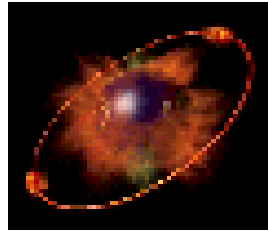


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Badji-Mokhtar - Annaba



Faculté des Sciences, Département de Chimie

Ce cours est destiné aux étudiants de L3 Chimie Pharmaceutique

Biochimie structurale

Chapitre I: Acides Aminés Peptides

Chapitre II: Les Glucides

Chapitre III: Nucléosides & nucléotides

Chapitre I: Acides aminés et peptides

I-Introduction

II-Classification

III-Propriétés physico chimiques des acides aminés

IV-Peptides & Proteines

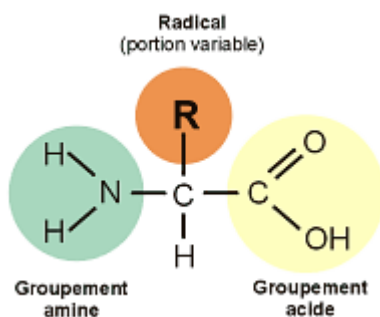
I-Introduction

Acide aminé : Substance chimique comprenant une fonction acide et une fonction amine ; Les acides aminés sont des unités structurales de base des protéines. Ils mesurent environ 100 picomètres (pm).

Ils ont donc un rôle biologique très important. Certains sont dits essentiels parce que l'organisme ne peut les synthétiser et doit les trouver dans l'alimentation. Dans la matière vivante, on a identifié plus de 100 acides aminés différents. Certains sont très importants, car ils constituent les protéines, les molécules à tout faire du corps, ils sont dits protéinogènes ; cela signifie qu'ils constitueront les chaînes polypeptidiques nouvellement synthétisées. Tous les êtres vivants synthétisent des acides aminés, mais souvent ils ne sont pas capables de produire tous ceux dont ils ont besoin. Ils doivent donc absorber de l'alimentation tous les α -aminés sont les constituants de la matière vivante. Les protéines constituées d'acides aminés assurent un rôle structural des fonctions essentielles de la vie cellulaire.

Les acides aminés sont formés d'un carbone auquel sont liés :

- Un **groupement amine** (NH_2)
- Un **groupement acide** (COOH)
- Une **portion variable** d'un acide aminé à l'autre (indiqué par la lettre R sur la molécule ci-dessous; R pour *radical*).



Toutes les protéines (sauf rares exceptions) sont construites à partir de **20 acides aminés différents**.

Le rôle des acides aminés est multiple: - Structurale : monomères des protéines. -
Energétique : substrats énergétiques. - Métabolique : précurseurs de molécules
d'intérêt biologique ou intermédiaires métaboliques.

II- Classification :

Les acides aminés protéiques peuvent être classés : Selon la structure de la chaîne latérale R :

Qui peut être : **Aliphatique** : Glycine, Alanine, Valine, Leucine et Isoleucine.

Acides aminés hydroxylés: Sérine et Thréonine.

Acides aminés soufrés: Cystéine et Méthionine.

Diacides: Acide aspartique et Acide glutamique.

Amides: Asparagine et Glutamine.

Acides aminés basiques: Arginine, Lysine et Histidine.

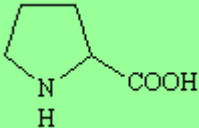
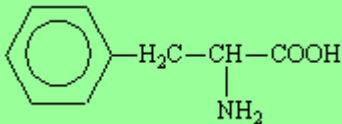
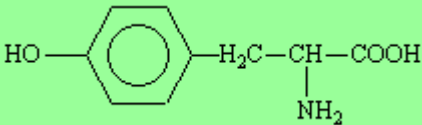
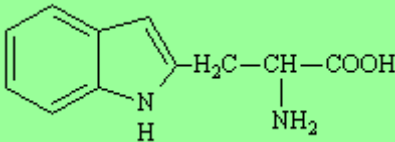
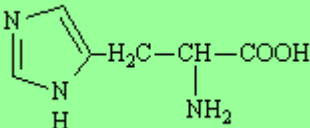
Acides aminés à noyaux aromatiques: Phénylalanine, Tyrosine et Tryptophane.

Acide iminé à chaîne latérale cyclique : Proline

Acide aminé avec du sélénium à la place du soufre : Sélénocystéine, elle entre dans la constitution de certaines enzymes (glutathion peroxydase).

Voici le tableau des vingt acides aminés naturels les plus courants, d'autres sont plus rares et ne sont pas étudiés systématiquement (ornithine, thyroxine...), ainsi que les pKa et les points isoélectriques :

Nom	Formule	Symbole	pKa - COOH	pKa - NH ₃ ⁺	pt iso elect
glycine ou glycolle	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Gly	2,4	9,8	6,06
Alanine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ala	2,4	9,9	6,1
Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Val	2,3	9,7	6,0
Leucine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Leu	2,3	9,7	6,03

Isoleucine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Ile	2,3	9,7	6,04
Sérine	$\begin{array}{c} \text{HOH}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ser	2,2	9,4	5,7
Thréonine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Thr	2,1	9,1	5,6
Méthionine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Met	2,2	9,3	5,7
Cystéine	$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	CySH	1,9	10,3	5,1
Proline		Pro	2	10,6	6,3
Phénylalanine		Phe	2,6	9,2	5,9
Thyrosine		Tyr	2,2	9,1	5,6
Tryptophane		Try	2,4	9,4	5,9
acide Aspartique	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Asp	2,0	10	2,8
acide Glutamique	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Glu	2,1	10	3,2
Lysine	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-(\text{H}_2\text{C})_4-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Lys	2,2	9,2	9,6
Arginine	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{HN}-(\text{H}_2\text{C})_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{NH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Arg	1,8	9,0	11,2
Histidine		His	1,8	9,2	7,6

Asparagine	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \parallel \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Asn	2,0	8,8	
Glutamine	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Gln	2,2	9,1	

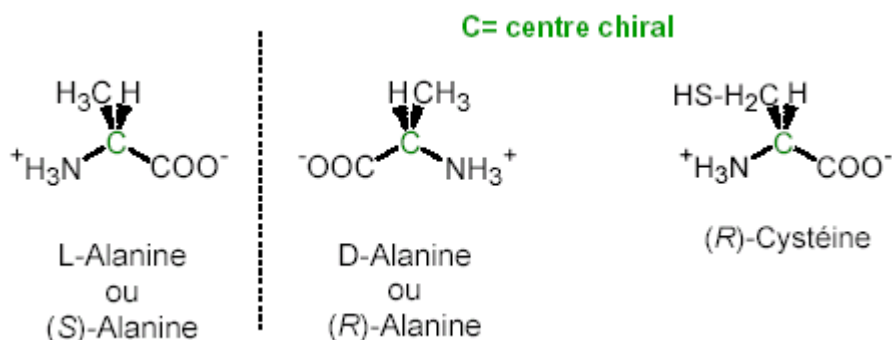
III-Propriétés physico chimiques des acides aminés

1-Solubilité : Sous forme pure, les acides aminés s'arrangent selon une structure cristalline ionique. Les plus solubles dans l'eau sont les plus petit (glycocolle) ou ceux qui portent des radicaux mouillables comme, ou (sérine), les acides aminés à long chaine carbonée sont peu solubles dans l'eau. Leur point de fusion est donc très élevé. Ces solides ont une apparence blanche. En solution, à cause de leurs groupements fortement polaires ($-\text{COOH}$ et $-\text{NH}_2$), les acides aminés sont souvent très solubles en milieu aqueux, et insolubles en milieu organique (le Tryptophane est une exception par exemple). Tous les acides aminés peuvent dans des conditions convenables être obtenus expérimentalement purs sous forme de cristaux.

2- Stéréochimie : Tous les acides aminés (sauf la Glycine) possèdent un carbone asymétrique en a des groupements $-\text{COOH}$ et $-\text{NH}_2$; on l'appelle carbone α aa. Tous les acides aminés naturels sont de configuration L. On trouve certains acides aminés de configuration D chez certains microorganismes.

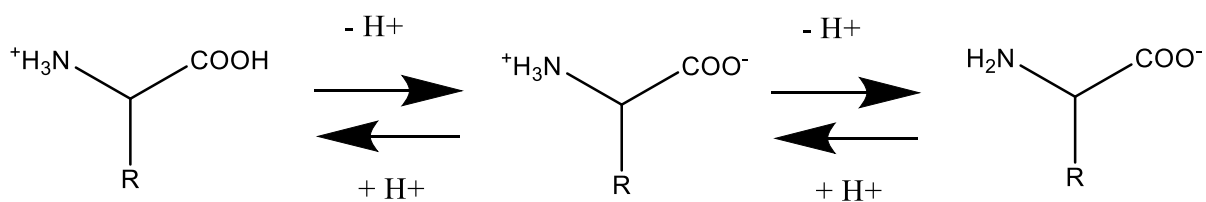
Les acides α -aminés naturels: sont tous chirals (et donc optiquement actifs), à l'exception de la glycine pour laquelle le substituant latéral est un atome d'hydrogène sont tous de configuration "L" selon la convention de Fischer ou "S" selon la notation de Cahn-Ingold-Prelog, à l'exception de la cystéine qui est de configuration "R".

Il existe donc 2 stéréo-isomères de configuration, le D-acide aminé et le L-acide aminé, le carbone est un centre chiral et les 2 stéréo-isomères sont dits énantiomères



3. Propriétés acido-basiques : Les propriétés acido-basiques des acides aminés sont très importantes car l'agencement spatial des protéines dépend fortement du pH.

Selon le pH de la solution, l'acide aminé aura une forme ionique différente. La forme dipolaire peut, - En milieu acide, accepter un proton (H^+) sur le groupement (COO^-); - En milieu alcalin perdre un proton (H^+) du groupement (NH_3^+). • En allant du pH très acide à pH très alcalin, l'évolution des charges peut être schématisée comme suit :



Cation pH acide

Ion Dipolaire Zwitterion

Anion pH Alcalin

Pour chaque acide aminé, il existe une valeur spécifique du pH où la charge globale de la molécule est nulle. Cette valeur de pH représente le **point isoélectrique** où la concentration du zwitterion de l'acide aminé est maximale. Au point isoélectrique, il n'y a pas de migration de l'acide aminé dans un champ électrique appliqué. En raison de la présence simultanée des deux fonctions acide et base, les acides aminés ont un comportement amphotère: l'état de la molécule va dépendre du pH.

Le zwitterion possède autant de charges positives que de charges négatives, par

- Le groupement carboxylique chargé négativement
- Le groupement aminé, chargé positivement
- Les groupements ionisables de leurs chaînes latérales..

Il est alors possible de titrer un acide aminé en milieu acide par NaOH. On mesure alors son pH isoélectrique pI. Il est spécifique de chaque acide aminé, c'est donc aussi une méthode d'identification.

Le point isoélectrique (pI) peut être estimé à partir de l'équation de Henderson-Hasselbalch:

où pK_i et pK_j sont les constantes de dissociation des étapes impliquées.

$$pI = \frac{1}{2}(pK_i + pK_j)$$

$$pI = pK_a (\text{groupement carboxyl}) + pK_b (\text{groupement amine})$$

2

4- Activité optique

Les énantiomères possèdent une activité optique: - C'est la propriété de dévier la lumière polarisée; • Placés dans le faisceau d'une lumière polarisée plane, ils provoquent la rotation du plan de polarisation. - Si la rotation s'effectue dans le sens des aiguilles d'une montre, on dit que la molécule est dextrogyre (+) - Si la rotation s'effectue dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, on dit que la molécule est lévogyre (-).

5- Séparation et identification des acides aminés :

La chromatographie sur résine échangeuse d'ions :

On réalise tout d'abord une solution aqueuse à des acides aminés que l'on désire séparer, à ce pH la plupart des acides aminés sont sous forme cationique, mais le pK étant différent, ainsi que le degré d'ionisation de chaque acide aminé. On verse cette solution en haut d'une colonne rempli d'une résine fortement chargé négativement. Donc plus l'acide aminé est chargé positivement plus il est retenu par cette résine, et plus il migre lentement, ensuite une technique d'identification est utilisée.

Chromatographie sur couche mince :

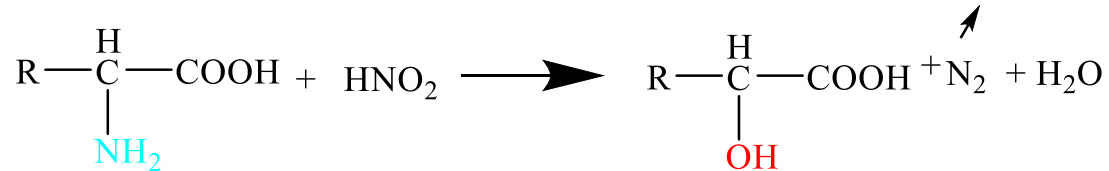
Permet de séparer et d'identifier les acides aminés, il existe des techniques bidimensionnelles HPLC.

Electrophorèse :

On fait migrer les acides aminés dans un gel sous l'action d'un champ électrique et les acides aminés se séparent en fonction de leur pHi

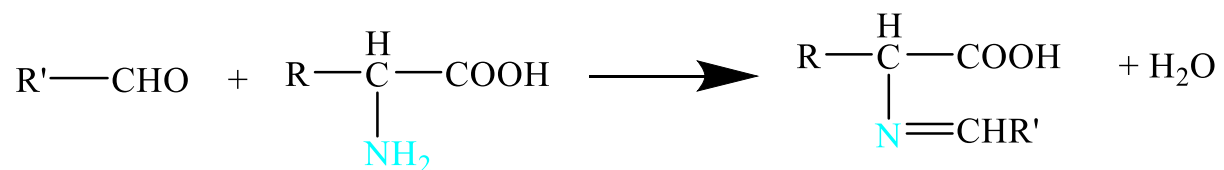
5-Propriétés liées au groupe NH₂

5-1.Le dosage des acides aminés par la méthode de « Van Slyke » :



Fondé sur le dégagement de l'azote

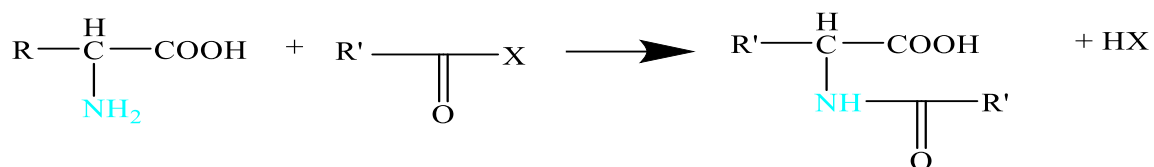
5.2. Formation d'imine « base de Schiff »:



Réaction avec aldéhyde Addition de carbonyle • Sauf la proline qui contient une fonction amine secondaire.

5.3 N-Acylation •

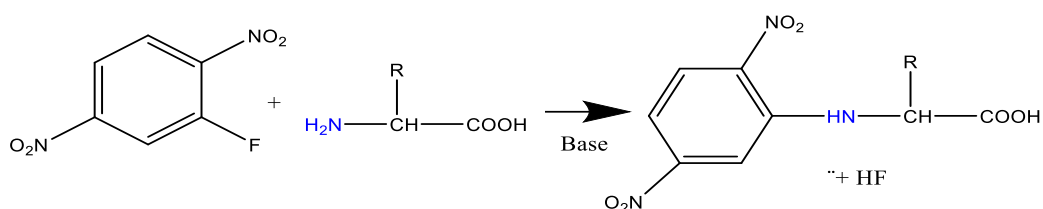
Avec des composés tels que les anhydrides d'acides ou des chlorures d'acide, les acides aminés forment des dérivés N-acylés.



Avec des composés tels que les anhydrides d'acides ou des chlorures d'acide, les acides aminés forment des dérivés N-acylé.

5.4. Action du 1-fluoro 2,4- dinitrobenzène

Le FDNB réagit facilement avec les fonctions aminés pour former un dérivé N-2,4-dinitrophénylé. • Ce composé jaune est facile à identifier par chromatographie et doser par spectrophotométrie à 360 nm.



• 1-fluoro 2,4- dinitrobenzène

Réactif de Sanger

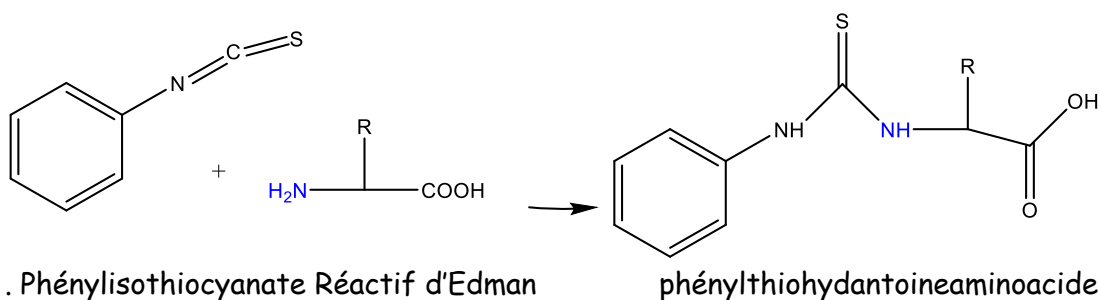
2,4-dinitrophenyl amino acide

couleur jaune

Cette réaction a permis à Frederik SANGER (1953) d'établir la première structure primaire d'une protéine : l'insuline. • Réaction de de Sanger.

5.5. Action du phénylisothiocyanate

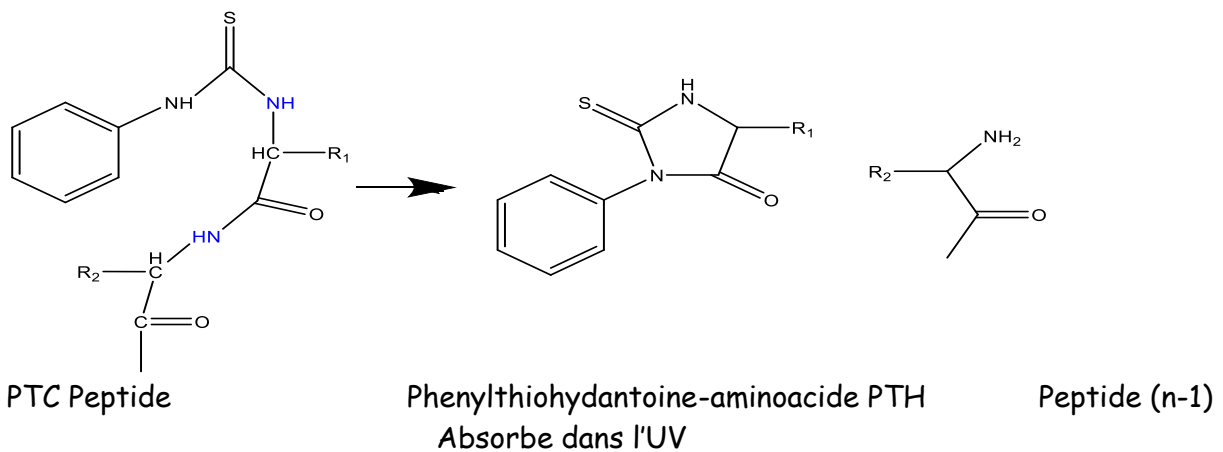
La carbamylation avec le phénylisothiocyanate (PTC), à un pH basique de 9, donne un dérivé phénylthiohydantoïneaminoacide (PTH-aminoacide) qui absorbe dans l'UV et facilement séparable par chromatographie



. Phénylisothiocyanate Réactif d'Edman

phénylthiohydantoïneaminoacide

5. 6. Carbamylation •

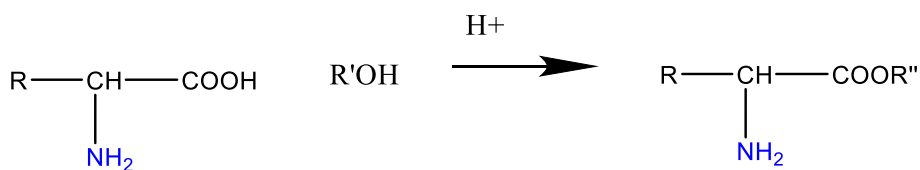


La réaction avec l'Aa terminal d'une protéine (n Aa) libère un PTH aminoacide et une protéine amputée de son Aa N-terminal (n-1 Aa)aminoacides: • En répétant le processus, on peut déterminer la structure primaire de la protéine (dégradation récurrente d'Edman).

6-Propriétés liées au groupe COOH

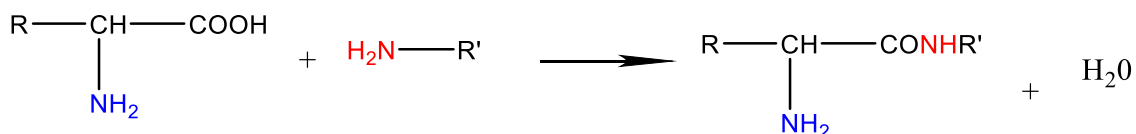
6.1. Estérification par un alcool

Estérification par un alcool : en présence d'un acide fort - Réaction utilisée pour séparer les aminoacides en phase gazeuse (et même en phase liquide) en produisant des dérivés esters.



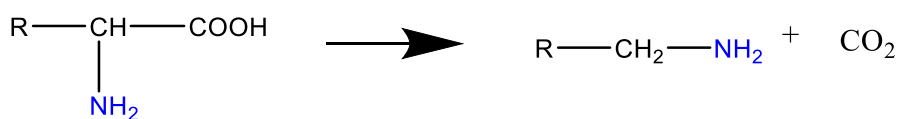
Les aminoesters chlorhydrates peuvent être obtenus à partir du chlorure de thionyle et un alcool approprié.

6.2. Formation d'amide (lien peptidique):



Synthèse peptidique (lier le carboxyle d'un aminoacide avec l'amine du suivant).

6.3. Réaction de décarboxylation :



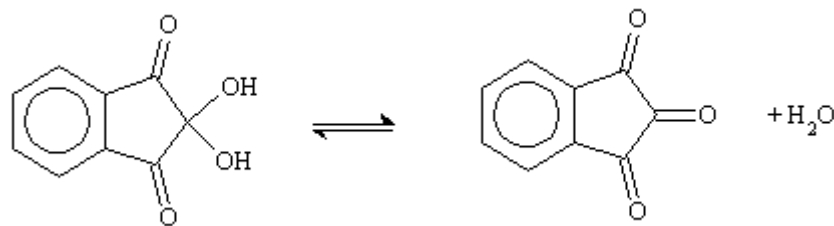
Synthèse d'amine (ex :histamine) • Par voie chimique ou enzymatique

Exemple: -Sérine: donne éthanolamine (précurseur de la choline) -Histidine donne l'histamine (vasodilatateur intervenant dans les réactions d'allergie ou d'inflammation) -Acide glutamique : donne 4-aminobutanoïque ou "GABA" (neurotransmetteur).

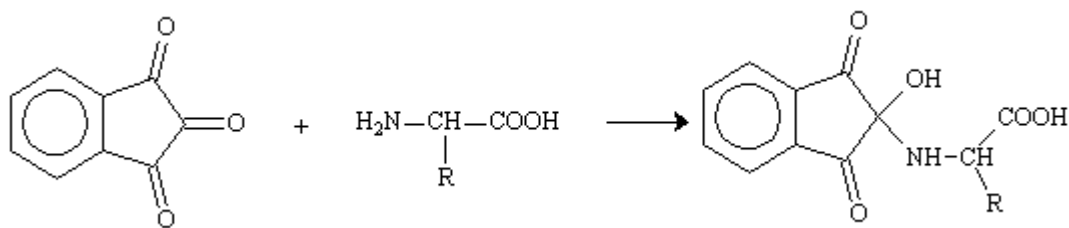
La liaison peptidique

7- Réaction avec la Ninhydrine

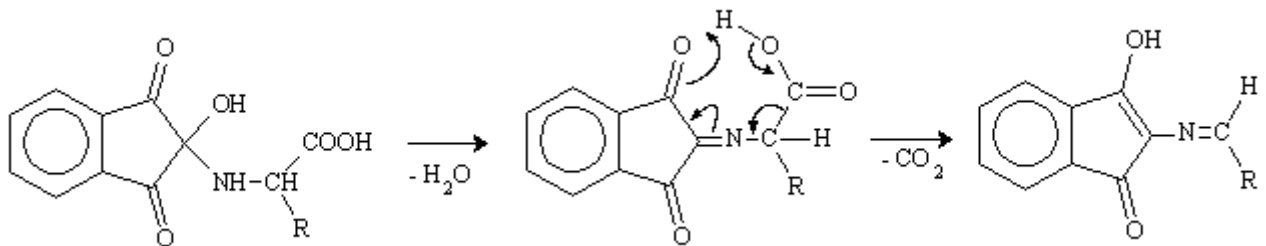
Très utilisée comme réactif révélateur des acides aminés en chromatographie. La ninhydrine est sous forme hydratée la 2,2-dihydroxyindan-1,3-dione, soit:



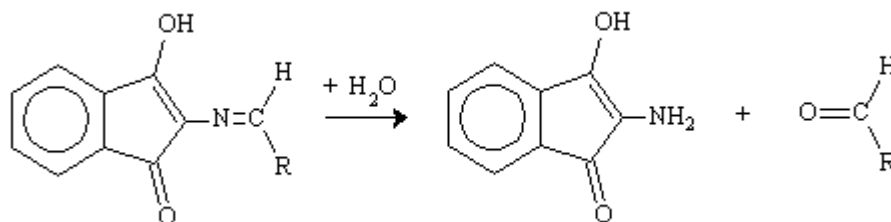
La fonction cétone centrale est très électrophile et réagit avec la fonction amine des acides aminés



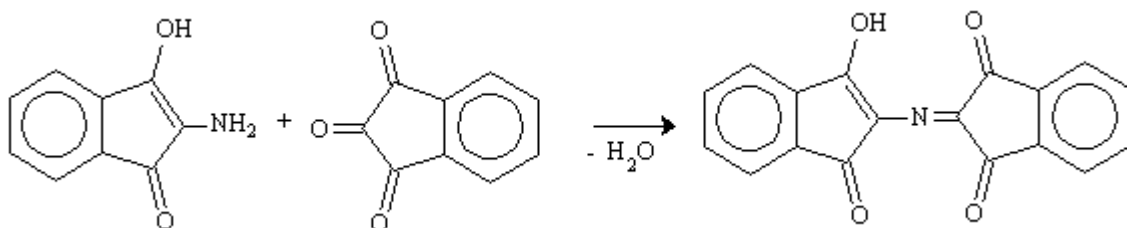
L'α -aminoalcool perd une mole d'eau, puis une mole de CO₂, en donnant une imine,



Cette imine est hydrolysée et libère un aldéhyde et une amine,



L'amine libérée réagit avec une autre molécule de ninhydrine pour donner une nouvelle cétimine.



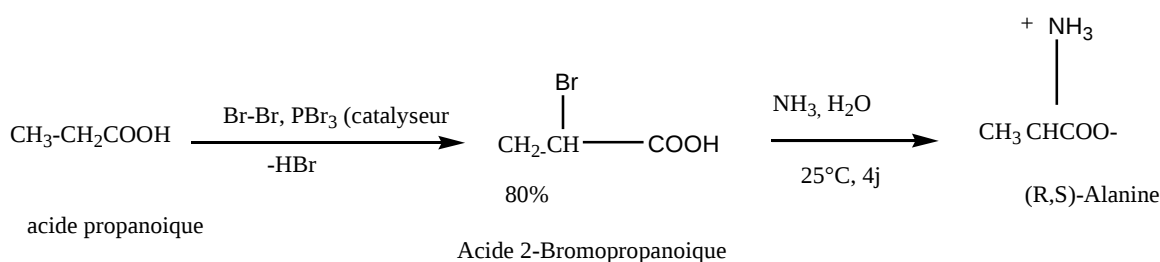
Ce composé fortement délocalisé est coloré, on le nomme Pourpre de Ruheman. Il est à noter qu'il ne reste qu'un atome d'azote provenant de l'acide aminé initial dans le colorant final.

8- Synthèse des aminoacides

Outre l'extraction de produits naturels, plusieurs méthodes de synthèses ont été développées.

8.1. Amination d'un acide α -halogéné.

Les différentes méthodes de synthèse des acides aminés. La bromation de Hell - Volhard-Zelinsky suivie d'une Bromation



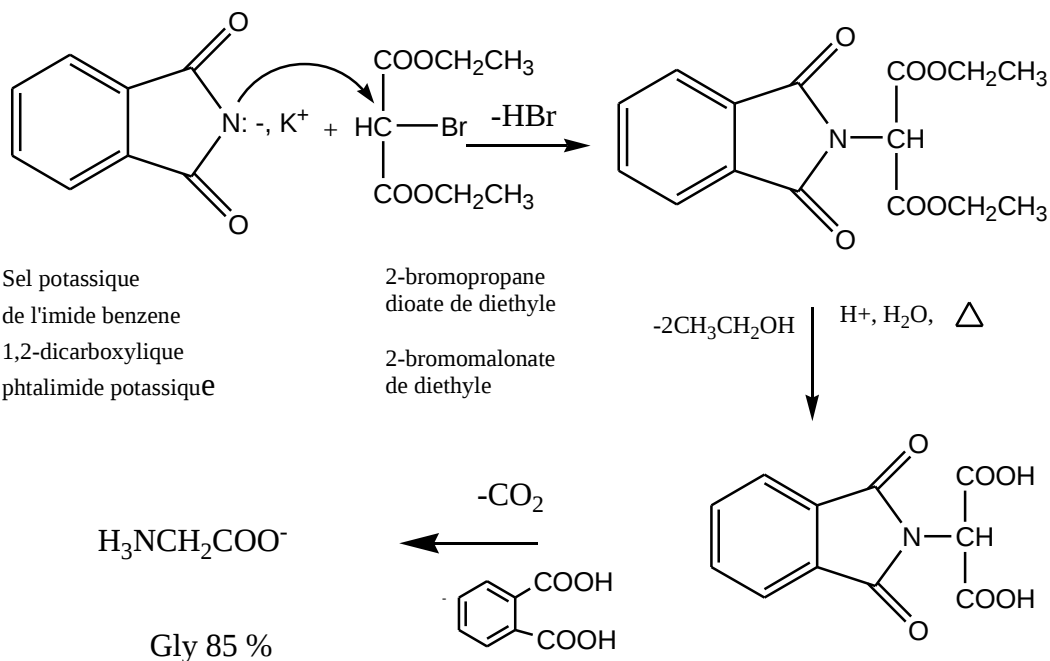
Quel serait le moyen le plus rapide d'introduire un substituant amino sur le carbone 2 d'un acide carboxylique.

Il est possible d'introduire un groupe fonctionnel en position 2 d'un acide grâce à la bromation de Well - Wolhard Zelinsky. De plus, le brome du produit ainsi obtenu peut être ensuite substitué par des nucléophiles tels que l'ammoniac. A la suite de ces deux étapes, l'acide propanoïque peut être transformé en alanine racémique.

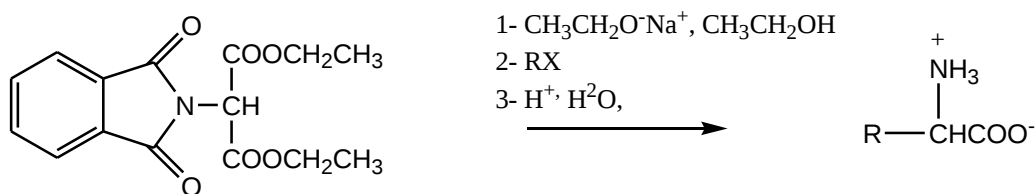
Inconvénients : rendements faibles.

8.2. Synthèse de Gabriel :

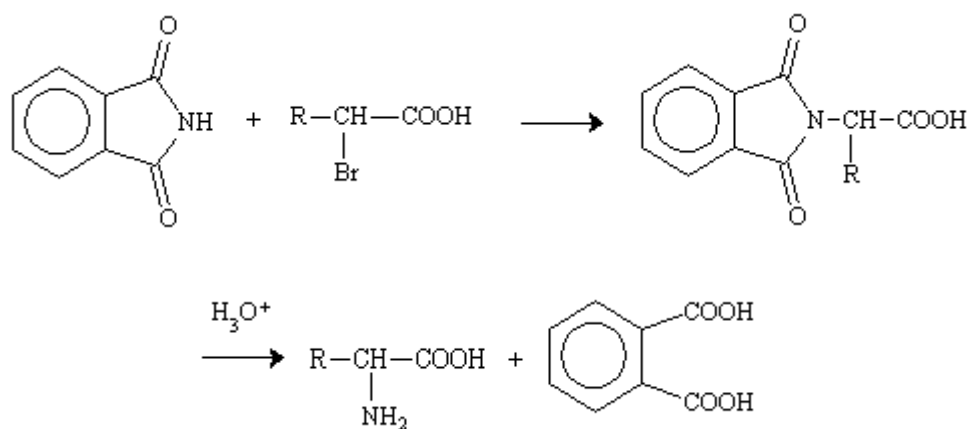
Pour rappel, la N-alkylation de l'anion de l'imine benzène 1,2-dicarboxylique (phtalimide) suivie d'une hydrolyse en milieu acide fournit des amines.



Un des avantages de cette méthode est la souplesse d'adaptation du propionate substitué en 2 qui est intimement formé, qui peut lui-même être alkylé, ce qui permet de préparer ainsi toute une variété d'acides aminés substitués.



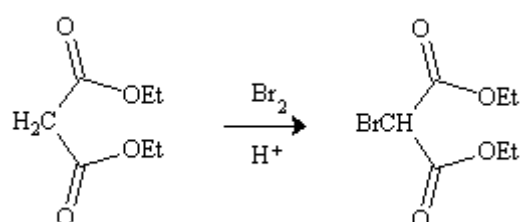
L'acide halogéné réagit via la fonction R-X sur l'ammoniac. Mais nous avons vu que cette réaction conduit généralement à des mélanges d'amines primaires, secondaires et tertiaires. Afin d'éviter cela on utilise la réaction de Gabriel avec la phthalimide.



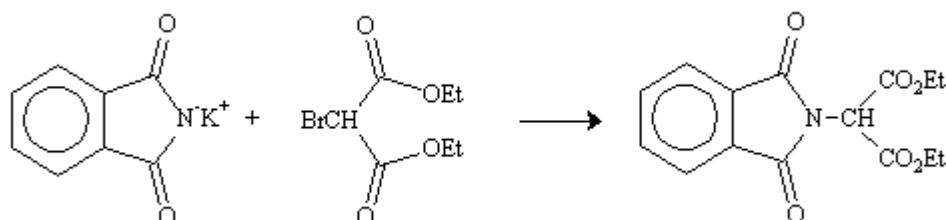
Une variante intéressante est la combinaison de la synthèse malonique avec la réaction de Gabriel.

Le malonate d'éthyle avec un CH_2 inséré entre deux fonctions esters pouvait facilement être bromé. Si une réaction de Gabriel est faite sur ce réactif, l'hydrolyse de l'imide substituée va se faire en même temps que celle du diester et fournit de la glycine. Mais le plus intéressant est que cette imide peut encore perdre un proton mobile, qui peut être arraché par une base forte et substitué par un dérivé halogéné. Il est alors possible de faire de nombreux acides aminés.

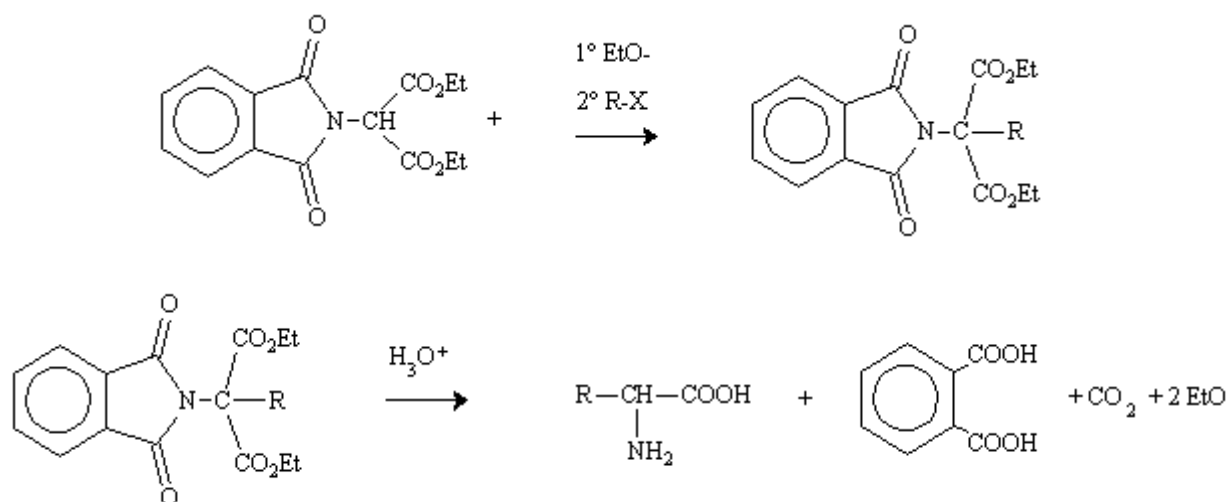
Halogénéation du malonate d'éthyle.



Condensation avec le sel de potassium de la phthalimide

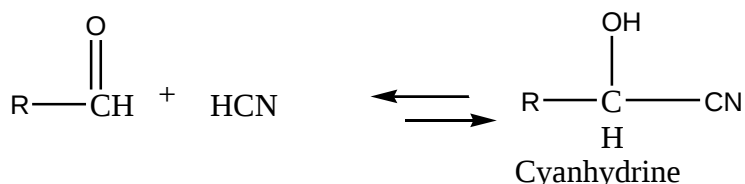


Ce produit hydrolysé conduit à la glycine, mais l'hydrogène restant peut être substitué

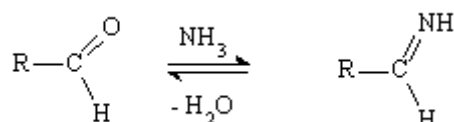


8.3. Action de HCN et NH_3 sur les aldéhydes; Réaction de Strecker

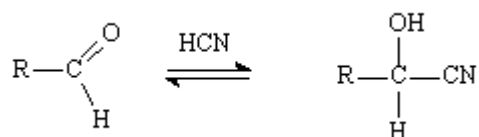
La synthèse de Strecker fait appel, dans son étape déterminante, à une variante de la formation des cyanhydrines à partir des aldéhydes et de cyanure d'hydrogène ;



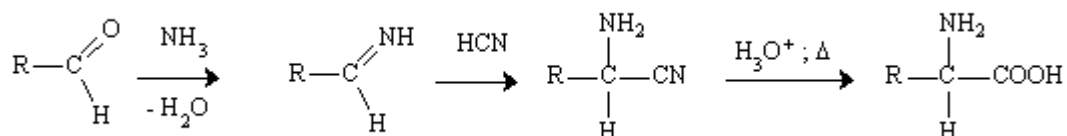
L'ammoniac réagit sur les aldéhydes en donnant une imine.



L'acide cyanhydrique conduit à une cyanhydrine avec un aldéhyde.



Le mélange des deux s'additionne sur l'aldéhyde en donnant un amino-nitrile, qui est hydrolysé en milieu acide en acide aminé.

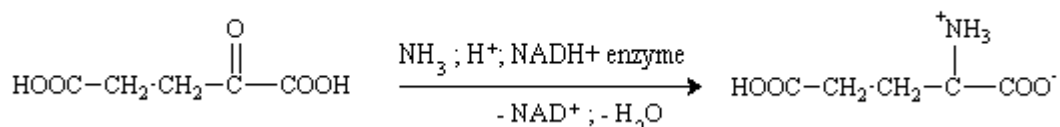


Toutes ces méthodes donnent le mélange racémique d'acide aminé qu'il faut ensuite séparer en chacun de ses énantiomères. On procède en formant généralement un sel avec une base naturelle énantiomériquement pure, pour obtenir un mélange de diastéréoisomères pouvant être séparés par les voies classiques, généralement une recristallisation fractionnée.

8.4. Synthèse d'acides aminés optiquement purs

L'hydrogénation catalytique asymétrique n'est qu'une méthode parmi tant d'autres méthodes utilisées mises au point en vue d'obtenir des acides aminés optiquement purs.

Les progrès en chimie biologique permettent de disposer maintenant de réactifs enzymatiques, catalyseurs chiraux très sélectifs. Par exemple à partir de l'acide 2-oxopentanedioïque **non chiral** on prépare l'acide glutamique **optiquement pur**.



Cette réaction n'est pas en contradiction avec le principe posant qu'il est impossible d'obtenir un produit chiral avec des réactifs non chiraux. Le **catalyseur est un composé chiral**, il participe à la réaction et fait partie de l'état de transition de la réaction. De

plus, bien que le carbonyle soit plan les deux faces de cette cétone sont différentes puisque les deux substituants sont différents. Il est logique qu'une molécule chirale ne puisse attaquer cette fonction que d'un seul côté. On dit que les faces sont **prochirales** c'est à dire précurseur de chiralité.

Réactivité. Les deux fonctions des acides aminés, possèdent toutes les propriétés des fonctions isolées.

La fonction acide donne des sels, des esters et des chlorures d'acides.

La fonction amine primaire donne des amides (avec les chlorures d'acides) et réagit avec l'acide nitreux pour donner une désamination. Cette réaction est mise à profit pour faire un dosage des acides aminés par la mesure du volume d'azote dégagé. (Méthode de Van Slyke).

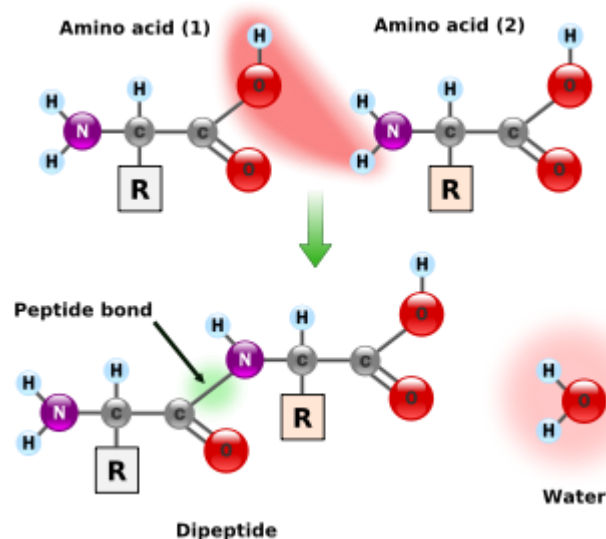
IV-PEPTIDES ET PROTEINES

VI.1.Peptides

Les **Peptides** sont des protéines de faible dimension, on fixe la limite de façon arbitraire à une masse molaire de 10 000 pour les peptides, tandis que celle des protéines peut atteindre des dizaines de millions.

Peptides ou protéines, on les différencie donc par le nombre, la nature et l'ordre dans lesquels les acides aminés qui les composent se succèdent dans la molécule.

Représentation:



Les acides aminés peuvent se lier les uns aux autres par une liaison peptidique. La liaison peptidique se fait entre le groupement acide (COOH) d'un acide aminé et le groupement amine (NH₂) de l'autre. Au cours de la réaction, une molécule d'eau est éliminée. Il s'agit donc encore une fois d'une réaction de condensation. Les **Protéines** sont les constituants de la matière vivante animale, muscle, peau, cheveux etc. Mais aussi elles participent aux différents processus de la vie, transport de l'oxygène respiratoire, déterminisme génétique, système de défense immunologique. L'objet d'un cours de premier cycle de chimie n'est pas de développer ce qui sera vu en biologie mais de ne pas laisser trop de lacunes entre ces deux matières, aussi se limitera-t-on aux simples connaissances de base.

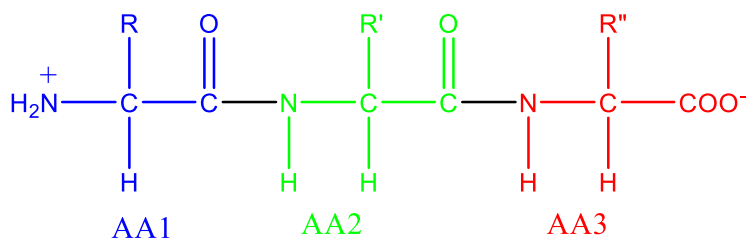
Caractéristiques de la liaison peptidique

La liaison peptidique est une liaison qui a les caractéristiques d'une double liaison partielle, ce qui a trois conséquences (stable, rigide et plane) . - La distance entre les atomes de C et de N sont plus petite que dans une liaison simple, mais plus grande que dans une vrai double liaison. - La libre rotation autour de la liaison C-N est impossible (importance pour la conformation des protéines). - Les atomes qui participent à cette liaison (les 6 atomes C α , C, O, N, H et C α) se trouvent dans un même plan avec une disposition trans.

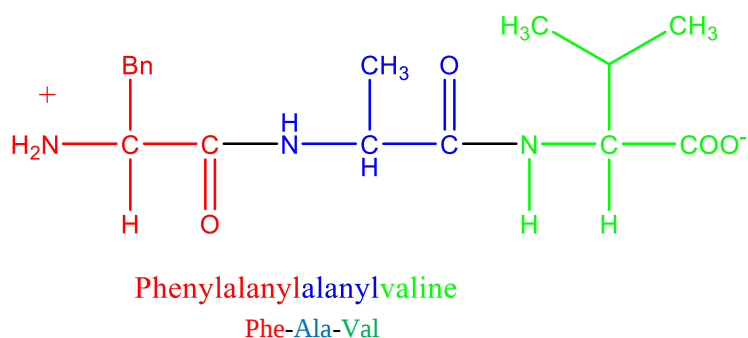
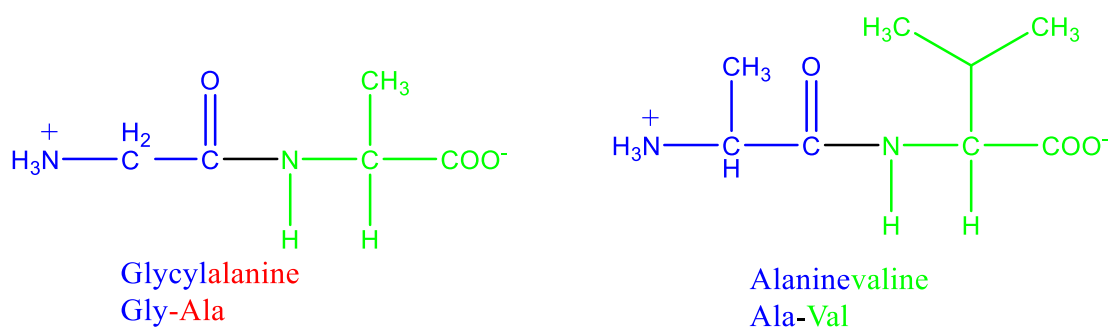
Nomenclature-Peptides •

La liaison peptidique; permet la formation d'un dipeptide avec deux amino-acides, tripeptide avec trois, polypeptide avec plus de quatre amino-acides. • Une chaîne de 2 à 10 acides aminés est un oligopeptide (peptides contenant peu d'acides aminés). • Des chaînes de 10 à 100 acides aminés : polypeptide. • Les chaînes encore plus longues sont désignées comme des protéines (au-delà de 100) • Deux ou plusieurs chaînes polypeptidiques peuvent être reliées par des ponts disulfure.

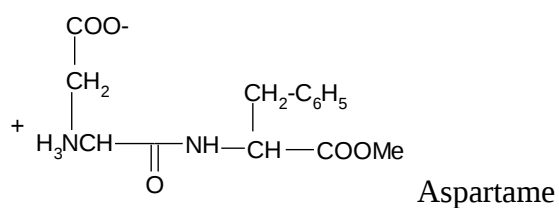
Représentation d'un tripeptide



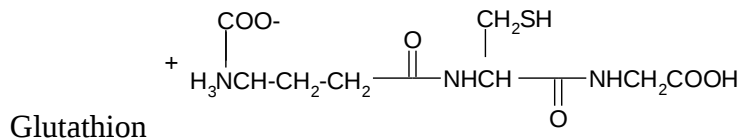
Représentation de quelques de peptides



Dipeptide	Equation de la réaction
Ala-Gly	$ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} $
Gly-Ala	$ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} $
Ala-Ala	$ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} $
Gly-Gly	$ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} $



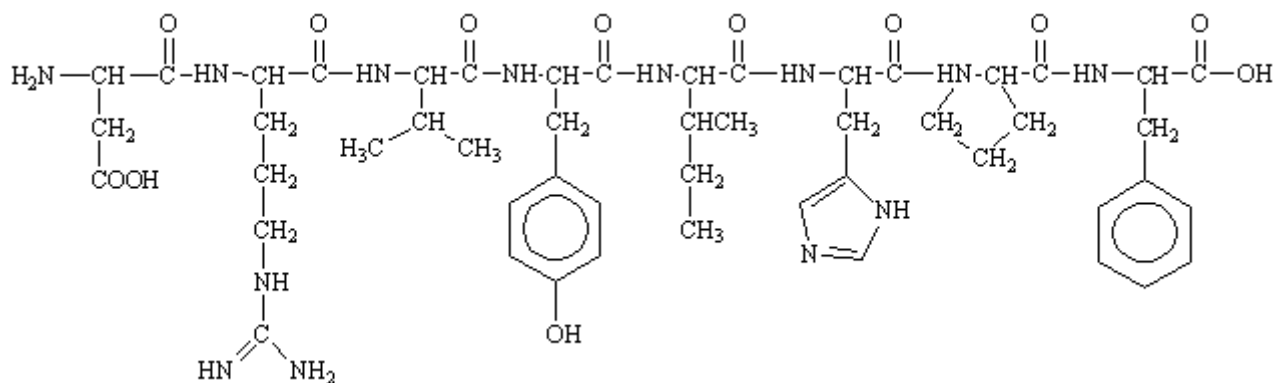
Asp-Phe-OMe. Ester méthylique de l'aspartylphénylalanine



γ-Glutamylcysteinylglycine γ-Glu-Cys-Gly

On arrive ainsi à représenter des molécules assez complexes comme l'angiotensine II une hormone du sang qui régule la pression sanguine: On arrive ainsi à représenter des molécules assez complexes comme l'angiotensine II une hormone du sang qui régule la pression sanguine:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe



En plus de la liaison amide (peptidique), reliant les acides aminés, un deuxième type de liaison covalente se forme entre deux éléments (ou résidus) cystéine, le pont disulfure. Ces liaisons se forment par oxydation d'une fonction thiol et la réaction est réversible, elle s'ouvre par réduction.

Propriétés biologiques des peptides

- La plus part des peptides sont formés comme les protéines par le système de synthèse protéique.
- Certains peptides de petite taille se forment par réaction directe entre acides aminés grâce à la peptidyltransférase
- Hydrolyse enzymatique des peptides se fait par les peptidases (digestives).
- Les rôles sont nombreux, mais on peut citer : - Les peptides hormonaux - Les peptides de structure - Les peptides antibiotiques
- Tous les pénicillines contiennent la D penicillamine qui est le dérivé du diéthyle de la D-cystéine.
- Beaucoup d'antibiotiques utilisés en thérapeutique sont des peptides de synthèse

VI.2. Protéines

Définition • Les protéines sont des polymères d'acides aminés reliés entre eux par une **liaison peptidique**. Ils sont une classe de molécules biologiques «de première importance» (du grec proteios). • Ce sont des macromolécules de type polymère composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés (chaînes polypeptidiques). • Les protéines (ou les protides) sont des éléments essentiels car elles ont des rôles très variés au sein d'une cellule et au sein d'un organisme: - un rôle structural (l'actine), - un

rôle catalytique (les enzymes), - un rôle de régulation de l'expression des gènes (les facteurs de transcription), etc.

Caractéristiques

Chaque protéine, présente dans les cellules, a une structure qui est déterminée génétiquement et donc, possède une taille prédéfinie (modifiée parfois après traduction). • Dans une cellule, chaque protéine joue un rôle particulier. • Les protéines sont synthétisées et dégradées en permanence dans les cellules (Métabolisme).

Une protéine est -

Monomérique= une seule chaîne peptidique

Multimérique= plusieurs chaînes peptidiques.

Homomultimérique= plusieurs chaînes peptidiques identiques

Hétéromultimérique= plusieurs chaînes peptidiques différentes.

Une holoprotéine quand elle ne fournit que des acides aminés, après hydrolyse.

Une hétéroprotéine quand elle fournit des acides aminés et d'autres molécules différentes, après hydrolyse. La partie protéique: apoprotéine • La partie non protéique: groupement prosthétiques

Structure tridimensionnelle des protéines

• Les protéines diffèrent les unes des autres parce qu'elles ont un nombre distinct et une séquence distincte de résidus d'acides aminés. • Une séquence donnée d'acides aminés s'enroule en une structure tridimensionnelle unique et complexe désigné sous le terme de conformation; • Cette conformation est réalisé grâce à l'établissement de liaisons faibles.

Chapitre II: Les Glucides

Généralités

I-Représentation et Nomenclature

II. Chimie des Sucres

III. Les oses

Généralités

Glucides = $C_n(H_2O)_n$ "hydrates de carbone" (1) ou polysaccharides

Les glucides sont des composés naturels, ils constituent l'infrastructure des végétaux. Ils jouent un rôle dans le stockage de l'énergie. Ils sont un élément fondamental de l'alimentation. Ce sont des composés polyfonctionnels qui ont pour formule globale $C_n (H_2O)_n$ d'où le nom d'hydrates de carbones. Ils sont détaillés en plusieurs classes.

Les sucres, ou monosaccharides, ou oses, ce sont des molécules de petites tailles, élément des glucides de grandes tailles.

Les osides, sont décomposables par hydrolyse en donnant des oses.

Holosides : composés d'oses uniquement ;

Hétérolosides composés d'oses et de molécules dites aglycones relevant d'autres fonctions chimiques.

Très répandus dans la matière vivante : 5% poids sec animaux, 70% poids sec végétaux ($\Rightarrow$ importance des polymères)

En alimentation, ils sont très présents dans : pain, sucre, céréales, lait.

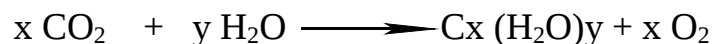
Fonctions:

- Un rôle énergétique (glucose)
- Une forme de réserve (amidon, glycogène)
- Un rôle structural (cellulose, callose)

Ils interviennent comme éléments de reconnaissance et de communication entre cellules : les polysides des groupes sanguins, les polysides antigéniques des bactéries.

Enfin, ils font partie intégrante de la structure de nombreuses macromolécules biologiques fondamentales telles que les glycoprotéines, les acides nucléiques (ribose et désoxyribose), les coenzymes et les antibiotiques.

Les glucides se forment naturellement au cours de la photosynthèse. C'est un processus très complexe qui s'effectue à partir de l'eau du sol et du dioxyde de carbone atmosphérique sous l'influence de la lumière. Le bilan peut être schématisé par l'équation de la réaction :



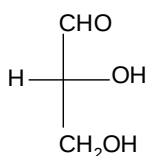
La formule brute du glucose
appelés : $C_6H_{12}O_6$

On comprend pourquoi les sucres sont aussi
hydrates de carbone

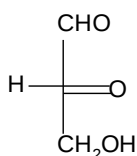
I. Représentation et Nomenclature

Les glucides sont aussi appelés sucres. Leur nom se termine en général par le suffixe "ose" (ex: Saccharose qui est le sucre de table, glucose, maltose, lactose, cellulose, ...). Pour certains sucres on fait précéder leur nom d'une lettre majuscule D ou L (ex: D-glucose).

Un monosaccharide, ou ose est un aldéhyde ou une cétone contenant au moins deux groupes hydroxyles. Ainsi, les deux membres les plus simples de cette classe de composés sont le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde et la dihydroxypropanone).



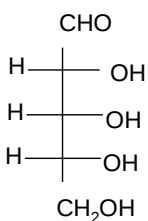
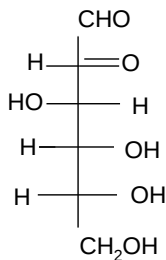
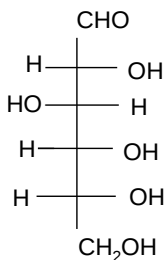
2,3-dihydroxypropanal
Glycéraldéhyde
Un aldotriose



1,3-dihydroxypropanone
1,3-dihydroxyacétone
Un cétotriose

Les oses aldéhydiques sont appelés des aldoses ; ceux qui contiennent une fonction cétone sont des cétooses. Selon la longueur de la chaîne carbonée, les oses sont qualifiés de triose (3 carbones), tétrose (4 carbones), pentose (5 carbones), hexose (6 carbones).

Le glucose, également connu sous les noms de dextrose, sucre sanguin, est un pentahydroxyhexanal (aldohexose), Le fructose est le cétohexose correspondant : c'est un édulcorant naturel le plus puissant, que l'on rencontre dans de nombreux fruits et dans le miel. Le ribose, un aldopentose qui constitue un élément de construction des acides ribonucléiques (Schéma).



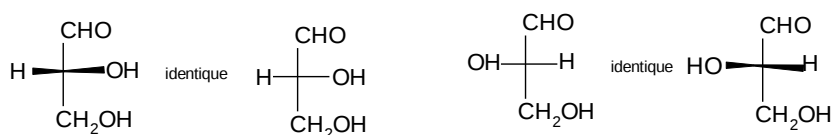
Glucose (Aldohexose)

Fructose (Cétohexose)

Ribose (aldopentose)

II. Stéréochimie

La plus part des glucides sont chiraux et optiquement actifs, mis à part la 1,3-dihydroxypropane, tous les glucides dont il a été question jusqu'ici contiennent au moins un stéréocentre. L'ose chiral le plus simple est le 2,3-dihydroxypropanal (glycéraldéhyde), qui contient un seul carbone asymétrique. Sa forme dextrogyre est de configuration R tandis que l'énantiomère lévogyre est S.



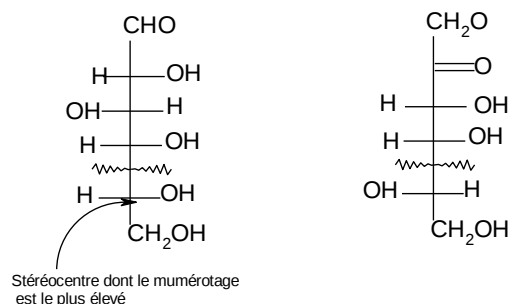
(R)-(+)-2,3-dihydroxypropanal

(S)-(-)-2,3-dihydroxypropanal

[(D)-(+)-Glycéraldéhyde]. $[\alpha]_D = +8,7$ [(L)-(-)-Glycéraldéhyde]. $[\alpha]_D = -8,7$

Le signe du pouvoir rotatoire n'a aucun rapport avec l'appartenance à la série D ou L de même la configuration R, S.

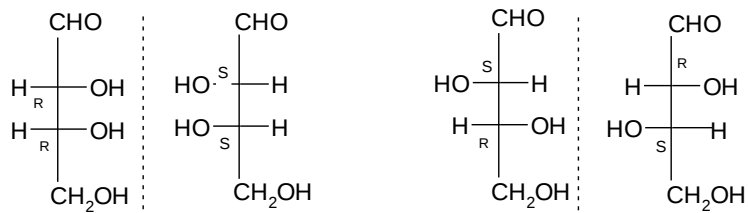
Subdivision des oses en séries D et L



Un aldose de la série D

Un aldose de la série L

La nomenclature D, L divise ainsi la famille des oses en deux séries. Lorsque le nombre de stéréocentres augmente, le nombre de stéréoisomères s'accroît également. Ainsi par exemple, le 2,3,4-trihydroxybutanal est un aldotérose qui présente deux stéréocentres et qui peut, dès lors, exister sous forme de quatre stéréo-isomères ; deux diastéréo-isomères chacun formant une paire d'énantiomères. Les 2,3,4-trihydroxybutanals diastereo-isomères : erytroseries et thréoses



2R, 3R plan du miroir 2S,3S

2S, 3R plan du miroir 2R, 3S

D-(-)-Erythrose

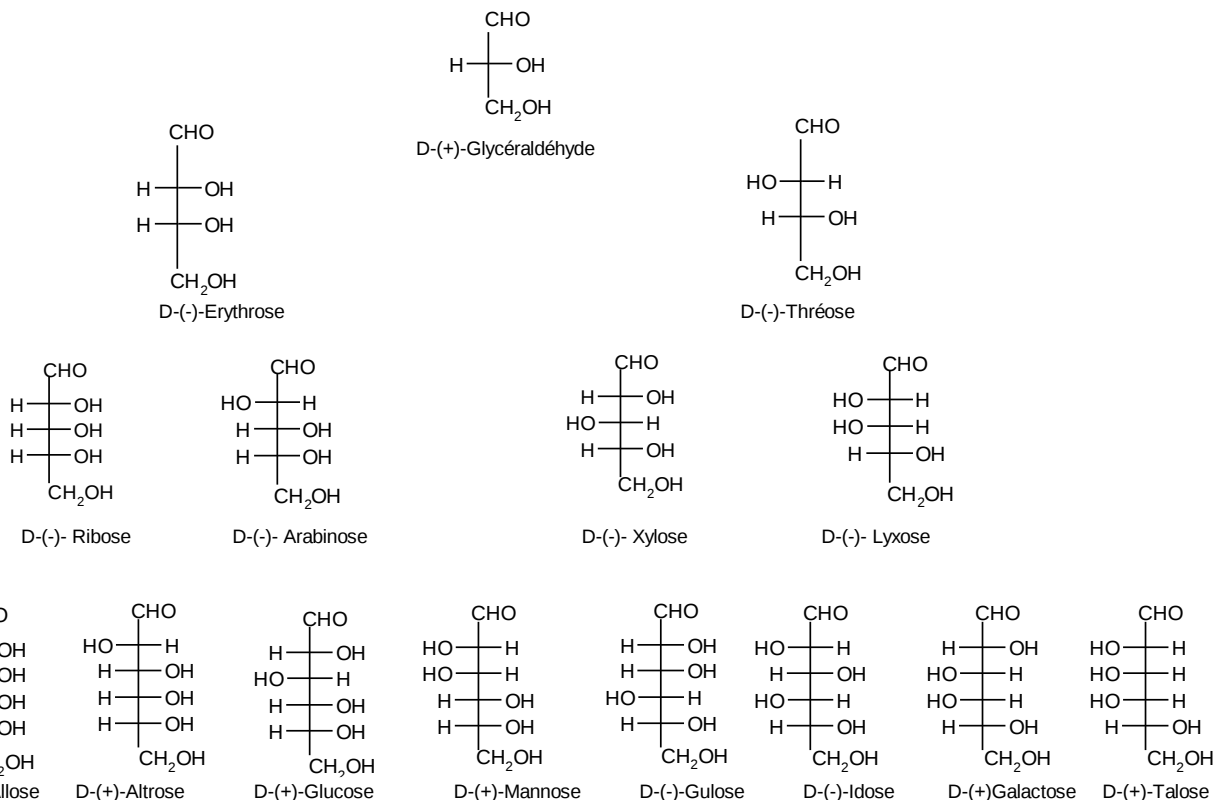
L-(-)-Erythrose

D-(-)-Thréose

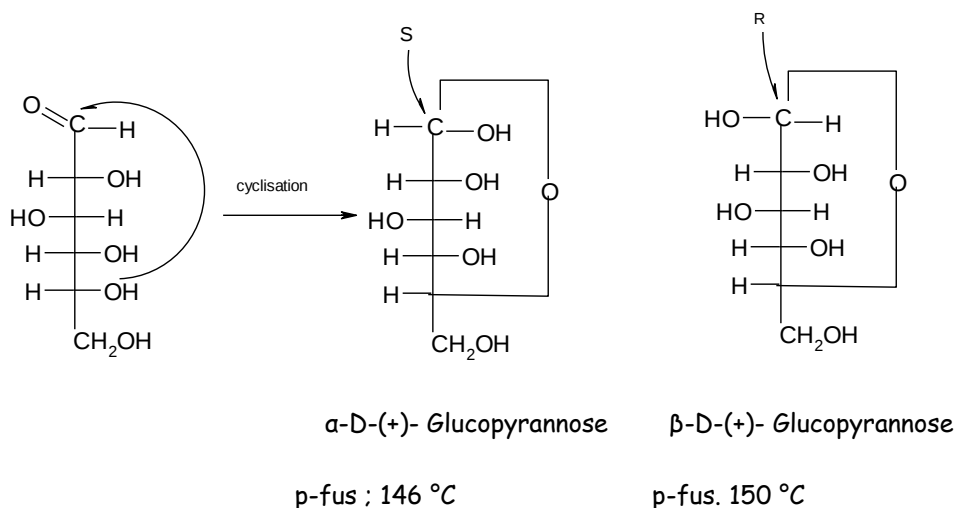
L-(-)-Thréose

Pour représenter un sucre, en chaîne linéaire (représentation de Fischer), on met la fonction la plus oxydée en haut et la fonction la moins oxydée en bas. Puis on regarde le groupement -OH le plus en bas s'il est à gauche on parle alors de L-glucose, par contre s'il est à droite on parlera de D-glucose (cas de l'exemple ci-après).

Subdivision des oses en série L et D.

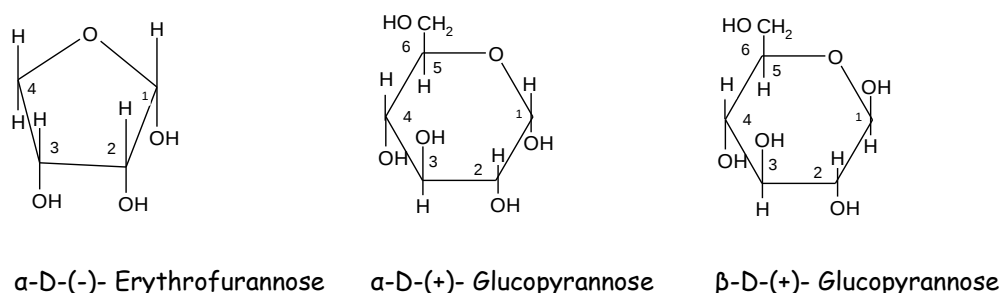


Jusque là c'est simple, seulement histoire de compliquer les choses encore un peu plus, on parle aussi de α -D-glucose et de β -D-glucose. Car en fait les formes linéaires sont toujours en équilibre avec une forme cyclique. Sur cette forme cyclique, il y a une position anomérique, avec un groupement qui est au dessus (β) ou en dessous (α). Cette représentation cyclique s'appelle la représentation de Haworth.



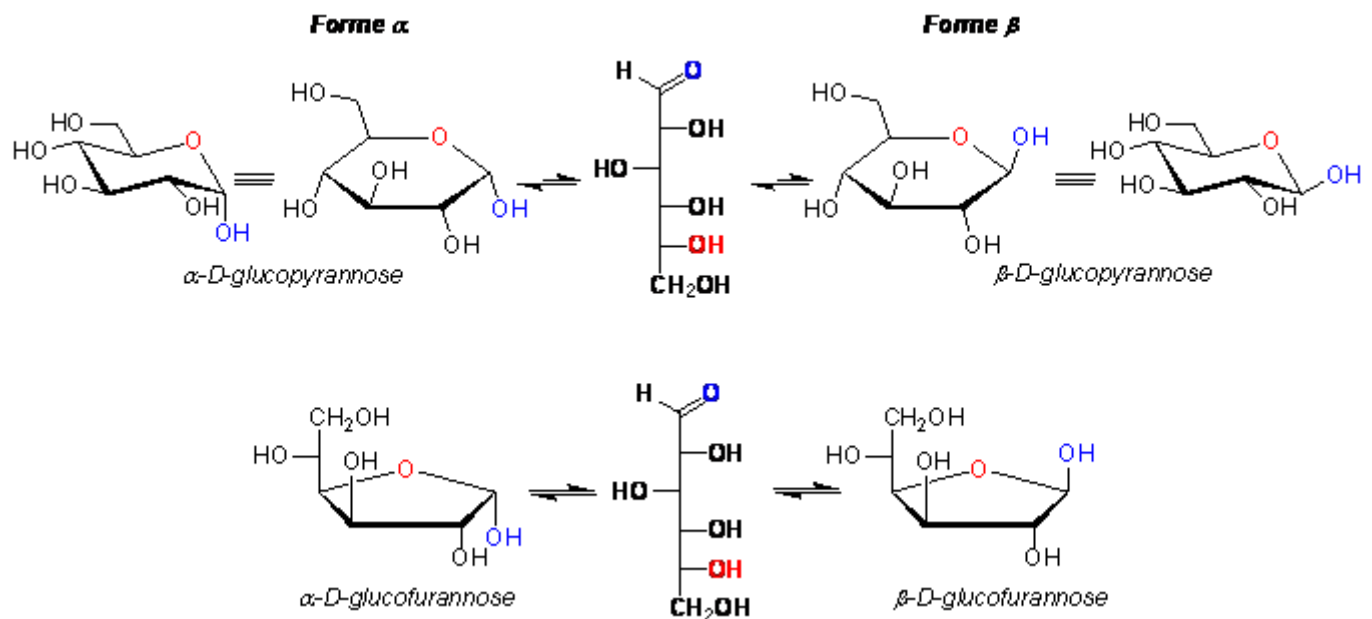
Il existe par ailleurs un autre moyen qui permet de mieux mettre en évidence la structure tridimensionnelle réelle de la molécule d'ose : La projection de Haworth.

L'ether cyclique est représenté sous forme d'un pentagone ou hexagone.



Toujours pour compliquer notre affaire, parlons nomenclature. Le cycle qui se forme peut être à 6 chaînons (5 carbones + 1 oxygène) on parlera donc de glucopyrannose, mais le cycle formé peut aussi être à 5 chaînons (4 carbones + 1 oxygène), on parlera alors de glucofurannose.

Dans la représentation de Haworth, la position ici marquée est celle qui détermine la configuration D ou L d'un glucide.	Dans la représentation de Haworth, la position ici marquée est la position anomérique. Elle permet de donner la forme α ou β d'un glucide.



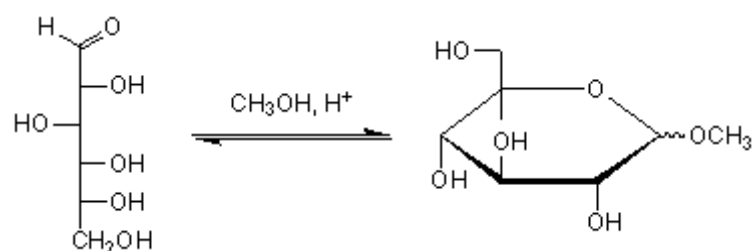
Position anomérique

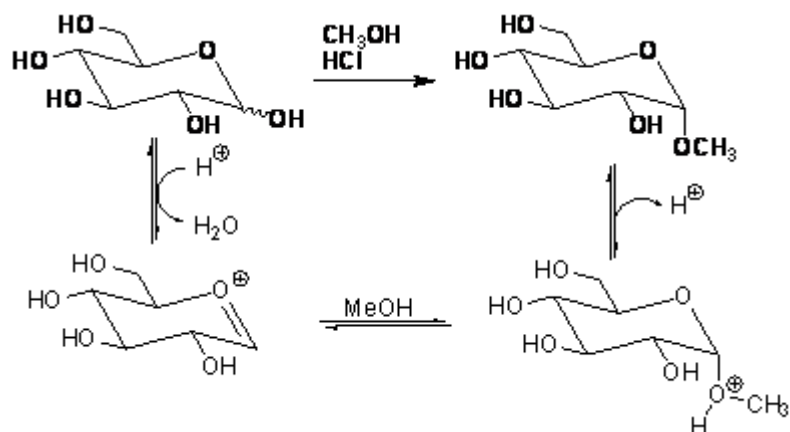
C'est une position très réactive, on notera que l'anomère le plus réactif est celui en position α . Lors des réactions radicalaires et celles passant par un carbocation, c'est le radical ou le carbocation α qui se forme de façon prioritaire à cause des lobes orbitaux de l'oxygène qui gêne la position β . Néanmoins on peut favoriser la position β en encombrant fortement le carbone voisin de la position α .

II. Chimie des Sucres

1. Action du méthanol en milieu acide

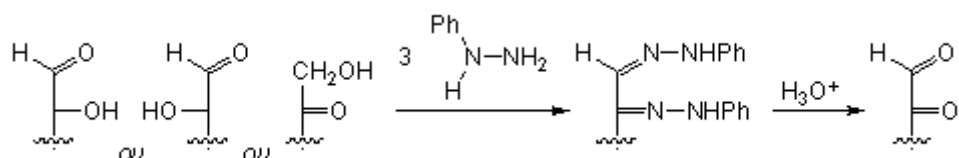
On fait une réaction d'éthérification. Pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du cycle, il faut éliminer l'eau formée au cours de la réaction.





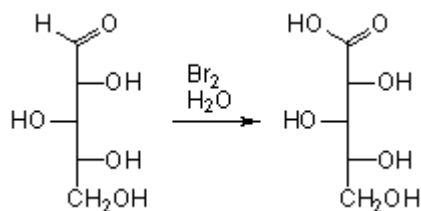
2 Oxydations

2.a Phénylhydrazine



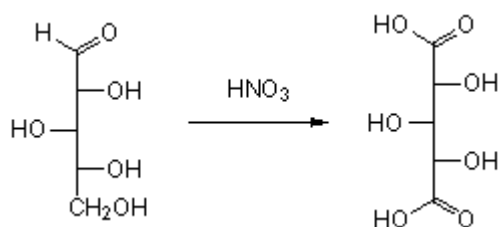
2.b Br₂ / H₂O

Seul l'aldéhyde est oxydé en acide carboxylique.



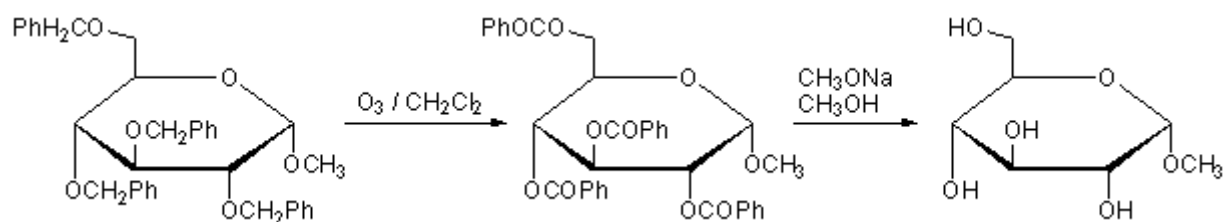
2.c. HNO₃

Oxydant assez fort puisqu'il permet d'oxyder l'aldéhyde mais aussi l'alcool primaire en acide carboxylique.



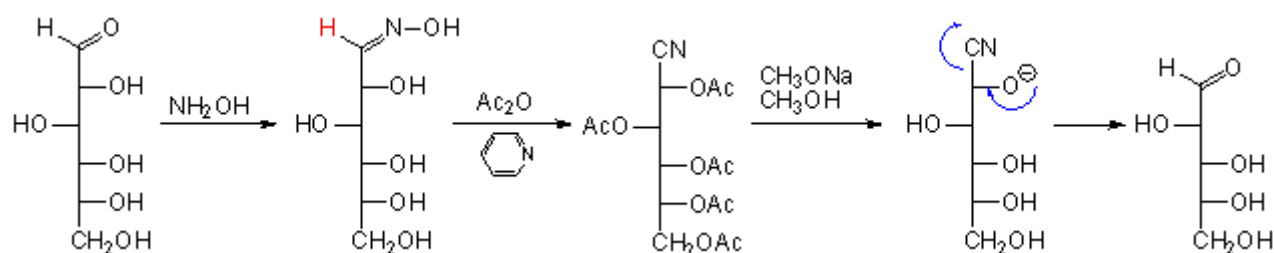
2.d. Traitement à l'ozone

On remarque que les "sucres" sont résistants à l'ozone, on peut donc utiliser l'ozone pour faire des réactions sur les fonctions du sucre.

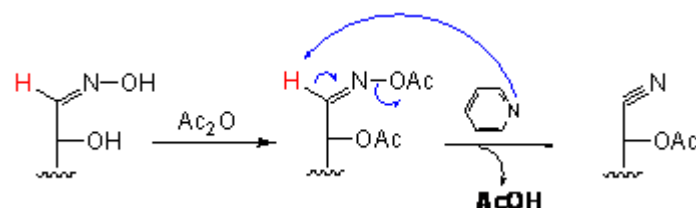


3. Dégradation de Whol

La pyridine va réagir sur le H (en rouge d'après une réaction acido-basique) pour faire une élimination de AcOH et former la fonction Nitrile.

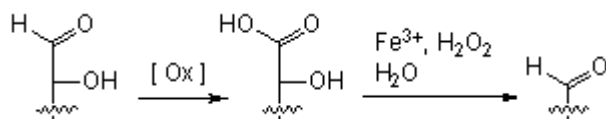


Revenons sur cette réaction : dans la seconde étape, par action de l'anhydride acétique, on va acétyler tous les groupements hydroxy, puis par action de la pyridine on forme le nitrile :

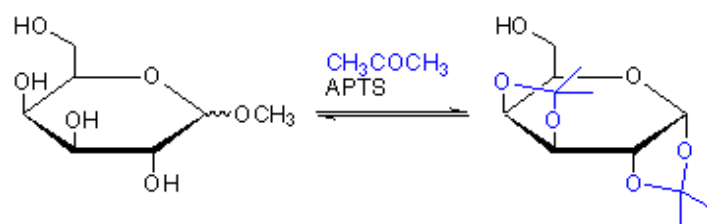


4. Dégradation de Ruff

Elle permet elle aussi de réduire la chaîne par élimination d'un atome de carbone.

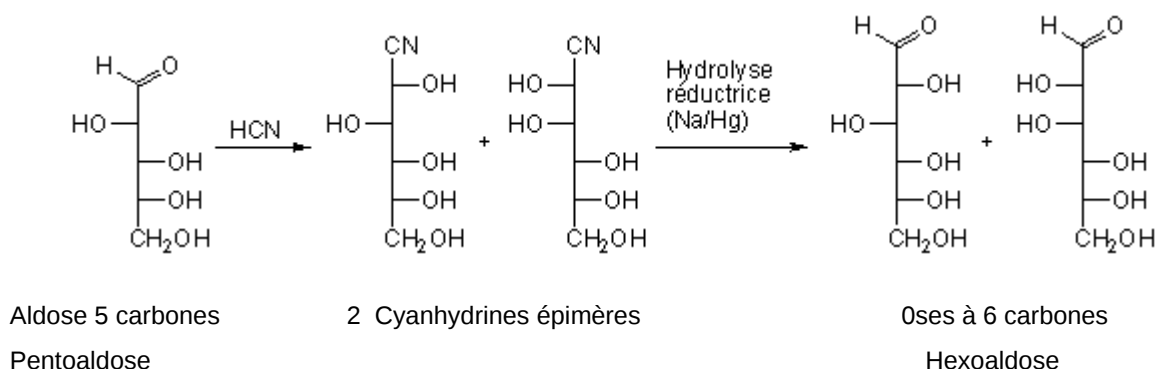


5 Protection des alcools vicinaux



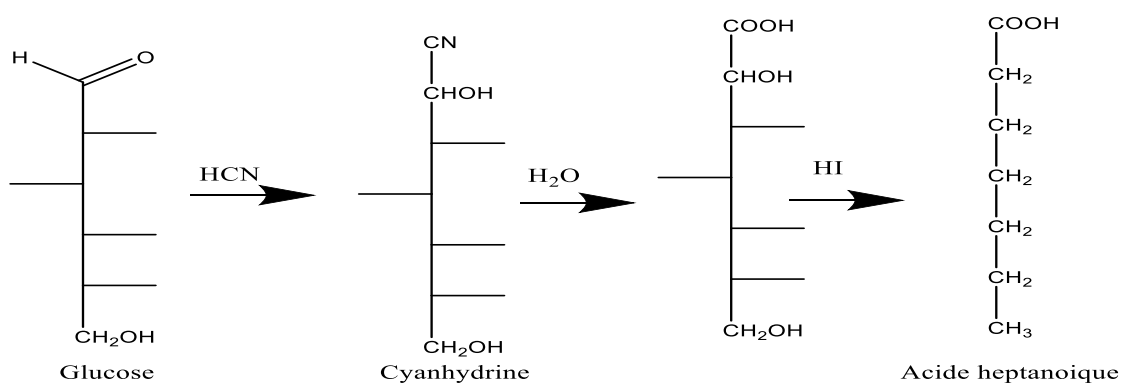
6. Agrandissement des chaînes

a) La réaction de Kiliani-Fisher permet un agrandissement de chaîne, c'est l'inverse de la dégradation de Wohl.



L'Hexose est réduit par IH pour donner un acide hexanoïque

b) La synthèse de KILIANI avec le glucose

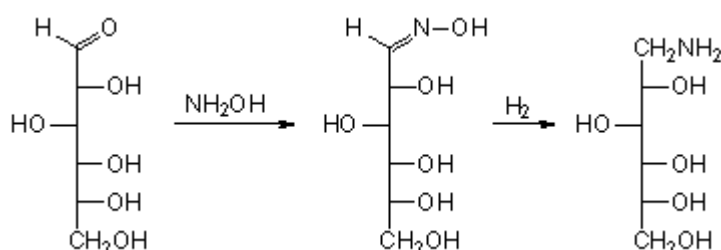


:

le glucose réagit avec l'acide cyanhydrique pour former une cyanhydrine qui, après hydrolyse, donne un acide hexahydroxylé. Celui-ci est réduit par IH (en présence de phosphore rouge) et donne l'acide heptanoïque. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$.

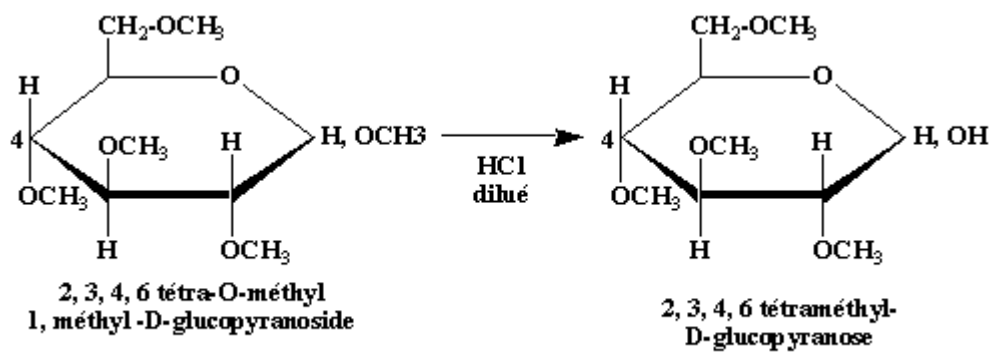
La même réaction à partir du fructose donne l'acide méthyl 2-hexanoïque

7. Action de l'hydroxylamine



8. Déprotection sélective de l'hydroxyle du glucose en position anomérique

Si le groupement réducteur de l'ose est libre, il réagira en formant un **dérivé O-méthylé**



cette liaison est une liaison osidique qui n'a pas la même stabilité en milieu acide où elle est facilement hydrolysée.

Définition: Les osides sont les polymères d'oses, la classification des osides est basée sur deux éléments essentiels : la présence ou non d'un groupement aglycone de nature non glucidique et le nombre de molécules d'oses constituant l'oside. En fonction de la présence ou non d'un groupement aglycone, on distingue les holosides et les hétérosides.

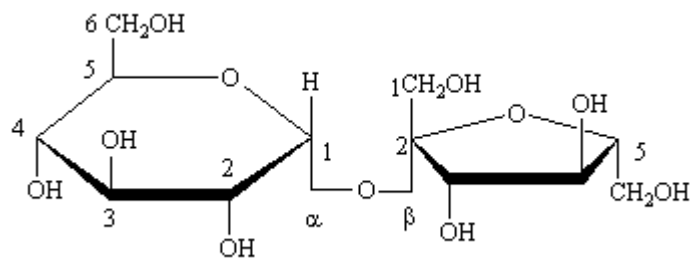
L'holoside est le résultat de l'union de deux molécules d'oses ou plus.
L'holoside peut être un oligoside ou un polyholoside .

a) Oligosides ;

Oligoside formé de deux oses ; dissacharide,=diholoside

Les disaccharides. est formé par la combinaison de 2 monosaccharides au cours d'une réaction de synthèse. Les deux molécules sont liées par une liaison osidique ou liaison glycosidique résultant de l'union de deux groupements hydroxyles avec perte d'une molécule d'eau. Les plus importants, de formule $C_{12}H_{22}O_{11}$, sont le saccharose, le maltose et le lactose.

Le saccharose est composé de glucose et de fructose.

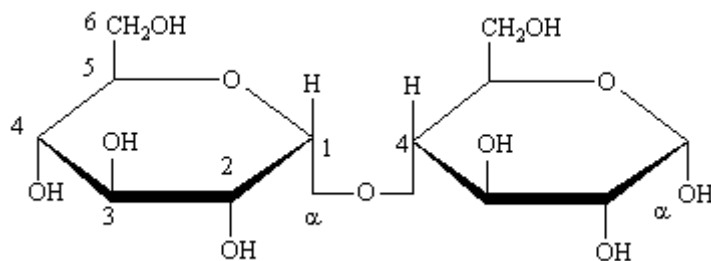


Le saccharose C'est un solide blanc, cristallisé à l'état anhydre et très soluble dans l'eau. Répandu dans le règne végétal, le saccharose est abondant dans la racine de betterave et la tige de canne à sucre.

Molécule très stable car les fonctions réductrices sont bloquées.

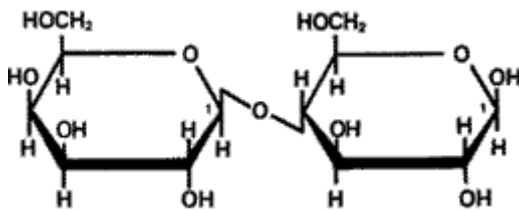
Les sucres sont transportés dans la sève des végétaux sous cette forme.

Le maltose est un produit de la dégradation de l'amidon. Il est constitué de 2 molécules de glucoses

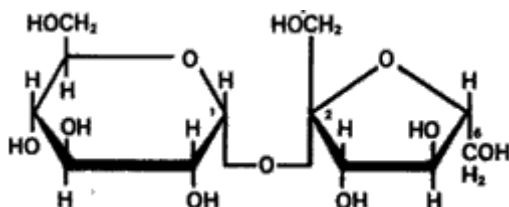


D-glucopyranosyl α -(1-4) D-glucopyranose

Structure de quelques oligosides

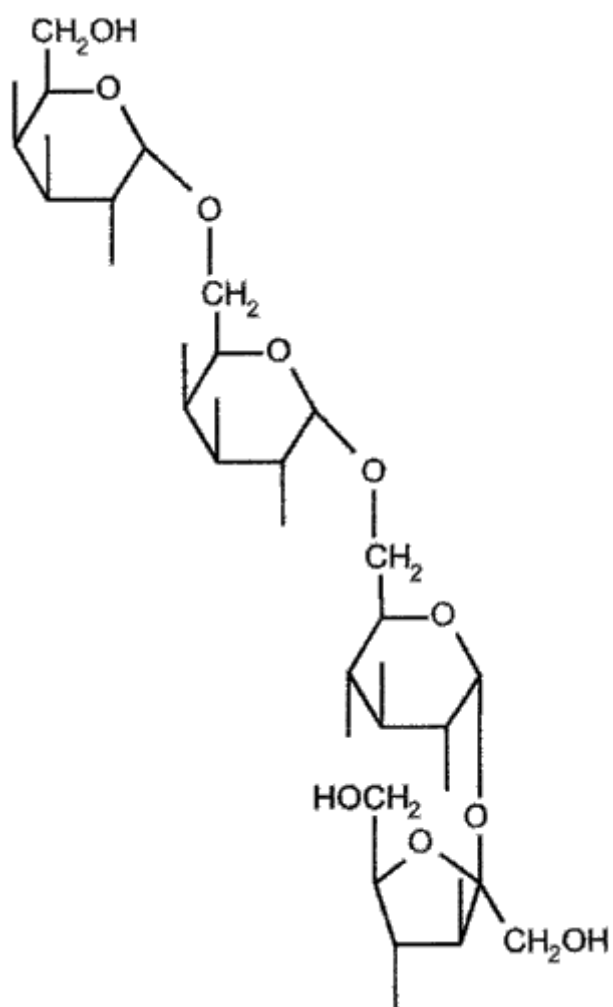


D-galactopyranosyl β (1-4)-Glucopyranose

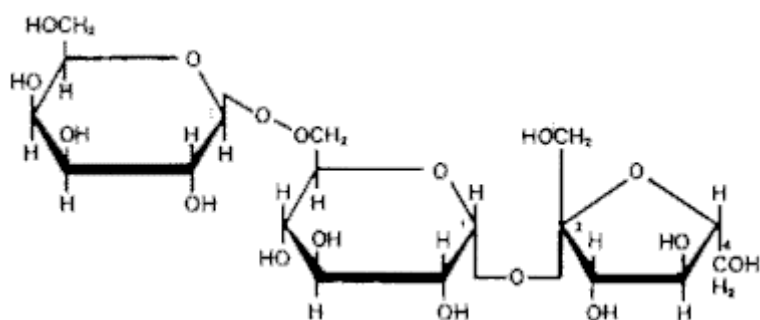


D-glucopyranosyl α -(1 - 2) β -D-fructofuranose

α -D-galactopyranosyl (1- 6) α -D-galactopyranosyl (1- 6) α -D-Glucopyranosyl (1- 2) D-Fructofuran

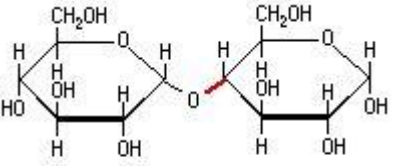
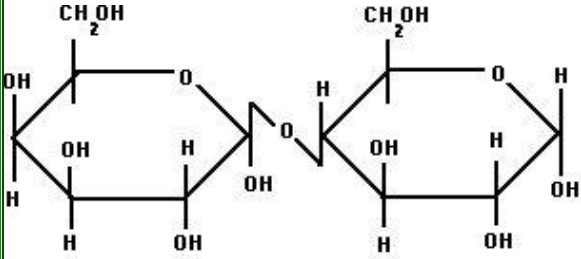


α -D-galactopyranosyl (1- 6)- α -D-glucopyranosyl- (1- 2)- β -D-fructofuranose



Taux en sucre comparé au saccharose de quelques sucres spécifiques

Sucre	Structure	Taux de sucre comparé au saccharose
Saccharose (glucose + fructose)	Saccharose (glucose (α1-->2) fructose)	100%
Glucose	α-Glucose	74%
Fructose	Fructose	173%

Maltose (glucose + glucose)	 Maltose	33%
Lactose (galactose + glucose)	 Galactose — Glucose	16%

Le goût sucré dans les plantes est principalement dû à 3 sucres : le saccharose, le fructose et le glucose. Ces sucres sont présents seuls ou mélangés. Le miel est une solution de glucose, de fructose et de saccharose dans l'eau, avec une proportion de 80% de sucres et 20% d'eau. La composition dépend principalement de l'origine de la plante. Dans la production de bière, l'amidon (un polysaccharide non sucré) provenant des grains, est dégradé en disaccharides, un de ceux-là est le sucre de malt (maltose).

Le seul sucre ayant un intérêt dans les produits d'origine animale, est le lactose, un sucre présent dans tous les laits d'animaux. Tous les sucres ingérés sont convertis en glucose par le foie, donc le sucre présent dans le sang des animaux et dans la viande, est le glucose. Comme le lactose est moins sucré que le fructose ou le saccharose, le lait n'a pas de goût sucré, malgré que la teneur en sucre soit élevée (4,5% dans le lait de vache, 7% dans le lait humain).

b) Les polyHOLOSIDES

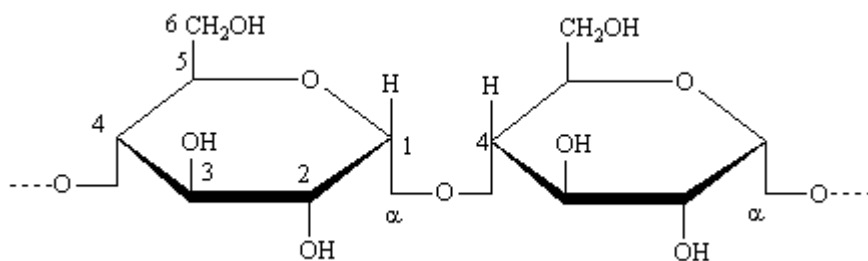
Ce sont des polymères de masse molaire très élevée, résultant de la condensation d'un grand nombre de molécules d'oses. La formule générale de l'amidon et ses isomères est : $(C_6H_{10}O_5)_n$ avec $500 < n$. Les polysaccharides sont obtenus par condensation d'oses, réalisée par des liaisons glycosidiques. Cette liaison entre les oses est acétalique. Elle résulte de l'élimination d'une molécule d'eau entre deux hydroxyles soit de nature alcoolique, soit de nature aldéhydrique, soit de nature cétonique. Si deux oses se lient entre eux par leurs groupes réducteurs, le composé obtenu sera non réducteur ; c'est le cas du saccharose formé de glucose et de fructose. Au contraire si la fonction réductrice d'un ose se lie à un hydroxyle alcoolique d'un autre ose, ce dernier donne au produit formé son pouvoir réducteur. Comme il y a, par ose, un groupe réducteur et plusieurs fonctions alcooliques, il en résulte que le polysaccharide obtenu par condensation sera, soit linéaire si une seule fonction alcoolique est impliquée par ose, soit branché si plusieurs fonctions alcooliques d'un même ose sont engagées dans des

liaisons. Dans ces deux cas, on pourra toujours définir un sens dans le polymère qui ira par convention de la gauche (du ou des oses terminaux non réducteurs) à la droite (à l'extrémité réductrice) ; la liaison glycosidique est représentée par une flèche partant du groupe réducteur considéré.

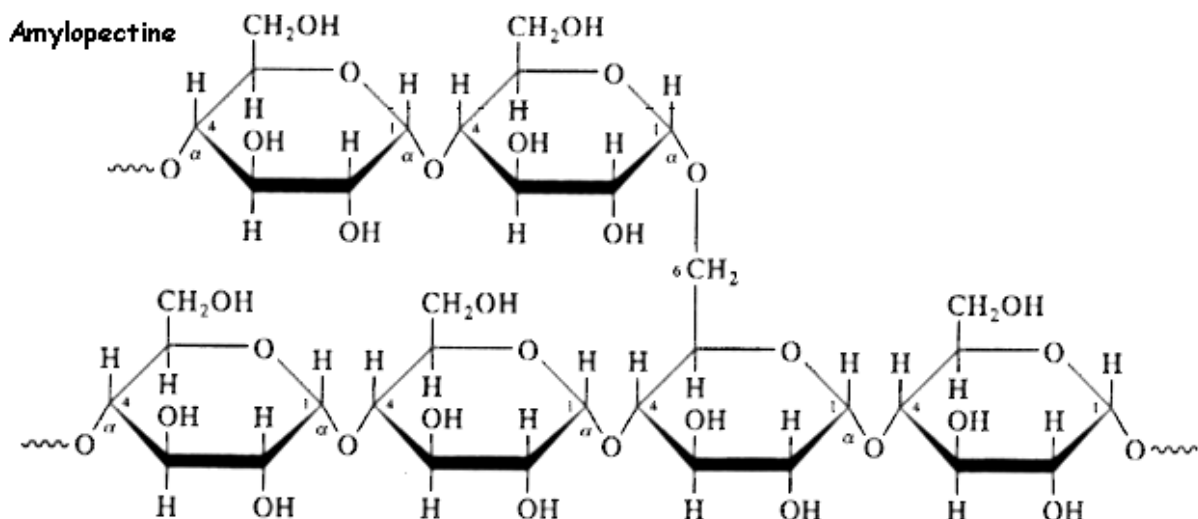
.Quelques exemples

*L'amidon

Il présent dans les féculents, est compris entre 500 et 1000. Son hydrolyse conduit à la formation du maltose, puis du glucose Il est composé d'**amylose** pour 20% et d'**amylopectine** pour 80%.L'**amylose** est un polymère linéaire du glucose. Mais la liaison entre le C1 et C4 est de type α et non β .



L'**amylopectine** est une chaîne ramifiée. Elle présente une liaison sur le C1 /C6 toutes les 20 à 25 unités glucoses

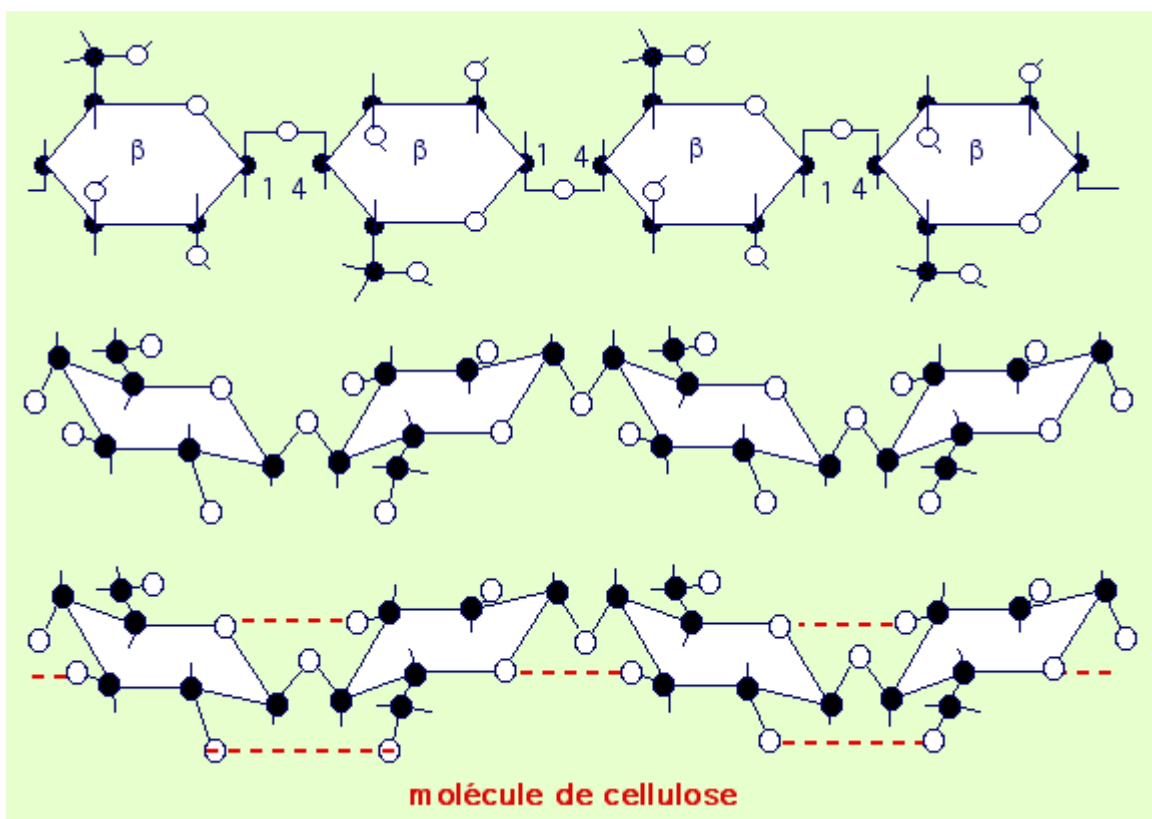


L'amidon est stocké notamment dans les graines et les racines des plantes, et constitue une réserve, source potentielle de glucose.

* La Cellulose

La cellulose est un homopolymère de résidus glucopyranose liés entre eux par des liaisons glycosidiques en β (1-4) et formant des chaînes linéaires de plusieurs milliers de résidus stabilisés par des liaisons hydrogènes internes. C'est une chaîne droite résultant de l'union de 1500 à 10000 résidus de β - glucose selon l'origine. On note des amas de 40 à 60 chaînes qui sont alignées en parallèles et réunies par des liaisons hydrogènes stabilisant ainsi la structure sous forme de microfibrilles élémentaires

C'est le constituant de la paroi des cellules végétales. Le coton, comme le papier filtre, est constitué de 98% de cellulose. Le bois et la paille en contiennent 50%. Son hydrolyse fournit du cellobiose, puis du glucose. L'homme ne peut l'assimiler, mais les ruminants y arrivent par voie enzymatique.

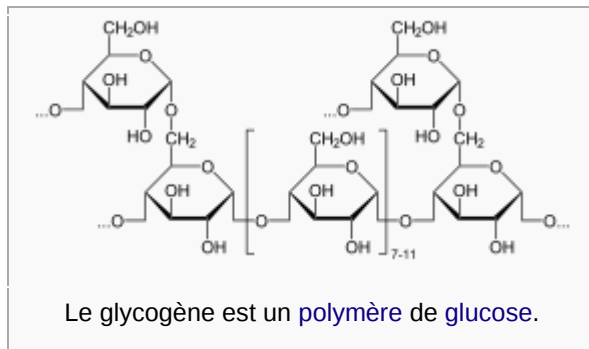


Différentes représentation de la cellulose

La chaîne est monotone, par suite de la liaison bêta 1-4, les fonctions homologues des monomères se trouvent alternativement au dessus et en dessous du plan. La molécule est donc linéaire. Sa flexuosité provient du degré de liberté au niveau de chaque liaison

*Le glycogène : C'est le correspondant animal de l'amidon. Il représente la principale forme de réserve glucidique des animaux. Abondant chez les Vertébrés (muscles et foie), le glycogène se rencontre également chez certaines bactéries, des algues et les levures. La structure chimique du glycogène est analogue à celle de l'amylopectine, mais sa masse moléculaire est généralement plus élevée.

Structure du glycogène.



Le glycogène est un résidu D-glucose unis par des liaisons α (1-4) et des liaisons α (1-6) comme les amylopectines. La ramification se répète sur la chaîne linéaire de D-glucose après 7 à 11 oses. Ce motif rend la chaîne plus ramifiée que celle de l'amylopectine.

La glycogénolyse s'effectue par deux enzymes, le glycogène phosphorylase et la α -1,6-glucosidase.

III-2 hétérosides

Les hétérosides (ou glycosides) sont des molécules nées de la condensation d'un sucre (ose, alors qualifié de glycone) et d'une substance non glucidique (appelées aglycone). Ces deux éléments sont réunis par une liaison dite glycosidique dont le type définit une classification du glycoside.

Les glucosinolates (sinigrine (moutarde), la progoitrine (colza)) une molécule de β -glucose sur laquelle est fixée une molécule complexe avec plusieurs chaînes latérales. Ce sont des molécules toxiques, que l'on cherche à éliminer dans les cultures.

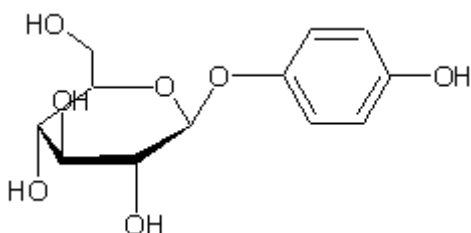
Les glycosides cyanogènes (amygdaline (amande amère), linamarine (manioc)) : d'autres molécules toxiques qui possèdent des groupements cyanures.

La plupart de ces hétérosides ont des effets sur l'organisme (propriétés pharmacodynamiques) qui font qu'on les utilise en thérapeutique.

Exemple :

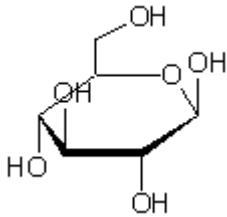
L'arbutoside (arbutine) tiré du fruit de l'arbousier :

C'est un β -glucoside d'hydroquinone. Par hydrolyse, l'arbutine libère un diphenol qui s'oxyde immédiatement en hydroquinone. On trouve de l'arbutine dans la busserole, la bruyère, la myrtille...

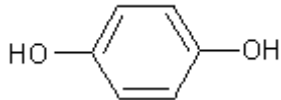


est un hétéroside dont

- La partie glucidique est le β -D-glucopyranose (l'ose étant le glucose on appellera cet hétéroside un glucoside)



La partie aglycone est un hydroquinone :



La liaison entre la partie glucidique et la partie aglycone se faisant par un atome d'oxygène on dit que ces deux parties ont une liaison *O*-glycosidique et qu'on est en présence d'un *O*-hétéroside.

On connaît également des *S*-hétérosides, des *N*-hétérosides, des *C*-hétérosides.

L'hydrolyse de ces hétérosides redonne l'ose et la partie aglycone.

Chapitre III: Les Nucléosides & Nucléotides

Généralités

I. Structure et Représentation et Nomenclature

II. Chimie des Nucléosides

Généralités

Le terme nucléoside introduit par Levene et Jacob en 1909 était à l'origine,

intimement lié à celui des acides nucléiques, puisque c'est par hydrolyse

De ces derniers que furent initialement obtenus les dérivés ribosylés des purines

et pyrimidines. Les nucléosides sont des molécules d'origine naturelle, constituants de base des acides nucléiques (ADN et ARN, qui jouent un rôle fondamental dans la vie et la reproduction des cellules animales, végétales et microbiennes. Ces acides nucléiques renferment dans la séquence de leurs nucléotides, le patrimoine héréditaire de chaque individu et le code génétique permettant à chaque cellule, de reproduire deux cellules filles en tous points identiques, aux modèles parentaux. Du point de vue expérimental, les nucléosides résultent de l'union d'une base azotée (purique ou pyrimidique) relié par une liaison carbone -azote à une partie glucidique: le ribose pour l'ARN et le 2'-.

Les nucléotides résultent de la condensation d'un nucléoside avec 1, 2 ou 3 acides phosphoriques = ce sont des esters phosphoriques des nucléosides. Les nucléotides sont donc des nucléosides mono, di ou tri-phosphates. Le premier phosphate est lié au C5' (ou C3') du pentose. Les autres phosphates se lient au 1er groupement par liaisons "anhydride acétique" (liaisons "riches en énergie", cf plus loin). Notons que pour les désoxyribonucléosides, seuls les isomères 5' et 3' existent, alors que peut exister en plus, pour les ribonucléosides l'isomère 2' (rare cependant). Nomenclature: - on utilise le nom du nucléoside, suivi de mono-, ou di-, ou tri-phosphate. - chaque nucléotide monophosphate est appelé : acide + radical de la base + suffixe Les abréviations sont XMP ou XDP ou XTP ex: CMP = cytidine monophosphate = acide cytidylique AMP = adénosine monophosphate = acide adénylique.

Propriétés biologiques.

Encore dénommés analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, cette classe thérapeutique d'antirétroviraux agit au niveau de la transcriptase inverse du VIH. Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques sont des composés de synthèse, utilisés dans les traitements contre le VIH et les hépatites. Ils ressemblent aux nucléosides (ou nucléotides) naturels, lesquels s'associent pour former l'ADN de chaque cellule. L'AZT comme la D4T sont des analogues de la thymidine (T), tandis que la ddC et le 3TC sont des analogues de la cytidine (C). Pour être actifs, les analogues nucléosidiques doivent être transformés en dérivés triphosphorylés intracellulaires (nucléotides). Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques bloquent la transcriptase inverse l'empêchant de s'intégrer dans l'ADN cellulaire. Ils perturbent également le métabolisme cellulaire. Leur toxicité, en particulier au niveau des mitochondries, a été mise en évidence chez l'adulte et l'enfant. Molécules disponibles en 2009 : l'abacavir, la didanosine, l'emtricitabine, la lamivudine, la stavudine, le ténofovir, la zidovudine

I- Représentation et Nomenclature

Structure des Nucléosides et Nucléotides •

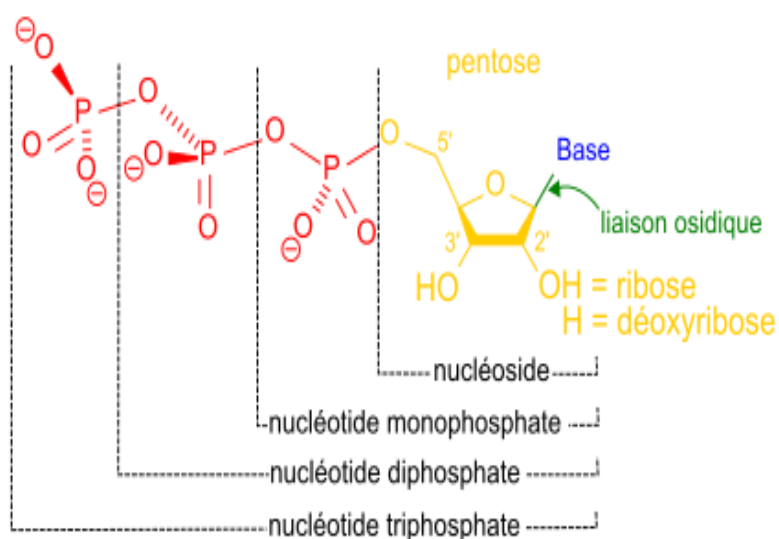
Ils résultent de la liaison entre une base azotée et un pentose. On dit que ce sont des hétérosides azotés. Avec une liaison N-glycosidique qui se fait toujours entre le C1' du sucre et l'azote N9 de la base purique ou bien l'azote N1 de la base pyrimidique. Nomenclature: chaque nucléoside est désigné par un nom à suffixe: - « osine » pour les bases puriques - « idine » pour les bases pyrimidines. Pour les désoxyribonucléotides on fait précéder le nom du préfixe "désoxy" (abréviation:d) ex : (désoxy) adénosine, guanosine, cytidine, uridine, thymidine. Convention: on numérote les C du pentose par 1', 2', 3'... pour qu'il n'y ait pas de confusion avec la numérotation des atomes (C et N) de la base. Nucléoside = ose + base purique ou pyrimidique • Nucléotides Ils résultent de la condensation d'un nucléoside avec 1, 2 ou 3 acides phosphoriques= ce sont des esters phosphoriques des nucléosides. Les nucléotides sont donc des nucléosides mono, di ou tri-phosphates. Le premier phosphate est lié au C5' (ou C3') du pentose. Les autres phosphates se lient au 1er groupement par liaisons "anhydride acétique" (liaisons "riches en énergie", cf plus loin). Notons que pour les désoxyribonucléosides, seuls les isomères 5' et 3' existent, alors que peut exister en plus, pour les ribonucléosides l'isomère 2' (rare cependant). Nomenclature: - on utilise le nom du nucléoside, suivi de mono-, ou di-, ou tri-phosphate. - chaque nucléotide monophosphate est appelé : acide +

Les cinq bases principales, ou canoniques, sont l'adénine, la cytosine, la guanine, la thymine et l'uracile, respectivement symbolisées par **A**, **C**, **G**, **T** et **U**. Parmi ces cinq bases, A, C, G et T sont les quatre bases de l'ADN, tandis que A, C, G et U sont les quatre bases de l'ARN. La thymine et l'uracile sont semblables à la différence près que la thymine possède un groupe méthyle sur l'atome de carbone 5. La guanine et l'adénine appartiennent à la famille des purines, qui sont symbolisées par **R** et sont des composés bicycliques comprenant deux hétérocycles à cinq et six atomes, tandis que la cytosine, la thymine et l'uracile sont des pyrimidines, qui sont symbolisées par **Y** et sont des composés monocycliques comprenant un hétérocycle à six atomes. Il existe par ailleurs d'autres bases, qui n'entrent pas dans la constitution des acides nucléiques et sont dites bases non canoniques.

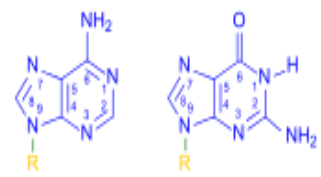
Représentation

Les nucléotides résultent de la phosphorylation des nucléosides. La liaison entre les différents nucléosides est assurée par de l'acide phosphorique qui estérifie les fonctions alcool en position 3' et 5' du sucre. On appelle alors nucléotide chaque motif complet, comportant un groupe phosphate, un sucre et une base azotée. Les oligonucléotides sont des macromolécules constituées par l'enchaînement de plusieurs nucléotides reliés entre eux par l'enchaînement de plusieurs nucléotides reliés entre eux par une liaison 3',5'-phosphodiester.

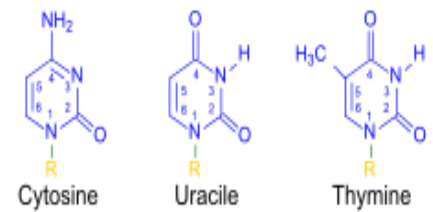
- Les sucres (ribose ou désoxyribose) se lient aux bases azotées par des liaisons impliquant un des azotes de la base (azote n°1 des pyrimidines ou azote n°9 des purines) et le carbone n°1 de l'ose (carbone réducteur ou fonction semi-acétalique). Ce sont des liaisons N-osidiques.
- La liaison d'une base azotée avec un des sucres donne un nucléoside. Un nucléoside est donc formé d'une base et d'un sucre liés par une liaison N-osidique. Dans un nucléoside, on numérote les atomes de la base par des chiffres : 1, 2, 3, etc... et pour les distinguer, les carbones du sucre sont numérotés 1', 2', 3', etc...
- La liaison d'un nucléoside avec un phosphate se fait par une estérification de la fonction alcool primaire (carbone n°5') du sucre et une des trois fonctions acides du phosphate.
- L'ester obtenu est un nucléotide. Un nucléotide est donc formé d'une base azotée, liée par une liaison osidique avec un sucre, lui-même lié par une liaison ester avec un phosphate.
- Dans le métabolisme des acides nucléiques interviennent des substrats riches en énergie, les nucléosides triphosphates. Un nucléoside triphosphate est un nucléotide dont le phosphate est lui-même lié à un ou deux autres phosphates par des liaisons anhydride d'acides.



Purines

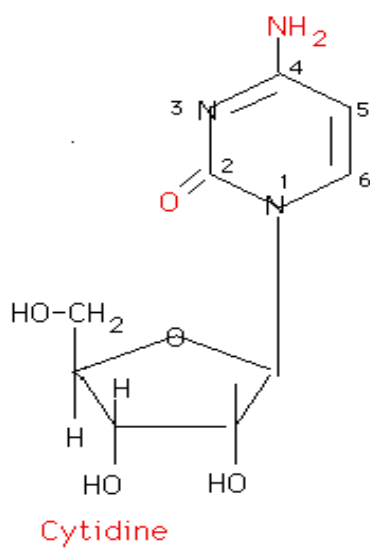


Pyrimidines

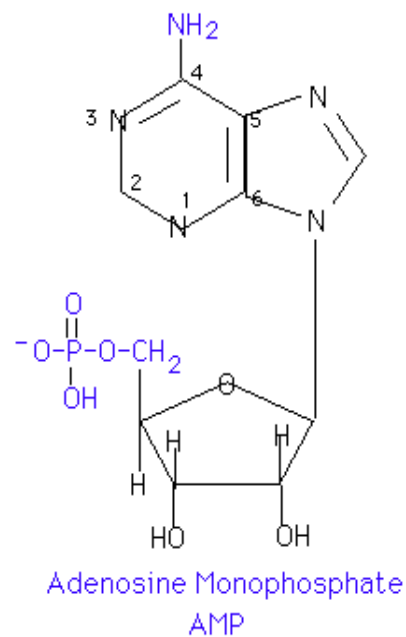


- Exemple

Nucléoside



Nucléotide



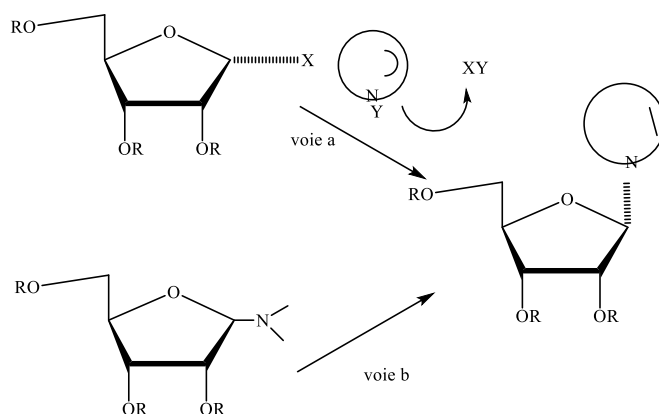
II. Chimie des Nucléosides

Synthèse des nucléosides

Méthodes de Glycosylation

La création de la liaison C-N dans ce type de réaction, se fait par condensation entre base hétérocyclique activée ou non et un sucre convenablement substitué. Ce genre de synthèse s'effectue par substitution nucléophile, dont le caractère SN1 et SN2 est très souvent difficile à préciser.

Contrairement à la méthode de synthèse totale, ces approches ne sont pas régiosélectives, ni même stéréospécifiques. En effet, si l'on part d'une base ayant plusieurs sites de glycosylation possibles, on obtient souvent des mélanges d'isomères et parfois d'anomères.



Les principales approches de synthèse des Pentofuranonucleosides peuvent être classées en deux grands groupes.

Les méthodes de glycosylation visant à créer sucre-aglycone à partir de composés convenablement substitués (voie a)

Les méthodes de synthèse totale qui consiste partant d'un synthon osidique ayant une liaison C-N préformée à construire la base hétérocyclique (voie b).

La création de la liaison C-N dans ce type de réaction, se fait par condensation entre la base hétérocyclique activée ou non et un sucre convenablement substitué. Ce genre de synthèse s'effectue par substitution nucléophile dont le caractère SN1 ou SN2 est très difficile à préciser.

Contrairement à la méthode de 'synthèse totale' ces approches ne sont régiosélectives, ni même stéréospécifique. En effet, l'on part d'une base ayant plusieurs sites de glycosylation possibles, on obtient souvent des mélanges d'isomères et parfois d'anomères.

Ces méthodes étant souvent considérées comme des réactions de substitution nucléophile. Elle seront donc conditionnées par deux facteurs principaux, à savoir:

La facilité de rupture de la liaison C-X du sucre

Soit grâce à l'électronégativité du groupement X, soit à l'aide de solvant de forte Cte diélectrique.

La nucléophilie de la base qui pourra être augmentée par l'activation de l'hétérocycle

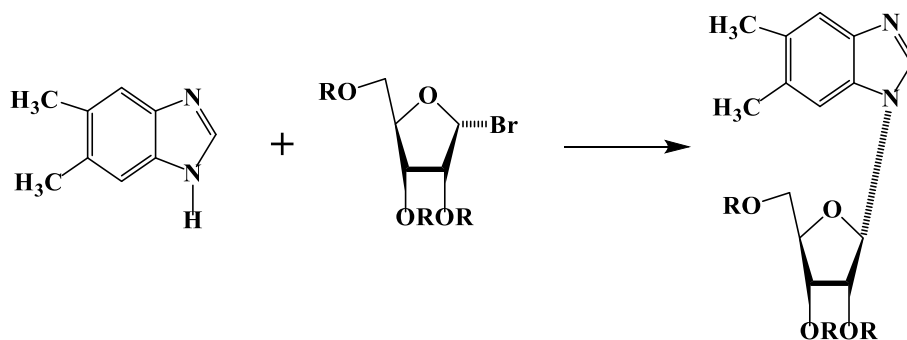
Condensation directe

Synthèse des ribofuranonucléosides:

On augmente la facilité de rupture de la liaison C-X du sucre en choisissant un bromo sucre.

A partir du diméthyl-5,6-benzimidazole et du bromo-1 tri-O-benzoyl-2,3,5-D-Ribofuranose

R= benzoyl



Afin d'augmenter les rendements de ces réactions de condensation directes, de nombreux auteurs utilisent des solvants polaires aprotiques de forte constante diélectrique, la condensation des purines

Il existe plusieurs procédés de glycosylation que nous détaillerons en Master

Procédé via les bases silylées

Procédé Hilbert-Johnson

Méthode utilisant les sels mercuriques