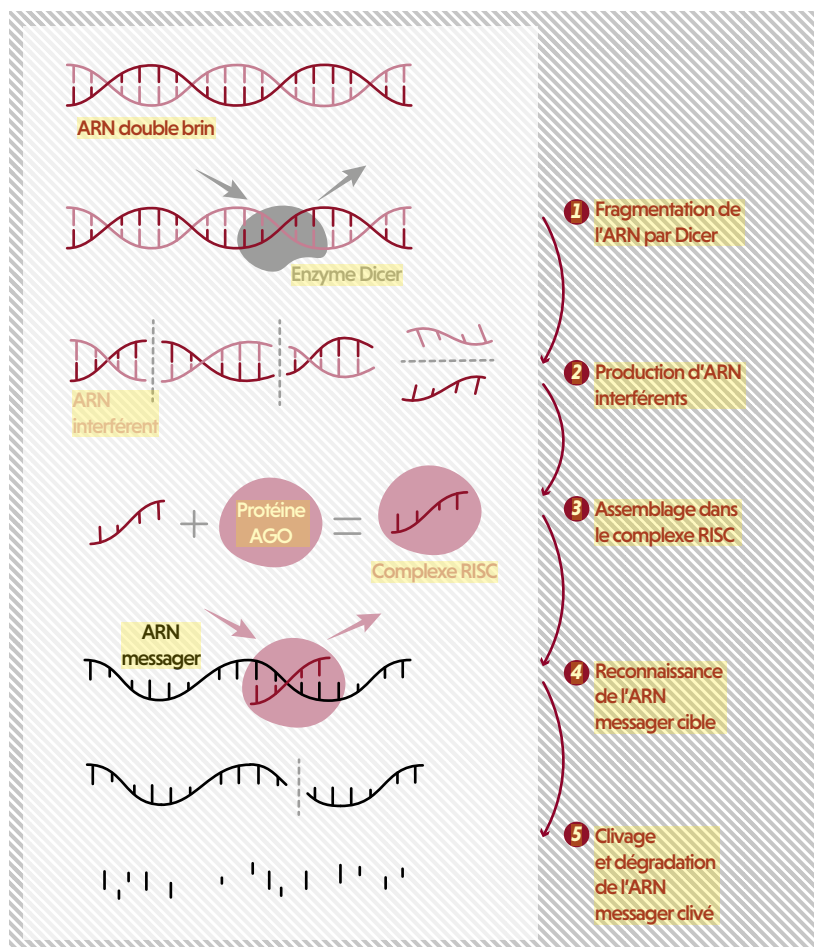


enzyme nommée Dicer qui les découpe en courts fragments appelés ARN interférents. Par la suite, les deux brins se séparent et s'associent à des protéines pour cliver l'ARN messager cible (voir la figure ci-contre). Chez certains organismes tels *C. elegans* ou *A. thaliana*, des enzymes amplifient aussi les ARN double brin, ce qui renforce l'efficacité de l'extinction généralisée du gène cible.

Aujourd'hui, on sait que les cellules produisent, sans l'aide du chercheur, une multitude de petits ARN apparentés aux ARN interférents : ils résultent tous de la fragmentation de longues molécules d'ARN et guident, *via* le jeu des appariements complémentaires, le recrutement de protéines sur d'autres ARN, voire sur l'ADN. Par exemple, on a observé chez divers organismes que lors d'une infection virale, les virus dont le génome est constitué d'ARN double brin sont dégradés par Dicer et que les ARN interférents ainsi produits protègent les cellules en dégradant les ARN messagers viraux. Cela est particulièrement important chez les plantes, où une véritable course à l'armement s'est installée entre cellule hôte et agent pathogène, comme en témoigne la capacité de certains virus à produire des protéines capables d'inhiber l'interférence à ARN. Autre exemple, dans les cellules sexuelles, de petits ARN (les piARN) dégradent les parasites génomiques (transposons) et modifient la structure de la chromatine autour de leurs gènes afin de les empêcher de « sauter » d'un endroit à un autre le long des chromosomes.



DES MICROARN RÉGULATEURS

Ces exemples suggèrent qu'une fonction majeure de l'interférence à ARN est de limiter les effets des séquences génétiques exogènes. Des mécanismes apparentés à l'interférence à ARN sont néanmoins aussi impliqués dans la régulation de gènes endogènes. Les microARN, notamment, sont de petits fragments d'ARN capables de bloquer la traduction de nombreux ARN messagers en limitant leur reconnaissance par les ribosomes – les structures qui gèrent cette traduction. Les microARN orchestrent ainsi divers aspects de la différenciation et du maintien de l'identité cellulaire. Certains, notamment chez les plantes, déclenchent même la dégradation de l'ARN messager cible, comme des ARN interférents. Enfin, chez la levure *Schizosaccharomyces pombe*, des ARN interférents participent à la formation de régions chromosomiques – les centromères – impliquées dans la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire.

Inactiver la fonction d'un gène chez les mammifères était souvent peu reproductible et très chronophage. Aujourd'hui, c'est à la portée de n'importe quel étudiant, en introduisant dans les cellules en culture un ARN interférent artificiel dirigé contre l'ARN messager du gène ciblé. L'intérêt est évident en recherche fondamentale lorsqu'il s'agit d'inférer la fonction d'un gène.

L'interférence à ARN fait aussi l'objet d'essais cliniques visant à développer une nouvelle classe de médicaments, qu'il s'agisse d'inactiver un gène favorisant la multiplication anarchique des cellules tumorales, de bloquer la réplication d'un virus ou de moduler l'expression anormale d'un gène dans certaines maladies génétiques... La route reste cependant longue tant des obstacles techniques et conceptuels persistent. Il faut bien sûr identifier l'ARN interférent le plus stable et performant *in vivo*, mais aussi limiter sa toxicité, réduire ses effets non spécifiques et améliorer son ciblage vers le tissu visé.

D'une manière générale, la découverte de l'interférence à ARN a révélé l'importance des molécules d'ARN dans la régulation de l'activité des gènes. Ce fut un réel chamboulement à une époque où les ARN étaient encore trop souvent perçus comme de simples molécules intermédiaires lors du décodage de l'information génétique par le ribosome. Aujourd'hui, il existe un énorme engouement pour identifier et disséquer le mode d'action des ARN dits non codants. On estime que le répertoire de ces ARN produits dans une cellule humaine, qu'ils soient interférents ou non, est bien plus complexe que celui des ARN messagers, ce qui laisse présager la découverte de nouvelles fonctions. Et tout cela grâce à un simple petit ver... ■

Le principe de l'interférence à ARN est le suivant : une enzyme, Dicer, reconnaît les ARN double brin et les coupe en courts fragments, les ARN interférents (1). Les deux brins de ces ARN se séparent alors (2) et s'associent à une protéine, Ago, formant un complexe, RISC (3). Au sein de RISC, le brin d'ARN interférent s'apparie avec la région de l'ARN messager cible dont il est complémentaire (4) et la protéine Ago clive celui-ci dans cette région, ce qui entraîne sa destruction (5).

BIBLIOGRAPHIE

A. Fire et al., **Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans***, *Nature*, vol. 391, pp. 806-811, 1998.

**ALAIN
PROCHIAN'TZ**

dirige le Centre
interdisciplinaire de
recherche en biologie,
au Collège de France, à Paris,
où il est aussi professeur,
titulaire de la chaire Processus
morphogénétiques.

1998



La plasticité est l'essence du cerveau

En 1998, des neurobiologistes montrèrent que des neurones naissent continuellement dans certaines régions du cerveau humain adulte. Mais la plasticité cérébrale n'a-t-elle que des avantages ? La réponse d'Alain Prochiantz.