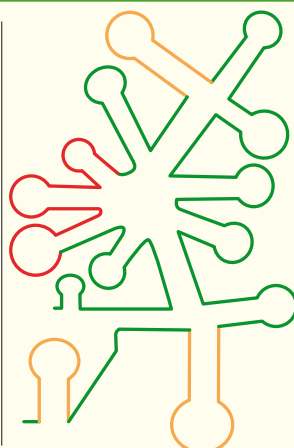


L'ARNIII, commandant de bord du staphylocoque doré

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 Bockelee, 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