

visuelles ? Chez les analphabètes, l'aire visuelle de l'hémisphère gauche qui, chez les lecteurs, décode les mots écrits (la VWFA) répond à une fonction proche : la reconnaissance visuelle des objets et des visages. Dans cette région, au cours de l'apprentissage, la réponse aux visages diminue légèrement à mesure que la compétence de lecture augmente, et se déplace partiellement à l'hémisphère droit [10]. Le cortex visuel se réorganise donc, en partie par compétition entre l'activité nouvelle de lecture et les activités plus anciennes de reconnaissance des visages et des objets. On ne sait pas encore si cette compétition corticale entraîne des conséquences fonctionnelles pour la reconnaissance ou la mémoire des visages.

Modifications cérébrales liées à l'alphabétisation à l'âge adulte

Les modifications cérébrales liées à l'alphabétisation peuvent-elles se produire à l'âge adulte ? Ou bien existe-t-il une période critique pour cet apprentissage dans la petite enfance ? La très grande majorité des effets de l'apprentissage de la lecture sur le cortex sont visibles autant chez les personnes scolarisées

dans l'enfance que chez celles qui ont suivi des cours d'alphabétisation à l'âge adulte. Ces dernières ont, certes, besoin de recruter un réseau cérébral plus vaste et n'atteignent que rarement les mêmes performances de lecture quand on les compare aux sujets scolarisés pendant l'enfance (Figure 1). Cependant, ces différences pourraient n'être dues qu'à la moindre pratique quotidienne chez les personnes ex-illettrées de notre échantillon. À performance de lecture égale, nous n'avons pas observé de différences prononcées des activations cérébrales chez les personnes qui ont appris à lire dans l'enfance ou à l'âge adulte. En résumé, les circuits de la lecture semblent rester plastiques tout au long de la vie.

En conclusion

Ces résultats soulignent l'impact massif de l'éducation sur le cerveau humain. Ils nous rappellent également que la très grande majorité des expériences d'IRM cérébrale portent sur le cerveau éduqué. L'organisation cérébrale en l'absence d'éducation constitue un immense territoire largement inexploré. ♦

Impact on the brain of learning to read

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Dehaene S. *Les neurones de la lecture*. Paris : Odile Jacob, 2007 : 480 p.
2. Dehaene S, Cohen L. Cultural recycling of cortical maps. *Neuron* 2007 ; 56 : 384-98.
3. Castro-Caldas A, Petersson KM, Reis A, et al. The illiterate brain. Learning to read and write during childhood influences the functional organization of the adult brain. *Brain* 1998 ; 121 : 1053-63.
4. Carreiras M, Seghier ML, Baquero S, et al. An anatomical signature for literacy. *Nature* 2009 ; 461 : 983-6.
5. Cohen L, Dehaene S, Naccache L, et al. The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain* 2000 ; 123 : 291-307.
6. Dehaene S, Le Clec'H G, Poline JB, et al. The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport* 2002 ; 13 : 321-5.
7. van Atteveldt N, Formisano E, Goebel R, Blomert L. Integration of letters and speech sounds in the human brain. *Neuron* 2004 ; 43 : 271-82.
8. Morais J, Cary L, Alegria PB, Bertelson J. Does awareness of speech as a sequence of phones arise spontaneously? *Cognition* 1979 ; 7 : 323-31.
9. Blau V, Reithler J, van Atteveldt N, et al. Deviant processing of letters and speech sounds as proximate cause of reading failure: a functional magnetic resonance imaging study of dyslexic children. *Brain* 2010 ; 133 : 868-79.
10. Kleinschmidt A. Retrouver le contenu de la conscience dans le « bruit » de la neuro-imagerie. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 199-203.

NOUVELLE

Les acides ribonucléiques

Régulation du staphylocoque doré et rôle dans la virulence

Philippe Bouloc, Brice Felden

P. Bouloc : Institut de génétique et microbiologie, CNRS/UMR 8621, IFR115, Centre scientifique d'Orsay, Université Paris Sud 11, bâtiment 400, 91405 Orsay Cedex, France.

Philippe.Bouloc@u-psud.fr

B. Felden : Université de Rennes I, Inserm U835, UPRES EA2311, Biochimie pharmaceutique, 2, avenue du Pr Léon Bernard, 35043 Rennes, France.

Brice.Felden@univ-rennes1.fr

► Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) est une bactérie à Gram positif en forme de coque qui fait partie de la flore bactérienne du nez, du périnée et de la peau. Environ un cinquième de la population humaine en est porteur sain à long terme. Cependant, ce commensal est

aussi un redoutable pathogène opportuniste générant intoxications alimentaires et maladies allant d'infections cutanées à des septicémies mortelles. *S. aureus* est une cause majeure d'infections nosocomiales, et l'émergence de souches résistantes à diverses classes d'antibiotiques

constitue un grave problème de santé publique [1, 2]. Cette bactérie possède un arsenal impressionnant d'enzymes comprenant toxines, adhésines et molécules immunomodulatrices facilitant sa colonisation et le franchissement des barrières de l'hôte, ce qui lui confère une toxicité

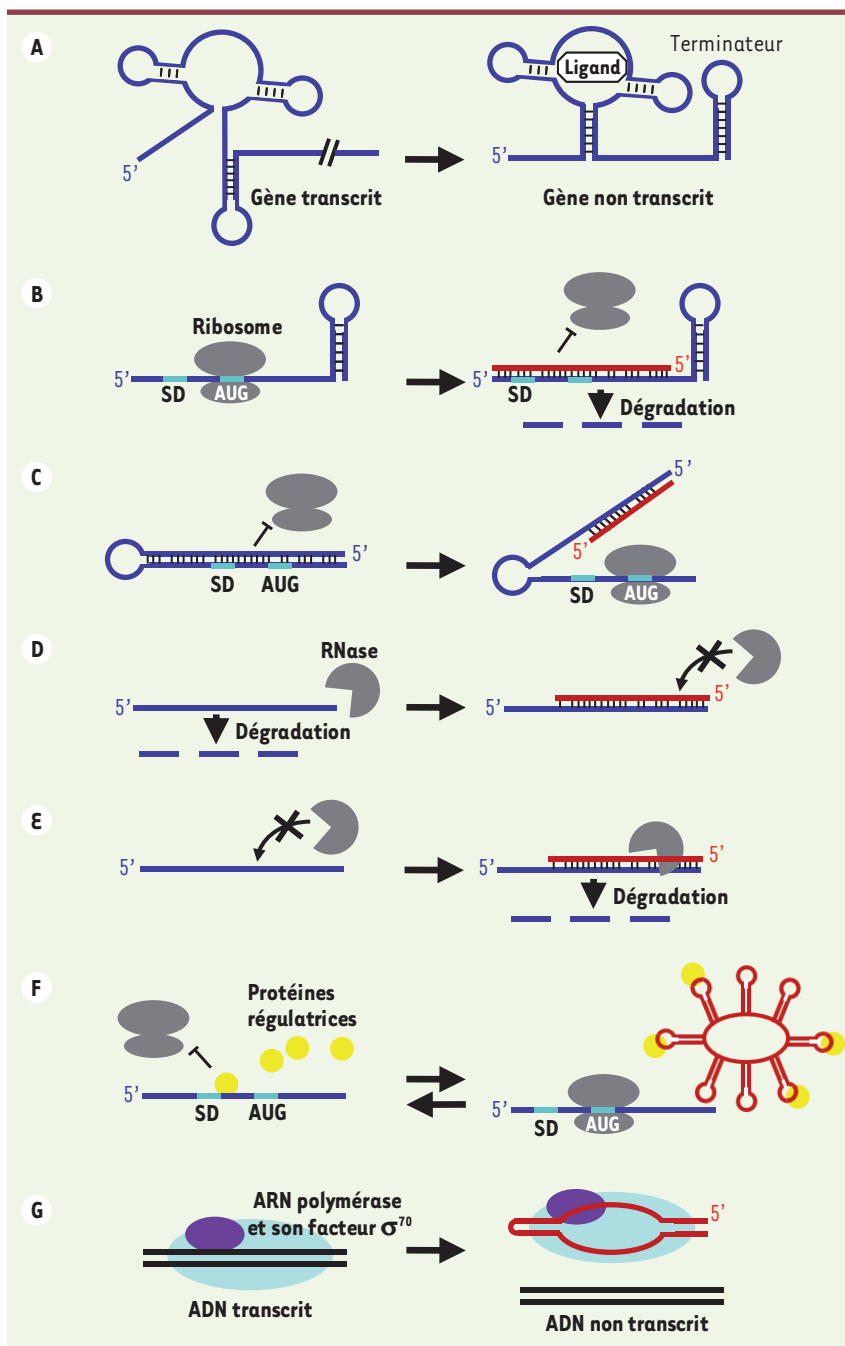


Figure 1. Principaux mécanismes d'action des ARN régulateurs bactériens. Les ARN cis-régulateurs correspondent à des régions non traduites d'ARNm qui adoptent différentes conformations en fonction des conditions physiologiques. Les différents repliements influencent l'expression de/les séquence(s) codante(s) située(s) en aval. Dans le cas présenté en (A), la présence d'une molécule effectrice (ligand) permet la formation d'un terminateur de transcription qui prévient la synthèse du transcrit complet. Les ARNm et ARN cis-régulateurs sont représentés en bleu. Les ARN trans-régulateurs agissent sur des ARNm ou des protéines. Lorsqu'ils ciblent les ARNm (B), leur appariement peut masquer le site d'initiation de la traduction et bloquer la synthèse protéique favorisant généralement une dégradation du message. Les ARN trans-régulateurs sont représentés en rouge. La séquence AUG correspond au codon d'initiation de la traduction et SD indique la séquence Shine-Dalgarno d'interaction avec l'ARN ribosomique 16S. Alternativement (C), la présence d'un ARNrég peut stimuler la traduction d'une protéine en démasquant un site d'initiation de la traduction. La formation de complexes ARNrég/ARNm cible peut prévenir (D) ou stimuler (E) une activité ribonucléasique (RNase). Certains ARNrég piègent des protéines régulatrices (F) et d'autres miment la structure d'un type de complexe d'initiation de transcription (G) afin de neutraliser l'ARN polymérase associée à un facteur sigma donné (σ^{70}) pour réorienter la transcription de gènes médiée par un facteur σ alternatif. Les ribosomes et les RNases sont grisés, les protéines régulatrices sont jaunes, l'ARN polymérase est bleu ciel et son facteur σ^{70} est violet. L'ADN est représenté en noir.

élevée. Les conditions et niveaux d'expression de ces molécules sont déterminants lors de l'infection, dans laquelle le rôle des facteurs protéiques a été largement étudié. Des travaux récents, réalisés notamment par des équipes françaises, viennent de révéler l'importance d'acides ribonucléiques (ARN), pour la plupart non traduits en protéines, dans les mécanismes permettant la mise en place du processus infectieux.

Les régulations faisant intervenir les ARN bactériens

Les ARN régulateurs (ARNrég) bactériens sont souvent appelés petits ARN ou ARN non codants. Cependant, ces deux qualificatifs sont inappropriés puisque certains ARNrég sont de grande taille et plusieurs sont traduits en petites protéines. Parmi les ARNrég, on distingue ceux qui ont une action en cis de ceux qui agissent en trans.

Dans la première catégorie figurent des séquences ARN des extrémités 5' non traduites qui peuvent adopter des structures tridimensionnelles alternatives en fonction de la présence de molécules effectrices. Ces modifications modulent l'expression des transcrits en aval de leur séquence (Figure 1A). Ainsi, un métabolite qui interagit avec la séquence 5' non traduite du message responsable de sa biosynthèse

permet une autorégulation transcriptionnelle assurant ainsi un ajustement des besoins aux demandes.

Les ARNrég qui agissent en *trans* peuvent cibler des protéines en mimant leur substrat. Une protéine qui se lie à un ARN messenger peut être piégée par l'accumulation d'un ARNrég qui contiendra la séquence reconnue par cette protéine (Figure 1F). Cependant, la majorité des ARNrég bactériens actuellement caractérisés agissent en *trans* par appariements de bases avec d'autres ARN cibles. Si l'ARNrég est transcrit à partir d'une séquence complémentaire à un ARN messenger, celui-ci constitue l'une des cibles probables. Dans ce cas, il y a appariement de l'ARNrég et de sa cible ARN avec une parfaite complémentarité. Cependant, nombre d'ARNrég agissent sur des cibles qui sont génétiquement distantes par rapport à leur propre gène. Dans ce cas, la complémentarité des appariements est imparfaite et chez de nombreuses bactéries, l'association ARNrég/ARNm cible requiert Hfq, une protéine chaperonne qui favorise l'interaction entre les deux ARN. Les conséquences de l'activité des ARNrég sont souvent une modulation de stabilité des ARN cibles et/ou de leur faculté à être traduits en protéines (Figure 1). Un ARNrég peut cibler plusieurs messagers et un messenger peut être la cible de plusieurs ARNrég. Les ARNrég sont fréquemment exprimés dans des conditions spécifiques telles une carence en fer, une phase stationnaire, un stress oxydant. Ils permettent la modulation adaptative de l'expression de gènes cibles en fonction de l'environnement.

Il y a pléthore d'ARN régulateurs chez *S. aureus*

Le rôle prépondérant des ARN dans les régulations bactériennes a été initialement révélé par des études chez l'entérobactérie à Gram négatif *Escherichia coli* [3]. En revanche, pour les bactéries à Gram positif, ce n'est qu'en 2005 qu'une analyse comparative des génomes séquencés a permis l'identifi-

cation, chez *S. aureus*, de 12 petits ARN dont 7 sont exprimés à partir d'îlots de pathogénie (définis ci-dessus) [4]. Cette étude montre un niveau d'expression très variable de ces ARN en fonction des conditions de croissance et des isolats de *S. aureus*. Récemment, des approches *in silico* [5, 6], de séquençage classique [7] ou de séquençage de nouvelle génération [8, 9] ont mis en évidence une profusion d'ARNrég dont une trentaine correspond à des régions *cis*-régulatrices d'ARNm incluant riborégulateurs (*riboswitches*)¹, boîtes T et motifs de reconnaissance de protéines spécifiques, ainsi que de nombreux ARN *trans*-régulateurs. Parmi eux, une quantité importante d'ARN antisens a été identifiée. Les gènes de ces ARNrég sont répartis sur l'ensemble du génome et certains d'entre eux sont présents en plusieurs exemplaires. Contrairement aux ARN agissant en tant que complexes ribonucléoprotéiques (ARN 4,5S, ARN 6S, RNaseP et ARNtm [ou ARN transfert-message]), leur existence est généralement limitée au genre *Staphylococcus* et environ 50 % semblent spécifiques à l'espèce *S. aureus*.

Contrôles de la virulence et du métabolisme de *S. aureus* par des ARNrég

Bien que les ARNrég de *S. aureus* soient nombreux, leurs fonctions sont méconnues hormis pour quelques uns. L'ARNIII est celui dont la fonction est la mieux caractérisée. C'est le plus grand des ARNrég bactériens connus (514 nucléotides) et il possède une séquence interne qui code pour l'hémolysine delta. Cet ARN multifonctionnel est le paradigme de la complexité des régulations par les ARN et de leurs rôles dans la virulence. Il est l'effecteur intracellulaire du système à deux composants *agr* qui perçoit la densité cellulaire et contrôle un grand

nombre de facteurs de virulence dont des exoprotéines et des protéines associées à la paroi bactérienne. L'ARNIII a une structure complexe constituée de quatorze tiges-boucles dont certaines s'apparient avec des ARNm exprimant des facteurs de virulence, empêchent la formation d'un complexe d'initiation de la traduction et/ou stimulent la dégradation des ARNm ciblés afin de rendre la régulation irréversible. Ainsi, l'ARNIII réprime l'expression des gènes *spa* et *rot* codant respectivement pour la protéine de surface A et le régulateur de toxicité Rot. La staphylocoagulase est un facteur de virulence majeur qui favorise la coagulation du plasma humain. Des travaux récents montrent que son expression est fortement réprimée par l'action de l'ARNIII sur l'ARNm [10].

Deux nouvelles études [6, 8] ont permis de caractériser la fonction d'un autre ARNrég appelé RsaE. Cet ARN non codant de 100 nucléotides est conservé dans l'ordre des Bacillales. Les conséquences de l'inactivation ou de la sur-expression du gène codant cet ARN ont révélé qu'il est un régulateur négatif de l'expression de nombreux ARNm exprimant des enzymes du cycle de Krebs et du métabolisme des folates, vraisemblablement par appariements avec les ARNm impliqués. RsaE s'accumule en fin de phase exponentielle de croissance. Il permettrait une diminution coordonnée d'un fournisseur d'énergie (le cycle de Krebs) et d'un donneur de carbone pour la synthèse des acides nucléiques (métabolisme des folates) lorsque les conditions nutritionnelles deviennent défavorables.

Les îlots de pathogénie sont des régions du chromosome bactérien issues de transferts horizontaux qui codent pour des facteurs de virulence et de résistance à certains antibiotiques [2]. Ils expriment, comme le reste du génome, des ARNrég [4] dont certains seraient impliqués dans la virulence. L'ARN codant SprD est l'un d'eux. Des souris survivent mieux à une infection staphylococcique

¹ Un riborégulateur est une structure d'ARN présente au sein d'un ARNm qui peut lier un ligand dont la fixation affecte l'expression du ou des gènes situés en aval. Ce ligand est souvent le métabolite de la réaction catalysée par la protéine codée par l'ARNm.



lorsque le gène *sprD* est inactivé [11]. L'une des cibles de SprD est l'ARNm *sbi* dont il empêche l'initiation de la traduction par un mécanisme d'appariements. La protéine Sbi permet aux bactéries d'échapper au système immunitaire de l'hôte infecté. Cependant, l'effet sur la virulence de SprD ne dépendrait pas seulement de cette protéine, indiquant qu'il existe une ou plusieurs autre(s) cible(s) de SprD qui participe(nt) à son rôle dans l'expression de la virulence de *S. aureus* [11].

Perspectives

Plus de la moitié des antibiotiques actuellement utilisés en clinique humaine et animale pour traiter les infections bactériennes se lient à l'ARN ribosomique. Ceci indique que les ARN sont des cibles thérapeutiques prometteuses pour développer de nouveaux antibactériens. Les ARN, indépendamment d'autres macromolécules associées, possèdent des structures tridimensionnelles caractéristiques capables d'être reconnues par des molécules spécifiques qui, en retour, modifieraient leurs propriétés fonctionnelles et structurales. C'est le cas, par exemple, des riborégulateurs qui ont une haute affinité et sélectivité pour

leurs ligands respectifs afin de contrôler l'expression de gènes situés en aval. La fonction des quelques ARNrég de *S. aureus* caractérisés indique qu'ils sont impliqués dans des voies métaboliques essentielles ou dans des mécanismes permettant aux bactéries de réussir leurs processus infectieux. Il est probable que beaucoup d'autres, qui n'ont pas encore été étudiés, ont un rôle essentiel dans la physiologie bactérienne. Empêcher l'action d'ARNrég serait un moyen pour combattre les infections qui, dans le cas de *S. aureus*, sont parfois gravissimes et difficiles à juguler du fait de la résistance de cette bactérie à de nombreux antibiotiques. Par ailleurs, les ARNrég peuvent être des marqueurs précoces d'infections et offrir de futurs outils diagnostiques. Les ARNrég apparaissent ainsi comme des cibles prometteuses pour développer de nouvelles classes d'agents antibactériens. ♦

Ribonucleic acids: regulators of *Staphylococcus aureus* and role in bacterial virulence

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Vandenesch F, Lina G, Gillet Y, et al. Chronique d'une controverse sur une bactérie équipée pour tuer. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 984-6.
2. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset, et al. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* : les points-clés en 2010. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 943-9.
3. Gottesman S, Storz G. Bacterial small RNA regulators: versatile roles and rapidly evolving variations. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010 ; 27 octobre (online).
4. Pichon C, Felden B. Small RNA genes expressed from *Staphylococcus aureus* genomic and pathogenicity islands with specific expression among pathogenic strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14249-54.
5. Marchais A, Naville M, Bohn C, et al. Single-pass classification of all noncoding sequences in a bacterial genome using phylogenetic profiles. *Genome Res* 2009 ; 19 : 1084-92.
6. Geissmann T, Chevalier C, Cros MJ, et al. A search for small noncoding RNAs in *Staphylococcus aureus* reveals a conserved sequence motif for regulation. *Nucleic Acids Res* 2009 ; 37 : 7239-57.
7. Abu-Qatouseh LF, Chinni SV, Seggewiss J, et al. Identification of differentially expressed small non-protein-coding RNAs in *Staphylococcus aureus* displaying both the normal and the small-colony variant phenotype. *J Mol Med* 2010 ; 88 : 565-75.
8. Bohn C, Rigoulay C, Chabelskaya S, et al. Experimental discovery of small RNAs in *Staphylococcus aureus* reveals a riboregulator of central metabolism. *Nucleic Acids Res* 2010 ; 38 : 6620-36.
9. Beaume M, Hernandez D, Farinelli L, et al. Cartography of methicillin-resistant *S. aureus* transcripts: detection, orientation and temporal expression during growth phase and stress conditions. *PLoS One* 2010 ; 5 : e10725.
10. Chevalier C, Boisset S, Romilly C, et al. *Staphylococcus aureus* RNAIII binds to two distant regions of *coa* mRNA to arrest translation and promote mRNA degradation. *PLoS Pathog* 2010 ; 6 : e1000809.
11. Chabelskaya S, Gaillot O, Felden B. A *Staphylococcus aureus* small RNA is required for bacterial virulence and regulates the expression of an immune-evasion molecule. *PLoS Pathog* 2010 ; 6 : e1000927.

NOUVELLE

Survivine, interprète du code histone mitotique

Hong-Lien Vu, Annie Molla

► Au cours de la mitose, la cellule parentale donne naissance à deux cellules filles rigoureusement identiques. Le partage équitable du matériel génétique requiert une localisation parfaite du complexe dit « passager », un régulateur mitotique, au centre des kinétochores appariés [1]. INCENP (*inner centromere protein anti-*

gens 135/155kDa), boréoline, survivine et kinase Aurora B sont les constituants de ce régulateur [1]. Ce complexe dont l'expression est restreinte à la mitose et qui voyage des chromosomes vers le cytosquelette, assure la connexion entre les centromères et les microtubules et participe à l'alignement des chromoso-

Inserm U823,
Université Joseph Fourier,
Domaine de la Merci,
38706 La Tronche Cedex, France.
annie.molla@ujf-grenoble.fr

mes sur la plaque métaphasique. Il contrôle la bi-orientation des chromatides soeurs aux deux pôles du fuseau par un mécanisme d'essai-échec. Par sa possible fonction de détecteur de la tension du fuseau, il maintient actif le point de contrôle mitotique et joue un rôle prépondérant dans le déclenchement de l'anaphase [1]. La nature des