

# Glycoprotéines

Glycoprotéines = **protéines + oses**

Le nombre d'oses dans une glycoprotéine est très inférieur par rapport à celui des acides aminés.

**Oses : Man, Gal, L-Fuc, GlcNAc, GalNAc et NANA.**

*Fuc = L-fucose = L-6-désoxygalactose*

*NANA = acide N acétylneuraminique (type d'acide sialique)*

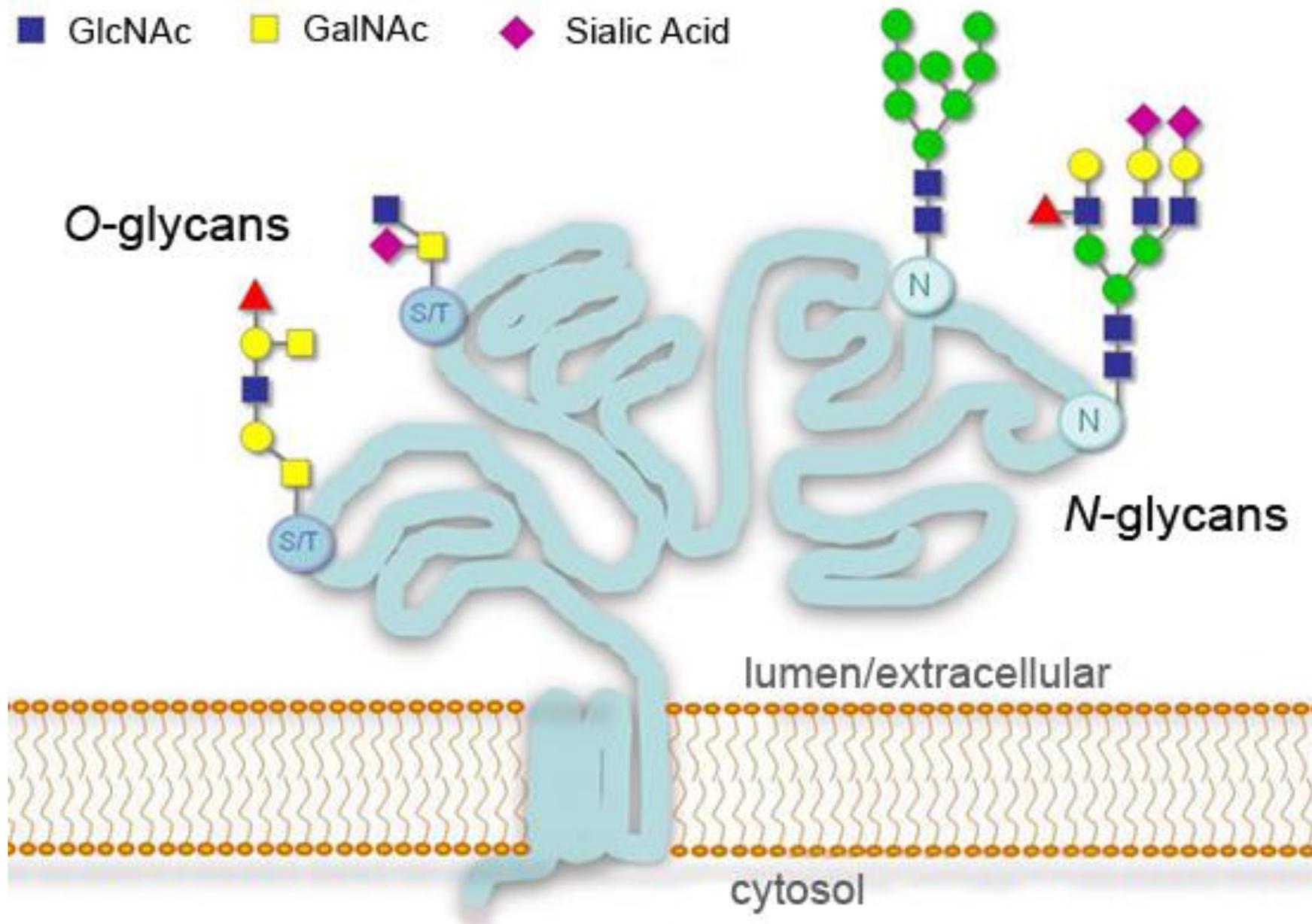
*Le NANA est l'ose terminal, en général, des glycoprotéines N et O-liées.*

*Le glucose n'existe pas dans une protéine mature.*

**Types de glycoprotéines :**

- Glycoprotéines N-liées.
- Glycoprotéines O-liées.
- Protéines ancrées par GPI (glycosylphosphatidylinositol).

- Mannose
- Galactose
- ▲ Fucose
- GlcNAc
- GalNAc
- ◆ Sialic Acid

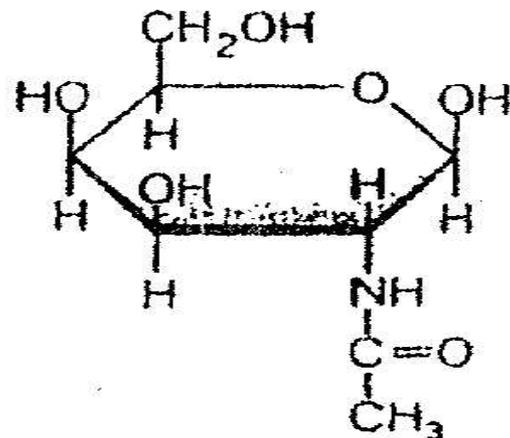
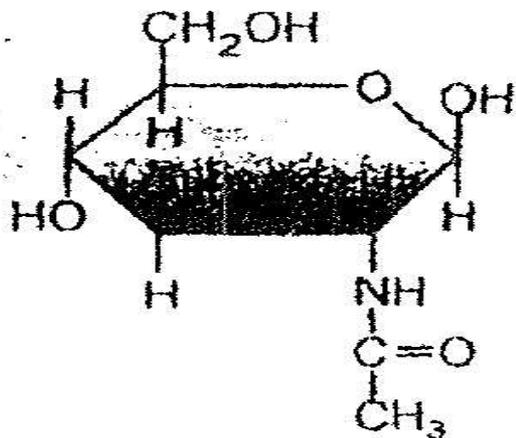
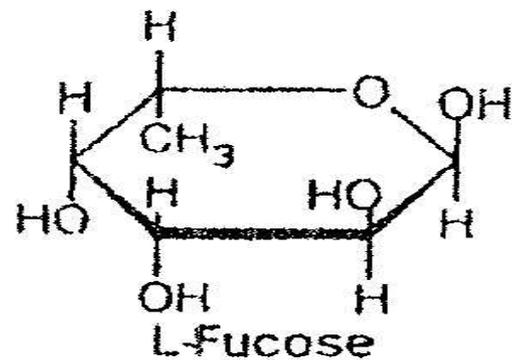
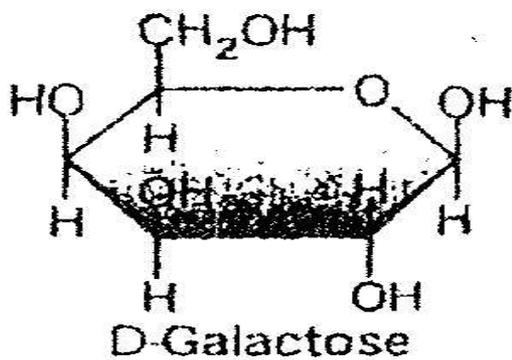
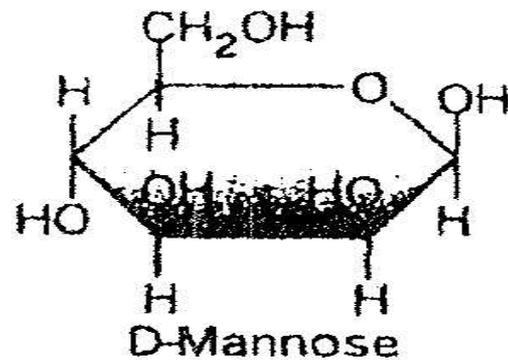
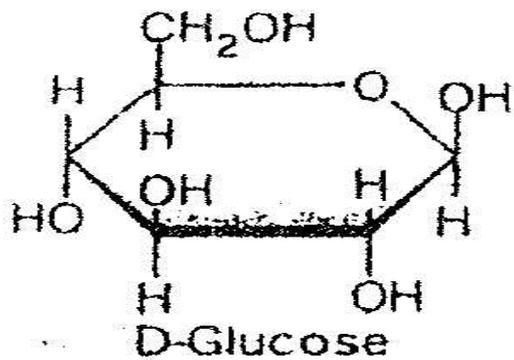


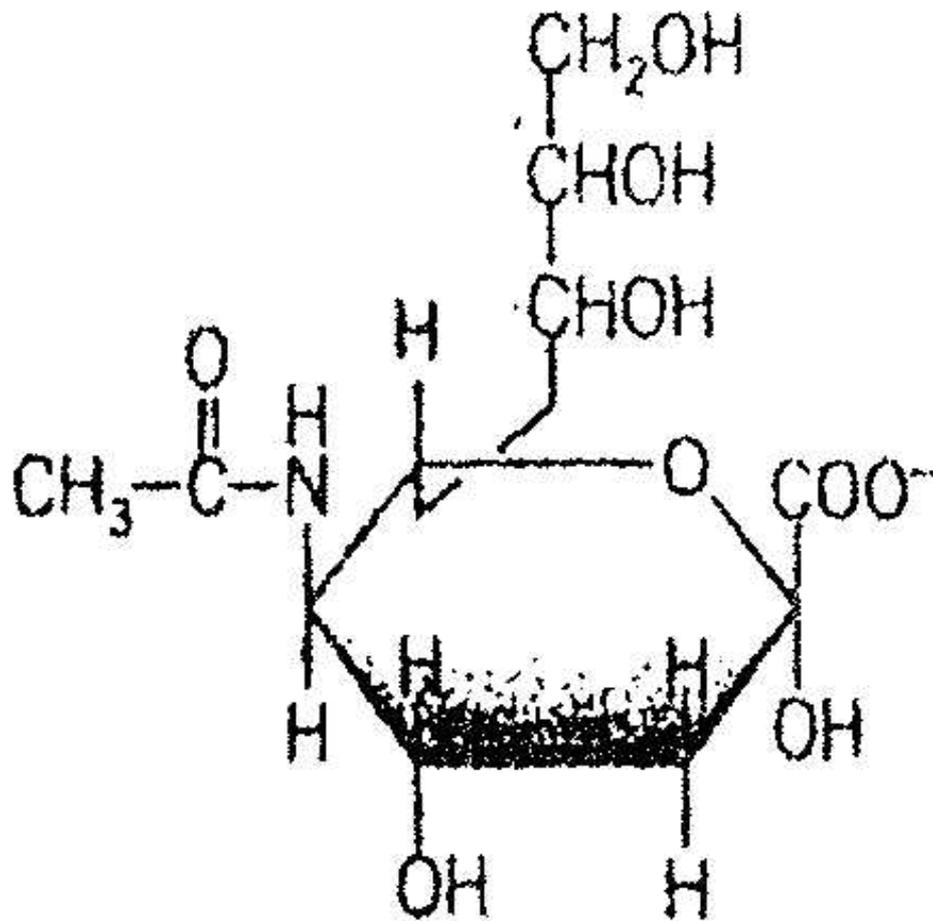
O-glycans

N-glycans

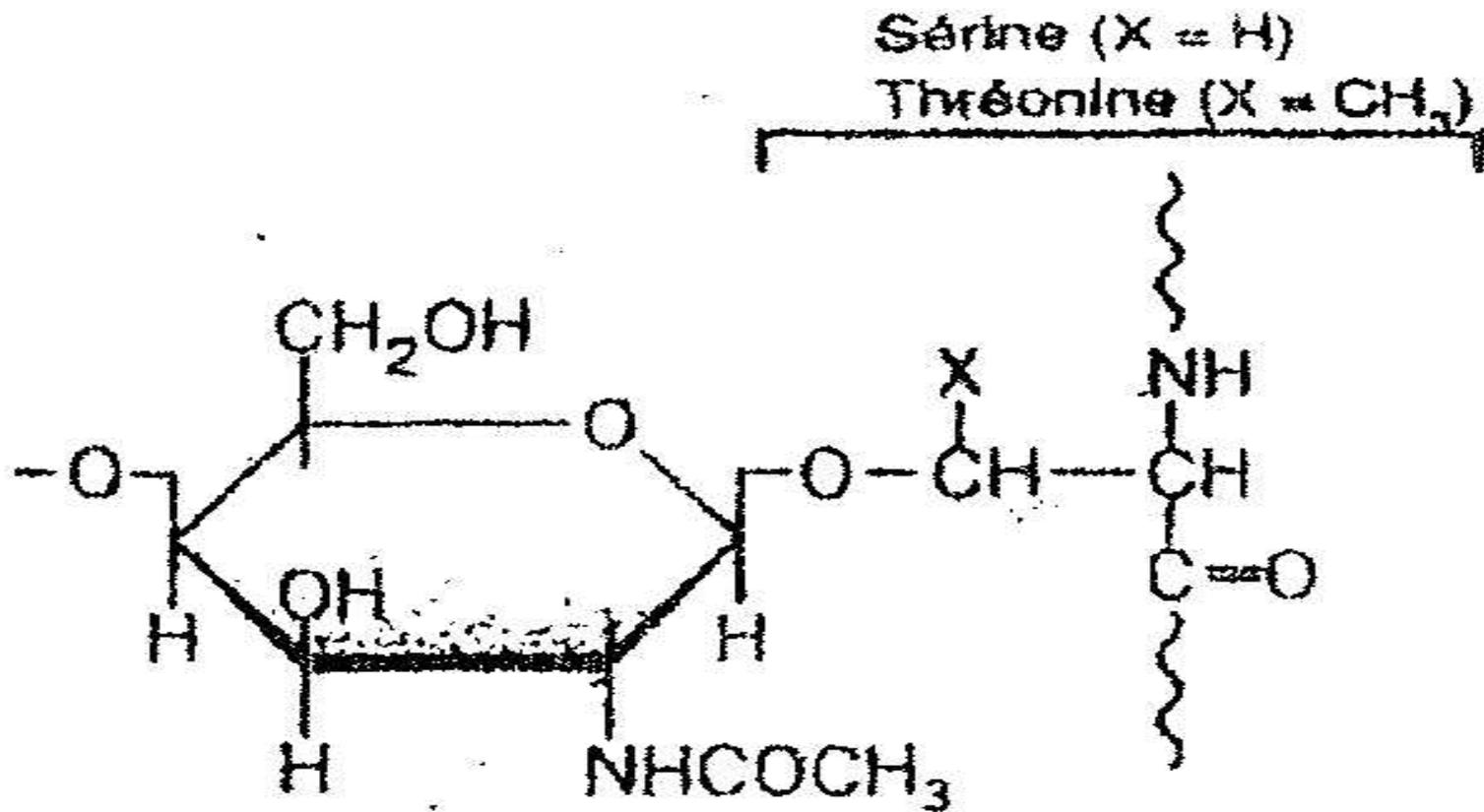
lumen/extracellular

cytosol





Acide *N*-acétylneuraminique  
(acide sialique)



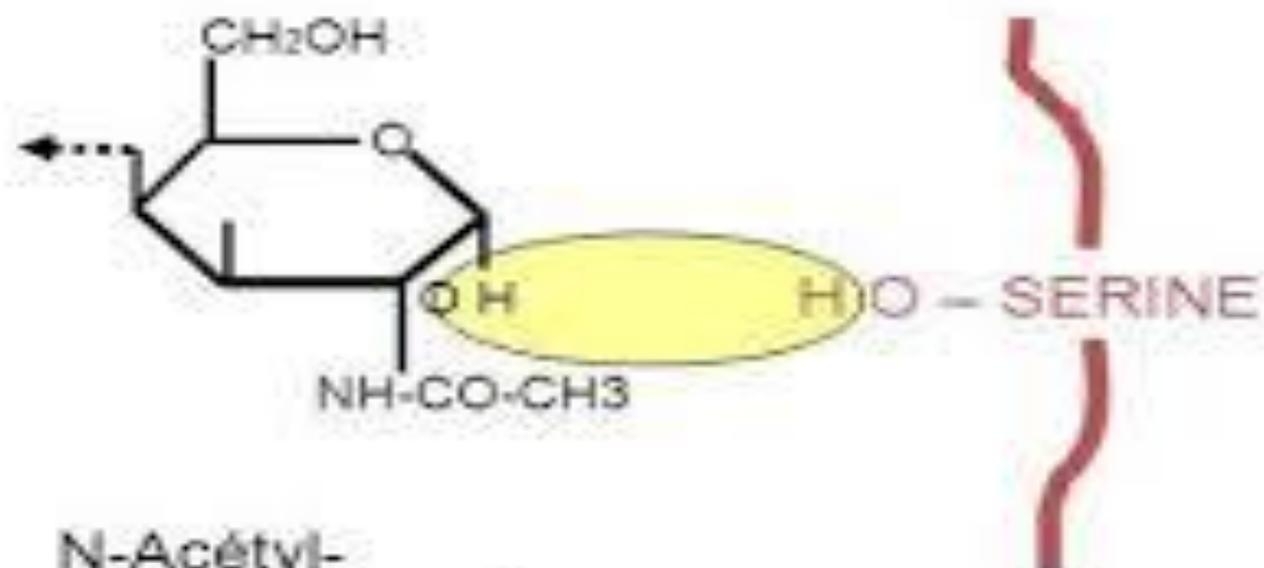
**N-acétylgalactosamine**

**Glycoprotéine O-liée :**

aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>.....**Ser/Thr-Gal/GalNAc**

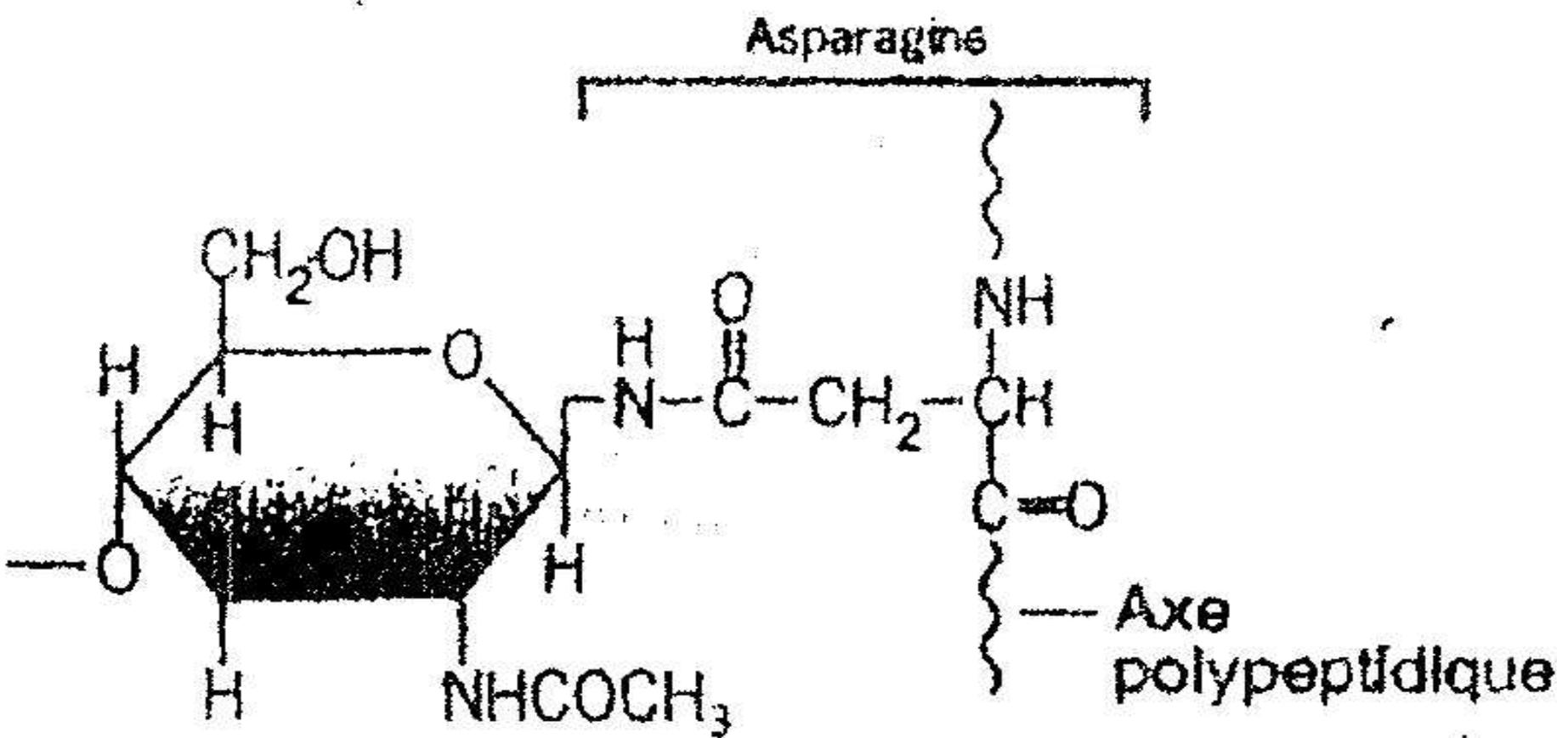
**/ = ou**

## LIAISON O - OSIDIQUE



N-Acetyl-  
D-Galactosamine

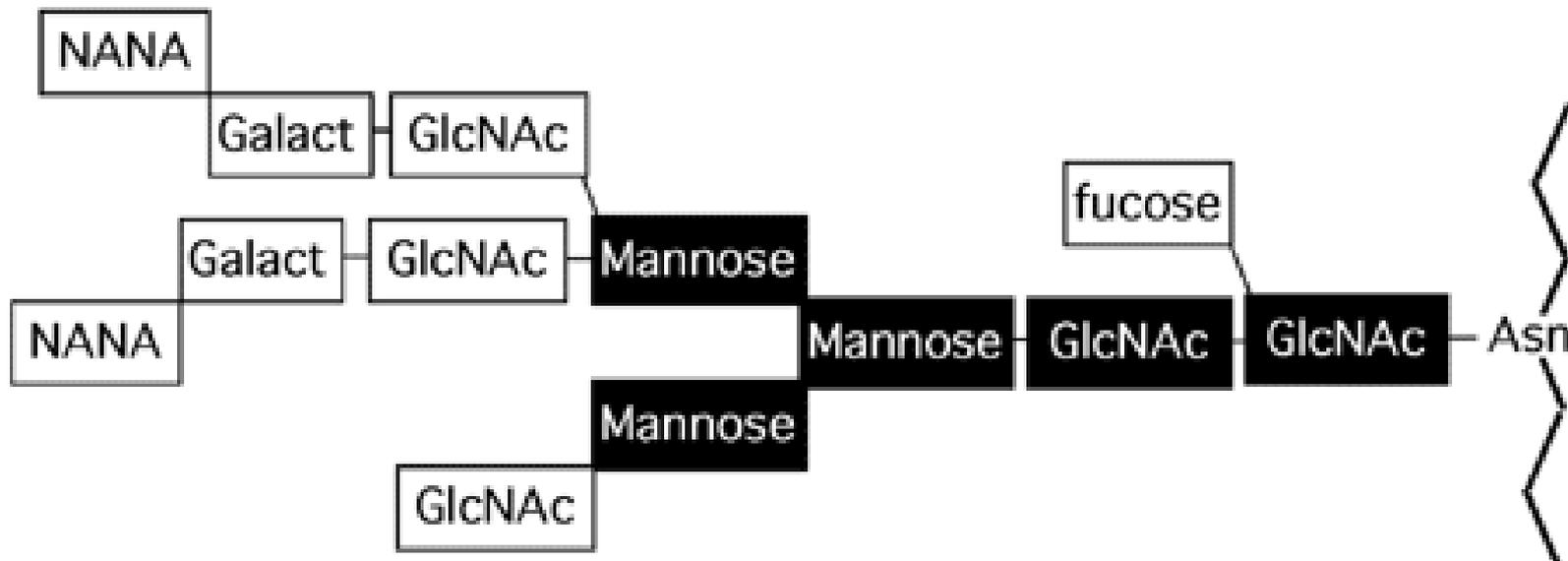
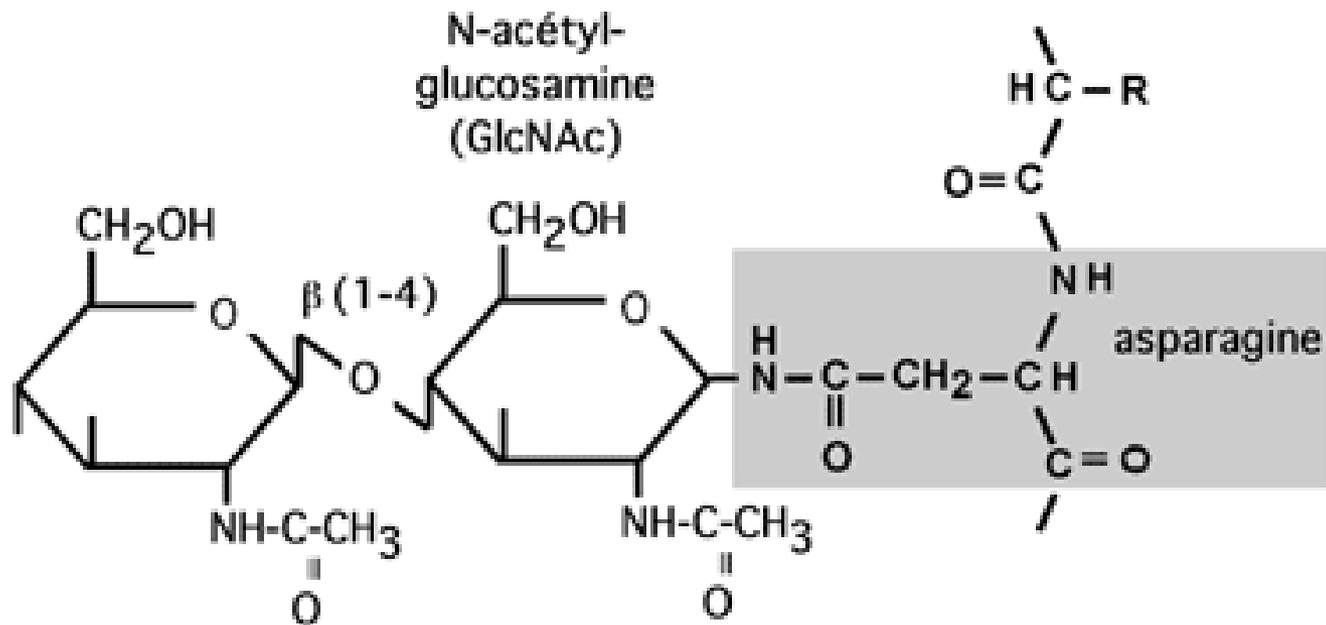
Acide aminé  
à fonction alcool:  
Sérine, Thréonine  
(appartenant à une  
chaîne protéique)



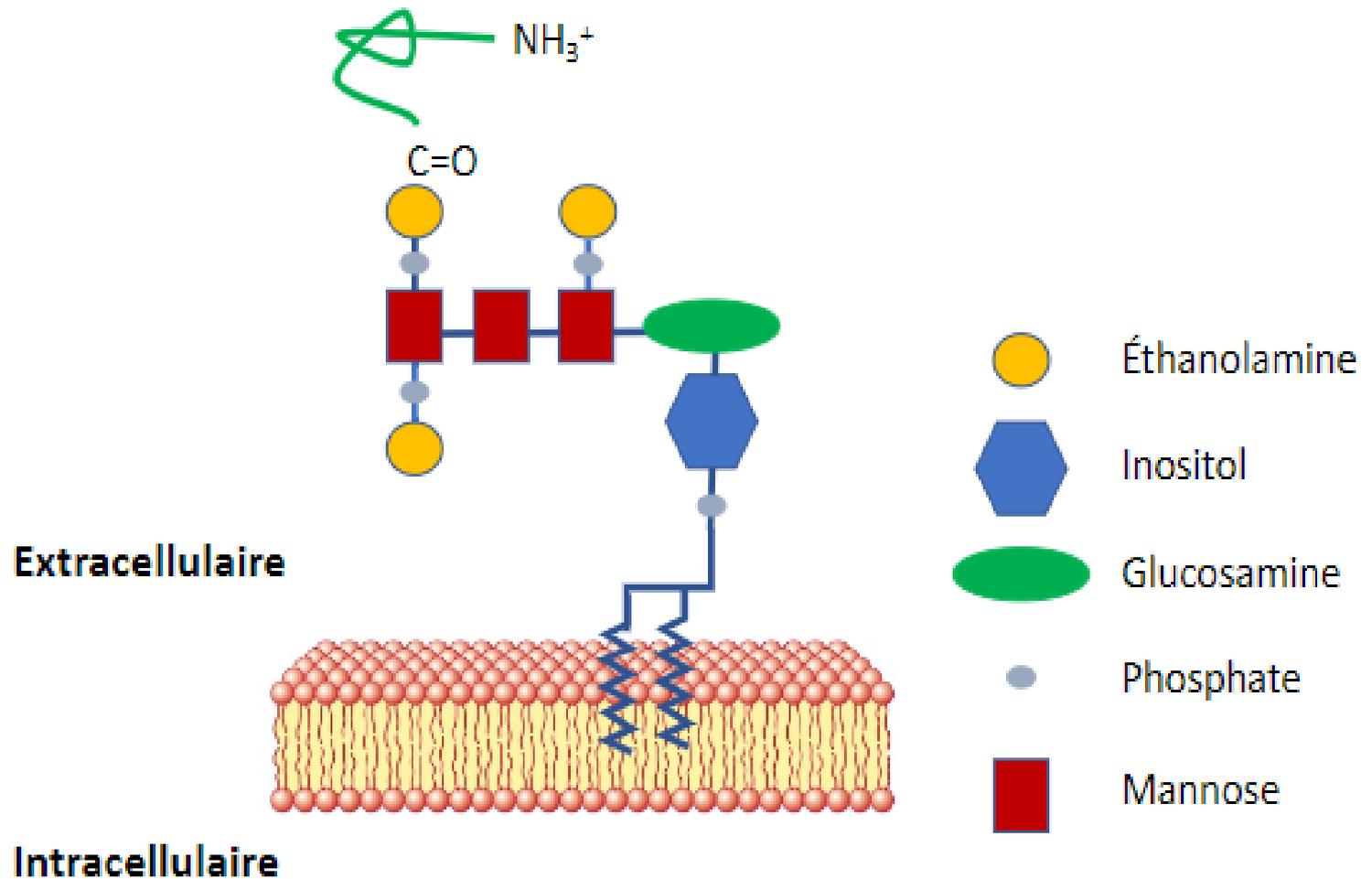
**Glycoprotéine N-liée :** aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>.....Asn-GlcNAc.....

**Asn-X-Ser/Thr (séquence consensus)**

(X = n'importe quel acide aminé sauf Aspartate, Glutamate ou Proline)



Ancrage protéique par un **G**lycosyl**P**hosphatidyl**I**nositol (GPI) :



**Protéine ancrée par GPI**

Le **début de traduction** de l'ARNm se fait toujours au niveau d'un **ribosome libre**. Si les premiers acides aminés synthétisés représentent la **séquence signal**, la suite de la traduction de cet ARNm aura lieu au niveau du **REG** (réticulum endoplasmique rugueux).

**ARNm + ribosome libre** : protéine intracellulaire

**ARNm + REG** : protéine membranaire ou extracellulaire.

*Lorsqu'une protéine est synthétisée au niveau du REG, elle doit obligatoirement passer par l'appareil de Golgi.*

**Séquence signal** : 20 à 30 acides aminés hydrophobes. Elle représente la séquence pré dans une préprotéine.

**En général**, *les glycoprotéines sont membranaires ou extracellulaires.*

| UDP                     | GDP     | CMP            |
|-------------------------|---------|----------------|
| N-Acétylgalactosamine   | Fucose  | Acide sialique |
| N-Acétylglucosamine     | Mannose |                |
| Acide N-acétylmuramique |         |                |
| Galactose               |         |                |
| Glucose                 |         |                |
| Acide glucuronique      |         |                |
| Xylose                  |         |                |

Avant qu'un ose ne soit ajouté dans une chaîne glycannique, il doit être activé par un **nucléotide** (UDP, GDP ou CMP). Le CMP (cytidine monophosphate) active le NANA.

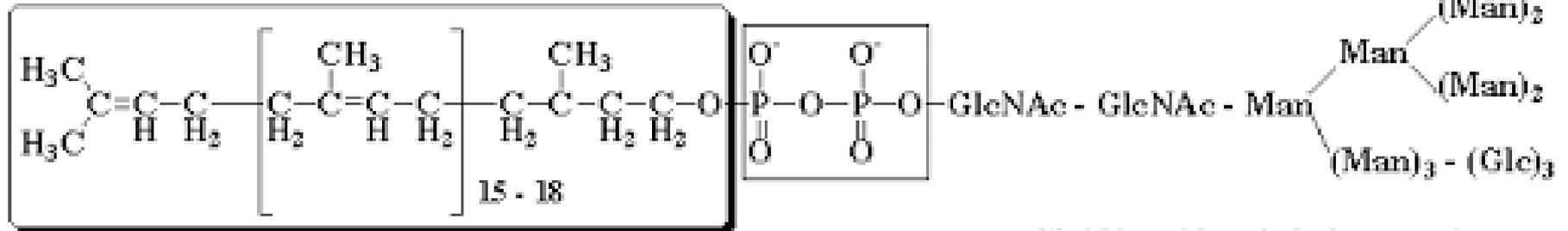
# Synthèse de la glycoprotéine N-liée

- **Synthèse du précurseur oligosaccharidique** sur le dolichol phosphate. *Chaque ose de ce précurseur est synthétisé par une glycosyltransférase spécifique.*
- **Transfert de ce précurseur sur la protéine naissante** (étape co-traductionnelle).
- **Maturation** : élimination et/ou ajout d'oses (étape posttraductionnelle).

REG + Appareil de Golgi : **Glycosidases + Glycosyltransférases**

*Le passage de la protéine synthétisée d'un compartiment de Golgi à un autre se fait grâce aux vésicules golgiennes.*

## dolichol

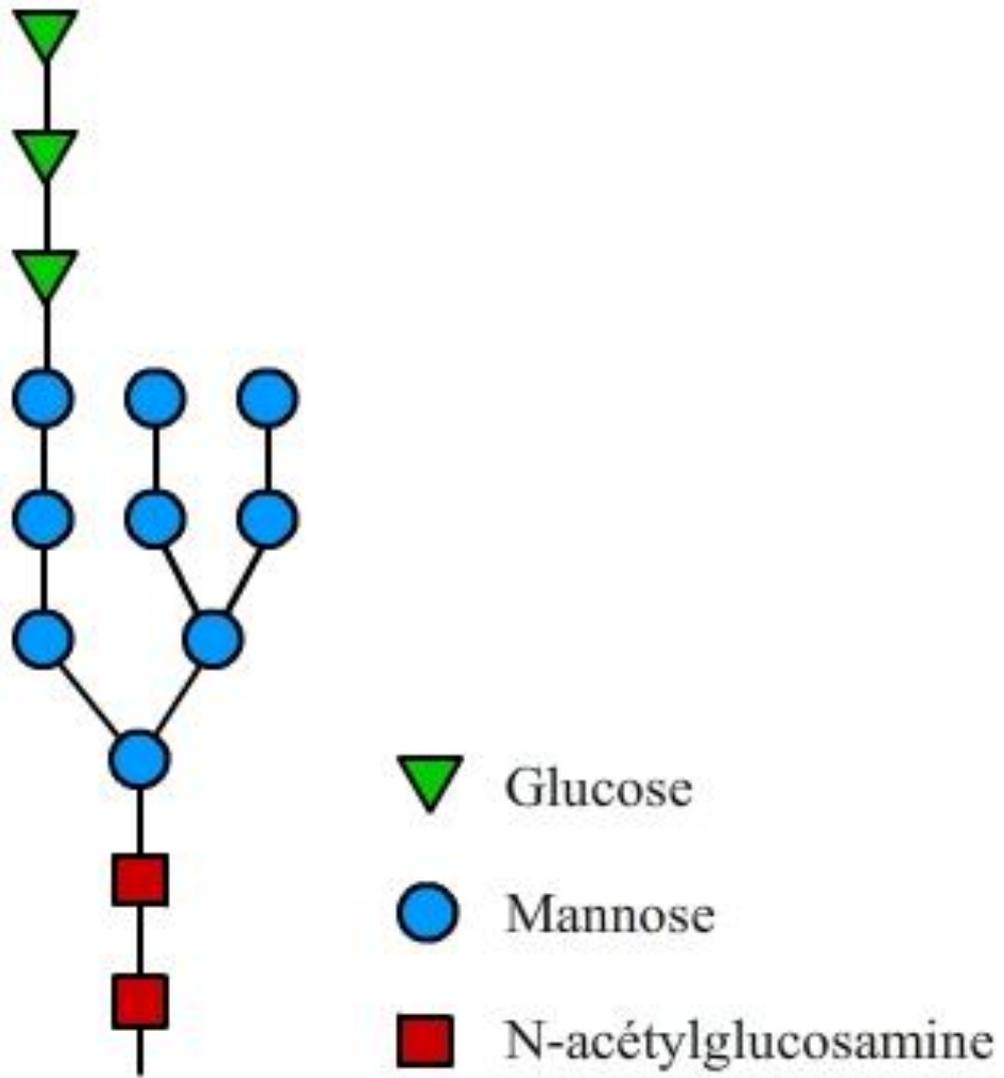


*E. Jaspard (2005)*

GlcNAc : N-acétyl glucosamine

Man : mannose

Glc : glucose



**Précurseur oligosaccharidique**

**Selon la maturation, il existe 3 types:**

*-Glycoprotéine N-liée riche en mannose* : il y a aucun ajout d'oses.

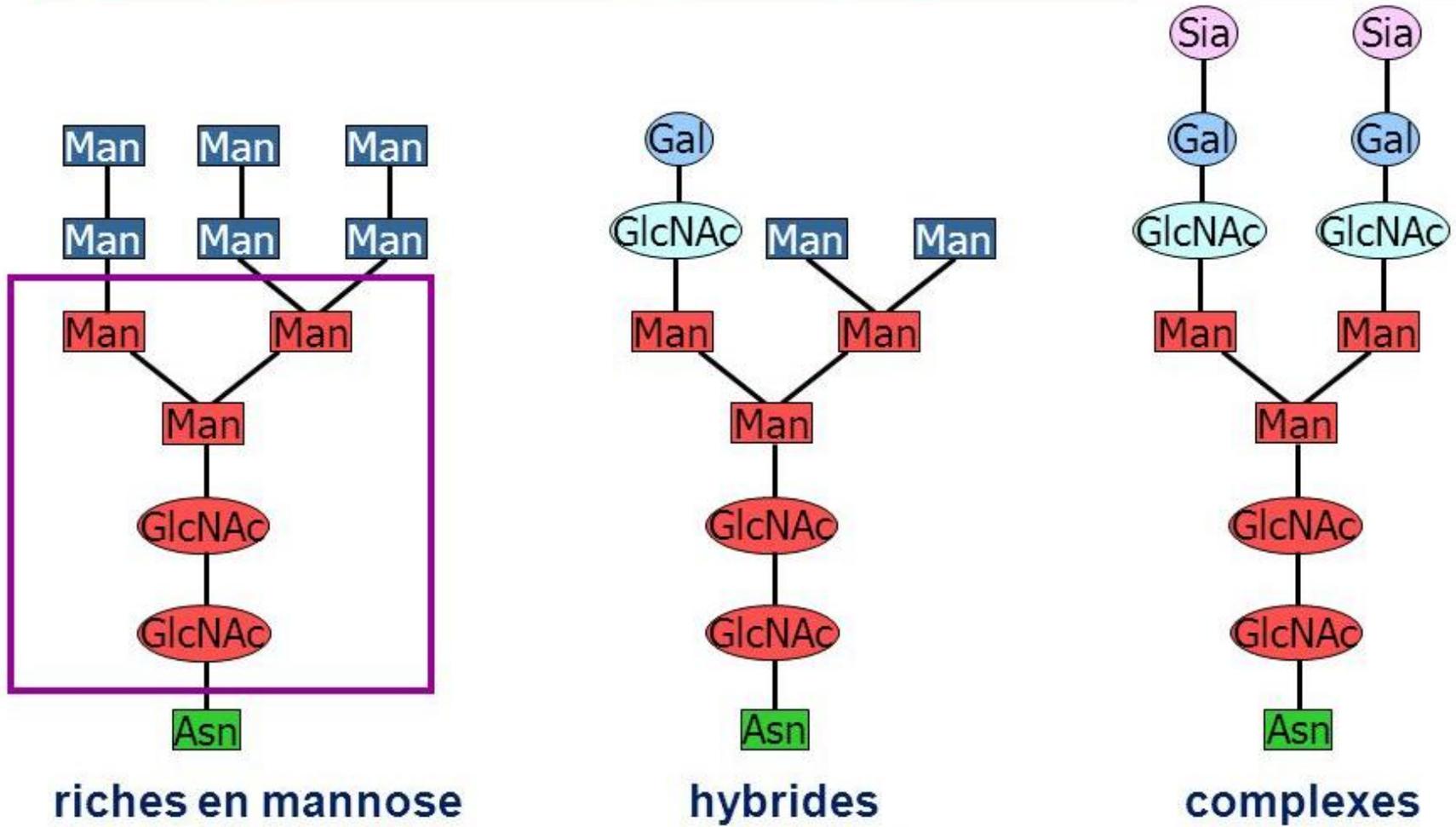
*-Glycoprotéine N-liée hybride* :

2 GlcNAc, Man>3, Fuc, Gal, GalNAc...

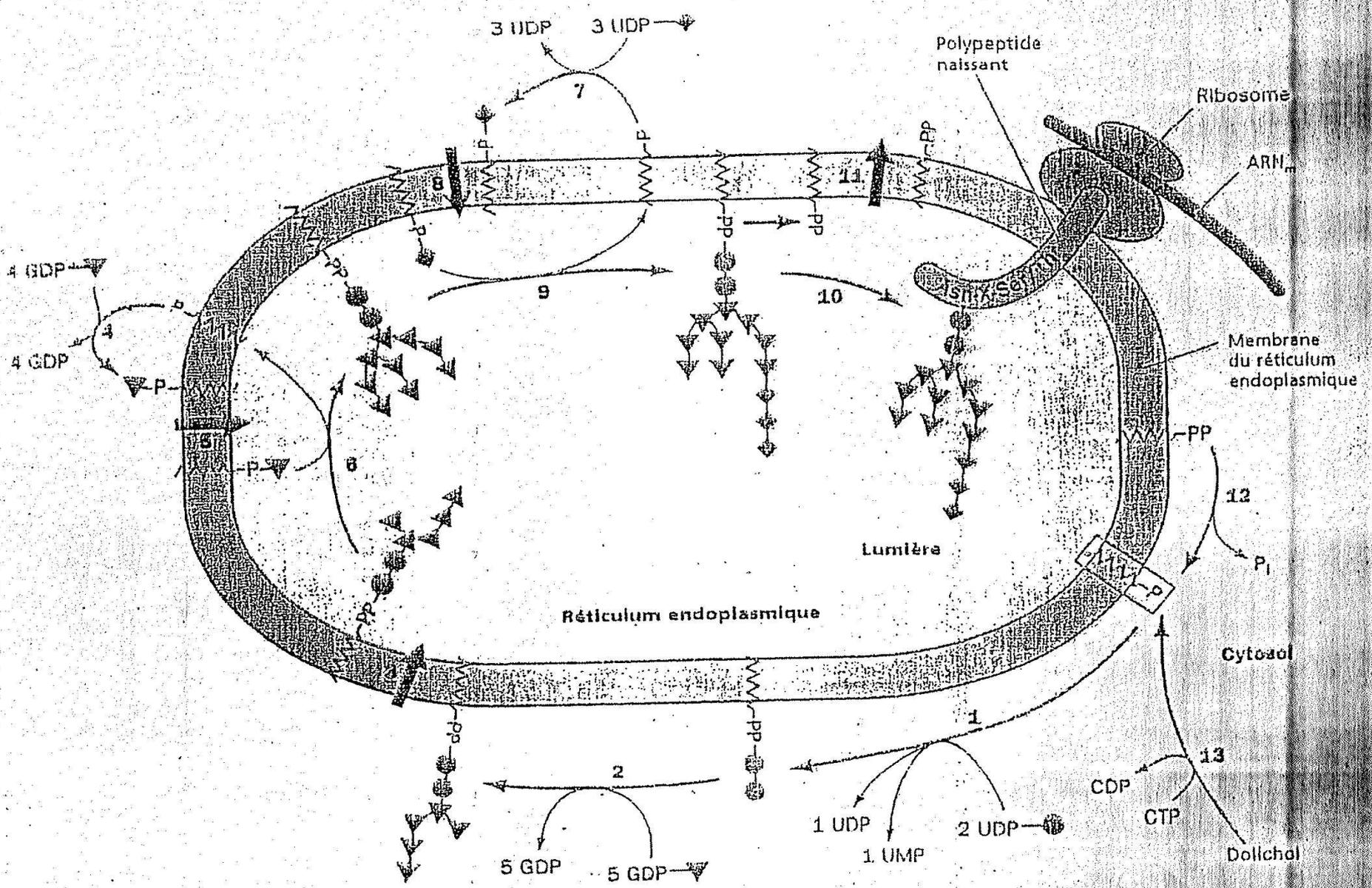
*-Glycoprotéine N-liée complexe* :

2 GlcNAc, 3Man...

Il y a 3 types de chaînes N-glycosidiques, avec un noyau constant



Toutes les glycoprotéines N-liées possèdent en commun le **noyau pentasaccharidique** : 2 GlcNAc + 3Man.

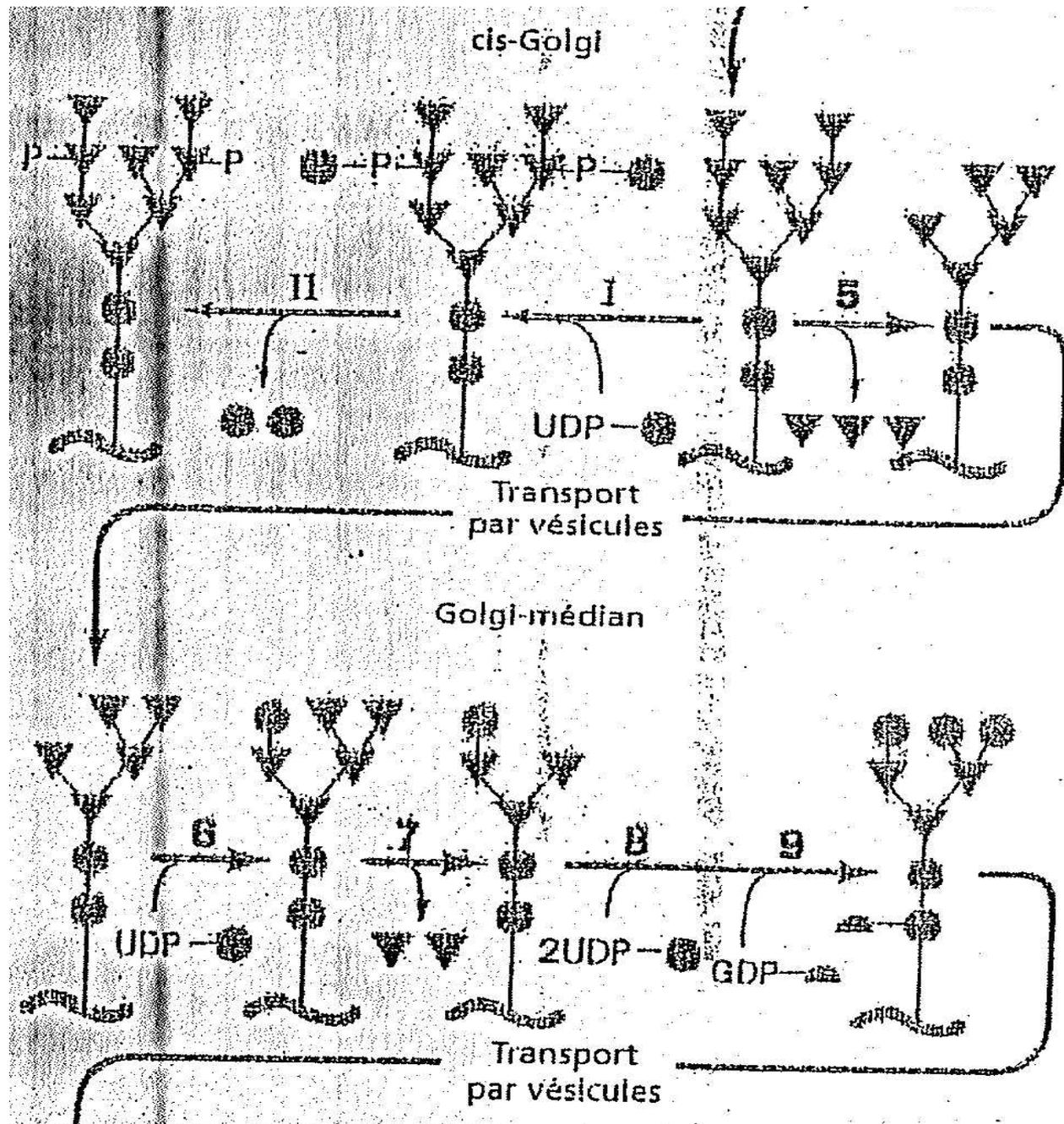


⊕ = Glucose  
 ⊕ = N-Acétylglucosamine (NAG)

▽ = Mannose  
 ~~~~~-P = Dolichol phosphate

**FIGURE 21-15. Biosynthèse d'un dolichol-PP-oligosaccharide:**

- (1) Additions de *N*-acétylglucosamine-1-phosphate et d'une autre *N*-acétylglucosamine au dolichol-P.
- (2) Additions de cinq résidus mannosyls à partir de GDP-mannose, catalysées par cinq mannosyltransférases distinctes.
- (3) Translocation du dolichol-PP-(*N*-acétylglucosamine)<sub>2</sub>(mannose)<sub>3</sub> dans la lumière du réticulum endoplasmique.
- (4) Synthèse cytosolique de dolichol-P-mannose à partir de GDP-mannose et de dolichol-P.
- (5) Translocation du dolichol-P-mannose dans la lumière du réticulum endoplasmique.
- (6) Additions de quatre résidus mannosyls à partir de dolichol-P-mannose catalysées par quatre mannosyltransférases différentes.
- (7) Synthèse cytosolique de dolichol-P-glucose à partir d'UDPG et de dolichol-P.
- (8) Translocation du dolichol-P-glucose dans la lumière du réticulum endoplasmique.
- (9) Additions de trois résidus glucosyls à partir de dolichol-P-glucose.
- (10) Transfert de l'oligosaccharide porté par le dolichol-PP sur un résidu Asn de la chaîne polypeptidique dans la séquence Asn-X-Ser/Thr, avec régénération de dolichol-PP.
- (11) Translocation du dolichol-PP sur le côté cytosolique de la membrane du réticulum endoplasmique.
- (12) Hydrolyse du dolichol-PP en dolichol-P.
- (13) Le dolichol-P peut se former aussi par phosphorylation du dolichol par le CTP.



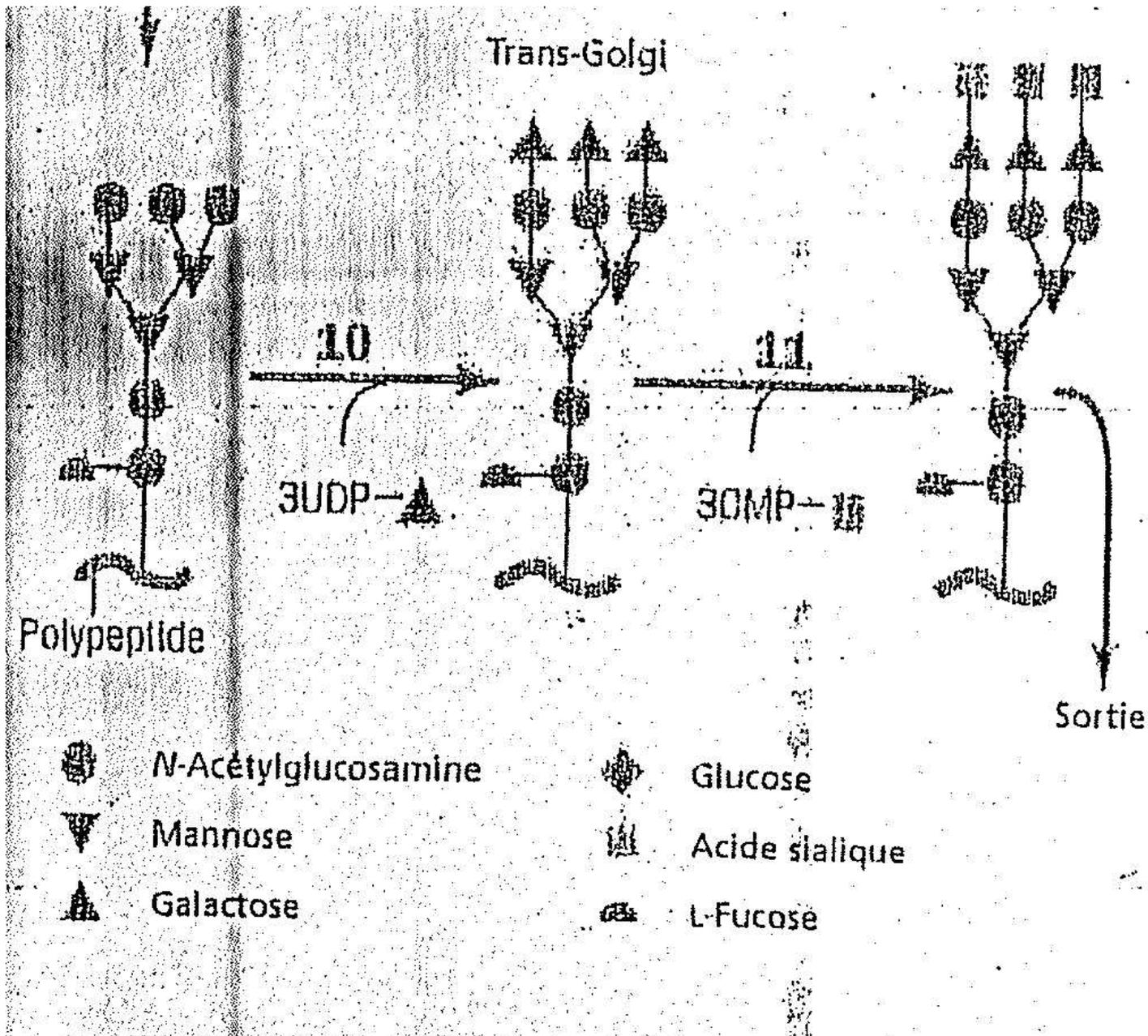
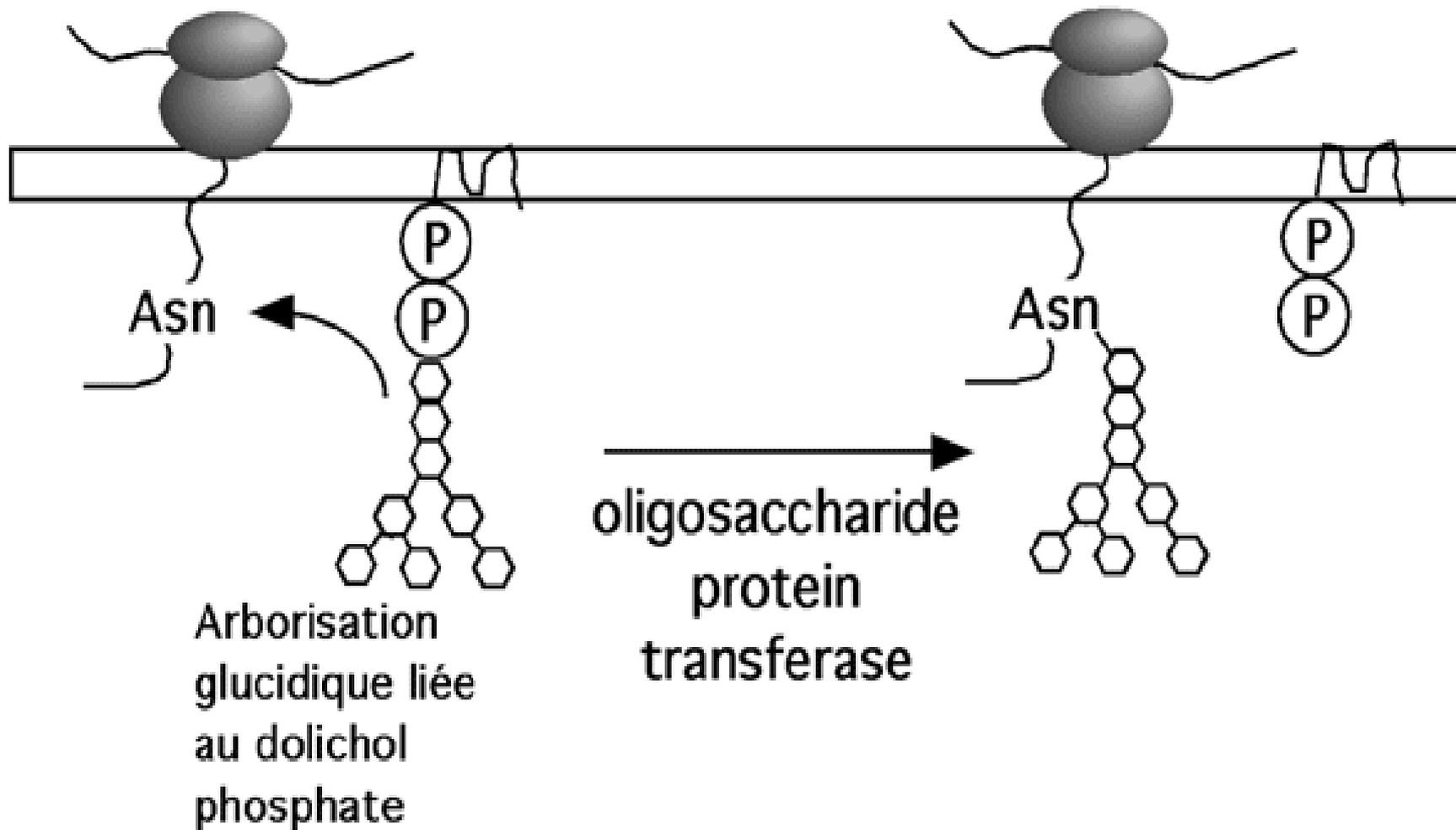
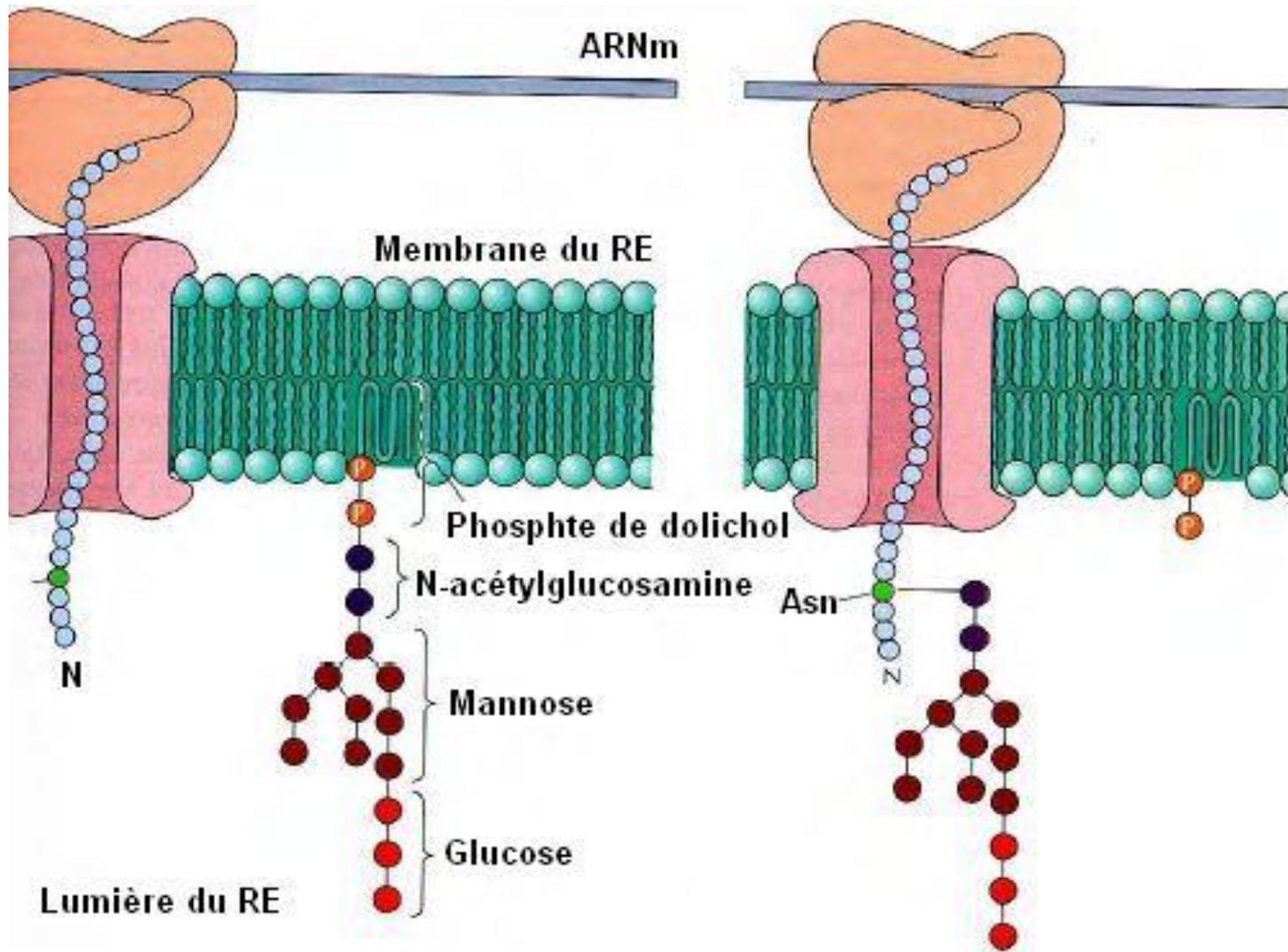


FIGURE 21-16. Représentation schématique de la maturation de l'oligosaccharide sur la glycoprotéine nouvellement synthétisée du virus de la maladie vésiculaire. Les réactions sont catalysées par: (1) l'oligosaccharide transférase membranaire, (2) l' $\alpha$ -glucosidase I, (3) l' $\alpha$ -glucosidase II, (4) l' $\alpha$ -1,2-mannosidase du RE, (5) l' $\alpha$ -mannosidase I du Golgi, (6) la *N*-acétylglucosaminyltransférase I, (7) l' $\alpha$ -mannosidase II du Golgi, (8) la *N*-acétylglucosaminyltransférase II, (9) la fucosyltransférase, (10) la galactosyltransférase et (11) la sialyltransférase. Les protéines lysosomiales sont modifiées par (I) la *N*-acétylglucosaminyl phosphotransférase et (II) la *N*-acétylglucosamine-1-phosphodiester  $\alpha$ -*N*-acétylglucosaminidase. Le transfert des intermédiaires entre les différents compartiments subcellulaires est assuré par des vésicules membranaires (Fig. 21-17). [Modifié d'après Kornfeld, R. and Kornfeld, S., *Annu. Rev. Biochem.* 54, 640 (1985).]



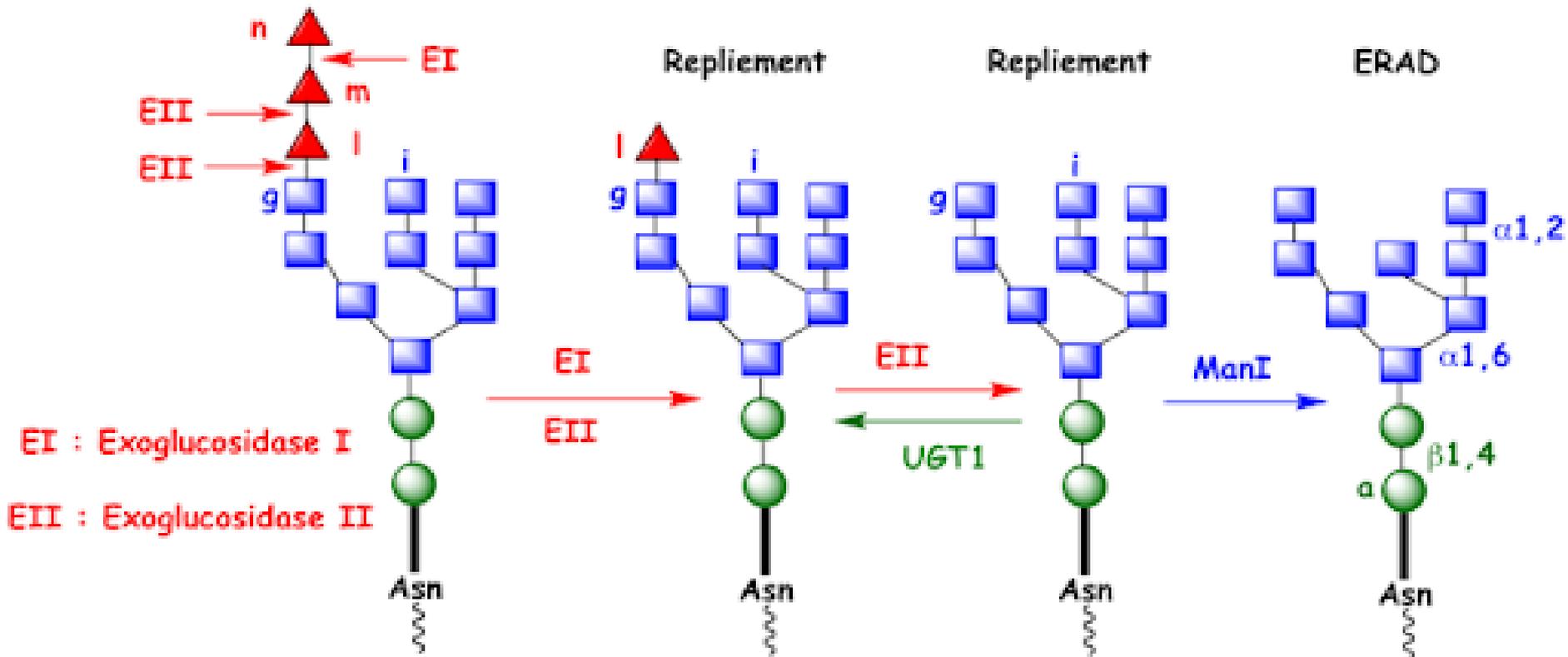


**Protéines. N-glycosylation co-translationnelle sur l'asparagine**

*Biologie moléculaire de la cellule*

تكوين

▲ glucose    ■ mannose    ● N-acétylglucosamine



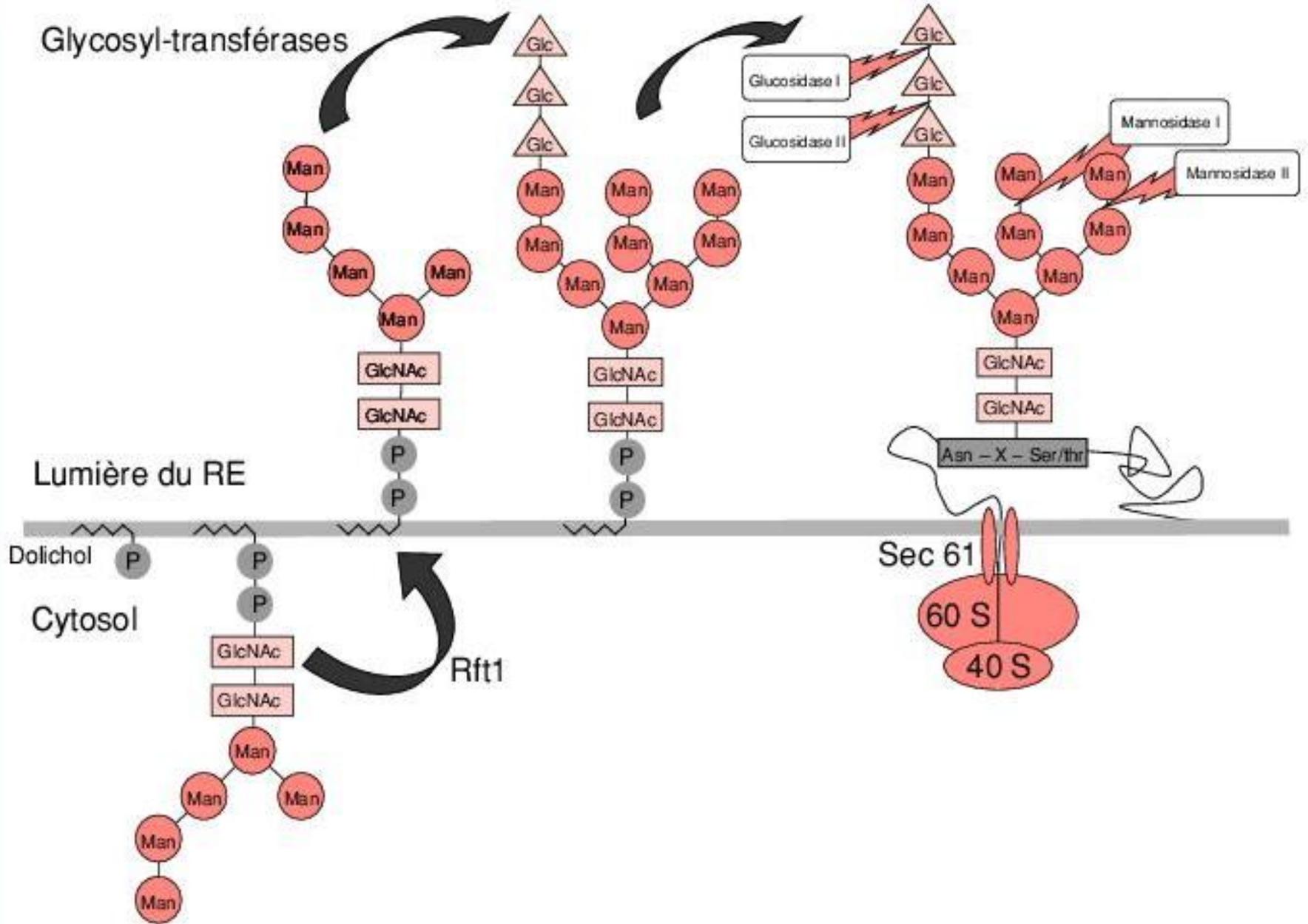
EI : Exoglucosidase I  
EII : Exoglucosidase II

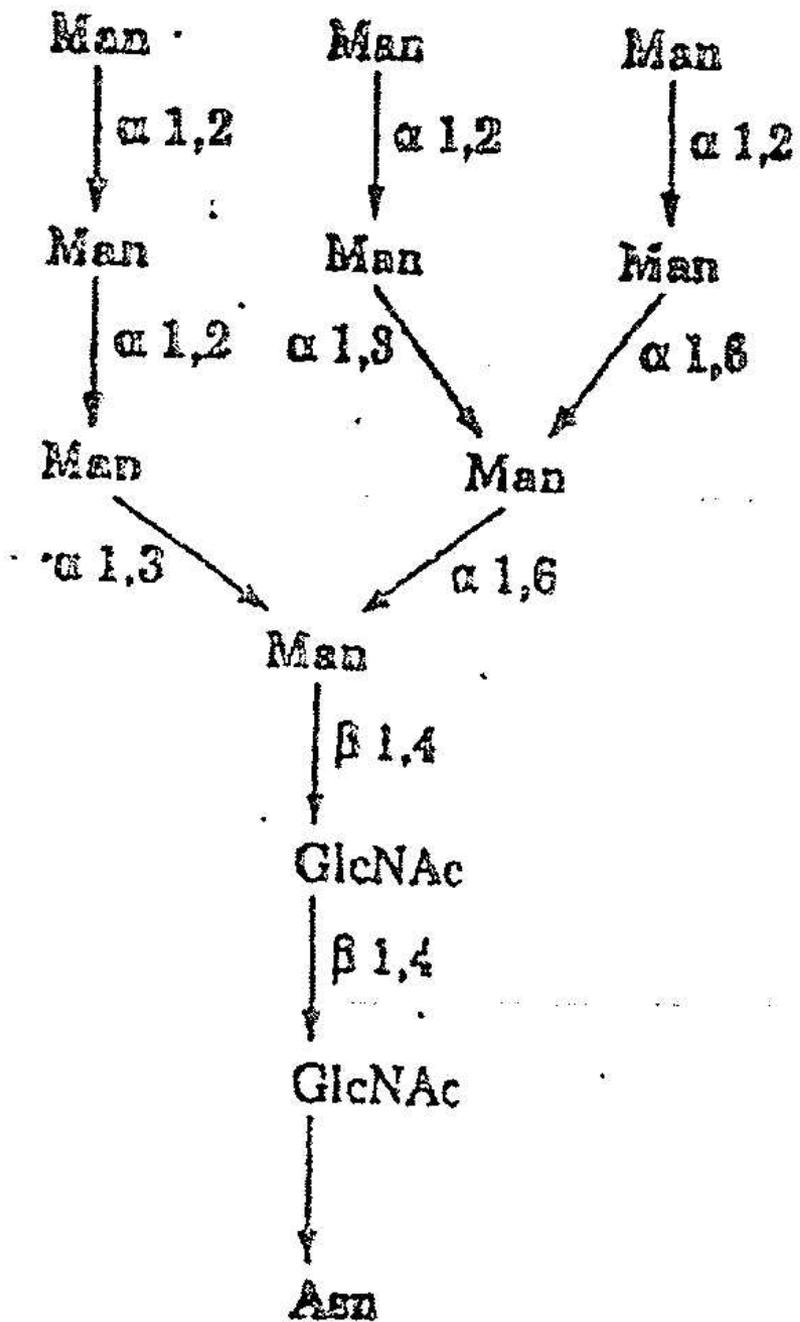
UGT1 : UDP-glucose : glycoprotéine glucosyltransférase  
ManI : mannosidase I du RE

E. Jaspard (2011)

La biosynthèse d'une glycoprotéine N-liée est un processus **co-** et **post-traductionnel**.

# Glycosyl-transférases





|                                |                                                |
|--------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Mannosidases :</b>          | REG + Appareil de Golgi                        |
| <b>Glucosidases :</b>          | REG (pas de Glc dans une glycoprotéine mature) |
| <b>Fucosyltransférase :</b>    | médian Golgi                                   |
| <b>Galactosyltransférase :</b> | Trans Golgi                                    |
| <b>Sialyltransférase :</b>     | Trans Golgi                                    |

**Tunicamycine :** inhibe la liaison de GlcNAc au dolichol PP

**CCCP :** molécule chimique qui évite le passage de la glycoprotéine du REG à l'appareil de Golgi.

## Tableau 56-10. Résumé des caractéristiques principales de la N-glycosylation.

---

- L'oligosaccharide  $\text{Glc}_3\text{Man}_9(\text{GlcNAc})_2$  est transféré de l'oligosaccharide-P-P-dolichol lors d'une réaction catalysée par l'oligosaccharide : protéine transférase, qui est inhibée par la tunicamycine.
  - Le transfert se fait sur des résidus Asn spécifiques dans la séquence Asn-X-Ser/Thr, où X est n'importe quel résidu sauf Pro, Asp ou Glu.
  - Le transfert se fait en même temps que la traduction dans le réticulum endoplasmique.
  - L'oligosaccharide lié à la protéine subit une maturation partielle par des glucosidases et des mannosidases ; si des sucres additionnels ne sont pas rajoutés, on a une chaîne riche en mannose.
  - S'il y a maturation jusqu'au niveau du cœur pentasaccharidique ( $\text{Man}_3[\text{GlcNAc}]_2$ ), des chaînes complexes sont synthétisées par l'addition séquentielle de sucres individuels dans des réactions catalysées par des transférases spécifiques (GlcNAc-, Gal-, NeuAc transférases par exemple) qui utilisent des sucres nucléotidiques appropriés.
-

# Synthèse de glycoprotéine O-liée

- Les chaînes glycaniques sont courtes par rapport aux glycoprotéines N-liées.
- **Processus post-traductionnel.**
- **Chaque ose est ajouté séparément à la protéine synthétisée.**
- La tunicamycine n'a aucun effet dans la biosynthèse de cette glycoprotéine.

**Exemples : Antigènes ABO & Mucines**

## Tableau 56-9. Résumé des principales caractéristiques de la *O*-glycosylation.

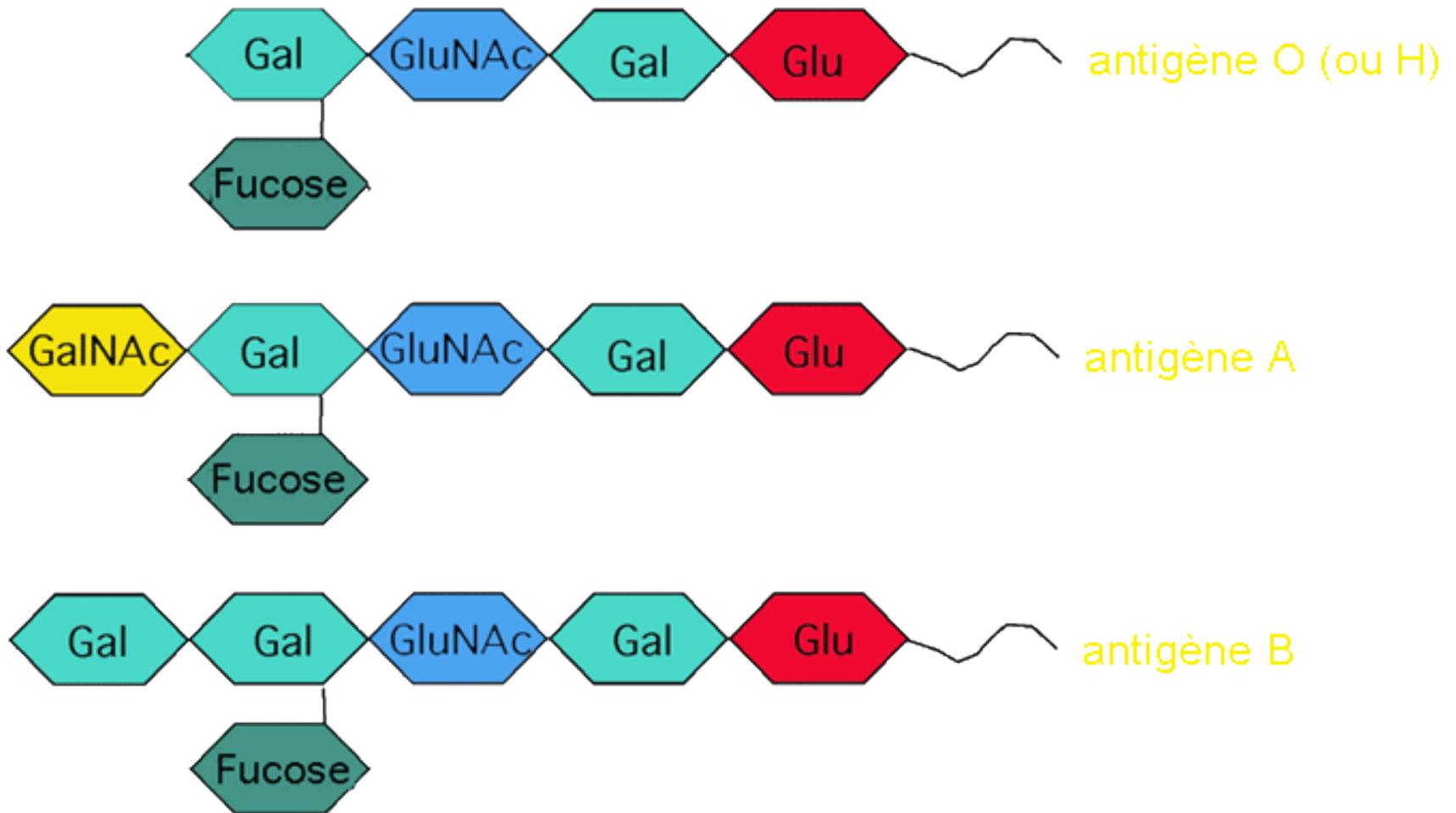
---

- Implique toute une batterie de glycosyltransférases glycoprotéiques, liées à des membranes, qui agissent de façon séquentielle ; chaque transférase est en général spécifique d'un type particulier de liaison.
- La plupart des enzymes impliquées sont localisées dans différents sous-compartiments de l'appareil de Golgi.
- Chaque réaction de glycosylation nécessite un nucléotide-sucré approprié.
- L'oligosaccharide-P-P-dolichol et les glycosidases n'interviennent pas dans la *O*-glycosylation ; les réactions ne sont pas inhibées par la tunicamycine.
- La *O*-glycosylation se fait, après la traduction, au niveau de certains résidus Ser et Thr.

## **Tableau 58-8. Quelques propriétés des mucines.**

---

- Trouvées dans les sécrétions des voies gastro-intestinales, respiratoires et du système de reproduction, ainsi que dans les membranes de diverses cellules.
  - Possèdent un contenu élevé en chaînes O-glycannes, et habituellement en NeuAc et sulfate.
  - Contiennent des séquences répétitives en acides aminés riches en sérine, thréonine et proline.
  - Leur structure étendue contribue à leurs viscosité et élasticité élevées.
  - Forment des barrières de protection physique à la surface des cellules épithéliales, sont impliquées dans les interactions cellule-cellule, et masquent probablement certains antigènes de surface.
-



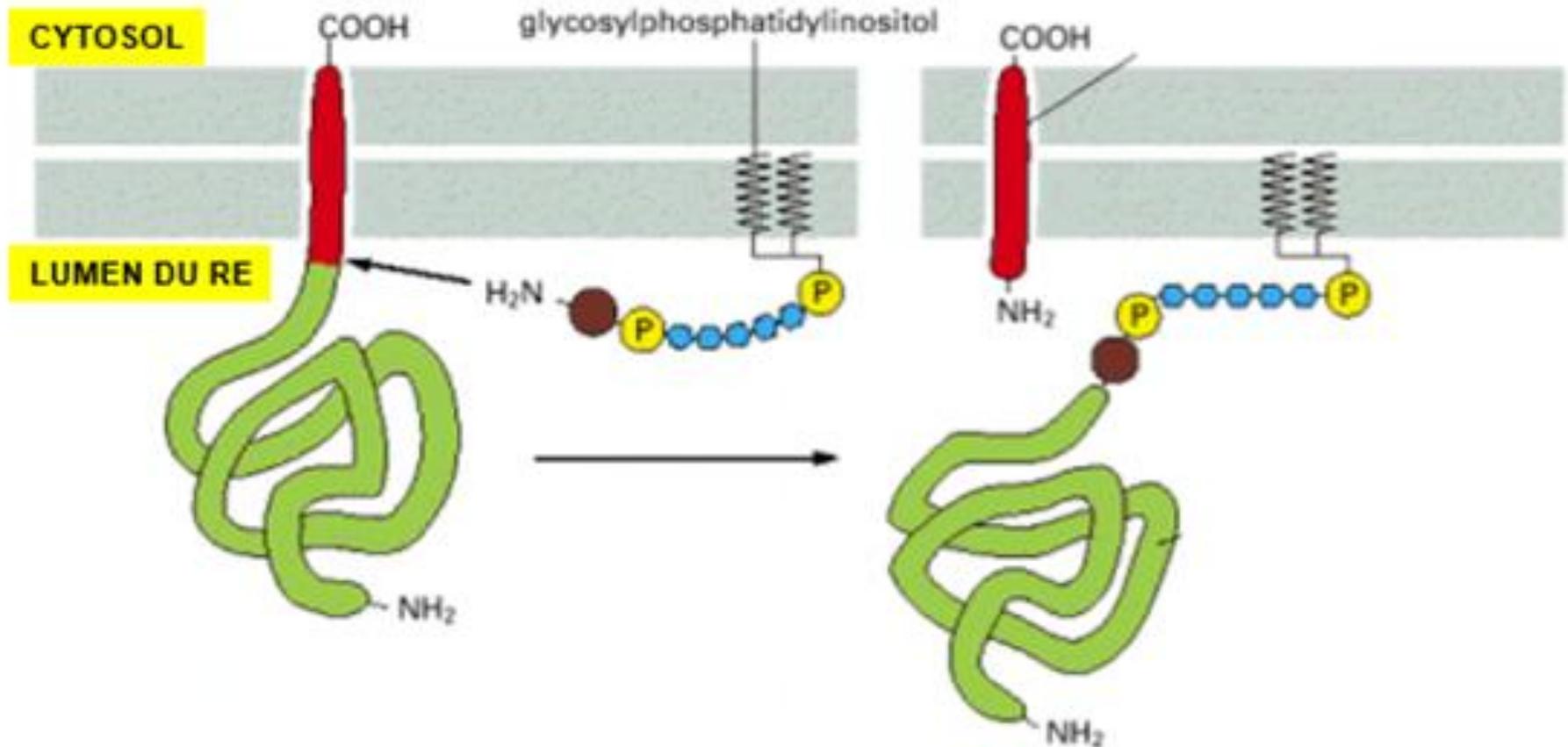
**Gène A : N acétylgalactosaminyltransférase.**

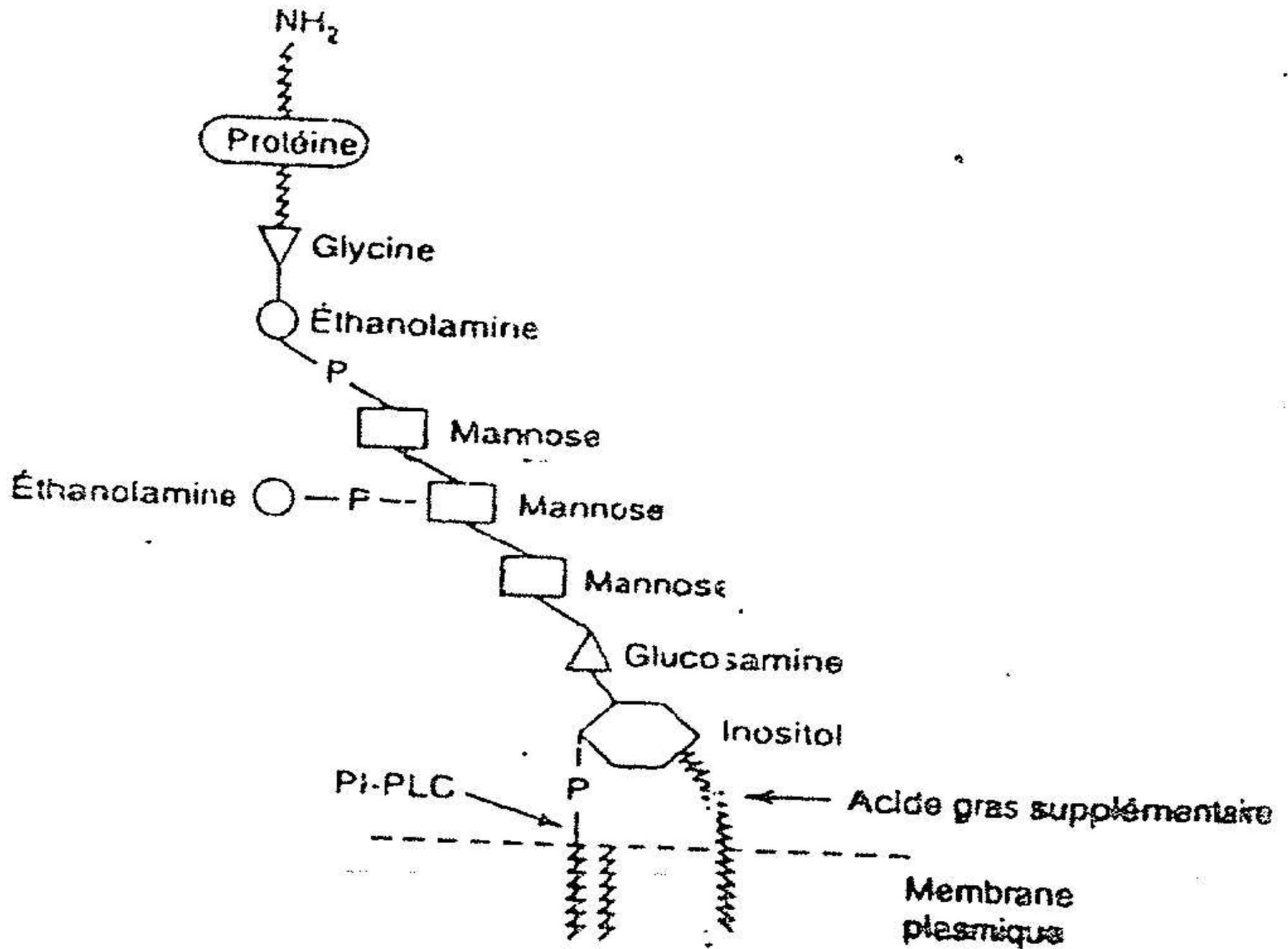
**Gène B : Galactosyltransférase.**

**Gène O : Protéine inactive.**

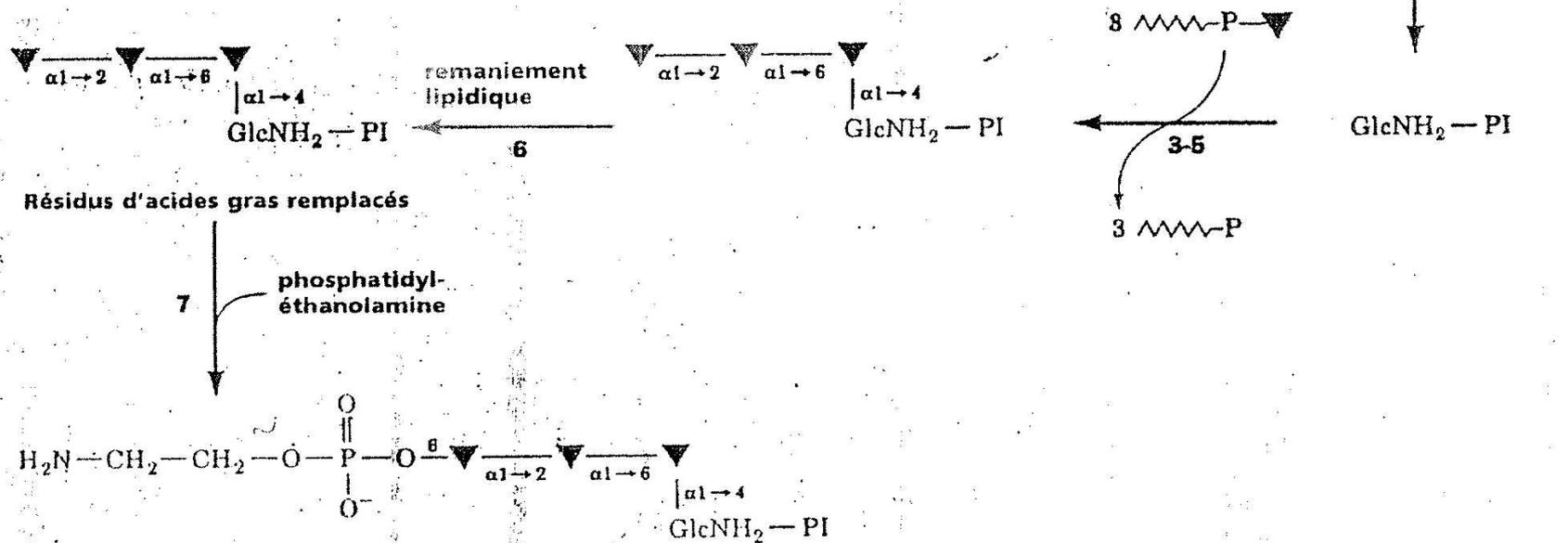
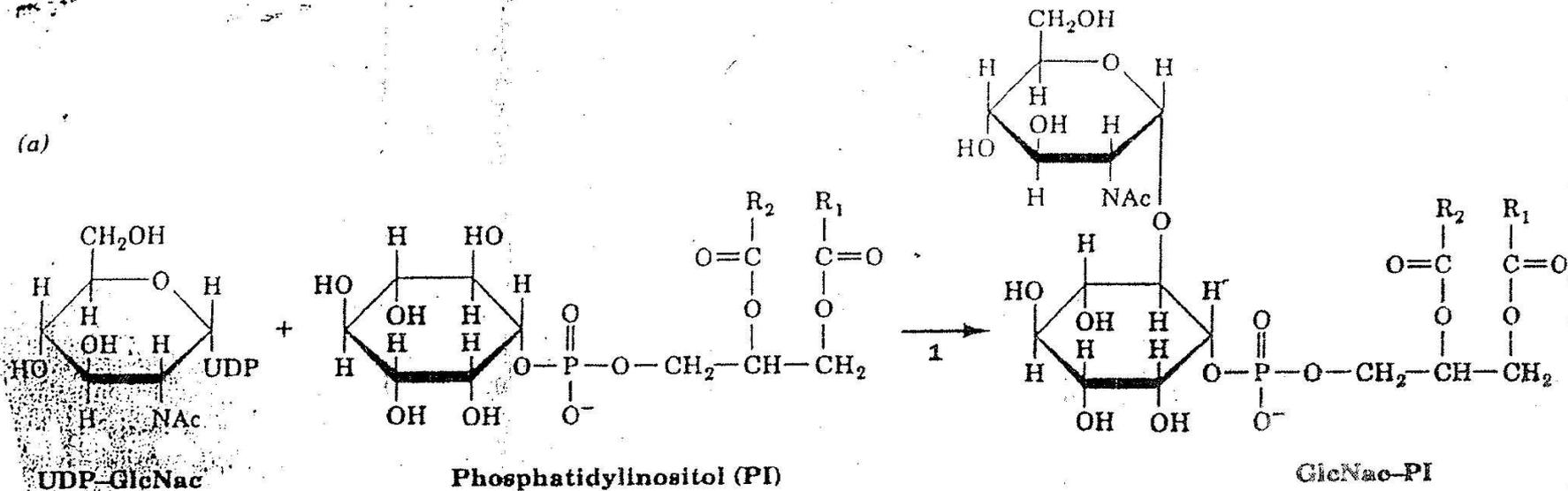
# Synthèse de protéine ancrée par GPI

- Processus post-traductionnel.
- La glycoprotéine est synthétisée avec un peptide en plus qui s'attache à la bicouche lipidique. Ce peptide est éliminé lors de l'ajout de GPI.

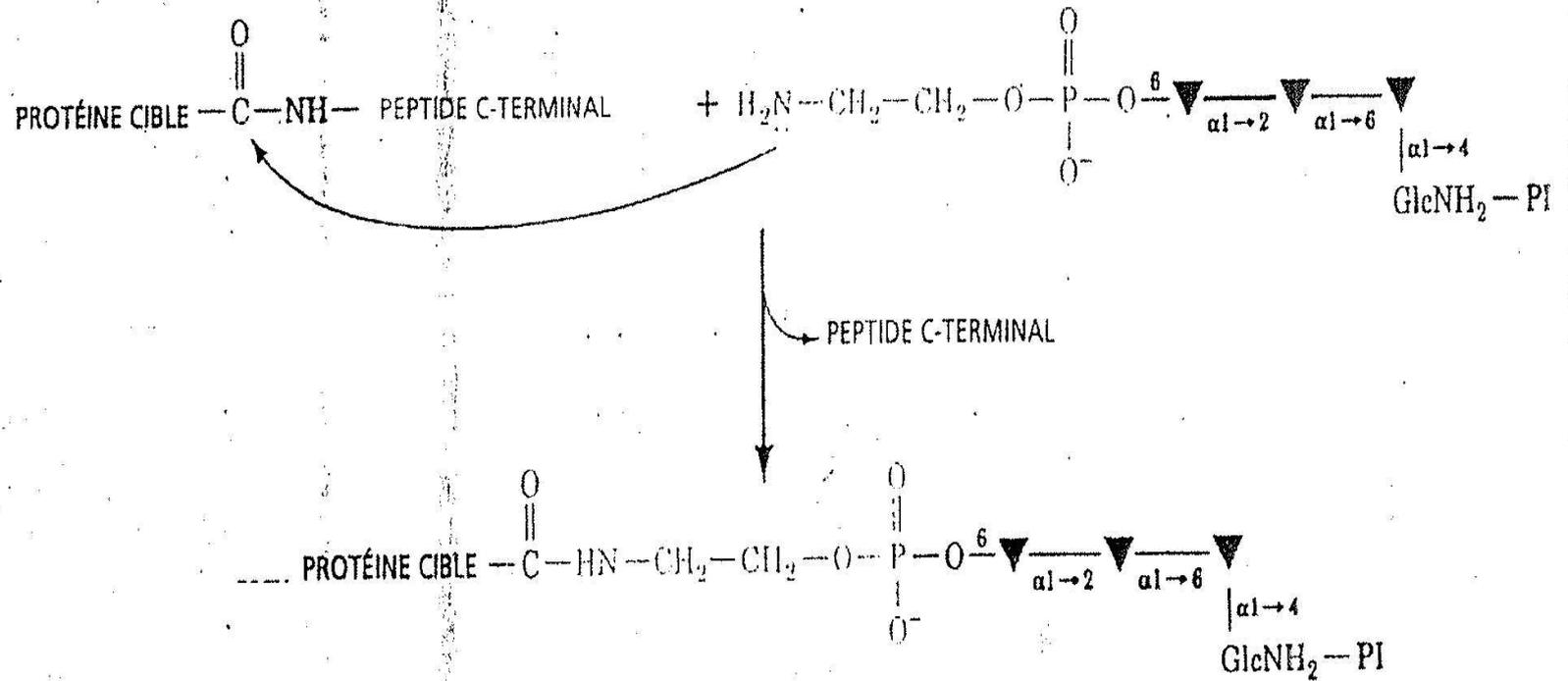




(a)



(b)



~~~~~P = Dolichol

▼ = Mannose

## Les protéines liées au GPI

*Les groupes glycosylphosphatidylinositol (GPI) assurent l'arrimage d'une grande variété de protéines au côté externe de la membrane plasmique des eucaryotes. Il n'y a pas de relation évidente entre les nombreuses protéines ancrées par l'intermédiaire du GPI, où l'on trouve des enzymes, des récepteurs, des protéines du système immunitaire, et des antigènes de reconnaissance. Il semble évident que les groupes GPI procurent simplement une autre possibilité aux domaines polypeptidiques transmembranaires de lier les protéines à la membrane plasmique.*

La partie centrale des GPI est formée de phosphatidylinositol (Tableau 11-2) lié par une liaison glycosidique à un tétrasaccharide composé de trois résidus mannose et d'un résidu glucosaminyl (Fig. 11-49). Le mannose à l'extrémité non réductrice établit une liaison phosphodiester avec un résidu phosphoéthanolamine qui, à son tour, est lié par une liaison amide au groupe carboxylique C-terminal de la protéine. Le tétrasaccharide central est généralement substitué par des résidus de sucres divers dont qui varient avec la nature protéine. Il y a également une grande diversité dans la nature des acides gras.

Les groupes GPI sont liés aux protéines dans le RER quelques minutes après la fin de leurs synthèses. Les protéines ancrées par le GPI se trouvent donc sur la face externe de la membrane plasmique, tout comme les motifs oligosaccharidiques des glycoprotéines et pour la même raison (Section 11-4B). Les protéines destinées à être ancrées à une membrane par un groupe GPI sont synthétisées avec des séquences C-terminales de 20 à 30 résidus hydrophobes qui traversent la membrane et qui sont enlevées au moment de l'addition du groupe GPI. Si l'on traite la membrane plasmique par une phospholipase spécifique des phosphatidylinositols, on constate que les protéines liées à un groupe GPI se détachent de la membrane plasmique, ce qui démontre que les polypeptides matures ne sont pas insérés dans la bicouche lipidique.

# Rôles des glycoprotéines

**Transport** : la plupart des protéines plasmatiques sont des glycoprotéines sauf l'albumine.

*Céruleplasmine* : véhicule le cuivre ; *Transferrine* : transporte le fer.

**Hormonal** : FSH, LH, hCG sont des glycoprotéines.

*hCG* : hormone qui stimule la synthèse de la progestérone juste après la fécondation.

**Défense** : Les immunoglobulines et le CMH sont des glycoprotéines.

**Antigel** :

Les protéines antigels (AFP = anti freeze proteins) inhibent la formation des cristaux de glace dans le sang de certains poissons en arctique (régions polaires).

**Albumine** : transporteur universel non spécifique. Elle garde la pression osmotique du sang.

## Rôles des groupements glycaniques

*I- Maintien de la structure de la protéine dans une conformation biologiquement active.* Les deux exemples suivants sont démonstratifs. La désialylation de mucines détruit l'effet protecteur des épithélia qu'elles jouent. De même, l'attaque par des glycosidases des glycanes des immunoglobulines fait perdre à ces dernières la notion de complément.

5. *Intervention dans les phénomènes cellulaires de reconnaissance* : reconnaissance et association des cellules mettant en jeu des lectines qui reconnaissent spécifiquement des structures oligosaccharidiques; reconnaissance de cellules-cibles par des hormones, des toxines, des bactéries et des virus ou encore par d'autres glycoprotéines. Par exemple, la désialylation des glycoprotéines circulantes provoque leur capture instantanée par une lectine présente dans les membranes des hépatocytes qui reconnaît spécifiquement les résidus de galactose en position terminale non réductrice, cette capture étant suivie de l'internalisation des asialoglycoprotéines et de leur destruction par les enzymes lysosomiques. Les glycanes contrôlent donc la durée de vie des protéines plasmatiques. Par un mécanisme identique, ils contrôlent la durée de vie des cellules sanguines. À cet égard, on sait à présent que nos hématies dont la mort est programmée à 120 jours, se désialyent lentement au cours du vieillissement et qu'elles sont alors capturées par les macrophages qui possèdent dans leur membrane une galactolectine. Le fait mentionné plus haut que les glycanes des glycoconjugués des membranes de cellules cancéreuses connaissent de profondes modifications, d'une part, et l'observation que les glycanes interviennent dans le phénomène d'inhibition de contact (arrêt des mitoses quand des cellules normales viennent au contact les unes des autres), d'autre part, pourraient expliquer :

## II- Intervention dans les phénomènes cellulaires de reconnaissance

### 1-Contrôle la durée de vie des glycoprotéines

- La perte de NANA par une neuraminidase entraîne l'internalisation de l'asialoglycoprotéine dans l'hépatocyte. En effet, le foie possède une galactoselectine (récepteur qui reconnaît le Gal).
- La perte de NANA des glycoprotéines membranaires des hématies provoque la captation de ces cellules par la rate pour catabolisme.

**Neuraminidase = sialylase.**

Asialoglycoprotéine = glycoprotéine qui ne possède pas l'acide sialique.

## 2- Phénomène d'inhibition de contact

-Les chaînes glycaniques des cellules normales interviennent dans le **phénomène d'inhibition de contact** (**arrêt des mitoses lorsque les cellules sont au contact les unes avec les autres**). Les chaînes glycaniques des cellules cancéreuses sont modifiées d'où le phénomène de perte d'inhibition de contact.