

# Cibles des médicaments

Pharmacologie - Hôpital Saint Louis

# Les médicaments

- Un médicament est une **substance administrée** pour corriger, modifier ou restaurer une fonction affectée de l'organisme.
- Un médicament est une **molécule**, parfois un élément (ions...) **qui interagit avec une cible** moléculaire, c'est-à-dire avec un récepteur biologique. Ces interactions supposent une **reconnaissance** mutuelle des deux partenaires.
- La liaison du **médicament modifie les propriétés de la cible**, ce qui conduit à une réponse de la cellule. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques et indésirables d'un médicament.

# Les protéines sont la cible de nombreux médicaments

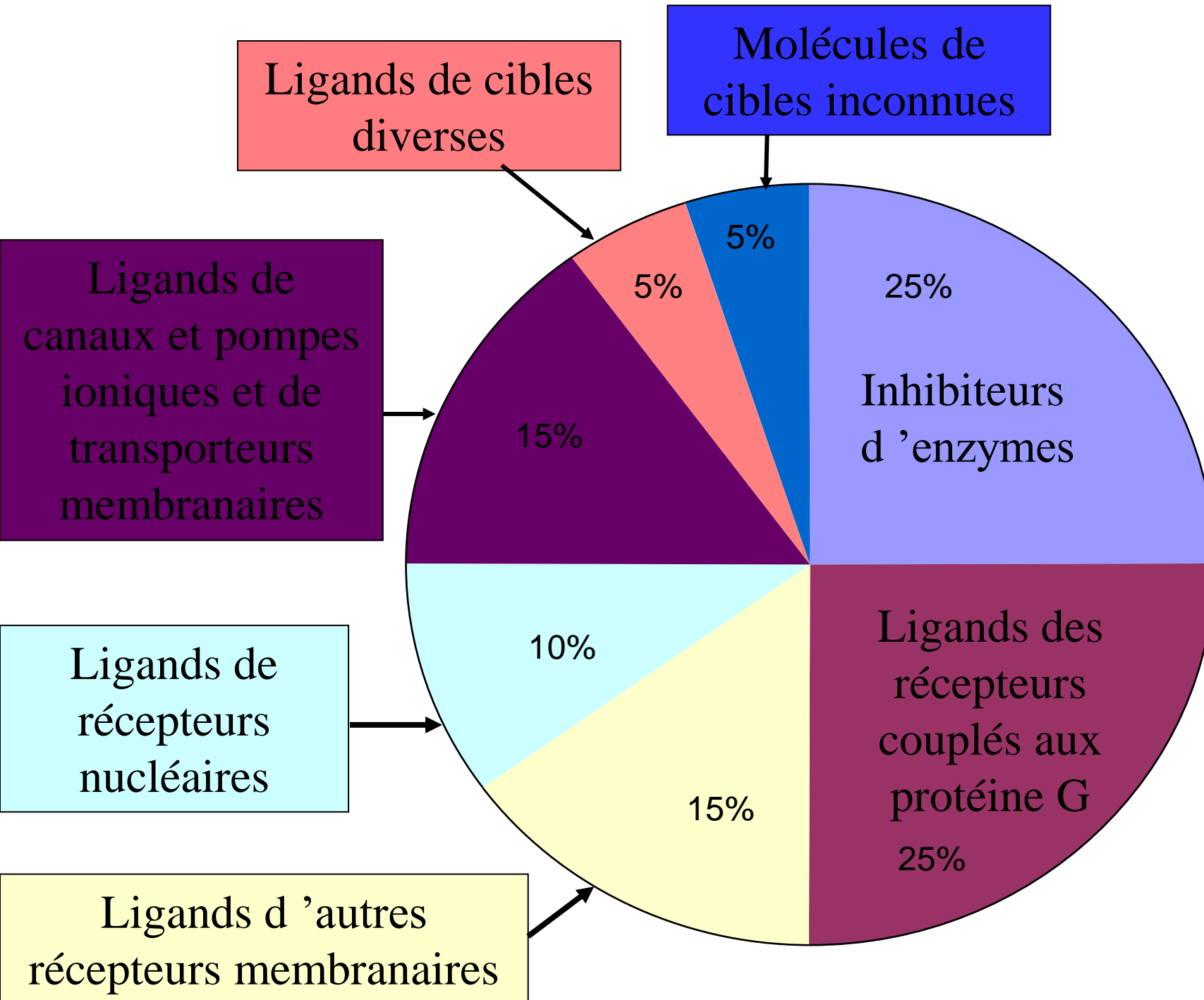
## L'état actuel

- La connaissance du génome (25000 gènes, splicing...)
- Le décryptage du protéome (200 à 400 000 protéines)
- L'association entre quelques protéines cibles et des maladies

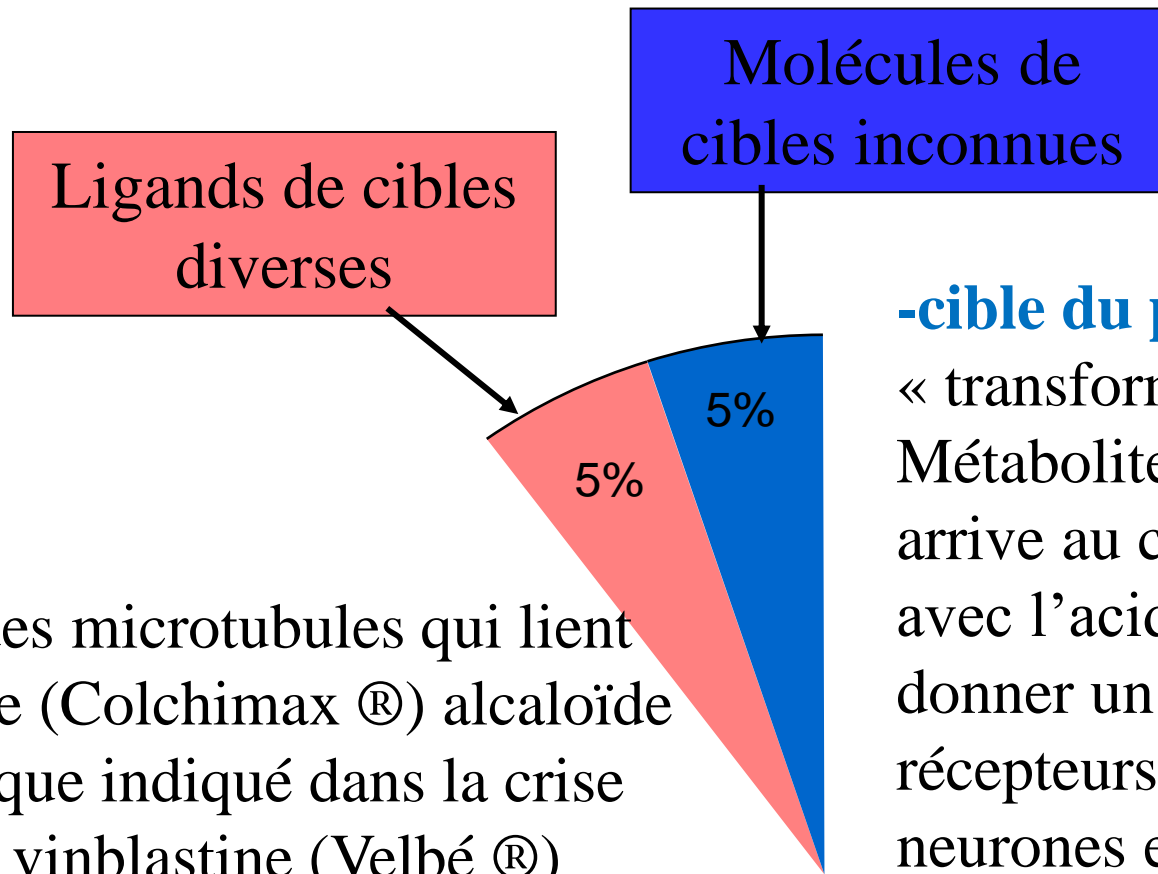
## On considère que les médicaments agissent par interaction avec 4 types de protéines régulatrices:

- Enzymes (ex. l'Aspirine inhibe une enzyme, la cyclooxygenase).
- Protéines de transport (ex. le Prozac inhibe le transporteur de la sérotonine).
- Protéines des canaux ioniques (ex. les anesthésiques locaux inhibent les canaux Na).
- Protéines récepteurs (ex. le Zyrtec, un anti-allergique, bloque le récepteur H1 de l'histamine)

# Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires



La pharmacopée européenne compte environ de 3500 substances utilisées comme médicaments pour 500 cibles (7 médicaments/cible en moyenne).



**-cible du paracétamol inconnue ?**

« transformé au niveau du foie. Métabolite passe dans le sang et arrive au cerveau où il se combine avec l'acide arachidonique pour donner un acide gras qui agit sur des récepteurs situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur"

Janvier 2014 Pain, Equipe Pr Alain Eschalier

-protéines des microtubules qui lient la colchicine (Colchimax ®) alcaloïde de la colchique indiqué dans la crise de goutte et vinblastine (Velbé ®) alcaloïde de la pervenche, anticancéreux

-transporteurs transmembranaires de composés endogènes (transporteurs des neuromédiateurs)

## Types de ligands : agonistes, antagonistes:

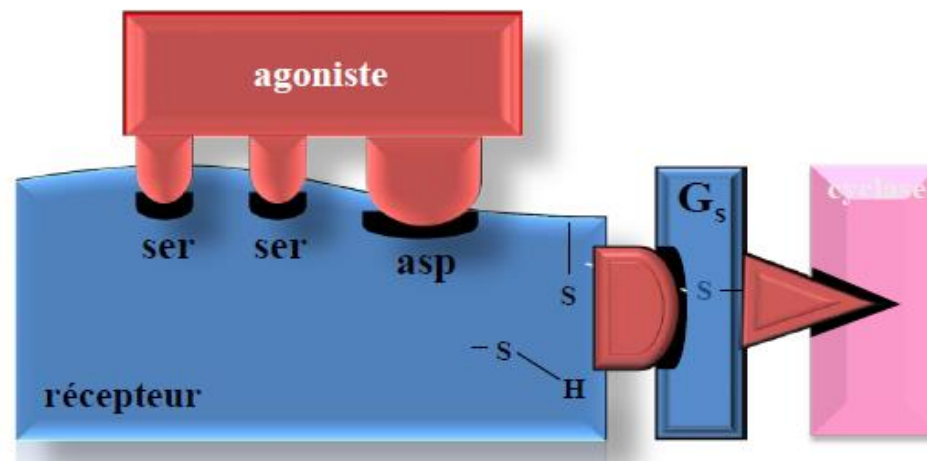
**Les agonistes:** molécules capables d'engendrer par leur liaison à un récepteur spécifique une **réponse biologique comparable** à celle du médiateur naturel

**Les antagonistes:** molécules qui en se fixant sur le récepteur ne déclenchent pas de réponse biologique mais **s'opposent à l'effet** du médiateur endogène

# Les agonistes: les agonistes endogènes, les agonistes de synthèse, les agonistes inverses

Les agonistes endogènes,

Les médiateurs, neuromédiateurs, hormones, hormones locales = ils induisent une réponse biologique en se fixant au récepteur et sont produits de façon endogène par l'organisme



# Les agonistes: les agonistes endogènes, les agonistes de synthèse, les agonistes inverses

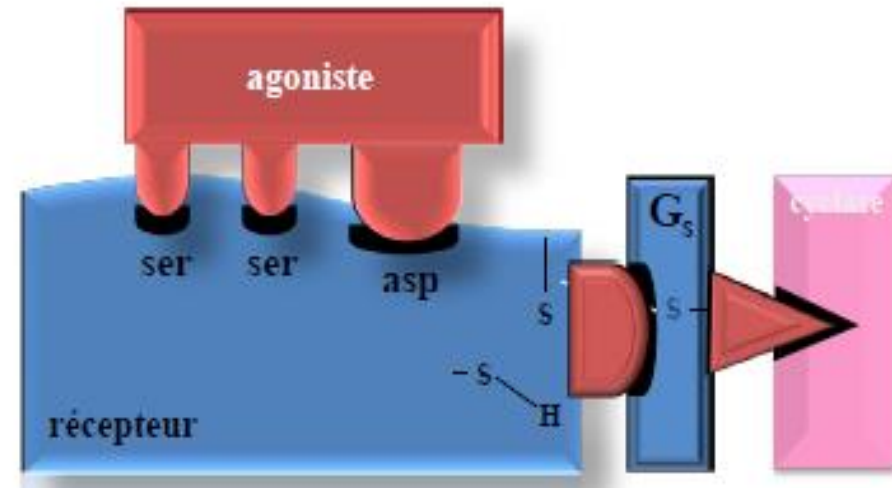
Les agonistes de synthèse,

Possèdent le même effet QUALITATIF que les médiateurs.  
Quantitativement, l'effet engendré par liaison au récepteur peut être:

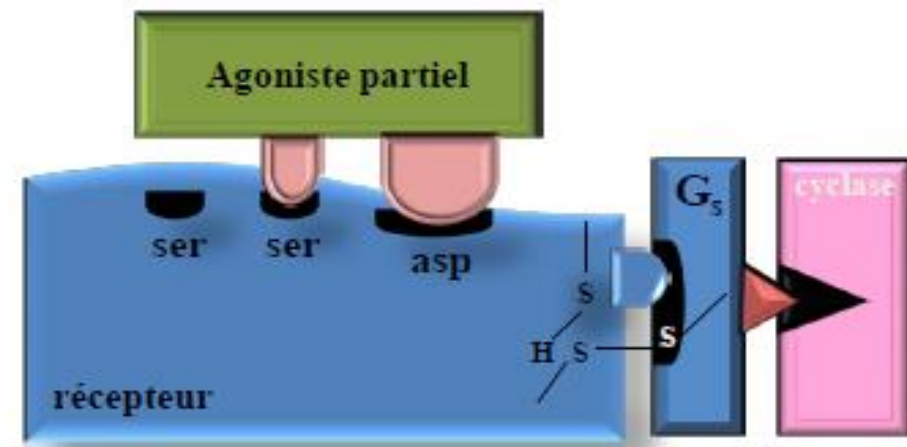
- semblable à celui du médiateur: agoniste entier
- inférieur à celui du médiateur: agoniste partiel



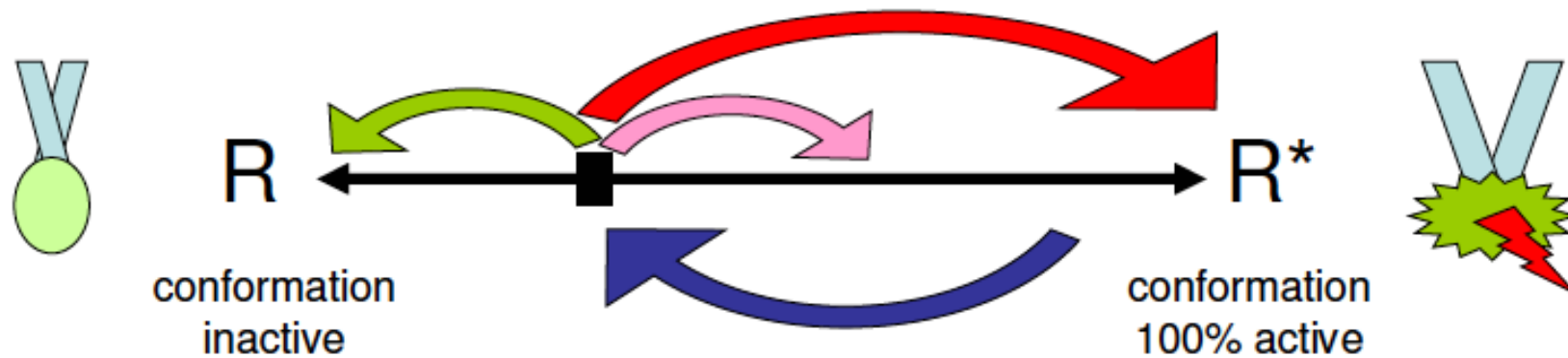
- **agoniste entier**: utilisé comme médicament pour pallier un déficit de médiateur



- **agoniste partiel**: quand utilisé comme médicament il prend la place du médiateur mais stimule le récepteur plus faiblement



# Agonistes et antagonistes



- Etat du récepteur inoccupé
- Effet de l'occupation du site par un **agoniste**
- Effet de l'occupation du site par un **antagoniste**
- Effet de l'occupation du site par un **agoniste partiel** (ou antagoniste partiel)
- Effet de l'occupation du site par un **agoniste inverse**

Agonistes inverses ou **antagonistes négatifs**, ils entraînent une **réponse opposée à celle d'un agoniste**. Ils conservent des propriétés antagonistes vis à vis du médiateur endogène et entraînent une réponse propre du récepteur contrairement aux antagonistes neutres

Exp des récepteurs ayant une activité de base, sans ligand. Les drogues agonistes inverses vont abolir cette activité de base

# Les antagonistes: les antagonistes neutres, les antagonistes compétitifs, les antagonistes non compétitifs

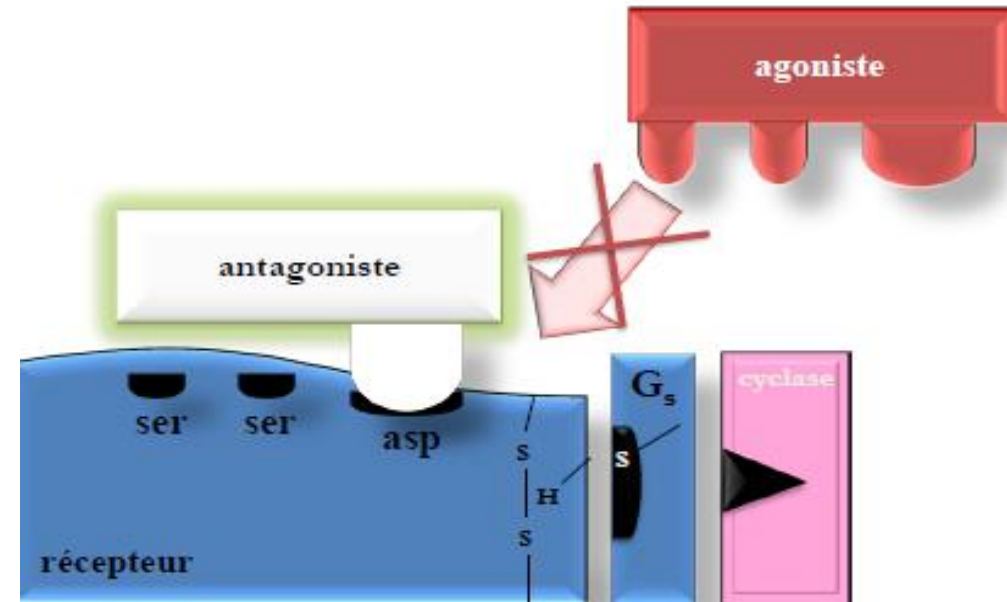
## Les antagonistes neutres,

s'opposent à la liaison du médiateur à son récepteur sans entraîner de réponse cellulaire. Effet d'un antagoniste neutre: diminution de l'effet du médiateur correspondant

Les antagonistes neutres peuvent être compétitifs ou non compétitifs

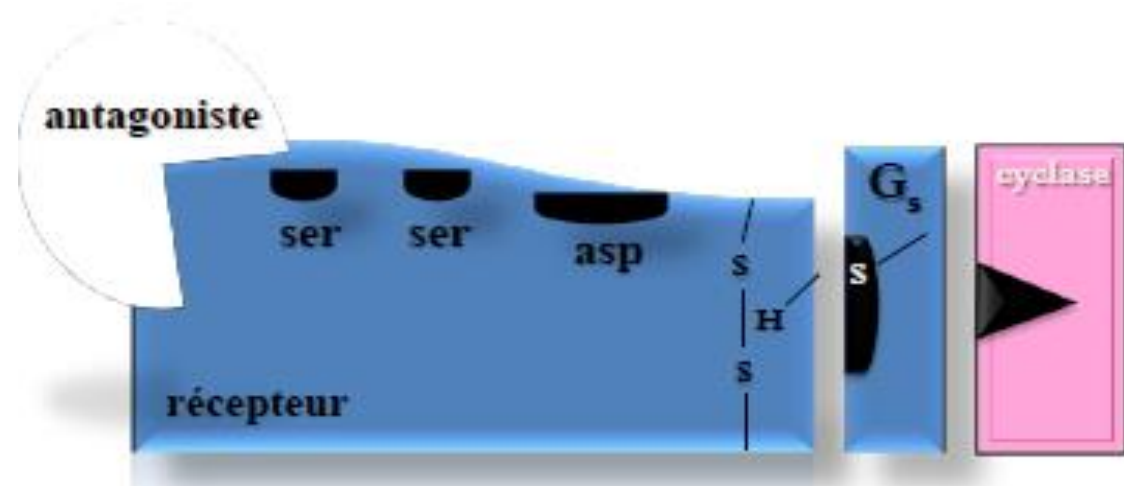
## -antagoniste compétitif

si le médicament se lie au même site que le médiateur:  
site orthostérique



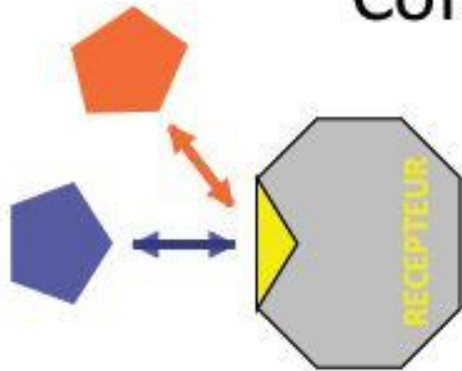
## - antagoniste non compétitif

si le médicament se lie à un autre site que le médiateur:  
site allostérique  
conséquence: diminution de  
l'affinité du récepteur pour son médiateur.

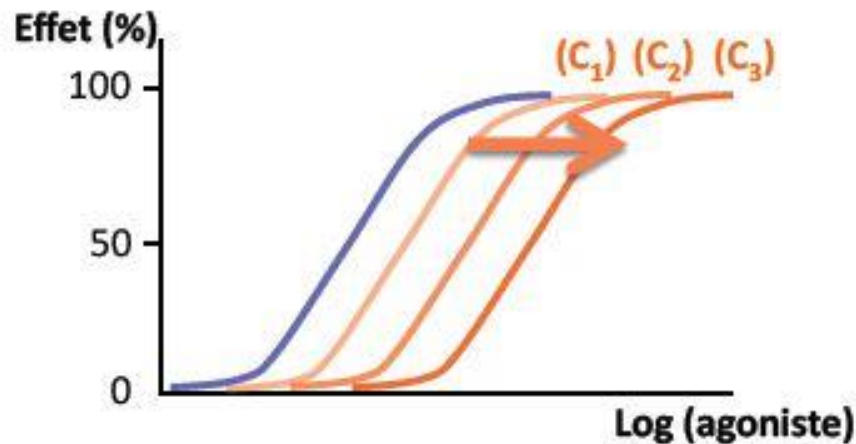
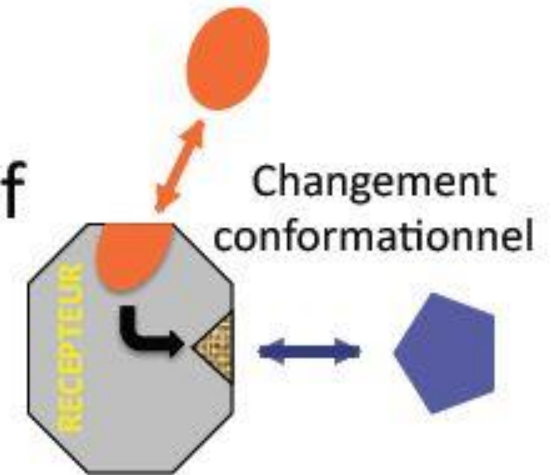


# Antagonisme

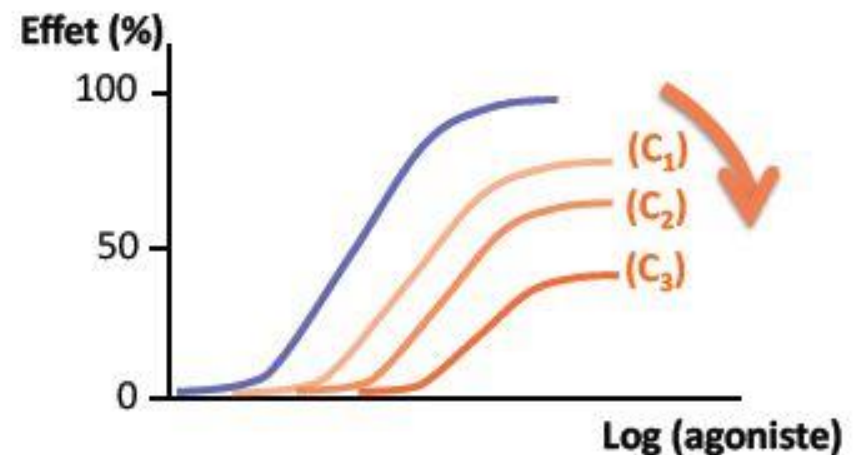
Compétitif



Non compétitif

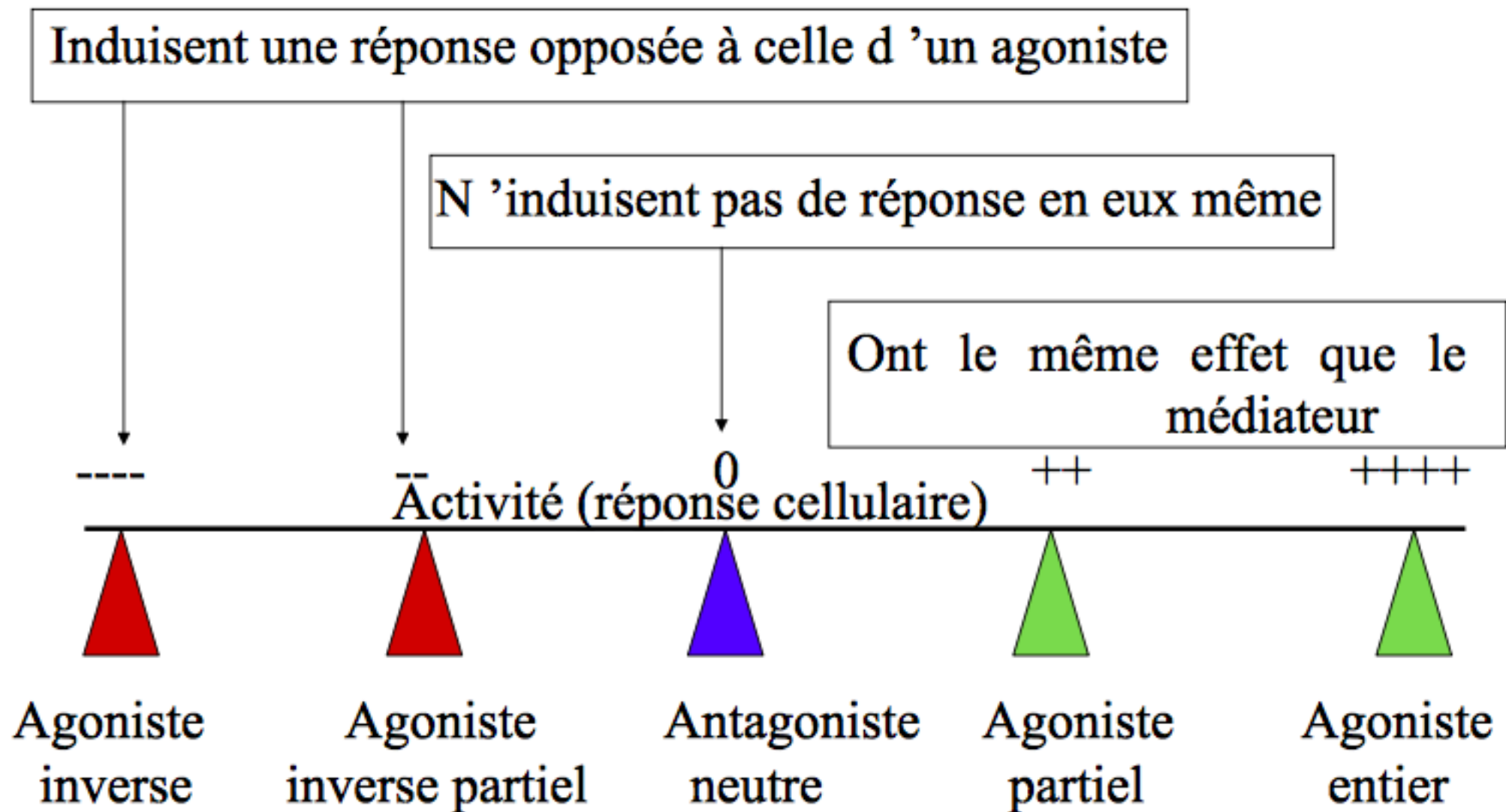


L'antagoniste se lie sur le même site que l'agoniste et peut être déplacé par un excès de ce dernier (antagonisme surmontable)



L'antagoniste se lie sur un site différent (allostérique) du site liant l'agoniste et diminue l'affinité de ce dernier (antagonisme insurmontable)

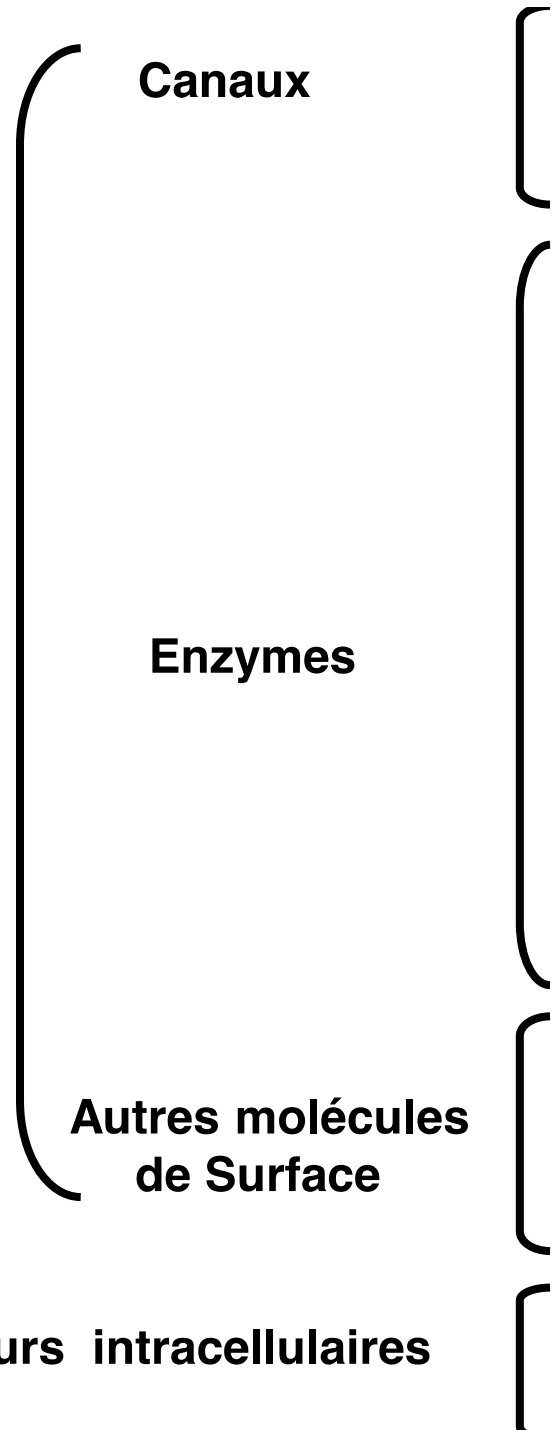
En résumé,



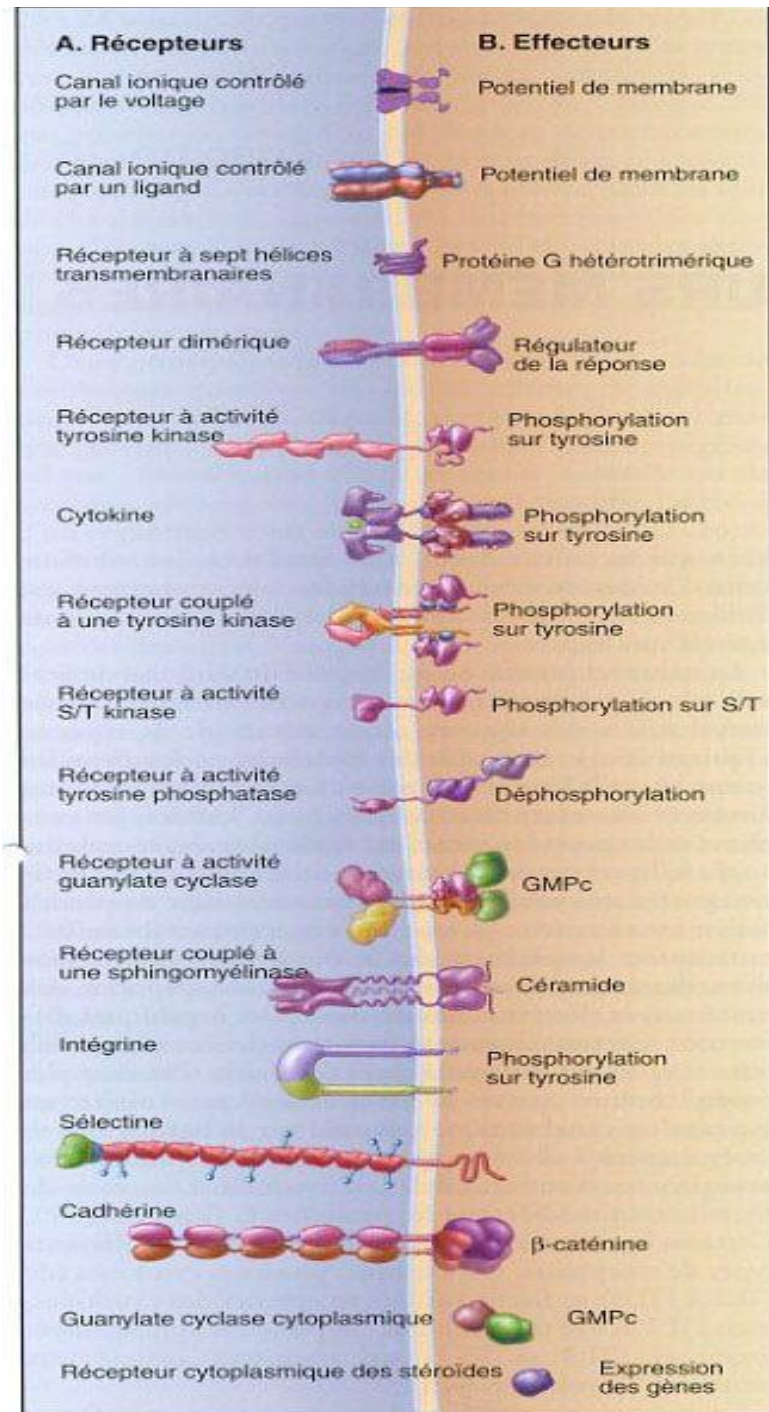
# I- Récepteurs cibles des médicaments

- **les récepteurs canaux ioniques** sont des récepteurs de membrane associés à un canal ionique Ex: le récepteur de l'acetylcholine- transmission neuromusculaire
- **Les récepteurs couplés aux protéines G**: après activation de nombreux signaux de transduction sont activés. Des hormones peptidiques et plusieurs neurotransmetteurs utilisent cette signalisation.
- **les récepteurs à enzymes**: contiennent une activité enzymatique intrinsèque dans leur domaine intracellulaire/ou sont couplés à une enz.
- **Les récepteurs nucléaires**: régulent la transcription génique.

**Récepteurs  
Membranaires**



**Récepteurs intracellulaires**





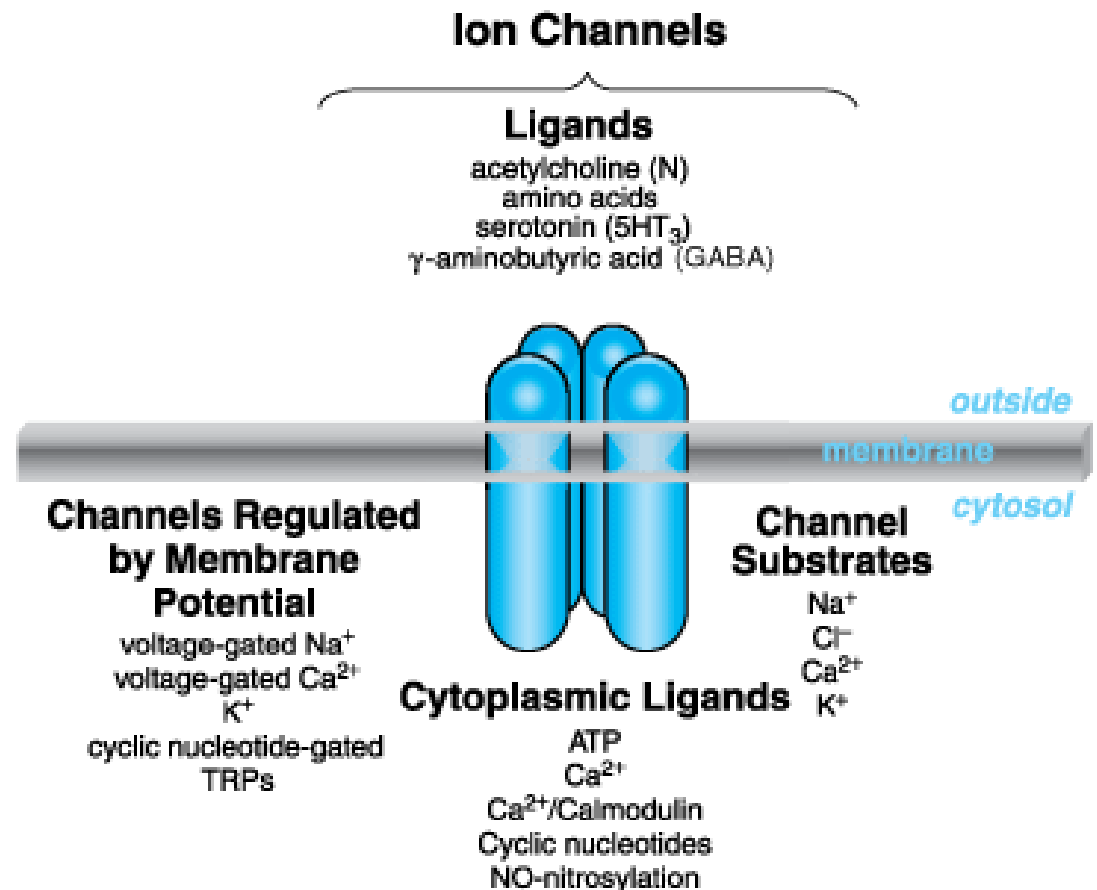
# Récepteurs cibles des médicaments

- **les récepteurs canaux ioniques**
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- les récepteurs à enzymes
- Les récepteurs nucléaires

# Récepteurs de type canal ionique

Famille de récepteurs avec peu de membres mais rôle physiologique majeur

Ces récepteurs sont des canaux ioniques activés par liaison d'un médiateur



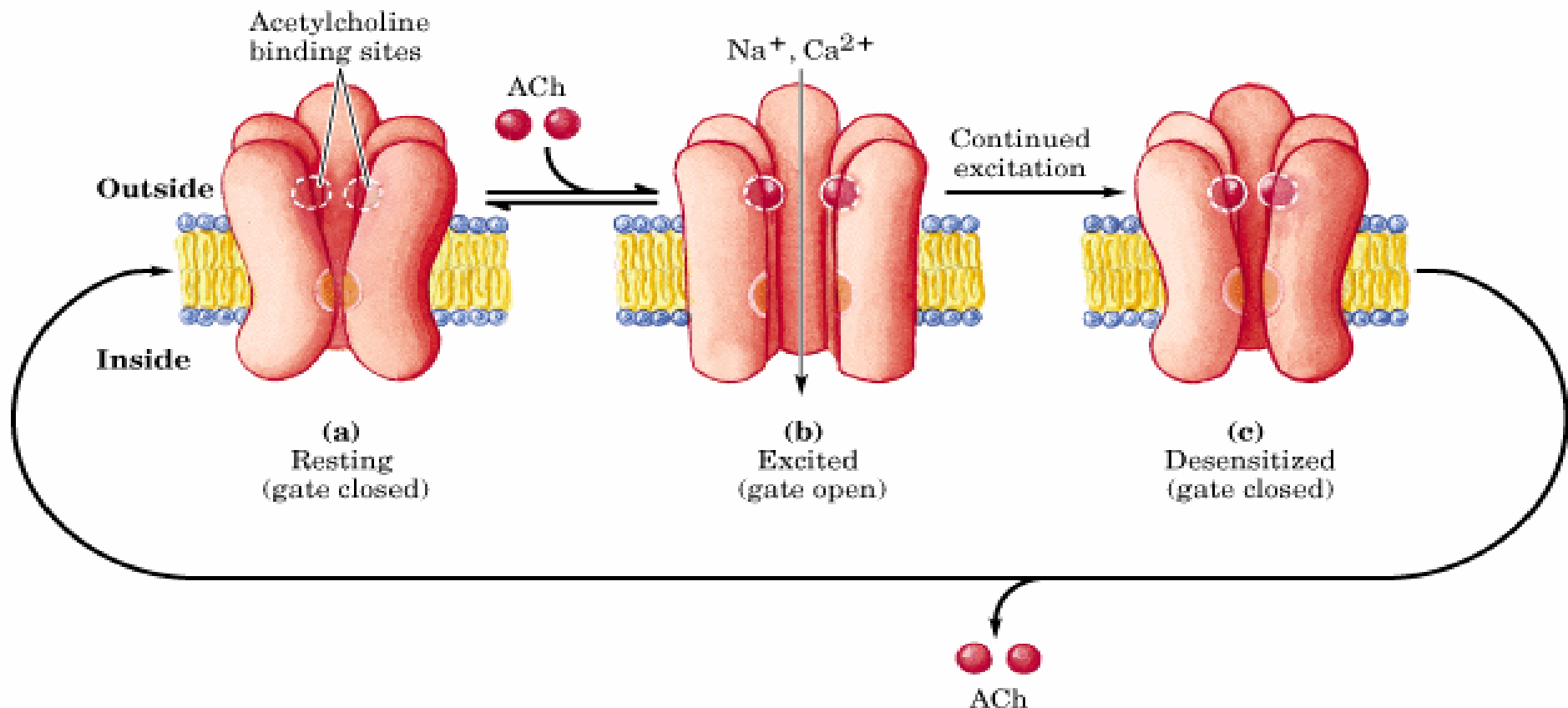
Durée réponse quelques millisecondes

## Ion channel-linked Receptors:

Récepteurs de Neurotransmetteurs : serotonine, acetylcholine etc

liaison----ouverture<du canal-----influx de Na, or K or Ca ---- évènements secondaires

Médicaments: barbituriques, antidépresseurs



Ligands de ces récepteurs: agonistes ou antagonistes se liant au même site que le médiateur ou sur des sites distincts (allostériques) pour augmenter ou bloquer l'ouverture du canal ionique.

On distingue:

- Les récepteurs-canaux à perméabilité cationique
- Les récepteurs-canaux à perméabilité anionique

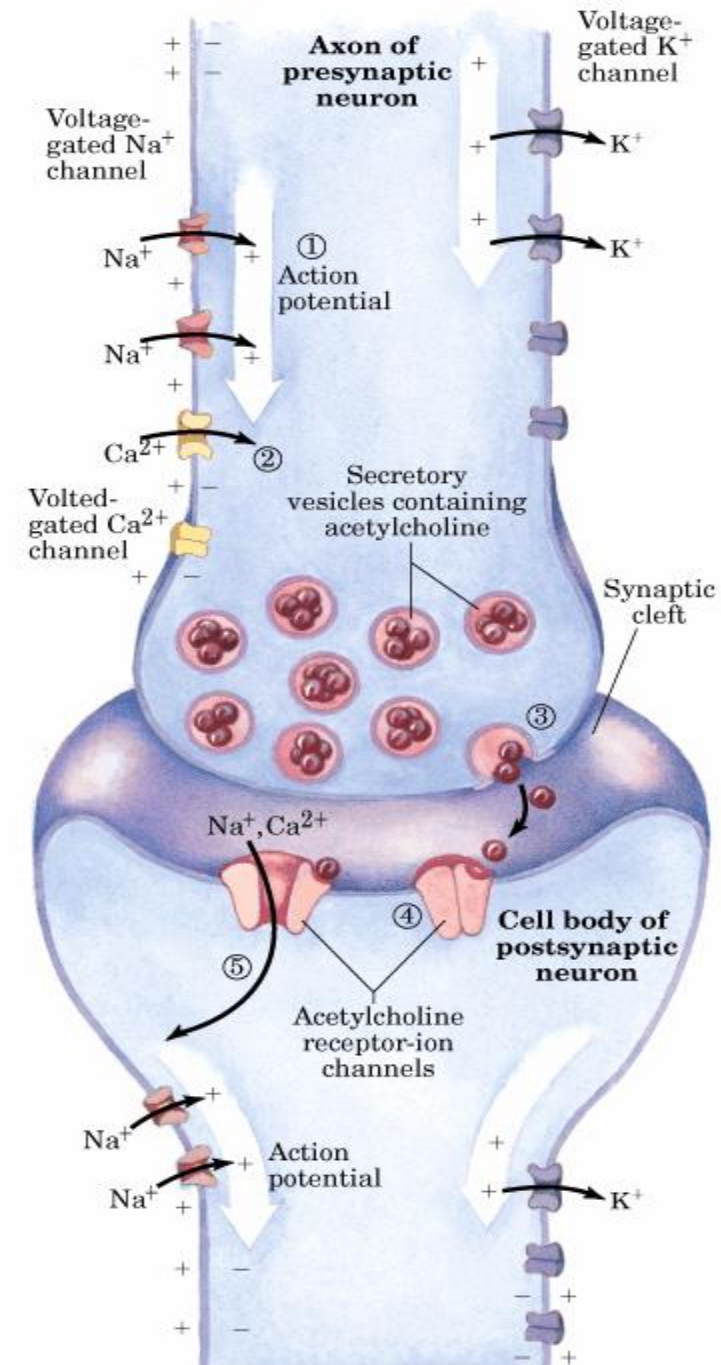
# Les récepteurs-canaux à perméabilité cationique

Récepteurs canaux perméables aux cations monovalents et divalents:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$

Les principaux récepteurs-canaux excitateurs sont:

- Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine : présents au niveau des muscles squelettiques, dans les ganglions des voies sympathiques et parasymphatiques et dans le SNC

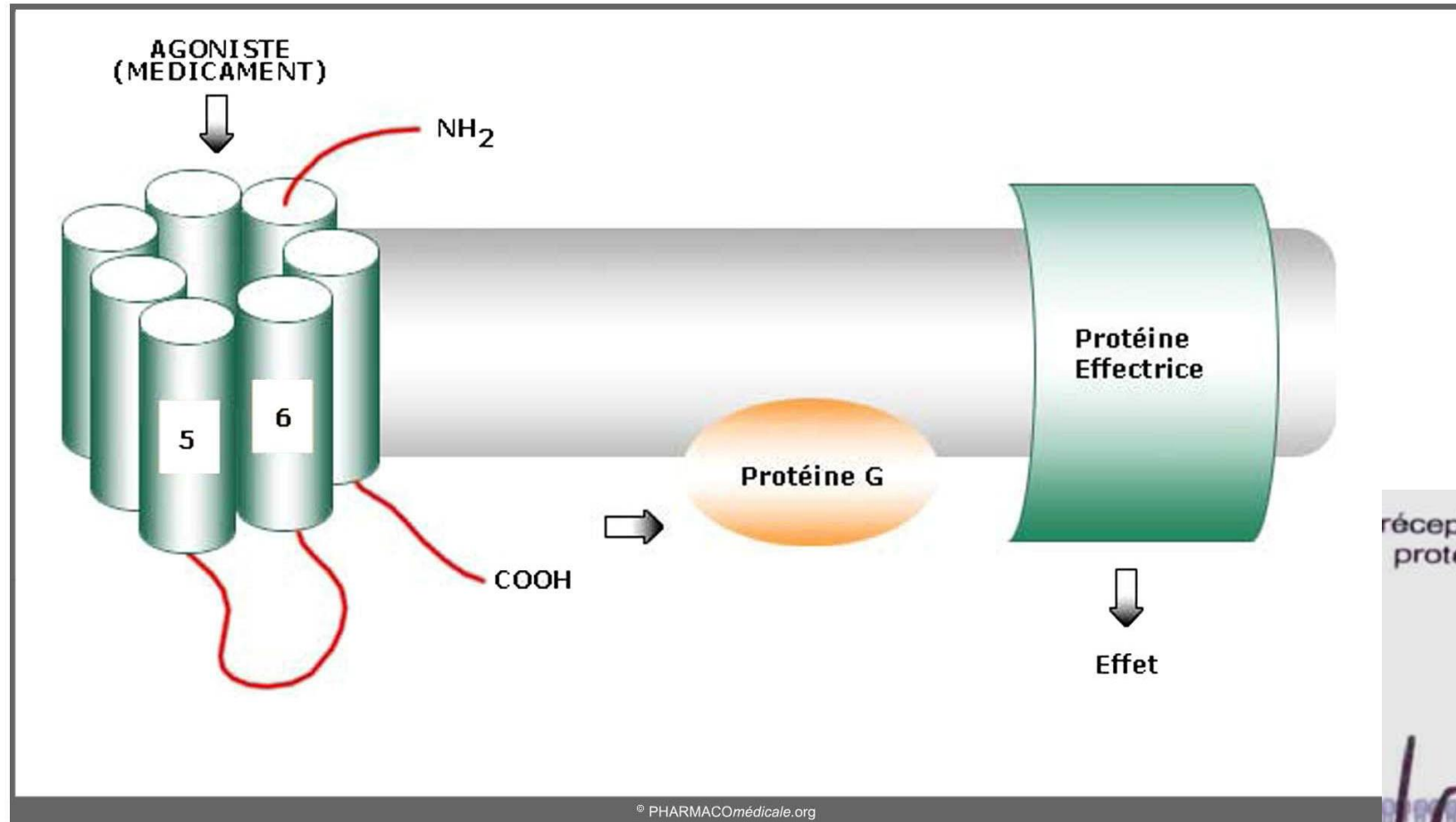
- Le récepteur 5HT3 de la sérotonine: localisation neuronale



# Récepteurs cibles des médicaments

- les récepteurs canaux ioniques
- **Les récepteurs couplés aux protéines G**
- les récepteurs à enzymes
- Les récepteurs nucléaires

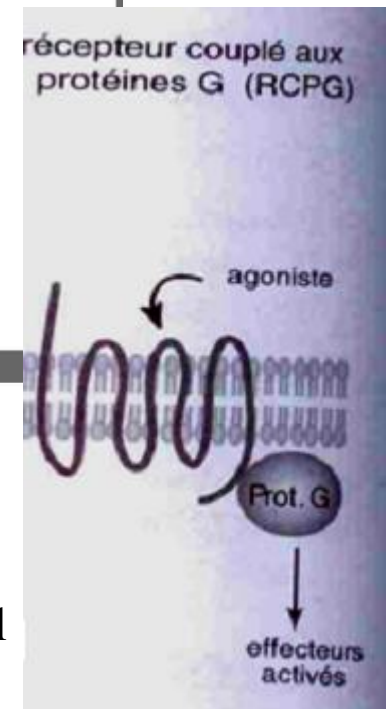
# Récepteurs couplés à des protéines G



RCPG: plus **grande classe** de récepteurs des médiateurs.

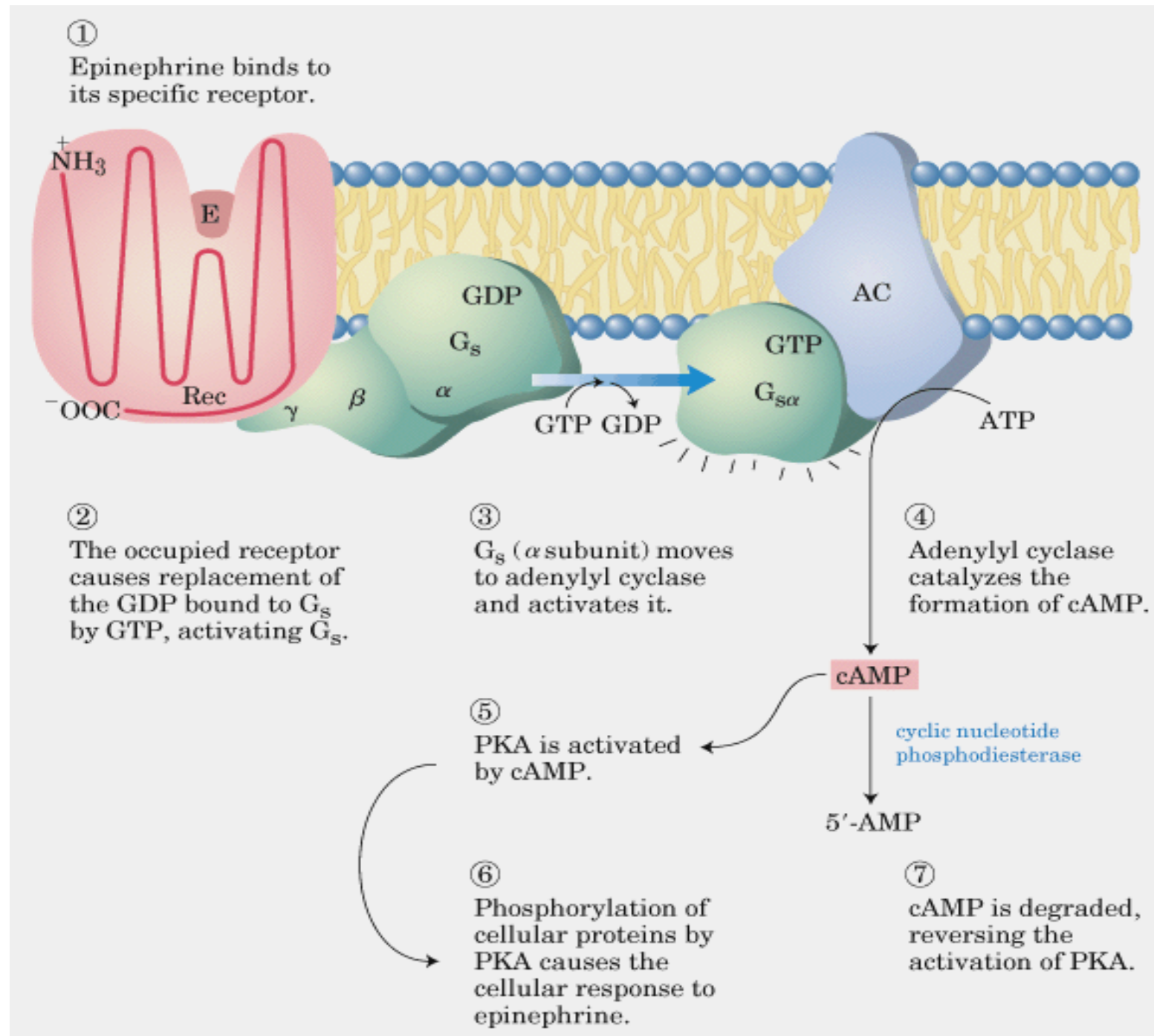
Protéines monomériques comportant 7 hélices transmembranaires

Liaison médiateur-RCPG => activation d'une protéine G => activation d'un canal ionique ou d'une enzyme => messagers intracellulaires => réponse de la cellule



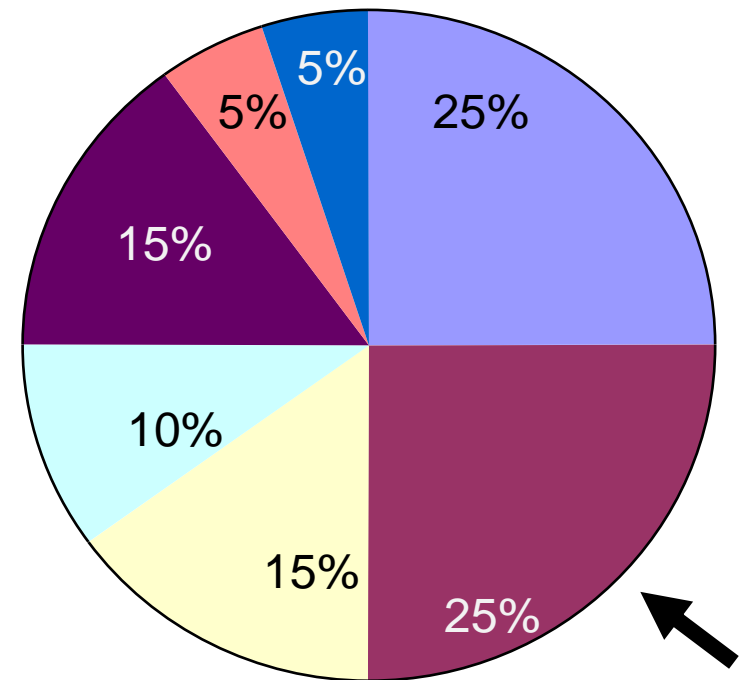
## Les RCPG sont activés sélectivement par:

- des médiateurs classiques (**adrénaline**, dopamine..),
- des médiateurs peptidiques ou lipidiques,
- des protéases (thrombine, trypsine)
- le calcium extracellulaire





Environ 25% des médicaments actuels sont des ligands de RCPG, agonistes ou antagonistes.



Autres exemples:

- **La morphine**: agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  (localisés dans le système nerveux central). Elle mime l'effet des médiateurs opioïdes endogènes: effet **antalgique** puissant

# Récepteurs opioïdes

Récepteurs à sept segments hydrophobes et couplés à des protéines G

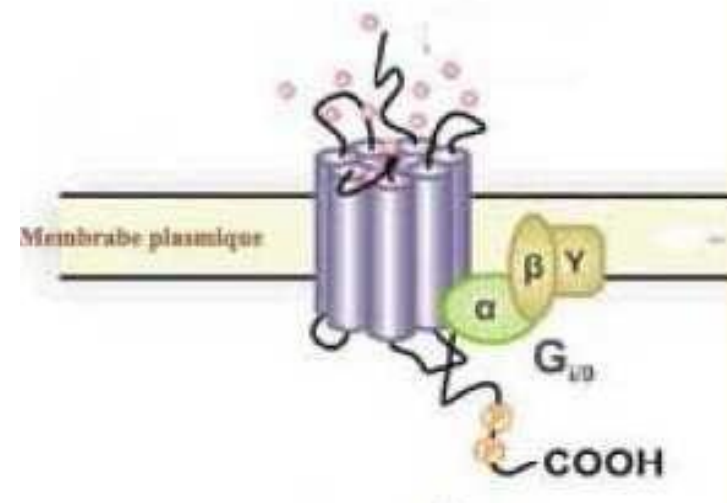
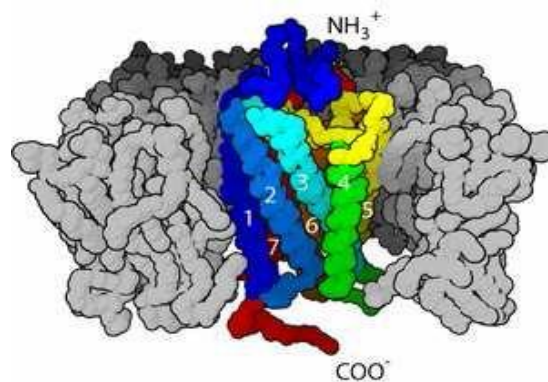
-Inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase

- Modulation de la conductance de certains canaux ioniques ( $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{K}^+$ )

-Régulation la libération de divers neuromédiateurs D

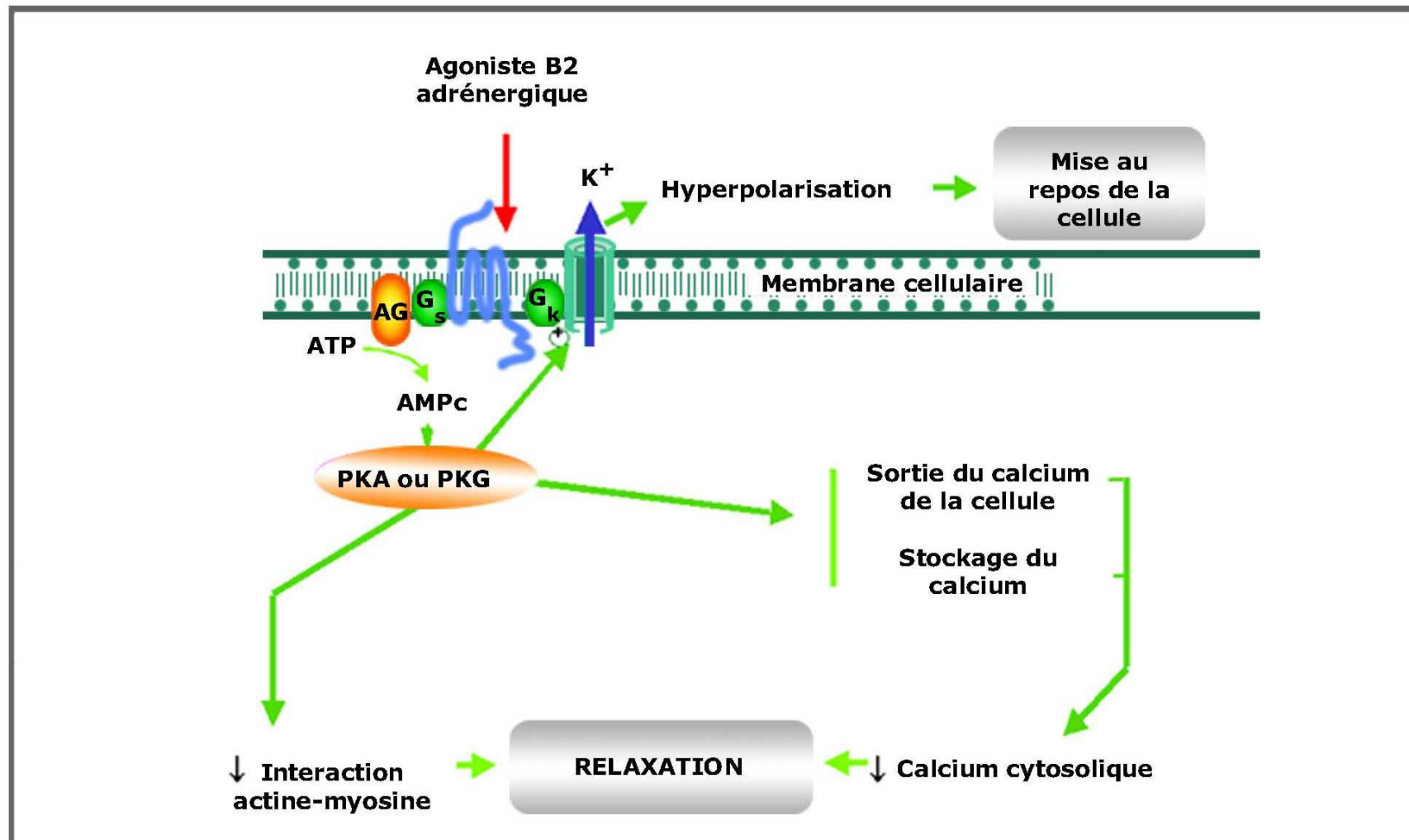
Hyperpolarisation membranaire

inhibition des fonctions cellulaires et notamment de la transmission des messages nociceptifs



récepteur nociceptif est un récepteur sensoriel de la douleur

- Le salbutamol (Ventoline ®) agoniste sélectif des récepteurs bêta-2 adrénergique (localisés au niveau bronches, vaisseaux et utérus). Utilisé pour dilater les bronches en cas de crise d'asthme



# Récepteurs des médicaments

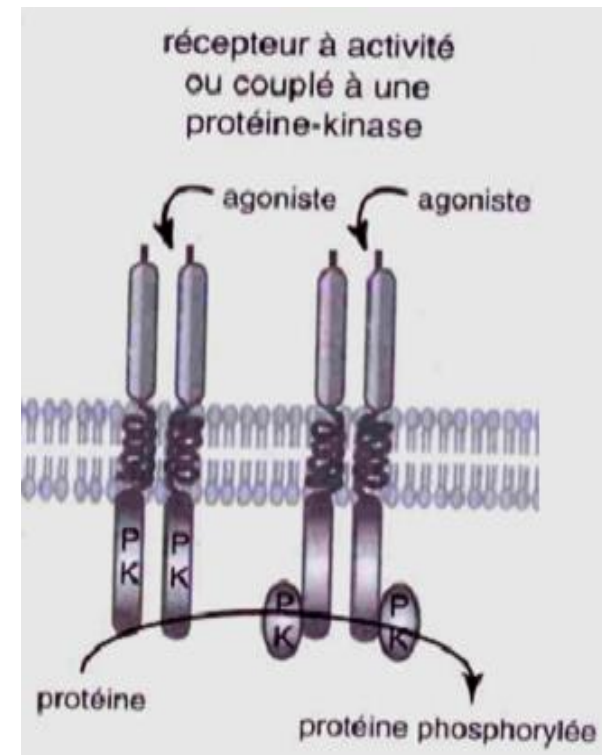
- les récepteurs canaux ioniques
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- **les récepteurs à enzymes**
- Les récepteurs nucléaires

# Récepteurs liés à des enzymes

Les récepteurs à activité protéine kinase ou associés à une protéine kinase cytosolique

Récepteurs activés par des médiateurs protéiques à rôle de facteurs de croissance

Activité enzymatique « kinase » : phosphorylation (greffe d'un groupe phosphate donné par une molécule d'ATP) sur hydroxyle d'un acide aminé tyrosine (tyrosine kinase), lysine ou thréonine (sérine/thréonine kinase).



## Liaison médiateur-récepteur

- ⇒ phosphorylation de protéines intracellulaires
- ⇒ activation de la transcription
- ⇒ synthèse d 'ARN messagers
- ⇒ synthèse de protéines
- ⇒ croissance cellulaire

On distingue :

- récepteurs à activité tyrosine kinase
- récepteurs couplés à des tyrosines kinases cytosoliques
- récepteurs à activité sérine/thréonine kinase
- récepteurs couplés à des sérine/thréonine kinases cytosoliques

## Récepteurs à activité tyrosine kinase, médiateurs:

-Insuline

-VEGF (vascular endothelial growth factor): anticorps anti VEGF: bevacizumab= anticancéreux

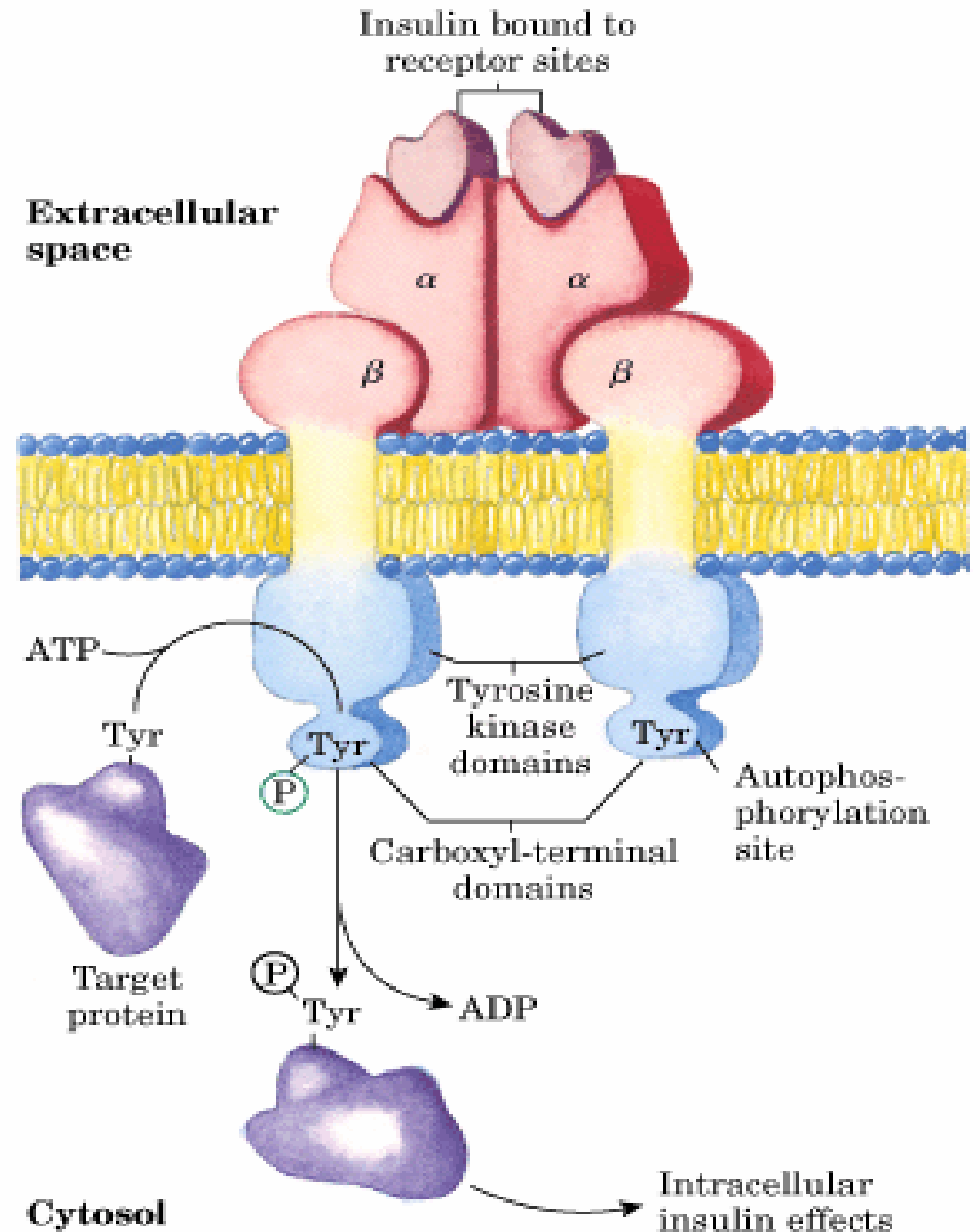
-EGF (epithelium growth factor): anticorps monoclonaux anti récepteur EGF: cétuximab= anticancéreux

## Récepteurs à médiation enzymatique:

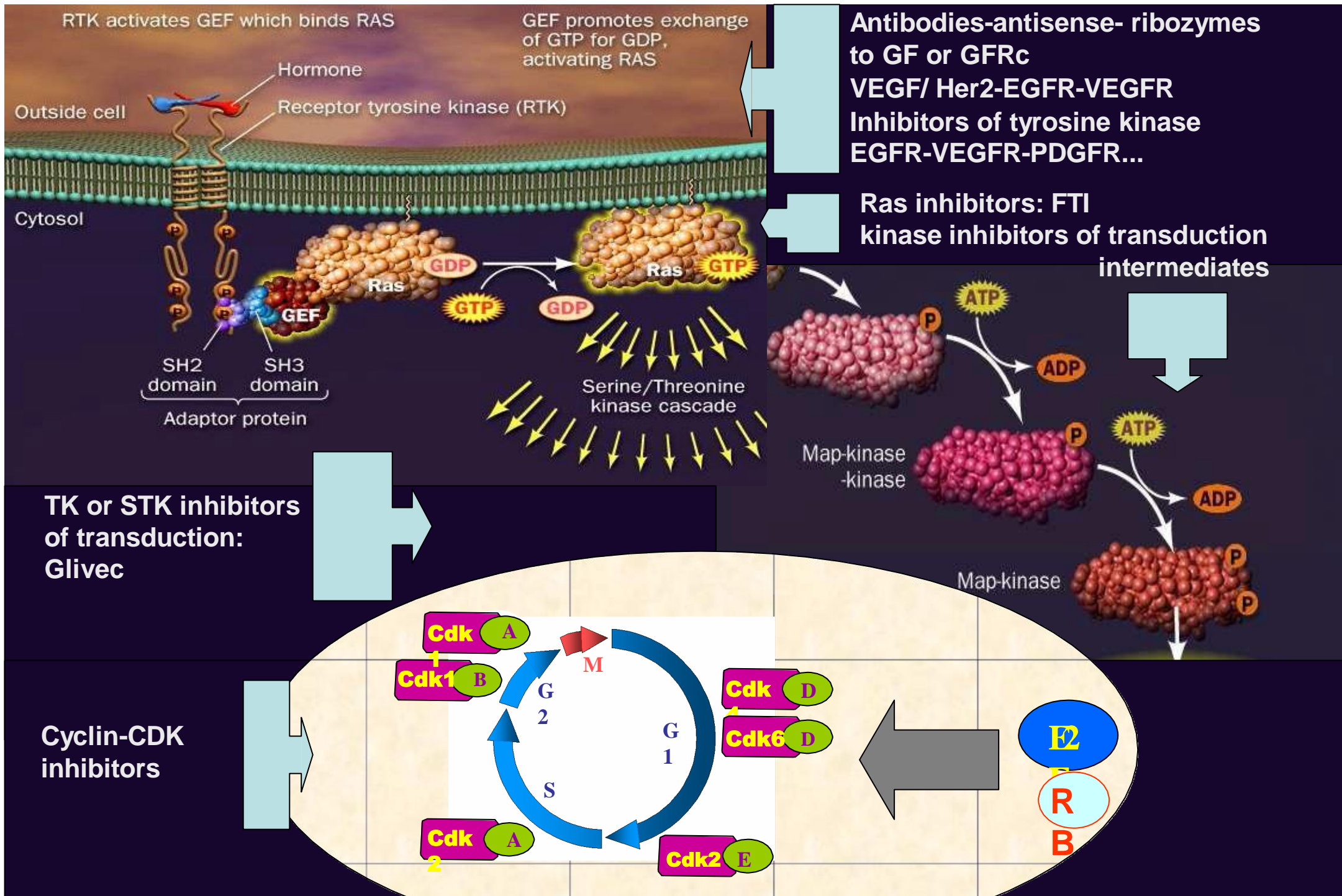
### *Recepteurs tyrosine kinases*

Exemples- récepteurs des facteurs de croissance: FGF, PDGF, Insulin, IGF-1, CSF

Liaison du ligand au RTK----activation de l'activité TK-----autophosphorylation-----  
liaison à une protéine à activité GTP ase ou à la PI3K ou à la PLC----activation de la PKC, et/ou de ras--activation de MAPKKK----  
activation de MAPKK---Activation de MAPK---  
-c-Jun---activation de la transcription







# Anticorps monoclonaux ciblant des récepteurs TK

- Anticorps anti HER2 dans les cancers du sein (efficacité dépendant de la surexpression de HER2)
- Anticorps anti EGFR dans les cancers coliques (efficacité dépendant de la conservation de la signalisation - absence de mutation de ras)
- Anticorps anti VEGFR dans les cancers du rein

# Récepteurs cibles des médicaments

- les récepteurs canaux ioniques
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- les récepteurs à enzymes
- **Les récepteurs nucléaires**

# Récepteurs nucléaires

Protéines localisées dans le noyau de la cellule ou protéines du cytosol qui migrent dans le noyau.

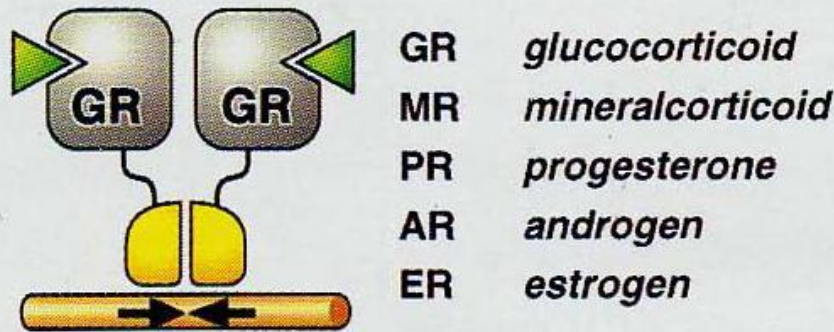
Les ligands doivent être **lipophiles** pour pouvoir traverser la membrane plasmique et la membrane nucléaire pour se lier aux récepteurs.

**Récepteurs**= facteurs de transcription, ils se lient au promoteur du gène pour augmenter ou diminuer (+ rare) la synthèse d'ARN et donc la synthèse de protéines.

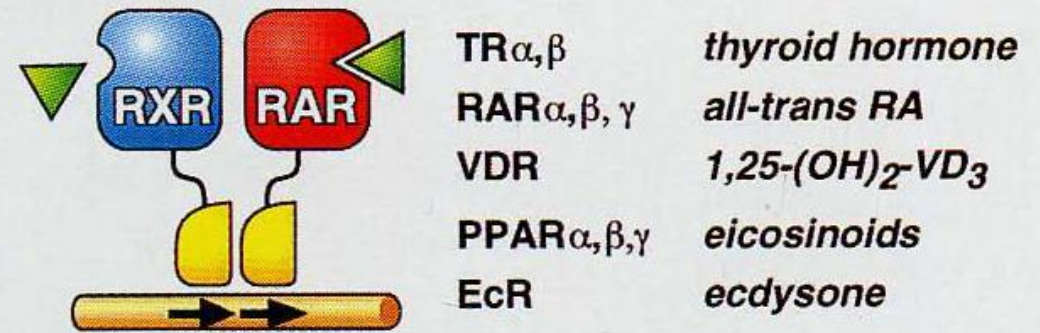
# The nuclear receptor superfamily



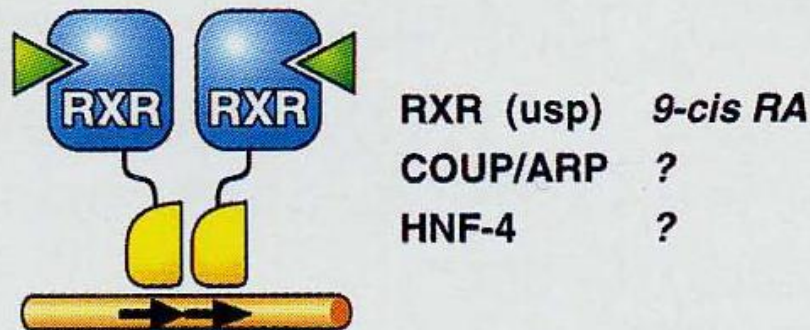
## Steroid Receptors



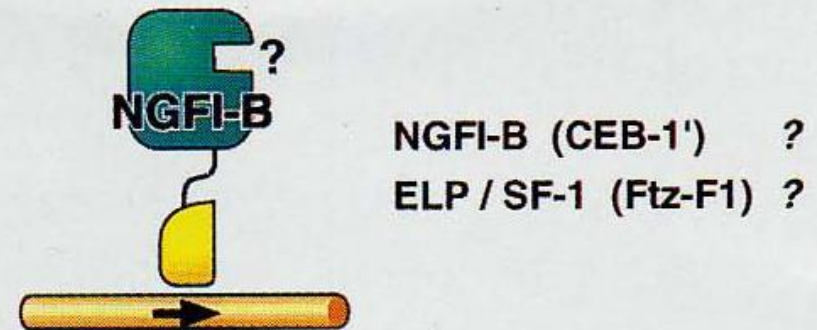
## RXR Heterodimers



## Dimeric Orphan Receptors

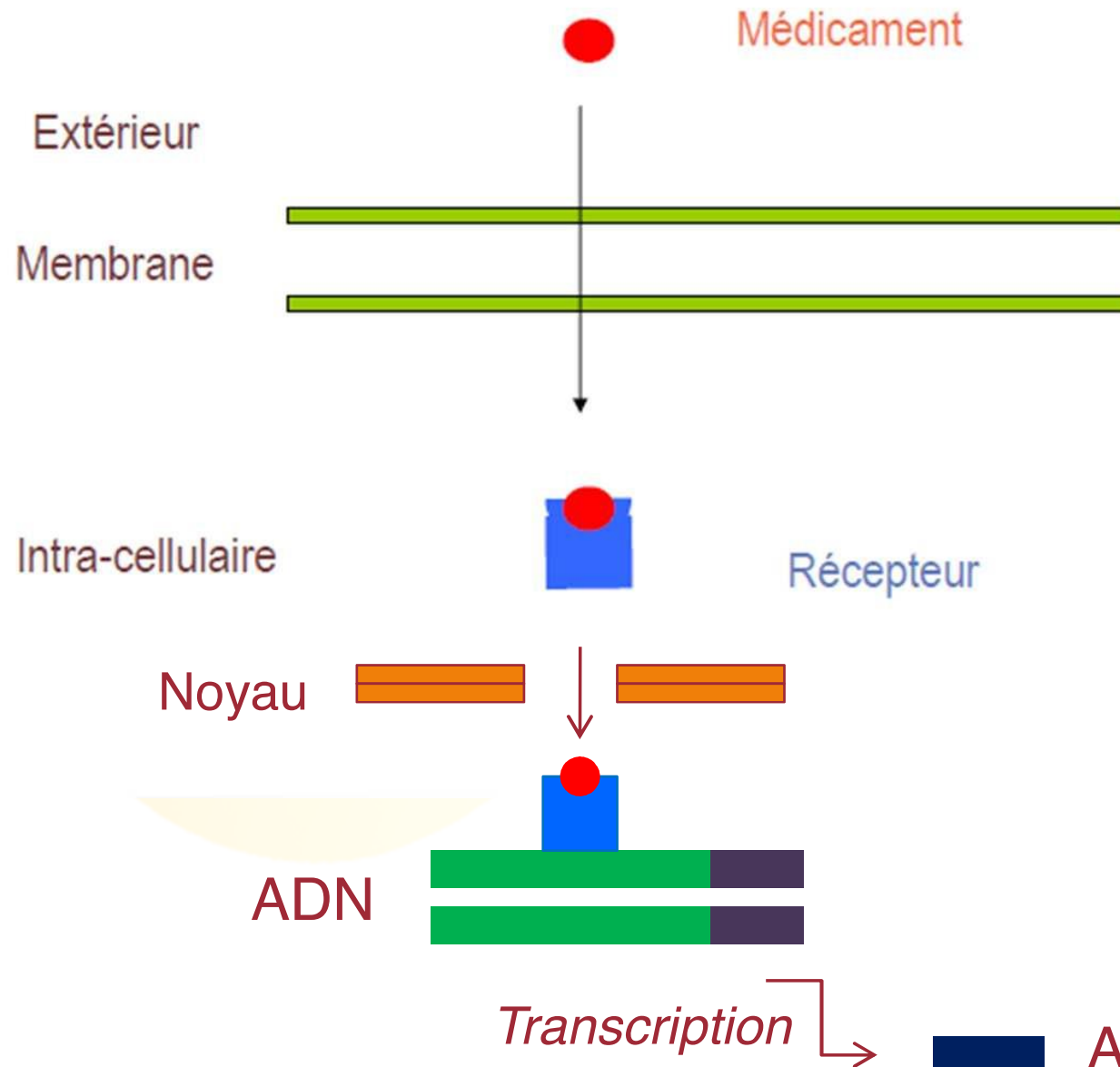


## Monomeric Orphan Receptors



RXR, retinoid X receptor  
 RAR acide rétinoïque receptor

# Récepteurs Nucléaires



## Exemples

- Corticostéroïdes
- Minéralo-corticoïdes
- Stéroïdes sexuels
- Vit D
- H. Thyroïdienne
- NO

Liposolubilité

## Le récepteur des oestrogènes:

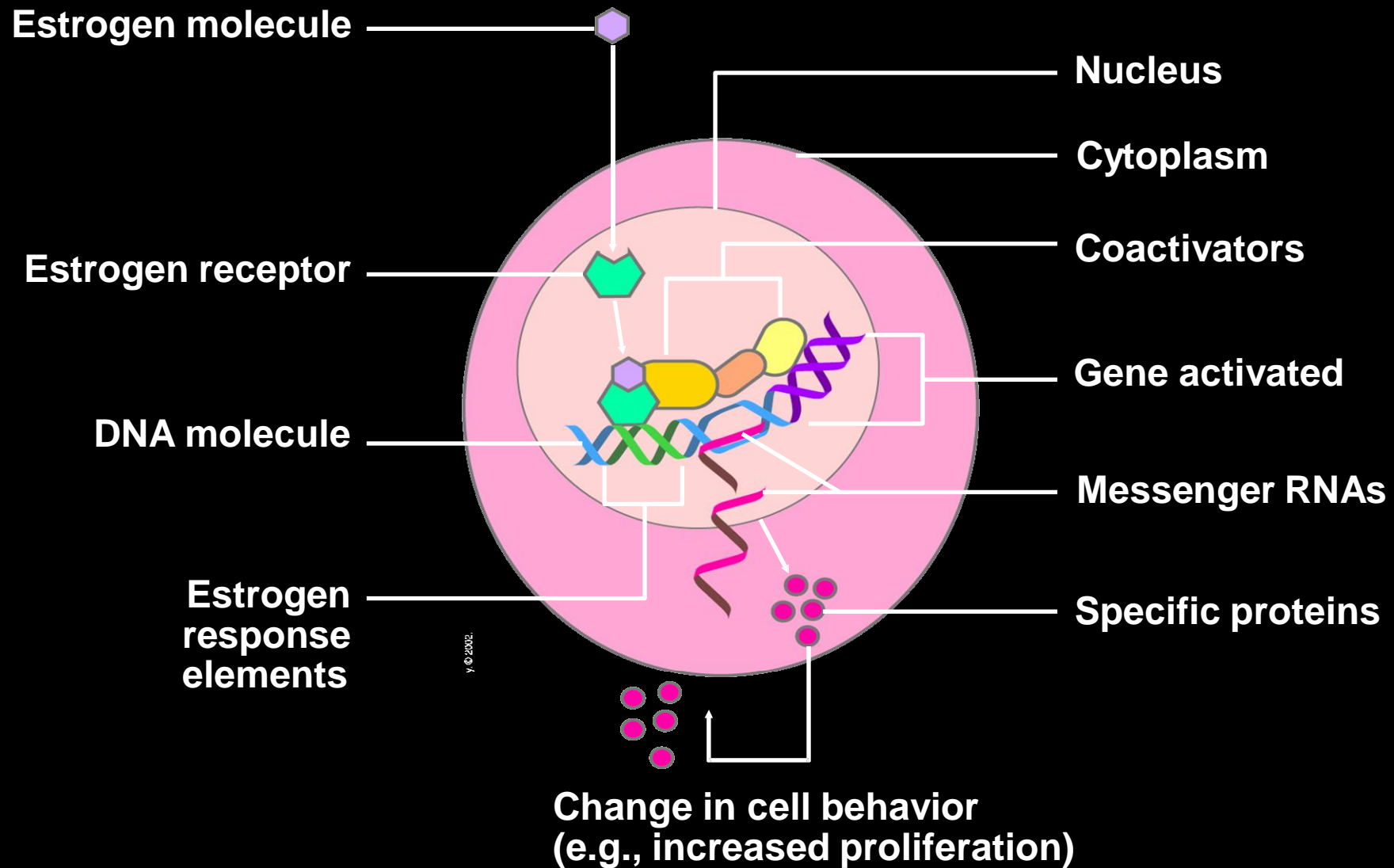
Activé par liaison de l'oestradiol, l'oestriol et l'oestrone.

Effets métaboliques s'opposant à l'ostéoporose et effets sexuels.

Oestradiol utilisé au cours de la ménopause

Ethinylestradiol associé à un progestatif présent dans l'ensemble des pilules contraceptives.

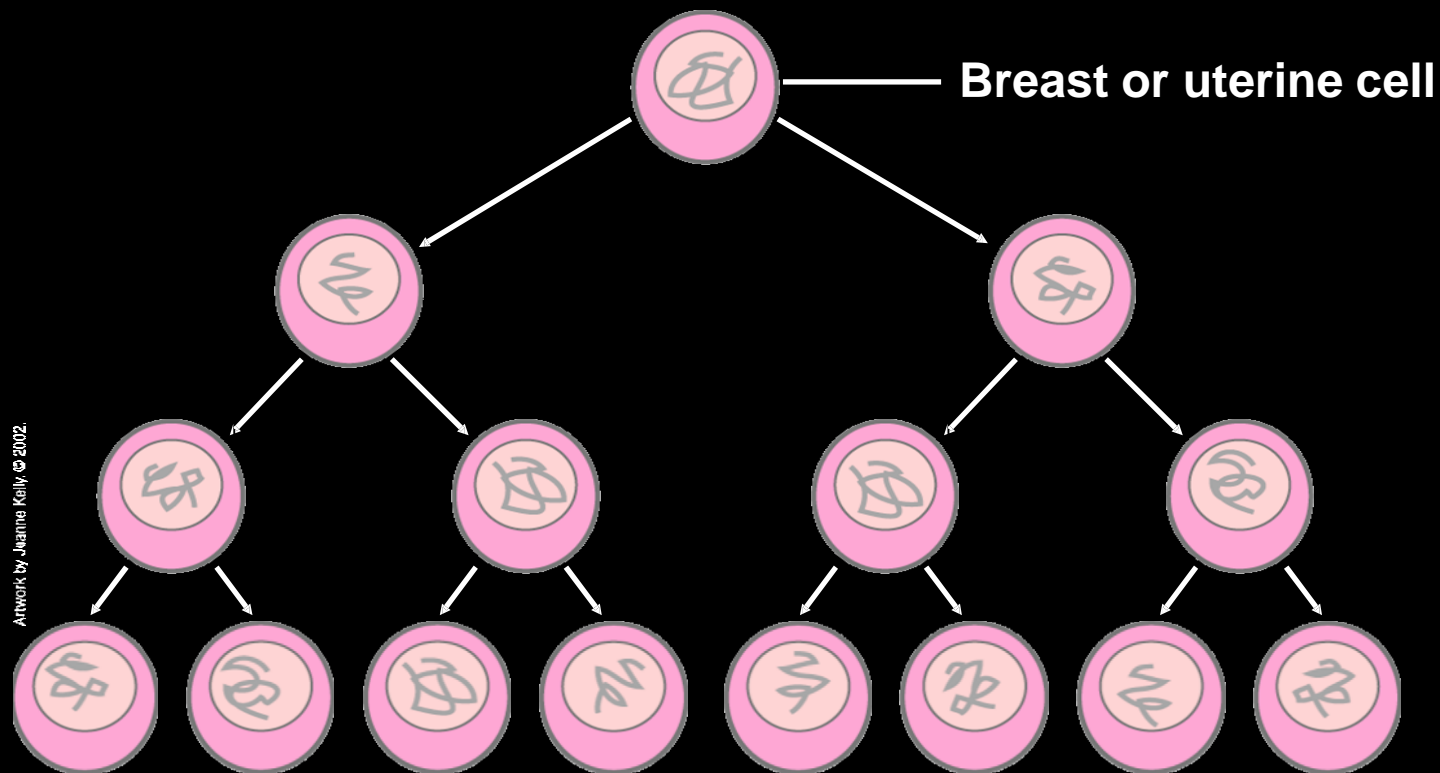
# Estrogen Receptors Trigger Gene Activation





# Estrogen-Induced Stimulation of Cell Proliferation

High estrogen concentration

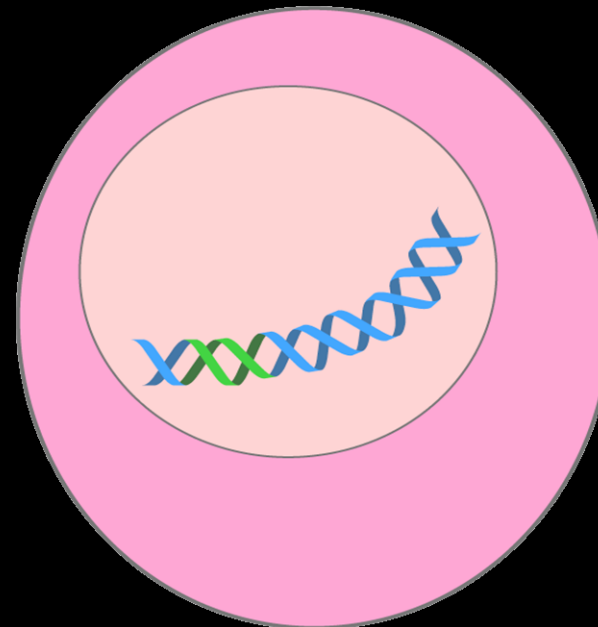
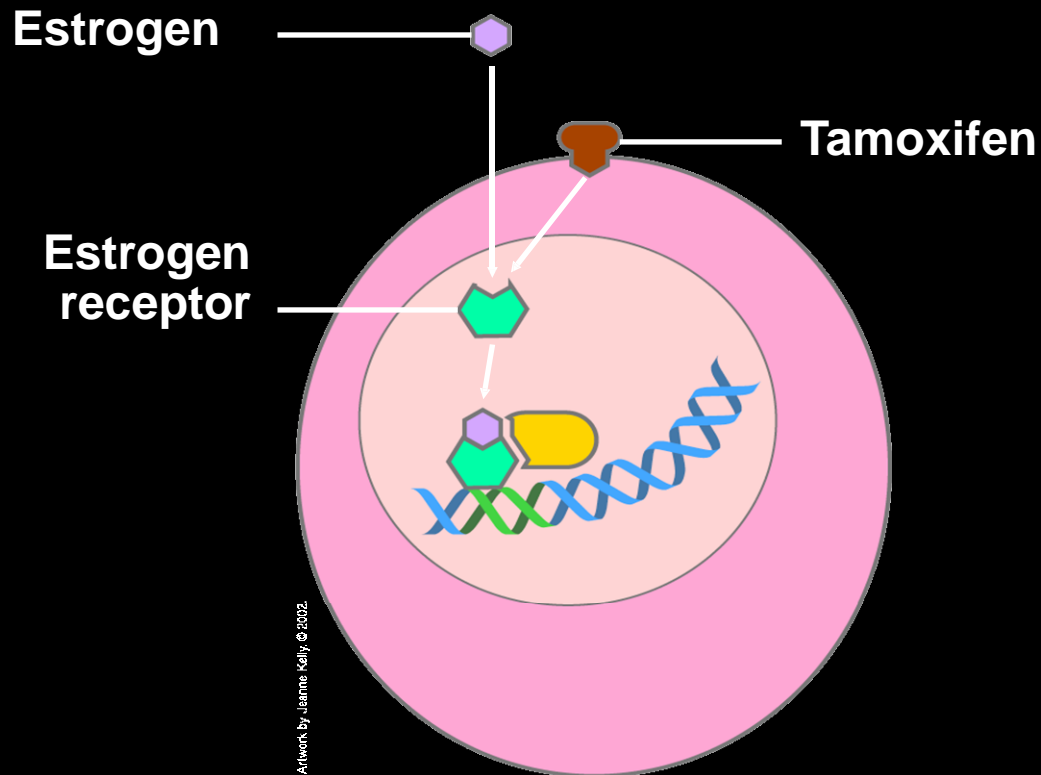


Artwork by Jaanna Kelly, © 2002.

# Estrogen Receptors

**Estrogen target cell**  
(e.g., breast, uterine lining,  
liver, etc.)

**Non-target cell**  
(contains no  
estrogen receptor)



# Les autres récepteurs nucléaires

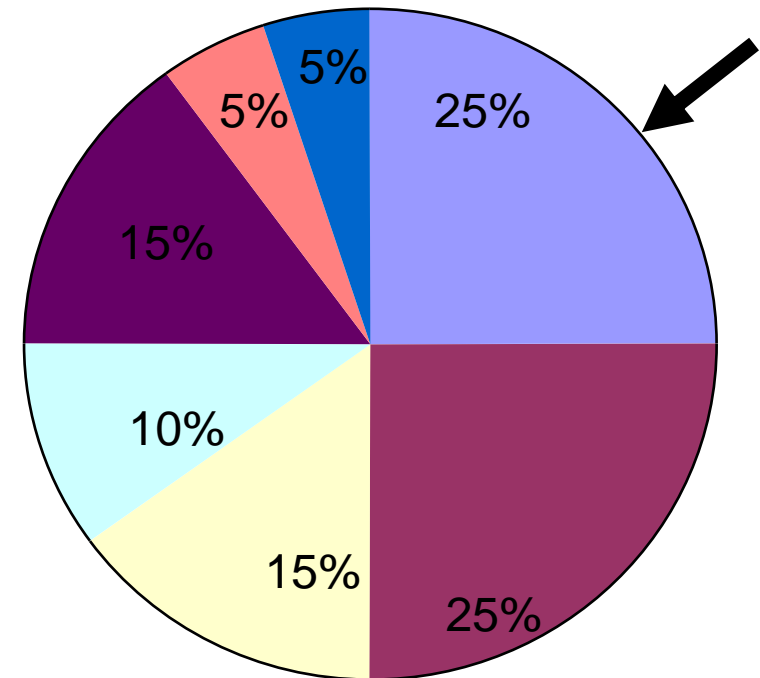
On distingue:

- Les récepteurs des hormones thyroïdiennes
- Le récepteur de la vitamine D
- Les récepteurs de la vitamine A et des rétinoïdes
- Les récepteurs PPAR:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$

# II- Les enzymes cibles de médicaments

Quelques enzymes recombinantes ou purifiées sont utilisées en tant que médicaments.

Au moins 25 % des médicaments actuels sont des inhibiteurs ou plus rarement des activateurs enzymatiques.



# Exemples d'actions thérapeutiques (inhibiteurs enzymatiques)

- Inhibition de l'HMG CoA reductase  
**hypocholestérolémiants**
- Blocage de la cyclo-oxygenase catabolisant  
l'acide arachidonique **Anti-inflammatoires**
- Blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine  
K **Anticoagulants**
- Inhibition de l'enzyme de conversion de  
l'angiotensine **Anti-hypertenseurs**
- Anti-mitotiques **Chimiothérapies**
- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine  
**Antidépresseurs**

# Les enzymes des organismes pathogènes

- Les enzymes virales
- Les enzymes bactériennes
- Les enzymes fongiques ou parasitaires



# Contrôle artificiel de l'expression des gènes

---

**Stratégies**

**Cibles**

**Mécanismes d'action**

**ARN antisens**

**ARN messenger**

**Blocage de la traduction**

**Oligonucléotides**

**ARN viral**

**Dégradation des ARNm**

**Ribozymes**

**Dégradation des ARNm**

**siRNA**

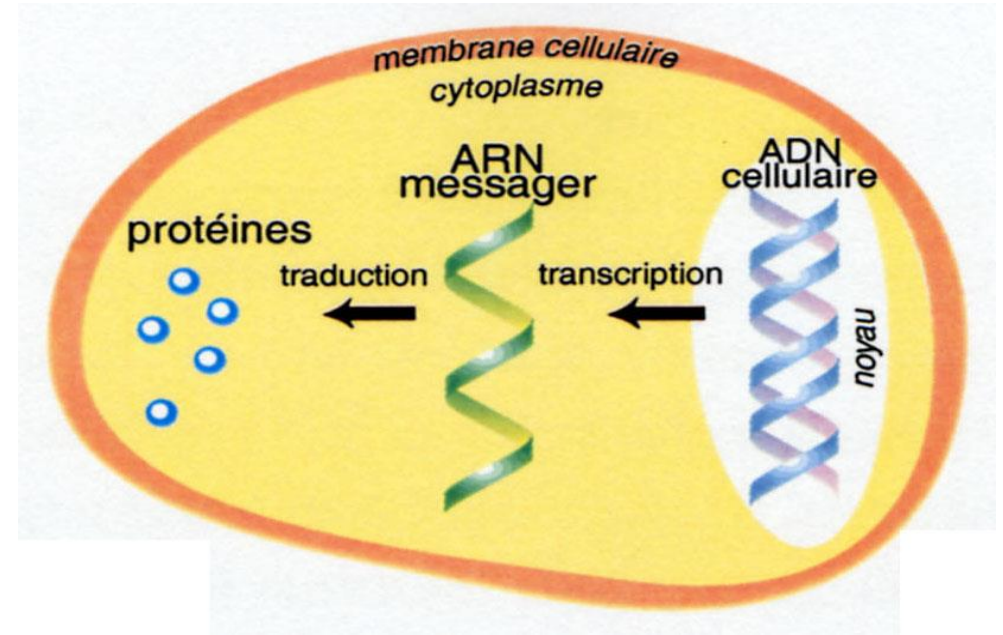
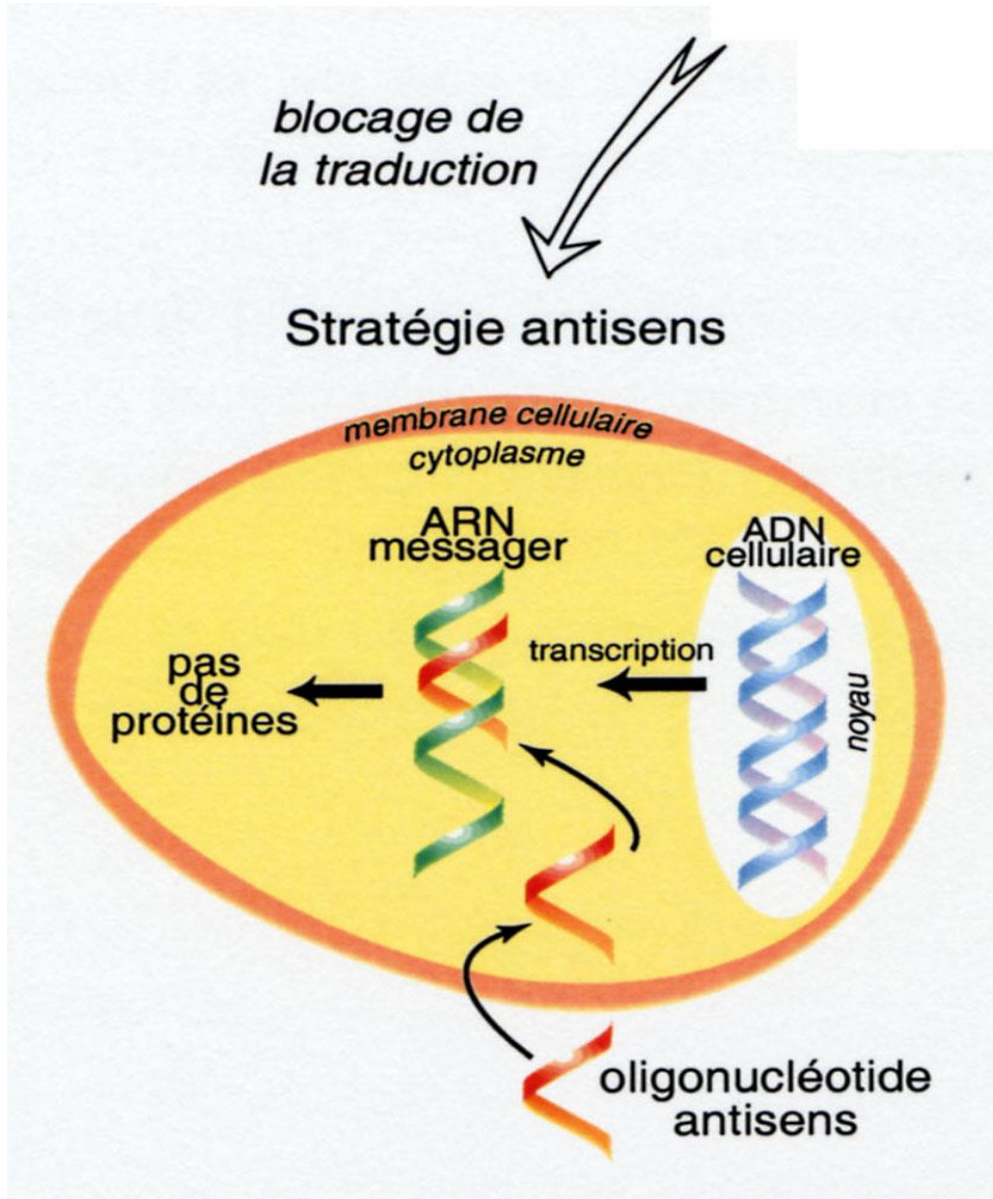
**Dégradation des ARNm**

**miRNA**

**Blocage de la traduction**



# Principe de la Stratégie Antisens



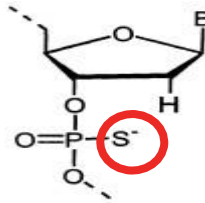
**Un ADN court  
Un ARN long  
Un ribozyme**

# LES DEFIS MAJEURS....

- \* **Stabiliser** les acides nucléiques dans les milieux biologiques (les protéger vis-à-vis de la dégradation des nucléases)
- \* Chercher la formulation pour faire **pénétrer** les acides nucléiques dans les cellules; dans les compartiments où se trouve la cible.
- \* Eviter les effets **non-spécifiques** liés à la nature et à la structure chimique des acides nucléiques

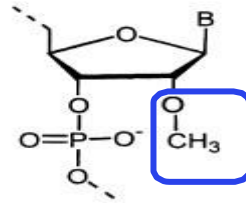
# Modifications chimiques des ODN

## First generation

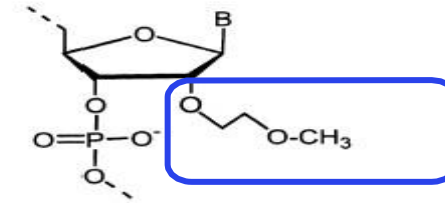


Phosphorothioate DNA  
(PS)

## Second generation

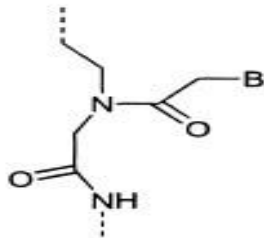


2'-O-methyl RNA  
(OMe)

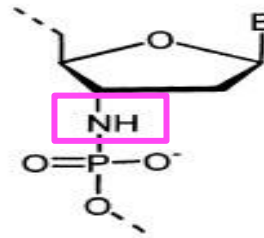


2'-O-methoxy-ethyl RNA  
(MOE)

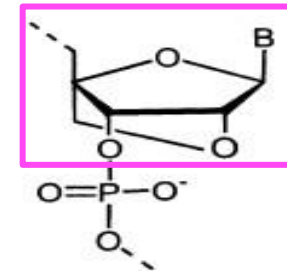
## Third generation



Peptide nucleic acid  
(PNA)

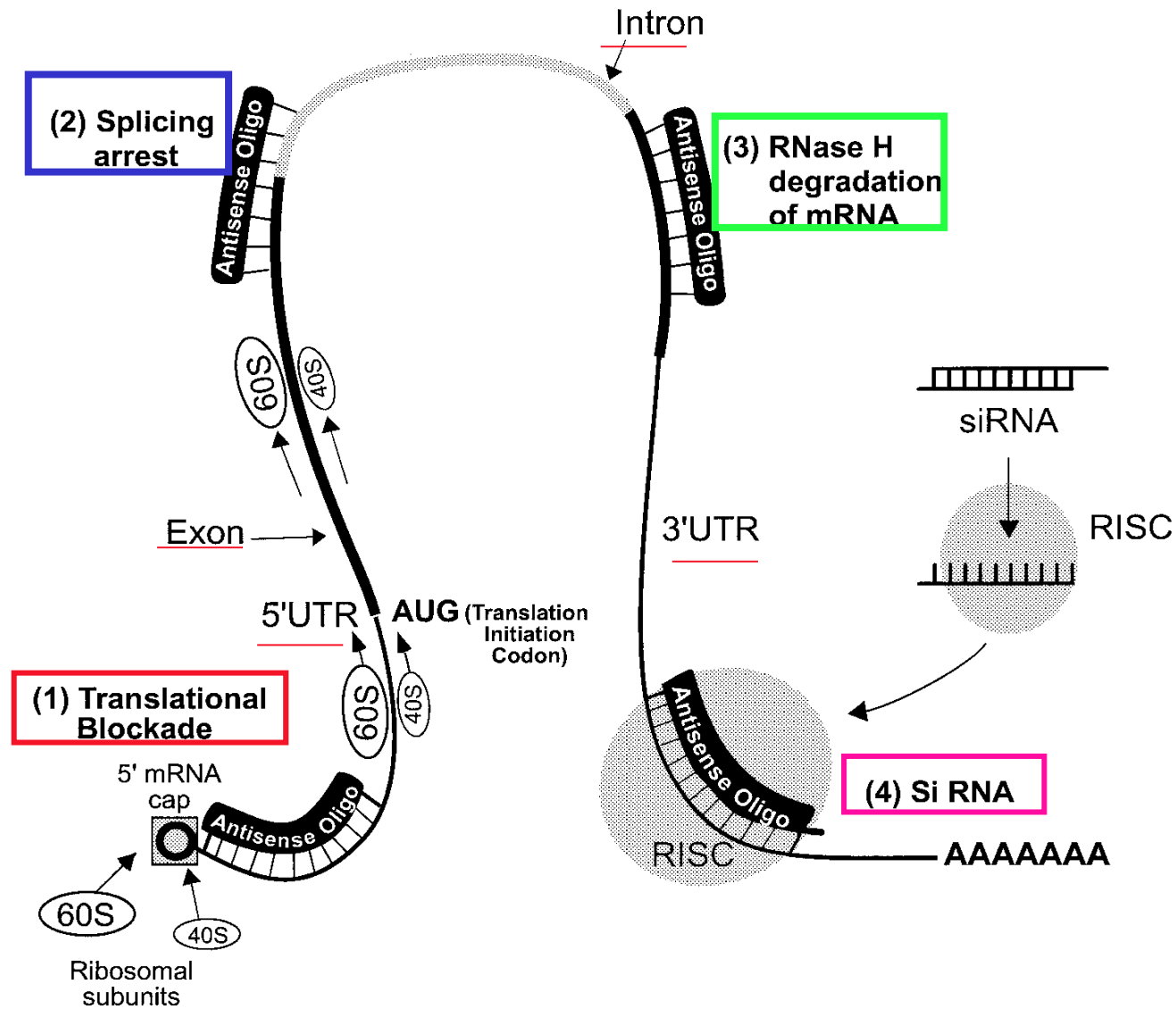


N3'-P5' Phosphoramidate  
(NP)



Locked nucleic acid  
(LNA)

# Cibles et Mécanismes



## Exemple de translocation:

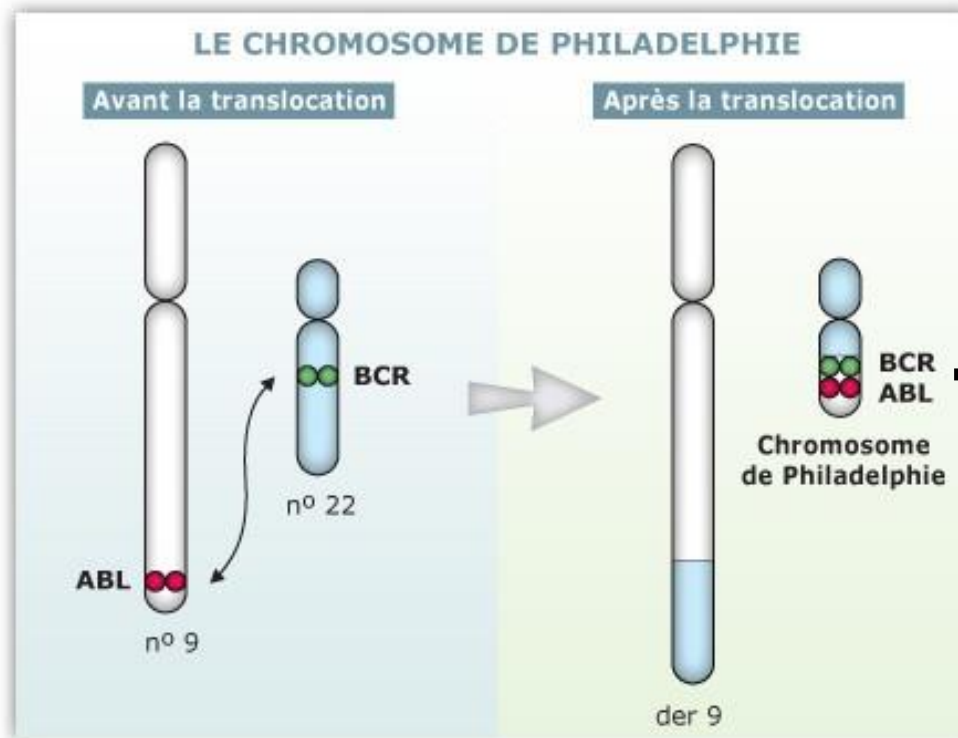
**t(9; 22) dans les leucémies myéloïdes chroniques**

**p145 ABL**

**Tyrosine Kinase  
Nucléaire**

**p160 BCR**

**Sérine/Thréonine kinase  
Cytoplasmique**



En 1960 identification d'un petit chromosome

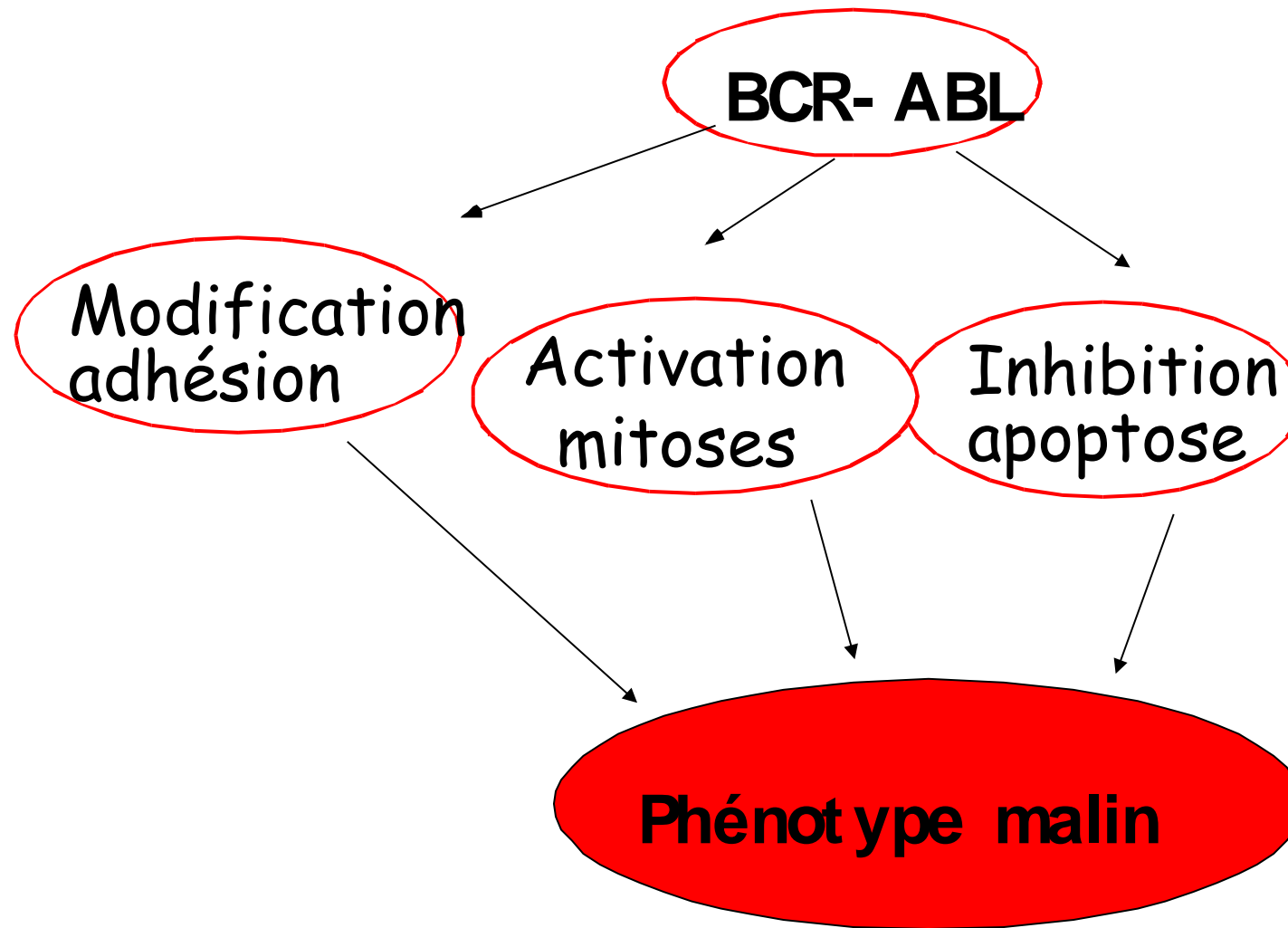
En 1973 identification translocation t(9;22)(q34;q11)

**p210 BCR-ABL**

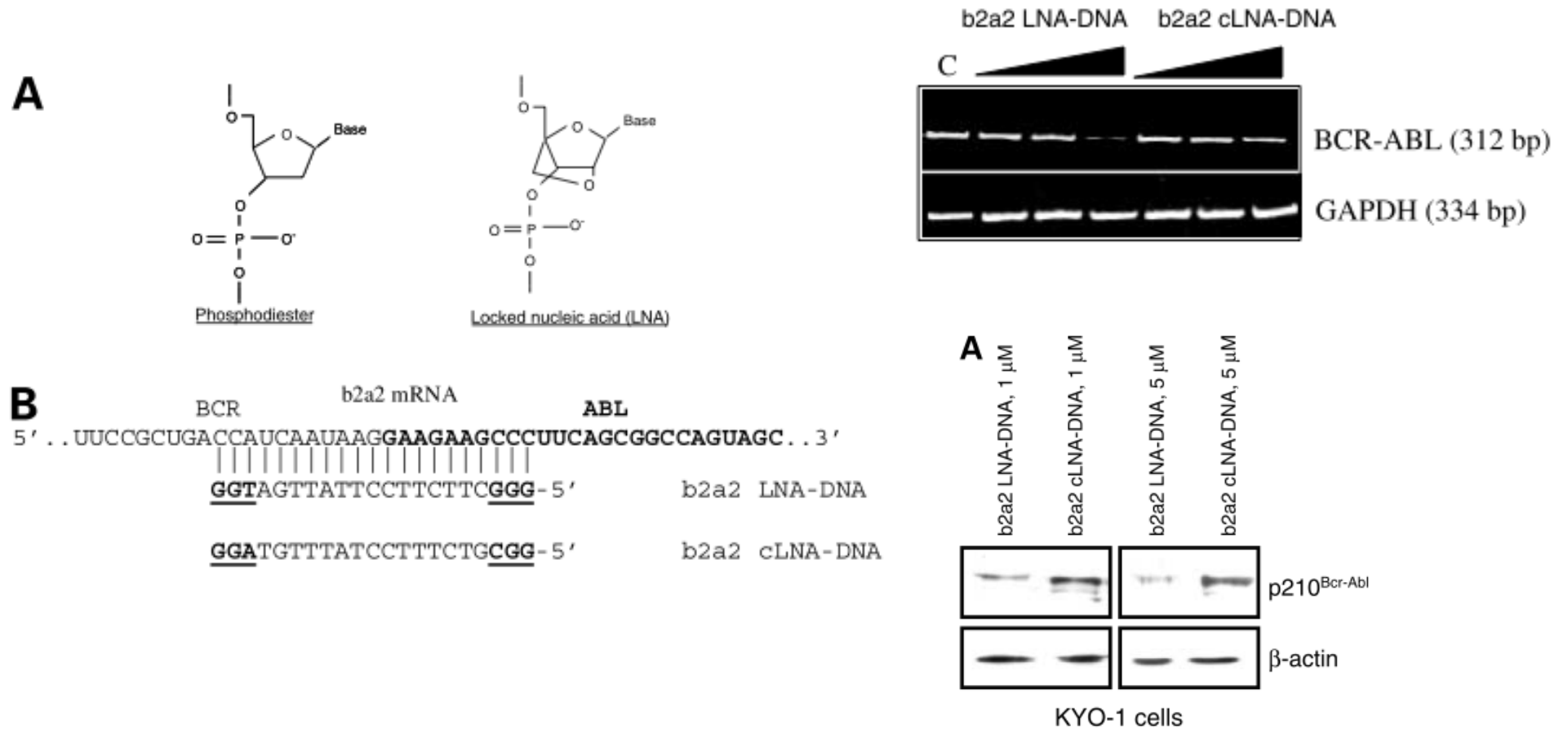
**Tyrosine kinase constitutive**

# Mode d'action de BCR- ABL

---



# Antisense locked nucleic acids efficiently suppress BCR/ABL and induce cell growth decline and apoptosis in leukemic cells

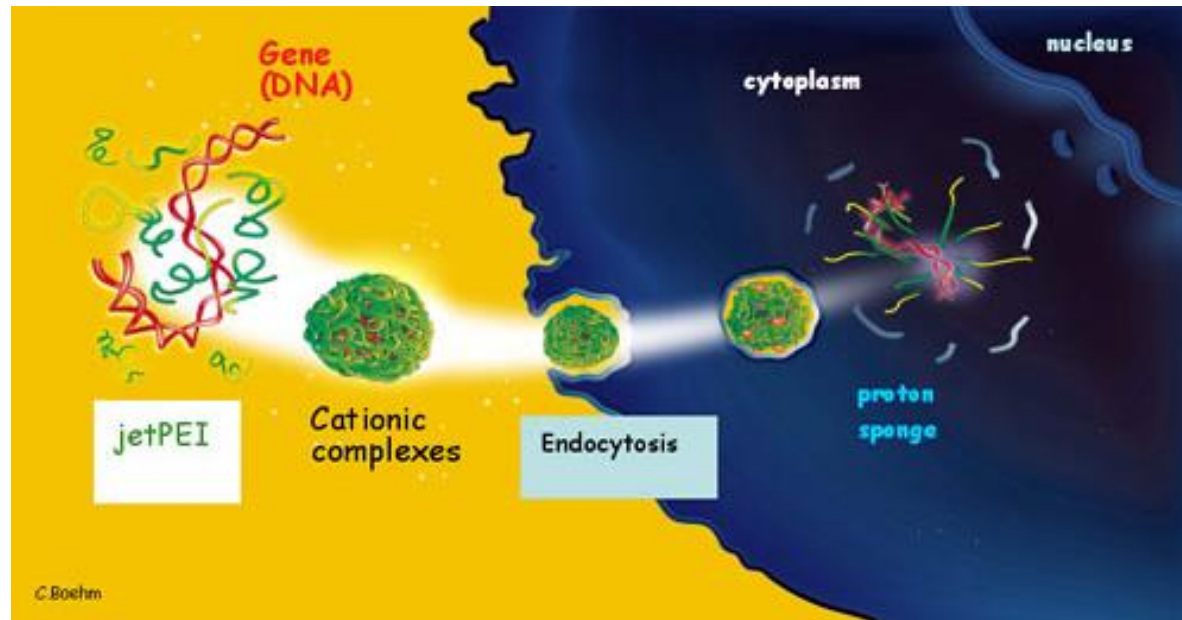


# Delivery !!

## Polymères cationiques

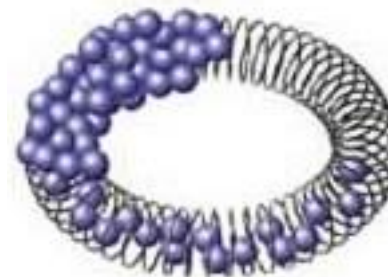
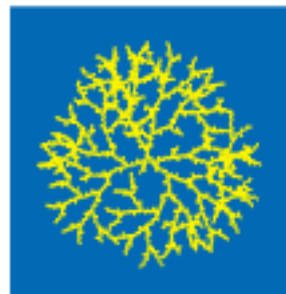


Polyéthylèneimine (PEI)  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH})_n-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$



<http://www.qbiogene.com/products/transfection/over-jetpei.shtml>

## Superfect



Avec un plasmide



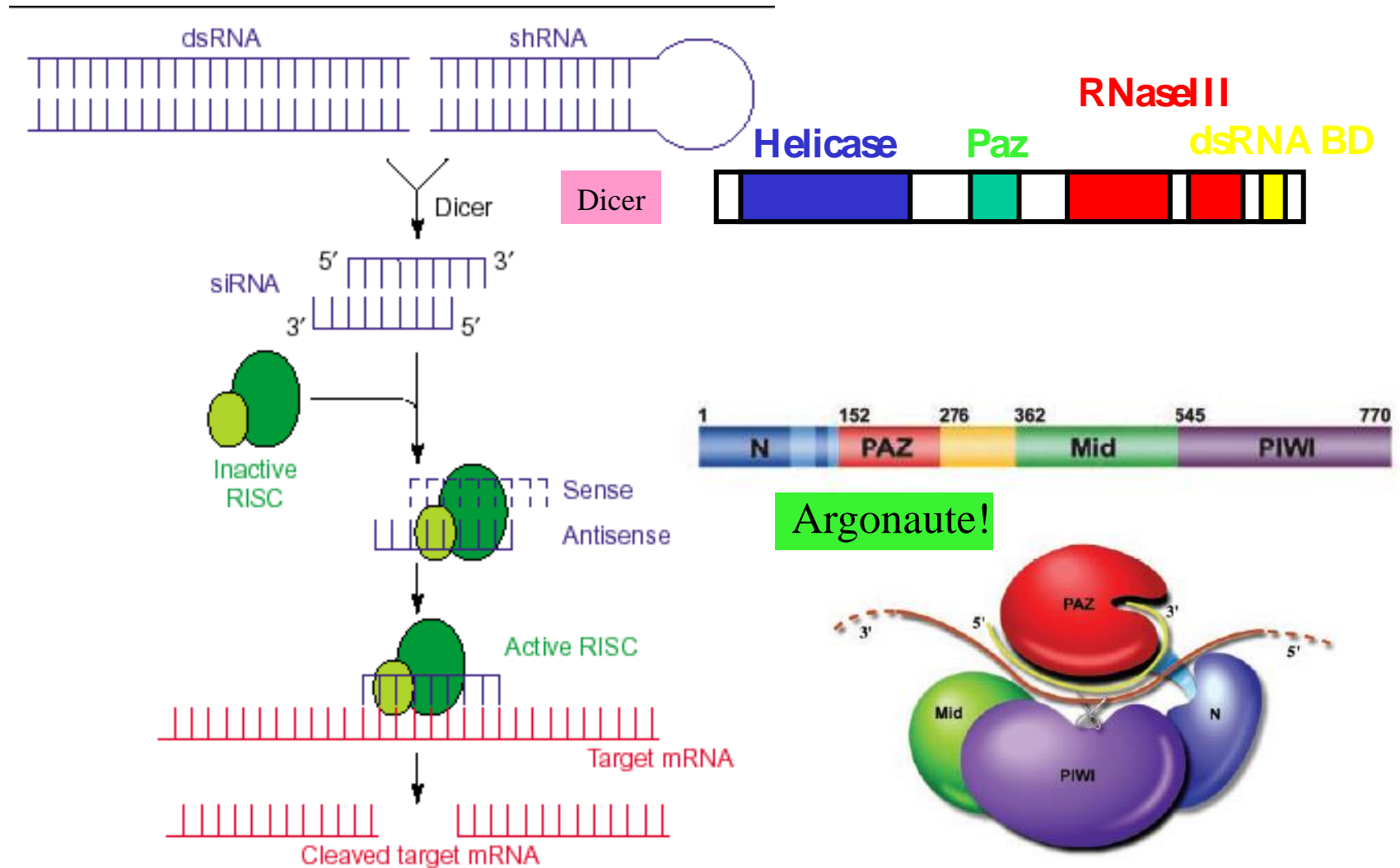
Table 1 | **Antisense clinical pipeline**

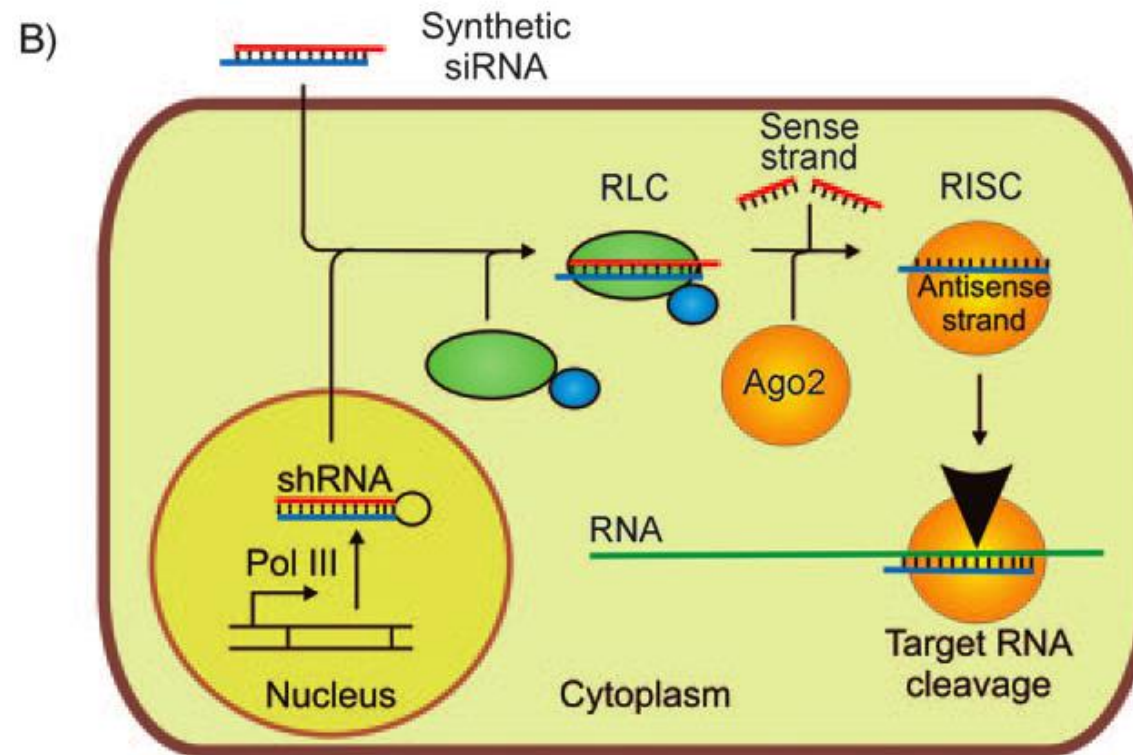
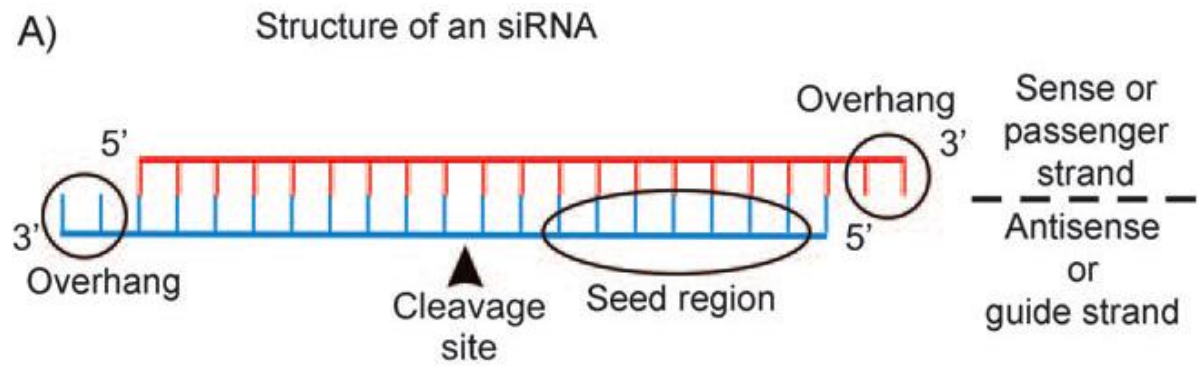
Company (ticker)	Drug	Indication	Target	Status	Technology
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Vitravene	CMV retinitis	CMV immediate-early-2	Approved	Antisense I/phosphorothioate
Genta (GNTA)	Genasense	Cancer	BCL2	Phase III/ NDA withdrawn	Antisense I/phosphorothioate
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Affinitak	Cancer	PKC- $\alpha$	Phase III	Antisense I/phosphorothioate
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Alicaforsen	Crohn's disease/ ulcerative colitis	ICAM-1	Phase III	Antisense I/phosphorothioate
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Isis 14803	Hepatitis C	Viral IRES sequences	Phase II	Antisense I/phosphorothioate
Lorus Therapeutics (LRP)	GTI-2040	Cancer	Ribonucleotide reductase R2	Phase II	Antisense I
Lorus Therapeutics (LRP)	GTI-2501	Cancer	Ribonucleotide reductase R1	Phase II	Antisense I
AVI BioPharma (AVI)	Resten-NG	Restenosis/ CABG/cancer	c-Myc	Phase II	Antisense II/Neugene
MethylGene/MGI Pharma	MG98	Cancer	DNA-methyl transferase	Phase II	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Isis 104838	Rheumatoid arthritis/psoriasis	TNF- $\alpha$	Phase II	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
NeoPharm (NEOL)	LErafAON	Cancer	c-Raf	Phase I/II	Antisense I/liposomal delivery
Hybridon (HBY)	GEM 231	Cancer	PKA-R1- $\alpha$	Phase I/II	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
OncoGeneX Technologies/ Isis Pharmaceuticals (ISIS)	OGX-011	Cancer	Clusterin	Phase I	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Isis 113715	Diabetes	PTP-1B	Phase I	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
Eli Lilly (LLY)/ Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Lilly 2181308	Cancer	Survivin	Phase I	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
Antisense Therapeutics Ltd/ Isis Pharmaceuticals (ISIS)	ATL 1102	Multiple sclerosis	VLA4	Phase I	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
Aegera Therapeutics/ Hybridon (HBY)	AEG35156	Cancer	XIAP	Phase I	Antisense II/2'-O-methoxyethyl
Isis Pharmaceuticals (ISIS)	Isis 301012	Cardiovascular	Apolipoprotein B-100	Phase I	Antisense II/2'-O-methoxyethyl

CABG, coronary artery bypass grafting; CMV, cytomegalovirus; ICAM, intercellular adhesion molecule; IRES, internal ribosome entry site; PKA-R1- $\alpha$ , protein kinase A regulatory subunit-1; PKC, protein kinase C; PTP, protein tyrosine phosphatase; TNF, tumour-necrosis factor; VLA4, very late antigen-4; XIAP, X-linked inhibitor of apoptosis.

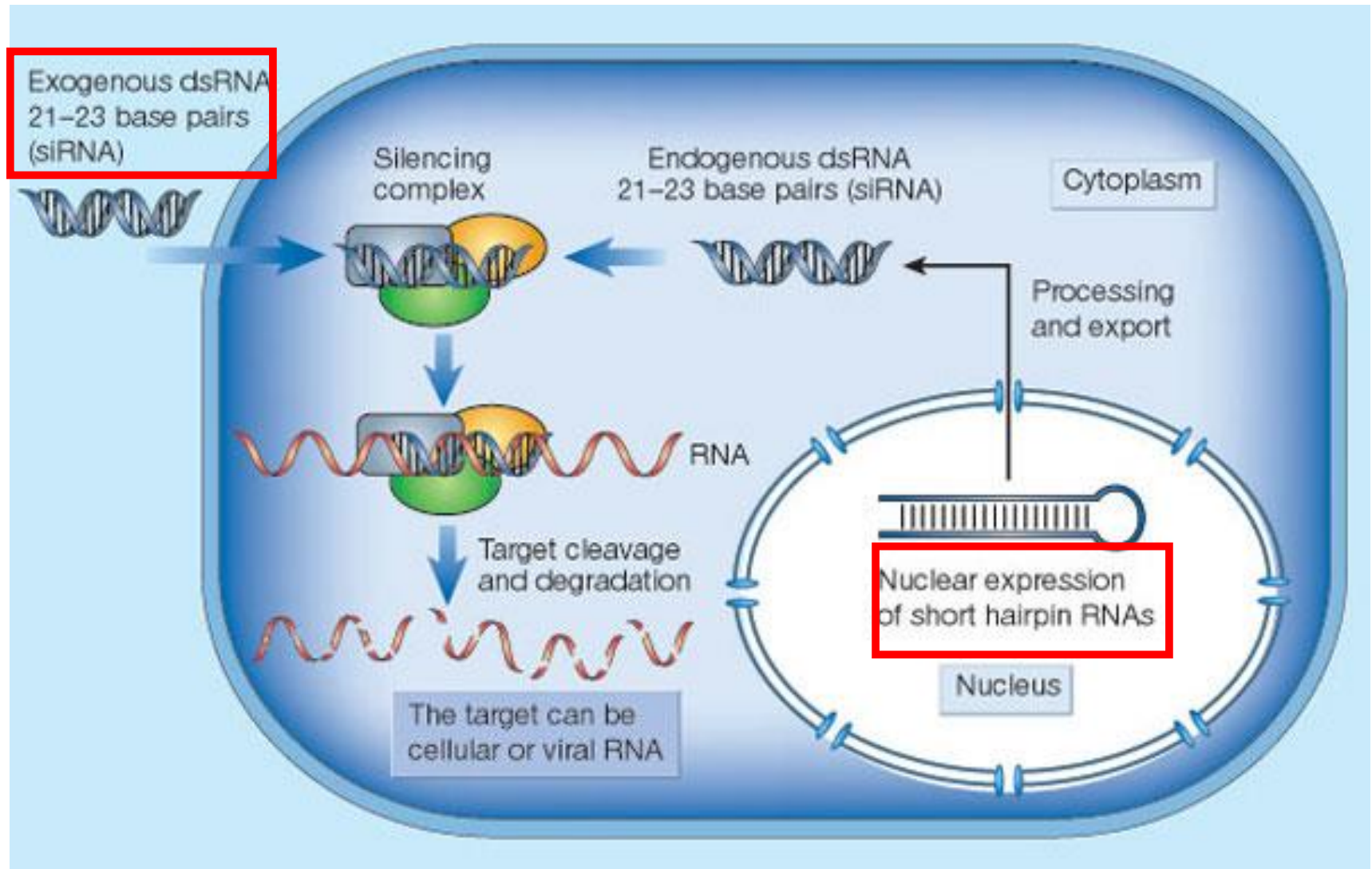
# L'ARN interference

# Le Mécanisme de l'ARN Interférence

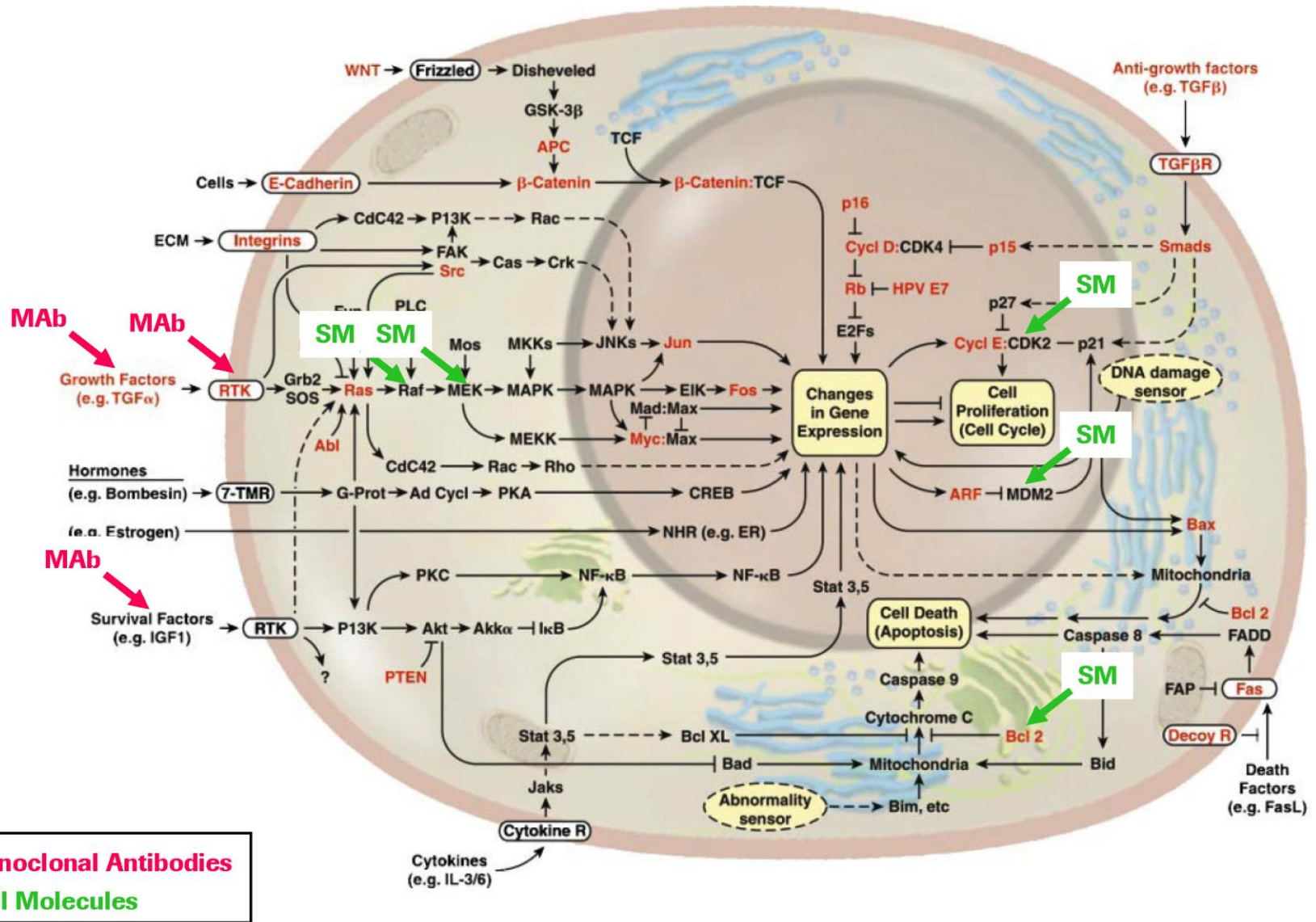


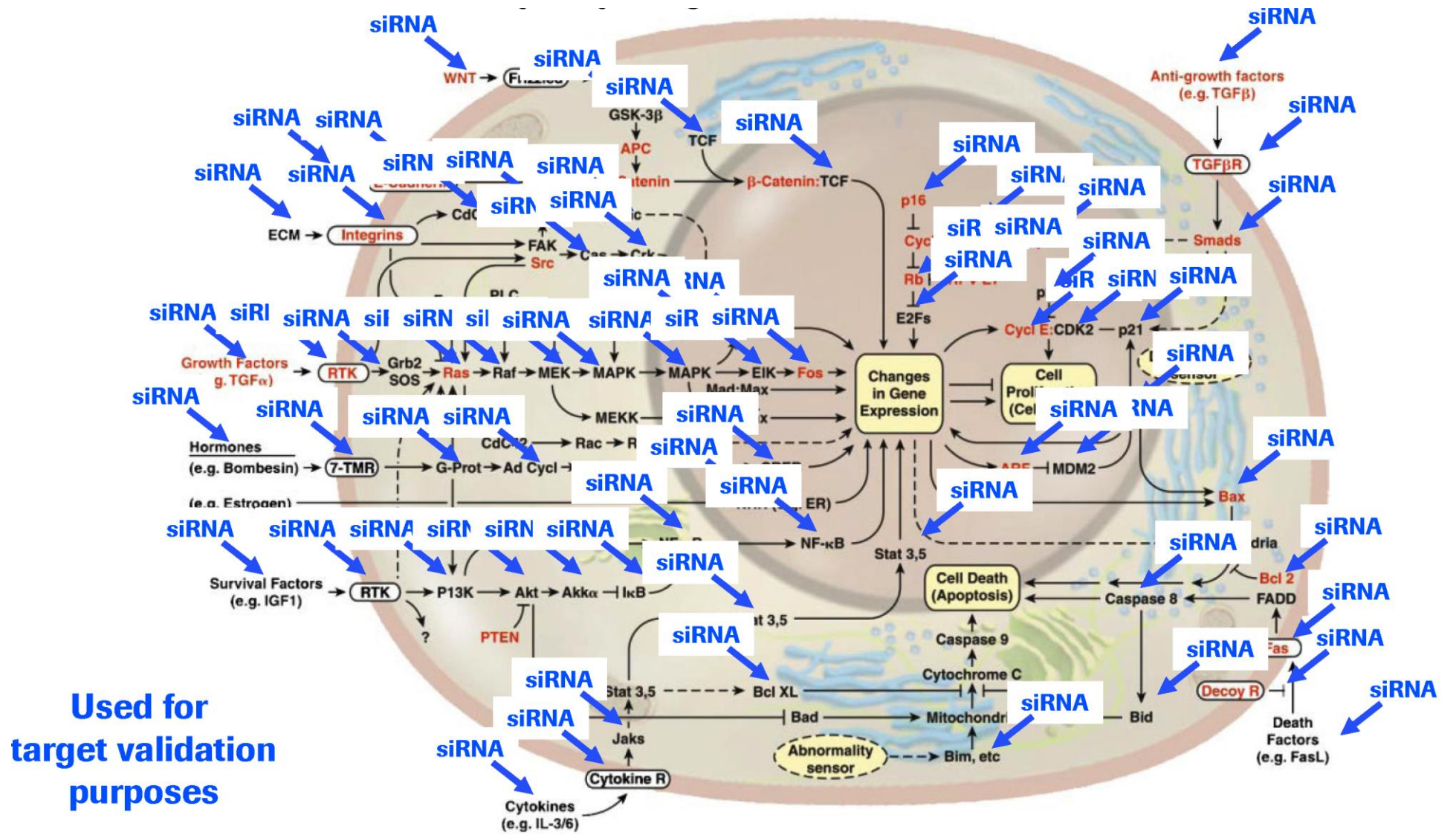


# siRNA exogènes & endogènes



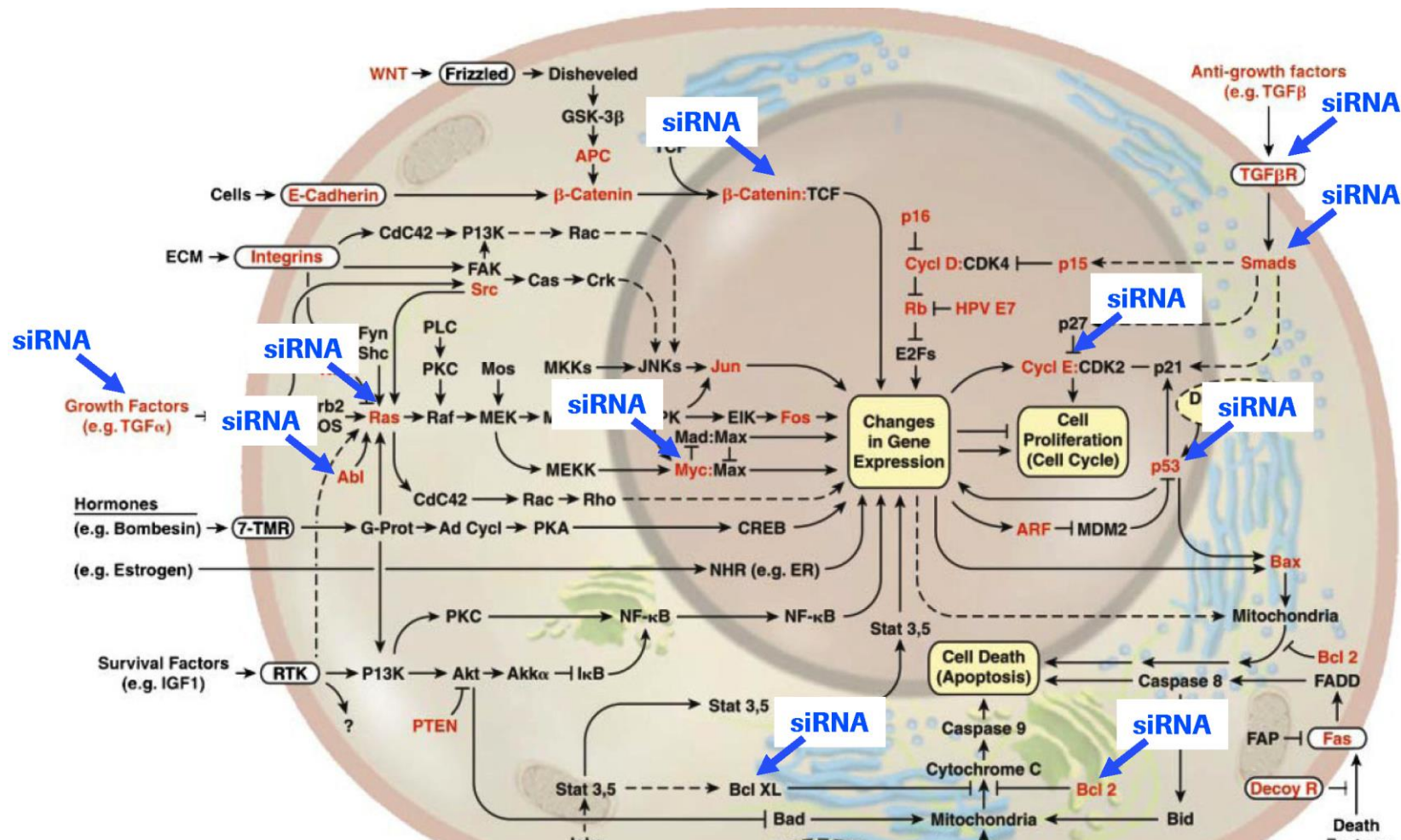
# Approches actuelles pour le traitement du cancer





Used for target validation purposes

# Platform for RNAi



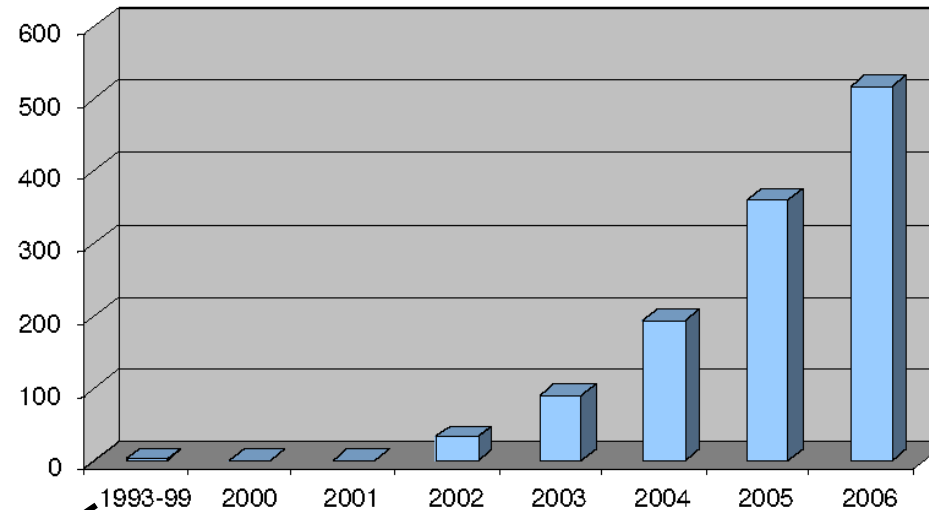
**AVANTAGES: Identification rapide des cibles intéressantes**



# Modes d'administration in vivo

- **Injection dans l'œil chez l'homme (Acuity Pharmaceuticals, SiRNA therapeutics, Anylam Pharmaceutical)**
- **Injection intraveineuse chez la souris (siRNA PS et 2'Ome, Cholestérol en 3')**
  - **Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs.**  
Nature. 2004 Nov 11;432(7014):173-8
- **Instillation nasale chez la souris (siRNA avec ou sans transporteur)**
  - **Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA**  
Nature Medicine 11, 50 - 55 (2004)
- **D'autres essais cliniques sont prévus :**
  - **HIV, (Benitec)**
  - **Maladie de Huntington (SiRNA therapeutics)**
  - **Asthme (SiRNA therapeutics)**
  - **Virus respiratoire syncytial (Anylam Pharmaceutical)**
  - ...

## miRNAs découverte et suite...



**lin-4- antisense RNA**  
important pour la  
transition des stades du  
développement larvaire  
chez *C. elegans*

**Découverte des  
miRNAs chez  
l'homme et la souris**

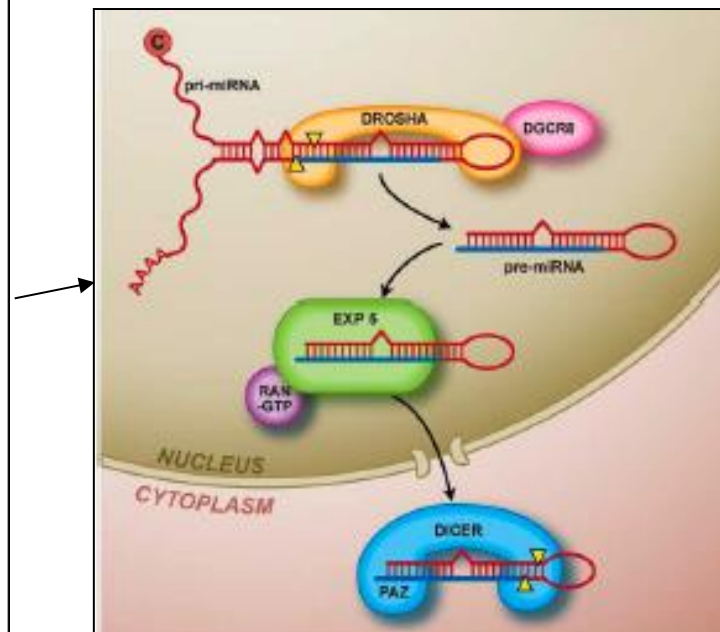
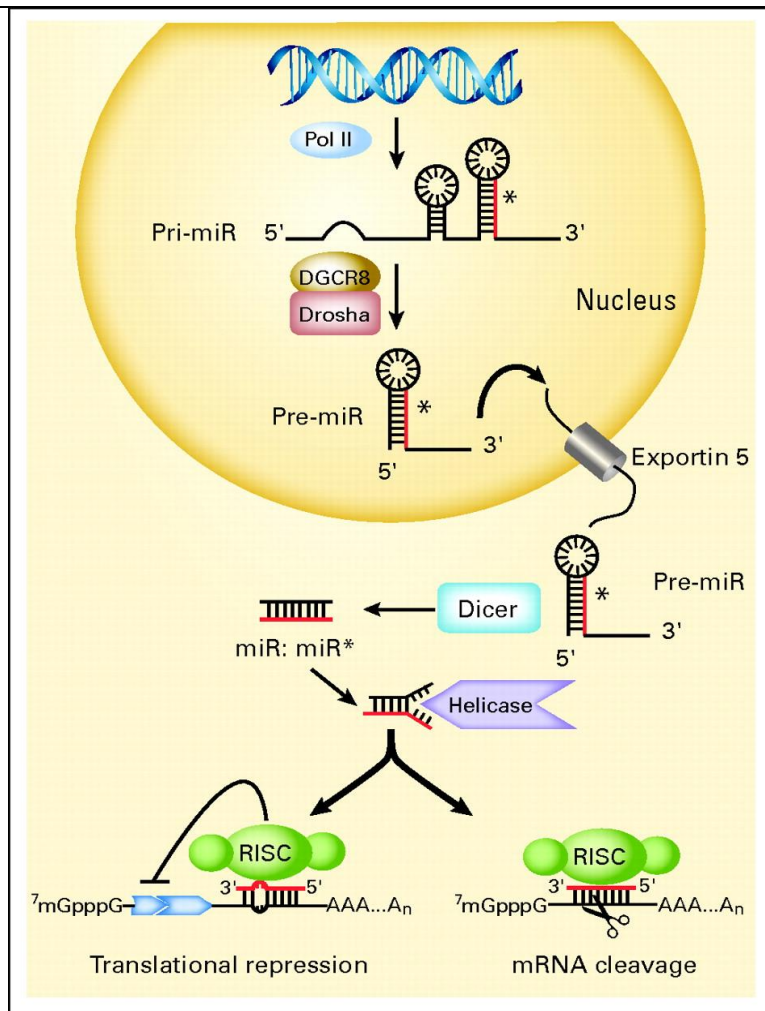
**miRNAs  
impliqués  
dans le cancer**

**miRNAs  
impliqués  
dans l'infection  
virale**

## Les miRNA: Qui sont-ils?

- Les microRNA existent chez les plantes et les animaux
- Taille entre 21 et 25 nt
- 300 à 1000 microRNA chez l'homme
- Chaque microRNA peut réprimer l'expression de plusieurs dizaines de gènes

# Biogenesis, processing, and maturation of microRNAs (miRs).

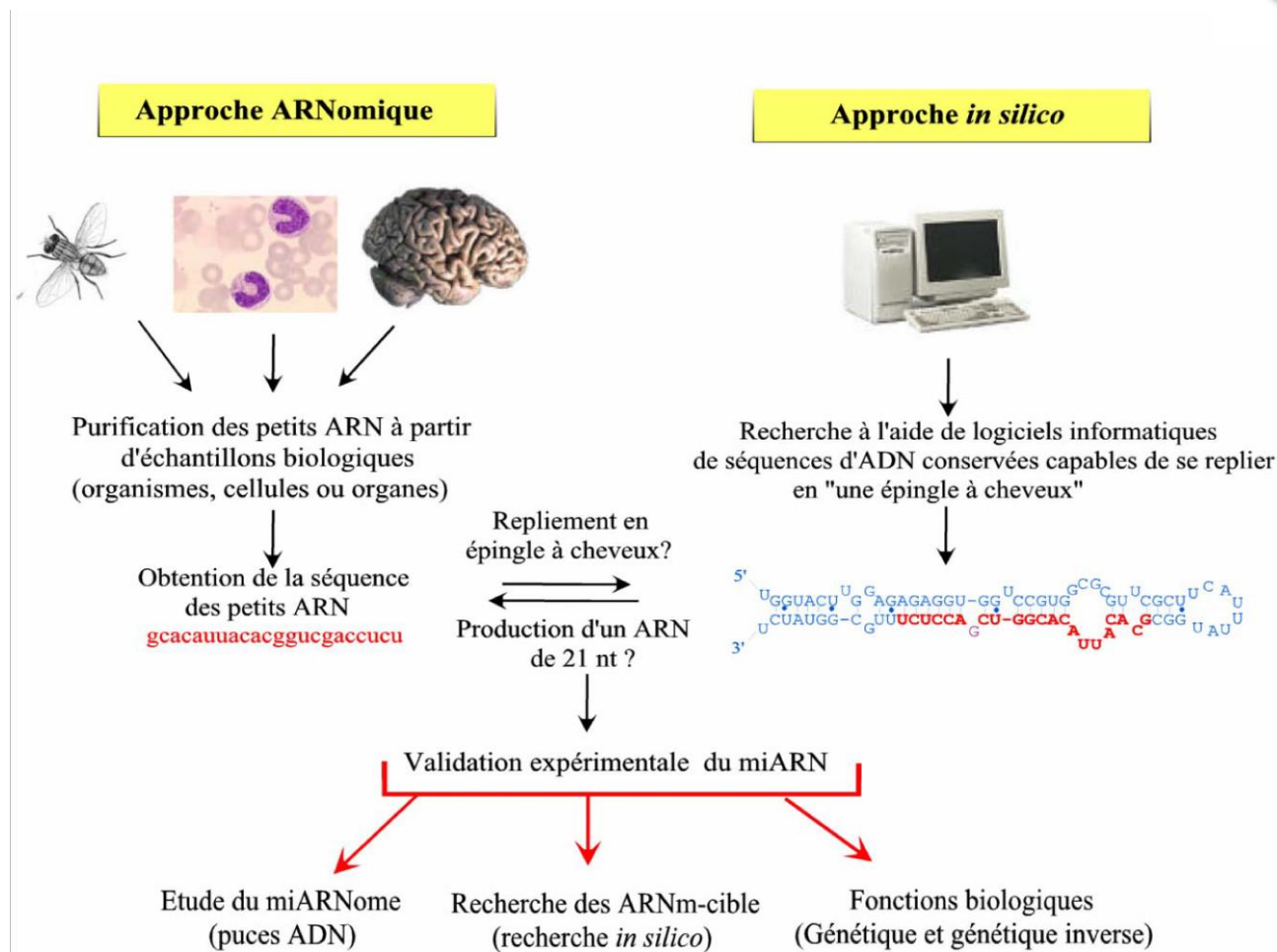


Deux RNase III nécessaires pour la maturation:

Drosha

Dicer

# Le vaste monde des microRNA



❖ 300 à 1000 microRNA chez l'homme

❖ Chaque microRNA est capable de réprimer l'expression de plusieurs dizaines de gènes

# FONCTIONS BIOLOGIQUES des miRNAS

- 1) Developmental timing (*c.elegans*) *lin-4, let-7*
- 2) Neuronal left/right asymmetry (*c.elegans*) *Lys-6, miR-273*
- 3) Programmed cell death/fat metabolism (*D.melanogaster*) *bantam, miR-14*
- 4) Notch signaling (*D.melanogaster*) *miR-7*
- 5) Brain morphogenesis (Zebrafish) *miR-430*
- 6) Developmental patterning *miR-196*
- 7) Hematopoietic lineage differentiation *miR-181*
- 8) Myogenesis and cardiogenesis *miR-1, miR-181, miR-133*
- 9) Insulin secretion *miR-375*
- 10) Antiviral defense *mir-32*
- 11) Adipocyte differentiation *mir-143*
- 12) Facilitate viral replication (hepatitis C viral RNA) *miR-122*
- 13) Development of dendritic spines and neuronal outgrowth *miR-134, miR-132*
- 14) Differentiation of neuronal progenitor into mature neurons *miR-124a*
- 15) Maternal-to-zygote transition (Zebrafish) *miR-430*
  
- 16) Floral timing and leaf development *miR-156*
- 17) Organ polarity, vascular and meristem development *miR-165/miR-166*
- 18) Expression of auxin response genes *mir-160*

A  
N  
I  
M  
A  
L

P  
L  
A  
N  
T  
S

A ce jour: 56 929 articles sur PubMed

# Quelques chiffres

**98.5 %** du génome est constitué d'ADN non-codant

**50%** des nucléotides qui constituent le génome humain sont transcrits

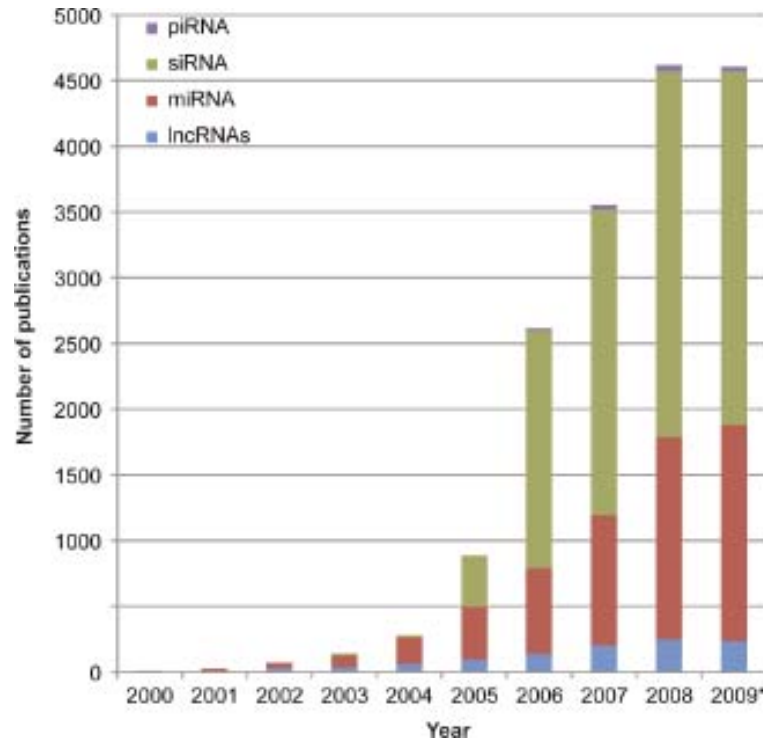
Seulement **1 à 2%** des séquences ARN produites (transcriptome) sont traduites en protéines

Plus que **la moitié** des transcrits n'est pas polyadénylé

## Codant versus non-codant

Organisme	Taille du génome (kb)	% codant	% non-codant	Nombre de genes
<b>Eubactérie</b>				
<i>U. urealyticum</i>	751	88	12	577
<i>E. coli</i>	4639	84	16	4000
<i>M. leprae</i>	3268	73	27	2584
<b>Archaea</b>				
<i>P. horikoshii</i>	1739	87	13	1636
<i>M. jannaschii</i>	1665	83	17	1599
<i>S. solfataricus</i>	2992	77	23	2610
<b>Eucaryotes</b>				
<i>E. cuniculi</i>	2900	90	10	2000
<i>S. cerevisiae</i>	12000	71	29	5651
<i>S. pombe</i>	12463	57	43	4324
<i>A. thaliana</i>	115410	29	71	25500
<i>C. elegans</i>	97000	27	73	18424
<i>D. melanogaster</i>	180000	13	87	13600
<i>H. sapiens</i>	3000000	2	98	30000-40000

"Le voyage de la découverte ne consiste pas à chercher de nouveaux paysages mais à voir les choses différemment." Marcel Proust !



The operator tends to combine (by virtue of possessing a particular base sequence) specifically and reversibly with a certain (RNA) fraction possessing the proper (complementary) sequence. This combination blocks the initiation of cytoplasmic transcription and therefore the formation of the messenger by the structural genes in the whole operon. The specific "repressor" (RNA?), acting with a given operator, is synthesized

(4) The chemical identification of the repressor as an RNA fraction is a logical assumption based only on the *negative* evidence which indicates that it is not a protein.



Jacob & Monod (1961) *J. Mol Biol* 3: 318- 351