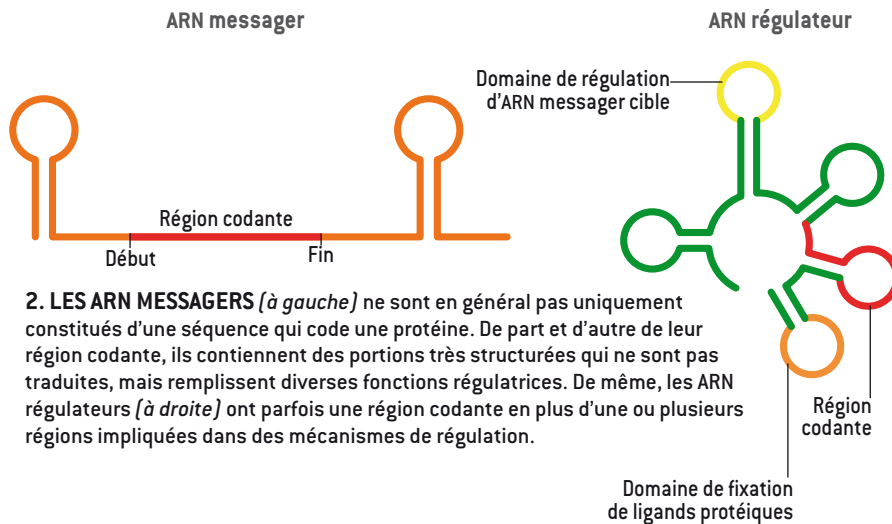




2. LES ARN MESSAGERS (à gauche) ne sont en général pas uniquement constitués d'une séquence qui code une protéine. De part et d'autre de leur région codante, ils contiennent des portions très structurées qui ne sont pas traduites, mais remplissent diverses fonctions régulatrices. De même, les ARN régulateurs (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 procarotes 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*).