



Le 8 juillet 2008

Communiqué de presse

La structure des « *Kissing complex* » dévoilée : application au virus du Sida

En utilisant des technologies innovantes de RMN¹, des chercheurs de l'Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel² en collaboration avec les équipes de l'Institut européen de chimie et biologie³ et de l'Université d'Ottawa ont élucidé les mécanismes de reconnaissance spécifique entre l'ARN⁴ du virus du Sida et un ARN de synthèse. Ces résultats, publiés le 8 juillet dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, apportent des connaissances indispensables à l'élaboration de nouvelles thérapies dirigées contre des séquences d'ARN viraux.

Bloquer la multiplication du virus VIH chez le patient constitue un important champ d'investigation dans la lutte contre le Sida. Un des axes essentiels de cette recherche réside dans le développement de médicaments de synthèse capables d'empêcher la réplication du virus après l'infection. En effet, pour se multiplier, le virus doit dupliquer son patrimoine génétique lors d'un processus que l'on appelle la réplication. Lors de cette réplication, plusieurs facteurs cellulaires importants doivent se fixer à une séquence d'ARN régulatrice du génome du VIH, nommée séquence TAR. Une des thématiques importantes de recherche concernant le Sida est donc le développement d'ARNs de synthèse capables de se fixer avec une forte affinité sur cette séquence régulatrice, et ainsi d'empêcher la réplication du virus.

Dans un premier temps, les chercheurs de l'Institut européen de chimie et biologie ont isolé, parmi une banque de plus de 100 milliards d'oligonucléotides⁵ différents, des ARNs de synthèse capables de se lier spécifiquement sur une partie de la séquence TAR formant une boucle (cf figure : bleu clair et bleu foncé). Ces ARNs, qui forment également une boucle (orange, rouge et jaune), se lient à la séquence TAR en formant une structure complexe appelée « complexe enlacé » ou *kissing complex* due à l'appariement⁶ des deux boucles d'ARN. De manière surprenante, les chercheurs ont observé que les ARNs de synthèse qui se fixent avec la plus grande affinité à la séquence TAR possèdent tous une paire de bases GA non appariées avec celles de la partie de TAR qui forment une boucle.

Pour comprendre le rôle de cette paire de bases et pour permettre la synthèse d'ARNs pouvant se lier plus efficacement à la séquence régulatrice du virus, il était nécessaire d'élucider avec précision comment se fait cette liaison et de définir les paramètres indispensables à sa stabilisation. Grâce au développement d'outils de RMN innovants pour l'étude structurale des ARNs en solution, les chercheurs de l'IBS et de l'université d'Ottawa ont déterminé avec une très haute précision la structure en solution du complexe formé par les deux ARNs et ont décrypté le rôle crucial de la paire de bases GA. Ils ont ainsi révélé que l'introduction d'une paire GA permet la stabilisation du complexe par un appariement de deux paires de bases supplémentaires. Ils ont également montré le rôle déterminant de la paire GA pour stabiliser d'autres *kissing complex*.

¹ La RMN est un phénomène par lequel un noyau de l'atome considéré absorbe les rayonnements électromagnétiques d'une fréquence spécifique en présence d'un fort champ magnétique. Ses applications concernent la physique, la chimie et l'imagerie médicale.

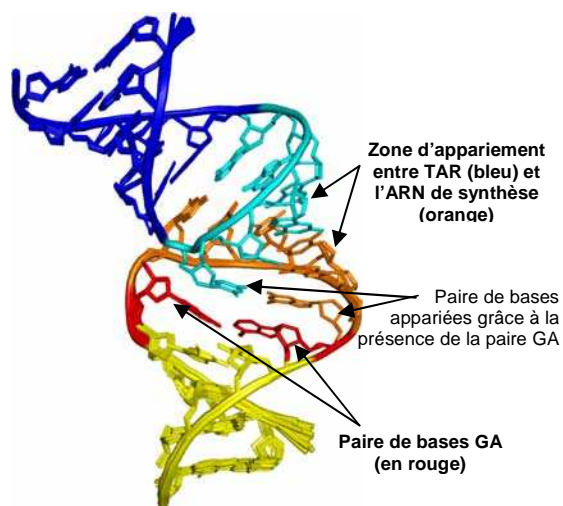
² Institut mixte CEA-CNRS-Université Joseph Fourier – Grenoble

³ CNRS – Unité Inserm 869 – Université Victor Segalen – Bordeaux

⁴ L'ARN est le patrimoine génétique du virus, comme l'ADN l'est pour l'homme

⁵ Les oligonucléotides sont les éléments chimiques composant une chaîne d'ARN ou d'ADN

⁶ Appariement : association des bases de l'ARN par paire



Kissing complex entre la séquence TAR du VIH (bleu foncé et bleu clair) et l'ARN de synthèse (jaune, orange et rouge)

Grâce à cette meilleure connaissance des interactions ARN/ARN dans les *kissing complex*, les chercheurs vont pouvoir avancer dans la recherche d'ARNs de synthèse plus ciblés et plus résistants, pouvant bloquer la réplication du VIH. Ces résultats ouvrent également des nombreuses perspectives pour la conception d'outils biochimiques permettant de comprendre et de réguler les fonctions biologiques dans lesquelles sont impliqués des ARNs formant une boucle.

Ces travaux ont bénéficié du soutien de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS).

Référence de l'article :

Van Melckebeke, V., Devany, M., Di Primo, C., Beurain, F., Toulmé, J.J., Bryce, D. & Boisbouvier* J. " *Liquid Crystal NMR Structure of HIV TAR RNA Bound to its SELEX RNA Aptamer Reveals the Origins of the High Stability of the Complex* ". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 9210-9215 (2008).

Référence des équipes de recherche du CEA :

Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire, Institut de Biologie Structurale – J.P Ebel
CEA/CNRS/Univ. Joseph Fourier – 41, rue Jules Horowitz – F-38027 GRENOBLE Cedex 1

Autres équipes de recherche impliquées :

Unité Inserm 869, Institut Européen de Chimie et Biologie, 2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac cedex, France – Université Victor Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.
Department of Chemistry, University of Ottawa, 10 Marie Curie Private, Ottawa, Ontario K1N6N5, Canada

Contacts presse:

CEA

Damien Larroque – 01 64 50 20 97 – damien.larroque@cea.fr

Inserm

Anne Mignot – 01 44 23 60 73 – presse@inserm.fr

CNRS

Cécile Pérol – 01 44 96 49 88 – cecile.perol@cnrs-dir.fr

Contact chercheurs :

CEA

Jérôme Boisbouvier – jerome.boisbouvier@ibs.fr