



# Biologie Moléculaire

## Cours 1 : Structure des acides nucléiques

### I/ Structure acides nucléiques

#### 1/ La structure primaire

Un acide nucléique (ADN et ARN) est constitué de NUCÉOTIDES. Chaque nucléotide est formé :

- ◇ D'une **base azotée**
  - Soit MAJEURE = au nombre de 5, réparties en deux familles
    - Purines (bases puriques) = Adénine, Guanine
    - Pyrimidines (bases pyrimidiques) = Cytosine, Thymine, Uracile (ARN uniquement)
  - Soit MINEURE = qui peuvent se retrouver dans les ARNs

- ◇ D'un sucre à 5 cotés= **pentose**

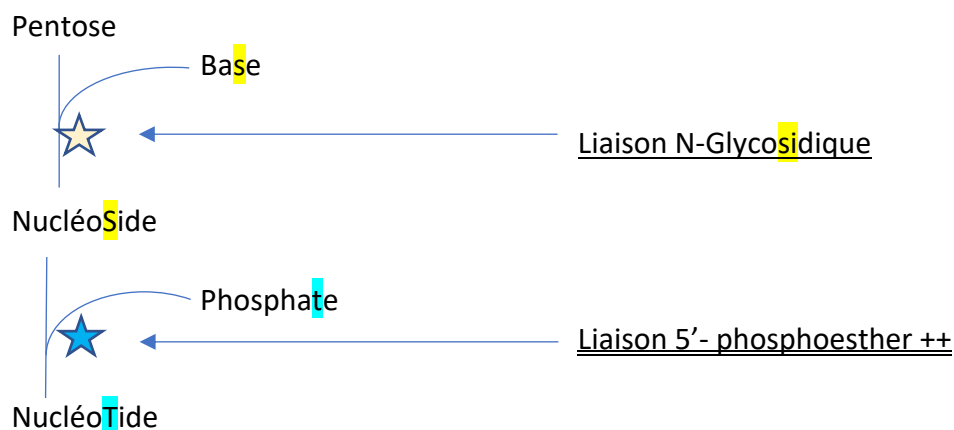
- ◇ De 1 à 3 groupements **phosphates**

Mémo pas gentil :

Purines = pu

« Les personnes âgées puent » (AGées => le A c'est pour adénine et le G pour guanine)

Je vous ai fait un petit schéma ++++ ça c'est par ❤++



Les nucléotides constituant l'ADN et ceux constituant l'ARN diffèrent par :

#### 1/ leurs pentose

ADN	ARN
2' <b>désoxyribose</b> (car a perdu un O en position 2)	Ribose

#### 2/ Les choix de bases

ADN	ARN
A, <b>T</b> , C ou G	A, <b>U</b> , C ou G

Pour former un acide nucléique, il ne suffit pas d'avoir un nucléotide ! Il nous en faut un enchainement. Pour les relier entre eux, on a besoin de faire une liaison **3'-5' phosphodiester** +++.

Pour cela, on accroche la fonction hydroxyle au C3 (carbone numéro 3 d'un sucre d'un nucléotide avec la fonction acide du groupement phosphate lié au C5 d'un autre nucléotide).

### Mémo visuel :

C3' pentose

## Fonction hydroxyle

P lié à C5'

## Match

## Fonction acide

L'ensemble des pentoses sont alors reliés aux groupements phosphates = le **squelette sucre-phosphate**.

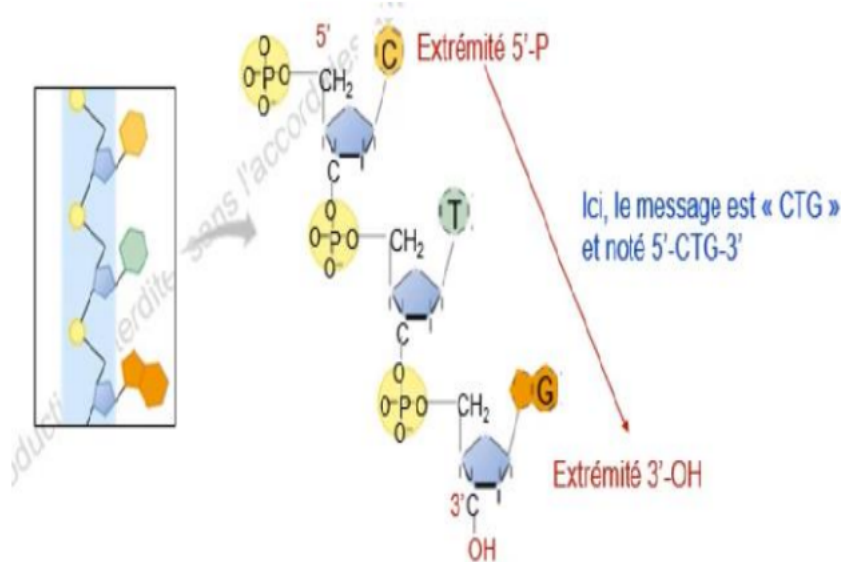
⚠ Les acides nucléiques ont un sens et sont donc polarisés !

Ca veut dire quoi ?

- ◇ On aura toujours une extrémité phosphate libre = extrémité 5' phosphate
- ◇ Et une extrémité OH libre = extrémité 3' OH

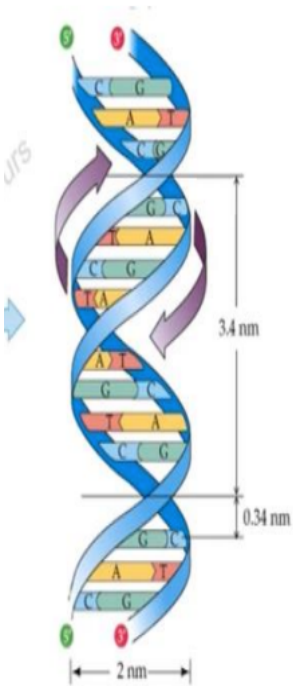
Ainsi, il faut savoir que « l'enchaînement variable des bases forme un message qui se lit toujours dans le sens 5'-3' ». +++++

Petite explication : En fait, c'est comme si les nucléotides étaient des lettres. Leur enchainement forme donc des phrases. Et que je sache, quand tu lis les phrases que j'écris, tu le fais de gauche à droite. Et pas l'inverse. Pour l'ADN on ne parle pas de droite ou de gauche, mais d'extrémité 5' phosphate ou 3' OH. L'ADN se lit de son extrémité phosphate libre à son extrémité OH libre. Et pas l'inverse.

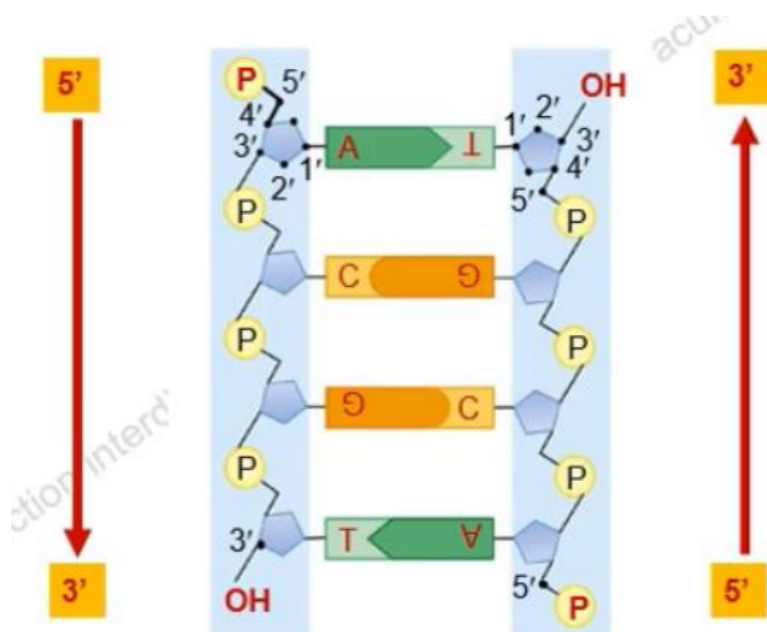


## 2/ Structure secondaire de l'ADN

ÉTAPE 1	
Travaux de Erwin Chargaff 1950 : composition des bases	Travaux de Rosalind Franklin 1952 : diffraction des rayons X par l'ADN
<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Quel que soit l'espèce étudiée : Règles de Chargaff = on a autant de A que de T et autant de C que de G (<math>A/T=1</math> et <math>C/G=1</math>)</li> <li>◇ Mais le rapport <math>(A+T)/(C+G)</math> est spécifique d'une espèce donnée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ ADN= structure en hélice, avec le <u>squelette</u> sucre phosphate à l'<u>extérieur</u> et les <u>bases</u> à l'<u>intérieur</u></li> <li>◇ <b>Le diamètre de l'hélice est constant = 2nm</b></li> </ul>



ÉTAPE 2 : Modèle double hélice de <b>Watson et Crick</b> 1953	
Structure de l'hélice	<p><b>Complémentarité des bases</b></p> <p>Une purine s'associe toujours avec une pyrimidine, car sinon le diamètre aurait été différent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Inférieur à 2nm si 2 pyrimidines</li> <li>◇ Supérieur à 2nm si 2 purines</li> </ul>

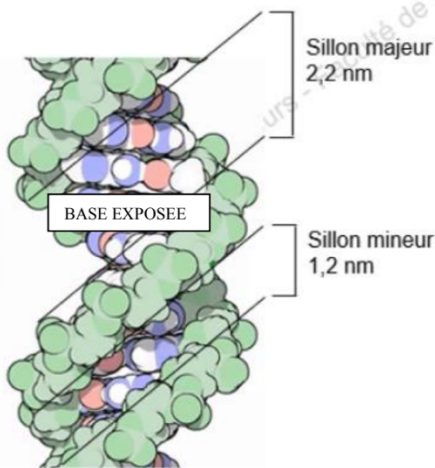


Autre caractéristique de la double hélice, **les brins sont ANTIPARALLÈLES** ++

Ça veut dire quiiii ?

Ça signifie que l'extrémité 5' phosphate d'un brin correspond toujours à l'extrémité 3' OH du brin complémentaire (celui qui est en face).

Encore un petit truc bizarre dans la structure secondaire de notre ADN, les sillons.



Ces sillons sont des espaces, soit mesurant 2,2nm (sillon majeur) soit 1,2nm (sillon mineur) permettant d'exposer les différentes bases azotées (A, T, C etc...) à certains atomes appelés soit donneurs d'hydrogène, soit accepteurs d'hydrogène.

En gros, ça permet à notre ADN de se lier à des protéines, notamment celles impliquées dans la compaction, la réplication, la transcription... .

### **3/ Structure tertiaire**

Dans sa structure tertiaire, l'ADN est capable de revêtir trois formes différentes : A, B et Z.

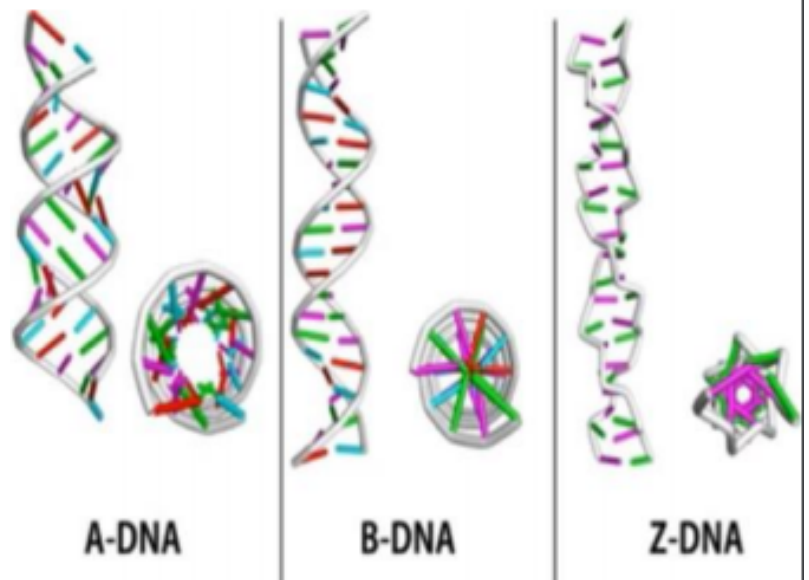
Ces trois formes diffèrent selon 3 aspects :

- Le sens d'enroulement de l'hélice (hélice droite ou hélice gauche)
- La longueur d'un tour d'hélice
- Le nombre de paires de bases par tour d'hélice
- Les différences de taille entre le sillon mineur et majeur

L'adoption de l'une ou l'autre de ces formes dépend de deux paramètres :

- L'état d'hydratation
- La présence de sel

La forme B représente celle décrite par Watson et Crick et est vraisemblablement la plus abondante (A RETENIR).



### **4/ Structure quaternaire**

Des protéines peuvent s'associer à l'ADN au niveau des sillons

Ces interactions permettent de moduler le degré de compaction de l'ADN selon différents niveaux

Ces niveaux vont de la forme la moins compactée représentée par de l'ADN double hélice jusqu'à la forme la plus compactée représentée par les chromosomes.

## V- Les différentes structures de l'ARN (ARN pas ADN ici)

La structure primaire de l'ARN est semblable à celle de l'ADN.

Cependant, contrairement à l'ADN, le groupement -OH en plus sur le ribose lui confère des propriétés propres.

Le ribose peut alors être donneur/accepteur d'hydrogène et former des liaisons hydrogène impliquées dans la formation de la structure secondaire, tertiaire et quaternaire des différents sous-types d'ARNs.

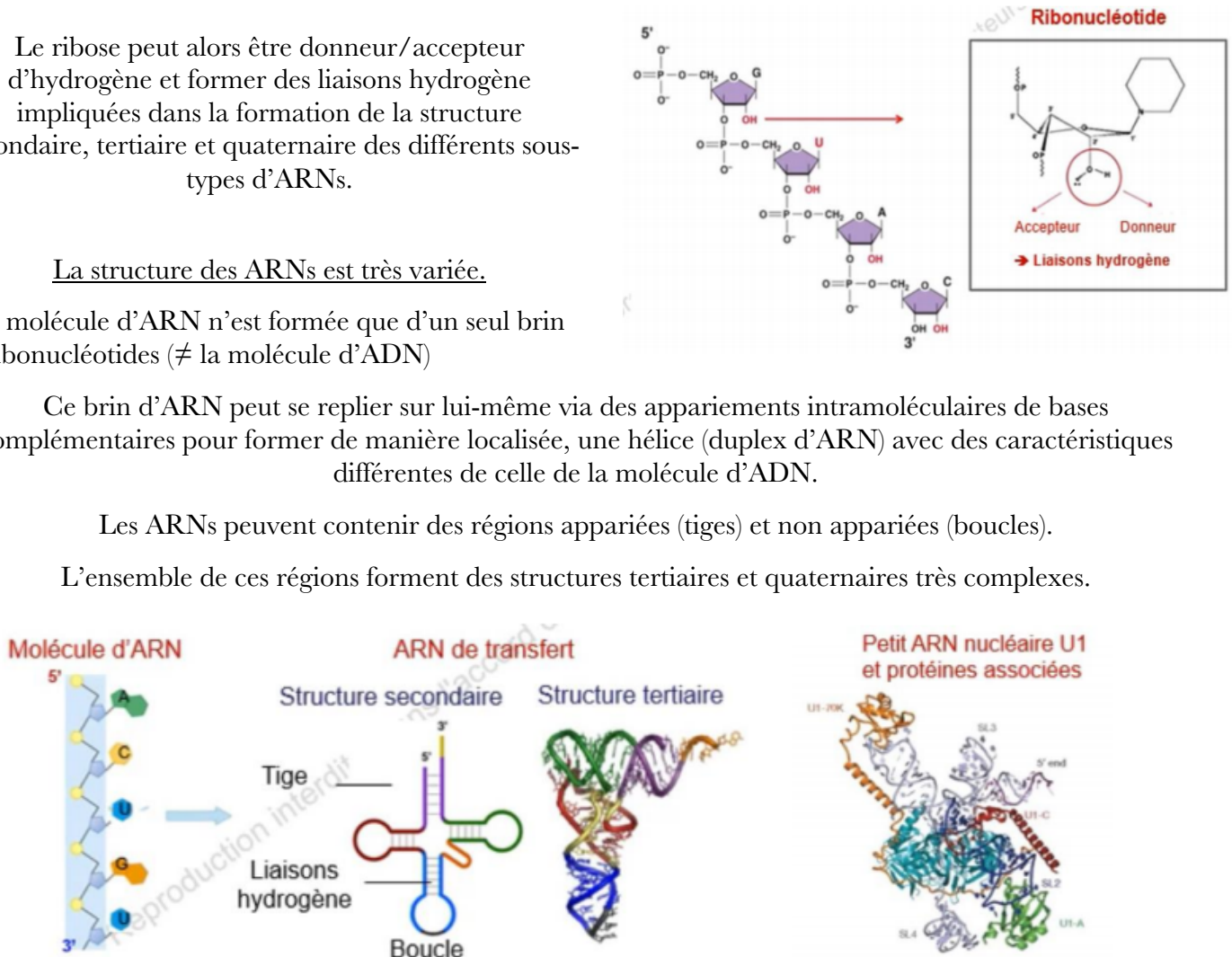
La structure des ARNs est très variée.

Une molécule d'ARN n'est formée que d'un seul brin de ribonucléotides ( $\neq$  la molécule d'ADN)

Ce brin d'ARN peut se replier sur lui-même via des appariements intramoléculaires de bases complémentaires pour former de manière localisée, une hélice (duplex d'ARN) avec des caractéristiques différentes de celle de la molécule d'ADN.

Les ARNs peuvent contenir des régions appariées (tiges) et non appariées (boucles).

L'ensemble de ces régions forment des structures tertiaires et quaternaires très complexes.



## II/Organisation du génome

### I – Organisation du génome

#### A – Organisation du génome viral

De manière générale, les virus ne sont pas « vivants » mais possèdent néanmoins un génome. Ce sont des parasites cellulaires incapables de répliquer autonome.

Les caractéristiques de leur génome varient selon les espèces :

- Constitué d'ADN (simple ou double brin) ou d'ARN (simple ou double brin) chez les rétrovirus.
- Une unique molécule ou une molécule segmentée : linéaire ou circulaire

Le génome viral est contenu dans une capsid protéique sans organisation particulière.

#### B- Organisation du génome procaryote

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

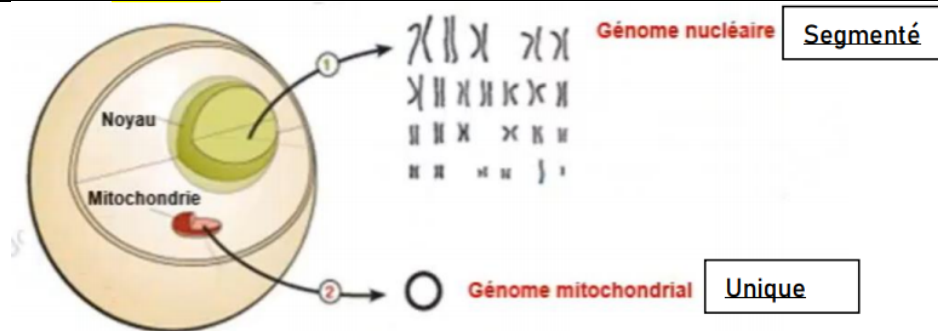
Les bactéries sont des organismes vivants monocellulaires.

- Aucun noyau, leur génome est organisé dans une structure appelée le nucléoïde.
- Elles possèdent un chromosome unique, circulaire formé d'ADN double brin.
- Elles peuvent avoir une ou plusieurs molécules d'ADN accessoires appelée plasmides.

### C- Organisation du génome eucaryote (uni ou multicellulaire)

Le génome eucaryote a une double origine :

Les cellules eucaryotes possèdent un noyau qui contient le génome nucléaire	Le génome nucléaire est constitué d'ADN double brin segmenté en chromosomes linéaires
Les cellules eucaryotes possèdent des mitochondries qui contiennent leur propre génome mitochondrial	Elles sont constituées d'ADN double brin formant un chromosome circulaire apparenté à celui des bactéries



Les cellules eucaryotes humaines sont de deux types et ont des ploïdies différentes :

Les cellules somatiques : « diploïdes »	Elles possèdent deux jeux de chromosomes
Les cellules gamétiques : « haploïdes »	Elles ne possèdent qu'un seul jeu de chromosome

## III/ la compaction de l'ADN

### 1/ Les grandes étapes

Explications niveau 1 :

L'initiation de la compaction est permise par les HISTONES. C'est une grande famille de protéines qui vont interagir au niveau du sillon mineur de l'ADN. Celles qui nous intéressent pour l'instant s'appellent **H2A, H2B, H3, H4**.

Chacune d'entre elle va s'associer avec une histone du même nom (ex : H2A avec H2A, H3 avec H3...). Une fois qu'elles sont toutes deux par deux, elles vont se rassembler toutes ensemble et former comme un cercle. (on a donc 2xH2A, 2xH2B, 2xH3 et 2xH4). Cela forme ce que l'on appelle un **CŒUR D'HISTONE** (ou octamère d'histone).

L'ADN s'enroule autour : l'ensemble forme un **NUCLÉOSOME**. L'ADN linker va venir relier les nucléosomes (il ne sert qu'à ça). On obtient une **FIBRE DE CHROMATINE** de 10nm.

Explication niveau 2 :

L'histone **H1** va servir de support en forme d'hélice à la fibre de chromatine qui va s'enrouler tout autour. On parle de **SOLÉNOÏDE**.



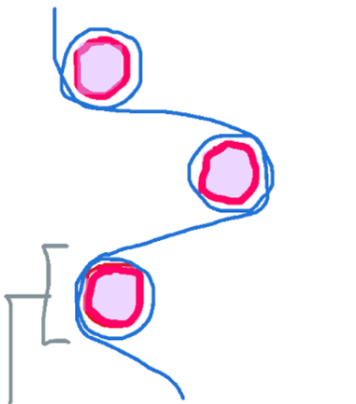
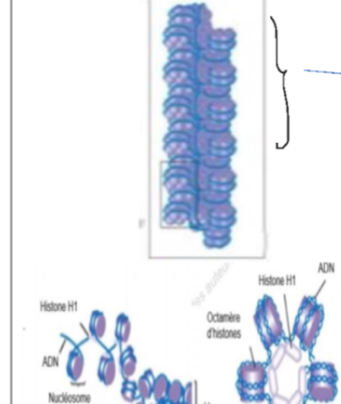
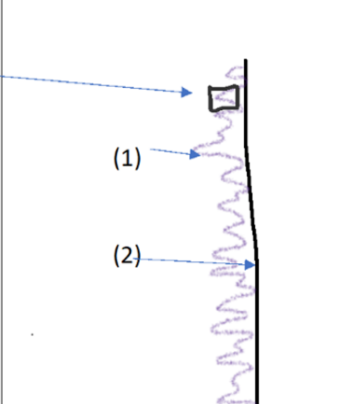
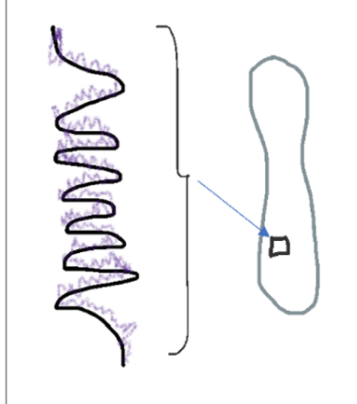
Explication niveau 3 :

Le solénoïde va venir se coller sous forme de boucle à une grande charpente protéique. Nous sommes au niveau **EUCHROMATINE**. (pour visualiser : Imaginez que la charpente protéique soit un bâton de caramel sur lequel vous allez coller certains morceaux de votre solénoïde.)

Explication niveau 4 :

La charpente protéique va se replier sur elle-même également sous forme de boucles. L'ADN est à son niveau maximal de compaction => **HÉTÉROCHROMATINE**. (Ici c'est comme si vous repliez sur lui-même votre bâton de caramel qui était droit juste avant)

💡 Je vous conseille de bien visualiser tout cela avant d'apprendre quoi que ce soit ++. Essayez de vous le raconter comme une histoire. Si vous avez du mal avec tous les noms d'histones etc, essayez d'imaginer que les histones sont des gens que vous connaissez, comme ça ça vous permet de mettre une image sur les différentes choses. Faites-vous votre petite histoire comme ça et peut être que ce sera plus simple ! Si ça vous embrouille laissez tomber mais dans tous les cas comprenez avant d'apprendre ++++++ 💡

Niveau 1 Fibre de chromatine	Niveau 2 Solénoïde	Niveau 3 Amarrage du solénoïde Euchromatine	Niveau 4 Chromatide Hétérochromatine
 <p>ADN</p> <p>D'histone (Octamère)</p> <p>Nucléosome</p> <p>ADN Linker = ADN nu</p> <p>Fibre de Chromatine</p>	 <p>Histone H1</p> <p>ADN</p> <p>Nucléosome</p> <p>Octamère d'histones</p> <p>30 nm</p> <p>◇ Les fibres de Chromatine se rassemblent grâce à l'<b>histone 1</b> (≠ que celle du niv. 1) et forment des boucles =&gt; <u>Chaque tour = 6 nucléosomes.</u></p> <p>◇ Le tout forme une <b>HÉLICE</b></p>	 <p>(1)</p> <p>(2)</p> <p>◇ Amarrage du solénoïde sous forme de boucles (1) Sur une <b>charpente protéique</b> (2)</p> <p>◇ Nous sommes en <u>INTERPHASE</u></p>	 <p>◇ Empilage Boucle + Charpente = Chromatide</p> <p>◇ Ce niveau de compaction (= Hétérochromatine = le plus condensé) est possible grâce à une protéine du CYTOSOL ⚠ = <b>condensine</b></p>
DIAMETRE 10 nm	30 nm	300 nm	700 nm Donc 1 K (chromosome)= 1400 nm

*(Petite précision : quand je parle ici de chromosome, je parle en fait d'un chromosome à deux chromatides.)*

### ATTENTION DIFFÉRENCE EUCHROMATINE ET HÉTÉROCHROMATINE

<b>Euchromatine</b>	<b>Hétérochromatine</b>
<p>◇ <b>Accessible</b> (à la réplication, à la transcription...).</p> <p>◇ On le considère comme décompacté (en opposition à l'hétérochromatine)</p>	<p>◇ <b>Inaccessible</b> (à la réplication et autre)</p> <p>◇ C'est le niveau le plus compacté de l'ADN</p>

## **2/ Variations du niveau de compaction**

Il varie en fonction :

- ◇ Du cycle cellulaire
  - En **INTERPAHSE (G1, S, G2)** = **euchromatine** (= peu compacté, accessible à la réplication) au **mieu** et **hétérochromatine** en périphérie
  - En **MITOSE** = **hétérochromatine** = l'ADN n'est plus accessible ni à la réplication, ni à l'expression des gènes
- ◇ Des régions du K (K= chromosomes)
  - Régions toujours en **hétérochromatine** = **hétérochromatine constitutive** = rôle structural
    - Télomères
    - Centromères
  - Régions dont le niveau de compaction varie = **hétérochromatine facultative**
- ◇ De l'expression coordonnée
  - = **l'organisation du génome n'est pas aléatoire ++** ! Chaque K occupe une place définie !
  - Certains gènes impliqués dans les mêmes fonctions sont décompactés dans la même région en formant des boucles pour faciliter la transcription ++

## **IV/ La réplication**

Avant de commencer, rappelle-toi que **TOUT REPOSE SUR LE PRINCIPE DE COMPLÉMENTARITÉ DES BASES** (une Adénine avec une Thymine, une Cytosine avec une Guanine) (ne me dit pas que tu l'avais déjà oublié), et que le sens de lecture de l'ADN est 5'-3'.

La réplication permet de renouveler l'ADN. A partir de deux brins formant une double hélice, on obtient quatre brins formant deux doubles hélices. Et bien sûr, chaque brin fils (= brin nouvellement formé) possède la même information génétique que le brin père (= son modèle que l'on appelle matrice). Seule chose, lorsqu'un brin possède une adénine, l'autre en face aura une thymine, même chose pour la cytosine et la guanine. Ce qui explique que la réplication est **semi-conservative**.

Mais dit moi Jamie, comment ça marche ?

Il y a trois étapes à la réplication : initiation, élongation, terminaison.

Imaginez vos deux brins d'ADN, reliés l'un à l'autre par leurs bases azotées.

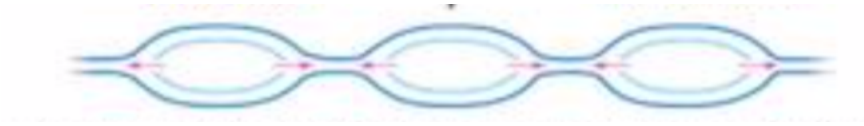
**Chromosome à deux chromatides sœurs**

**1** Le but va être de décrocher ces deux brins pour pouvoir les recopier. C'est le rôle de l'**HÉLICASE**. Cela va se faire en plusieurs points, formant comme des bulles que l'on appelle justement « **BULLES DE RÉPLICATION**. » Les extrémités (celles qui s'ouvrent, qui cherchent à aller rejoindre une autre bulle), s'appellent des **FOURCHES**. 1bulle = 2 fourches.



**2** On va ensuite avoir besoin de stabiliser les brins grâce à des enzymes, car un brin d'ADN va toujours chercher à être accroché à un autre brin (complémentaire ça va de soi).

**3** La PRIMASE va venir synthétiser les amorces au niveau de la ou la bulle a commencé à s'ouvrir.



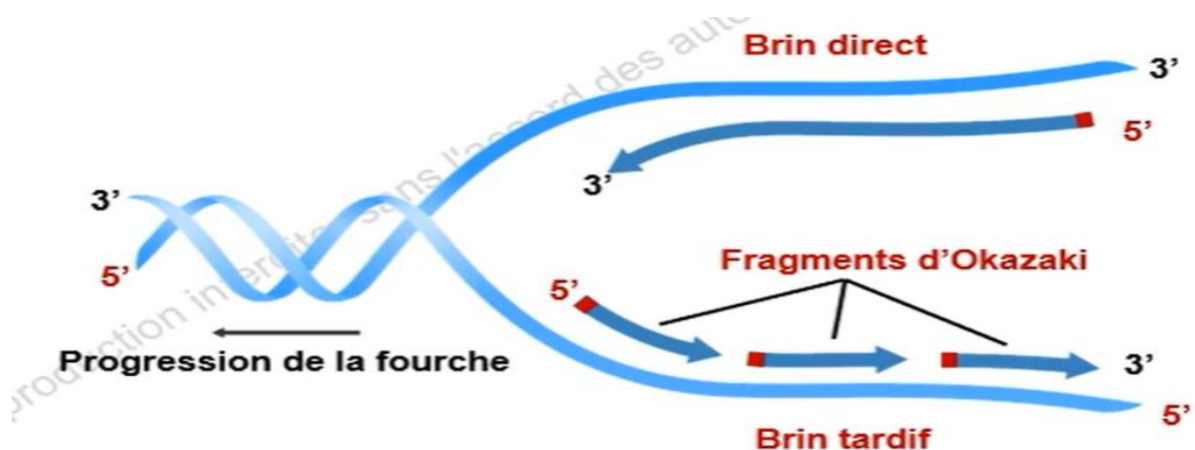
**4** Puis l'ADN polymérase va venir synthétiser la suite de manière à ce que le brin nouvellement formé soit synthétisé dans le sens 5'-3'.

### MAIS PROBLÈME

Les bulles s'agrandissent dans un certain sens (voir flèche rouge sur schéma). Le côté droit de la bulle ira vers la droite et inversement. Or nous savons que les brins d'ADN sont antiparallèles !

Donc comment faire pour que la réplication se fasse dans le même sens pour les deux brins complémentaires ?

SOLUTION : Les **fragments d'Okazaki**



L'ADN polymérase continuera de synthétiser dans le sens 5'-3' le brin fils, mais seulement par morceaux. C'est-à-dire qu'elle synthétisera petits bouts par petits bouts pour pouvoir revenir en arrière et avancer dans le sens de la progression de la fourche .

**Ainsi, la réplication d'une fourche est asymétrique, semi-discontinue et rétrograde.**

C'est ainsi que nous obtenons un **BRIN DIRECT** (= celui qui fonce sans s'arrêter parce qu'il est dans le bon sens) et un **BRIN TARDIF** (= celui qui fait pleins d'aller retour le pauvre). Le brin tardif a donc besoin de plusieurs amorces vu qu'il démarre la réplication à plusieurs endroits différents (et on oublie pas, l'ADN polymérase a besoin d'une amorce pour démarrer !)

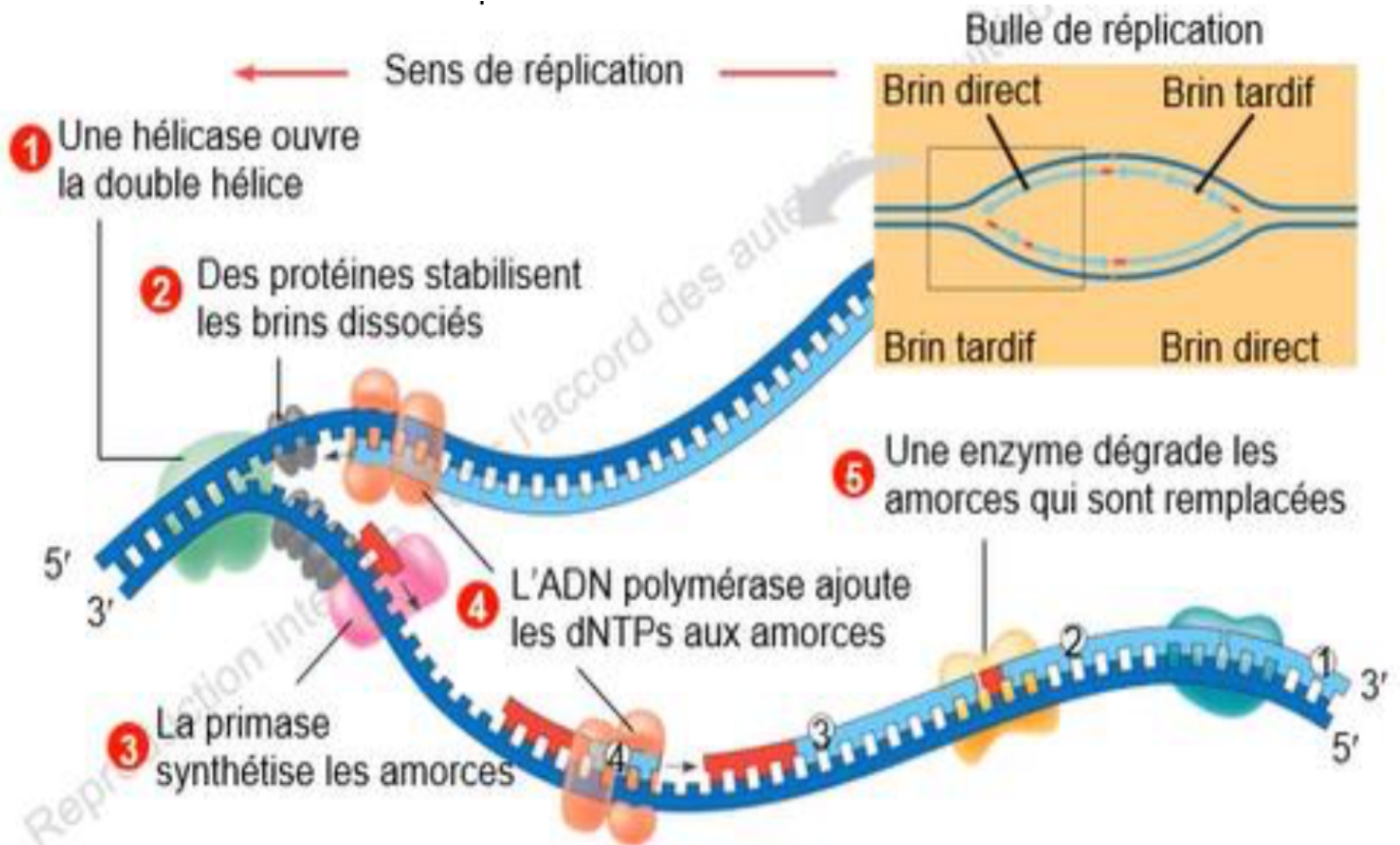
N'hésitez pas à poser vos questions sur le fofo dans les forums dédiés si c'est flou ;) cf fin de la fiche pr savoir comment

**5** Ensuite, une fois que l'ADN polymérase est passée, nos amorces nous encombrent. On va donc les enlever grâce à une enzyme. Le petit trou qui vient de se former (du à la dégradation des amorces) va être comblé par des nucléotides grâce à l'ADN polymérase.

**6** Une LIGASE va venir relié le nucléotide qui vient d'être ajouté aux nucléotides voisins.

Et voilà nous obtenons ainsi un brin fraîchement formé appelé **BRIN FILS** et un brin qui lui a servi de modèle appelé **BRIN PÈRE**.

Schéma récap ++++ apprenez sur ça



### Systèmes de correction d'erreurs :

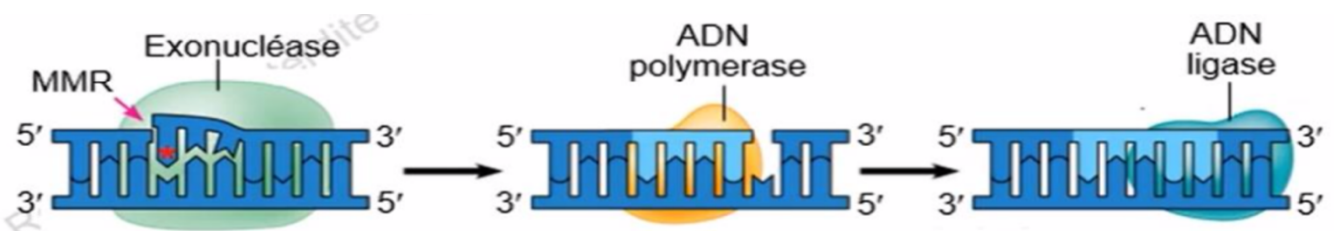
Imagine on a un T qui se glisse à la place d'un G... on fait quoi ? Deux solutions :

1/ l'ADN polymérase possède une activité **PROOFREADING** : activité 3'-5' exonucléasique = on enlève le mauvais nucléotide dans le sens 3'-5'

(Mémo: **Exo** = en dehors => elle enlève (≠ endo = en dedans))

2/ **SYSTÈME MMR** : il détecte et répare les erreurs qui ont échappé à la polymérase. Une exonucléase arrive et l'ADN polymérase revient pour remplacer le nucléotide.

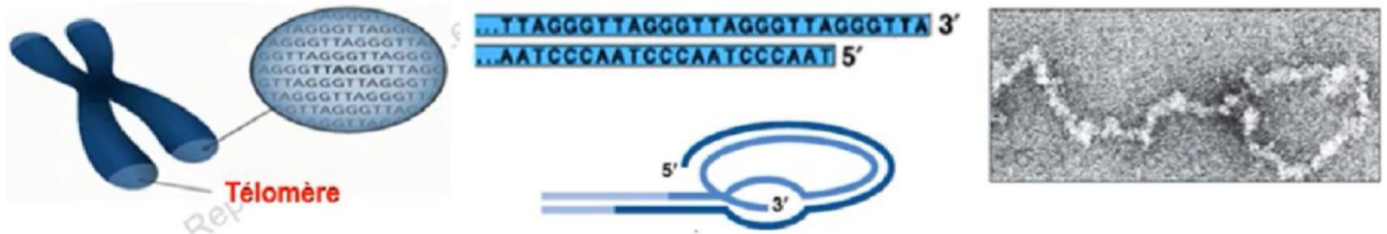
Dans les deux cas, une ligase vient lier le tout.



## Les télomères ( $\neq$ télomérase++)

Les télomères sont présents sur toutes les extrémités de tous les K.

- ◇ Ce sont des séquences répétées (elles ne codent pour aucun gène).
- ◇ L'extrémité 3' sortante est plus longue que l'extrémité du brin complémentaire (cad l'extrémité 5' sortante du brin d'en face).
- ◇ Elle s'enroule pour faire une boucle et protège les K des phénomènes de fusion.



## La limite de HAYFLICK (cf Biocell)

A l'extrémité OH du brin tardif, lors d'une réplication, se trouve la dernière amorce qui a été nécessaire à la synthèse du dernier fragment d'Okazaki. Lors de la dégradation de celle-ci, un espace va se créer. Malheureusement, l'ADN polymérase ne pourra pas rajouter des nucléotides pour combler cet espace et nous allons nous retrouver avec un raccourcissement de notre ADN.

Au fur et à mesure des réplications, nos K vont se raccourcir, jusqu'à atteindre un seuil critique : la limite de Hayflick. Nos cellules vont devenir sénescentes (vivantes mais non fonctionnelles, cf biocell) jusqu'à ce qu'elles soient éliminées.

(Vous verrez tout ça avec beaucoup plus de précision en biocell, no panique)

**Tut' conseil** : si vous êtes short en time pour la TTR, apprenez ce qui est en rouge surligné et SURTOUT racontez-vous comment la compaction et la réplication fonctionnent ++. Vos voisins se moqueront peut-être de vous quand ils vous verront parler à votre bureau mais ça vous amènera en 2ème année alors on s'en fiche !

La TTR c'est super important pour bien commencer dans le rythme et surtout pour apprendre à se connaître soi-même : sommeil, méthode... N'hésitez pas à venir aux ateliers méthodes on sera ravi de répondre à vos questions et de vous aider à commencer cette année le mieux possible ❤️🧬 Vous pouvez aussi venir nous voir pendant la pause, on mort pas ;)

Petit point forum : Si vous voulez poser une question, vous cliquez sur « ECUE 2, Biologie Moléculaire », puis sur « cours » et enfin sur la partie qui concerne votre question. Vous cliquez sur « nouveau » et voilàa vous pouvez écrire votre message et le poster ! Un petit #BiomolLaBestMatière à la fin de votre message, ça sera pas de refus ;)

Aller, bonne chance pour ce début d'année ! Vous vous êtes embarqués dans une année difficile mais vous n'êtes pas seul dans cette galère, tous les tuteurs et parrains/marraines sont là pour vous 🙋🌟 Bonne chance !!

Et pas d'impasse sur la biomol !