

En solution la plupart des nucléosides à l'état libre sont suffisamment flexibles, si bien que seul un équilibre des différentes conformations possibles peut être observé. Il faut cependant noter, que à l'intérieur des acides nucléiques c'est la conformation gauche-gauche qui existe, c'est-à-dire celle pour laquelle le groupe phosphate en 5' est dirigé vers le cycle du sucre.

C - BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES

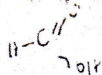
1) INTRODUCTION

Nous avons vu dans l'introduction que les nucléosides jouent dans la cellule un rôle primordial non pas sous leur forme libre mais sous leur forme triphosphorylée. C'est ce qui explique les nucléosides sont biosynthétisés directement sous leur forme phosphorylée, l'objectif final étant l'obtention des dérivés triphosphates dont la polymérisation conduira aux acides nucléiques.

En fait presque tous les organismes vivants peuvent synthétiser les nucléotides dont ils ont besoin à partir de précurseurs très simples. Ces précurseurs sont généralement d'origine endogène ; en particulier les constituants azotés des acides nucléiques (donc des nucléosides et nucléotides) prennent naissance aux dépens des protéines comme en témoigne la disparition de l'ovalbumine pendant l'incubation des oeufs aviaires (des oiseaux).

Chez les animaux la biosynthèse des nucléotides peut s'effectuer selon deux mécanismes différents :

- soit par synthèse "de novo" à partir de précurseurs simples tels que CO_2 , NH_3 , acide formique, etc



- soit par utilisation de bases et nucléosides puriques et pyrimidiques préformés provenant de la dégradation des acides nucléiques ou de l'alimentation.

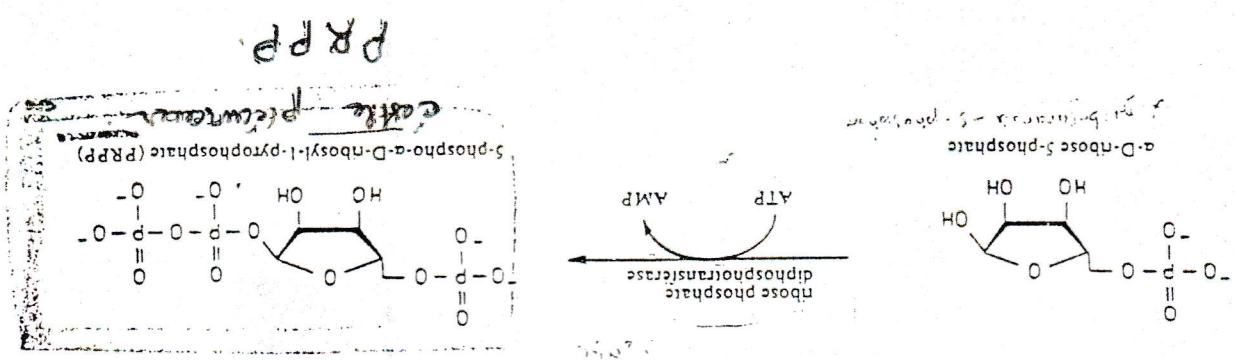
La biosynthèse des nucléotides diffère de celle des protéines, au cours de laquelle certains acides aminés (dit indispensables, au nombre de 8 chez l'homme, dont la phénylalanine et le tryptophane) doivent être impérativement apportés par l'alimentation car l'organisme est incapable de les synthétiser.

II) BIOSYNTHESE "DE NOVO"

La biosynthèse des ribonucléotides puriques et pyrimidiques présente deux points communs :

- les bases libres ne sont pas des intermédiaires,
- il existe un précurseur commun qui est le 5-phospho- α -D-ribose-1-pyrophosphate ou PRPP.

Ce dernier est formé à partir de l' α -D-ribose-5-phosphate (provenant de la dégradation des glucides), en présence d'ATP et d'un enzyme spécifique, la ribose phosphate diphosphotransférase.



I) Synthèse des Ribonucléotides Puriques

On distingue 3 étapes successives :

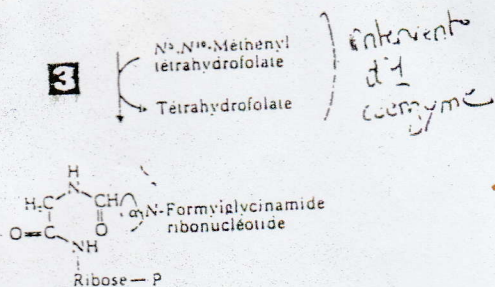
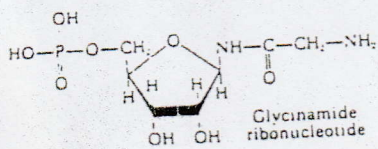
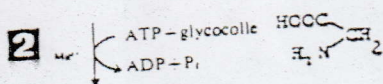
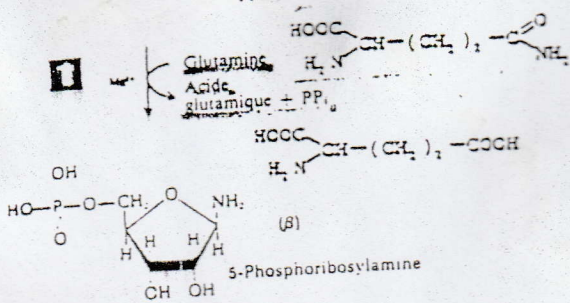
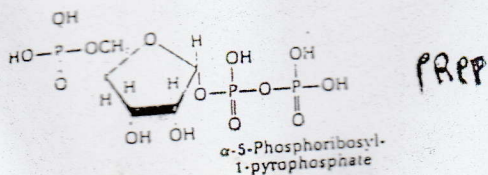
- transformation du PRPP en acide inosinique,
- conversion de l'acide inosinique en acide adénylique et guanylique,
- phosphorylation des acides adénylique et guanylique en leur nucléosides triphosphates correspondants.

a) Transformation du PRPP en acide inosinique

Elle implique dix réactions successives :

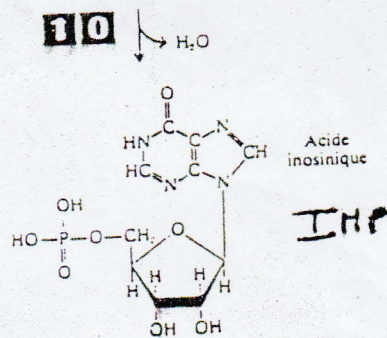
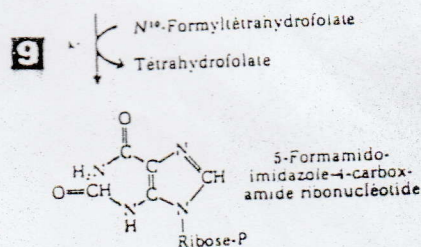
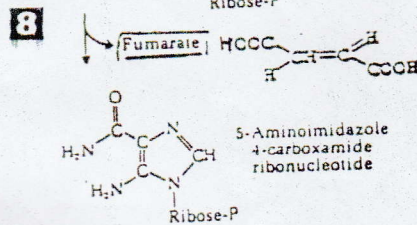
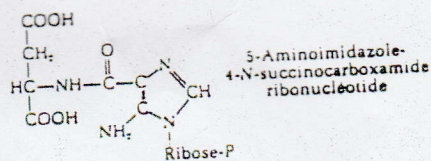
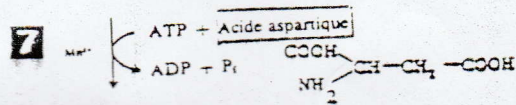
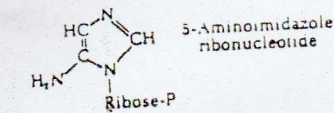
- 1 Le groupe aminé de la fonction amide de la glutamine déplace le pyrophosphate en position anomère sur le sucre pour donner naissance à la D-5-phosphoribosyl-l-amine avec libération d'acide glutamique libre et de pyrophosphate inorganique. L'enzyme impliquée est la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase. Cette réaction est inhibée par l'azaserine, analogue structural et antagoniste compétitif de la glutamine, et qui bloque *in vivo* comme *in vitro* la biosynthèse des nucléotides puriques.
- 2 Le carboxyle du glycofolle réagit en présence d'ATP avec la fonction amine en position anomère de la 5-phosphoribosylamine pour constituer une liaison amide de configuration β entre le glycofolle et le sucre aminé, avec libération concomitante d'ADP et de phosphate. L'enzyme en cause est la glycinamide ribonucléotide kinosynthétase.
- 3 Il y a addition d'un groupe formyle sur la fonction aminé libre du glycinamide pour former le N-formylglycinamide ribonucléotide. L'enzyme est une transformylase et le coenzyme le N^5, N^{10} -méthényltétrahydrofolate, transporteur de radicaux formyle.
- 4 Dans cette étape il y a fixation d'un nouveau groupement NH_2 provenant de la glutamine, avec hydrolyse concomitante d'ATP.
- 5 L'élimination d'une molécule d'eau permet la fermeture du cycle et la formation du noyau 5-amino imidazole.
- 6 Dans cette étape, la réaction de carboxylation s'effectue directement, apparemment sans intervention de coenzyme.
- 7 Il y a fixation d'acide aspartique au moyen d'une liaison amide.
- 8 L'élimination d'acide fumarique se fait par l'intermédiaire d'une succinase.
isomère de l'acide succinique
- 9 Fixation d'un nouveau groupement formyl par l'intermédiaire d'une transformylase.
- 10 La fermeture du noyau purique s'effectue par élimination spontanée d'une molécule d'eau. *eau*

Voie de biosynthèse de l'inosine-5'-Monophosphate.



ATP \rightarrow ADP \rightarrow ajout d'un NH₂
 = création d'une liaison
 = cyclisation covalente
 (sauf l'adénine qui se spontanée)

Intervention d'un coenzyme de qui l'a introduit de - Cito



Phosphate P_i
inorganique

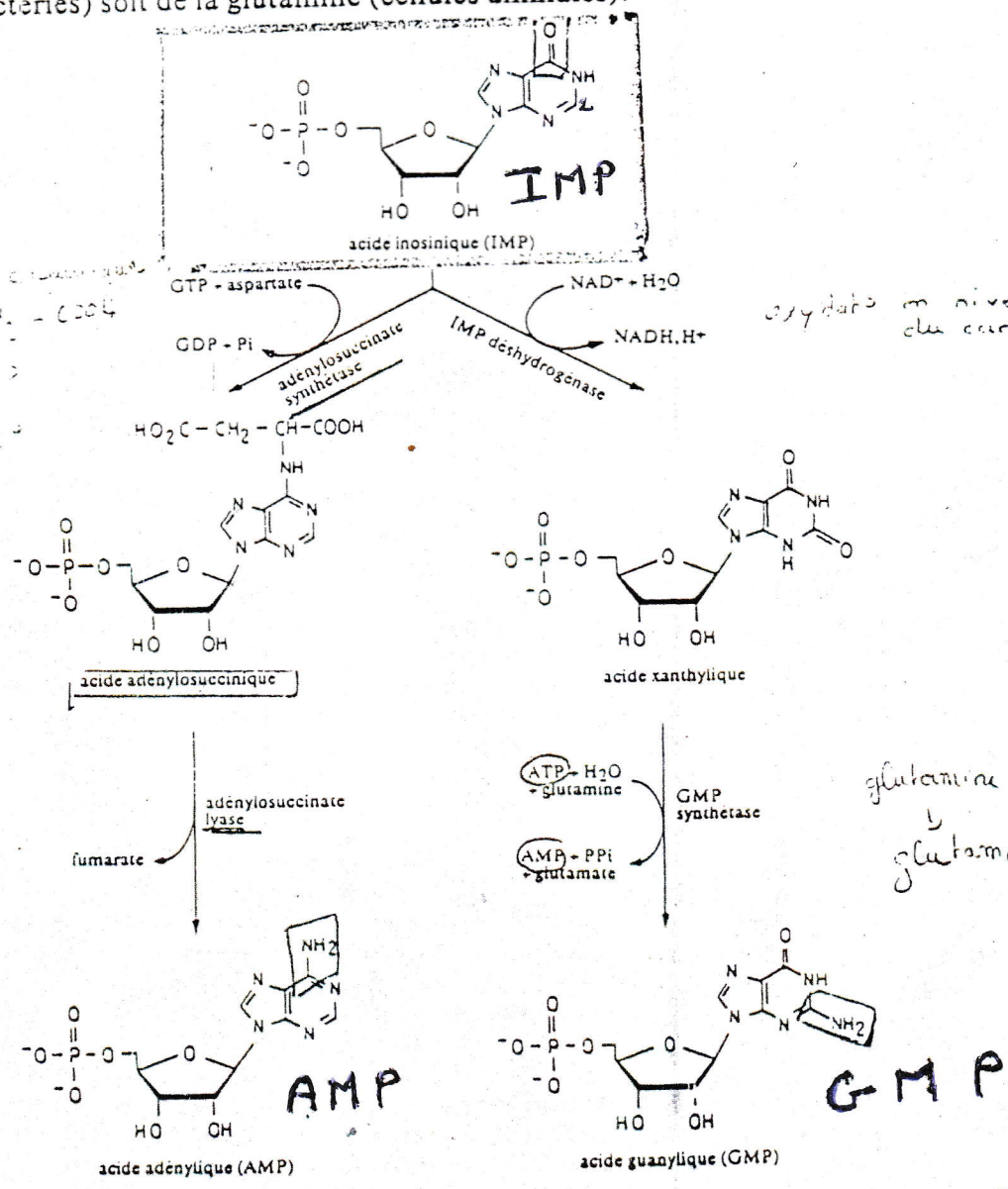
PP_i: Pyrophosphate
inorganique

b) Conversion de l'acide inosinique en acides adénylique et guanylique

L'IMP n'est pas un constituant normal des acides nucléiques. Il va être converti en acides adénylique et guanylique, qui sont les deux nucléotides puriques trouvés dans les ARN.

■ La conversion de l'IMP en acide adénylique (AMP) consiste à remplacer l'hydroxyle du carbone 6 par une fonction aminée. C'est l'acide aspartique qui cède son azote et le mécanisme est similaire à celui décrit dans les réactions 7 et 8 de la biosynthèse de l'IMP.

■ Lors de la conversion de l'IMP en acide guanylique (GMP), il y a d'abord oxydation au niveau du carbone 2 de la purine puis amination aux dépens soit de NH₃ (bactéries) soit de la glutamine (cellules animales).



oxydation au niveau du carbone 2

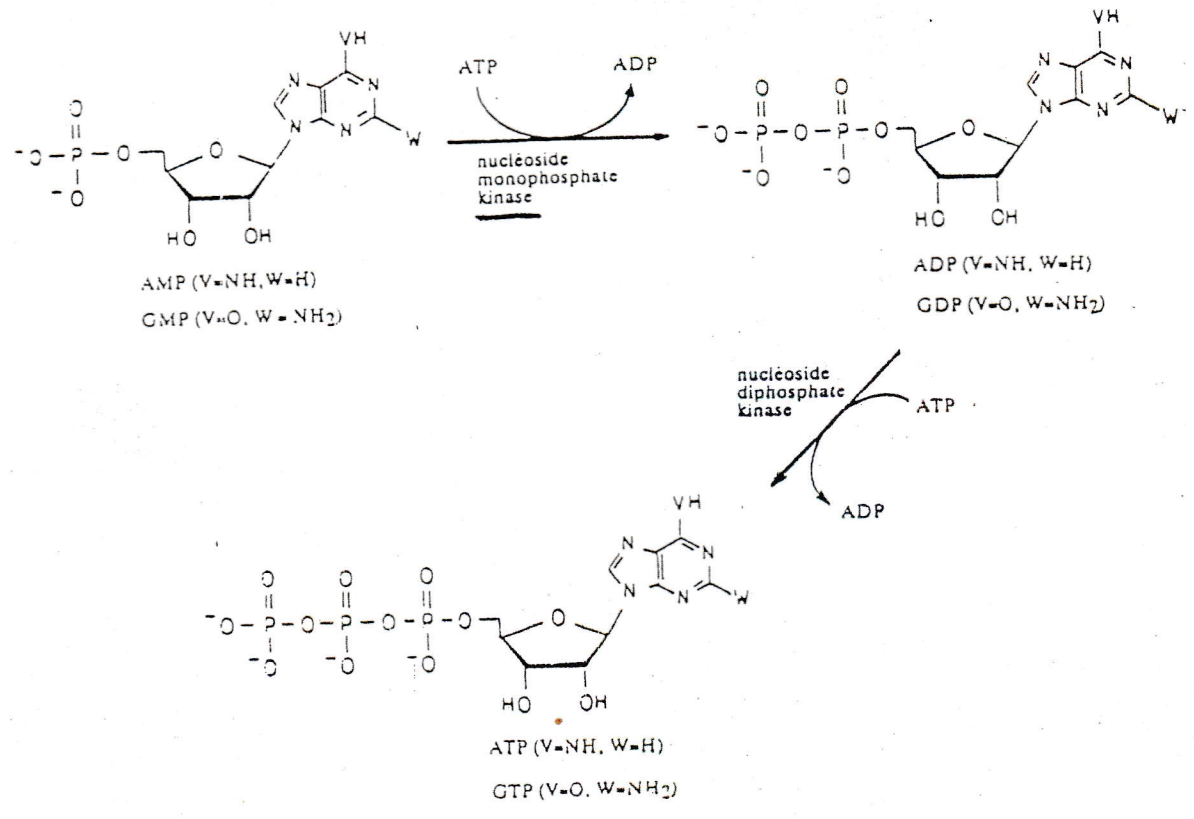
*glutamine
↓
glutamate*

Adénosine 5'-MonoPhosphate

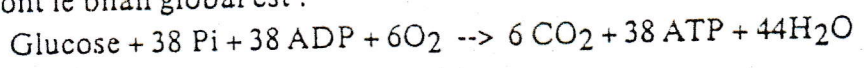
Guanosine 5'-MonoPhosphate

c) Phosphorylation des acides adénylique et guanylique en leur nucléoside 5'-triphosphate

La conversion respective des acides adénylique et guanylique en ATP et GTP s'effectue par deux réactions successives de phosphorylation qui nécessitent de l'ATP et qui impliquent des nucléosides monophosphokinases et des nucléosides diphosphokinases



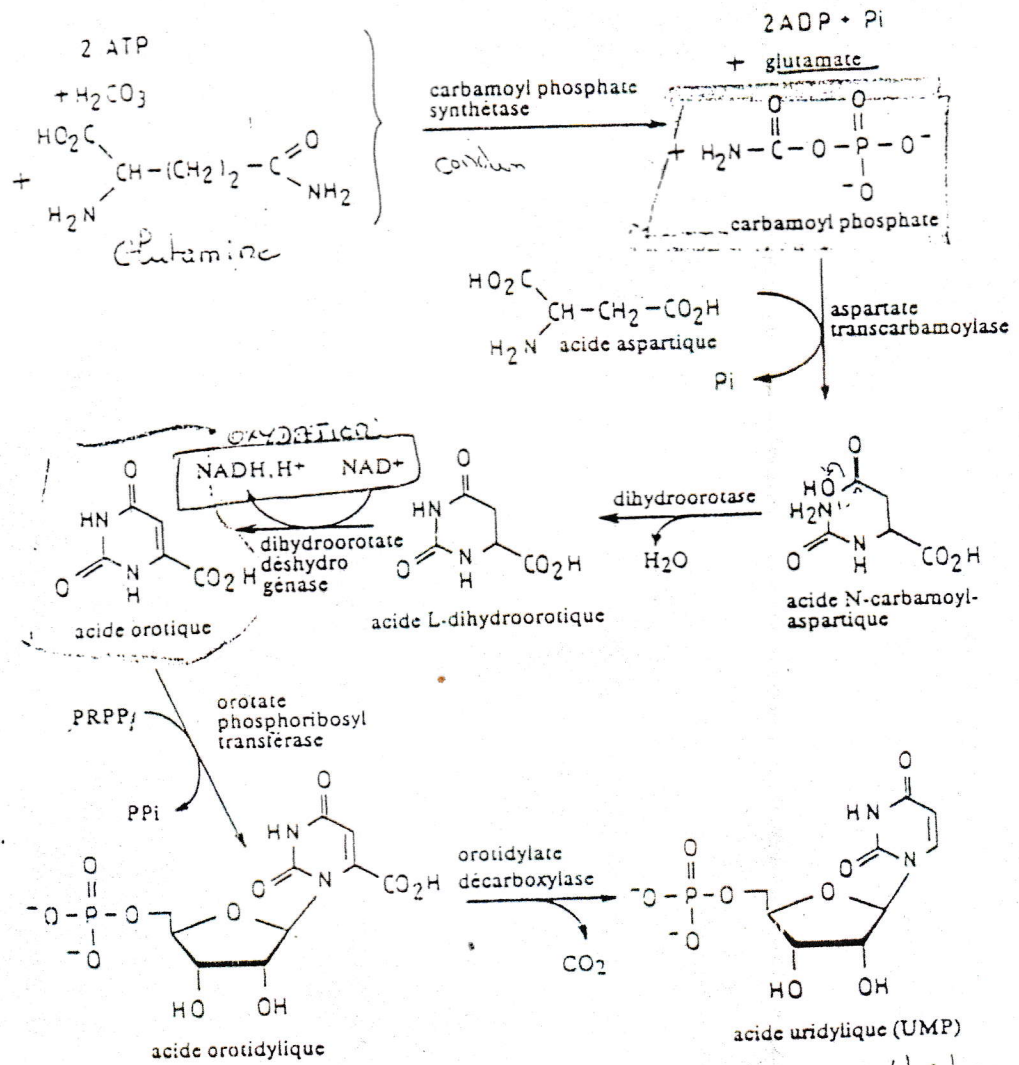
Remarque : ■ L'ADP ainsi formé est ensuite rephosphorylé en ATP lors de l'oxydation complète du glucose faisant intervenir glycolyse et chaîne respiratoire, et dont le bilan global est :



■ L'AMP et le GMP peuvent être être déphosphorylés intracellulairement en leur nucléosides respectifs (adénosine et guanosine) sous l'action d'enzymes dénommées phosphatases.

Synthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

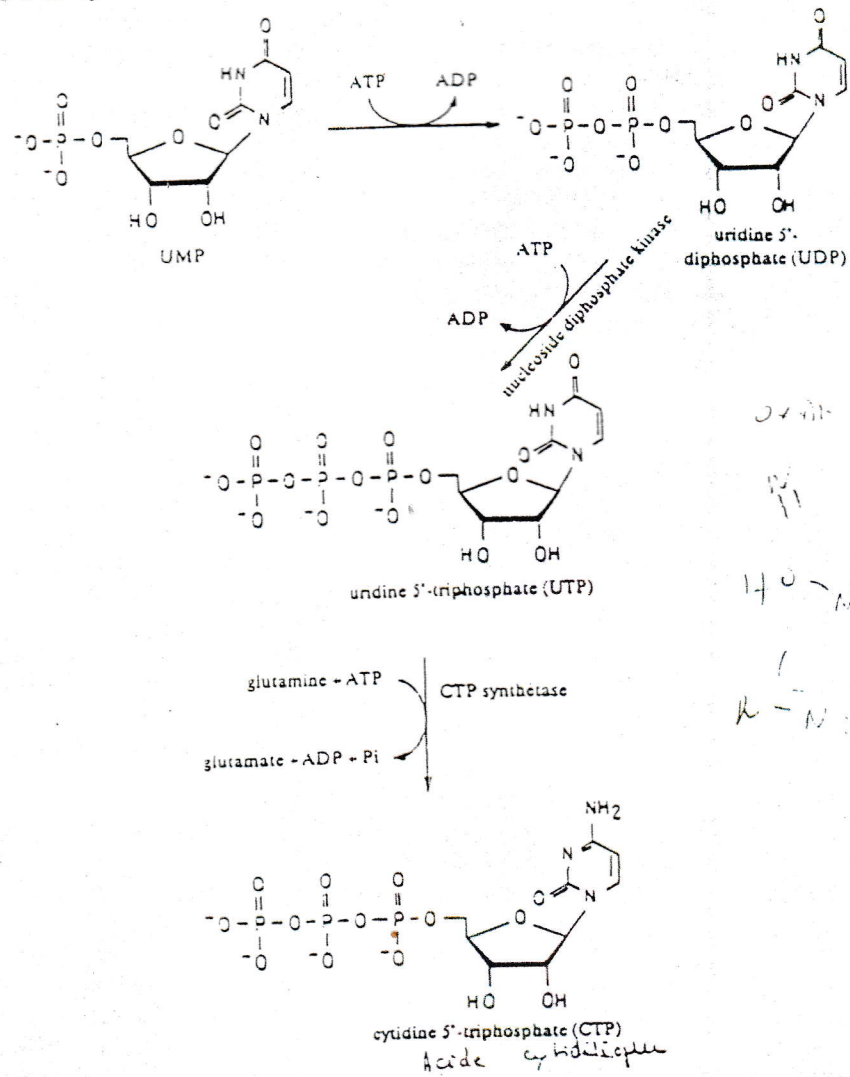
Elle débute par la formation du carbamoyl phosphate qui est ensuite condensé avec l'acide aspartique. Dans les deux étapes suivantes, le noyau pyrimidique est formé par cyclisation avec perte d'eau, suivie d'une déshydrogénation. L'acide orotique ainsi formé réagit avec le PRPP pour conduire à l'acide orotidylique qui, par décarboxylation, est transformé en acide uridylique.



Uridylate monophosphate

L'acide uridylique est ensuite triphosphorylé en UTP par des réactions kinasiques similaires à celles mises en jeu lors de la biosynthèse des ribonucléotides

puriques. L'UTP peut être finalement aminé sur le carbone 4 du noyau pyrimidique pour conduire à la cytidine 5'-triphosphate.



Handwritten notes on the right side of the diagram:

2 + 70

10

HO - N

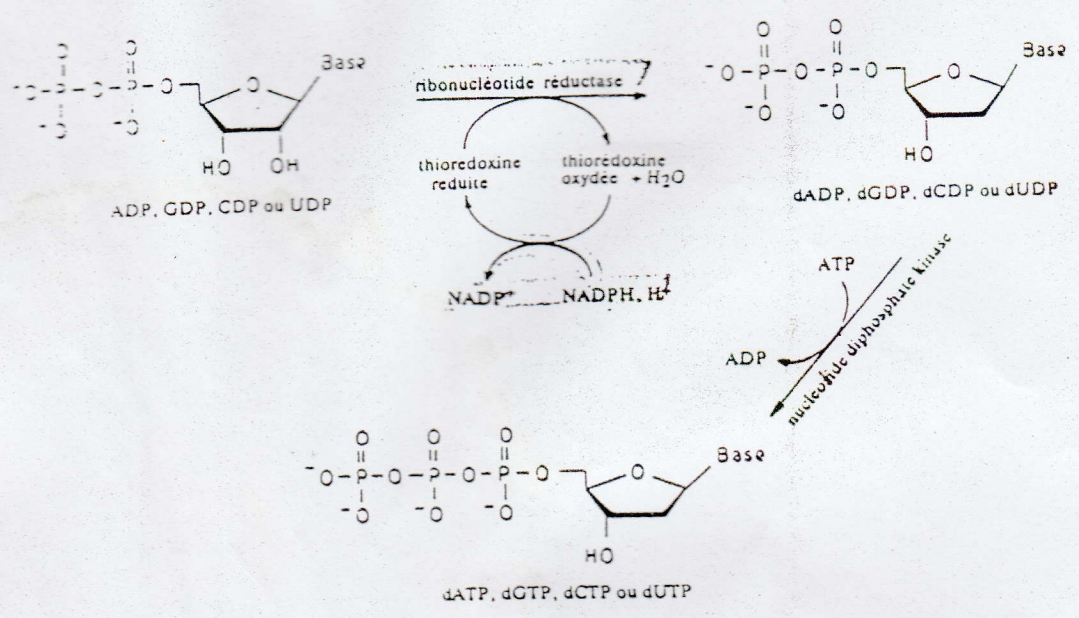
R - N

OH

3) Synthèse des Désoxyribonucléotides Puriques et Pyrimidiques

Les désoxyribonucléotides sont directement synthétisés sous leur forme diphosphorylée à partir des ribonucléotides correspondants par une réaction de réduction. Ainsi l'hydroxyle en position 2' des quatre ribonucléosides diphosphates est remplacé par un atome d'hydrogène sous l'action d'un système multi-enzymatique complexe.

Les désoxyribonucléosides diphosphates résultants sont ensuite convertis en leur forme triphosphorylée correspondante sous l'action des kinases.



Enfin les désoxyribonucléotides de la thymine sont synthétisés à partir des dUDP et dUTP. Ces derniers sont dans un premier temps hydrolysés en dUMP qui subit une méthylation en position 5 de la base au cours d'une réaction catalysée par la thymidylate synthétase et un cofacteur, le N⁵, N¹⁰-méthylène-tétrahydrofolate. Par la suite, des kinases assurent la phosphorylation du dTMP en dTDP et dTTP.

