

Hématie ou globule rouge
Taille: environ 7 μ m de diamètre

EN CHIFFRES

1 546

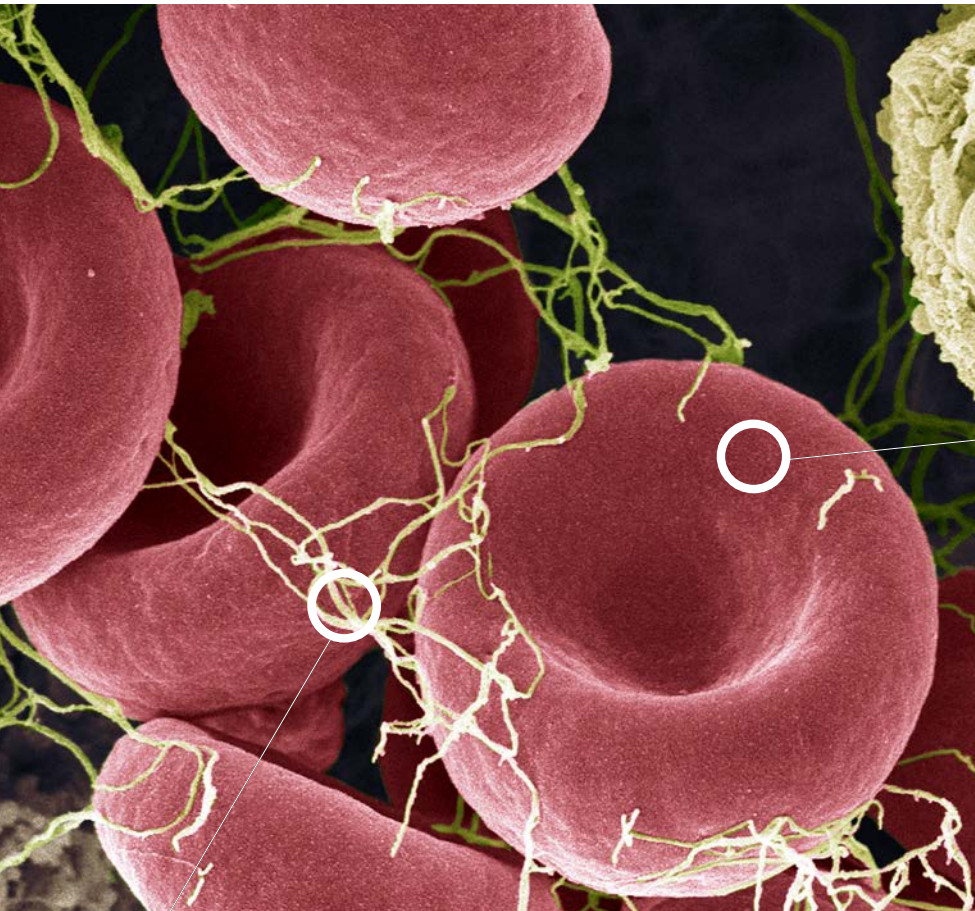
C'est le nombre de gènes humains qui ont subi au moins un brassage d'exons – soit 6,5% du nombre total de gènes dans le génome humain (23 686). L'apolipoprotéine A, un transporteur de lipides chez l'humain, résulte d'un grand nombre de brassages: elle compte 80 modules bretzel.

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.



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.

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.

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.

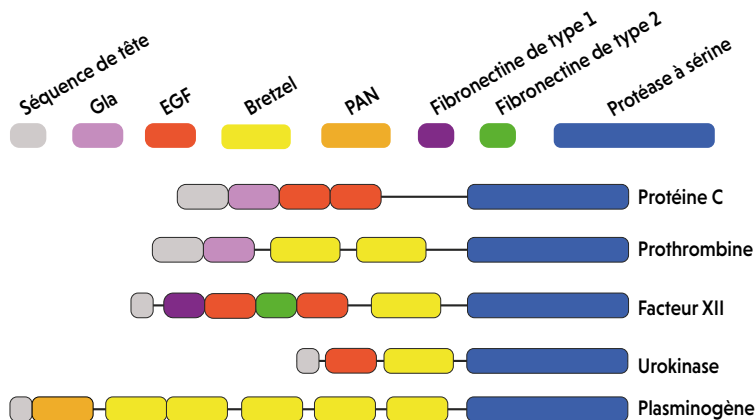
DES EXONS QUI S'EMBOÎTENT

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

Les 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 »).**