

> 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.

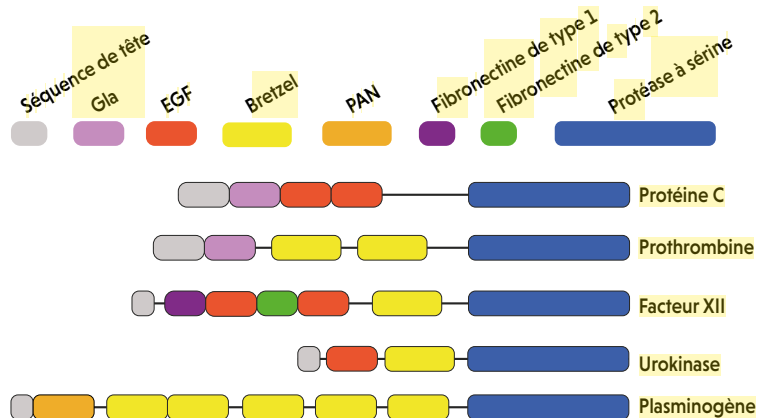
DES EXONS QUI S'EMBOÎTENT

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 »).**