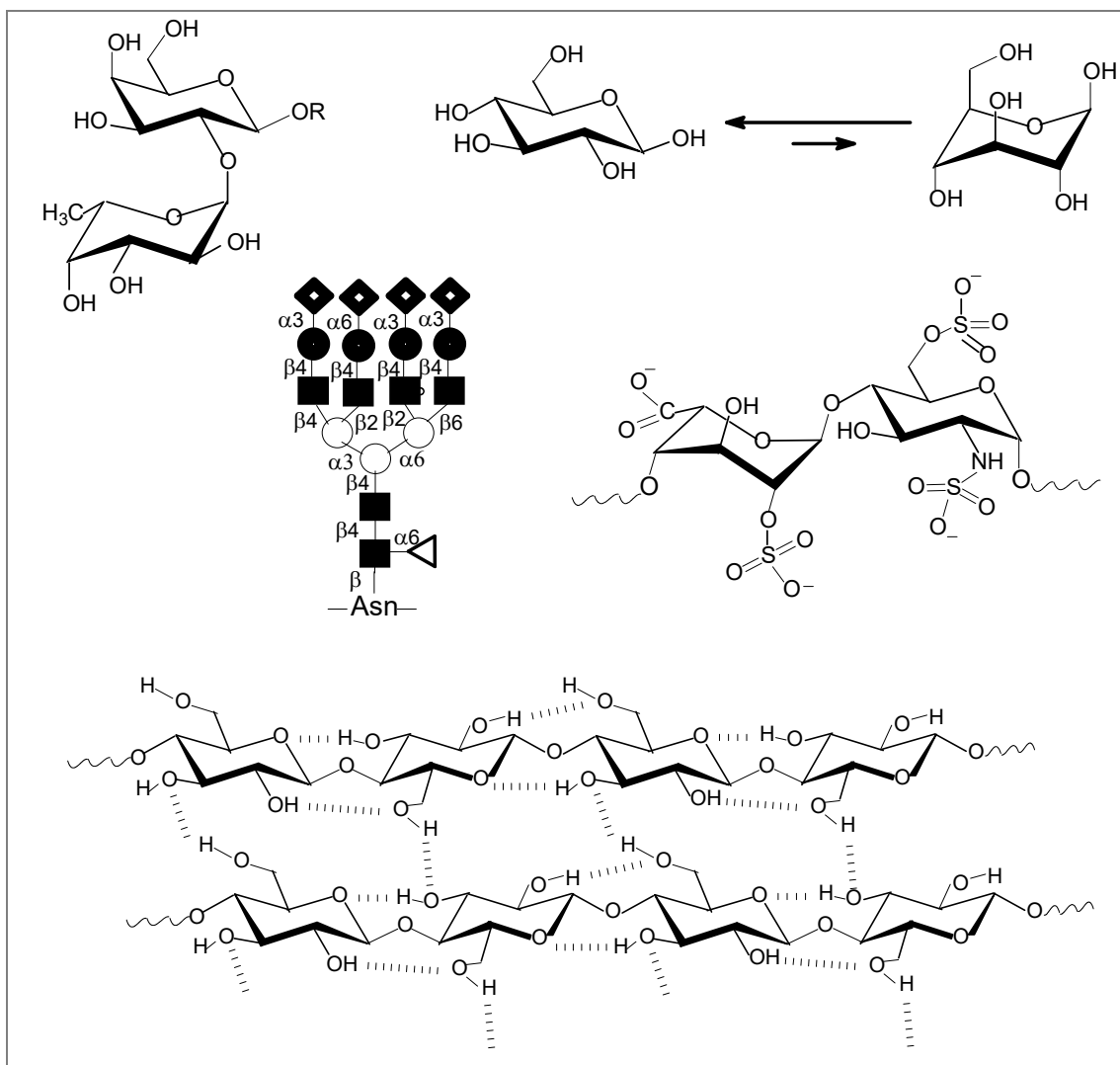


BIOCHIMIE STRUCTURALE GLUCIDES

Pr D. SALAH

drisalah.fsr@gmail.com, sbiochemd@gmail.com



Toutes les figures et les structures chimiques des deux parties (Parties I et II) de ce document sont réalisées par son auteur (Pr D. SALAH)

PLAN DU COURS

PARTIE I : OSES ET OSIDES	
INTRODUCTION GENERALE	2
OSES	3
I. GENERALITES	3
II. STRUCTURE LINEAIRE ET NOTIONS D'ISOMERIE	3
1. Représentation linéaire	
2. Enantiomères	
3. Epimères	
III. FILIATION DES OSES	5
1. Filiation des aldoses de la série D	
2. Filiation des cétooses de la série D	
IV. STRUCTURE CYCLIQUE	7
1. Formation des hémiacétals et des acétals	
2. Cyclisation et formes cycliques	
V. PROPRIETES PHYSIQUES	9
1. Solubilité	
2. Pouvoir rotatoire	
3. Mutarotation	
VI. PROPRIETES CHIMIQUES	10
1. Propriétés dues à la fonction carbonyle	
1-1. Réduction	
1-2. Oxydation	
1-2-1. Oxydation douce	
1-2-2. Oxydation énergétique	
2. Propriétés dues aux fonctions hydroxyles	
2-1. Déshydratation	
2-2. Estérification	
2-3. Etherification	
2-4. Oxydation de l'alcool primaire	
3. Propriétés dues conjointement à la fonction carbonyle et aux fonctions alcools	
3-1. Formation d'un hémiacétal	
3-2. Enolisation	
3-3. Glycation non enzymatique des protéines	
3-4. Formation des osazones	
4. Oxydation par l'acide périodique	
VII. PRINCIPAUX OSES ET DERIVES D'OSES	13
1. Pentoses	

1-1. Ribose	
1-2. Xylose	
1-3. L-Arabinose	
2. Hexoses	
2-1. Glucose	
2-2. Galactose	
2-3. Mannose	
2-4. Fructose	
3. Désoxyaldoses	
3-1. 2-désoxy-D-ribose	
3-2. L-Fucose	
3-3. L-Rhamnose	
4. Oses phosphorylés	
5. Osamines et N-Acétyl-osamines	
6. Acide N-Acétyl-neuraminique	
7. Acides uroniques	
8. Acide L-ascorbique	
9. Polyols	
OSIDES	18
I. LIAISON OSIDIQUE	18
II. HOLOSIDES	18
1. Oligoholosides	
1-1. Diholosides réducteurs	
1-1-1. Maltose	
1-1-2. Cellobiose	
1-1-3. Lactose	
1-2. Diholosides non réducteurs	
1-2-1. Tréhalose	
1-2-2. Saccharose	
2. Polyhosides	
2-1. Homopolyhosides	
2-1-1. Amidon	
2-1-2. Cellulose	
2.1.3. Glycogène	
2.1.4. Autres homopolyhosides	
2.1.4.1 Chitine	
2.1.4.2 Mannanes purs	
2.2. Hétéropolyhosides	
2-2-1. Hémicellulose	
2-2-2. Pectines	
III. CONFORMATION DES LIAISONS GLYCOSIDIQUES	26
IV. HETEROSIDES	26
V. PERMETHYLATION ET NOTIONS SUR L'ANALYSE STRUCTURALE DES GLYCANES	27

PARTIE II :	
GLYCOSAMINOGLYCANS ET GLYCOCONJUGUES	
GLYCOSAMINOGLYCANS	29
INTRODUCTION	29
I. HYALURONANE	29
II. CHONDROÏTINE SULFATE	29
III. DERMATANE SULFATE	30
IV. KERATANE SULFATE	30
V. HEPARINE/HEPARANE SULFATE	31
GLYCOCONJUGUES	
INTRODUCTION	33
I. PROTEOGLYCANS (Glycoprotéines)	33
II. GLYCOPROTEINES	34
1. N-glycans	
2. O-glycans	
III. GLYCOLIPIDES	36
1. Glycosylphosphatidyl-inositol	
2- Glycosphingolipides	
2-1. Cérébrosides	
2-2. Sulfatides	
2-3. Globosides	
2-4. Gangliosides	
IV. GLYCOCONJUGUES- RECONNAISSANCE MOLECULAIRE	37
1. Déterminants antigéniques de nature glucidique - Système ABO	
2. Lectines	

PARTIE I

OSES ET OSIDES

INTRODUCTION GENERALE

Les glucides sont des composés organiques polyhydroxylés ; leur unité de base (glucide simple ou ose) - dans sa configuration à chaîne ouverte - porte une fonction carbonyle ; les dérivés d'oses (oses modifiés) et leurs polymères font aussi partie des glucides.

Les noms des oses se terminent par le suffixe « -ose ». Les oses se trouvent soit en tant que tels, soit en tant que constituants de polymères. Selon le nombre des unités de base constitutives, on distingue : Oses, oligoholosides (chaînes courtes de résidus d'oses) et polyholosides (nombre élevé de résidus d'oses).

Les hétérosides sont des composés contenant un ou plusieurs oses et des molécules non osidiques appelées aglycones. Quand ces molécules non glucidiques sont des protéines ou des lipides on parle des glycoconjugués.

Les glucides constituent une classe polyvalente de molécules regroupées en deux catégories : Oses et leurs dérivés, et osides.

En plus de leurs rôles structurels et énergétiques, les glucides peuvent intervenir dans les phénomènes de reconnaissance et d'adhésion entre cellules. Les glucides rentrent aussi dans la constitution de molécules à rôle biologique majeur (acides nucléiques, coenzymes d'oxydo-réduction...)

La formule chimique brute de base générale des glucides peut s'écrire $C_x(H_2O)_x$ et d'une façon plus générale $C_x(H_2O)_y$. Ces composés, appelés parfois « hydrates de carbone », n'ont pas les propriétés des hydrates. Ces composés n'ont pas tous le même goût sucré ; certains n'ont ni goût sucré ni pouvoir édulcorant. Il existe des composés non glucidiques, tel l'aspartame, ayant un pouvoir édulcorant beaucoup plus important que celui du saccharose (« sucre de table »).

OSES

I. GENERALITES

Les oses ou monosaccharides sont formés d'une seule chaîne contenant en générale 3 à 6 atomes de carbone ; les plus abondants en portent 5 à 6 atomes.

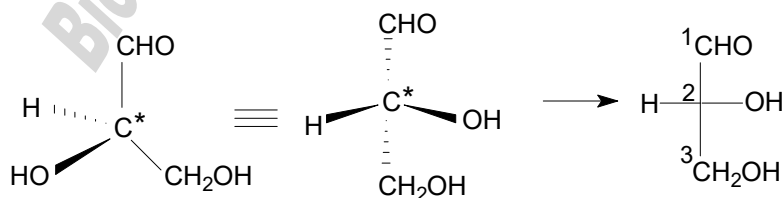
Les oses sont classés en fonction du nombre de leurs atomes de carbone (trioses, tétroses, pentoses, hexoses...) et de la nature de la fonction réductrice ; un aldose est un ose qui possède (sous forme ouverte) une fonction aldéhyde alors qu'un cétose possède (sous forme ouverte) une fonction cétone.

Le glycéraldéhyde (aldotriose) et la dihydroxyacétone (cétotriose) sont les oses les plus simples. Le glucose est l'ose le plus abondant dans la nature.

II. STRUCTURE LINEAIRE ET NOTIONS D'ISOMERIE

1. Représentation linéaire

La représentation de la structure développée des oses sous forme linéaire (forme ouverte) résulte de la projection de leur structure tridimensionnelle ou spatiale sur le plan (projection de Fischer). Dans cette représentation linéaire, le squelette carboné est vertical ; la fonction la plus oxydée, aldéhyde ou cétone, est orientée vers le haut. Les atomes de carbone d'un aldose sont numérotés à partir du carbone de la fonction aldéhyde. Dans le cas d'un cétose, le carbone de la fonction cétone prend le numéro 2. Les fonctions hydroxyles portées par les carbones asymétriques sont représentées horizontalement de part et d'autre de l'axe vertical. Par convention, la configuration absolue du carbone asymétrique le plus éloigné de la fonction carbonyle détermine la série (D ou L) à laquelle appartient un ose ; le OH de ce carbone asymétrique est à droite dans la série D alors qu'il est à gauche dans la série L (Figures). La majorité des oses naturels appartiennent à la série D.



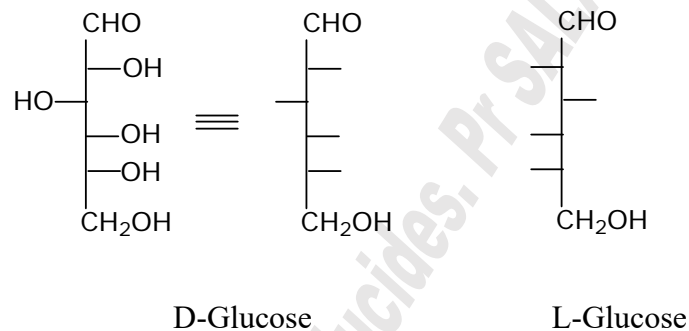
Représentation spatiale

Projection de Fischer

Représentation spatiale et Projection de Fischer du D-glycéraldéhyde

Pour le glucose la configuration du carbone 5 (C5) détermine la série D ou L (Figure). Dans la représentation simplifiée des oses, seuls les OH, la fonction alcool primaire et la

fonction carbonyle sont représentés ; parfois les OH sont représentés uniquement par des traits (Figure).



Représentations des D-glucose et L-glucose

2. Enantiomères

Les énantiomères sont des molécules images l'une de l'autre dans un miroir mais ne sont pas superposables (molécules chirales). Deux oses énantiomères possèdent donc au moins un carbone asymétrique et sont de séries opposées.

A l'exception de la dihydroxyacétone, tous les oses possèdent au moins un carbone asymétrique. Un ose portant n carbones asymétriques aura 2^n stéréoisomères ; le glycéraldéhyde qui a un seul carbone asymétrique aura donc deux (2^1) stéréoisomères ; un aldohexose ($C_6H_{12}O_6$) qui a 4 carbones asymétriques aura 16 (2^4) stéréoisomères possédant la même formule semi développée ($HOH_2C-(CHOH)_4-CHO$), soit huit couples d'énantiomères. Deux oses énantiomères présentent des activités optiques de signes opposés et de valeurs absolues identiques.

Les diastéréoisomères sont les stéréoisomères qui ne sont pas des énantiomères.

3. Epimères

Les épimères sont les isomères des oses qui ne diffèrent que par la configuration spatiale d'un seul centre d'asymétrie, c'est-à-dire par la position d'un hydroxyle ; par exemple, le D glucose et le D mannose sont épimères en C2.

III. FILIATION DES OSES

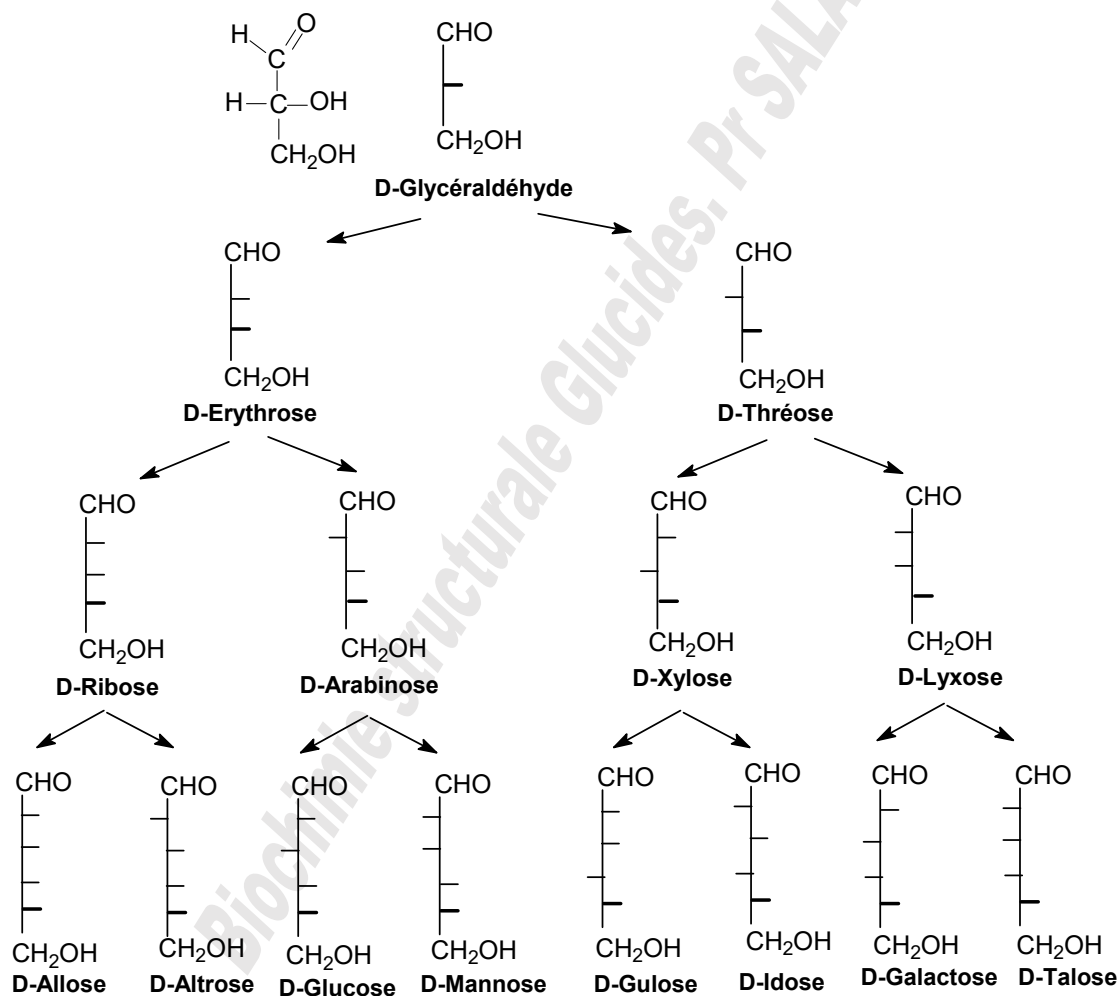
Le principe de la filiation des oses fait dériver tout ose d'un triose, glycéraldéhyde ou dihydroxyacétone, par allongement du squelette carboné à partir de l'extrémité portant la fonction carbonyle. Deux épimères sont formés lors du passage d'un ose à n carbones (sauf la dihydroxyacétone) à son dérivé à $n+1$ carbones.

Remarque

L'allongement du squelette carboné des oses par voie chimique, utilisant l'acide cyanhydrique, porte le nom de synthèse de Kiliani-Fischer. La dégradation, par voie chimique, des oses conduisant à la formation d'un ose à $n-1$ carbones à partir d'un ose à n carbones porte le nom de dégradation de WÖHL-ZEMPLEN

1. Filiation des aldoses de la série D

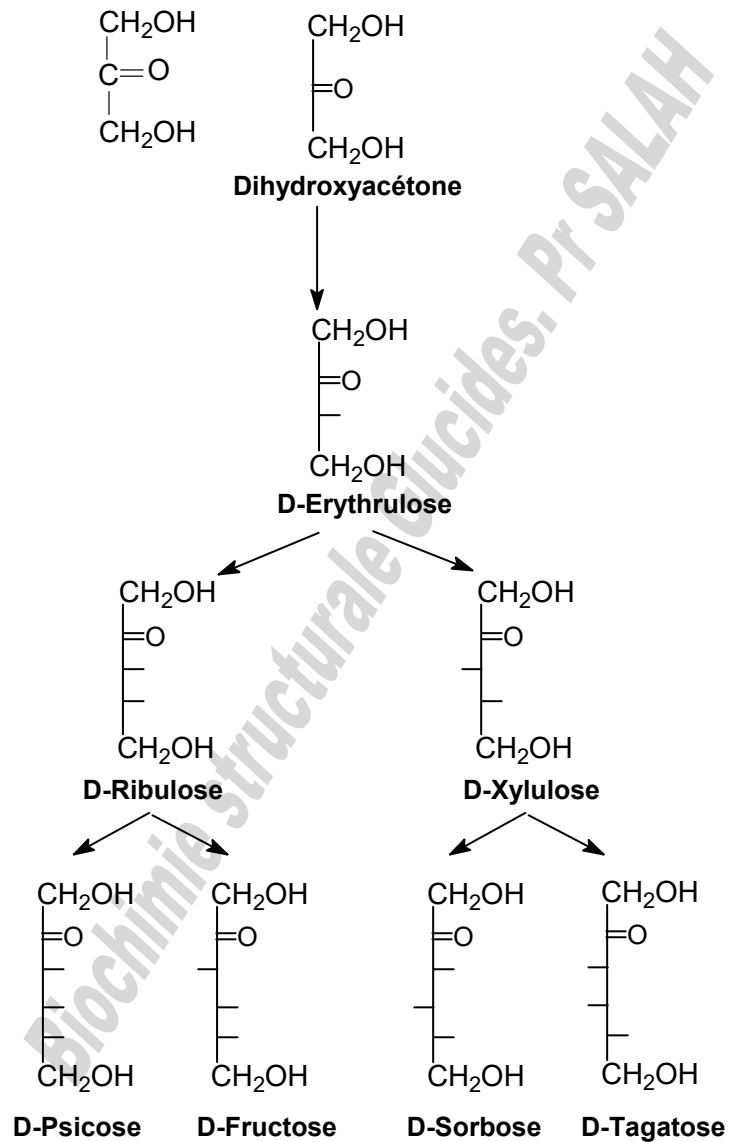
Le D-glycéraldéhyde est le point de départ de la filiation de tous les aldoses de la série D (Figure).



Filiation des aldoses de la série D

2. Filiation des cétooses de la série D

La dihydroxyacétone est le point de départ de la filiation des cétooses (Figure). Ce cétootriose ne possède aucun carbone asymétrique, donc la différenciation des cétooses ne commence qu'à partir de l'érythrulose possédant un carbone asymétrique.



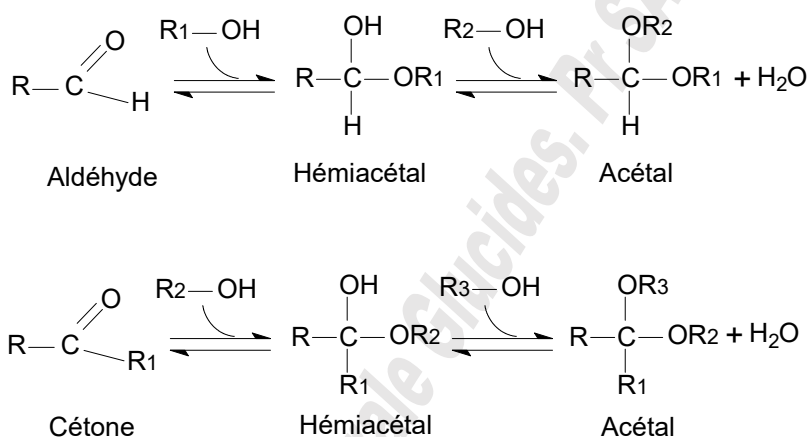
Filiation des cétooses de la série D

IV. STRUCTURE CYCLIQUE

En solution, la forme majoritaire des oses est cyclique.

1. Formation des hémiacétals et des acétals

Les fonctions aldéhydes ou cétones combinées avec des groupes hydroxyles donneront des hémiacétals qui peuvent être transformés en acétal par addition d'alcools (Figure).



Formation des hémiacétals puis des acétals

Remarque. Les termes hémicétal et cétal pouvaient désigner auparavant respectivement les formes hémicétalique et acétalique des cétooses

2. Cyclisation et formes cycliques

Le glucose est pris comme exemple pour la cyclisation et la présentation des formes cycliques (figures ci-après)

Cyclisation

La condensation intramoléculaire carbonyle-alcool des oses conduit à la formation d'une structure cyclique ; les alcools secondaires sont en principe plus favorables à cette cyclisation que les alcools primaires.

Il n'existe pratiquement que deux formes cycliques pour les oses : furane et pyrane. La forme cyclique du glucose résulte de l'hémicétylisation intramoléculaire entre la fonction aldéhyde et une fonction alcool secondaire, le plus souvent la fonction hydroxyle portée par le C5.

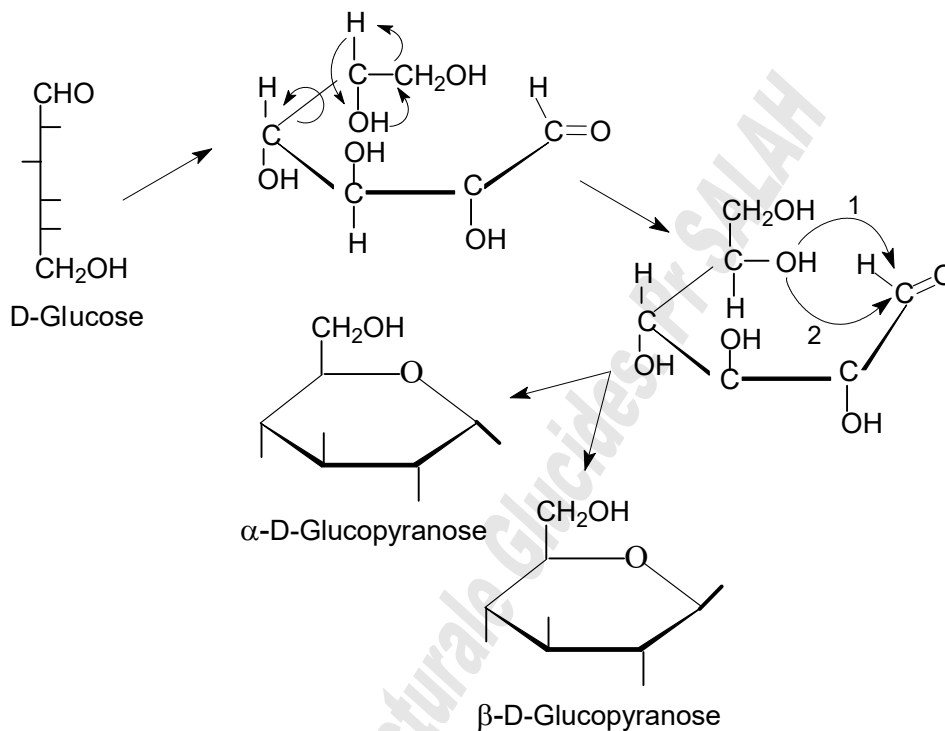
Représentation de Haworth

La projection de Haworth est une représentation « simplifiée » des formes cycliques (furaniques ou pyraniques). Dans la représentation de Haworth, le cycle est supposé plan et perpendiculaire au plan de la feuille ; les deux liaisons de chaque carbone du cycle sont représentées par deux traits verticaux, l'un au-dessus et l'autre en dessous du plan du cycle.

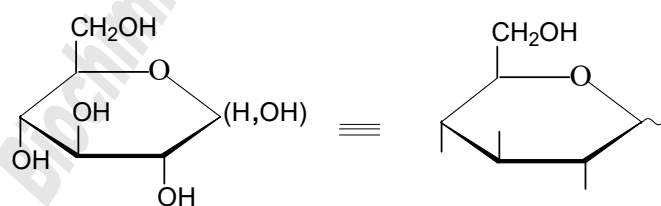
Dans la série D, la fonction alcool primaire des aldohexoses sous leur forme pyranique est présentée au-dessus du plan.

Anomérisie

La cyclisation fait apparaître un nouveau centre d'asymétrie en C1 (Figure) appelé anomérie. Les deux épimères diffèrent par la configuration des substituants sur le carbone anomérique (C1). Les anomères sont désignés par α et β . La forme β de l'ose aura la fonction hydroxyle portée par le carbone anomérique (OH hémiacétalique) et l'alcool primaire du même côté.



Dans ce le cas de la non précision de l'anomérisie (α ou β), la structure de l'ose peut être représenté comme suit (Figure).

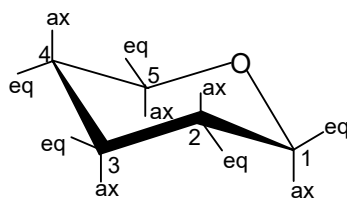
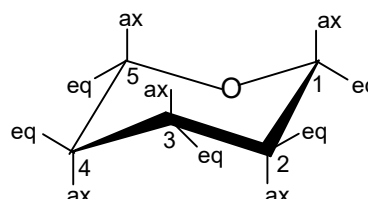


Représentation du D-glucopyranose

La forme cyclique d'un cétose résulte de l'hémiacétalisation intramoléculaire entre la fonction cétone et une fonction alcool.

Représentation spatiale des oses

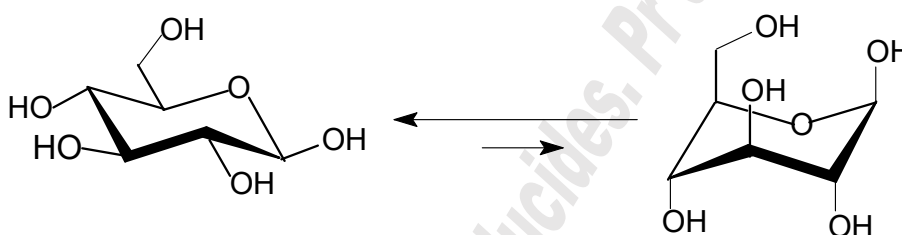
Les oses cycliques peuvent exister sous deux formes : la forme bateau et la forme chaise. La forme chaise est la plus stable. Les substituants du cycle occupent deux types de positions : axiale (perpendiculaire au plan moyen du cycle) ou équatoriale (parallèle au plan moyen du cycle). Deux conformères chaise sont possibles 4C_1 et 1C_4 ; la conformation 4C_1 du D glucose est plus stable.

Conformation chaise 4C_1 Conformation chaise 1C_4

Deux conformères chaise possibles 4C_1 et 1C_4

(ax : axiale ; eq : équatoriale)

L'emplacement des substituants encombrants en position équatoriale favorise la stabilité de la conformation. La forme β du D-glucopyranose (figure), par exemple, est plus stable que la forme α parce que toutes ses fonctions hydroxyles sont en position équatoriale.



β -D-Glucopyranose en conformation chaise

(4C_1 est la conformation la plus stable)

V. PROPRIETES PHYSIQUES

1. Solubilité

Les oses ont une grande solubilité dans l'eau et une solubilité variable selon les solvants organiques.

2. Pouvoir rotatoire

A l'exception de la dihydroxyacétone, tous les oses en solution ont un pouvoir rotatoire, c'est-à-dire qu'ils ont la propriété de dévier la lumière polarisée. Un ose qui dévie la lumière dans le sens des aiguilles d'une montre est dit dextrogyre (indiqué par (+)) ; si la déviation de la lumière est dans le sens inverse, l'ose est dit lévogyre (indiqué par (-)).

La déviation de la lumière polarisée par un ose à plusieurs centres asymétriques résulte de l'ensemble des déviations causées par ces centres optiquement actifs.

Le pouvoir rotatoire est une constante caractéristique de la substance.

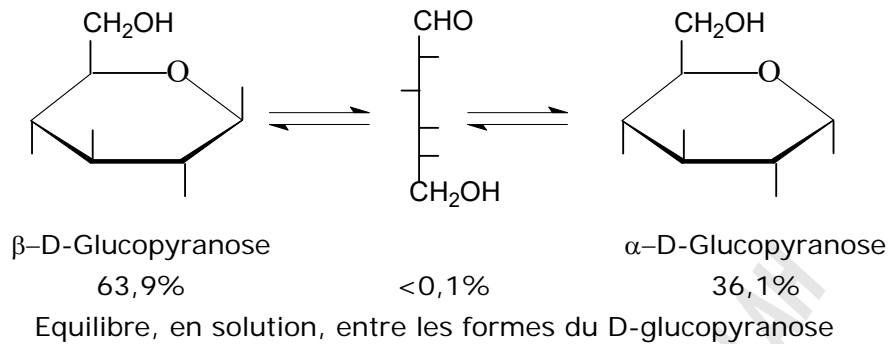
Un mélange équimolaire de deux énantiomères n'aura pas de pouvoir rotatoire, on l'appelle un mélange racémique.

Remarque : le préfixe D ou L ne fournit aucune information concernant la rotation optique.

3. Mutarotation

La variation du pouvoir rotatoire d'un ose mis en solution s'appelle mutarotation. Ce phénomène est lié à la présence d'un OH hémiacétalique. En solution, le pouvoir rotatoire varie jusqu'à atteindre une valeur limite.

Lorsque l' α -D glucopyranose est mis en solution, son pouvoir rotatoire spécifique ($[\alpha]^{25}_D$) qui est 113° diminue jusqu'à $52,7^\circ$ car il s'établit un équilibre entre la forme α et la forme β qui a un pouvoir rotatoire spécifique de $18,7^\circ$ (Figure). La forme à chaîne ouverte de l'ose ne constitue qu'une forme de transition.



VI. PROPRIETES CHIMIQUES

Les propriétés chimiques des oses sont caractéristiques des groupements hydroxyles et des groupements carbonyles.

1. Propriétés dues à la fonction carbonyle

1-1. Réduction

La réduction des oses (par l'hydrure de brome et de sodium (NaBH_4) ou par l'hydrure de brome et de lithium (LiBH_4)) conduit à la formation de polyalcools, dérivés désignés par le suffixe « itol ».

La fonction aldéhyde est réduite en fonction alcool primaire. La réduction du glucose et du mannose, par exemple, donnent respectivement le sorbitol (glucitol) et le mannitol. La réduction de la fonction cétone donne naissance à une fonction alcool secondaire conduisant à deux épimères. La réduction du fructose, par exemple, conduit à la fois à la formation du sorbitol et du mannitol.

1-2. Oxydation

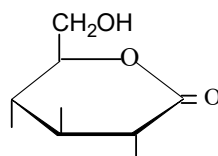
1-2-1. Oxydation douce

Oxydation chimique

L'oxydation douce (par le brome (Br_2), l'iode (I_2) en milieu alcalin ou par l'acide nitrique dilué) de la fonction aldéhyde des aldoses donne des acides aldoniques ; le suffixe "onique" est ajouté au nom de l'ose oxydé. L'oxydation du glucose, par exemple, donne l'acide gluconique. Les cétooses sont insensibles à l'oxydation douce.

Les acides aldoniques peuvent former des structures cycliques par formation d'une liaison ester entre le groupe carboxylique et l'un des groupes hydroxyles de la même molécule.

Ce type d'ester cyclique est appelé lactone, le D-glucono- δ -lactone par exemple

D-Glucono- δ -lactone

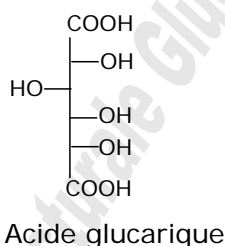
Les sels de cations des métaux lourds, comme le cuivre Cu^{2+} , oxydent la fonction carbonyle des oses. La propriété réductrice des oses vis à vis de complexes métalliques est utilisée dans un but analytique.

Oxydation enzymatique

- La glucose oxydase catalyse spécifiquement l'oxydation du glucose en glucono- δ -lactone (la glucose oxydase est utilisée pour le dosage de la glycémie et du glucose dans divers milieux biologiques).
- La glucose-6-phosphate déshydrogénase oxyde le glucose-6-phosphate en 6-phospho- δ -gluconolactone. Cette réaction d'oxydation est la première étape de la voie des pentose-phosphates qui va permettre la formation de composés intéressants.

1-2-2. Oxydation énergétique

L'oxydation poussée par l'acide nitrique (HNO_3) des fonctions aldéhydes (C_1) et des fonctions alcools primaires (C_6) permet la formation de diacides nommés acides aldariques. L'oxydation énergétique du glucose, par exemple, donne l'acide glucarique.

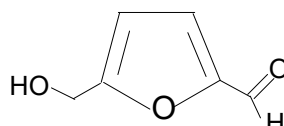
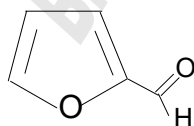


Les cétooses subissent des coupures ou des dégradations par l'acide nitrique.

2. Propriétés dues aux fonctions hydroxyles

2-1. Déshydratation

En milieu acide fort, concentré et à chaud, les pentoses et les hexoses se déshydratent pour donner respectivement du furfural et du hydroxyméthyl-furfural.



La condensation de ces aldéhydes actifs avec des composés phénoliques (résorcinol, orcinol, etc) donne des composés colorés qui permettent de caractériser et de doser les oses.

Remarque : Les oses sont stables en milieu acide faible

2-2. Estérification

Les oses peuvent réagir par leurs fonctions alcools avec des acides organiques ou avec des acides minéraux comme l'acide phosphorique et l'acide sulfurique pour donner des esters. Les oses estérifiés par l'acide sulfurique se trouvent principalement dans les glycosaminoglycanes.

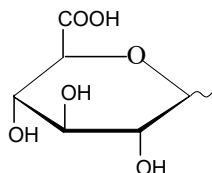
2-3. Éthérification

La principale réaction d'éthérification des oses est la perméthylation. La perméthylation est la méthylation de tous les hydroxyles accessibles d'un ose y compris la fonction

hydroxyle porté par le carbone anomérique. La méthylation de ce dernier conduit à la formation d'un acétal. Contrairement aux éthers, les acétals sont sensibles à l'hydrolyse acide. La méthylation permet notamment de déterminer les types de liaisons entre les résidus d'oses.

2-4. Oxydation de l'alcool primaire

L'oxydation de la fonction alcool primaire conduit aux acides uroniques ; le glucose, par exemple, est transformé en acide glucuronique.



Acide D-glucuronique

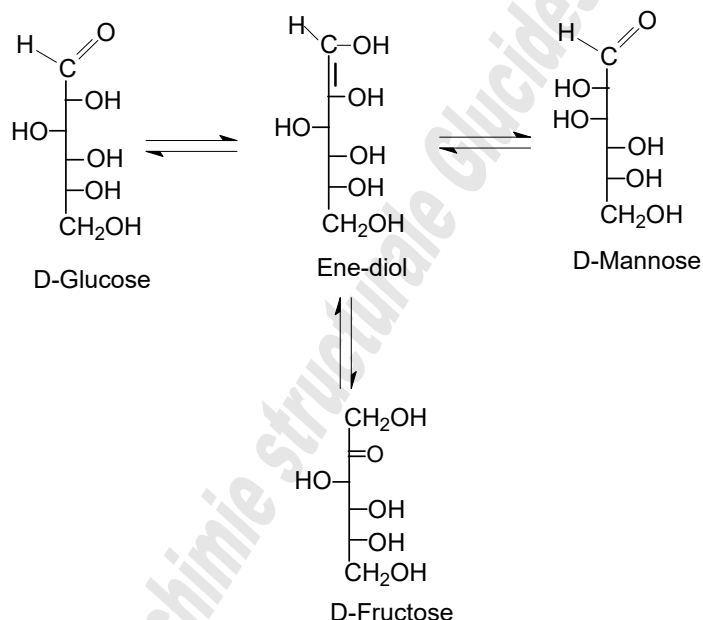
3. Propriétés dues conjointement à la fonction carbonyle et aux fonctions alcools

3-1. Formation d'un hémiacétal

Voir cyclisation des oses.

3-2. Enolisation

Après énolisation en milieu légèrement alcalin, les oses peuvent subir deux isomérisations : une interconversion (passage d'un aldose à un cétose et inversement) et une épimérisation en C2. Le composé 1,2-ène-diol donne un mélange d'oses à l'équilibre, ainsi le D glucose se trouve en équilibre avec le D-mannose et le D-fructose



Interconversion et épimérisation du glucose après énolisation

Remarque : En milieu basique et à chaud, les oses se dégradent totalement.

3-3. Glycation non enzymatique des protéines

La glycation non enzymatique désigne la condensation de la fonction carbonyle du glucide avec la fonction amine libre de protéines (notamment la fonction amine de la chaîne latérale de la lysine). Cette condensation conduit tout d'abord à la formation d'une base de schiff ; puis il se produit un réarrangement intramoléculaire par la fonction alcool du carbone voisin de la fonction carbonyle ; par la suite, le résidu glucidique fixé à la protéine va subir différentes transformations.

Chez l'homme, Cette glycation est activée par l'hyperglycémie. Elle fait intervenir le glucose et les fonctions amines de protéines. La mesure du taux de glycation de l'hémoglobine permet d'apprécier la moyenne de la glycémie pendant les 2 à 3 mois précédant le prélèvement. Cette mesure est utilisée comme test de surveillance de l'efficacité du traitement antidiabétique chez l'homme.

3-4. Formation des osazones

La phénylhydrazine ($C_6H_5-NH-NH_2$) réagit avec les C1 et C2 des oses pour donner des hydrazones puis des osazones qui cristallisent différemment selon l'ose concerné. Les épimères en C2 donnent les mêmes osazones. Les températures de fusion de ces dérivés sont faciles à déterminer et sont caractéristiques pour chaque osazone. Ces informations ont été utilisées auparavant pour aider à l'identification des monosaccharides.

4. Oxydation par l'acide périodique

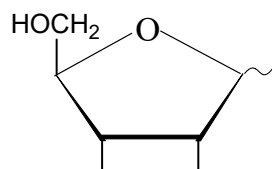
L'acide périodique coupe la liaison C-C entre deux fonctions oxydables adjacentes comme : alcool, aldéhyde ou cétone. L'oxydation périodique a été utilisée dans le passé pour déterminer la structure cyclique des oses, comme le glucose, par analyse des produits d'oxydation qui peuvent être : formaldéhyde (obtenu à partir de l'alcool primaire), acide formique (obtenu à partir des alcools secondaires, aldéhyde...), aldéhydes, etc. L'oxydation périodique permet de déterminer si un ose donné existe sous forme furanique ou sous forme pyranique.

VII. PRINCIPAUX OSES ET DERIVES D'OSES

1. Pentoses

1-1. Ribose

Le D-ribose (Rib) est un composant essentiel de la structure des acides ribonucléiques (ARN). C'est également un composant de l'ATP, du NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide) et de diverses autres molécules importantes dans des processus métaboliques.



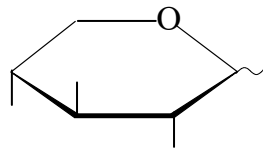
D-Ribofuranose

1-2. Xylose

Le D-xylose (Xyl) est un aldopentose. IL est absorbé au niveau intestinal mais peu métabolisé et il est excrété dans les urines.

Le xylose relie par liaison-O-glycosidique la chaîne de disaccharides répétitifs des glycosaminoglycanes à la protéine centrale au niveau des protéoglycanes.

Il rentre dans la composition de plusieurs polymères de végétaux (xylane, etc.).



D-Xylopyranose

1-3. L-Arabinose

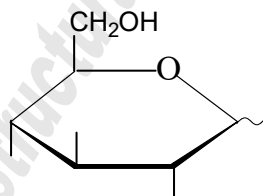
Le L-arabinose (Ara) fait partie de polymères (hémicellulose, pectine) et est utilisé par des microorganismes comme source de carbone. Les formes D et L de l'arabinose ne sont pas métabolisées chez l'homme mais éliminées par les reins.

2. Hexoses

Les hexoses les plus communs sont : D-glucose, D-fructose, D-galactose et D-mannose. Tous ces hexoses sont des aldohexoses à l'exception du D fructose qui est un cétohexose.

2-1. Glucose

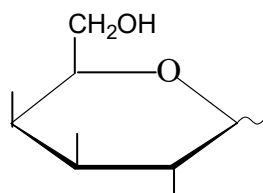
Le glucose (Glc) est l'ose le plus important ; il est largement répandu dans la nature ; il participe à la constitution des oligoholosides et des polyholosides les plus intéressants ; c'est le principal ose utilisé par la cellule.



D-Glucopyranose

2-2. Galactose

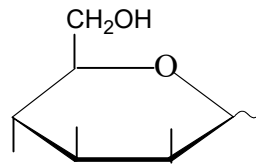
Le galactose (Gal) est l'ose le plus répandu après le glucose ; c'est un constituant de la structure de molécules complexes (glycoprotéines, glycolipides...). Chez l'homme, la source alimentaire principale de cet hexose est le lactose.



D-Galactopyranose.

2-3. Mannose

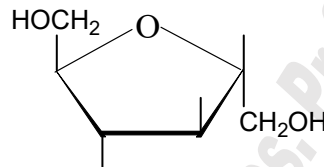
Le mannose (Man) est peu abondant à l'état libre ; il entre dans la constitution de polymères tels les mannanes ou des glycoprotéines.



D-Mannopyranose.

2-4. Fructose

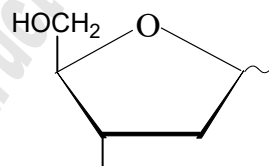
Le fructose (Fru) est un cétose qui se trouve en abondance dans les fruits et le miel. Dans les cellules, le fructose est présent essentiellement sous forme phosphorylée.

 β -D-Fructofuranose.

3. Désoxyaldoses

3-1. 2-désoxy-D-ribose

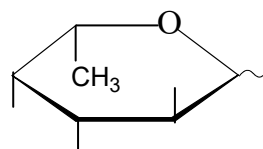
Le 2-désoxy-D-ribose est un composant essentiel de la structure des acides désoxyribonucléiques (ADN) ; il dérive du ribose par réduction de la fonction alcool secondaire au niveau du carbone 2.



2-Désoxy-D-ribofuranose

3-2. L-Fucose

Le L-fucose ou 6-désoxy-L-galactose est un constituant de glycoprotéines membranaires et de glycolipides.

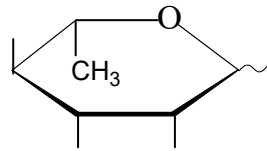


L-Fucose

Les oligoholosides fucosylés interviennent dans des phénomènes d'adhésion et de reconnaissance entre cellules.

3-3. L-Rhamnose

Le L-rhamnose (Rha) ou 6-désoxy-L-mannose est un constituant de polysaccharides végétaux



L-Rhamnose

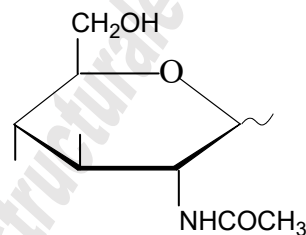
4. Oses phosphorylés

Les dérivés phosphorylés de certains oses sont des composants métaboliques importants tels : glucose-6-phosphate, fructose-1,6-biphosphate, glycéraldéhyde 3-phosphate, etc.

5. Osamines et N-Acétyle-osamines

Les oses aminés ou osamines sont obtenus à partir des oses par substitution d'un groupe hydroxyle par un groupe amine, le plus souvent au niveau du carbone 2. Les osamines les plus courants sont la D-glucosamine (2-amino-2-désoxy-D-glucose) et la D-galactosamine (2-amino-2-désoxy-D-galactose).

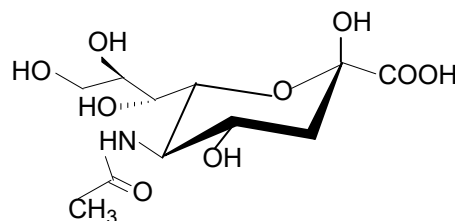
Le groupe amine au niveau du carbone 2 est souvent acétylé pour donner les N-acétyle-osamines. Les principales N-acétyle-osamines sont : N-acétyle glucosamine (GlcNAc) et N-acétyle galactosamine (GalNAc) qui sont des constituants de glycoprotéines, de glycolipides et des glycosaminoglycanes.



N-Acétyle-D-glucosaminopyranose

6. Acide N-acétyle-neuraminique

Les acides sialiques sont une famille de monosaccharides à neuf carbones avec un acide carboxylique en position C1 et une chaîne latérale de glycérol en C7-C9. L'acide 5-N-acétyle-neuraminique (Neu5Ac) (Figure) est l'acide sialique le plus abondant chez l'homme. Il est un constituant important de glycoprotéines et de glycolipides.



Acide 5-N-acétyle-neuraminique

La présence des acides sialiques (SA) dans la structure des glycoprotéines leur confère des propriétés acides (anioniques).

Contrairement à la plupart des mammifères, l'homme ne peut synthétiser l'acide 5-N-glycolyl-neuraminique (Neu5Gc) variant de l'acide sialique.

7. Acides uroniques

L'acide D-glucuronique (GlcA) ainsi que les acides D-galacturonique (GalA) et L-iduronique (IdoA) peuvent entrer dans la constitution de polyholosides et de glycoconjugués.

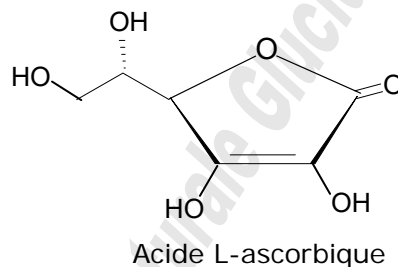
La conjugaison de certaines substances avec l'acide glucuronique (glucurono-conjugaison), dans le foie, constitue un processus de détoxification dans l'organisme.

La glucurono-conjugaison rend soluble des molécules toxiques endogènes (stéroïdes, bilirubine...) et des molécules toxiques exogènes (xénobiotiques, hydrocarbures polycycliques...), ce qui permet leur excrétion dans l'urine.

Au pH physiologique, les acides uroniques existent sous forme ionisée.

8. Acide L-ascorbique

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est une lactone dérivée d'ose. Il présente une fonction ène-diol qui peut être oxydée en dicétone, ce qui donne l'acide déshydroascorbique. L'oxydation réversible de l'acide ascorbique est à la base de son action physiologique

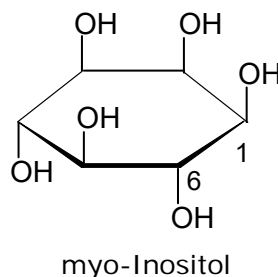


9. Polyols

Certains composés polyalcools sont des dérivés naturels de monosaccharides dans les plantes et d'autres organismes. Ils présentent des intérêts diversifiés

Le xylitol et le sorbitol (glucitol), dérivés respectifs du xylose et du glucose, sont des alditols courants. Ils sont utilisés comme édulcorants vue leur saveur sucrée.

Le myoinositol est un polyol synthétisé par l'organisme, c'est un métabolite du glucose. Le myo-inositol est le plus commun des inositols (cyclohexane hexaols) et est présent dans les molécules de signalisation (inositol phosphates et phosphatidylinositol phosphates) et en tant que composant structurel (sous forme de phosphatidylinositol) d'une variété de glycoconjugués associés à la surface cellulaire.



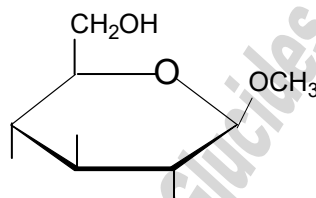
Le glycérol qui dérive des trioses est un constituant des glycérolipides ; le ribitol, forme réduite du ribose ou du ribulose, est un composant de la riboflavine et de ses coenzymes.

OSIDES

I. LIAISON OSIDIQUE

Les osides ou glycosides résultent de la condensation d'un ose engagé par la fonction hydroxyle portée par le carbone anomérique (hydroxyle hémiacétalique) avec une fonction hydroxyle d'une autre molécule glucidique ou non glucidique. La liaison ainsi formée est une liaison O-osidique ou O-glycosidique, ou plus simplement liaison osidique ou glycosidique. La formation des glycosides est un exemple de formation d'acétal.

La condensation, en catalyse acide, d'un ose engagé par la fonction hydroxyle portée par le carbone anomérique avec du méthanol conduit à la formation d'un méthyl-oside avec une anomérie fixée soit en α , soit en β (Figure)



Méthyl β -D-glucopyranoside

Le carbone anomérique peut aussi se condenser avec une fonction amine (NH_2) ou une fonction thiol (SH).

La substitution des groupes hydroxyles portés par les carbones anomériques fait perdre aux molécules leurs propriétés réductrices.

II. HOLOSIDES

Les holosides résultent de la condensation d'oses ou de dérivés d'oses.

1. Oligoholosides

Un oligoholoside ou oligoside est constitué d'un nombre faible de résidus d'oses liés entre eux par des liaisons osidiques selon de multiples combinaisons. Selon le nombre de résidus d'oses qui entre dans la constitution de l'oligoside, on aura un diholoside, triholoside, etc.

Les oligosaccharides ont une polarité définie par leurs extrémités terminales réductrice et non réductrice. L'extrémité réductrice de l'oligosaccharide porte un centre anomérique libre qui n'est pas engagé dans une liaison glycosidique et conserve ainsi la réactivité chimique de la fonction carbonyle. Les structures sont généralement écrites de l'extrémité non réductrice (de gauche) à l'extrémité réductrice (de droite). Certains oligosaccharides n'ont pas la terminaison réductrice.

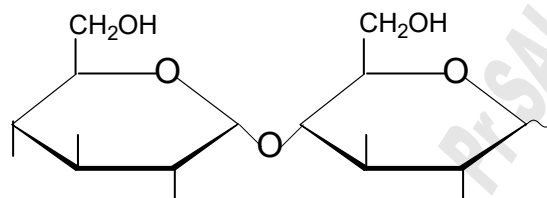
Les oligoholosides les plus abondants sont des diholosides. Selon le mode de liaison des deux oses constitutifs, on distingue deux types de diholosides : diholosides réducteurs et diholosides non réducteurs.

1-1. Diholosides réducteurs

Quand la liaison entre deux oses implique un groupement hydroxyle porté par le carbone anomérique de l'un et une fonction alcool de l'autre, le diholoside est réducteur (car une fonction OH porté par un carbone anomérique reste libre). Il s'agit d'une liaison osido-ose (osyl-ose) ; le diholoside est nommé α/β -D-(Ose1)yl(x→y)-D-(ose2) ; x est le numéro du carbone anomérique engagé dans la liaison osidique et y est le numéro du carbone portant l'alcool engagé dans cette liaison.

1-1-1. Maltose

Le maltose est formé de deux résidus de glucose liés par une liaison osidique $\alpha(1\rightarrow 4)$.



Maltose : α -D-Glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose
En abrégé D-Glc($\alpha 1\rightarrow 4$)D-Glc

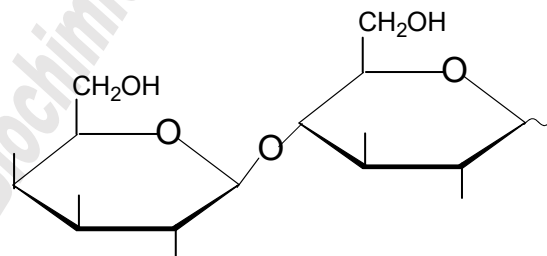
Le maltose provient essentiellement de l'hydrolyse de l'amidon. Le disaccharide est hydrolysé par une α glucosidase, la maltase.

1-1-2. Cellobiose

Le cellobiose est un produit de dégradation de la cellulose. Il est formé de deux résidus de glucose liés par une liaison osidique $\beta(1\rightarrow 4)$. Le nom systématique du cellobiose est : β -D-glucopyranosyl (1→4) D-glucopyranose.

1-1-3. Lactose

Le lactose est formé d'un résidu de galactose et d'un résidu de glucose liés entre eux par une liaison osidique $\beta(1\rightarrow 4)$.



Lactose : β -D-Galactopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose
(D-Gal($\beta 1\rightarrow 4$)D-Glc)

Le lactose est hydrolysé par la lactase (β -galactosidase).

1-2. Diholosides non réducteurs

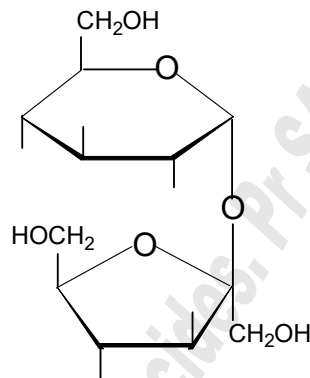
Quand la liaison entre deux oses implique leurs groupements hydroxyles portés par les carbones anomériques, le diholoside est non réducteur. Les carbones anomères des diholosides non réducteurs sont bloqués par la liaison osidique. Il s'agit d'une liaison osido-oside (osyl-oside) ; le diholoside est nommé α/β -D-(Ose1)yl($x \leftrightarrow y$)-(α/β)-D-(ose2)ide ; x et y sont les numéros des deux carbones anomériques engagés dans la liaison osidique.

1-2-1. Tréhalose

Le tréhalose est formé de deux résidus de glucose liés par une liaison osidique ($\alpha 1 \leftrightarrow 1 \alpha$). Le nom systématique du tréhalose est : α -D-glucopyranosyl($1 \leftrightarrow 1$)- α -D-glucopyranoside. Le tréhalose est hydrolysé par la tréhalase.

1-2-2. Saccharose

Le saccharose est formé d'un résidu de glucose et d'un résidu de fructose liés entre eux par une liaison osidique ($\alpha 1 \leftrightarrow 2 \beta$).



Saccharose : α -D-Glucopyranosyl-($1 \leftrightarrow 2$)- β -D-fructofuranoside.
(ou β -D-Fructofuranosyl ($2 \leftrightarrow 1$)- α -D-glucopyranoside)

D-Glc($\alpha 1 \leftrightarrow 2 \beta$)D-Fru (ou D-Fru($\beta 2 \leftrightarrow 1 \alpha$)D-Glc)

Le saccharose est hydrolysable par la saccharase (ou sucrase) intestinale, enzyme qui a une activité α -glucosidase, et aussi par l'invertase, enzyme qui a une activité β -fructosidase.

2. Polyholosides

Les polyholosides ou polysaccharides sont constitués d'un nombre de résidus d'oses qui peut atteindre des chiffres très élevés.

2-1. Homopolyholosides

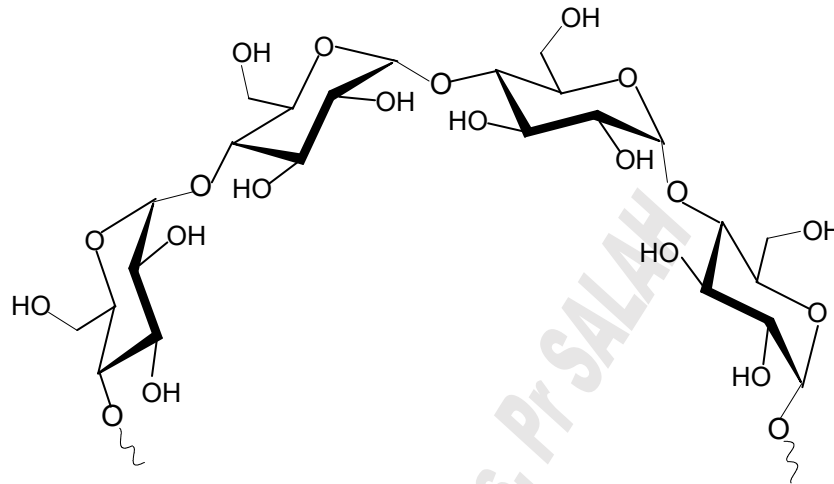
Les homopolyholosides sont des polymères homogènes formés d'un seul type d'ose ou de dérivé d'ose.

2-1-1. Amidon

L'amidon est un glucide de réserve des végétaux. Il est constitué principalement d'amylose (10 à 30%) et d'amylopectine (70 à 90%).

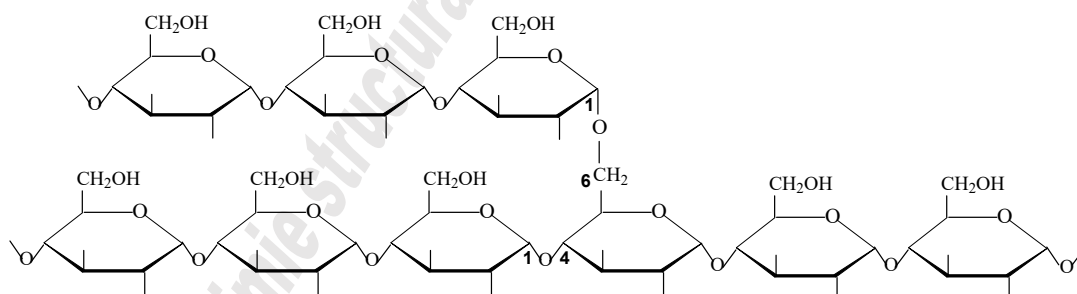
L'amylose est un polymère principalement linéaire de résidus de D-glucose liés par des liaisons glycosidiques $\alpha(1 \rightarrow 4)$ (avec un très faible degré de ramification par des liaisons $\alpha(1 \rightarrow 6)$).

Cette chaîne linéaire prend la forme d'une hélice (6 à 8 résidus de glucose par tour d'hélice) stabilisée par des liaisons hydrogène. Cette conformation en hélice simple gauche n'est pas très stable ; elle s'associe à une autre hélice par des liaisons hydrogène et forme ainsi une double hélice.



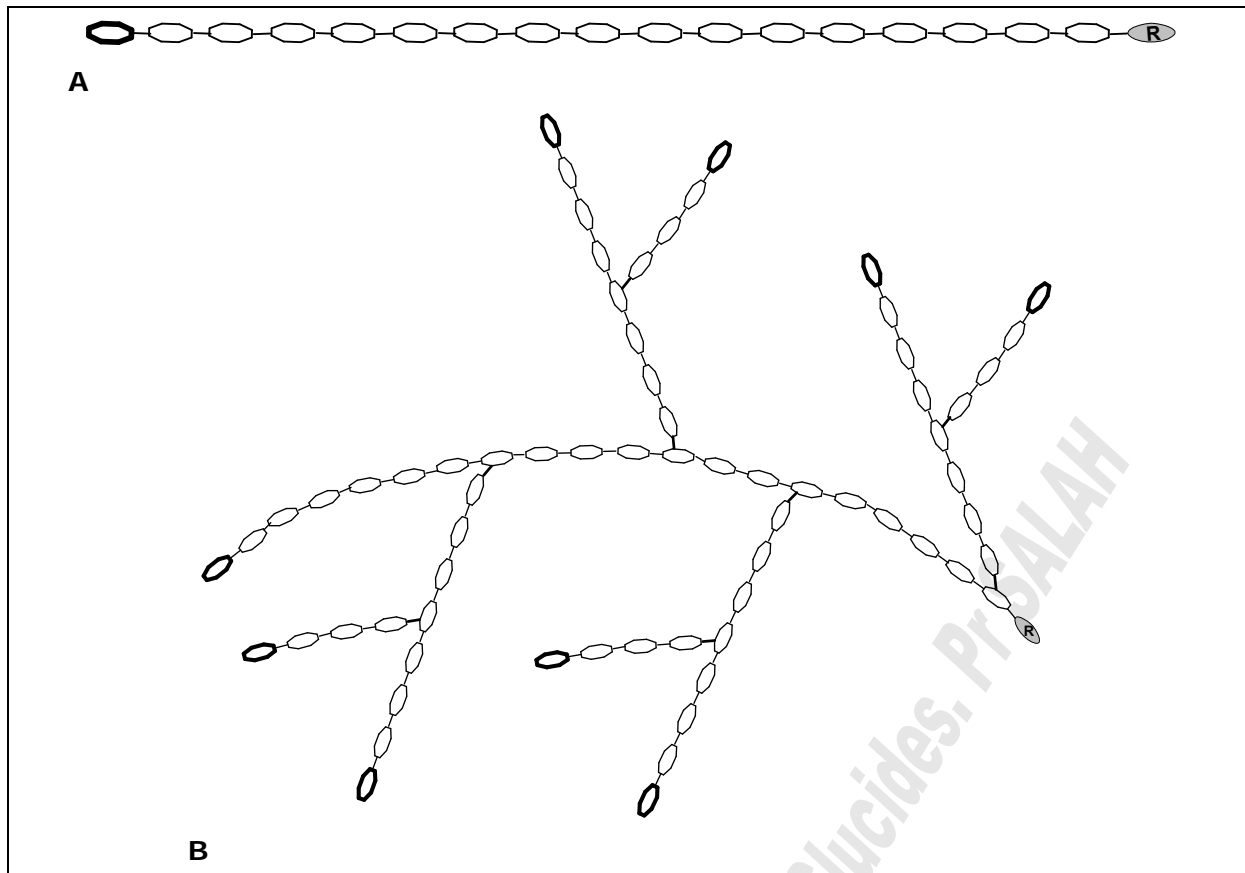
Structure 2D de l'amylose

L'amylopectine est un polymère de résidus de D-glucose liés par des liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$ avec des ramifications qui se répètent environ tous les 20 à 30 résidus de glucose ; les points de branchement mettent en jeu des liaisons de type $\alpha(1 \rightarrow 6)$ (Figure).



Structure montrant les liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$ et $\alpha(1 \rightarrow 6)$

Les branchements augmentent le nombre des extrémités non réductrices (Figure ci-après)



Structure de polysaccharides : A Linéaire ; B ramifié



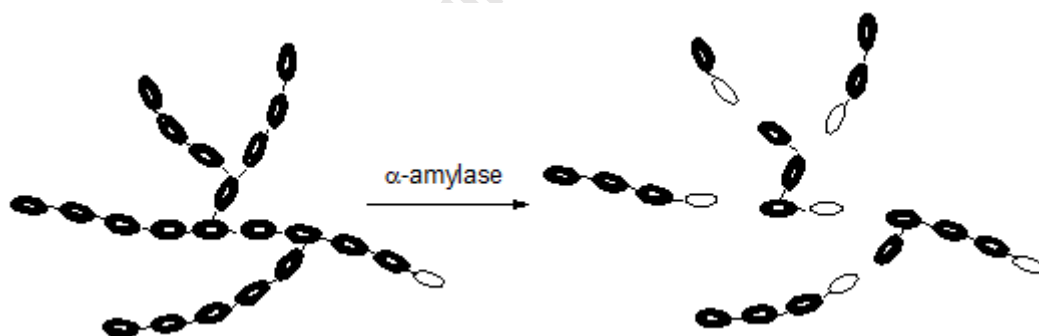
Terminaison non réductrice



Terminaison réductrice

Les principaux glucides digestibles dans l'alimentation humaine sont l'amidon et le saccharose. Chez l'homme, la digestion de l'amidon en glucose nécessite de multiples réactions enzymatiques.

A l'intérieur de la chaîne, des α -amylases (salivaire et pancréatique) hydrolysent les liaisons osidiques $\alpha(1\rightarrow4)$ et libèrent ainsi des malto-oligosaccharides linéaires et ramifiés (dextrines α -limite, isomaltose, maltotriose, maltose, et un certain nombre de chaînes polyglycanes linéaires) (Figure ci-après)



Malto-oligosaccharides linéaires et ramifiés

Puis l'hydrolyse en glucose, des produits obtenus par l' α -amylase, est catalysée par deux enzymes de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Ces deux enzymes sont la maltase-glucoamylase et la saccharase-isomaltase (sucrase-isomaltase) ; chacune de ces enzymes renferme deux activités enzymatiques. La maltase-glucoamylase humaine et la sucrase-isomaltase agissent simultanément pour hydrolyser le mélange de substrats linéaires d' α -1,4 et d' α -1,6-oligosaccharides ramifiés qui constituent généralement la digestion terminale de l'amidon.

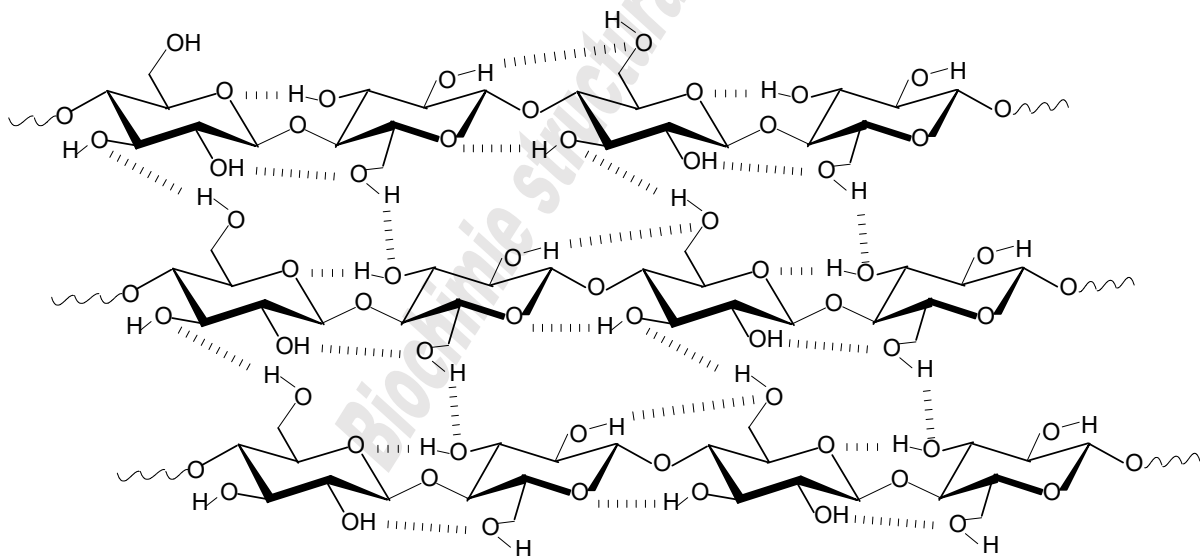
La maltase-glucoamylase hydrolyse les liaisons glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$ à partir de l'extrémité non réductrice des oligosaccharides obtenus, libérant ainsi le glucose terminal. La maltase intestinale agit surtout sur le maltose.

La saccharase-isomaltase catalyse l'étape finale de la digestion des glucides en transformant les disaccharides et les oligosaccharides en monosaccharides absorbables. L'isomaltase a une activité $\alpha(1,6)$ glucosidase ; elle hydrolyse les dextrans limites et l'isomaltose au niveau des liaisons $\alpha(1\rightarrow6)$.

2-1-2. Cellulose

La cellulose est un homo-polyholoside de soutien de la paroi des végétaux ; elle est constituée de résidus de D-glucose (D-anhydro-glucopyranose) liés par des liaisons $\beta(1\rightarrow4)$. Autour de ces liaisons glycosidiques, les résidus successifs sont inversés de 180° l'un par rapport à l'autre ; ceci favorise la linéarité des chaînes qui est stabilisée par les liaisons hydrogènes intramoléculaires.

Les nombreuses liaisons hydrogènes inter et intramoléculaires dans la cellulose lui confèrent des caractéristiques particulières. Les liaisons interchaines favorisent l'empilement parallèle (Figure ci-après).



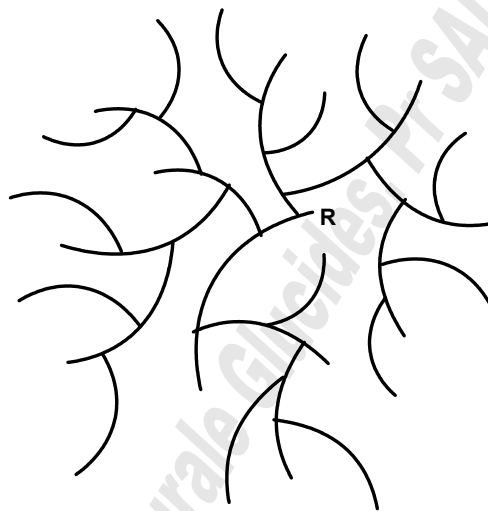
Réseau de liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires dans la cellulose
(les lignes en pointillés indiquent les liaisons hydrogènes)

L'hydrolyse de ce β -(1,4)-glucane fournit du cellobiose puis du glucose. L'homme ne peut pas assimiler la cellulose, mais les ruminants y arrivent par voie enzymatique.

2-1-3. Glycogène

Le glycogène est la forme de stockage des glucides dans les tissus des animaux. Il est principalement localisé dans le foie et les muscles squelettiques. Il y a de faibles quantités de glycogène dans les reins et des quantités encore plus faibles dans le cerveau (cellules gliales).

Le glycogène, comme l'amidon, est un α -(1,4)-glucane. Sa structure est arborescente (Figure ci-après) et analogue à celle de l'amylopectine. Le glycogène est un polymère d'un nombre qui peut être très élevé de résidus glucose liés par des liaisons α (1→4) ; les ramifications sont courtes, fréquentes et se répètent environ tous les 8 à 12 résidus glucose. Les points de branchement mettent en jeu des liaisons de type α (1→6).



Structure arborescente

(R : extrémité réductrice du polymère)

La biosynthèse des liaisons α (1→4) et des liaisons α (1→6) est catalysée respectivement par la glycogène synthase et par l'enzyme de branchement. La formation de branches fait augmenter le nombre d'extrémités non réductrices.

Des enzymes catalysent la dégradation du glycogène :

- la glycogène phosphorylase est l'enzyme principale de la dégradation du glycogène endogène. La glycogène phosphorylase coupe les liaisons α (1→4) à partir de l'extrémité non réductrice de la chaîne et libère du glucose 1-phosphate qui s'isomérise ensuite en glucose 6-phosphate ;
- l'amylo- α -1,6-glucosidase de l'enzyme de débranchement du glycogène hydrolyse les liaisons α (1→6) au niveau des points de branchement.

Cette partie est plus détaillée (notamment l'aspect régulation) dans le chapitre « Exploration du métabolisme glucidique (Aspects Biochimiques dans les périodes : post-prandiale et post-absorptive) » du cours Biochimie clinique et maladies métabolique (niveau S6) Pr.SALAH

2-1-4. Autres homopolyholosides

Parmi les autres homopolyholosides, on peut citer :

2-1-4-1. Chitine

La chitine est un polymère de résidus N-acétyl-D-glucosamine liés par des liaisons osidiques $\beta(1\rightarrow4)$. Elle représente le constituant majeur de l'exosquelette des insectes et des crustacés. Dans les levures comme dans les champignons filamenteux, la chitine contribue à la rigidité de la paroi cellulaire.

2-1-4-2. Mannanes purs.

Les mannanes peuvent être classés en mannanes purs, glucomannanes, galactomannanes et galactoglucomannanes.

Les mannanes linéaires ou les mannanes purs sont des polymères de résidus D-mannose liés par des liaisons $\beta(1\rightarrow4)$.

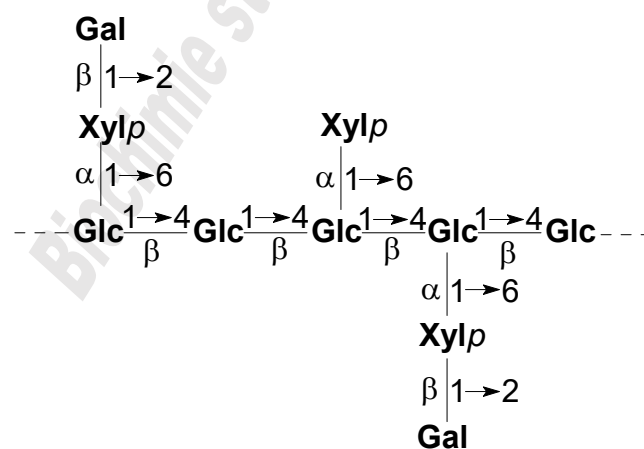
2-2. Hétéropolyholosides

Les hétéropolyholosides sont des polymères formés d'oses et/ou de dérivés d'oses de nature différente. Il existe plusieurs types d'hétéropolyholosides.

2.2.1 Hémicelluloses

Les hémicelluloses sont des hétéropolysaccharides des végétaux de structures diverses allant de linéaires à fortement ramifiées ; ils sont composés de résidus de pentoses (principalement arabinose et xylose), d'hexoses (glucose, mannose et galactose), d'acides uroniques comme l'acide glucuronique, etc. Les éléments constitutifs peuvent s'assembler dans une gamme de divers polysaccharides d'hémicellulose, tels que les xylanes, les mannanes, le xyloglucane.

Les hémicelluloses, en particulier le xyloglucane, interagissent avec les microfibrilles de cellulose pour donner de la résistance à la paroi cellulaire des plantes terrestres. Le xyloglucane a un squelette composé de résidus de glucose liés par $\beta(1\rightarrow4)$, substitués par le résidu xylose en C6 ($\alpha 1-6$) (structure schématique ci-après). Les résidus de xylose sont souvent recouverts d'un résidu de galactose parfois d'un fucose ou même d'arabinose.



Structure schématique d'un xyloglucane
Xylp : xylopyranose

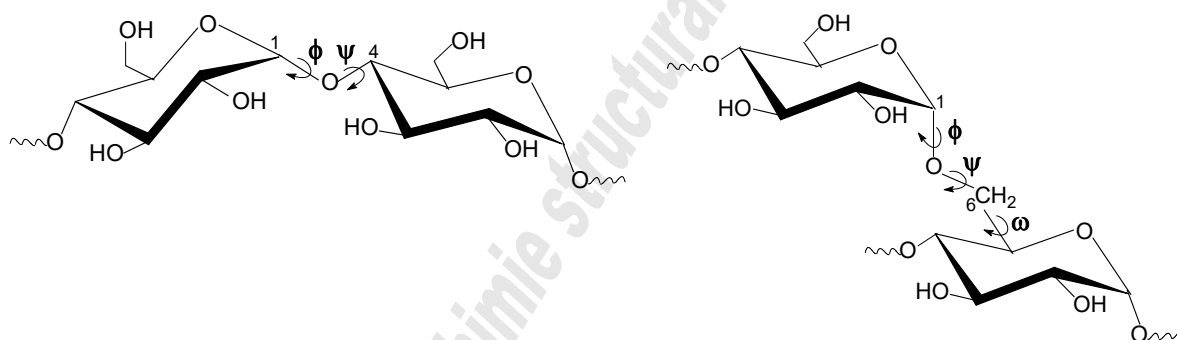
2.2.2 Pectines

Les pectines sont des hétéropolysaccharides ; elles sont présentes dans les parois des cellules végétales. Les pectines sont formées d'une chaîne principale d'acides galacturoniques liés par des liaisons $\alpha(1\rightarrow4)$ et de faibles quantités de L-rhamnose (Rha) liés en $\alpha(1\rightarrow2)$ et $\alpha(1\rightarrow4)$. Les résidus Rha de la chaîne principale sont plus ou moins ramifiés par une variété d'oligosaccharides. Certains monomères d'acide galacturonique peuvent être méthylés.

Les hétéropolysaccharides les plus abondants dans l'organisme sont les glycosaminoglycanes (GAGs). Les GAGs, saccharides faisant parties essentielles des protéoglycanes, seront dans la partie II du cours (GAGs et Glycoconjugués).

III. CONFORMATION DES LIAISONS GLYCOSIDIQUES

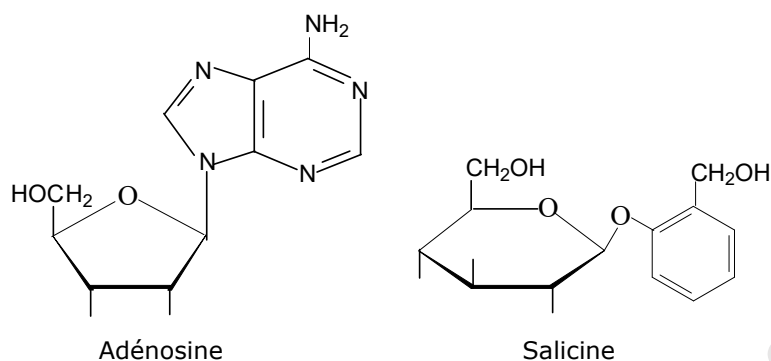
Les orientations relatives des monomères d'un oligosaccharide sont exprimées par des valeurs des angles de torsion (angles dièdres) autour de la liaison glycosidique appelés ϕ , ψ et ω . Ces angles peuvent varier. Ainsi, un oligosaccharide de structure primaire bien définie peut adopter de multiples conformations en solution qui diffèrent par l'orientation relative de ses monomères. La liaison glycosidique impliquant un alcool primaire présente un plus grand degré de liberté conformationnel (ϕ , ψ et ω) comparativement à celle impliquant un alcool secondaire (ϕ et ψ) (Figure)



Angles de torsion définissant la conformation des liaisons glycosidiques : ϕ , ψ et ω

IV. HÉTÉROSIDES

Les hétérosides résultent de la condensation d'un ose ou d'un oligoside et d'une fraction non glucidique appelée aglycone. L'aglycone peut être de nature très variée. La condensation implique le groupement hydroxyle porté par un carbone anomérique de l'ose ou de l'oligoside et un atome de l'aglycone pouvant être un oxygène (O-hétérosides), un azote (N-hétérosides) etc. L'adénosine et la salicine (Figure) sont respectivement deux exemples des N-hétérosides et des O-hétérosides.



Structures d'hétérosides : Adénosine et Salicine

Les glycanes peuvent se lier aux lipides ou aux acides aminés des peptides ou des protéines par l'intermédiaire de liaisons glycosidiques pour former des glycoconjugués. Les glycoconjugués forment une catégorie particulière. (voir : partie II du cours (GAGs et Glycoconjugués).)

V. PERMETHYLATION ET NOTIONS SUR L'ANALYSE STRUCTURALE DES POLYSACCHARIDES

Pour déterminer la structure primaire d'un polysaccharide, plusieurs données sont nécessaires : composition en monosaccharides ; types de liaisons glycosidiques ; formes des cycles (furanosidiques ou pyranosidiques) ; configurations anomériques (α ou β des liaisons glycosidiques) ; substitutions (position et nature des modifications sur les fonctions hydroxyles), telles que la phosphorylation, l'acétylation, la sulfatation etc.

Pour la détermination des structures des glucides et le séquençage de polysaccharides ou glycanes, une combinaison de plusieurs techniques est utilisée : chimiques, physico-chimiques, enzymatiques...

La perméthylation est une méthode traditionnelle de détermination des types des liaisons entre les résidus constitutifs d'une chaîne glucidique. Après perméthylation d'une chaîne glucidique, une hydrolyse acide ménagée libère les oses constitutifs méthylés. Les fonctions hydroxyles non méthylées permettent de déterminer les types des liaisons osidiques ; les liaisons éthers sont plus résistantes à l'hydrolyse acide que les liaisons osidiques. Par exemple, la perméthylation suivie d'une hydrolyse acide ménagée d'une chaîne d'amylose à n résidus de D-glucose donnera $(n-1)$ unités de 2,3,6-tri-O-méthyl-D-glucopyranose et 1 unité de 2,3,4,6-tétra-O-méthyl-D-glucopyranose. Ce dernier provient du résidu de glucose terminal non réducteur. Les oses méthylés sont en général identifiés par chromatographie liquide-gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

La configuration anomérique des polysaccharides est généralement déterminée par hydrolyse enzymatique spécifique ou par spectroscopie RMN.

L'oxydation des glucides par l'acide périodique a longtemps été une méthode classique de détermination de la structure des glucides complexes. Plus tard, elle semble plus ou moins abandonnée car de nouvelles méthodes plus sophistiquées ont été développées. Mais le periodate peut être utilisé pour introduire des dialdéhydes dans des polysaccharides ou des glycoprotéines. L'oxydation limitée (1 à 20%) par le périodate de polysaccharides peut donner des dérivés aux propriétés chimiques et physiques entièrement modifiées. Elle rend très flexibles des structures de polymères semi flexibles ou rigides (cellulose, chitosane, hyaluronane, alginate, etc).

PARTIE II

GLYCOSAMINOGLYCANES ET GLYCOCONJUGUES

Dans les paragraphes Glycosaminoglycanes et Glycoconjugués (Partie II), et pour des raisons de simplification, les termes saccharides engloberont les saccharides proprement dits ainsi que leurs dérivés et les résidus des saccharides.

Cette partie sera traitée, lors de l'enseignement, en tenant compte des parcours et des niveaux enseignés (S1, S3, etc.)

GLYCOSAMINOGLYCANES

INTRODUCTION

Les glycosaminoglycanes (GAGs) sont les hétéropolyholosides les plus abondants dans l'organisme. Ils sont des polymères de motifs disaccharidiques ; l'un des deux oses du disaccharide est en générale soit la N-acétylglucosamine soit la N-acétylgalactosamine ; l'autre dérivé est, dans la plupart des cas, un acide uronique qui est l'acide D-glucuronique en général ou l'acide L-iduronique. Ces polymères peuvent être sulfatés. Les glycosaminoglycanes ont une très forte densité de charges négatives due aux groupes carboxylates des résidus d'uronates et aux groupes sulfates.

Les GAGs organisent, avec les collagènes, l'architecture des matrices extracellulaires et sont responsables des propriétés biomécaniques des tissus ; ils sont aussi impliqués dans la communication intercellulaire...

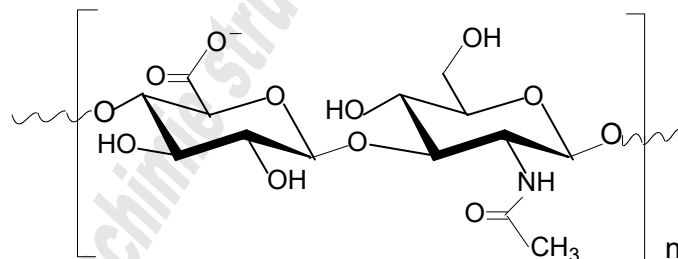
Les GAGs couramment rencontrés incluent l'hyaluronane, la chondroïtine sulfate/le dermatane sulfate, l'héparine/l'héparane sulfate et le kératane sulfate.

I. HYALURONANE

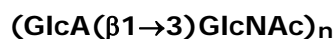
L'hyaluronane, ou l'acide hyaluronique, est un polymère de motifs disaccharidiques ou unités hyaluroniques formés d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine. Ces monosaccharides sont liés alternativement par des liaisons osidiques $\beta(1\rightarrow3)$ et $\beta(1\rightarrow4)$.



L'hyaluronane est un composé de très haut poids moléculaire. Contrairement aux autres glycosaminoglycanes, l'hyaluronane n'est pas un composé sulfaté et n'est pas lié par covalence à des protéines porteuses.



Hyaluronane



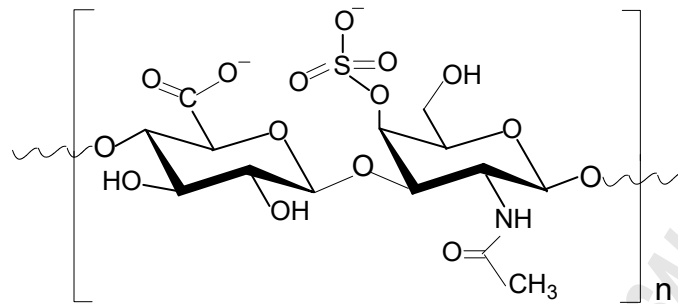
GlcA : D-Glucuronate ; *GlcNAc* : N-Acétyl-D-glucosamine

L'acide hyaluronique joue un rôle important dans le tissu conjonctif en contrôlant la perméabilité interstitielle et en servant de lubrifiant pour les articulations.

II. CHONDROÏTINE SULFATE

La chondroïtine sulfate (CS) est un polymère de motifs disaccharidiques constitués d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-galactosamine liés alternativement par $\beta(1\rightarrow3)$

et $\beta(1\rightarrow4)$. Les types des CS les plus fréquents sont les monosulfatés : la chondroïtine 4-sulfate (type A) (figure) et la chondroïtine 6-sulfate (type C)



Chondroïtine 4-sulfate (type A)

(GlcA($\beta 1\rightarrow 3$)GalNAc4S)

GlcA : D-Glucuronate ; *GalNAc4S* : N-Acétyle-D-galactosamine-4-sulfate

La CS est le glycosaminoglycane le plus abondant chez l'homme.

III. DERMATANE SULFATE

Le dermatane sulfate (DS) dérive de la chondroïtine sulfate ; il est aussi connu sous le nom de chondroïtine sulfate (CS) de type B. Le dermatane sulfate est un polymère de motifs disaccharidiques constitués d'acide uronique (essentiellement l'acide L-iduronique) et de N-acétyle-D-galactosamine (Figure). Les monosaccharides constitutifs sont liés alternativement par des liaisons $\alpha(1\rightarrow3)$ et $\beta(1\rightarrow4)$. Dans le cas où l'acide uronique est l'acide D-glucuronique, les types des liaisons seront $\beta(1\rightarrow3)$ et $\beta(1\rightarrow4)$.

Le DS est sulfaté en position 4 et/ou 6 de la GalNAc et/ou en position 2 du IdoA. Le dermatane sulfate se distingue de la chondroïtine sulfate par la présence de IdoA. Les IdoA sont plus sulfatés (IdoA-2-sulfate) que leurs épimères GlcA.

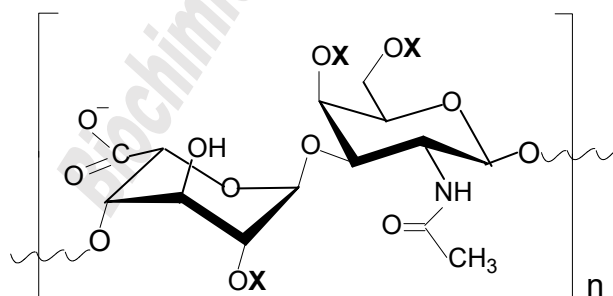


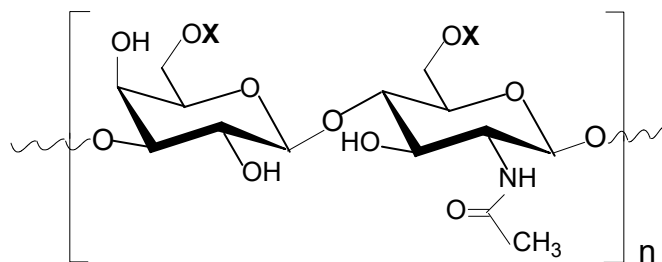
Figure. Dermatan sulfate

(L-IdoA2X($\alpha 1\rightarrow 3$)GalNAc4X6X)_n

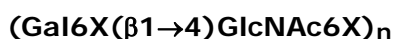
X = H ou SO_3^- . *IdoA* : Iduronate ; *GalNAc* : N-Acétyle-D-galactosamine

IV. KERATANE SULFATE

Le kératane sulfate (KS) est un polymère de motifs disaccharidiques. Le motif ou unité de base disaccharidique est constitué des résidus de D-galactose et de N-acétyle-D-glucosamine. Les deux monosaccharides sont liés alternativement par des liaisons osidiques $\beta(1\rightarrow4)$ et $\beta(1\rightarrow3)$ (Figure). La sulfatation se produit aux niveaux des carbones 6 des deux résidus, le plus souvent au niveau du C6 du N-acétyle-D-glucosamine.



Kératane sulfate

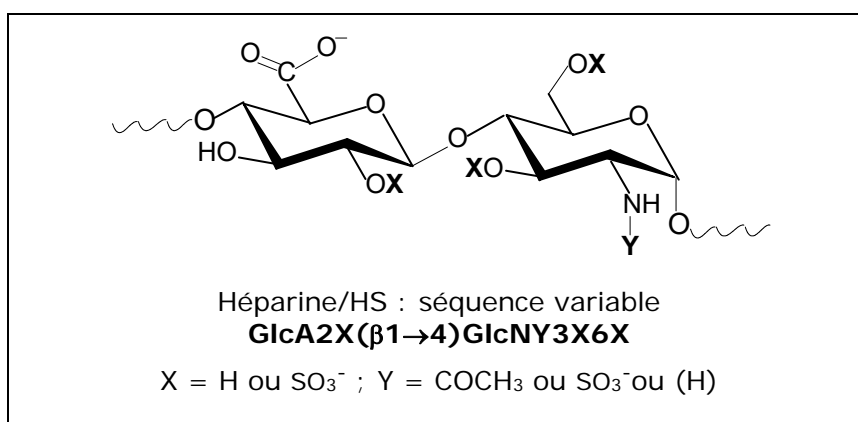
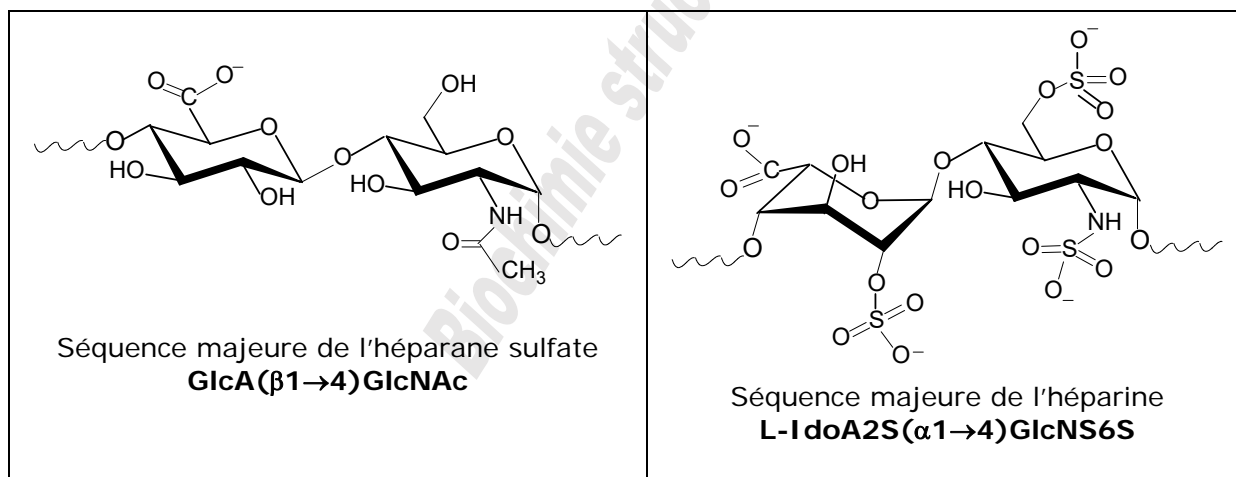


$X = \text{H}$ ou SO_3^- . Gal : D-Galactose ; GlcNAc : N-Acétyle-D-glucosamine

Le kératane sulfate est le seul glycosaminoglycane ne contenant pas d'acide uronique.

V. HEPARINE/HEPARANE SULFATE

L'héparine (Hep) et l'héparane sulfate (HS) sont des polymères de motifs disaccharidiques constitués de résidus des acides L-iduronique ou D-glucuronique et de D-glucosamine (Figure). Les monosaccharides constitutifs du motif sont liés par des liaisons $\alpha/\beta(1 \rightarrow 4)$. L'acide uronique dominant dans l'héparane sulfate est l'acide D-glucuronique ; l'acide uronique principal de l'héparine est l'acide L-iduronique (Figure).



Héparine/Héparane sulfate : Séquences majeures et la séquence variable

GlcA : D-Glucuronate ; GlcNAc : N-Acétyle-D-glucosamine ; GlcNS : N-sulfo-D-glucosmine ; IdoA : Iduronate.

La substitution prédominante comprend la 2-O-sulfatation des résidus iduronate et la N- et 6-O-sulfatation des résidus glucosamine. L'héparine a un taux de sulfatation plus élevé que celui de l'héparane sulfate.

L'héparine est connue par son effet anticoagulant ; elle est principalement stockée dans les granules des mastocytes et peut être libérée en réponse à un stimulus spécifique. En revanche, L'héparane sulfate est distribué de façon ubiquitaire à la surface cellulaire et dans la matrice extracellulaire.

GLYCOCONJUGUES

INTRODUCTION

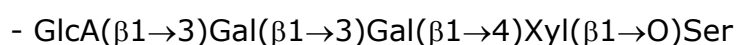
L'association covalente des glucides avec des lipides donne des glycolipides. Lorsque les glucides sont associés par liaison covalente avec des peptides ou des protéines, ils donneront des peptidoglycanes (bactéries), des glycoprotéines ou des protéoglycanes (PGs). Ces composés portent le nom de glycoconjugués. Les PGs sont classées actuellement parmi les glycoprotéines.

Les chaînes glycanes des glycoconjugués sont composées de monosaccharides. Le mannose (Man), la N-acétylglucosamine (GlcNAc), le galactose (Gal), le fucose (Fuc) et l'acide sialique (SA) sont les monosaccharides les plus courants dans les glycanes des glycoprotéines des vertébrés ; les autres saccharides existants sont : glucose (Glc), N-acétylgalactosamine (GalNAc), acide glucuronique (GlcA), acide L-iduronique (IdoA) et xylose (Xyl).

Les glycoprotéines et les glycolipides existent généralement sous forme de mélanges complexes de variants glycosylés. Le nombre de structures oligosaccharidiques associées aux glycoconjugués est très variable et peut influencer ainsi leurs fonctions biologiques. Cette variété est due à des différences de combinaisons et de liaisons entre monosaccharides, et aux différentes modifications des résidus osidiques comme la phosphorylation, la sulfatation, etc.

I. PROTEOGLYCANES

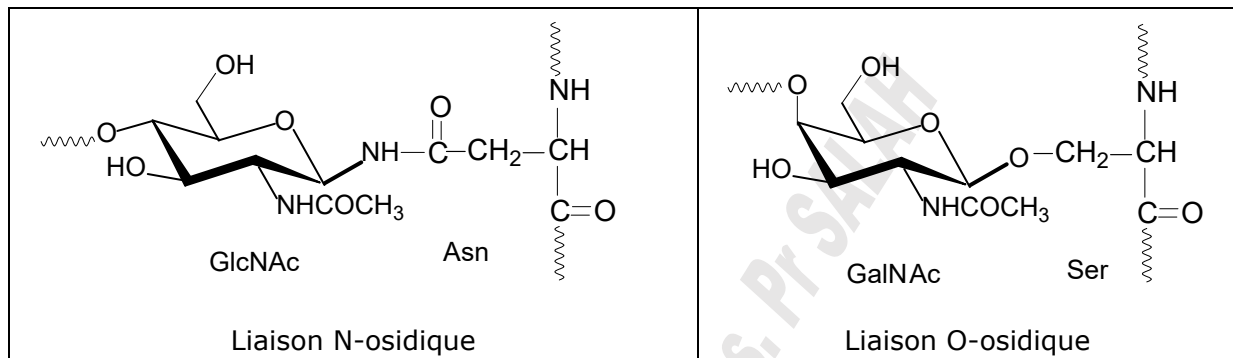
Les protéoglycanes sont des glycoconjugués dans lesquels des glycosaminoglycanes (GAGs) sont liées par covalence à une protéine centrale ("*core protein*") porteuse. La partie glycosaminoglycane forme couramment la fraction la plus grande en masse du protéoglycane. La liaison entre la partie glucidique (GAG) et la partie protéique est assurée le plus souvent par des liaisons O-osidique avec intervention principalement de la sérine. Un grand nombre de glycosaminoglycanes se fixe sur une même protéine. La protéine centrale comporte des sites de fixation des GAGs ; ils sont souvent des motifs répétés sérine-glycine (Ser-Gly) au niveau desquels le groupement hydroxyle de la chaîne latérale de la sérine est impliqué dans une liaison O-glycosidique avec un résidu de xylose. Le résidu sérine impliqué se trouve généralement dans la séquence -Ser-Gly-X-Gly- (X peut être tout acide aminé sauf la proline). Les chaînes de différents types de GAGs (Hep/HS, CS/ DS) sont liées par covalence à des résidus de sérine de la protéine centrale par le biais d'un tétrasaccharide commun GlcA-Gal-Gal-Xyl. A l'extrémité réductrice le résidu xylosyl est lié au groupe hydroxyle d'un résidu séryl (structure ci-après),



Les protéoglycanes, comme les autres glycoconjugués, jouent de nombreux rôles essentiels en biologie. Le GAG du protéoglycane constitue souvent le site principal de l'activité biologique.

II. GLYCOPROTEINES

Les glycoprotéines sont des glycoconjugués ; la partie protéique est majoritaire et est liée par covalence à un ou plusieurs glycanes par des liaisons N-osidique (N-glycanes) ou O-osidique (O-glycanes) (Figure). Les N-glycanes sont généralement liés via la N-acétylglucosamine (GlcNAc) à la fonction amide d'un résidu d'asparagine appartenant à une séquence consensus Asn-X-Ser/Thr, X désignant tout acide aminé sauf la proline. Les O-glycanes sont généralement liés aux groupes hydroxyle de la sérine (Ser) ou de la thréonine (Thr) via la N-acétylgalactosamine (GalNAc).

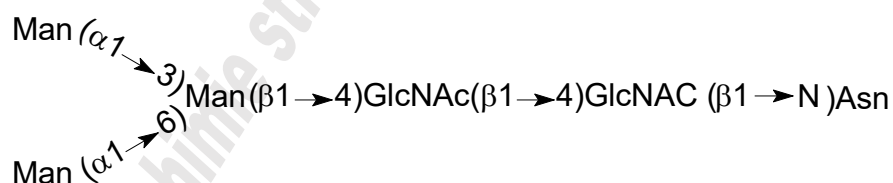


Liaisons N et O-osidiques

Les N-glycanes sont plus fréquents que les O-glycanes. Une glycoprotéine donnée peut contenir à la fois des chaînes oligosaccharidiques de types N et O-glycosidiques.

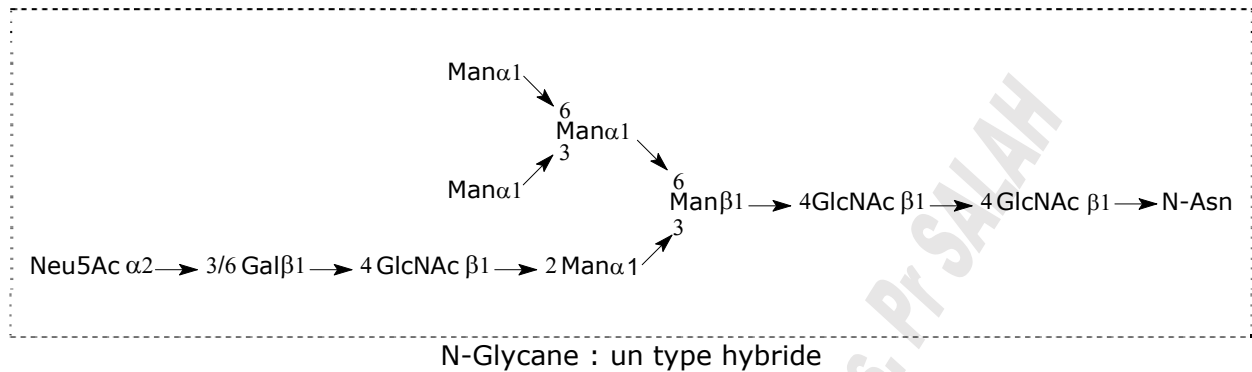
1. N-glycanes

Les N-glycanes contiennent un motif glucidique commun (structure interne commune ou core commun) composé de trois mannoses et de deux N-acétylglucosamines (Man₃GlcNAc₂) (Figure).



Structure interne commune, (Man)₃(GlcNAc)₂ liés
à un résidu asparagine de la protéine

De nombreux types de résidus glucidiques supplémentaires peuvent s'ajouter au noyau glucidique commun (core commun). Chez les vertébrés, trois types de N-glycanes peuvent être distingués en fonction des résidus ajoutés (Figure. Trois types de N-glycanes) : le type oligomannose (« *High mannose* »), ne contenant que du mannose. Dans le type complexe, un GlcNAc est ajouté à la structure centrale en trimannosyle en tant que premier résidu dans chacune des antennes. Il peut contenir 2, 3 ou 4 antennes. Le type hybride, combinaison des deux types précédents, contient à la fois des résidus de mannose non substitués et substitués (Figure. Un type hybride).



Core commun	Type oligomannose	Type hybride	Types complexes

Types de N-glycanes et structure interne commune (core commun)

○ : Man ■ : GlcNAc ● : Gal ◁ : Fuc ◆ : Sia

Chaque N-glycane contient le noyau commun : Man₃GlcNAc₂ lié à l'asparagine (Asn).

$\alpha 3/\alpha 6$: liaison $\alpha 2-3$ ou $\alpha 2-6$ (entre Neu5Ac et Gal)

L'acide N-acétyl-neuraminique (Neu5Ac) est le plus abondant des acides sialiques

2. O-glycanes

Les O-glycanes ne montrent pas les caractéristiques communes des N-glycanes. Chez les animaux, différents types de O-glycanes liés à O de Ser/Thr sont connus comme : GalNAc- α -Ser/Thr (mucines), GlcNAc- β -Ser/Thr (protéines nucléaires et protéines cytosoliques) et Xyl- β -Ser (protéoglycanes). Cependant, la structure interne la plus commune est : Gal($\beta 1 \rightarrow 3$)GalNAc($\alpha 1 \rightarrow O$)Ser /Thr.

Les O-glycanes peuvent aussi être attachés aux structures polypeptidiques par des liaisons O-glycosidiques-typiques aux chaînes latérales de l'hydroxylysine du collagène (Gal- β -Hyl) ou de la tyrosine de la glycogénine (Glc- α -Tyr).

En général les O-glycanes interviennent dans plusieurs rôles biologiques spécifiques : structure et stabilité des protéines, immunité, modulation de l'activité des enzymes et des molécules de signalisation, etc.

III. GLYCOLIPIDES

Les glycosphingolipides et les glycosylphosphatidyl-inositols sont parmi les principaux types de glycoconjugués rencontrés chez les eucaryotes. Les glycolipides courants des mammifères comprennent les cérébrosides et les gangliosides.

1. Glycosylphosphatidyl-inositol

Le glycosylphosphatidylinositol (GPI) est lié, d'une manière covalente par son oligoside, à l'extrémité C-terminal des protéines. Les deux chaînes acylées du phosphatidylinositol assurent l'ancrage de la protéine sur le feuillet externe de la bicouche lipidique (glypiation).

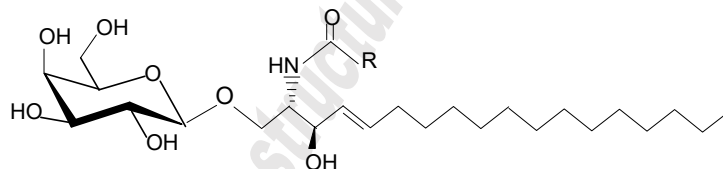
2. Glycosphingolipides

Les glycosphingolipides sont les principaux glycolipides des animaux. Ils résultent de l'association d'un glucide avec le céramide (N-acyl-sphingosine).

Les glycosphingolipides sont classés en fonction de la composition en glucides.

2-1. Cérébrosides

Les cérébrosides sont des glycosphingolipides neutres formés d'un résidu glucidique (galactose ou glucose) (Figure) attaché par une liaison β -glycosidique au carbone C1 d'un céramide.



Galactocérébroside

2-2. Sulfatides

Les sulfatides sont des cérébrosides sulfatés. Ils sont des glycosphingolipides acides

2-3. Globosides

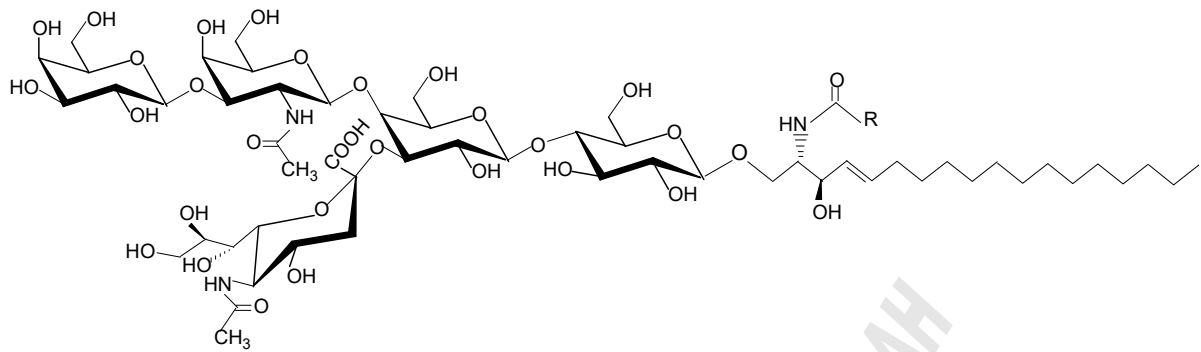
Les globosides sont des glycolipides neutres contenant au moins deux oses. Le lactosylcéramide (présenté ci-après) est le précurseur d'autres globosides et de gangliosides



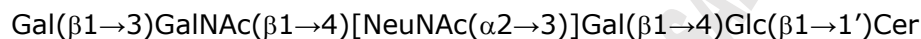
Cer : céramide

2-4. Gangliosides

Les gangliosides sont des glycolipides complexes acides dont les chaînes oligosaccharidiques liées au céramide portent un ou plusieurs acides sialique (Figure).



Ganglioside (GM1) :



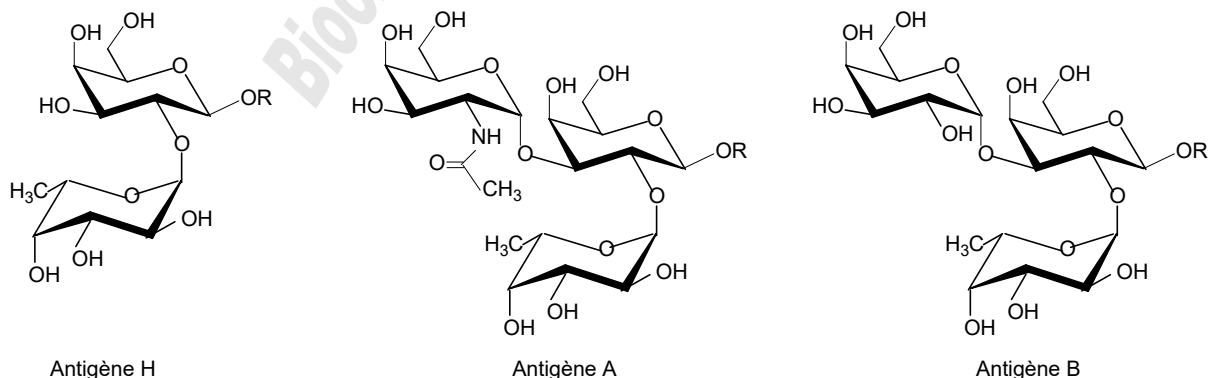
NeuNAc : Acide N-acétylneuraminique

IV. GLYCOCONJUGUES- RECONNAISSANCE MOLECULAIRE

Les antigènes Lewis (Lewis a, b, X et Y) ainsi que leurs dérivés sialylés et les antigènes des groupes sanguins A, B et H dérivent de structures glucidiques périphériques des glycoconjugués. Ces structures glucidiques participent aussi à de nombreux phénomènes de reconnaissance moléculaire impliquant des lectines.

1. Déterminants antigéniques de nature glucidique - Système ABO

Des structures d'oligosaccharides conjuguées à des lipides ou à des protéines sont des déterminants antigéniques (ex système ABO). Les individus du groupe O ne possèdent que l'antigène H. Ce dernier est caractérisé par la présence d'un monosaccharide terminal, le fucose, fixé sur un galactose. Les antigènes A et B sont générés respectivement par l'ajout de la N-acétylgalactosamine et de galactose au résidu galactosyl de l'antigène H (Figure). Les antigènes des groupes O (H), A et B sont définis respectivement par les structures glycanes (séquences terminales) : $\text{Fuc}(\alpha 1 \rightarrow 2)\text{Gal}$; $\text{GalNAc}(\alpha 1 \rightarrow 3)[\text{Fuc}(\alpha 1 \rightarrow 2)]\text{Gal}$; $\text{Gal}(\alpha 1 \rightarrow 3)[\text{Fuc}(\alpha 1 \rightarrow 2)]\text{Gal}$.



Résidus des oligosaccharides terminaux distinguant les trois antigènes du système ABO.

R : résidu glucidique attaché à une glycoprotéine ou un glycolipide

2. Lectines

Certains résidus glucidiques des glycoconjugués à la surface des cellules sont reconnus d'une manière spécifique par des protéines appelées lectines. Les lectines ont deux sites stéréospécifiques ou plus qui se lient de manière non covalente au résidu terminal (et souvent l'avant-dernier) à l'extrémité non réductrice d'une chaîne d'oligosaccharides. Les lectines reconnaissent de manière spécifique des mono et des oligosaccharides. Le mannose, le fucose, le galactose, la N-acétylgalactosamine et la N-acétylglucosamine sont parmi les monosaccharides les plus reconnus par les lectines.

Les lectines sont ubiquitaires ; elles se retrouvent chez les animaux, les plantes et les microorganismes.

Les interactions lectine/glucide sont impliquées dans de nombreux phénomènes biologiques : phénomènes de reconnaissance et d'adhésion cellulaires, développement embryonnaire, etc. Comme les lectines ont une forte affinité pour des groupes glucidiques spécifiques, elles peuvent être utilisées pour identifier et pour purifier des composés contenant des glucides.