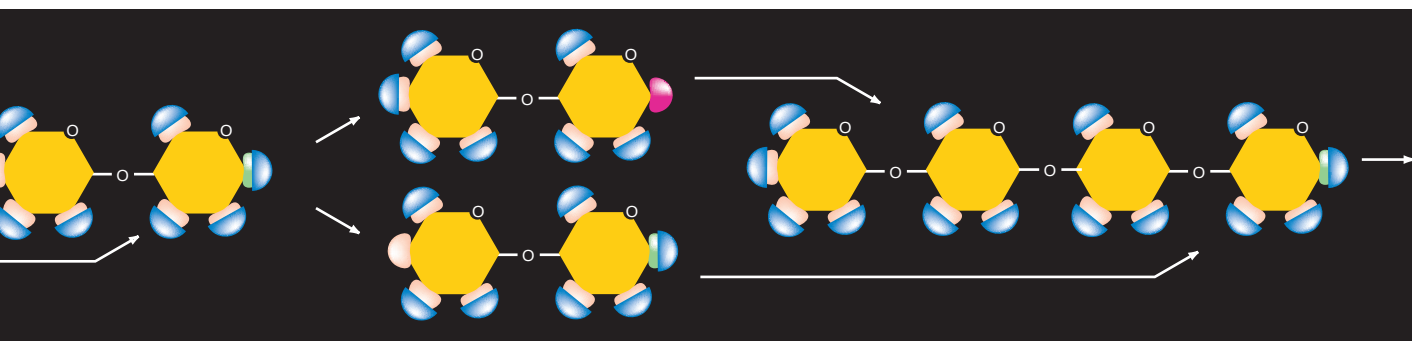




élémentaires. Partant d'une première molécule de base (en haut à gauche), on commence par protéger tous les groupes portés par la molécule en les recouvrant par d'autres groupes qui ne réagiront pas ultérieurement et que l'on enlèvera ensuite selon les besoins. Un groupe hydroxyle (représenté par une forme verte) est transformé en un groupe activable (forme pourpre). Sur une seconde molécule de base (en bas à gauche), on recouvre tous les groupes à l'exception du seul groupe

hydroxyle que l'on veut relier à la première molécule. On fait alors réagir les deux molécules ainsi préparées. Sur la molécule obtenue (un disaccharide), on peut introduire un nouveau groupe activable ou démasquer un groupe hydroxyle, ce qui permet de poursuivre les réactions de liaison. On s'arrête ici au stade tétrasaccharide. En raison de la diversité des groupes portés par les sous-unités utilisées, la synthèse des oligosaccharides n'est pas encore automatisée.

avons identifié se lie à elle. D'autre part, l'inhibition de la thrombine nécessite la formation d'un complexe à trois partenaires, entre l'anticoagulant, l'antithrombine et la thrombine ; le glucide sert de support à l'assemblage.

La liaison de la thrombine résulte de l'attraction électrostatique par les charges négatives de l'anticoagulant ; cette attraction est d'autant plus puissante que les charges négatives sur le glucide sont plus nombreuses et, de ce fait, que la molécule est plus longue. Toutefois, nous l'avons vu, les effets secondaires, tel l'effet thrombopénique, augmentent eux aussi avec la charge électrique et la taille des molécules. D'où la question : peut-on synthétiser un polysaccharide qui se fixerait à l'antithrombine, qu'il activerait, et qui se fixerait plutôt à la thrombine qu'au PF4, alors que ces deux molécules interagissent avec selon le même principe d'attraction électrostatique?

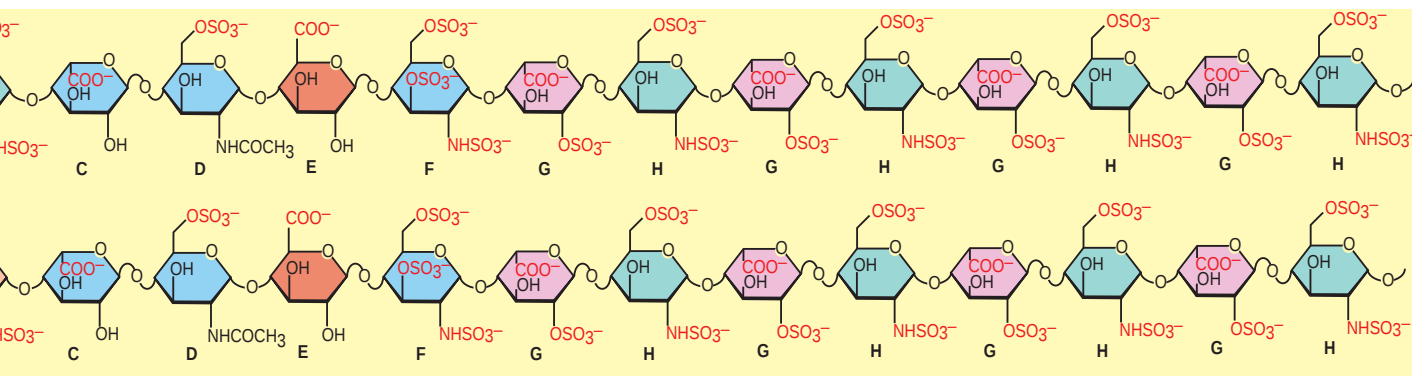
Pour commencer le travail, nous avons pensé qu'un oligosaccharide qui porte le site de liaison à l'antithrombine, puisqu'il est sulfonaté, possède les éléments nécessaires pour attirer la thrombine par des forces électrostatiques. Ainsi une juxtaposition de tels sites devait non seulement catalyser l'inhibition du facteur Xa, mais aussi inhiber la thrombine : il suffisait, pensions-nous, que l'oligosaccharide soit assez long pour fixer simultanément les deux protéines

Afin de simplifier le problème chimique, nous avons d'abord utilisé comme domaine de liaison à l'antithrombine un hexasaccharide construit par assemblage de trois exemplaires d'un seul disaccharide : nous avons obtenu une première série de molécules qui avaient l'inconvénient d'interagir de façon non spécifique avec des protéines chargées négativement, notamment le PF4. Cette propriété étant rédhibitoire, nous avons cherché d'autres molé-

cules qui n'auraient pas cet inconvénient. Toutefois il est alors apparu que les molécules visées devraient être composées par l'enchaînement d'au moins 15 à 16 monosaccharides pour inhiber la thrombine.

Les molécules que nous avons ensuite construites ont un site pentasaccharidique qui se lie à l'antithrombine (le pentasaccharide DEFGH), prolongé à une extrémité par une série de sous-unités glucose sulfonaté : on reproduit ainsi la répartition de charges électriques qui, dans l'héparine, assure la liaison à la thrombine. Des oligosaccharides à 15, 17 et 19 sous-unités inhibaient le facteur Xa et la thrombine en présence d'antithrombine... mais ils interagissaient encore avec le PF4.

Réduirait-on cette interaction en raccourcissant la molécule, afin de réduire le nombre de ses charges négatives? Ce ne fut pas suffisant. Aussi, nous avons décidé de supprimer les charges électriques de la partie qui



de sous-unités répétées. Les deux molécules comportent des séquences particulières de sous-unités, qui jouent un rôle dans divers phénomènes biologiques. Ainsi le trisaccharide DEF est l'élément clé du site DEFGH de liaison à l'antithrombine. Il est présent dans l'hé-

parine et dans les molécules d'héparane sulfate de la membrane des cellules qui tapissent nos vaisseaux sanguins. Les chimistes cherchent, dans ces molécules, d'autres séquences qui expliqueraient de nombreux effets biologiques récemment découverts.