

L'ARN interférent : contrôle par dégradation des ARNm (in TOUT-EN-UN, BCPST 1 DUNOD 2017)

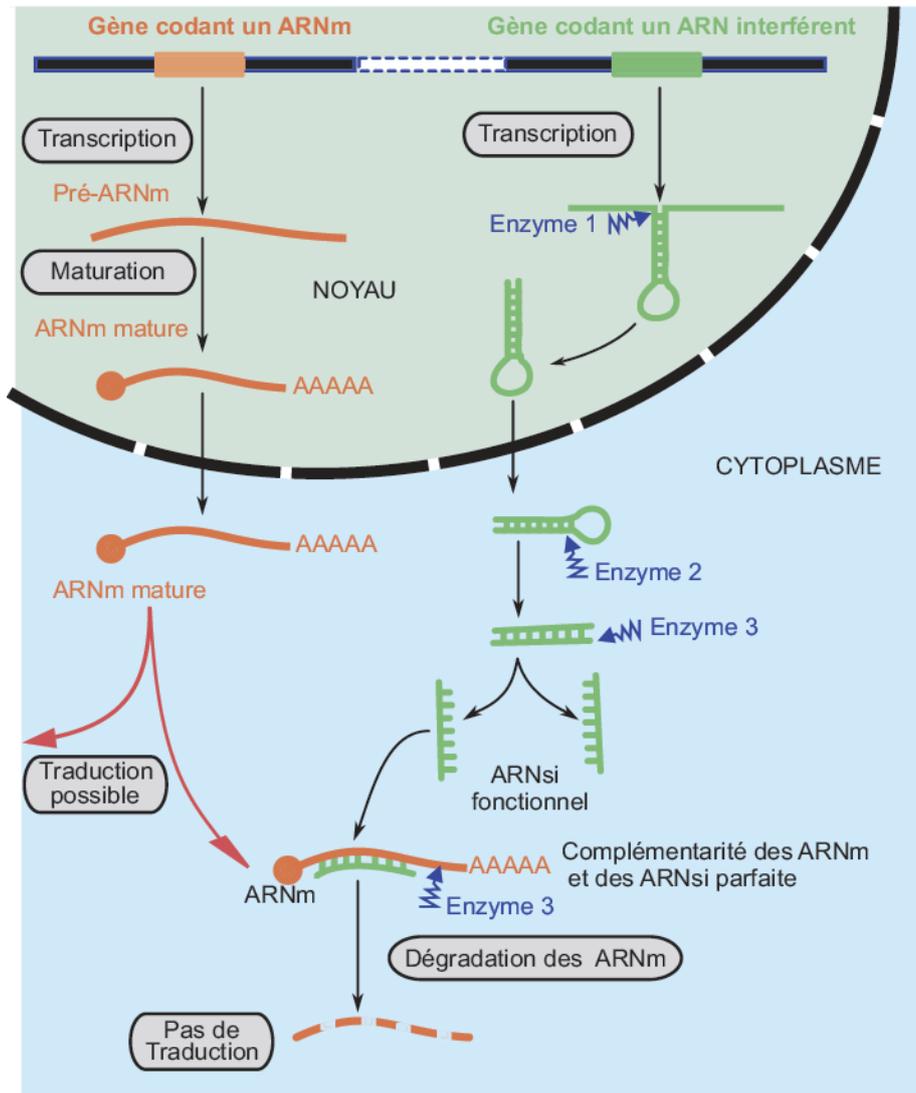
L'interférence par ARN est connue chez les végétaux et les animaux.

Mécanisme de l'interférence par ARN

Elle permet d'inactiver spécifiquement un ARN messager à l'aide d'ARN codés par le génome.

Il s'agit d'ARN de très petites tailles (19 à 25 nucléotides) aussi nommés ARNsi (pour small interfering RNA). Ces ARNsi s'apparient avec des ARNm contenant des séquences qui leur sont complémentaires. La formation de ce duplex ARNm-ARNsi a pour effet d'inactiver l'expression du gène correspondant soit en initiant la destruction des ARNm (ARNsi parfaitement apparié), soit en bloquant leur traduction (ARNsi imparfaitement apparié).

On connaît chez l'Homme environ 250 gènes codant des ARNsi. Ces gènes ne codent pas de protéines ; ils sont transcrits en ARN double brin à structure en épingle à cheveux, exportés dans le cytosol où ils sont fragmentés en petits ARN double brin puis transformés en ARN simple brin : les ARNsi fonctionnels



Ce mécanisme intervient au cours du développement, en particulier pour stopper la synthèse de facteurs de transcription. Il est aussi mis en jeu pour la dégradation d'ARN d'origine exogène (ex. : certains ARN viraux).

Chez les plantes, les ARNsi sont ensuite pris en charge par une machinerie protéique complexe et s'associent à des enzymes de modification des histones, de méthylation de l'ADN et de remodelage de la chromatine aboutissant à la répression des séquences cibles : on parle d'une hétérochromatisation induite par méthylation de novo guidée par les petits ARN. C'est un mécanisme très fin de régulation de l'expression de certains loci eucaryotes.

Application

Dans la technique de l'interférence par ARN, on introduit dans une cellule un ARN interférent (ARNi double brin) correspondant à l'ARNm ciblé. L'ARNi entraîne alors la dégradation de l'ARNm spécifique et donc l'arrêt de l'expression du gène correspondant. Ce gène est réduit au silence (RNA silencing) ; la suppression de sa fonction révèle son rôle (on parle de stratégie de génétique inverse).