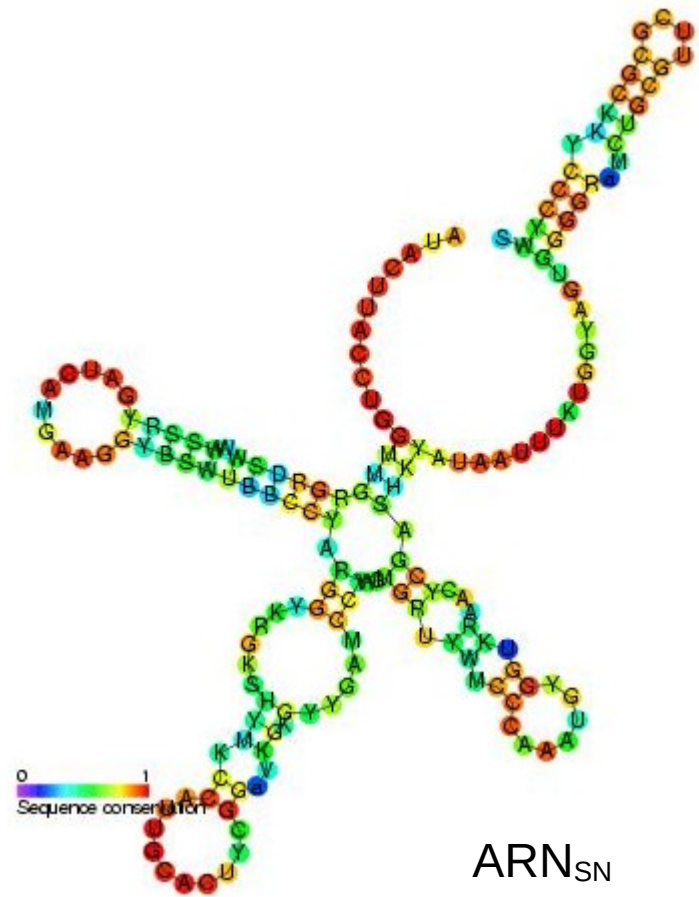
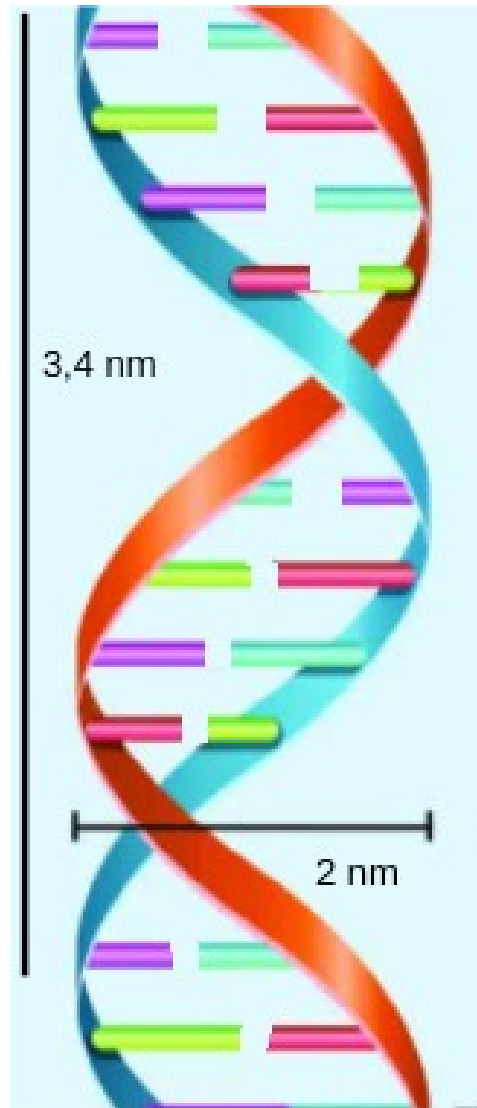


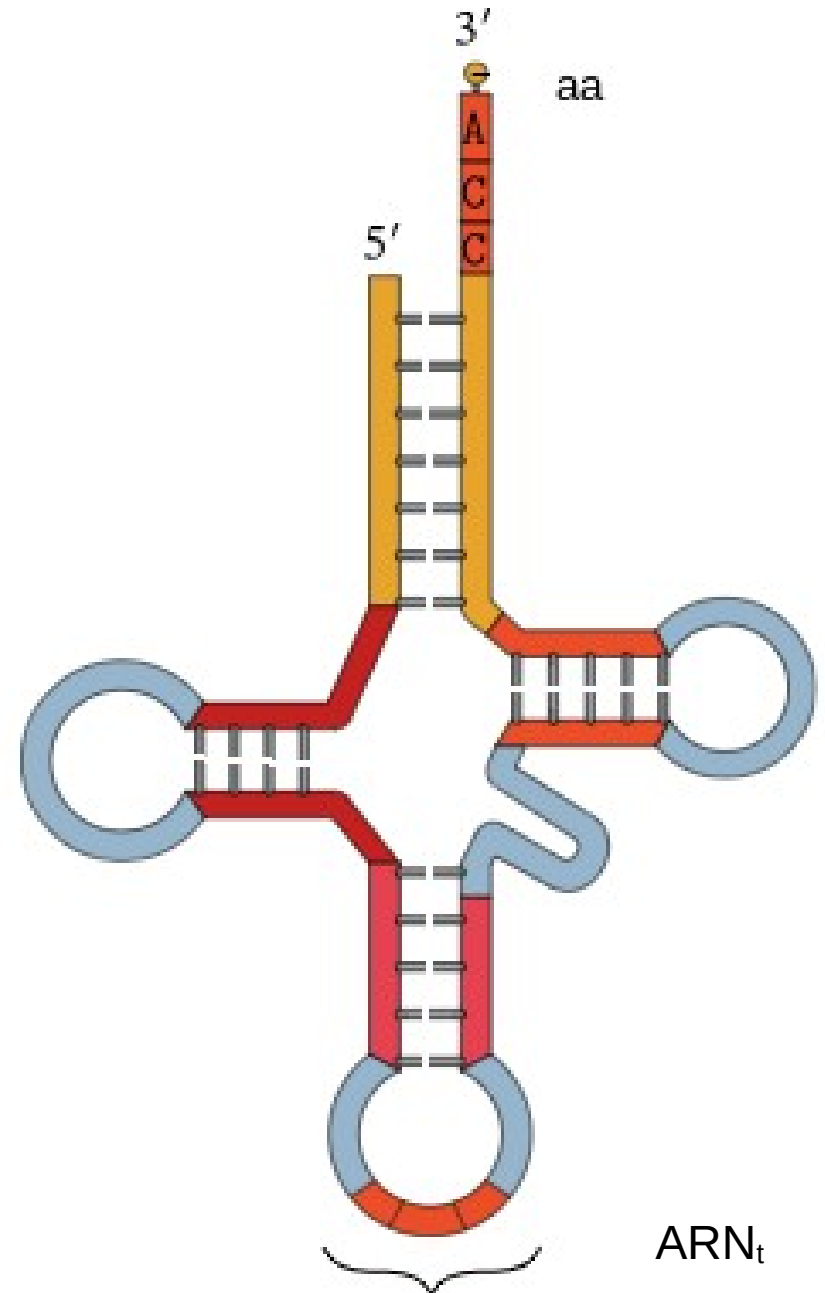
Acides nucléiques



ARN_{SN}



ADN



ARN_t

Avertissements :

1- le présent document est exclusivement destiné aux élèves de terminale S du lycée J H FABRE et a donc un but pédagogique. Il peut être diffusé librement.

2- certains éléments peuvent ne pas être libres de droits, l'auteur n'est pas responsable de l'usage qui peut en être fait

3- [...
P. Mueller et D. Oppenheimer ont évalué les deux groupes de participants une semaine après le cours. Là encore, ceux qui avaient pris des notes à la main ont obtenu les meilleures performances. Ces notes, qui incluent les propres mots et l'écriture des étudiants, semblent rappeler plus efficacement les souvenirs, en recréant aussi bien le contexte (les processus de pensée, les émotions, les conclusions) que le contenu (notamment les données factuelles) de la session d'apprentissage.

Ces résultats ont des implications importantes pour les étudiants qui se fondent sur du contenu mis en ligne par les enseignants. Quand ils ne prennent aucune note, ils n'organisent pas les informations et ne les synthétisent pas dans leurs propres mots. Ainsi, ils ne s'engagent pas dans le travail mental qui favorise l'apprentissage.
...]

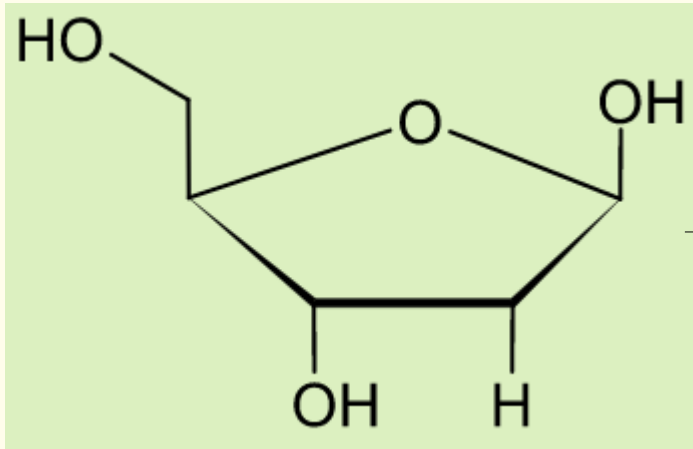
Pam Mueller, de l'Université de Princeton, et Daniel Oppenheimer, de l'Université de Californie à Los Angeles, 2014

4- Un cours de TS ça se mérite! (anonymes 2012)

Acides nucléiques

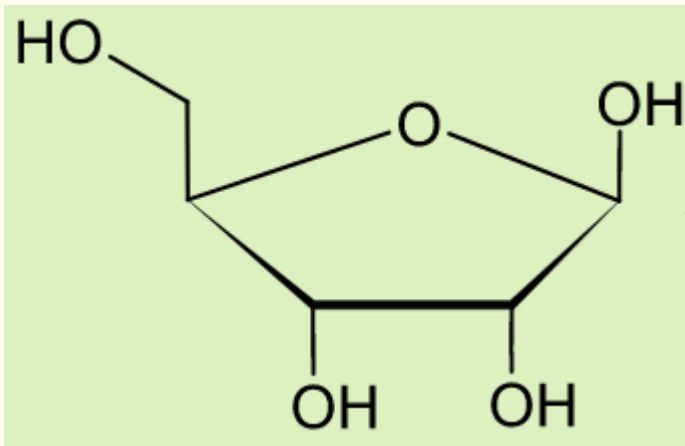
Grandes classes de composés organiques Glucides, Lipides, Protides, Acides nucléiques, ...

Ribose et désoxyribose sont des sucres



Désoxyribose

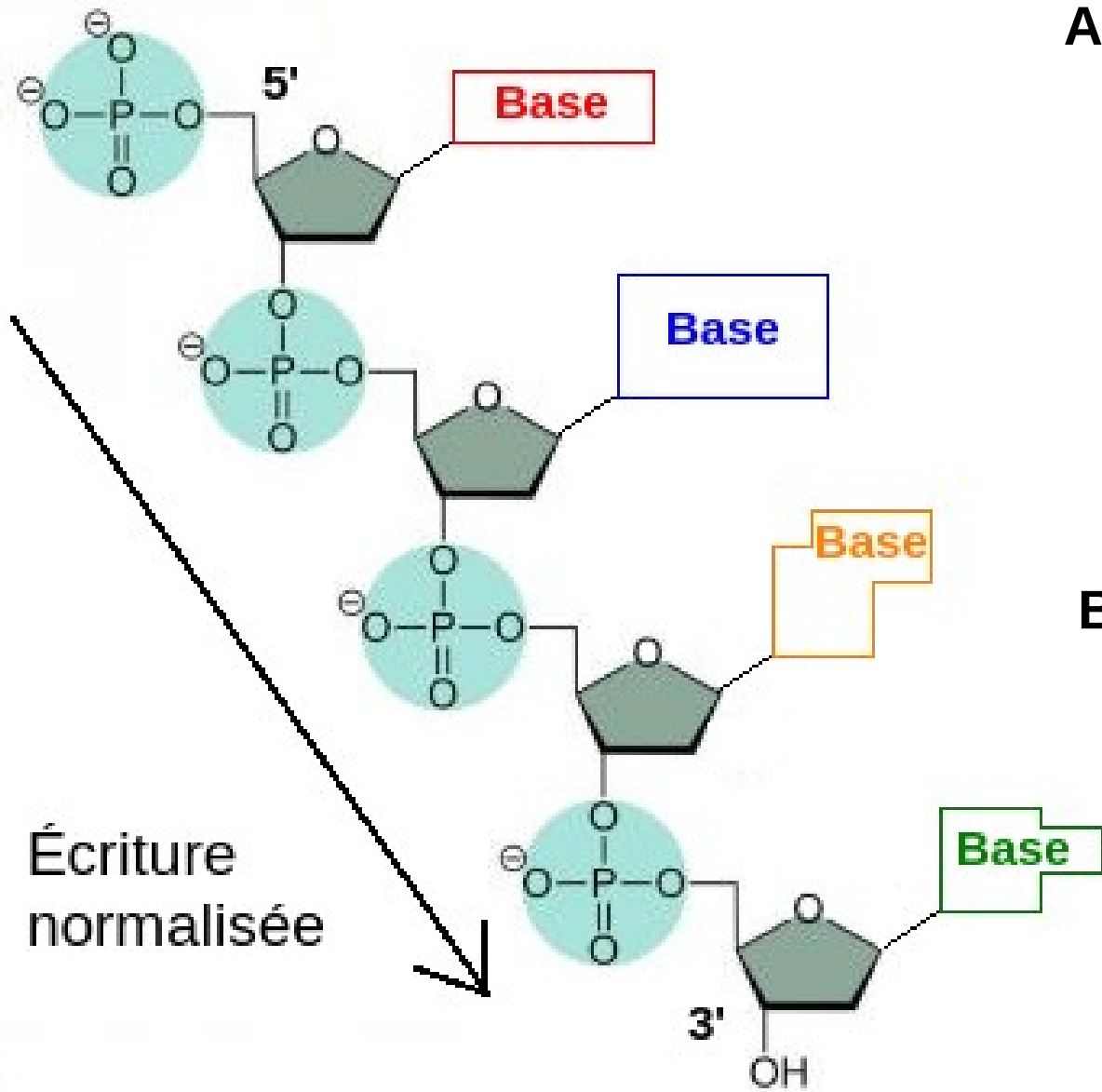
→ **A - Acide désoxyribonucléique**



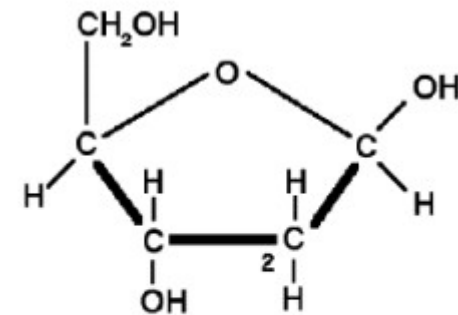
Ribose

→ **B - Acides ribonucléiques**

Les acides nucléiques sont des polymères de nucléotides.

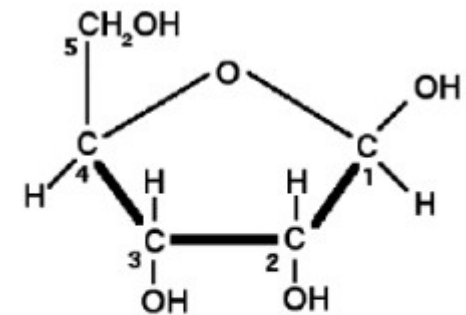


A - Acide désoxyribonucléique



2-désoxy-β-D-Ribose

B - Acides ribonucléiques

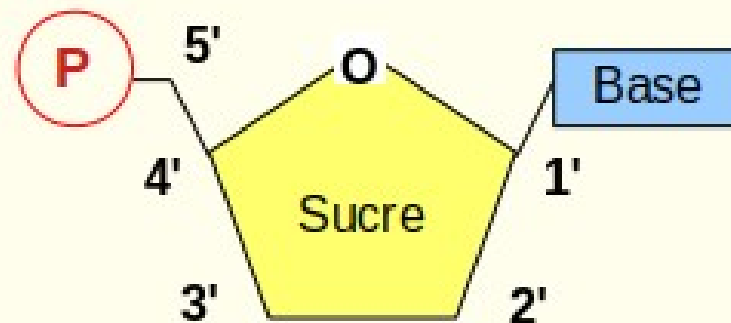
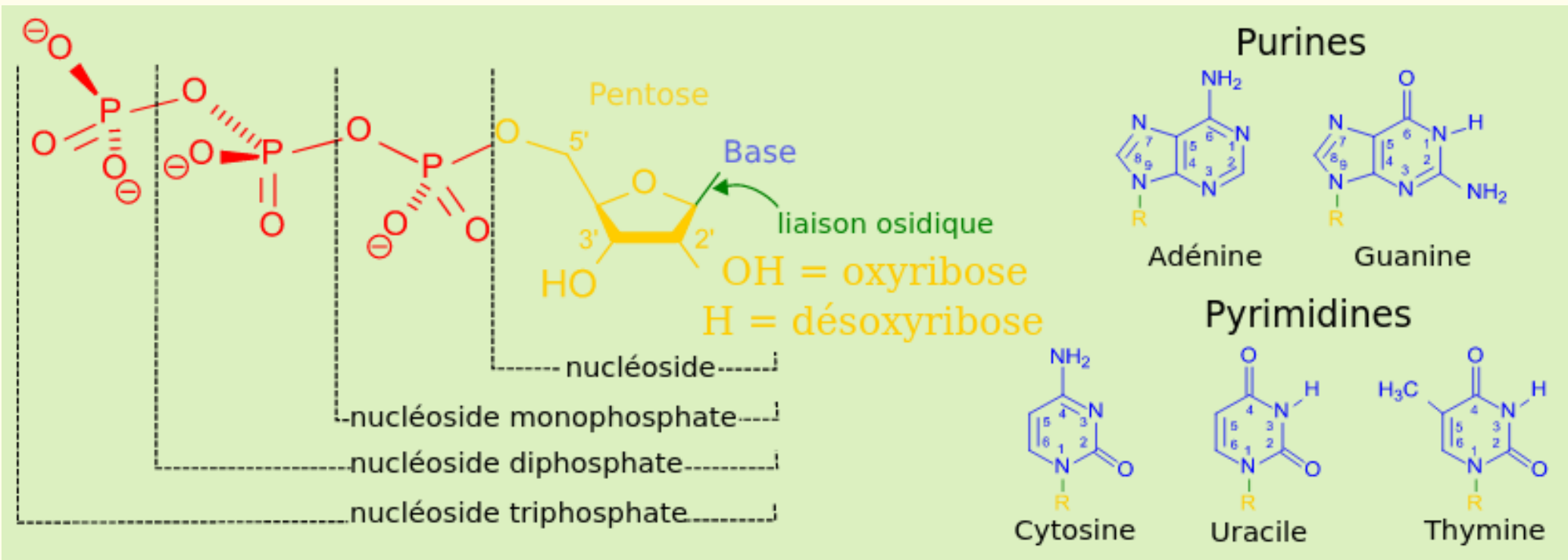


β-D-Ribose

Acides nucléiques



Les acides nucléiques sont des polymères de nucléotides.



Nucléotide = Nucléoside monophosphate

Acides nucléiques



Les acides nucléiques sont des polymères de nucléotides.

Bases	Nucléosides	Nucléoside 5'-mono, di, triphosphates	Monomères nucléotidiques des acide nucléiques
A= Adénine	(désoxy-) adénosine	AMP, ADP, ATP dAMP, dADP, dATB	(d-) adenylate
G=Guanine	(désoxy-) guanosine	GMP, GDP, GTP dGMP, dGDP, dGTP	(d-) guanylate
C=Cytosine	(désoxy-) cytidine	CMP, CDP, CTP dCMP, dCDP, dCTP	(d-) cytidinylate
U=Uracile	Uracine	UMP, UDP, UTP	uridylate
T=Thymine	(désoxy-) thymidine	dTMP, dTDP, dTTP	(d-) thymidylate

Les acides nucléiques sont formés par une polymérisation de nucléotides:

-Acide ribonucléiques: AMP, GMP, CMP, UMP

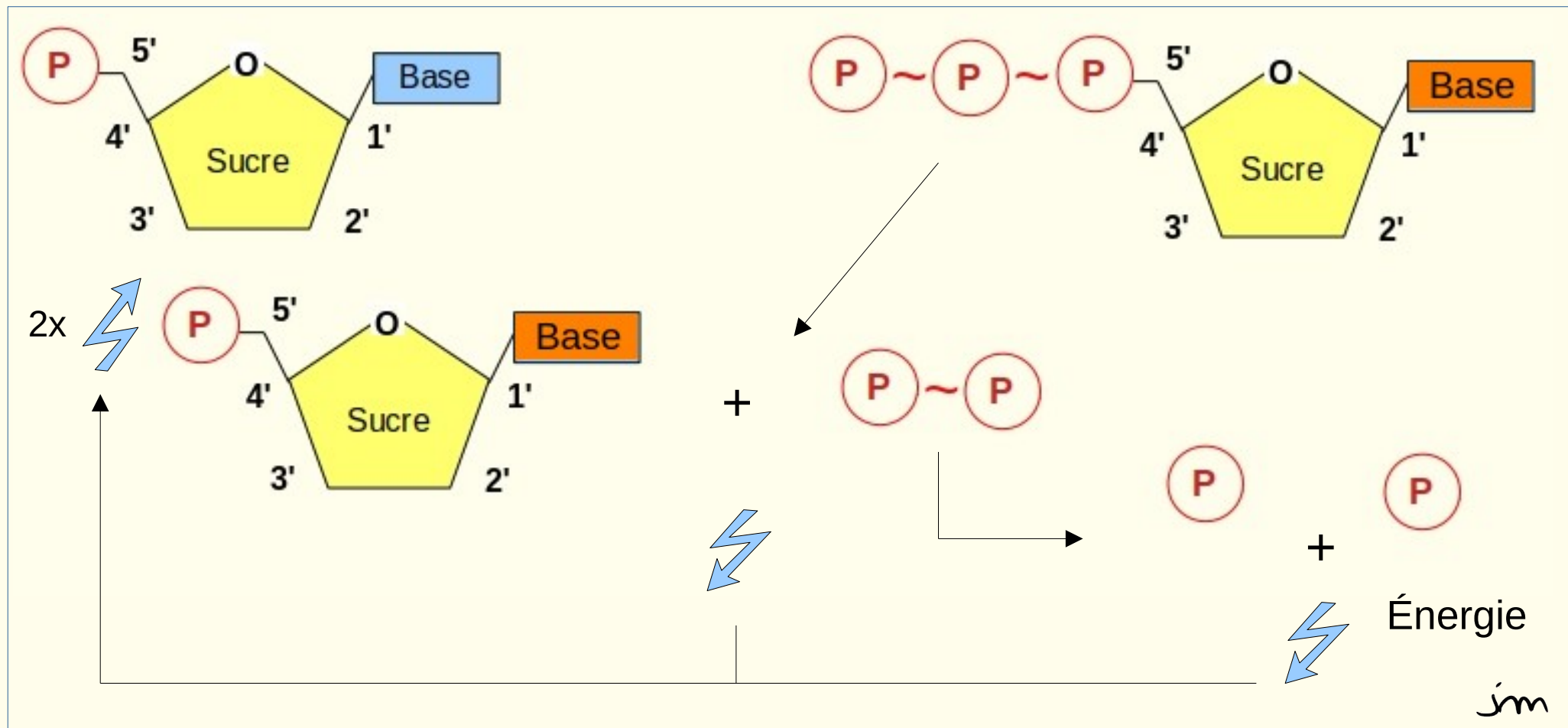
-Acide désoxyribonucléique: dAMP, dGMP, dCMP, dTMP



Désoxyadénosine monophosphate

**Rem: ATP =
Ribonucléoside
triphosphate**

Synthèse à partir de nucléosides triphosphates

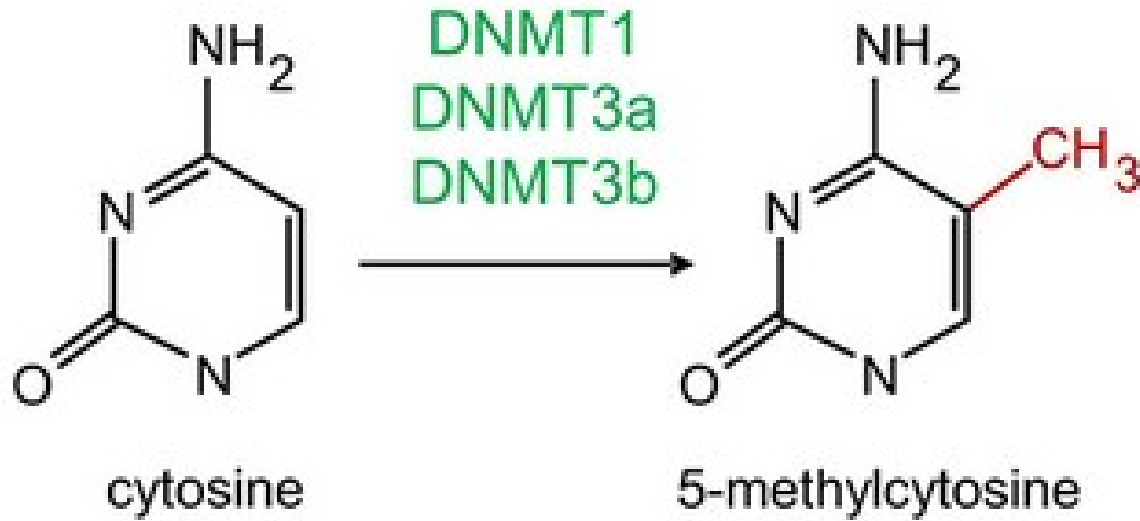


- hydrolyse partielle du nucléoside triphosphate libère un diphosphate + énergie
- hydrolyse du diphosphate libère de l'énergie
- l'énergie permet de créer la liaison 3'- P -5' donc d'ajouter un nucléotide

=> toutes les polymérases (ADN ou ARN) allongent en 3'

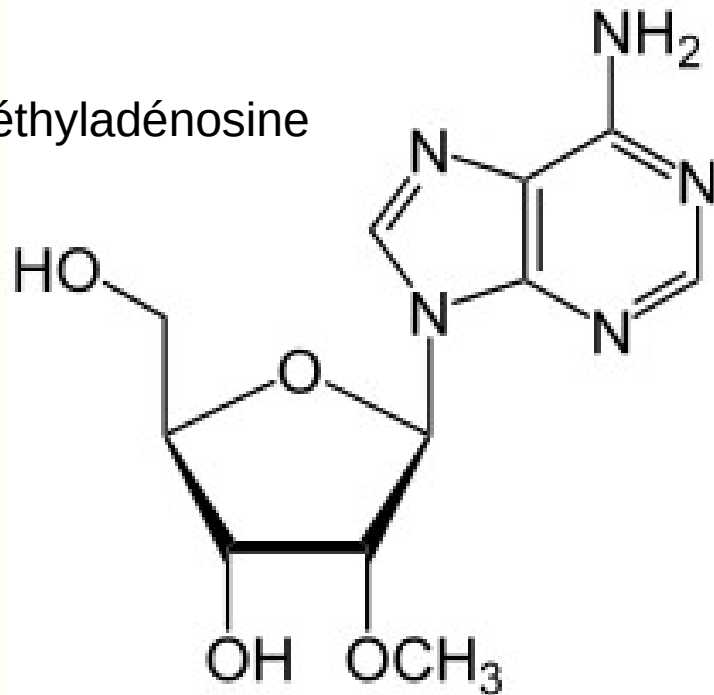
Acides nucléiques

Synthèse à partir de nucléosides triphosphates

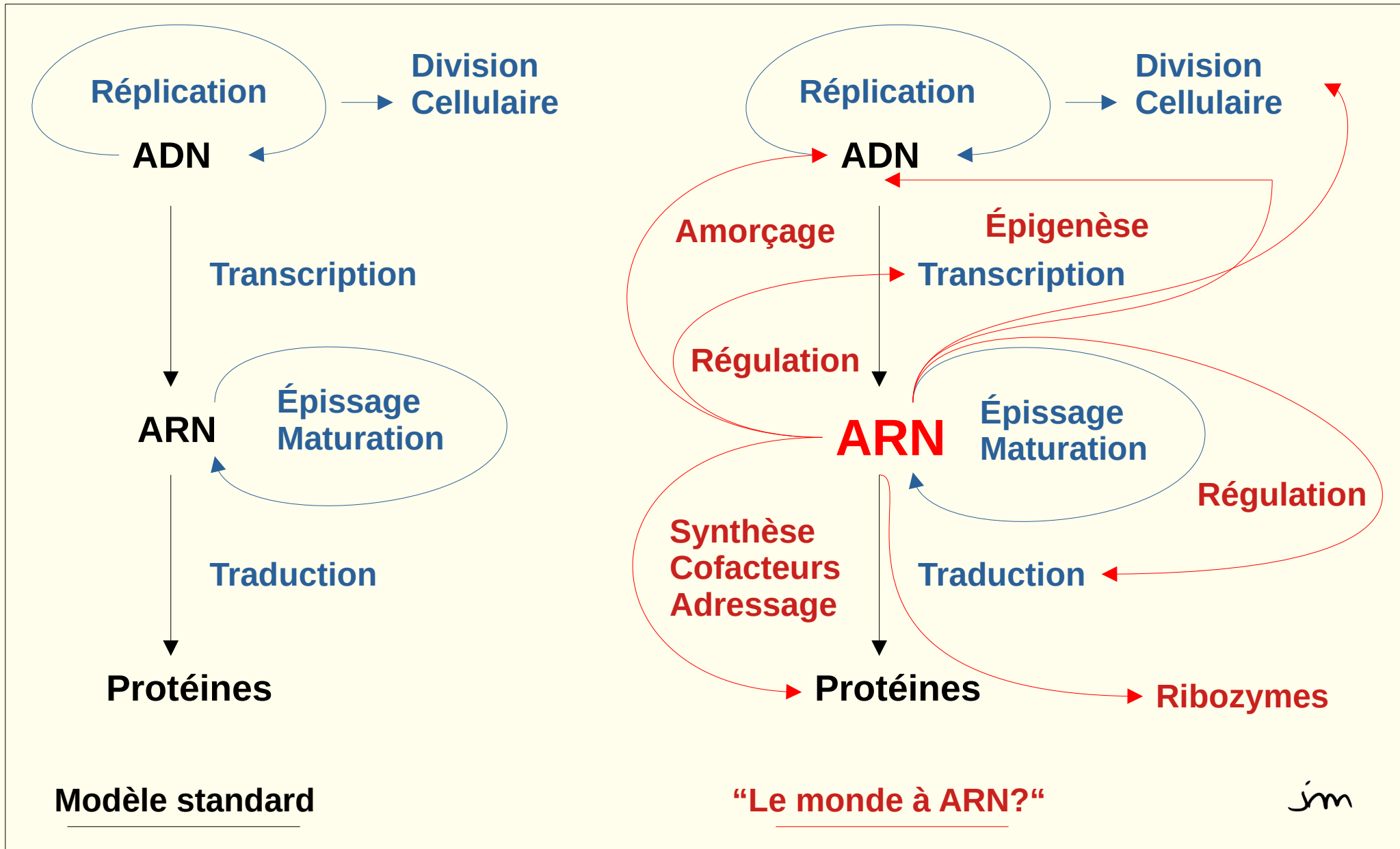


Certaines bases peuvent être secondairement méthylées ce qui influence la fonction de l'acide nucléique

2'-O-méthyladénosine

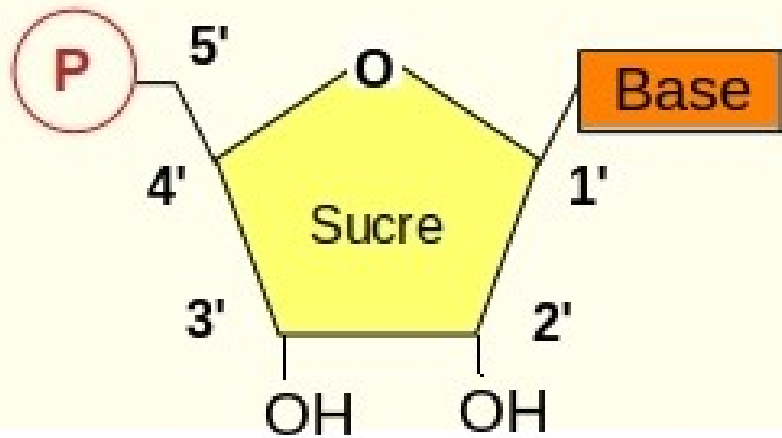


Le ribose peut être secondairement méthylé (ARNr, ARNt) ce qui influence la fonction de l'acide nucléique



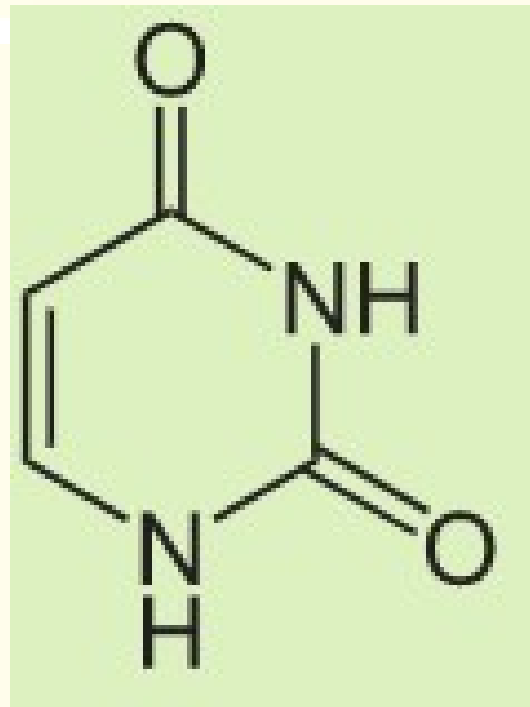
Les ARN ont un rôle majeur dans l'expression de l'information génétique

B - Acides ribonucléiques (ARN) – Composition biochimique



Ribose

Pas de $-CH_3$
donc
ce n'est pas une thymine



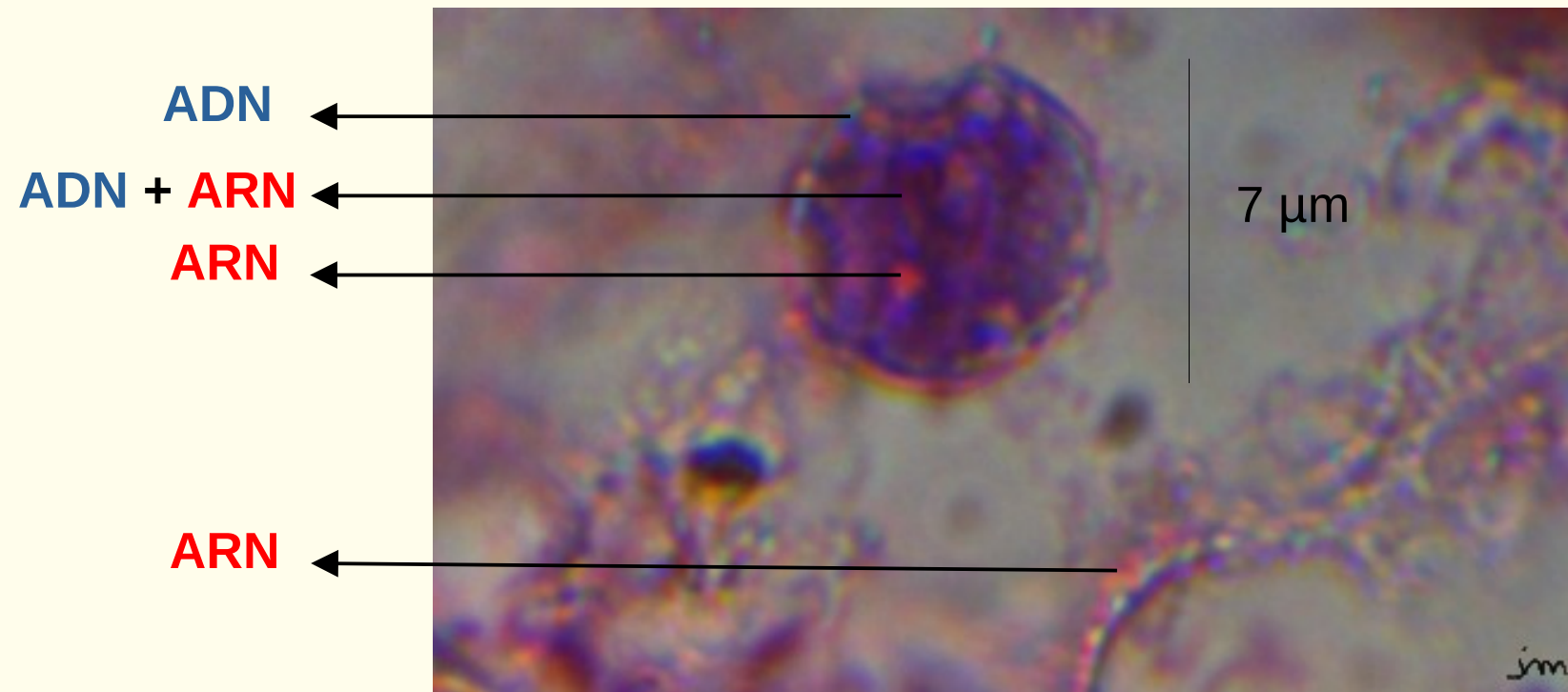
Uracile

$A = U$

$G \equiv C$

Complémentarité

B - Acides ribonucléiques (ARN) – Localisation cellulaire



Cellule d'épiderme d'oignon, MO, coloration
vert de méthyle → ADN bleu, Pyronine → ARN
rouge

ADN	Noyau
ARN	Noyau Nucléole Cytoplasme

B - Acides ribonucléiques (ARN) Des quantités très variables.

Acides ribonucléiques ribosomiques (ARNr: 82%), structure du ribosome associés à des protéines.

Taille en Svedberg (s unité de vitesse de sédimentation)

Eucaryotes 4 ARNr

28s 4718 nt / 18s 1874 nt / 5,8 s 160 nt / 5s 120 nt

Procaryotes 3 ARNr

23s / 16s / 5s

Acides ribonucléiques de transfert (ARNt 16%) transporteurs d'acides aminés (co-enzymes) pour la synthèse des protéines, 65-85 nt

Acides ribonucléiques messagers (ARNm: 2%) Transcrits de l'ADN puis traduits par les ribosomes.

Acides ribonucléiques nucléaires courts (ARNsn < 1%) Epissage alternatif de l'ARNm et activités enzymatiques (ribozymes)

Acides ribonucléiques cytoplasmiques courts (RNAsc < 1%) dans le cytoplasme, adressage des protéines.

Acides ribonucléiques interférants (ARNi), **micro ARN** (ARNmi), **ARN long non codant** (ARNlnc)

B - Acides ribonucléiques (ARN)

ARN de la voie de la traduction

- les ARNm (pré-messenger et messenger) codent pour les protéines
- les ARNt (transfert) transportent les acides aminés lors de la traduction
- les ARNr (ribosomique) constituent le ribosome

Les “petits” ARN

- Les ARN amorce de réplication de l'ADN
- les ARNsn (small nuclear) participent à la maturation des ARN
- les ARNsc (small cytoplasmic) participent au trafic des protéines dans la cellule.
- les ARNi : ARN interférents activent le système de destruction de l'ARNm
- les ARNmi (microARN) participent à la régulation de l'expression des ARN
- les ARNlnc (ARN longs non codants) 200 nt => régulation épigénétique

B - Acides ribonucléiques (ARN)

Plan

- 1- Les “petits” ARN
- 2- Amorces de réplication
- 3- Transcription et Régulation de la transcription
- 4- Traduction et Régulation de la traduction
- 5- Épigenèse
- 6- Divisions cellulaires et centromères
- 7- “Bonus track”:
ARN viraux ARN+ ARN-
- 8- Application médicales possibles

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B1- Les “petits ARN” < 1%

ARN_p primer = amorces nucléaires 10 à 50 nucléotides

ARN_{SN} “Small nuclear” 60 à 450 nucléotides associés à des protéines participent à l'épissage des ARN pré-messagers à la maturation des ARN ribosomiques et la biogenèse des ribosomes

ARN_{sc} “Small Cytoplasmic” adressage des protéines

ARN_i “interférents” double brin, une 20^{aine} de nucléotides,
source endogène = partie exonique d'un gène,
source exogène = ARN viraux double brins,
activent DICER le système de destruction de l'ARNm

ARN_{mi} “micro ARN” 1000 nucléotides simple brin, seuls produit d'un gène propre,
activent DICER le système de destruction de l'ARNm

ARN_{Inc} ARN long non codants impliqués dans l'épigenèse

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B2- ARN amorces de réplication de l'ADN

ARN à nb nucléotides petit multiple de 10

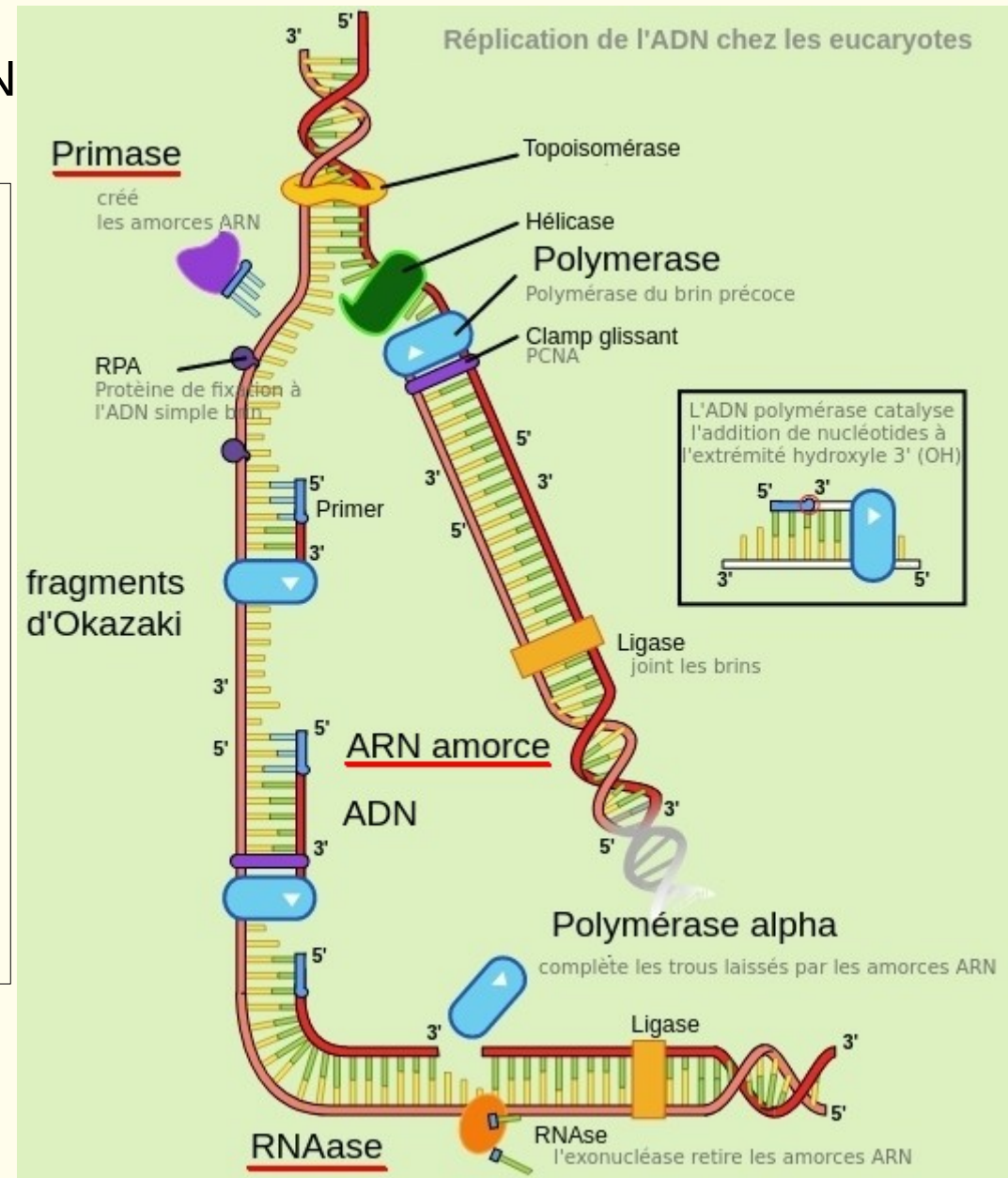
Chaîne P-5' → 3'-OH

Séquence complémentaire de l'ADN 3'-5'
(brin transcrit non codant)

Possèdent une extrémité 3'-OH =>
polymérisation de désoxyribonucléotides

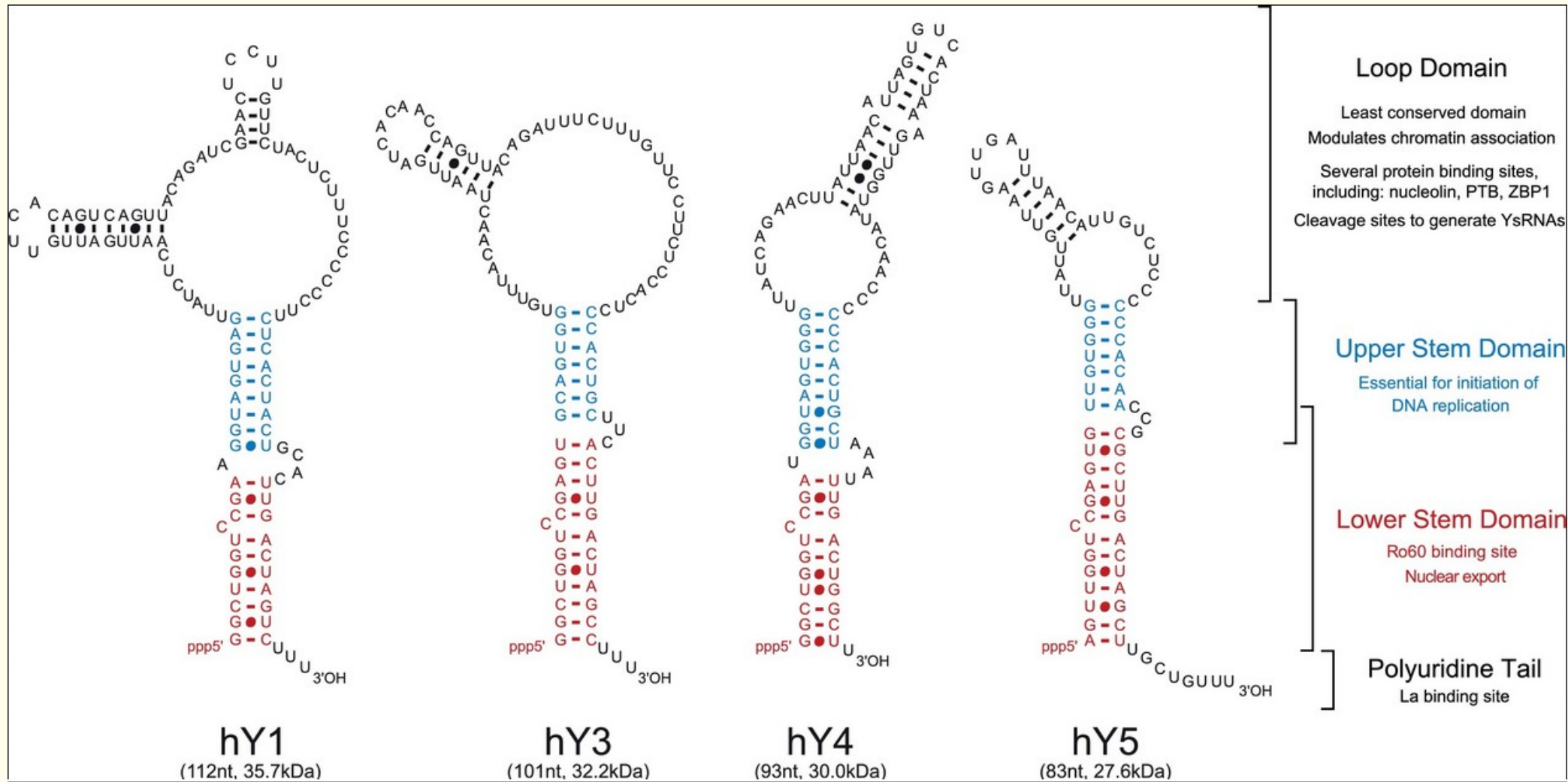
À l'origine des fragments d'Okazaki

Éliminés par une RNA-ase avant l'action
de la polymérase alpha



B - Acides ribonucléiques (ARN)

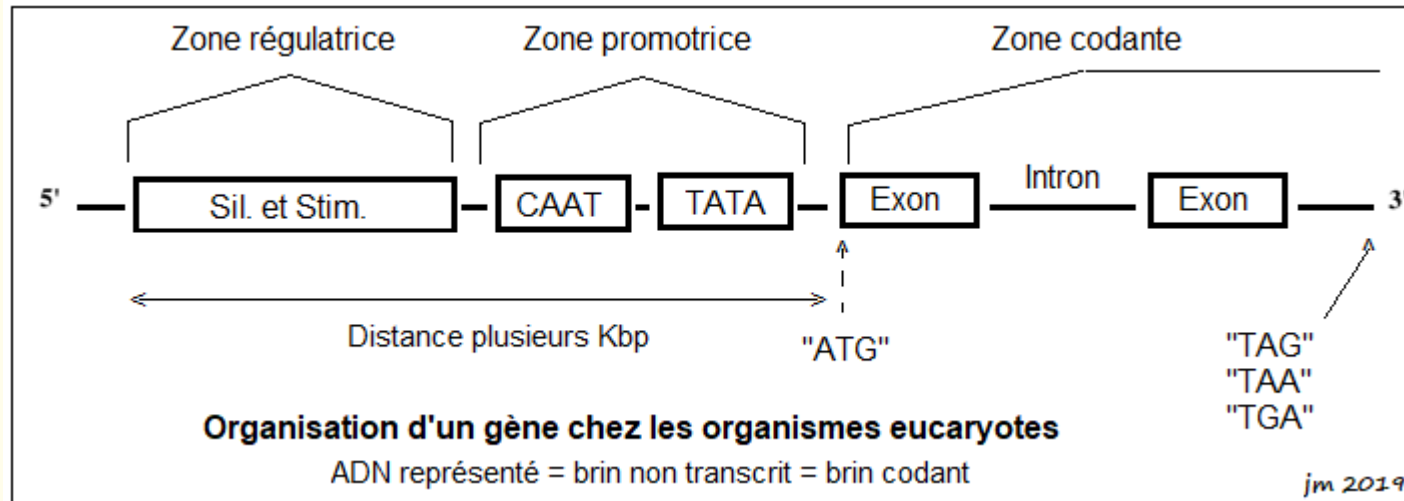
B2- ARN amorces de réplication de l'ADN



B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

ARN pré-messagers, 1^{ère} étape de la transcription



Différents **types d'ARN polymérase** dont,

l'ARN polymérase I permet la synthèse d'ARN ribosomique

l'ARN polymérase II transcrit l'ADN en ARN pré-messager

l'ARN polymérase III → ARN courts comme l'ARN de transfert (ARNt), des petits ARN (ARNi) et l'ARN ribosomique 5S (ARNr 5S).

B - Acides ribonucléiques (ARN)

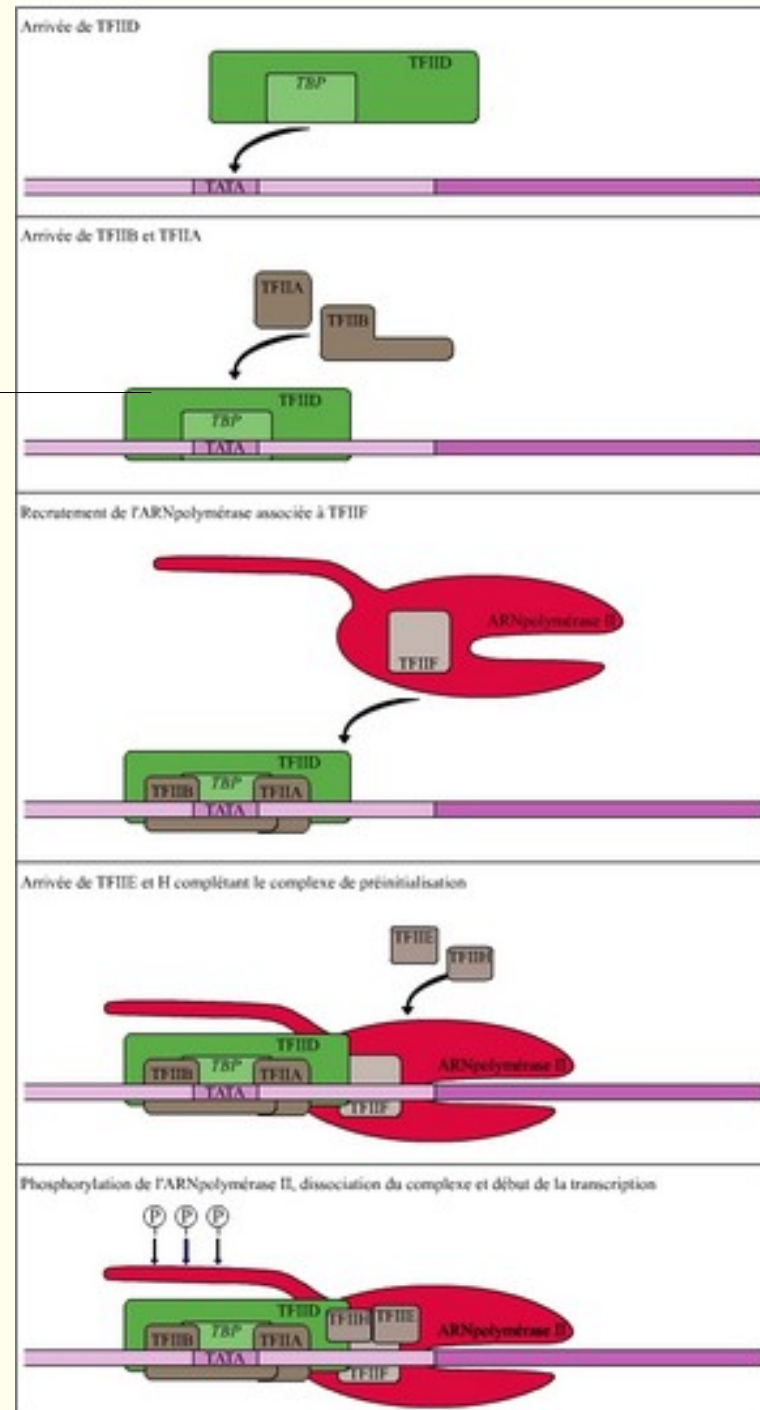
B3- Transcription et régulation de la transcription

ARN pré-messagers, 1^{ère} étape de la transcription

Facteurs de transcription protéiques

Pas d'ARN initiateur

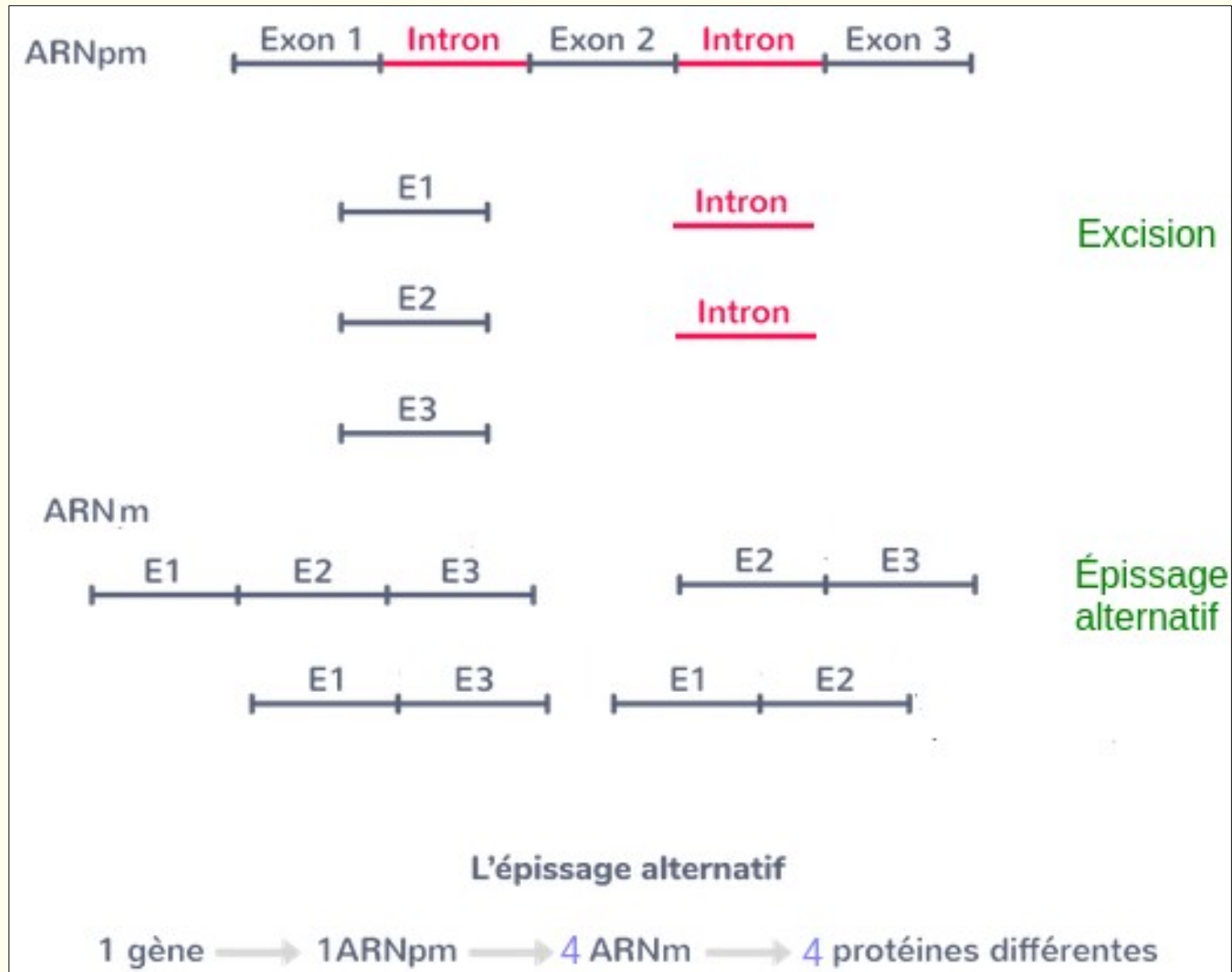
Des ARN inhibiteurs par épigénèse
(empêche la fixation des facteurs de transcription. Voir plus loin)



B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Épissage et ARN messagers



B - Acides ribonucléiques (ARN)

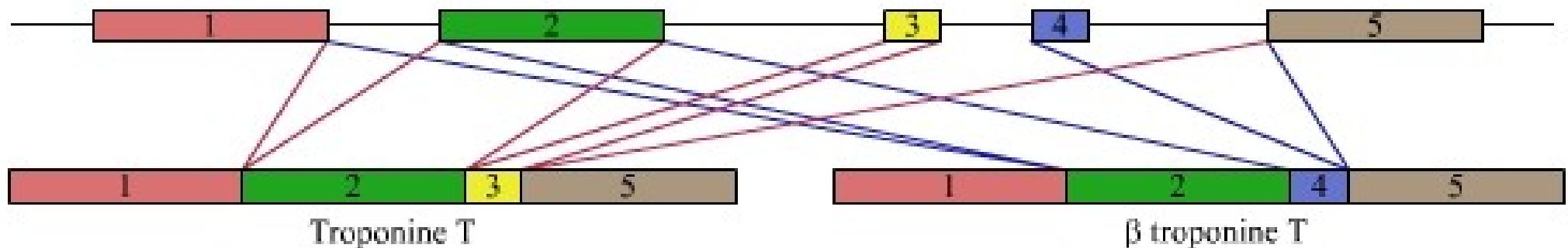
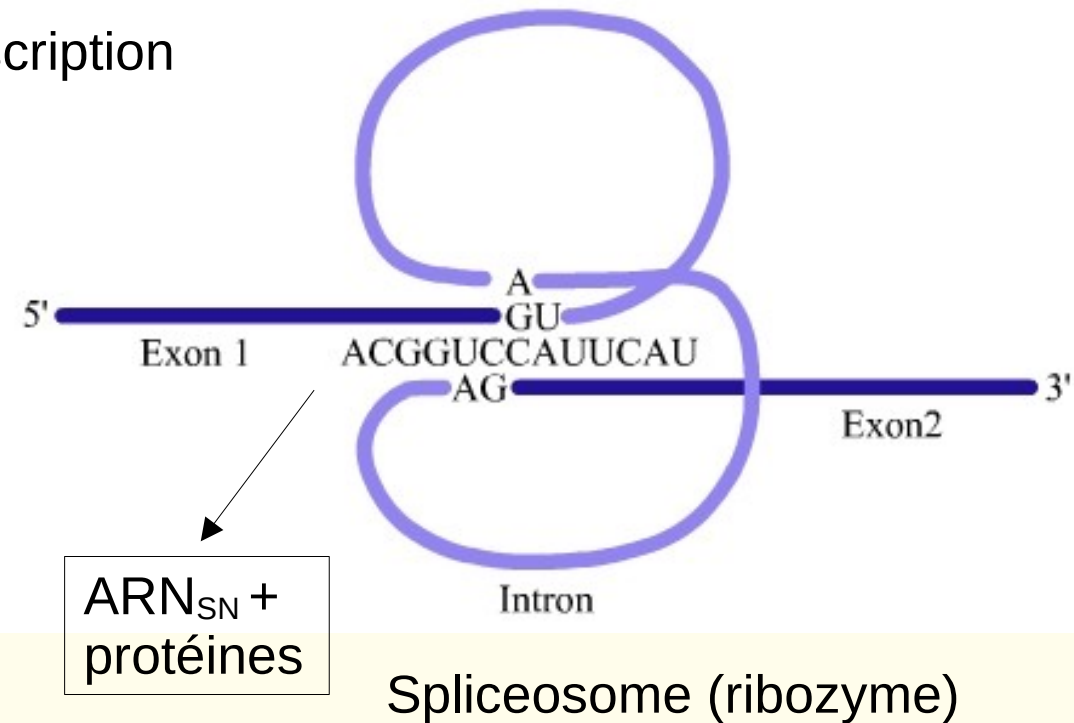
B3- Transcription et régulation de la transcription

Épissage et ARN messagers

Épissage dans le noyau cellulaire

ARN_{SN} repérage des introns

Certains exons isolés peuvent constituer des ARN_i extra-nucléaires



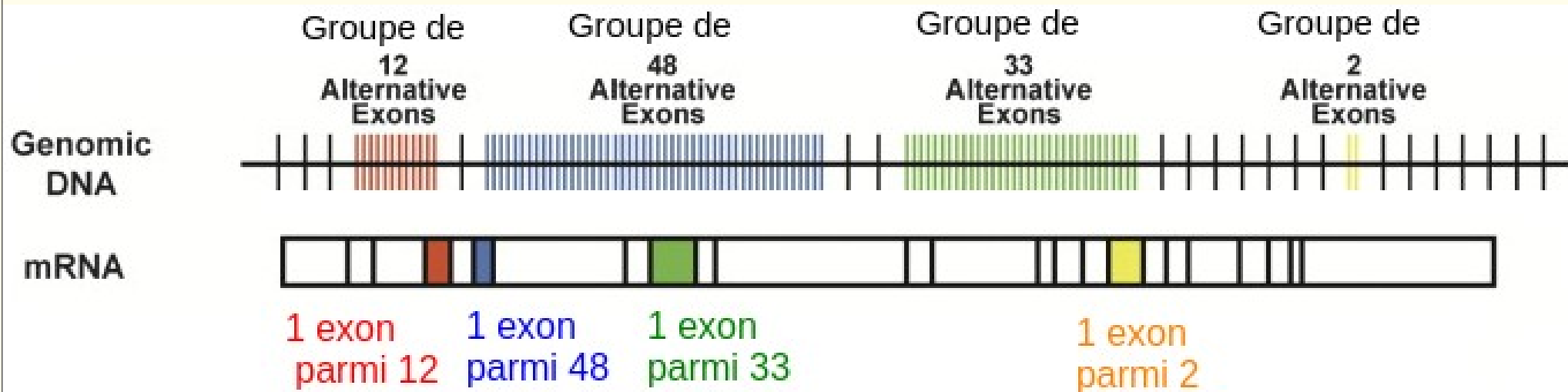
Épissage alternatif → ici 2 protéines chez l'humain en moyenne 7 ARN_m par gène

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Épissage et ARN messagers

Un exemple extrême : le gène DSCAM de la drosophile



$$12 \times 48 \times 33 \times 2 = 38016 \text{ protéines différentes}$$

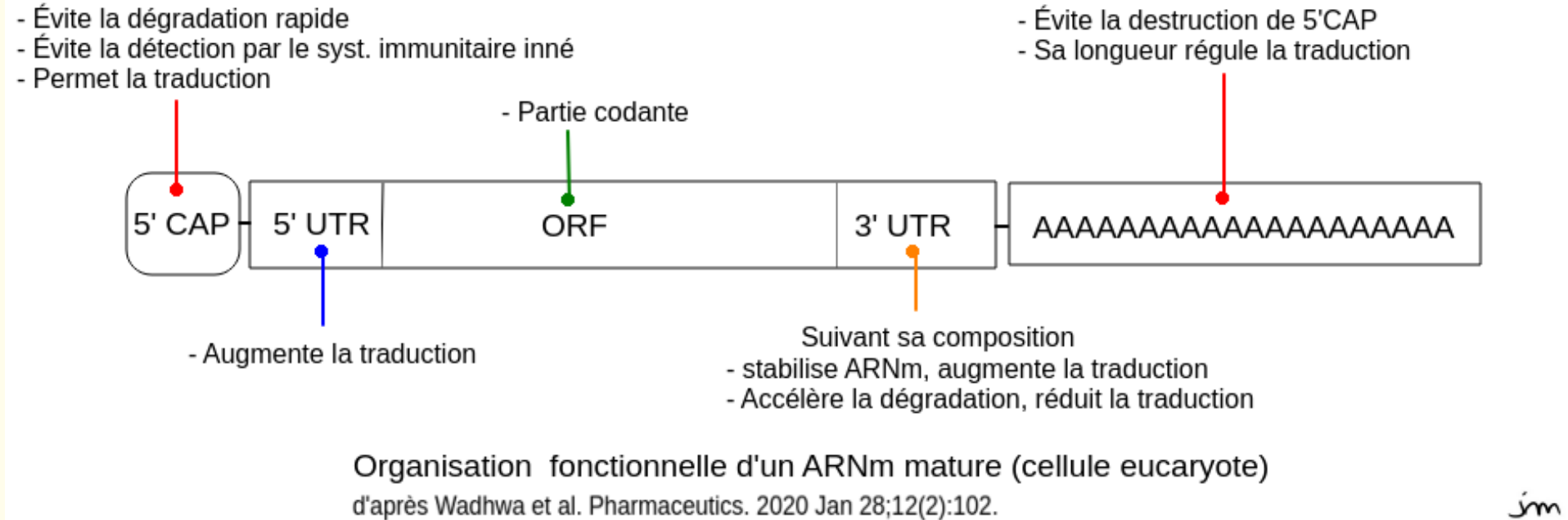
jm d'après Wojtowicz et al. cell 2004

Protéines d'adhésion membranaire des neurones, protéines marqueurs transmembranaires etc... ????

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Épissage et ARN messagers



5' CAP = coiffe = 3 nucléotides modifiés

UTR = "Untranslated Transcribed Region"

5' UTR située avant le codon "Start" AUG, facilite la fixation du ribosome

3' UTR après le codon "Stop"

ORF = "Open Reading Frame", cadre de lecture ouvert contient les codons "Start" et "Stop"

Des parties de l'ARNm régulent sa persistance et sa traduction.

La connaissance de cette organisation a permis de produire les vaccins à ARN anti-SARS-Cov2.

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

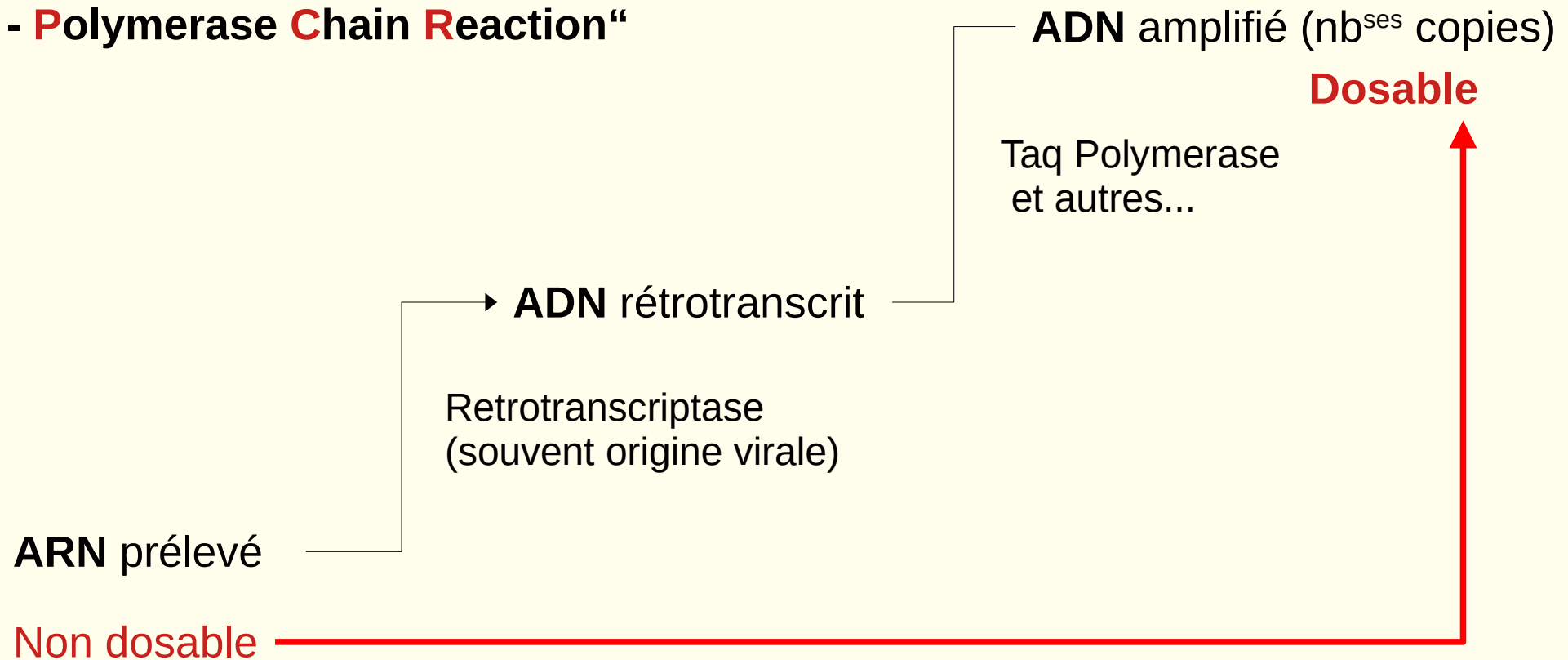
Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi}

Note / technique de dosage:

qRT-PCR =

“**q**uantitative **R**etro**T**ranscriptase
- **P**olymerase **C**hain **R**eaction”

= ADNc = ADN complémentaire



La quantité initiale d'ARN influence la quantité d'ADN obtenu

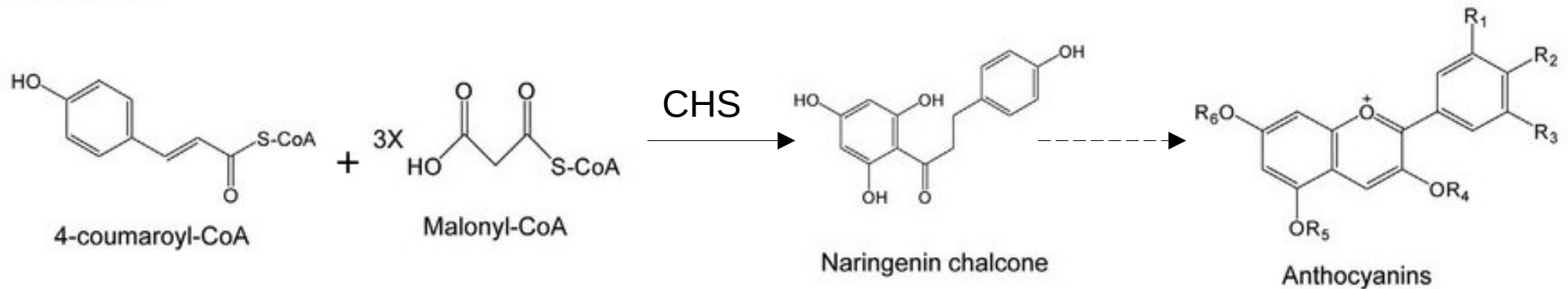
Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

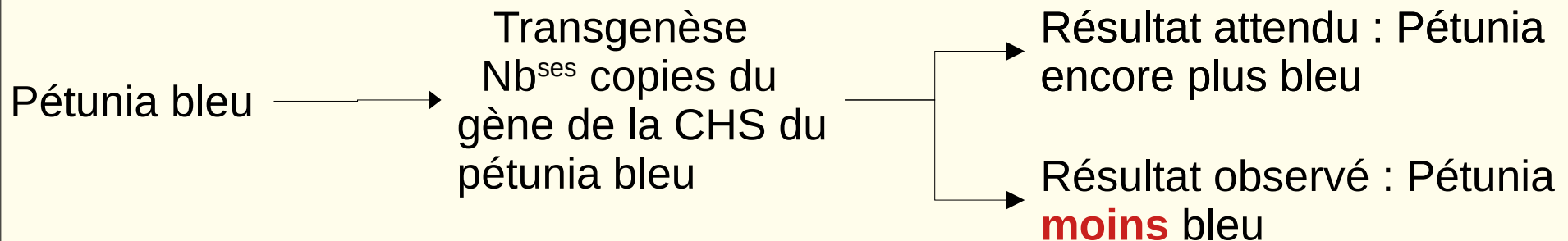
B3- Transcription et régulation de la transcription

Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi}

Chalcone Synthase (CHS) une enzyme clef de la synthèse des anthocyanes



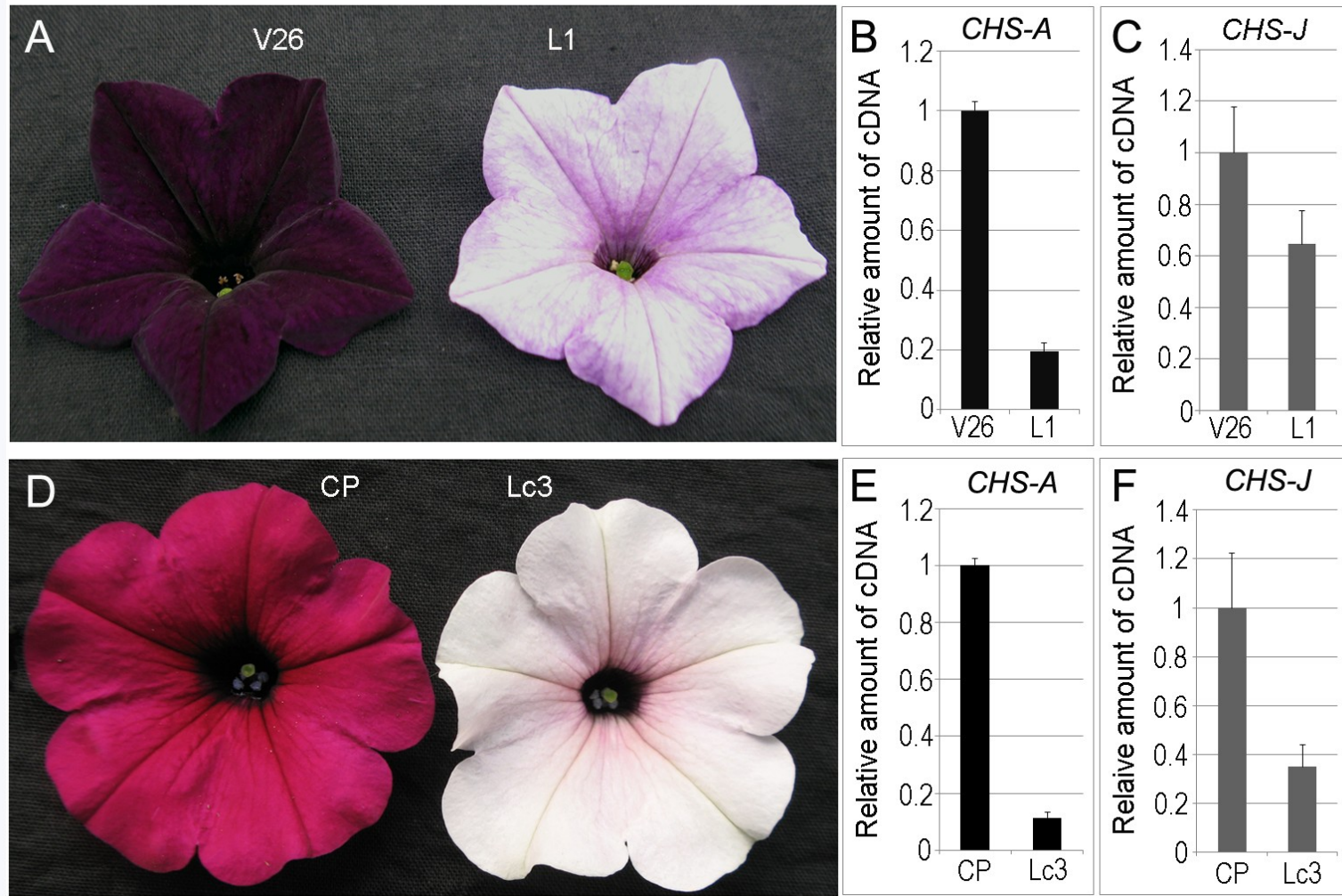
Expérience originale : Napoli *et al.* Plant Cell. 1990; 2: 279–289.



B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi}



(A) V26 (wild-type, left) and transgenic (right, L1) flowers. (B and C) qRT-PCR detection of mRNA levels of CHS-A and CHS-J genes in V26 and in transgenic line 1 (L1).

(D) ‘Carpet Purple’ (wild-type, left) and transgenic (right, Lc3) flowers. (E and F) qRT-PCR detection of mRNA levels of CHS-A and CHS-J genes in ‘Carpet Purple’ (CP) and in transgenic line c3 (Lc3).

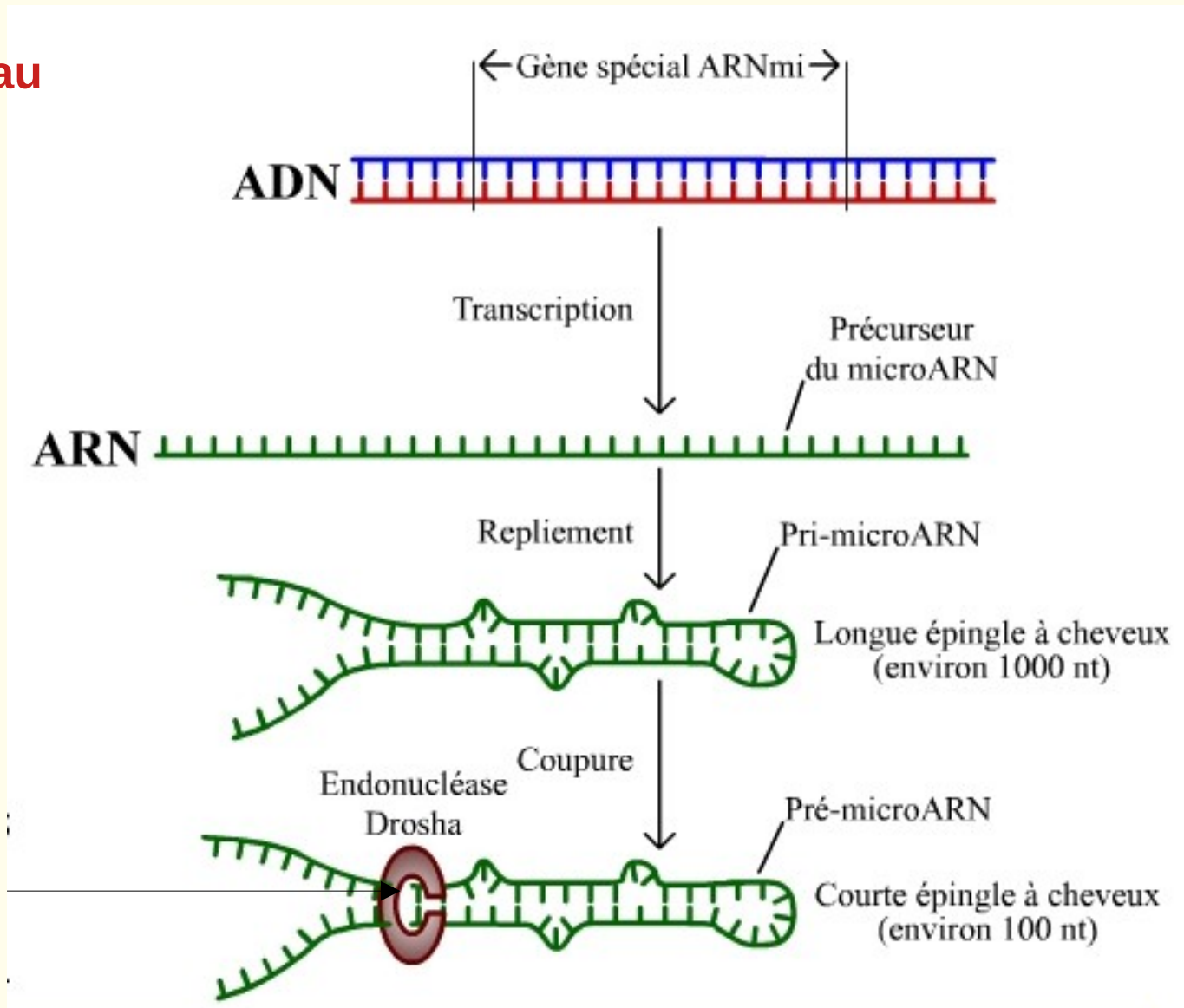
Han Y, Zhang B, Qin X, Li M, Guo Y (2015) Investigation of a miRNA-Induced Gene Silencing Technique in Petunia Reveals Alterations in miR173 Precursor Processing and the Accumulation of Secondary siRNAs from Endogenous Genes. PLoS ONE 10(12): e0144909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144909>

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi}

Dans le noyau



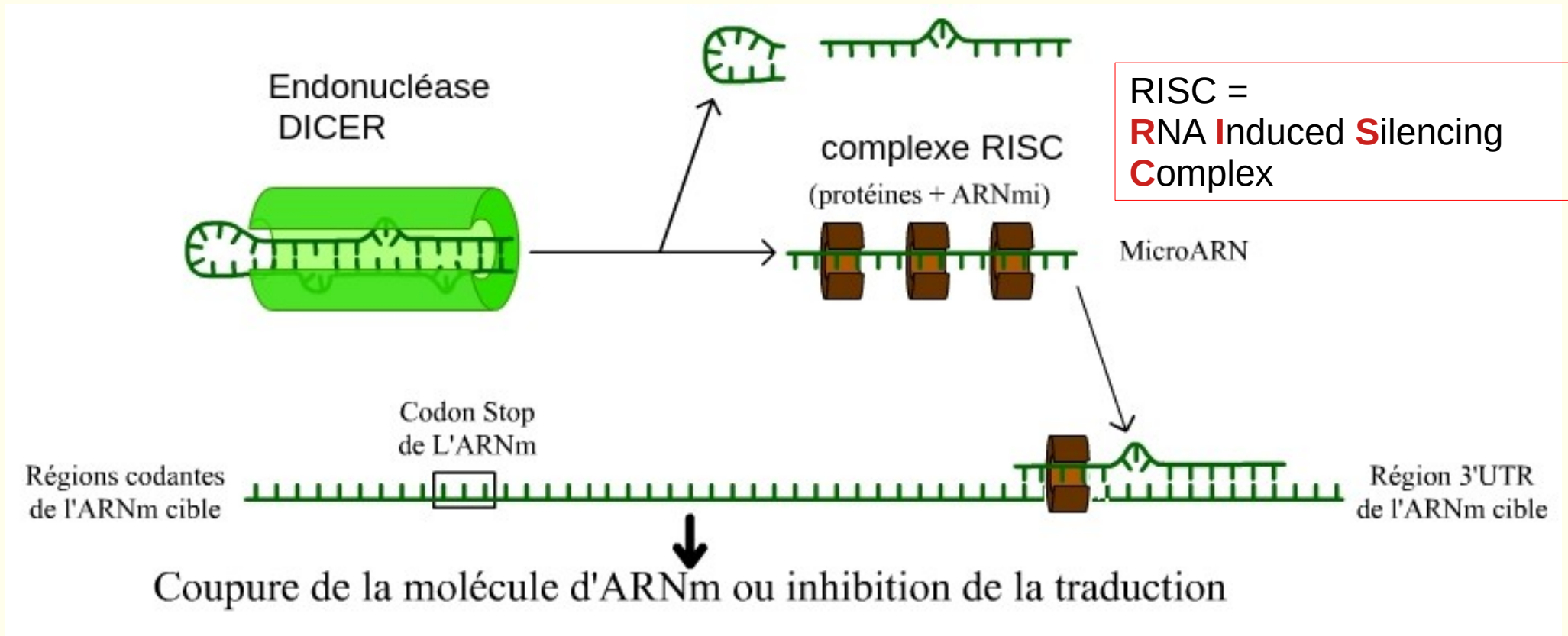
DROSHA

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi}

Dans le cytoplasme

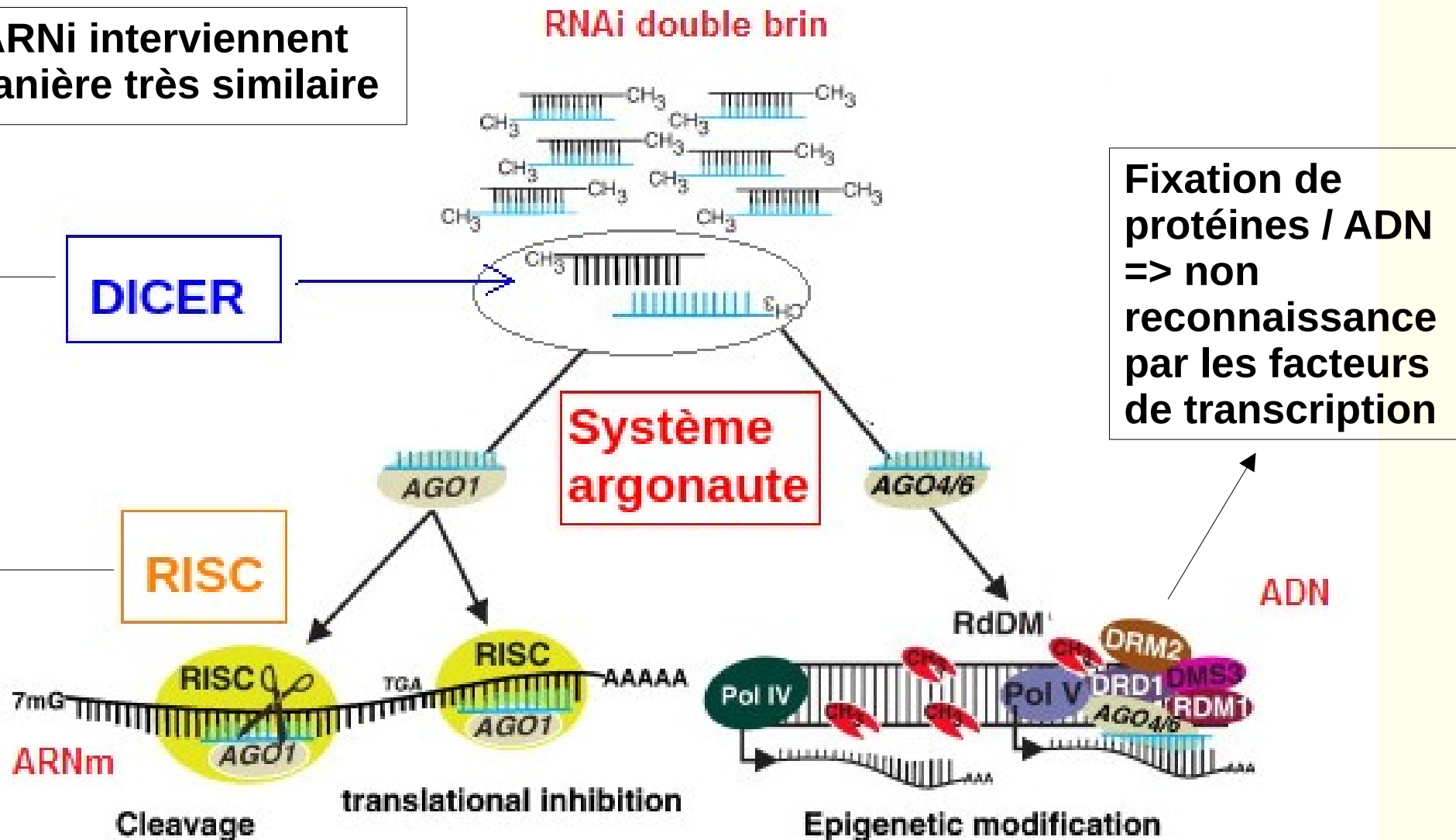


B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi} et ARN_i

Les ARNi interviennent de manière très similaire



B - Acides ribonucléiques (ARN)

B3- Transcription et régulation de la transcription

Régulation post-transcriptionnelle par les “petits” ARN; ARN_{mi}

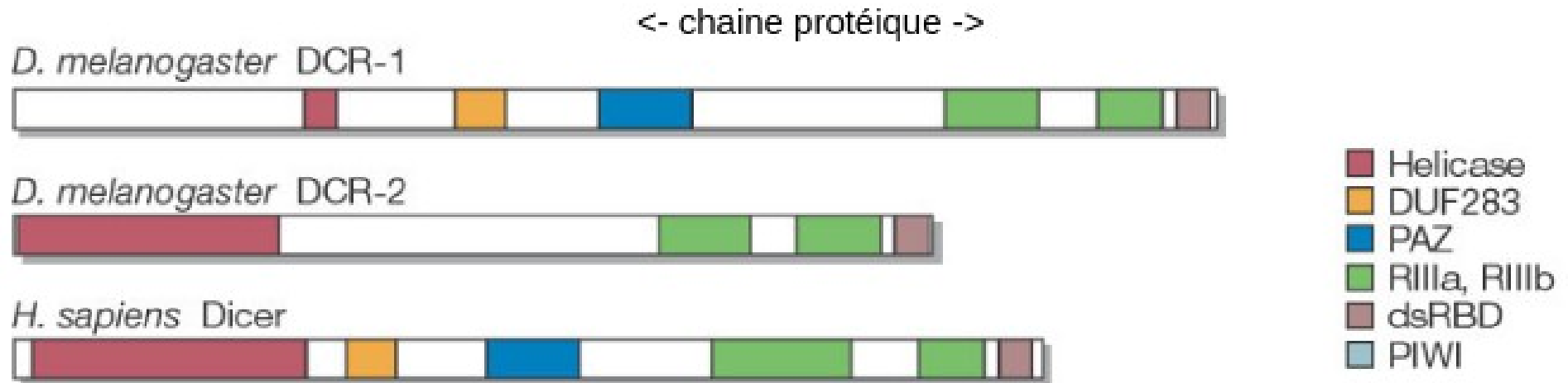


Figure 4: structures des enzymes de la famille RNase III impliquées dans l'ARNi. Elles possèdent deux domaines RNase III et un domaine de liaison aux ARN double-brin en position C terminale. Certains membres de la famille Dicer contiennent le domaine PAZ qui est aussi trouvé chez les protéines Argonaute. (Meister and Tuschl 2004)

in : Carole Ribet. Analyse cinétique de l'interférence par l'ARN dans les compartiments nucléaire et cytoplasmique des cellules de mammifères. Biologie cellulaire. Université Paris Sud - Paris XI, 2005.

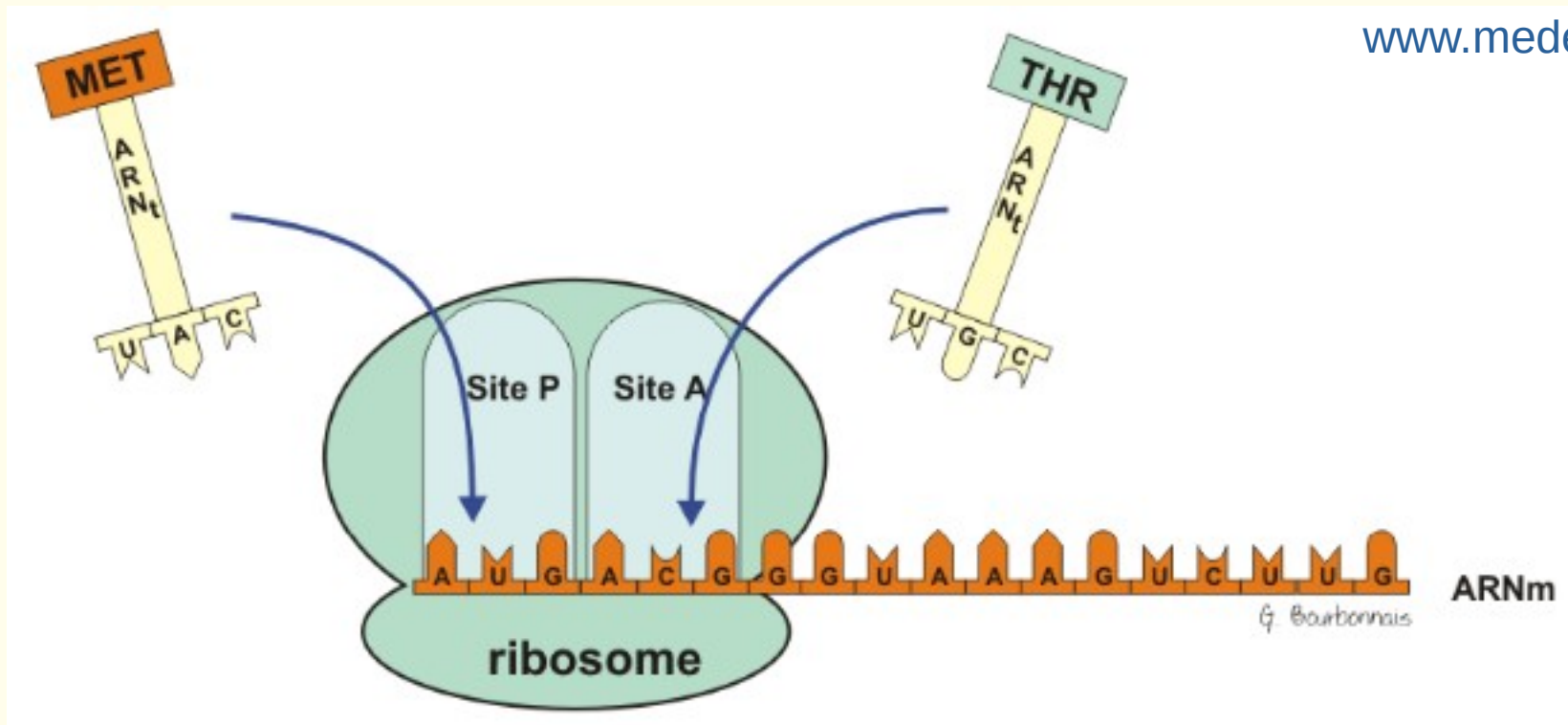
DICER est un système très conservé au cours de l'évolution => interférence ARN est : Générale et sans doute “utile”.

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B4- Traduction et régulation de la traduction

ARN ribosomiques ARN de transfert

Ribosome = complexe ribonucléoprotéique
- très grande taille
- propriétés d'un ribozyme car
L'ARNr possède l'activité catalytique

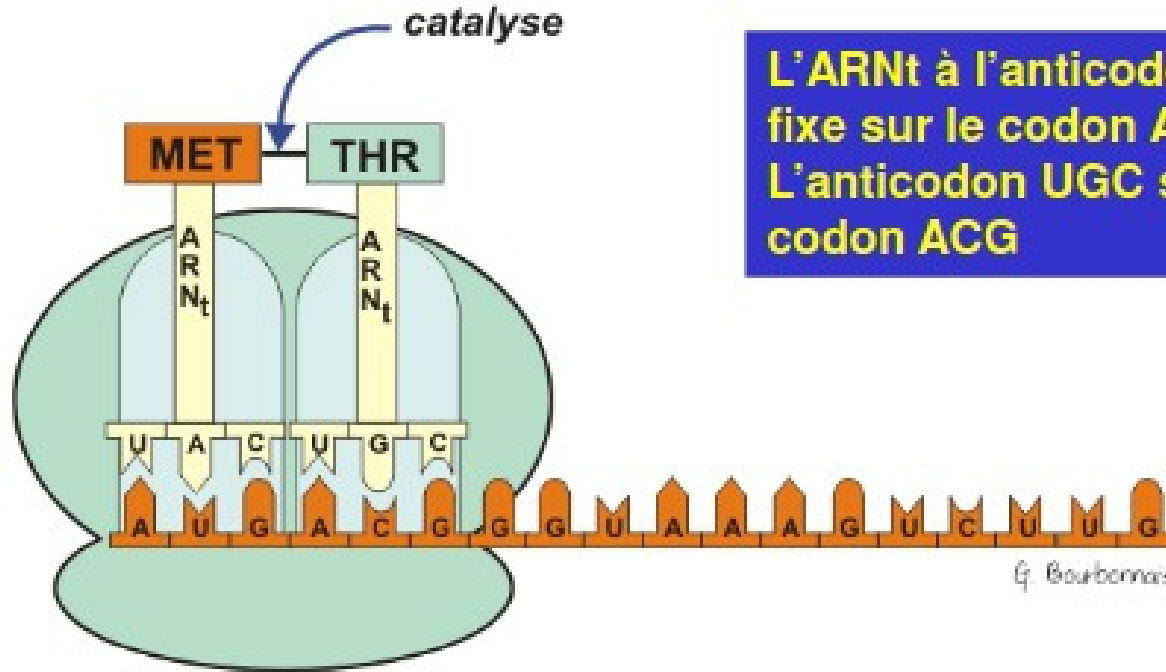


Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B4- Traduction et régulation de la traduction

ARN ribosomiques ARN de transfert



Liaison codon-anticodon de deux ARNt (il y a deux sites de liaison sur le ribosome).

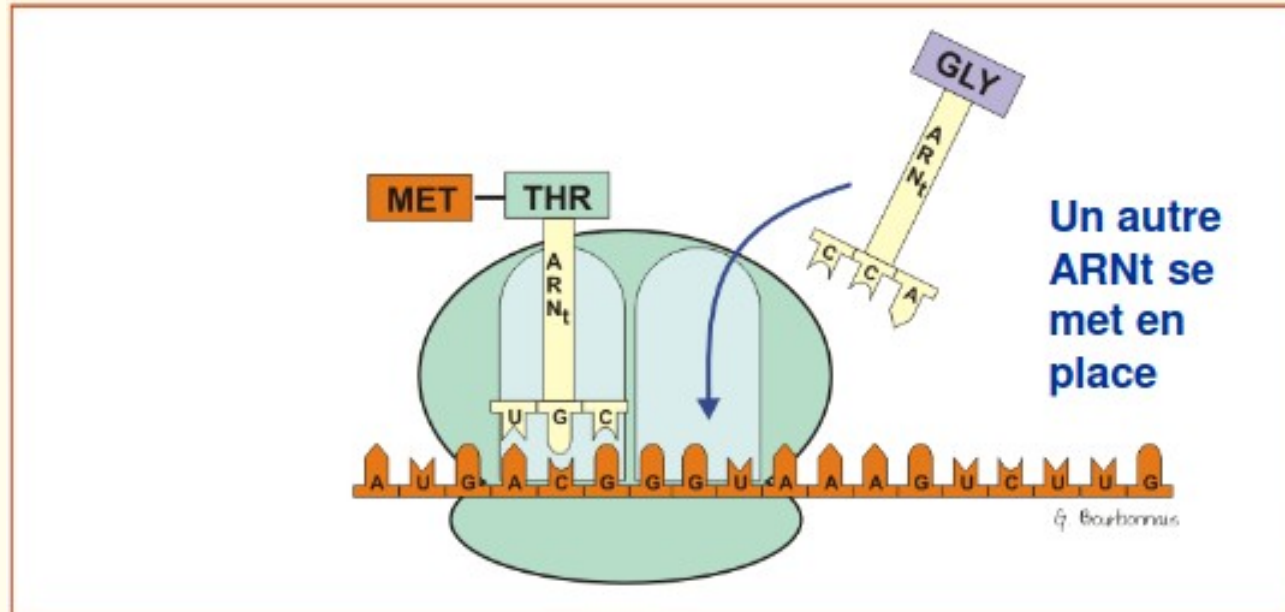
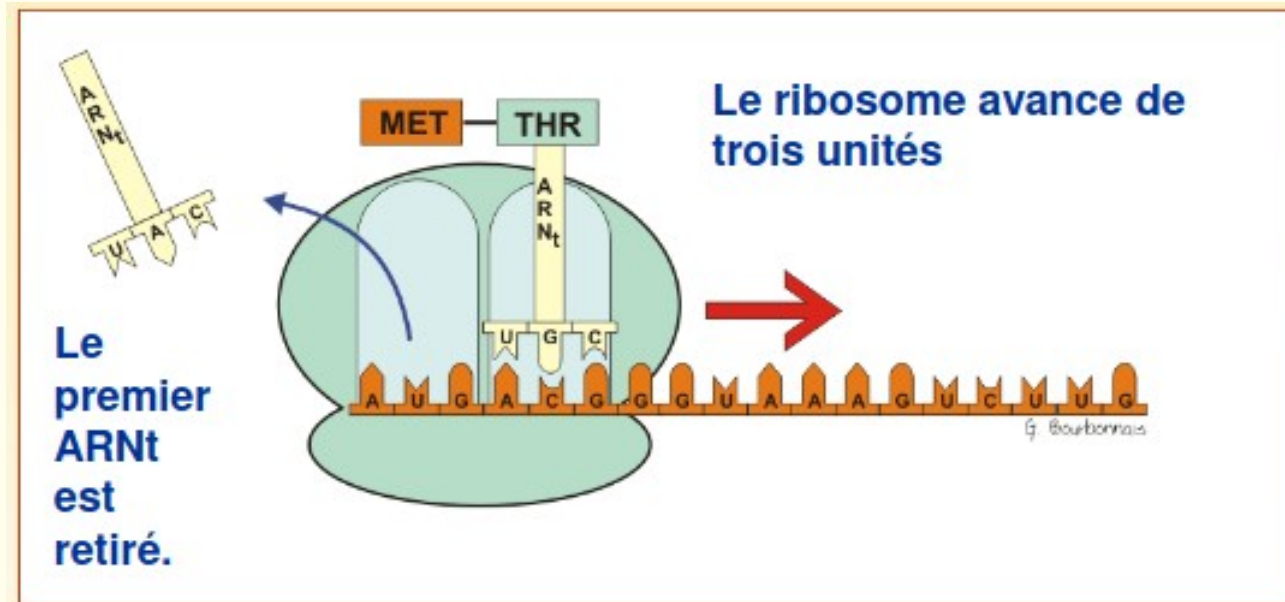
L'ARNt à l'anticodon UAC se fixe sur le codon AUG.
L'anticodon UGC se fixe sur le codon ACG

G. Bourbonnais

Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B4- Traduction et régulation de la traduction ARN ribosomiques ARN de transfert



B - Acides ribonucléiques (ARN)

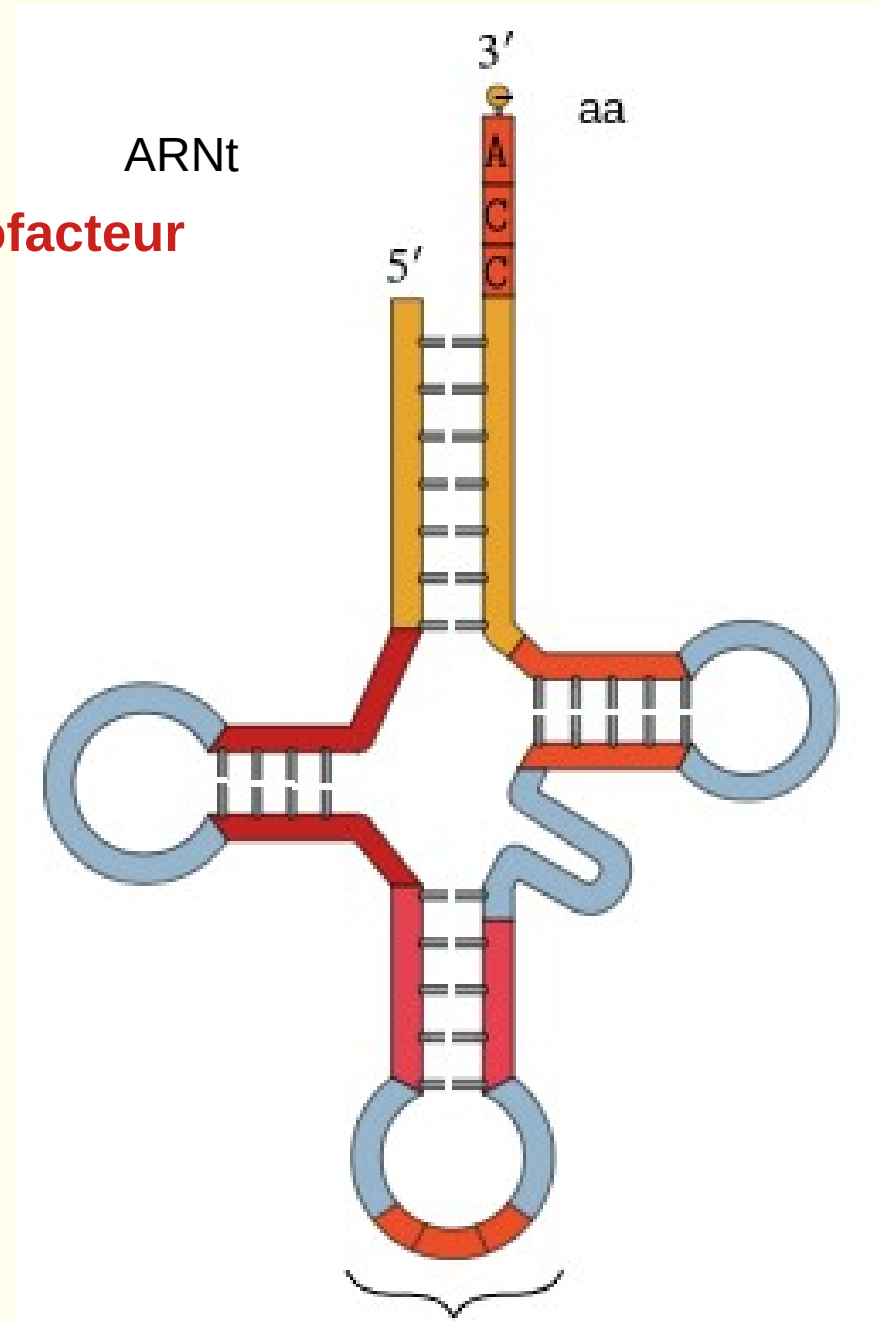
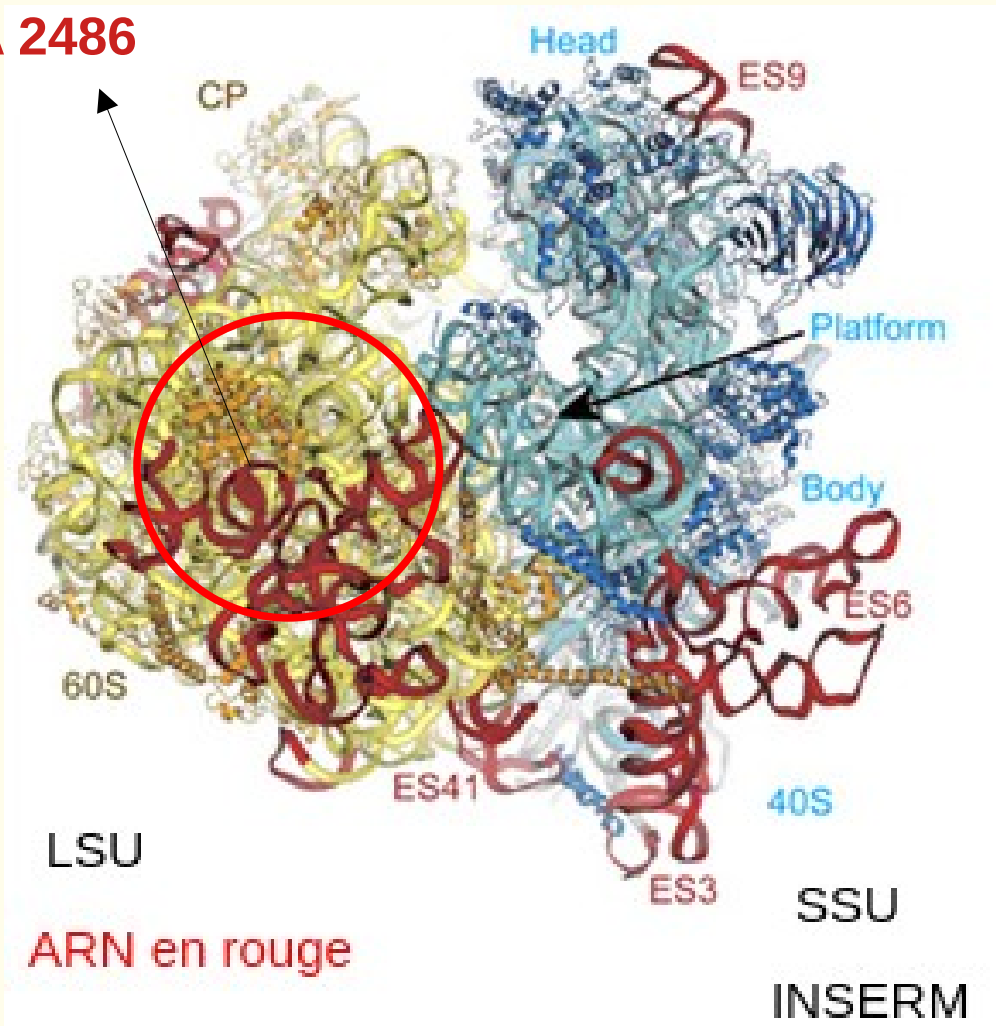
B4- Traduction et régulation de la traduction

ARN ribosomiques - **Ribozymes**

Site actif

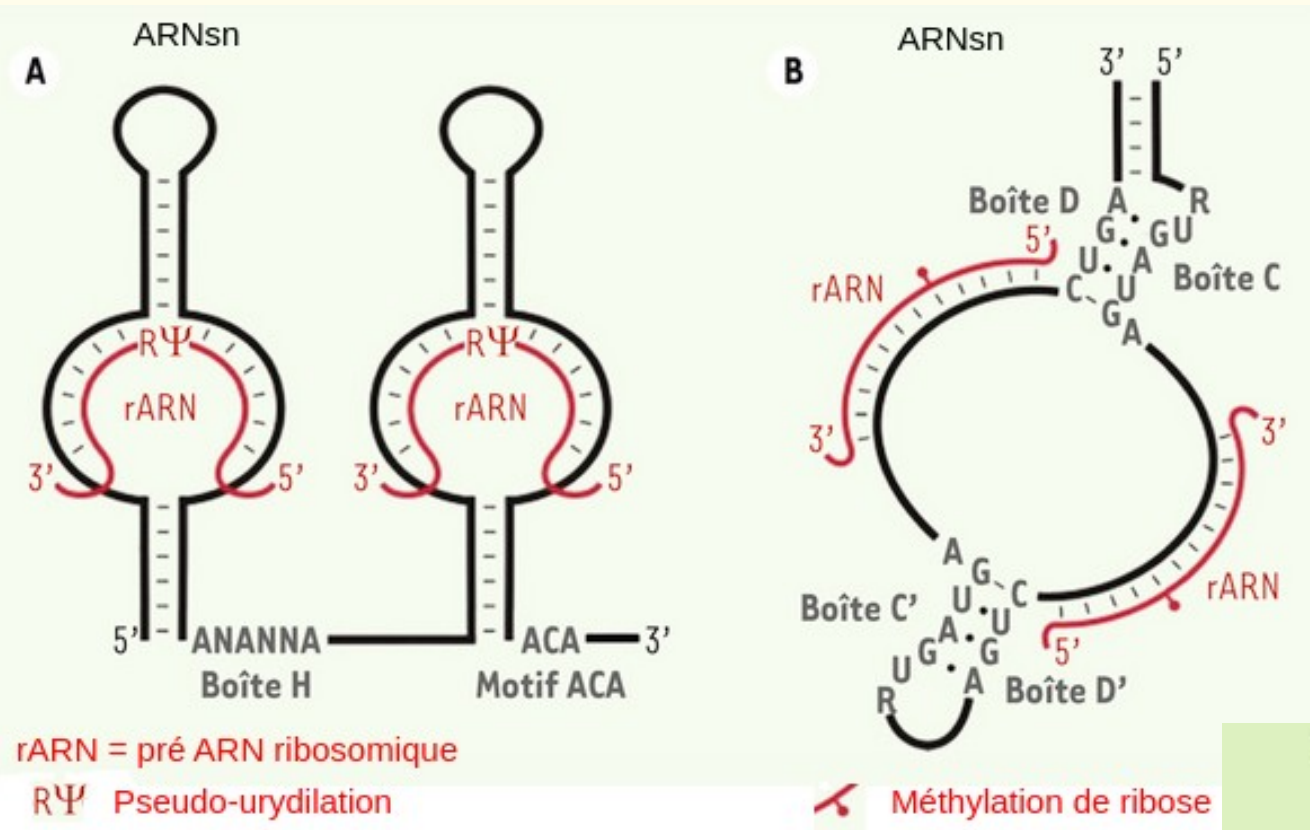
A 2486

Cofacteur



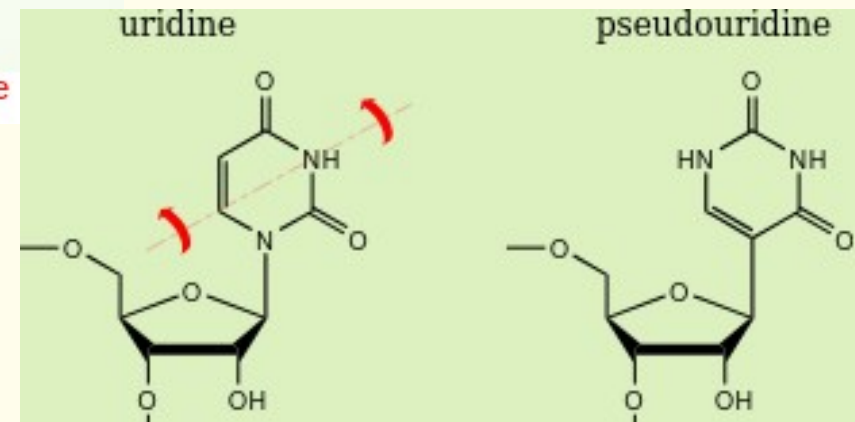
B - Acides ribonucléiques (ARN)

B4- Traduction et régulation de la traduction



La maturation des ARNr fait intervenir 2 types d'ARNsn qui servent de guide.

Sans ces transformations les ARNr ne sont pas fonctionnels



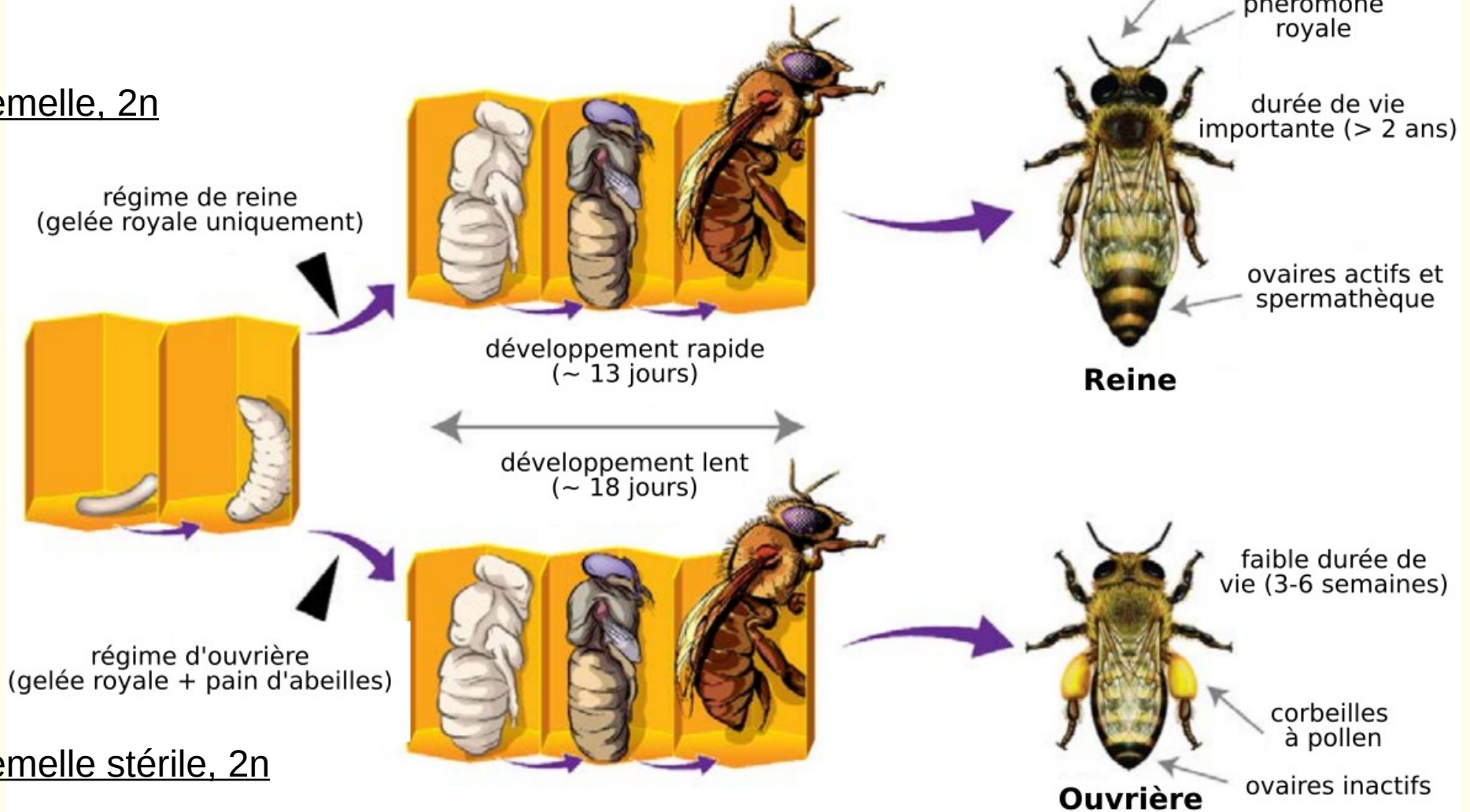
Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B5- Épigenèse et ARN_{mi}

Gelée royale = sécrétion des glandes céphaliques des ouvrières
Pain d'abeilles = pollen + nectar hydrolysé

Femelle, 2n



Femelle stérile, 2n

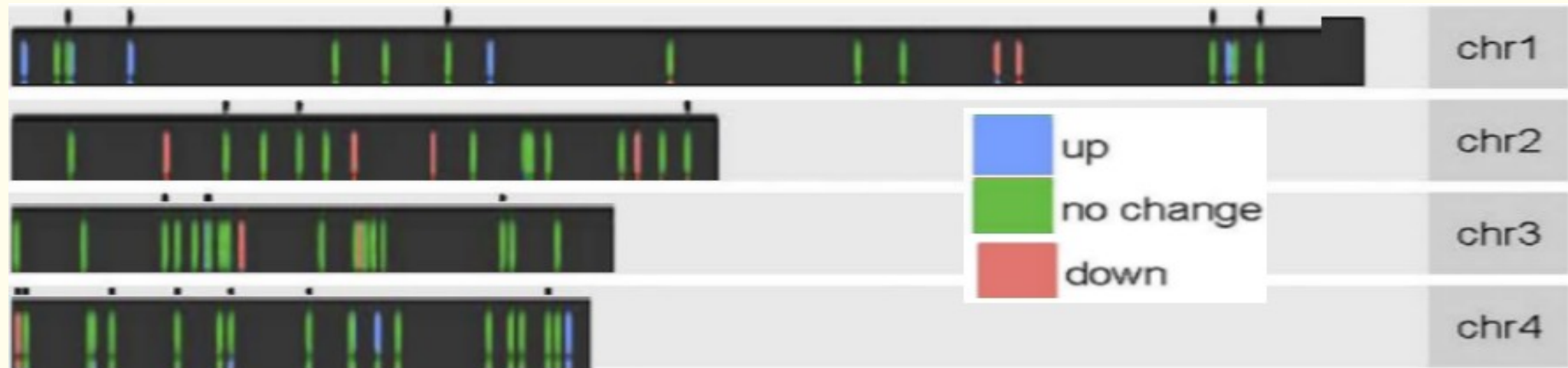
Source

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B5- Épigenèse et ARN_{mi}

L'expression différentielle des ARNmi endogènes de l'abeille

Pour chaque chromosome, la ligne représente les niveaux d'expression des miARN chez les **reines par rapport aux ouvrières**.



Etc...

Bleu => régulation positive

Vert => pas de différence statistiquement significative

Rouge => régulation négative

Les ARNmi endogènes contrôlent l'expression du génome et peuvent orienter le phénotype de manière très importante!

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B5- Épigenèse et ARN_{mi}

Les ARN_{mi} **exogènes** pour l'abeille

Pain d'abeille = pollen + nectar fermenté = nourriture des futures ouvrières.

Plus de microARN (ARN_{mi}) dans le pain d'abeille que dans la gelée royale => origine de ces ARN_{mi} = pollen des plantes

Le blocage du développement de la reine, conduisant au phénotype d'ouvrière, est en partie dû au miR162a.

Expérience sur des drosophiles (sans système de caste):

Ingestion de miARN du pain d'abeilles dont miR162a =>

Développement de caractéristiques physiques de type ouvrières d'abeilles

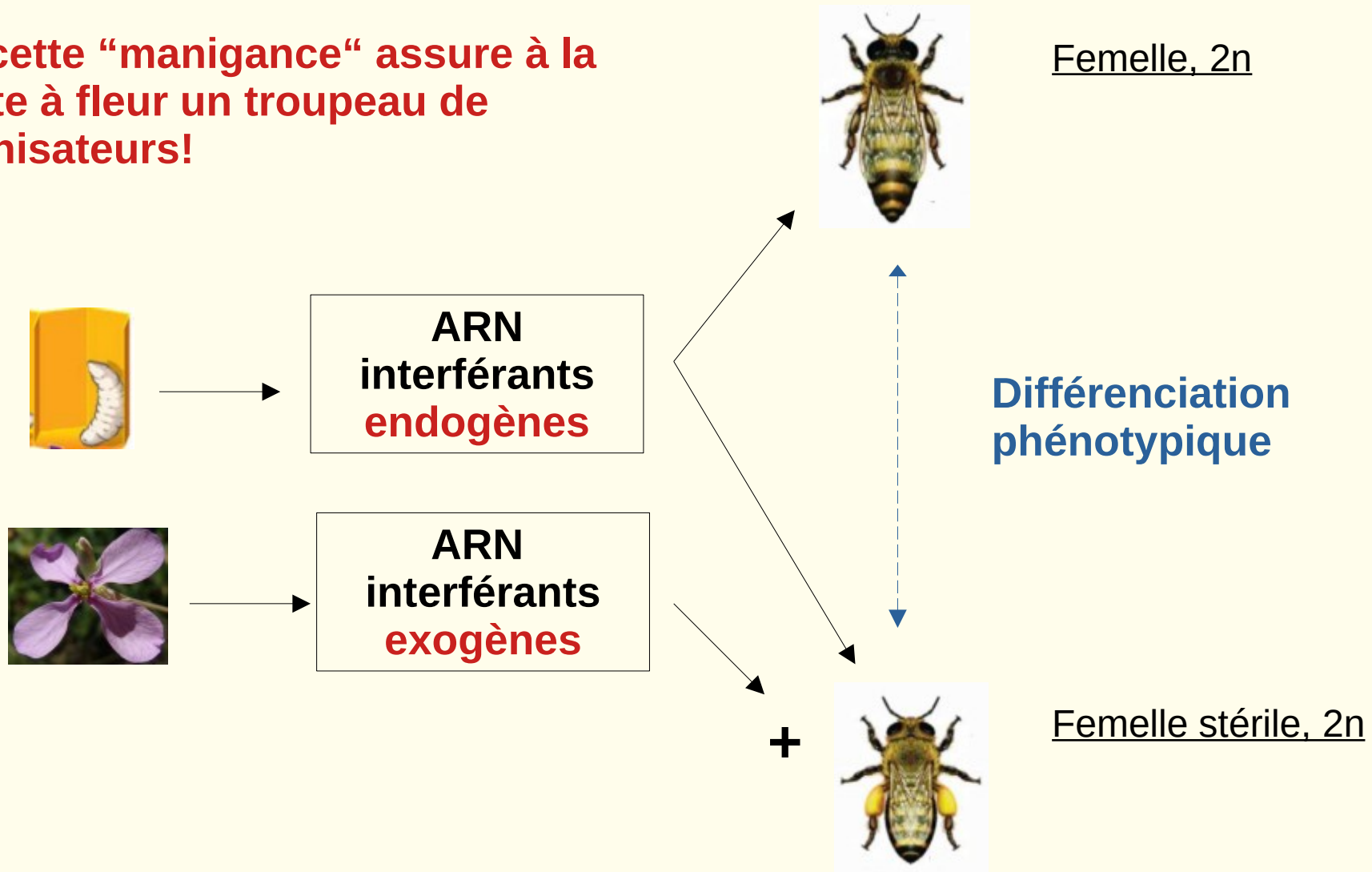
Ces miARN => drosophiles femelles de taille plus petite et ovaires réduits.

Ainsi, un transfert horizontal d'acides nucléiques, des plantes vers les larves d'abeilles, peut induire chez les abeilles un changement d'expression des gènes et une variation importante du phénotype !

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B5- Épigenèse et ARN_{mi}

Nb: cette “manigance” assure à la plante à fleur un troupeau de pollinisateurs!



Source

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B5- Épigenèse et ARN_{mi}

Notion d'épigenèse:

Changements transcriptionnels transmissibles lors de la division cellulaire, mais qui ne viennent pas de modifications dans la séquence d'ADN.

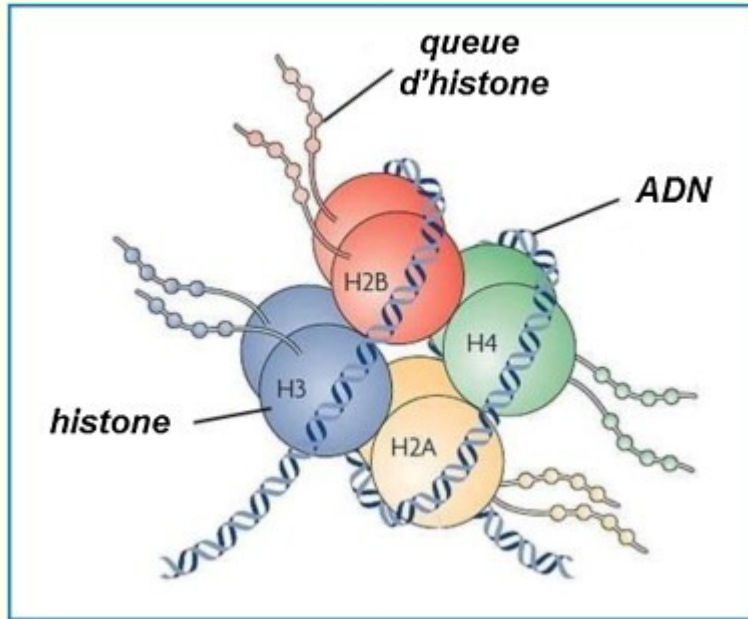
De telles modifications peuvent être initiées par l'environnement dont l'environnement ARN.

La plupart des processus épigénétiques reposent sur des modifications de la chromatine, que ce soit au niveau de l'ADN ou des histones.

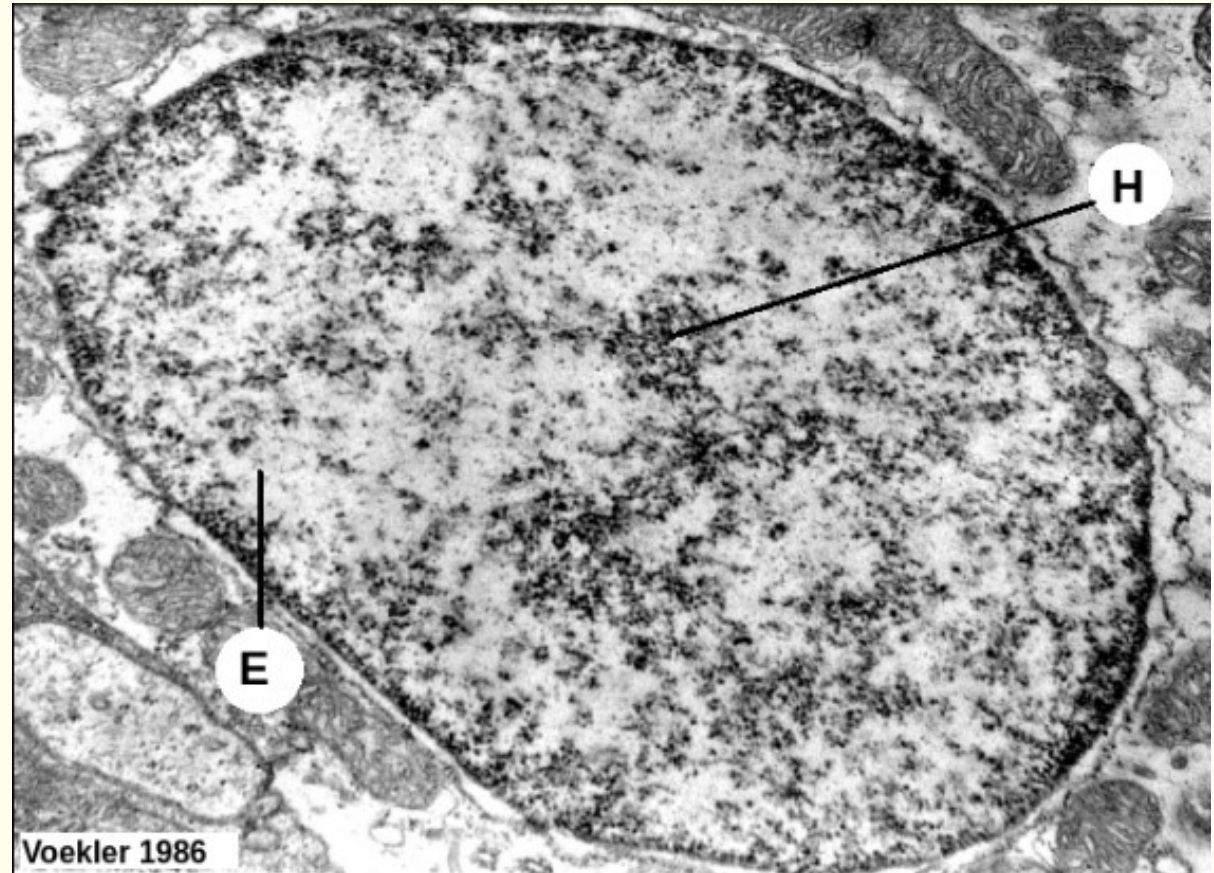
Chromatine = ADN + histones

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B6- Cycle cellulaire; rôle des longs (200 nt) ARN centromériques



Un nucléosome



Hétérochromatine; une condensation de la chromatine, gènes non/peu transcrits, histones désacétylées et méthylées

Euchromatine; Chromatine décondensée, gènes transcrits, histones acétylées, peu méthylées

_ CH₃ = méthyl

_ CO _ CH₃ = acétyl

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B6- Cycle cellulaire; rôle des longs ARN centromériques = ARN long non codants

Chromosome acrocentrique de souris

2 parties dans le centromère

2 type d'ARNInc fixés sur l'ADN

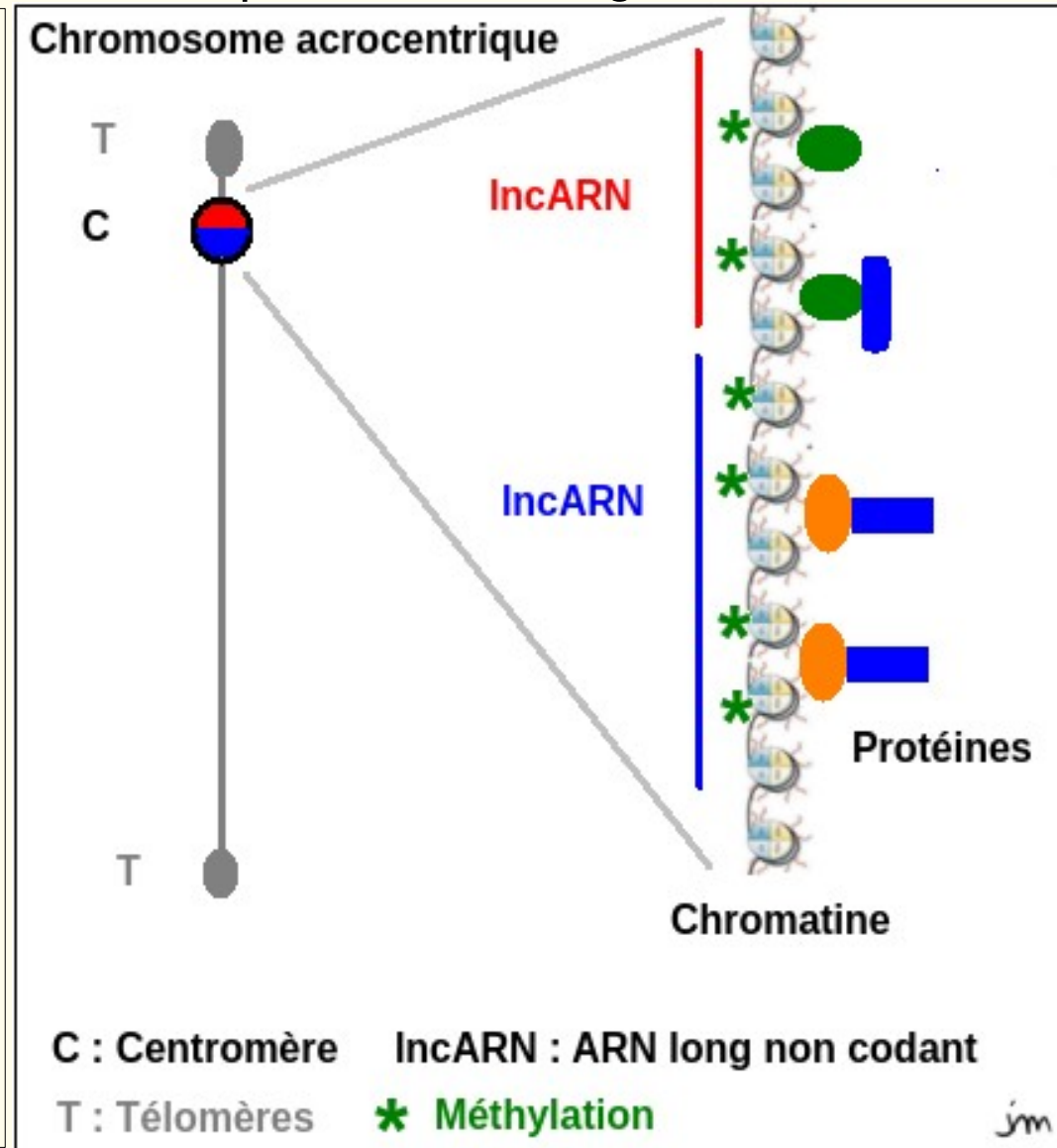
Les histones sont méthylées

Des protéines associées aux histones

Action Ribonucléase *in vivo*
=> perte de la fonction centromérique
(càd pas d'attachement des fibres du fuseau de division)

=>

- Les ARNInc rendent la division possible
- Les ARNInc induisent une modification épigénétique

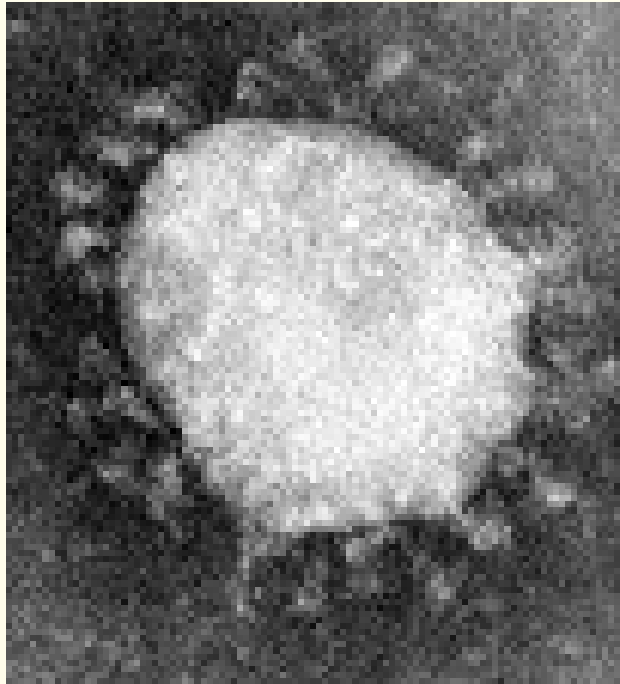


Acides nucléiques

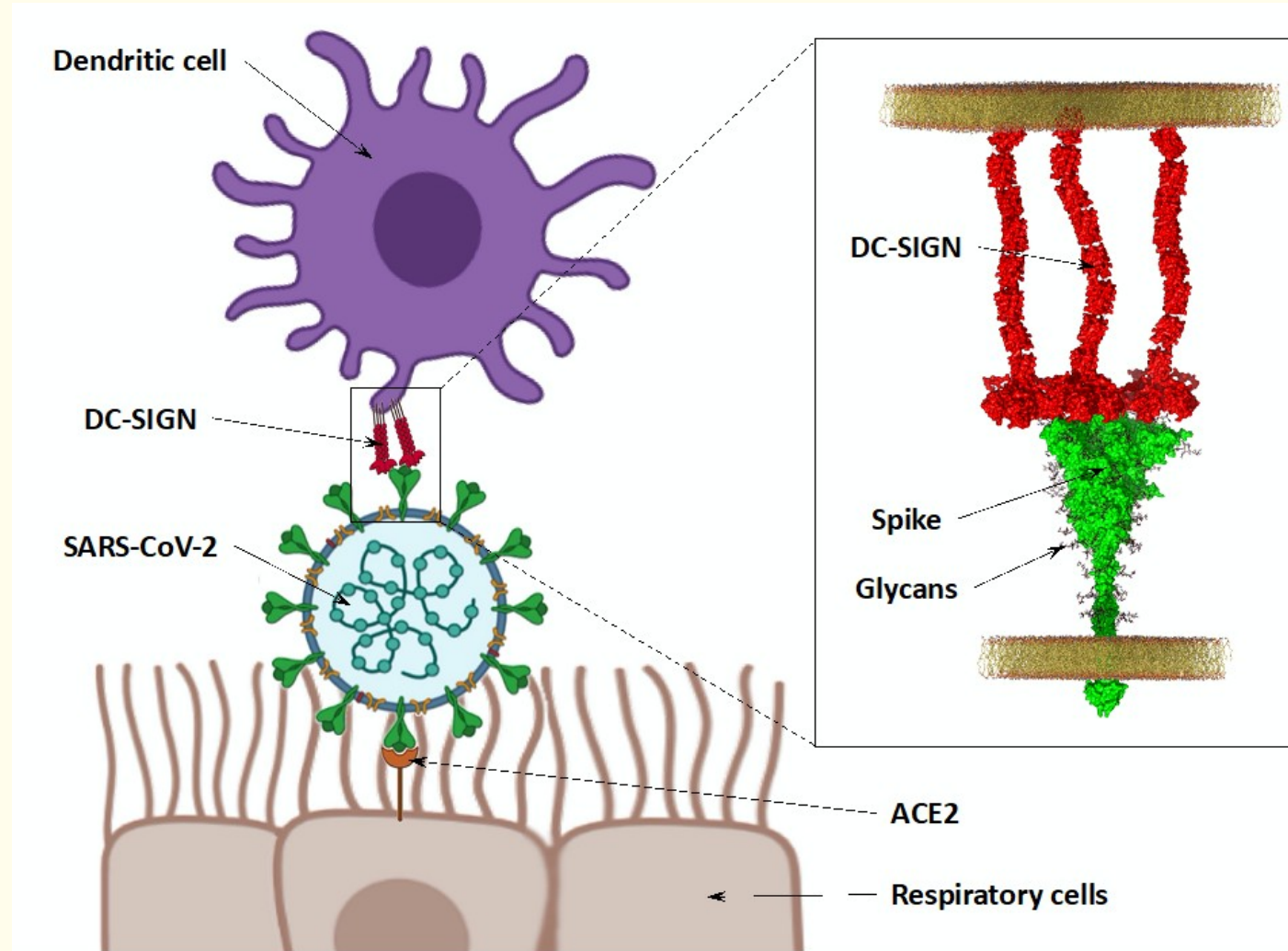
B - Acides ribonucléiques (ARN)

B7- "Bonus track" ARN viraux, ARN+

100 nm



Coronavirus
Génome ARN+



Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B7- "Bonus track" ARN viraux, ARN+

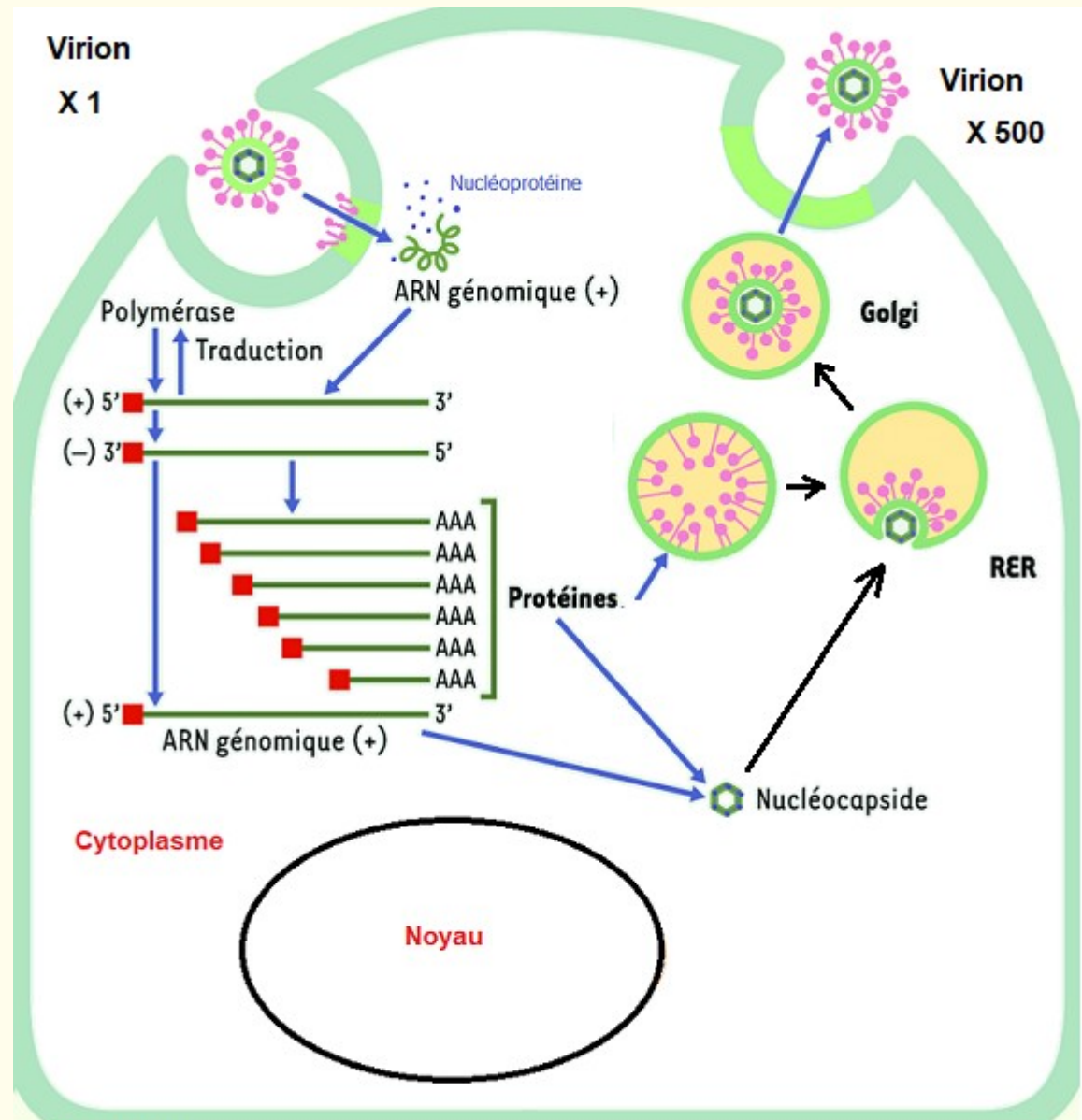
Cycle réplcatif du SARS COV2

Agent responsable de la COVID19

La fusion des membranes introduit dans la cellule hôte la nucléocapside virale (protéines + ARN).

Cet ARN+ va être traduit par les ribosomes cellulaires pour donner une réplicase (ARN polymérase ARN dépendante) qui va former des brins ARN- puis, à partir d'eux de nombreuses copies de brins ARN+.

Ces brins ARN+ codent pour les protéines d'ancrage et pour celles de la nucléocapside.



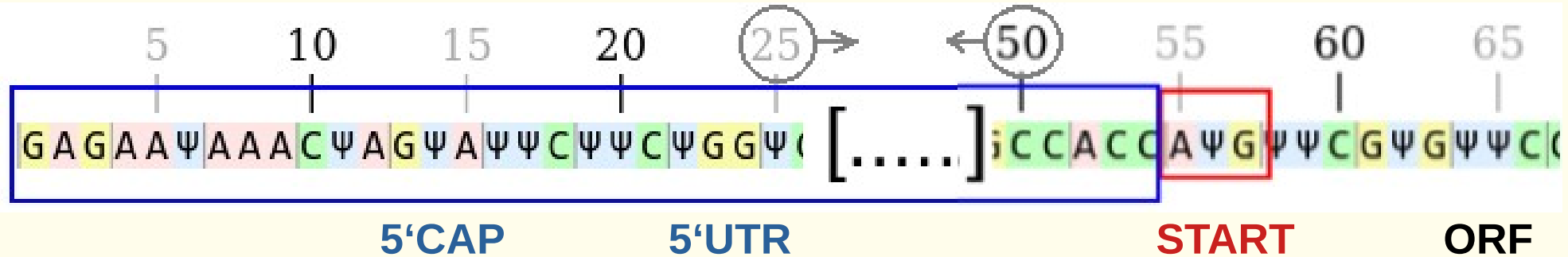
jm adapté d'après:

Tratner, Isabelle. (2003). SARS-Cov. 1. The virus. Médecine sciences : M/S. 19. 885-91. 10.1051/medsci/20031989885.

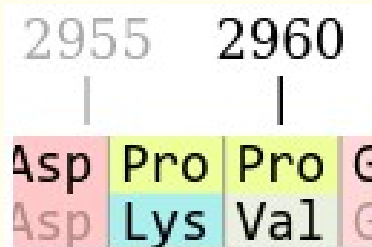
B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Application médicale: Vaccin BioNTech-Pfizer anti-COVID19

ARN du vaccin BNT162B2 (4284 nt) → prot "Spike" modifiée



2 modifications importantes de l'ORF



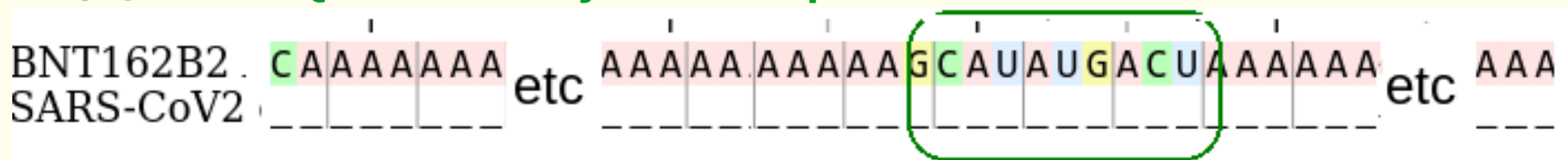
Protéines
BNT162B2 + "ouverte"
SARS COV2

Beaucoup de G → augmente traduction

← STOP

← 3'UTR

Queue 3' Poly-A identique

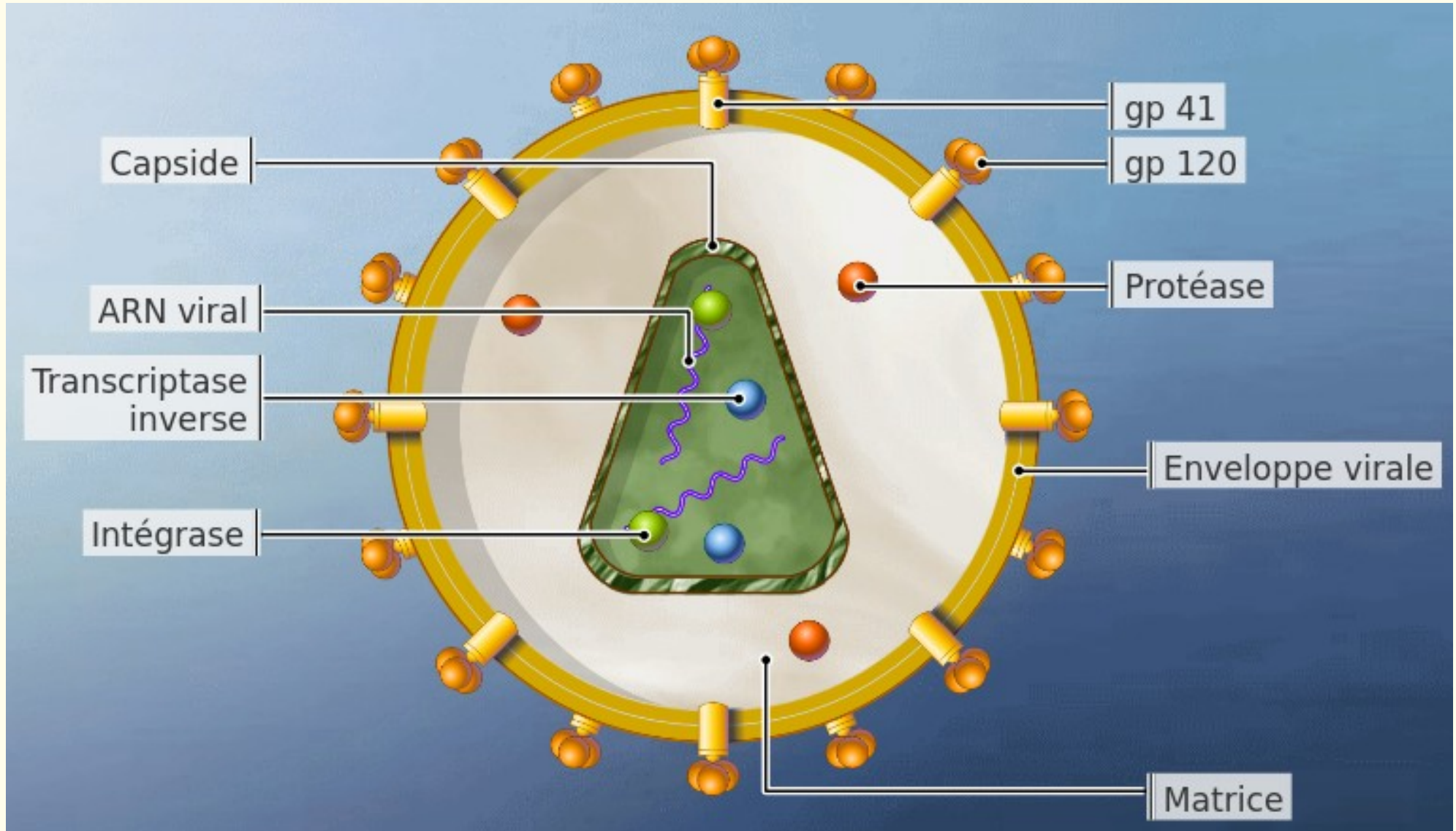


Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B7- "Bonus track" ARN viraux, ARN-

Cycle réplcatif du VIH. Agent responsable du SIDA



B - Acides ribonucléiques (ARN)

B7- "Bonus track" ARN viraux, ARN-

Bilan très simplifié de l'action d'une rétrotranscriptase (**RTase**)

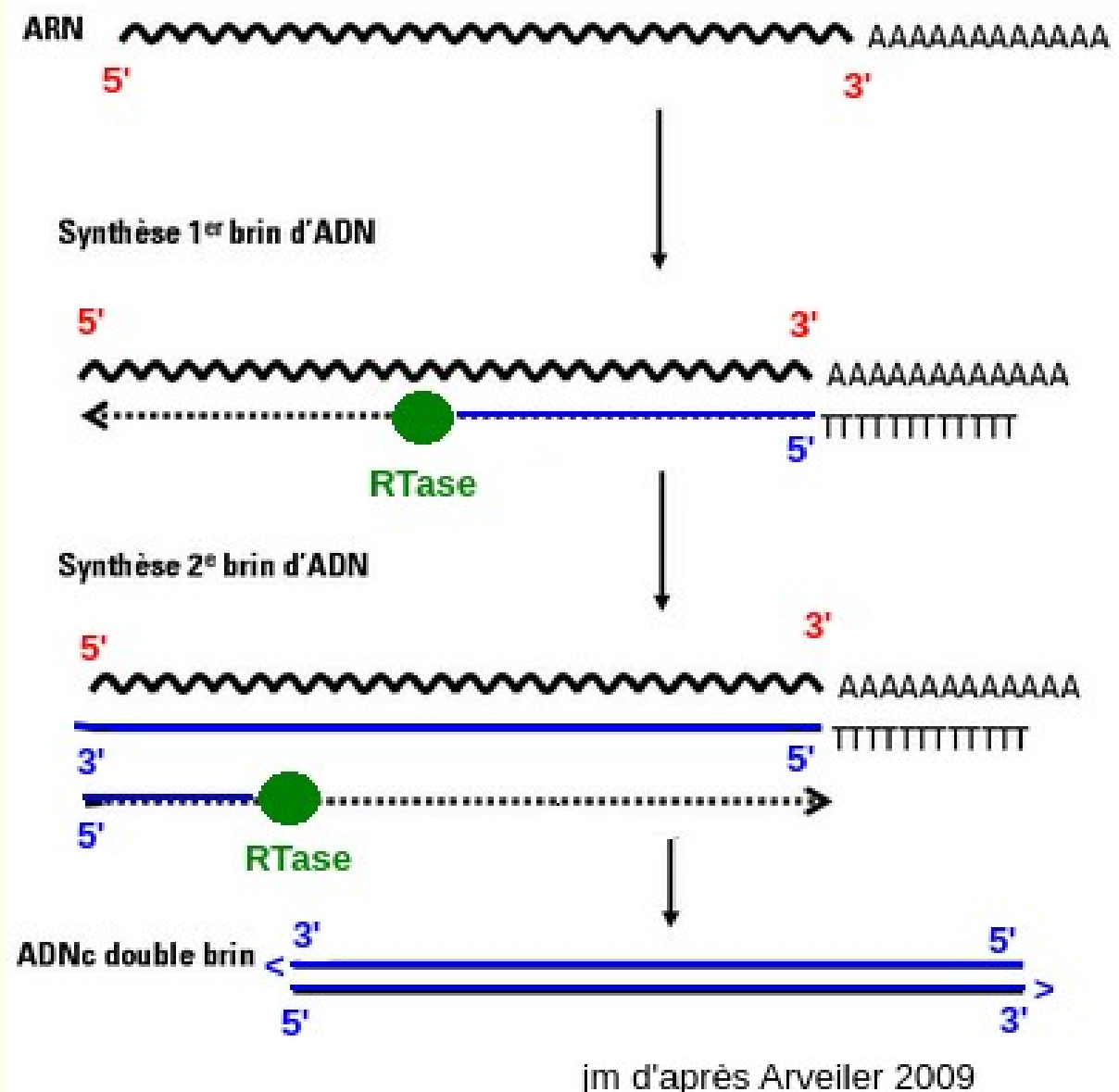
1 RTase produit un brin d'ADN complémentaire de l'ARN

2- Au bout 5' du brin d'ARN, elle rencontre un signal d'inversion

3- RTase réplique le 1er brin d'ADN

4- RTase a produit un ADN complémentaire (ADNc) de l'ARN viral

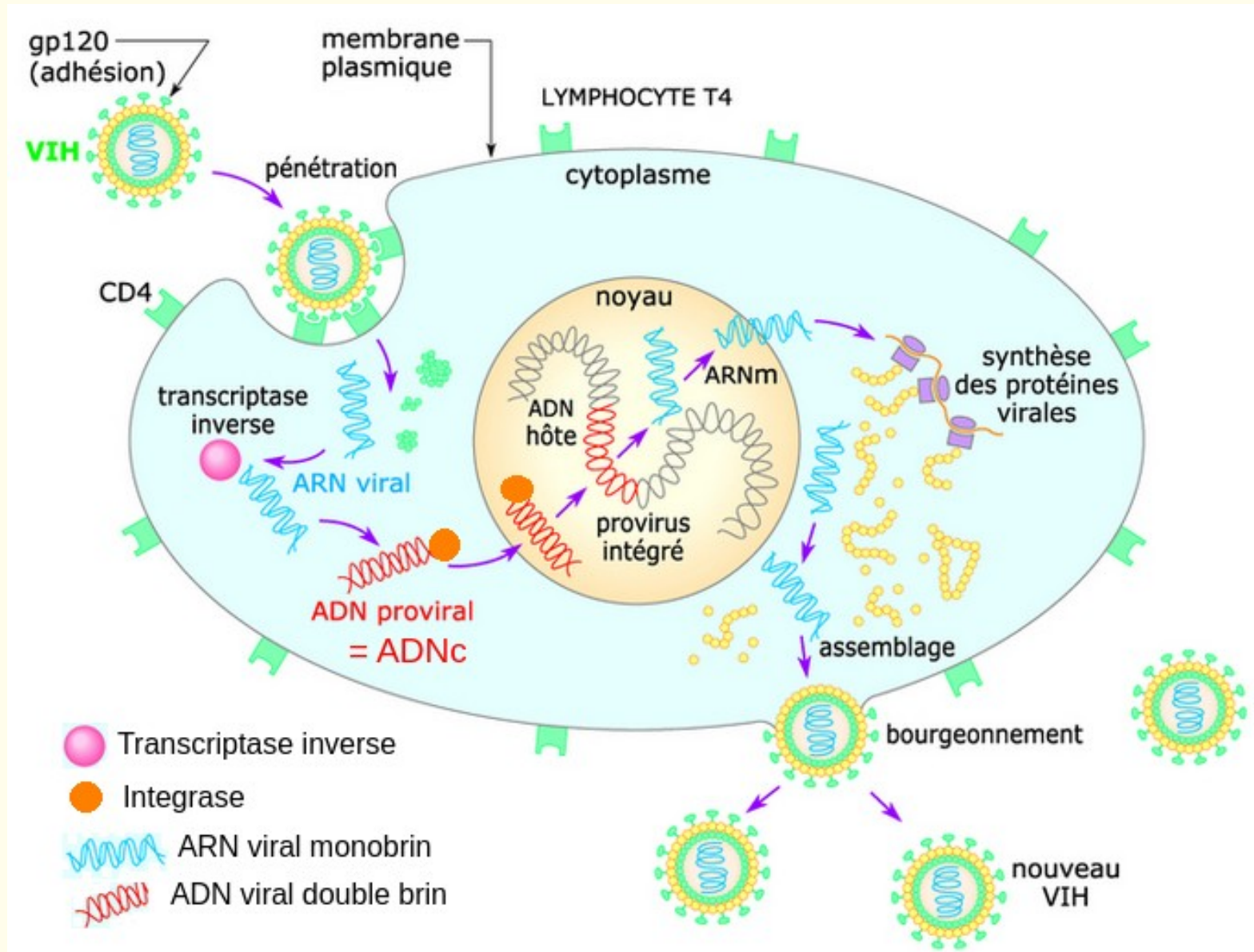
Source



Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B7- "Bonus track" ARN- viraux Cycle réplcatif du VIH. Agent responsable du SIDA

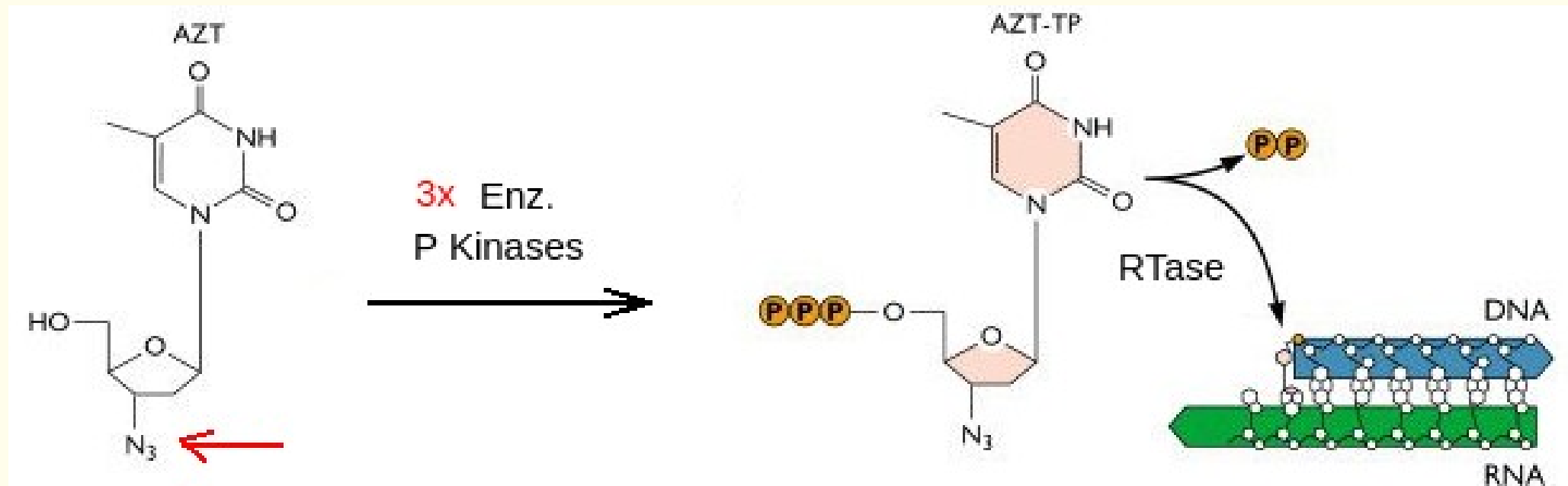


Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales:

Bloquer le cycle réplcatif du VIH par un antirétroviral



AZT = azidothymidine

RTase = rétrotranscriptase, forme ADN à partir d'ARN

Toutes les polymérases allongent en 3' => le nucléotide suivant ne peut pas se fixer car pas de 3'OH sur l'AZT

REM: l'AZT-TP est un analogue de désoxyribonucléotide-TP

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

Dénomination	Forme	Indication	Cible	Administration
Vutrisiran	Conjugué galactosylé	Amyloïdose héréditaire à transthyrétine avec et sans Cardiomyopathie	Transthyrétine	Sous-cutanée
Fitusiran	Conjugué galactosylé	Hémophilie A et B	Antithrombine	Sous-cutanée
ALN-HBV02	Conjugué galactosylé	Hépatite Chronique B	ARNm HBV	Sous-cutanée
ARO-AAT	Conjugué galactosylé	Déficit en α -1 antitrypsine	α -1-antitrypsine Z	Sous-cutanée
ARO-HBV	Conjugué galactosylé	Hépatite chronique B	ARNm HBV	Sous-cutanée
JNJ-3989	Lipoplexes	Sarcome d'Ewing	Gène de fusion	Intraveineuse

Problème: **les ARNi sont très instables dans les milieux biologiques (min heures)**

→ Inhiber la synthèse d'une protéine

→ Inhiber l'expression d'un ARNm viral

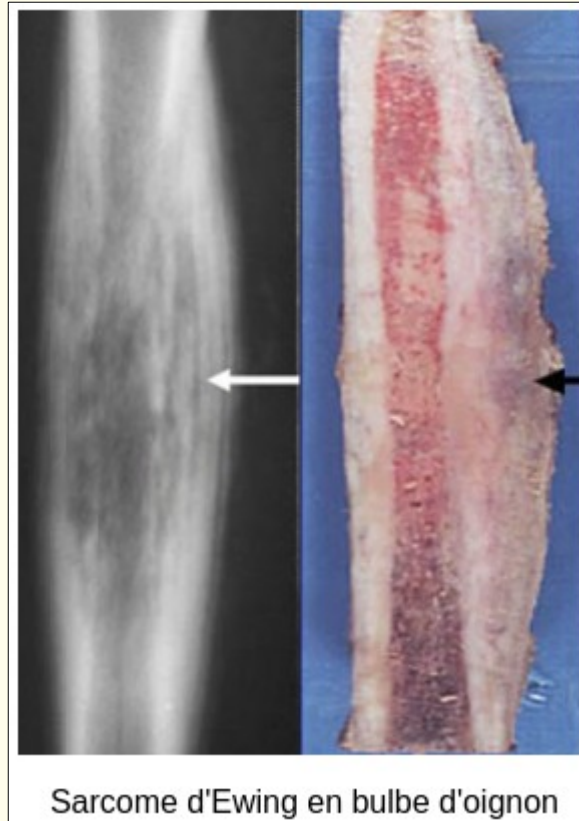
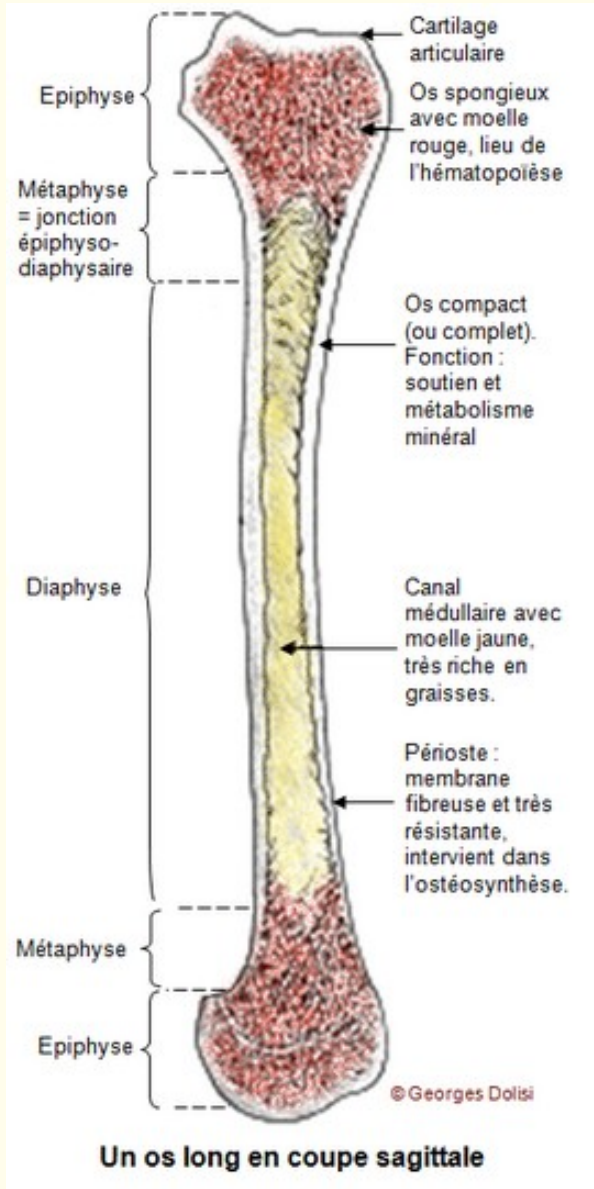
→ Inhiber l'expression d'un gène aberrant issu d'une t11->22

Applications médicales possibles

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

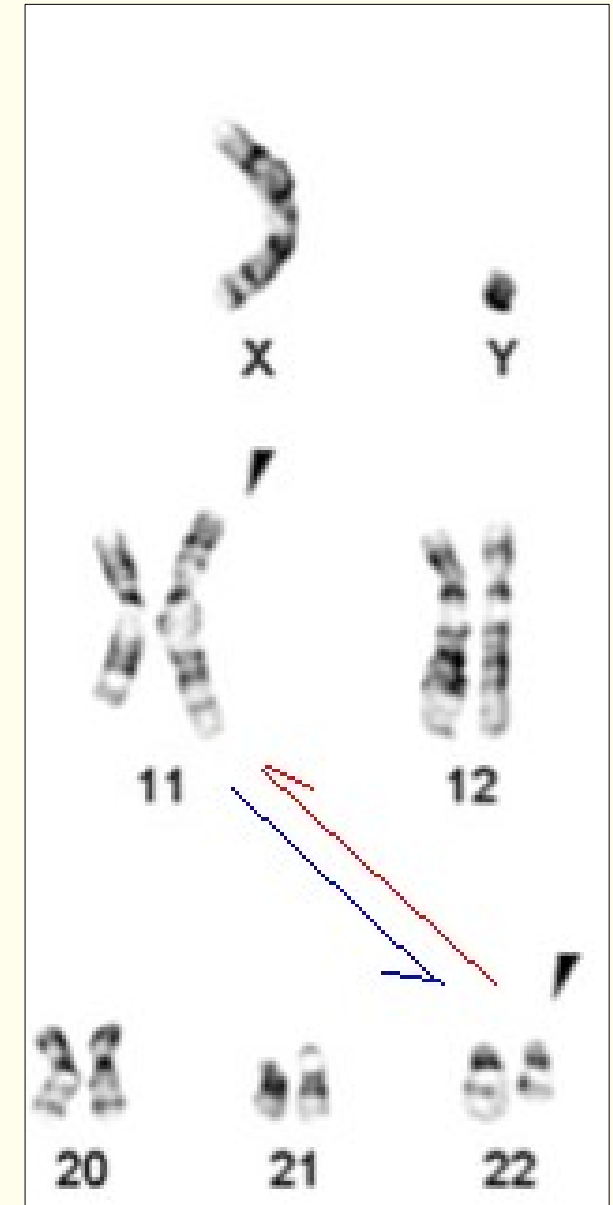
RNAi anti-Sarcome d'Ewing



Cancer des os

Maladie de l'enfant ~ 13 ans

Origine génétique =
Translocation t(11:22)

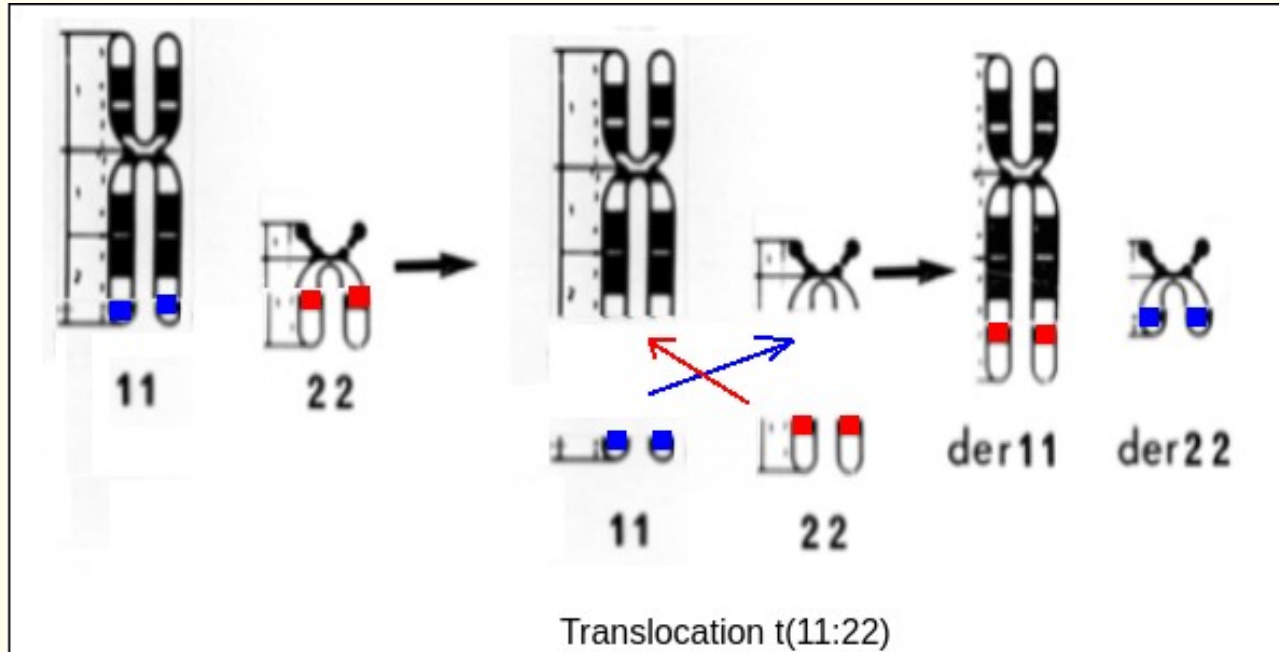


Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

RNAi anti-Sarcome d'Ewing



Sur K11

-FLI1

- activateur de transcription
- expression cellules hématopoïétiques

Sur K22

-EWSR1

- domaine de liaison à l'ARN
- expression ubiquitaire

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

Formation d'un gène chimérique de fusion
EWSR1-FLI1 dans les sarcomes d'Ewing.

Sur le chromosome 22 anormal :

portion 5' proximale de *EWS* + portion 3' distale de *FLI1*



RNAi anti-Sarcome d'Ewing

ARNm → Produit de fusion : partie N-terminale *EWSR1* +
partie C-terminale *FLI1* (avec domaine liaison ADN)

Activateur transcription +++

Cible?

=>

Dérégulation

IGF ++++++

=> prolifération
cellulaire

B - Acides ribonucléiques (ARN)

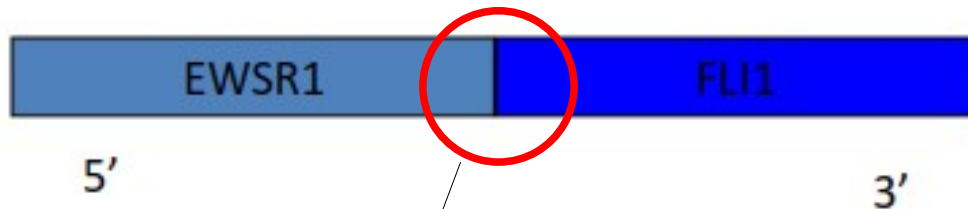
B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

RNAi anti-Sarcome d'Ewing

Formation d'un gène chimérique de fusion
EWSR1-FLI1 dans les sarcomes d'Ewing.

Sur le chromosome 22 anormal :

portion 5' proximale de *EWS* + portion 3' distale de *FLI1*



2 cibles possibles
/ ADN Ago + RISC
/ARN DROSHA DICER RISC

ARNm

Produit de fusion : partie N-terminale *EWSR1*+
partie C-terminale *FLI1*(avec domaine liaison ADN)

Activateur transcription +++

Dérégulation

=>

IGF +++++

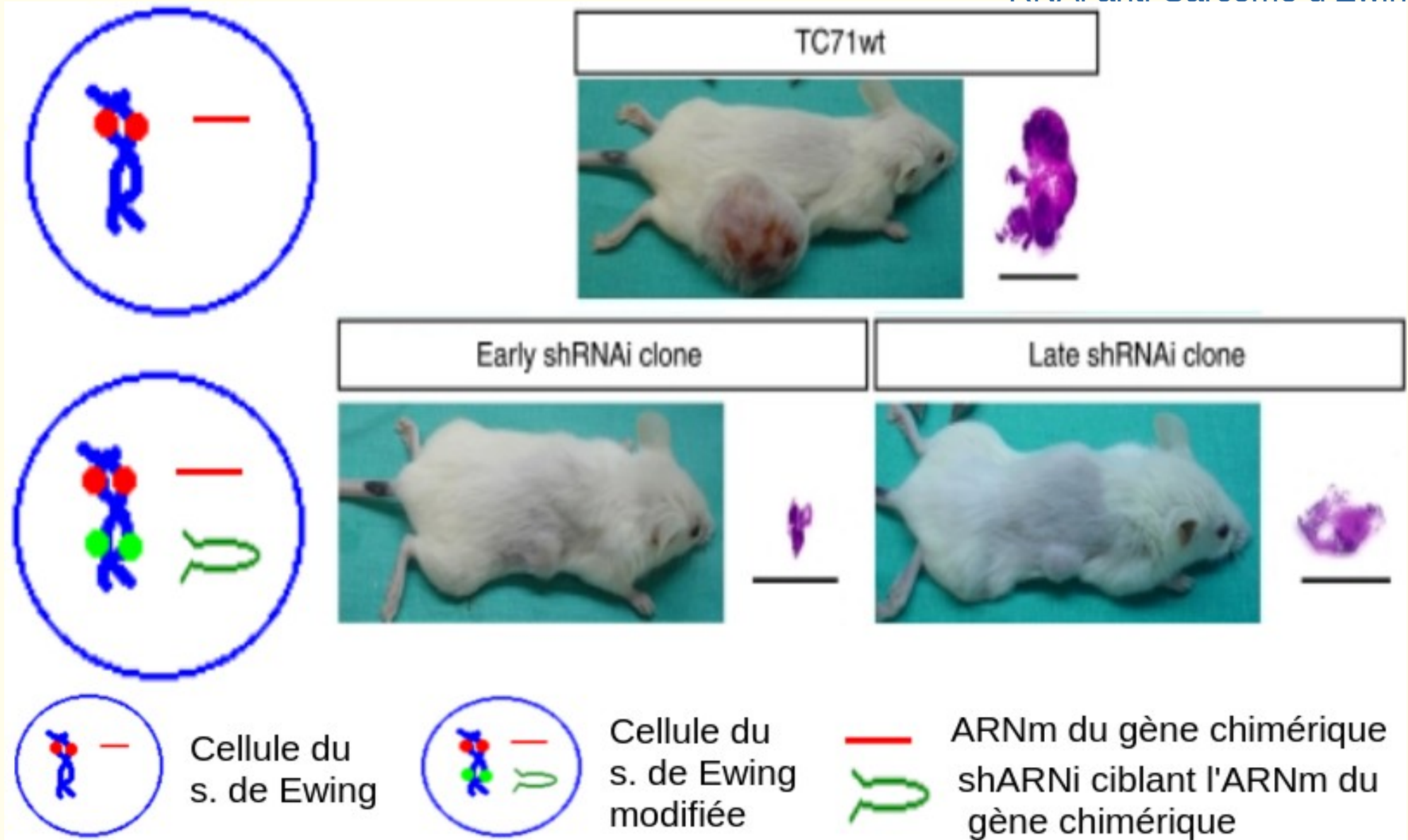
=> prolifération
cellulaire

Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

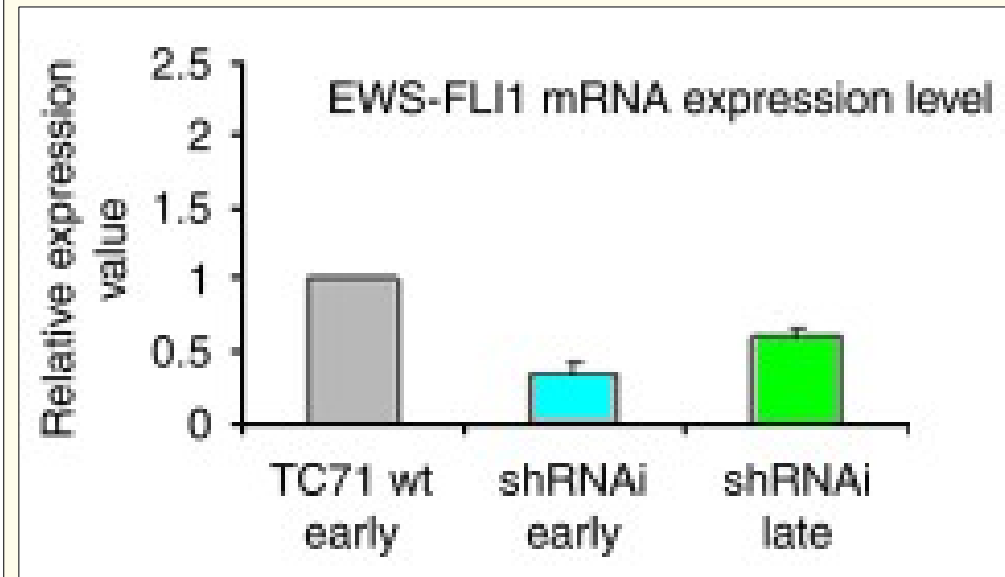
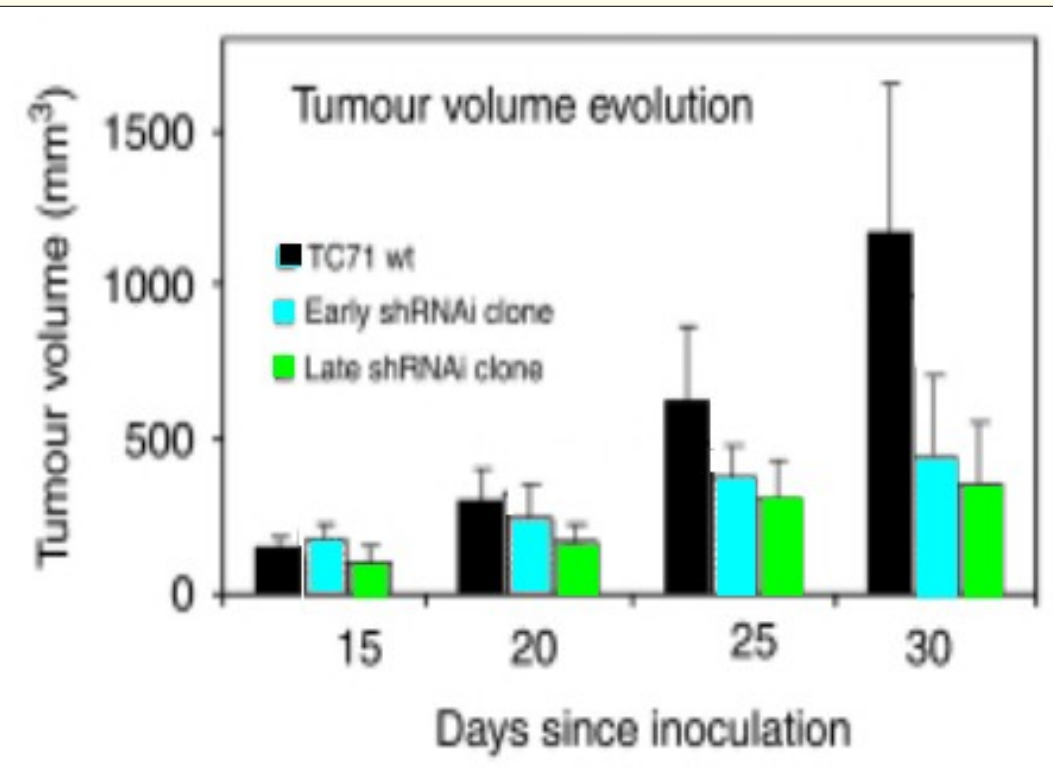
RNAi anti-Sarcome d'Ewing



B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

RNAi anti-Sarcome d'Ewing



Bilan: les ARNi peuvent réduire l'expression d'un gène défectueux et donc ici réduire la prolifération cancéreuse.

Problème: comment traiter avec des ARNi?

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

ARNi anti-HBV

Chronic HBV infection is significant Worldwide problem

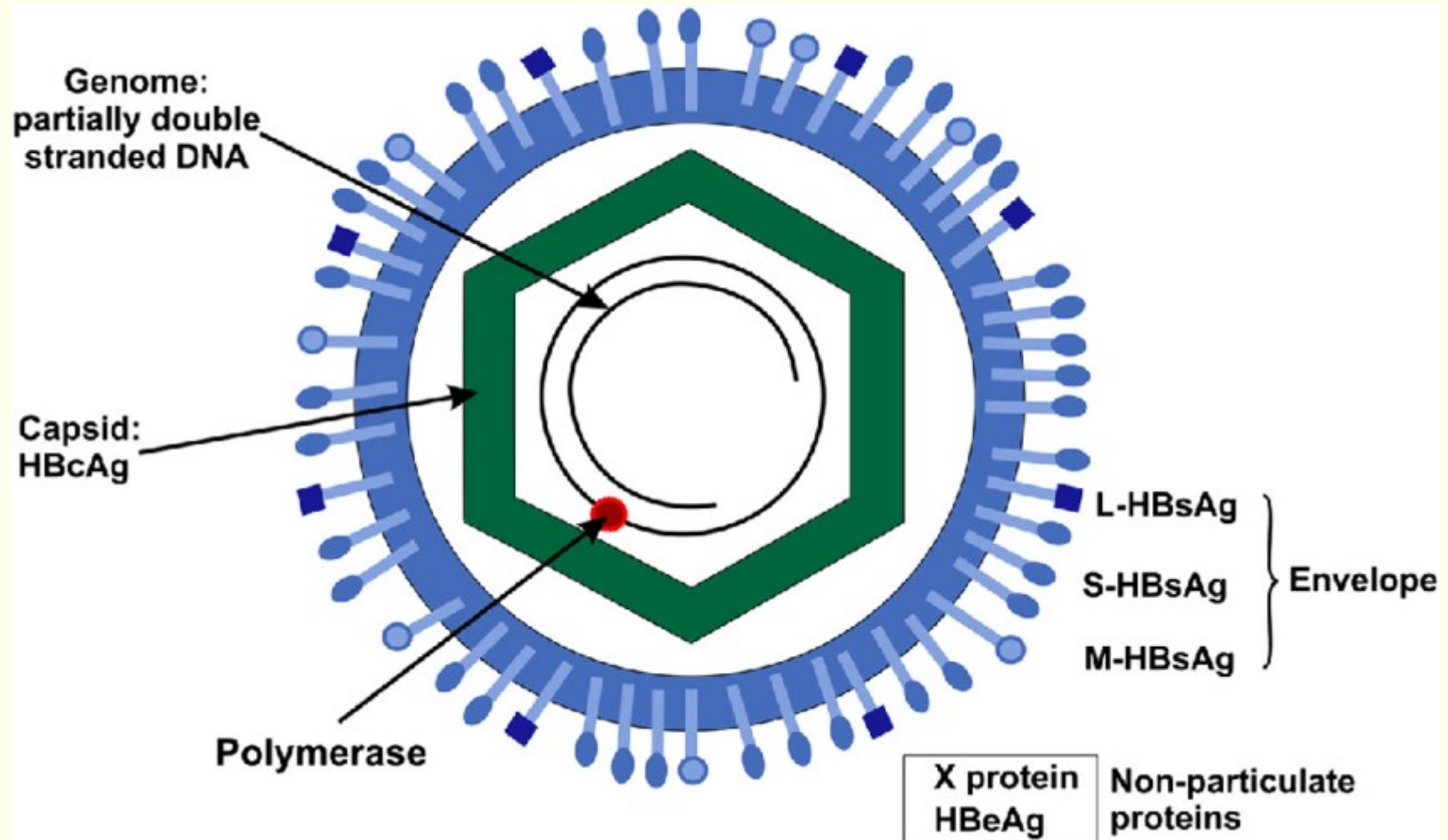
- ~ 290M patients worldwide
- 25M in U.S./EU/Japan with chronic infection
- 10-30M New infections each year WW
- ~ 1M Deaths each year WW
- Clinical manifestations severe = Chronic inflammation leading to cirrhosis
- Current therapies have significant limitations

Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

ARNi anti-HBV

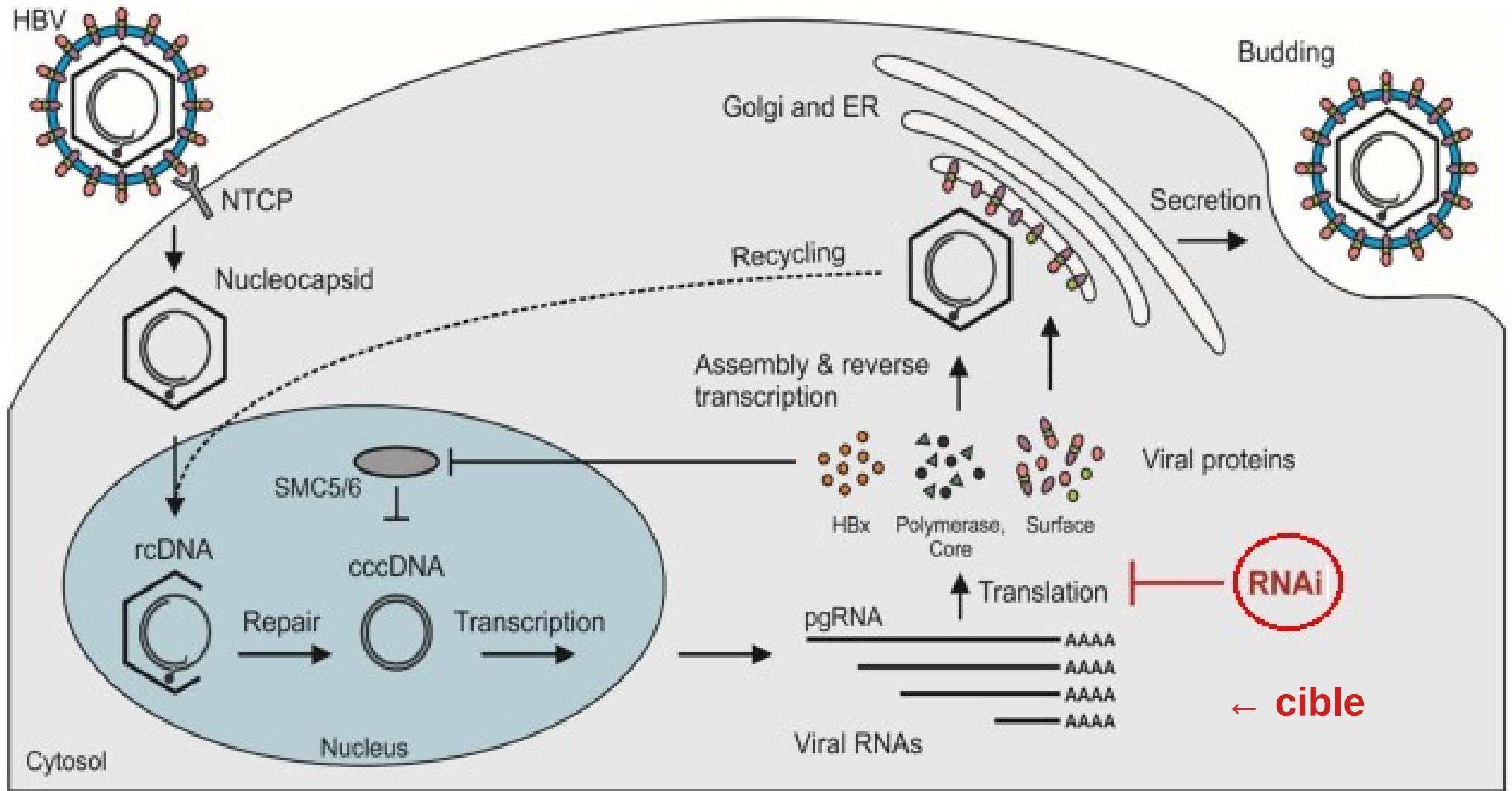


Le virus de l'hépatite B

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

ARNi anti-HBV



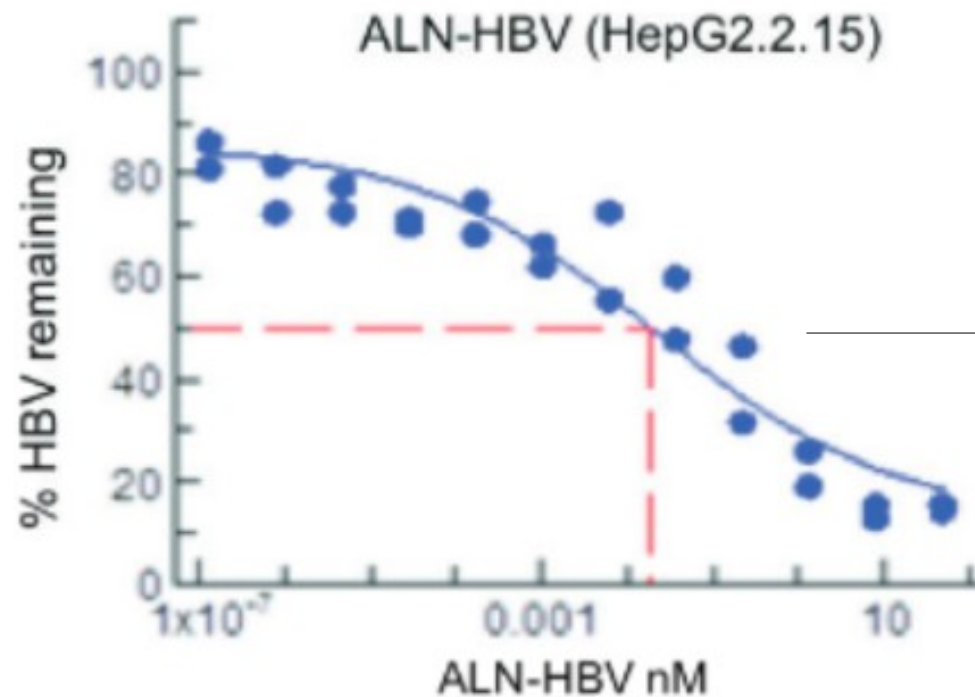
Cycle réplcatif du virus de l'hépatite B

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

ARNi anti-HBV

pg RNA 3.5 kb
PreS1 2.4 kb
PreS2 2.1 kb
X 0.7 kb



Cible des séquences communes aux 4 Sous ARN viraux

Traitement efficace

Problèmes:
- chez la souris
- Doses élevées => coût!

Source : Laboratoire Alnylam

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN [ARNi anti-HBV](#) [Source](#)

Dernière version de ALN-HBV : les LNA-SSO

Locked Nucleic Acid – Single Stranded Oligonucleotide = “oligos”

Complémentent les ARNm viraux => destruction

NAG N acétyl galactosamine => adressage vers les cellules hépatiques

SSO-2: 5'-GN2-C6caAGCgaagtgcacaCGG
 SSO-4: 5'-GN2-C6caAGCgaagtgcagaCGG
 SSO-5: 5'-GN2-C6caAGCgcagtgaacaCGG

Cible
hépatique

Dinucléotide
labile

Ribo (Maj) et désoxyribo (Min) nucléotides
 Complémente sur les 4 ARN viraux =>
 1 acide nucléique double brin aberrant =>
 Destruction!

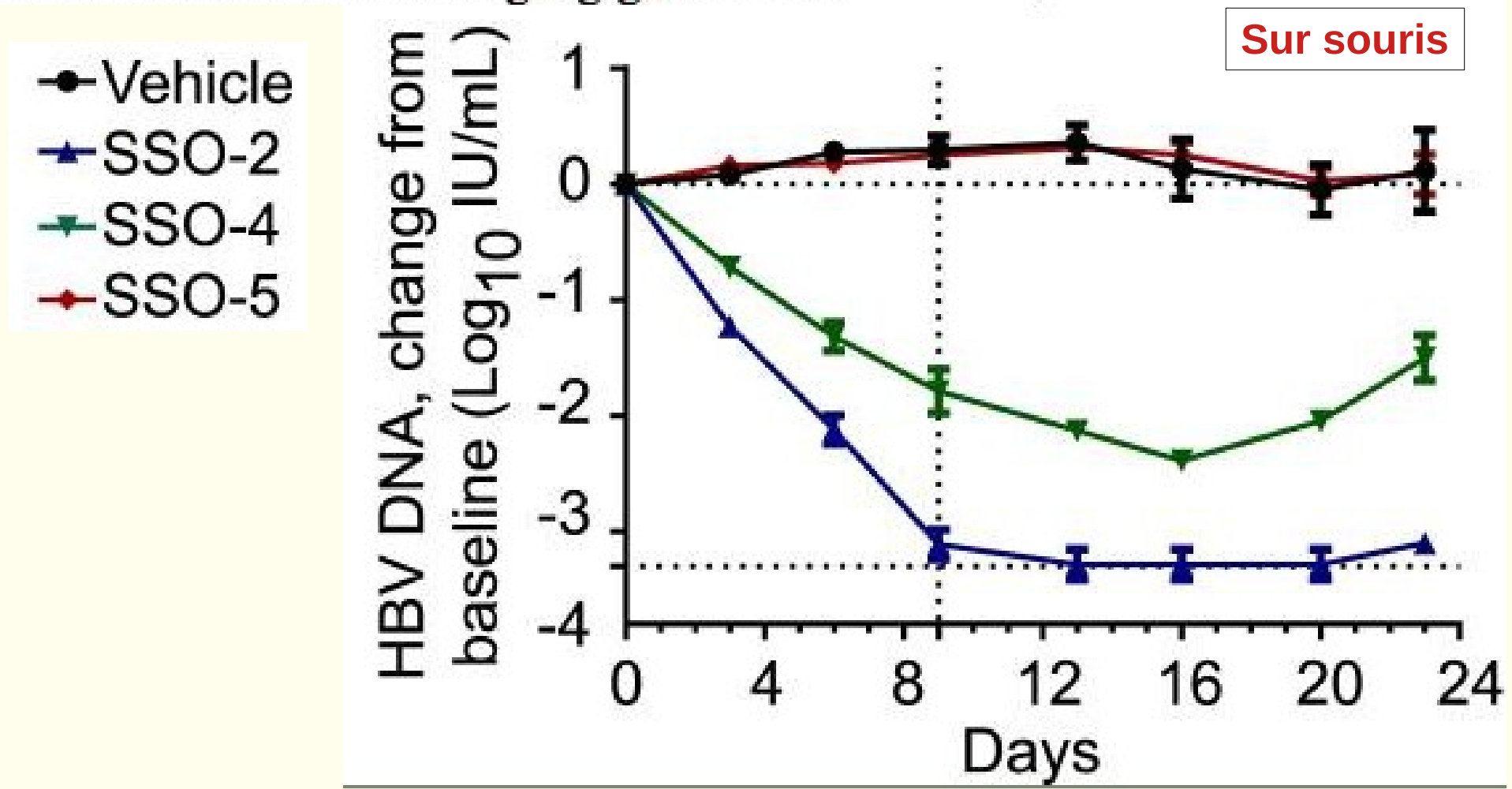
B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN ARNi anti-HBV Source

SSO-2: 5'-GN2-C6caAGCgaagtgcacaCGG

SSO-4: 5'-GN2-C6caAGCgaagtgcagaCGG

SSO-5: 5'-GN2-C6caAGCgcagtgaacaCGG



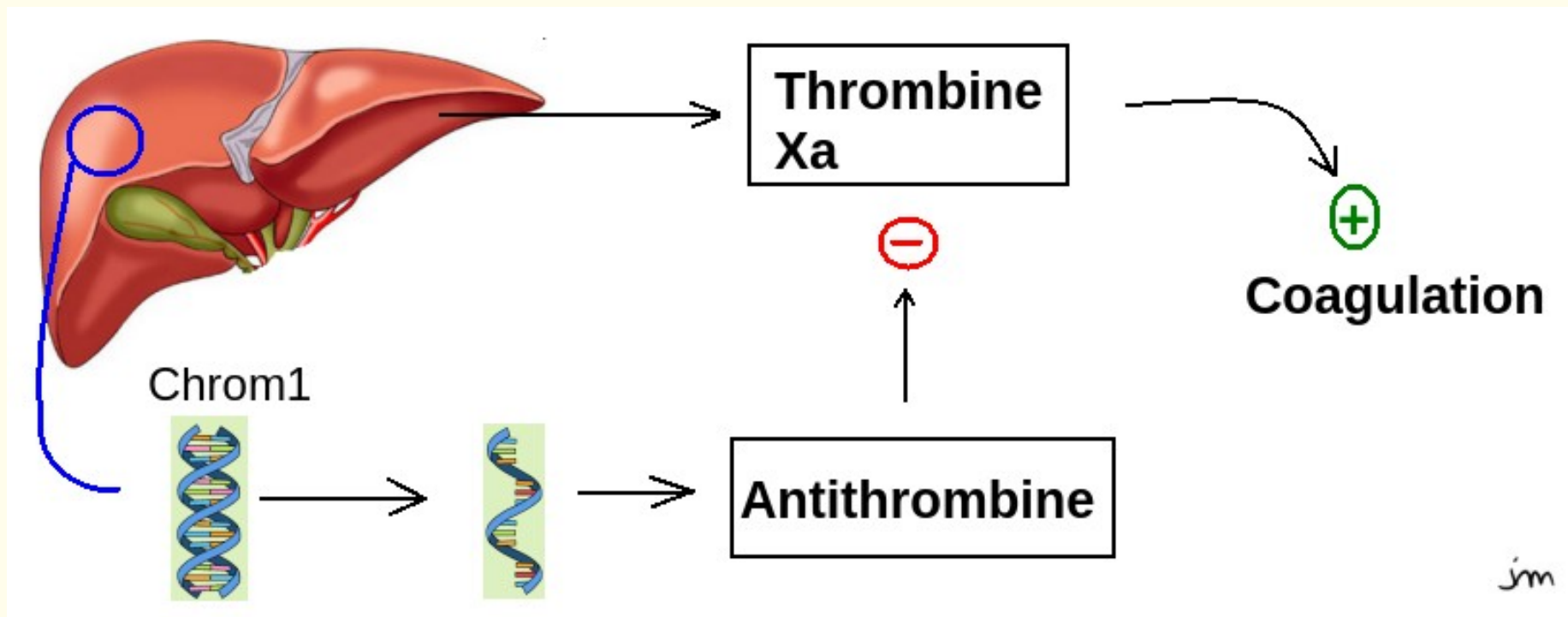
B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN [Source 1](#)

Traiter l'hémophilie en inhibant la synthèse d'une protéine : l'antithrombine

Hémophilie → peu ou pas de thrombine et/ou Xa → Coagulation insuffisante → hémorragies

L'antithrombine (AT): un inhibiteur physiologique de la coagulation synthétisé par le foie. L'AT agit principalement sur la thrombine et le facteur X activé (Xa).



Cible?

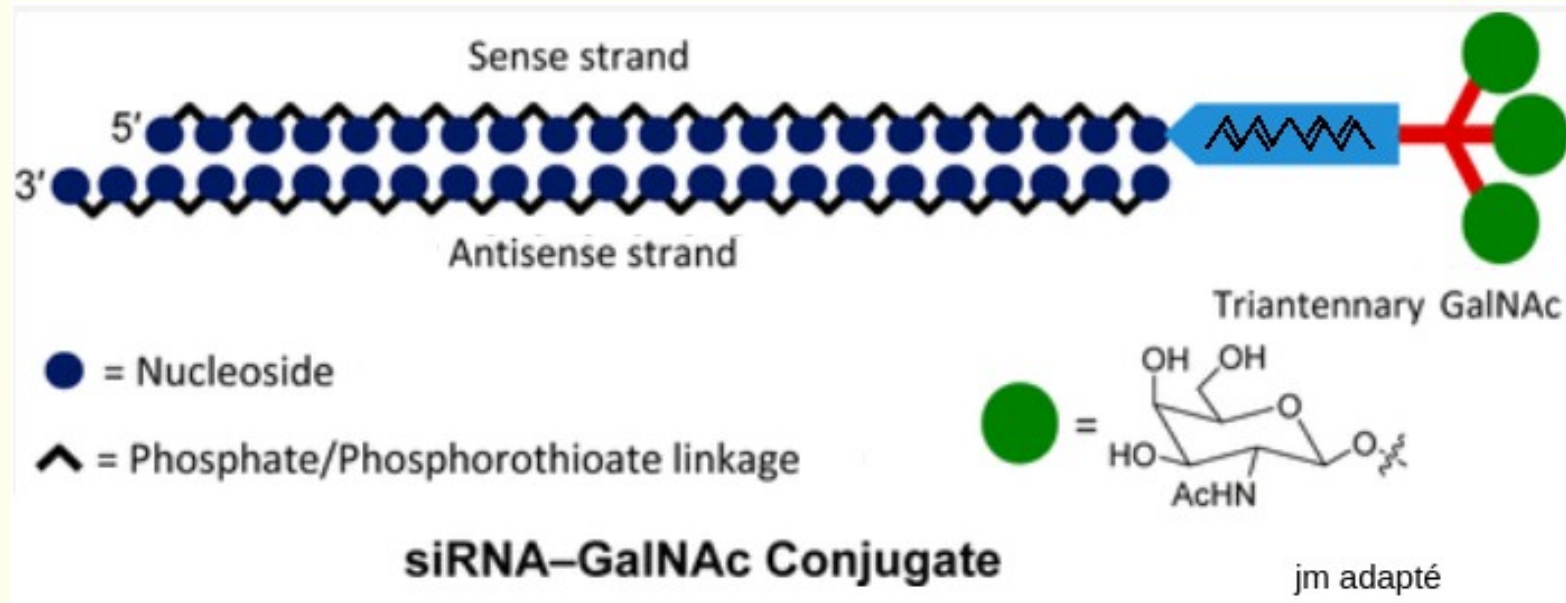
Acides nucléiques

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

Source 1 Source 2

Traiter l'hémophilie en inhibant la synthèse d'une protéine : l'antithrombine



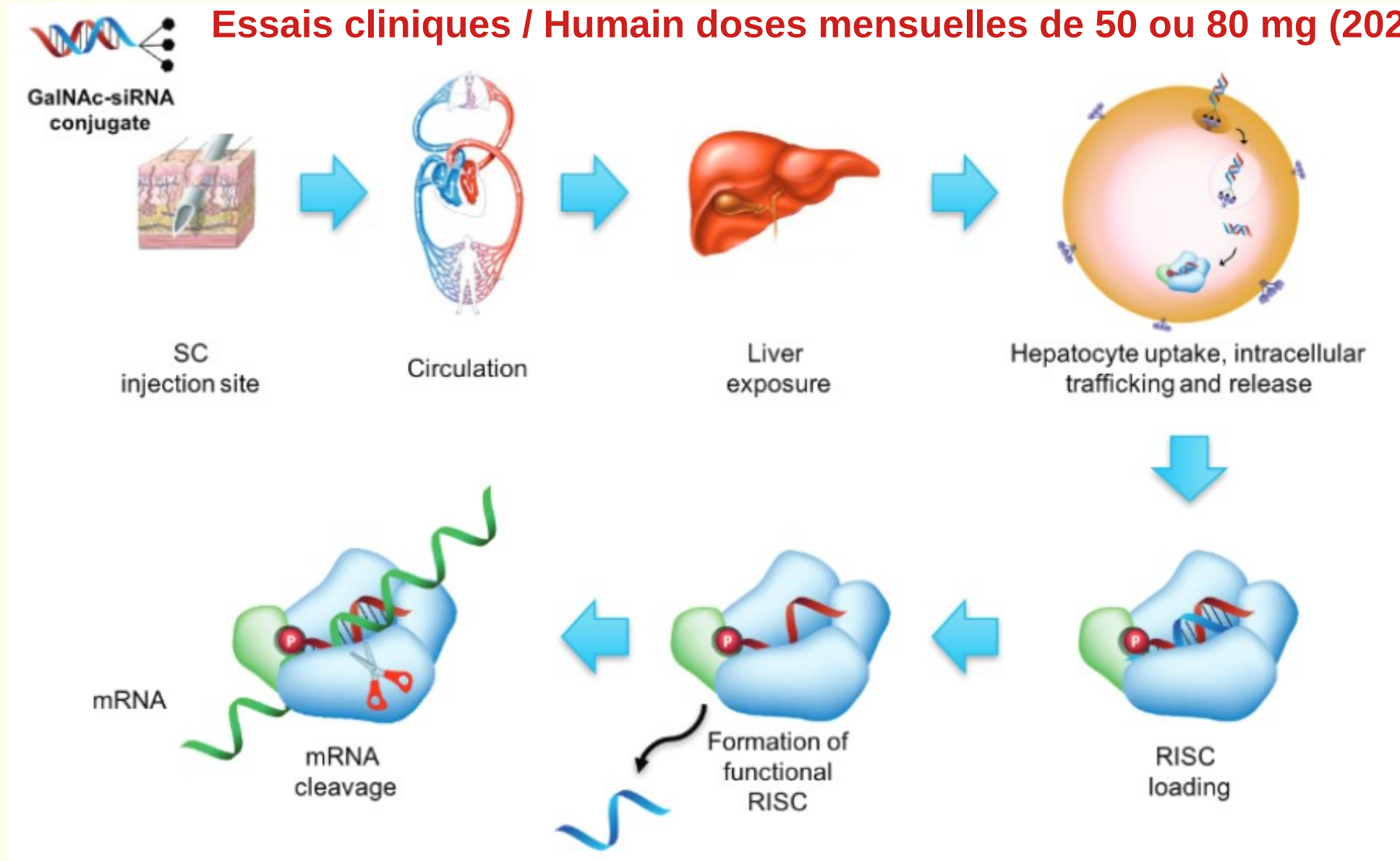
- Le brin antisens est complémentaire de l'ARNm cible.
- Les nucléotides sont très modifiés: fluorés, o-méthylés etc..
- Complémentarité avec la cible préservée
- l'antenne GalNac assure l'adressage vers l'hépatocyte

B - Acides ribonucléiques (ARN)

B8 Applications médicales possibles de l'interférence ARN

Source 3

Essais cliniques / Humain doses mensuelles de 50 ou 80 mg (2022)



B - Acides ribonucléiques (ARN)

Bilan:

Les ARN sont des acteurs majeurs du vivant

Ils interviennent dans :

- les phénomènes de la biologie cellulaire**
- les relations écosystémiques**
- les phénomènes pathologiques**

Leur place centrale dans ces derniers phénomènes en fait une cible thérapeutique.