

L'interférence par ARN est "complexe et flexible"

RNA Interference "Complex and Flexible"

Une technique saluée comme un triomphe dans le 'génie génétique de précision' s'avère maintenant n'être pas du tout cela. [Dr Mae-Wan Ho](#)

Rapport de l'ISIS en date du 22/05/2013

L'article original s'intitule [RNA Interference "Complex and Flexible"](#) et il peut être consulté sur le site http://www.isis.org.uk/RNA_interference_complex_and_flexible.php

S'il vous plaît diffusez largement et rediffusez, mais veuillez donner l'URL de l'original et conserver tous les liens vers des articles sur notre site ISIS. Si vous trouvez ce rapport utile, s'il vous plaît, soutenez ISIS en vous abonnant à notre magazine [Science in Society](#), et encouragez vos amis à le faire. Ou jeter un oeil à notre librairie [ISIS bookstore](#) pour d'autres publications

Il est connu au moins depuis 2003 que l'[interférence par ARN](#) (ARNi) - un processus par lequel une courte séquence d'ARN de régulation de 7 à 21 [nucléotides](#) [nt] - peut bloquer l'expression de gènes spécifiques ['silencing', ou [extinction de gène](#) ou encore inactivation] - n'est pas aussi précise que cela avait été supposé et annoncé, C'est pourquoi son application pour réaliser les modifications génétiques (en vue de la fabrication d'[OGM](#)) est lourde de risques et de dangers (voir [1] [New GM Nightmares with RNA, S/S 58](#))*.

* Version en français : "De nouveaux cauchemars avec les OGM à cause des interférences provoquées par les ARN" par le Dr Mae-Wan Ho. Traduction de Jacques Hallard ; accessible sur le site :

<http://isias.transition89.lautre.net/spip.php?article304>

Les recherches et enquêtes conduites au cours de la dernière décennie ont produit un ensemble de principes ou «règles [canoniques](#)» qui régissent l'interaction entre les [microARN](#) (miARN courts de régulation) et leurs [ARNm](#) cibles comme suit.

1. Les interactions sont médiées par la séquence qualifiée de «semences», un fragment de 6-8 nt de long situé à l'extrémité 5' (tête) du miRNA qui forme des paires de bases parfaites (au sens de [Watson-Crick](#)), avec la cible
2. Les nucléotides appariés en dehors de la séquence «semences» stabilisent les interactions, mais ils n'ont aucune influence sur l'efficacité des miARN
3. Les cibles fonctionnelles des miARN sont situées à proximité des extrémités 3' (partie terminale ou queue) des gènes UTR (séquences non traduites) de codage des protéines.

Mais de nombreuses exceptions à ces règles ont également été découvertes récemment - interactions nucléotidiques avec des renflements - (en raison des bases non appariées); appariements G-U branlants et fragiles (au lieu des appariements A-U ou C-G), absence

d'appariements des séquences «semences» avec plusieurs décalages, des bosses et vacillements; renflement de G dans la cible; liaisons miRNA avec la séquence UTR (non traduite) 5' de l'ARNm et dans les séquences codantes ; liaisons dans les ARN non-codants, découlant de [pseudogènes](#) - toutes manifestations qui ont été résumées ainsi par une équipe de chercheurs de l'université d'Édimbourg au Royaume-Uni [2] : « Ensemble, ces données indiquent que les miARN peuvent se lier à une grande variété de cibles, entraînant un appariement des bases à la fois canonique et non canonique, ce qui indique que les règles de ciblage des miARN peuvent être complexes et flexibles ».

Les cellules humaines expriment plus de 1.000 miARN, qui ont chacun le potentiel de se lier à des centaines d'ARNm, et cela ne représente seulement qu'une petite fraction de ce qui a été identifié expérimentalement. L'équipe de recherche a utilisé une technique spécialement développée pour capturer les miRNA liés à leurs cibles, leur réticulation, puis leur séquençage des duplex de bases appariées de miARN et d'ARN cible. Ces chercheurs ont constaté que les exceptions sont beaucoup plus nombreuses que les interactions basées sur des règles anciennement formulées.

Alors que la fixation de la plupart des miARN comprend les régions 5' de séquences «semences», environ 60% des interactions «semences» sont non-canoniques (elles ne correspondent pas aux règles fixées). Des miARN sont boursoufflés ou contiennent des nucléotides incompatibles. En outre, les interactions des séquences «semences» sont généralement accompagnées par l'appariement de bases qui ne sont pas spécifiques de ces séquences. Seulement environ 37% des interactions des séquences «semences» impliquent une interruption de l'appariement de bases selon Watson et Crick. Quelque 18% des interactions miARN-ARNm impliquent la queue du miRNA (en dehors du secteur «semences»), avec peu de preuves de contacts avec la partie terminale de tête. Les espèces de miARN diffèrent systématiquement dans leurs interactions avec les ARN cibles, et des motifs fortement surreprésentés se retrouvent dans les sites d'interaction de plusieurs miARN.

La plupart des cibles des miRNA sont des ARNm, comprenant 70% des interactions ; mais d'autres cibles comprennent des pseudogènes et des ARN non codants qui sont inter-intergéniques, plus un nombre important d'ARN d'origine ribosomale, des ARN de transfert, des petits ARN nucléaires et miARN (ARN messagers).

Les 18.514 interactions mi-ARN - ARNm représentant 399 miARN différents et 6.959 gènes codant pour des protéines différentes ont été analysées en détail.

De nombreuses interactions miARN caractérisées impliquent une parfaite complémentarité entre la région 5' du miRNA, en particulier des nucléotides 2 à 8 (séquence de démarrage) et l'ARN cible. Par rapport à des séquences aléatoires, les données montrent un fort enrichissement pour des appariements 'conformes' (au sens de Watson et Crick) et "semence canonique" et des appariements 'non conformes' (paires de bases U-G, jusqu'à une inadéquation ou un renflement de «semences non-canoniques»). Mais les interactions de base («semences») non-canoniques sont environ 1,7 fois aussi communes que l'appariement parfait entre bases.

La réplication des sites cibles des miARN identifiés se produit de façon nettement [semi-conservative](#) rapport aux régions flanquantes, d'après une analyse de 46 génomes de vertébrés ; cela soutient et démontre l'importance biologique des miARN. Les régions de

conservation maximales sont généralement constituées de l'élément d'amorçage (1-8 nt) et d'une région située en aval (13-19 nt).

Une analyse mathématique effectuée au moyen de l'[algorithme de regroupement des k-moyennes](#), permet de séparer cinq classes d'interactions selon des modèles distinctement différents d'appariement des bases. Les interactions de classe I à III impliquent toutes les régions de « semences » ; tandis que les interactions de classe 1 (19%) sont confinées dans la séquence « semences », les interactions des classe II et III comportent en outre des miARN à 13-16 et 17-21 nucléotides respectivement. La classe IV (16%) des liaisons entre bases est limitée à une région située au milieu et à l'extrémité de la queue du miARN ; enfin la classe V implique des appariements de bases dispersés ou moins stables. La conservation au sens génétique et évolutif et les cibles de régulation vers le bas, sont les plus élevées dans la classe II. Deux tiers de tous les miARN analysés montrent une distribution non aléatoire à travers les cinq classes d'appariement de bases. La plupart des miARN sont enrichis dans la séquence « semences » des classes qui interagissent I-III, mais d'autres ont montré plus d'enrichissement dans la classe IV. Il y a globalement une prévalence des interactions « non semences ».

Les résultats sont vérifiés par des expériences de [transfection](#), par exemple, en insérant des séquences cibles potentielles dans les séquences UTR (non codantes) 3' de la [luciférase](#) pour observer la régulation de cette enzyme pour les séquences 'semences miR-92a' et/ou de liaison 3'.

Mais ce n'est pas la fin de l'histoire. Les résultats ont été obtenus dans des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) qui avaient été mises en culture, mais elles ne s'appliquent pas à d'autres cellules ou à d'autres tissus qui sont placés dans des environnements différents.

Les chercheurs commentent ainsi en conclusion [2] : « De manière plus générale, il est prédit que le spectre des interactions miARN - ARNm changent rapidement au cours de la [différenciation cellulaire](#), d'une [infection virale](#) et à la suite des changements métaboliques résultant de dommages environnementaux ».

Comment peut-on encore penser que l'application de l'[interférence par ARN](#) , qui est utilisée pour réaliser des modifications génétiques et fabriquer des OGM est tout à fait sûre, sans risques et sans danger ?

Références

1. Ho MW. New GM nightmares with RNA. [Science in Society](#) 58.
2. Helwak A, Kudla G, Dudnakova T and Tollervey D. Mapping the human miRNA Interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding. *Cell* 2013, 153, 654-65. MRC Human Genetics Unit, Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh

© 1999-2013 The Institute of Science in Society

[Contact the Institute of Science in Society](#)

MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, PLEASE [CONTACT ISIS](#)

Traduction et inclusion des accès aux définitions en français

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Relecture et corrections : Christiane Hallard-Lauffenburger, professeur des écoles.

Adresse : 585 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : ISIS Génétique **RNA Interference "Complex and Flexible"** French
version.2
