

Lettre bimensuelle n°7 (1-15 décembre 2008)

photo de C. Dauguet, Institut Pasteur, grossissement X 190000

Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales

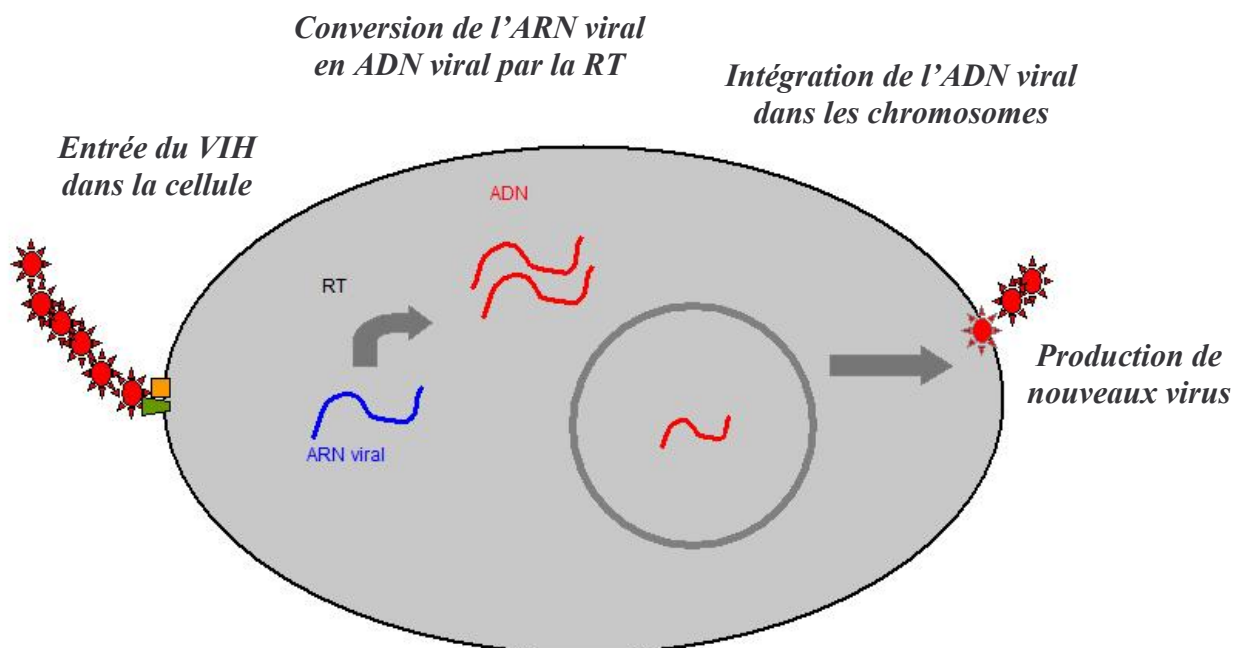
La Reverse Transcriptase : une enzyme en mouvement

Deux équipes de chercheurs apportent de nouveaux éléments sans doute importants pour comprendre les mécanismes de reproduction du virus du SIDA.

Pour se multiplier, le VIH doit en effet parasiter le noyau de la cellule infectée. Il a alors à convertir son matériel génétique et ceci n'est possible que grâce à une molécule : la *reverse transcriptase* (RT). Les travaux dirigés par le Professeur Zhuang et le Professeur Le Grice apportent un nouvel éclairage sur celle-ci et laissent ainsi espérer de nouveaux traitements.

Les biologistes sont en réalité habitués à manipuler et à caractériser les enzymes : on les observe dans de très nombreuses situations, on sait les distinguer et on peut expliquer leur fonctionnement. Pourtant, en ce qui concerne le VIH, le fonctionnement de l'enzyme RT n'était pas tout à fait clair jusqu'ici. On avait compris qu'elle possédait différentes fonctions mais on ignorait leurs agencements et leurs mécanismes.

La RT est en effet capable de produire plusieurs réactions biochimiques et adopte pour cela plusieurs formes. Il s'agit donc d'une enzyme polyvalente et protéiforme, ce qui en fait toute l'originalité et ce qui la rend d'autant plus difficile à cerner : lorsque l'enzyme n'a qu'une forme et qu'une fonction on peut la connaître assez rapidement ; *a contrario*, lorsqu'elle bouge tout le temps, on a du mal à la suivre !



Conversion de l'ARN viral en ADN par la RT dans le cycle de réplication du VIH

Les professeurs Zhuang et Le Grice ont utilisé une technique innovante qui permet d'observer les actions et les transformations de la RT¹. Pour distinguer ses mouvements, il ont utilisé des marqueurs plus précis. Il devient alors possible de la suivre dans toute sa dynamique.

Grâce à cette innovation, on sait désormais que les deux fonctions de cette enzyme sont mobilisées selon le type de molécule sur laquelle elle se fixe. Ainsi, s'il s'agit de l'ARN initial du virus, elle le copie en ADN. Sa seconde mission consiste ensuite à découper l'ARN initial. Enfin, à partir de certains de ces morceaux elle synthétise le reste de l'ADN viral.

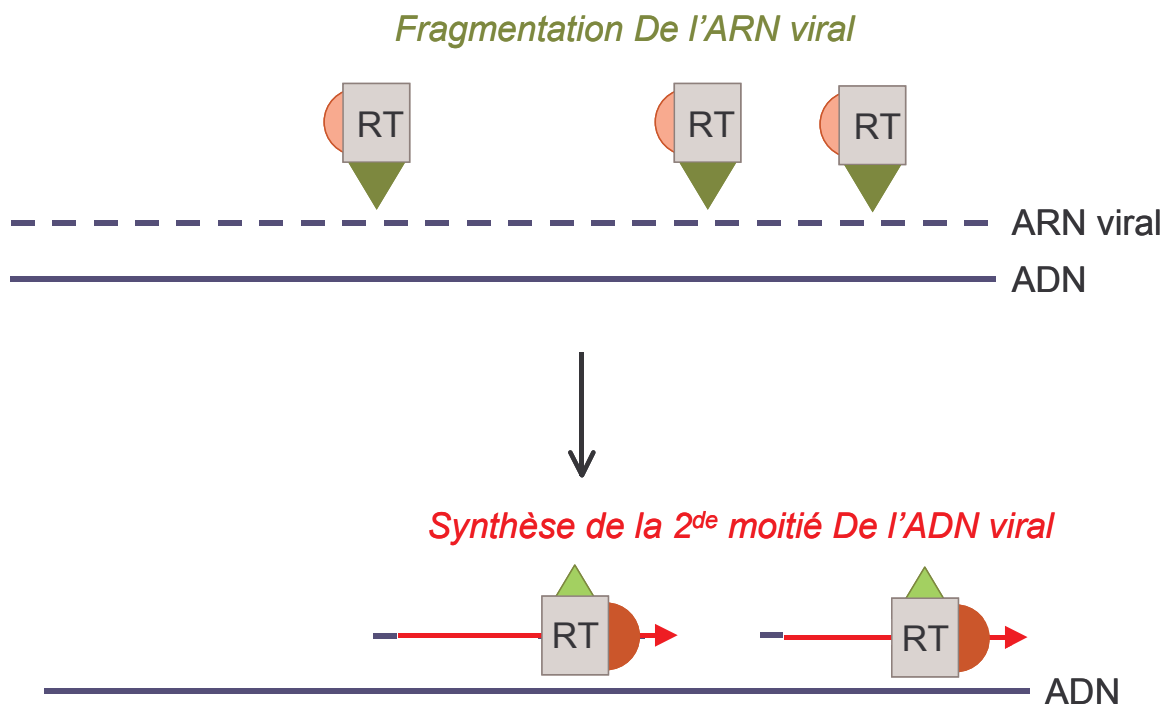
Mais comment cette enzyme peut-elle assumer autant de possibilités à elle seule ? Toute sa force réside en vérité dans sa souplesse : non seulement elle se déplace très vite, mais elle s'adapte aussi à chaque fois à son nouveau contexte.

Sa première fonction, c'est d'agir sur l'ARN du virus tel qu'il est lorsqu'il infecte la cellule humaine. Il synthétise à partir de là la première moitié de l'ADN viral.



**Première étape de la réverse transcription :
Synthèse par la RT de la première moitié de l'ADN à partir de l'ARN viral**

Néanmoins son travail ne s'arrête pas là. Car pour que le VIH puisse se multiplier, il faut constituer la seconde moitié de son ADN. Tel est précisément le second travail de l'enzyme. Pour ce faire elle va découper l'ARN dont elle est partie. Elle détruit alors certains de ces morceaux et en conserve d'autres. Ces derniers lui serviront alors d'amorces pour fabriquer la partie manquante de l'ADN.

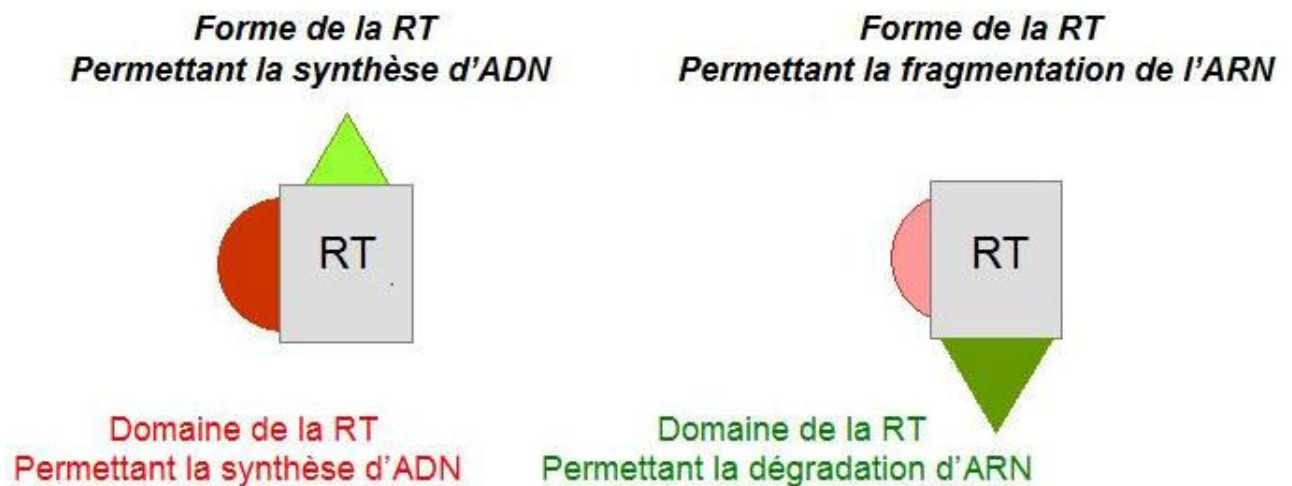


**Seconde étape de la réverse transcription :
Fragmentation par la RT de l'ARN et synthèse de la seconde moitié de l'ADN**

¹ Les auteurs ont utilisé une technique fondée sur le transfert résonnant d'énergie de fluorescence qui permet d'étudier, en temps réel, une molécule de RT, ses changements de conformation et les interactions avec ses substrats.

Zhuang et Le Grice sont maintenant en mesure de décrire les mouvements de cette enzyme. Ils peuvent donc expliquer comment l'enzyme change de configuration mais aussi comment elle se déplace entre l'ARN et l'ADN et le long de ces molécules.

Les auteurs ont tout d'abord montré que la RT adopte différentes formes². Si l'enzyme reconnaît un ARN qui doit être transformé en ADN, alors la RT adoptera une structure permettant cette activité. A l'inverse, si l'enzyme reconnaît un ARN qui doit être fragmenté, alors elle changera sa conformation et adoptera une structure adéquate.



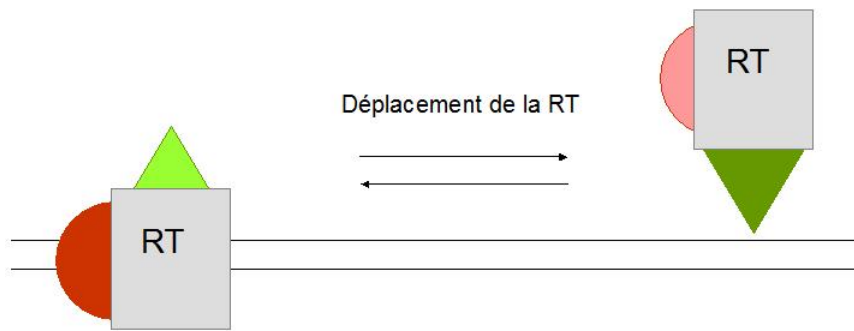
Différentes formes de la RT :

Dans le premier cas, la RT peut effectuer la synthèse de l'ADN grâce à une partie de l'enzyme qui apparaît accessible (en rouge). Dans le second cas, ce domaine est au contraire replié (rose) et une autre partie de l'enzyme, nécessaire à la fragmentation de l'ARN, est alors accessible (vert foncé).

Les mêmes équipes de recherche ont ensuite montré que la RT peut se déplacer rapidement³. Quand elle termine de fabriquer le premier morceau d'ADN, elle peut remonter sur l'ARN initial et le parcourir pour le couper en différents endroits. La RT peut donc glisser rapidement d'une extrémité à l'autre du complexe ADN/ARN. A tout moment, elle adopte la forme nécessaire à sa fonction.

² Dynamic binding orientations direct activity of HIV reverse transcriptase. Abbondanzieri EA, Bokinsky G, Rausch JW, Zhang JX, Le Grice SF, Zhuang X. Nature. 2008 May 8;453(7192):184-9.

³ Slide into action: dynamic shuttling of HIV reverse transcriptase on nucleic acid substrates. Liu S, Abbondanzieri EA, Rausch JW, Le Grice SF, Zhuang X. Science. 2008 Nov 14;322(5904):1092-7.



Déplacement de la RT sur le complexe ADN/ARN

Ces travaux constituent une avancée spectaculaire dans la compréhension de la dynamique de la RT. Il ne s'agit plus aujourd'hui d'une enzyme mystérieuse. Or dans la mesure où près de la moitié des médicaments contre le SIDA s'attaquent justement à la RT, on devine aisément que ces résultats pourraient permettre le développement d'inhibiteurs encore plus efficaces et améliorer ainsi les traitements.