

Vers la traduction du message des régions non traduites : régulation et pathologie moléculaire

Marc Diederich
Véronique Kruys
Maria Wellman

L'acheminement d'un ARN messager depuis le noyau vers sa destination cytoplasmique ressemble à un véritable « parcours du combattant » où d'incessantes interactions avec des protéines régulatrices gouvernent le devenir de chaque messager. Certains phénomènes de régulation résultent des interactions entre les régions non traduites situées en 5' et en 3' de l'ARN, d'autres impliquent des protéines qui règlent spécifiquement le transport, la traduction ou la stabilisation du messager. L'ARN messager, tout comme l'ADN, porte des signaux actifs en *cis* sous forme de séquences régulatrices; elle permettent à la cellule de répondre à de nombreux facteurs endogènes, agissant en *trans* et adaptant la traduction et/ou la stabilité d'un ARN messager à différentes conditions physiopathologiques. Par conséquent, ces séquences participent comme les promoteurs et les *enhancers* à la régulation de l'expression des gènes.

ADRESSES

M. Diederich: *docteur ès sciences, chargé de recherche*. Laboratoire de recherche sur le cancer et les maladies du sang (RCMS), Centre universitaire de Luxembourg, 162A, avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg, Luxembourg. V. Kruys: *docteur ès sciences, assistante à l'Université Libre de Bruxelles*. Laboratoire de chimie biologique, Faculté des sciences, Université libre de Bruxelles, 67, rue des Chevaux, B-1640 Rhode-St-Genèse, Belgique. M. Wellman: *docteur ès sciences, maître de conférence des universités*. UPRES interactions gène-environnement dans le métabolisme des apolipoprotéines et des enzymes du métabolisme des médicaments, applications physiopathologiques, pharmacologiques et toxicologiques, Centre du Médicament, 30, rue Lionnois, 54000 Nancy, France.

La notion de contrôle de la traduction a émergé vers la fin des années 1960. L'ARN messager est synthétisé, épissé, puis subit une maturation; il est alors transporté jusqu'au cytoplasme où sa concentration est contrôlée par des éléments permettant sa stabilisation ou sa dégradation; simultanément, l'ARN messager est traduit plus ou moins efficacement. Toutes ces étapes sont soumises à une régulation fine, par interaction entre des séquences actives *cis* et des protéines régulatrices à effet *trans* (figure 1). L'importance des mécanismes de la régulation de la

traduction a été montrée à la fin des années 1970 par deux pionniers, Sonenberg et Kozak. Pour Kozak, quatre facteurs étaient capables à eux seuls d'expliquer la plupart des aspects de la régulation traductionnelle chez les eucaryotes supérieurs: (I) la coiffe, une 5-méthylguanine inversée, (II) l'environnement du codon AUG de mise en route de la traduction, (III) les structures secondaires et leur position par rapport à la coiffe et, finalement, (IV) la taille de la région 5' non traduite (NT) (UTR pour *untranslated region* ou *untranslated leader*) (figure 2). Depuis cette époque, des chercheurs en

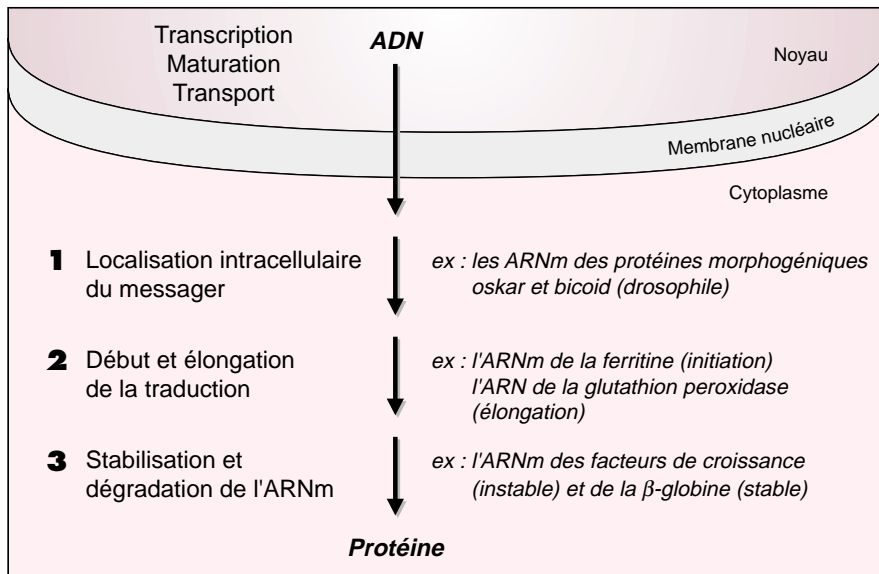


Figure 1. **Étapes de l'expression des ARN messagers contrôlées par les régions non traduites.** Après transcription, maturation et transport hors du noyau, les régions non traduites en 5' et en 3' interviennent lors de trois stades et dirigent l'expression cytoplasmique des ARN messagers: ce sont (1) le contrôle du transport, (2) le contrôle de la traduction et (3) le contrôle de la stabilité et de la dégradation des ARN messagers.

nombre croissant se sont intéressés à l'étude du rôle de ces séquences non traduites en 5' et en 3' des ARN messagers eucaryotes [1, 2] (figure 3). Les mécanismes de la régulation post-transcriptionnelle jouent logiquement un rôle particulier au cours des premières étapes du développement c'est-à-dire avant que la transcription nucléaire ne débute. Chez la souris, par exemple, on observe une synthèse accrue d'ARN jusqu'à la maturation méiotique; à ce moment,

la transcription cesse pour reprendre, dans l'embryon, lors de la réactivation de la machinerie transcriptionnelle. La programmation de l'ovogenèse et de la spermatogenèse repose sur les régulations qui modulent l'utilisation post-transcriptionnelle des ARN messagers. Un autre paradigme de ce type de contrôle est représenté par les réticulocytes; ces cellules anucléées ont également besoin de régler leur niveau de synthèse des protéines essentielles. Divers facteurs,

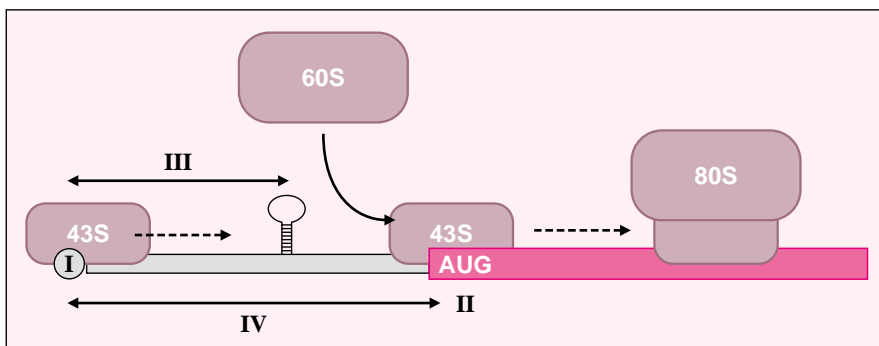


Figure 2. **Mécanismes de mise en route de la traduction chez les eucaryotes supérieurs.** Quatre facteurs seraient capables d'expliquer à eux seuls la plupart des aspects de la régulation traductionnelle chez les eucaryotes supérieurs: (I) la coiffe, une 5-méthylguanine inversée, (II) l'environnement du codon AUG de mise en route de la traduction, (III) les structures secondaires et leur position par rapport à la coiffe et finalement (IV) la taille de la région 5' non traduite (NT). (D'après [2].)

tels que les hormones sont connus depuis longtemps pour intervenir dans la traduction.

Transport et ciblage d'un ARN messenger

Dans une publication intitulée *In the beginning is the end* [3] concernant la régulation des ARN maternels par polyadénylation, Marvin Wickens (Madison, WI, USA) indiquait que des informations particulièrement importantes pour le devenir de l'ARN messenger se cachent en fait à l'extrémité des séquences, dans la région 3' non traduite (Tableau I). Hormis la polyadénylation dont il sera question à la fin de cet exposé, il faut examiner «à la loupe moléculaire» l'extrémité terminale d'un ARN messenger afin de mieux comprendre le ciblage des ARN vers les différents compartiments cytoplasmiques. Ce que Singer appelait les *RNA zipcodes* (le code postal), sont en fait des séquences de réponse à des protéines régulatrices dont la mission est bien particulière [4].

La distribution des transcrits au sein de la cellule ne peut plus être considérée comme simplement due au hasard. Dans le cas de l'ovocyte de drosophile, le ciblage moléculaire produit une distribution asymétrique des transcrits dans le cytoplasme, dictée par la présence de régions 3' non traduites complexes. Cette localisation entraîne logiquement une expression ciblée de la protéine correspondante et il se crée ainsi un gradient de protéines capables de diriger ensuite la morphogenèse de l'embryon de drosophile.

Chez la drosophile, un modèle de choix pour la dissection des régions 3' non traduites, un transcrit a été particulièrement étudié: *oskar* (*osk*) qui code pour une protéine morphogénique, douée de pouvoir organisateur [5] (Tableau I, A). La protéine Oskar est essentielle à la segmentation postérieure de l'abdomen et à la maturation des cellules germinales. Cette protéine agit au niveau du pôle postérieur de l'ovocyte (figure 4). L'ARN messenger de *osk* est transcrit au sein des cellules nourricières, puis il est rapidement transporté vers l'intérieur de l'ovocyte. Ce transport nécessite la transcription active du gène *Bicaudal D*. Ensuite, l'ARN

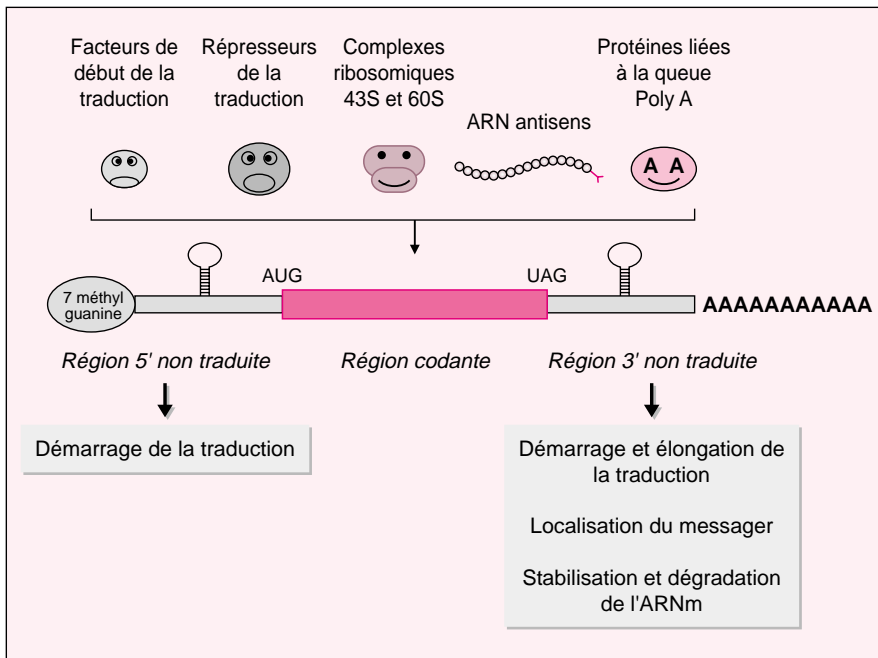


Figure 3. **Mécanismes de contrôles post-transcriptionnels.** La figure résume schématiquement un ARN messager eucaryote avec une coiffe (7 méthyl-guanine) et une séquence poly(A) ainsi que les principaux déterminants régulateurs qui interviennent dans la régulation de la localisation, de la traduction et de la stabilité d'un ARN messager.

s'accumule de façon transitoire au niveau du pôle antérieur grâce aux facteurs Cappuchino et Spire, puis l'ARN messager est acheminé en direction du pôle postérieur à l'aide des protéines Stauffen et Mago nashi. La localisation correcte de l'ARN messager déclenche alors sa traduction après la libération d'un répresseur, la protéine ovarienne Bruno (voir plus bas). L'ensemble de ces protéines agissent en *trans* et ont pour cible des séquences *cis* qui ont pu être localisées dans un domaine de 1 kilobase de la région 3' non traduite de *osk* [6].

Après la traduction de *osk*, le produit protéique diffuse en direction du centre de l'embryon et il se crée un gradient qui dicte la formation de la tête, du thorax et de l'abdomen de la drosophile, c'est-à-dire l'axe antéro-postérieur. D'une façon générale, c'est une cascade d'événements moléculaires, ayant tous comme point commun l'interaction entre des régions 3' non traduites et une ou même plusieurs protéines régulatrices, qui caractérise la régulation de la morphogenèse de la drosophile. La protéine Oskar, par exemple, règle l'expression d'autres transcrits

tel que *nanos* (*nos*) qui code pour un agent responsable de la morphogenèse nécessaire à la segmentation abdominale [7].

La traduction et sa régulation

Après son acheminement vers le compartiment intracellulaire prévu, grâce à l'interaction entre les régions 3' non traduites et les protéines régulatrices, le transcrit peut être traduit ou stabilisé puis dégradé.

Les facteurs généraux

La majorité des voies de régulation de la traduction identifiées à ce jour agissent sur sa mise en route, ce qui évite l'accumulation de produits peptidiques sans utilité biologique. Parvenu à destination, le transcrit devra être traduit: au moins six facteurs, que l'on pourrait qualifier de « facteurs généraux », participent à la mise en route; d'autres facteurs participeront à l'élongation et à la terminaison de la traduction [8]. On commence à bien comprendre le fonctionnement de certains de ces « facteurs généraux ».

Le facteur eIF4E a attiré l'attention des biologistes car sa surexpression conduit à la transformation maligne de cellules en culture, à une cancérisation avec changements morphologiques, croissance anarchique, détachement du support de croissance et induction de tumeurs chez la souris *nude*. Ce facteur, eIF4E est d'ailleurs le seul capable de se fixer sur la coiffe de l'ARN, une 5-méthyl-guanine inversée, considérée comme le point d'entrée du complexe de début de la traduction. La surexpression du gène codant pour ce facteur améliore en particulier la traduction de nombreux ARN messagers comme ceux qui codent pour la cycline D1 [9] ou l'ornithine aminotransférase [10]. Une revue récente [11] détaille le rôle du facteur eIF4E. Sa séquestration par un inhibiteur 4E-BP1/PHAS est inversée par phosphorylation de ce dernier sous l'effet de l'insuline et d'autres facteurs de croissance.

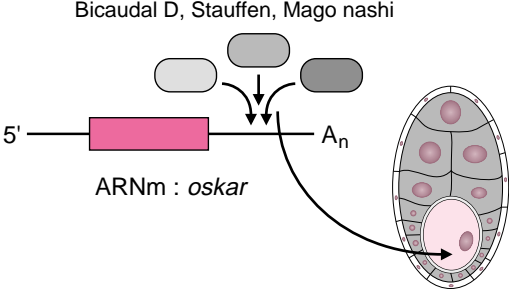
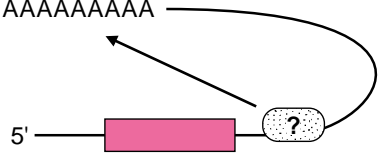
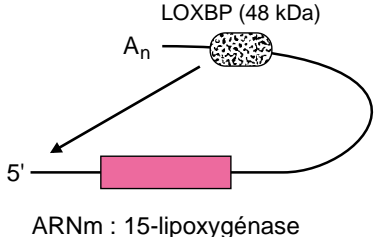
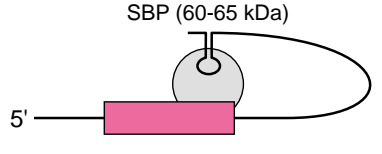
Les répresseurs spécifiques et leur action en 5' sur la mise en route de la traduction

Ces facteurs « généraux » tels que eIF4E ou encore eIF2, qui interviennent sans aucun doute dans la synthèse de presque toutes les protéines, sont secondés par des facteurs protéiques à action spécifique (Tableau II). La fixation et le glissement (*scanning*) du ribosome 43S sur la région 5' non traduite peuvent en effet être modulés par des interactions entre des séquences de réponse et des facteurs protéiques à activité régulatrice.

Ce sont généralement des facteurs répresseurs, dont le plus étudié est une protéine qui se fixe à un élément de réponse, l'IRE (pour *iron response element*), présent dans une structure secondaire de la région 5' non traduite du transcrit codant pour la ferritine. Ce répresseur, le facteur IRP-1 (*iron responsive protein-1*), une protéine de 100 kDa, a été caractérisé; il présente un degré d'analogie élevé avec une enzyme mitochondriale, l'aconitase (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1145*). En présence de fer, le répresseur IRP se détache, libère la structure secondaire munie de l'élément de réponse IRE et permet la mise en route de la traduction. L'aminolévulinate synthase, première enzyme de la chaîne

Tableau I

MÉCANISMES DE RÉGULATION LIÉS AUX RÉGIONS 3' NON TRADUITES :
LOCALISATION ET RÉGULATION DE LA TRADUCTION
(MISE EN ROUTE ET ÉLONGATION)

ARN messenger	Déterminants [références]
<p>A • Localisation intracellulaire des ARNm</p> <p>Bicaudal D, Stauffen, Mago nashi</p>  <p>5' — [pink box] — A_n</p> <p>ARNm : <i>oskar</i></p>	<p><i>Cis</i> : une séquence de réponse de 1 kb</p> <p><i>Trans</i> : au moins trois facteurs protéiques tels que Bicaudal D, Stauffen et Mago nashi [4-7, 27]</p>
<p>B • Blocage du début de la traduction dépendant de la taille de la queue poly(A)</p>  <p>AAAAAAAAA</p> <p>5' — [pink box] — A_n</p> <p>ARNm : <i>fem-3</i></p>	<p><i>Cis</i> : une séquence au centre de la région 3' non traduite (UCUUGU) impliquée aussi bien dans la traduction que dans la stabilisation du messager</p> <p><i>Trans</i> : un facteur inconnu [24]</p>
<p>C • Blocage du début de la traduction indépendant de la taille de la queue poly(A)</p>  <p>LOXBP (48 kDa)</p> <p>A_n</p> <p>5' — [pink box] — A_n</p> <p>ARNm : 15-lipoxygénase</p>	<p><i>Cis</i> : une séquence de réponse répétitive</p> <p><i>Trans</i> : un facteur de 48 kDa (LOXBP, <i>lipoxygenase binding protein</i>) [25]</p>
<p>D • Régulation de l'élongation</p>  <p>SBP (60-65 kDa)</p> <p>A_n</p> <p>5' — [pink box] — A_n</p> <p>ARNm : glutathion peroxidase</p>	<p><i>Cis</i> : structure secondaire en épingle à cheveux (élément <i>Secis</i> ou <i>selenium incorporation signal</i>)</p> <p><i>Trans</i> : le facteur d'élongation SBP (<i>Secis binding protein</i>) [31, 46]</p>

interviennent dans la répression traductionnelle : (1) le motif de reconnaissance porté par une structure secondaire ; (2) une ou plusieurs protéines se fixant en *trans* et (3) la distance entre l'élément de réponse et la coiffe. En ce qui concerne le transcrit qui code pour la ferritine, une structure en tige et boucle a été caractérisée à une distance de 40 nucléotides de la coiffe, distance nécessaire pour permettre une régulation optimale par le fer. On sait maintenant que ces trois éléments-clés interviennent dans la régulation post-transcriptionnelle de beaucoup d'autres ARN messagers ; ils fonctionnent notamment lors du développement et de la maturation des ovocytes et des spermatocytes.

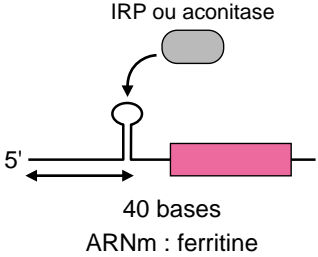
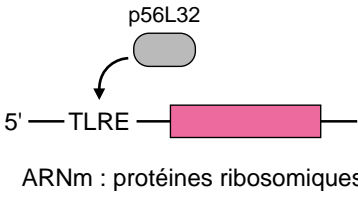
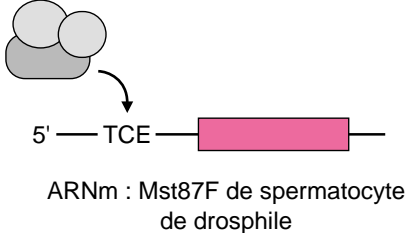
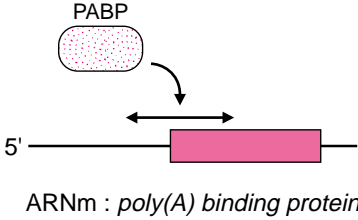
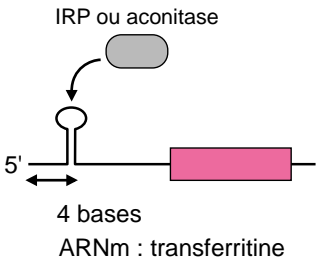
Ces trois éléments apparaissent, par exemple, dans la répression post-transcriptionnelle de la traduction des ARN codant pour les protéines ribosomiques d'ovocyte de xénope ou de drosophile. Malgré l'abondance relative de ce type d'ARN messager, son niveau de traduction est faible [15]. La répression traductionnelle est hautement spécifique ; en effet, la plupart des autres ARN messagers sont traduits de façon active lors des premières étapes de l'embryogenèse. Les ARN messagers des protéines ribosomiques présentent des particularités structurales communes : ils débutent tous par une cytosine au niveau de la coiffe, suivie par une séquence caractéristique de 7 à 13 pyrimidines, la séquence TLRE (pour *translational response element*) [16]. L'insertion expérimentale de séquences supplémentaires entre la coiffe et la série de pyrimidines abolit complètement la régulation négative de cette région 5' non traduite, ce qui montre l'importance de la distance entre la structure secondaire et la coiffe. La fusion entre la région 5' non traduite provenant de l'ARN messager de la β -actine et la séquence codante de l'ARN messager de la protéine ribosomique L32 de xénope produit le même effet. Des expériences de retard sur gel avec des sondes d'ARN radiomarquées couvrant la région non traduite, suivi de pontage par rayons ultraviolets, ont permis de montrer l'interaction d'une série de facteurs protéiques tels que p56L32 avec la séquence polypyrimidique

de synthèse de l'hème, et l'aconitase mitochondriale elle-même sont deux protéines réglées selon le même principe (Tableau II, A) [12-14].

L'étude approfondie de ce paradigme de la régulation post-transcriptionnelle a permis de mettre en évidence trois éléments-clés qui

Tableau II

MÉCANISMES DE RÉGULATION LIÉS AUX RÉGIONS NON TRADUITES :
RÉGULATION DE LA MISE EN ROUTE DE LA TRADUCTION

ARN messenger	Déterminants [références]
<p>A • Blocage du début de la traduction</p>  <p>IRP ou aconitase</p> <p>5' ← 40 bases ARNm : ferritine</p>  <p>p56L32</p> <p>5' — TLRE — ARNm : protéines ribosomiques</p>  <p>5' — TCE — ARNm : Mst87F de spermatocyte de drosophile</p>  <p>PABP</p> <p>5' — ARNm : poly(A) binding protein</p>	<p><i>Cis</i> : une structure secondaire située à 40 bases de la coiffe (IRE ou <i>iron responsive element</i>)</p> <p><i>Trans</i> : une protéine de 100 kDa appelée IRP-1 (<i>iron responsive protein-1</i>) ou aconitase [12, 13, 14]</p> <p><i>Cis</i> : une séquence de 7 à 13 pyrimidines (la séquence TLRE ou <i>translational response element</i>)</p> <p><i>Trans</i> : la protéine p56L32 inhibe la traduction de la protéine ribosomique L32 [15, 16, 17]</p> <p><i>Cis</i> : l'élément de réponse TCE (<i>translational response element</i>)</p> <p><i>Trans</i> : un complexe multiprotéique responsable du contrôle temporel de la traduction [18]</p> <p><i>Cis</i> : une séquence de réponse qui couvre l'4AUG de 112 bases (levure) et 70 bases (homme)</p> <p><i>Trans</i> : la PABP inhibe sa propre traduction (rétrocontrôle négatif) [19]</p>
<p>B • Stimulation du début de la traduction</p>  <p>IRP ou aconitase</p> <p>5' ← 4 bases ARNm : transferritine</p>	<p><i>Cis</i> : une structure secondaire de type IRE et la séquence flanquante en 3' de cette structure</p> <p><i>Trans</i> : l'IRP-1 [23]</p>

[17] responsable de la répression traductionnelle de la protéine ribosomique L32 (Tableau II, A).

Il existe toutefois des exceptions : aucune structure secondaire n'a pu être mise en évidence sur les transcrits qui codent pour Mst87F, protéine structurale du flagelle des spermatozytes de drosophile. La traduction de cette protéine est étroitement réglée par l'interaction d'éléments de réponse TCE (pour *translational control element*) avec un complexe multiprotéique. Cet élément de réponse est capable d'imposer au transcrit un contrôle temporel : les ARN messagers qui correspondent à cette famille de protéines des spermatozytes sont stockés sous une forme polyadénylée, mais non traduite. La traduction ne surviendra que trois jours plus tard, après l'allongement de la séquence poly(A). Comme pour le transcrit de la ferritine, la distance entre l'élément de réponse TCE et la coiffe est primordiale. En effet, en déplaçant l'élément TCE de sa position physiologique (à 28 nucléotides de la coiffe) à 54 bases de la coiffe, ces ARN échappent au contrôle temporel et sont traduits immédiatement après leur transcription (Tableau II, A) [18].

La distance entre la coiffe et le site de fixation de la protéine régulatrice est particulièrement élevée dans les ARN où le répresseur n'est autre que le produit protéique du transcrit lui-même. La synthèse de la PABP (*poly(A) binding protein*), protéine se fixant sur la séquence poly(A) des ARN messagers est justement réglée au niveau de la traduction. Cet ARN messenger est contrôlé par des motifs riches en A dans la région 5' non traduite, séquence à laquelle la protéine PABP elle-même se lie avec une forte affinité [19]. Cela a été observé notamment quand la protéine est synthétisée en excès par rapport à la disponibilité du site de fixation naturel, la séquence poly(A) bloquant alors spécifiquement la traduction. L'inhibition cesse, lorsque le nombre d'ARN messagers polyadénylés augmente ou lorsque la longueur des chaînes poly(A) existantes augmente. Le site de fixation de la protéine PABP couvre le codon AUG de mise en route de la traduction, séquence de 112 bases pour la protéine PABP de levure et de 70 bases pour le transcrit humain

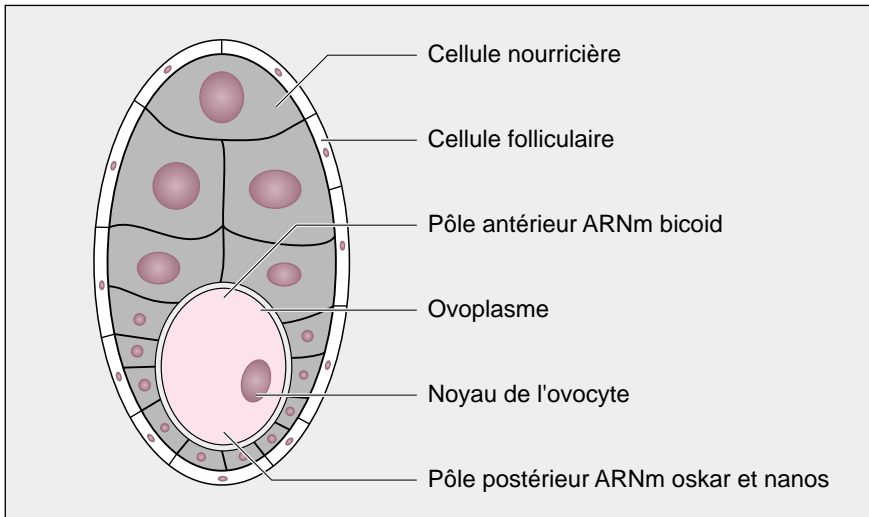


Figure 4. **Localisation des ARN messagers maternels d'ovocyte de drosophile.** Chez la *Drosophila*, les ARN messagers proviennent des cellules nourricières et migrent à travers des ponts cytoplasmiques vers l'ovoplasme antérieur. L'ARN messenger bicoid est traduit au pôle antérieur alors que les transcrits oskar et nanos continuent de se diriger vers le pôle postérieur où ils sont traduits.

codant pour la même protéine. Un mécanisme d'autorégulation semblable a été mis en évidence pour la traduction de l'ARN de la dihydrofolate réductase [20], de la protéine p53 [21] ou de la thymidilate synthétase [22]. Dans ce dernier cas la protéine se fixe à 94 bases de la coiffe (Tableau II, A).

La notion de distance entre la coiffe et le site de fixation devient particulièrement évidente à la lecture des travaux de Cox *et al.* (San Antonio, TX, USA) [23] consacrés à l'étude de l'interaction entre le répresseur IRP-1 et la région 5' non traduite de l'ARN messenger codant pour la transferrine humaine. Ce transcrit présente une structure secondaire, avec un élément de réponse de type IRE placé extrêmement près, à quatre bases, du site de mise en route de la transcription. Une telle structure secondaire, même moyennement stable, devait logiquement inhiber la traduction car, selon Kozak, une structure secondaire est d'autant plus inhibitrice qu'elle se trouve près de la coiffe. Or les auteurs observent au contraire une stimulation de la traduction qu'ils expliquent par une interaction entre le répresseur et la séquence flanquante en 3', apparemment à même de « casser » la structure secondaire tout en facilitant le glissement du ribosome 40S. Il s'agirait là d'un premier exemple de

régulation positive de l'expression d'un ARN messenger eucaryote un peu à l'image de la protéine de bactériophage com qui se fixe spécifiquement en 3' d'une structure secondaire du transcrit *mom* tout en provoquant une augmentation de la traduction. Les protéines se fixant en 5' n'agissent donc pas toujours comme des répresseurs (Tableau II, B).

Les répresseurs de la traduction en 3'

La traduction de toute une série d'ARN messagers est bloquée par des répresseurs qui se fixent en 3'. La mutation des séquences de réponse est suffisante pour annuler cet effet inhibiteur. Ce type de régulation contrôle l'expression de l'ARN messenger *fem-3* dont le produit protéique est responsable de la féminisation de *Caenorhabditis elegans* [24]; il contrôle aussi la synthèse des protéines hunchback et bicoid de drosophile qui présentent toutes les deux des séquences de réponse au peptide régulateur nanos NRE (*nanos responsive element*) [5, 7]. Ces mécanismes tendent à provoquer une inhibition temporaire de la traduction. Ce type de régulation négative par les régions 3' non traduites peut s'exercer de deux façons différentes. (1) Dans la mesure où la séquence poly(A) est capable de stimuler la traduction,

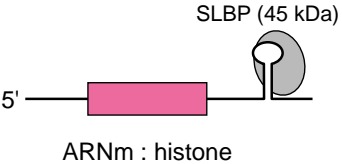
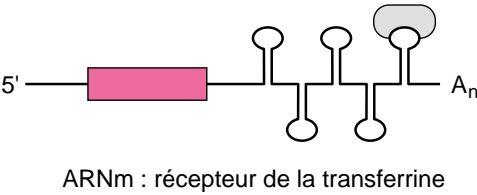
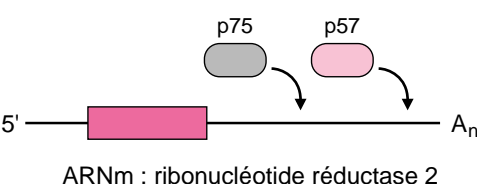
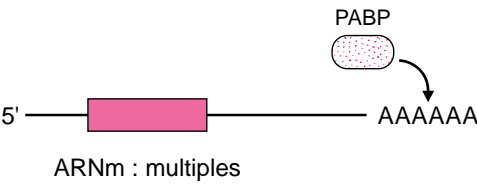
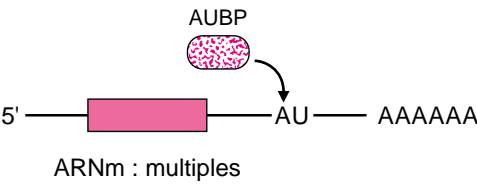
certain éléments de régulation peuvent intervenir en favorisant le raccourcissement de la séquence poly(A) : ainsi, la répression de la traduction de *fem-3* [24] ou de *bicoid* a été attribuée à une diminution de la longueur de la séquence poly(A). En effet, l'ARN messenger de *fem-3* porte normalement une séquence poly(A) de 150 résidus, et une réduction *in vitro* à 50 nucléotides bloque la traduction (Tableau I, B). Une telle séquence poly(A) d'une taille inférieure à 50 résidus anéantit alors le contact entre la partie 3' de l'ARN messenger et la région 5' non traduite munie de la coiffe. Le recyclage efficace des grandes sous-unités ribosomiques en direction de la région 5' non traduite qui permet normalement de démarrer la nouvelle traduction se réalise alors avec une efficacité moindre. (2) La répression de la traduction peut s'exercer indépendamment de la taille de la séquence poly(A). C'est notamment le cas de l'ARN messenger de la 15-lipoxygénase, protéine synthétisée par des érythrocytes mûrs. Cet ARN messenger est transcrit dans la moelle osseuse par des cellules précurseurs puis il reste stocké dans un état non traduit jusqu'à la maturation des réticulocytes en érythrocytes, en particulier lors des phases terminales de l'érythropoïèse. L'inhibition de la traduction jusqu'à ce stade tardif de l'érythropoïèse est réalisée par une protéine de 48 kDa, la LOXBP (pour *lipoxygenase binding protein*) (Tableau I, C) [25].

Au cours de la spermatogenèse, par analogie avec les événements réglant l'ovogenèse, le contrôle de l'expression des gènes se fait également à l'étape de la traduction. Par exemple, les ARN messagers qui codent pour la protamine sont stockés dans le cytoplasme sous forme non traduite, pendant sept jours avant leur traduction. Les régions 3' non traduites des ARN messagers de la protamine-1 et de la protamine-2 possèdent des séquences de réponse de 62 nucléotides nécessaires et suffisantes pour réaliser ce contrôle temporel. Ce type de séquence interagit avec une phosphoprotéine de 18 kDa jouant le rôle de répresseur [26].

Un mécanisme semblable est impliqué dans la traduction de la protéine

Tableau III

MÉCANISMES DE RÉGULATION LIÉS AUX RÉGIONS NON TRADUITES :
RÉGULATION DE LA STABILITÉ

ARN messenger	Déterminants [références]
<p>A • Régulation de la stabilité des ARNm sans queue poly(A)</p>  <p>ARNm : histone</p>	<p><i>Cis</i> : structure en tige et boucle et région en 3' de cette structure</p> <p><i>Trans</i> : une ou deux protéines telles que le facteur SLBP (<i>stem loop binding protein</i>)</p>
<p>B • Régulation de la stabilité des ARNm polyadénylés</p>  <p>ARNm : récepteur de la transferrine</p>	<p><i>Cis</i> : série de 5 structures secondaires de type IRE</p> <p><i>Trans</i> : l'IRP-1 capable de protéger un site de coupure par endonucléase [34]</p>
 <p>ARNm : ribonucléotide réductase 2</p>	<p><i>Cis</i> : des sites permettant la liaison spécifique de deux protéines</p> <p><i>Trans</i> : un facteur stabilisateur de 75 kDa et un facteur déstabilisateur de 57 kDa [36 - 38]</p>
<p>C • Régulation de la stabilité par la <i>poly(A) binding protein</i></p>  <p>ARNm : multiples</p>	<p><i>Cis</i> : queue poly(A)</p> <p><i>Trans</i> : protéines liées à la queue (<i>poly(A) binding protein</i>) [35, 40]</p>
<p>D • Régulation générale de la stabilité par séquences riches en A et U</p>  <p>ARNm : multiples</p>	<p><i>Cis</i> : les séquences riches en A et U (UAUUUAAU)</p> <p><i>Trans</i> : protéines liées à la séquence riche en A et U (<i>AU binding protein</i>) [28, 41]</p>

Oskar quand elle est correctement localisée (*voir plus haut*). La synthèse de cette protéine est contrôlée négativement par un facteur susceptible de se lier en 3' de l'ARN messenger et d'interagir avec une séquence *cis* (BRE, pour *Bruno response element*). Le facteur régulateur qui réalise cette répression traductionnelle, la protéine Bruno d'origine ovarienne, inhibe la traduction de *osk* avant que cet ARN messenger n'ait atteint le compartiment cytoplasmique compatible avec son rôle physiologique. L'introduction de mutations ponctuelles dans la région 3' non traduite de *osk* anéantit l'interaction avec Bruno et conduit à une activation de la traduction indépendante de la localisation cytoplasmique [27]. Les motifs riches en A et U (UUAUUUAU) sont généralement considérés comme des éléments d'instabilité susceptibles de favoriser la dégradation d'un ARN messenger porteur d'une ou de plusieurs copies de cette séquence dans sa région 3' non traduite. Caput *et al.* [28] ont montré l'existence de ces séquences au niveau des régions 3' non traduites de nombreuses cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire (*voir plus bas*); ces séquences peuvent également inhiber la mise en route de la traduction. En effet, dans le système xénope, des ARN messagers chimériques contenant la séquence riche en A et U de l'ARN messenger d'INF- β (interféron- β) sont 100 fois moins bien traduits qu'un ARN dépourvu de ces séquences, la stabilité de l'ARN messenger ne changeant pas [29]. L'ARN messenger du TNF α (*tumor necrosis factor α*) est un autre exemple d'ARN messenger contenant des séquences riches en A et U qui freinent la traduction dans les macrophages non activés. Lorsque ces cellules sont stimulées par des lipopolysaccharides, la traduction de l'ARN messenger n'est plus réprimée et l'on observe une synthèse importante de TNF [30]. Les régions 3' non traduites jouent, décidément, un rôle particulièrement important dans la régulation des événements post-transcriptionnels. Leurs effets ne se limitent pas uniquement à la mise en route de la traduction d'un ARN messenger mais vont bien au-delà : une autre caractéristique remarquable des régions 3'

non traduites est le pouvoir de « recodage » de certains transcrits et donc une intervention sur l'étape d'élongation. L'exemple type, décrit par Struchler-Pierrat [31], est l'incorporation de la sélénocystéine dans les sélénoprotéines telles que la glutathion peroxidase, dirigée en *cis* par l'élément de réponse SECIS (pour *selenocysteine incorporation signal*) (Tableau I, D).

Stabilité et dégradation des ARNm

L'étude des œufs d'invertébrés a permis d'obtenir les premiers indices d'un mode de régulation de l'expression des gènes ne correspondant pas aux mécanismes transcriptionnels décrits. Par exemple, les ribosomes des œufs d'oursin ne synthétisent que très peu de protéines avant la fécondation, événement qui déclenche une forte traduction mesurable par l'incorporation d'acides aminés, mais sans qu'aucune néosynthèse d'ARN messenger ne soit détectée; cela permet de conclure que ces œufs contiennent des ARN messagers préexistants, synthétisés lors des étapes préméiotiques.

Nous savons maintenant que les éléments qui permettent la stabilisation des ARN messagers sont à nouveau les régions 3' non traduites qui peuvent affecter cette stabilité de différentes façons. Pour compliquer les choses, les mêmes séquences ou structures peuvent souvent être responsables, non seulement de la régulation de la traduction mais également de la stabilité de l'ARN messenger.

Les ARN messagers des bactéries sont très instables avec une demi-vie d'environ trois minutes. Ainsi, la bactérie devient capable d'ajuster rapidement l'expression de ses gènes à des modifications de l'environnement. La plupart des ARN messagers des cellules eucaryotes sont nettement plus stables et cette stabilité est contrôlée de façon précise grâce à l'intervention de facteurs protéiques protecteurs. Au-delà des facteurs protéiques, dans certains transcrits, la région 3' non traduite doit présenter une structure secondaire particulière, afin d'intervenir activement dans la stabilité de l'ARN messenger.

Les ARN messagers des histones

Ce sont d'abord les ARN messagers qui ne sont pas polyadénylés, tels que les transcrits des histones nécessaires à la néosynthèse de la chromatine lors de la division cellulaire, qui présentent de telles structures secondaires. La demi-vie de ces ARN messagers est réglée par l'interaction d'une protéine spécifique qui agit dans la région 3' non traduite avec une structure secondaire caractéristique et commune à tous les ARN messagers d'histones. En effet, ces ARN messagers ont une demi-vie d'environ une heure pendant la phase S du cycle cellulaire, c'est-à-dire lorsque les histones sont nécessaires. A la fin de la phase S, la demi-vie de l'ARN messenger chute à environ 12 minutes et les transcrits deviennent très instables. L'élément *cis* responsable de cette régulation est formé d'une boucle de 4 nucléotides et d'une tige de 6 nucléotides. En 3' de cette boucle, se situe une séquence de 10 à 15 nucléotides riches en purines. L'équipe de Marzluff (Chapel Hill, NC, USA) [32] a émis l'hypothèse qu'un facteur stabilisateur de 45 kDa qui agit en *trans*, le SLBP (pour *stem-loop binding protein*), faisant partie des polyribosomes, protégerait les ARN messagers d'histones contre la dégradation par les exonucléases. Récemment, ils ont complété ces études en suggérant que les 26 nucléotides en 3' de la structure sont impliqués dans la formation d'une structure ternaire [33] (Tableau III, A).

L'ARN messenger du récepteur de la transferrine

Le transcrit qui code pour le récepteur de la transferrine est polyadénylé, mais sa régulation se fait indépendamment de la taille de la séquence poly(A). La région 3' non traduite du transcrit renferme une série de cinq structures, de type élément de réponse IRE, analogues à l'élément de réponse réglant la mise en route de la traduction du transcrit de la ferritine. Ces éléments de réponse interagissent avec une protéine, le répresseur IRP ou aconitase, et cette fixation augmente de 20 à 30 fois la stabilité de l'ARN messenger. Un site spécifique de clivage par des endonucléases a pu être mis en évidence entre le

deuxième et le troisième élément de réponse, ce site est précisément protégé par le répresseur IRP. Le fer se lie à l'IRP qui se détache alors de sa séquence de réponse et l'ARN messenger est dégradé [34]. Des facteurs protecteurs semblables efficaces contre les endonucléases ont également été mis en évidence pour l'ARN messenger codant pour l'Xlhbox-2 de xénope et pour l'ARN messenger codant pour l'IGF-II (pour *insulin-like growth factor-II*) (Tableau III, B) [35].

La ribonucléotide réductase

La ribonucléotide réductase est composée de deux sous-unités R1 et R2 qui approvisionnent la cellule en désoxyribonucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN. L'ARN messenger qui code pour la petite sous-unité (R2) est stabilisé par une protéine de 75 kDa dont la synthèse est induite par le traitement de cellules BALB/c3T3 par le TGF- β 1. Cette protéine protège les ARN messagers de R2 contre une dégradation par les endonucléases tout en interagissant avec une séquence de 83 nucléotides située dans la région 3' non traduite [36]. La régulation de cet ARN messenger se distingue par deux autres facteurs p45 et p57 capables de se lier respectivement aux ARN messagers de R1 et R2. Il s'agit de deux facteurs « déstabilisateurs », qu'un traitement par des esters de phorbol permet de déplacer, tout en stabilisant les deux types d'ARN messagers [37, 38] (Tableau III, B).

L'ARN messenger de la vitellogénine

Certains ARN messagers sont très stables, comme celui qui code pour la vitellogénine. Cet ARN messenger présente une demi-vie de 500 heures en présence d'oestradiol, demi-vie qui est diminuée à 16 heures lorsque le milieu est dépourvu d'hormone stabilisatrice. Dodson et Shapiro [39] ont caractérisé deux facteurs protéiques inductibles par les hormones stéroïdes qui protègent l'ARN messenger contre une dégradation précoce. Ces facteurs ont une taille de 71 et 141 kDa et ils sont susceptibles de se fixer sur les régions 3' non traduites des ARN messagers, permettant une stabilisation spectaculaire de ces ARN messagers.

Polyadénylation

Certaines séquences de la région 3' non traduite sont probablement capables de jouer un rôle double: ces séquences agissent sur la mise en route de la traduction et modifient, en même temps, la taille de la séquence poly(A). Les séquences *cis* responsables sont d'une part, la séquence hexanucléotidique AAUAAA qui fait fonction de signal de polyadénylation nucléaire, et d'autre part, une deuxième séquence riche en U, le CPE (pour *cytoplasmic polyadenylation element*) ou ACE (pour *adenylation control element*). Ces séquences interagissent avec un ensemble de protéines (CPSF pour *cleavage and poly(A) factor* et CPEB pour *CPE binding protein*), véritables co-facteurs de la poly(A) polymérase. La stabilité des ARN messagers est diminuée si des protéines régulatrices inhibent cette néopolyadénylation. Pour l'ARN messager de la 15-lipoxygénase par exemple, la fixation de la LOXBP produit alors un effet double: d'une part, la mise en route de la traduction se voit bloquée (*voir plus haut*), et d'autre part, la polyadénylation peut être inhibée si un tel répresseur bloque un site CPE riche en U ou un site hexanucléotidique AAUAAA [25].

La PABP, *poly(A) binding protein*

La protéine fixant la séquence poly(A), la PABP (pour *poly(A) binding protein*), interagit non seulement avec son propre ARN messager en autoréglant sa traduction (*voir plus haut*), mais aussi et surtout avec la séquence poly(A) en protégeant les ARN messagers polyadénylés de la cellule contre une dégradation par les exonucléases. Des expériences de traduction *in vitro* ont montré que le transcrite de la β -globine, dont la demi-vie est de 60 minutes en présence de la protéine PABP, est rapidement dégradé après incubation avec des polysomes dépourvus de cette protéine. Si l'on ajoute au milieu réactionnel de la protéine PABP purifiée, la stabilité du transcrite est restaurée. Ainsi selon Ross (Madison, WI, USA) [35], la protéine PABP forme avec la séquence poly(A), un complexe protecteur contre une dégradation rapide. En revanche, chez la levure, une

approche par mutants a permis d'obtenir des résultats contradictoires: la protéine PABP semble en effet être capable de réduire la taille de la séquence poly(A); ces contradictions n'ont pas trouvé d'explication satisfaisante (*Tableau III, C*) [40].

Les éléments riches en A et U

Après un traitement par les facteurs de croissance, diverses cellules expriment une série de gènes appelés *early response genes* qui jouent un rôle au cours de la croissance cellulaire et de la différenciation. Les cas les plus étudiés, sont ceux des proto-oncogènes *c-Fos* et *c-Myc* et du gène qui code pour la cytokine GM-CSF. La dégradation de leurs ARN messagers est contrôlée par des séquences en 3' non traduites. La création de plasmides recombinants, a permis de montrer que la région 3' non traduite rend instable un ARN messager hybride β -globine-*Fos*. Cette déstabilisation est en réalité due à un motif particulier, le motif riche en A et U (ARE pour *AU rich element*). En effet, l'insertion d'un motif riche en A et U dans la région 3' non traduite du transcrite particulièrement stable de la β -globine, par des techniques de génie génétique, diminue de façon spectaculaire la durée de vie de cet ARN messager. Ces motifs riches en A et U sont essentiellement constitués du motif pentamérique AUUUA entouré de diverses répétitions de A et de U [28].

De nombreux complexes protéiques possédant la capacité de se fixer au niveau des motifs riches en A et U ont été mis en évidence. Une seule protéine fixatrice, l'AUF1 (*AU factor 1*), a pu être isolée pour l'instant. L'action de ces protéines reste mal comprise: la protéine fixatrice AUF1 induit une déstabilisation *in vitro*, mais la synthèse d'autres protéines à affinité forte pour les régions riches en A et U est corrélée à une stabilisation de l'ARN messager (*Tableau III, D*) [41].

Pathologie moléculaire et dysfonctionnement des régions non traduites

L'interaction entre les régions non traduites et les protéines à effet *trans* joue un rôle primordial dans divers aspects de la régulation post-

transcriptionnelle de l'expression des gènes. Tout changement dans la séquence génique, correspondant à de futurs exons non traduits en 5' ou en 3', que se soit par mutation, insertion ou translocation, peut entraîner des modifications à l'origine d'un dérèglement de l'expression de ces gènes à l'une ou l'autre des étapes post-transcriptionnelles. Dans la littérature, ont été décrites différentes modifications génétiques des régions non traduites et on a montré pour certaines l'effet sur la mise en route de la traduction ou sur la stabilité des ARN messagers.

L'étude de maladies telles que celle du chromosome X fragile, cause fréquente de retards mentaux, montre l'importance des régions 5' non traduites ainsi que des protéines contrôlant le devenir des ARN messagers. En effet, cette maladie est due en partie à une insertion d'une séquence supplémentaire de 230 répétitions du motif CGG dans la région 5' non traduite de l'ARN messager codant pour la protéine FMR (pour *fragile X mental retardation*). Il est certain que cette insertion de CG dans la région 5' non traduite entraîne parallèlement une augmentation du repliement de l'ARN messager et on ne peut exclure que cet ARN messager soit inefficace au niveau post-transcriptionnel [42]*. Les patients atteints du lymphome de Burkitt présentent tous une translocation qui implique la région 5' non traduite du transcrite codant pour *c-Myc*. Des travaux récents [43] ont montré que le premier exon de cet ARN messager qui intègre la région non traduite, joue un rôle inhibiteur au niveau de la traduction. Après translocation, une partie de ce premier exon de la région 5' non traduite disparaît avec son effet inhibiteur. Le rôle de répression de la traduction dû à ce premier exon a, par ailleurs, pu être vérifié par microinjection de transcrits *c-Myc* dans des ovocytes de xénope. La région 5' non traduite de *c-Myc* exprimée chez la souris contient ainsi un domaine de 240 b capable de conférer ce blocage traduction-

* Il est maintenant bien établi (m/s n° 6, vol. 7, p. 637) que l'expansion de CGG dans l'X fragile agit au niveau transcriptionnel en bloquant l'expression de FMR... et peut-être d'autres gènes [48].

nel. La traduction de l'oncogène *c-MYC* est également considérablement accrue dans les lymphocytes B de patients atteints du syndrome de Bloom, l'ARN messager correspondant ne présentant pas de translocation dans sa région 5' non traduite. Les auteurs ont déjà émis l'hypothèse de mutations ponctuelles dans la région 5' responsables d'une inhibition moindre de la traduction. L'existence de facteurs protéiques agissant en *trans* comparables aux répresseurs IRP est également possible.

On a montré, chez les membres d'une famille atteinte d'hyperferritinémie dominante et de cataracte, que l'interaction entre le répresseur IRP et l'élément de réponse IRE pouvait aussi être perturbée. Ces patients présentent une mutation de l'élément de réponse IRE entraînant un changement A-G dans la séquence de réponse CAGUGU. Cette mutation abolit l'interaction entre IRE et IRP. Il s'ensuit une surproduction de ferritine, peu réglée dans des cellules lymphoblastoïdes en culture provenant de ces patients. Cette mutation entraîne donc la surproduction de ferritine, rendue responsable de l'hyperferritinémie et de la cataracte chez ces patients (*m/s n° 3, vol. 12, p. 400*) [44].

De telles modifications ne se limitent pas uniquement aux régions 5' non traduites la région 3' non traduite pouvant également subir des translocations ou insertions, notamment la translocation t(11;14) (q13; 32) qui provoque des tumeurs de type lymphoïde. Cette translocation détruit en particulier la région 3' non traduite de l'ARN messager codant pour la protéine PRAD-1 (pour *parathyroid adenoma-1*) [30]. Il en va de même pour la dystrophie myotonique qui a été rapportée à une répétition de 50 motifs CTG dans la région 3' non traduite d'un ARN messager codant pour une protéine kinase [45]. Connaissant le rôle particulièrement important des régions non traduites dans le transport, la localisation, la stabilisation et la dégradation de ces ARN messagers, ces éléments doivent se trouver obligatoirement modifiés [47].

Les facteurs « généraux » de la traduction peuvent également jouer un rôle dans le développement de cer-

tains cancers, comme cela a été évoqué dans la revue de Gingras et Donzé [11].

En conclusion

Depuis le début des années 1980, le domaine de la régulation de la traduction a connu un essor spectaculaire avec la découverte de séquences potentiellement régulatrices dans les régions 5' et 3' non traduites, et de facteurs agissant en *trans*. La plupart des mécanismes reposent sur une interaction entre les protéines jouant des rôles répresseurs ou activateurs et les régions non traduites structurées. Fait marquant, les mêmes séquences ou structures secondaires jouent des rôles multiples en réglant non seulement la traduction, mais en contrôlant aussi la stabilité, le transport et la localisation des ARN messagers. Le dysfonctionnement de certaines régions non traduites peut être à l'origine de maladies telles que l'hyperferritinémie et la cataracte. A l'avenir, afin de mieux comprendre les mécanismes de régulation de la traduction et de proposer des stratégies thérapeutiques nouvelles, il faudra démêler les mécanismes de l'interaction entre les régions 5' et 3' non traduites, entre la séquence poly(A) et la coiffe. Quels sont les facteurs protéiques impliqués dans cette interaction? La localisation des ARN messagers est sans doute liée à leur traductibilité. Dès lors, la question devient: quels sont les facteurs protéiques du cytoplasme et/ou du cytosquelette avec lesquels interagissent ces régions non traduites? La découverte de nouvelles protéines cytoplasmiques impliquées dans ces mécanismes ira donc de pair avec une dissection fine des informations codées que renferment les régions non traduites. Ces découvertes permettront, dans un avenir proche, une meilleure compréhension des contrôles post-transcriptionnels. La découverte des gènes correspondants, couplée à la disponibilité de modèles de souris transgéniques permettra alors de déchiffrer le message caché des régions non traduites ■

TIRÉS À PART

M. Diederich.

Remerciements

L'auteur tient à remercier A.M. Batt et G. Siest pour la lecture de cet article ainsi que pour leurs conseils avisés. Les travaux de recherche ont été subventionnés en partie par l'ARC (1990-1996), par la Ligue pour la Recherche contre le Cancer, Comité de Meurthe et Moselle et Comité de Moselle (1991-1996) et par la Fondation de Recherche Cancer et Sang (1994-1997, Luxembourg).

RÉFÉRENCES

1. Sonenberg N. mRNA translation: influence of the 5' and 3' untranslated regions. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 310-5.
2. Kozak M. Determinants of translational fidelity and efficiency in vertebrate mRNAs. *Biochimie* 1994; 76: 815-21.
3. Wickens M. In the beginning is the end: regulation of poly(A) addition and removal during early development. *Trends Biol Sci* 1990; 15: 320-4.
4. Singer RH. RNA zipcodes for cytoplasmic addresses. *Curr Biol* 1993; 3: 719-21.
5. Curtis D, Lehmann R, Zamore PD. Translational regulation in development. *Cell* 1995; 81: 171-8.
6. Rongo C, Gavis ER, Lehman R. Localization of oskar RNA regulates oskar translation and requires Oskar protein. *Development* 1995; 121: 2737-46.
7. Gavis ER, Lehmann R. Translational regulation of *nanos* by RNA localization. *Nature* 1994; 369: 315-8.
8. Hershey JWB. Translational control in mammalian cells. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 717-55.
9. Rosenwald IB, Lazaris-Karatzas A, Sonenberg N, Schmidt EV. Elevated levels of cyclin D1 protein in response to increased expression of eukaryotic initiation factor 4E. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 7358-63.
10. Fagan RJ, Lazaris-Karatzas A, Sonenberg N, Rozen R. Translational control of ornithine aminotransferase. Modulation by initiation factor eIF-4E. *J Biol Chem* 1991; 266: 16518-23.
11. Gingras AC, Donzé O. Régulation par l'insuline de l'initiation de la synthèse protéique. *Med Sci* 1995; 11: 866-72.
12. de Verneuil H, Ged C, Moreau-Gaudry F, Grandchamp B, Deybach JC, Nordmann Y. Les porphyries héréditaires: de la pathologie moléculaire à la thérapie génique. *Med Sci* 1995; 11: 873-8.
13. Rouault TA, Stout CD, Kaptain S, Harford JB, Klausner RD. Structural relationship between an iron-regulated RNA-binding protein (IRE-BP) and aconitase: functional implications. *Cell* 1991; 64: 881-3.

RÉFÉRENCES

14. Hentze MW. Translational regulation: versatile mechanisms for metabolic and developmental control. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7: 393-8.
15. Patel RC, Jacobs-Lorena M. *Cis*-acting sequences in the 5'-untranslated region of the ribosomal protein A1 mRNA mediate its translational regulation during early embryogenesis of *Drosophila*. *J Biol Chem* 1992; 267: 1159-64.
16. Levy S, Avni D, Hariharan N, Perry RP, Meyuhas O. Oligopyrimidine tract at the 5' end of mammalian ribosomal protein mRNAs is required for their translational control. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3319-23.
17. Severson WE, Mascolo PL, White MW. Lymphocyte p56L32 is a RNA/DNA-binding protein which interacts with conserved elements of the murine L32 ribosomal protein mRNA. *Eur J Biochem* 1995; 229: 426-32.
18. Schäfer M, Nayernia K, Engel W, Schäfer U. Translational control in spermatogenesis. *Dev Biol* 1995; 172: 344-52.
19. Wormington M, Searfoss AM, Hurney CA. Overexpression of poly(A) binding protein prevents maturation-specific deadenylation and translational inactivation in xenopus oocytes. *EMBO J* 1996; 15: 900-9.
20. Chu E, Takimoto CH, Voeller D, Grem JL, Allegra CJ. Specific binding of human dihydrofolate reductase protein to dihydrofolate reductase messenger RNA *in vitro*. *Biochemistry* 1993; 32: 4756-60.
21. Mosner J, Mummenbrauer T, Bauer C, Sczakiel G, Grosse F, Deppert W. Negative feedback regulation of wild-type p53 biosynthesis. *EMBO J* 1995; 14: 4442-9.
22. Chu E, Takechi T, Jones KL, Voeller DM, Copur SM, Maley GF, Maley F, Segal S, Allegra CJ. Thymidylate synthase binds to *c-myc* RNA in human colon cancer cells and *in vitro*. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 179-85.
23. Cox LA, Kennedy MC, Adrian GS. The 5'-untranslated region of human transferrin mRNA, which contains a putative iron-regulatory element, is bound by purified iron-regulatory protein in a sequence-specific manner. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 925-32.
24. Ahringer J, Kimble J. Control of the sperm-oocyte switch in *Caenorhabditis elegans* hermaphrodites by the *fem-3* 3' untranslated region. *Nature* 1991; 349: 346-8.
25. Ostareck-Lederer A, Ostareck DH, Standart N, Thiele BJ. Translation of 15-lipoxygenase mRNA is inhibited by a protein that binds to a repeated sequence in the 3' untranslated region. *EMBO J* 1994; 13: 1476-81.
26. Schumacher JM, Lee K, Edelhoff S, Brown RE. Spnr, a murine RNA-binding protein that is localized to cytoplasmic microtubules. *J Cell Biol* 1995; 129: 1023-32.
27. Kim-Ha J, Kerr K, Macdonald PM. Translational regulation of *oskar* mRNA by Bruno, an ovarian RNA-binding protein is essential. *Cell* 1995; 81: 403-12.
28. Caput D, Beutler B, Hartog K, Thayer R, Brown-Shimer, Cerami A. Identification of a common nucleotide sequence in the 3'-untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1670-4.
29. Kruys VI, Wathélet MG, Huez GA. Identification of a translational inhibitory element (TIE) in the 3' untranslated region of the human interferon- β mRNA. *Gene* 1988; 72: 191-200.
30. Kruys V, Huez G. Translational control of cytokine expression by 3' UA-rich sequences. *Biochimie* 1994; 76: 862-6.
31. Struchler-Pierrat C, Carbon P, Krol A. Sélénium, sélénoprotéines: une autre lecture du code génétique. *Med Sci* 1995; 11: 1081-8.
32. Pandey NB, Sun JH, Marzluff WF. Different complexes are formed on the 3' end of histone mRNA with nuclear and polyribosomal proteins. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 5653-9.
33. Williams AS, Marzluff WF. The sequence of the stem and flanking sequences at the 3' end of histone mRNA are critical determinants for the binding of the stem-loop binding protein. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 654-62.
34. Theil EC. Iron regulatory elements (IREs): a family of mRNA non-coding sequences. *Biochem J* 1994; 304: 1-11.
35. Ross J. mRNA stability in mammalian cells. *Microbiol Rev* 1995; 59: 423-50.
36. Amara FM, Chen FY, Wright JA. A novel transforming growth factor- β_1 responsive cytoplasmic *trans*-acting factor binds selectively to the 3'-untranslated region of mammalian ribonucleotide reductase R2 mRNA: role in message stability. *Nucleic Acids Res* 1993; 21: 4803-9.
37. Amara FM, Chen FY, Wright JA. Phorbol ester modulation of a novel cytoplasmic protein binding activity at the 3'-untranslated region of mammalian ribonucleotide reductase R2 mRNA and role in message stability. *J Biol Chem* 1994; 269: 6709-15.
38. Chen FY, Amara FM, Wright JA. Regulation of mammalian ribonucleotide reductase R1 mRNA stability is mediated by a ribonucleotide reductase R1 mRNA 3'-untranslated region *cis-trans* interaction through a protein kinase C-mediated pathway. *Biochem J* 1994; 302: 125-32.
39. Dodson RE, Shapiro DJ. An estrogen inducible protein binds specifically to a sequence in the 3' untranslated region of estrogen-stabilized vitellogenin mRNA. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 3130-8.
40. Caponigro G, Parker R. Multiple functions for the poly(A)-binding protein in mRNA decapping and deadenylation in yeast. *Genes Dev* 1995; 9: 2421-32.
41. Nakamaki T, Imamura J, Brewer G, Tsuruoka N, Koeffler P. Characterization of adenosine-uridine-rich RNA binding factors. *J Cell Physiol* 1995; 165: 484-92.
42. Price DK, Zhang F, Ashley CT, Warren ST. The chicken *FMRI* gene is highly conserved with a CTT 5'-untranslated repeat and encodes an RNA-binding protein. *Genomics* 1996; 31: 3-12.
43. West MJ, Sullivan NF, Willis AE. Translational upregulation by the *c-Myc* oncogene in Bloom's syndrome cell lines. *Oncogene* 1995; 11: 2511-24.
44. Beaumont C, Leneuve P, Devaux I, Scoazec JY, Berthier M, Loiseau MN, Grandchamp B, Bonneau D. Mutation in the iron-responsive element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia and cataract. *Nature Genet* 1995; 444-6.
45. Boucher CA, King SK, Carey N, Krahe R, Winchester CL, Rahman S, Creavin T, Meghji P, Bailey MES, Chartier FL, Brown SD, Siciliano MJ, Johnson KJ. A novel homeodomain-encoding gene is associated with a large CpG island interrupted by the myotonic dystrophy unstable (CTG) $_n$ repeat. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1919-25.
46. Hubert N, Walczak R, Carbon P, Krol A. A protein binds the selenocysteine insertion element in the 3'-UTR of mammalian selenoprotein mRNAs. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 464-9.
47. Gourdon G, Lia AS, Duros C, Junien C. Dystrophie myotonique de Steinert: un triplet qui n'a toujours pas livré son secret. *Med Sci* 1997; 13: 1123-30.
48. Sutcliffe JS, Nelson DL, Zhang F, Pietretti M, Caskey CT, Saxe D, Warren ST. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 397-400.

Summary

Role of untranslated regions in mRNA translation and stability

The biochemical life of mRNA migrating from the nucleus to the cytoplasm is controlled by numerous interactions with regulatory proteins. Most of those steps are under the control of the 5' and 3' untranslated regions interacting with specific regulatory proteins and directing transport, translation and stabilization of the mRNA. Similar to DNA, mRNA carry *cis*-acting sequences allowing the cell to respond to numerous endogenous *trans*-acting factors able to adapt translation of the message to different physiopathological situations. These regulatory elements could be compared to promoting and enhancing transcriptional sequences. The remaining question is: do mRNA really have promoters?