

Une mutation de l'ADN mitochondrial altère la régulation de sa transcription

Parmi les nombreuses anomalies du génome mitochondrial aujourd'hui connues, une attention particulière s'est portée sur deux mutations ponctuelles d'ARN de transfert, afin de comprendre comment le changement d'une seule base d'un ARNt peut entraîner des manifestations cliniques aussi importantes (voir *m/s* n° 2, vol. 7, p. 172-4). Il s'agit, d'une part, du syndrome appelé MERRF (myoclonies, épilepsie, fibres musculaires en lambeaux ou *ragged red fibers*), associé à une mutation A→G dans le gène de l'ARNt de la lysine ; d'autre part, du syndrome dit MELAS (myopathie, encéphalopathie, acidose lactique, attaques), lié à une mutation A→G dans le gène de l'ARNt de la leucine. Une équipe de Stanford (CA, USA) vient d'apporter une interprétation intéressante de cette dernière maladie en associant la mutation de l'ARNt à une anomalie de la transcription de l'ARN ribosomique 16S. Le groupe de D.A. Clayton [1] a montré que le site de terminaison de la transcription de l'ADNmt chez l'homme est localisé à la limite des gènes ARNr 16S et de l'ARNt Leu et que ce site règle la proportion de l'ARN ribosomique par rapport aux autres ARN. Les auteurs ont identifié une fraction protéique capable de provoquer *in vitro* la terminaison de la transcription. Cette fraction appelée TERM contient une protéine majeure de 34 kDa, produit sans doute d'un gène nucléaire puisque toutes les protéines du génome mitochondrial ont déjà été identifiées. Le site marquant la zone de terminaison de la transcription inclut le début du gène de

l'ARNt Leu et, en particulier, un tridécamère, allant des bases 8 à 20 de cet ARNt, indispensable à la terminaison de la transcription *in vitro*. La mutation MELAS se situe sur la 7^e base de ce 13^{mère} (figure 1). La mutation MELAS altère gravement la capacité de liaison de la fraction TERM au fragment d'ADN correspondant et, surtout, supprime presque complètement la fonction de terminaison de la transcription. Ces résultats — obtenus *in vitro* — montrent que la mutation interfère très probablement avec une synthèse correcte de l'ARN ribosomique 16S. Un effet secondaire possible serait l'influence de ce défaut de terminaison sur le niveau de l'ARNt Leu adjacent, associé au défaut de structure de cet ARNt dû à la mutation elle-même.

Le travail de Hess *et al.* [1] ouvre donc des perspectives nouvelles dans deux domaines : d'une part, elle montre les effets nocifs d'une mutation localisée à l'intersection de deux gènes codant pour des ARN, l'un ribosomique, l'autre de transfert. D'autre part, il semble qu'ait été décrite pour la première fois une relation entre une maladie humaine et une zone régulatrice du génome mitochondrial.

J.C. D.

1. Hess JF, Parisi MA, Bennett JL, Clayton DA. Impairment of mitochondrial transcription by a point mutation associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1991, 351 : 236-9.

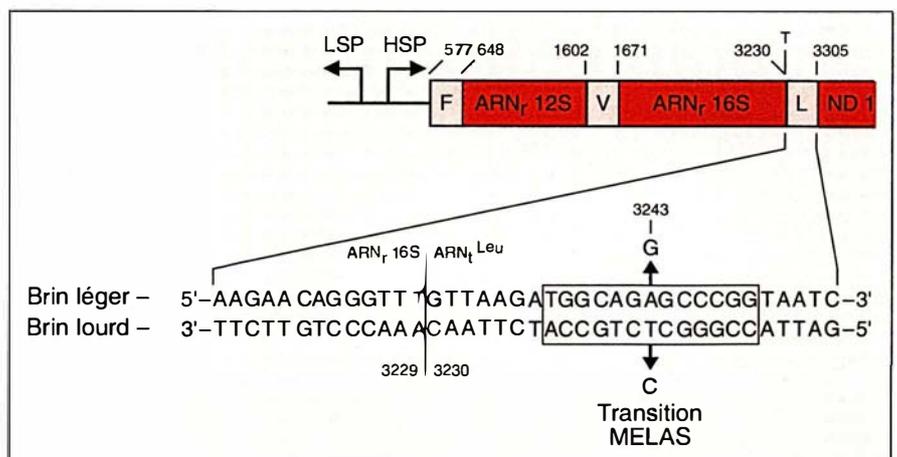


Figure 1. **La région de terminaison de transcription et la mutation MELAS.** LSP et HSP : promoteurs des brins léger et lourd ; L : ARNt Leu ; F = ARNt Phe ; V = ARNt Val. T : zone de terminaison. L'agrandissement montre la séquence à la jonction 16s - ARNt leu, le tridécamère et la mutation (d'après [1] modifié).