



## L'AUTEUR



HERVÉ LE GUYADER  
professeur émérite de biologie  
évolutive à Sorbonne  
Université, à Paris

# LE LEGO DE LA COAGULATION SANGUINE

Chez les vertébrés, la coagulation sanguine est finement régulée par une série d'enzymes agissant en cascade. Ces enzymes, distinctes, ont toutes une fonction précise. Pourtant, elles se ressemblent étrangement... Ou comment l'évolution joue au Lego.

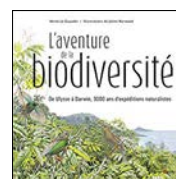
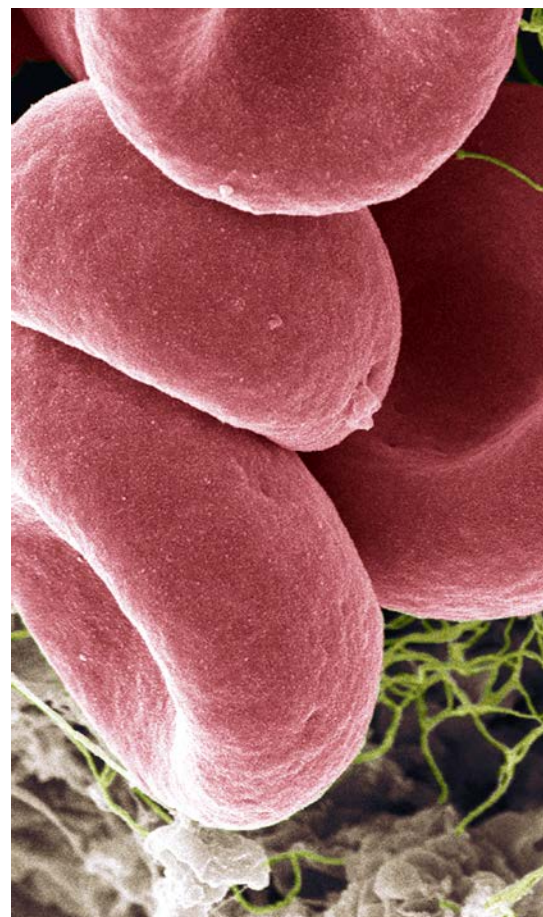
**A**ux États-Unis, le «*design intelligent*» (*intelligent design*), une version plus sophistiquée du créationnisme, affirme que les «complexes irréductibles» ne peuvent être le résultat d'évolutions biologiques: «Ils ne peuvent être produits directement [...] par de petites modifications successives, puisque tout précurseur d'un complexe irréductible dont il manque une partie est par définition non fonctionnel.» (*Darwin's Black Box*, Michael Behe, 1996). À l'appui, les adeptes du *design intelligent* citent souvent le flagelle bactérien, le cil de la cellule eucaryote, l'explosion cambrienne... et la coagulation sanguine chez les vertébrés. Pas de chance, les évolutionnistes ont largement décortiqué ces exemples, et ont notamment prouvé que le système de la coagulation sanguine est loin d'être irréductible.

On ne compte que peu de groupes d'animaux dont le système sanguin est clos, c'est-à-dire dont le sang ne sort pas du système cardiovasculaire. Parmi eux, les annélides, les céphalopodes, les

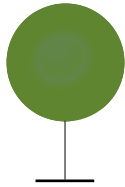
némertes, les échinodermes et, bien sûr, les vertébrés. On y voit des avantages, en particulier la possibilité de mettre le liquide sanguin sous pression et de le faire circuler rapidement. Mais ce système a un gros inconvénient, sa fragilité: une hémorragie peut avoir des conséquences tragiques. Un tel système n'est donc pas viable sans un mécanisme efficace qui colmate les brèches. Ce mécanisme, la formation d'un caillot, nécessite de plus un contrôle parfait, car autant l'absence d'un caillot lors d'une hémorragie peut être catastrophique, autant sa formation imprévue dans le circuit clos peut amener de lourds dommages.

## UNE CASCADE D'ENZYMES

Chez les vertébrés, lors d'une hémorragie, l'hémostase se réalise en deux étapes. En premier lieu, un clou plaquettaire se forme par adhésion de plaquettes sanguines circulant dans le sang. En second lieu, le fibrinogène, une glycoprotéine soluble du plasma sanguin, se transforme en fibrine, une protéine insoluble qui polymérise en formant un filet autour



Hervé Le Guyader  
a récemment publié:  
**L'aventure de la biodiversité**,  
(Belin, 2018).



Hématie ou globule rouge  
Taille: environ 7  $\mu$ m de diamètre

## EN CHIFFRES

# 1 546

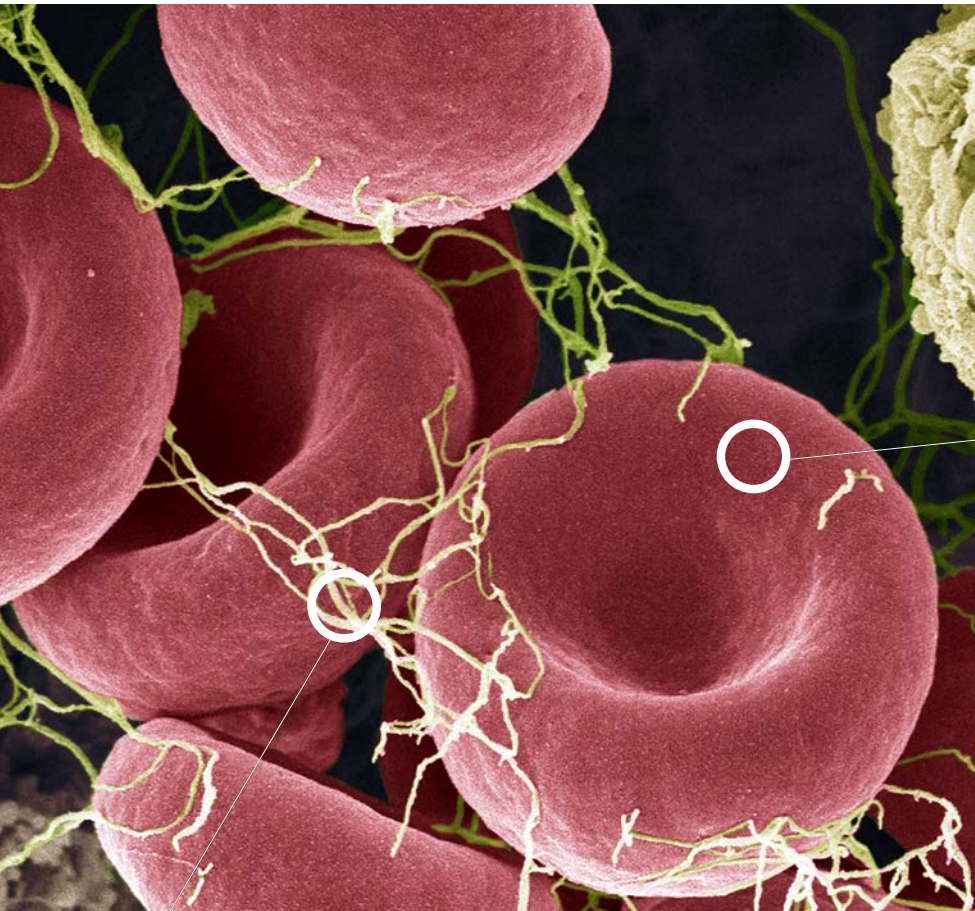
C'est le nombre de gènes humains qui ont subi au moins un brassage d'exons – soit 6,5% du nombre total de gènes dans le génome humain (23 686). L'apolipoprotéine A, un transporteur de lipides chez l'humain, résulte d'un grand nombre de brassages: elle compte 80 modules bretzel.

# 53 millions

Tous organismes confondus, on connaît environ 53 millions de modules protéiques différents, classés en 2700 familles.

# 430 millions d'années

La coagulation sanguine des vertébrés serait apparue avant la divergence des poissons téléostéens du reste du groupe, il y a plus de 430 millions d'années: les téléostéens ont un système de coagulation sanguine similaire à ceux des mammifères et des oiseaux.



Dépourvus de noyau chez les mammifères, les globules rouges distribuent l'oxygène dans tous les tissus de l'organisme en véhiculant dans le sang son transporteur, l'hémoglobine.

Lors d'une hémorragie, une protéine, la fibrine, forme localement des filaments qui piègent les globules rouges dans la région atteinte. Ceux-ci renforcent l'agrégat de plaquettes sanguines qui avait stoppé le saignement. L'ensemble constitue un caillot sanguin.

du clou plaquettaire et des globules rouges localement agrégés. Ce mécanisme est activé *via* la libération d'ions calcium par les plaquettes et les cellules lésées et prend la forme d'une cascade d'une dizaine de réactions enzymatiques, qui, en cassant quelques liaisons peptidiques, convertissent des protéines inactives en enzymes actives. Ces enzymes appartiennent à la famille des protéases à sérine, qui coupent les protéines à l'aide d'une région où un acide aminé particulier (une sérine) joue un rôle déterminant.

Dès 1985, László Patthy, à l'université de Budapest, a comparé les séquences de ces enzymes avec celles d'autres protéases à sérine connues, comme la trypsine ou la

chymotrypsine. Il a ainsi montré que les protéases de la coagulation sanguine, dites hémostatiques, ont toutes, d'un côté de leur séquence, le domaine enzymatique typique des protéases à sérine et, de l'autre, des extensions plus ou moins grandes selon les molécules, qui ne sont autres que des combinaisons de modules protéiques déjà bien connus par ailleurs: module facteur de croissance (*EGF domain*), module liant le calcium en présence de vitamine K (*GLA domain*), domaine «bretzel» (*kringle domain*), domaines fibronectine de types 1 et 2, domaine «pomme» (*PAN domain*). Or tous ces domaines ont des fonctions bien définies – reconnaissance de substrats, accrochage aux membranes, interaction avec des cofacteurs protéiques – et contribuent à la régulation des activités des enzymes.

Comment expliquer un tel assemblage? En examinant la structure des gènes dont ces protéases sont les produits. La séquence codante d'un gène n'est pas d'un seul tenant: elle est éclatée en séquences codantes partielles, les exons, séparées par des séquences non codantes, les introns. ➤

> Lors de la transcription de l'ADN en ARN messager, l'ensemble des exons et des introns sont copiés dans l'ARN messager, puis les introns sont éliminés (on parle d'épissage). Or, chez les protéases de la coagulation sanguine, chaque module correspond à un exon (voir l'encadré ci-contre) ! Ainsi, le jeu de Lego de ces enzymes est en fait la conséquence d'un jeu de Lego d'exons qui s'est réalisé dans le génome.

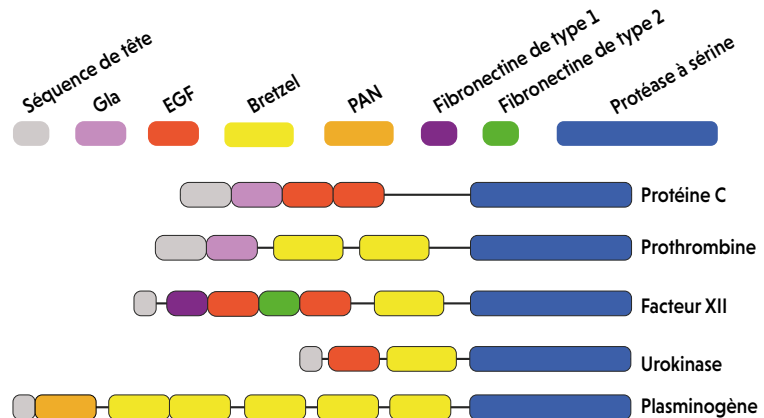
### DES EXONS QUI S'EMBOÎTENT

Les gènes hémostatiques appartiennent à une même famille et sont avant tout le résultat de duplications géniques : lors de la méiose (la division cellulaire qui conduit à la formation des gamètes), il arrive que des portions du génome soient dupliquées. Dans le cas des gènes hémostatiques, de telles duplications ont abouti, au fil de l'évolution, à l'incorporation de nouveaux exons, ce qui a doté les protéines associées de propriétés régulatrices nouvelles. Dès 1978, au moment de la découverte de la structure des gènes en exons et introns, le biochimiste américain Walter Gilbert avait postulé l'existence d'un « brassage d'exons » susceptible de conduire à un tel jeu de Lego. Partant de cette hypothèse, László Patthy et Russell Doolittle, de l'université de Californie à San Diego, ont indépendamment réussi, à la fin des années 1980, à décrypter la chronologie des duplications géniques et des ajouts d'exons des gènes hémostatiques.

Par ailleurs, une analyse phylogénétique fine a permis de rapprocher, d'un point de vue évolutif, certaines protéases hémostatiques (prothrombine, protéine C...) d'autres protéines qui présentent une région ressemblant au domaine enzymatique des protéases à sérine : l'haptoglobine et deux protéines dites du complément, C1r et C1s. Or ces protéines sont toutes des nettoyeuses : l'haptoglobine circule dans le plasma sanguin, où elle aide à éliminer l'hémoglobine inutilisable, libérée lorsque des globules rouges sont détruits, en se fixant sur elle. De leur côté, les protéines C1r et C1s sont des acteurs du système immunitaire inné : le complément est un complexe de protéines qui circule aussi dans le plasma, où il contribue à la défense immunitaire, notamment en lysant des agents pathogènes tels que des bactéries. Le système de coagulation sanguine faisait-il donc originellement partie du système immunitaire inné ? Une étude publiée en 2011 renforce cette idée : Heiko Herwald, de l'université de Lund, en Suède, et ses collègues ont montré que

## DES PROTÉINES MOSAÏQUES

**L**es enzymes qui conduisent à la coagulation sanguine et à la production de fibrine sont toutes construites sur le même modèle : un domaine enzymatique (en bleu) de type protéase à sérine, qui coupe les protéines, et une succession de modules parmi les suivants : un module Gla (en mauve) liant le calcium en présence de vitamine K, un module facteur de croissance EGF (en rouge), un module « bretzel » (en jaune, qui doit son nom à sa forme), un module PAN (en orange) et deux modules fibronectine de type 1 (en violet) et 2 (en vert). Dans les gènes qui codent ces protéines, chaque module correspond à une région codante partielle nommée exon. Chacun de ces gènes est ainsi une mosaïque d'exons (ci-dessous), laquelle produit ces enzymes mosaïques.



des streptocoques emprisonnés dans un caillot sont eux aussi lysés.

### DES MODULES ACQUIS AU FIL DU TEMPS

L'ensemble de ces données suggère le scénario suivant. Le système ancestral de la coagulation sanguine devait jouer un double rôle : immobiliser les bactéries et parasites invasifs et empêcher l'hémorragie. Puis une série de duplications de gènes suivies de spécialisations liées au brassage d'exons a conduit à deux systèmes séparés : d'une part, des protéines spécialisées dans l'élimination des cellules ou protéines destinées à être détruites et, d'autre part, la cascade des protéases hémostatiques.

Dans ce dernier cas, l'acquisition du domaine liant le calcium a été déterminante. En effet, les cellules lésées et le clou plaquettaire libèrent localement du calcium. En régulant certaines protéases hémostatiques, le calcium concentre l'activité coagulatrice dans la région où il a été libéré. La concentration en calcium diminuant vite dès que l'on s'éloigne de la blessure, le caillot se forme ainsi seulement dans la région du traumatisme vasculaire. N'en déplaise aux défenseurs du dessein intelligent, il est donc tout à fait possible de décrire les étapes de construction de la coagulation sanguine. Tous fonctionnels, ses précurseurs ont abouti à un complexe qui n'avait, *de facto*, rien d'irréductible. ■

### BIBLIOGRAPHIE

T. Loof et al., **Coagulation, an ancestral serine protease cascade, exerts a novel function in early immune defense**, *Blood*, vol. 118 (9), pp. 2589-2598, 2011.

R. Doolittle, **Step-by-step evolution of vertebrate blood coagulation**, *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, vol. LXXIV, pp. 35-40, 2009.

L. Patthy, **Evolution of the proteases of blood coagulation and fibrinolysis by assembly from modules**, *Cell*, vol. 41, pp. 657-663, 1985.

### ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans la chronique du n° 493, **Comment l'éléphant trompe le cancer. L'éléphant des savanes compte 37 millions de milliards de cellules et non 37 millions (voir l'encadré « En chiffres »).**

### 3 FORMULES AU CHOIX



## PAG19STD



**OUI, je m'abonne**  
**pour 1 an à** POUR LA **SCIENCE**

**99€**  
Au lieu de ~~174,40€~~

**Signature obligatoire:**

**Groupe Pour la Science** - Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris CEDEX 14 - Sarl au capital de 32 000€ - RCS Paris B 311 797 393 - Siret : 311 797 393 000 23 - APE 58.14 Z

## L'AUTEUR



HERVÉ THIS  
physicochimiste,  
directeur du Centre  
international de  
gastronomie moléculaire  
AgroParisTech-Inra, à Paris

# UN CAFÉ QUI A PLUS DE GOÛT QUE LE CAFÉ

Quelques astuces physicochimiques permettent de renforcer le goût des aliments. Illustration avec un expresso plus goûteux qu'un expresso, mais pas plus amer...

**C**omment donner du goût aux aliments? En choisissant des ingrédients qui ont du goût ou en assaisonnant, ce qui revient au même, puisque l'on choisit alors des ingrédients, épices ou aromates, aux goûts puissants. Ou bien en cuisant: les réactions qui sont déclenchées par la chaleur produisent des composés souvent très odorants ou sapides, tel le 5-hydroxyméthylfurfural que l'on récupère dans la plupart des cuissons et qui a, précisément, ce «goût de cuit»; pensons aussi au caramel, à la croûte du pain, par exemple.

Mais encore? Des humoristes ont moqué à tort le plus blanc que blanc des lessives: ils ignoraient, ou voulaient ignorer, que les lessives peuvent être additionnées d'agents «azurants». Ces derniers absorbent le rayonnement ultraviolet de la lumière blanche et le transforment en rayonnements de longueur d'onde visible, lesquels s'ajoutent au spectre de la lumière blanche, ce qui produit donc plus qu'une simple réflexion.

En cuisine? Bien sûr, on peut utiliser de tels composés, tels des acides aminés ou divers polyphénols, mais la question n'est pas une question visuelle. C'est une question de goût: quelle serait la transposition au goût de l'emploi d'azurants?

Examinons un exemple, pour fixer les idées. Préparons-nous un petit café expresso, bien serré. Comment augmenter son «goût»? La réponse est dans la question, ou, plus exactement, dans l'analyse du mot «goût», sensation complexe qui résulte de l'ensemble des perceptions d'odeur (notamment rétronasale, par les fosses à l'arrière de la bouche), de saveur

On réalise un expresso «augmenté» en y émulsionnant de l'huile où du café moulu a infusé.



(sur les papilles), trigéminales (de piquant et de frais)... Remarquons tout d'abord que les composés odorants volatils sont les premiers à être extraits, mais que, surtout, la mousse surmontant la solution aqueuse est une... mousse, ce qui signifie que la surface de contact avec l'air est considérablement augmentée: alors qu'au-dessus d'une tasse de café sans mousse, les composés odorants ne s'évaporent que par quelques centimètres carrés, avec la mousse la surface d'échange atteint un mètre carré!

Mieux encore? Concentrer le café à des limites, parce que l'on concentre en réalité la solution aqueuse, avec des composés phénoliques et des alcaloïdes variés (tels que la caféine, la trigonelline...), ce qui rendra amère la boisson.

Une piste d'amélioration se dessine devant quiconque s'intéresse à l'extraction liquide-liquide, procédé par lequel les chimistes séparent des composés en les répartissant entre deux solvants non miscibles, ou à l'enfleurage, procédé utilisé par l'industrie des parfums pour dissoudre l'odeur des fleurs dans une matière grasse neutre. Et, de fait, je vous invite à mettre du café moulu dans de l'huile pendant plusieurs jours: les grains libèrent progressivement leur odeur et l'on obtient une huile très parfumée. De quelle façon l'utiliser?

Tout simplement en ajoutant à la boisson de café quelques composés tensioactifs (de la gélatine, par exemple), avant d'y disperser l'huile chargée d'odeur de café. On obtient alors une émulsion, où la surface d'échange eau-huile est très grande, et l'avantage supplémentaire que l'huile qui tapissera la bouche lors de la dégustation du café emportera sur les muqueuses ces composés odorants qui auront été extraits. Cet expresso aura finalement plus le goût de café que l'expresso classique.

Bien sûr, le procédé est généralisable: à vos casseroles! ■



## LA RECETTE

- 1 Dans un litre d'huile neutre (huile de pépins de raisin, par exemple), laisser infuser 250 grammes de café moulu pendant une semaine.
- 2 Préparer un expresso serré.
- 3 Y dissoudre un peu de gélatine ou de poudre de blanc d'œuf, ou un blanc d'œuf.
- 4 Ajouter l'huile de café goutte à goutte, en fouettant comme pour obtenir une mayonnaise.
- 5 Servir chaud.

Variante : si l'on a utilisé de la poudre de blanc d'œuf ou du blanc d'œuf, on peut passer le café «renforcé» au four à microondes afin de faire coaguler les protéines. On obtient ainsi une sorte de soufflé au café.