

EN CHIFFRES

57 108

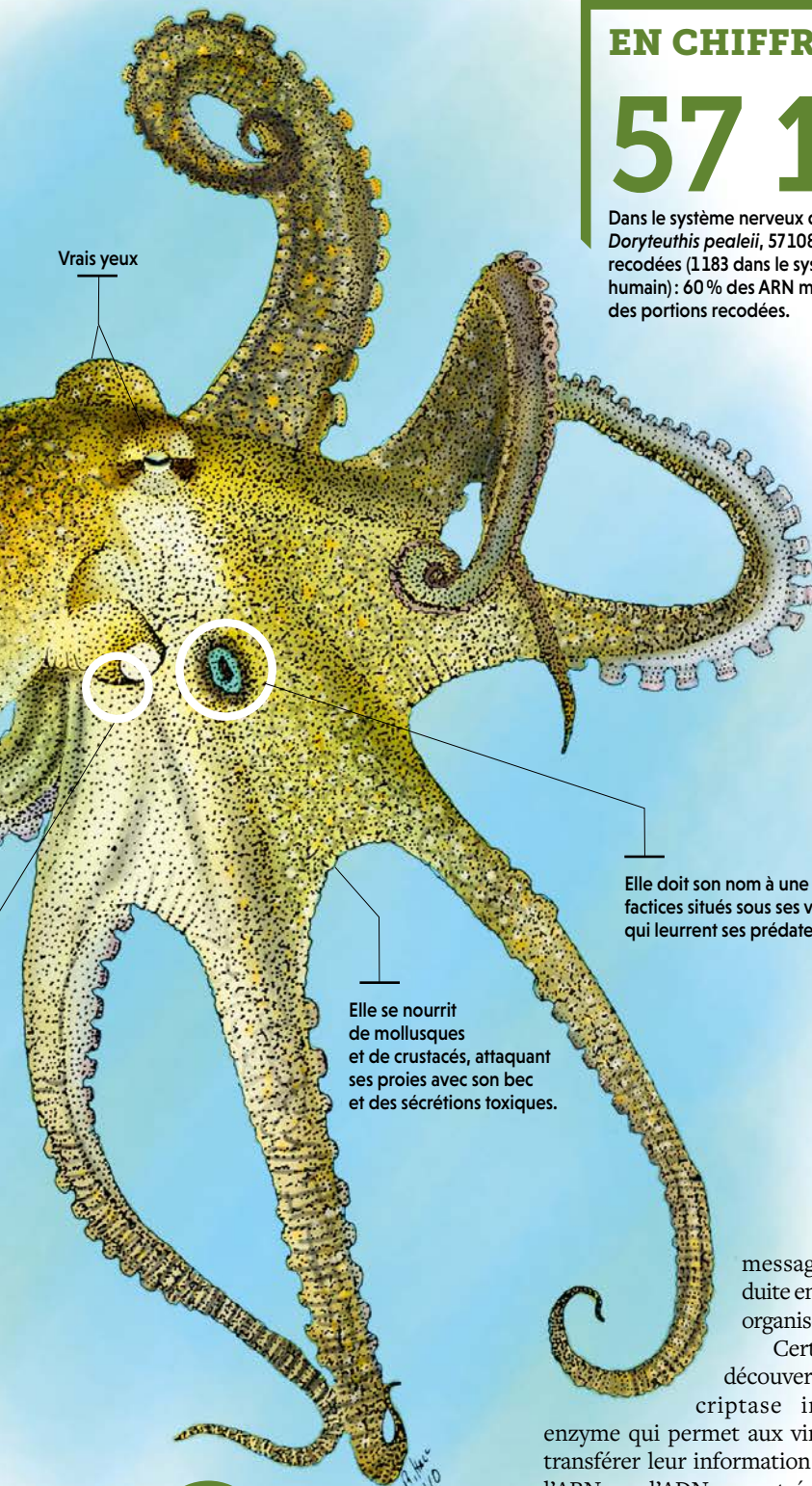
Dans le système nerveux du calmar totam *Doryteuthis pealeii*, 57 108 séquences sont recodées (1 183 dans le système nerveux humain) : 60 % des ARN messagers présentent des portions recodées.

530 millions

Les céphalopodes sont apparus il y a 530 millions d'années, lors de l'explosion de la vie pluricellulaire du Cambrien. Les coléoides et les nautilus ont divergé il y a entre 350 et 480 millions d'années, puis les octopodes (pieuvres) et les décapodes (seiches, calmars) il y a entre 250 et 350 millions d'années.

520 millions

La pieuvre a environ 520 millions de neurones, dont 40 millions dans le système nerveux central, 130 millions dans les lobes oculaires et 350 millions dans le système nerveux périphérique.



Vrais yeux

Elle doit son nom à une paire d'yeux factices situés sous ses vrais yeux, qui leurrent ses prédateurs.

Elle se nourrit de mollusques et de crustacés, attaquant ses proies avec son bec et des sécrétions toxiques.

messenger, puis traduite en protéines qui organisent la cellule.

Certes, en 1970, la découverte de la transcriptase inverse, une enzyme qui permet aux virus à ARN de transférer leur information génétique de l'ARN vers l'ADN, a montré que les choses n'étaient pas toujours aussi simples. Pourtant, à quelques exceptions près, le dogme paraissait s'appliquer de manière générale. Mais une quinzaine d'années plus tard, d'autres étrangetés sont apparues : on a mis en évidence des modifications dites post-transcriptionnelles, car elles touchent les ARN messagers, les intermédiaires de la traduction des gènes en protéines.

L'ADN et l'ARN sont constitués d'une succession de petites unités, les nucléotides, chacune caractérisée par une des quatre bases qui forment leur alphabet (A, T, G, C pour l'ADN et A, U, G, C pour l'ARN). Habituellement, la transcription de l'ADN en ARN messager suit une règle bien précise : par exemple, la base G de l'ADN est transcrite en C dans l'ARN messager, et la base T en A. Mais il arrive qu'après cette transcription, des modifications surviennent : la base C peut être transformée en U et *vice versa*, et la base A en une autre molécule, l'inosine. Or, dans la suite du processus de traduction d'un gène en protéine, l'inosine est reconnue comme une base G, ce qui modifie parfois la protéine produite. En d'autres termes, les modifications post-transcriptionnelles « éditent » (modifient) l'ARN messager et, dans une moindre mesure, les protéines elles-mêmes...

LE CAS DE LA PIEUVRE À DEUX POINTS

Quelle est la proportion de ces modifications ? Pour le savoir, plusieurs équipes ont comparé, chez divers organismes, les séquences génomiques (l'ADN) et transcriptomiques (l'ARN). C'est ainsi qu'en 2015, les équipes de Daniel Rokhsar, de l'université de Californie à Berkeley, et de Clifton Ragsdale, de l'université de Chicago, ont montré que, chez la pieuvre à deux points de Californie (*Octopus bimaculoides*), des dizaines de milliers de séquences codant des protéines sont éditées – bien plus que chez les autres organismes étudiés à la même époque, comme l'humain ou la mouche drosophile (quelques milliers).



Pieuvre à deux points de Californie (*Octopus bimaculoides*)

Taille maximale : 20 cm (manteau)

Durée de vie : 2 ans

En 2017, au vu de ce résultat inattendu, des biologistes de l'université de Tel Aviv et du laboratoire de biologie marine de Woods Hole ont repris cette étude sous la direction de Joshua Rosenthal en étendant la prospection à d'autres céphalopodes: la pieuvre commune (*Octopus vulgaris*), la seiche commune (*Sepia officinalis*), le calmar totam (*Doryteuthis pealeii*) et le nautille flammé (*Nautilus pompilius*), auxquels ils ont ajouté un mollusque gastéropode, l'aplysie *Aplysia californica*, comme groupe extérieur. Ils ont alors découvert que l'édition exceptionnelle chez la pieuvre à deux points était généralisable aux autres céphalopodes – sauf au nautille. Ainsi, ils ont trouvé environ 100 000 séquences éditées chez les coléoloïdes (les deux pieuvres, la seiche et le calmar), contre seulement un millier chez le nautille et l'aplysie.

LE SYSTÈME NERVEUX PARTICULIÈREMENT ÉDITÉ

Chez la pieuvre à deux points, les chercheurs ont séquencé le transcriptome de douze tissus différents, dont le système nerveux. Or c'est dans ce dernier qu'ils ont trouvé le plus grand nombre de portions éditées – cent fois plus que dans les autres tissus. De plus, 12% des éditions repérées dans le système nerveux entraînaient une modification du codage d'un acide aminé, contre moins de 1% chez les mammifères.

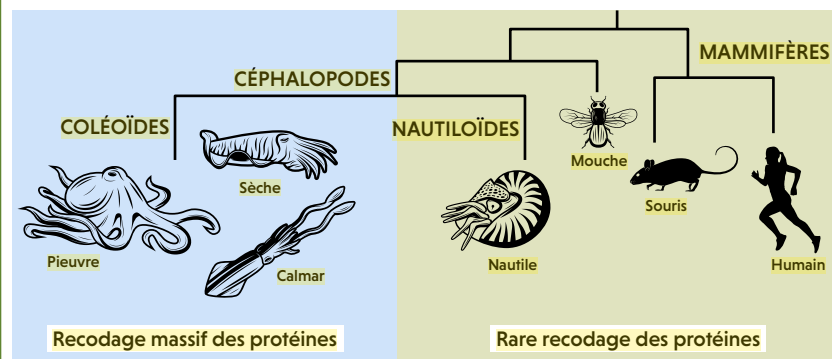
Une famille de gènes est particulièrement concernée. Ces gènes, au nombre de 168 chez la pieuvre à deux points (contre une vingtaine chez d'autres mollusques comme l'huître *Crassostrea gigas*), codent des protocadhérines, des protéines qui interviennent dans l'adhésion des cellules entre elles et jouent un rôle clé dans le développement et la survie des neurones, ainsi que dans la spécificité des synapses, les zones de contact entre neurones. Or les chercheurs ont observé que chez les coléoloïdes, ces gènes subissent une édition majeure. De plus, dans la plupart des cas, tant l'ARN messager intact que l'ARN messager édité sont traduits en protéines, ce qui augmente encore le nombre de protocadhérines différentes produites.

Ainsi, chez les coléoloïdes, l'augmentation inhabituelle de conversions de la base A en inosine paraît corrélée à l'acquisition évolutive d'un cerveau complexe, à la source de comportements élaborés. Mais multiplier les régions éditées a un prix, celui de figer une grande partie du génome.

En effet, la conversion de la base A en inosine est réalisée par une famille d'enzymes, le système ADAR, apparue très tôt dans le règne animal. Or ces enzymes

ÉDITER, UNE TACTIQUE DE SURVIE PARMI D'AUTRES

Les céphalopodes coléoloïdes (pieuvres, seiches, calmars), au cerveau très développé, présentent un recodage massif des protéines via la conversion, dans leur ARN, de la base A (adénosine) en I (inosine). Les autres organismes – les nautilles, mais aussi les autres mollusques, les insectes et les vertébrés – n'ont que de rares recodages.



détectent une portion à éditer en reconnaissant les séquences de part et d'autre. En d'autres termes, pour qu'une portion à éditer persiste au fil de l'évolution, c'est-à-dire soit transmise de manière héréditaire, il est nécessaire que les séquences qui la flanquent en amont et en aval sur le génome soient conservées à l'identique, sans mutation. Pourtant, l'étude des cibles du système ADAR suggère que nombre d'entre elles seraient issues de transposons, des séquences d'ADN capables, au fil de l'évolution, de se déplacer dans le génome et de s'y multiplier de manière autonome, au point d'en constituer une grande partie (45% du génome humain, par exemple). Une pression de sélection stabilisante fige donc ces séquences autour des portions à éditer.

Mais augmenter le nombre de portions éditées revient à diminuer la fraction du génome qui peut évoluer classiquement. Il doit donc exister un seuil à partir duquel le gel évolutif d'un génome devient contre-productif. Les céphalopodes l'ont-ils atteint? Ils ont en tout cas développé un moyen original de se complexifier. Chez les vertébrés, le répertoire des protocadhérines, lui aussi important, est de fait produit par un autre mode d'édition: des «épissages alternatifs» compliqués où des parties des gènes sont omises lors de leur traduction en protéines. Ainsi, en suivant deux dynamiques évolutives distinctes, vertébrés et céphalopodes ont indépendamment accru leur production de protéines indispensables pour développer un cerveau complexe. ■

BIBLIOGRAPHIE

N. Liscovitch-Brauer et al., **Trade-off between transcriptome plasticity and genome evolution in cephalopods**, *Cell*, vol. 169, pp. 191-202, 2017.

C. Albertin et al., **The octopus genome and the evolution of cephalopod neural and morphological novelties**, *Nature*, vol. 524, pp. 220-224, 2015.

S. Alon et al., **The majority of transcripts in the squid nervous system are extensively recoded by A-to-I RNA editing**, *Elife*, 4:e05198, 2015.

K. Nishikura, **A-to-I editing of coding and non-coding RNAs by ADARs**, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 17, pp. 83-96, 2016.