

LES GLYCOPROTEINES

Une **glycoprotéine** est une protéine portant un groupement de polysaccharides et une chaîne polypeptidique. C'est un hétéroside (composé de plusieurs oses différents) formé d'un motif glucidique fixé de façon covalente à une chaîne polypeptidique. Une glycoprotéine est synthétisée suite à la glycosylation (C'est une réaction enzymatique consistant à lier de façon covalente un glucide à une chaîne peptidique ou une protéine) d'une protéine, qui peut être de deux types : **N-glycosylation** (c'est l'addition d'un oligoside « **N-acétyl-glucosamine** » à un acide aminé **asparagine (Asn)** disponible) et **O-glycosylation** (c'est l'addition de glucides au niveau des résidus **-OH** des acides aminés **sérine** et **thréonine** des chaînes peptidiques) selon l'acide aminé utilisé. Les glycoprotéines ne renferment pas d'**acide uronique** ni des **esters** sulfates dans leur structure. La fraction glucidique peut représenter 5 à 40 % de la molécule.

1. La fraction glucidique

On trouve 4 groupes de glucides :

- Oses : D mannose, D galactose
- 6-désoxyhexoses : L fucose (6 désoxy L galactose)
- Glucosamine et galactosamine souvent acétylées
- Acide N-acétylneuraminique (NANA) souvent terminal qui donne leur caractère acide aux glycoprotéines.
- Enchaînement glucidique souvent ramifié, caractéristique (glycosyl-transférases spécifiques).

2. Glycosylation

Les glycoprotéines sont composées de protéines liées de façon covalente à des sucres, qui peuvent contribuer à leur stabilité, leur adressage, leur solubilité ou faciliter l'adoption d'une structure (ce qui est le cas du trimère d'hémagglutinine du virus de l'influenza, permettant à ce pathogène de fusionner avec la membrane de sa cellule-cible).

Le sucre situé le plus à l'extérieur d'une chaîne glucidique liée à une protéine est souvent l'**acide N-acétylneuraminique**, chargé négativement, qui aide à tenir les protéines éloignées les unes des autres (par répulsion de charges).

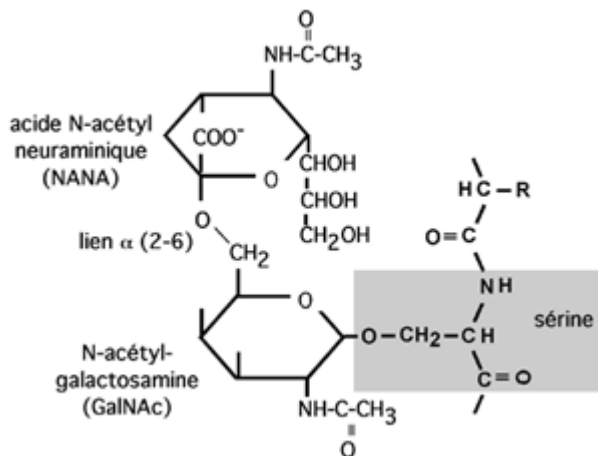
La glycosylation des protéines est présente dans toutes les cellules eucaryotes. Elle se retrouve aussi chez les bactéries, une découverte assez récente d'ailleurs. La majeure partie des glycoprotéines se trouve sur la face externe de la membrane plasmique, avec la partie glycosylée pendouillant dans le milieu extracellulaire; il existe cependant aussi des glycoprotéines intracellulaires, comme les facteurs de transcription SP1 ou YY1 qui sont **O-glycosylés** par le **N-acétylglucosamine**.

Les chaînes glucidiques des glycoprotéines sont dites **liées** en **N** ou en **O** selon leur site d'ancrage.

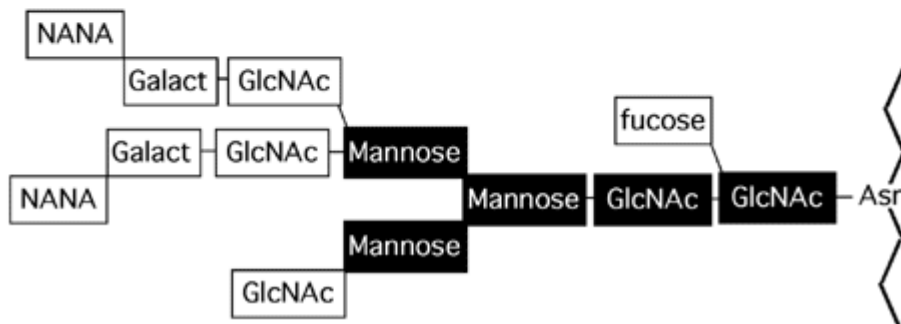
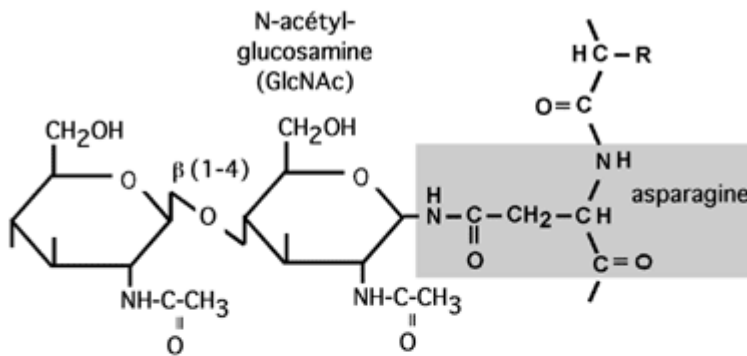
Liées en **O**: sucres ancrés sur l'**oxygène** du groupement **hydroxyle** de la **sérine**, la

thréonine, et l'**hydroxylysine** (dans le collagène).

Le sucre accroché à la sérine ou la thréonine est le **GalNAc**. Le sucre accroché à l'hydroxylysine est le **galactose**.



Liées en **N**: sucres ancrés sur l'**azote** du groupement amide de l'**asparagine**. Le sucre qui contacte l'asparagine est le N-acetylglucosamine (**GlcNAc**).



Les structures liées en **N** ou en **O** sont très différentes. Les chaînes liées en **O** sont plus courtes et plus variables que celles en **N**, et ne contiennent la plupart du temps qu'un, deux ou trois résidus glucidiques. Les chaînes en N peuvent former de véritables arborisations.

Le site d'attachement des chaînes liées en **N** a un consensus **N-X-S (T)**, où **X** peut être n'importe quel acide aminé sauf la proline. Les chaînes liées en **N** contiennent toutes une structure de base consistant en deux **GlcNAc** et trois mannoses; sur cette structure viennent se greffer d'autres glucides.

Selon la nature de ces autres glucides, on divise les arborisations glucidiques liées en **N** en trois familles:

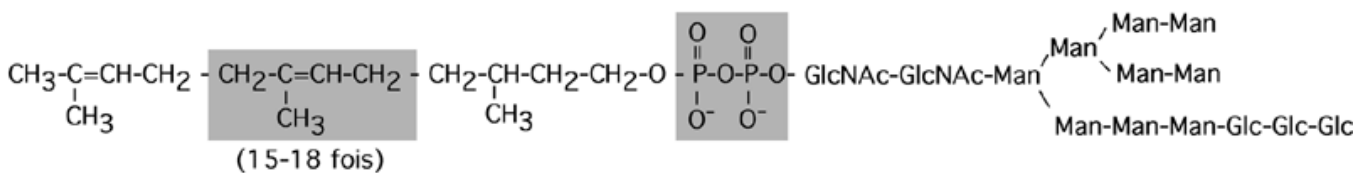
- Type riche en mannose, qui ne contient que des résidus mannose en plus de la structure de base;
- Type hybride, qui contient différents sucres et sucres aminés;
- Type complexe, qui ressemble au type hybride mais contient aussi du **NANA**.

La plupart des protéines sécrétées ou attachées à la membrane plasmique sont glycosylées.

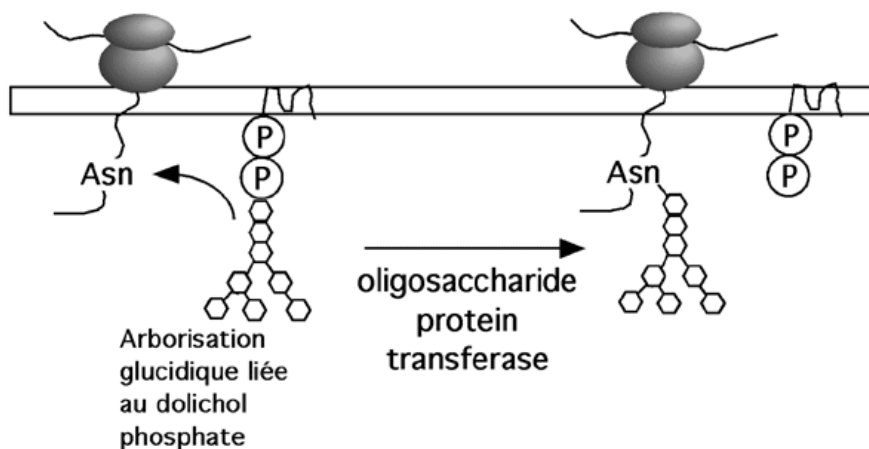
2. 1. Mécanismes de glycosylation des protéines

la glycosylation en **N** commence en même temps que la traduction, dans le lumen du réticulum endoplasmique, et se continue jusque dans le Golgi. L'attachement de sucres en **O** se fait dans le Golgi, grâce à l'action de **glycoprotéines glycosyltransférases**.

Liaison en N: ce type de glycosylation requiert un intermédiaire, le **dolichol phosphate**. Ce polymère hydrophobe est inséré dans la membrane et est relié par un groupe diphosphate au précurseur glucidique de l'arborisation liée en N. (Même si la structure et la composition finale de cette chaîne glucidique change d'une protéine à l'autre, le précurseur est toujours le même).



Lorsque le polypeptide portant un signal N-X-S(T) entre dans la lumière du réticulum endoplasmique, une oligosaccharide protéine transférase décroche la chaîne glucidique du dolichol et la greffe sur l'asparagine-cible.



La chaîne glucidique n'est pas au bout de ses peines, cependant: elle continue d'être modifiée dans le réticulum et dans le Golgi.

On peut inhiber la glycosylation des protéines. La **tunicamycine**, par exemple, est un agent inhibiteur de la **N**-glycosylation. Elle empêche la glycosylation du résidu **Asn** initial. Elle arrête en plus le cycle cellulaire en G1.

Liaison en O: ici, les résidus sont ajoutés un par un (s'il y en a plus d'un). Les sucres ajoutés sont sous forme "activée", c'est à dire liés à un nucléotide, et les glycoprotéines transférases les ajoutent directement sur les acides aminés cibles.

Les groupes sanguins **ABO** résultent d'une glycosylation effectuée avec les mêmes enzymes que pour la **O**-glycosylation, même s'ils ne sont pas toujours associés à des protéines. Ils viennent de ce que trois conformations possibles d'un oligosaccharide greffé sur une protéine membranaire des globules rouges donnent naissance à trois antigènes: l'antigène **H** (ou **O**), l'antigène **A** et l'antigène **B**.

2. 2. Glycosylation et infection

Beaucoup de virus et d'autres agents pathogènes ont évolué de façon à reconnaître les sucres présents à la surface des cellules et s'en servent comme points d'arrimage.

- Le virus **VIH** entrent dans les cellules du système immunitaire en s'attachant à des récepteurs tels CXCR4 et CXCR5, qui sont des glycoprotéines.
- La glycoprotéine membranaire Dystroglycan est une composante du complexe de la dystrophine. Deux protéines sont issues du gène de dystroglycan (suite à une maturation enzymatique): a-DG et b-DG. Le a-DG présent sur les cellules de Schwann est le récepteur de **Mycobacterium leprae**, ainsi que des arénavirus (causant des fièvres hémorragiques, telle la fièvre de Lhassa).
- Les **rhinovirus** (qui causent le rhume) utilisent la glycoprotéine ICAM-1 comme point d'entrée.
- Le virus de la **rage** se lie à la glycoprotéine N-CAM.
- L'agent malarial **Plasmodium vivax** utilise le récepteur de l'interleukine 8 pour entrer dans les érythrocytes.
- **Plasmodium falciparum**, lui, utilise les sucres portés par la glycophorine à la surface des érythrocytes. G. La glycophorine sert aussi de point d'entrée pour le virus de l'influenza. (Les sucres de la glycophorine contribuent à établir le système de groupe sanguin dit MNS:ce sont des antigènes propres à l'être humain mais attaqués par le système immunitaire d'autres animaux).

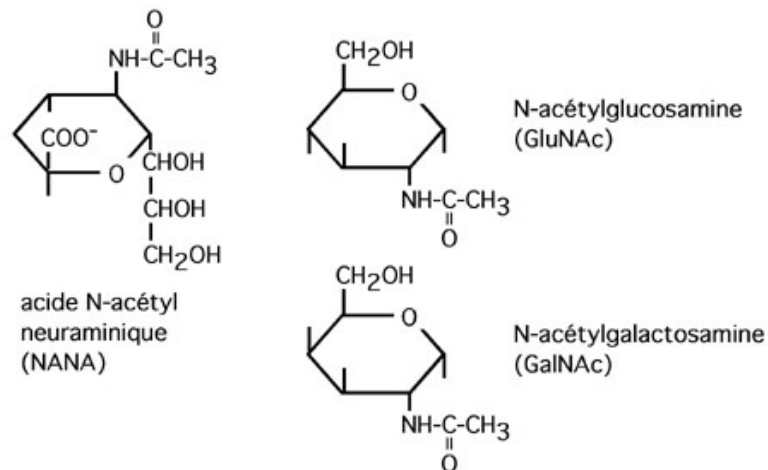
3. Rôle biologique des fractions glucidiques

- Elles permettent la reconnaissance spécifique par d'autres protéines comme les lectines.
- Elles interviennent dans l'interaction cellule-cellule : contact, transfert d'information, ...
- Elles influencent le repliement des protéines.
- Elles protègent les protéines contre les protéases.
- La spécificité des groupes sanguins dépend de la fraction glucidique des glycoprotéines des globules rouges.

4. Les principales glycoprotéines

- Les hormones hypophysaires : LH et FSH.
- Les glycoprotéines du plasma : Orosomucoïdes, haptoglobine.
- Les glycoprotéines du blanc d'oeuf : ovalbumine.
- Les glycoprotéines végétales ou lectines, sont des réactifs utilisés pour leurs propriétés d'agglutination des globules rouges, leurs propriétés mitogènes, etc.

5. Quelques sucres fréquemment retrouvés dans les modifications post-traductionnelles



Référence :

- Wikipédia
- Université de Sherbrooke