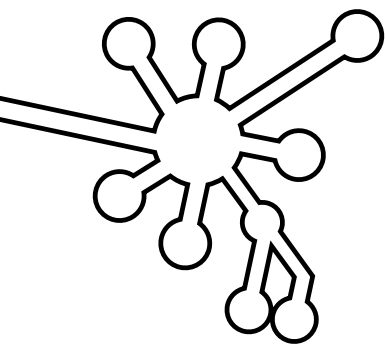
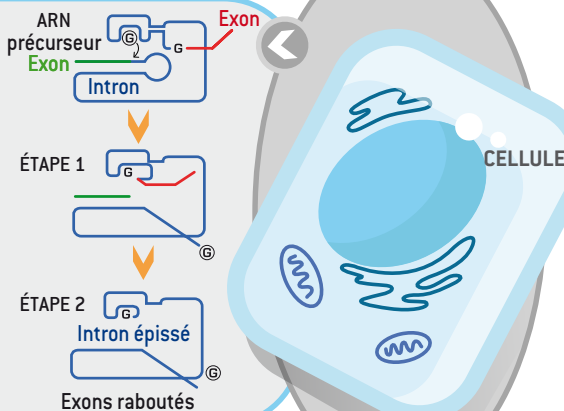




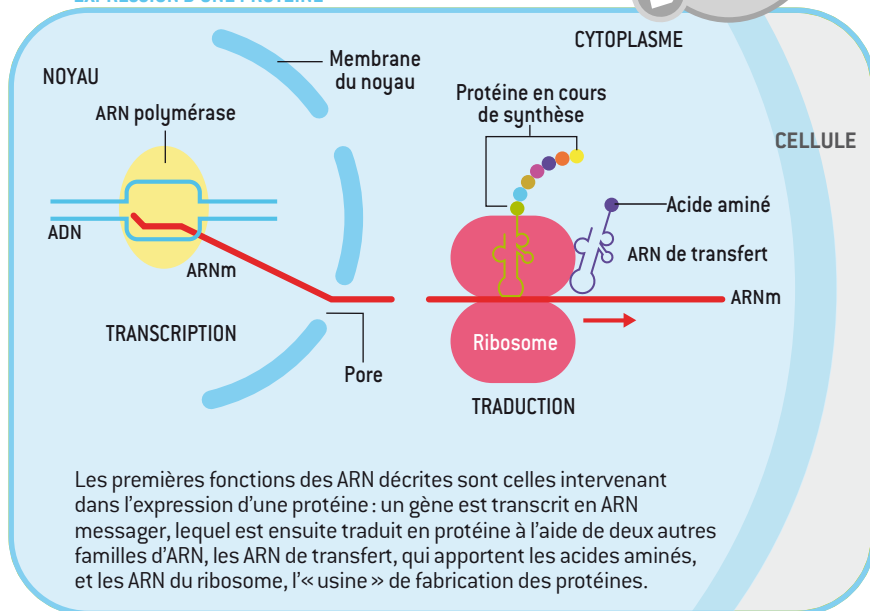
De petits ARN circulaires, les viroïdes, infectent certaines plantes en détournant la machine cellulaire. C'est le cas du viroïde de la mosaïque latente du pêcher (*ci-dessus*). La partie rouge est responsable des symptômes : atrophie des feuilles, lésions sur les fruits, déclin de l'arbre.

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.

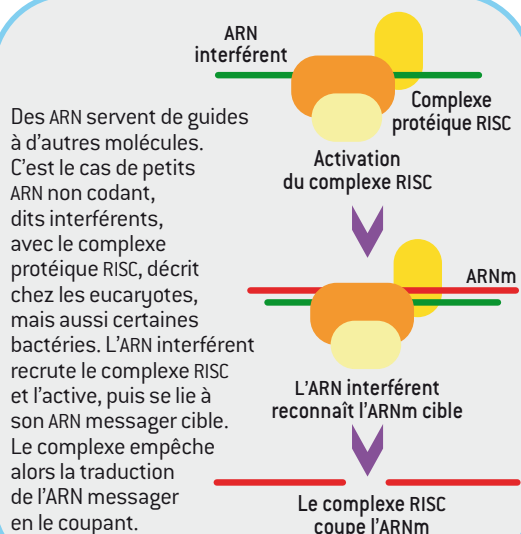


EXPRESSION D'UNE PROTÉINE



Les premières fonctions des ARN décrites sont celles intervenant dans l'expression d'une protéine : un gène est transcrit en ARN messager, lequel est ensuite traduit en protéine à l'aide de deux autres familles d'ARN, les ARN de transfert, qui apportent les acides aminés, et les ARN du ribosome, l'« usine » de fabrication des protéines.

GUIDE



Des ARN servent de guides à d'autres molécules. C'est le cas de petits ARN non codant, dits interférents, avec le complexe protéique RISC, décrit chez les eucaryotes, mais aussi certaines bactéries. L'ARN interférent recrute le complexe RISC et l'active, puis se lie à son ARN messager cible. Le complexe empêche alors la traduction de l'ARN messager en le coupant.

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.

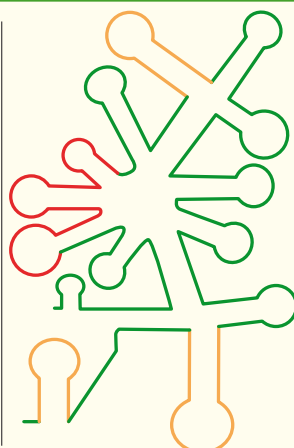
Ces ARN primordiaux étaient probablement non codants, ne possédant pas encore de signaux permettant leur traduction, bien que des protoribosomes, entièrement construits sous forme d'ARN, ainsi que les ARN de transfert aient été, eux aussi, sans doute en cours de sélection. Certains de ces ARN non codants 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