

7. LES MONOSACCHARIDES, c'est-à-dire les sous-unités des glucides, sont des groupes cycliques d'atomes dont la configuration spatiale (la conformation) détermine les propriétés. Ici on voit qu'un cycle à six atomes (cinq atomes de carbone et un atome d'oxygène) peut prendre deux conformations « chaise » (à gauche et au centre) et une conformation bateau déformée (à droite). Les auteurs et leurs collègues ont

analysé la sous-unité G du pentasaccharide DEFGH et découvert qu'elle oscille entre ces trois conformations. Seule la conformation bateau déformée permet la liaison du pentasaccharide DEFGH à l'antithrombine. On voit sur la figure 1 comment le pentasaccharide se présente dans l'espace ; les groupes sulfonate (en jaune et en rouge) sont alors dans des positions qui permettent la liaison à l'antithrombine.

n'intervient ni dans la liaison avec l'antithrombine, ni dans la liaison avec la thrombine. Cette fois, nous avons obtenu des oligosaccharides à deux domaines chargés, séparés par un domaine neutre. Cette modification ne réduit pas l'activité anticoagulante (mesurée *in vitro*), mais elle évite la liaison au PF4. En outre, les expériences avec des rats ont montré une puissante activité contre les thromboses veineuses et artérielles.

Une nouvelle génération d'antithrombotiques

La synthèse chimique procure ainsi des molécules dont on règle à volonté les caractéristiques biologiques : en variant le détail de la structure, on obtient des antithrombotiques ayant des durées de vie appropriées aux applications visées ; on choisit une sélectivité pour le facteur Xa ou une combinaison maîtrisée avec une action sur la thrombine ; on évite les interactions néfastes avec d'autres protéines ; et l'on obtient enfin des produits mieux contrôlés et plus sûrs que ceux qui sont extraits d'organes animaux.

Nous avons vu que l'interaction de l'héparine et de l'antithrombine fait intervenir un pentasaccharide particulier : il ne suffit pas que la molécule porte huit groupes sulfonate et deux groupes carboxylate sur une longueur de 2,5 nanomètres environ ; encore faut-il que ces groupes soient disposés correctement, pour épouser le site récepteur de la protéine. C'est la nature des monosaccharides présents, ainsi que la conformation qu'ils adoptent, qui conduit à cette interaction. L'acide iduronique (G) joue un rôle important, qui semble expliquer les remarquables propriétés biologiques de l'héparine,

de l'héparane sulfate et du dermatane sulfate, trois membres de la famille des glycosaminoglycanes, glucides dont les biochimistes entrevoient seulement la fonction dans les processus biologiques.

La première synthèse d'un composé comportant de l'acide iduronique est à l'origine de la découverte des particularités de ce monosaccharide. La molécule a été analysée par résonance magnétique nucléaire (dans cette méthode d'analyse, on utilise des ondes radio et des champs magnétiques pour déterminer l'environnement des divers atomes des molécules ; connaissant la nature de ces environnements, on retrouve la structure des molécules) : on a ainsi découvert que l'acide iduronique de l'héparine prenait une forme inédite (de bateau déformé), qui assure la liaison à l'antithrombine.

En outre, l'interaction spécifique d'une protéine et d'un polysaccharide de la famille des glycosaminoglycanes (l'héparine) est aujourd'hui

clairement établie. Des biologistes, intrigués par cette interaction d'une protéine de l'organisme et d'une molécule extérieure à l'organisme, ont pensé que l'organisme devait contenir des pentasaccharides qui seraient les ligands naturels de la protéine... et ils en ont trouvé à la surface des cellules qui tapissent la face interne des vaisseaux sanguins.

Ainsi les études de synthèse chimique ont bouleversé à la fois le traitement de la thrombose et la compréhension des mécanismes de la coagulation. On ne soupçonnait pas, notamment, que des polysaccharides, auxquels on attribuait un rôle mécanique de soutien, puissent servir de régulateurs physiologiques.

Nul doute que « dame Nature » n'a pas conservé, tout au long de l'évolution des espèces, des molécules si complexes pour ne leur conférer qu'un rôle de second plan dans la biologie de la coagulation ou dans d'autres événements importants de la vie cellulaire.

Maurice PETITOU travaille dans le département de recherche « Cardiovasculaire / Thrombose » du Groupe *Sanofi-Synthélabo*, où il est responsable des projets sur les oligosaccharides antithrombotiques ; il est aussi directeur de recherche associé au CNRS (département de chimie de l'École Normale Supérieure, à Paris). Jean-Marc HERBERT est directeur du département de recherche « Cardiovasculaire / Thrombose » du Groupe *Sanofi-Synthélabo*.

Heparin, sous la direction de D.A. Lane et U. Lindahl, Éditions E. Arnold, Londres, 1989.

C. A. A. van BOECKEL et M. PETITOU, *The unique antithrombin binding domain*

of heparin : a lead to new synthetic antithrombotics, in *Angewandte Chemie* (édition internationale en anglais), vol. 32, pp. 1671-1690, 1993.

J.-M. HERBERT, M. PETITOU, J.-C. LORMEAU, R. CARIU, J. NECCIARI, H. N. MAGNANI, P. ZANDBERG, R. G. M. van AMSTERDAM, C. van BOECKEL et D.G. MEULEMAN, *SR 90107A/Org 31540, a Novel Anti-factor Xa Antithrombotic Agent*, in *Cardiovasc. Drug Rev.*, vol. 76, pp. 590-600, 1996.

M. PETITOU, J.-P. HÉRAULT, A. BERNAT, P.-A. DRIGUEZ, P. DUCHAUSSOY, J.-C. LORMEAU et J.-M. HERBERT, *Synthesis of thrombin inhibiting mimetics without side effects*, in *Nature*, vol. 398, pp. 417-422, 1999.

De la cueillette à l'agriculture

GEORGE WILLCOX

L'homme préhistorique subsistait grâce à la chasse et à la cueillette. Puis, il y a environ 10 000 ans, au Proche-Orient, il a commencé à cultiver les céréales qui poussaient à l'état sauvage. Toutefois, leur domestication a duré plus d'un millénaire.



Durant la fin de la dernière glaciation, une steppe froide et sèche recouvrait le Proche-Orient. Puis, 15 000 ans avant notre ère, lorsque le climat s'est réchauffé, des céréales sauvages et des arbres à fruits comestibles sont apparus. L'abondance de nourriture a favorisé la sédentarisation des populations. Cependant, lors d'une période froide, entre 11 000 et 10 300 avant notre ère, ces plantes se seraient raréfiées. La cueillette serait devenue insuffisante pour subvenir aux besoins alimentaires de nos ancêtres, qui auraient alors commencé à cultiver les céréales sauvages pour assurer leur subsistance, et notamment le blé engrain (voir l'article de Francesco Salamini, dans ce numéro). En moissonnant, ils auraient involontairement sélectionné des plantes mutantes, dont les grains ne se détachaient pas spontanément de l'épi à maturité, au détriment des plantes sauvages normales, dont les grains étaient déjà en partie tombés au sol au moment de la récolte. Ainsi, les premières, dites de morphologie domestique, auraient progressivement remplacé les secondes, de morphologie sauvage, en quelques centaines, voire quelques dizaines d'années.

Cette interprétation classique est aujourd'hui controversée. D'après des restes végétaux récoltés sur des sites

archéologiques lors de fouilles récentes, notamment en Syrie, et d'après l'étude des céréales sauvages actuelles, on découvre que le processus de domestication, aboutissant à la disparition des formes sauvages de céréales dans les cultures, se serait échelonné sur plusieurs millénaires.

La domestication est un changement génétique, qui se manifeste par un changement morphologique. Selon le taux moyen de mutation spontanée, une forme domestique devrait apparaître tous les dix ans environ, dans un champ d'un hectare. Au début de l'agriculture, qui consistait alors à ensemer des champs sans labourer, puis à moissonner, les plantes cultivées étaient sauvages. Puis, par le jeu de la sélection due à la moisson, elles sont devenues domestiques. D'abord en faible proportion, les formes domestiques ont finalement supplanté les formes sauvages, à l'issue du processus de domestication.

Pour reconstituer l'histoire de cette domestication, les archéobotanistes ont

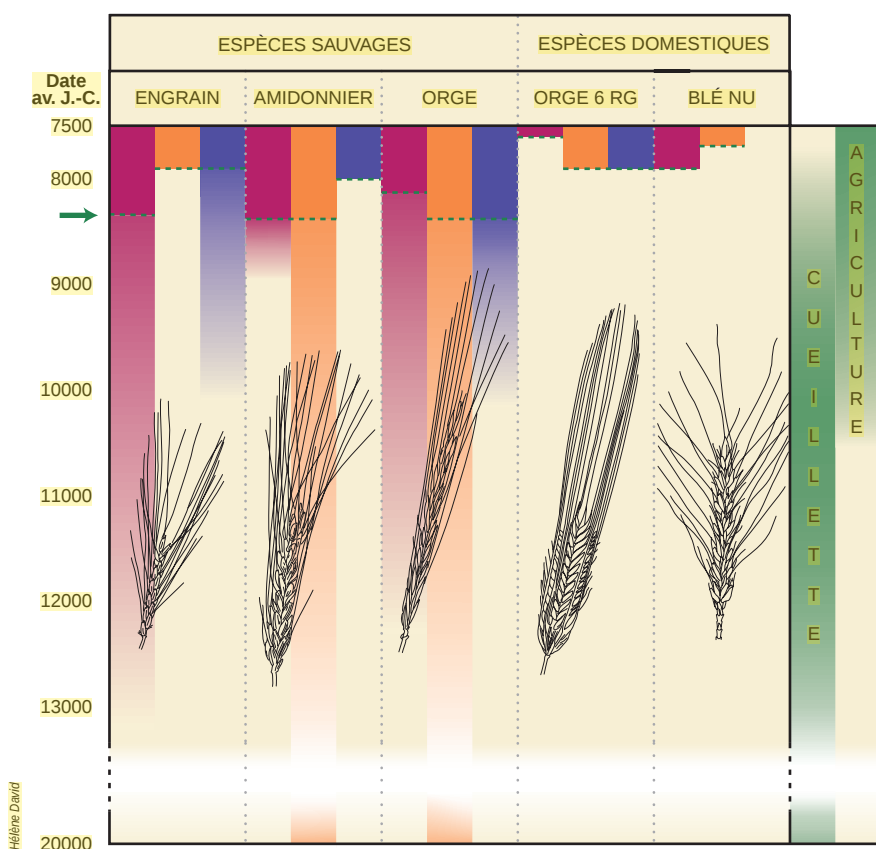
analysé des restes de végétaux. La plupart des végétaux anciens se sont décomposés, mais certains sont conservés, parce qu'ils ont été carbonisés dans les foyers ou lors d'incendies. Au Proche-Orient, les archéologues ont fouillé environ 40 sites (voir la figure 3). Ils ont dissous les sédiments dans l'eau et récupéré les végétaux carbonisés, qui flottent (contrairement à la partie minérale), et les ont observés au microscope. Ils ont déterminé le genre des plantes anciennes, voire leur espèce. Ils ont étudié leur morphologie, afin de préciser si elles étaient sauvages ou domestiques. Enfin, les archéologues ont daté les restes végétaux par la méthode du carbone 14. Cependant, la quantité de carbone 14 dans l'atmosphère n'est pas constante : le flux de rayons cosmiques à l'origine de sa formation varie. Ce phénomène fausse la datation, qui a été rectifiée (pour obtenir les dates «calibrées», utilisées dans cet article) avec d'autres méthodes, telle l'étude des cernes du bois et celle des couches de sédiments lacustres.

Un paysage d'abondance

Les pollens conservés dans les sédiments lacustres montrent qu'après la dernière

1. LES VESTIGES d'un village de la fin du X^e millénaire avant notre ère découverts à Jerf el Ahmar, en Syrie (à droite), montrent que les habitants cultivaient de l'orge sauvage pour se nourrir. Ils se servaient aussi des résidus de battage pour renforcer les murs des habitations. L'orge, le blé engrain et le blé amidonnier d'aujourd'hui (ci-dessus respectivement à droite, au milieu et à gauche) sont issus de la sélection par l'agriculture des espèces sauvages du même nom, qui a commencé au Proche-Orient.





Hélène David

2. DANS LES SITES ARCHÉOLOGIQUES du Levant du Nord (en rouge), du Levant du Sud (en orange) et de l'aire Irako-Irannienne (en violet), les restes végétaux de forme sauvage montrent que les villageois se nourrissaient de céréales qu'ils cueillaient, notamment avec des faucilles, telle celle ci-dessous. D'après d'autres indices, on sait qu'ils ont commencé à les cultiver à partir de 10300 avant notre ère environ. Les premières formes domestiques ne sont apparues que 2 000 ans plus tard (la flèche verte ; les pointillés indiquent les dates pour chaque espèce).

glaciation, des céréales et des arbres à fruits comestibles à haute teneur énergétique sont apparus au Proche-Orient. Une espèce de pistachier sauvage (*Pistacia atlantica*), un genre d'amandier sauvage (*Amygdalus*) et des chênes ont progressivement colonisé la région. D'après les restes végétaux recueillis sur les sites archéologiques antérieurs à -12500, les céréales, les légumineuses et les fruits tenaient déjà, à cette époque, une place importante dans l'alimentation de nos ancêtres. Les plus anciens, des grains de blé amidonnier (voir la figure 1), d'orge et des lentilles, datent de -19000. On les a retrouvées à Ohalo II, en Israël (voir la figure 3).

Les sites archéologiques de la période suivante (entre -12500 et -9500), plus nombreux, se répartissent entre le Nord de l'Iraq et le Sud du Levant, ainsi qu'en Grèce. On y a retrouvé des restes végétaux, et aussi des faucilles et des meules : les villageois exploitaient les céréales et les légumineuses sauvages issues de la cueillette. Ces plantes ont un double avantage : elles se conser-



vent (le stockage est probablement apparu en même temps que la sédentarisation), ce qui libère des contraintes de la cueillette quotidienne et assure une alimentation toute l'année. En outre, elles sont faciles à récolter : les expériences de Jack Harlan, à l'Université de l'Illinois, ont montré qu'en deux semaines une personne (sans outillage spécial) pouvait cueillir assez de grains pour nourrir une famille de quatre personnes pendant un an. Nos expériences corroborent cette étude ; mieux même, elles indiquent que le nombre de quatre personnes est probablement sous-estimé.

D'après Ofer Bar-Yosef, de l'Université Harvard, la sédentarisation a favorisé une augmentation démographique : chez les populations nomades qui se sont installées dans des habitations permanentes, l'intervalle entre les grossesses a diminué. En outre, avec le stockage, qui assurait un approvisionnement régulier de nourriture, les risques de famine ont diminué.

Entre -11000 et -9800, les villages sont devenus plus rares. Cette période correspond à un assèchement du climat global. Cependant, d'après le palynologue Styze Bottema, de l'Université de Groningen, il aurait été moins prononcé au Proche-Orient que dans d'autres régions du Globe : les analyses de charbons de bois et de restes de fruits de plusieurs sites archéologiques montrent que les forêts ont résisté. L'assèchement, modéré au Proche-Orient, n'aurait pas provoqué l'apparition de l'agriculture, laquelle aurait pallié la pénurie de céréales sauvages, comme on le pensait il y a quelques années. En revanche, à partir de -9500, la stabilisation du climat a peut-être favorisé le développement de l'agriculture.

À partir de -9500, les villages se multiplient et s'agrandissent. Les restes végétaux, retrouvés en quantités importantes, révèlent une diversité accrue d'espèces. Des fouilles récentes ont montré que des céréales étaient exploitées en Anatolie ; les proportions de blé engrain (voir la figure 1), de blé amidonnier et d'orge dans les restes végétaux étaient propres à chaque site (voir la figure 3) : ces espèces étaient d'autant plus abondantes qu'elles étaient mieux adaptées aux conditions locales de climat, à l'humidité et à la composition des sols. Le blé engrain et le blé amidonnier poussent sur des sols riches (le blé amidonnier a besoin de plus d'humidité que le blé engrain), alors que l'orge s'accommode des sols pauvres. Cette adéquation entre les céréales des sites archéologiques et leur environnement montre qu'elles n'étaient pas importées, mais qu'elles poussaient naturellement autour des villages.

La culture des plantes sauvages

En raison de l'absence de traces de formes domestiques sur la plupart des sites antérieurs à 8000 ans avant notre ère, censées apparaître rapidement avec l'agriculture, les archéologues pensaient que nos ancêtres se contentaient de cueillir les céréales sauvages, sans les cultiver. Cependant, la durée réelle de la domestication, à partir des premières pratiques agricoles, restait incertaine. Nous avons entrepris de la préciser en plantant, dans le midi de la France, de l'engrain sauvage cueilli à Karaca Dag, en Anatolie de l'Est. Selon le stade de maturité lors de la moisson, et selon

