

L'apport de la chimie des sucres à la stéréochimie contemporaine, de 1939 à nos jours

Serge David* professeur émérite à l'Université de Paris-Sud

Summary : *The contribution of sugar chemistry to modern stereochemistry from 1939 up to now*

The essentials of conformational analysis had been already formulated by carbohydrate chemists in 1949. Experimental approaches to the determination of the relation of vicinal coupling constants to conformation began in 1957 and still go on. The so-called « anomeric effect », first observed on sugars is in fact a general conformational property. The first helical structure reported was that of cellulose in 1937, many others have been discovered since.

Mots clés : *Analyse conformationnelle, couplage de spins, effet anomérique, hélices.*

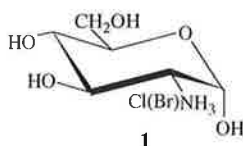
Key-words : *Conformational analysis, spin coupling, anomeric effect, helices.*

Sans doute, jusqu'à une date récente, beaucoup de chimistes ont jugé que la chimie des sucres ne pouvait rien leur apporter : tous les carbones sont fonctionnalisés, la solubilité dans l'eau contraint à des protocoles expérimentaux inhabituels, la nomenclature paraît rébarbative (alors qu'elle est admirablement adaptée à ces molécules riches en centres chiraux). Il y a donc un fossé que l'on cherche d'autant moins à franchir que l'enseignement universitaire a donné l'impression qu'Emile Fischer a tout dit il y a plus de cent ans, et fermé la porte derrière lui. Nous allons voir ici que, bien au contraire, les progrès ultérieurs ont introduit des nouveautés très importantes en stéréochimie générale.

Conformation chaise

En 1939, juste avant la dernière guerre mondiale, les cristallographes Cox et Jeffrey ont publié la structure du chlorhydrate de glucosamine **1** [1]. C'est un sucre de grande importance dans le monde vivant, dont la relation au glucose, au demeurant très simple, ne pouvait être démontrée par des corrélations chimiques, en particulier à cause des transpositions incertaines qui accompagnent la désamination nitreuse. Ce qui intéressait avant tout les auteurs, c'était donc la configuration. La structure de Cox et Jeffrey donne la réponse à quelques problèmes généraux, mais je ne retiendrai que ce qui nous concerne :

« ... *The pyranose ring is definitely not Sachse cis (boat-shaped), but is either Sachse trans or some partially flattened form of it...* ».

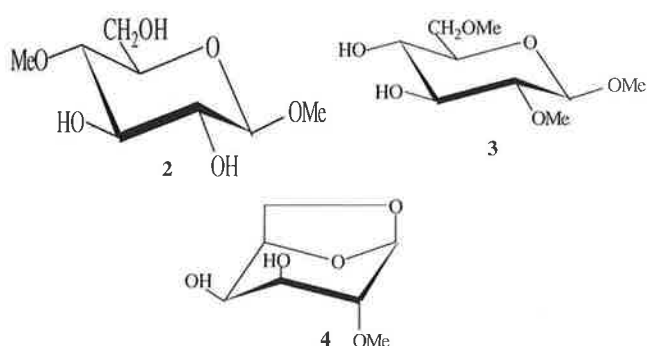


* Laboratoire de chimie organique multifonctionnelle, Université de Paris-Sud, bât. 420, 91405 Orsay Cedex.
Tél. : 01.69.15.52.69. Fax : 01.69.15.47.15.
E-mail : Serdavid@icmo.psud.fr

A ma connaissance, c'est la première démonstration qu'une molécule cyclique à six atomes peut exister sous une des conformations de Sachse. En 1944, deux nouvelles structures étaient publiées, celle du saccharose [2] et celle de la cellulose [3] où on reconnaissait la conformation chaise des résidus α - et β -D-glucopyranosyle dans un dérivé solide.

Que se passait-il en solution ? En 1949, une série d'articles de niveau exceptionnel publiés au *Journal of the American Chemical Society* [4] donnait, avec preuves à l'appui, les conformations en solution aqueuse d'un certain nombre de dérivés pyranosiques. L'auteur était un chimiste américain, R.E. Reeves, un non-universitaire qui était probablement inconnu des non-spécialistes de sucres, et qui n'avait fait d'ailleurs qu'une carrière discrète dans ce domaine. La démonstration de Reeves repose sur la complexation des glycols vicinaux avec l'hydroxyde de cuprammonium. Dans le cas d'un dérivé pyranosique, cette complexation n'est possible que si l'angle dièdre O-C-C-O (θ) est voisin de 60° en valeur absolue, donc pour deux hydroxyles en relation *trans*-diéquatoriale ou *cis*-équatoriale-axiale. Elle entraîne une augmentation spectaculaire du pouvoir rotatoire, dont le signe est lié à celui de l'angle dièdre. Ainsi, pour le glycoside **2** (θ voisin de -60°) la variation du pouvoir rotatoire moléculaire, Δ (α M/100) est égale à $-2\ 020^\circ$, tan-

dis que pour le glycoside **3** (θ voisin de $+60^\circ$), on mesure $\Delta(\alpha_M/100) = +2190^\circ$. Reeves a examiné une série de dérivés de la configuration *D-gluco*. Ceci lui a permis d'écarter toute autre conformation que celle représentée sur les formules **2** et **3**, que nous appelons en terminologie actuelle $D\text{-}^4C_1$. Il donne aussi la conformation des *D*- et *L*-galactopyranosides. Enfin, Reeves a examiné le cas de dix anhydrosucres, acétals mixtes internes, faisant intervenir les fonctions alcool en 5 et 6 de l'hexose, comme par exemple le 1,6-*anhydro*-2-*O*-méthyl- β -*D*-galactopyranose **4**. Dans tous les cas, l'étude de la complexation par l'hydroxyde de cuprammonium démontre que la conformation est $D\text{-}^1C_4$, celle qui est représentée par la formule **4**, dont le complexe est dextrogyre. Les résultats sont définitivement incompatibles avec une conformation bateau.



L'auteur s'est livré à la prédiction théorique de la conformation d'un certain nombre de pyranoses à partir des facteurs d'empêchement stérique, les seuls connus à cette époque. Il ne faut pas attacher d'importance à cette partie de son travail, car on sait maintenant que ces facteurs ont souvent une influence négligeable sur la conformation des sucres, qui est imposée par d'autres facteurs beaucoup plus puissants qui ne seront connus qu'en 1955. La concordance de certaines prédictions avec l'expérience est donc accidentelle. On peut d'ailleurs en dire autant d'une discussion purement théorique de Hassel et Ottar [5]. Ce ne sont pas ces discussions, qui devaient être révisées plus tard, qui méritent notre attention, mais l'exposé en termes définitifs dans les deux articles, de la notion d'équilibre conformationnel, qui a un caractère général, lorsque deux conformations ont des énergies comparables, ou lorsqu'une conformation minoritaire réagit préférentiellement.

Finalement, Reeves a abordé le problème de l'influence de la conformation sur la réactivité chimique à propos de la formation des dérivés *anhydro* en solution aqueuse acidifiée. Il y a inversion de conformation, on peut imaginer une réaction par étapes (schéma 1). Reeves a fait remarquer que le rendement augmente régulièrement avec le nombre de substituants équatoriaux dans l'état intermédiaire. Insignifiant

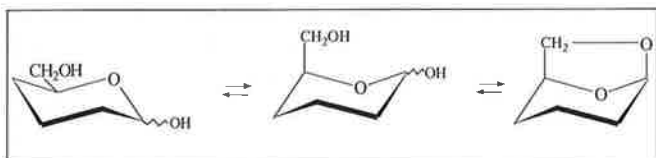


Schéma 1 - L'inversion de configuration dans la formation d'un anhydro-pyranose.

(0,2 %) à partir du glucose, pour lequel l'intermédiaire est tétraaxial, il s'élève jusqu'à 85 % à partir de l'idose, l'intermédiaire étant alors triéquatorial.

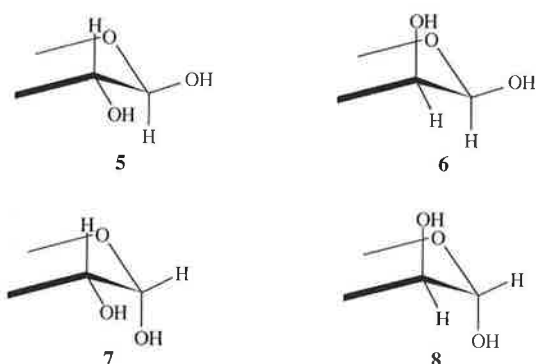
On est tenté de voir dans ces expériences, publiées en 1949, le dernier épisode, d'ailleurs remarquable, de l'époque héroïque de la chimie organique, pendant laquelle on a acquis un grand nombre de renseignements exacts sur la géométrie ou la topologie des molécules, objets, dont les dimensions sont de l'ordre de 10^{-7} mm, et alors invisibles, grâce à l'interprétation pénétrante d'expériences simples, avec un thermomètre à points de fusion, une balance et un polarimètre pour tout matériel.

Donc, les principes de l'analyse conformationnelle - l'existence de l'équilibre de conformation, et d'une conformation éventuellement dominante, et son influence sur la réactivité - avaient déjà été clairement formulés dès 1949 avec les sucres comme modèle. Cependant, c'est l'article de Barton dans *Experientia* [6] en 1950 qui a été rapidement salué par une majorité de chimistes comme le texte fondateur de l'analyse de conformation. Les conséquences de l'équilibre conformationnel sur les propriétés physiques et chimiques y sont explicitées de façon concise mais définitive. Suit la rationalisation d'observations dispersées dont l'auteur dégage les principes généraux de la méthode. Celle-ci permet de prédire la conformation majoritaire et certains aspects de la réactivité des dérivés cyclohexaniques, et culmine dans l'élucidation de la conformation des stéroïdes. Il y avait apparemment une cloison étanche entre la chimie alicyclique et les carbohydrates, peut-être parce que l'on considérait ceux-ci comme un monde à part dont les propriétés n'étaient pas généralisables à l'ensemble de la chimie. En fait, l'article de Barton a été suivi par une pléthore d'articles décrivant des conformations en série alicyclique, tandis que les chimistes de sucres ont vite reconnu que la conformation du squelette oxane des hexopyranoses était quasi invariable, et ont utilisé la technique RMN pour déterminer des configurations. Notons que l'article de synthèse de ses travaux publié par Reeves en 1950 a été aussi souvent cité de 1955 à 1964 que celui de Barton.

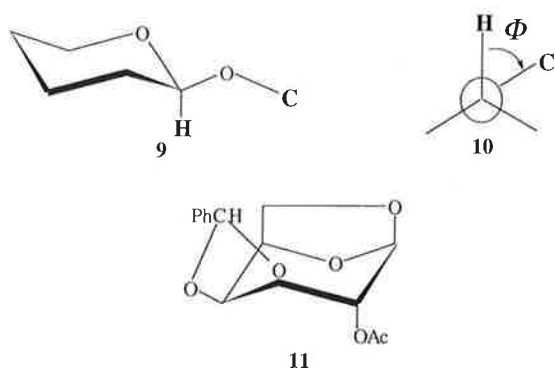
Le couplage vicinal de spins entre protons ou carbone et proton

Au milieu des années 50, on ne savait rien sur sa relation avec l'angle dièdre H-C-C-H ou H-C-O-C. Les dérivés d'hexopyranoses se présentaient comme un modèle idéal pour découvrir cette dépendance. En effet, sauf pour quelques composés *ido*, l'oxane a la même conformation pour tous les sucres de la série *D* (et la conformation énantiomère pour ceux de la série *L*). Comme les configurations sont connues depuis longtemps, on connaît les angles dièdres, au moins en première approximation. De plus, même avec le matériel de l'époque, les signaux de certains protons cycliques se détachent nettement de la masse. Aussi, dès 1956, Lemieux et ses collaborateurs notent-ils dans un travail préliminaire que lorsque deux protons sont en relation *trans* diaxiale, le couplage des spins est « deux à trois fois plus grand que pour tout autre disposition » [7].

L'article définitif [8] est plus précis et donne la valeur numérique des couplages entre le proton anomérique et le proton voisin, dans les quatre cas de figure (axial-axial, axial-équatorial, équatorial-axial, équatorial-équatorial) représentés par les formules partielles 5-8. Il trouve que le couplage axial-axial est le plus souvent égal à 8 Hz et que les autres sont égaux à 3 Hz. L'année suivante, Karplus [9] publiait sa célèbre formule et se préoccupait naturellement de la confronter aux rares données expérimentales pertinentes disponibles. On connaissait un jeu de valeurs relatives à des éthanes substitués, mais les couplages mesurés étaient des moyennes, et Karplus a dû se livrer à une pondération quelque peu incertaine de ses valeurs théoriques. La vérification était loin d'être satisfaisante. Par contre, en se reportant aux mesures de Lemieux, il observa un bon accord semi-quantitatif.



Récemment, on a construit expérimentalement la courbe donnant la dépendance entre $^3J_{CH}$ et l'angle dièdre $\Phi = \text{H-C-O-C}$. L'idée est donc la même que dans les mesures de Lemieux, mais mise en œuvre avec toutes les ressources de la technique actuelle [10]. Cette courbe est nécessaire pour déterminer la conformation des chaînes d'oligosaccharides en solution. On peut se représenter les résidus comme des plaques semi-rigides réunies par des ponts oxygène. Y-a-t-il alors libre rotation ou une conformation privilégiée autour des liaisons simples carbone-oxygène de la jonction ? Ce problème intéresse les spécialistes qui pensent en général que la conformation de la chaîne joue un certain rôle dans sa reconnaissance par les récepteurs cellulaires (anticorps, lectines, etc.). La jonction entre le carbone anomérique d'un hexose et le carbone C solidaire du squelette carboné du résidu suivant est représentée en 9 et l'angle Φ en 10, en projection de Newmann. On a établi la relation $^3J_{CH} = f(\Phi)$ en mesurant la constante de couplage sur des séquences



H-C-O-C présentes dans des dérivés d'hexoses présumés très rigides d'après leur configuration, par exemple 11, et pris comme valeur de Φ celle du cristal. On voit sur la figure 1 le bel alignement des points expérimentaux. L'interpolation donne la relation (1) :

$$^3J_{CH}/\text{Hz} = 5,7 \cos^2\Phi - 0,6 \cos\Phi + 0,5 \quad (1)$$

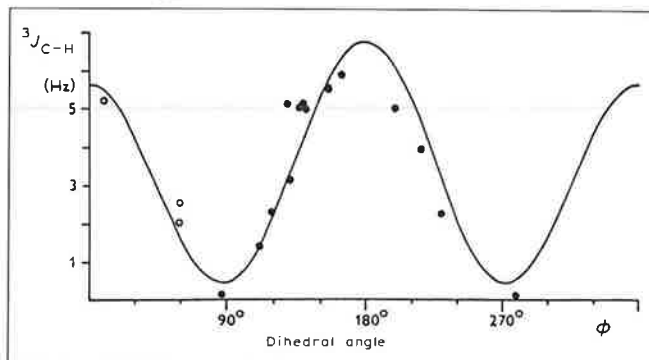


Figure 1 - Relation entre le couplage vicinal CH et l'angle dièdre dans l'élément de structure H-C-O-C (reproduit de Carbohydrate Research, 189. Tvaroska I., Hricovini M., Petrakova E. : An attempt to derive a new Karplus-type equation of vicinal proton-carbon coupling constants for C-O-C-H segments of bonded atoms, 359-362, copyright 1989 avec la permission de Elsevier Sciences).

Effet anomérique et effet de coplanarité

En 1955, J.T. Edward publiait un article fondamental [11] où il démontrait qu'un substituant électronégatif sur le carbone anomérique d'un pyranose était plus stable en conformation axiale, en contradiction avec un dogme fondamental de l'analyse conformationnelle. L'auteur, qui était à ce moment-là en Angleterre, revint en 1956 au Canada où Lemieux lui apprit qu'il était arrivé indépendamment à la même conclusion, ce qu'il ne publia qu'en 1958 [12]. Cette propriété se traduit par des effets configurationnels et conformationnels. Lorsque le milieu est favorable à l'isomérisation, un substituant anomérique équatorial bascule à la position axiale. Dans le cas d'un pentopyranose, la conformation qui permet à un tel substituant électronégatif d'être axial est fortement stabilisée.

L'interprétation de l'effet proposée au début ne s'est pas maintenue, et c'est à un domaine tout différent que nous devons l'explication, la spectroscopie de résonance quadripolaire. On peut mesurer sur les dérivés chlorés ou bromés une résonance particulière, fonction de l'état de la liaison carbone-halogène. Ce qui rend cette grandeur particulièrement intéressante, c'est qu'une formule, due à Townes et Dailey, relie simplement sa valeur à la population orbitale $3p_z$ ou $4p_z$ de l'orbitale $3p$ ou $4p$ dans la direction de la liaison. Ainsi, on a pour l'isotope ^{35}Cl , en appelant a la population orbitale $3p$ dans la direction de la liaison carbone-chlore, la relation (2) :

$$\nu/\text{MHz} = 55(2-a) \quad (2)$$

Plus la population orbitale est élevée, plus la fréquence de résonance ν est basse. Or, le physicien anglais Lucken a fait remarquer en 1959 que les fréquences de résonance des éthers α -chlorés sont anormalement basses [13] et a donné dans le même article l'explication maintenant universellement acceptée : le recouvrement de l'orbitale de la paire libre $2p$ de l'oxygène avec l'anti-liante σ_{CCl}^* de la liaison

carbone-chlore augmente la population électronique $3p$ du chlore selon le schéma 2. Ce recouvrement implique le parallélisme entre l'axe de l'orbitale $2p$ de l'oxygène et la liaison carbone-chlore. Or, les dérivés halogénés des pyranoses, tels **12** et **13**, sont en fait des éthers α -chlorés particuliers. Le recouvrement est maximum dans le dérivé à chlore axial **12** et nul dans l'isomère à chlore équatorial **13**. Notre groupe a mesuré les fréquences de résonance d'une collection d'hexoses chlorés isomères de **12** et **13**. Elles se séparent en deux groupes bien distincts, les dérivés à chlore axial présentant la plus basse fréquence [14]. Mais l'effet n'est pas lié à la présence d'un halogène : il suffit que l'orbitale anti-liante de la liaison avec le substituant anomérique soit bien développée vers l'arrière, condition réalisée avec un substituant électronégatif.

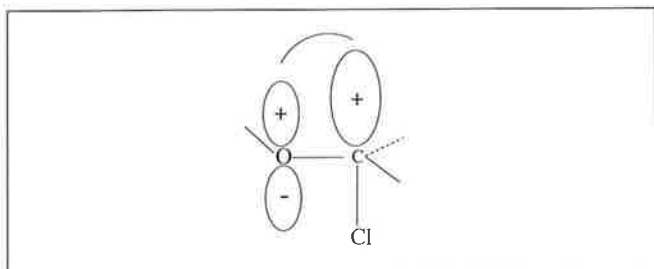
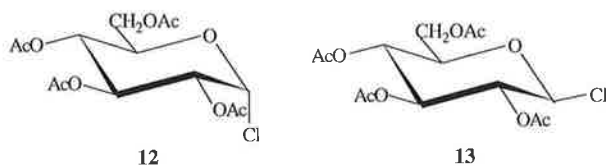


Schéma 2 - Interaction entre la paire $2p$ de l'oxygène et l'antiliante de la liaison σ carbone-chlore.

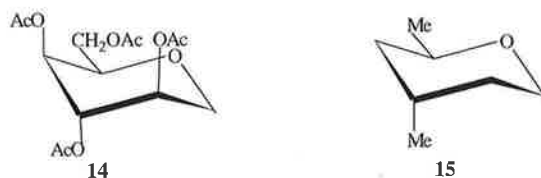
Le mécanisme de Lucken explique aussi les propriétés des longueurs de liaison : la liaison carbone-oxygène, partiellement double, doit être plus courte que la moyenne, et la liaison carbone-chlore, contenant des électrons antiliants, plus longue. Ceci a été observé par le cristallographe Altona dans l'étude des dichlorodioxanes [15]. Au cours des années suivantes, on a déterminé un grand nombre de structures solides de dérivés halogénés analogues de **12** et **13**. Uniformément, dans les dérivés à chlore axial, les liaisons carbone-chlore et carbone-oxygène sont respectivement plus grandes et plus petites que la moyenne, tandis qu'elles sont normales dans les dérivés à chlore équatorial. Enfin, le couplage de spin direct CH au niveau du carbone anomérique est plus faible quand le substituant anomérique est axial, conformément au caractère s plus faible d'un carbone partiellement doublement lié.



Il est évident que l'effet anomérique a un caractère absolument général, qui dépasse le cadre de la chimie des sucres. Ainsi, la détermination de la structure du méthyl chlorométhyl éther par diffraction d'électrons confirme totalement les propositions de Lucken, en conformation et longueurs de liaison. L'American Chemical Society a organisé deux symposiums sur l'effet anomérique, en 1977 et en 1993. Dans le second, six contributions sur quatorze seulement concernent la chimie des sucres.

L'exposé de ce que j'ai appelé faute de mieux « l'effet de coplanarité » nécessite un rappel préalable : on calcule

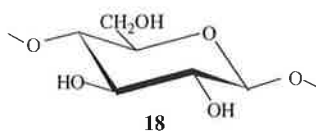
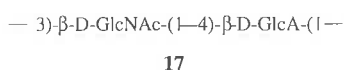
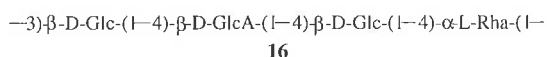
approximativement l'excès d'énergie de la conformation la moins stable d'un cycle comme somme d'incrément, les énergies libres de conformation (ELC), qui caractérisent pour un substituant déterminé, sa tendance à imposer la conformation du cycle où il est équatorial. Or, en 1977, nous avons préparé un oxane substitué qui adoptait la conformation triaxiale **14**. Ceci suggérait que l'ELC d'un substituant non électronégatif en 5 était anormalement élevée. En 1982, Eliel donnait la préparation du *trans*-2,4-diméthylloxane, et observait la conformation **15** pour ce produit. De fait, une série de mesures indique que l'ELC d'une chaîne carbonée en 2 d'un oxane (en 1 ou 5 en nomenclature des sucres) était presque le double de sa valeur habituelle. Ceci confirmait un calcul de Jorgensen [18] : dans le méthoxyéthane, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, au cours de la rotation autour de la liaison $\text{O}-\text{CH}_2$, ce calcul prédisait que l'excès de stabilité de la conformation *anti* sur la conformation gauche était nettement plus élevé que dans le classique butane. La conformation *anti* du méthoxyéthane correspond atome par atome à la séquence $\text{C}(1)-\text{O}-\text{C}(5)-\text{C}(6)$ d'un hexopyranose, avec la chaîne latérale dans le plan $\text{C}(1)-\text{O}-\text{C}(5)$. Ceci est possible soit dans la conformation chaise telle qu'on la voit sur les formules **1**, **2**, **3**, **12-15**, soit dans une conformation croisée particulière. Le premier cas correspond à la quasi-totalité des configurations d'hexopyranoses, et le calcul semi-quantitatif montre alors que la stabilité de cette conformation est bien plus grande que prévu et que les structures sont relativement rigides. On observe un équilibre entre la conformation traditionnelle et une forme croisée sur la configuration β -D(L)-*ido*. Ceci a peut-être une signification biologique. Par exemple, la biosynthèse de l'héparine commence par l'élaboration d'un polysaccharide régulier, constitué d'hexopyranoses à conformation chaise rigide, mais, à l'étape suivante, la Nature prend soin de transformer certains résidus en dérivés de configuration β -L-*ido* (exactement β -L-iduroniques). Il s'agit peut-être là d'introduire des éléments de flexibilité dans une chaîne autrement trop rigide pour remplir son rôle.



Hélices, simples, doubles et triples

La découverte de la configuration en double hélice de l'ADN se passe évidemment de commentaires. Quelques années auparavant, Pauling avait construit un modèle en hélice des polypeptides, qui a été généralement confirmé depuis avec les progrès de la cristallographie aux rayons X. Cependant, dès 1937, Meyer et Misch publiaient la conformation en hélice de la cellulose, et les spécialistes nous disent que, en ce qui concerne la partie moléculaire de ce travail, la démonstration est définitive. Mais bien qu'il s'agisse d'une hélice au sens géométrique exact, cette hélice, avec deux résidus par tour, est tellement étirée que sa forme n'est pas très excitante pour le chimiste organicien.

Aujourd'hui, les rayons X ont permis de découvrir des hélices dans 47 polysaccharides cristallisés en fibres orientées [19]. Les unités de base sont des mono-, di-, tri-, et tétrasaccharides, ceux-ci parfois ramifiés. Le nombre d'unités par tour varie de 2 à 6. Notons que si cette unité est un oligosaccharide, on peut avoir plus de 6 unités pyranose par tour. Par exemple, dans l'hélice du *gellane* dont l'unité de base est le résidu tétrasaccharidique **16**, il y a 12 unités hexopyranosyle par tour. Les doubles hélices d'axe commun sont en général enroulées dans le même sens, mais il existe un exemple de double hélice avec enroulement antiparallèle, comme dans l'ADN. Il s'agit du sel de potassium de l'acide hyaluronique, polysaccharide présent dans les tissus conjonctifs, dont l'unité de base est le disaccharide **17**.



La structure des polysaccharides fondée sur l'unité α -D-glucopyranosyle liée en 1 et 4, **18**, est particulièrement intéressante. Les amyloses A et B cristallisent en double hélice à six résidus par tour. Ce sont deux hélices à gauche parallèles d'axe commun [20, 21]. Cette disposition ne laisse pas de cavité notable sur l'axe de l'hélice. Mais on sait préparer une famille d'amyloses, les amyloses V qui cristallisent sous la forme d'une hélice à gauche unique et aplatie. Cette hélice est stabilisée par des liaisons hydrogène entre tours consécutifs, comme celle des polypeptides. Le plus intéressant est que l'intérieur de l'hélice forme un canal assez large, de 4,5 Å de diamètre. Toutes les liaisons C-H sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, ce qui assure un environnement hydrophobe pour les molécules incluses. De fait, ce canal se remplit d'iode quand l'amylose V est dans la vapeur d'iode, et la couleur bleue intense correspond à celle de l'iode dans les solvants non hydroxylés. On a pu cristalliser ce complexe et donner sa structure [22]. Les atomes d'iode sont alignés sur un axe rectiligne, ou presque, avec une distance entre atomes uniforme de 2,95 Å. Le polysaccharide s'enroule autour de cet axe en hélice avec six résidus glucopyranosyle par tour. L'élévation de chaque tour

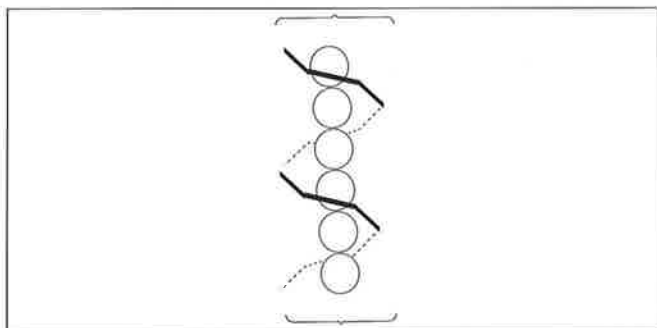


Schéma 3 - Conformation liseron du dérivé iodé de l'amylose V. Chaque résidu pyranosyle est représenté par un segment de droite.

correspond à trois atomes d'iode (*schéma 3*). On pourrait appeler cette disposition conformation liseron.

L'hélice persiste sans doute en partie dans les solutions d'amylose, et expliquerait la conversion enzymatique facile en composés macrocycliques, les cyclodextrines. Je ne m'étendrai pas sur ces composés en général bien connus. Le dernier exemple concerne la structure d'un composé de ce type, mais non macromoléculaire, le complexe du maltohexaoside **19** avec le triiodure de baryum, (para-nitrophényl- α -maltohexaoside)₂.Ba(I₃)₂. 27 H₂O, qui a été déterminée dans tous ses détails. La maille élémentaire contient 4 anions I₃⁻ qui forment une ligne brisée. Deux molécules du maltohexaoside s'enroulent en hélice sur chaque triiodure, chacune à gauche, mais en relation antiparallèle. La superposition de ces deux hélices donne une cavité cylindrique infinie, déterminée par les hélices, et remplie par les anions triiodure en disposition zig-zag (*schéma 4*).

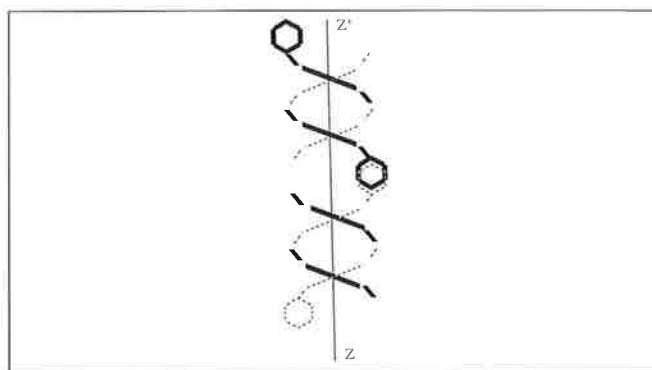
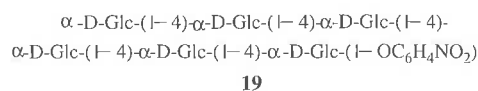


Schéma 4 - Le complexe (paranitrophényl- α -maltohexaoside)₂.Ba(I₃)₂. 27 H₂O. La double hélice schématisée s'enroule sur la chaîne d'atomes d'iode, en ligne brisée, approximativement alignée sur l'axe de l'hélice ZZ', à raison de deux anions I₃⁻ par tour d'hélice.

Conclusion

Tous les effets conformationnels propres aux sucres semblent maintenant connus et leur intégration dans les programmes de modélisation moléculaire [24] doit permettre une analyse de conformation plus sûre et plus rapide des séquences d'oligosaccharides. Il faut cependant rester vigilant, puisque l'expérience des années écoulées a montré qu'il y avait dans cette famille des effets insoupçonnés.

La structure du complexe du maltohexaoside avec l'anion triiodure (*schéma 4*) fait évidemment penser aux complexes en double hélice décrits par Jean-Marie Lehn quelques années auparavant [25] : dans les complexes de Lehn, des ligands contenant deux ou trois sous-unités bipyridine s'entourent en double hélice autour de deux ou trois cations cuivreux.

Toujours à propos des hélices, après tant de faits solides, je me permettrai d'introduire, à la fin de cette revue, une note spéculative, mais bien de nature à alimenter l'imagination des chimistes et immunochimistes. L'épitope est la séquence d'une macromolécule reconnue par un anticorps, et, pour un polysaccharide, correspond à 5-6 unités mono-

saccharidiques. Or, l'immunisation du cheval ou de la souris par l'acide polysialique de *Neisseria meningitidis*, groupe B, donne un anticorps qui a l'air de correspondre à une séquence de 10 unités. Une interprétation est qu'il s'agit d'un *épitope conformationnel* : l'antigène polysialique aurait la forme d'une hélice à 8-12 unités par tour, et l'anticorps reconnaîtrait des unités appartenant à des tours différents, éloignées sur la chaîne, mais proches dans l'espace [26].

Références

- [1] Cox E.G., Jeffrey G.A., *Nature*, **1939**, *143*, p. 8945.
 [2] Beavers C.A., Cochran W., *Nature*, **1946**, *157*, p. 872.
 [3] Astbury W.T., Davies M.M., *Nature*, **1944**, *154*, p. 84.
 [4] Reeves R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, p. 215, 1737, 2116 ; **1950**, *72*, p. 1499.
 [5] Hassel O., Ottar B., *Acta Chem. Scand.*, **1947**, *1*, p. 929.
 [6] Barton D.H.R., *Experientia*, **1950**, *6*, p. 316.
 [7] Lemieux R.U., Kulling R.K., Bernstein H.J., Schneider W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 1005.
 [8] Lemieux R.U., Kulling R.K., Bernstein H.J., Schneider W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, p. 6098.
 [9] Karplus M., *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, p. 11.
 [10] Tvarovsa I., Hricovini M., Petrakova E., *Carbohydr. Res.*, **1989**, *189*, p. 359.
 [11] Edward J.T., *Chem. Ind. (London)*, **1955**, p. 1102.
 [12] Lemieux R.U., Chu N.J., American Chemical Society 1309 Meeting, **1958**.
 [13] Lucken E.A.C., *J. Chem. Soc.* **1959**, p. 2954.
 [14] Guibé L., Augé J., David S., Eisenstein O.J., *J. Chem. Phys.*, **1973**, *58*, p. 5579.
 [15] Altona C., *Thesis*, Université de Leydes, **1964**.
 [16] Augé J., David S., *Carbohydr. Res.*, **1977**, *59*, p. 255 ; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, p. 2101.
 [17] Eliel E.L., Hargrave K.D., Pietrusiewicz K.M., Manoharan, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, p. 3635.
 [18] Jorgensen W.L., Binning Jr R.C., Bigot B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 4393.
 [19] Chandrasekaran R., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, *52*, p. 311.
 [20] Imberty A., Chanzy H., Perez S., Buléon A., Tran V., *J. Mol. Biol.*, **1988**, *201*, p. 365.
 [21] Imberty A., Perez S., *Biopolymers*, **1988**, *27*, p. 1205.
 [22] Blum T.L., Zugenmaier P., *Carbohydr. Res.*, **1981**, *89*, p. 1.
 [23] Hinrichs W., Sängler W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 2789.
 [24] Pérez S. *et al.*, *Carbohydr. Res.*, **1998**, *314*, p. 141.
 [25] Lehn J.-M., Rigault A., Siegel J., Harrowfield J., Chevrier B., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **1987**, *84*, p. 2565.
 [26] Roth J., Rutishauser U., Troy, II F.A., *Polysialic acid, from microbes to men*, Birkhäuser, Bâle, **1993**, p. 3.