La biologie de la glycosylation

Autor(en): **Hennet, Thierry**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Actes de la Société jurassienne d'émulation**

Band (Jahr): **108 (2005)**

PDF erstellt am: **27.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-555282

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

La biologie de la glycosylation

Pluralitas non est ponenda sine neccesitate.
Guillaume d'Occam

On devrait tout rendre aussi simple que possible, mais pas plus.
Albert Einstein

Thierry Hennet

Le dogme

L'année 1953 a été témoin d'événements plus ou moins inoubliables, comme la première ascension de l'Everest, la mort de Staline et le couronnement d'Elisabeth II. Scientifiquement, 1953 représente une date capitale pour les sciences de la vie. Cette année-là, Francis Crick et James Watson ont décrit la structure de l'ADN, le support de l'information héréditaire, dans un court article paru dans la revue *Nature*. De par sa simplicité, la double hélice d'ADN permettait de comprendre sans grand effort les mécanismes de copie de l'ADN. Cette révolution a ouvert de nouvelles perspectives en biologie comme en médecine. Rapidement d'autres découvertes lui ont succédé, comme le déchiffrage du code génétique qui établissait un lien direct entre la séquence de l'ADN et celle des protéines.

Conforme à l'esprit manichéiste et réductionniste de l'époque, Francis Crick a alors résumé les règles gouvernant le transfert de l'information génétique en une phrase simple. Ce qui fut appelé le *dogme central de la biologie,* stipulait que l'information contenue dans l'ADN est traduite en séquence de protéine par l'intermédiaire d'un ARN messager, alors que le chemin inverse est impossible (figure 1). Comme la structure de d'ADN, ce dogme était facile à comprendre. Petit à petit, la biologie se réduisait à une série de réactions précises et quantitatives. On pouvait suivre un parcours fléché de A à C en passant par B. Cette tendance simplificatrice s'est poursuivie jusque dans les années 80 avec l'émergence du génie génétique. La biotechnologie démontrait qu'il était possible de produire des protéines d'origine humaine dans des bactéries, tout simplement en équipant ces microbes avec les gènes humains

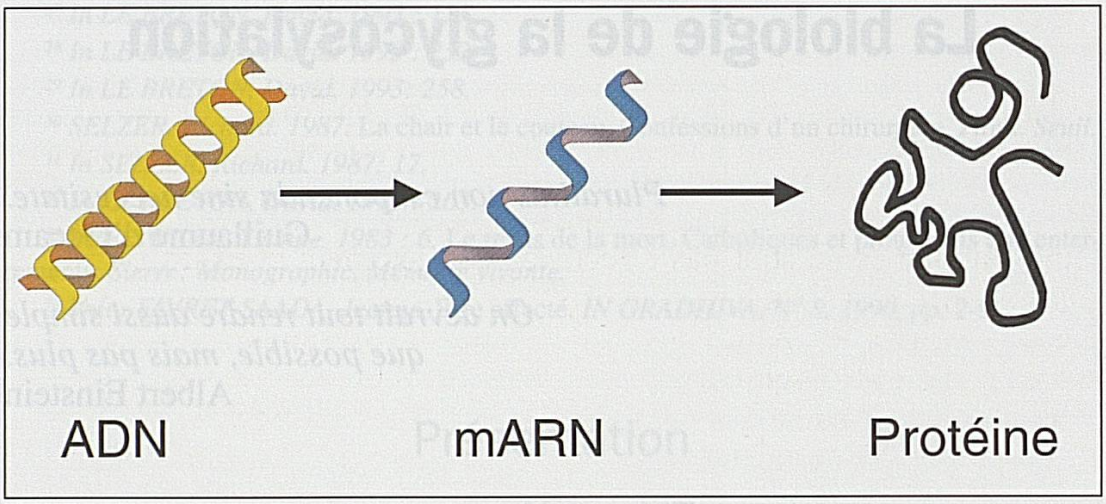


Figure 1 :
Illustration schématique du dogme central de la biologie moléculaire.

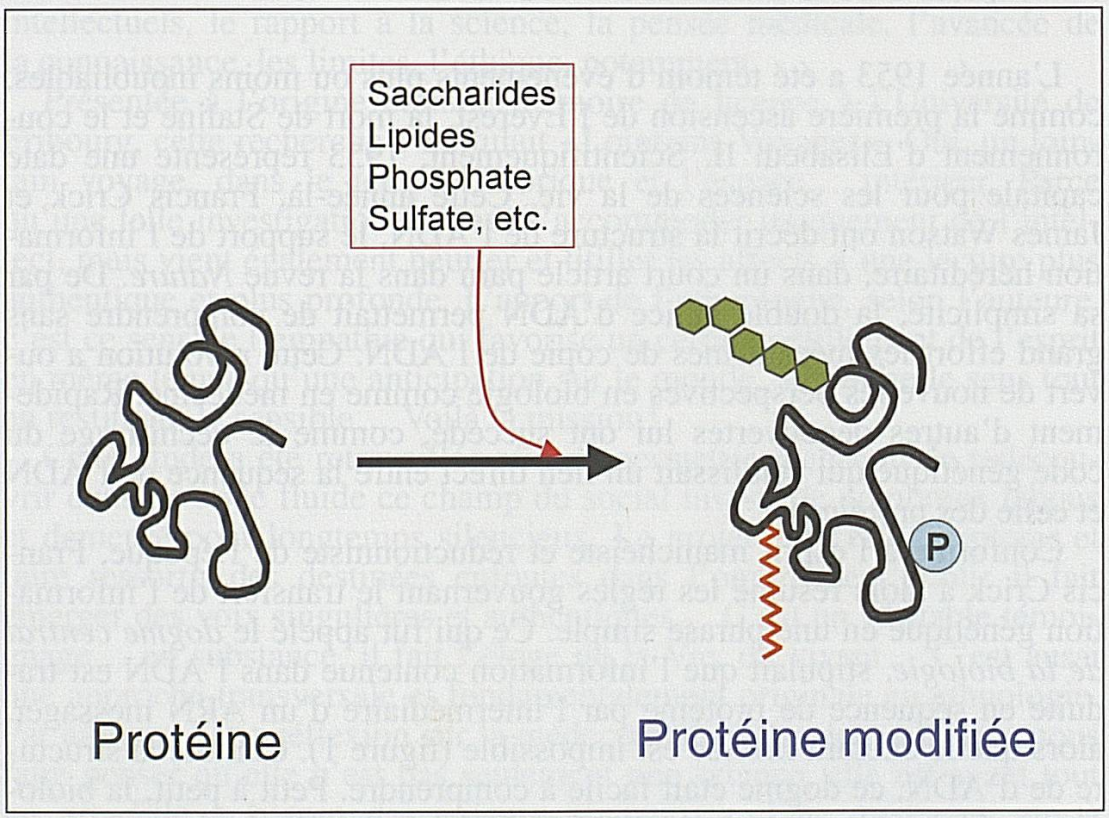


Figure 2 :
La plupart des protéines produites sont modifiées par l'addition de saccharides (en vert), de lipides (en rouge) et de groupes phosphatés (en bleu).

correspondants. Sans démentir le succès indéniable de cette technologie, illustré par la production de protéines à usage thérapeutique comme l'insuline et l'hormone de croissance, il a fallu reconnaître que la bonne moitié des protéines produites dans des micro-organismes étaient inactives. Bien que la séquence des protéines obtenues de cette façon soit exacte, plusieurs modifications indispensables à l'activité de ces protéines humaines ne sont pas effectuées correctement chez les microbes. Ces modifications sont nombreuses, elles comprennent entre autres la liaison de groupes phosphatés ou sulfatés, de différents lipides et de sucres complexes (figure 2).

L'addition de sucres, aussi appelée glycosylation, est de loin la modification la plus complexe rencontrée en biologie. Chaque cellule du corps possède une machinerie comprenant des centaines d'enzymes capables de transférer différentes sortes de sucres sur les protéines. Actuellement, on compte qu'entre 30 et 50% des protéines du corps humain sont «décorées» par des sucres, et appartiennent donc à la famille des glycoprotéines.

Le flou

Les sucres, aussi appelés hydrates de carbone, glucides ou saccharides, représentent une classe de molécules des plus versatiles en biologie. Des sucres simples comme le glucose ou polymériques comme l'amidon constituent une source d'énergie indispensable pour l'homme. D'autres conformations polymériques de sucres forment des structures de haute solidité comme la cellulose et la chitine composant la carapace des insectes. En plus, les sucres fonctionnent en tant que porteurs d'information biologique au même titre que l'ADN et les protéines.

Analogue à une boîte de *Lego*, les cellules disposent de plusieurs types de briques, c'est-à-dire de monosaccharides, qui peuvent être combinées pour former une multitude de configurations. Ces briques sont pour la plupart des isomères et des dérivés du glucose comme le galactose, le mannose et le *N*-acétylglucosamine. Le mode d'assemblage des oligosaccharides dépend de plusieurs critères comme le type de cellule (leucocyte, neurone, etc.) et l'identité de la protéine modifiée. Considérant l'énorme diversité des chaînes de sucres associées aux protéines, il est difficile d'associer une fonction spécifique à un oligosaccharide donné. En général, l'addition de sucres confère stabilité et résistance ou ajoute de nouvelles propriétés et fonctions à la protéine glycosylée. Le processus de synthèse des oligosaccharides est totalement opposé au mode de réplication de l'ADN ou de fabrication des protéines. Alors que ces dernières macromolécules sont assemblées de façon linéaire en suivant un plan spécifique, les oligosaccharides sont plutôt synthétisés

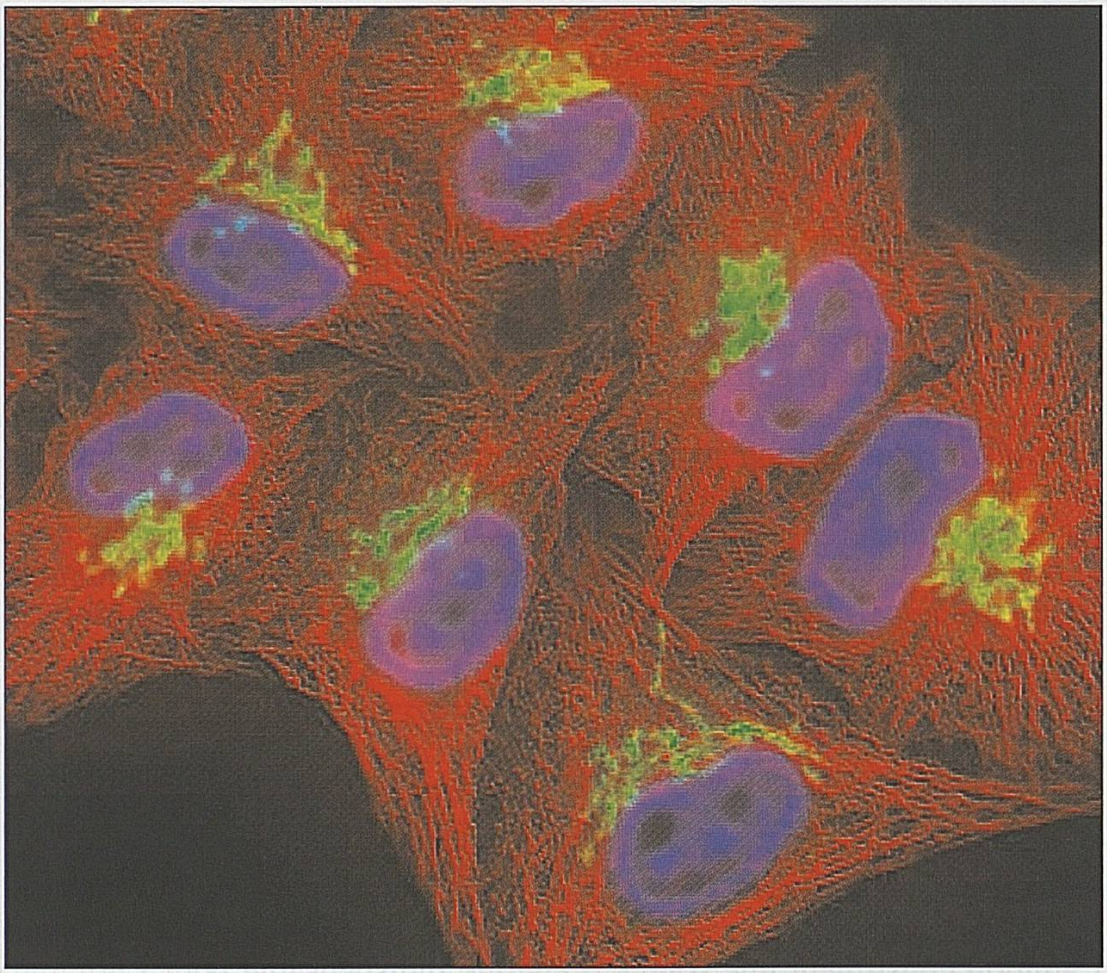


Figure 3:
Cellules humaines illuminées par immunofluorescence. Les noyaux cellulaires contenant l'ADN apparaissent en bleu, le squelette cellulaire est marqué en rouge et l'appareil de Golgi en vert. Image contribuée par Jack Rohrer, Institut de Physiologie, Université de Zurich.

pêle-mêle dans un chaudron cellulaire appelé l'appareil de Golgi (figure 3). L'indétermination liée à ce mode de fabrication démontre que la nature apprécie un certain chaos et qu'il est définitivement impossible de réduire la biologie à une série de réactions stéréotypées et prévisibles.

Le défi actuel de la glycobiologie consiste à dissiper le flou entourant les glycoprotéines et surtout à déduire les fonctions associées aux chaînes d'oligosaccharides décorant ces protéines. L'enjeu est considérable puisque l'on sait par l'étude de modèles animaux que plusieurs genres de glycosylation sont indispensables à la vie. Cependant, avant ces recherches sur la souris ou la mouche drosophile, l'importance biologique de la glycosylation était plutôt controversée. Il était bien connu que toutes les cellules sont recouvertes d'une épaisse couche de saccharides, mais l'on considérait cette couche de sucre comme une barrière

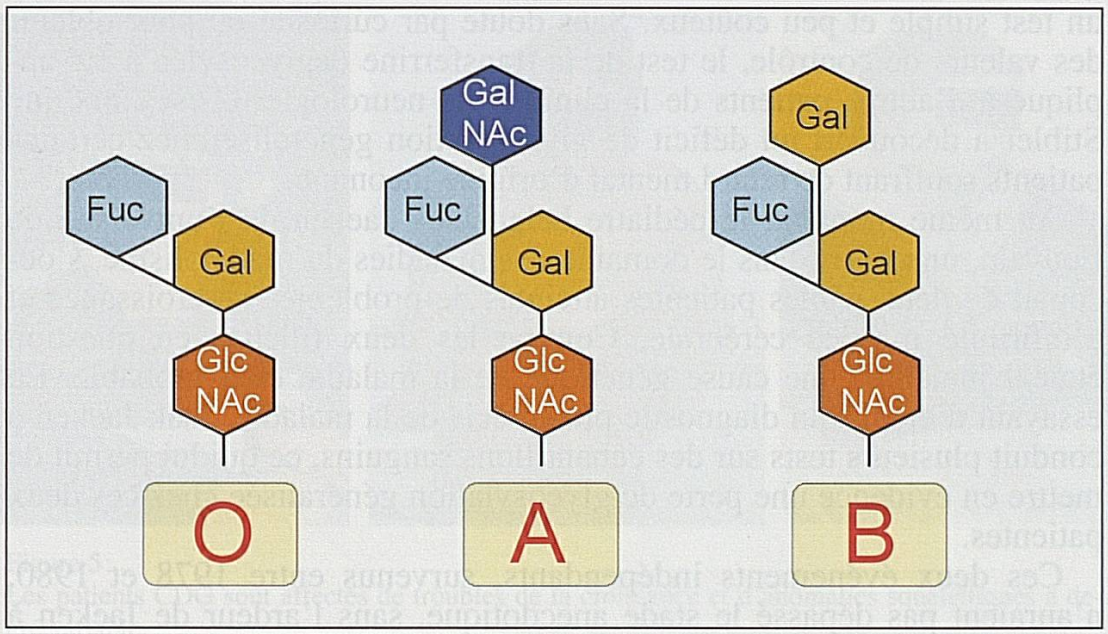


Figure 4:
Composition des groupes sanguins ABO. Chaque hexagone coloré représente un monosaccharide différent. GlcNAc: N-acétylglucosamine, Gal: galactose, Fuc: fucose, GalNAc: N-acétylgalactosamine.

protectrice sans grande spécificité fonctionnelle. En outre, plusieurs chaînes d'oligosaccharides représentent des polymorphismes structurels, c'est-à-dire des éléments qui sont exprimés de façon variable entre les individus d'une espèce. Ces polymorphismes sont normaux et n'engendrent pas de maladies. Un système polymorphique bien connu, les groupes sanguins ABO, est basé sur des différences au niveau des sucres cellulaires (figure 4). Le doute concernant l'importance de la glycosylation était aussi renforcé par le fait qu'aucune maladie n'avait été associée à un défaut de glycosylation. Il a fallu attendre les années 80 pour que le hasard et la perspicacité de deux médecins fassent changer cette perception de la glycosylation.

L'amertume

La Suède a un problème d'alcool. C'est vraisemblablement pourquoi la neurologue Helena Stibler de l'hôpital Karolinska à Stockholm est devenue une spécialiste dans le domaine des complications neurologiques liées à l'alcoolisme. En recherchant des signes métaboliques liés à cette maladie, elle a démontré que la glycoprotéine sanguine appelée transferrine perd ses chaînes de sucres après une ingestion prolongée d'alcool. Cette déglycosylation de la transferrine peut être mise en évidence par

un test simple et peu coûteux. Sans doute par curiosité ou pour obtenir des valeurs de contrôle, le test de la transferrine deglycosylée a été appliqué à d'autres patients de la clinique de neurologie. C'est alors que Stibler a découvert un déficit de glycosylation généralisé chez certains patients souffrant de retard mental d'origine inconnue.

Au même moment, le pédiatre belge Jaak Jaeken de l'université de Louvain, un expert dans le domaine des maladies du métabolisme, s'occupait de deux jeunes patientes atteintes de problèmes de croissance et d'infirmité motrice cérébrale. Comme les deux fillettes en question étaient jumelles, une cause génétique de la maladie était probable. En essayant d'établir un diagnostic plus précis de la maladie, Jaak Jaeken a conduit plusieurs tests sur des échantillons sanguins, ce qui lui permit de mettre en évidence une perte de glycosylation généralisée chez ces deux patientes.

Ces deux événements indépendants, survenus entre 1978 et 1980, n'auraient pas dépassé le stade anecdotique, sans l'ardeur de Jaeken à mobiliser les scientifiques travaillant sur la glycosylation des protéines. Sa collaboration avec des biologistes européens a permis de caractériser plus de vingt maladies causées par des erreurs de glycosylation à ce jour. Ces maladies sont rassemblées sous le terme de «désordres congénitaux de la glycosylation». Ce nom est souvent remplacé par la désignation en latin moderne, c'est-à-dire en anglais, de *Congenital Disorders of Glycosylation* avec l'abréviation correspondante de CDG. Malgré les rapides progrès de la recherche en ce domaine, les CDG demeurent (heureusement) un groupe de maladies rares ayant une fréquence estimée à 1/50000 naissances. Le retard psychomoteur est le signe le plus couramment rencontré. Les autres manifestations associées aux CDG sont des atrophies du cervelet, des anomalies squelettiques et musculaires ainsi que des troubles de la coagulation (figure 5). Les enfants affectés sont sensibles aux infections et ont de fréquentes convulsions épileptiques. Le taux de mortalité est élevé pendant les deux premières années après la naissance et se normalise jusqu'à l'âge adulte.

Les CDG sont intraitables à ce jour, avec une heureuse exception dans le cas d'un déficit en phosphomannose isomerase (PMI). Ce type de CDG qui porte aussi le nom de CDG-Ib est unique au niveau clinique, puisque les patients ne présentent pas de symptômes neurologiques, mais plutôt des hémorragies gastro-intestinales sévères. Une régression complète de ces saignements est obtenue par l'administration par voie orale de mannose, un sucre simple et sans toxicité. Contrairement à l'idée générale concernant le goût des sucres, le mannose est amer et doit être mélangé à d'autres ingrédients afin que les jeunes patients acceptent le traitement sans protester. Cependant, l'amertume liée aux CDG n'a rien à voir avec le goût des sucres, mais avec le fait que ces maladies rares sont destinées, pour ne pas dire condamnées, à rester sans

Figure 5:
Les patients CDG sont affectés de troubles de la croissance et d'anomalies squelettiques à degré variable.

traitement. En effet, l'industrie pharmaceutique n'a aucun intérêt à investir dans des traitements visant moins de 10000 patients au niveau mondial, alors qu'elle peut gagner des milliards avec des drogues comme Viagra et Zocor. Cependant, il faut aussi dire qu'une thérapie pour des pathologies héréditaires comme les CDG serait très cher. La médication de maladies similaires aux CDG, par exemple les maladies de Gaucher et de Fabry, coûte plus de CHF 200000 par an et par patient. Je vous laisse faire le calcul sinistre du coût pour le traitement de 20 patients en Suisse pendant 40 à 50 ans. Comme on le voit, la problématique actuelle de la médecine n'est plus de savoir quelle maladie peut être soignée, mais quel patient doit être traité.

La cacophonie

Pour en revenir à la biologie, l'étude de la glycosylation n'est pas le seul argument illustrant la complexité des réactions de la vie au niveau moléculaire. L'achèvement du séquençage du génome humain a révélé un grand nombre d'entités régulatrices au niveau de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Par exemple, en plus des gènes classiques, de nouvelles structures appelées micro-ARN viennent d'être découvertes en 2001. Ou encore, il a été démontré que la plupart des gènes peuvent être lus de plusieurs manières, ce qui multiplie le nombre de protéines produites dans un organisme. Les énormes espaces d'ADN chromosomique bordant les gènes renferment assurément encore bien des secrets, qui, lorsqu'ils seront révélés, vont éclairer notre conception de la vie biologique

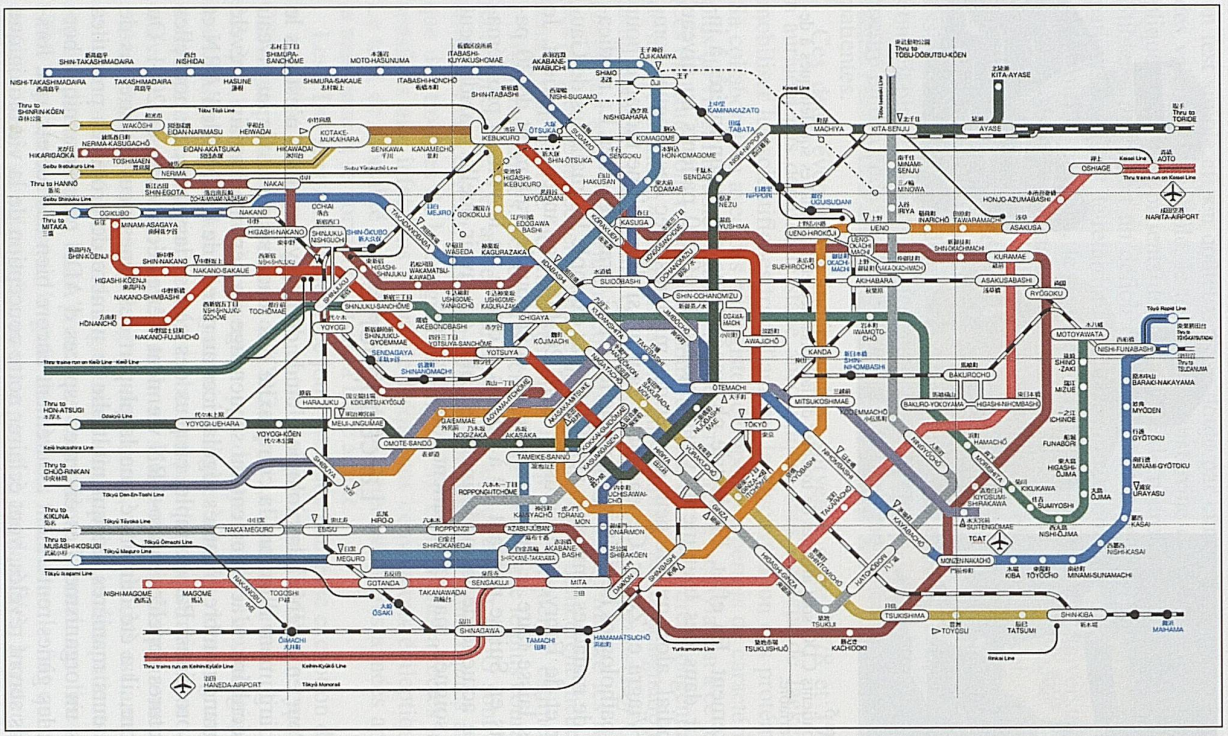
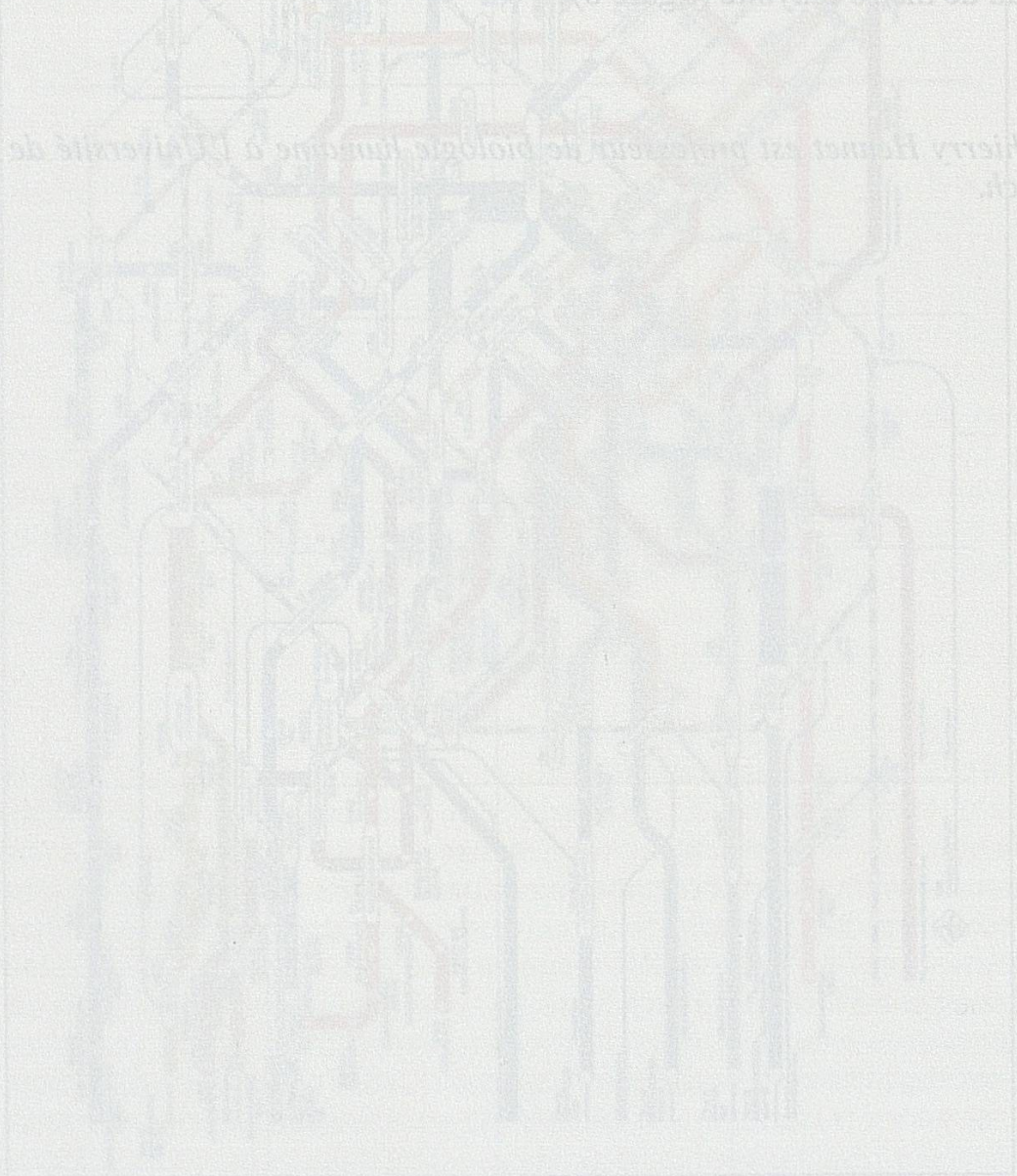


Figure 6:
Le plan du métro de Tokyo.

d'une nouvelle lumière. Considérant l'enchevêtrement des processus de contrôles à plusieurs niveaux, il est clair que la biologie ne peut plus être étudiée et comprise en adressant uniquement des questions isolées. Cela reviendrait à essayer de reconnaître une mélodie dans un concert de cacophonie. Une nouvelle approche en biologie consiste à utiliser des méthodes d'analyse en parallèle et d'appréhender la totalité des paramètres d'un système, par exemple tous les gènes et les protéines connus d'un organe, à la fois. Cette forme de biologie intégrative va sans doute apporter de nouvelles connaissances fondamentales, cependant la complexité d'un être vivant est telle qu'il reste des siècles de travail avant de pouvoir se vanter d'avoir achevé la carte du corps humain. Mais en attendant d'entreprendre une telle initiative, essayons plutôt d'entraîner notre esprit avec des systèmes simples, comme par exemple l'étude du réseau de métro tokyoïte (figure 6) !

Thierry Hennet est professeur de biologie humaine à l'Université de Zurich.