

L'ARN messenger

Professeur Patrice DEBRÉ

Marseille 21/06/2025



Centre
d'Immunologie
et des Maladies
Infectieuses

CIMI-Paris
UPMC UMRS CR7 - Inserm U1135
Bâtiment CERVI, 4^{ème} étage
Hôpital Pitié-Salpêtrière
83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris - France
www.cimi-paris.upmc.fr



Les petits pois et au delà

- Mendel

Aa 3/4 x 1/4

- Hugo de Vries, Karl Erich Correns, Erich Von

Tschermak

Botanique

Lucien Cuenot

Rongeur

- Willem Johannsen

Gène : genos

Génotype , Phénotype

- Thomas Hunt Morgan

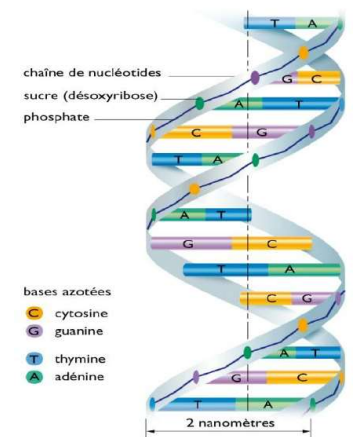
Chromosomes



Les petits pois et au delà

- Oswald T Avery**
 Pneumocoque sans coque > non infectieux
 Vivant
 Pneumocoque avec coque > infectieux
 > infection Rôle de l'ADN
- Watson et Crick**
 La double hélice
- Gamow, Nirenberg et Crick**
 3 bases de l'ADN codent pour un acide aminé
 L'hérédité repose sur les protéines
 (non les glucides, ni les lipides)

Tué



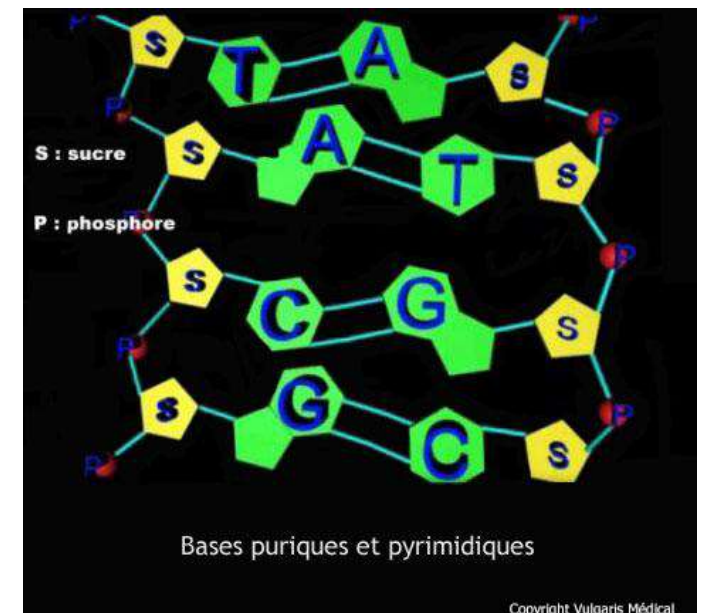
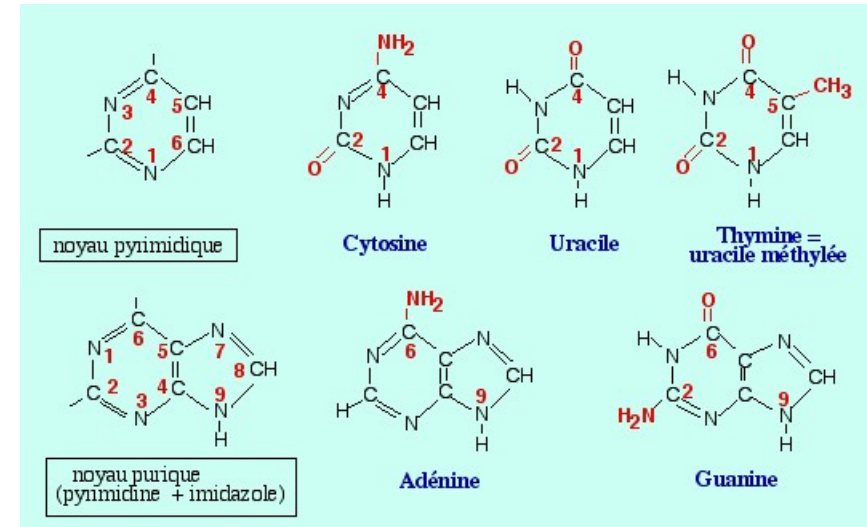
		Second Letter				
		T	C	A	G	
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } TTG } Leu	TGT } TDC } Ser TCA } TCG } Leu	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	T C A G
	C	CTT } CTC } CTA } CTG } Leu	CCT } CCC } Pro CCA } CCG } Leu	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG } Gln	CGT } Arg CGC } CGA } CGG } Arg	T C A G
	A	ATT } Ile ATC } ATA } ATG } Met	ACT } Thr ACC } ACA } ACG } Thr	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG } Lys	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG } Arg	T C A G
G	GTT } Val GTC } GTA } GTG } Val	GCT } Ala GCC } GCA } GCG } Ala	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG } Glu	GGT } Gly GGC } GGA } GGG } Gly	T C A G	

Les molécules de la vie

- **Les protéines**
 - Elles sont composées d'acides aminés (20 seulement sur 500 AA naturels)
 - Les gènes de l'hérédité ne codent que pour la production de protéines (non pour glucides ou lipides)
- **Les sucres**
- **Les lipides**
- **Les acides nucléiques**

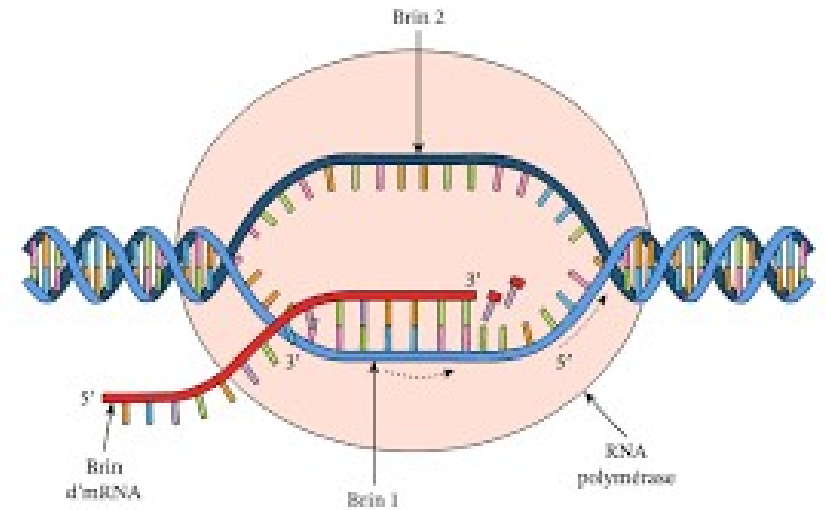
Structure des acides nucleiques

- **Les bases Puriques**
Pyrimidiques
Thymine ADN
Uracile ARN
- **Les sucres** : pentose ADN
Ribose ARN
- **L'agencement**
Sucre + base : nucleoside
Sucre+ base+ phosphate: nucleotide

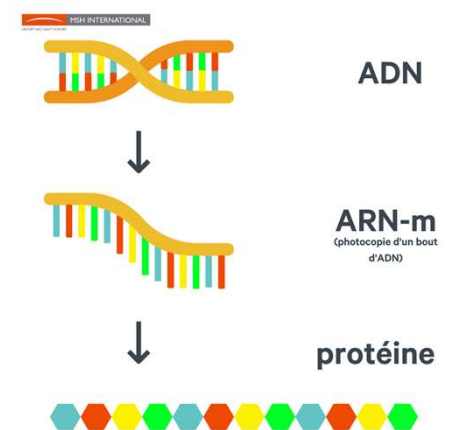


La découverte d'un ARN messenger, intermédiaire entre le gène et les ribosomes (usine de production des protéines)

- Production d'un ARN messenger



- Le messenger code pour une protéine qui sera produite à partir de l'assemblage d'acides aminés


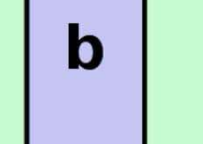




Du génotype au phénotype

- La couleur des petits pois

- Mais ? ...

généotype
et
phénotype

		pollen ♂	
		B	b
pistil ♀	B	 BB	 Bb
	b	 Bb	 bb

gnur - www.aquaportail.com

Trois Questions

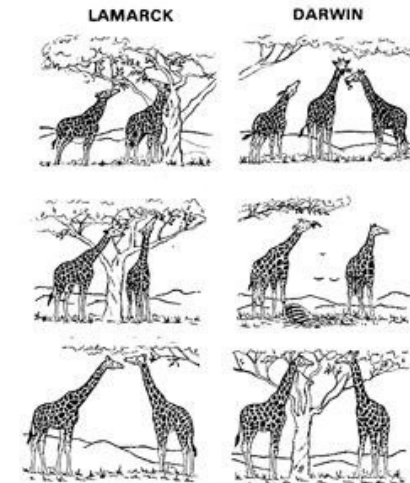
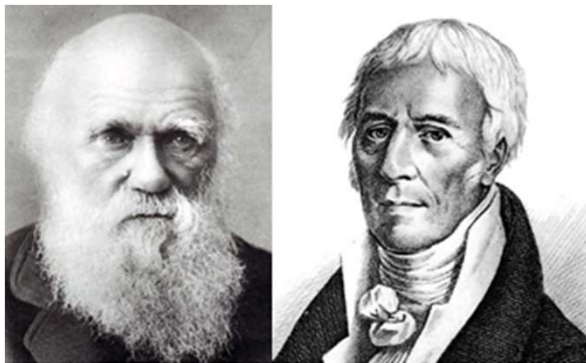
- **? Comment se fait l'évolution des espèces**
- **? Comment passe t'on d'un embryon à un individu adulte**
- **? Comment peut on répondre à stimulus (Stress, réponse contre un microbe) etc...**
 - > **mêmes mécanismes ou mécanismes différents ?**
 - > **Quel est le rôle des gènes de l'hérédité ?**



Question 1

? Comment se fait l'évolution des espèces

- **Darwin et Lamarck : Les girafes ont un long cou**
 - Pour pouvoir brouter les feuilles des grands arbres
> adaptation du vivant (Lamarck)
 - Car celles qui ont un petit cou ne peuvent survivre
> sélection naturelle (Darwin)



- **Darwin ou Lamarck : quel rôle joue l'environnement ?**

Réponse 1

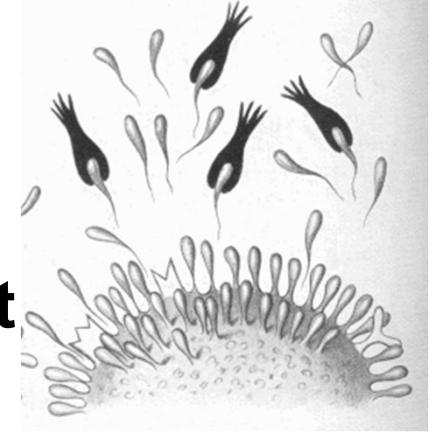
- **L'apparition de mutations** : modification du code de l'ADN
 - > un nouveau codage
 - Exemple : l'apparition d'une mouche aux yeux blancs parmi une colonie de mouches aux yeux rouge
- La sélection par l'environnement favorise une population ou l'autre
- Mais **comment expliquer des adaptations rapides (sécrétion anticorps, enzymes etc.)**

Mouche mutante



Mouche normale





- **Dans un premier temps : adaptabilité du vivant**
 - Une molécule de forme primitive s'adapte à un ligand (exple : enzyme et sucre, anticorps et antigène)
 - > **pas d' intervention de la génétique**
- La protéine s'adapte à l'environnement**

1958 : Les expériences princeps de Jacob et Monod
Sucre et prolifération des bactéries

- **La notion d'un contrôle par des gènes**



Réponse 2 (Jacob et Monod)

Deux sortes de gènes(ADN)

Gènes de contrôle et gènes de régulation

LES EXPERIENCES PYJAMA

Deux sorte de bactéries

1) - Inductible



+ sucre



2) - Constitutive

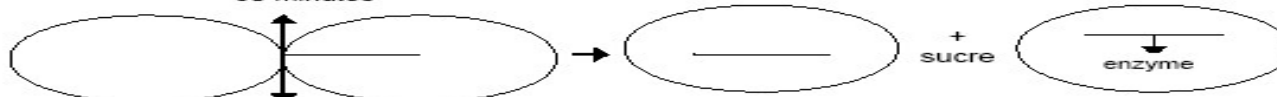


Expérience

3 minutes



90 minutes



Le contrôle des bactéries par l'environnement

- Une protéine (suppresseur) inhibe la production de l'enzyme à l'état basal.
Le sucre inhibe cet effet (deux effets négatifs = positif).
 - Un ARN messenger est synthétisé et conduit à la production de l'enzyme
 - L'enzyme dégrade le sucre et les bactéries prolifèrent
- >>Ce qui est vrai pour les bactéries est il vrai pour les plantes, animaux et hommes ?

Le rôle de l'environnement

- **Réponse 1 : l'environnement sélectionne le code (ADN) et ainsi sélectionne les espèces**
 - > Darwin
- **Réponse 2: l'environnement agit sur le contrôle et ainsi modifie les espèces**
 - > Lamarck
- **Le contrôle par l'environnement dépend de l'ADN**

Le rôle de l'environnement (suite)

- **Réponse 3**

Prix Nobel physiologie et Médecine 2006 : Andrew Fire et Graig Melo

Prix Nobel physiologie et Médecine 2024 : Victor Ambros et Gary Ruvkun

> le contrôle s'exerce aussi par l'ARN

Homme, animal ou plante: Une énigme



- **Chaque cellule contient 2 mètres d' ADN**
- **On peut faire 133 fois le trajet terre soleil avec le matériel génétique d' un seul être humain**
- **La taille du génome humain est deux fois moindre que paramécie, 200 fois plus petite que celle du amibe**
 - > 1% est susceptible d' être traduit en protéine**

A quoi sert le reste ?

Des résultats troublants : les expériences pétunias

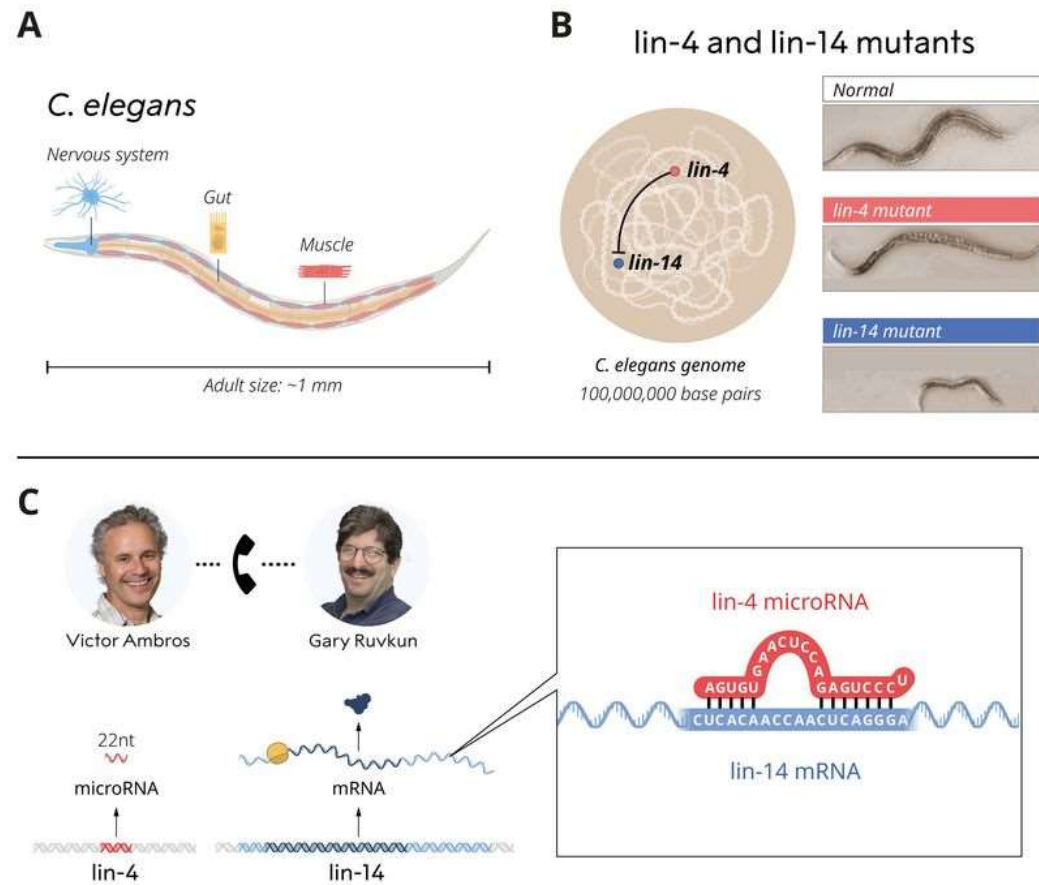
- Introduction de 2 lots de gènes bleus
 - > tâches blanches
- Introduction de 2 lots de gènes de résistance virale
 - > sensibilité accrue à l' infection

Systeme de contrôle ou de surveillance des ARN?



Réponse 3

Un rôle pour l'ARN



© The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ill. Mattias Karlén

- L'ARN messenger transporte le message codé par les gènes (ADN codant)
- Le message peut être intercepté ou modifié par d'autres ARN de petites tailles (micro ARN) (Ambros et Ruvkun) > prix Nobel 2024
> ARN régulateur

Les ARN régulateurs

- **Les micro ARN**

Les si ARN sont spécifiques d'un seul messenger
> défense virale

Les mi ARN : plusieurs messagers (parfois une centaine). > fonctions biologiques variées

Les pi ARN : gendarmes du génome (inhibe transposons)

- **Longs ARN** (200 nucleotides)

Exemple inactivation chromosome X
pelage chat : roux, noir , bigarré



Les ARN régulateurs

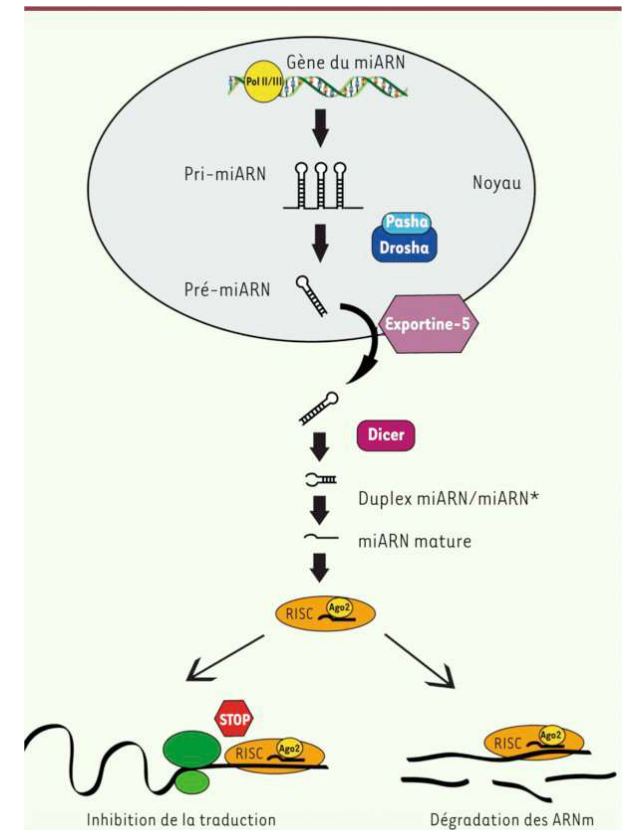
La transcription des ARN régulateurs

Ne se fait pas par des gènes (qui codent pour des protéines)

Mais par la partie non codante du génome (les 99% d'ADN qui ne sont pas des gènes)

Elle joue un rôle dans le contrôle des gènes par l' environnement (épigenétique)

Elle bloque ou détruit le messenger

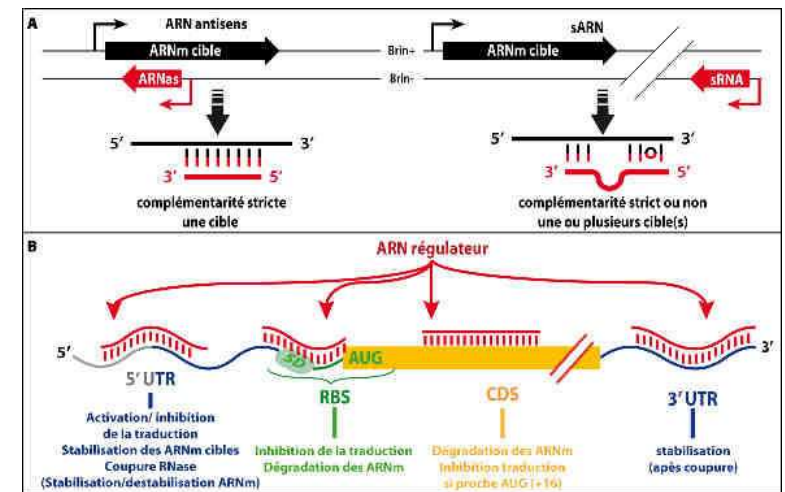


ARN messagers et régulateurs

- L' ADN **non codant pour des protéines** produit des ARN qui **contrôlent leur production**
- Ces ARN régulateurs qui proviennent de la partie non codante de l' ADN interviennent sur le messenger pour modifier le message
- **Deux stratégies d'intervention possible par les ARN**

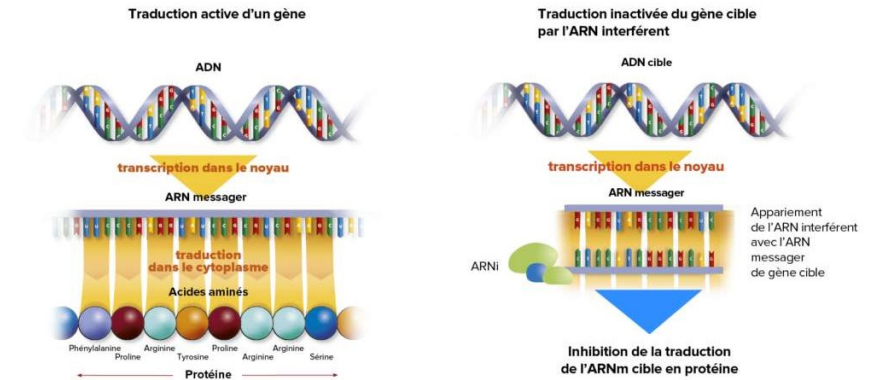
1) produire des ARN messager

2) inhiber des ARN régulateurs



Intervenir sur l'ARN pourquoi ?

ETAPE N°2 Inactivation du gène cible par l'ARN interférent

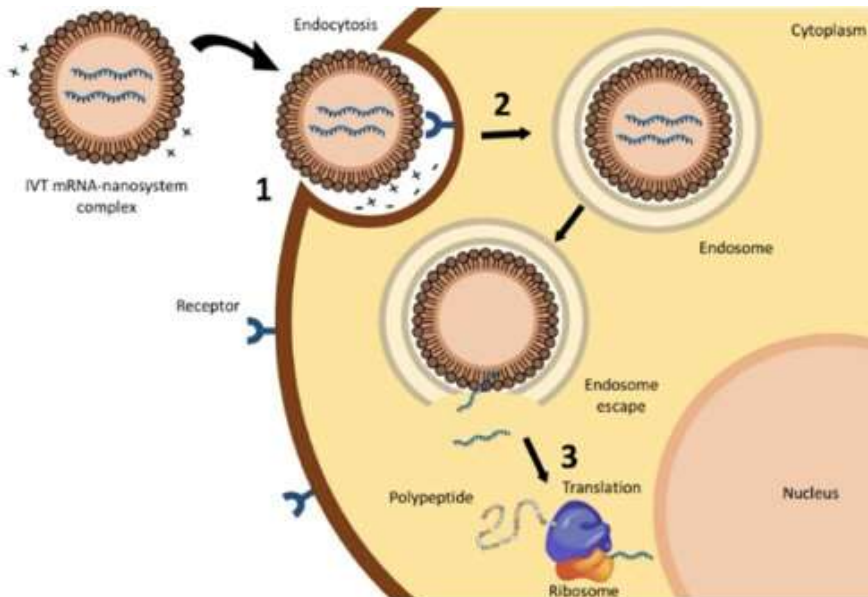


- 1) Par l'ARN messenger :
Produire des protéines non présentes ou anormales
 - produire des protéines étrangères : vaccin
 - remplacer des molécules défectueuses
- 2) Par l'ARN régulateur
 - interférer sur la production : supprimer une protéine

Les contraintes

- Éviter la dégradation de l'ARN
Philip Felgner 1987 liposomes
Robert Malone 1989 article montrant que ce produit enrobé dans des liposomes peut produire des protéines
 > abandon

- Éviter la réaction inflammatoire
Katalin Kariko et Drew Weissman 2005

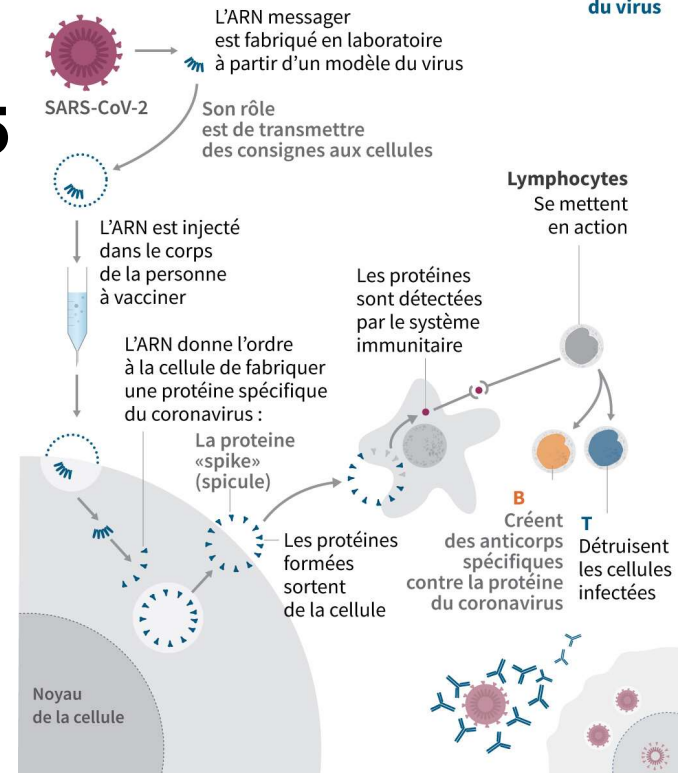


Des vaccins via instructions génétiques

Les vaccins de Moderna et Pfizer sont tous deux des vaccins à ARN messenger.

Acide ribonucléique (ARN)

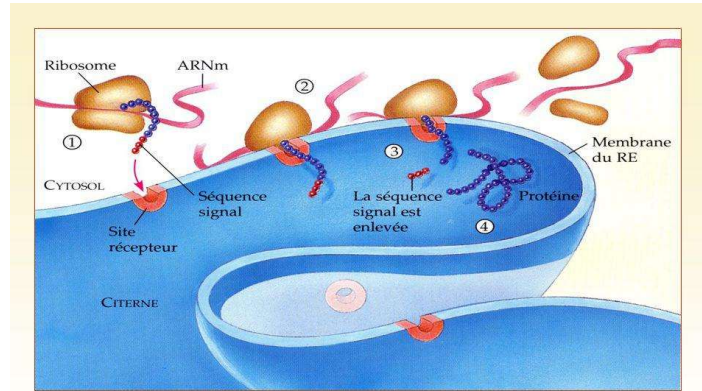
Les vaccins à ARN messenger ne nécessitent pas l'injection du virus



Sources : Vaccine pipeline, Nature, pfizer.co.uk, modernatx.com

Information et signification

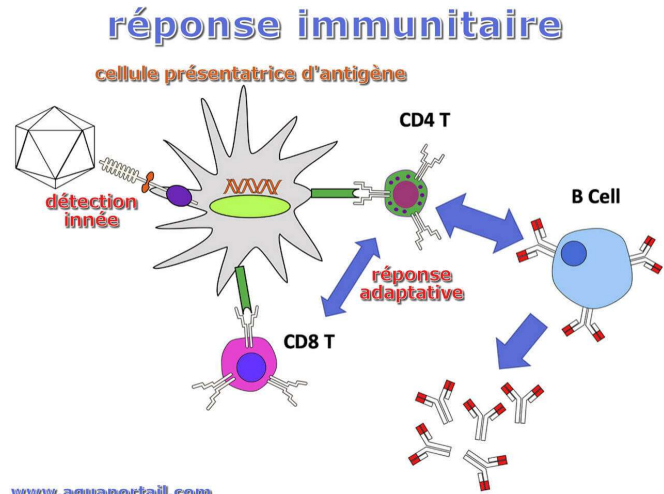
- Une protéine doit avoir la bonne forme et subir un habillage dans le reticulum endoplasmique



Tteo3mV1

La protéine synthétisée pénètre dans le reticulum endoplasmique où elle prendra sa forme finale.

Pour un vaccin une protéine doit stimuler une bonne réponse immunitaire (anticorps neutralisants, cellules T)



Diapositive 24

Tteo3mV1 Test the effect of 3S mut Vaccine; 03/01/2024

La saga des Biotechs vaccin messenger

- **Frédéric Martinon et Pierre Meulien**
Première utilisation vaccin. Résultats inconstants
- **BioNtech Ugur Shahin et Ozlem Türec**
Katalin Kariko, association Pfizer, (Alfred Bourla)
- **Moderna 2011. Stephane Bancel.plateforme Norwood**
La BARDA(agence innovation) Warn Speed
- **Curevac Hans Georg Rammensee. un post doctorant**
Steve Pascolo et, un étudiant en thèse Ingmar Hoerr.



les autres thérapies par ARN messenger

- **Remplacer des protéines défectueuses**
 - > **Quelques échecs (exple mucoviscidose)**
 - > **Des perspectives : production de VEGF, de l'insuline, hémophilie ou B, compensation de déficits enzymatiques du foie du Fabri, porphyrie, Crigler,Najar, antitrypsine.**
 - > **Produire un ARN messenger CRISPER Cas9 : excision d'un gène malade par l'enzyme produite.**



Les thérapies ARN régulateurs

- ***Patisiran* : Amylose forme familiale ,lutter contre la transthyretine**
 - > traitement d'une année 1 patient : 450000 euros,
 - > 50 000 patients dans le monde : 18 milliards.
- ***lumasiran*, si ARN inhibant le gène de l'hydroxiacide oxydase > l'hyperoxalurie primaire de type 1**
- ***Givosiran*, pi ARN > porphyries hépatiques, maladies héréditaires du métabolisme de l'hème (< 1 cas pour 75000 personnes) .**
- ***l'inclisiran* limite la production d'une protéine augmentant le taux de mauvais cholestérol**

Conclusions

- **L'hérédité/ ADN :**
 - > **gènes codant pour des protéines :**
Transcrits en ARN messenger
 - > **portions non traduit en protéines :**
Transcrits en ARN régulateurs
- **L'ARN est ainsi une molécule à double fonction :**
 - de production
 - de contrôle
- **Thérapies ARN :**
 - > **ARN messenger 1) connaître l'information 2) transmettre correctement 3) produire protéines fonctionnelles**
 - vaccins , protéines de remplacement
 - > **ARN régulateurs 1) connaître l'information 2) cibler les cellules utiles**
 - inhiber production anormale

Merci de votre attention

LES MESSAGES DE L'ARN

« L'ARN messenger ? » demande Joséphine du haut de ses 13 ans. Patrice Debré répond en mettant au cœur de l'hérédité le « message ». D'un côté, les ARN messagers sont synthétisés, codés, transportés, puis décryptés pour former les protéines de la vie. Encore faut-il qu'ils arrivent à bon port : au bon endroit, au bon moment. Ce sont les ARN régulateurs qui contrôlent ce processus. Le message génétique dépend de l'interaction entre ces deux formes d'ARN, entre le produit et son contrôle, entre génétique et épigénétique.

Patrice Debré mène l'enquête auprès de six personnes – parmi eux François Jacob, figure tutélaire de la découverte de l'ARN – et nous rapporte l'évolution des concepts, des découvertes et des applications. Avec un talent particulier pour représenter les mécanismes biologiques, il revisite la cellule et les composants du vivant, et réussit à rendre passionnants jusqu'au système immunitaire et à l'immunologie la plus récente.

Ce livre montre comment la biologie moléculaire et la découverte de l'ARN ont conduit à un foisonnement de biotechs, de vaccins et de thérapies innovants. Il éclaire l'extraordinaire révolution médicale portée par l'ARN et l'amorce d'une transformation de notre compréhension de la vie des cellules et de celle des hommes.

Patrice Debré est professeur émérite d'immunologie à Sorbonne Université. Il est membre titulaire de l'Académie nationale de médecine dont il préside le comité des relations internationales. Il est l'auteur de *Vie et mort des épidémies* (avec J.-P. Gonzalez), *L'Homme microbiotique*, *Robert Debré. Une vocation française*, *Les Révolutions de la biologie et la condition humaine* et *La Recherche en temps d'épidémie*.



23,90 €
978-2-4150-0817-8
En couverture : iStock © BlackJack3D
odilejacob.fr

PATRICE DEBRÉ

PATRICE DEBRÉ LES MESSAGES DE L'ARN



LES MESSAGES DE L'ARN

La nouvelle révolution
médicale

Odile
Jacob

SCIENCES