

## **La chimie pour comprendre des fonctions cellulaires : l'exemple du ciblage d'acides nucléiques**

Carine GIOVANNANGELI

*Museum national d'Histoire naturelle, CNRS-Inserm*

Le contrôle sélectif de l'expression génétique est une approche de choix pour l'étude de la fonction des gènes, la validation de cibles thérapeutiques ou le développement de nouvelles thérapies. Le ciblage d'une protéine ou d'interactions protéine-protéine associées à une fonction biologique d'intérêt par des molécules synthétiques permet ce type de contrôle ; des méthodes de criblage ont récemment vu le jour et devraient permettre de découvrir de nouvelles molécules, avec une efficacité et une spécificité accrues.

Une autre approche repose sur le ciblage de l'ARN messenger avec de courtes séquences d'acides nucléiques complémentaires, les oligonucléotides antisens et depuis le début des années 2000, les ARN interférants. Cette dernière s'est avérée un formidable outil pour invalider très efficacement un gène et étudier sa fonction. Outre l'inactivation spécifique d'un gène, l'approche antisens permet aussi l'acquisition d'une fonction ; ce type d'activité est possible grâce à l'utilisation d'oligonucléotides de chimie adaptée.

Plus récemment il a été démontré la possibilité de reconnaître des séquences choisies sur l'ADN grâce à des molécules synthétiques, par exemple des oligonucléotides ou analogues nucléiques et des polyamides composés de N-méthylpyrrole et N-méthylimidazole. Cette approche permet la modulation et l'étude de processus biologiques associés à l'ADN, tels que les régulations épigénétiques ou la réparation, ainsi que la modification ciblée de séquences génomiques.

Quelques exemples et développements récents de ces approches reposant sur la reconnaissance spécifique de séquences nucléiques grâce à des molécules de synthèse originales seront présentés, en particulier les approches anti-ADN, pour illustrer comment elles peuvent être utilisées pour comprendre le vivant.