

■■■ **Premiers succès de l'interférence par ARN dans les lignées somatiques de mammifères.** L'introduction d'ARN double brin (db) dans des cellules d'insectes, de nématodes, ou de plantes (voir la Synthèse de C. Béclin et H. Vaucheret dans ce numéro [1]), entraînent, par un mécanisme encore assez obscur, aussi bien post-transcriptionnel (dégradation des ARNm), que transcriptionnel (méthylation de l'ADN), une extinction génique appelée *RNA interference* (ARNi). L'ARNi, utilisée à grande échelle chez le nématode pour créer des mutants *knock-down* et établir la cartographie génétique (*m/s* 2001, n° 3, p. 287), a toujours échoué dans les lignées somatiques adultes, et n'a été que très peu décrite dans les cellules embryonnaires de souris (*m/s* 2000, n° 8/9, p. 993). L'explication de ces échecs était l'induction par ces ARNdb synthétiques, de 30 pb ou plus, de la synthèse d'interféron (comme en réponse à une infection virale) qui provoquait à son tour un blocage global de la traduction des protéines. Une équipe allemande montre dans *Nature* [2] que cet obstacle est levé si des ARN plus courts, de 21 et 22 nucléotides, sont utilisés. L'étude cible 3 transcrits du gène luciférase. L'efficacité et la spécificité d'action des ARNdb ont d'abord été démontrés dans des cellules de drosophile. Puis, les auteurs ont renouvelé l'expérience dans des lignées de mammifères (NIH-3T3, COS-7, HeLaS3 et 293) : chaque ARNdb est transfecté (vecteurs non viraux) avec l'ADN plasmidique correspondant au gène luciférase. Lorsque la séquence d'ARNdb correspondait exactement à celle du transcrit luciférase, l'activité luciférase était de 3 à 25 fois inférieure à celle qui était observée si l'ARNdb était inapproprié. Cette spécificité était tout à fait remarquable, et témoigne de la puissance de cette approche ; qui plus est, de très faibles concentrations d'ARN sont nécessaires, de l'ordre de 0,05 nM, très inférieures à celles qui sont utilisées dans les techniques classiques

de ciblage par ARN antisens, ou ribozymes. En revanche, des ARNdb plus longs, de 50 à 500 pb, ont entraîné, comme prévu, une inhibition non spécifique de la traduction, même si une certaine spécificité d'inhibition existe aussi. Plus important, ces ARNdb inhibent tout aussi efficacement l'expression (jusqu'à 90 %) de protéines endogènes, comme les lamines A/C, B1. En revanche, dans le cas de la vimentine, ce fut un échec, peut-être en raison de l'abondance de cette protéine dans les cellules. Même s'il existe une variabilité selon les cellules et les gènes ciblés, et que l'abolition de l'activité n'est pas totale, il n'en reste pas moins que cet article fera date, car voici enfin la possibilité d'éliminer, simplement et spécifiquement, l'activité d'un gène dans des cellules humaines !

[1. Béclin C, Vaucheret H. *Med Sci* 2001 ; 17 : 845-55.]

[2. Elbaschir SM *et al. Nature* 2001 ; 411 : 494-8.]

■■■ **Les bases structurales des « affinités » multiples et diverses du récepteur PXR.** Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en deux catégories selon le mode de reconnaissance de leurs ligands. Certains, comme les récepteurs des stéroïdes, possèdent une affinité relativement sélective pour leurs ligands naturels. D'autres, comme les récepteurs des xénobiotiques, ont une assez large tolérance pour de nombreuses molécules de structure chimique très variée, capables néanmoins de les activer. Les bases structurales de cette forme de « polygamie » moléculaire viennent d'être révélées grâce à la détermination de la structure du domaine de liaison du ligand du récepteur PXR, en présence ou en l'absence d'un de ses ligands [1]. Ce récepteur lie un grand nombre de xénobiotiques dont beaucoup de médicaments ; il est responsable de l'induction du cytochrome P450 3A qui assure le métabolisme de plus de la moitié des médicaments. Le domaine de liaison

du ligand du récepteur PXR est constitué d'une poche hydrophobe comprenant quelques résidus polaires. Cette poche est nettement plus grande que celle des récepteurs nucléaires qui reconnaissent leurs ligands de manière plus sélective (par exemple le récepteur de l'œstradiol). De plus, cette poche est bordée d'une boucle flexible capable de s'adapter à des molécules de grande taille comme la rifampicine. Plus surprenante est l'observation qu'un même ligand serait capable de se lier à cette poche selon trois modes différents en interagissant avec des résidus polaires distincts. Ces observations sont bien éloignées des concepts classiques d'interaction de haute affinité entre un récepteur – au sens large – et son ligand. Elles permettent de mieux rendre compte des mécanismes d'interaction à large spectre et de faible affinité que l'on évoque en pharmacologie et en toxicologie. Dans le cas précis du récepteur PXR, ces conclusions ont leur importance en santé publique dans la mesure où ce récepteur est impliqué dans les processus d'interaction médicamenteuse, source d'inefficacité ou de toxicité.

[1. Watkins RE, *et al. Science* 2001 ; 292 : 2329-33.]

