

L'édition des ARN est-elle un phénomène transcriptionnel, co-transcriptionnel ou post-transcriptionnel ?

Le phénomène d'édition des ARN (*editing*), encore appelé correction d'épreuve, est extrêmement mystérieux (*m/s n° 10, vol. 5, p. 787*). Il s'agit des situations dans lesquelles l'ARN fonctionnel n'a pas la même séquence que son gène présumé. Il peut s'agir de la modification chimique des molécules d'ARN présynthétisé, comme cela semble être le cas pour les formes hépatique et intestinale du messager de l'apolipoprotéine B, et peut-être de certains ARN mitochondriaux de plantes (*m/s n° 10, vol. 5, p. 787*). Dans d'autres cas, les mécanismes en cause restent parfaitement inconnus. C'est ainsi que l'ARN messager de la sous-unité III de la cytochrome oxydase (COIII) de *Trypanosoma brucei* a une séquence codante qui est pratiquement deux fois plus longue que la séquence correspondante du gène présumé. Les différences résident principalement dans l'addition de très nombreuses molécules d'acide uridylique, associée à un petit nombre de délétions du même nucléotide. Des auteurs de Boston (MA, USA) viennent de montrer que l'ARN corrigé (ou édité) ne semblait pas en fait, dans le cas du messager COIII de *T. brucei*, dériver d'une molécule précurseur d'ARN non édité. L'actinomycine D, en effet, inhibe la synthèse des molécules d'ARN non éditées (c'est-à-dire qu'elles sont des copies conformes du gène), alors qu'elle ne modifie pas la synthèse des molécules fonctionnelles, éditées. Les molécules d'ARN fonctionnelles qui s'accumulent en présence d'actinomycine D et des quatre nucléotides radioactifs sont marquées non seulement par l'acide uridylique, mais aussi par les autres nucléotides, la proportion de chacun d'entre eux étant le reflet direct de la séquence

de l'ARN. Ces expériences indiquent que l'actinomycine D découple la synthèse des molécules non éditées et éditées, ce qui prouve que les premières ne sont point les précurseurs des secondes. De plus, les quatre nucléotides marqueurs sont incorporés, dans ces conditions, au sein des molécules d'ARN fonctionnel, ce qui signifie qu'elles ne dérivent pas d'un précurseur à la suite, uniquement, de réactions de coupures endonucléolytiques et d'addition d'acide uridylique. En fait, les molécules fonctionnelles d'ARN modifié semblent être synthétisées sous leur forme définitive. Deux mécanismes pourraient être en cause : la transcription à partir d'une matrice qui n'aurait jusqu'à présent pas été retrouvée, ou bien des phénomènes de modification co-transcriptionnelle, c'est-à-dire survenant au cours de la transcription du gène présumé correspondant à la séquence non éditée [1].

Il se pourrait que les conclusions tirées de ces expériences sur les ARN et le gène COIII ne fussent pas applicables à d'autres exemples d'« édition » des messagers.

Dans les mitochondries de *Leishmania tarentulæ*, on trouve en effet une classe de petits ARN « guides » (ARNg) qui sont transcrits à partir de séquences intergéniques de l'ADN du « maxicercle ». Les ARNg apparaissent être étroitement complémentaires des régions de messagers fonctionnels matures qui ont subi le phénomène d'édition ; de plus, ils peuvent s'hybrider très partiellement, au niveau de leur extrémité 5', à l'ARN non encore édité, juste en aval des régions qui seront modifiées. L. Simpson et ses collaborateurs (Los Angeles, CA, USA) supposent ainsi que ces ARNg servent de matrices aux réactions d'édition qui seraient alors post-transcriptionnelles [2]. L'ARN non édité s'hybriderait aux

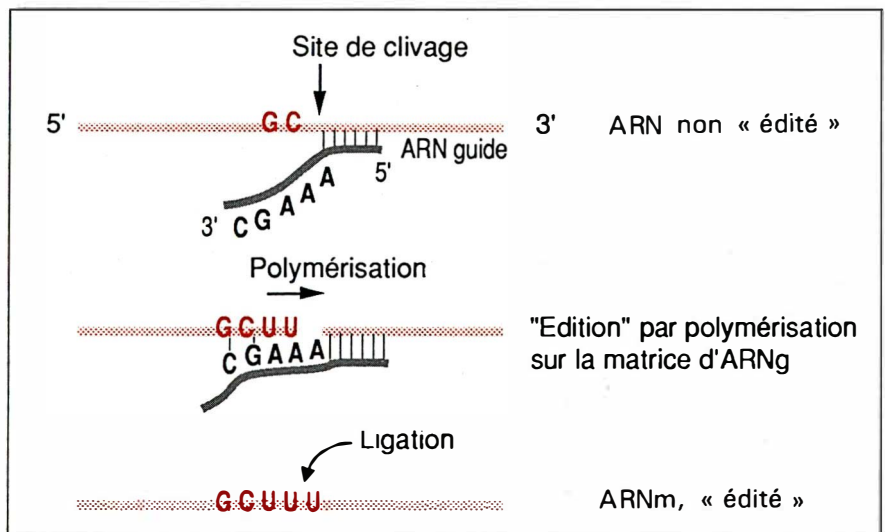


Figure 1. **Modèle d'édition post-transcriptionnelle des messagers grâce à des ARNg guides.**

ARNg, des clivages se produiraient aux sites d'édition et, grâce aux matrices d'ARNg, les modifications (additions, moins souvent délétions d'acides uridyliques) pourraient se produire. La continuité de l'ARN messager mature serait enfin rétablie par *ligation* (figure 1).

L'image qui émerge de ce modèle est celle d'un nouveau type de gène mosaïque. Les séquences qui concourent à la constitution d'un messager fonctionnel sont codées par différentes régions du génome ; les unes apportent l'essentiel de l'information qui sera traduite en protéine, les autres fournissent les outils qui permettront de joindre les fragments d'information précédents en un ensemble fonctionnel.

L'édition étant le plus souvent une addition de nucléotides, on peut considérer qu'il s'agit là de l'inverse des phénomènes classiques d'excision-épissage qui ôtent des introns non codants.

Dans les temps anciens — qui restent hypothétiques — du « monde de l'ARN », c'est-à-dire quand cette molécule constituait à la fois le support de l'information génétique et la matière première des catalyseurs biologiques ribozymatiques (*m/s n° 2, vol. 1, p. 107 et n° 5, vol. 2, p. 280*), un mécanisme de ce type a pu puissamment contribuer à faire évoluer le système, engendrant à partir d'un même gène de nouvelles entités fonctionnelles.

A.K.

1. Volloch V, Schweitzer B, Rits S. Uncoupling of the synthesis of edited and unedited COIII RNA in *Trypanosoma brucei*. *Nature* 1990 ; 343 : 482-4.

2. Blum B, Bakolara N, Simpson L. A model for RNA editing in kinetoplastic mitochondria : « guide » RNA molecules transcribed from maxicircle DNA provide the edited information. *Cell* 1990 ; 60 : 189-98.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Les mutations nouvelles dans la neurofibromatose de von Recklinghausen sont d'origine paternelle. La neurofibromatose de von Recklinghausen (NF1) est une maladie dominante autosomique frappant environ une personne sur 2 500, de gravité variable, dont le gène est localisé en 17q (voir *m/s n° 7, vol. 3, p. 433 et n° 5, vol. 5, p. 342*). Avec la myopathie de Duchenne, c'est une des affections qui ont le taux de mutation le plus élevé. Une équipe anglo-américaine [1] a étudié 14 familles sur trois générations, dans lesquelles une mutation nouvelle était apparue à la seconde génération. Dans 12 cas sur 14, cette mutation s'était produite sur le chromosome paternel. La NF1 vient donc s'ajouter à une liste déjà impressionnante de maladies sujettes à des néomutations d'origine préférentiellement paternelle, comme l'hémophilie A, le syndrome de Lesch-Nyhan, l'achondroplasie. Dans ces dernières affections, on a noté un effet de l'âge, l'incidence des mutations s'élevant avec l'âge du père [2], ce que l'on tend à attribuer à l'accumulation de mutations dans les cellules souches des spermatogonies. Un tel effet de l'âge paternel n'existe pas dans la NF1, et le mécanisme reste encore controversé. On a montré récemment que dans le rétinoblastome on observe également une prédominance de néomutations d'origine paternelle sans effet de l'âge du père [3,4]. Il est à noter qu'une fois établie, la transmission de la NF1 affecte également garçons et filles ; il n'y a donc pas de sélection contre des mutations portées par des chromosomes d'origine maternelle. Il est même généralement admis que la NF1 héréditaire est plus sévère lorsqu'elle est héritée de la mère.

[1. Jadayel D, *et al. Nature* 1990 ; 343 : 558-9.]

[2. Vogel F, Motulsky A. *Human Genetics*, 2nd ed. Berlin : Springer Verlag, 1986.]

[3. Dryja T, *et al. Nature* 1989 ; 339 : 556-8.]

[4. Zhu X, *et al. Nature* 1989 ; 340 : 312-3.]

■■■ « Je le connais, mais je n'arrive pas à mettre un nom sur son visage ! », cette forme de trouble est si largement distribuée que personne n'en ferait un symptôme. Lorsque cela arrive après un traumatisme crânien, chez un malade qui par ailleurs n'a aucun trouble de la mémoire ou de la mémorisation, il s'agit pourtant d'une atteinte spécifique du langage, une « aphasie aux noms propres ». Ce trouble extrêmement rare (on en a décrit trois cas) se présente comme une incapacité à nommer spontanément des personnes, mais aussi des morceaux de musique ou des lieux géographiques, alors même que le patient peut, par ailleurs, leur associer des noms qu'on lui donne oralement ou par écrit [1]. Il est peu vraisemblable que le cerveau, comme une commode, ait des tiroirs différents pour les noms propres et les autres et qu'il s'agisse simplement d'un déficit local du tiroir en question. L'interprétation des auteurs, appuyée sur des travaux récents de linguistique, est que les noms propres et les noms communs ne seraient pas appris, et pas retrouvés, de la même façon. Les noms communs auraient une valeur descriptive, permettant leur classement dans des catégories et leur récupération au milieu d'un corpus significatif de termes classés ensemble. Les noms propres auraient, au contraire, une valeur de référence unique, interdisant la classification. La neuropsychologie hésite encore, manifestement, devant l'identification-même de certaines fonctions. Quant à la structure des réseaux de neurones qui les sous-tendent, on ne peut qu'accepter le constat des auteurs lorsqu'ils déclarent qu'il « n'existe aujourd'hui que quelques modèles hautement spéculatifs ».

[1. Semenza C, Zettin M, *Nature*, 1989 ; 342 : 678-9.]