

## Correction éditoriale d'ARN messagers codant pour des sous-unités des récepteurs-canaux au glutamate

Le L-glutamate est le neurotransmetteur excitateur principal dans le système nerveux central des vertébrés (*m/s n° 4, vol. 6, p. 394*). Il entraîne l'ouverture de canaux cationiques, sodiques ou calciques. Il existe une grande diversité de récepteurs-canaux au glutamate, qui sont physiologiquement séparés en récepteurs-canaux du NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et récepteurs-canaux non NMDA. Ces derniers peuvent être eux-mêmes subdivisés en récepteurs de l'AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) et du kaïnate (KA). Comme si cette complexité n'était pas suffisante, chacune de ces sous-familles comporte plusieurs protéines codées par plusieurs gènes. C'est ainsi que l'on reconnaît, parmi les récepteurs-canaux de l'AMPA, les sous-types A, B, C et D (Glu R-A à C) et, parmi les récepteurs du kaïnate, les molécules Glu R-5 et Glu R-6. Tous ces récepteurs-canaux possèdent quatre domaines transmembranaires qui déterminent l'architecture des canaux.

Le domaine transmembranaire n° 2 de Glu R-B contient, en une position fondamentale pour les propriétés fonctionnelles des canaux, un résidu arginine, alors que les récepteurs Glu R-A, -C et -D contiennent, à la place, un résidu glutamine. Les récepteurs Glu R-5 et Glu R-6 possèdent, à la même position du domaine transmembranaire n° 2, soit une glutamine, soit une arginine. L'équipe de T. H. Seeburg de Heidelberg (Allemagne) [1] vient de montrer que tous les gènes codant pour les récepteurs du glutamate de types NMDA et KA (par conséquent pour les molécules Glu R-A, -B, -C, -D, -5, -6) possèdent un codon glutamine CAG, même lorsque les messagers correspondants possèdent, à la

place, un codon arginine CGG. Les hypothèses de phénomènes d'épissage alternatif ou de la multiplicité de gènes ayant été éliminées, ces résultats indiquent que la production des messagers codant pour des récepteurs possédant, au site considéré, des arginines, résulte d'un phénomène co- ou post-transcriptionnel, connu dans d'autres exemples sous le terme général d'*editing*, que l'on peut traduire par édition ou, mieux, par « correction éditoriale » (*m/s n° 10, vol. 5, p. 787 ; n° 4, vol. 6, p. 396*). Ce phénomène est particulièrement important dans des mitochondries de plantes et dans des protozoaires flagellés, trypanosomes et leishmanies. Chez les mammifères, il a été décrit au niveau des transcrits du gène de l'apolipoprotéine B qui existe sous deux formes, l'apo 100, dans le foie, et l'apo 48, dans l'intestin. Le gène de l'apo B possède un codon CAA, glutamine, qui est transformé au niveau des messagers intestinaux en UAA, codon stop, probablement par un mécanisme enzymatique post-transcriptionnel. Dans le cas des récepteurs du glutamate, la transition CAG (Gln)  $\rightarrow$  CGG (Arg) pourrait être, elle aussi, le résultat d'une modification enzymatique post-transcriptionnelle des transcrits. L'hypothèse d'une désamination de la première cytidine a été proposée pour expliquer la correction éditoriale du messenger intestinal de l'apo B [2]. De la même manière, une désamination de la deuxième adénine du codon Glu CAG pourrait la changer en inosine au niveau de l'ARN messenger, la position correspondante sur l'ADN complémentaire étant un G.

L'importance du phénomène de correction éditoriale au niveau de messagers de récepteurs du glutamate est évidente sur le plan fonctionnel puisque les récepteurs-canaux ont des

propriétés extrêmement différentes selon qu'ils possèdent une glutamine ou une arginine. Les premiers, produits de messagers non modifiés, ont une certaine perméabilité pour le  $Ca^{2+}$ , montrant donc une spécificité croisée avec celle des récepteurs-canaux du NMDA. En revanche, les produits de l'ARN messenger corrigé (édité), avec une arginine à la place de la glutamine, ont une stricte spécificité pour les cations monovalents. L'importance du phénomène de correction est encore accrue par le fait que des récepteurs-canaux hétéro-oligomériques incluant Glu R-B sont également dépourvus de conductance au  $Ca^{2+}$ . En conclusion, le phénomène de correction éditoriale — changeant selon les tissus, la nature du produit d'un gène à la suite d'une modification de l'ARN messenger — pourrait être plus répandu qu'on ne le pensait jusqu'à présent. Dans le cas présent, il pourrait s'agir d'un phénomène tout à fait essentiel dans la régulation de la sensibilité au glutamate et, au cours du développement, dans l'établissement des circuits neuronaux. Une absence de correction éditoriale, aboutissant à des récepteurs-canaux non NMDA perméables au calcium, pourrait accroître les effets toxiques du glutamate *via* une augmentation de l'entrée de calcium à l'intérieur des cellules, et ainsi jouer, peut-être, un rôle dans certaines maladies neurodégénératives.

A. K.

1. Sommer D, Köhler M, Sprengel R, Seeburg TH. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell* 1991 ; 67 : 11-9.

2. Greeve J, Navaratnam N, Scott J. Characterization of the apolipoprotein B mRNA editing enzyme : no similarity to the proposed mechanism of RNA editing in kinetoplastid protozoa. *Nucleic Acids Res* 1991 ; 19 : 3569-76.