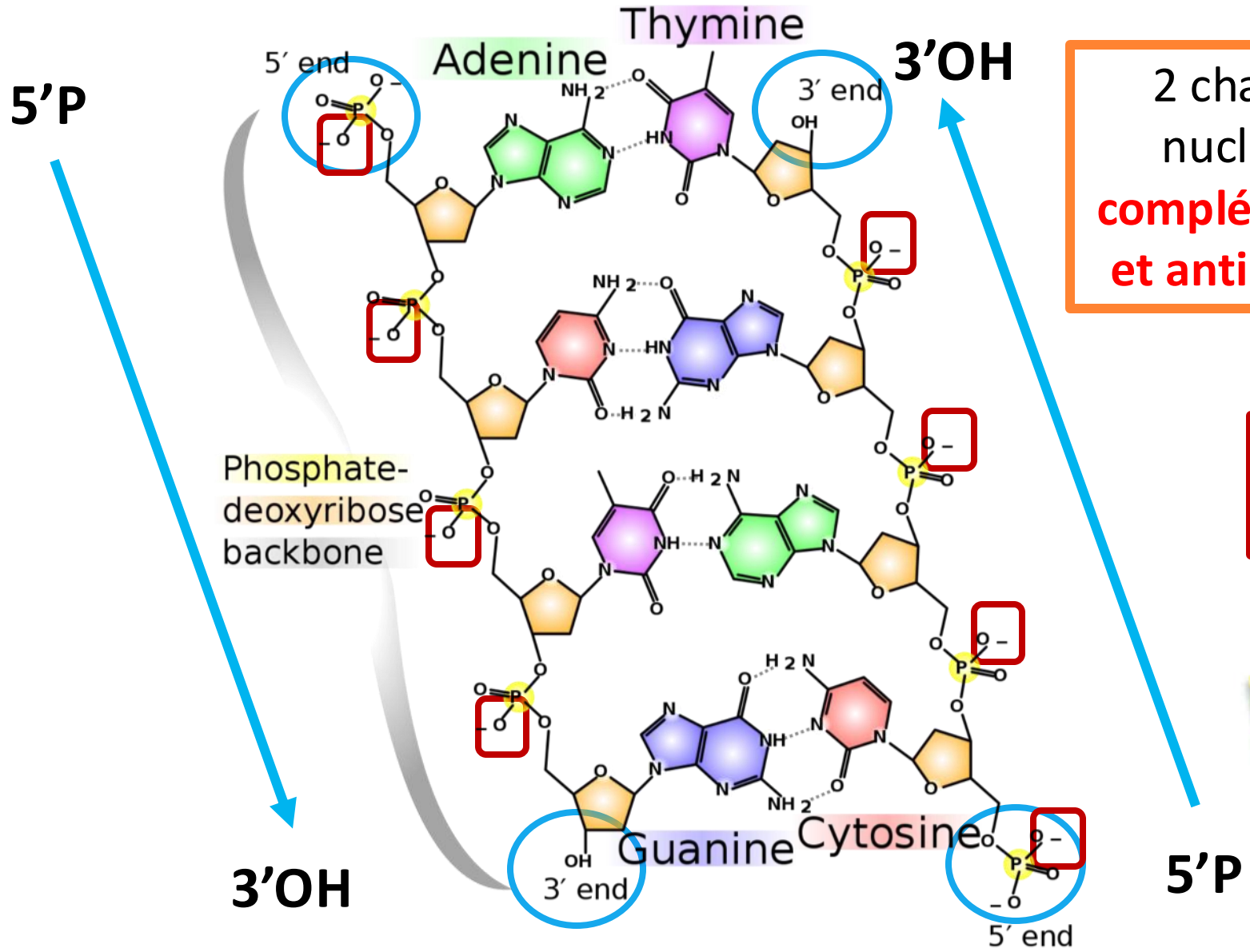
- **Bicaténaire non circulaire (chez l'Homme)**
  - **Nucléaire**
  - 46 chromosomes en G0 G1

- **Bicaténaire circulaire**
  - **Mitochondries** (Homme)
  - Chromosomes bactériens (pas de noyau)
  - Plasmides (ADN bactérien extra chromosomiques)



Faculté de Médecine Lyon Est

2 L'ADN nucléaire : Double hélice d'ADN

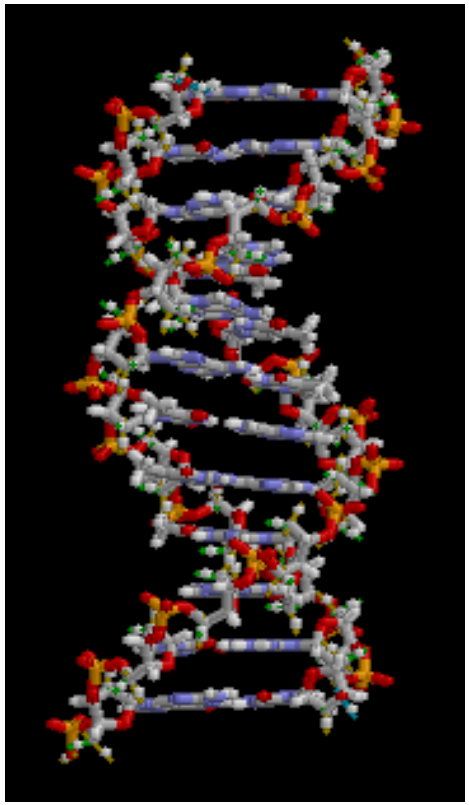


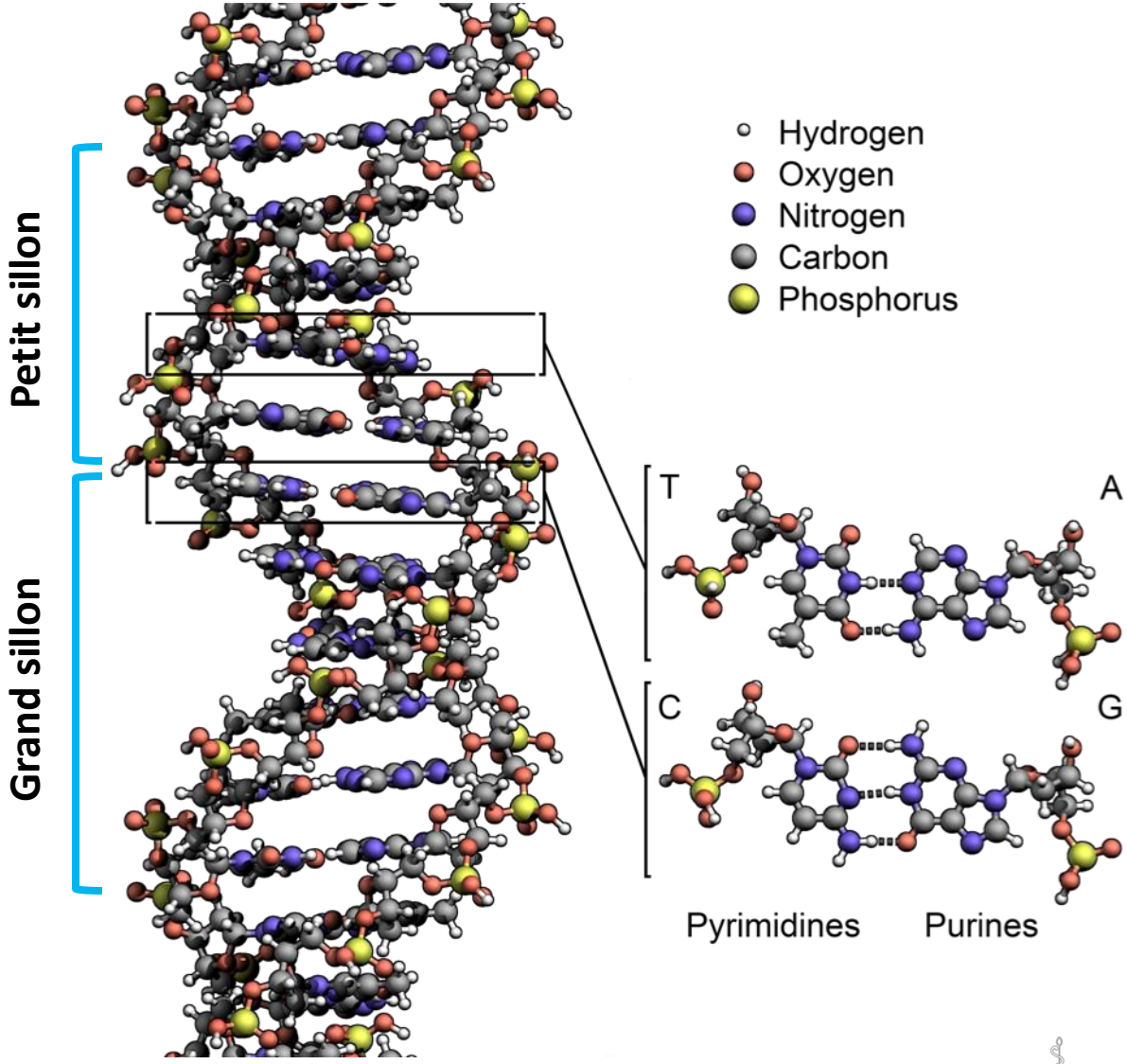
2 chaînes de nucléotides **complémentaires et antiparallèles**

Charges négatives

2 L'ADN nucléaire : Double hélice d'ADN

ADN-B





2 L'ADN nucléaire : Double hélice d'ADN

ADN-B

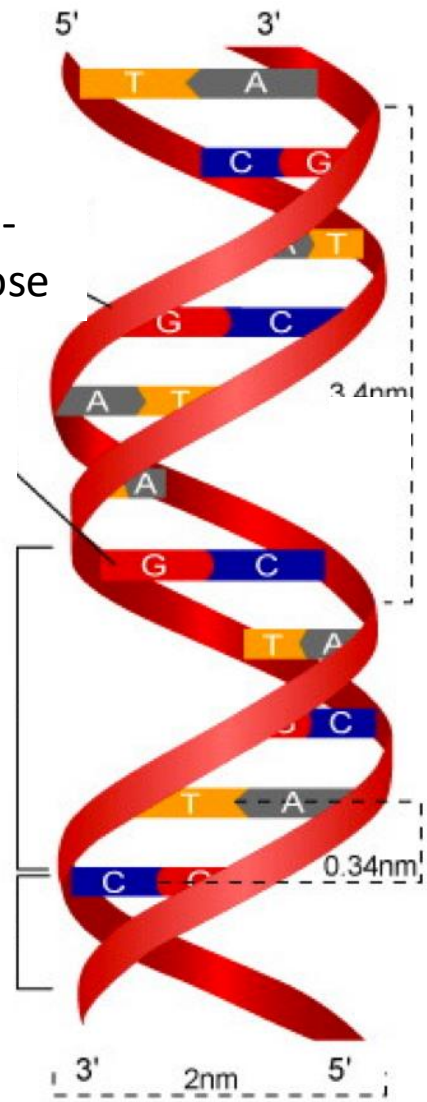
Rotation de l'hélice
à **droite**
Conformation ANTI
de la liaison N-glycosidique
1 tour = 10 nucléotides

Squelette phosphate-désoxyribose

Bases azotées

Grand sillon

Petit sillon



Pas du tour d'hélice
3,4nm = 34A

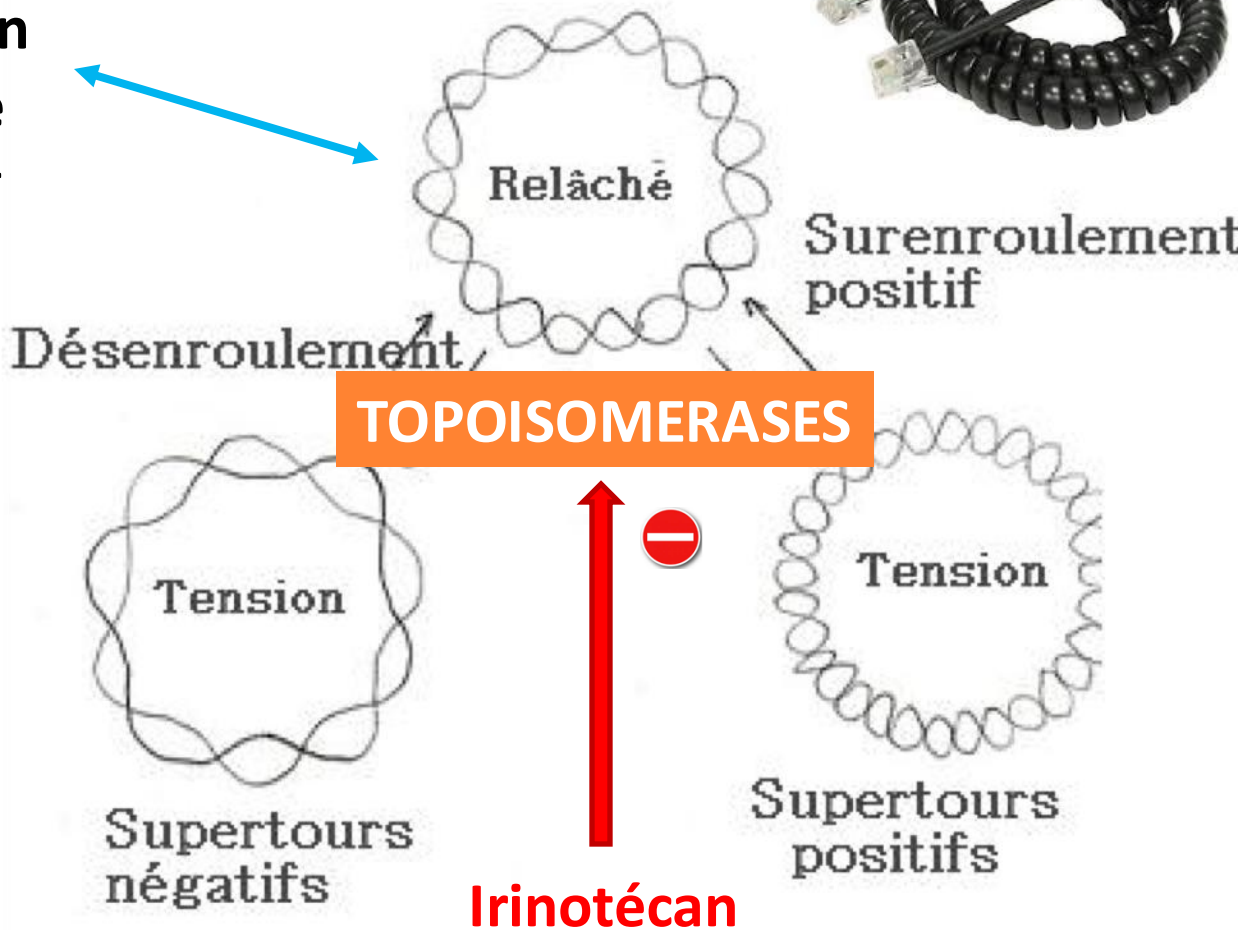
Allongement par pb
0,34nm = 3,4A

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

Diamètre: 2nm = 20A

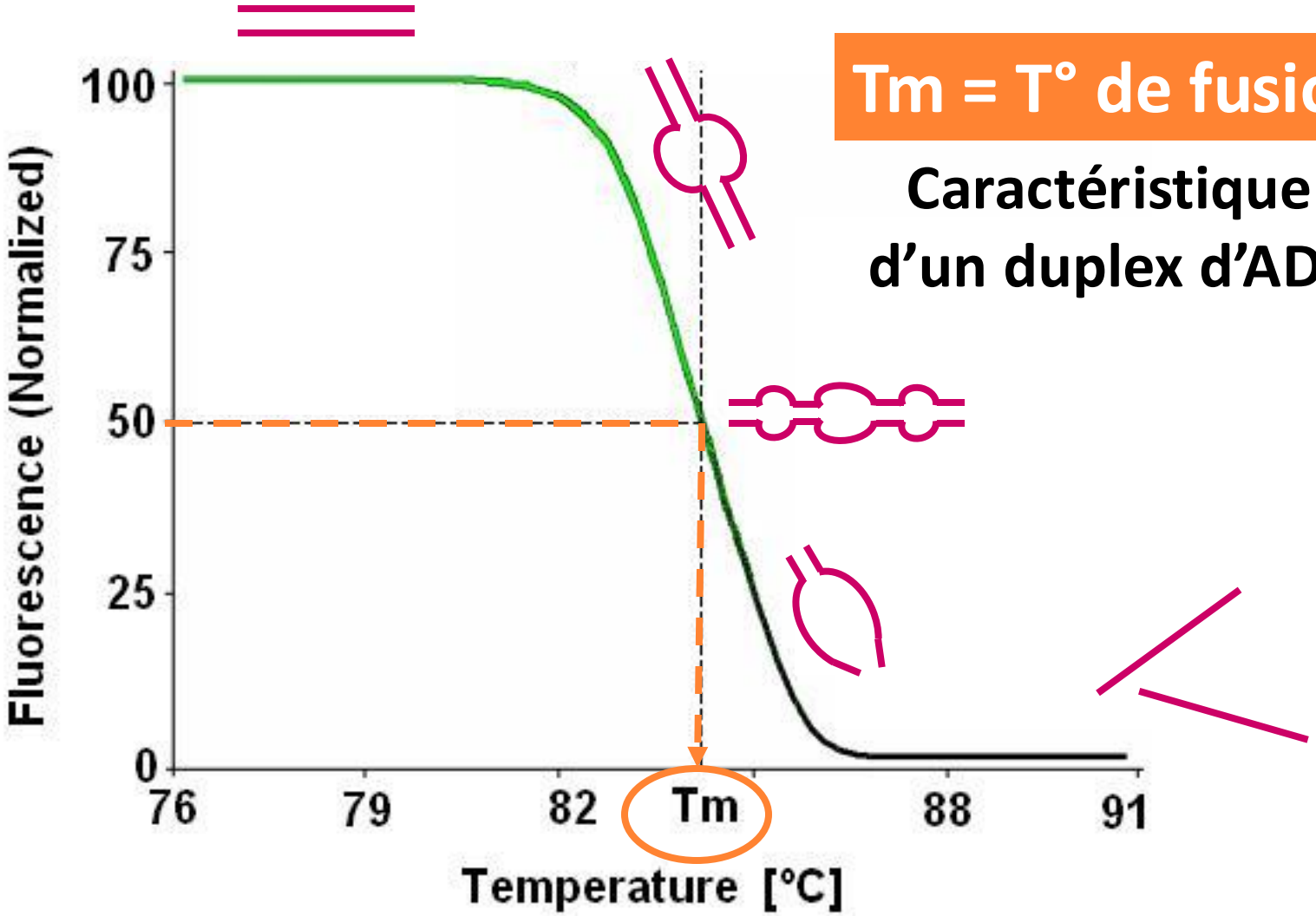
2 L'ADN nucléaire : Topoisomères de l'ADN

RELACHÉE :
Conformation
la **plus stable**
⇨ 10pb/tour



Conformation la plus accessible
aux enzymes
(réplication &
transcription)

2 L'ADN nucléaire : Dénaturation



Tm = T° de fusion

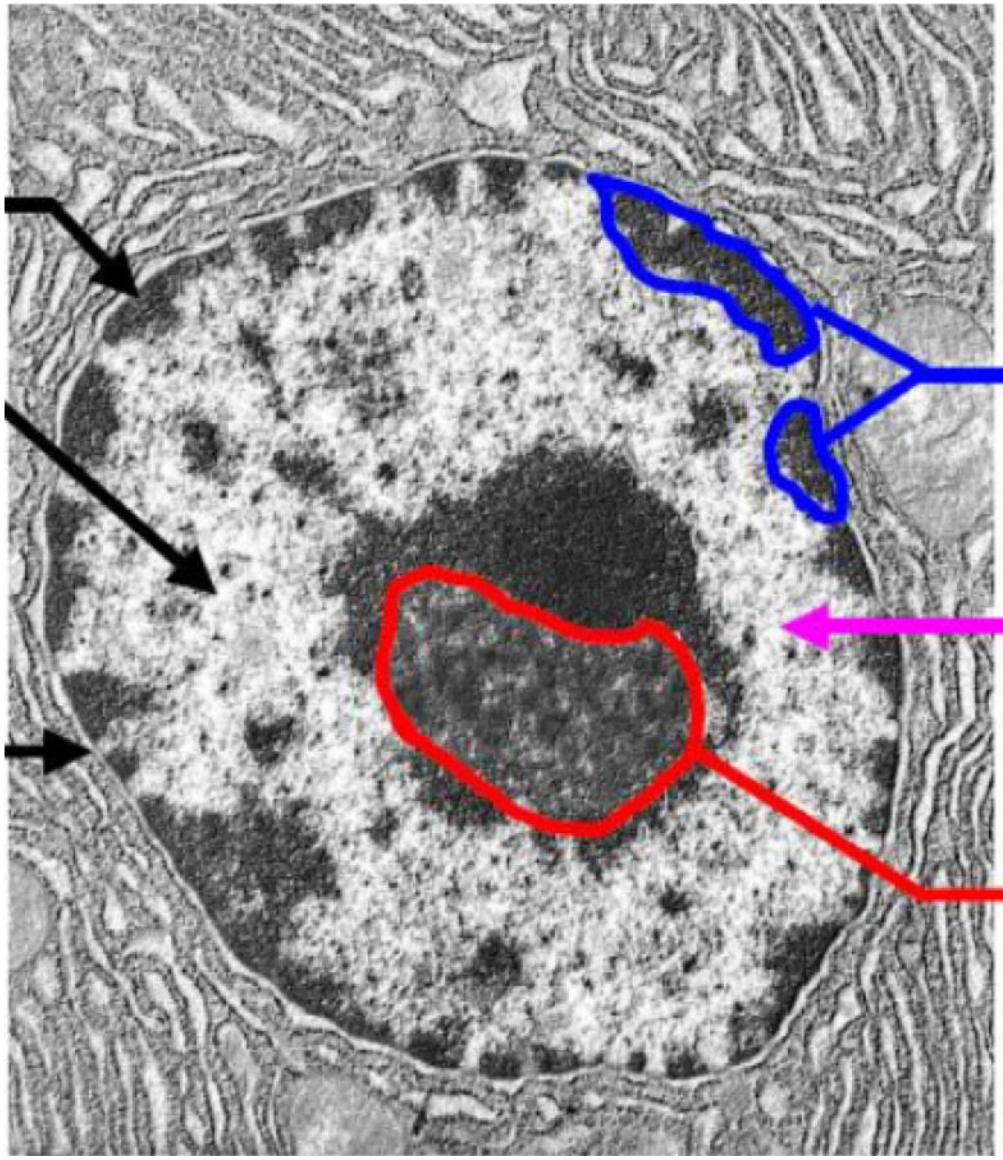
Caractéristique d'un duplex d'ADN

2 L'ADN nucléaire : Chromosomes et Chromatine

- Chez l'Homme **2m d'ADN** dans un noyau de 10µm ⇨ **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 relachée / hétérochromatine condensée**

Faculté de Médecine Lyon Est

2 L'ADN nucléaire : Eu- vs Hétérochromatine



Hétéro-chromatine

- **Très compactée**
- **Transcription inactive**

Euchromatine

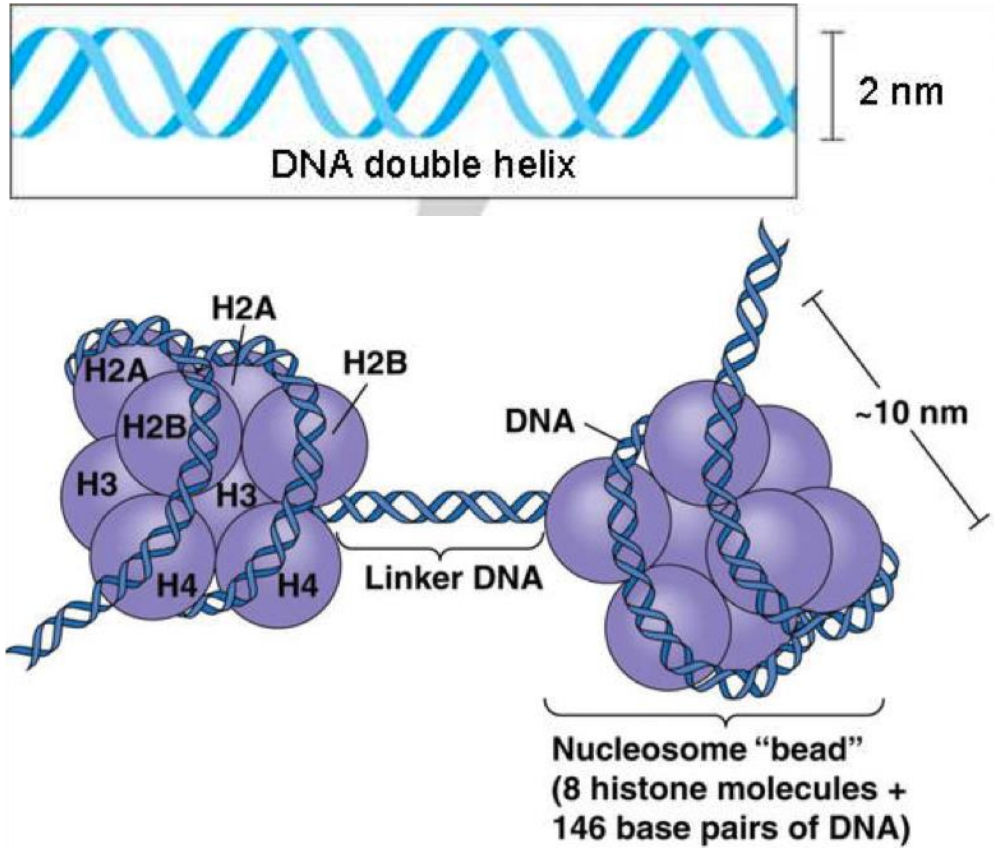
- **Relachée**
- **Transcription active**

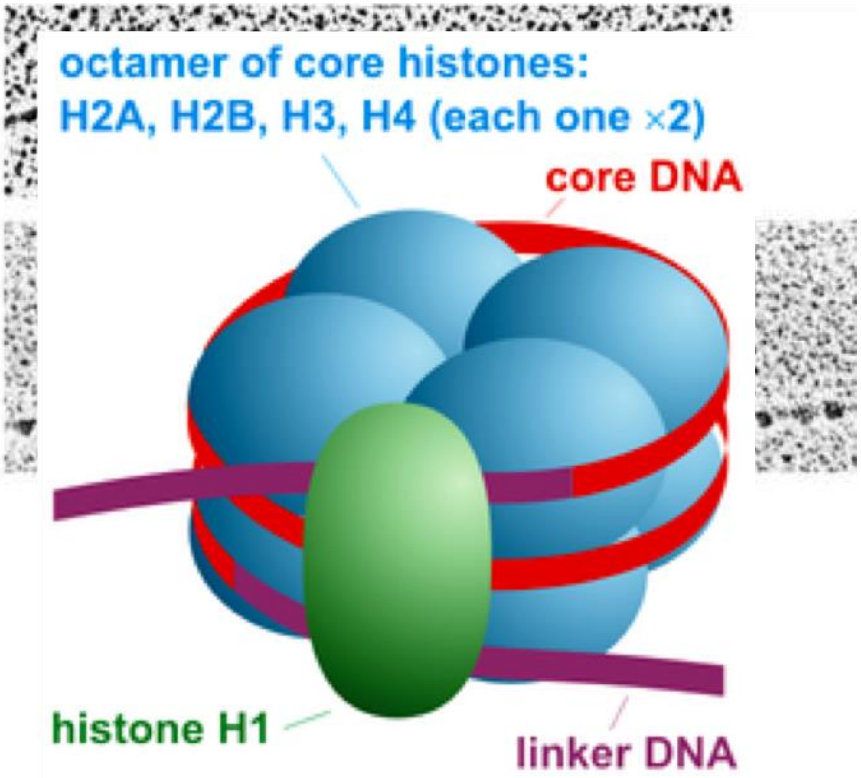
Nucléole Synthèse ARN ribosomiques

Faculté de Médecine Lyon Est

2 L'ADN nucléaire : Nucléosomes

Voir cours de
Laurent Schaeffer (UE5)

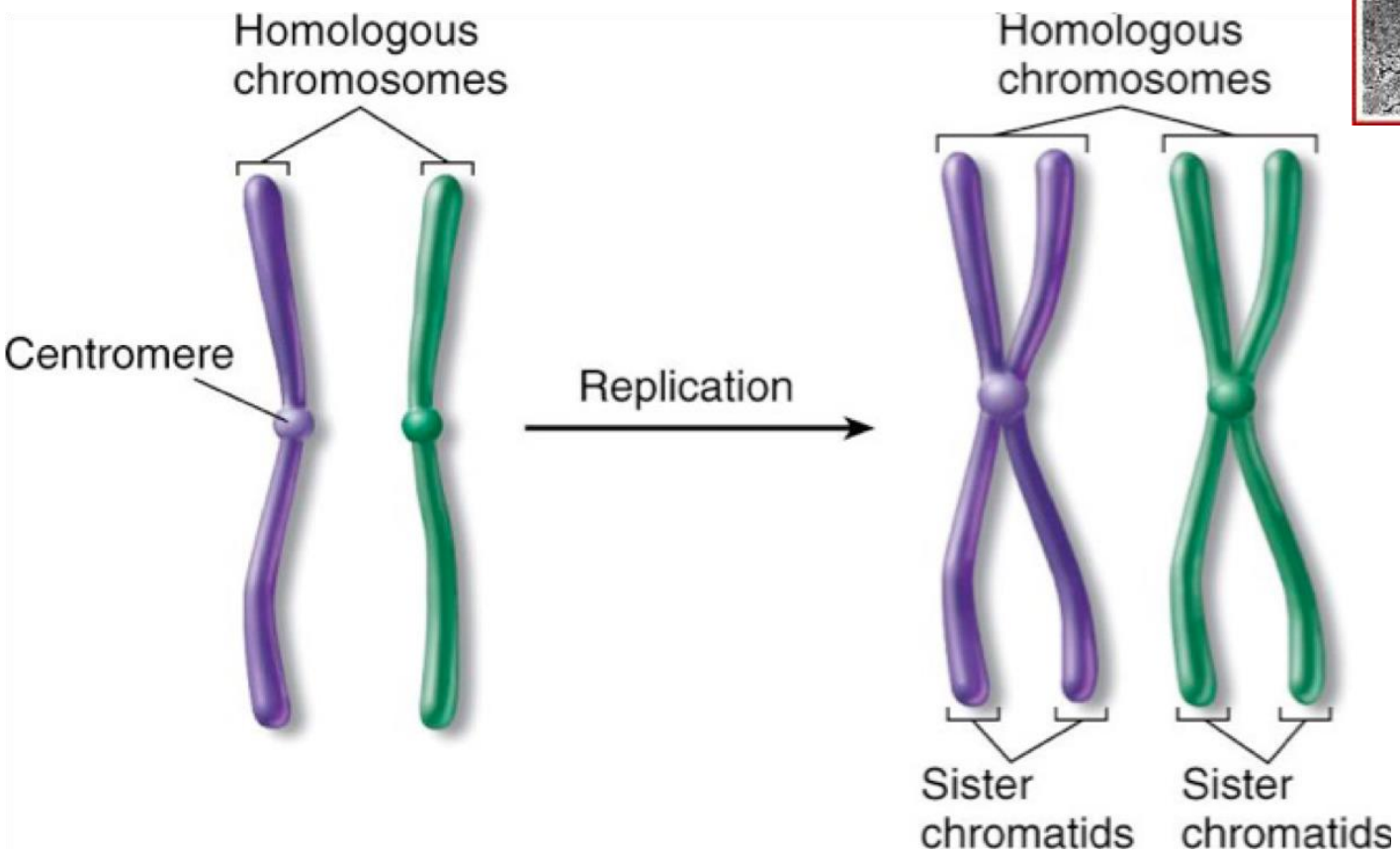




Enroulement de l'ADN (146bp) autour d'un **octamère d'histones (2*H3, 2*H4 et 2*H2A:H2B)**

Histone H1 "ferme" le nucléosome

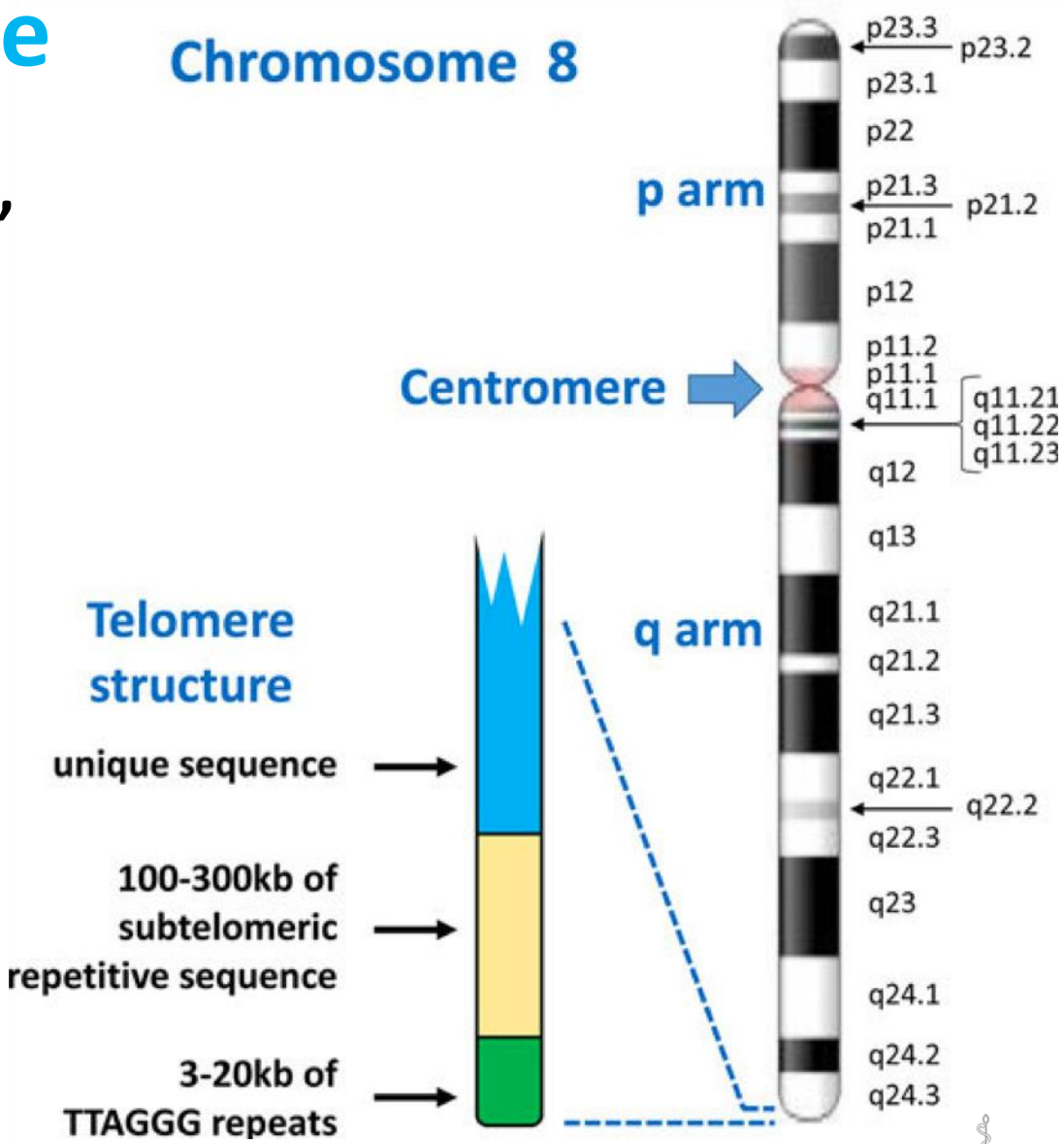
2 L'ADN nucléaire : Chromosome métaphasique



22 paires d'autosomes + 2 chromosomes sexuels

2 L'ADN nucléaire : Chromosome métaphasique

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

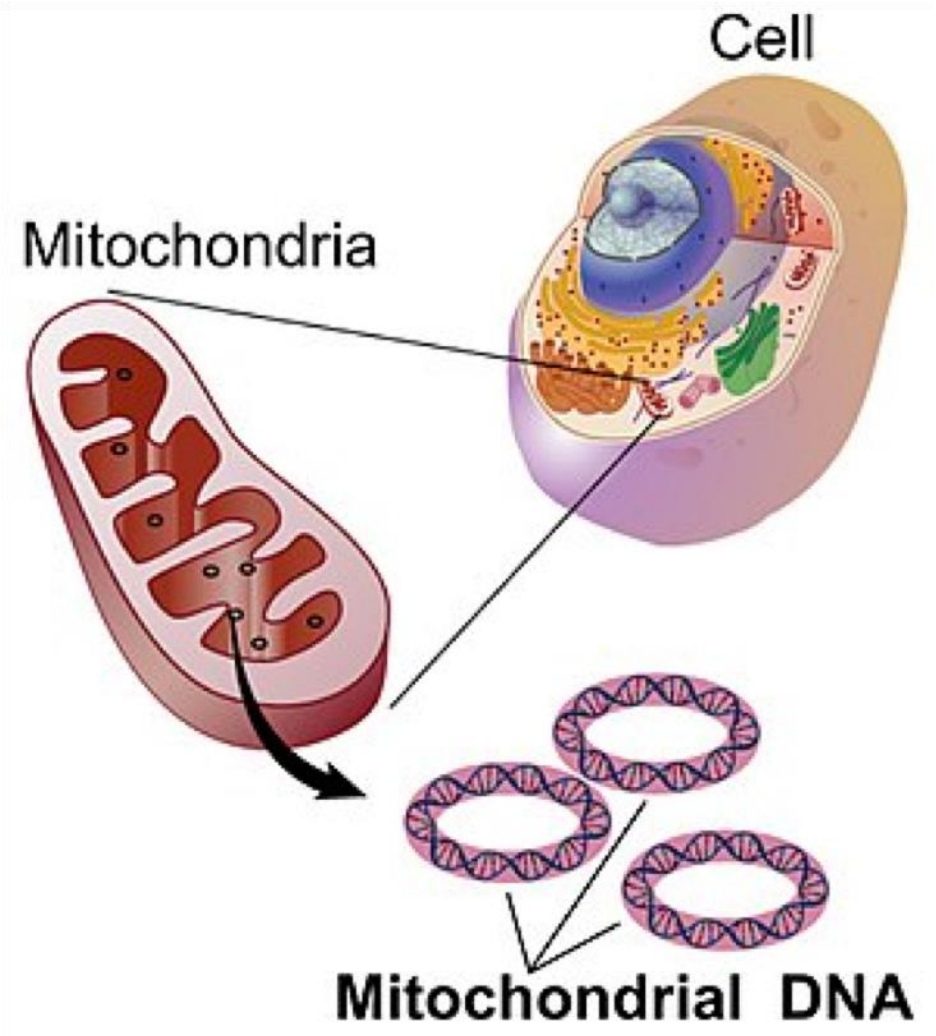


0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

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

Faculté de Médecine Lyon Est

Posez vos questions pendant le cours

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

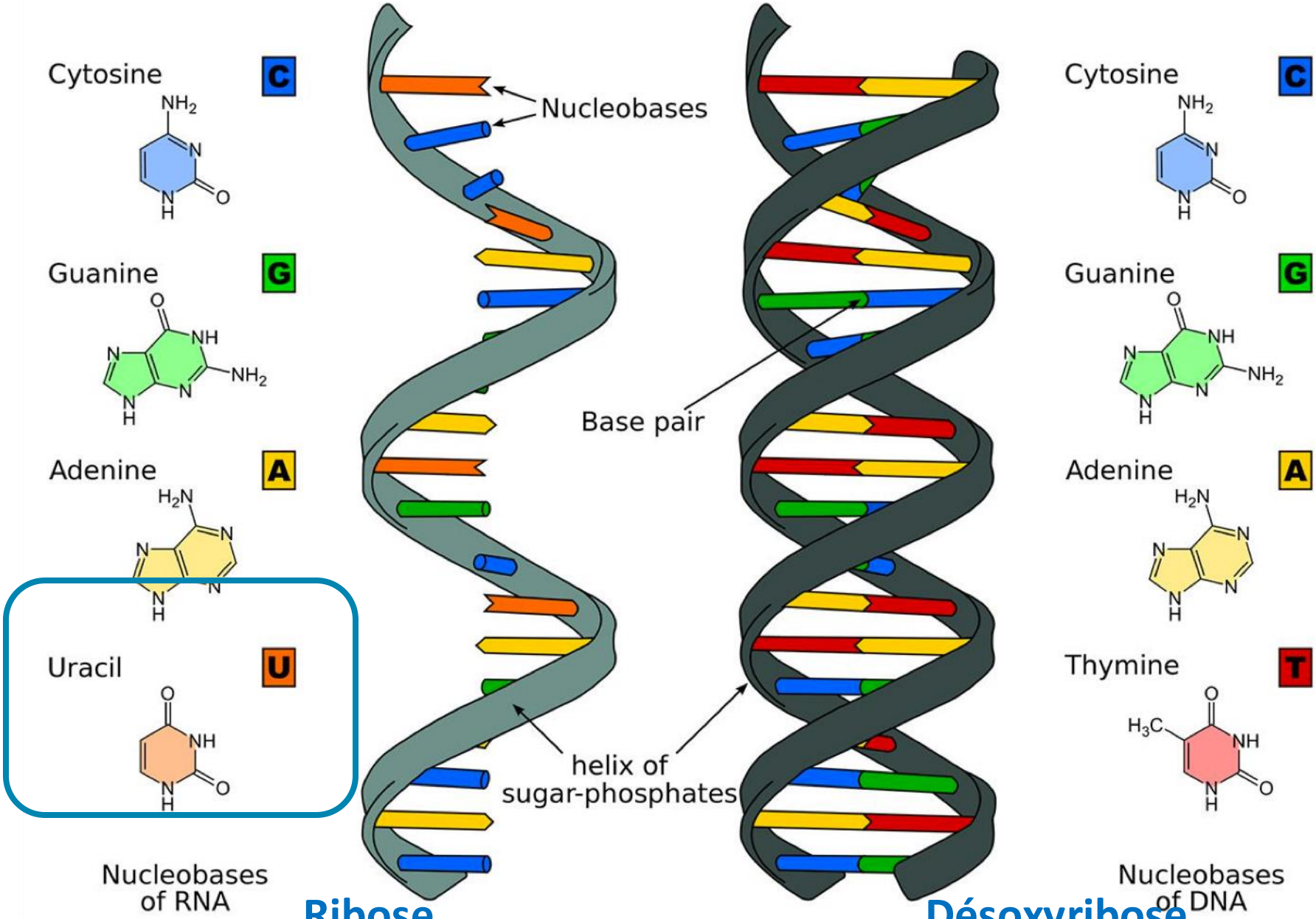
Code d'événement

FXDKEG

0 PLAN

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

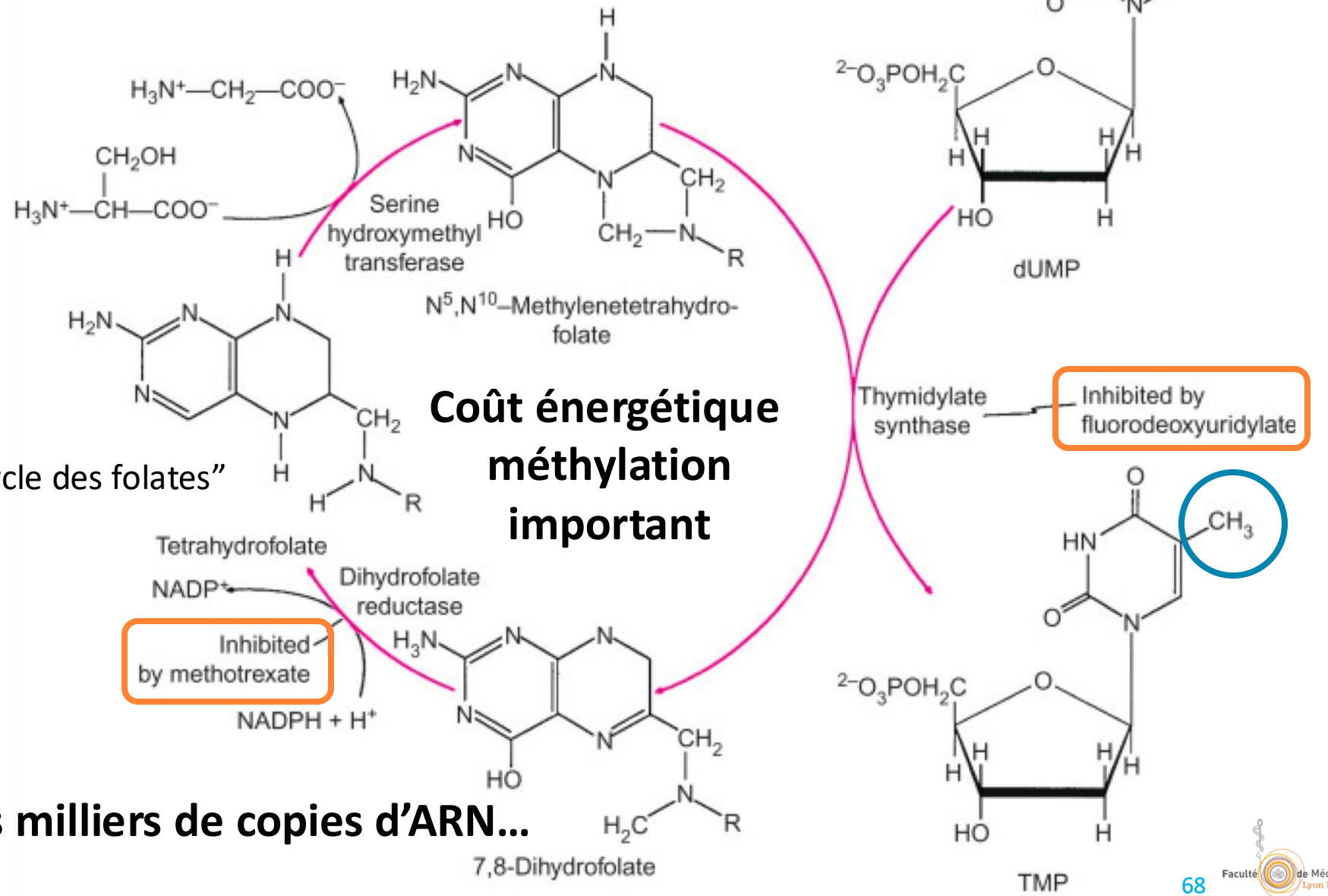
Faculté de Médecine Lyon Est



Ribose **Désoxyribose**

Monocaténaire **Double hélice**

4 L'ARN : Pourquoi pas de T dans l'ARN ?



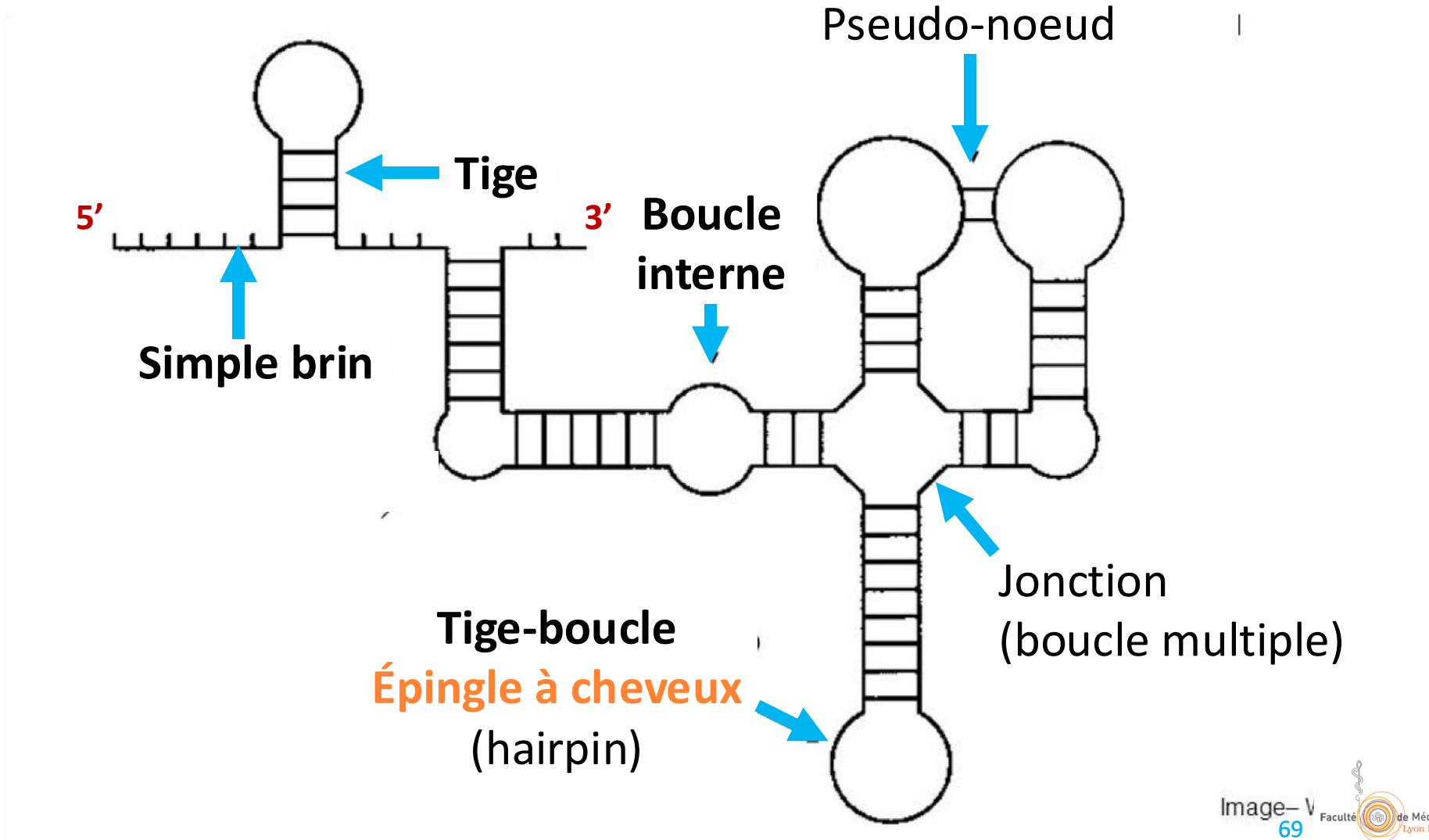
"cycle des folates"

Coût énergétique méthylation important

Des milliers de copies d'ARN…

4 L'ARN : Structures secondaires

APPARIEMENTS INTERNES au sein d'un ARN simple brin

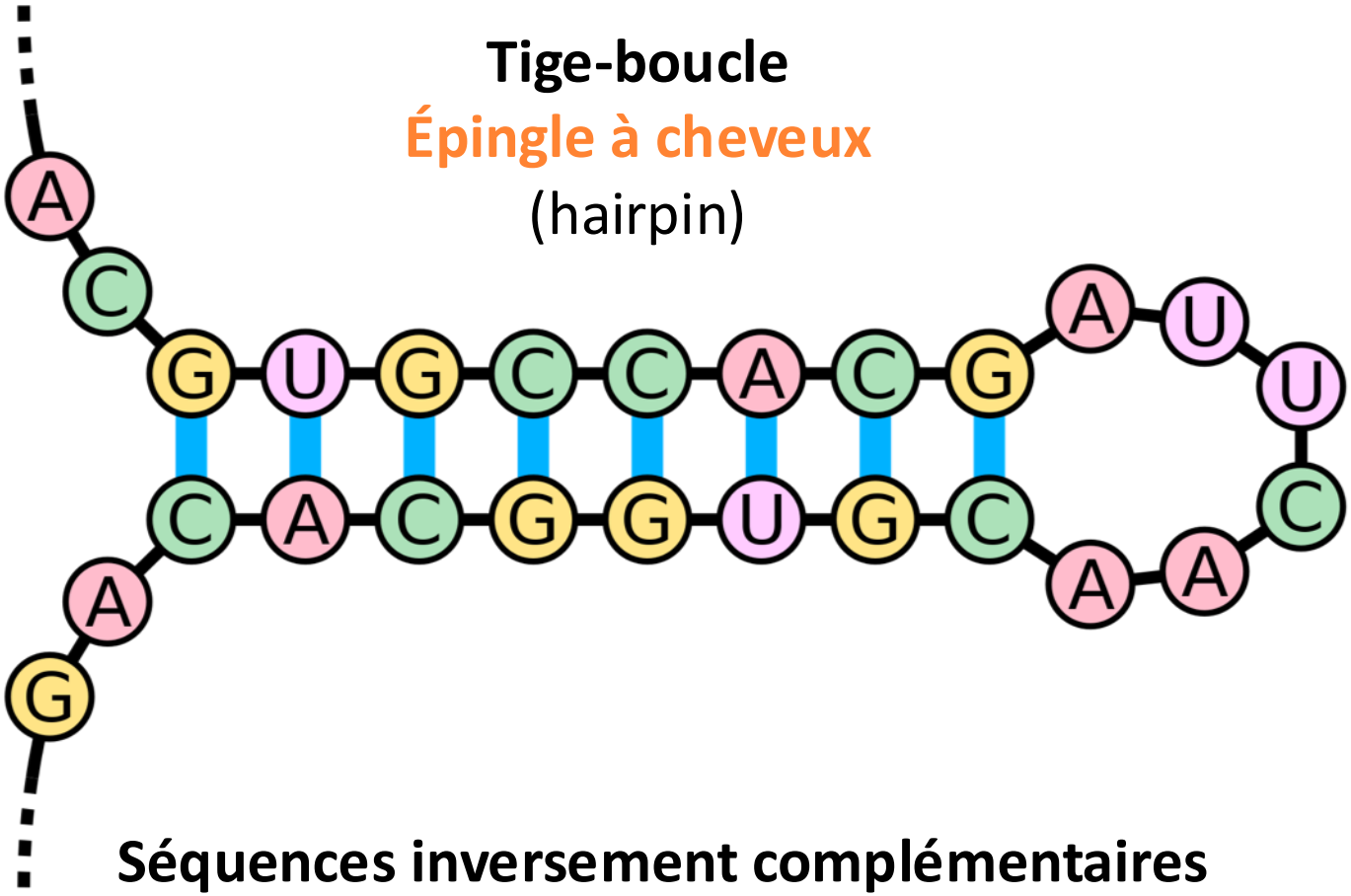


4 L'ARN : Structures secondaires

Tige-boucle

Épingle à cheveux

(hairpin)



Séquences inversement complémentaires

⇨ appariements intracaténaires

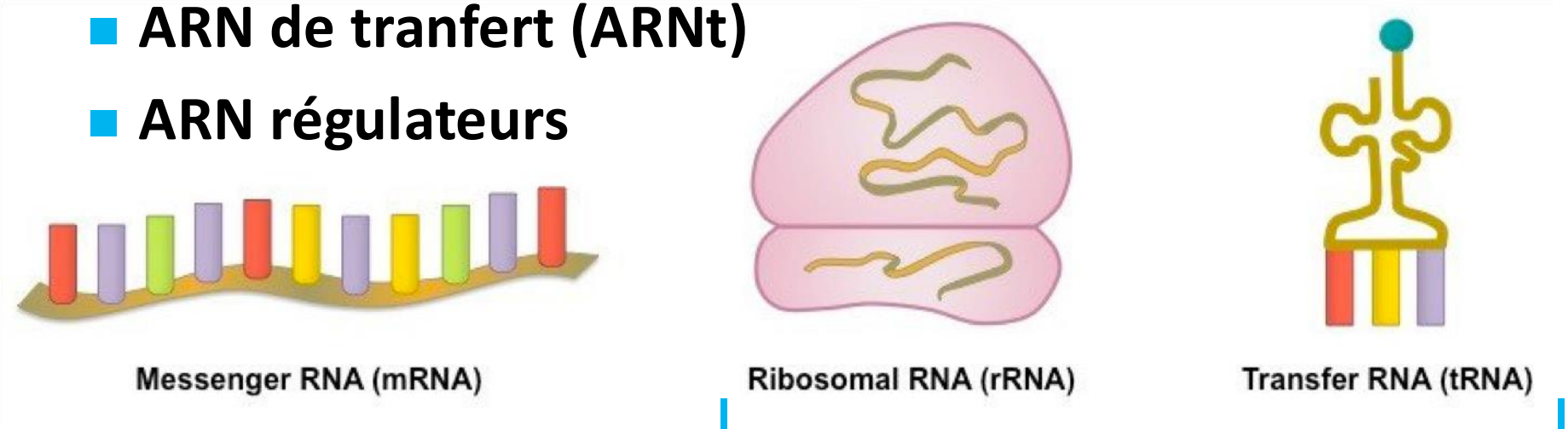
0 PLAN

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

Faculté de Médecine Lyon Est

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** ⇨ activité biologique
  - **ARN ribosomiques (ARNr)** ⇨ activité enzymatique
  - **ARN de tranfert (ARNt)**
  - **ARN régulateurs**

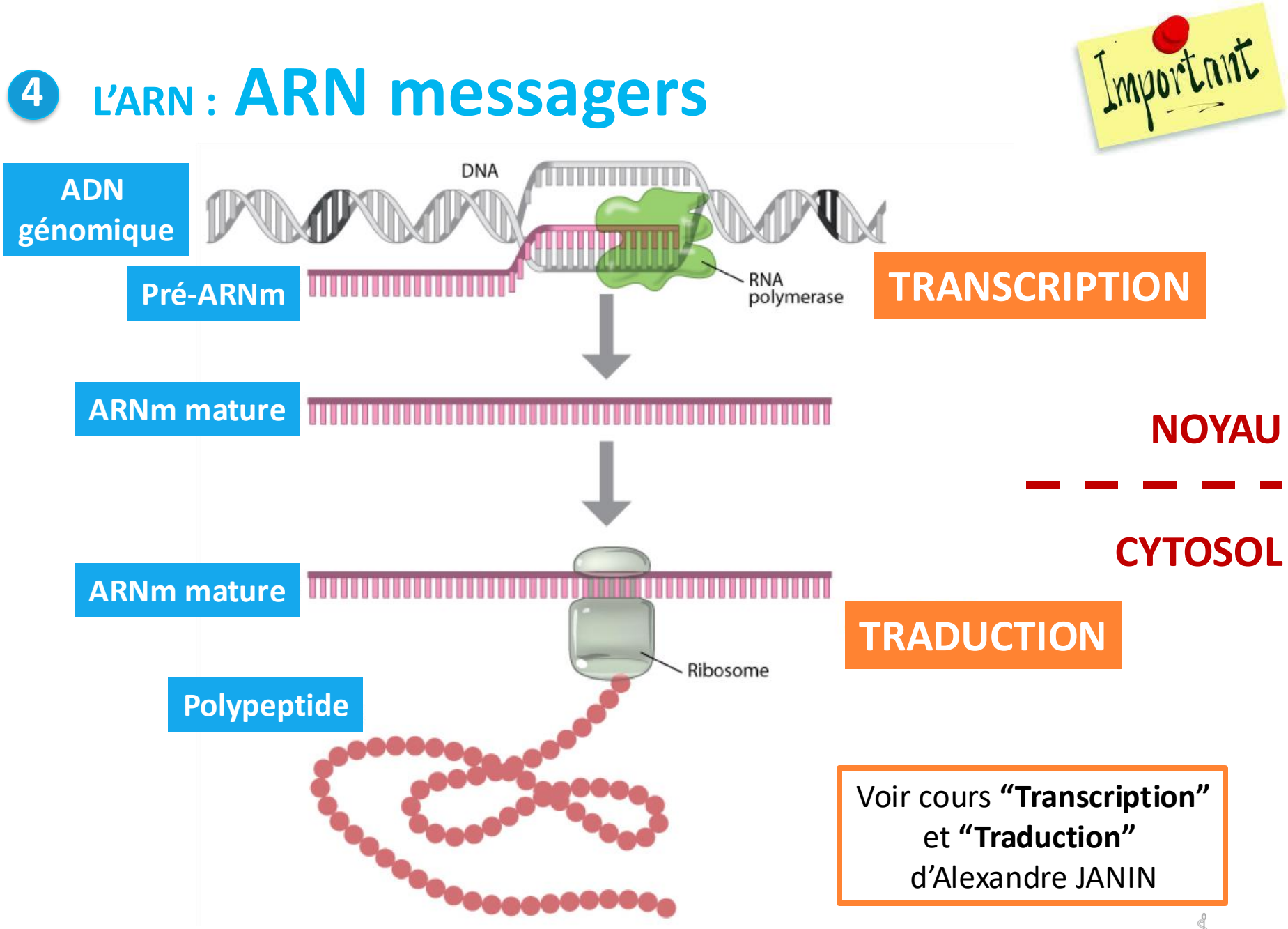


4 L'ARN : ARN messagers

- **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 gène
  - Un ARNm peut être "lu" plusieurs fois par les ribosomes
- **Régulations +++**

Faculté de Médecine Lyon Est

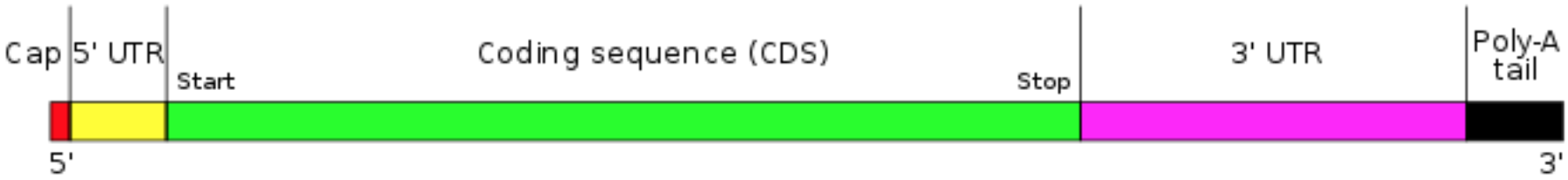
4 L'ARN : ARN messagers



Voir cours **"Transcription"** et **"Traduction"** d'Alexandre JANIN

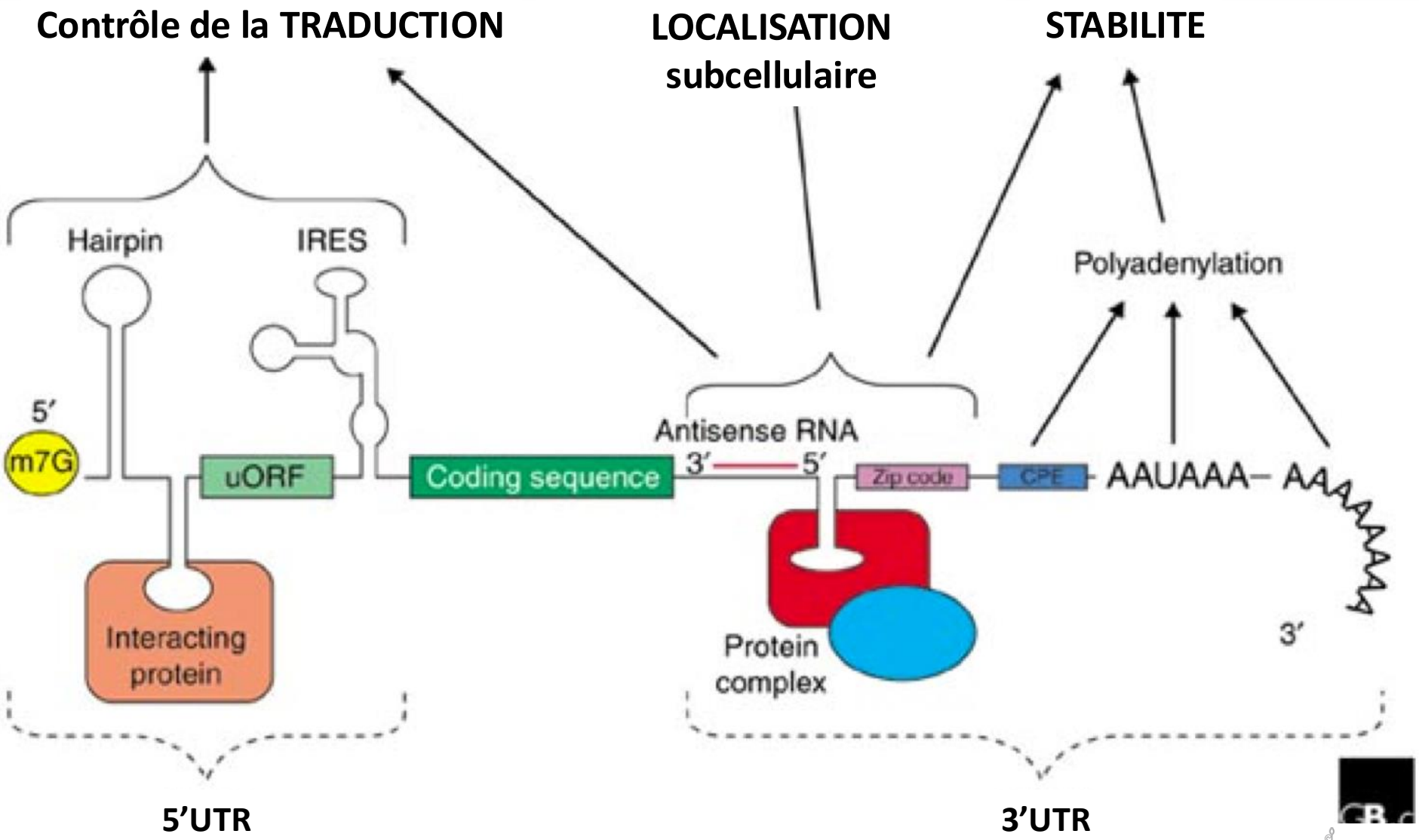
Faculté de Médecine Lyon Est

4 ARNm : Structure d'un ARNm mature

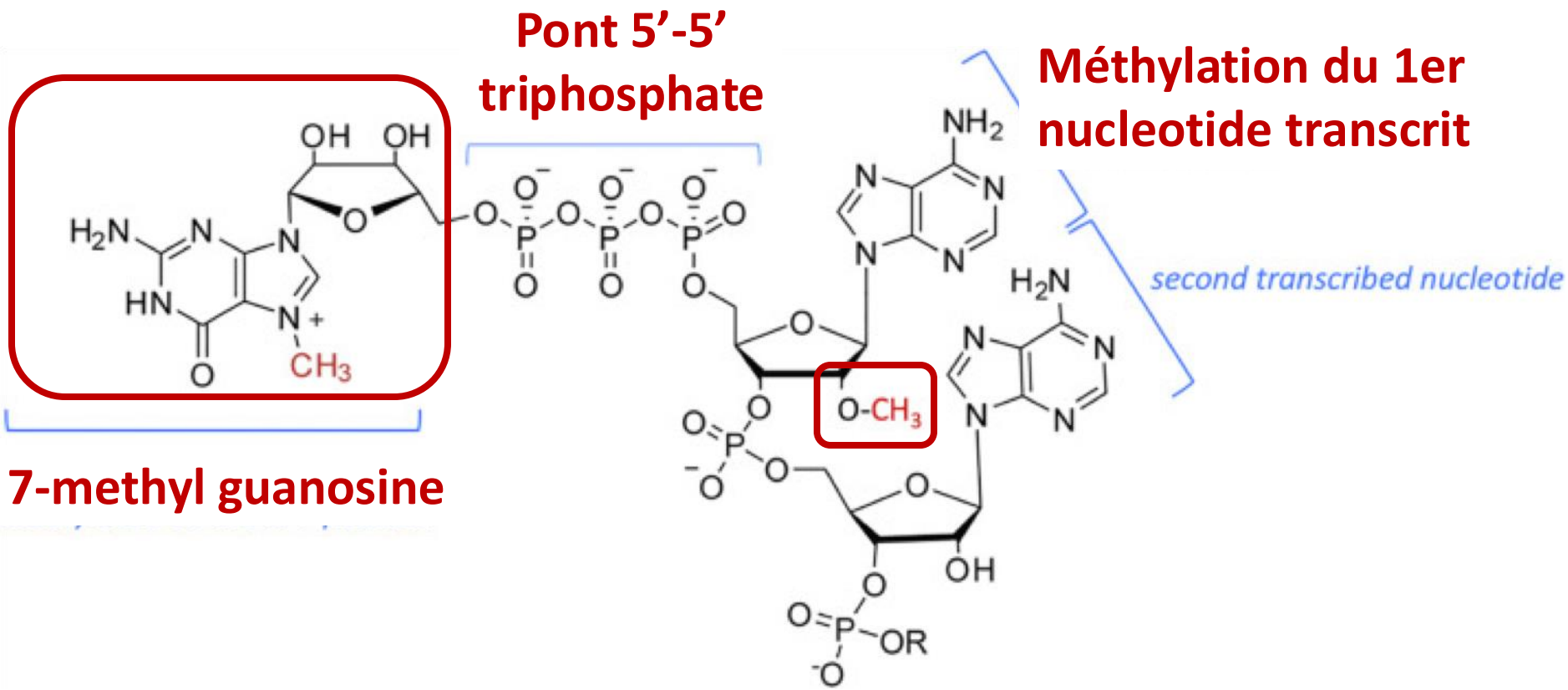


- **Coiffe ("Cap") en 5' ⇨ stabilité**
- **5'UTR** (**U**n**T**ranslated **R**egion) = région non traduite ⇨ Régulation
- **Séquence codante** (CDS, CoDing Sequence) = traduite en protéine
- **3'UTR** ⇨ localisation, régulation et stabilité
- **Queue poly-A en 3'** ⇨ stabilité

4 ARNm : Structure d'un ARNm mature



4 ARNm : Coiffe 5’ des ARNm

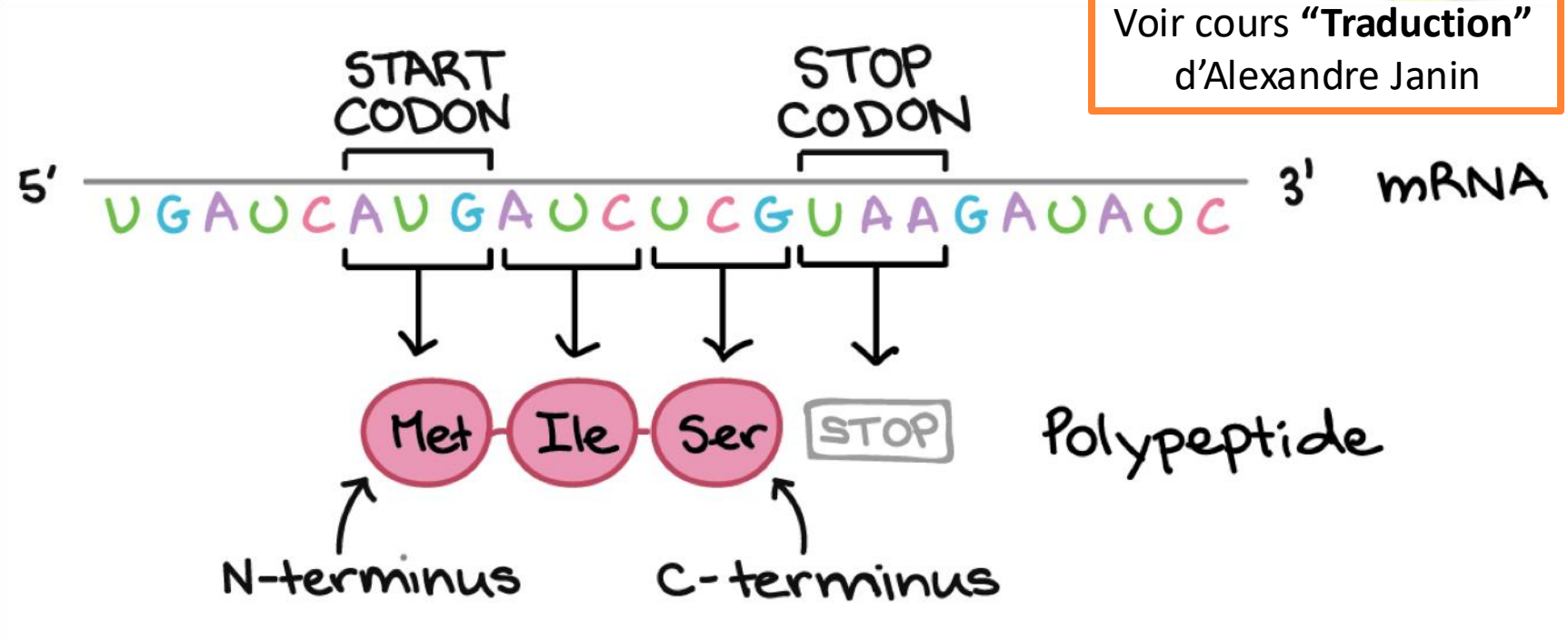


- **Protection** contre les **exonucléases 5’-3’**
- Liaison au **Cap Binding Complex ⇨ export nucléaire**
- Liaison à eIF4E ⇨ **initiation de la traduction**

4 ARNm : Région codante

Important

Voir cours **"Traduction"** d'Alexandre Janin

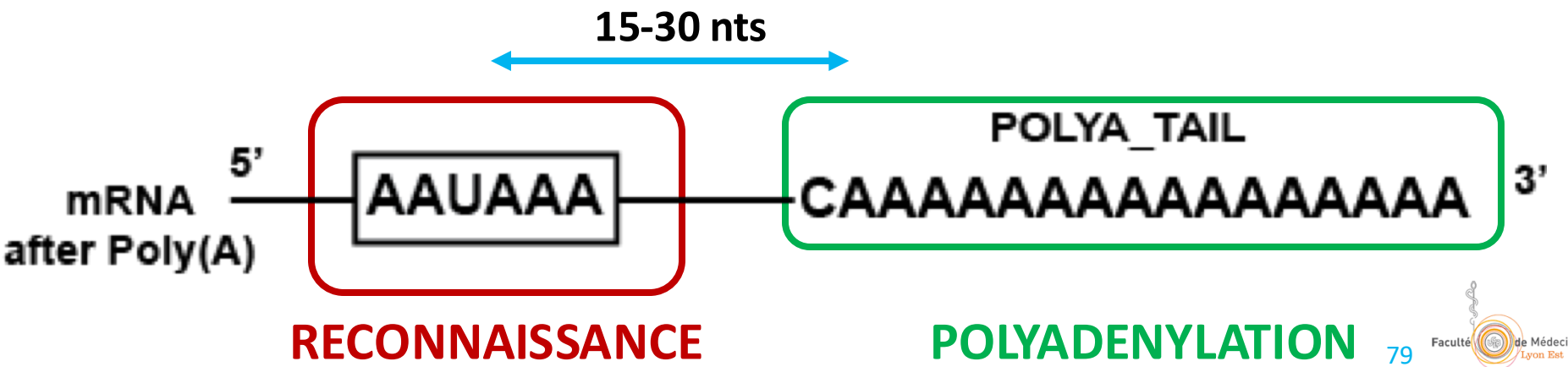


- **Triplet de nucléotides = 1 codon** ⇨ 4^3 = 64 codons
  - **61 codons ⇨ les 20 AA** : "wooble" de la 3ème base du codon
  - **AUG codant pour Met = codon START**
  - **3 codons STOP ou non sens (UAA, UAG et UGA)**

Faculté de Médecine Lyon Est

4 ARNm : Queue polyA

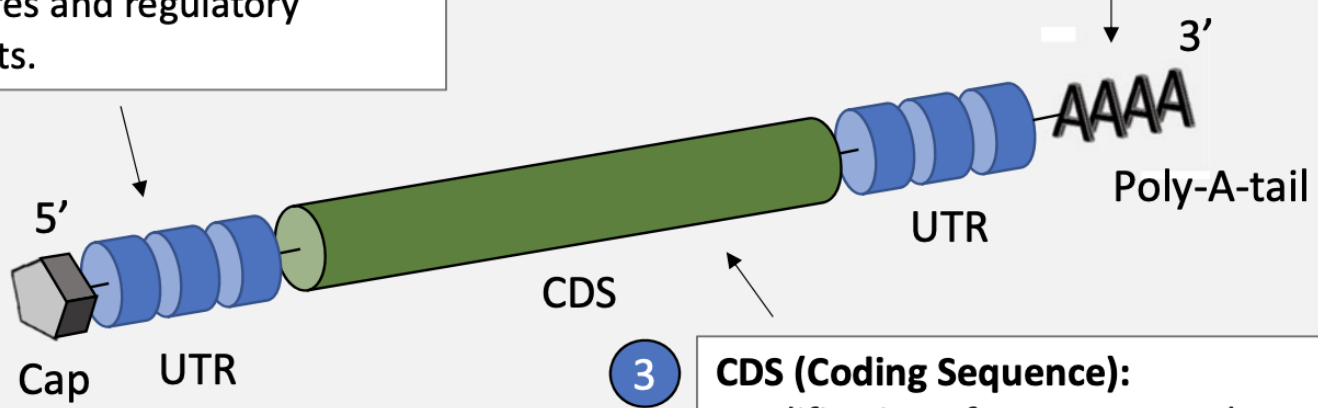
- **100-200 nts A ajoutés par une poly(A)polymérase** lors de la maturation du pré-ARNm
- **Rôles :**
  - **Stabilise l'ARNm** : protection contre exonucléases 3'-5'
  - **Transport** nucléo-cytoplasmique
  - **Initiation de la traduction**



4 ARNm : Vaccins à ARN

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

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



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

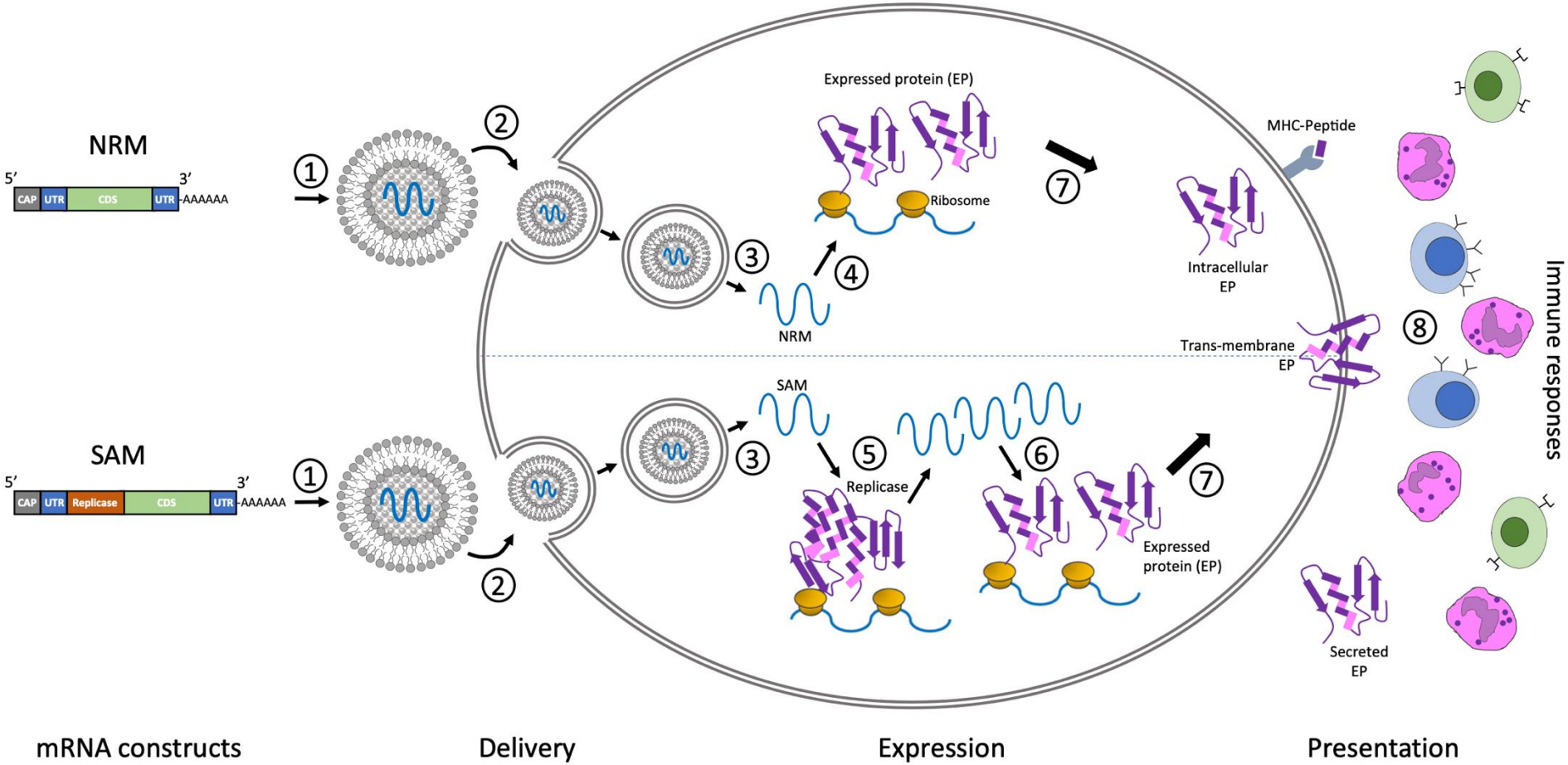
1 **5' Cap**: The efficiency of capping and the cap structure impact innate sensing and protein production.

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

Faculté de Médecine Lyon Est

4 ARNm : Vaccins à ARN



NRM: non-replicating mRNA / SAM: self-amplifying mRNA

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

Faculté de Médecine Lyon Est

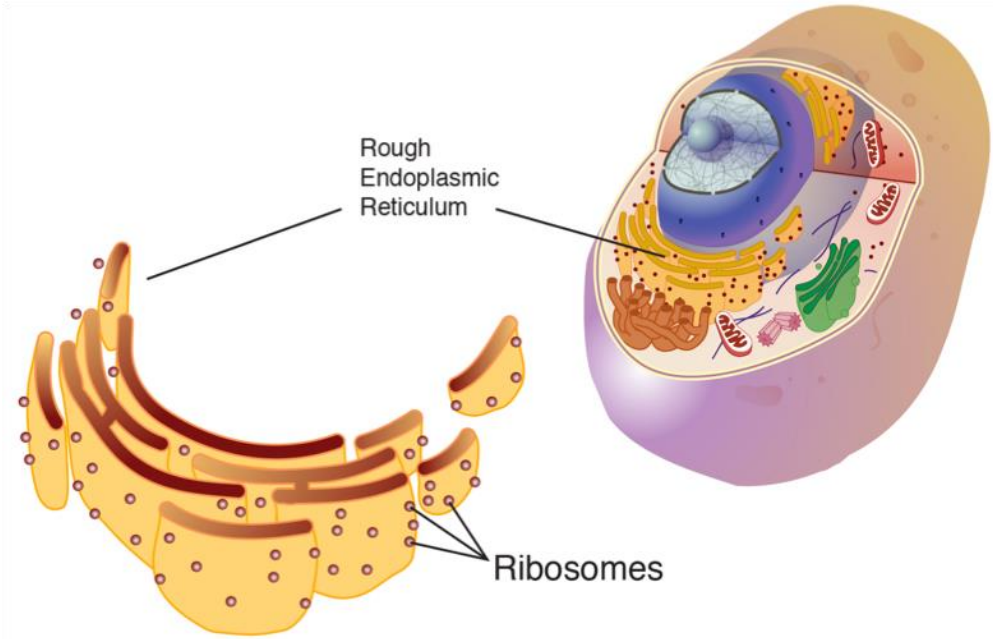
0 PLAN

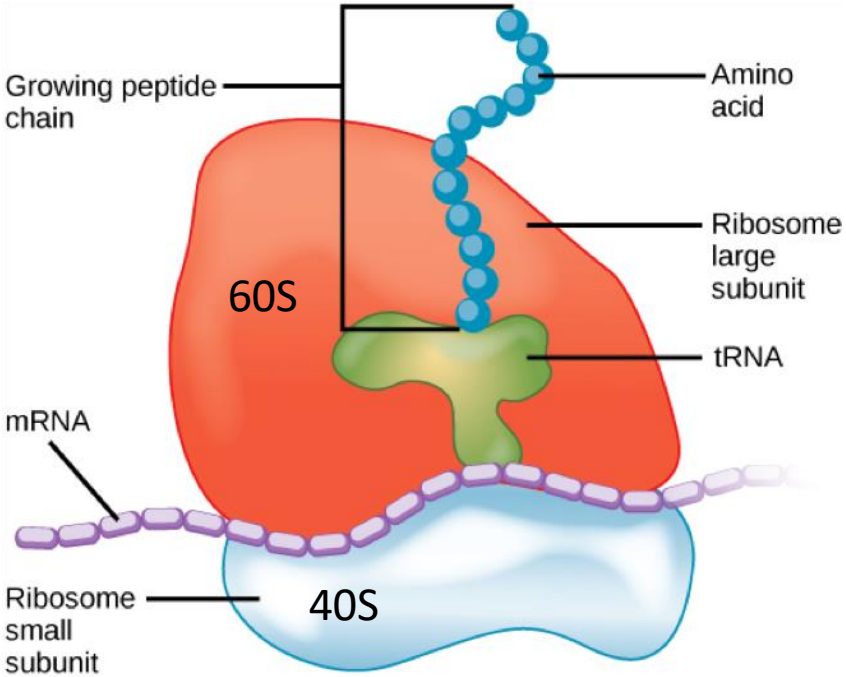
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- **L'ARN**
  - Structure
  - Diversité
    - ARN codants
    - **ARN non codants**
      - **ARN ribosomiques**
      - **ARN de transfert**

Faculté de Médecine Lyon Est

4 ARN : Ribosomes

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

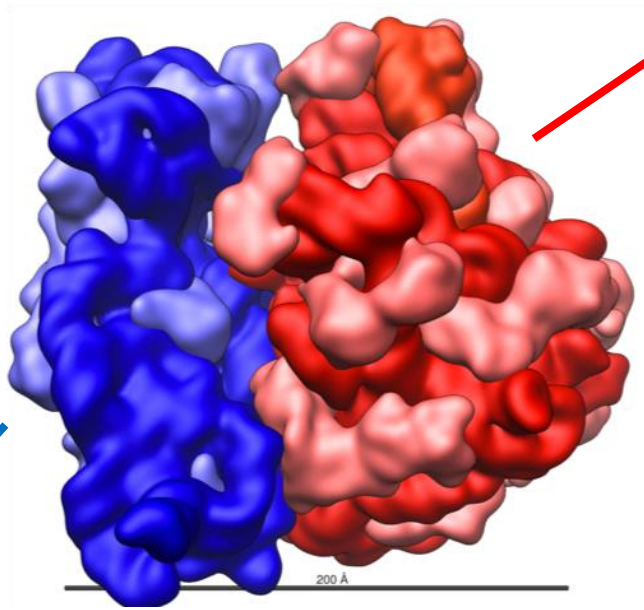




4 ARN : Ribosomes

Voir cours **"Traduction"** d'Alexandre Janin

Chez les Eucaryotes :



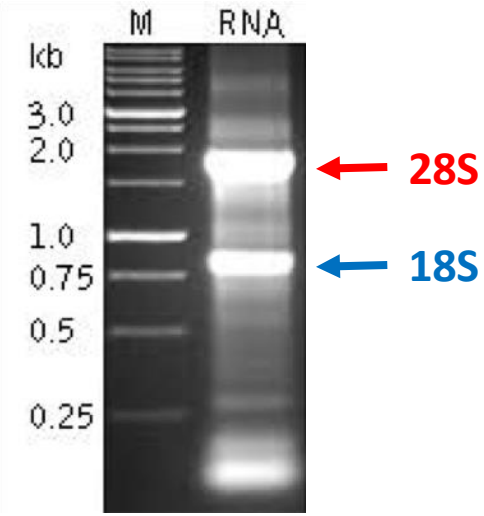
Grande sous-unité 60S

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

Petite sous-unité 40S

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

ARNr = 82% des ARN totaux



Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

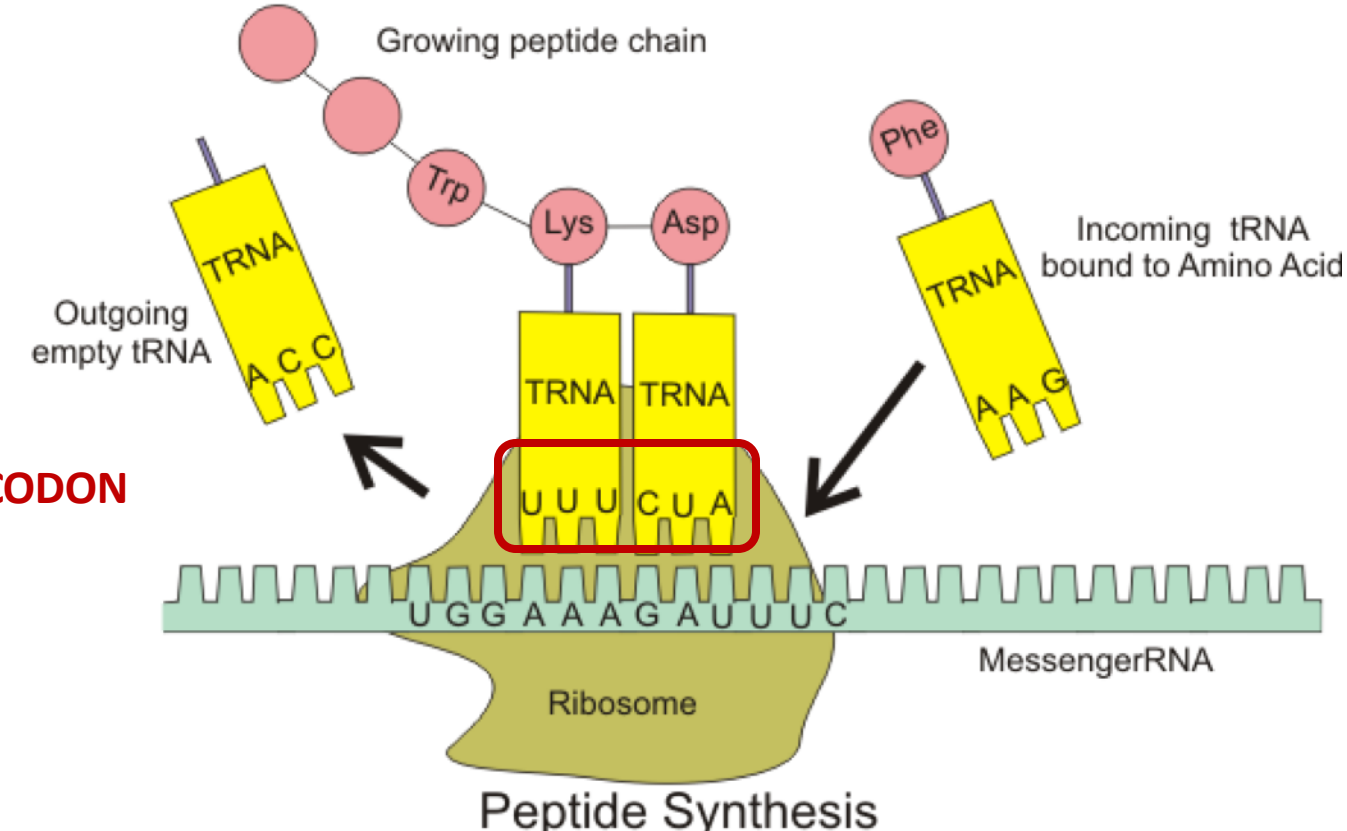
- Nucléosides et nucléotides
- L'ADN
- **L'ARN**
  - Structure
  - Diversité
    - ARN codants
    - **ARN non codants**
      - ARN ribosomiques
      - **ARN de transfert**

Faculté de Médecine Lyon Est

4 L'ARN : ARN de transfert

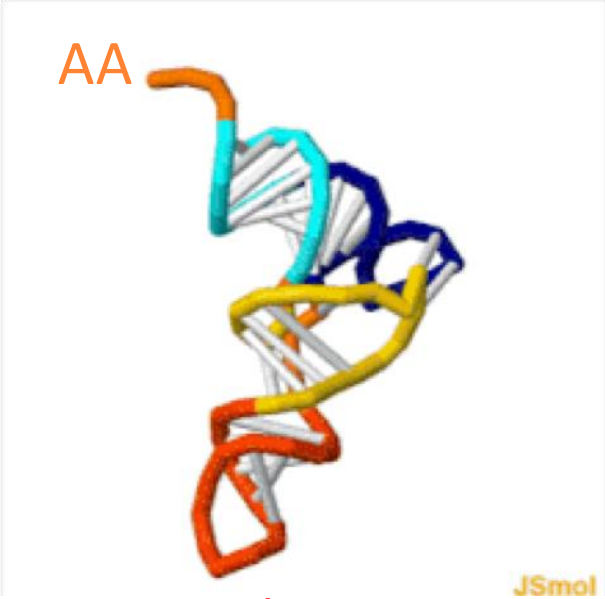
Voir cours **"Traduction"** d'Alexandre Janin

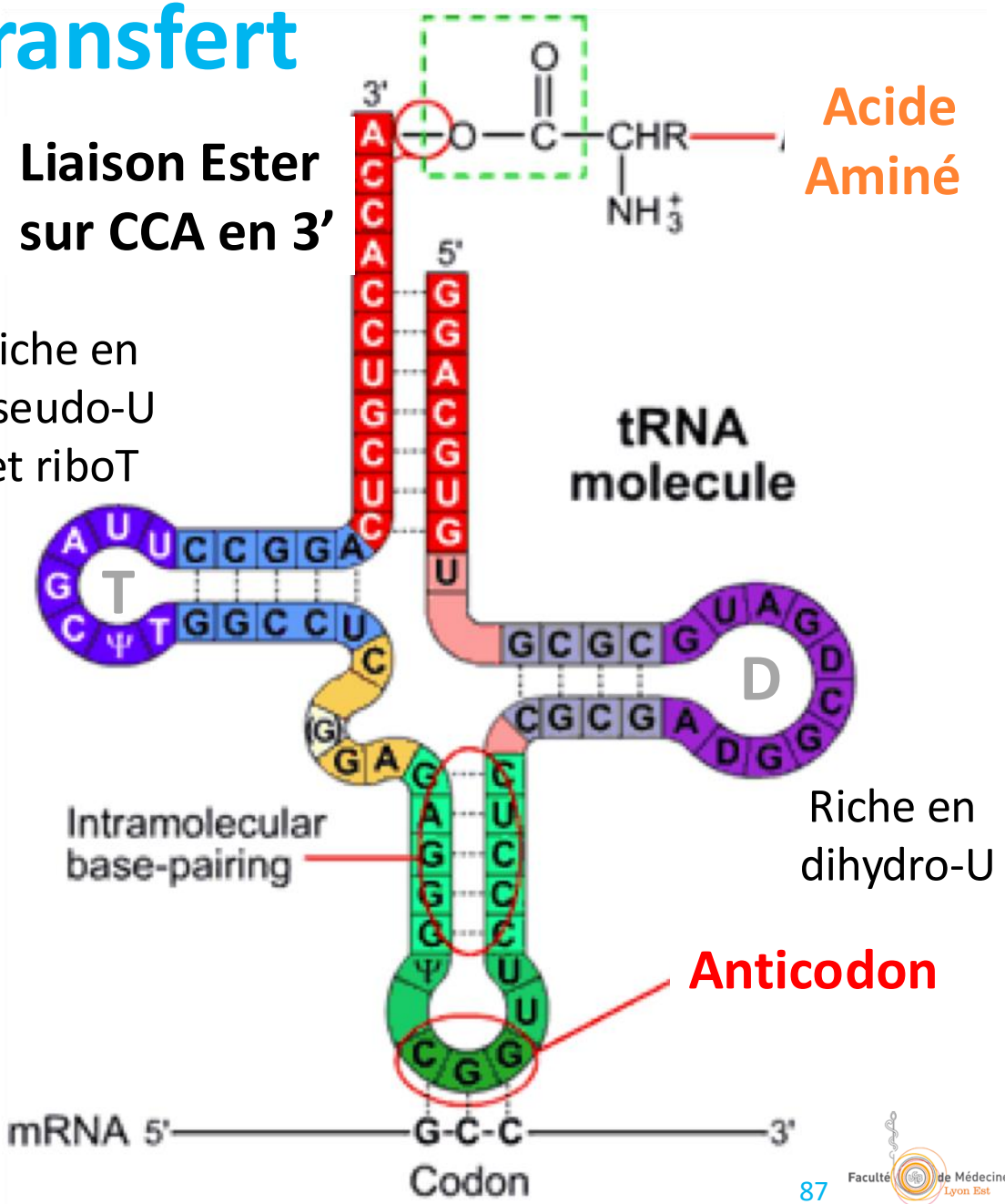
- **Véhiculent les AA** du cytoplasme **jusqu'aux ribosomes**
- **Rapprochement des AA pour permettre d'établir les liaisons peptidiques**



4 L'ARN : ARN de transfert

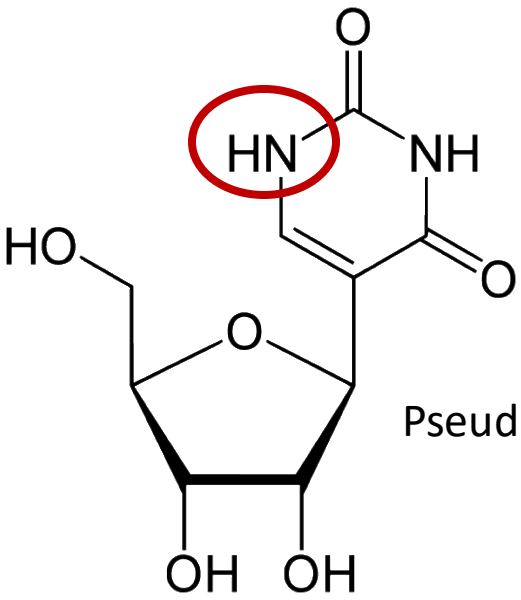
- **Forme de feuille de trèfle et structure 3D en L**



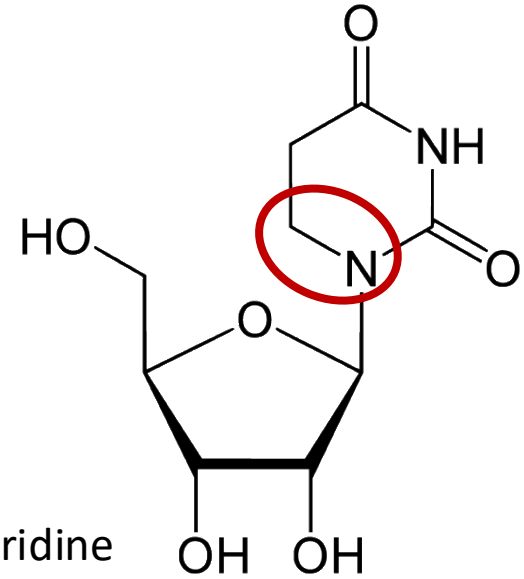


4 L'ARN : ARN de transfert

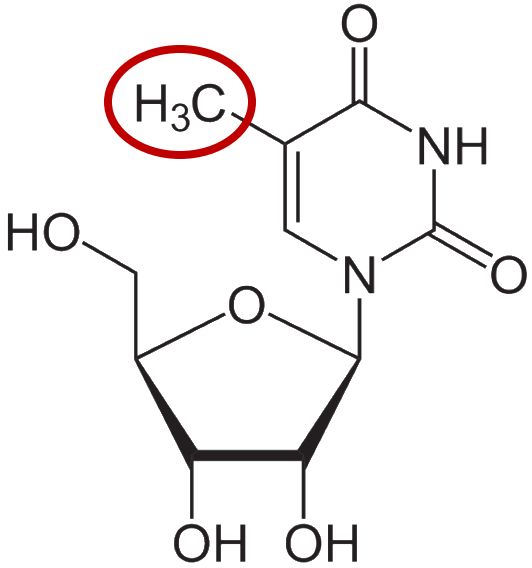
- **16% des ARN totaux**
- **Très nombreux nucléosides atypiques**: **ribothymidine, dihydro-uridines (D), pseudo-uridines (ψ)**, bases méthylés, inosine…



Pseudouridine



Dihydrouridine



5-methyluridine
= ribothymidine

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

Acides nucléiques : évaluez-vous !

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

Code d'événement

FXDKEG

Faculté de Médecine Lyon Est

UNIVERSITÉ DE LYON

Merci de votre attention