

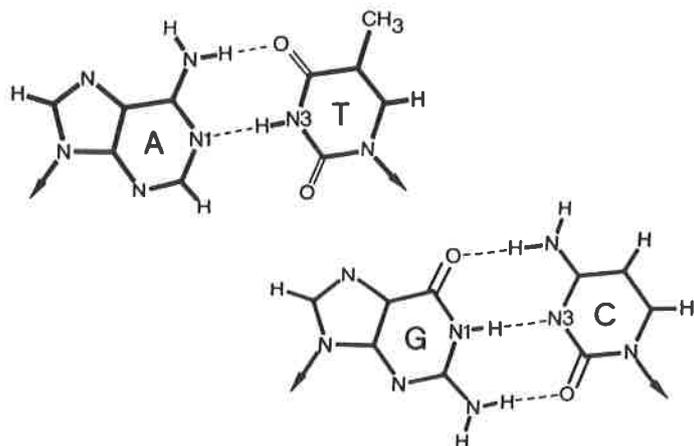
# L'échange avec l'eau des protons imino : une sonde du mouvement d'ouverture des paires de bases, et de la structure des acides nucléiques

M. Guéron

La double hélice des acides nucléiques est soumise à des mouvements internes d'amplitudes et de fréquences très différentes. Alors que des fluctuations rapides animent la chaîne ribose-phosphate, l'ouverture des paires de bases, qui nécessite la rupture de liaisons hydrogène, apparaît par comparaison comme une déformation considérable mais rare. La possibilité d'un rôle structural ou fonctionnel du mouvement d'ouverture, ainsi que la mutabilité par attaque chimique dans l'état ouvert, ont été souvent évoquées, et elles ont conduit depuis près de 25 ans, à un nombre considérable d'études expérimentales, fondées pour la plupart sur la différence de réactivité d'un groupement dans la paire de bases fermée et dans l'état ouvert de la paire.

La réaction la plus utilisée est le transfert vers le solvant du proton imino engagé dans une liaison hydrogène inter-bases (fig. 1). Ce processus est en général mesuré par la RMN des protons, qui est capable d'identifier les protons échangeables et de mesurer leur vitesse d'échange individuelle. Les études portent sur des acides nucléiques naturels ou synthétiques ou synthétiques comportant de quelques paires à quelques dizaines de paires de bases.

Lorsque l'effet d'un catalyseur externe d'échange est suffisant, on peut tirer de la cinétique d'échange, d'une part la vitesse, et d'autre part la constante d'équilibre, du processus d'ouverture de la paire de bases. Dans l'ADN B, les ordres de grandeur en sont respectivement  $100 \text{ s}^{-1}$  et  $10^6$ . L'ouverture concerne une paire à la fois ; ses caractéristiques dans une structure donnée (B, B', Z...) dépendent de la nature de la paire (A-T ou G-C) ; elles sont peu sensibles à la nature des paires voisines, et la portée des effets de bout est faible.



Mais la valeur de ces paramètres est affectée par la structure de l'acide nucléique, dont elle est par conséquent un indicateur précieux. Nous avons ainsi montré que les séquences répétées de paires A.T. qui courbent l'ADN adoptent une structure particulière en solution, et nous avons déterminé les conditions de sa formation, qui s'avère être coopérative. Nous avons aussi étudié la forme Z (en hélice gauche) de l'ADN. Pour les complexes d'ADN avec des agents anti-tumoraux, les méthodes cinétiques donnent des renseignements complémentaires de ceux que l'on peut obtenir par les méthodes de RMN structurale.

Ces résultats reposent sur une compréhension suffisante des processus d'échange, qui n'a été acquise que récemment, lorsqu'on a démontré expérimentalement l'existence d'un catalyseur d'échange au sein de l'acide nucléique et que l'on a pris en compte ses effets. Le modèle proposé met en jeu le transfert du proton dans l'état ouvert à travers une molécule d'eau vers le groupe accepteur de la liaison hydrogène. Il est compatible quantitativement avec les vitesses d'échange observées. Il impose des restrictions à la structure de l'état ouvert, encore inconnue. Le modèle explique aussi les propriétés, découvertes ultérieurement, de l'échange dans d'autres formes d'associations : paires Hoogsteen au sein de doubles ou de triples hélices (structure H), ou encore paires C.C<sup>+</sup>.

A pH acide apparaît un mécanisme de catalyse d'échange des protons imino de la guanosine encore incompris. Il se manifeste dans tous les cas examinés jusqu'ici et pourrait mettre en œuvre une structure minoritaire.

## Références

- Guéron M., Kochoyan M., Leroy J.-L., *Nature* (London), **1987**, 328, 89-92.  
Guéron M., Charretier E., Hagerhorst J., Kochoyan M., Leroy J.L., Moraillon A., in "Biological Structure, Dynamics, Interactions & Expression", Proceedings of the Sixth Conversation in Biomolecular Stereodynamics, Vol. 2 (R.H. Sarma et M.H. Sarma, Eds.), Adenine Press, N.Y., **1989**.  
Leroy J.L., *Regard sur la Biochimie*, **1990**, 5, 57-65.