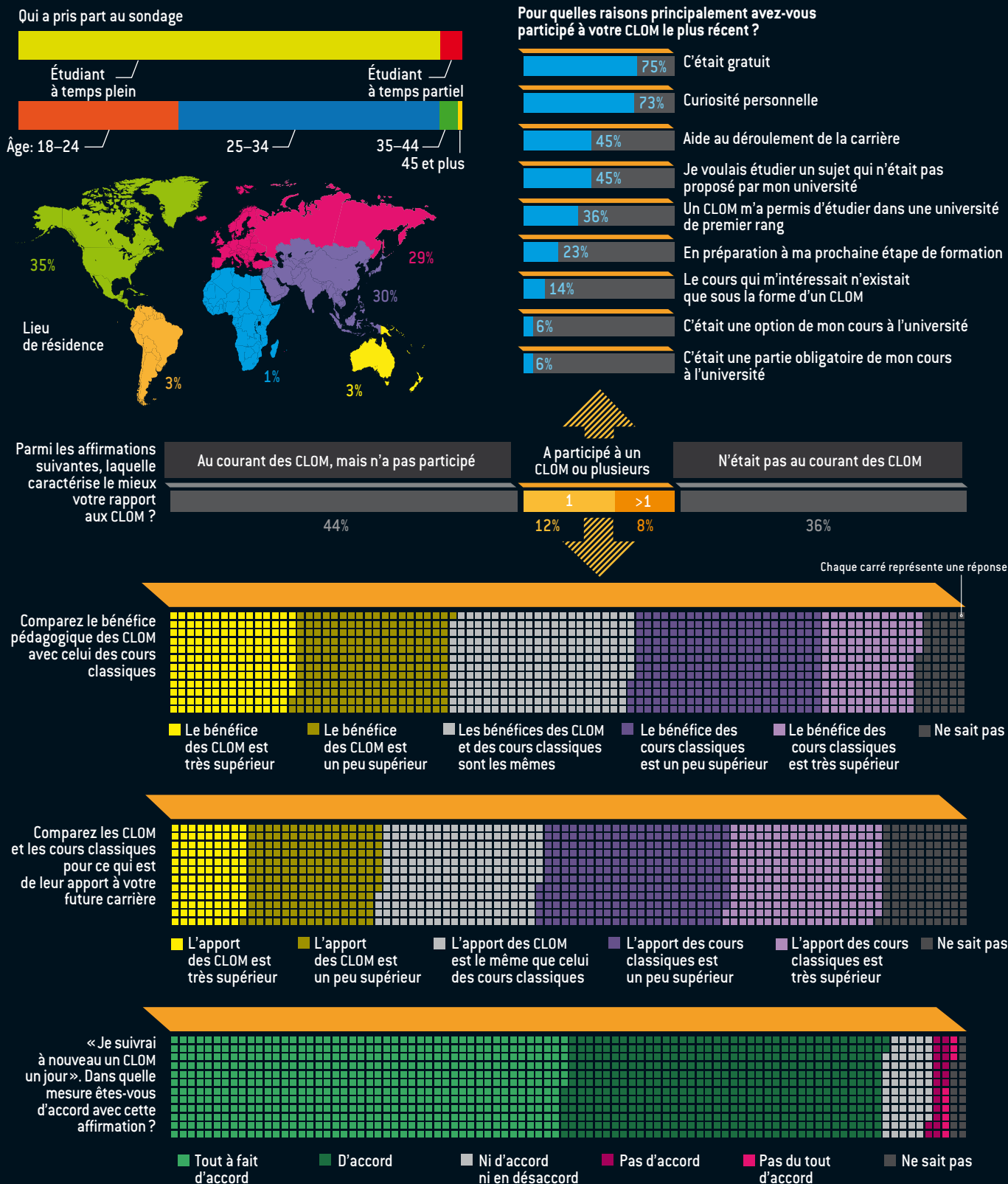


En mai dernier, *Nature* et *Scientific American* ont interrogé leurs lecteurs sur leurs expériences concernant les cours en ligne ouverts et massifs (CLOM) et d'autres outils numériques d'apprentissage. Un lien vers le sondage a été mis sur les sites Internet des deux publications, diffusé par les réseaux sociaux et envoyé par courrier électronique aux utilisateurs enregistrés. Les graphiques ci-dessous représentent les 5 851 réponses reçues d'étudiants en sciences du monde entier.



Le nouveau visage des ARN

Brice Felden

Les ARN sont des molécules connues surtout comme intermédiaires dans la fabrication des protéines. Pourtant, ils exercent nombre d'autres tâches. Certains se révèlent même multifonctionnels.

L'ESSENTIEL

- Les ARN, les molécules produites à partir de l'ADN, sont bien plus que des intermédiaires dans la fabrication des protéines.
- Nombre d'entre eux ont à la fois une fonction codante et une ou plusieurs fonctions régulatrices.
- Ces ARN mixtes sont présents chez tous les organismes vivants, et certains sont impliqués dans des maladies.
- Ils interrogent aussi sur l'origine du vivant : sont-ils les précurseurs de la vie ou un produit de l'évolution ?

© Pour la Science

En biologie moléculaire, l'un des dogmes fondateurs indique que l'information génétique, stockée chez la majorité des organismes vivants sous forme de molécules d'ADN, est transformée en protéines *via* un intermédiaire transitoire, les ARN. Cependant, depuis 50 ans, un nombre croissant de travaux ont montré que les ARN ont des rôles plus riches et diversifiés. Si tous les génomes des organismes vivants, unicellulaires ou pluricellulaires, présentent une proportion élevée de gènes qui sont transcrits en ARN, cet ARN n'est pas nécessairement traduit en protéines, et c'est en tant qu'ARN qu'il remplit une fonction au sein de la cellule.

À la suite de cette découverte, les ARN traduits en protéines ont été nommés ARN messagers, et ceux qui assurent d'autres fonctions ont reçu le nom d'ARN non codants ou ARN régulateurs. Ainsi les ARN messagers ont-ils été distingués des autres ARN qui ne présentaient pas de séquence codante.

Jusqu'à récemment, la séparation codant/non codant semblait claire : les ARN messagers, qui encodent des protéines, étaient distincts des ARN régulateurs, n'exprimant pas de protéines. Mais aujourd'hui,

la séparation se révèle beaucoup plus floue. Les premiers indices sont apparus lorsque l'on s'est rendu compte que le catalogue des ARN encodés par les génomes – le transcriptome – est bien plus étendu et complexe qu'on ne le pensait. De nombreux exemples d'ARN messagers présentant des régions régulatrices en amont et en aval de leurs séquences traduites en protéines ont été décrits. Inversement, ces dernières années, on a aussi mis en évidence, au sein d'ARN régulateurs de l'expression de gènes cibles, de petites séquences internes capables d'être traduites en peptides ou en protéines.

Cela suggère que de nombreux ARN, que nous dénommerons ici ARN mixtes, présenteraient à la fois des fonctions régulatrices et codantes. Des travaux récents incluant des études approfondies de mutagenèse (on mute une région de l'ARN pour étudier sa fonction) couplées à des tests biologiques ont permis de définir avec précision les différents domaines des ARN mixtes impliqués dans leurs diverses fonctions. Ces dernières sont activées ou réprimées selon les conditions extérieures : le stade de développement de l'organisme, les variations physico-chimiques

dans lesquelles il évolue, les perturbations causées par un micro-organisme pathogène... Après avoir décrit, à travers quelques exemples, les ARN mixtes, leurs fonctions et leur importance dans certaines pathologies, nous envisagerons les mécanismes évolutifs ayant permis l'éclosion de ces ARN qui, tels des couteaux suisses, permettent aux organismes les exprimant de faire face à une multitude de situations dans un environnement en perpétuel changement.

ARN messagers et régulateurs, une frontière floue

Le premier ARN non codant identifié a été l'ARN de transfert alanine, purifié à partir de levures, dont la structure a été publiée en 1965 par le biochimiste américain Robert Holley – travaux récompensés par un prix Nobel en 1968. Cet ARN est impliqué dans la synthèse des protéines : il transporte, jusqu'à la protéine en construction, un constituant des protéines (l'acide aminé alanine) et l'insère dans la chaîne protéique aux endroits codés par l'information génétique. Depuis cette découverte, grâce aux progrès des techniques de séquençage, des centaines d'ARN non codants ont été identifiés dans les génomes de procaryotes (cellules sans noyau) et des milliers chez les eucaryotes (avec noyau). Leurs fonctions sont peu à peu élucidées. La majorité d'entre eux semblent réguler l'expression de gènes cibles en intervenant à diverses étapes du processus conduisant des gènes à la synthèse des protéines. Leur taille varie de quelques nucléotides (les constituants de l'ADN et de l'ARN) à plusieurs dizaines de milliers.

Au cours de la dernière décennie, des progrès techniques spectaculaires ont permis de séquencer le patrimoine génétique de nombreux organismes vivants, des virus à l'homme. Désormais, du fait de la baisse des coûts de séquençage, le nombre de génomes séquencés d'individus distincts au sein d'une même espèce augmente à grande vitesse. Cela permet d'analyser et de comparer les génomes d'entités biologiques similaires provenant de zones géographiques différentes. Une fois les

séquences génomiques déterminées, des approches bio-informatiques automatisées différencient le matériel génétique contenant de l'information codante de celui non traduit en protéines, à l'aide de signatures spécifiques présentes au sein de la séquence même des génomes.

Chez les organismes procaryotes, l'information codante est majoritaire dans le génome. Chez les eucaryotes, dont nous faisons partie, c'est l'inverse : la majeure partie du génome n'encode pas de protéines, mais contient une information colossale sous forme d'une panoplie de gènes transcrits en ARN fonctionnels de différentes

tailles et fonctions. Seul un pour cent environ des génomes de mammifères contient de l'information traduite en protéines, alors que 70 à 90 pour cent sont transcrits au cours de la vie en un transcriptome vaste et complexe d'ARN non codants. Le catalogue de ces transcrits fait l'objet d'une recherche internationale active.

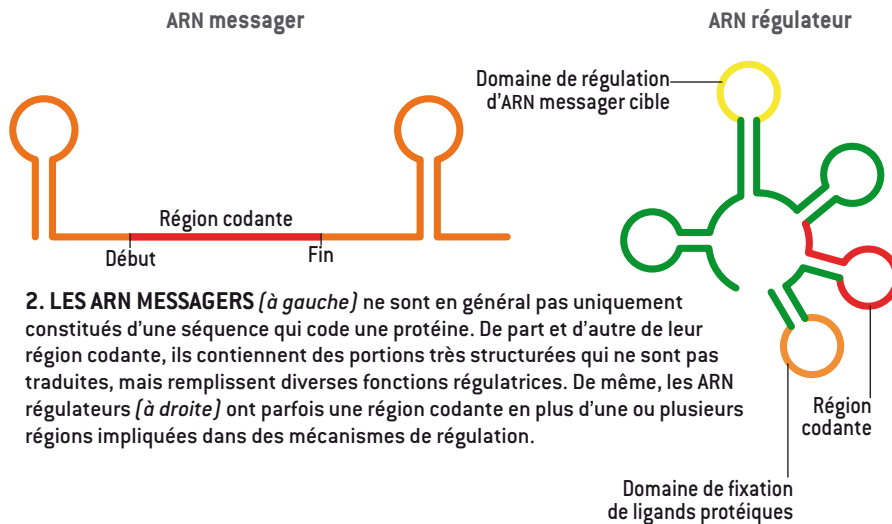
Il est encore incomplet, mais permet déjà de dresser un nouveau portrait des ARN.

Les transcriptomes des organismes vivants contiennent un mélange d'ARN de tailles et de fonctions variées, dont les ARN messagers ne sont qu'un sous-ensemble. Un ARN messager se définit par la séquence codante qu'il contient, construite par une succession de triplets de nucléotides – des codons –, dont

chacun spécifie un acide aminé, avec un triplet marquant le début et un autre la fin de la séquence codante. Ces triplets sont traduits par les ribosomes, les usines de transformation de l'information génétique en protéines, avec l'aide des ARN de transfert qui les approvisionnent en acides aminés (voir l'encadré pages 54 et 55).

Généralement, en amont et en aval de leurs séquences codantes, les ARN messagers contiennent des portions transcrites, mais non traduites, très structurées, dont

1. LES ARN SONT LES MOLÉCULES TRANSCRITES à partir de l'ADN. On découvre aujourd'hui que nombre d'entre eux remplissent plusieurs fonctions. Un même ARN présente plusieurs domaines plus ou moins structurés ayant chacun une fonction différente, symbolisée par une couleur sur cet ARN fictif.



2. LES ARN MESSAGERS (à gauche) ne sont en général pas uniquement constitués d'une séquence qui code une protéine. De part et d'autre de leur région codante, ils contiennent des portions très structurées qui ne sont pas traduites, mais remplissent diverses fonctions régulatrices. De même, les ARN régulateurs (à droite) ont parfois une région codante en plus d'une ou plusieurs régions impliquées dans des mécanismes de régulation.

certaines ont des fonctions régulatrices (voir la figure 2). Par divers mécanismes, ces régions modulent la transcription de l'ARN messenger, sa stabilité ou sa traduction en protéine.

Un ARN régulateur présente quant à lui des propriétés fonctionnelles liées à sa séquence et à son repliement (son organisation spatiale), qui lui permettent d'interagir avec une ou plusieurs macromolécules. Certains ARN régulateurs portent aussi des séquences qui sont traduites par des ribosomes en chaînes protéiques – des peptides – dans des conditions physiologiques spécifiques. Comme les ARN messagers, ces séquences sont constituées d'une succession de codons, chacun spécifiant un acide aminé, les premier et dernier codons étant des signaux d'initiation et de terminaison de la traduction, reconnus par les ribosomes et leurs partenaires. Les fonctions des peptides encodés par les ARN régulateurs sont liées, ou non, aux actions régulatrices des ARN qui les contiennent.

Des ARN mixtes dans tous les organismes

Ainsi, nombre d'ARN messagers agissent en tant qu'ARN régulateurs et, à l'inverse, on découvre de plus en plus d'ARN régulateurs portant des séquences codantes. Une séparation stricte entre ces deux classes de macromolécules apparaît d'autant moins réaliste que, chez les eucaryotes, certains ARN non codants, dits longs, ont une taille comparable à celle des ARN messagers, supérieure à 200 nucléotides. Or chez différents mammifères, des souris jusqu'à l'homme, beaucoup de ces ARN non codants longs contiennent des séquences codantes qui sont exprimées dans des contextes spécifiques (au

cours du développement ou dans un type cellulaire particulier) ou alors très faiblement. Comment, dans ce cas, les différencier d'ARN messagers ? C'est pour éviter cette difficulté que nous proposons de nommer ARN mixtes les ARN multifonctionnels.

Détectés dans l'ensemble des organismes (voir la figure 3), les ARN mixtes ont au minimum deux fonctions, l'une liée à la chaîne protéique exprimée par l'ARN, l'autre produite par une interaction spécifique de l'ARN avec un partenaire, entraînant la régulation de gènes cibles. Les mécanismes mis en œuvre sont variés : interaction avec un ARN messenger, qui bloque sa traduction ou, au contraire, l'active, guidage d'une enzyme vers un ARN messenger, qui sera alors coupé, imitation d'une séquence ADN qui leurre la machinerie de traduction, séquestration de protéines impliquées dans l'expression des gènes, catalyse enzymatique (voir l'encadré pages 54 et 55)...

L'ARN de certains virus, par exemple, contient bien plus que de l'information génétique traduite en protéines fonctionnelles. À leur extrémité non traduite, ces ARN viraux portent des éléments essentiels à leur réplication. Parfois, leurs extrémités ressemblent à des ARN de transfert. De tels ARN ont ainsi au moins trois fonctions distinctes : ils encodent de l'information génétique, contiennent des éléments essentiels à la copie de leur génome et sont des pseudo-ARN de transfert.

Dans des cas plus subtils encore, l'ARN régule positivement certaines cibles, négativement d'autres et exprime en plus un peptide fonctionnel ! C'est le cas de l'ARNIII exprimé par les staphylocoques dorés, des bactéries responsables de nombreuses infections, notamment nosocomiales, et de l'ARN *SgrS* produit par deux autres bactéries, *Escherichia coli* et la salmonelle.

L'ARNIII intervient dans la régulation de l'expression coordonnée de gènes par l'ensemble d'une population bactérienne. Dans le mécanisme qui coordonne cette expression à l'échelle d'une population, nommé « détection du quorum », l'ARNIII sert de déclencheur : en fonction de la densité bactérienne, il régule l'expression de gènes permettant aux bactéries de passer de la phase d'adhérence aux cellules de l'hôte à leur colonisation. Il produit aussi un peptide – une hémolysine – qui détruit les globules rouges (voir l'encadré page 56).

L'ARN *SgrS*, quant à lui, est impliqué dans le maintien de l'équilibre en glucose

INDEX

ARN

(ou acide ribonucléique).

Molécule transcrite à partir du génome (l'ADN).

ARN messagers

Ensemble des ARN qui codent des protéines.

ARN régulateurs non codants

Ensemble des ARN qui ne codent pas de protéines. Ils ont diverses fonctions régulatrices dans la cellule.

ARN mixtes

ARN agissant à la fois comme messenger et comme régulateur.

ARN antisens

ARN capables d'interagir spécifiquement, par appariements avec un ou plusieurs gènes cibles.

Transcriptome

Ensemble des ARN exprimés à la suite de la transcription d'un génome par les enzymes ARN polymérases.

des bactéries. Il régule la concentration intracellulaire en sucre grâce à deux domaines, l'un qui active l'export des sucres et l'autre qui réprime l'import. Il code aussi un peptide nommé SgrT, lui aussi impliqué dans ce volet central du métabolisme cellulaire.

Les ARN bactériens n'ont d'ailleurs pas fini de nous surprendre. Récemment, plusieurs travaux ont suggéré que des ARN nommés CRISPR, présents chez environ 40 pour cent des bactéries séquencées et 90 pour cent des archées (organismes procaryotes proches des bactéries), constituent une sorte de système immunitaire : ils confèrent aux bactéries une résistance aux éléments génétiques exogènes tels que les plasmides et les virus bactériens (les phages).

Les bactéries ne sont pas les seules à utiliser des ARN mixtes à multiples domaines fonctionnels. Chez les plantes vertes légumineuses, le gène *enod40* code un ARN qui, d'une part, produit deux peptides et, d'autre part, est impliqué, en tant qu'ARN structuré, dans le développement des plantes. La mouche du vinaigre produit l'ARN oskar qui agit en tant qu'ARN messenger au stade embryonnaire et comme ARN régulateur lors de l'ovogenèse (la production des ovocytes, puis des ovules), indépendamment de sa capacité codante. Chez les mammifères, un ARN nommé *SRA* (activateur des récep-

teurs aux stéroïdes) stimule de nombreux récepteurs nucléaires. Différentes isoformes de l'ARN *SRA* coexistent dans les cellules et fonctionnent en tant qu'ARN messagers et ARN régulateurs. Dans des situations pathologiques dont certains cancers, on observe une augmentation de la proportion des isoformes non codantes de cet ARN.

Alors que la compréhension des rôles biologiques des ARN régulateurs se précise chez les organismes vivants, des liens entre leurs expressions incorrectes et certaines maladies ont été détectés. Chez l'humain, la perturbation de l'expression de certains ARN régulateurs a des répercussions lors de la formation de tumeurs, mais aussi dans des maladies neurologiques, cardiovasculaires et au cours du développement. Aussi nombre d'équipes recherchent-elles de nouvelles stratégies pour contrecarrer les perturbations de l'expression d'ARN régulateurs impliqués dans des pathologies humaines et animales. Qu'en est-il des ARN mixtes ?

Impliqués dans certaines maladies

Récemment, on a découvert que plusieurs d'entre eux sont impliqués dans diverses maladies. Dans quelques syndromes dégénératifs du cœur, des muscles ou du cerveau,

tels des dystrophies et atrophies musculaires, le syndrome du X fragile ou la maladie de Huntington, des mutations modifient les fonctions de certains ARN messagers. Les nouvelles fonctions acquises par ces ARN sont régulatrices et non codantes ; elles interfèrent avec les processus physiologiques et aboutissent à des pathologies. Les régions non traduites des ARN messagers sont en général impliquées. Les anomalies génétiques par mutations sont par exemple des successions de répétitions de triplets de nucléotides. Grâce à sa nouvelle structure acquise par ces mutations, l'ARN messenger codant devient un ARN régulateur dont la fonction est toxique pour l'organisme : son changement de conformation lui permet de se lier à des protéines fonctionnelles. En les séquestrant ainsi, il compromet leurs actions, en particulier dans l'épissage alternatif – le mécanisme qui permet aux cellules de produire différents ARN messagers et protéines à partir d'un même gène.

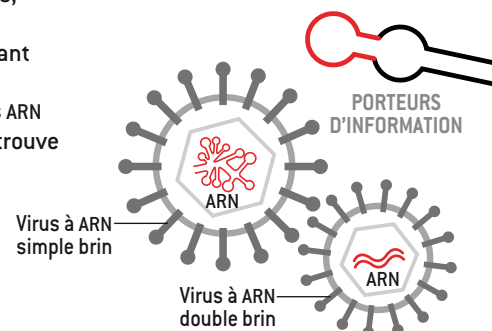
Un exemple bien documenté concerne les microARN et leurs rôles dans l'apparition de cancers. Chez l'animal, l'appariement de ces petits ARN non codants d'environ 22 nucléotides à une séquence complémentaire de l'ARN messenger du gène cible conduit à la répression de sa transcription ou à sa dégradation. Dans certains cancers humains, les

ARN	PROTÉINES CODÉES PAR L'ARN	AUTRES FONCTIONS DE L'ARN
BACTÉRIES		
ARNIII	Hémolysine delta	Coordonne l'adhérence des bactéries et la colonisation de l'hôte
SgrS	Peptide SgrT	Active l'export de sucres et réprime leur import
ARNtm	Peptides ajoutés aux protéines problématiques à dégrader	ARN antisens et pseudo ARN de transfert
SR1	SR1Peptide, qui régule une enzyme glycolytique	Diminue la dégradation (le catabolisme) des acides aminés arginines
PhrS	Peptide de fonction inconnue	Active la virulence des bactéries
SprA	Peptide cytolytique altérant les membranes	ARN antisens de trois ARN messagers
PLANTES VERTES		
Enod40	Deux peptides impliqués dans la division des cellules corticales	Interagit avec une protéine du noyau
MOUCHES		
Oskar	Protéine « squelette » pour la lignée germinale	Intervient dans le développement de l'oocyte
GRENOUILLES		
Vegt	Facteur de transcription	Structure le cytosquelette des cellules germinales
MAMMIFÈRES		
SRA	SRAP, protéine qui agit sur les récepteurs nucléaires et interagit avec son propre ARN	Active des récepteurs nucléaires
Xist	Chez la souris et le rat, contient un pseudogène <i>Tsx</i> qui est traduit en protéine	Inactive l'un des deux chromosomes X des femelles
ARN messenger de p53	Protéine p53, impliquée dans le maintien de la stabilité du génome	Interagit avec la protéine Mdm2

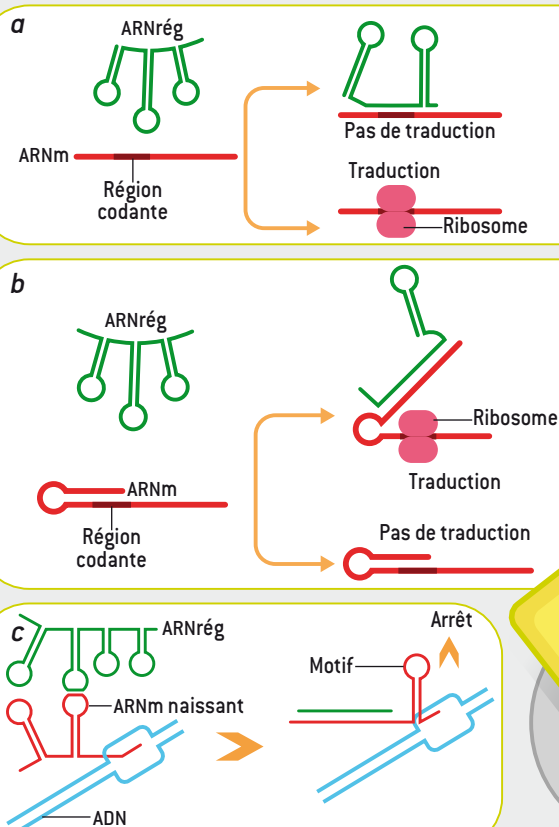
3. QUELQUES EXEMPLES D'ARN MIXTES décrits au sein de divers ordres du vivant. Chacun code une ou plusieurs protéines (*colonne centrale*) et remplit une ou plusieurs fonction régulatrices (*colonne de droite*).

LES MULTIPLES FONCTIONS DES ARN

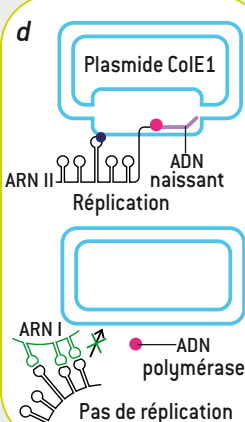
Produits par tous les organismes unicellulaires ou pluricellulaires, et même par certains virus, les ARN remplissent une ou plusieurs fonctions, dont voici quelques exemples. Certains ARN sont porteurs d'information, tels ceux contenus dans les virus ou ceux constituant les viroïdes (*ci-contre*). D'autres (ARN messager ou ARNm, ARN de transfert, ARN du ribosome) sont acteurs de la transcription des gènes et de leur traduction en protéines. La plupart, dits ARN régulateurs (ARNrég), régulent l'activité d'autres molécules *via* divers mécanismes, dont on trouve des variantes tant chez les procaryotes (cellules sans noyau, telles les bactéries) que chez les eucaryotes (avec noyau) : ils contrôlent l'expression de gènes en protéines, leurrent la machinerie de transcription en imitant l'ADN, guident des molécules vers une cible, en séquestrent d'autres et, parfois, catalysent des réactions biochimiques.



CONTRÔLE DE L'EXPRESSION DE GÈNES

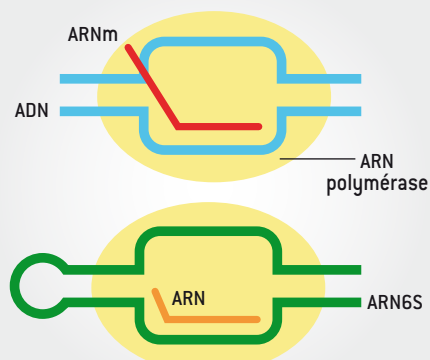


Les ARN régulateurs (*en vert*) contrôlent l'expression des gènes de plusieurs façons. Certains inhibent la traduction d'un ARN messager en masquant sa région codante (*a*). D'autres modifient la structure d'un ARN messager, ce qui rend accessible la région où démarre la traduction (*b*) ou fait apparaître sur l'ARN messager naissant un motif qui interrompt sa transcription (*c*). D'autres encore, comme l'ARN I chez *E. coli*, bloquent la réplication d'un ADN circulaire (plasmide ColE1) en empêchant un autre ARN, l'ARN II, de se lier au plasmide et d'y remplir son rôle d'amorce de la réplication (*d*).



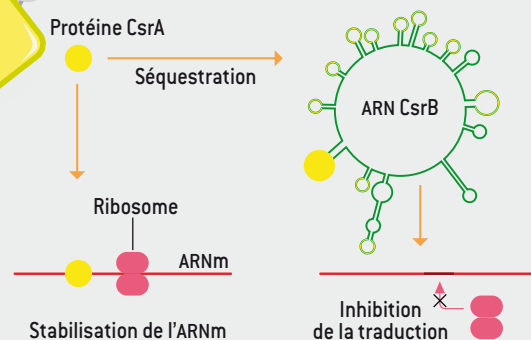
IMITATION

Certains ARN, tel l'ARN_{6S} chez *E. coli*, ont une séquence et une structure qui imitent celles marquant le début de la transcription d'un gène. Leurée, l'enzyme qui effectue habituellement la transcription du gène, l'ARN polymérase, transcrit l'ARN_{6S} en un petit ARN qui sera vite éliminé (*en orange*).

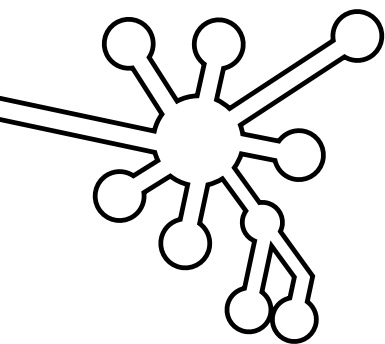


Certains virus transportent leur code génétique sous la forme d'ARN simple brin (le VIH, par exemple) ou double brin (les rotavirus responsables de gastro-entérites).

SÉQUESTRATION DE PROTÉINES



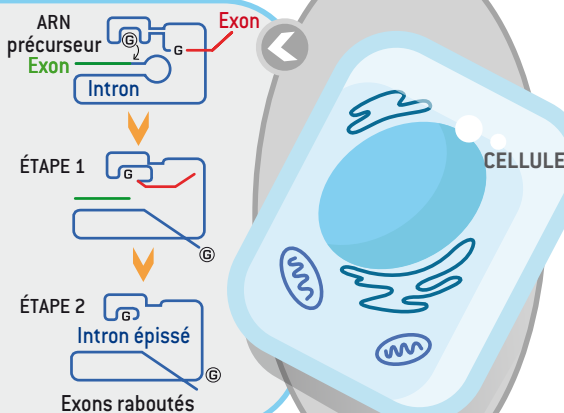
Chez diverses bactéries, dont *E. coli*, la protéine CsrA régule l'expression de certains gènes en inhibant la traduction ou, à l'inverse comme ici, en stabilisant l'ARN messager intermédiaire : elle se lie à l'ARN, ce qui permet au ribosome de le traduire en protéine. Un ARN non codant, CsrB, régule CsrA en la séquestrant grâce à de nombreux domaines de liaison (*en vert clair*). Non stabilisé, l'ARN messager n'est alors pas traduit car vite dégradé.



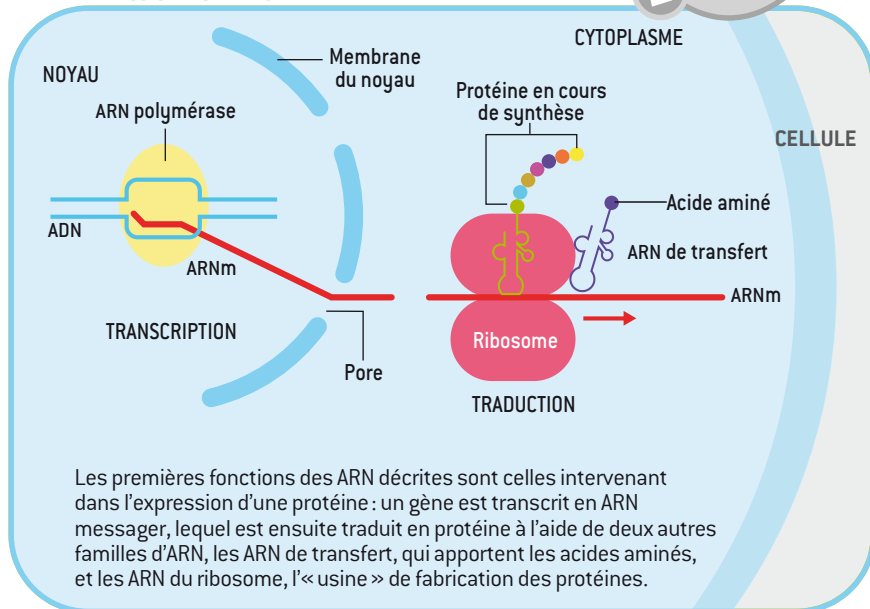
De petits ARN circulaires, les viroïdes, infectent certaines plantes en détournant la machine cellulaire. C'est le cas du viroïde de la mosaïque latente du pêcher (*ci-dessus*). La partie rouge est responsable des symptômes : atrophie des feuilles, lésions sur les fruits, déclin de l'arbre.

CATALYSE ENZYMATIQUE

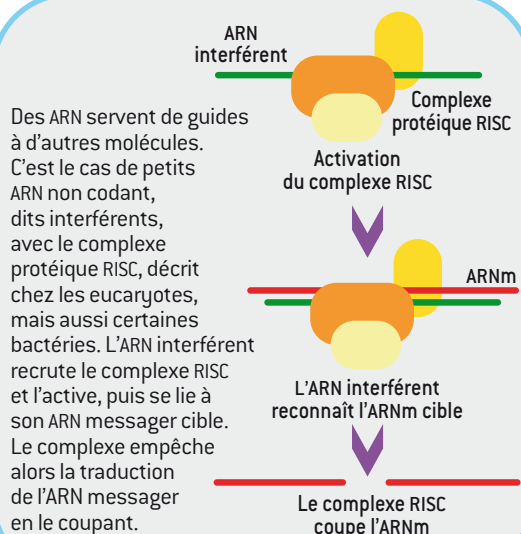
Les introns dits de groupe I sont des portions d'ARN capables de catalyser leur propre excision. L'épissage a lieu en deux temps : d'abord, un nucléotide G extérieur se niche dans un site actif de l'intron et se lie à l'une de ses extrémités en libérant un exon (*en vert*). À l'autre extrémité, un nucléotide G de la séquence se niche à son tour dans le site actif de l'intron, ce qui relie le second exon (*en rouge*) au premier.



EXPRESSION D'UNE PROTÉINE



GUIDE



profils d'expression des microARN varient entre les tissus sains et les tumeurs dont ils sont dérivés, et selon le type de tumeur. Certains microARN fonctionnent en tant qu'oncogènes (gènes dont l'expression favorise la survenue d'un cancer) ou comme suppresseurs de tumeurs.

Il est devenu impossible, aujourd'hui, de négliger la multifonctionnalité de nombreux ARN, capables de véhiculer de l'information génétique, d'interagir spécifiquement avec d'autres molécules grâce à leur séquence et à leur repliement ou de catalyser des réactions. Ces ARN stockent de l'information génétique, effectuent des synthèses, des transports, agissent comme régulateurs de gènes cibles, sont des messagers et constituent le squelette des usines fabriquant les protéines. Pourquoi certains ARN, dont les ARN régulateurs et les ARN messagers, sont-ils multifonctionnels ? Deux hypothèses sont envisagées.

Des ARN mixtes aux origines de la vie ?

Selon la première hypothèse, cette pluri-fonctionnalité serait une relique évolutive d'un monde révolu exclusivement fondé sur les ARN. La vie aurait émergé à partir d'un monde où un même ARN, de par sa plasticité structurale, aurait eu la capacité d'effectuer plusieurs fonctions biologiques : catalyses enzymatiques, transport et transmission de l'information génétique primordiale. Au fil du temps, d'autres molécules plus performantes auraient peu à peu supplanté ces ARN multifonctionnels. La stabilité élevée de l'ADN et ses facilités de répllication auraient ainsi été favorisées ultérieurement, de même que l'efficacité catalytique des protéines, au détriment des ARN.

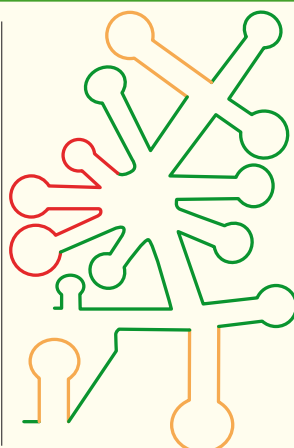
Ces ARN primordiaux étaient probablement non codants, ne possédant pas encore de signaux permettant leur traduction, bien que des protoribosomes, entièrement construits sous forme d'ARN, ainsi que les ARN de transfert aient été, eux aussi, sans doute en cours de sélection. Certains de ces ARN non codants ont pu faire l'objet de sélections positives s'ils conféraient des avantages à leurs cellules hôtes en termes de survie. Leurs repliements, qui minimisent les domaines non appariés – plus fragiles –, ont été peu à peu sélectionnés, en particulier à leurs

L'ARNIII, commandant de bord du staphylocoque doré

Les bactéries *Staphylococcus aureus*, responsables d'intoxications alimentaires et d'infections locales et généralisées chez l'homme et les animaux, coordonnent la colonisation de leur hôte grâce, entre autres, à un ARN régulateur, l'ARNIII (*ci-contre*). Cet ARN est la molécule effectrice de la détection du quorum, un mécanisme par lequel la population bactérienne coordonne l'expression de ses gènes. Sorte de capteur de la densité des cellules bactériennes, il orchestre la transition entre la phase initiale d'adhérence

des bactéries aux cellules de l'hôte et leur colonisation.

Pour ce faire, l'ARNIII agit sur plusieurs fronts. Diverses régions régulent positivement et surtout négativement l'expression de nombreux gènes impliqués dans la virulence de la bactérie (*en orange*). Tant que la densité bactérienne est sous un certain seuil, les bactéries produisent des protéines impliquées dans l'adhérence cellulaire – des adhésines. Lorsque la densité bactérienne est suffisante, l'ARNIII inhibe la synthèse des adhésines et, en réprimant l'expres-



sion de divers gènes, active l'expression de protéines (toxines, enzymes) qui, sécrétées par les bactéries, perturbent le fonctionnement des cellules hôtes et facilitent leur colonisation. Il régule aussi l'expression de protéines impliquées dans le métabolisme des bactéries et leur réponse au stress.

Enfin, un domaine de l'ARNIII (*en rouge*) code un peptide – une hémolysine – qui détruit les globules rouges. Et nous n'avons pas encore découvert toutes les fonctions régulatrices de cet ARN...

extrémités, ce qui évitait leur dégradation rapide.

Ensuite, de petites séquences codantes se seraient formées à l'intérieur de certains ARN et auraient été transformées en peptides par les protoribosomes et des ARN de transfert primordiaux. Si un peptide ainsi produit apportait une nouvelle fonction à l'ARN, une pression sélective apparaissait, opposant parfois cette nouvelle propriété codante aux fonctions non codantes liées à la séquence et à l'architecture de l'ARN. Il est envisageable que, dans certains cas, la fonction codante ait peu à peu supplanté et éliminé la fonction régulatrice initiale, ou que les deux fonctions aient coexisté dans une relation bénéfique pour les deux, que nous retrouvons aujourd'hui chez les ARN mixtes.

Des ARN plus complexes pour des organismes plus complexes ?

À l'inverse, selon la seconde hypothèse, la multifonctionnalité des ARN serait une conséquence liée au rôle central acquis par les ARN au fil du temps, dans les régulations de plus en plus sophistiquées de l'expression génique associées à la complexification des organismes vivants. De fait, certains ARN régulateurs proviendraient de l'évolution d'ARN messagers en éléments non codants. Les pseudogènes, des gènes ayant perdu la capacité d'encoder des protéines à cause de mutations, de délétions ou d'insertions, en fournissent l'illustration.

L'AUTEUR



Brice FELDEN est professeur de biochimie (UPRES EA2311, INSERM U835) à l'Université de Rennes I.

BIBLIOGRAPHIE

K. Papenfort *et al.*, Small RNA-mediated activation of sugar phosphatase mRNA regulates glucose homeostasis, *Cell*, vol. 153, pp. 426-437, 2013.

J. R. Mellin et P. Cossart, The non-coding RNA world of the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes*, *RNA Biol.*, vol. 9, pp. 372-378, 2012.

E. Westhof, Ribozymes, catalytically active RNA molecules. Introduction, *Methods Mol. Biol.*, vol. 848, pp. 1-4, 2012.

M. Esteller, Non-coding RNAs in human disease, *Nature Rev. Gen.*, vol. 12, pp. 861-874, 2011.

B. Felden *et al.*, The *Staphylococcus aureus* RNome and its commitment to virulence, *PLoS Pathog.*, vol. 7, e1002006, 2011.

Les pseudogènes sont transcrits en ARN, mais cet ARN n'exprime plus de protéines. En revanche, certains transcrits de pseudogènes régulent l'expression de gènes traduits en protéines. C'est le cas du transcrit de *PTENP1*, un pseudogène très proche du gène suppresseur de tumeurs *PTEN*. En 2010, Laura Poliseno et Leonardo Salmena, de l'Université Harvard, aux États-Unis, et leurs collègues, ont montré que le transcrit du pseudogène *PTENP1* est actif et régule l'abondance, dans les cellules, de la protéine exprimée par le gène *PTEN*. Or dans certains cancers, l'emplacement du pseudogène sur son chromosome (le locus) est perdu. L'absence du pseudogène pourrait avoir favorisé l'installation de ces cancers en bloquant l'expression du gène suppresseur de tumeur *PTEN*.

Certains transcrits de pseudogènes auraient acquis des fonctions régulatrices en piégeant, par interaction, des facteurs protéiques régulateurs ou des microARN, les empêchant d'agir sur leurs gènes cibles. D'autres présenteraient une activité antisens : ils se lieraient à des gènes cibles, bloquant ainsi leur expression.

Les génomes procaryotes sont dominés par les séquences codantes, bien que des dizaines d'ARN régulateurs soient présents et exprimés. À l'inverse, dans les cas des génomes eucaryotes, la majorité des ARN produits sont non codants, si bien que les séquences codantes ne constituent qu'une faible proportion de ces génomes. Cela suggère que l'évolution des organismes vers une complexité croissante a favorisé l'émergence de nombreux ARN non codants aux fonctions variées et dont

l'expression est définie avec précision dans les différents types de cellules et de tissus. Ces ARN non codants auraient permis la formation de réseaux de régulation toujours plus complexes qui auraient modulé l'expression de nombreux gènes et constitué des acteurs indispensables de l'évolution de la vie vers une complexité croissante. En particulier, grâce à eux, les mécanismes de régulation impliqués dans le développement seraient devenus de plus en plus élaborés, notamment par le biais du contrôle de l'expression spatio-temporelle de nombreux gènes. De même, ils auraient joué un rôle décisif dans l'élaboration de nouvelles fonctions cognitives.

En fait, une troisième hypothèse se dégage. Toutes ces observations suggèrent que la multifonctionnalité des ARN résulterait d'une combinaison des deux premières hypothèses. Le scénario en serait le suivant : les ARN ont été essentiels et omniprésents lors de l'émergence de la vie, puis ont été progressivement supplantés par d'autres

macromolécules plus efficaces, dont l'ADN et les protéines, tout en restant présents. Ils ont ensuite fait un retour en force au fil de la complexification des organismes vivants, qui nécessitait des réseaux de régulation de plus en plus élaborés.

Une prédiction liée à cette proposition est testable : si ce scénario est vrai, certains ARN doivent être apparus récemment

LES ARN MULTIFONCTIONNELS apparaissent comme des acteurs essentiels dans l'ensemble des organismes vivants.

au cours de l'évolution des organismes. C'est en effet le cas chez les bactéries : la plupart des ARN régulateurs bactériens sont exprimés exclusivement chez certaines espèces et sont absents chez d'autres, malgré leurs proximités phylogénétiques. Par exemple, la majorité des ARN identifiés chez *E. coli* ne sont présents que chez certaines bactéries proches. C'est aussi le cas de la plupart des quelque 250 ARN

régulateurs exprimés par le staphylocoque doré, exclusivement détectés au sein de cette espèce bactérienne, ainsi que pour d'autres bactéries pathogènes, dont *Listeria monocytogenes*.

Ainsi, l'ARN semble une macromolécule incontournable dans l'émergence, l'évolution et la complexification des organismes vivants. Si cette hypothèse est confirmée, elle suggère que les ARN mixtes sont des ARN très réactifs aux changements des conditions environnementales auxquels les organismes les hébergeant sont soumis, permettant ainsi une micro-évolution rapide et efficace.

Les ARN multifonctionnels apparaissent comme des acteurs essentiels dans l'ensemble des organismes vivants. Le concept émergent d'ARN mixte s'impose pour un nombre toujours croissant d'ARN régulateurs. Gageons que ces intermédiaires entre ARN codants et non codants nous aideront à décrypter les liens complexes tissés entre ces deux groupes de molécules au cours de l'évolution des organismes vivants. ■



les conférences

Entrée gratuite dans la limite des places disponibles

au Palais de la découverte

Astrophysique : aux frontières de l'inconnu

samedi 21 septembre à 15h Aux portes du Système solaire : un nuage de comètes
avec Dominique Bockelée, Observatoire Paris Meudon.

samedi 28 septembre à 15h Voyage au bord d'un trou noir
avec Alain Riazuelo, Institut d'astrophysique de Paris.

samedi 5 octobre à 15h L'horizon de la cosmologie moderne
avec Jean-Marc Bonnet-Bidaud, Commissariat à l'énergie atomique et aux Énergies alternatives.

Avec le soutien de



programme complet sur
www.universcience.fr