

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.

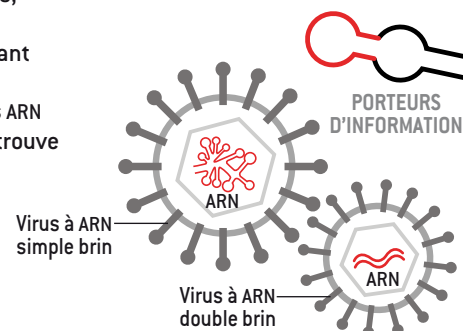
Un exemple bien documenté concerne les microARN et leurs rôles dans l'apparition de cancers. Chez l'animal, l'appariement de ces petits ARN non codants d'environ 22 nucléotides à une séquence complémentaire de l'ARN messenger du gène cible conduit à la répression de sa transcription ou à sa dégradation.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

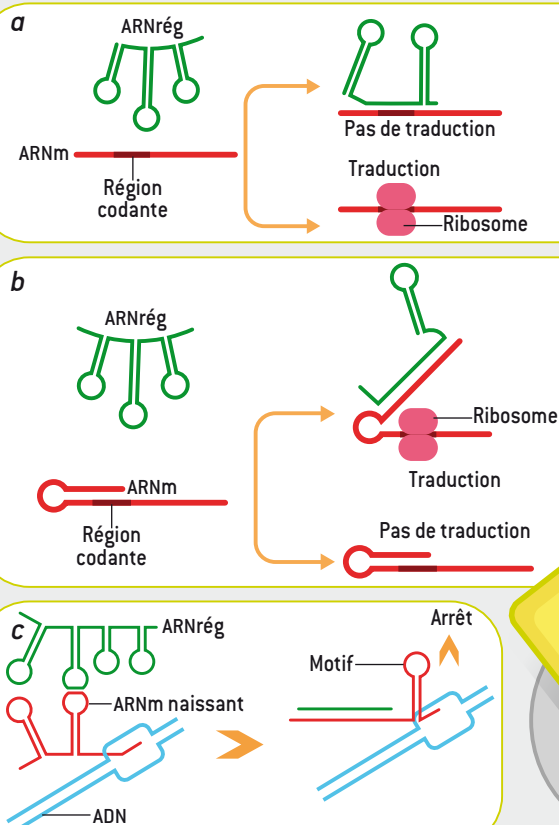
LES MULTIPLES FONCTIONS DES ARN

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.

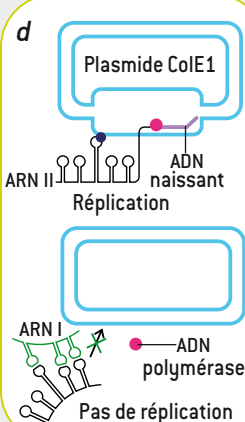


Certains virus transportent leur code génétique sous la forme d'ARN simple brin (le VIH, par exemple) ou double brin (les rotavirus responsables de gastro-entérites).

CONTRÔLE DE L'EXPRESSION DE GÈNES

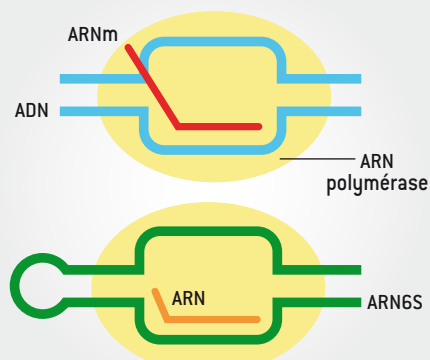


Les ARN régulateurs (*en vert*) contrôlent l'expression des gènes de plusieurs façons. Certains inhibent la traduction d'un ARN messager en masquant sa région codante (*a*). D'autres modifient la structure d'un ARN messager, ce qui rend accessible la région où démarre la traduction (*b*) ou fait apparaître 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*).

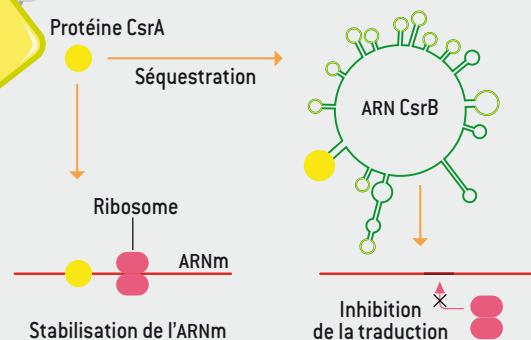


IMITATION

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*).



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.