

Les acides nucléiques

1. Définition

Le médecin suisse MIESCHER isola en 1869, à partir de leucocytes de pus de plaies infectées, une substance organique remarquablement riche en phosphore qu'il baptisa nucléine. Sa nature chimique fut élucidée par les travaux initiateurs de KOSSEL à partir de 1882 jusqu'à ceux de LEVENE en 1927 : il s'agissait de l'**acide désoxyribonucléique** dont l'abréviation est **ADN** (DNA : anglo-saxon), polymère d'unités dénommées **nucléotides**.

Les polynucléotides biologiques sont :

- Le support moléculaire de l'information génétique : l'ADN (et ARN pour certains virus) est le support de l'hérédité et du codage des composés biologiques (les ARN, les protéines).
- Des effecteurs de l'expression de l'ADN en peptides et protéines : **acide ribonucléique**.

Dont l'abréviation est **ARN** (RNA : anglo-saxon) regroupés en trois classes :

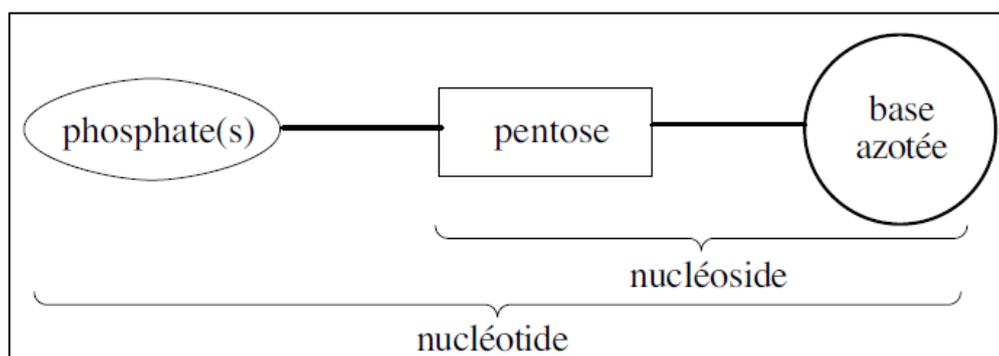
- Les ARN messagers (ARNm).
- Les ARN de transfert (ARNt).
- Les ARN ribosomiaux (ARNr).

Les nucléotides ont des fonctions variées et importantes, ce sont :

- Des composés à "haut potentiel énergétique" dont dépendent l'activation de molécules entrant dans des réactions endergoniques dans les réactions cellulaires,
- Des composés structuraux de coenzymes,
- Des seconds messagers intracellulaires de signaux et des médiateurs extracellulaires,
- Des régulateurs d'activité de protéines lors de modifications covalentes.

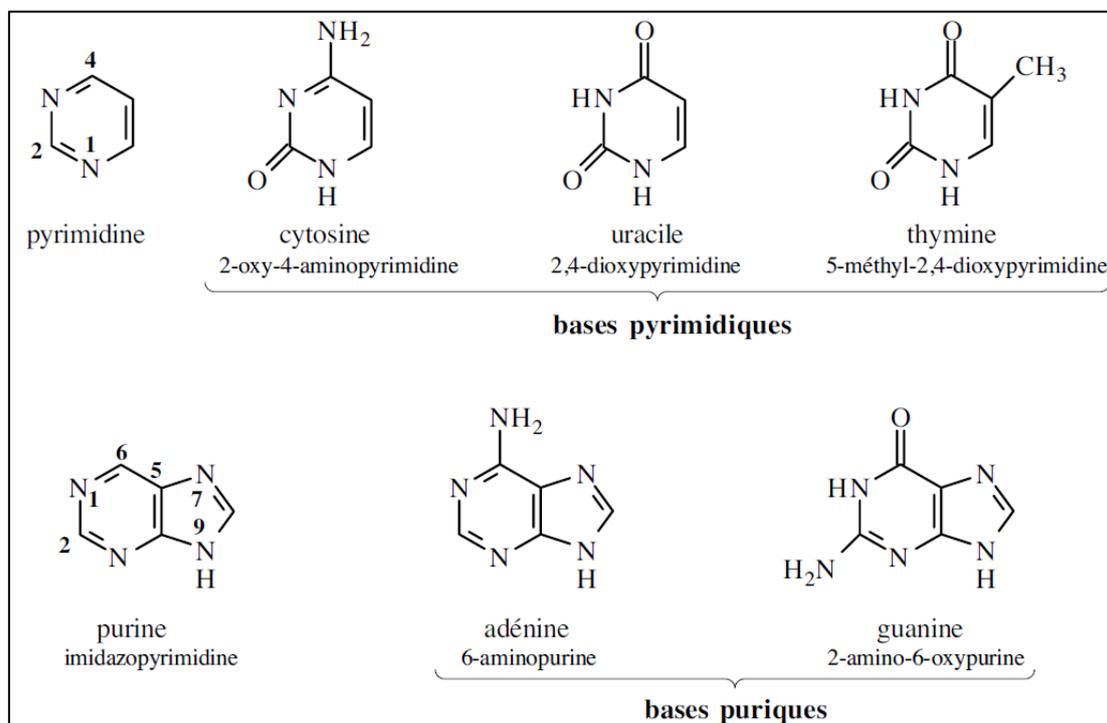
2. Constitution des nucléosides et des nucléosides

Un nucléotide résulte de la condensation d'un ose (pentose) avec une base nucléique (hétérocycle azoté) qu'on appelle nucléoside, l'estérification de l'ose d'un nucléoside par l'acide phosphorique produit un nucléotide.



2.1. Les bases azotées

Cinq bases majeures, partagées en deux séries, entrent dans la composition des nucléotides et leurs polymères.



Les noms courants des différentes bases n'ont aucun lien avec la nomenclature classique de la chimie organique, certains font référence à leurs conditions de découverte (thymine : thymus de veau).

Les nucléotides de l'ADN, comme ceux de l'ARN ne comportent que quatre de ces bases azotées :

- deux puriques communes aux deux types d'acides nucléiques.
- une pyrimidique commune : la cytosine.
- une pyrimidique spécifique : l'uracile pour l'ARN et son dérivé méthylé, la thymine pour l'ADN.

2.1.1. Les bases modifiées dans l'ADN ou l'ARN

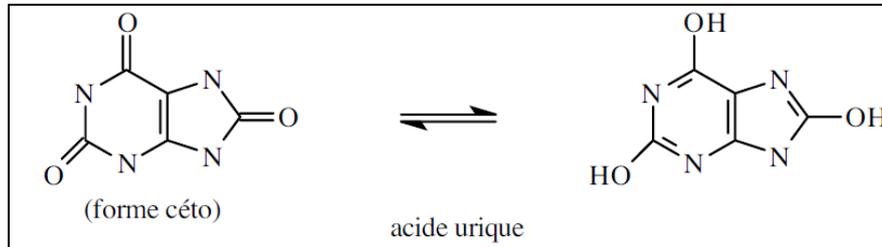
La 5-méthylcytosine est trouvée dans l'ADN des plantes et des animaux sauf les insectes.

La N6-méthyladénine est présente dans les bactéries.

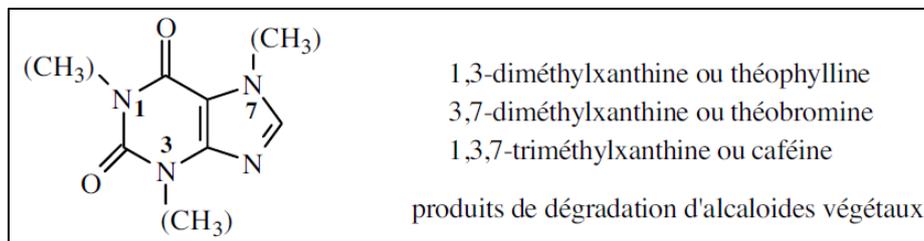
Les ARN et principalement les ARNt contiennent une variété étendue de dérivés : des dérivés hydrogénés (5,6-dihydrouracile) ou soufrés (thiouracile ou 2-oxy-4-thiopyrimidine) des pyrimidines, ou encore des formes altérées de la guanine, la xanthine (2, 6-oxypurine) et l'hypoxanthine (6-oxypurine).

2.1.2. Des dérivés : molécules d'intérêt biologique

Lorsqu'elles ne sont pas recyclées, les bases puriques sont dégradées en **acide urique** par passage par des formes désaminées hypoxanthine et xanthine. Celui-ci, très peu soluble, est excrété par les primates.



Des produits de métabolisme des alcaloïdes végétaux sont des produits à usage pharmacologique : caféine (stimulant), théobromine et théophylline (stimulants cardiaques, relaxant des muscles lisses et vasodilatateurs).



2.1.3. Des propriétés importantes des bases azotées

Leurs formules chimiques indiquent :

- Les hétérocycles azotés sont susceptibles d'ionisation.
- Les doubles liaisons créent des systèmes conjugués pour lesquels certaines propriétés physiques sont remarquables (spectre, hydrophobicité, empilement (stacking)).

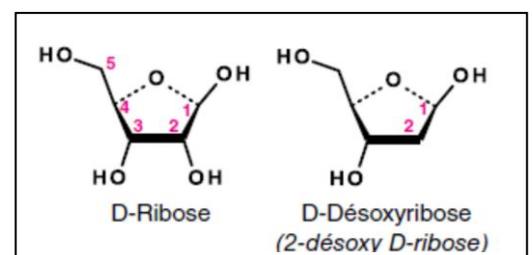
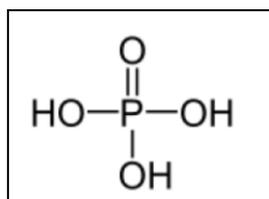
2.2. Les pentoses

Il s'agit du ribose dans les acides ribonucléiques (ARN) et de son dérivé 2-désoxyribose dans les acides désoxyribonucléiques (ADN) avec les caractéristiques suivantes :

- l'énantiomère est de la série D
- l'ose est sous forme hémiacétalique (furanose)
- l'anomère est en conformation β .

2.3. Acide phosphorique

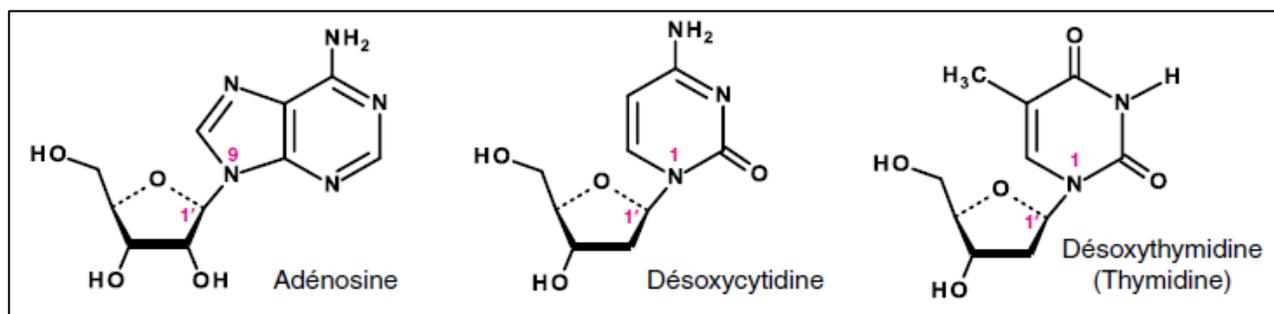
- H_3PO_4
- 3 fonctions acides à l'état libre.



3. Les nucléosides

Un nucléoside est constitué d'une base hétérocyclique dont l'azote 9 (purines) ou l'azote 1 (pyrimidines) est lié par liaison *N*-glycosidique au carbone 1 du ribose (ribonucléosides) ou au carbone 1 du désoxyribose (désoxyribonucléosides). Pour éviter les confusions, les numérotations du ribose et du désoxyribose sont affectées du signe « ' » (prime).

Exemples, l'**adénosine** (ribosyl adénine), la **désoxycytidine** (désoxyribosyl cytosine), la **désoxythymidine** ou **thymidine** (désoxyribosyl thymine) :



3.1. La nomenclature

Les noms des nucléosides ont comme suffixe :

- "osine" pour les nucléosides puriques.
- "idine" pour les nucléosides pyrimidiques.

Base	Ribonucléoside	Désoxyribonucléoside
Adénine	Adénosine	Désoxyadénosine
Guanine	Guanosine	Désoxyguanosine
Uracile	Uridine	Désoxyuridine (rare)
Thymine	Ribothymidine (rare)	Désoxythymidine ou thymidine
Cytosine	Cytidine	Désoxycytidine

3.2. Les nucléosides naturels

Les nucléosides apparaissent en tant qu'intermédiaires dans le métabolisme des nucléotides, mais aussi comme cofacteurs ou coenzymes :

- La **S-adénylméthionine** est un cofacteur de transfert de groupement méthyle. Le carbone 5' de l'adénosine est lié de manière covalente avec le groupement sulfhydryl de l'acide aminé méthionine.
- Le coenzyme B12 (ou vitamine B12), dont la fonction permet de déplacer des groupes de manière intramoléculaire, est la 5'-désoxyadénosine liée au cobalt du noyau corrine.

3.3. Des nucléosides naturels et singuliers

On trouve dans les ARN de transfert (ARNt) de l'uracile qui est lié au ribose non par l'azote mais par le carbone **C5** : c'est une liaison C-osidique. On trouve aussi des dérivés 2'-Ométhylés du ribose : la présence du méthyle donne une résistance à l'hydrolyse enzymatique ou même alcaline à l'ARNt.

Certains microorganismes produisent des nucléosides libres dans lesquels l'ose est l'arabinose (quelquefois appelés spongonucléosides pour avoir été isolés dans des spongiaires).

L'arabinosylcytosine est utilisé comme médicament dans le traitement de l'herpès, l'arabinosyladénosine dans les leucémies.

La puromycine est un antibiotique sécrété par *Streptomyces*. La base est l'adénosine Nméthylée, le pentose la ribosamine dans lequel le carbone **C3'** est lié par une liaison amide à une O-méthyltyrosine.

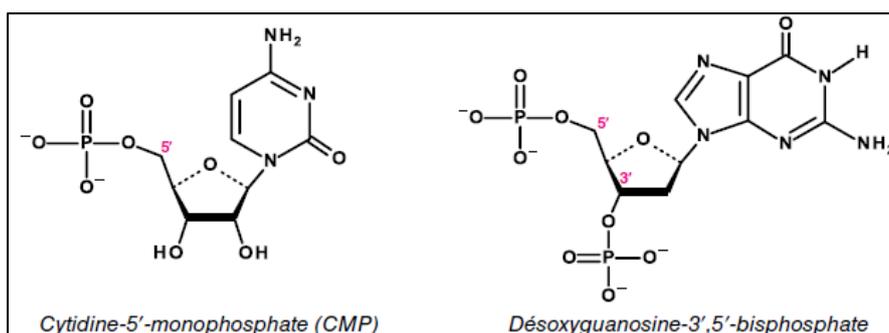
3.4. Des analogues synthétiques

Les formes désoxy, halogénées ou non, des nucléosides puriques ou pyrimidiques sont des bactériostatiques, par exemple la 3'-désoxyadénosine.

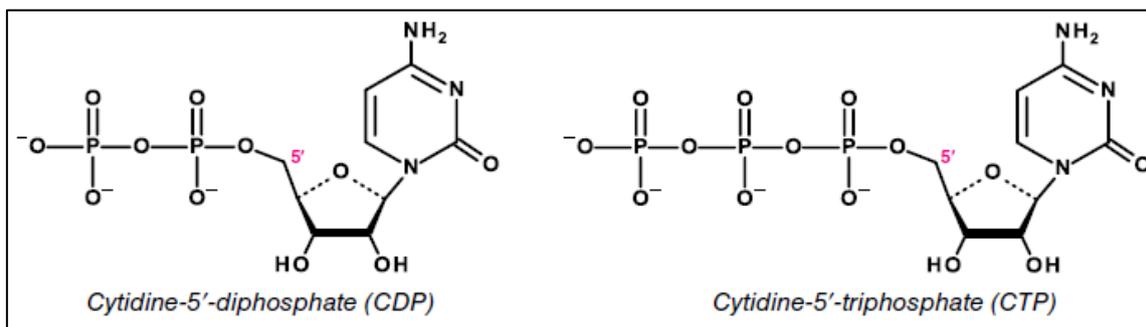
La 6-azauridine (carbone 6 remplacé par un azote) sont des médicaments utilisés dans les maladies prolifératives de l'épiderme.

4. Les nucléotides

Un nucléotide est le produit de la phosphorylation d'une ou de plusieurs fonctions alcool d'un nucléoside (formation de fonctions ester de phosphate. par exemple, la cytidine-5'-monophosphate ou la désoxyguanosine 3'-5'-bisphosphate :



Lorsqu'une fonction alcool est estérifiée par deux phosphates, on parlera de diphosphate ; par trois phosphates on parlera de triphosphate :



4.1. La nomenclature

Les noms des nucléotides obéissent à la règle suivante :

nucléoside **n'**[,n"] – **nb** phosphate : (n' numéro du carbone portant le phosphate).

nucléoside **n'**[:n"] – **nb** phosphate, cyclique pour les nucléotides cycliques.

Les symboles ou abréviations classiques sont pour les nucléotides à une seule liaison ester :

Symbole **nucléoside n' P**[P]

Symbole **nucléoside** (une lettre) **N P** (N nombre de phosphate : M 1, D 2, T 3) pour le symbole à 3 lettres qui suppose que la liaison ester est porté par le carbone 5'.

Lorsque l'ose est le désoxyribose, le symbole est précédé de d (exemple dAMP).

Pour leur caractère acide, dû au groupement phosphate, les nucléotides monophosphates ont aussi la dénomination suivante :

acide **n'** [désoxy] (radical de la base) idylique : (n' numéro du carbone portant le phosphate)

Par exemple :

adénosine 3', 5'-biphosphate : l'adénosine porte 2 groupements phosphate, l'un sur la carbone **C3** et l'autre sur le **C5**.

adénosine 3'-(mono)phosphate 5'-phosphosulfate (PAPS) : l'adénosine porte un groupement phosphate en **C3'** et un groupement phosphate en **C5'** qui est lui-même lié à un sulfate par une liaison anhydride d'acide.

adénosine 5'-triphosphate (Ado5' PPP ou ATP) : le plus connu des nucléotides où l'adénosine porte un groupement phosphate en **C5'**, lié à un autre phosphate par une liaison anhydride d'acide, lui-même lié à un autre phosphate par une liaison anhydride d'acide.

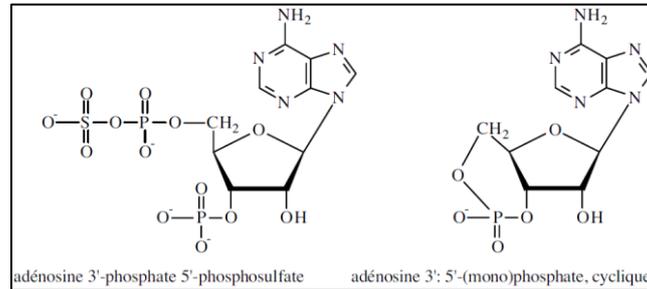
adénosine 3':5'-(mono)phosphate, cyclique (Ado3':5' P ou AMPc) : 2 liaisons esters sur les carbones **C3'** et **C5'** avec un seul groupement phosphate.

désoxyadénosine 5'-(mono)phosphate (dAdo5' P ou dAMP) : l'adénosine porte un groupement phosphate en **C5'**, (ou encore acide 5' désoxy adénylique).

adénosine 5'-(mono)phosphate (Ado5' P ou AMP) : l'adénosine porte un groupement phosphate en **C5'**, (ou encore acide 5' adénylique).

cytidine 5'-(mono)phosphate (Cyd5' P ou CMP) : la cytidine porte un groupement phosphate en C5', (ou encore acide 5' cytidylique).

uridine 5'-(mono)phosphate (Urd5' P ou UMP) : la cytidine porte un groupement phosphate en C5', (ou encore acide 5' uridylique).



4.2. Les nucléotides d'intérêt biologique

Les nucléosides monophosphates

La phosphorylation sur le carbone C5' est la plus courante. L'AMP est l'un des composés que l'on trouve dans de nombreuses réactions du métabolisme.

Les nucléosides 5'-phosphates sont les éléments de bases de polymères tels que l'ADN et l'ARN que l'on trouve dans tous les organismes vivants.

Les nucléosides diphosphates

Le PAPS (adénosine 3'-(mono)phosphate 5'-phosphosulfate) est impliqué dans des réactions de sulfatation des glycanes et des lipides.

L'ADP (et les autres nucléosides PP classiques) est un composé qui a de nombreuses différentes fonctions, citons parmi elles :

- molécule à haut potentiel énergétique (hydrolyse de la liaison anhydride d'acide)
- molécule intermédiaire dans la production d'ATP
- activateur d'enzyme allostérique comme la L-glutamate-déshydrogénase.

Les nucléosides triphosphates

L'une des molécules les plus "universelles" est l'ATP : ses deux liaisons anhydride d'acide (enthalpie libre d'hydrolyse d'une liaison de l'ordre de 30kJ.mol⁻¹) sont une source d'énergie utilisable :

- par des réactions de catalyse enzymatique impossibles sans couplage
- pour le transport transmembranaire actif
- pour la contraction musculaire
- etc...

D'autres nucléosides 5' triphosphates jouent un rôle identique à celui de l'ATP mais à un degré beaucoup plus minoritaire.

Les nucléosides 5' triphosphates sont aussi des donneurs de phosphates.

- Les nucléosides 5' triphosphates sont les précurseurs de base dans la biosynthèse des acides nucléiques.

5. Les acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des enchaînements de nucléosides 5'-phosphates dont l'assemblage est réalisé par une **liaison phosphodiester**. Les deux types d'acides nucléiques sont :

ADN (acide désoxyribonucléique) composé de :

- un ose qui est le 2'-désoxyribose.
- la base est soit : **adénine ou guanine** (purine), soit **cytosine ou thymine** (pyrimidine).

ARN (acide ribonucléique) composé de :

- un ose qui est le ribose
- la base est soit : **adénine ou guanine** (purine), soit **cytosine ou uracile** (pyrimidine)

Remarquons que l'ADN peut contenir des bases méthylées et que l'ARN contient de nombreuses différentes bases modifiées (voir le paragraphe des bases).

La différence entre les 2 oses a des conséquences très importantes entre ces deux polymères : la présence de l'hydroxyle en 2' du ribose interdit tout appariement pour former des duplex de chaînes.

5.1. La structure primaire des polymères

5.1.1. La taille des polymères nucléiques

La taille des acides nucléiques est exprimée en trois unités selon l'usage :

- la longueur
- la masse moléculaire en Dalton (Da)
- le nombre de nucléotides (ou bases), noté b, pour les molécules simple brin et le nombre de paires de base, noté pb, pour les molécules double brin.

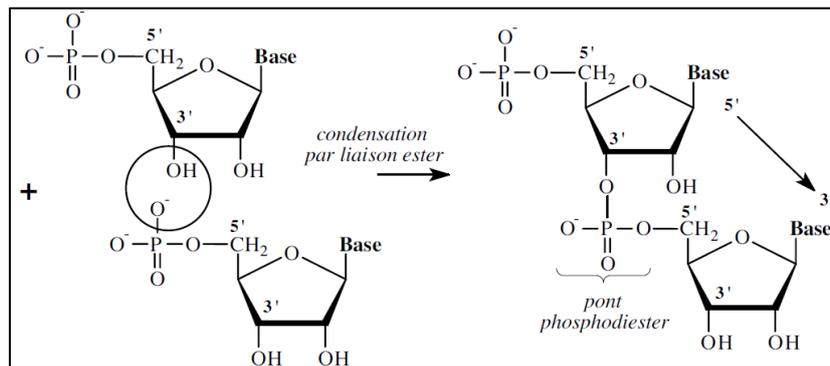
Pour les ARN, le nombre de nucléotides varie de plusieurs dizaines à plusieurs milliers :

- ARN ribosomiaux : de 100 à 5000 b
- ARN de transfert : de 75 à 90 b
- ARN messagers : fonction du gène transcrit

Pour les ADN, le nombre de nucléotides varie de 5000 à plus de 100 millions de pb.

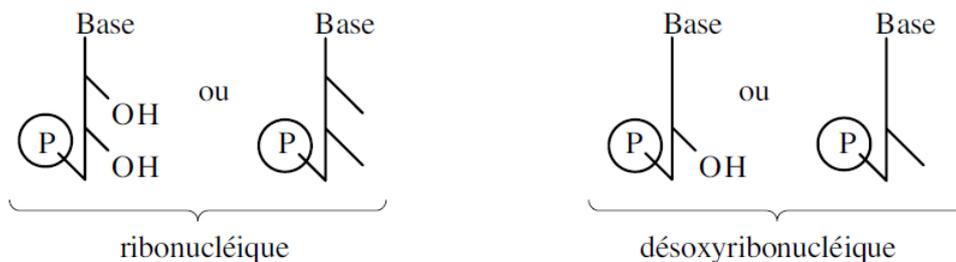
5.1.2. La liaison phosphodiester

Les acides nucléiques sont des enchaînements de nucléosides 5'-phosphate dont l'assemblage est réalisé par une liaison phosphodiester :

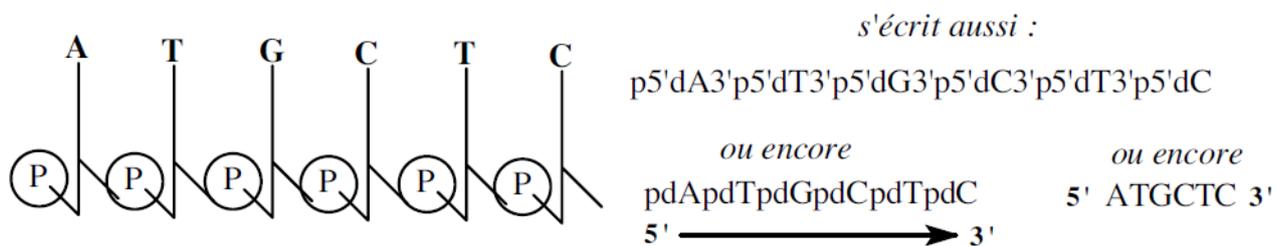


La chaîne est **vectorisée** : elle est écrite de gauche à droite et dans le sens, extrémité phosphate 5' 3'. C'est le sens dans lequel les séquences d'acides nucléiques sont utilisées comme molécules informationnelles (transcription, traduction).

L'usage a consacré des représentations simplifiées d'un polymère à l'aide d'abréviations ou sigles suivants :



Exemple d'un polymère de type ADN :



5.2. Structure de l'ADN

5.2.1. La composition en bases

Les molécules d'ADN présentent la caractéristique suivante :

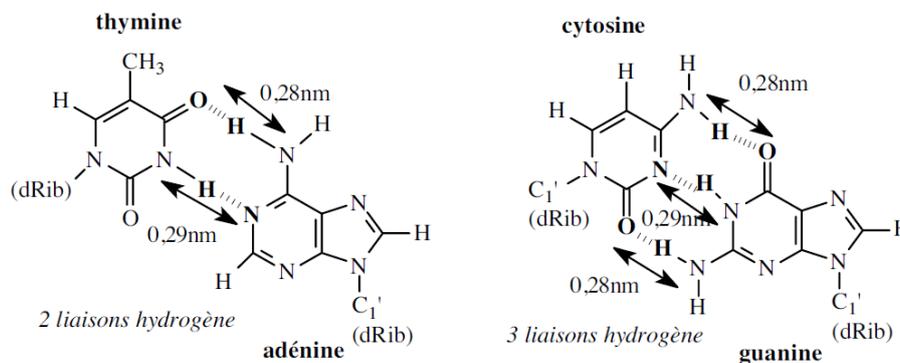
- quelle que soit l'origine de l'ADN, le nombre de purines est toujours égal au nombre de pyrimidines : $[Pur] = [Pyr]$ ou encore $[A] + [G] = [T] + [C]$.
- de plus, les fractions molaires des bases sont telles que : $A = T$ et $G = C$

Cette caractéristique est désignée sous le nom de règle de Chargaff qu'il observa en 1940. Les bases A et T sont dites **complémentaires**, il en est de même pour G et C. Bien sûr les proportions ($[A] + [T]$) et ($[G] + [C]$) ne sont pas égales et varient de 35 à 75% selon l'ADN étudié.

5.2.2. La structure révélée par la diffraction aux rayons X

L'analyse aux rayons X de cristaux de molécules d'ADN, réalisée en 1953 par Watson et Crick, indique une structure ayant la configuration suivante :

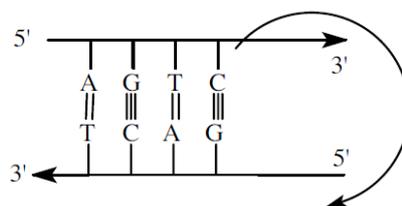
- une double hélice formée de deux chaînes d'ADN dont les paires de bases sont complémentaires.
- les deux chaînes sont antiparallèles.
- les enchaînements oses-phosphates forment les squelettes hélicoidaux parallèles extérieurs, les plans des oses étant presque perpendiculaires au plan des bases.
- les plans des bases sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice et chacune des bases d'une chaîne est appariée à celle de l'autre chaîne par des liaisons hydrogène, les deux bases étant situées dans un même plan.
- les bases appariées sont complémentaires (A / T) et (G / C) et sont à l'intérieur du cylindre central de l'hélice.



Appariements pyrimidines-purines selon Watson et Crick

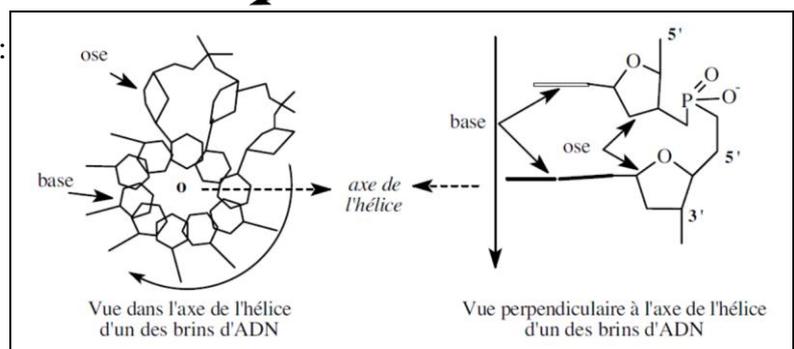
5.3. Les doubles hélices

Une double hélice est formée de deux chaînes antiparallèles d'ADN qui s'enroulent soit à droite (sens du tirebouchon ou sens des aiguilles d'une montre) soit à gauche.

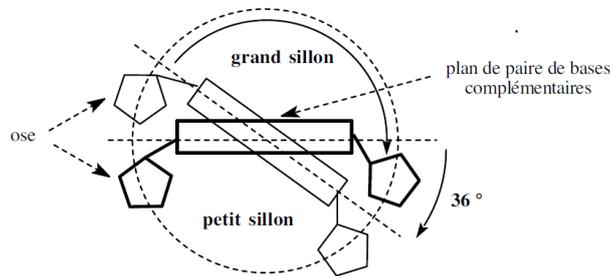


Cette double hélice est caractérisée par :

- son axe principal,
- le sens d'enroulement,
- le pas.



Du fait de la position de l'axe au centre de chaque paire de base complémentaire et de leur attachement dissymétrique sur le squelette ose-phosphate, deux sillons d'ouverture et de profondeurs différentes vont alterner sur les flancs de la double hélice :



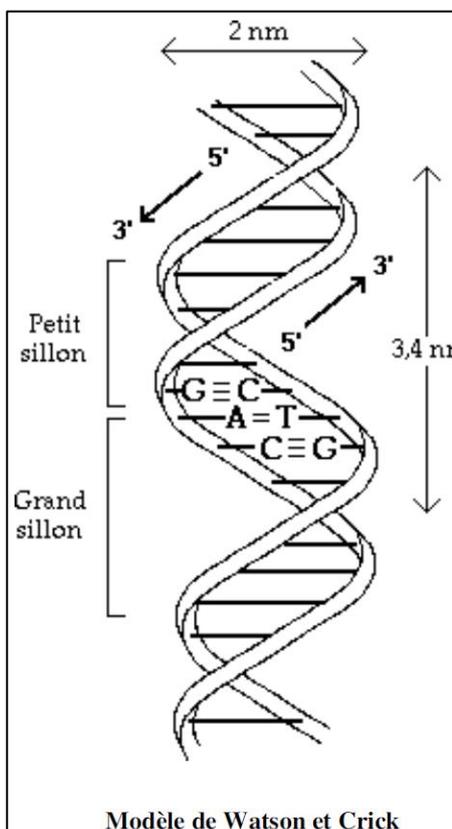
Vue dans l'axe de la double hélice : représentation d'un enchaînement

La stabilité de la structure secondaire de ces différentes double hélices d'ADN est essentiellement due aux :

- liaisons hydrogène entre les bases complémentaires de chacun des brins
- interactions hydrophobes et électrostatiques des bases successives empilées dans la structure de l'hélice, dont la distance des plans varie de 0,26 à 0,37 nm.

Cette stabilité n'entraîne pas une rigidité de la molécule d'ADN et celle-ci peut adopter des conformations différentes selon les régions.

Plusieurs conformations correspondant à des sens d'enroulement différents ou des pas différents ont été trouvées, les principales étant :



Conformation B :

c'est le modèle de Watson et Crick, le plus stable dans les conditions physiologiques.

- enroulement droit
- pas : 3,4 nm
- 10 pb par tour
- rotation du plan des bases : 36°

Conformation A :

- enroulement droit
- pas : 2,8 nm
- 11 pb par tour
- rotation du plan des bases : 33°

Conformation Z :

- enroulement gauche
- pas : 4,5 nm
- 12 pb par tour
- rotation du plan des bases : -30°

5.3. Structure spatiale des acides ribonucléiques

L'ARN à deux brins appariés est l'exception de quelques rares virus. Les différents types d'ARN sont des molécules formées d'un seul brin et quelquefois des molécules faisant partie d'hybrides ARN-ADN.

Les principaux types de molécules d'ARN présentes dans les cellules d'organismes vivants sont :

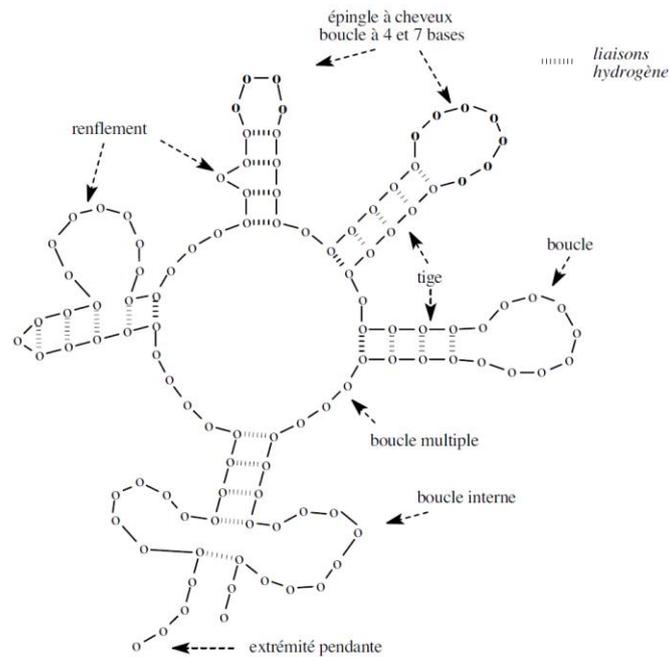
- les **ARN génomiques** : virus (poliovirus, virus de la grippe, etc.), rétrovirus (oncogènes, sida, herpès, etc.).
- les **ARN ribosomiques** (ARNr) [80% ARN totaux] : les ribosomes sont des complexes nucléo-protéique contenant 3 types d'ARNr, qui sont le siège de la biosynthèse des protéines (traduction).
- les **ARN de transfert** (ARNt) [15% ARN totaux] : interviennent dans l'élongation de la chaîne polypeptidique, lors de la traduction.
- les **ARN messagers** (ARNm) [5% ARN totaux] : support de l'information transcrite à partir de l'ADN, qui interviennent dans la traduction.
- les **ARN hétérogènes nucléaires** (ARNhn) [$< 2\%$ ARN totaux] : sont les précurseurs des ARNm.
- et les **petits ARN stables** [$< 2\%$ ARN totaux], soit cytosoliques (ARNsc), soit nucléaires (ARNsn) qui existent sous forme de ribonucléoprotéines appelées snRNP (*small nuclear ribonucleoproteins*).

5.3.1. Les hélices d'ARN

Sous l'action des forces d'empilement (interaction de Van der Waals) entre bases successives, le squelette d'une molécule d'ARN tend à former spontanément une hélice simple droite irrégulière.

Les conformations stabilisantes sont des régions en double hélice que l'on trouve, en dehors de deux brins d'ARN ou hybrides ARN-ADN, dans des régions où **deux segments distants du même brin d'ARN présentent une complémentarité suffisante** pour un nombre d'appariements supérieur ou égal à 3 (appariement A/U par deux liaisons hydrogène et G/C par trois liaisons hydrogène). Ce type de conformation implique des structures secondaires de type épingle à cheveux.

5.3.2. Les motifs élémentaires de structure secondaire d'ARN



Ces différents motifs de structure secondaire ont été trouvés dans les ARN ribosomiques et les ARN de transfert :

- les tiges sont des hélices dont la conformation est proche de celle de la conformation A de l'ADN : les hydroxyles en 2' des riboses s'opposent à un enroulement de type B.
- les boucles : celles participant à un motif d'épingle à cheveux stabilisent cette structure, en particulier les tétraboucles de séquence UNCG (N représentant l'une des quatre bases).

REFERENCE

Françoise QUENTIN, Paul-françois GALLET, Michel GUILLOTON et Bernadette QUINTARD. Biochimie en 84 fiches. Edition Dunod (Paris) 2015, 185p.

Serge Weinman, Pierre Méhul. TOUTE LA BIOCHIMIE. Edition Dunod (Paris) 2004, 38p.

C. Housset, A. Raisonier. Biologie Moléculaire. 2006-2007, 15p.