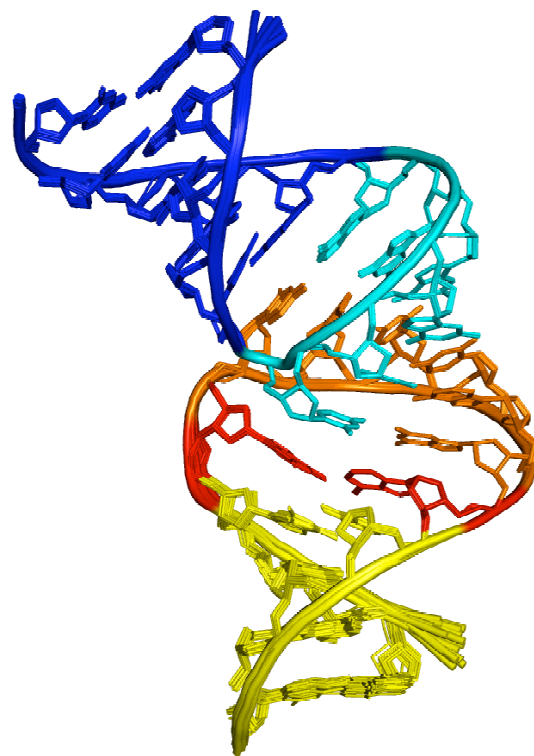


## Bases Structurales de la Stabilité du Complexe formé par la Séquence d'ARN TAR du VIH et son Aptamère de Haute Affinité.

Lors de la réplication du virus du Sida, plusieurs facteurs cellulaires importants doivent se fixer à une séquence d'ARN régulatrice du génome du VIH nommée TAR. La recherche de ligands ayant une forte affinité pour cette séquence constitue un important champ d'investigation dans la lutte contre le sida. Dr. Hélène Van Melckebeke, chercheuse postdoctorale financée par l'ANRS, a déterminé la structure haute résolution d'un complexe formé par la séquence régulatrice TAR du VIH et son ligand d'ARN de plus forte affinité. Ces travaux ont été menés à l'Institut de Biologie Structurale Jean-Pierre Ebel (IBS, institut mixte CEA-CNRS-Université Joseph Fourier - Grenoble) en collaboration avec les équipes de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (CNRS-INSERM-Université Victor Segalen - Bordeaux) et de l'université d'Ottawa. Ces résultats, qui ont été publiés le 8 juillet dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, ont permis d'identifier, au niveau atomique, les interactions clés à l'origine de la reconnaissance spécifique de cet aptamère d'ARN pour sa cible virale. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour l'élaboration de drogues dirigées contre des séquences d'ARN viraux et la conception de nouveaux outils biochimiques ciblant les boucles d'ARN impliquées dans des fonctions cellulaires importantes.

Plusieurs stratégies ont permis d'identifier différents ligands de la séquence d'ARN régulatrice TAR du VIH. Parmi les différentes classes de ligands potentiels, les aptamères d'ARN offrent la possibilité de se lier spécifiquement à leur cible avec une forte affinité. En utilisant une méthode de sélection *in vitro*, l'équipe Bordelaise (IECB) a isolé des ligands spécifiques de la partie apicale de la boucle TAR parmi une banque de plus de  $10^{11}$  oligonucleotides différents. Ces ligands adoptent un repliement de type tige-boucle et interagissent avec la cible par appariement des bases de leur boucle pour former un complexe enlacé ou "kissing complex". De manière surprenante, les aptamères de plus forte affinité possèdent tous une paire de bases GA non canonique à la jonction entre leur boucle et leur tige. Bien que ces deux nucléotides ne soient appariés à aucune base nucléique de la cible, la permutation systématique des nucléotides a permis de démontrer le rôle crucial de cette paire GA dans la stabilisation du complexe entre l'aptamère et la boucle apicale de TAR.

Afin d'élucider les interactions interatomiques responsables de la stabilisation de ce complexe, l'équipe grenobloise (IBS) en collaboration avec une équipe canadienne a utilisé les récentes techniques de RMN en milieu liquide cristallin. Ces dix dernières années, les chercheurs grenoblois ont notablement contribué au développement d'outils RMN innovant pour l'étude structurale des ARN en solution. Cette maîtrise des techniques RMN de pointe a permis à ce groupe de déterminer la structure en solution du **complexe** ARN/ARN avec une précision sans précédent. L'analyse de cette structure haute résolution a révélé que l'introduction d'une paire GA permet la stabilisation du complexe par un réseau de liaisons hydrogènes intersucre et l'appariement de deux paires de bases supplémentaires. Par une permutation systématique des paires de bases à la jonction tige-boucle, les auteurs ont démontré que les interactions interatomiques clés étaient conservées dans de nombreux autres complexes. Cette étude rationalise le rôle stabilisateur de la paire GA à la jonction tige/boucle dans les kissing complexes, et devrait permettre le développement de nouvelles molécules bioactives ayant pour cible des boucles d'ARN impliquées dans des fonctions biologiques importantes.



### Référence de l'article:

*Liquid Crystal NMR Structure of HIV TAR RNA Bound to its SELEX RNA Aptamer Reveals the Origins of the High Stability of the Complex.* Hélène Van Melckebeke, Matthew Devany, Carmelo Di Primo, François Beaurain, Jean-Jacques Toulmé, David L. Bryce, and Jérôme Boisbouvier. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA** 105, 9210-9215 (2008).

**Référence des équipes de recherche:**

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

INSERM U869, 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 K1N 6N5, Canada

**Contact chercheur :** jerome.boisbouvier@ibs.fr