

M/S : médecine sciences



Complexité humaine, pathologie et épissage: des signaux pour l'ARN

Control of RNA splicing by extracellular signals

Nathalie Matter

Volume 19, Number 6-7, juin-juillet 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006816ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Matter, N. (2003). Complexité humaine, pathologie et épissage: des signaux pour l'ARN. *M/S : médecine sciences*, 19(6-7), 647-648.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

The logo for Érudit, featuring the word 'Érudit' in a bold, red, sans-serif font.

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Complexité humaine, pathologie et épissage : des signaux pour l'ARN

Nathalie Matter

Inserm U.184, Cnrs-LGME, ULP,
Institut de génétique et de
biologie moléculaire et
cellulaire, Parc d'Innovation,
1, rue Laurent Fries,
BP 10142, 67404 Illkirch Cedex,
CU de Strasbourg, France.
matter@titus.u-strasbg.fr

> Le séquençage du génome humain a montré l'existence de 30 000 à 40 000 gènes codant pour des protéines [1, 2], nombre beaucoup plus faible que ne le laissaient prévoir les estimations initiales (→). En effet, comment expliquer la complexité de l'organisme humain si celui-ci ne dispose que du double de gènes que possède la drosophile ou *C. elegans*? Cela s'explique principalement par l'existence de mécanismes cellulaires qui permettent la synthèse de plusieurs protéines fonctionnellement différentes à partir d'un même gène, le plus important étant l'épissage alternatif de molécules d'ARN pré-messagers (pré-ARNm). En effet, chez tous les organismes multicellulaires, l'information génétique contenue dans les gènes est fractionnée. Les courtes séquences codantes, nommées exons, sont séparées par de longues séquences non-codantes appelées introns. Après transcription de l'ADN en molécules de pré-ARNm, les introns sont éliminés par un mécanisme d'épissage, rassemblant les exons en une séquence continue assurant la production d'une protéine. Les exons peuvent également être combinés de différentes façons, ce processus est alors appelé épissage alternatif du pré-ARNm. Ainsi, une multitude d'ARNm peuvent être synthétisés à partir d'un pré-ARNm et permettre l'expression de protéines fonctionnellement distinctes à partir d'un gène unique.

(→) m/s
2001, n° 3,
p. 294,
p. 309,
p. 399

Au moins 40 % à 60 % des gènes humains subissent un processus d'épissage alternatif du pré-ARNm [1], mais pour que les variants d'épissage puissent intervenir efficacement dans les processus physiologiques et durant le développement, ils doivent être produits dans la bonne cellule au bon moment. Le processus d'épissage alternatif doit donc être soumis à un contrôle spécifique, dont l'altération est impliquée dans des maladies, comme les maladies neurodégénératives, les myopathies ou certains cancers [3-5]. Pour que l'expression d'isoformes protéiques spécifiques par épissage alternatif soit adaptée aux contraintes spatiales et temporelles, il faut donc postuler un transfert d'information, de l'environnement aux cellules, qui à leur tour transmettront des signaux intracellulaires jusqu'au complexe d'épissage. Cela sous-entend que des facteurs de contrôle de l'épissage alternatif soient induits en réponse à des signaux extracellulaires. C'est effectivement ce que nous avons démontré en identifiant la première protéine régulatrice d'épissage, qui couple une cascade de signalisation cellulaire à l'épissage alternatif du gène *CD44* [6]. *CD44* comprend dix exons variables, et il existe de multiples formes de la protéine transmembranaire, variants qui jouent un rôle important dans le développement embryonnaire, la réponse immunitaire et le développement tumoral [7-9] (→). Des travaux précédents ont permis d'identifier les séquences d'ARN, néces-

(→) m/s
1994, n° 12
p. 1282 et
2003, n° 4,
p. 405

saires à l'épissage alternatif d'un exon variant (V5) induit par des signaux extra-cellulaires. V5 fait souvent partie intégrante de *CD44* dans les cellules cancéreuses durant la progression tumorale et lors de l'activation de lymphocytes T. Dans ces cellules, ainsi que dans celles de lymphome, l'épissage alternatif de V5 est modulé par la voie de signalisation Ras-ERK-MAP (*mitogen activated protein*)-kinases [10]. Cette cascade enzymatique, impliquant le produit de l'oncogène *Ras*, est conservée durant l'évolution, et fait le lien entre les récepteurs de la surface cellulaire et leurs cibles régulatrices intracellulaires, c'est en outre une des voies de signalisation majeures au cours du processus oncogénique. Lorsque nous avons cherché les protéines se liant à la séquence ARN de l'exon V5 de *CD44*, et répondant aux signaux cellulaires, nous avons trouvé une protéine nommée Sam68 (*src-associated in mitosis, 68 kDa*). Cette protéine appartient à la famille des protéines STAR (*signal transduction and activation of RNA*) [11]. En raison de leurs domaines structuraux, il a été suggéré que ces protéines connectent des signaux cellulaires à des processus de maturation de l'ARN. Sam68 joue un rôle dans la progression G1/S du cycle cellulaire [12]. Sam68 est également un homologue fonctionnel de la protéine Rev du VIH-1 qui facilite l'export nucléaire de l'ARNm contenant des séquences RRE et permet ainsi l'expression et la replication de virus VIH [13].



Des expériences de liaison *in vitro* et *in vivo* ont montré que Sam68 liait spécifiquement certains éléments régulateurs de l'ARN de l'exon V5 de *CD44*. Afin de déterminer si Sam68 peut affecter l'inclusion de l'exon V5 de *CD44* dans l'ARNm, en réponse à des signaux cellulaires, un minigène reporteur d'épissage contenant la séquence de l'exon-V5 de *CD44* a été cotransfecté avec un vecteur d'expression de Sam68 murin dans des cellules de lymphome T. La surexpression de Sam68, seule, n'a pas d'effet significatif sur l'inclusion de l'exon V5 de *CD44*, mais elle l'augmente significativement en réponse au traitement des cellules avec un ester de phorbol, promoteur de tumeurs, le TPA, qui active la voie de signalisation des Ras-Erk-MAP-kinases. Sam68 est phosphorylé lors de l'activation des cellules par le TPA et ce d'une façon Erk-dépendante (Figure 1). De fait, il existe différentes séquences cibles de phosphorylation par la kinase Erk dans la séquence protéique de Sam68, et nous avons montré qu'*in vitro*, Sam68 est un substrat direct de Erk. La mutation de certains sites cibles de la phosphorylation par Erk, ou l'inhibition de l'expression de Sam68 dans les cellules par des techniques d'anti-sens, inhibent l'activation de l'inclusion de certains exons de *CD44*.

Nos résultats ont permis d'identifier un premier facteur d'épissage, réglé par la transduction des signaux oncogènes et mitogènes, et phosphorylé directement par Erk [6]. Ainsi, Sam68 peut coupler l'épissage alternatif à une voie de signalisation cellulaire capitale, impliquée dans nombre de processus physiologiques normaux mais aussi pathologiques.

C'est un encouragement à poursuivre l'analyse des mécanismes de régulation de l'épissage alternatif, qui pourrait permettre d'identifier l'altération de protéines responsables du dérèglement de l'épissage dans de nombreuses maladies humaines [14]. ♦

Control of RNA splicing by extracellular signals

RÉFÉRENCES

1. International human genome sequencing consortium Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
3. Cooper TA, Mattox W. The regulation of splice-site selection, and its role in human disease. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 259-66.
4. Dredge BK, Polydorides AD, Darnell RB. The splice of life: alternative splicing and neurological disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 43-50.
5. Charlet BN, Savkars RS, Singh G, Philips AV, Grice EA, Cooper TA. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002; 10: 45-53.
6. Matter N, Herrlich P, König H. Signal-dependent regulation of splicing via phosphorylation of Sam68. *Nature* 2002; 420: 691-5.
7. Arch R, Wirth K, Hofmann M, et al. Participation in normal immune responses of a metastasis-inducing splice variant of CD44. *Science* 1992; 257: 682-5.
8. Cooper DL, Dougherty GJ. To metastasize or not? Selection of CD44 splice sites. *Nat Med* 1995; 1: 635-7.
9. Sherman L, Wainright D, Ponta H, Herrlich P. A splice variant of CD44 expressed in the apical ectodermal ridge presents fibroblast growth factors to limb mesenchyme and is required for limb outgrowths. *Genes Dev* 1998; 12: 1058-71.
10. Weg-Remers S, Ponta H, Herrlich P, König H. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by the ERK-MAP-kinase pathway. *EMBO J* 2001; 20: 4194-203.
11. Vernet C, Artzt K. STAR, a gene family involved in signal transduction and activation of RNA. *Trends Genet* 1997; 13: 470-84.
12. Barlat I, Maurier F, Duschene M, Guitard E, Tocque B, Schweighoffer F. A role for Sam68 in cell cycle progression antagonized by a spliced variant within the KH domain. *J Biol Chem* 1996; 272: 3129-32.
13. Reddy TR, XU W, Mau JK, et al. Inhibition of HIV replication by dominant negative mutants of Sam68, a functional homolog of HIV-1. *Rev Nat Med* 1999; 5: 635-42.
14. Nissim-Rafinia M, Kerem B. Splicing regulation as a potential genetic modifier. *Trends Genet* 2002; 18: 123-7.

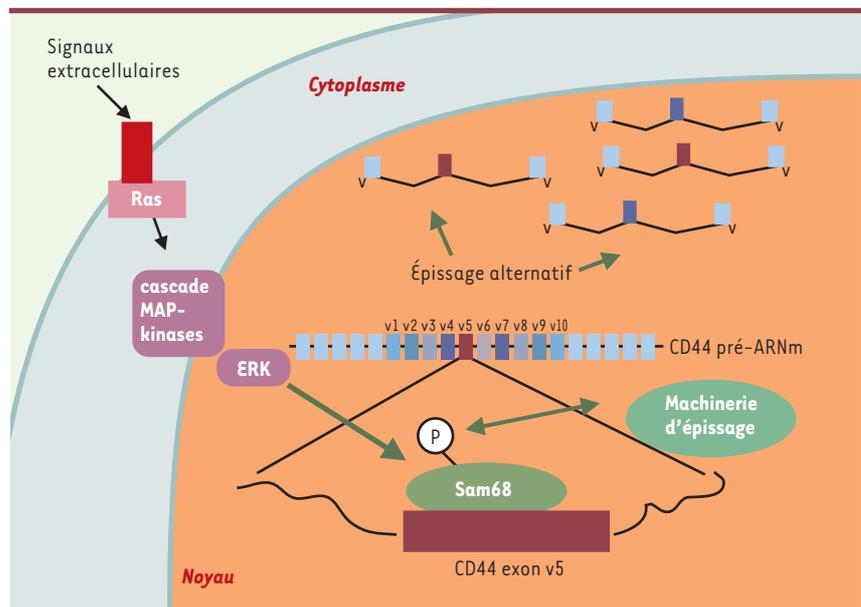


Figure 1. Transduction de signaux depuis la surface cellulaire à la machinerie d'épissage. Les signaux induits à la surface cellulaire après la fixation d'un ligand extracellulaire à son récepteur (rouge) sont véhiculés par la cascade des Ras-Erk-MAP-kinases jusqu'au noyau cellulaire où Sam68 est phosphorylé par la kinase Erk. Ainsi activé, Sam68 augmente l'inclusion de l'exon V5 dans les transcrits de *CD44* durant l'épissage alternatif.