



*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.*

## **Quelle est la structure du génome viral ?**

Le matériel génétique présent au cœur du virus contient toutes les informations utiles à ses fonctions d'infection et de réplication. La structure spatiale de ce génome vient d'être découverte dans son intégralité. Cette découverte devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de régulation de la synthèse des protéines du VIH.

### **Comment les constituants du virus sont-ils produits ?**

Au cours de l'infection d'une cellule cible<sup>1</sup>, le virus doit d'abord faire pénétrer son génome. L'une des deux molécules identiques d'ARN du VIH (son Acide RiboNucléique) est alors copiée sous une forme capable de s'associer au génome cellulaire composé d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). Le matériel génétique étranger migre dans le noyau de la cellule, puis s'intègre à l'ADN cellulaire. Ce génome viral intégré sert alors de modèle pour la production de protéines essentielles à la formation de nouveaux virus. En même temps, l'ARN est lui-même reproduit en grand nombre pour être incorporé au cœur de ces nouveaux virus. Ces différentes étapes sont présentées dans la **Figure 1**. Finalement, le VIH parvient, à partir d'un matériel génétique extrêmement réduit à se reproduire efficacement en trompant la cellule dont il détourne la machinerie.

### **Le génome viral.**

On a longtemps pensé que le génome viral ne servait qu'à apporter l'information relative à la composition des protéines virales. Il se présente sous la forme de deux molécules identiques d'ARN compactées au cœur du virus. L'enchaînement des éléments simples constitutifs de l'ARN porte la plupart des informations nécessaires à la composition des différentes protéines virales.

On vient de découvrir que la structure de cette molécule joue également un rôle important dans la régulation de la production des protéines. Pourtant cette structure reste encore mal connue car elle est instable donc difficile à identifier et à visualiser à l'image de joueurs de football qui bougeraient sans cesse sur un terrain.

---

<sup>1</sup>Les **lymphocytes T CD4** et les **macrophages** essentiellement.

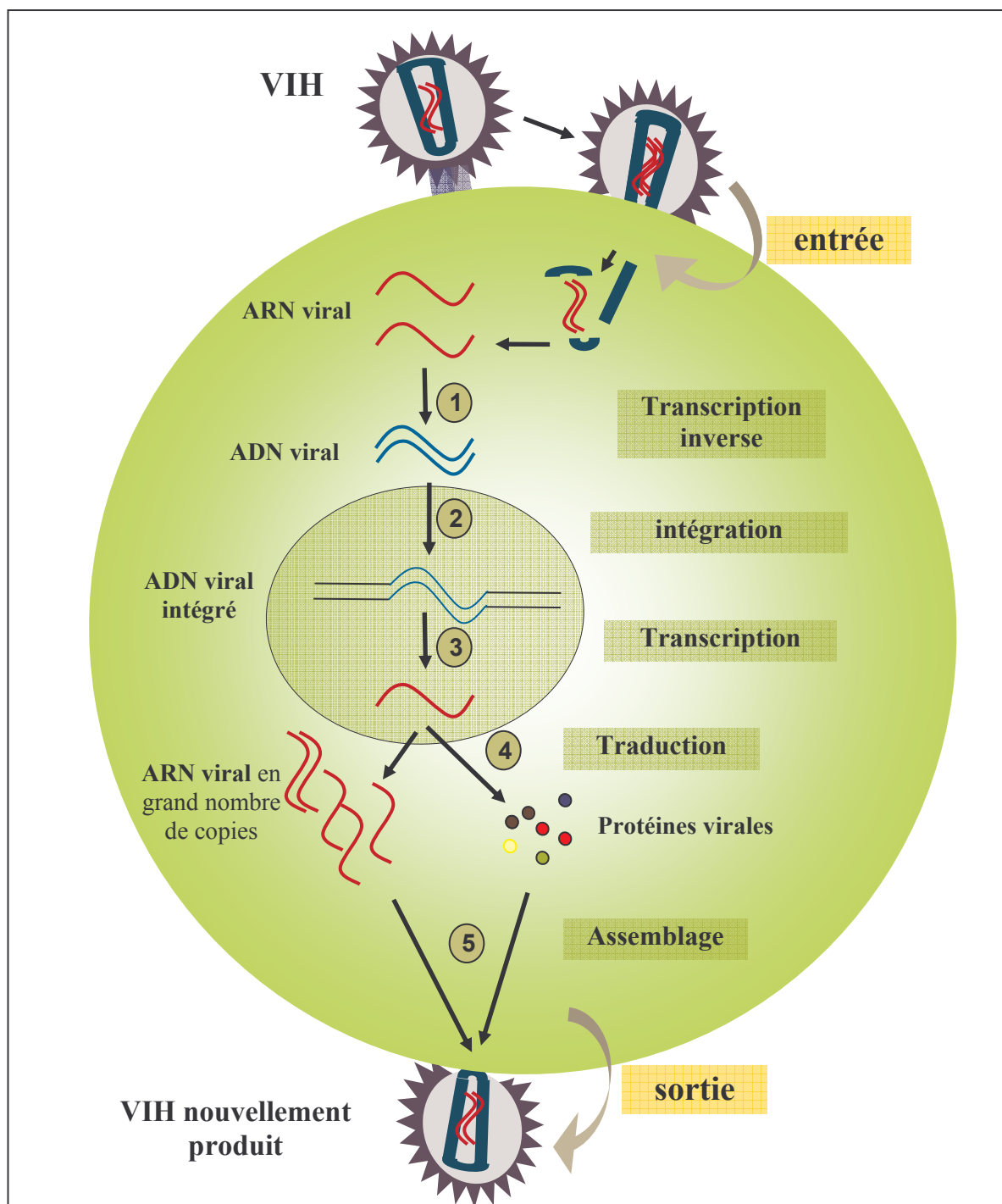
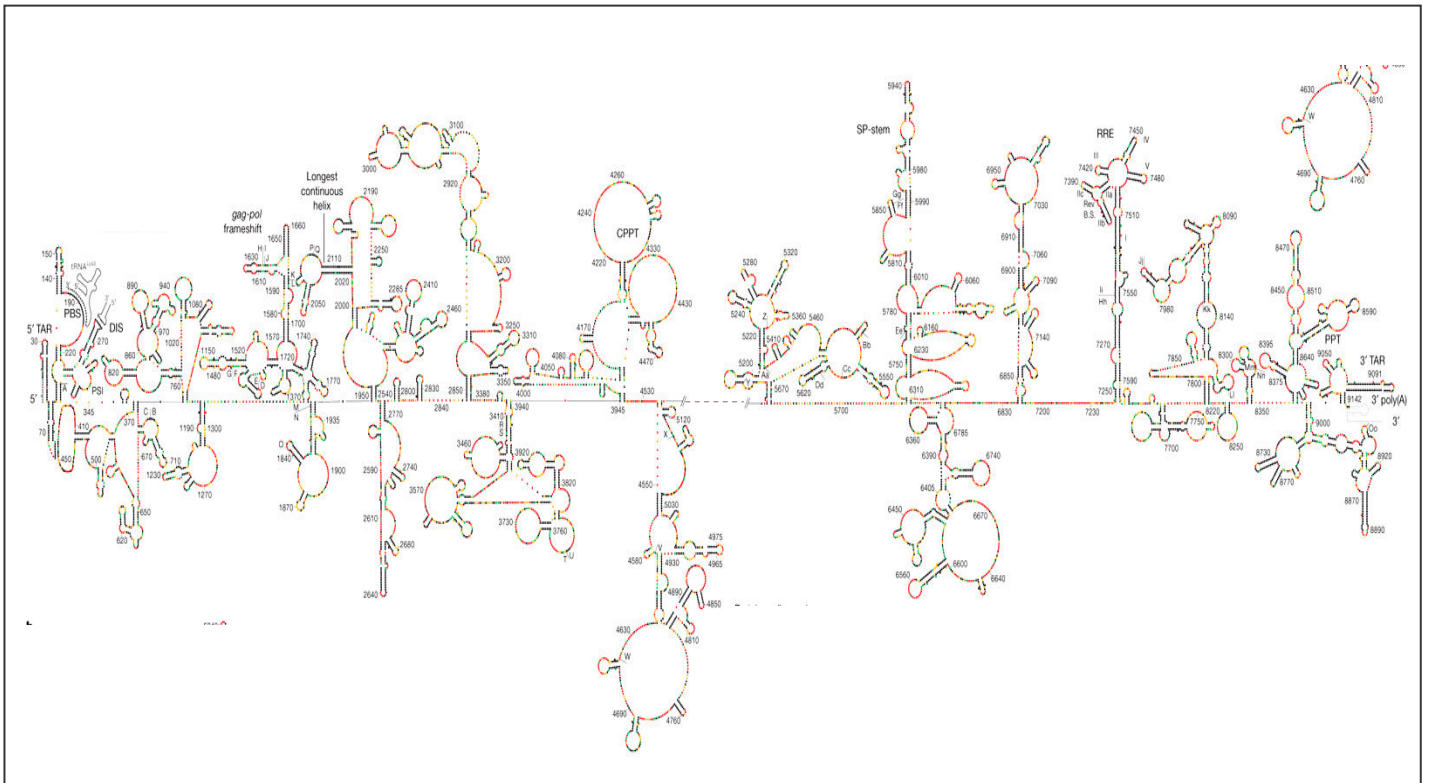


Figure 1 : Stratégie virale de détournement de la machinerie cellulaire.

C'est un exploit de cet ordre qu'a réalisé l'équipe du Professeur Weeks<sup>2</sup> qui a permis de déterminer, en associant différentes approches<sup>3</sup>, l'ensemble de la structure dans l'espace de l'ARN viral (**Figure 2**).



**Figure 2 : Structure à trois dimensions de l'ARN du VIH obtenue par Weeks et ses collaborateurs.**

### Que nous apprennent ces résultats ?

Premièrement, l'excellente convergence des résultats obtenus par différentes approches, permet de valider la technique développée par l'équipe de chercheurs. La technique mise au point permettra sans doute de connaître la structure de nombreux autres ARNs.

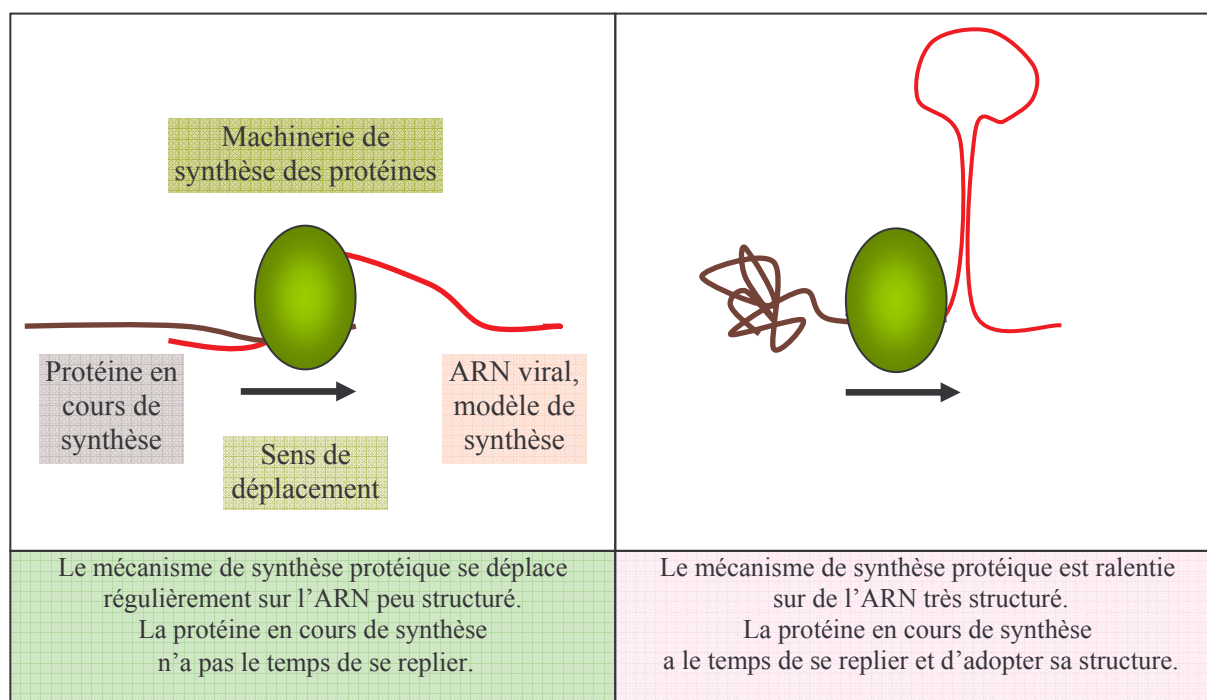
Deuxièmement, l'étude de l'ARN viral fait apparaître pour la première fois une structuration complexe. Mieux encore, cette structuration semble en grande partie associée à des régions régulatrices du génome viral.

<sup>2</sup> **Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome.** Joseph M. Watts, Kristen K. Dang, Robert J. Gorelick, Christopher W. Leonard, Julian W. Bess Jr, Ronald Swanstrom, Christina L. Burch, Kevin M. Weeks. *Nature* 460, 711-716 (6 August 2009), doi:10.1038/nature08237.

<sup>3</sup> Ces résultats sont obtenus d'une part, à partir de données expérimentales évaluant la capacité d'un réactif à se lier à chaque sucre constituant l'ARN. Le principe est simple : la liaison du réactif permet d'évaluer l'accessibilité du sucre dans la structure. Mieux le réactif se fixe, plus le sucre sur lequel il se lie est flexible, c'est-à-dire présent dans une région de la molécule faiblement structurée.

Ces données expérimentales sont confrontées d'autre part, à des études fondées sur ce que l'on connaît du comportement spatial de l'ARN en fonction des séquences mises en jeu. Ceci permet d'effectuer des prédictions d'appariement entre les bases de l'ARN. Enfin, l'ensemble de ces résultats est rapporté à des études sur l'histoire évolutive des différentes régions de la molécule.

L'hypothèse développée par les chercheurs est qu'elle pourrait même faciliter l'acquisition par les protéines de leur propre structure dans l'espace et donc influencer sur leur activité. En effet, les mécanismes de production des protéines coulisent le long de l'ARN viral<sup>4</sup>. Un ARN très structuré, en ralentissant le déplacement de ce mécanisme, donnera donc à la protéine tout le temps nécessaire à son repliement pour l'acquisition de sa forme (**Figure 3**). Au moment où le mécanisme traduit l'ARN, la protéine déjà produite a le temps de se structurer en se repliant sur elle-même. Cette structure est d'autant plus complexe et délicate à engendrer que l'ARN est déstructuré au départ et par conséquent plus rapide à traduire. L'ARN ne présente pas alors de forme alambiquée qui le rendrait difficile à parcourir.

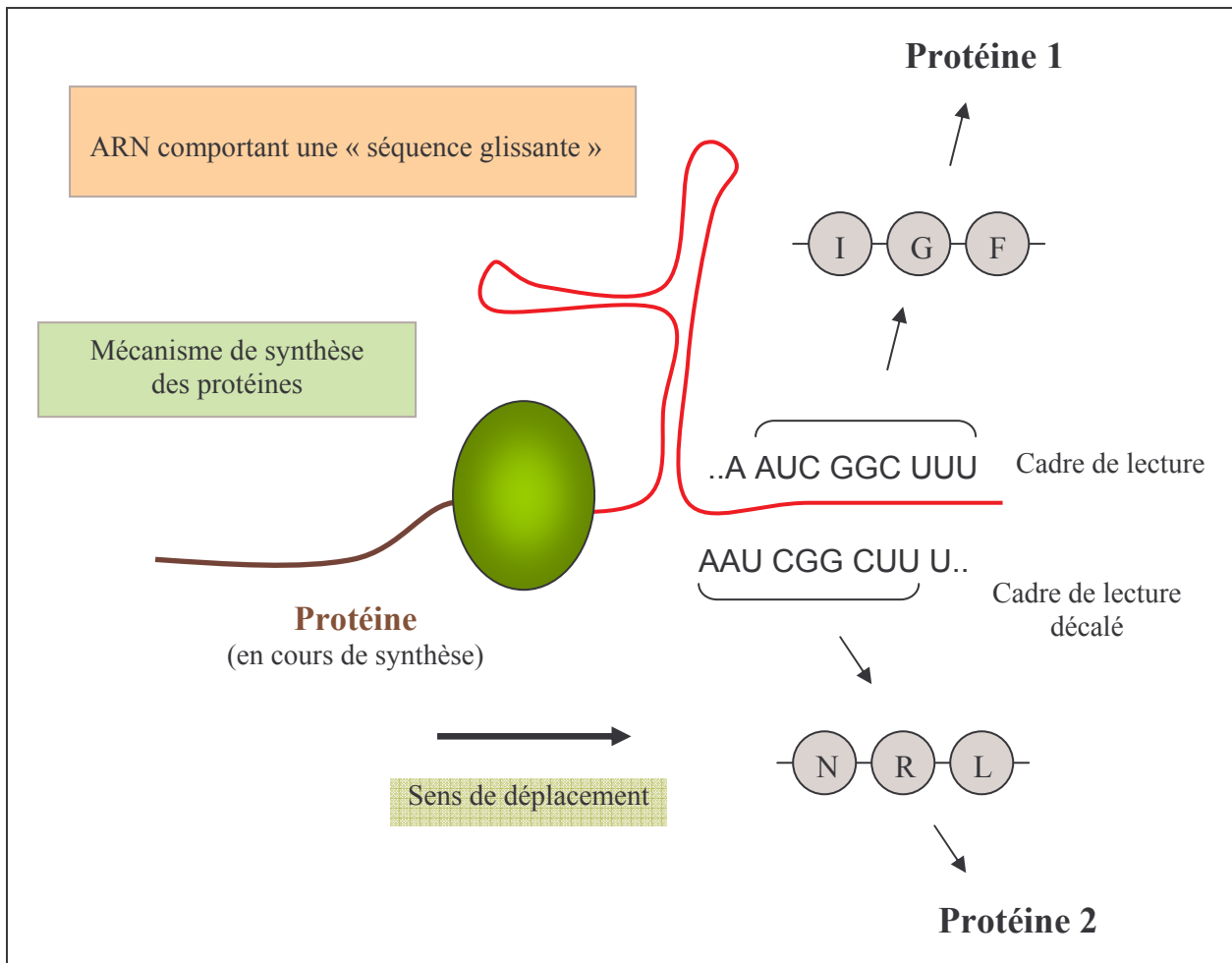


**Figure 3 : Rôle de la structure spatiale de l'ARN du VIH.**

Troisièmement, on observe que certaines structures<sup>5</sup> sont conservées d'une souche virale à l'autre et sont connues pour induire en erreur le positionnement de la machinerie de synthèse. Il faut en effet que l'ensemble de ce mécanisme reconnaisse trois éléments consécutifs de l'ARN pour les traduire en un seul composant de la protéine. Dans ce petit génome ingénieux où les codages se superposent partiellement, un décalage sur l'ARN conduit finalement à la production d'une protéine virale totalement différente (**Figure 4**). Il semblerait donc que la structure de l'ARN soit directement impliquée dans le changement du cadre de lecture conduisant *in fine* à l'expression d'une protéine virale plutôt qu'à une autre.

<sup>4</sup> L'ARN sert de modèle pour la synthèse.

<sup>5</sup> Structure comportant une « séquence glissante », c'est-à-dire induisant fréquemment un changement du cadre de lecture du modèle ARN.



**Figure 4: Structure de l'ARN et changement de cadre de lecture.**

Ces informations se voient confirmées par la stabilité de certaines séquences d'ARN, et cela en dépit de la prodigieuse capacité de mutation du VIH qui fait sa force face aux différentes thérapies antivirales. Cependant, l'intégrité de son génome extrêmement compact est essentielle. Or, la structuration de l'ARN pourrait permettre d'expliquer ce paradoxe. Une structure bien conservée dans le temps au cours de l'évolution rend le plus souvent compte de son utilité pour la survie de l'organisme en question. D'autres travaux indiquent que les mutations ne se font pas régulièrement le long de son génome viral. Il existe des « points chauds » de mutations, c'est-à-dire des zones de la molécule où les mutations se font préférentiellement. Les résultats présentés ici révèlent ainsi que les régions faiblement conservées du génome viral sont des régions peu structurées. Ainsi, tout se passe comme si la structure de l'ARN délimitait les régions mutées sans conséquences notoires pour la survie du virus; au contraire, les régions du génome essentielles au virus se trouveraient protégées à l'intérieur d'une structure dense de l'ARN. Ainsi, sa structure, en plus d'un rôle fonctionnel sur la synthèse protéique et sa régulation, permettrait à plus long terme le maintien de l'intégrité du génome viral.

Ces résultats extrêmement novateurs apportent donc des informations stratégiques sur l'ARN viral. Ils dépassent même le cadre de cette étude car les techniques utilisées peuvent s'appliquer à d'autres ARNs viraux ou non.