

## Préface

Le séquençage du génome humain a bouleversé notre vision de la biologie, révélant peu à peu toute la complexité du vivant. On réalise que les gènes, ADN codant pour les protéines, ne régissent pas tout dans la cellule. Sur les deux mètres d'ADN dans une cellule, les gènes ne représentent que six centimètres. En revanche, pratiquement tout cet ADN (80-90 %) est transcrit en ARN. Lorsqu'ils ne sont pas codants, ces ARN sont des régulateurs de la cellule, et leur rôle est fortement dépendant de leurs structures. Contrairement à l'ADN, l'ARN est une molécule dynamique qui peut adopter différentes conformations lui conférant plusieurs fonctions.

Le séquençage a également révélé la forte présence de séquences d'origines rétrovirales sous la forme de rétroéléments, rétrotransposons, ou encore de rétrovirus endogènes, vestiges de notre cohabitation avec ces virus. Leurs rôles restent pour la plupart inconnus, certains sont bénéfiques, par exemple en rendant possible la formation du placenta, d'autres déclenchent des processus pathologiques, notamment cancéreux. Lorsque ceux-ci sont capables de sortir de la cellule et d'infecter d'autres cellules, on parle alors de rétrovirus. En cette période de pandémie de Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, les virus à ARN sont maintenant perçus comme une réelle menace à l'échelle mondiale. Cette pandémie en rappelle bien sûr d'autres, dont celle du sida causée par le rétrovirus VIH. Ces pandémies réactivent un fort besoin de comprendre les mécanismes de fonctionnement de ces virus et leur faculté de dissémination.

L'ARN, probable ancêtre de l'ADN et des protéines, est une molécule fascinante par sa complexité, sa multifonctionnalité et son adaptation remarquable

à son hôte. Cette versatilité de l'ARN concorde avec les multiples structures primaires, secondaires et tertiaires qu'il peut adopter. L'ARN rétroviral en est un parfait exemple avec ses nombreuses fonctions. En effet, celui-ci joue plusieurs rôles au cours de l'infection : au départ, il sert de matrice pour la synthèse d'ADN par la transcriptase inverse, puis d'ARN messenger (ARNm) codant les protéines structurales et enzymatiques, et pour finir de génome, gardien de l'information génétique du virus (ARNg). Il est capable de détourner la machinerie cellulaire de son hôte et de transgresser les règles afférant au métabolisme des ARN cellulaires. Par exemple, lorsqu'il sert d'ARNm, il peut échapper à l'épissage et sortir du noyau malgré la persistance d'introns. Il peut aussi emprunter deux voies d'export différentes pour sortir du noyau, vraisemblablement sous des conformations différentes. Ces études ont permis de mettre à jour et de comprendre les mécanismes de nouvelles voies d'exports nucléaires, qui sont également empruntées par certains ARN cellulaires. Les ARN rétroviraux ont permis des découvertes majeures et ont fait voler en éclats plusieurs dogmes de la biologie.

L'ouvrage dévoile comment l'ARN se replie sur lui-même au contact de ses partenaires rencontrés au cours des différentes étapes de la réplication du virus dans la cellule. On y apprendra comment la structure de l'ARN évolue lors de sa copie en ADN par la transcriptase inverse virale après l'entrée du virus dans la cellule. L'une des grandes questions de la rétrovirologie est de comprendre comment tous les composants viraux (protéines et ARN), présents en multiples copies, se retrouvent de façon concertée, en nombre et en temps, à la périphérie de la cellule pour s'assembler et former de nouveaux virus, prêts à disséminer hors de la cellule. Pour être infectieux, un virus doit contenir non pas une mais deux copies du même ARNg, on parle d'ARNg dimérique. Comment, parmi la multitude d'ARN cellulaires présents dans le cytoplasme de la cellule, l'ARNg est capable de s'apparier deux par deux et de retrouver ses partenaires protéiques pour former les nouveaux virus ? Cette fois encore, c'est dans la structure de cet ARN qu'il faudra chercher la réponse.

Philippe Fossé, éminent directeur de recherche au CNRS, concentre toutes ses recherches sur l'étude de la structure des ARN de divers rétrovirus (aviaire, murin et humain), avec pour but de comprendre les relations complexes entre la structure et la fonction des ARN. C'est un travail très minutieux, à l'échelle moléculaire, qui demande une extrême rigueur et une certaine perspicacité acquise par l'expérience. En effet, les programmes informatiques de prédiction

de structures, bien que de plus en plus sophistiqués, ne suffisent pas, à eux seuls, à rendre compte de la versatilité et de la dynamique de repliement de ces ARN.

Marylène MOUGEL  
Institut de recherche  
en infectiologie de Montpellier (IRIM)  
Montpellier

## Avant-propos

Les rétrovirus, qui sont des virus à ARN simple-brin de polarité positive, ont été identifiés chez les différents groupes de vertébrés, mais pas chez les invertébrés. Les rétrovirus sont apparus avec leurs hôtes vertébrés aquatiques il y a au moins 450 millions d'années, et ont évolué en fonction de leurs interactions avec ces derniers. Les rétrovirus ont contribué aux processus évolutifs de vertébrés. L'exemple le plus marquant dans l'évolution des hôtes est la formation du placenta chez les ancêtres des mammifères placentaires, grâce à plusieurs infections rétrovirales indépendantes. Les rétrovirus sont divisés en deux sous-familles (*Orthoretrovirinae* et *Spumaretrovirinae*). Les spumarétrovirus infectent une grande diversité de mammifères et sont généralement non pathogènes. En revanche, les rétrovirus appartenant à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* sont souvent responsables de pathologies chez les vertébrés qu'ils infectent. Du début du XX<sup>e</sup> siècle jusqu'au début des années 1980, dans le but d'élucider les mécanismes de la cancérogénèse, de nombreuses études ont été focalisées sur les rétrovirus aviaires et murins qui induisent des leucémies et cancers chez leurs hôtes. Ces études ont permis de découvrir les oncogènes, de contribuer à la compréhension de la régulation de l'expression des gènes eucaryotes et de caractériser les étapes du cycle réplcatif des rétrovirus. De plus, elles ont permis des avancées scientifiques et technologiques fondamentales en biologie grâce à la découverte de la transcriptase inverse et à l'utilisation de vecteurs rétroviraux dans l'analyse de l'expression de gènes. Depuis sa découverte en 1983, le virus d'immunodéficience humaine (VIH), agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), est le principal objet des recherches en rétrovirologie.

Bien que le génome des rétrovirus ait une petite taille (7 à 12 kb), il assure sous sa forme ARN de multiples autres fonctions que celle de servir de messenger pour la synthèse des protéines nécessaires à la production des particules virales infectieuses. Ces fonctions, dont certaines varient selon l'espèce rétrovirale, dépendent principalement des structures adoptées par l'ARN rétroviral. Dans cet ouvrage, qui repose sur une abondante littérature scientifique, j'établis un bilan non exhaustif des connaissances acquises sur les relations structure-fonction des ARN chez différentes espèces rétrovirales. Dans le chapitre 1, je présenterai les connaissances générales sur les rétrovirus, car elles sont nécessaires à la compréhension des mécanismes moléculaires régulés par des structures ARN. La transcription inverse de l'ARN rétroviral est un processus complexe et essentiel du cycle répliatif des rétrovirus. Les étapes clés de ce processus, qui reposent sur des interactions impliquant des structures ADN et ARN, seront présentées dans le chapitre 2. Le chapitre 3 permettra de montrer que chez certains rétrovirus, leur ARN génomique forme des structures secondaires qui servent de signaux pour réguler la transcription de l'ADN proviral, la maturation, l'export et la traduction de l'ARN rétroviral. L'encapsidation est un processus commun à tous les rétrovirus qui permet d'incorporer deux molécules d'ARN génomique dans la particule virale. Il nécessite des interactions entre plusieurs molécules d'une protéine rétrovirale et des structures secondaires de l'ARN génomique, qui seront décrites dans le chapitre 4.

Afin de faciliter la lecture, un glossaire et une liste des abréviations et acronymes sont inclus à la suite de la conclusion du livre. J'espère que cet ouvrage permettra aux étudiants et chercheurs d'appréhender les multiples facettes de l'ARN rétroviral et contribuera à développer leurs connaissances et leur esprit critique dans les champs de recherche impliquant des ARN fonctionnels.