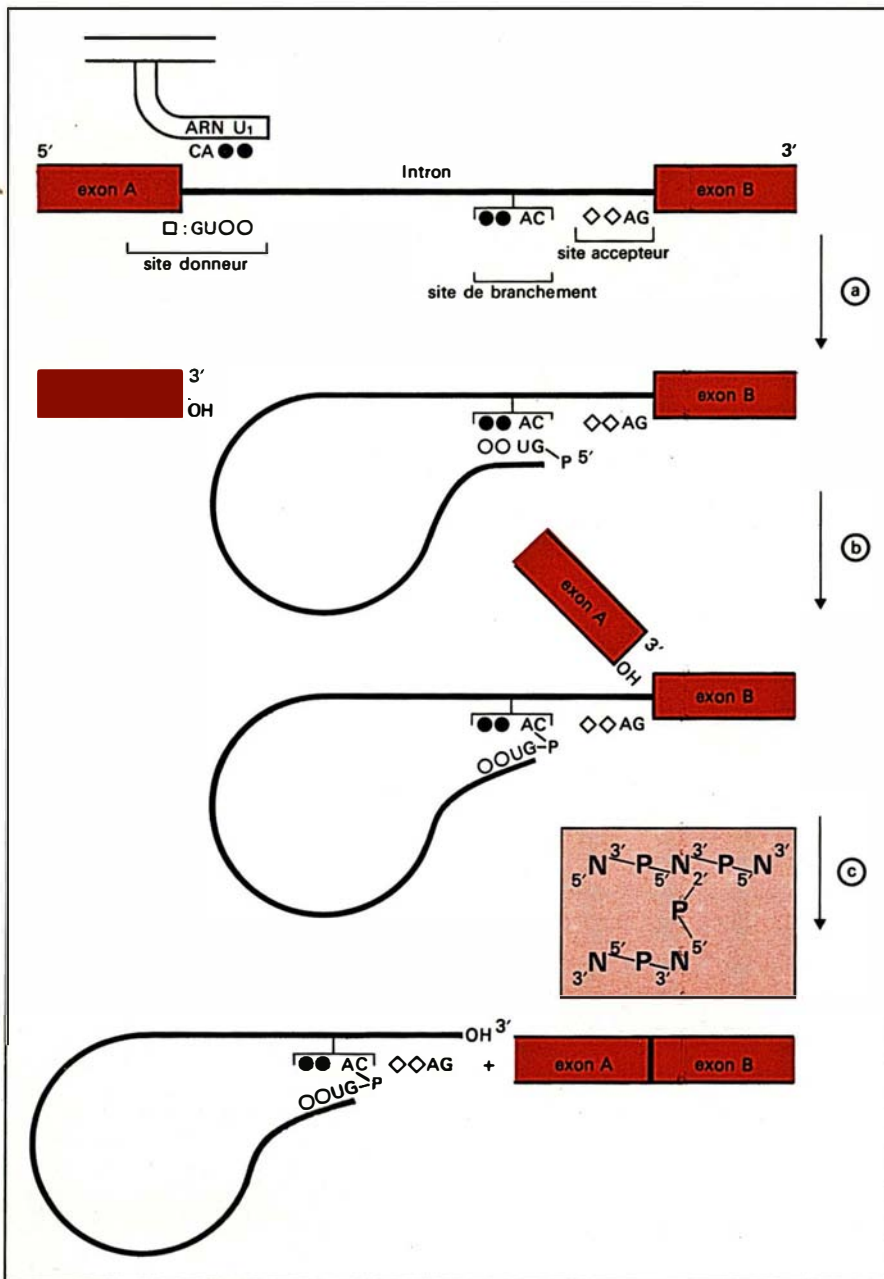


Epissage des ARN messagers nucléaires



Les symboles vides ou pleins représentent des bases appariées.
 N = Nucléoside; P = Phosphate; OH = radical hydroxyle;
 A = Adénine; C = Cytosine; G = Guanine; T = Thymine.
 Le cadre en c montre un détail schématisé de la liaison entre l'extrémité 5' phosphate de l'intron et l'hydroxyle 2' de l'adénosine du site de branchement.

L'épissage, ou splicing, des ARN messagers dans le noyau correspond à l'excision précise des introns, suivi de la ligature ordonnée des exons entre eux, le processus aboutissant au messenger cytoplasmique traductible. Le mécanisme exact de ces opérations compliquées n'est pas encore connu; cependant, ses principales étapes ont été récemment élucidées.

1. Sites importants pour un épissage correct. Ils sont au nombre de trois :

Le site donneur, ou site 5', de l'épissage correspond à la jonction exon-intron en position 5' de l'intron. Les deux premières bases de l'intron sont G,T sur l'ADN (et G,U sur l'ARN, U étant l'uracile), les bases environnantes présentant des variations plus ou moins importantes par rapport à une séquence consensus qui est celle de l'extrémité 5' du petit ARN nucléaire U₁. Le site accepteur, ou site 3', de l'épissage correspond à la jonction intron-exon en position 3' de l'intron. Les deux dernières bases sont AGG, précédées de bases pyrimidiques (on peut, là aussi, parler de « séquence consensus » de tous les sites accepteurs).

Le site de branchement, situé environ à 30-40 bases en amont du site accepteur, est complémentaire du site donneur, cette complémentarité n'étant cependant jamais parfaite.

2. Les différentes étapes de l'épissage: formation du « lasso »

(a) Le site donneur est clivé, une hybridation avec le petit ARN U₁ pouvant jouer un rôle essentiel dans la reconnaissance du site de clivage. L'extrémité 5' de l'intron est dès lors libre, et peut s'hybrider à la séquence complémentaire du site de branchement.

(b) Une liaison covalente phosphodiester s'établit entre l'hydroxyle en position 2' de l'adénosine du site de branchement et le phosphate de l'extrémité 5' libre de l'intron, établissant la structure branchée schématisée dans le cadre. Dans les acides nucléiques, la succession des nucléosides se fait par l'intermédiaire de ponts phosphodiester entre les hydroxyles 5' et 3' des riboses adjacents. Le lasso se forme par établissement de cette liaison inhabituelle 5'-2'.

(c) Le site accepteur d'épissage est précisément clivé, une liaison s'établissant entre l'hydroxyle libre 3' de l'exon A et le phosphate 5' de l'exon B.

Les produits de la réaction sont l'intron avec sa structure branchée en lasso, qui sera probablement dégradé, et les deux exons correctement liés.

3. Rôle (s) et anomalies de l'épissage: le rôle des introns est inconnu, mais il est impératif qu'ils soient excisés de l'ARN, car ils ne peuvent pas être traduits en protéine et, s'ils étaient présents dans le messager cytoplasmique, ils introduiraient des arrêts précoces de la traduction, et donc de la synthèse des protéines. Des mutations peuvent modifier les signaux indispensables à l'épissage, ou encore faire apparaître dans les exons ou les introns de nouveaux sites de coupure. Les conséquences de ces anomalies peuvent être une dégradation rapide de l'ARN incapable de subir sa maturation normale, ou l'arrivée dans le cytoplasme d'ARN qui ne peuvent être traduits en la protéine biologiquement active

A.K.

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
J. C. Dreyfus
A. Kahn
J. P. Grunfeld
Serge Erlinger

Résistance à l'alcool, enzymes et mutations

Bes différences de tolérance à l'alcool, tant individuelles qu'éthniques sont bien connues. Rougeur faciale, élévation thermique, accélération du rythme du pouls et de la respiration sont particulièrement fréquentes chez les Orientaux et notamment dans la population japonaise.

Le métabolisme de l'alcool est sous la dépendance immédiate de deux enzymes, l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase. Ces deux enzymes comportent plusieurs systèmes d'allèles et de nombreux polymorphismes. L'alcool déshydrogénase forme un complexe de trois loci gouvernant trois chaînes protéiques dotées de variants alléliques. L'un d'eux, le locus ADH₂, est d'un intérêt particulier parce que ses divers phénotypes sont doués de propriétés catalytiques différentes. Un variant $\beta_2 \beta_2$ fréquent chez les Orientaux, diffère du type habituel $\beta_1 \beta_1$ des Caucasiens. Une mutation unique en position 47 (arg → lys) modifie l'affinité et le mode de fixation du coenzyme NAD. Il en résulte une double modification fonctionnelle, abaissant le pH optimum de 10 vers la zone plus physiologique de 8,5, et accélérant la vitesse de réaction. Les sujets porteurs de ce variant oxydent donc plus vite l'alcool en acétaldéhyde que ceux porteurs de l'allèle habituel. Ils représentent près de 90 % des Orientaux et moins de 5 % des Occidentaux. L'aldéhyde déshydrogénase existe sous deux formes, ALDH₁ cytosolique, et ALDH₂ mitochondriale. Environ 50 % des Orientaux (Chinois, Japonais, Indiens) possèdent seulement l'isozyme majeur ALDH₁ et n'ont pas d'activité ALDH₂. La molécule d'ALDH₂ est présente car elle est immunologiquement reconnaissable mais elle est inactive. Yoshida et coll. ont réussi à purifier les enzymes normale et inactive et à montrer qu'une mutation ponctuelle (glu → lys) était la cause de cette inactivation. La présence des deux aldéhydes déshydrogénases est nécessaire pour une oxydation correcte de l'acétaldéhyde. ALDH₁ a une forte affinité pour son coenzyme NAD mais faible pour son substrat, alors que c'est l'inverse pour ALDH₂. Si l'on admet avec la plupart des auteurs que l'acétaldéhyde est toxique, on voit que les Orientaux cumulent deux inconvénients : leur alcool déshydrogénase, trop active, en produit en excès; leur aldéhyde déshydrogénase, déficiente, est incapable de les en débarrasser. De telles mutations, ou d'autres conduisant à des effets analogues, sont rares en Occident mais peuvent exister, et l'on a par exemple décrit une alcool déshydrogénase « Berne » dont les propriétés sont identiques à celles de l'ADH₂ « Orientale ». Si donc vous vous trouvez à table en face d'une personne qui semble mal supporter l'alcool, rien ne vous empêche d'imaginer la structure des enzymes qui sont probablement responsables de ce comportement...

J.C.D.

Jörnvall H, Hempel J, Vallee BL, Bosron WF, Li TK. Human liver alcohol dehydrogenase: amino acid substitution in the $\beta_2 \beta_2$ Oriental isozyme explains functional properties, establishes active site structure, and parallels mutational exchanges in the yeast enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 3024-8.

Yoshida A, Huang IY, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Oriental. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81 : 258-61.