

# STRUCTURE ET ROLE DANS LA COAGULATION DU SANG DES GLUCIDES LIES AUX PROTEINES

L. MESTER

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette  
Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, France*

En hommage du Professeur M. L. Wolfrom

## ABSTRACT

The first step in blood clotting is the transformation of fibrinogen into soluble fibrin aggregates through the action of thrombin. The second step consists of the formation of insoluble fibrin polymers through the action of a transamidase, which is the thrombin-activated form of fibrinase or fibrin stabilising factor (FSF). Thrombin is derived from prothrombin in a very complex physiological process. All enzymes and substrates involved in these reactions contain a sugar fragment. Their structures, so far elucidated, are compared. The essential role of the sugar fragments of fibrinogen is demonstrated by inherited and acquired dysfibrinogenemia. The possible common role of carbohydrates in the complex process of blood clotting is discussed.

## INTRODUCTION

La coagulation du fibrinogène est une réaction physiologique vitale, dont les désordres sont à l'origine de maladies graves. De nombreuses glycoprotéines et dérivés glucidiques sont impliqués dans la réaction, dont le mécanisme très complexe est représenté par le cliché suivant :

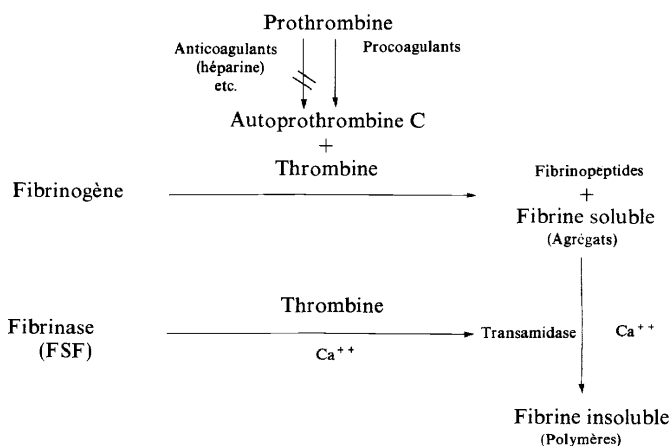


Figure 1.

J'ai choisi comme sujet pour ma conférence la structure et rôle de ces fractions glucidiques dans la coagulation non seulement parce que ce problème nous préoccupe depuis une dizaine d'années, mais surtout pour rendre hommage à celui qui par ses travaux sur la structure de l'héparine a essayé de percer le mystère qui entoure ce problème.

Lors de ma visite à Columbus en 1961, le Professeur Wolfrom a manifesté un vif intérêt pour cette question et a exprimé sa conviction, que les fractions glucidiques jouent certainement un rôle décisif dans la coagulation. Ceci nous a beaucoup encouragé dans le travail, dont j'aimerais vous rendre compte aujourd'hui.

La transformation physiologique du fibrinogène en fibrine s'effectue en deux étapes<sup>1,2</sup>. Le fibrinogène est transformé d'abord sous l'action de la thrombine en agrégats de fibrine soluble, et en même temps deux peptides sont libérés. Dans une deuxième étape, les agrégats de fibrine soluble sont transformés en polymères insolubles par l'intervention d'une 'transamidase' et en présence de calcium. Cet enzyme est la forme activée par la thrombine du Facteur de Stabilisation de la Fibrine (FSF) connu aussi sous le nom de fibrinase, de Facteur XIII ou de Laki-Lorand Facteur (LLF).

### STRUCTURE ET POSITION DES CHAINES GLUCIDIQUES DU FIBRINOGENE

On sait déjà depuis une vingtaine d'années que le fibrinogène contient une faible partie glucidique (3 à 5 pour cent selon son origine), composée de D-galactose, de D-mannose, de N-acetyl-D-glucosamine et d'acides sialiques:

Tableau 1. Composition de la fraction glucidique du fibrinogène.

Hexoses	1.64-3.2%
D-glucosamine	0.56-1.0%
Acide sialique	0.5 -0.8%
Galactose : mannose	1:2 (Schultze)
	1:1 (Blombäck)

Mais c'est seulement ces dernières années que la structure et le rôle de ces fragments glucidiques font l'objet de recherches approfondies<sup>3</sup>. Au cours de ces études nous sommes arrivés à la conclusion que les fragments glucidiques jouent un rôle essentiel dans la transformation du fibrinogène en fibrine et que la présence des glucides intacts est indispensable pour la coagulation convenable du fibrinogène.

Vue la hétérogénéité des fractions glucidiques des glycoprotéines en général, il est difficile d'attribuer une formule définitive aux chaînes glucidiques mais il est toujours possible de découvrir les éléments les plus caractéristiques de sa structure.

Pour élucider l'agencement structural des fragments glucidiques nous avons procédé à la dégradation protéolytique du fibrinogène par la 'pronase' et nous avons isolé trois principaux glycopeptides, que nous avons désignés par les lettres A, B et C<sup>4</sup>.

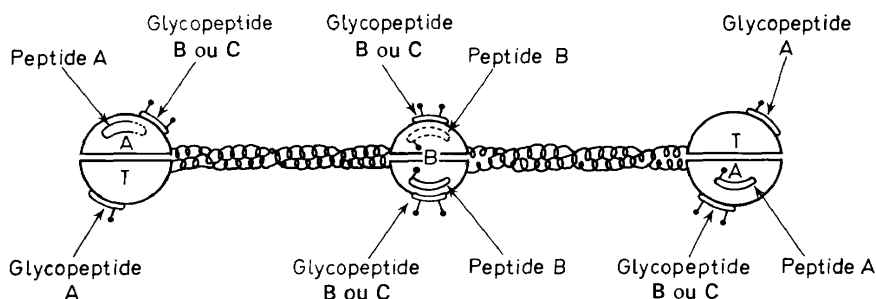
## GLUCIDES DANS LA COAGULATION DU SANG

Tableau 2. Dosage des glucides dans les fibrinoglycopeptides A, B et C.

	A	B	C
Hexoses (mannose + galactose)	51	34	36%
D-Glucosamine	21	15	16%
Acide sialique (cal. en acide N-acétyl-neuraminique)	7.5	14	14.5%

Le rapport hexose-hexosamine-acide sialique est identique dans les glycopeptides B et C, par contre le glycopeptide A contient nettement moins d'acide sialique.

Tenant compte de leurs poids moléculaires, chacun des glycopeptides doit se reproduire en double sur la molécule du fibrinogène. Ainsi dans la molécule du fibrinogène nous trouvons six chaînes glucidiques, deux sur chaque sphères peptidique du fibrinogène:



En effet la molécule du fibrinogène est constituée par trois sphères peptidiques désignées par les lettres A, B et C (ou T) et disposées sous forme de six demi-sphères. A partir des sphères A et B deux peptides A et deux peptides B sont libérés sous l'action de la thrombine. Il n'y a pas de libération de peptide de la sphère C (ou T) au cours de la coagulation.

Tenant compte de la teneur en acides sialiques des glycopeptides, nous avons localisé sur la sphère C (ou T) du fibrinogène le fibrino-glycopeptide A, moins riche en acide sialique que les deux autres<sup>5</sup>. Nous avons coupé notamment la molécule de fibrinogène en trois fragments, correspondant aux trois sphères de la molécule du fibrinogène, par sulfitylyse, suivant la technique recommandée par Henschen<sup>6</sup> et nous avons trouvé que la sphère C (ou T) contenait moins d'acide sialique. Il était donc logique de placer le fibrinoglycopeptide A sur cette sphère de la molécule. Ceci fût confirmé récemment par l'étude de la séquence des acides aminés :

Au cours de nos études sur la structure des glycopeptides isolés du fibrinogène nous avons établi la séquence des acides aminés<sup>8</sup>. Dans les fibrinoglycopeptides A, la séquence est la suivante :

(Glucides-)-Asp-Lys-Thr-Ser(C-terminal)

Dans les fibrino-glycopeptides B et C, la séquence est différente :  
(N-terminal)Val-Gly-Glu-Asp-Arg(C-terminal)

|  
(Glucides)

L'établissement par Blombäck et ses collaborateurs<sup>7</sup> de la séquence des acides aminés dans la chaîne C (ou T) nous a permis de confirmer la localisation du glycopeptide A sur la chaîne C (ou T).

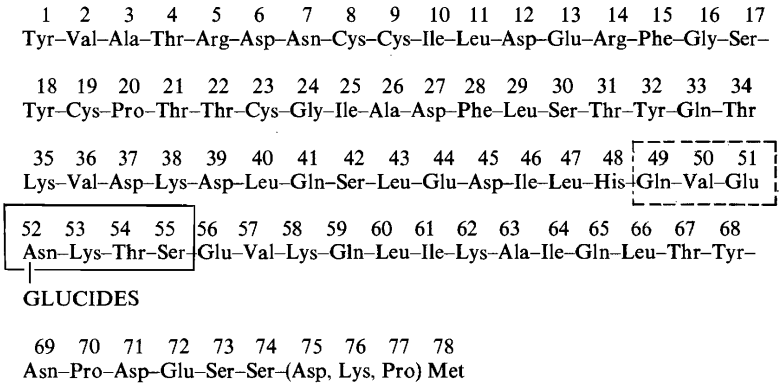


Figure 3.

L'acide aminé terminal sur la chaîne C est la tyrosine, d'où la désignation par la lettre T de cette chaîne. Le 52ème acide aminé de cette chaîne est l'asparagine qui porte les glucides et qui est suivie par la lysine, la thréonine et la sérine. Cette séquence correspond exactement à la séquence des acides aminés dans le glycopeptide A.

Côté glucidique, la composition des fibrinoglycopeptides est semblable, exceptée celle du fibrinoglycopeptide A, qui contient moins d'acide sialique que les deux autres.

L'agencement structural des fragments glucidiques a été établi par oxydation périodique, par méthylation et par hydrolyse partielle<sup>8,9-12</sup> (Figure 4).

Les chaînes glucidiques sont formées par 4 molécules de D-glucosamine, 4 molécules de D-mannose et 3 molécules de D-galactose en position terminales, auxquels sont liées encore deux molécules d'acide sialique dans le cas des fibrinoglycopeptides B et C, l'une en position 2:3, l'autre en 2:6, mais une seule molécule d'acide sialique dans le fibrinoglycopeptide A, et celle-ci en position 2:3.

Les molécules de D-galactose sont liées aux molécules de N-acétyl-D-glucosamine sous forme de N-acétyl-lactosamine, c'est à dire par une liaison  $\beta$  1:4. Des 4 molécules de D-mannose, seulement deux sont oxydées par l'acide périodique, et elles sont présentes sous forme de mannobiose 1:6, tandis que les deux autres molécules de D-mannose, non oxydées par l'acide périodique, sont liées par l'hydroxyle en position-3.

La liaison entre la partie glucidique et peptidique est assurée par le  $\beta$ -L-aspartamido-N-acétyl-D-glucosamine, que nous avons pu isoler par chromatographie sur papier et identifier par spectrographie de masse<sup>12,13</sup> (Figure 5).

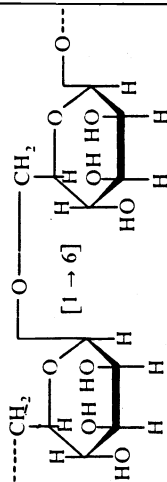
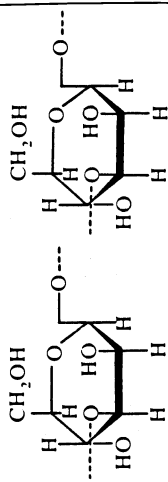
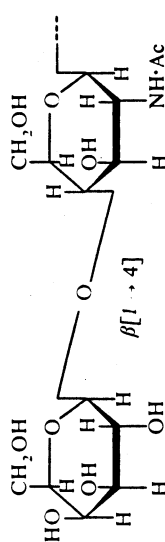
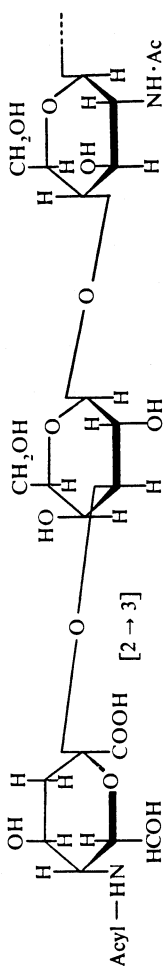
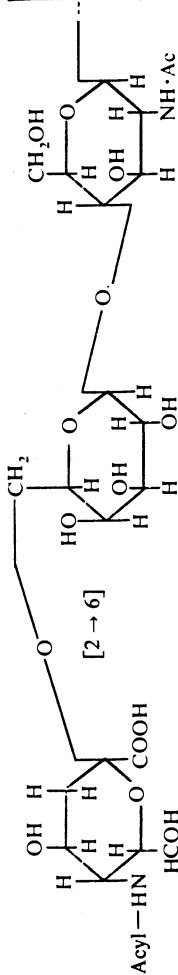
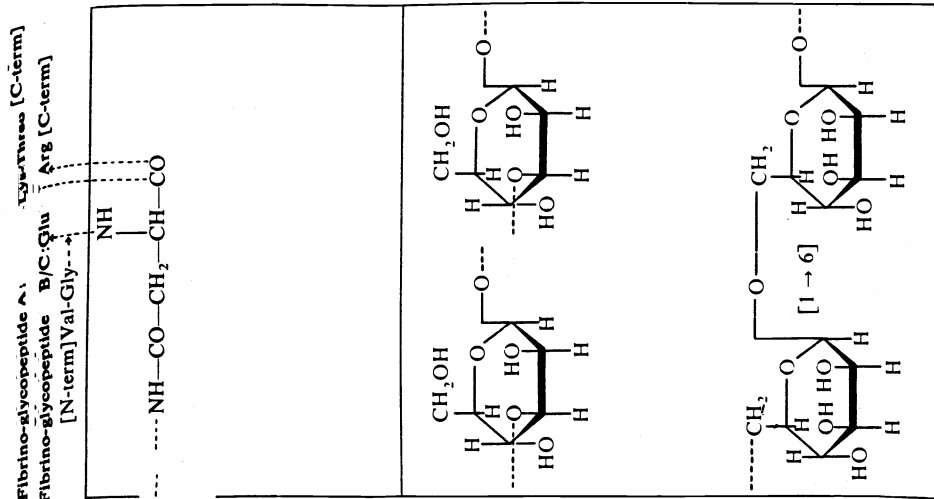


Figure 4.

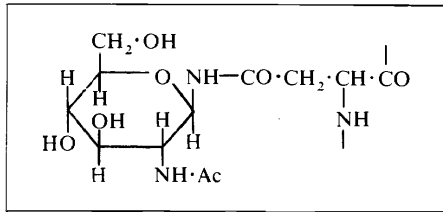


Figure 5. —2-Acetamido-1-β-(L-β-aspartamido)-1,2-dideoxy-D-glucose.

### CHAINES GLUCIDIQUES MODIFIEES: CAS DE DYSFIBRINOGENEMIES CONGENITALES ET ACQUISES

Déjà au cours de ces études chimiques sur la structure des fragments glucidiques du fibrinogène nous avons trouvé des preuves indirectes concernant le rôle des fragments glucidiques dans le processus de la coagulation.

Ainsi nous avons pu constater que pendant l'oxydation sélective du fibrinogène, la diminution de la coagulabilité suit la destruction de la partie glucidique<sup>14, 15</sup>.

D'autre part, l'élimination de l'acide sialique modifie le substrat de telle manière que la coagulation devienne incomplète et le caillot reste soluble<sup>16</sup>.

Le rôle décisive des fragments glucidiques dans la coagulation est confirmée par l'étude des fibrinogènes humains anormaux provenant des rares cas de dysfibrinogénémie congénitale ou acquise. Le fibrinogène isolé du plasma de ces malades présente des anomalies considérables de polymérisation. Le tableau suivant montre les anomalies de la polymérisation du fibrinogène d'une malade atteinte d'ictère grave<sup>17</sup>.

Tableau 3. Anomalies de la polymérisation du fibrinogène d'une malade atteinte d'ictère grave sans tendance hémorragique

M. Coupier, J. Soria et M. Samana (1968)

	1.70 g/l	Témoin
Taux du fibrinogène plasmatique	1.70 g/l	
Temps de thrombine	50	21 s
Temps de thrombine en présence de Ca <sup>++</sup>	40	21 s
Temps de reptilase	40	18 s
Temps de reptilase en présence de Ca <sup>++</sup>	60	23 s
Courbe de polymérisation	(a) Absence d'augmentation de la densité oblique au cours de la coagulation (caillot translucide) (b) Le plasma examiné ne trouble pas la polymérisation d'un plasma normal	

Tous les autres facteurs qui interviennent dans la coagulation étant trouvée normaux, la seule responsable de ces anomalies doit être la constitution anormale du fibrinogène.

En effet, le fibrinogène isolé de ce plasma présente un taux d'acide sialique très élevé tandis que le taux d'hexosamine et celui des acides aminés sont normaux<sup>18</sup>.

## GLUCIDES DANS LA COAGULATION DU SANG

Tableau 4. Dosage des glucides dans le fibrinogène humain normal et dans un fibrinogène humain anormal

L. Mester et L. Szabados, (1968)

	Fibrinogène normal	Fibrinogène anormal
Hexoses <sup>a</sup>	2.3 %	1.1 %
Rapport galactose : mannose <sup>b</sup>	1.1:1	0:1
Rapport galactose : mannose <sup>c</sup>	1:1.2	0.1:1
Hexosamine <sup>d</sup>	1.02 %	1.00 %
Acide sialique <sup>e</sup>	0.54 %	0.96 %

<sup>a</sup> dosage à l'anthrone.

<sup>b</sup> dosage à cystéine selon Dische.

<sup>c</sup> révélation par le T.T.C., par chromatographie sur papier.

<sup>d</sup> selon Elson-Morgan.

<sup>e</sup> selon Warren.

Le tableau suivant montre les changements dans le temps de thrombine selon Beck<sup>19</sup>, ainsi que les changements dans le rapport d'acide sialique/hexosamine<sup>20</sup> dans quelques cas de dysfibrinogémie congénitale<sup>21-25</sup>.

$\frac{Si}{Ha}$  : Rapport acide sialique/hexosamine

□ Temps de thrombine du plasma  
(0.1ml plasma + 0.1ml thrombine = 1 unité)

▨ Temps de thrombine du plasma dilué  
par le plasma normal (1:1)

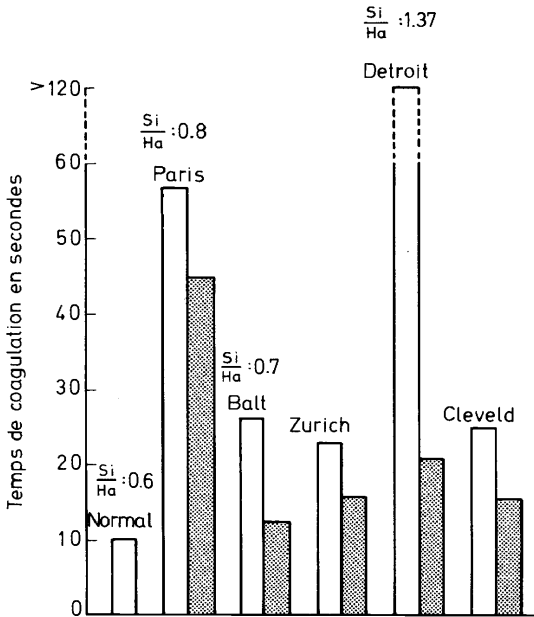
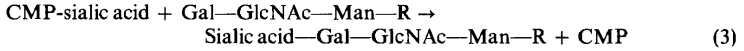
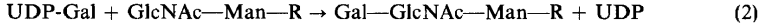
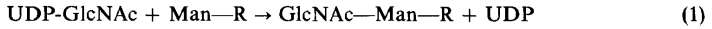


Figure 6. Comparaison de cinq fibrinogènes anormaux. (Les fibrinogènes anormaux sont dénommés d'après les villes où ils ont été trouvés.)

## BIOSYNTHESE DES CHAINES GLUCIDIQUES

La biosynthèse des chaînes glucidiques s'effectue selon le schéma suivant<sup>26, 27, 28</sup>.



R = GlcNAc - Aspn - protéine

Figure 7. Biosynthèse des chaînes glucidiques terminales.

Non seulement les changements dans le système multienzymatique, mais aussi la substitution d'un acide aminé à proximité du point d'attache des glucides, peut influencer la biosynthèse.

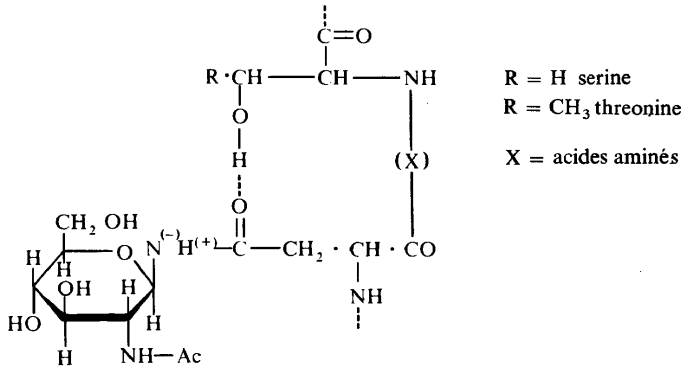
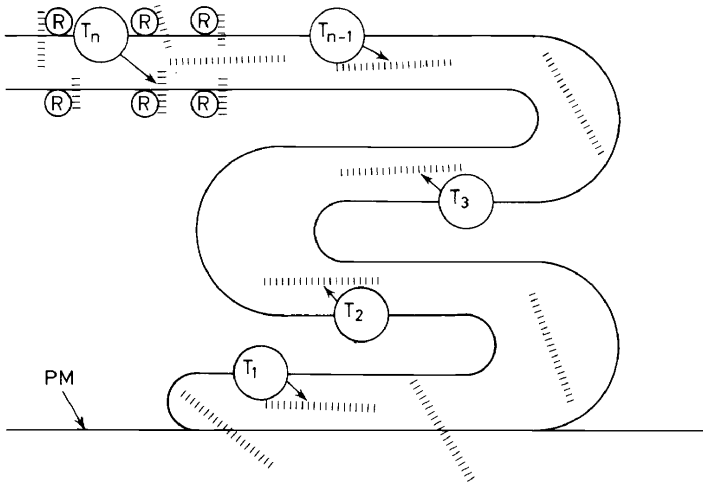


Figure 8. Environnement de la liaison peptide-glucose.

En effet les études de A. Neuberger et de ses collaborateurs (St. Mary's Hospital, Londres)<sup>29, 30</sup> ont mis en évidence que les propriétés physiques du composé de liaison (*N*-acétyl-D-glucosaminy-β-L-aspartylamide) seul, sont tout à fait différentes de propriétés de ce même composé quand il est en liaison avec des acides aminés. Cette constatation est surtout valable s'il s'agit entre autre des acides oxy-aminés, comme la sérine ou la thréonine. Ces derniers peuvent former notamment des chélation, ce qui change complètement la valeur du pK, c'est à dire la dissociation du groupe imine de ce composé. C'est surtout en ce sens qu'il faut chercher le rôle de la substitution d'un acide aminé dans les variantes du fibrinogène, comme par exemple la substitution d'une molécule d'arginine par la sérine dans le cas du fibrinogène de Detroit<sup>8</sup>.

La biosynthèse des chaînes glucidiques s'effectue dans le foie<sup>31</sup>, et semble être plus ou moins gravement perturbée dans les cas de dysfibrinogénémie congénitale ou acquise. Si l'on regarde le schéma, il est normal que la biosynthèse des acides sialiques soit la plus perturbée, étant la dernière étape.

## GLUCIDES DANS LA COAGULATION DU SANG



- R = ribosome
- T<sub>1</sub> = sialyltransferase
- T<sub>2</sub> = galactosyltransferase
- T<sub>3</sub> = *N*-acetylglucosaminyltransferase
- T<sub>n-1</sub>, T<sub>n</sub> = glycosyltransferases
- ..... = précurseurs des glycoprotéines

Figure 9. Biosynthèse des glycoprotéines dans la foie.

Outre le dosage des acides sialiques dans la partie glucidique des fibrinogènes anormaux, nous suivons l'activité de l'enzyme 'acide sialique transférase' dans le foie de ces malades. En effet, il nous semble, qu'un taux élevé d'acide sialique soit dans ces cas, le résultat d'une activité plus poussée de cet enzyme chez les sujets atteints de ces maladies.

D'autre part nous savons que chaque enzyme dans le schéma (Figure 9) représente en réalité toute une famille d'enzymes similaires, ce qui explique la grande variété des chaînes glucidiques dans les fibrinogènes anormaux.

### CHAINES GLUCIDIQUES DE LA THROMBINE ET DE LA FIBRINASE

En ce qui concerne les deux enzymes impliqués dans la coagulation, la thrombine et la fibrinase, ils se sont avérés aussi de nature glycoprotidique.

La formation de la thrombine à partir de la prothrombine s'effectue selon un mécanisme extrêmement compliqué dans lequel une vingtaine de substances sont impliquées. Nos connaissances dans ce domaine sont dues surtout aux travaux fondamentaux de Seegers<sup>32a</sup>, qui a effectué en outre la première analyse de la partie glucidique de la prothrombine bovine déjà en 1940. Depuis il a suivi avec une attention particulière la présence des

glucides non seulement dans la prothrombine, mais aussi dans ses produits de transformation, notamment dans la thrombine et la autoprothrombine C<sup>32b</sup>.

Tableau 5. Teneur en hexoses et en acide sialique de la prothrombine, de la thrombine et de la autoprothrombine C (W. H. Seegers *et al.*, 1969)

	Hexoses	Acide sialique
DEAE-Prothrombine	4.9	3.4%
Thrombine	5.0	1.7%
Autoprothrombine C	7.3	

La partie glucidique de la prothrombine est beaucoup plus important que celle du fibrinogène<sup>33</sup>: 11 pour cent environ dans la prothrombine contre 4 pour cent dans le fibrinogène. Elle est composée aussi de D-galactose, de D-mannose, de N-acétyl-D-glucosamine et d'acide sialique. Dans les deux cas l'acide sialique est en position terminale suivi par le D-galactose, le D-mannose et le N-acétyl-D-glucosamine.

Tableau 6. Teneur en glucides de la prothrombine bovine (S. Magnusson, 1965)

Glucosamine	1.8
Galactosamine	0.2
Hexoses (orcinol)	5.4
Galactose-mannose 1:1	
Acide sialique	4.3
Total	11.7

Aucune information n'a été publiée auparavant sur la présence éventuelle d'une partie glucidique dans la fibrinase. Nos récentes études sur cette question ont donné les résultats suivants<sup>34</sup>.

La fibrinase humaine aussi bien que la fibrinase bovine contient les mêmes glucides, notamment le D-galactose, le D-mannose, le N-acétyl-D-glucosamine et des acides sialiques, et ceux-ci à peu près dans les mêmes proportions que le fibrinogène. En plus les préparations de fibrinase contiennent aussi du L-fucose (*Figure 10*).

Après dégradation par la 'pronase', les glycopeptides isolés à partir de la fibrinase humaine et de la fibrinase bovine sont très semblables, et leurs structures ne dépendent pas sensiblement de l'origine de la fibrinase (*Figure 11*).

## ROLE DES FRACTIONS GLUCIDIQUES DANS LA COAGULATION

Après avoir constaté que les fragments glucidiques intacts sont nécessaires à une coagulation convenable du fibrinogène, et que non seulement la thrombine, mais aussi la fibrinase contiennent une partie glucidique, nous

GLUCIDES DANS LA COAGULATION DU SANG

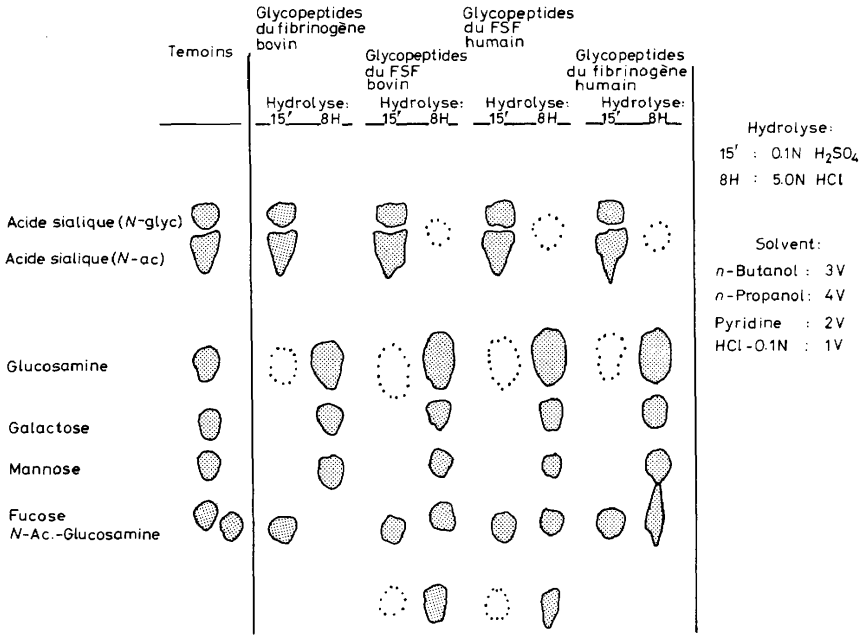


Figure 10.

avons envisagé l'éventualité selon laquelle tous ces fragments glucidiques joueraient un rôle commun dans le processus de la coagulation: ils pourraient servir de point de repère et 'd'ancrage' dans les interactions entre les

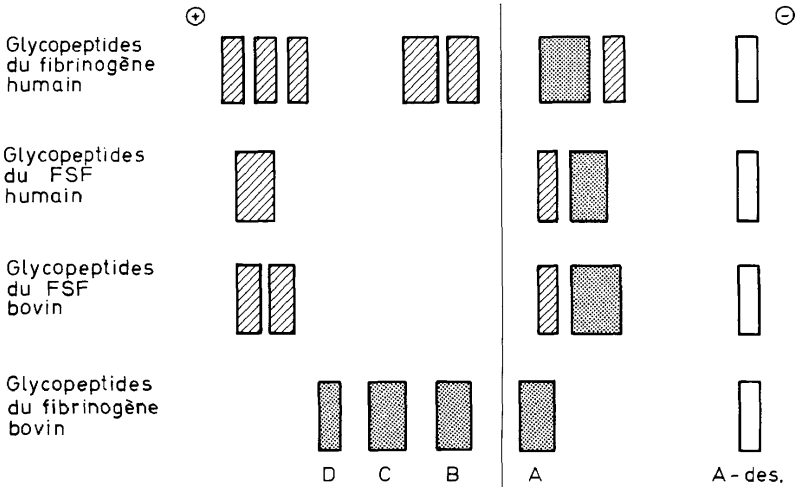


Figure 11. Electrophorèse à 5000 V, 15 min. pH 6.3.

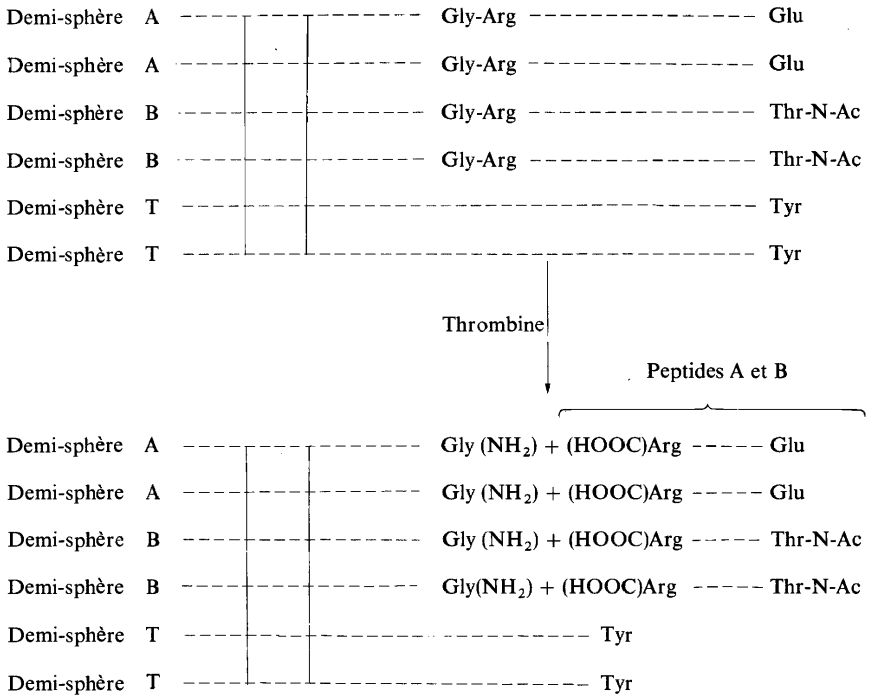


Figure 12. Action de la thrombine sur le fibrinogène bovin.

enzymes et leurs substrats

- (a) par un effet 'clé-serrure',
- (b) par la présence de 'sites' fortement polarisés, qui réalisent des liaisons secondaires,
- (c) par formation de sels complexes par l'intervention des ions Ca<sup>++</sup> indispensables à la coagulation,
- (d) par la présence des régions hydrophyles, ce qui assurerait la conformation nécessaire à ces réactions.

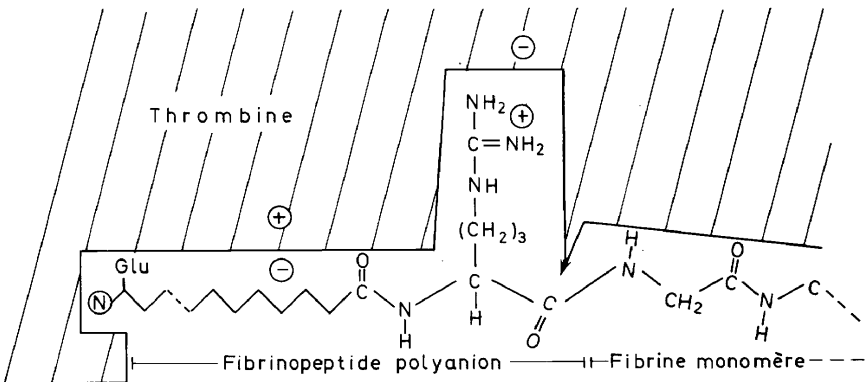


Figure 13.

GLUCIDES DANS LA COAGULATION DU SANG

En ce qui concerne l'activité protéolytique de la thrombine, elle est extrêmement limitée. Des 2700 liaisons peptidique du fibrinogène la thrombine coupe seulement quatre liaisons arginine-glycine, celles notamment qui libèrent les deux fibrino-peptides A et les deux fibrino-peptides B (Figure 12).

La Figure 13 représente selon Lorand<sup>35</sup> 'l'ancrage' de la thrombine sur le fibrinogène non seulement par un effet 'clé-serrure', mais aussi par la présence de 'sites' de charges électriques différentes, pour libérer le peptide A.

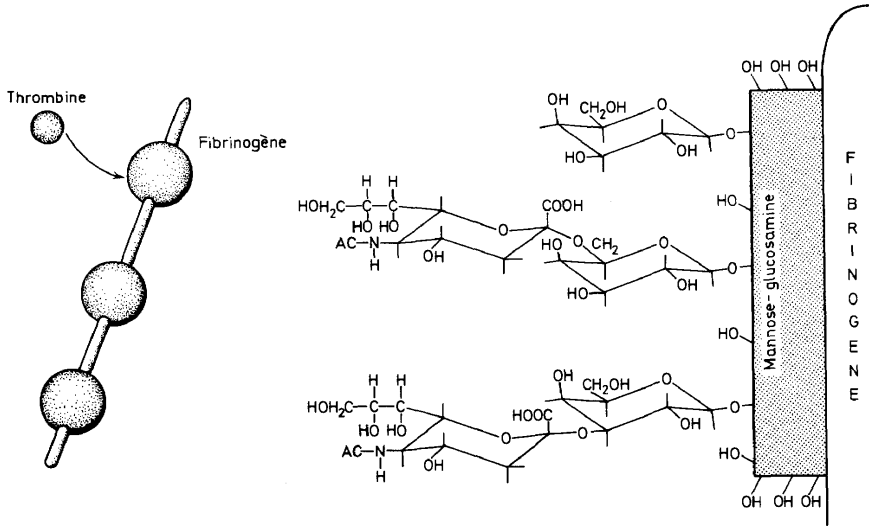


Figure 14.

Un tel 'ancrage' demande une très grande précision de la part de la thrombine. Il est peut-être facilité par des points de repère sur la surface du fibrinogène, formés par les chaînes glucidiques (Figure 14).

Le mode d'action de la fibrinase a été éclairci dans ces derniers temps par les travaux indépendants de Lorand<sup>36</sup>, de Doolittle<sup>37</sup> et de Loewy<sup>38</sup>. Ils sont arrivés à la même conclusion, à savoir, que la fibrinase permet la formation des liaisons croisées entre le  $\gamma$ -glutamyl-amido groupe et le  $\epsilon$ -amido-lysyl groupe de deux molécules de fibrine soluble, ceci par transamidation accompagnée de libération d'ammoniac.

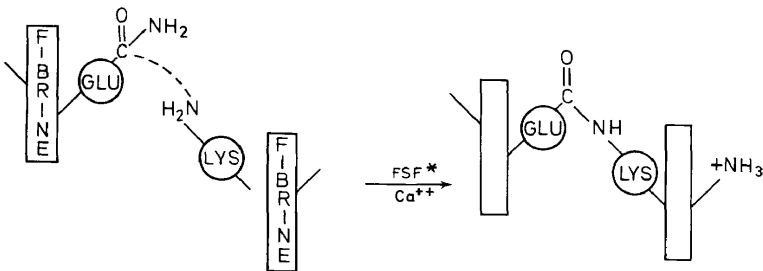


Figure 15.

On peut imaginer que les interactions entre la fibrinase et la thrombine d'une part, et entre la fibrinase activée et la fibrine soluble d'autre part, sont favorisées aussi par la présence des chaînes glucidiques, tout particulièrement par la présence des acides sialiques. En effet, si on enlève les acides sialiques par l'action de la neuraminidase, la fibrinase ne peut plus agir sur les agrégats solubles de fibrine et la formation de fibrine insoluble n'intervient pas<sup>16</sup> ou le caillot se comporte d'une façon anormale<sup>39</sup>.

### CONCLUSION

1. Les fractions glucidiques du fibrinogène semblent être directement impliquées dans la coagulation. Les modifications de la structure des chaînes glucidiques se traduisent par une coagulation anormale du fibrinogène.
2. Les cas de dysfibrinogénémie congénitale suggèrent un contrôle génétique de la biosynthèse des chaînes glucidiques du fibrinogène par l'intermédiaire d'un système multienzyme, comme il a été constaté dans le cas des groupes sanguins<sup>40</sup>. Il existe peut être des populations de fibrinogène, que l'on pourrait grouper un jour comme les groupes sanguins. L'existence d'une telle spécificité subtile du fibrinogène pourrait expliquer éventuellement certaines difficultés rencontrées au cours de la transplantation d'organes.
3. Outre le contrôle génétique, le système multienzyme, responsable de la biosynthèse des chaînes glucidique semble être soumis à des modifications au cours de certaines maladies graves, ce qui a de nouveau des repercussions sur la coagulation.

### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> K. Laki. *Fibrinogen* M. Dekker, New York, 1968.
- <sup>2</sup> W. H. Seegers. *Blood Clotting Enzymology* Acad. Press, New York, 1967.
- <sup>3</sup> L. Mester. *Fibrinogen* (K. Laki), M. Dekker, New York, 1968, p. 165-184.
- <sup>4</sup> L. Mester, E. Moczar, G. Medgyesi et K. Laki. *C. R. Acad. Sci., Paris* **256**, 3210 (1963).
- <sup>5</sup> L. Mester et E. Moczar. *C.R. Acad. Sci., Paris* **260**, 2617 (1965).
- <sup>6</sup> A. Hensen. *Arkiv. Kemi* **22**, 1 (1964).
- <sup>7</sup> S. Iwanaga, B. Blombäck, N. J. Gröndahl, B. Hessel et P. Wallen. *Biochem. Biophys. Acta* **160**, 283 (1968).
- <sup>8</sup> L. Mester, E. Moczar et L. Szabados. *C. R. Acad. Sci., Paris* **265**, 877 (1967).
- <sup>9</sup> L. Mester, E. Moczar et K. Laki. *C. R. Acad. Sci., Paris* **256**, 307 (1963).
- <sup>10</sup> L. Mester, E. Moczar, G. Vass et L. Szabados. *C. R. Acad. Sci., Paris* **260**, 2342 (1965).
- <sup>11</sup> L. Mester, E. Moczar, G. Vass et L. Szabados. *Proceedings of the NATO Advanced Study Conference 1964 on 'Structure and Function of Connective and Skeletal Tissue'*, Butterworths, London, 1965, p. 171.
- <sup>12</sup> L. Mester, E. Moczar, G. Vass et L. Szabados. *Pathol. Biol.* **13**, 540 (1965).
- <sup>13</sup> L. Mester, A. Schimpl et M. Senn. *Tetrahedron Letters* 1697 (1967).
- <sup>14</sup> L. Mester et K. Laki. *Osterr. Chem. Z.* **62**, 318 (1961).
- <sup>15</sup> K. Laki et L. Mester. *Biochim. Biophys. Acta* **57**, 152 (1962).
- <sup>16</sup> N. Chandrasekhar et K. Laki. *Biochim. Biophys. Acta* **93**, 392 (1964).
- <sup>17</sup> J. Soria, J. Coupier, M. Samama, P. Tixier et G. Bilski-Pasquier. *Intern. Congr. Hematology*, New York, 1968, Abstr. SS-38, p. 180.
- <sup>18</sup> L. Mester et L. Szabados. *C. R. Acad. Sci., Paris* **266**, 34 (1968).
- <sup>19</sup> E. A. Beck. (Bürgerspital Bâle). Communication personnelle.
- <sup>20</sup> L. Mester et L. Szabados. Résultats non publiés.
- <sup>22</sup> E. A. Beck, P. Charache et D. P. Jackson. *Nature* **208**, 143 (1965).
- <sup>23</sup> A. von Felten, F. Duckert et P. G. Frick. *Brit. J. Haemat.* **12**, 667 (1966).
- <sup>24</sup> E. F. Mammen, A. S. Prasad et C. C. Au. *Proc. 16th Annual Symposium on Blood*, Wayne State University, Detroit, 1968, p. 24.

## GLUCIDES DANS LA COAGULATION DU SANG

- <sup>25</sup> W. B. Forman, O. D. Ratnoff et M. H. Boyer. *J. Lab. Clin. Med.* **72**, 455 (1968).
- <sup>26</sup> B. A. Batholomew, G. W. Jourdian et S. Roseman, in *Methods in Enzymology* Vol. VIII, Acad. Press, New York, 1966, p. 368.
- <sup>27</sup> E. J. McGuire, G. W. Jourdian, D. M. Carlson et S. Roseman. *J. Biol. Chem.* **240**, 4113 (1965).
- <sup>28</sup> I. R. Johnston, E. J. McGuire, G. W. Jourdian et S. Roseman. *J. Biol. Chem.* **241**, 5735 (1966).
- <sup>29</sup> A. P. Fletcher et A. Neuberger. *2nd Meeting of the Federation of European Biochemical Societies* Vienna, 1965, Abstr. A-140, p. 97.
- <sup>30</sup> R. D. Marshall. *Seventh International Congress of Biochemistry* 1967, Tokyo, Colloquium XIV-4, Abstr. III, p. 573.
- <sup>31</sup> H. Schachter, I. Jabbal, R. L. Hudgin, L. Binteric, E. J. McGuire et S. Roseman. *J. Biol. Chem.* **245**, 1090 (1970).
- <sup>32</sup> (a) W. H. Seegers. *Blood Clotting Enzymology* Acad. Press, New York, 1967, chapitre 3, 104.  
(b) W. H. Seegers, G. Murano, I. McCoy et E. Marciniak. *Life Sciences* **8**, 925 (1969).
- <sup>33</sup> S. Magnusson. *Arkiv. Kemi.* **23**, 285 (1965).
- <sup>34</sup> L. Mester, L. Szabados et R. Gollwitzer. Résultats non publiés.
- <sup>35</sup> L. Lorand. *Federation Proc.* **24**, 784 (1965).
- <sup>36</sup> L. Lorand, H. H. Ong, N. G. Rule, J. Downey et A. Jacobsen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **25**, 629 (1966).
- <sup>37</sup> G. M. Fuller et R. F. Doolittle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **25**, 694 (1966).
- <sup>38</sup> S. Maticic et A. G. Loewy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **30**, 356 (1968).
- <sup>39</sup> S. Alexander et B. A. Bray. *Intersoc. Meeting* 1969, Abstr. 356.
- <sup>40</sup> W. M. Watkins. *Proc. 3rd Int. Congr. Hum. Genet.* Univ. Chicago, 1966, 171-187.