

PASS & LAS

BIOLOGIE
MOLÉCULAIRE
ET GÉNÉTIQUE

2^e édition

Simon Beaumont

EDISCIENCE

N° 1
PASS
LAS

Direction et conception graphique : Nicolas Wiel
Conception et réalisation de couverture : Elisabeth Hébert
Shutterstock © designleo
Édition : Matthieu Daniel et Anne Temps

NOUS NOUS ENGAGEONS EN FAVEUR DE L'ENVIRONNEMENT :



Nos livres sont imprimés sur des papiers certifiés pour réduire notre impact sur l'environnement.



Le format de nos ouvrages est pensé afin d'optimiser l'utilisation du papier.



Depuis plus de 30 ans, nous imprimons 70 % de nos livres en France et 25 % en Europe et nous mettons tout en œuvre pour augmenter cet engagement auprès des imprimeurs français.



Nous limitons l'utilisation du plastique sur nos ouvrages (film sur les couvertures et les livres).

Avant-propos

La biologie moléculaire et la biochimie génétique abordent l'un des domaines les plus fascinant de la biologie : l'ADN, c'est-à-dire l'étude du support de l'information génétique et du patrimoine de chaque individu.

Cet ouvrage traite successivement l'ensemble des notions nécessaires à une étude exhaustive du sujet, allant de l'analyse moléculaire de l'ADN à sa traduction sous forme de protéines, en passant par sa réplication et sa transcription en ARN. De nombreuses figures et schémas pédagogiques ont été insérés pour faciliter la compréhension du sujet.

Enfin, plus de **200 QCM et exercices**, soit au total près de 1 000 questions, complètent l'ensemble des chapitres et constituent, en plus d'un entraînement aux différents concours et examens, un approfondissement indispensable des connaissances.

Cet ouvrage s'adresse donc avant tout aux étudiants en médecine, notamment ceux préparant le PASS, mais aussi à ceux de pharmacie ainsi que les étudiants de L.A.S.

La plupart des QCM sont issus des annales de faculté de médecine et sont corrigés de manière détaillée.

J'espère que cet ouvrage aidera tous les étudiants dans leurs différents concours et je leur souhaite bon courage.

Simon Beaumont

Pour bien utiliser

Le cours

Concis, il aborde toutes les notions du programme et est enrichi de nombreuses illustrations.

La structure des nucléotides

Plan

1. Les bases :
 - Les bases pyrimidiques
 - Les bases puriques
2. Les oses
3. Les nucléotides
4. L'acide phosphorique
5. Les nucléotides
6. Les polynucléotides

Synthèse OCM

Objectifs

- Connaître les formules des bases de l'ADN et de l'ARN
- Étudier l'équilibre de tautomérie
- Étudier/Connaître la structure des éléments de base des acides nucléiques : nucléosides et nucléotides
- Étudier/Connaître la structure de la séquence primaire de l'ADN et la nature des liaisons

Les acides nucléiques résultent de la condensation en très longues chaînes de structures de base appelées **nucléotides**. Les **nucléotides** résultent de la mise en commun d'une base, d'un acide phosphorique et d'un ose. Il peut cependant y avoir de un à trois groupements acide phosphorique. Nous allons étudier successivement chacune de ces trois structures, puis voir comment elles-ci s'assemblent en des entités plus complexes.

■ 1. Les bases

Il existe deux types de bases :

- les bases puriques,
- les bases pyrimidiques.

1 | 2

La structure des nucléotides

Cours 1

Figure 1.16 Enchaînement de plusieurs nucléotides, ici avec une adénine et une guanine. R_1 et R_2 représentent le reste de la chaîne polynucléotidique.

À noter

La liaison est bien orientée 3'→5' puisque la chaîne se lit par convention dans le sens 5'→3' et qu'en lisant dans ce sens, on « rencontre » bien le carbone 3' de la liaison avant le carbone 5'.

Le résidu acide phosphorique engage donc deux liaisons, l'une avec l'ose de son acide sur chaque résidu d'ose d'un second nucléotide. Il reste donc une fonction d'acide phosphorique porteur de deux extrémités d'un acide nucléique. Par convention, les chaînes polynucléotidiques sont orientées de 5' vers 3' et seront donc lues dans ce sens y compris lorsque l'ADN est circulaire.

Attention

Nous verrons très régulièrement par la suite que la sens de lecture de la chaîne est utilisé comme piège dans les OCM. Par convention, lorsqu'aucune indication n'est présente, c'est que la chaîne est écrite dans le sens conventionnel 5'→3', mais pour augmenter la difficulté, l'énoncé peut utiliser l'écriture de la chaîne dans l'autre sens. Soyez donc très attentifs !

13 |

Des commentaires pédagogiques vous accompagnent dans le cours. Ils sont identifiés comme suit.

À noter

Commentaire sur une notion afin de vous aider à mieux la comprendre.

Attention

Notion essentielle à retenir ou erreur à éviter.

cet ouvrage

Le bloc synthèse

À la fin de chaque chapitre, il présente les définitions et notions à retenir ainsi que les savoir-faire à maîtriser.

3 Entraînement Structures de l'ADN

8 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) sont exacte(s) ?

- a. Le rapport des bases puriques et des bases pyrimidiques est de 1,5 chez l'homme.
- b. Ce sont les liaisons hydrogènes qui permettent aux deux chaînes antiparallèles et s'apparier.
- c. La double hélice d'ADN est formée de deux brins d'ADN sont globalement complémentaires.
- d. Les plans des bases appariées entre les deux brins d'ADN sont globalement perpendiculaires à la direction de la double hélice.
- e. La forme hélicoïdale la plus fréquente de l'ADN présente 10 paires de base par tour d'hélice.

9 Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

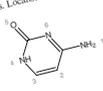
- a. Dans l'ADN, il existe toujours autant d'adénine que de guanine.
- b. La dénaturation de l'ADN est réversible.
- c. Les zones riches en appariements AT permettent d'ouvrir plus facilement la double hélice d'ADN.
- d. Les groupes phosphate de l'ADN constituent la partie polaire, donc hydrophile, de la molécule.
- e. La forme A de l'ADN est plus courte et plus tassée que l'ADN B.

Exercices

10 Dans la double hélice d'ADN, la guanine est appariée à la cytosine. Associer deux à deux les fonctions reliées entre elles par des liaisons hydrogènes.
Guanine : (1) NH en 1 (2) NH₂ en 2 (3) CO en 6
Cytosine : (a) CO en 2 (b) N en 3 (c) NH₂ en 4

11 Dans la double hélice d'ADN, l'adénine est appariée à la thymine. Associer deux à deux les fonctions reliées entre elles par des liaisons hydrogènes.
Adénine : (1) azote en 1 (2) azote en 3 (3) NH₂ lié au carbone en 6
Thymine : (a) C=O en 2 (b) NH en 3 (c) C=O en 4

12 Dans la double hélice d'ADN, la cytosine est appariée à sa base complémentaire par des liaisons hydrogènes. Localisez-les sur le schéma suivant :



150

Les QCM et exercices

Chaque chapitre propose de nombreux QCM et exercices extraits d'Annales pour vous autoévaluer et vous familiariser à ce type d'épreuve.

1 Entraînement La structure des nucléotides

Synthèse

Je sais définir

- Bases pyrimidiques et bases puriques ;
- Équilibre de tautomérie ;
- Nucléoside ;
- Nucléotide ;
- Polynucléotide.

Je connais

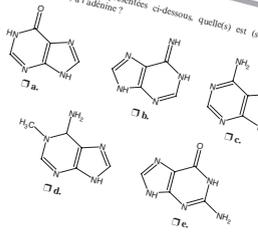
- La formule et la structure des bases azotées ;
- La structure des nucléosides et leurs noms ;
- La structure des nucléotides et leurs noms ;
- Les liaisons qui s'établissent entre la base, le sucre et le groupe phosphate.

Je sais

- Écrire la structure d'une chaîne polynucléotidique ;
- Donner la structure chimique de chaque base suivant ses deux formes tautomères.

Questions à choix multiples

1 Parmi les structures représentées ci-dessous, laquelle (s) correspond (ent) à l'adénine ?



14

La structure des nucléotides Entraînement **1**

Corrigés

1 Bonne(s) réponse(s) : A, et c.
Les formes a et c correspondent à l'adénine, sous sa forme imino pour b et amino pour c. La molécule a correspond à l'hyposanthine, le molécule d à la 7-méthyl adénine et la molécule e à la guanine.

2 Bonne(s) réponse(s) : b.
La forme b correspond à la guanine mais sous sa forme imino pour b et amino pour c. La forme enol (ou sous sa forme lactime).
La molécule e correspond à la purine, e à l'adénine, d à la 7-méthyl guanine, et e à une forme « spéciale », la 2-oxo-6-amino purine.

Attention

On voit ici toute l'importance des formes de tautomérie pour les bases, puisque cela permet d'écrire des formules différentes des formules « classiques » des bases, et donc de compliquer les questions d'examen.

3 Bonne(s) réponse(s) : e.
a. La structure représente l'hyposanthine.

4 Bonne(s) réponse(s) : e.
La formule semble correspondre à un ribose lié à une molécule d'hyposanthine, soit l'inosine, mais on remarque que la base est fixée sur le carbone 5' du sucre, et non sur le carbone 1'. Il ne s'agit donc pas d'une structure connue, et il fallait donc répondre « Autre ».

Attention

Voici un exemple classique de QCM où si vous focalisez sur une difficulté (quelle est la base liée au sucre ?), vous pouvez oublier de vérifier que la base est correctement liée à ce sucre. Le fameux arbre qui cache la base est

5 Bonne(s) réponse(s) : b, et e.
b. On reconnaît une base qui est l'adénine liée à un ribose porteur de trois groupes acide phosphorique.
c. On ne peut pas parler de forme lactine puisqu'il n'y a pas de fonction enol dans la base.

19

Les corrigés

Les QCM et exercices sont tous intégralement corrigés et commentés.

Table des matières

Avant-propos	III
--------------	-----

Partie 1 : Les acides nucléiques

Chapitre 1

La structure des nucléotides 2

- 1. Les bases 2
- 2. Les oses 8
- 3. Les nucléosides 9
- 4. L'acide phosphorique 10
- 5. Les nucléotides 11
- 6. Les polynucléotides 12
- QCM et exercices corrigés 14

Chapitre 2

Métabolisme des nucléotides 22

- 1. Biosynthèse des ribonucléotides puriques 23
- 2. Biosynthèse des ribonucléotides pyrimidiques 27
- 3. Biosynthèse des désoxyribonucléotides 29
- 4. Catabolisme des nucléotides 30
- QCM corrigés 32

Chapitre 3

Structures de l'ADN

■	1. Structure primaire	38
■	2. Structure secondaire	39
■	3. Différences entre ADN et ARN	46
■	4. Dénaturation de l'ADN	46
■	5. Dosage et étude de l'ADN	47
■	QCM et exercices corrigés	48

Partie 2 : Le génome humain

Chapitre 4

Organisation du génome

■	1. L'ADN des différents êtres vivants	57
■	2. L'ADN procaryotique	58
■	3. Le génome humain	59
■	QCM et exercices corrigés	64

Chapitre 5

Structure tridimensionnelle et composition de la chromatine

■	1. La fibre de 10 nm	71
■	2. La fibre de 30 nm	73
■	3. Niveaux supérieurs d'organisation de la chromatine	75
■	4. Contrôle de la compaction de l'ADN	75
■	QCM et exercices corrigés	76

Partie 3 : Événements sur l'ADN

Chapitre 6

Les topo-isomérases

■	1. Topologie de l'ADN ; notion de topo-isomères	84
----------	--	-----------

■ 2. Présentation des topo-isomérases	85
■ 3. Applications médicales	87

Chapitre 7

Réplication de l'ADN

■ 1. Réplication chez les Eucaryotes	90
■ 2. Réplication chez les Procaryotes	98
■ QCM et exercices corrigés	102

Chapitre 8

Lésions et corrections de l'ADN

■ 1. Les agents mutagènes	112
■ 2. Réparations de l'ADN	116
■ QCM et exercices corrigés	123

Chapitre 9

Instabilité et évolution de l'ADN

■ 1. Les mutations ponctuelles	132
■ 2. Échanges entre séquences	134
■ 3. Mobilité de certaines séquences	136
■ 4. Évolution du génome humain	137
■ QCM et exercices corrigés	138

Chapitre 10

Organisation des gènes humains

■ 1. Gènes non traduits : les ARNs	145
■ 2. Gènes traduits en polypeptides	145

Chapitre 11	
Les outils et techniques de la biologie moléculaire	148
■ 1. Les enzymes de restriction	148
■ 2. Séparation de fragments d'ADN	151
■ 3. Clonage	152
■ 4. Méthode PCR	156
■ 5. L'hybridation moléculaire	158
■ 6. Séquençage d'ADN (<i>Blotting</i>)	160
■ QCM et exercices corrigés	162

Chapitre 12	
Applications de la biologie moléculaire	176
■ 1. Cas de génétique inverse : la mucoviscidose	176
■ 2. Chorée de Huntington	177
■ QCM corrigés	177

Partie 4 : Synthèse des protéines

Chapitre 13	
La transcription	180
■ 1. Transcription procaryotique	182
■ 2. Transcription eucaryotique	188
■ 3. Inhibiteurs de transcription	198
■ QCM et exercices corrigés	199

Chapitre 14	
La régulation de la transcription	209
■ 1. Contrôle au niveau du site promoteur	210
■ 2. Modelage de la chromatine	213

■ 3. La transduction du signal	215
■ 4. Mode d'action des hormones liposolubles	218
■ 5. Contrôle de l'épissage	220
■ 6. Correction de l'ARN (<i>RNA Editing</i>)	220
■ 7. Contrôle par ARN interférence	221
■ QCM corrigés	223

Chapitre 15

La traduction

233

■ 1. Le code génétique	234
■ 2. La traduction	236
■ 3. Les étapes de la traduction	243
■ 4. La régulation de la traduction	249
■ QCM et exercices corrigés	251

Chapitre 16

Contrôle post-transcriptionnel

261

■ 1. Contrôle de la durée de vie des ARNm	261
■ 2. Protéines répresseurs	261
■ 3. Contrôle des facteurs eIF2	262
■ 4. Cadres de lecture en amont	263
■ QCM corrigés	263

Chapitre 17

Contrôle post-traductionnel des protéines

266

■ 1. Clivage de la chaîne peptidique	267
■ 2. Modifications chimiques permanentes	268
■ 3. Modifications chimiques réversibles	270
■ 4. Dégradation des protéines	271
■ QCM et exercices corrigés	275

Chapitre 18

Pathologies lors de l'expression des gènes 279

- 1. Syndrome de Rett 279
- 2. Syndrome HNPCC 280
- 3. Dystrophie myotonique congénitale (dite de Steinert) 280
- 4. Phénylcétonurie (PCU) 280
- 5. Drépanocytose 280
- 6. Myopathie de Duchenne 281
- 7. Maladie de Parkinson 281
- QCM corrigés 282

Annexes

Annexe 1

Les phages 284

- A1.1 Le phage lambda λ 284
- A1.2 Le phage M13 289

Annexe 2

Plasmides et cosmides 291

- A2.1 Les plasmides 291
- A2.2 Les cosmides 291

Annexe 3

Enzymes de restriction 292

Annexe 4

Régulation de la synthèse des protéines procaryotiques. Opérons lactose et tryptophane 294

- A4.1 L'opéron lactose 294
- A4.2 L'opéron tryptophane 297



Annexe 5	
Code génétique	299
Annexe 6	
Bref historique de la biologie moléculaire	301
Annexe 7	
Représentations tridimensionnelles des sucres	302
■ A7.1 Cyclisation du glucose	302
■ A7.2 Cyclisation du ribose	304
Index	305



Partie 1
Les acides
nucléiques

La structure des nucléotides

Plan

1. Les bases :
 - Les bases pyrimidiques
 - Les bases puriques
2. Les oses
3. Les nucléosides
4. L'acide phosphorique
5. Les nucléotides
6. Les polynucléotides

Synthèse

QCM

Corrigés des QCM

Objectifs

- Connaître les formules des bases de l'ADN et de l'ARN
- Étudier l'équilibre de tautomérie
- Étudier/Connaître la structure des éléments de base des acides nucléiques : nucléosides et nucléotides
- Étudier/Connaître la structure de la séquence primaire de l'ADN et la nature des liaisons

Les acides nucléiques résultent de la condensation en très longues chaînes de structures de base appelées **nucléotides**.

Les **nucléotides** résultent de la mise en commun d'une base, d'un acide phosphorique et d'un ose. Il peut cependant y avoir de un à trois groupements acide phosphorique. Nous allons étudier successivement chacune de ces trois structures, puis voir comment celles-ci s'assemblent en des entités plus complexes.

■ 1. Les bases

Il existe deux types de bases :

- les bases puriques,
- les bases pyrimidiques.

Ces bases prennent leur nom de composés chimiques dont nous rappelons quelques formules (Fig. 1.1).

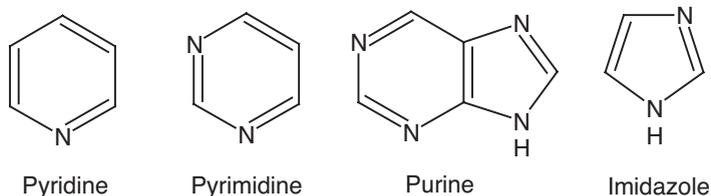


Figure 1.1 Formules de quelques cycles élémentaires.

1.1 Les bases pyrimidiques

Elles sont au nombre de trois : la **cytosine**, l'**uracile** et la **thymine** (Fig. 1.2).

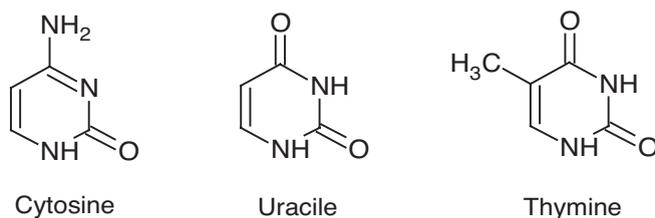


Figure 1.2 Structure des trois bases pyrimidiques.

Comme l'indique leur nom, elles sont toutes constituées d'un noyau de pyrimidine. Ce noyau possédant des doubles liaisons conjuguées, celles-ci absorberont vers 260 nm, ce qui peut permettre de les identifier et de les doser.

Les règles de numérotation impliquent que l'un des atomes d'azote porte l'indice 1 et l'autre l'indice 3 quelle que soit la façon de représenter la molécule (Fig. 1.3).

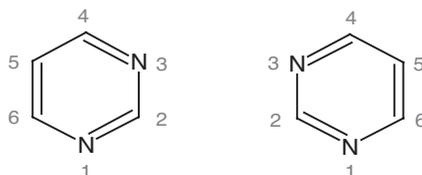


Figure 1.3 Règles de numérotation du cycle pyrimidique.

Attention

Soyez vigilant lors de l'examen : dans l'énoncé de la question, la formule peut être inversée, ce qui modifie la numérotation. C'est un piège classique à éviter.

Les formules écrites plus haut pour ces trois bases correspondent à la forme prépondérante au pH physiologique, mais il faut savoir qu'un équilibre, appelé *équilibre de tautomérie*¹, permet à la molécule de basculer sous d'autre(s) forme(s) ; ce sont des migrations de doublets et d'atomes d'hydrogènes qui engendrent l'existence de cet équilibre (Fig. 1.4).

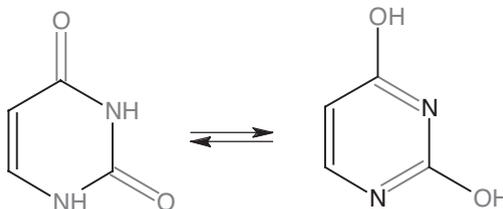


Figure 1.4 Exemple de l'équilibre de tautomérie sur la molécule d'uracile.

La forme de gauche domine d'un facteur 10^4 sur la forme de droite.

Attention

L'existence de cet équilibre complique encore les questions d'examen puisque l'énoncé de l'épreuve peut choisir indifféremment l'une ou l'autre des formes, sans que la molécule ne soit différente. Prenez l'habitude d'écrire les bases sous leurs différentes formes de tautomérie.

L'une des techniques pour vérifier sa connaissance des formules est d'écrire toutes les possibilités sur des fiches, puis de tirer au sort régulièrement ces fiches et de vérifier que vous êtes capable d'identifier la molécule qui s'y trouve écrite. Le travail inverse peut évidemment être fait, c'est-à-dire partir du nom pour retrouver la formule.

Cet équilibre correspond à l'équilibre entre la forme cétone et la forme énol (de *-ène* double liaison et *-ol* de la fonction alcool) et s'appelle donc *l'équilibre céto-énolique*.

On dit également, lorsque la base porte des fonctions cétones, qu'elle se trouve sous la forme lactame, et que lorsqu'elle porte des fonctions énols qu'elle se trouve sous la forme lactime.

1. Transposition au sein de la même molécule entraînant la transformation du composé chimique en un isomère différent du premier par l'emplacement d'un atome et par la disposition des liaisons. Cette transposition s'établit par un équilibre dynamique entre les deux formes isomères, c'est-à-dire qu'il y a constamment passage d'une forme à une autre, et inversement.

Si l'équilibre de tautomérie touche une fonction amine, comme avec la cytosine, on dit que l'équilibre s'établit entre la forme amino (NH_2) et la forme imino ($=\text{NH}$) (Fig. 1.5).

Il est évidemment tout à fait possible que ces deux équilibres de tautomérie touchent la même base, comme avec la cytosine. Il faut également comprendre que dans la même molécule chaque équilibre est indépendant de l'autre.

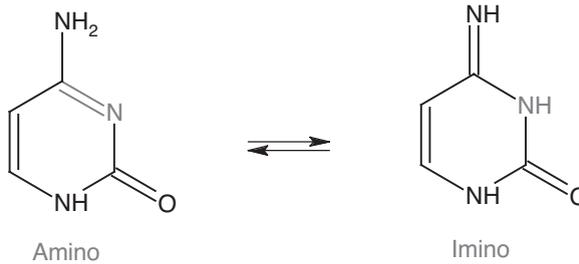


Figure 1.5 Équilibre de tautomérie de la cytosine entre la forme amino (à gauche) et la forme imino (à droite).

C'est la forme amino qui domine sur la forme imino.

Erreurs d'appariement

On constate que si une base est sous sa forme lactame ou imino, il se produit des erreurs d'appariement ou de réplication.

Par exemple, la forme imino de la cytosine provoque un appariement avec l'adénine au lieu de la guanine. Ces erreurs seront cependant corrigées pendant la réplication, mais ne le seront pas lors de la transcription.

- L'uracile (ou 2,4-diooxypyrimidine en forme lactame, 2,4-dihydroxypyrimidine en forme lactime)

Base présente uniquement dans l'ARN.

- La thymine (ou 2,4-dioxo 5-méthylpyrimidine en forme lactame, 2,4-dihydroxy 5-méthylpyrimidine, ou encore 5-méthyluracile).

Présente dans l'ADN et dans les ARNt.

On pense que le substituant méthyl sur le carbone 5 permet une protection de l'ADN quand il se produit des lésions.

- La cytosine (ou 2-oxo 4-aminopyrimidine en forme lactame et amino, 2-hydroxy 4-iminopyrimidine en forme lactime et imino, ou encore 2-oxo 4-aminopyrimidine).

Présente dans l'ADN et l'ARN.

Il existe à côté de ces trois bases des bases dérivées qui sont présentes dans les ARN, et qui correspondent à des modifications post-transcriptionnelles ; ces bases particulières permettent à l'ARN d'adopter des conformations adaptées à la fonction de ces ARN (Fig. 1.6).

- La dihydro-uracile DHU

La double liaison entre les carbones 4 et 5 a été réduite, ce qui entraîne une perte du système conjugué des doubles liaisons.

- 5-hydroxy méthyl cytosine

Cette base porte une fonction alcool primaire.

- 5-méthyl cytosine



Figure 1.6 Structure des dérivées des bases pyrimidiques.

1.2 Les bases puriques

Il existe deux bases puriques, l'**adénine** et la **guanine** (Fig. 1.7).

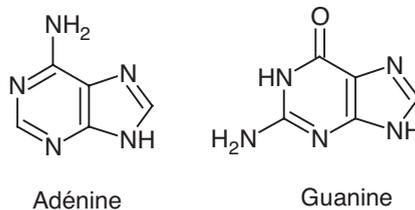


Figure 1.7 Structures de bases puriques.

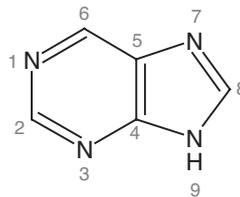
Tout ce qui a été dit sur les équilibres de tautomérie concernant les bases pyrimidiques est valable pour les bases puriques, notamment la forme dominante qui reste la forme amino pour l'adénine, ou pour la guanine où ce sont les formes céto et amino qui dominent.

Étymologie et historique

Le terme de purine provient de « pus », puisque c'est dans ces cellules de pus (en fait des globules blancs) que furent découvertes ces bases vers 1870.

Le terme guanine provient lui de « guano », nom que l'on donne en Amérique du Sud aux excréments d'oiseaux qui sont naturellement riches en cette base.

Les règles de numérotation imposent de numérotter d'abord le noyau pyrimidique, puis le noyau imidazole (Fig. 1.8).



Purine

Figure 1.8 Règles de numérotation du noyau purique.

L'adénine correspond à la 6-amino purine et la guanine à la 2-amino 6-oxo purine (pour les formes majoritaires).

Comme pour les bases pyrimidiques, il existe des bases dérivées trouvées dans les ARNr et ARNt (Fig. 1.9).

- L'hypoxanthine (6-oxo purine ou acide inosinique)
 - Elle correspond à une désamination hydrolytique de l'adénine.
- La 1-méthyl adénine
- La N-6 diméthyl adénine
- La 7-méthyl guanine

Exemple

On trouve chez certaines bactéries de la 7-méthyl guanine qui est la base dérivée possédant les mêmes fonctions biologiques que la 5-méthyl cytosine chez les Eucaryotes.

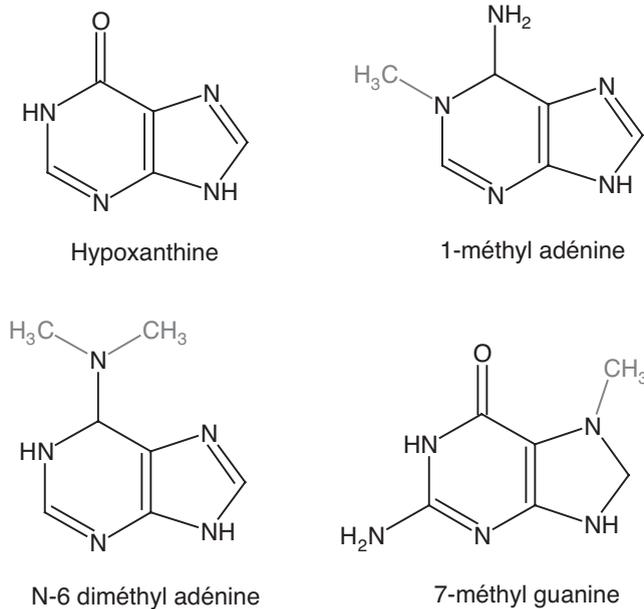


Figure 1.9 Bases dérivées des bases puriques.

■ 2. Les oses

Les deux sucres rencontrés sont le **ribose** dans l'ARN et le **désoxyribose** dans l'ADN.

Plus exactement pour le ribose, il s'agit du β -D-ribofuranose, et pour le désoxyribose du β -D-désoxyribofuranose (il dérive du précédent par réduction de la fonction alcool portée par le carbone 2) (Fig. 1.10).

Le désoxyribose est beaucoup plus stable que le ribose, ce qui est adapté à la conservation de l'information génétique. En effet, on considère que l'élimination de l'hydroxyle en 2' du ribose diminue d'un facteur 100 la possibilité de l'hydrolyse de l'ADN par rapport à l'ARN.

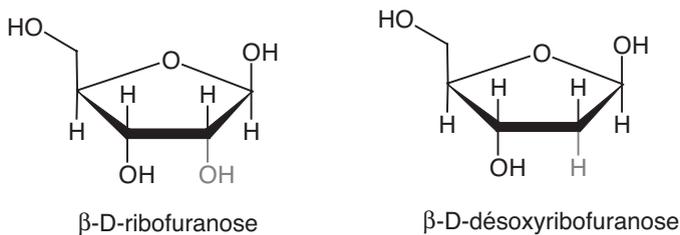


Figure 1.10 Structure des oses présents dans les acides nucléiques.

Remarque

D'après la légende, le nom de ribose proviendrait des initiales de l'institut où il a été découvert, le « Rockefeller Institute of Biochemistry » de New York. ▮

3. Les nucléosides

Ils correspondent à la liaison entre un ose et une base ; cette liaison est donc de type β -N-glycosidique, et forme soit des **ribonucléosides**, soit des **désoxyribonucléosides** (Tab. 1.1).

Avec une base purique, la liaison se fait entre le carbone 1' de l'ose et l'azote 9 de la base (Fig. 1.11).

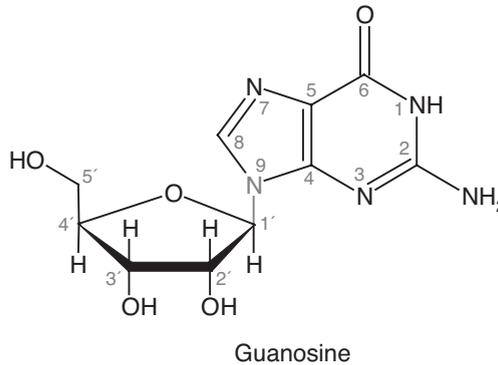


Figure 1.11 Structure de la guanosine.

Avec une base pyrimidique, la liaison se fait entre le carbone 1' de l'ose et l'azote 1 de la base (Fig. 1.12).

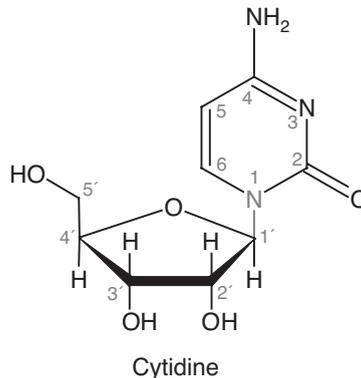


Figure 1.12 Structure de la cytidine.

Il faut remarquer que la liaison au sucre de certaines bases bloque la possibilité de basculer vers certaines formes tautomères. Par exemple, avec les bases pyrimidiques, la liaison entre le sucre et l'atome d'azote bloque la forme énol puisque l'atome d'azote engage déjà trois liaisons de covalence (deux dans le cycle et une avec le sucre).

À noter

La numérotation des atomes de la base reste telle qu'elle était dans le nucléoside, mais celle du sucre prend des « ' » pour la différencier.

Tableau 1.1 Nomenclature des nucléosides.

Bases	Déoxyribonucléosides	Ribonucléosides
	Nucléosides	
Thymine	Désoxythymidine ou thymidine ¹	—
Cytosine	Désoxycytidine	Cytidine
Adénine	Désoxyadénosine	Adénosine
Guanine	Désoxyguanosine	Guanosine
Uracile	—	Uridine
Hypoxanthine	—	Inosine

¹La désoxythymidine peut être simplement appelée thymidine puisque initialement, elle n'était présente que dans l'ADN ; mais on sait maintenant que des thymines sont trouvées dans des ARNt, provenant d'uracyles doublement méthylés. Il vaut donc mieux préciser le nom en désoxythymidine.

■ 4. L'acide phosphorique

La liaison entre l'acide phosphorique et l'ose se fera par une liaison ester suivant une réaction très classique¹.

Lorsqu'une deuxième, puis une troisième molécule d'acide phosphorique vont se greffer sur la première, la liaison est de type anhydride d'acide : on parle alors successivement de nucléotides mono-, di- et triphosphatés (Fig. 1.13).

On sait que cette liaison anhydride d'acide permet le stockage d'une quantité importante d'énergie qui pourra être libérée lors de l'hydrolyse (libération de 7 kcal/mol dans les conditions standards, et de 12 kcal/mol dans les conditions cellulaires).

1. La fonction acide réagit avec une fonction alcool pour former une liaison ester et de l'eau.

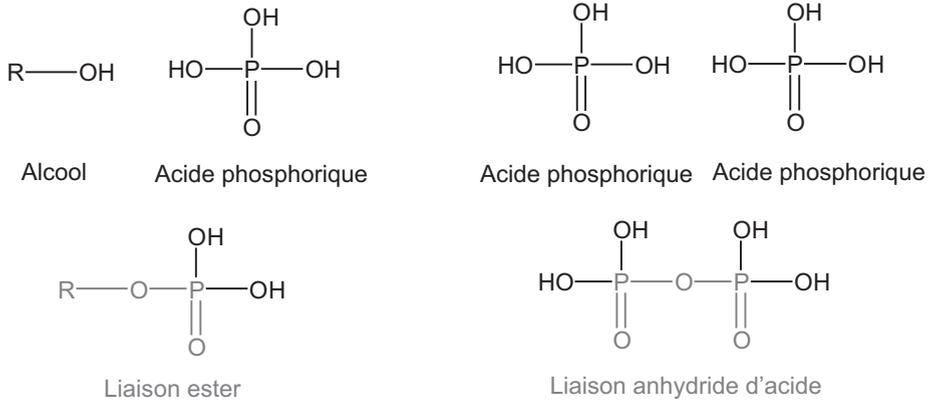


Figure 1.13 Structure des liaisons ester et anhydride d'acide.

Attention

N'oubliez pas qu'à pH physiologique, le groupement phosphate porte des charges négatives ; cependant, il arrive parfois, comme c'est le cas ici, que par soucis de simplification, elles n'apparaissent pas.

Remarque

La valence du phosphore est de cinq dans les résidus d'acide phosphorique, car il y a une hybridation sp^3 des orbitales atomiques. ▮

5. Les nucléotides

Ils résultent de la liaison entre une base, un ose et d'un à trois acides phosphoriques, suivant les règles et les modalités vues plus haut (Fig. 1.14).

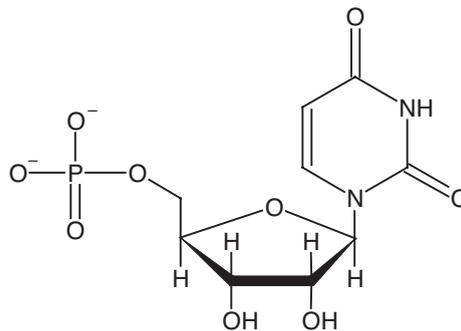


Figure 1.14 Structure de l'UMP formée d'une molécule d'uracile, d'un ribose et d'un acide phosphorique.

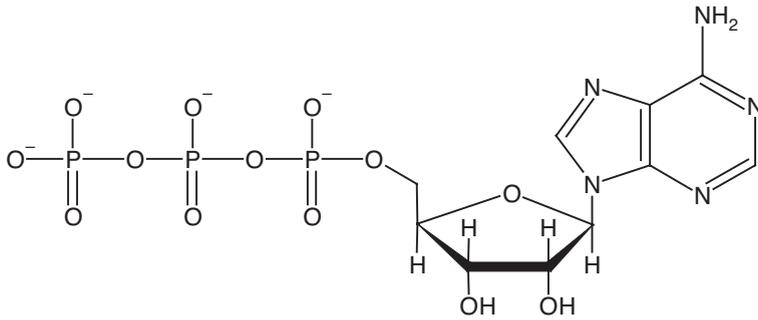


Figure 1.15 Structure de l'ATP.

Le nucléotide ATP (Fig. 1.15) présente des rôles bien particuliers : substrat des ARN polymérases, coenzyme transporteur d'énergie, réserve d'énergie...

Le tableau 1.2 reprend la nomenclature des nucléotides monophosphatés

Tableau 1.2 Nomenclature des dérivés monophosphatés.

	Déoxyribonucléosides monophosphatés	Ribonucléosides monophosphatés
Bases	Nucléotides	
Thymine	Acide désoxythymidilique dTMP	—
Cytosine	Acide désoxycytidylique dCMP	Acide cytidylique CMP
Adénine	Acide désoxyadénylique dAMP	Acide adénylique AMP
Guanine	Acide désoxyguanylique dGMP	Acide guanylique GMP
Uracile	—	Acide uridylique UMP

■ 6. Les polynucléotides

La liaison entre deux nucléotides se fait par la formation d'une liaison ester entre l'acide phosphorique d'un nucléotide et la fonction alcool portée par le carbone 3' de l'ose de l'autre nucléotide : liaison 3'-5' phosphodiester (Fig. 1.16).

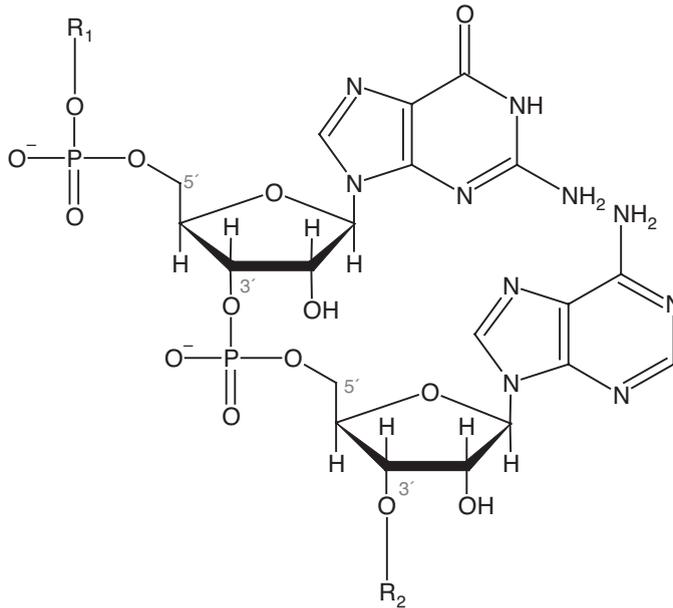


Figure 1.16 Enchaînement de plusieurs nucléotides, ici avec une adénine et une guanine.

R_1 et R_2 représentent le reste de la chaîne polynucléotidique.

À noter

La liaison est bien orientée $3' \rightarrow 5'$ puisque la chaîne se lit par convention dans le sens $5' \rightarrow 3'$, et qu'en lisant dans ce sens, on « rencontre » bien le carbone $3'$ de la liaison avant le carbone $5'$.

Le résidu acide phosphorique engage donc deux liaisons, l'une avec l'ose de son nucléotide, l'autre avec l'ose d'un second nucléotide. Il reste donc une fonction acide sur chaque résidu d'acide phosphorique.

Si l'on considère les deux extrémités d'un acide nucléique, l'une contient un résidu d'acide phosphorique porteur de deux fonctions acides libres (extrémités $5'P$), l'autre contient un hydroxyle libre sur le carbone $3'$ de l'ose (extrémité $3'OH$).

Par convention, les chaînes polynucléotidiques sont orientées de $5'$ vers $3'$ et seront donc lues dans ce sens, y compris lorsque l'ADN est circulaire.

Attention

Nous verrons très régulièrement par la suite que le sens de lecture de la chaîne est utilisé comme piège dans les QCM. Par convention, lorsqu'aucune indication n'est présente, c'est que la chaîne est écrite dans le sens conventionnel $5' \rightarrow 3'$, mais pour augmenter la difficulté, l'énoncé peut utiliser l'écriture de la chaîne dans l'autre sens. Soyez donc très attentifs !

Synthèse

Je sais définir

- Bases pyrimidiques et bases puriques ;
- Équilibre de tautomérie ;
- Nucléoside ;
- Nucléotide ;
- Polynucléotide.

Je connais

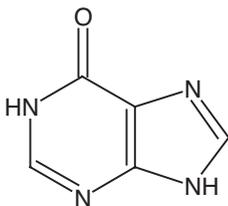
- La formule et la structure des bases azotées ;
- La structure des nucléosides et leurs noms ;
- La structure des nucléotides et leurs noms ;
- Les liaisons qui s'établissent entre la base, le sucre et le groupe phosphate.

Je sais

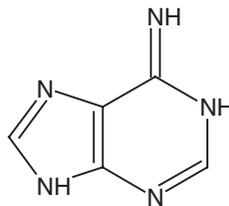
- Écrire la structure d'une chaîne polynucléotidique ;
- Donner la structure chimique de chaque base suivant ses deux formes tautomères.

Questions à choix multiples

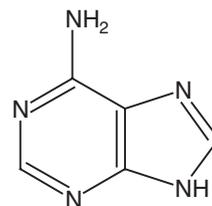
- 1** Parmi les structures représentées ci-dessous, quelle(s) est (sont) celle(s) qui correspond(ent) à l'adénine ?



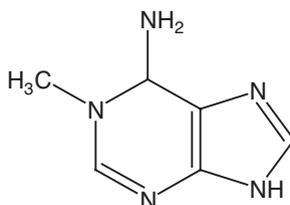
a.



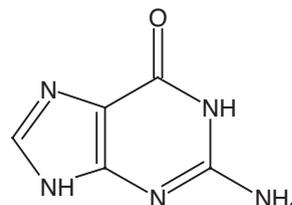
b.



c.

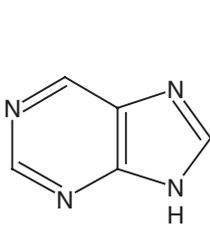


d.

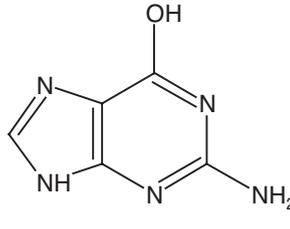


e.

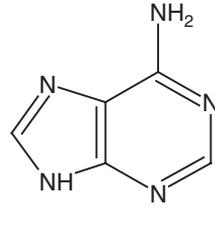
2 Parmi les structures représentées ci-dessous, quelle(s) est (sont) celle(s) qui correspond(ent) à la guanine ?



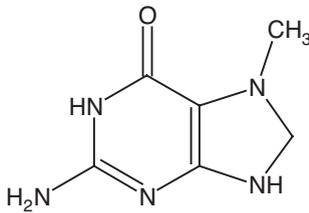
a.



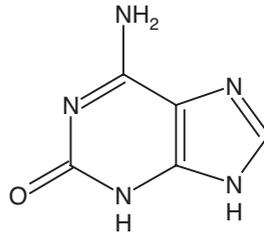
b.



c.



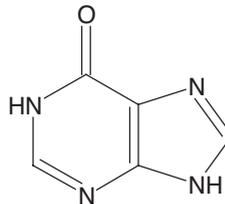
d.



e.

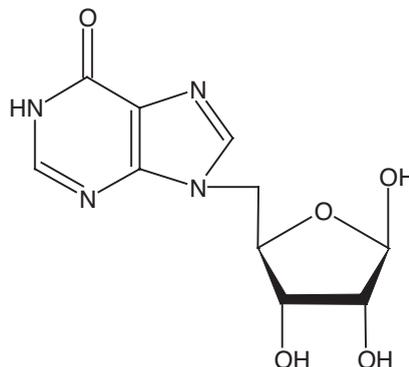
3 Quel est le nom de la base représentée ci-dessous ?

- a. Adénine.
- b. Guanine.
- c. Thymine.
- d. Cytosine.
- e. Hypoxanthine.

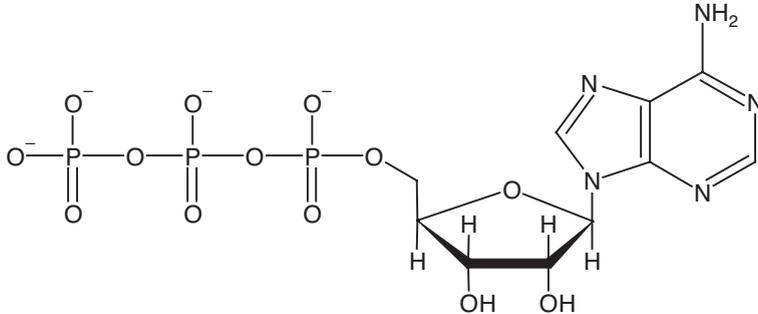


4 Quel est le nom de la molécule représentée ci-après ?

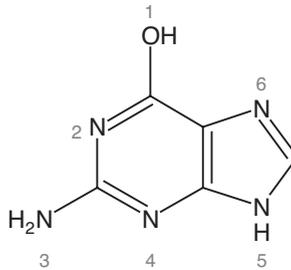
- a. Guanosine.
- b. Adénosine.
- c. Guanidine.
- d. Inosine.
- e. Autre.



- 5** Parmi les propositions concernant la molécule représentée ci-dessous, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?



- a. GTP.
 b. ATP.
 c. Forme lactime.
 d. Présente dans l'ADN.
 e. Forme de stockage de l'énergie immédiatement utilisable par la cellule.
- 6** Dans la formule de la guanosine, à quel niveau le ribose est-il uni à la guanine représentée ci-dessous ?



- 7** Concernant la structure des bases, indiquez les propositions vraies :

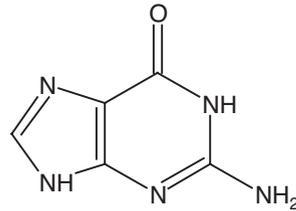
- a. Les bases pyrimidiques sont au nombre de trois, contenant chacune deux atomes d'azote.
 b. La thymine porte sur ses carbones 2 et 5 des fonctions cétone.
 c. La DHU, ou dihydro-uracile, est un dérivé de l'uracile.
 d. L'adénine est la seule base ne contenant pas d'atome d'oxygène.
 e. La tautomérie est une forme d'isomérisation.

8 Retrouvez-la (les) proposition(s) exacte(s).

- a. L'adénine sous forme imino est stable.
- b. La guanine sous forme lactime peut s'apparier avec l'adénine.
- c. La dihydro-uracile est obtenue par réduction de l'uracile.
- d. Les bases pyrimidiques présentent toutes une fonction oxo sur le carbone 2 lorsqu'elles sont en liaison avec un pentose.
- e. Les nucléosides triphosphates possèdent trois liaisons ester phosphorique.

9 Dans une molécule d'ADN, par quel type de liaison est unie la base suivante au ribose ?

- a. β -osidique.
- b. Ester.
- c. Anhydride d'acide.
- d. Hydrogène.
- e. Aucune des propositions précédentes.



10 Parmi les propositions suivantes, indiquez lesquelles sont fausses :

- a. Un nucléoside est formé d'une base et d'un sucre.
- b. Les bases puriques sont composées d'un hétérocycle et les bases pyrimidiques de deux cycles juxtaposés.
- c. La base purique ou pyrimidique est liée au carbone 1' du sucre.
- d. L'adénine et l'uracile sont des bases puriques.
- e. Un nucléoside triphosphate peut porter quatre charges négatives.

11 Parmi les propositions suivantes, retrouvez la (ou les) vraie(s) :

- a. Les bases pyrimidiques rencontrées dans la structure de l'ADN sont identiques à celles rencontrées dans l'ARN.
- b. Dans un nucléoside, la base azotée est associée à un pentose par une liaison O-glycosidique.
- c. Le rapport bases puriques sur bases pyrimidiques varie en fonction de l'espèce.
- d. La biosynthèse « de novo » des bases puriques consomme plus d'énergie que la biosynthèse « de novo » des bases pyrimidiques.
- e. Dans la voie de récupération, le PRPP est ajouté à une base afin de former un nucléotide triphosphate.



Exercice

- 12** La structure d'un nucléoside, et a fortiori d'un nucléotide, nécessite la présence d'un ribose ou d'un déoxyribose. La représentation la plus employée est celle dite de Haworth, mais elle ne traduit pas la forme réelle tridimensionnelle du sucre. Représentez selon Haworth la structure du β -D-ribofuranose, puis représentez ensuite ce sucre linéaire en perspective dite de Cram (on précise que tous les carbones asymétriques sont de configurations R).

Corrigés

1 Bonne(s) réponse(s) : b. et c.

Les formes **a** et **c** correspondent à l'adénine, sous sa forme imino pour **b** et amino pour **c**.
La molécule **a** correspond à l'hypoxanthine, la molécule **d** à la 1-méthyl adénine et la molécule **e** à la guanine.

2 Bonne(s) réponse(s) : b.

La forme **b** correspond à la guanine mais sous sa forme la moins stable, c'est-à-dire sous sa forme éno (ou sous sa forme lactime).

La molécule **a** correspond à la purine, **c** à l'adénine, **d** à la 7-méthyl guanine, et **e** à une forme « spéciale », la 2-oxo 6-amino purine.

Attention

On voit ici toute l'importance des formes de tautomérie pour les bases, puisque cela permet d'écrire des formules différentes des formules « classiques » des bases, et donc de compliquer les questions d'examen.

3 Bonne(s) réponse(s) : e.

a. La structure représente l'hypoxanthine.

4 Bonne(s) réponse(s) : e.

La formule semble correspondre à un ribose lié à une molécule d'hypoxanthine, soit l'inosine, mais on remarque que la base est fixée sur le carbone 5' du sucre, et non sur le carbone 1'. Il ne s'agit donc pas d'une structure connue, et il fallait donc répondre « Autre ».

Attention

Voici un exemple classique de QCM où si vous vous focalisez sur une difficulté (quelle est la base reliée au sucre ?), vous pouvez oublier de vérifier que la base est correctement liée à ce sucre. Le fameux arbre qui cache la forêt...

5 Bonne(s) réponse(s) : b. et e.

- b. On reconnaît une base qu'est l'adénine liée à un ribose porteur de trois groupements acide phosphorique.
- c. On ne peut pas parler de forme lactime puisqu'il n'y a pas de fonction éno (ou lactime) dans la base.



- d. On ne trouve que des nucléotides monophosphates dans les ADN.
- e. Ce sont les liaisons anhydrides d'acide qui sont très riches énergétiquement.

6 La liaison se fait au niveau de l'atome d'azote numéroté ici 5 (en réalité l'azote 9) avec la fonction hydroxyle portée par le carbone 1'.

Attention

Dans cette question, on choisit de numéroté les positions des atomes de manière totalement arbitraire par rapport à la numérotation officielle. Faites attention de ne pas mélanger les deux, ce qui est évidemment voulu ici.

7 Bonne(s) réponse(s) : c., d. et e.

- a. La cytosine possède un troisième atome d'azote greffé sur le cycle.
- b. Les fonctions cétones sont sur les carbones 2 et 4.

8 Bonne(s) réponse(s) : b., c. et d.

- a. L'adénine sous sa forme imino est instable. Seule sa forme amino est stable.
- b. La guanine sous forme lactime ressemble à la thymine et peut s'apparier à l'adénine, ce qui provoquera des mésappariements.
- d. La liaison avec le pentose bloque la possibilité de l'équilibre céto-énolique, ce qui oblige la fonction portée par le carbone 2 à être sous forme céto, appelée aussi oxo.
- e. Il y a une seule liaison ester phosphorique et deux liaisons anhydrides d'acide.

9 Il s'agit d'une question piège, car on penserait à une liaison β -osidique ; seulement, dans l'ADN, cette base ne peut être reliée à un ribose, mais à un désoxyribose. Il fallait donc répondre par la dernière proposition, la question n'ayant pas de « sens ».

Attention

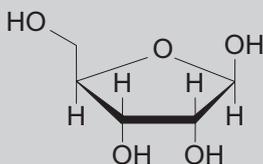
N'oubliez jamais que l'ADN contient du désoxyribose et l'ARN du ribose.

10 Bonne(s) réponse(s) : b. et d.

- b. C'est le contraire.
- d. Il s'agit de l'adénine et de la guanine.
- e. Une charge sur les deux résidus phosphates liés par une liaison anhydride d'acide, et deux charges sur le dernier résidu.

11 Bonne(s) réponse(s) : d.

- Faux. Les bases pyrimidiques sont différentes. Dans l'ADN, il s'agit de C et T, alors que dans l'ARN il s'agit de C et U.
- Faux. La liaison est de nature N-glycosidique.
- Faux. Il est toujours égal à 1 puisque les bases sont complémentaires deux à deux. Par contre le rapport A+T/C+G varie d'une espèce à l'autre.
- Vrai. Puisque le noyau purique est plus complexe à fabriquer.
- Faux. Il y a formation d'un nucléotide monophosphate.

12 La représentation de Haworth du β -D-ribofuranose est très classique car il s'agit de la représentation la plus fréquemment utilisée.

En ce qui concerne sa représentation selon Cram, il faut respecter la configuration absolue des carbones asymétriques selon les règles de Chan, Ingold et Prelog. Nous obtenons donc le sucre suivant :

