



Yaakoubi Amira

2ème année médecine générale

Nom du projet: Ribozymes

I. Definition :

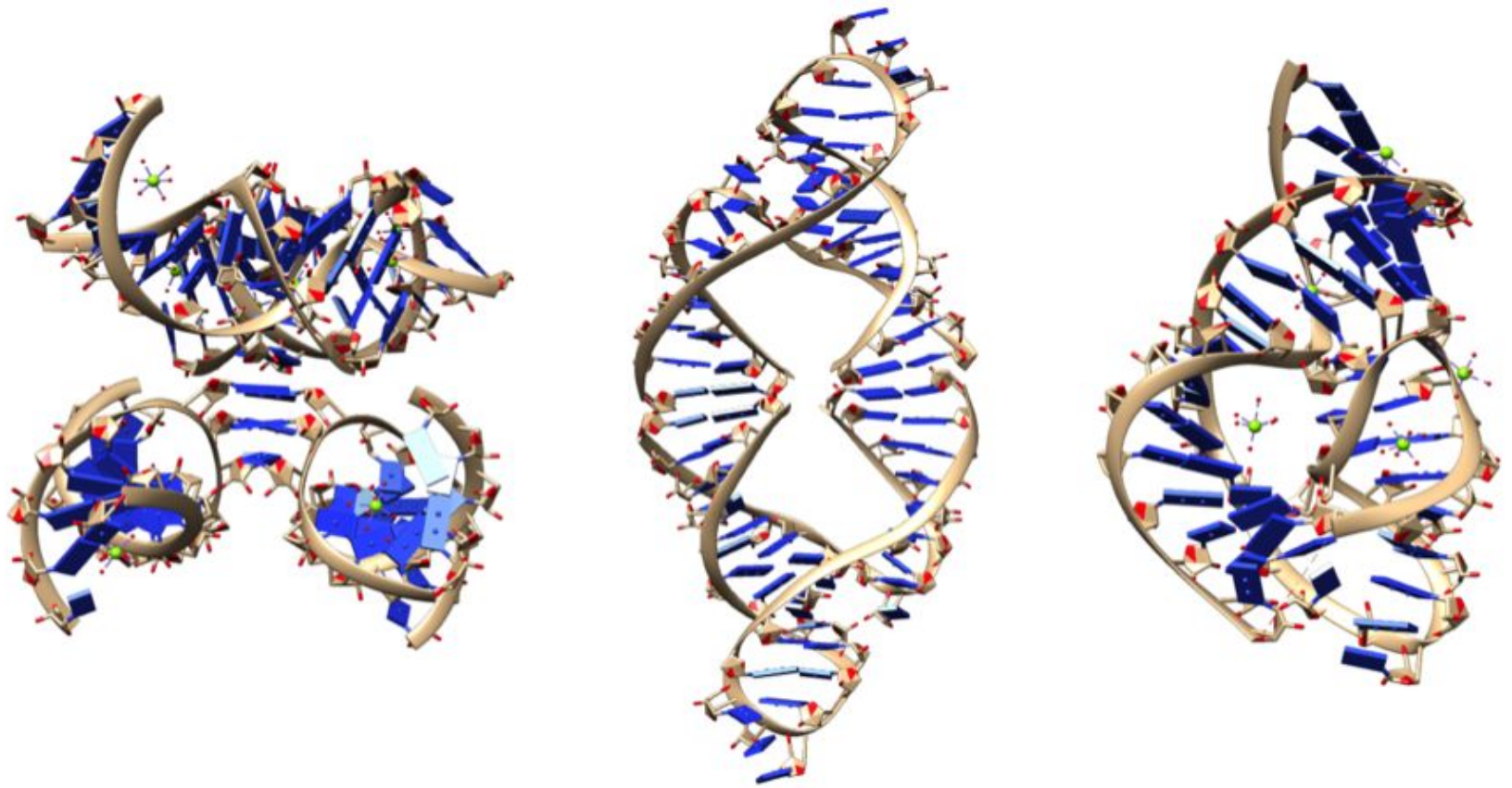
- **Les ribozymes** sont des molécules d' ARN capables de catalyser des réactions biochimiques spécifiques, similaires à l'action des enzymes protéiques

Ribozymes naturels et ce qu'ils font

Ribozyme	Numéro identifié	source biologique	Réaction catalysée (produit)
Groupe I introns	>1000	Eucaryotes (noyau et mitochondries), procaryotes, bactériophages	Transtestérification par auto-épissage (3'-OH)
Introns du groupe II	>700	Eucaryotes (organites), procaryotes	Transtestérification par auto-épissage (3'-OH)
Groupe-I comme intron	6	<i>Didymium, Naeglaria</i>	Hydrolyse (3'-OH)
L'ARN de la RNase P	>300	Eucaryotes (noyau et organites), procaryotes	Hydrolyse (3'-OH)
Ribozyme en tête de marteau	11	Viroïdes végétaux et ARN satellites, triton	Transtestérification à auto-scission (phosphate 2', 3'-cyclique)
Ribozyme en épingle à cheveux	4	Viroïdes végétaux et ARN satellites	Transtestérification à auto-scission (phosphate 2', 3'-cyclique)
Ribozyme du virus de l'hépatite delta	2	Virus de l'hépatite delta humaine	Transtestérification à auto-scission (phosphate 2', 3'-cyclique)
Ribozyme VS	1	<i>Neurspora</i> mitochondries	Transtestérification à auto-scission (phosphate 2', 3'-cyclique)
ARN ribosomique	>5000	Eucaryotes, procaryotes	Transfert peptidyle (liaison peptidique)
ARN Spliceosomal	>100	Eucaryotes	Transtestérification par trans-épissage (3'-OH)

□ Découverte:

- Avant la découverte des ribozymes, des enzymes , qui sont définies comme catalytiques des protéines , ont été les seuls biologiques connus des catalyseurs . En 1967, Carl Woese , Francis Crick et Leslie Orgel ont été les premiers à suggérer que l'ARN pourrait servir de catalyseur. Cette idée était basée sur la découverte que l'ARN peut former des structures secondaires complexes . Ces ribozymes ont été trouvés dans l' intron d'un transcrit d'ARN, qui s'est retiré du transcrit, ainsi que dans le composant ARN du complexe RNase P, impliqué dans la maturation des pré- ARN . En 1989, Thomas R. Cech et Sidney Altman se sont partagé le prix Nobel de chimie pour leur "découverte des propriétés catalytiques de l'ARN". Le terme *ribozyme* a été introduit pour la première fois par Kelly Kruger en 1982

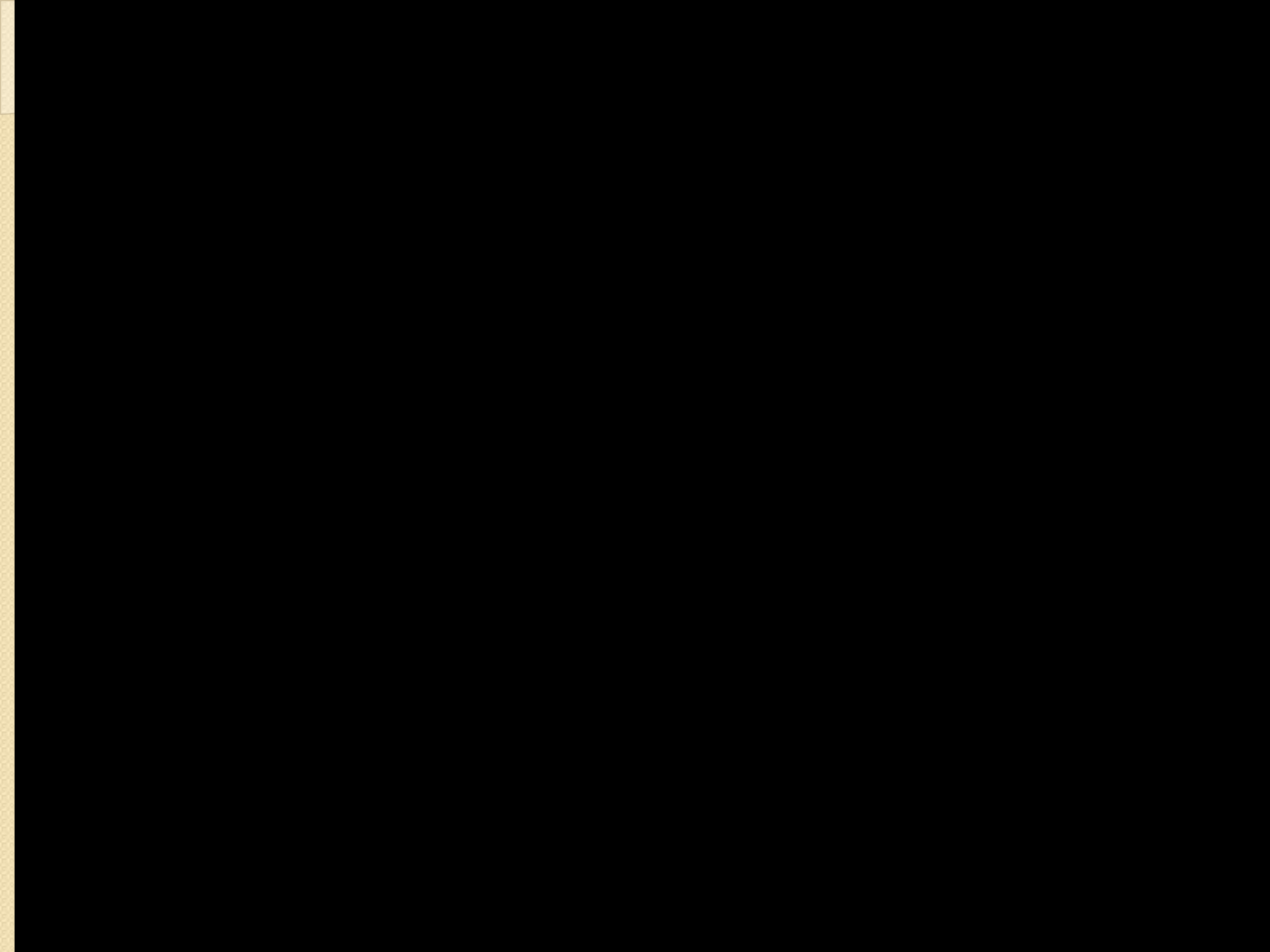


**Image montrant la diversité
des structures de
ribozymes. De gauche à
droite: leadzyme, ribozyme en
tête de marteau, ribozyme
twister**

□ ACTIVITE :

Bien que la plupart des ribozymes soient assez rares dans la cellule, leurs rôles sont parfois essentiels à la vie. Par exemple, la partie fonctionnelle du ribosome, la machine biologique qui se traduit par l'ARN en protéines, est fondamentalement un ribozyme, composé d' ARN motifs structuraux tertiaires qui sont souvent coordonnés à des ions métalliques tels que Mg^{2+} comme cofacteurs. Dans un système modèle, il n'y a pas besoin de bivalents cations dans un ARN de cinq nucléotides catalysant *trans* - phenylalanation d'un substrat de quatre nucléotides avec 3 paires de bases complémentaires du catalyseur, où le catalyseur / substrat a été conçu par troncature du ribozyme C3. L'ARN peut catalyser le repliement de la conformation protéique pathologique d'un prion d'une manière similaire à celle d'une chaperonine, et peut être impliqué dans le clivage viral de la concatémère qui précède l'insertion de matériel génétique viral dans certains virus.

L'ARN peut également agir en tant que molécule héréditaire, ce qui a poussé Walter Gilbert à proposer que, dans un passé lointain, la cellule utilisait l'ARN à la fois comme matériel génétique et comme molécule structurelle et catalytique plutôt que de diviser ces fonctions entre l' ADN et les protéines telles qu'elles sont aujourd'hui; cette hypothèse est connue sous le nom " d'hypothèse du monde à ARN " de l' origine de la vie. Les preuves selon lesquelles les ribozymes ont été les premières machines moléculaires utilisées à l'époque de la vie suggèrent qu'il s'agit en réalité de "fossiles moléculaires".



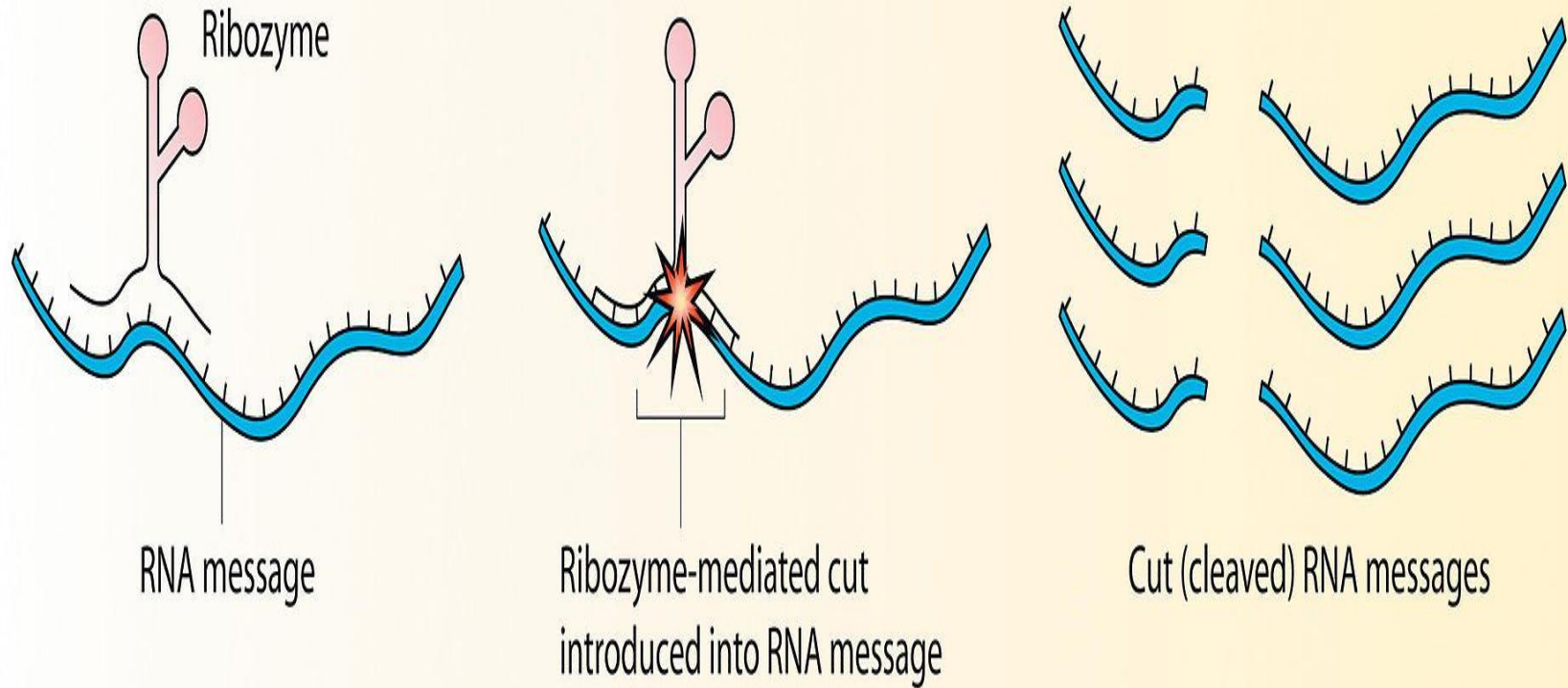


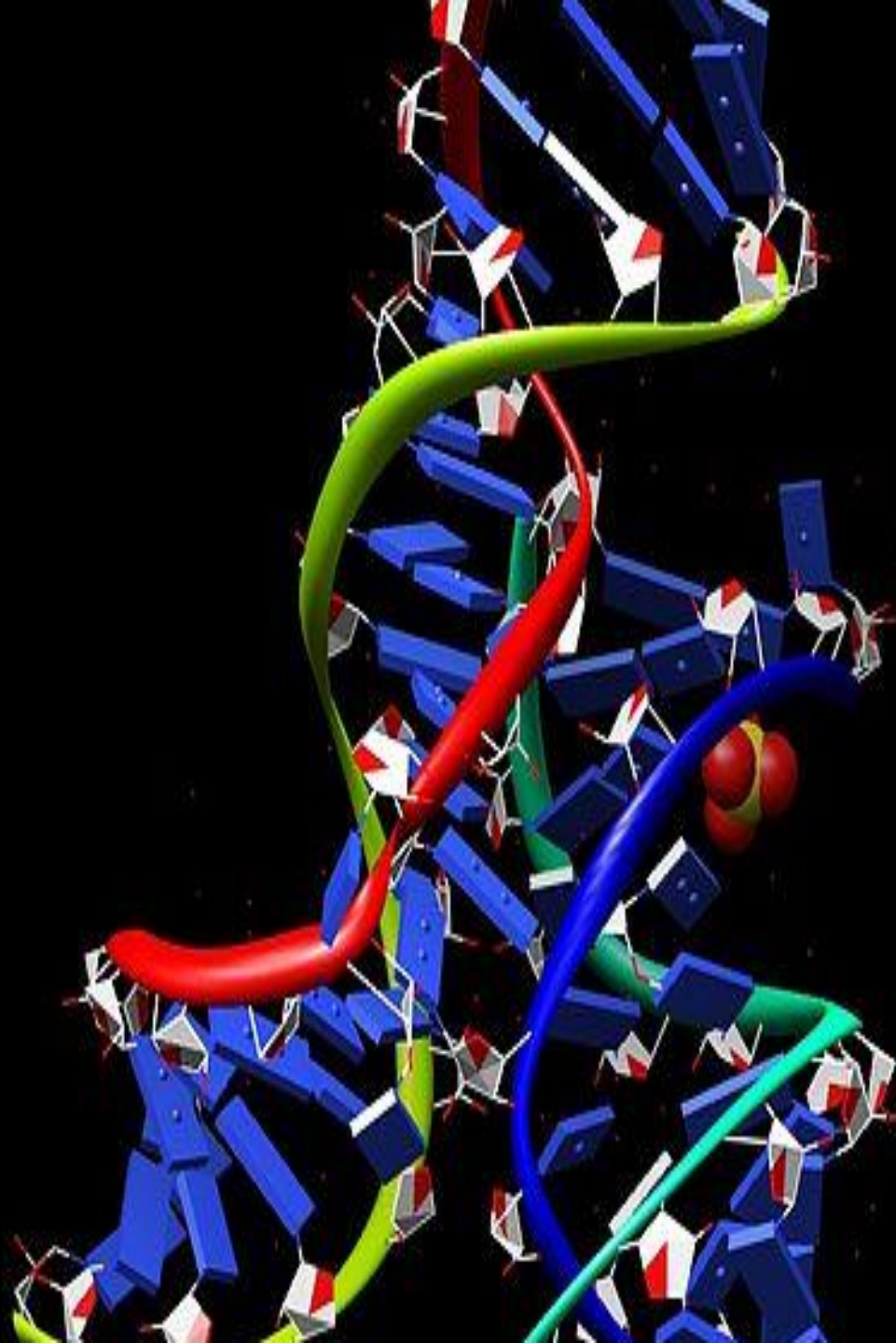
Schéma montrant le
clivage des ribozymes de
l'ARN.

Types de ribozymes connus :

- **Ribozyme en tête de marteau :**

- Le **ribozyme en tête de marteau** est un motif d' **ARN** qui catalyse des réactions de clivage et de ligature réversibles sur un site spécifique au sein d'une molécule d'ARN. C'est l'un des nombreux ARN catalytiques (**ribozymes**) connus pour être présents dans la nature. Il sert de système modèle pour la recherche sur la **structure** et les propriétés de l'ARN et est utilisé pour des expériences de clivage d'ARN ciblées, certaines avec des applications thérapeutiques proposées. Nommés en raison de la ressemblance entre les premiers diagrammes de structure secondaire des ribozymes en tête de marteau ont été découverts à l'origine dans deux classes d'ARN de type virus viraux: **les ARN satellites** et les **viroïdes**. On s'est aperçu par la suite qu'ils étaient largement dispersés dans de nombreuses formes de vie.

- Les réactions d'auto-clivage, rapportées pour la première fois en 1986, font partie d'un mécanisme de réplication en cercle tournant. La séquence en tête de marteau est suffisante pour l'auto-clivage et agit en formant une structure tertiaire tridimensionnelle conservée.



Ribozyme en épingle

à cheveux: est une petite section d' ARN qui peut agir en tant que ribozyme . Comme le ribozyme à tête de marteau, on le trouve dans les satellites à ARN de virus de plantes. Il a d'abord été identifié dans le brin négatif de l'ARN satellite du virus de la tache annulaire du tabac (TRSV), où il catalyse les réactions d' auto-clivage et de jonction afin de transformer les produits de la réplication du virus en cercle circulaire en molécules d'ARN satellite linéaires et circulaires. Le ribozyme en épingle à cheveux est similaire au ribozyme à tête de marteau

Applications

Des ribozymes ont été proposés et développés pour le traitement de maladies par thérapie génique . L'utilisation d'enzymes à base d'ARN à des fins thérapeutiques constitue un défi majeur, à savoir la courte demi-vie des molécules d'ARN catalytique dans le corps. Pour lutter contre cela, la position 2 'sur le ribose est modifiée pour améliorer la stabilité de l'ARN. Un domaine de la thérapie génique par ribozyme a été l'inhibition des virus à base d'ARN.

Un type de ribozyme synthétique dirigé contre l'ARN du VIH, appelé gène cisaillement, a été développé et est entré dans les tests cliniques d'infection par le VIH.

De même, les ribozymes ont été conçus pour cibler l'ARN du virus de l'hépatite C, le coronavirus du SRAS, l'adénovirus et l'ARN des virus de l'influenza A et B. Le ribozyme est capable de cliver les régions conservées du génome du virus, dont il a été démontré qu'il réduisait le virus dans des cultures de cellules de mammifères. Malgré les efforts des chercheurs, ces projets sont restés au stade préclinique.



**MERCI
INFINIMENT
POUR VOTRE
ATTENTION
Спасибо**