

Chémobiologie des ADN G-Quadruplex : de la conception de l'outil chimique jusqu'à l'immunofluorescence sur cellules.

Jérome Dejeu,⁴ Dennis Gomez,³ Natale Scaramozzino,^{2*} Eric Defrancq^{1*}

1 Département de Chimie Moléculaire, CNRS UMR5250, Université Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

2 Laboratoire Interdisciplinaire de Physique, CNRS UMR 5588, Université Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

3 Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale (IPBS), CNRS UMR 5089, Université Toulouse III, Toulouse, France

4 Université Marie et Louis Pasteur, SUPMICROTECH, CNRS, institut FEMTO-ST, F-25000 Besançon, France

* eric.defrancq@univ-grenoble-alpes.fr, natale.scaramozzino@univ-grenoble-alpes.fr

Résumé

Depuis plus de 20 ans, l'existence de structures plus élaborées d'acides nucléiques et leur pertinence biologique ont été démontrées. Parmi celles-ci, on trouve notamment des structures tétramériques telles que les G-quadruplexes (G4) formés avec des acides nucléiques riche en guanines suite à l'association, via des liaisons hydrogènes de type Hoogsteen, de tétrades de guanines et leur empilement. Ces motifs G4 possèdent également des bases non-appariées reliant les différentes guanines des tétrades et forment ainsi des boucles.

Pour étudier *in vitro* et *in vivo* ces ADN G4, il existe un certain nombre d'outils parmi lesquels on peut dénombrer les petites molécules (organiques ou inorganiques) et les anticorps. Toutefois, une caractéristique majeure des G-quadruplexes est leur nature polymorphique. En fonction de la concentration du milieu en cations, de la longueur et de la séquence, l'ADN G4 peut adopter différentes conformations dans lesquelles les brins sont parallèles ou antiparallèles, avec la présence de différents types de boucles (latérale, en diagonale ou en interne) et de longueur variable. Ce polymorphisme structural représente un sérieux inconvénient pour les études en biologie.

Dans ce contexte, nous avons développé des mimes d'ADN G-quadruplex contraints en une topologie unique (Fig. 1).¹ Grâce à ces constructions moléculaires, nous avons pu sélectionner par phage-display des anticorps hautement sélectif de la topologie antiparallèle de l'ADN G-quadruplex télomérique.² Ces anticorps ont ensuite été utilisé en imagerie cellulaire et nous avons pu par immunofluorescence détecter les séquences ADN G4 dans les cellules.³ Suite à un projet de valorisation du CNRS, ces anticorps hautement spécifiques seront prochainement commercialisés par la société [Idylle](#).



Keywords: ADN G-quadruplex, phage-display, imagerie cellulaire, anticorps

1. R. Bonnet, T. Lavergne, B. Gennaro, N. Spinelli, E. Defrancq, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 4850-4853. <https://doi.org/10.1039/c4cc09744k>.

2. Defrancq, E. & Scaramozzino, N. Antibodies directed against the G-quadruplex portion of telomeres. Patent FR2400468 and PCT/FR2025/050039.

3. Antibody targeting anti-parallel topologies of human telomeric G-quadruplex DNA. In préparation.