



HAL
open science

Vers une meilleure compréhension des fonctions & des interactions des ARN circulaires

Annie Robic, Sarah Djebali Quelen, Thomas Faraut

► **To cite this version:**

Annie Robic, Sarah Djebali Quelen, Thomas Faraut. Vers une meilleure compréhension des fonctions & des interactions des ARN circulaires. Journées Scientifiques du Département Génétique Animale - La Génétique Animale et les Interactions, Oct 2018, Dienné, France. hal-02785651

HAL Id: hal-02785651

<https://hal.inrae.fr/hal-02785651>

Submitted on 4 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

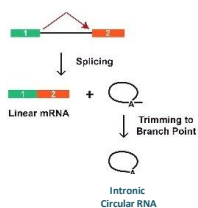
Vers une meilleure compréhension des fonctions & des interactions des ARN circulaires

Annie Robic, Sarah Djebali-Quelen et Thomas Faraut

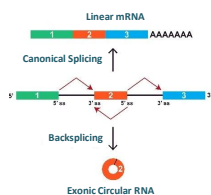
GenPhySE, Université de Toulouse INRA INPT ENVT 31326 Castanet-Tolosan



ARN circulaires introniques



ARN circulaires exoniques



Les ARN circulaires (circRNAs) sont très stables mais leur biosynthèse est très lente

Ref. 6

ARN circulaires et transcription

Ref. 2-5-6

- ~ Compétition avec formation du transcrit linéaire ?
- ~ Pour un ARN circulaire contenant exons+intron, il a été montré une action de contrôle de la transcription du gène parent.
- ~ Pour les ARN circulaires introniques qui resteraient dans le noyau, il a été proposé un rôle de contrôle de la transcription du gène parent, néanmoins cela n'a été démontré que pour un cas particulier.
- ~ Pour les ARN circulaires restant dans le noyau, il a été proposé une action sur la transcription *in trans*. Néanmoins aucun exemple connu.
- ~ Les ARN circulaires et le transcrit canonique sont issus du même ARN pré-messager. Le choix entre les deux types de « finition » se ferait lors de l'épissage.

Interactions avec des miRNAs

Ref. 2-3

C'est la fonction la plus communément attribuée aux ARN circulaires : en séquestrant les micro RNA (miRNA), qui régulent négativement les mRNA (ARN messagers), les ARN circulaires pourraient augmenter indirectement l'expression des mRNAs.

Beaucoup d'articles répertorient et décomptent les sites cibles pour les miRNA mais ce rôle de puissante éponge à miRNA ne concernerait que quelques circRNA particuliers. Les ARN circulaires sont désormais considérés comme ayant le même nombre de sites d'interaction avec les miRNAs que les autres molécules d'ARN. Néanmoins, leur structure 3D et leur durée de vie leur permettraient peut-être d'être plus efficace.

Interactions avec des protéines

Ref. 2-6

La fonction exacte de cette interaction n'est pas claire et de nombreuses spéculations existent :

- ~ les ARN circulaires permettraient un transport des protéines.
- ~ Les ARN circulaires seraient des séquestrateurs de protéines RBP (RNA binding proteins) et pourraient ainsi moduler la traduction du transcrit linéaire du gène parent.
- ~ L'interaction avec les protéines RBP favoriserait la circularisation des transcrits.
- ~ les ARN circulaires seraient une plateforme pour les interactions protéiques.
- ~ les ARN circulaires se lieraient aux protéines et induiraient des changements allostériques, régulant leur fonction.

Quantité/diversité des ARN circulaires

Ref. 5

Difficile de donner des chiffres fiables, cela dépend énormément de la caractérisation effectuée. La production d'ARN circulaires est très marginale pour la plupart des gènes (<10% de la production des transcrits linéaires des gènes correspondants). Seulement 1% des gènes seraient capables de produire plus d'ARN circulaires que de mRNAs.

Jusqu'à présent diversité et quantité vont de pair. Le cerveau et le testicule sont connus pour être des tissus riches en ARN circulaires. Néanmoins, il y a des variations en fonction du temps.

Exportation cellulaire des ARN circulaires

Ref. 3-4-6

Un pourcentage plus élevé d'ARN circulaires par rapport aux ARN linéaires a été détecté dans les exosomes par rapport aux cellules productrices. Les ARN circulaires ont été détectés dans le liquide sérial, dans le sérum. Vu leur stabilité, les ARN circulaires retrouvés dans le sang sont extrêmement intéressants d'un point de vue diagnostic.

Le packaging des ARN circulaires dans des vésicules pourraient être une méthode d'élimination des ARN circulaires de la cellule mais il pourrait aussi être un vecteur d'information pour la communication entre tissus.

Quelques-uns pourraient être traduits

Ref. 1-5

Il a été montré que quelques rares ARN circulaires exoniques pouvaient être traduits par une voie non dépendante de la protéine CAP.

Références

1. Chen W. and Schuman E.: Circular RNAs in Brain and Other Tissues: A Functional Enigma. Trends in neurosciences 2016;39(9):597-604.
2. Dharmija S. and Menon M. B.: Non-coding transcript variants of protein-coding genes - what are they good for? RNA biology 2018
3. Fischer J. W. and Leung A. K.: CircRNAs: a regulator of cellular stress. Critical reviews in biochemistry and molecular biology 2017;52(2):220-33.
4. Greene J., Baird A. M., Brady L., et al.: Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. Frontiers in molecular biosciences 2017;4:38.
5. Holdt L. M., Kohlmaier A. and Teupser D.: Molecular roles and function of circular RNAs in eukaryotic cells. Cell Mol Life Sci 2018;75(6):1071-98.
6. Wilusz J. E.: Circular RNAs: Unexpected outputs of many protein-coding genes. RNA biology 2017;14(8):1007-17.

Pour le cerveau, nous distinguerons deux situations :

- ~ Accumulation d'ARN circulaires avec le vieillissement.
- ~ Cortex embryonnaire : la mise en place du cortex s'accompagne d'une période d'abondance d'ARN circulaires. Chez le porc, nous avons caractérisé une situation de *pré-abondance* à 42 jours de vie fœtale et une situation d'*abondance* à 60 jours puis retour à une situation *basale* pour 80, 100 et 115 jours.

Nous avons choisi de réserver le terme d'*accumulation* à la situation particulière de vieillissement cellulaire rencontrée dans le cerveau âgé.

Nous préférons utiliser le terme de période/situation d'*abondance* pour le cerveau embryonnaire ou pour le testicule pubertaire. Cette phase n'étant que transitoire.

Plusieurs études ont montré que le testicule était un tissu très riche en ARN circulaires et particulièrement pendant la puberté. Pour notre part, nous avons analysé 7 échantillons de testicules de porc prélevés au moment de la puberté et nous avons observé un animal présentant beaucoup plus d'ARN circulaires que les autres. Nous avons trouvé un ARN circulaire marqueur de cette situation d'*abondance* et nous suspectons qu'en période pubertaire les testicules d'un animal sur six pourraient être concernés (10/58 animaux testés).

Nous pensons que ces situations d'*abondance* seraient liées à un changement brusque du métabolisme cellulaire nécessaire pour gérer un défi particulier comme la différenciation cellulaire.

Ces changements rapides ne semblent pas concerner la transcription canonique des gènes produisant ces ARNs circulaires et encore moins l'ensemble du transcriptome. Néanmoins, nous n'avons pas examiné les transcrits longs non codants.

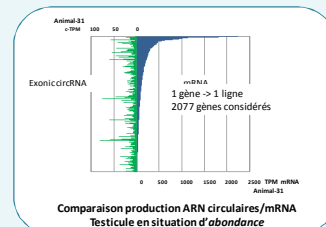
Que nous apprend la comparaison de situations normale/abondance ?

Cortex embryonnaire/testicule en période pubertaire chez le porc

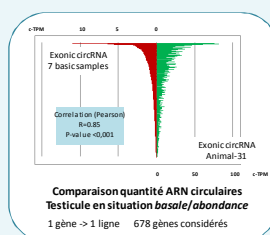
Pour cette étude, nous disposons du Total-RNAseq pour 7 échantillons de testicules et nous avons utilisé le Total-RNAseq de 5 échantillons de cortex embryonnaire déjà publiés. Toujours chez le porc, nous nous sommes aussi intéressés à 3 stades du développement pour le muscle (naissance, 30 jours et 240 jours) mais sans voir de différence notable.

- ~ Les gènes producteurs d'ARN circulaires ne sont pas à chercher parmi les plus gros producteurs de mRNA. Il n'y a aucune règle mais seulement 1% des gènes concernés par la production d'ARN circulaires apparaît dans les 10% les plus productifs en mRNA.

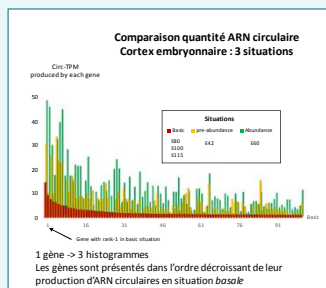
- ~ Pour le testicule durant la puberté, nous pouvons distinguer deux situations : *basale* et *abondance*. Pour le cortex embryonnaire, nous avons en plus un échantillon de *pré-abondance*. Les gènes capables de produire des ARN circulaires sont les mêmes dans les situations *basale* et d'*abondance*.



Comparaison production ARN circulaires/mRNA Testicule en situation d'abondance



Comparaison quantité ARN circulaires Testicule en situation basale/abondance



Comparaison quantité ARN circulaire Cortex embryonnaire : 3 situations

- Des rôles individuels pour quelques iso-formes bien précises : probablement
- Des rôles pour l'ensemble des iso-formes circulaires issus du même gène : probablement
- Des rôles pour le collectif : probablement

- Acteurs de la régulation de la transcription : exceptionnellement peut être
- Acteurs de la régulation post transcriptionnelle : très probablement
- Synthétisés pour être exportés ou pour être éliminés : la question reste à explorer

- ~ Pour la très grande majorité des gènes capables de produire des ARN circulaires dans le testicule, la production d'ARN circulaires varie beaucoup entre les situations *basale* (en rouge) et d'*abondance* (en vert) (histogr. rouge > histogr. vert : X 6, attention au changement d'échelle)
- ~ Seuls les gènes produisant des ARN circulaires produisent un peu plus de transcrits linéaires : X1,2 (non illustré)