

Université Badji Mokhtar - Annaba

Faculté des Sciences

Département de Biochimie

Licence - L 3 (S 6) Biochimie

Matière: Structures et Fonctions des complexes formés avec les protéines

Cours: Structures et Fonctions de Glycoprotéines

PLAN

1. Glycoprotéines

1.1 Glucides fréquemment trouvés dans la partie glycaniques des glycoprotéines

1.2 Principaux types de glycosylation

1.2.1 N- glycosylation

1.2.2 O- glycosylation

1.3 Structures des chaînes glycaniques

1.3.1 Structures des N- glycanes

1.3.2 Structures des O-glycanes

1.4 Rôle des glycanes

1.5 Fonctions de glycoprotéines

Conclusion

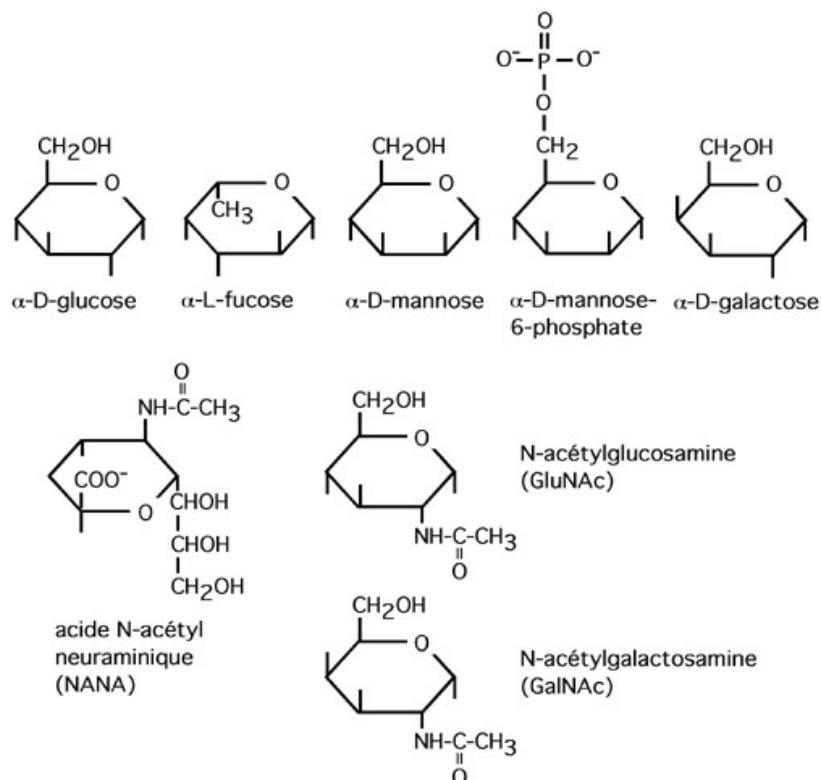
Bibliographie

1. Glycoprotéines

Les glycoprotéines sont largement répandues dans tout le règne du vivant. Elles sont composées d'une ou plusieurs chaînes glucidiques généralement ramifiées et une partie protéique. Elles sont nombreuses et leurs fonctions sont différentes.

1.1 Glucides fréquemment trouvés dans la partie glycanique des glycoprotéines.

Les glycanes des glycoprotéines sont constitués de différents oses et leurs dérivés parmi lesquels il y a les composés suivants:



1.2 Principaux types de glycosylation

Chez les eucaryotes, la glycosylation des protéines est une modification co-traductionnelle ou post-traductionnelle. Le processus consiste à lier par voie enzymatique l'oligosaccharide à la protéine. Sur la base de la liaison établie, il est distingué deux principaux types de glycosylation: la N-glycosylation et la O-glycosylation.

1.2.1 N-glycosylation

La N-glycosylation des protéines est une modification co-traductionnelle. Elle consiste à lier covalentiellement un oligosaccharide composé de 3 glucoses, 9mannoses et 2 N-acétylglucosamines Glc 3 Man 9 Glc NAc 2 à une chaîne peptique en cours de biosynthèse dès son entrée dans la lumière du réticulum endoplasmique. La liaison est du type N- β glycosylamine impliquant le carbone semi-acétalique du résidu Glc NAc, (ose terminal de l'oligosaccharide) initialement lié à un lipide polyisoprénoïde fixé à la membrane du réticulum endoplasmique du côté cytoplasme, le dolichol préalablement phosphorylé par l'ATP en dilochole-phosphate Glc3 Man 9 Glc NAc 2- PP-dolichol en présence de dolichol kinase et l'atome d'azote de la fonction amide du résidu accepteur l'asparagine (figure 1) d'une séquence

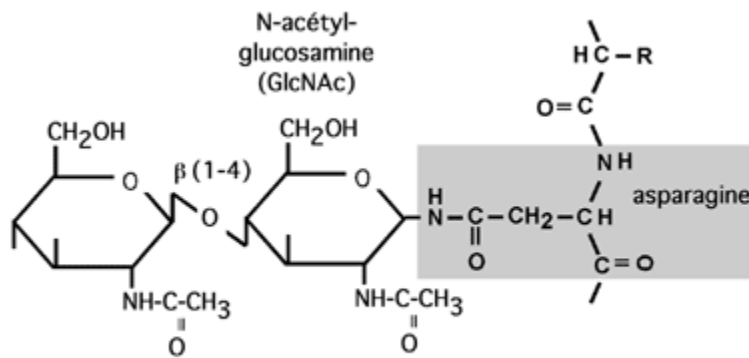
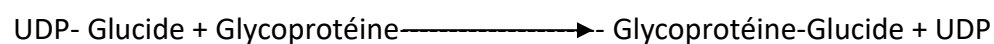
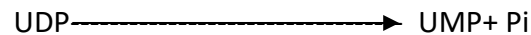


Figure1. Liaison entre l'azote du groupement amide de l'asparagine et le carbone semi-acétalique du résidu N-acétylglucosaminetripeptidique de N-glycosylation, Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr (X étant n'importe quel acide aminé sauf proline) reconnue par l'enzyme membranaire de type glycosyltransférase chargée de catalyser la réaction.

Durant l'élongation de la chaîne polypeptidique, des résidus glucidiques de l'oligosaccharide sont clivés. Des glycosidases libèrent successivement 2 glucoses (glucosidases 1) puis un glucose (glucosidases 2) et un mannose (α -mannosidases 1 - ER Man 1). Cela conduit à la formation de Man₈ GlcNAc₂. Les glycoprotéines sont transférées par des vésicules de transport vers l'appareil de Golgi où se poursuit la maturation de l'oligosaccharide par le clivage et l'élimination de résidus mannose et l'addition séquentielle de d'autres résidus glucidiques. Ces derniers provenant des glucides nucléotides sont acheminés du cytosol au compartiment golgien complexés à la Guanosine diphosphate (GDP), l'Uridine diphosphate (UDP) et la Cytidine monophosphate (CMP). Le transfert du monosaccharide est réalisé par des transférases qui portent le nom du glucide qu'elles conjuguent.



glycosyltransférase



nucléoside diphosphate phosphatase

Les modifications se produisent dans les compartiments golgiens comme suit:

- Dans le compartiment Cis: Les α 1,2 - mannosidases (Golgi Man 1) éliminent trois unités de mannose générant Man 5 Glc NAc 2. Ce dernier conduit à des N-glycanes de type hybride et complexe.

- Dans le compartiment Médian: A ce niveau, le transfert d'un résidu Glc NAc terminal par la Glc NAc transférase 1 et la coupes du mannose par la golgi α -mannosidase2 permettent la formation de Glc NAc 1 Man 3 Glc NAc 2.

-Dans le compartiment Trans: Différentes glycosyltransférases ajoutent séquentielle-ment des résidus d'oses provenant de glucide-nucléotides. Il en résulte des chaînes d'oligosaccharides ramifiées et de longueur variable composées de Glc NAc(N-acétylglucosamine), de galactose(Gal), de fucose(Fuc)etde N-acétylneuraminique présent dans les N-glycoprotéines membranaires ou sécrétées.

Remarque: Lorsque Man9GlcNAc2 est phosphorylé en position 6 de certains résidus de mannose, la maturation des N-glycanes de type complexe et hybride est bloquée mais celle des N-glycanes riches en mannose (oligomannosidique) présents dans les glycoprotéines qui vont rejoindre les lysosomes est engagée.

1.2.2 O-glycosylation

La O-glycosylation est une modification post-traductionnelle. La liaison glycane-protéine implique la fonction alcool du carbone hémiacétalique d'un monosaccharide et l'hydroxyle alcool d'un acide aminé hydroxylé (Acide aminé-Monosaccharide: Ser/Thr - α -GalNAc, Ser/Thr- β -Man, Ser/Thr- β -GlcNAc, Ser- β -Xyl, Ser- β -GlcNAc, Hydroxy-Lys- α -Gal, Hydroxy-Pro- β -L-f Ara, Tyr- α Gal). Les chaines glycanes sont synthétisées par l'ajout, par étape, des glucides issus des glucides nucleotides, catalysé par des glycosyltransférases. Le processus se réalise dans l'appareil de Golgi médian et trans pour la plupart des protéines. La O-glycosylation la plus répandue commence par la N-acétylgalactosamine (GalNAc). La liaison est entre l'atome de carbone hémiacétalique de la N-acétylgalactosamine et l'oxygène de l'hydroxyle de la chaîne latérale d'un acide aminé sérine ou thréonine de chaînes peptidiques(figure2).

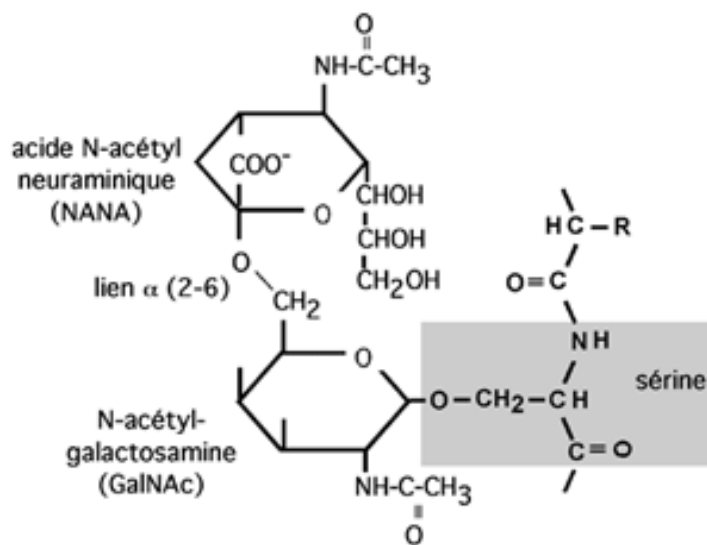


Figure2. Liaison entre l'oxygène du groupement hydroxyle de la sérine et le carbone semi-acétalique du résidu N-acétylgalctosamine

Cette réaction est catalysée par une transférase UDP-GalNAc: protéine α -GalNAc transférase dont l'expression est tissus/cellule spécifique. Contrairement à la N-

glycosylation, aucune séquence d'acides aminés constante n'est identifiée autour des résidus de sérine ou de thréonine glycosylables. L'élongation de cette amorce se fait par l'addition des résidus de galactose, de N-acétylglucosamine, de N-acétylgalactosamine, de fucose et d'acide sialique. Le transfert du monosaccharide est effectué par des transférases telles que les galactosyl-, N-acétylglucosaminyl-, N-acétylgalactosaminyl-, fucosyl-, sialyl-(ou neuraminyl)- transférases. Il existe de nombreuses variations dans la composition en glucides et dans la longueur des chaînes oligosaccharides.

1.3 Structures des chaînes glycaniques

1.3.1 Structures des N-glycanes

Les structures des N-glycanes peuvent varier considérablement entre différentes espèces, les tissus ou les protéines. Elles ont un noyau invariant composé de 2 résidus N-acétylglucosamine et 3 résidus de mannose $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$. Sur les manno-ses terminaux de ce pentasaccharide, des antennes qui sont des chaînes d'oligosaccharides sont fixées. Selon la composition en résidus glucidiques des antennes, il est distingué trois types principaux de N-glycanes: riche en mannose ou oligomannosidique, complexe et hybride ou mixte (figure 3).

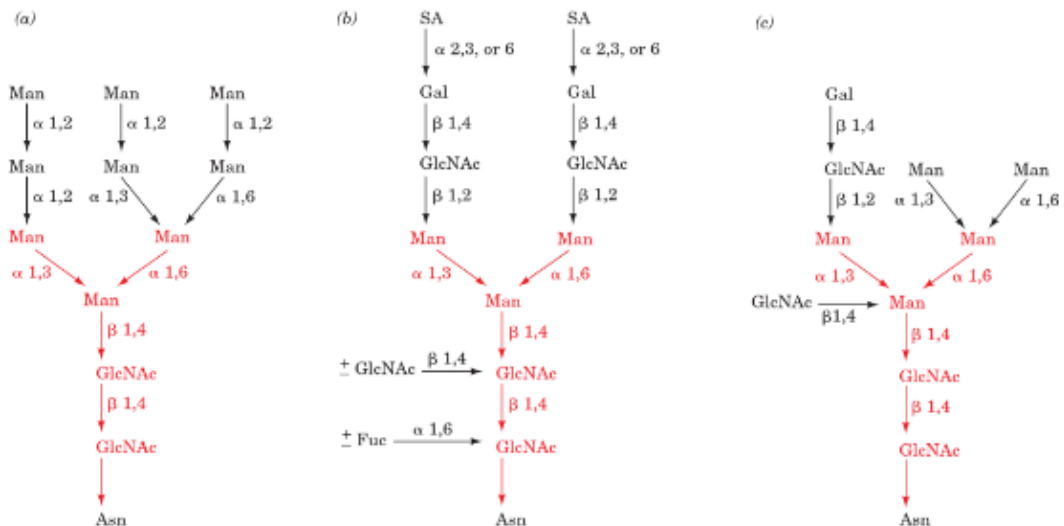


Figure 3. N-glycanes de type oligomannosidique (a), complexe(b) et hybride(c). Le noyau en rouge correspond au pentasaccharide commun à tous les N-glycanes. Les ramifications en noir correspondent aux différentes antennes.

* N-glycanes de type riche en mannose ou oligomannosidique: Ils ont des antennes composées uniquement de résidus d' α -Man. Ils peuvent comporter de 4 à 9 résidus Man.

* N-glycanes de type complexe: Ils sont bi-, tri-, tétra- et penta-antennés. Ils ont des antennes plus ou moins longues constituées de N-acétyllactose Gal β (1-4)-GlcNAc, N-acétylgalactosamine GalNAc, fucose Fuc et acides sialiques.

*N-glycanes de type hybride ou mixte: Ils sont des intermédiaires entre les N-glycanes riche en mannose et complexe. Ils ont des antennes oligomannosidiques au niveau de la branche Man(α 1-6) du noyau pentasaccharidique, et des antennes de type complexe sur la branche Man(α 1-3).

1.3.2 Structures des O-glycanes

Les chaînes glycaniques sont beaucoup plus variées que celles des N-glycoprotéines. Elles sont courtes et constituées le plus souvent de 1,2, voire 3 résidus osidiques. Les O-glycanes sont caractérisées par les noyaux suivants:

Gal β 1-3GalNAc, GlcNAc β 1-6(Gal β 1-3)GalNAc, GlcNAc β 1-3GalNAc, GlcNAc β 1-6(GlcNAc β 1-3)GalNAc, GalNAc α 1-3GalNAc, GlcNAc β 1-6GalNAc, GalNAc α 1-6 GalNAc, Gal α 1-3GalNAc. Les résidus de Gal, GlcNAc et GalNAc forment le noyau GlcNAc- β 1-6-GalNAc et le noyau Gal- β 1-3-(GlcNAc- β 1-6)GalNAc les plus répandus chez la plupart des mammifères. Ils entrent dans la structure chimique des mucines ainsi que celles des glycoprotéines membranaires et sécrétées. L'ensemble des trois oses est le noyau le plus commun des O-glycanes.

1.4. Rôle des glycanes

La partie glycanique des glycoprotéines est très importante. Elle représente à 80% de la molécule. Une quantité de glycanes conséquente permet d'augmenter la solubilité des glycoprotéines. Le nombre de liaisons hydrogène et ionique et les interactions hydrophobes établies entre glycane-glycane et glycane-chaîne peptidique participent au maintien de la conformation tridimensionnelle responsable de la fonction biologique de la molécule. La structure rigidifiée résiste à l'ouverture et au dépliement de l'arrangement spatial de la chaîne peptidique sous l'effet de la chaleur. Les glycanes masquent les sites de clivage par les protéases. Ils permettent à des agents (virus, parasites et bactéries) d'éviter les défenses immunitaires de l'hôte en

masquant certains épitopes ou en modifiant leur conformation. Ils interviennent dans les phénomènes cellulaires de reconnaissance.

1.5 Fonctions de glycoprotéines

Les glycoprotéines existent dans les fluides et dans les cellules dans lesquels elles ont des fonctions précises. Certaines d'entre elles sont douées des activités suivantes:

Fonction (exemple de glycoprotéine)

- Transport (transferrine)
- Défense de l'organisme (heptaglobine)
- Réaction d'oxydation(enzymes microsomales, céruloplasmine)
- Inhibition de protéases (α_2 macroglobuline)
- Adhésion cellulaire (Immunoglobulines, cadhérines, sélectines, intégrines)
- Reconnaissance cellulaire (glycoprotéines des groupes sanguins)
- Récepteurs des protéines (glycoprotéines transmembranaires: récepteurs au glucagon, récepteurs des gonadotropines FSH,TSH et LH), récepteurs aux sécrétines,récepteurs de la somatostatine)

Conclusion

De nombreuses protéines sont des glycoprotéines. Il existe la N-glycosylation et la O-glycosylation.Les chaines oligosaccharidiques sont synthétisées grâce à l'action des glycosidases et des glycosyltransférases. Il existe une très grande diversité de chaines

glycaniques. Ces dernières sont principalement responsables des fonctions biologiques des glycoprotéines.

Bibliographie

1. Benjouad A , Fenouillet E. Réponse immune contre les glycoprotéines d'enveloppe du virus de l'immunodéficence humaine: la glycosylation, bouclier ou talon d'Achille? médecine/sciences 1994; 10: 544-50.
2. Alexandra C. Walls, Youg- Ju Park, M. Alejendra Tortorici , Abigail Wall, Andrew T. Mc Guine, David Weesler. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-COV-2 Spike Glycoprotein. Cellule 2020 ; 181 (2): 281-292.
3. Arnold JN, Wormald MR, Slim R B, Rudd PM , Dwek R.A. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins . Ann Rev Immunol 2007; 25: 21-50.
4. Clausen H, Bennet E P. A family of UDP-Gal NAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyl-transferase control of mucin type O- linked glycosylation. Glycobiology 1996; 6: 635-646.
5. Elbein AD. Inhibitors of the biosynthesis and processing of N-linked oligosaccharide chains. Ann Rev Biochem 1987; 56: 497-534.
6. Fenouillet E. La N-glycosylation de VIH: du modèle expérimental à l'app-

lication thérapeutique. *medecine/sciences* 1993; 9:901-6

7. Hounsell E F, Michael J D, Renouf D V. O-linked protein glycosylation structure and function. *Glycoconj J* 1996; 13: 19-26.

8. Jones J, Krag SS, Betenbaugh M J . Controlling N-linked glycan site occupancy. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1726: 121-37.

9. Kornfeld R, Kornfeld S. Assembly of asparagines-linked oligosaccharides. *Ann Rev Biochem* 1985; 54: 631- 64

10. Moneret-Vautrin D A. Les allergènes alimentaires et leurs modifications par les technologies agroalimentaires. *Rev fr Allergol*, 1997; 37(1): 21-28

11. Stefan Gaunitz, Gabe Nagy, Nicola LB Pohl, Milos V Novotny. Progrès récents dans l'analyse des glycoprotéines complexes. *Ann chim* 2017; 89(1): 389-413

12. Weil, Jacques-Henry,(2009): *Biochimie Générale*. DUNOD, 760 p.

