

M/S : médecine sciences



Les PNA : une décennie après, quels espoirs ? One decade later, what future for PNA ?

Tula Saison-Behmoaras

Volume 20, numéro 2, février 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/007671ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Saison-Behmoaras, T. (2004). Les PNA : une décennie après, quels espoirs ? *M/S : médecine sciences*, 20(2), 148-150.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

Les PNA : une décennie après, quels espoirs ?

Tula Saison-Behmoaras

> Depuis une décennie, P.E. Nielsen et son équipe danoise ont développé des analogues d'oligonucléotides, les PNA (*peptide nucleic acid*) dans lesquels la chaîne phosphodiester de l'ADN a été remplacée par une chaîne pseudo-peptidique polyamidique sur laquelle sont attachées les nucléobases [1]. Ces molécules chimères, qui ne sont ni des peptides, ni des acides nucléiques, s'apparient aux polymères d'acides nucléiques en formant les paires de bases classiques (Figure 1). La nature atypique du squelette des PNA leur confère de nombreux avantages par rapport aux autres analogues de l'ADN. L'absence de charges dans leur squelette conduit à la formation de complexes extraordinaires-

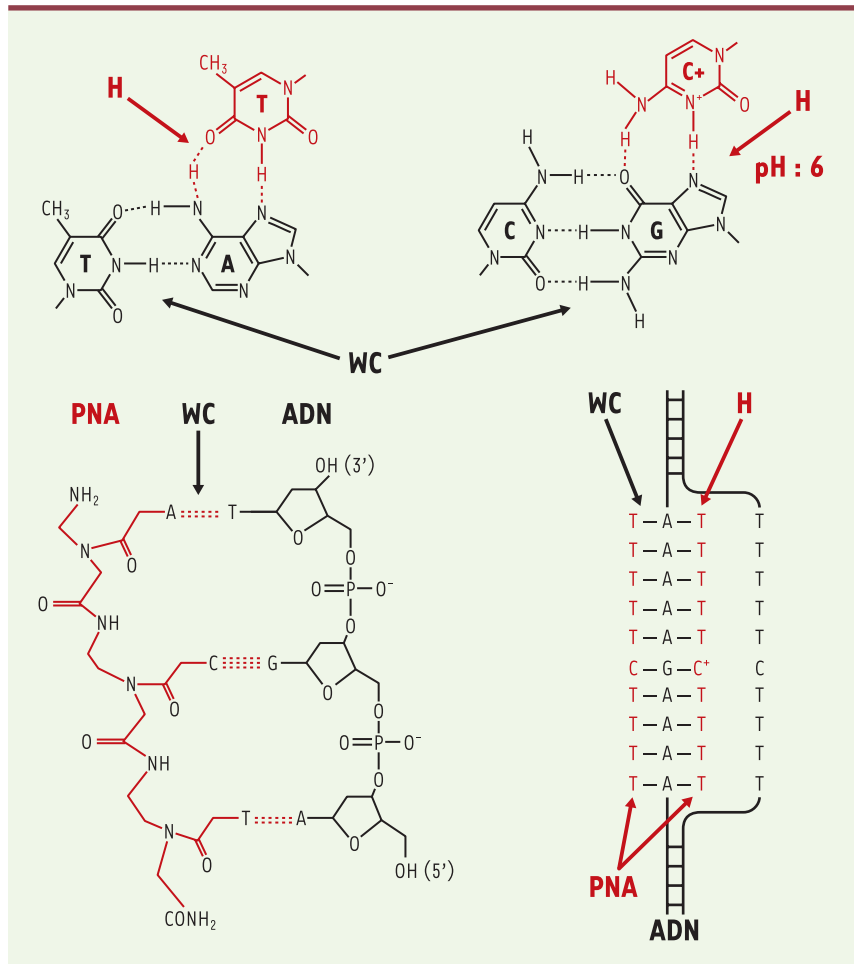
Figure 1. Structure des complexes PNA-ADN.

Le PNA est une molécule synthétique dans laquelle le squelette sucre-phosphate de l'ADN a été remplacé par un squelette polyamide composé d'unités aminoéthylglycine sur lesquelles les nucléobases ont été attachées par une liaison méthyle carbonyle. L'hybridation du PNA aux acides nucléiques obéit aux règles classiques de l'appariement des bases : l'adénine est reconnue par la thymine et la guanine par la cytosine. Les liaisons hydrogène de type Watson-Crick sont impliquées dans la formation du duplex. Les bases pyrimidiques du PNA peuvent former des liaisons hydrogène de type Hoogsteen avec les bases puriques de l'ADN. Le PNA forme un complexe PNA-ADN-PNA avec le brin polypurique et induit le déplacement de l'autre brin de l'ADN. L'un des PNA du *triplex* forme des liaisons Watson-Crick (WC) avec l'ADN, l'autre des liaisons Hoogsteen (H).

ment stables avec l'ADN et l'ARN. Les PNA ont une très grande affinité pour les ARN et peuvent se fixer sur des ARN messagers très fortement structurés [2]. Cette forte affinité s'accompagne aussi d'une très grande sélectivité puisqu'une courte séquence de PNA dirigée contre le messenger de l'oncogène *Ha-ras* inhibe la traduction de ce dernier, alors que l'ex-

Muséum National
d'Histoire naturelle,
Laboratoire de Biophysique,
Inserm U.565/CNRS
UMR 5153, 43, rue Cuvier,
75231 Paris Cedex 05,
France.
tula@mnhm.fr

pression du messenger sauvage n'est que très faiblement affectée [3]. N'étant pas reconnus par les protéases ni par les nucléases, les PNA sont très stables dans les milieux biologiques. Ces propriétés des PNA sont déjà amplement exploitées pour moduler l'expression des gènes *in vitro* et pourraient être ainsi utilisées dans le domaine de la pharmacothérapie anticancéreuse ou antimicrobienne. Ainsi, *in vitro*, l'ajout à des cellules immortalisées de PNA complé-



de carcinome de prostate et ont permis d'inhiber sélectivement l'expression de l'oncogène *myc* [14]. Des données récentes montrent que chez la souris, parmi les oligonucléotides de même séquence, mais de compositions chimiques différentes, administrés par voie intrapéritonéale, l'activité antisens la plus forte, dans les différents tissus testés, a été induite par les PNA conjugués à quatre lysines [15].

Le coût élevé de la synthèse des PNA va probablement diminuer si les travaux futurs confirment l'intérêt de l'utilisation des PNA *in vivo*. ♦

One decade later, what future for PNA ?

LIAISON HYDROGÈNE DE TYPE HOOGSTEEEN

La liaison hydrogène intervient naturellement lors des appariements de type Watson-Crick des bases entre elles. Néanmoins, il existe sur les bases d'autres groupements qui peuvent aussi être impliqués dans les liaisons hydrogène et donc participer à d'autres appariements impliqués dans les liaisons hydrogène et donc participer à d'autres appariements. L'appariement *triplex* fait intervenir des liaisons de type Hoogsteen. Cela permet entre autres la formation de triplets de base où une base purique (A, G) est appariée par des liaisons de type Watson-Crick avec une base pyrimidique (T, C) et par des liaisons de type Hoogsteen avec une troisième base (Figure 1).

RÉFÉRENCES

- Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O. Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide. *Science* 1991 ; 254 : 1497-500.
- Dias N, Sénamaud-Beaufort C, Le Forestier E, Auvin C, Hélène C, Saison-Behmoaras TE. RNA Hairpin invasion and ribosome elongation arrest by mixed base PNA oligomer. *J Mol Biol* 2002 ; 320 : 489-501.
- Dias N, Dheur S, Nielsen PE, et al. Antisense PNA tridecamers targeted to the coding region of Ha-ras mRNA arrest polypeptide chain elongation. *J Mol Biol* 1999 ; 294 : 403-16.
- Herbert B, Pitts AE, Baker SI, et al. Inhibition of human telomerase in immortal human cells leads to progressive telomere shortening and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 14276-81.
- Koppelhus U, Zachar V, Nielsen PE, Liu J, Eugen-Olsen J, Ebbesen P. Efficient *in vitro* inhibition of HIV-1 *gag* reverse transcription by peptide nucleic acid (PNA) at minimal ratios of PNA/RNA. *Nucleic Acids Res* 1997 ; 25 : 2167-73.
- Good L, Nielsen PE. Inhibition of translation and bacterial growth by peptide nucleic acid targeted to ribosomal RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 2073-6.
- Wang G, Xu X, Pace DA, et al. Peptide nucleic acid (PNA) binding-mediated induction of human γ -globin gene expression. *Nucleic Acids Res* 1999 ; 27 : 2806-13.
- Faruqi AF, Egholm M, Glazer PM. Peptide nucleic acid-targeted mutagenesis of a chromosomal gene in mouse cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 1398-403.
- Rogers FA, Vasquez KM, Egholm M, Glazer PM. Site-directed recombination via bifunctional PNA-DNA conjugates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 16695-700.
- Tyler BM, Jansen K, McCormick DJ, et al. Peptide nucleic acids targeted to the neurotensin receptor and administered i.p cross the blood-brain barrier and specifically reduce gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 7053-8.
- Cutrona G, Carpaneto EM, Ulivi M, et al. Effects in live cells of a *c-myc* anti-gene PNA linked to a nuclear localisation signal. *Nat Biotechnol* 2000 ; 18 : 300-3.
- Koppelhus U, Awasthi SK, Zachar V, Holst HU, Ebbesen P, Nielsen PE. Cell-dependent differential cellular uptake of PNA, peptides, and PNA-peptide conjugates. *Antisense Nucleic Acids Drug Dev* 2002 ; 12 : 51-3.
- Mologni L, Marchesi E, Nielsen PE, Gambacorti-Passerini C. Inhibition of promyelocytic leukemia (PML)/retinoic acid receptor- α and PML expression in acute promyelocytic leukemia cells by anti-PML peptide nucleic acid. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 5468-73.
- Boffa LC, Scarfi S, Mariani MR, et al. Dihydrotestosterone as selective cellular/nuclear localisation vector for anti-gene peptide nucleic acid in prostatic carcinoma cells. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 2258-62.
- Sazani P, Gemignani F, Kang SH, et al. Systemically delivered antisense oligomers upregulate gene expression in mouse tissues. *Nat Biotechnol* 2002 ; 20 : 1228-33.