

Préparé par Dr Lakhal abdelhafid

1. Introduction

- **Reproduction** = propriété essentielle des êtres vivants
- Chaque génération → une copie du matériel génétique (**réplication**)
- Information portée par l'acide désoxyribonucléique (ADN)

1865 – Les hypothèses de Mendel remettaient en questions les croyances de l'époque. Il soutenait que les gamètes paternels et maternels contribuaient d'une façon égale. L'information fournie par chaque parent n'était pas mélangée mais plutôt d'information discrètes (facteurs d'hérédité). Il ajoutait que même si 2 facteurs existent pour chaque caractère visible, l'un d'eux pourra ne pas être exprimé. À l'époque les découvertes de Mendel n'ont pas obtenu une grande reconnaissance. (dominant-récessif. 4 ans plus tard (1869) **Friedrich Miescher** médecin suisse isola 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.

L'ADN est le support de l'information génétique L'expérience de Griffith

La transformation bactérienne, rapporté en 1928 par l'anglais Fred Griffith, le premier phénomène qui allait permettre de progresser dans l'identification du support de l'hérédité. Griffith décrit deux souches de pneumocoques *Diplococcus pneumomiae* :

La souche **R** (**rough**, car lorsque cette souche est cultivée sur milieu de culture artificiel, les colonies obtenues ont un **aspect rugueux**) et

La souche **S** (**smooth**, car les colonies ont au contraire un aspect **lisse**). La souche S doit son aspect à une **capsule polysaccharidique** qu'elle synthétise autour d'elle. Cette souche est **mortelle pour la souris lorsqu'elle lui est injectée**.

La souche R **ne synthétise pas une telle capsule**, et elle n'est **pas nocive** lorsqu'elle est injectée à une souris. On sait aujourd'hui que cette différence entre les deux souches est due à une mutation, chez la bactérie R, du gène codant l'enzyme responsable de la synthèse de la capsule.

Griffith observe que l'injection de bactéries S, si elles ont été préalablement tuées par la chaleur, n'est plus létale pour la souris.

Griffith décide alors d'injecter **conjointement des bactéries S chauffées mélangées à des bactéries R vivantes**. Cette fois, **les souris meurent de septicémie**. **Les bactéries R, au contact des bactéries S tuées, ont donc acquis un caractère pathogène** qu'elles ne possédaient pas précédemment. Ce phénomène a été appelé **transformation bactérienne**, et il a été par la suite reproduit chez plusieurs autres espèces bactériennes.

Il existe en fait plusieurs souches de pneumocoques (types I, II, ou III), discernables grâce à des tests immunologiques. Lorsque qu'une souche R de type III est injectée avec une souche S de type II inactivée, la bactérie virulente qui est ré-isolée de la souris tuée est toujours du type II. Ce changement est stable et définitif.

Ceci suggère donc qu'il existe chez les cellules un "facteur transformant", probablement libéré par la chaleur, susceptible d'être intégré par d'autres bactéries, et qui leur confère de façon héréditaire de nouvelles propriétés génétiques.

Ce phénomène représentait un test d'activité biologique, grâce auquel on pouvait envisager de déterminer la nature du matériel génétique responsable de la transformation de bactérie du type R en bactérie de type S. Griffith ne sut pas en tirer lui-même avantage, et la nature du "facteur transformant" sera élucidée plus de 10 ans plus tard par Avery et ses collègues.

La transformation *in vitro* (travaux de Dawson et SIA, travaux d'ALLOWAY

Dawson et SIA (1931) ont rapporté dans leurs expériences qu'il est possible d'effectuer une transformation de type *in vitro*, leur méthode consiste à inoculer une petite quantité de souches R de pneumocoque qui dérivée la forme S d'un type dans du sang (bouillon) contenant un sérum anti R et une quantité de souches S (tuées) d'un autre type de pneumocoque

Quand des solutions des souches S cassées (lysées) par congélation et décongélation et, plus tard par chauffage à 60°C ont été substituées aux bactéries entières aucune transformation ne s'est produite.

La transformation des pneumocoques d'un type spécifique dans ceux d'un autre type a été réalisée seulement en ajoutant aux cultures de R vivantes des pneumocoque S tuées par la chaleur.

En essayant d'analyser la nature de ce phénomène il a semblé souhaitable de déterminer si le principe actif responsable de la transformation pourrait être extrait en forme soluble à partir des cellules de S.

travaux Alloway (1931)

Les souches pneumocoques Avirulentes type R dérivant des formes d'un type spécifique de souches S peuvent être cultivées sur un bouillon contenant le sérum anti-R et un extrait (filtré) des pneumocoques S d'un type différent traité par la chaleur, dans une souche S de type identique. Ceci se produit dans le cas des souches R type 3 et les formes S type 1

Ceci a été accompli dans le cas des souches R dérivées du pneumocoque type II, en utilisant des extraits préparés à partir du type III et du type I des formes S.

Les constituants de l'extrait fournissent un stimulus de déclenchement à caractère spécifique parce que les pneumocoques R acquièrent la capacité d'élaboration le matériel capsulaire particulier aux formes S

Analyse du facteur transformant travaux d'Avery, McLeod, et McCarthy (1944)

La nature biochimique du matériel génétique est élucidée en 1944 par les travaux de Oswald Avery, et de ses collègues (Colin McLeod, et McLyn McCarthy). Ils reprennent les expériences de Griffith sur la transformation bactérienne, et cherchent à purifier le facteur transformant du pneumocoque. Cette caractérisation les conduit à montrer que ce facteur n'est autre que l'ADN :

en effet, l'ADN extrait d'une souche S suffit à lui seul pour transformer une souche non virulente en souche virulente.

La transformation des bactéries R s'effectue par incorporation de fragments d'ADN provenant des bactéries S tuées. On sait aujourd'hui que de tels fragments sont capables de rentrer dans une bactérie vivante, et de s'intégrer au chromosome de celle-ci en lieu et place de la région homologue.

Avery et ses collègues effectuent leurs analyses avec un soin particulièrement méticuleux. Tous les contrôles alors disponibles sont testés : l'absence de protéine dans les préparations est testée par divers réactifs chimiques, leur composition chimique est analysée par des moyens chimiques ou spectrophotométrique. Enfin, l'utilisation d'enzymes montre que le pouvoir transformant réside bien dans l'ADN, puisque la DNase anéantit ce pouvoir, alors que la RNase ou des protéinases le laisse intact.

La difficulté à accepter l'ADN comme support de l'hérédité

Malgré une accumulation croissante de preuves jusqu'au début des années 50, la communauté scientifique n'a pas accepté facilement que l'ADN puisse être le support de l'hérédité. Selon les thèses alors les plus largement acceptées, l'ADN n'est qu'une molécule simple, et donc incapable de véhiculer une information complexe.

Ainsi, l'importance fondamentale de ces travaux ne sera reconnue que tardivement, et le comité Nobel ne le retiendra pas pour l'attribution d'un prix. Lorsqu'en 1953 Watson et Crick décriront la structure de l'ADN, ils ne prendront même pas la peine de citer ces travaux dans leur article.

Chargaff fait partie des scientifiques qui saisissent immédiatement la portée immense des travaux d'Avery sur la transformation bactérienne. Il comprend aussitôt que l'ADN occupe une place centrale dans les mécanismes héréditaires. En 1950, il publie ses travaux sur le contenu en bases azotées de l'ADN chez diverses espèces, réalisés grâce aux progrès de la chromatographie sur papier. Il montre alors que le rapport $A+T/C+G$ est variable selon les espèces, mais constant pour tous les membres d'une espèce donnée. L'ADN est donc porteur d'une certaine spécificité, elle est donc susceptible de contenir une information. Ces travaux contribuent à répandre l'idée que l'ADN puisse être une molécule porteuse de l'information génétique. Chargaff montre par ailleurs que le rapport C/G ou A/T est à l'inverse constant et quasiment égal à un chez toutes les espèces étudiées. Cette dernière observation sera déterminante pour l'élaboration du modèle de la structure de l'ADN par Watson et Crick quelques années plus tard.

Hershey utilise avec Martha Chase le bactériophage T2. Leur expérience est une des premières expériences de biologie moléculaire où des isotopes radioactifs permettent de tracer des molécules. Ils utilisent un marquage isotopique différentiel de chacun des constituants du phage : du phosphore radioactif, incorporé à l'ADN, et du soufre radioactif, incorporé aux protéines de la capsid. Ces phages sont utilisés pour infecter des bactéries. Immédiatement après l'infection, il est possible de séparer par agitation mécanique les bactéries des phages qui les ont infectés, et de séparer par centrifugation les particules phagiques des bactéries infectées. Lorsqu'elles sont remises en culture, ces bactéries produisent des phages. Or l'analyse de la répartition de la radioactivité montre que ces bactéries ne contiennent que du phosphore radioactif : seul l'ADN a donc pénétré dans la cellule, et cette fraction est responsable à elle seule de la reproduction du phage. C'est donc l'ADN qui détient l'information génétique.

Ces résultats arrivaient pratiquement simultanément avec l'élucidation de la structure de l'ADN par Watson et Crick.

Les polynucléotides biologiques

1. 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)
2. des effecteurs de l'expression de l'ADN en peptides et protéines : acide ribonucléique dont l'ARN (RNA : anglo-saxon) regroupés en trois classes : (ARNm ; ARNt ; ARNr)

À titre de rappel (pas à l'examen)

Comment ces composantes s'organisent-elles en trois dimensions ds une cellule?

Le brin d'ADN est plus long que le virus ou la ϕ . Il prend une forme qui lui permet d'entrer ds l'enveloppe protéinique
2 facteurs clés que l'organisation de ce matériel héréditaire doit tenir compte de :

1° : Le matériel doit être disposé de façon compacte pour empêcher que les longs brins d'ADN n'interfèrent les uns avec les autres ou avec d'autres processus cellulaires.

2° : l'adn doit être protégé des enzymes présentes ds la ϕ dont la fonction consiste à décomposer l'ADN libre pour libérer les nucléotides

Les procaryotes : entassent le matériel génétique ds un endroit spécifique "nucléoïde". L'ADN se lie pour former un anneau fermé, ensuite tordu sur lui-même en une série de petites boucles surtorsadées.

Les plasmides

Petites molécules d'ADN à double brin circulaire qui flottent ds le cytoplasme de la ϕ .

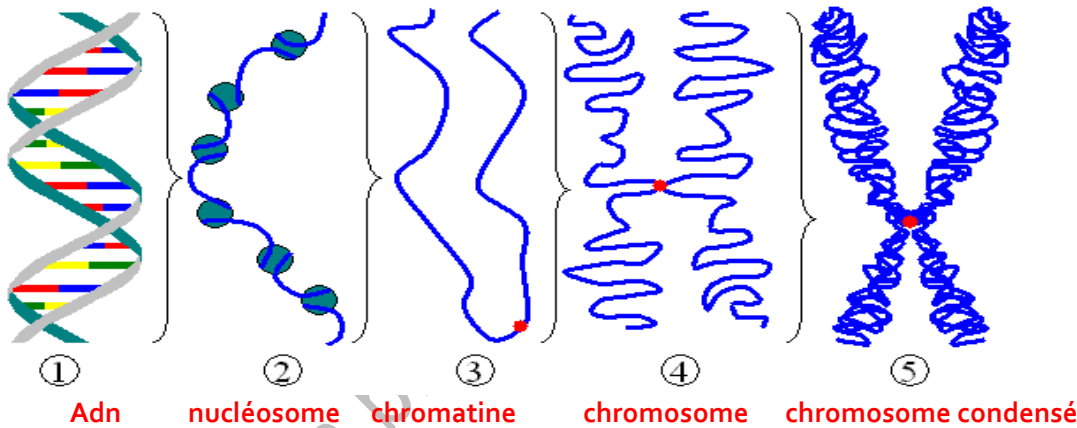
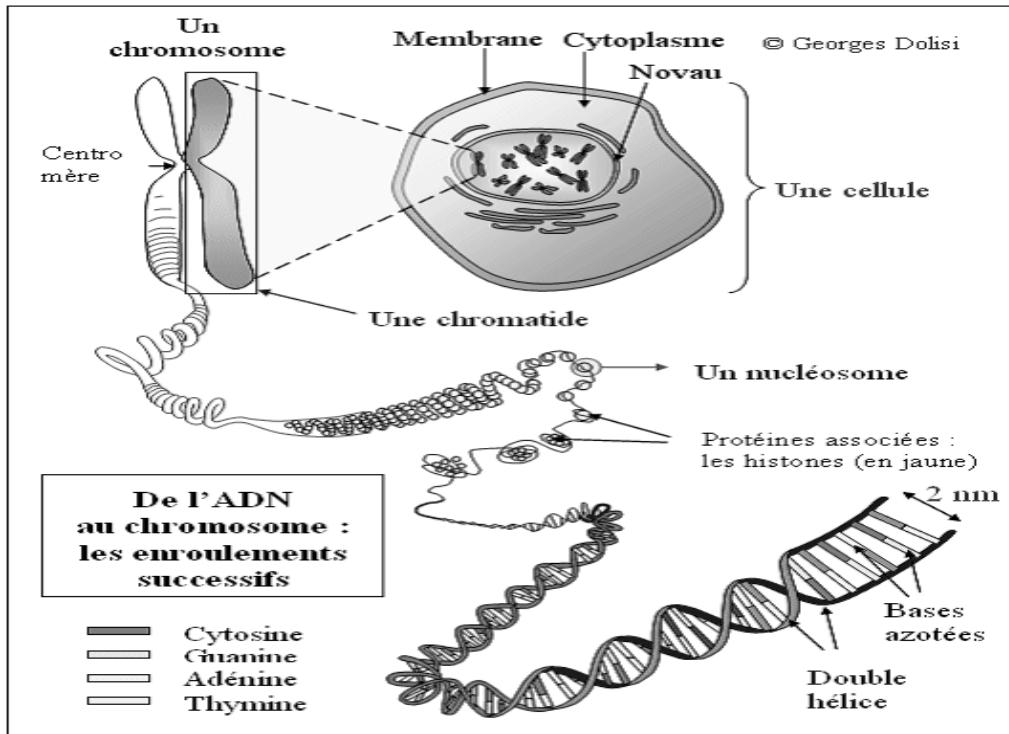
Les eucaryotes : ont 10 fois plus d'ADN qu'une bactérie ds une ϕ simple. (ϕ Humaine environ 2m d'ADN, 6 milliards de paires de bases.) (Comparaison : 400km de spaghetti ds une baignoire)

Ces fibres d'ADN ne s'enroulent jamais, causé par une organisation extrêmement structurée

L'organisation structurée d'une ϕ eucaryote

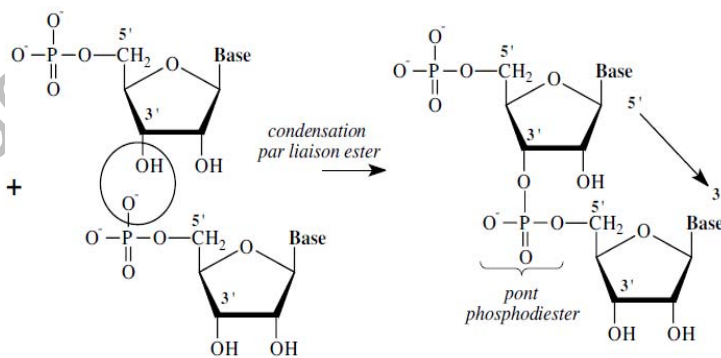
L'ADN à double hélice s'enroule autour des **histones** pour former un fil de **nucléosomes**. Les nucléosomes forment un réseau régulier pour produire des fibres de **chromatine**. Ces fibres forment des boucles pour condenser le matériel génétique ds un court **chromosome**

A titre d'illustration (pas à l'examen)



2. Les acides nucléiques

Les acides nucléiques sont des polymères de nucléotides qui sont formés de 3 molécules : une base azotée, un glucide et de l'acide orthophosphorique et contiennent des atomes de carbone, d'oxygène, d'hydrogène, d'azote et de phosphore.



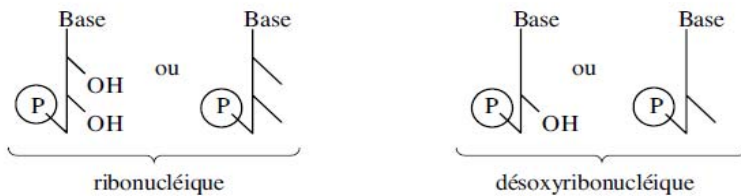
L'association d'une base azotée et d'un glucide se nomme nucléoside.

Lorsqu'on y ajoute un groupement phosphate on obtient un nucléotide

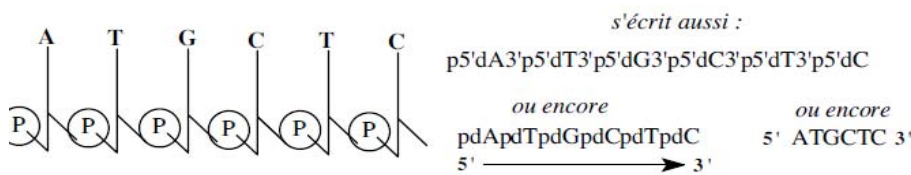
Ceux sont des enchaînements de nucléosides 5'-phosphates dont l'assemblage est réalisé par une liaison phosphodiester

La chaîne est vectorisée : elle est écrite de gauche à droite et dans le

sens, extrémité phosphate 5' → 3'. 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'une polymère de type ADN :



Les deux types d'acides nucléiques sont :

- **ADN** (acide désoxyribonucléique) composé de :
 - un ose qui est le 2'-désoxyribose
 - la base est: **adénine ou guanine** (purine), soit **cytosine ou thymine** (pyrimidine)
- **ARN** (acide ribonucléique) composé de :
 - un ose qui est le ribose
 - la base est: **adénine ou guanine** (purine), soit **cytosine ou uracile** (pyrimidine)

L'ADN peut contenir des bases méthylées et que l'ARN contient de nombreuses différentes bases modifiées. La différence entre les 2 oses a des conséquences très importantes: la présence de l'hydroxyle en 2' du ribose interdit tout appariement pour former des duplex de chaînes.

2.1. La structure primaire des polymères

2.1.1. 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

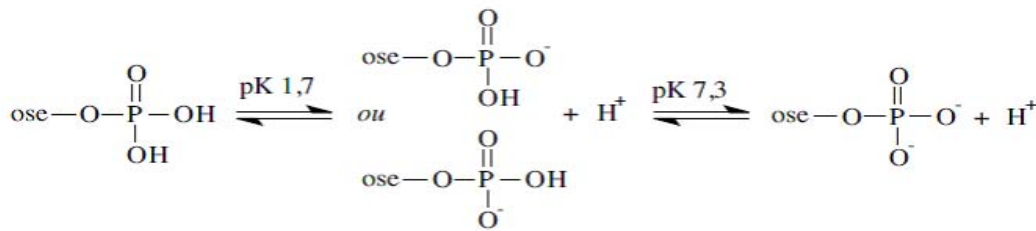
Pour les ADN, le nombre de nucléotides varie de 5000 à plus de 100 millions de *pb*.

2.2. Les différents groupes ionisables des acides nucléiques

Les différents groupes ionisables des acides nucléiques sont de trois types et d'un type particulier correspondant aux formes tautomères de l'équilibre forme **céto et forme. éno**l (lactame et lactime). La nature de l'ose n'a aucun effet pour ces phénomènes d'ionisation

2.2.1. Les groupes phosphates

- le groupe phosphomonoester possède deux fonctions acides dont les valeurs des pK sont respectivement 1,5 à 2 et 7,2 à 7,5.



- le groupe phosphodiester, participant aux ponts phosphodiester, possède une seule fonction acide de pK égal à 1,5 à 2

Chacun de ces groupes possède donc au pH physiologique (6,5) un seul groupement ionisé : l'acide nucléique portera un nombre de charges négatives (contribution des phosphates) égal au nombre de nucléotides.

2.2.2. Les azotes des cycles des bases pyrimidiques et puriques

Lorsque les bases puriques ou pyrimidiques sont liées à un ose (liaison N-osidique), la protonation d'un azote du cycle correspond au cas plus simple des bases de type pyrrole ou pyridine. Il faut noter que la conjugaison des liaisons du doublet libre de l'azote avec les doublets des électrons π aboutit à la règle simple suivante :

- la protonation d'un azote d'un cycle empêche la protonation des autres azotes.
- l'uracile et la thymine n'ont aucun azote protoné.

2.2.3. Les groupes amino liés aux cycles des bases

Les groupements amino liés au cycle peuvent être protonés et ce plus facilement qu'un azote du cycle. Le doublet de l'azote de ce groupement amino peut se conjuguer partiellement avec les électrons du cycle, empêchant la protonation des autres azotes.

2.2.4. Les formes tautomères (lactame et lactime)

La présence d'un groupement céto lié à un cycle entraîne l'existence de formes tautomères par le passage de la forme céto en forme énol. Ce qui peut libérer un proton à pH basique (acide faible de pK de 9,2 à 9,5) entraînant l'apparition d'une charge négative.

2.2.5. En guise de conclusion

Les bases puriques et pyrimidiques, liées à un ose (liaison N-osidique), portent des groupes ionisables qui peuvent libérer des protons

A un pH voisin du pH physiologique (6,5), les bases ne portent aucune charge. Les acides nucléiques dans une solution dont le pH est voisin du pH physiologique sont des polymères chargés négativement, charges dont la contribution est due aux groupements phosphates.

3. ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une molécule retrouvée dans toutes les cellules vivantes. Elle sert de support à l'hérédité (information génétique). L'ADN se transmet en totalité ou en partie lors des processus de reproduction et une partie (gènes) détermine la synthèse des protéines. Chez les eucaryotes, l'ADN est contenu dans le noyau, Les mitochondries et les chloroplastes. Chez les procaryotes, l'ADN est contenu dans le cytoplasme. Certains virus possèdent également de l'ADN. Une molécule d'ADN est

constituée de deux chaînes de nucléotides complémentaires formant une hélice bicaténaire (2 brins).

3.1. Structure de l'ADN

- Bases azotées puriques et pyrimidiques = support de l'information génétique : ACGT
- Désoxyribose
- Phosphate (P)

Désoxyribose + P = rôle structural

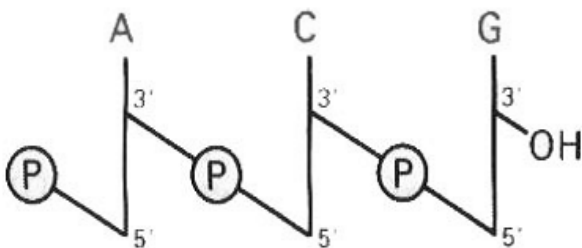
Division cellulaire : chaque brin sert de matrice

P : relie les positions 5' et 3' des désoxyriboses

Variabilité : nature de la base

Nucléotides liés entre eux via les désoxyriboses

Représentation schématique de l'ADN:



* Trait vertical = désoxyribose
 A, G, C, T = base * P = gpmnt phosphate
 , Chaîne polaire : 1 extrémité 5'-P + 1 extrémité 3'-OH,
 Convention: extrémité 5'→3' à gauche

Les nucléotides

Les liaisons phosphodiester

P : relie les positions 5' et 3' des désoxyriboses

Nucléotide = nucléoside + 1 ou plusieurs P

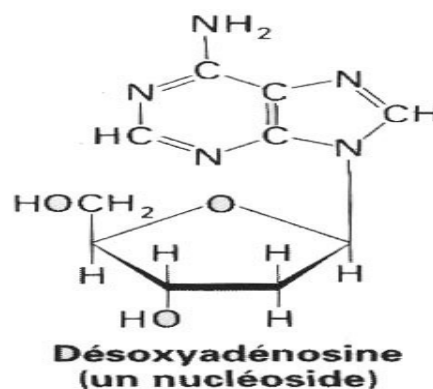
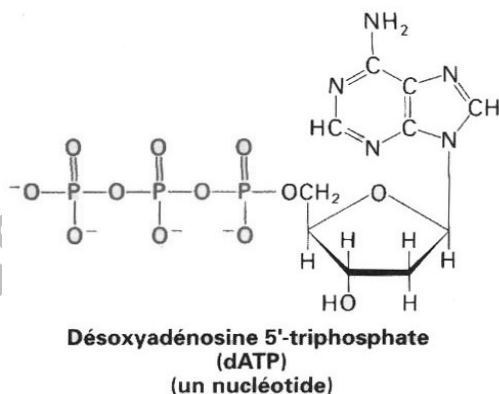
Les **nucléotides** sont des **acides désoxyribonucléiques** dans l'ADN et **ribonucléiques** dans l'ARN. Un **nucléotide** est formé d'un **groupement phosphate** (acide phosphorique), d'un sucre à 5 carbones (désoxyribose dans l'ADN et ribose dans l'ARN) et d'une des 5 **bases azotées** (A, C, G, T ou U).

1P fixe en 5' = Nucléoside 5'P dATP, dGTP, dCTP et dTTP = précurseurs de la synthèse d'ADN

Nucléoside = base azotée + désoxyribose

Un nucléotide résulte de :

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



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

Sucre

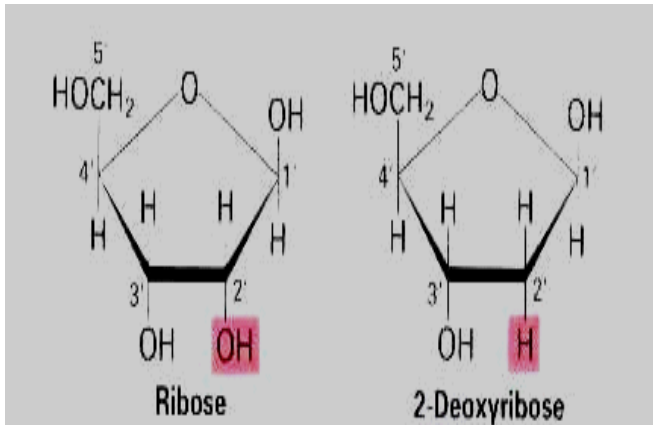
Le **désoxyribose** se retrouve dans chaque **nucléotide** de l'**ADN**. Le préfixe « désoxy » signifie qu'il y a un oxygène en moins puisqu'une fonction **hydroxyle** (-OH) est remplacée par un hydrogène (H).

Dans l'**ARN**, le groupement **hydroxyle** est présent

Le **désoxyribose** est beaucoup plus stable que le **ribose**, une caractéristique intéressante pour une molécule servant à **stocker l'information**

Désoxyribose, (sucre à 5 carbones) cyclique.

Note: le sucre de l'ARN est un ribose. Les carbones du sucre sont notés de 1' à 5'. Un atome d'azote de la base azotée se lie au C1' (liaison glycosidique), et le phosphate se lie au C5' (liaison ester) pour former le nucléotide. Le nucléotide est donc: phosphate - C5' sucre C1' - base.

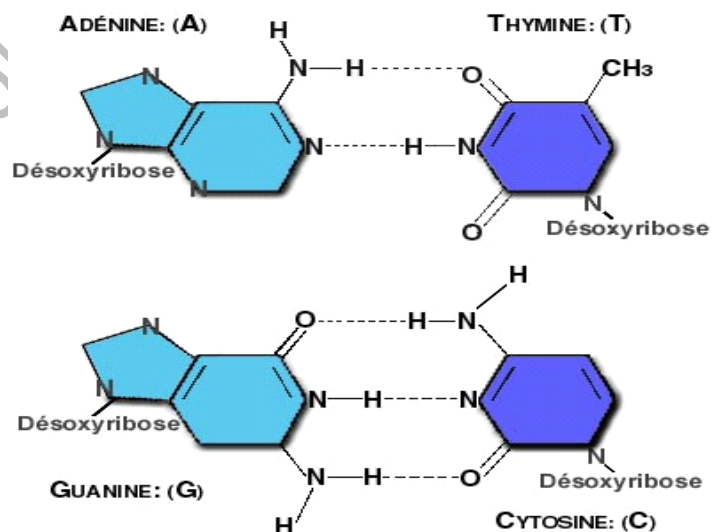


Les bases azotées

Cinq bases majeures, confèrent aux composés biologiques dont elles font partie des propriétés capitales. Les **bases azotées** sont des molécules qui varient d'un **nucléotide** à l'autre. Généralement, on identifie le nom du **nucléotide** par le nom de la **base azotée**.

On retrouve 4 **nucléotides** différents dans l'**ADN** : l'**adénine** (A), la **guanine** (G), la **thymine** (T) et la **cytosine** (C). Ils s'unissent deux par deux (appariement) par affinité chimique : l'**adénine** avec la **thymine** par la formation de **deux ponts hydrogène** et la **cytosine** avec la **guanine** par la formation de **trois ponts hydrogène**.

Note: il existe d'autres bases azotées, notamment des bases méthylées dérivées des bases ci dessus mentionnées; la **méthylation** des bases joue un rôle fonctionnel (voir chapitre ad hoc).

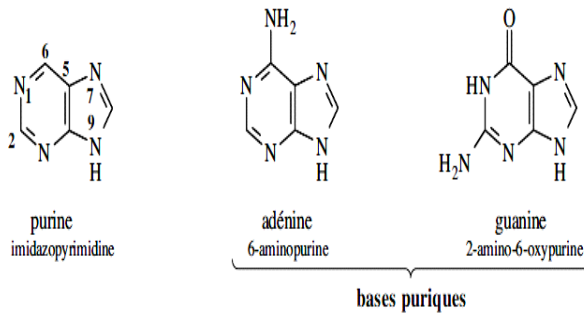
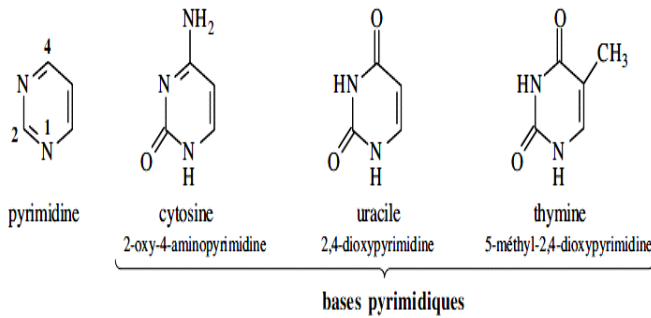


Bases pyrimidiques et bases puriques

Les dérivés **oxy** ou/et **amino** de la pyrimidine et de la purine forment les deux familles de base des nucléotides naturels. 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



Les purines

comptent deux hétérocycles. C-à-d que les cycles ne sont pas uniquement constitués de carbone (on y retrouve de l'azote). Les deux purines retrouvées dans les acides nucléiques sont l'adénine et la guanine

Adénine : Le nom chimique est 1,6-dihydro-6-aminopurine, retrouvée dans l'ADN et l'ARN. S'apparie avec la thymine et l'uracile.

Guanine : On retrouve dans l'ADN et l'ARN. s'apparie avec la cytosine .

Pyrimidines : comprennent un seul hétérocycle. On en compte trois : la cytosine, la thymine et l'uracile.

Cytosine : retrouvée à la fois dans l'ADN que dans l'ARN où elle s'apparie avec la guanine.

Thymine : On ne retrouve que dans l'ADN. Elle s'apparie avec l'adénine de l'ADN et de l'ARN.

Uracile : que dans l'ARN, remplace la thymine dans l'ARN messager , s'apparie à l'adénine de l'ADN.

Groupement phosphate

Le dernier élément d'un **nucléotide** est un groupement phosphate. C'est un anion polyatomique de formule chimique brute

Groupement phosphate

Le dernier élément d'un **nucléotide** est un groupement phosphate. C'est un anion polyatomique de formule chimique brute

Les bases modifiées dans l'ADN ou l'ARN

La **modification** peut avoir lieu sur des sites **cycliques ou exocycliques** :

- la **5-méthylcytosine** est trouvée dans l'ADN des plantes et des animaux sauf les insectes. Cette méthylation est un signal négatif de la régulation de l'expression des gènes, le groupe méthyle favorisant une conformation de l'ADN qui ne peut fixer un facteur de transcription.
- la **N6-méthyladénine** est présente dans les bactéries. Cette méthylation permet aux enzymes de restriction de la bactérie de reconnaître son propre ADN vis-à-vis d'ADN étrangers (virus). D'autres méthylation permettent le fonctionnement d'un **système de correction** des éventuelles erreurs de réplication de fonctionner.
- Les ARN et principalement les ARNt contiennent une variété étendue de dérivés : des **dérivés hydrogénés** (5, 6-dihydrouracile) ou **soufrés** (thiouracile ou 2-oxy-4thiopyrimidine) des pyrimidines, ou encore des formes altérées de la guanine, la xanthine (2, 6- oxypurine) et l'**hypoxanthine** (6-oxypurine)

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 : produits à usage **pharmacologique** : **caféine** (stimulant), théobromine et théophylline (stimulants cardiaques, relaxant des muscles lisses et vasodilatateurs)

Des analogues des bases synthétiques

Des analogues des bases nucléiques sont utilisés :

- comme **molécules** de **marquage** en biologie moléculaire : 5-bromouracile sur lequel peuvent être greffés des molécules marqueurs
- comme **agents thérapeutiques**, agissant en compétition avec les bases naturelles, ils **bloquent** la multiplication des bactéries, la mitose :
- **antitumoraux** : dérivés fluorés (5-fluorouracile), thiols (6-thiopurine) ou aza (N remplace un C : 8-azaguanine)
- **antiviral classique** (acyclovir) est un dérivé de la guanine : (2-hydroxyéthoxyl)9-méthylguanine

Des propriétés importantes des bases azotées

Leurs formules chimiques indiquent :

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

Conjugaison des doubles liaisons

La résonance entre de nombreux atomes délocalise les électrons des doubles liaisons avec les conséquences suivantes :

- la molécule est fortement stabilisée dans une configuration plane
- la molécule existe sous différentes formes **tautomères**

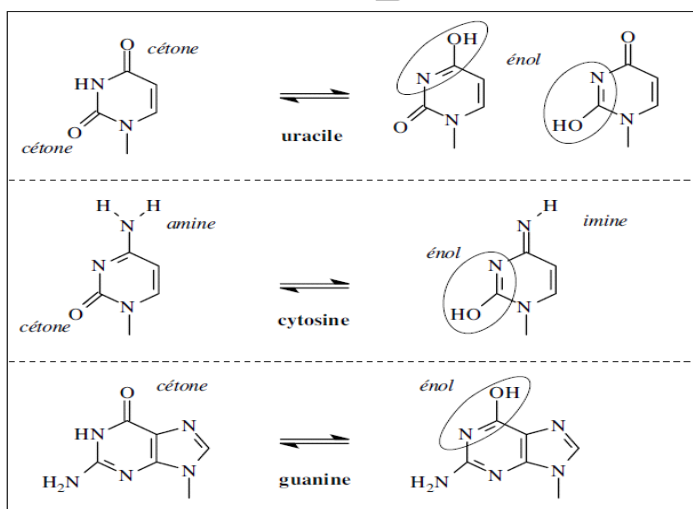
Equilibres **tautomériques à pH 7** des différentes bases liées à un ose (**nucléoside ou nucléotide**) :

- forme **lactame** à gauche (**cétone**)
- forme **lactime** à droite (**énol**)

Les formes prépondérantes à pH7 sont les formes **lactame (cétone)** et **amino**.

Les transformations chimiques des bases

1) la lente désamination est spontanée dans les cellules (100 fois moins importante pour les purines par rapport aux pyrimidines) :



2) les radiations altèrent les bases :

- l'irradiation dans l'ultraviolet ouvre les liaisons de deux bases superposées et les pontent par des liaisons covalentes
- les radiations ionisantes (rayons X ou gamma) ouvrent les cycles et les cassent.

3) de nombreux agents chimiques réagissent avec les bases :

- l'acide nitreux (HNO_2) et l'hydrogénosulfite de sodium HNO_2 ont une **action désaminante**. Ils font partie des conservateurs dans l'industrie alimentaire.
- les espèces **réactives de l'oxygène** (**peroxydes, radicaux libres**) font subir des **dommages oxydatifs**

Les nucléosides

Une liaison covalente (**liaison N-osidique**) fixe les bases à un pentose.

Le pentose des nucléosides

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 hémicécalique (furanose)
- l'anomère est en conformation \square

La liaison osidique

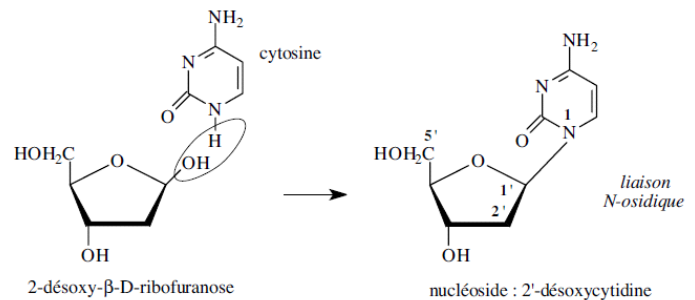
La liaison avec la base est de type **N-osidique** entre le carbone **1'** (carbone anomérique) du furanose en conformation \square et l'azote **N1** des pyrimidines et **N9** des purines.

Exemple pour une base pyrimidique :

Nomenclature

Les noms des nucléosides ont comme suffixe :

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



-Noms des nucléosides:

désoxyribonucléosides dans l'ADN:

désoxyadénosine, désoxyguanosine, désoxycytidine, désoxythymidine

(ribonucléosides dans l'ARN: adénosine, guanosine, cytidine, uridine).

- Noms des nucléotides:

désoxyribonucléotides dans l'ADN: acide

désoxyadénylique,

acide désoxyguanylique,

acide désoxycytylique,

Acide désoxythymidylique ribonucléotides dans l'ARN:

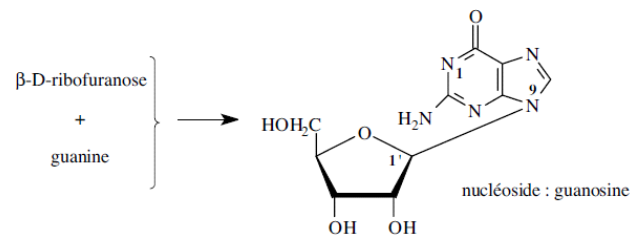
acide adénylique,

acide guanylique,

acide cytydylique,

acide uridylique

Exemple pour une base purique :



* le nom de thymidine a été consacré pour la 2'-désoxythymidine: pour différencier ce ribonucléoside, on le désigne sous le nom de ribosylthymidine.

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

Base	Nucléoside (Base + Ose)		Nucléotide (Base + Ose + Phosphate)	
	ribose	désoxyribose	ribose	désoxyribose
Uracile (U)	uridine	—	UMP	—
Thymine (T)	thymidine	désoxythymidine	TMP	dTMP
Cytosine (C)	cytidine	désoxycytidine	CMP	dCMP
Adénine (A)	adénosine	désoxyadénosine	AMP	dAMP
Guanine (G)	guanosine	désoxyguanosine	GMP	dGMP

ARN

ADN

fonction permet de déplacer des groupes de manière intramoléculaire, est la **5'-désoxyadénosine liée au cobalt du noyau corrine**.

. 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.

. 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.

. 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)