



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.

Connaître le virus de l'intérieur

Tout traitement contre le VIH peut engendrer des résistances aux antiviraux. Le virus mute et peut ainsi échapper à ses agresseurs. Il est alors utile de multiplier les approches thérapeutiques nouvelles susceptibles de limiter les résistances vis-à-vis des traitements existants.

Parmi celles-ci, on élabore depuis quelques années un nouveau type de médicament capable de s'attaquer aux protéines qui enveloppent le génome du VIH. Il s'agit de la capsid, structure qui entoure et protège les gènes viraux.

Pour que le virus se multiplie, la capsid doit être préservée. C'est pourquoi, tout médicament s'attaquant à elle affaiblit considérablement le virus. Parmi les molécules identifiées comme remplissant cette fonction, on connaît deux candidats potentiels¹ susceptibles de perturber les liaisons régissant l'assemblage de la capsid virale. Pourtant leurs mécanismes d'action restaient jusqu'à peu connus, car la structure de la capsid elle-même résistait aux investigations des chercheurs².

Où en est notre connaissance de la structure de la capsid virale ?

Le VIH est constitué d'une particule sphérique délimitée par une membrane à laquelle sont intégrées des protéines d'enveloppes (**Figure 1a**). A l'intérieur des virus infectieux, se trouve un compartiment de forme conique (**Figure 1b**). Cette structure qui renferme le génome, la capsid, est formée par environ 250 composés de forme hexagonale, associés comme à la surface d'un ballon de football. La forme générale de l'ensemble n'est toutefois pas sphérique mais conique (**Figure 1c**).

La structure de cette capsid se présente comme une mosaïque. En effet, chaque facette ou hexagone constituant la capsid virale est formée d'un hexamère qui se présente comme « une fleur sans bouton » contenant 6 protéines de capsid (CA), « ses pétales » (**Figure 1d**). Enfin chaque protéine est constituée de 2 domaines, les domaines C-terminal (CTD) et N-terminal (NTD) reliés entre eux par une boucle flexible (**Figure 1e**).

¹ Les molécules **CAP-1** et **CA-I**.

² Cette recherche mobilise les chercheurs comme en atteste la mise en place récente du consortium international HIV-ACE. Le projet **HIV-ACE** pour *Anti-Capsid assembly and Envelope incorporation* (Anti assemblage de Capsid et incorporation d'Enveloppe) lancé en avril 2008 sous l'égide de la Communauté européenne, s'est donné pour tâche de développer des molécules antivirales innovantes pour les mener au stade précoce de Candidat Médicament avec des profils d'activité antivirale et de toxicité déjà bien caractérisés.

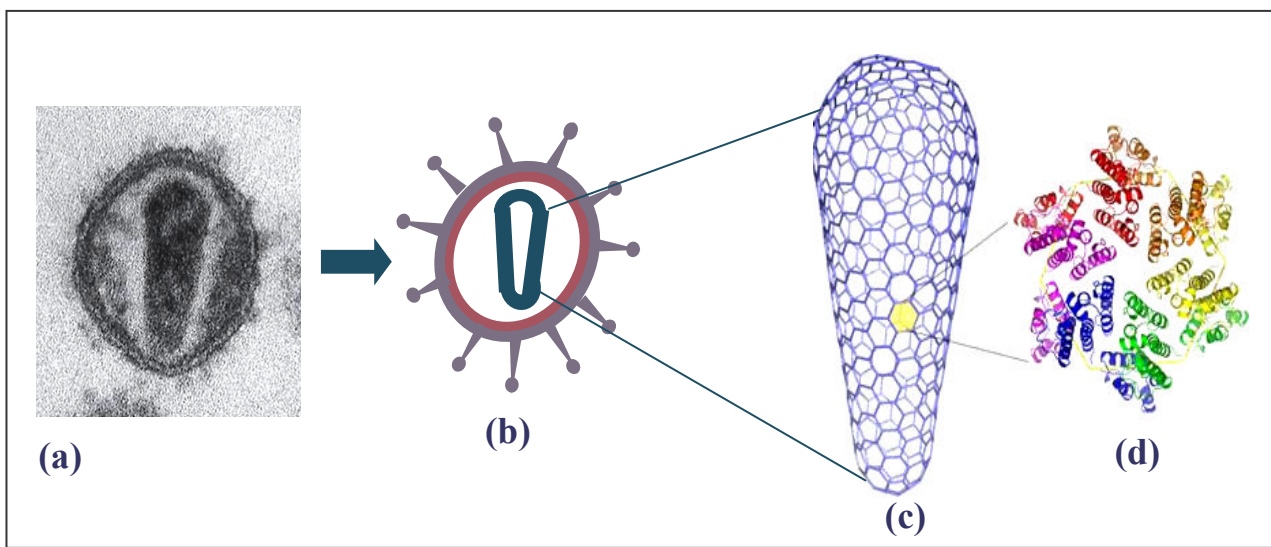


Figure 1 : La structure d'un Virus mature de l'Immunodéficience Humaine, de la particule entière à ses constituants moléculaires.

(a) Le virus observé au microscope électronique.

(b) Ce même virus schématisé.

(c) Le cœur du virus ou capsid, structure abritant le génome viral.

(d) Constituants moléculaires formant l'un des motifs élémentaires du cœur conique viral (la capsid).

Les interactions liant ces hexamères entre eux sont une cible potentielle pour une molécule antivirale qui agirait en empêchant ces assemblages. Le virus ne pourrait plus alors être actif. La microscopie électronique a permis dans un premier temps de visualiser les hexagones. D'autres techniques³, ont mis en évidence il y a près de dix ans les deux domaines de la protéine CA, NTD et CTD.

Pourtant le détail des interactions nécessaires à la formation des hexagones est resté longtemps inconnu. En effet, comprendre ces interactions nécessite de connaître l'agencement entre les sous-domaines de la molécule. Or si on a découvert facilement la structure des deux sous-domaines rigides, la présence du domaine flexible intermédiaire a rendu son observation plus difficile.

Pornillos et ses collègues travaillent depuis plusieurs années déjà sur la structure de la capsid virale⁴. Ces chercheurs publient aujourd'hui un travail complémentaire⁵ permettant de lever le voile sur ces dernières questions. Ils ont pour se faire déterminé dans un premier temps, les conditions exactes permettant l'assemblage en deux dimensions de grandes molécules cylindriques constituant le cône de la capsid virale. Ils ont de plus exploité la découverte faite il y a quelques années d'une mutation permettant d'obtenir non plus des cylindres mais des cônes et des sphères.

³ La résonance magnétique nucléaire (RMN) et la cristallographie aux rayons X à faible résolution.

⁴ **Structure of full-length HIV-1 CA: a model for the mature capsid lattice.**

Ganser-Pornillos BK, Cheng A, Yeager M. Cell. 2007 Oct 5;131(1):70-9.

⁵ **X-Ray Structures of the Hexameric Building Block of the HIV Capsid.** Pornillos O, Ganser-Pornillos BK, Kelly BN, Hua Y, Whitby FG, Stout CD, Sundquist WI, Hill CP, Yeager M. Cell. 2009 Jun 10. doi:10.1016/j.cell.2009.04.063

Ainsi, créant des sphères creuses mises sous forme conique à l'aide de moules de carbone, ils ont pu reproduire artificiellement la coque virale et en étudier la structure tridimensionnelle.

Le modèle résultant de ces études permet de caractériser trois types d'interactions (**Figure 2**) mises en jeu pour obtenir une capsidie fonctionnelle :

1) Les interactions entre les hexamères permettant de stabiliser les structures hexagonales sont assurées par des interactions entre domaines CTD.

2) La stabilité des hexamères est assurée, en son centre, par des interactions entre les domaines NTD.

Des interactions entre domaines NTD et CTD de différentes molécules interviennent également pour stabiliser la structure hexamérique.

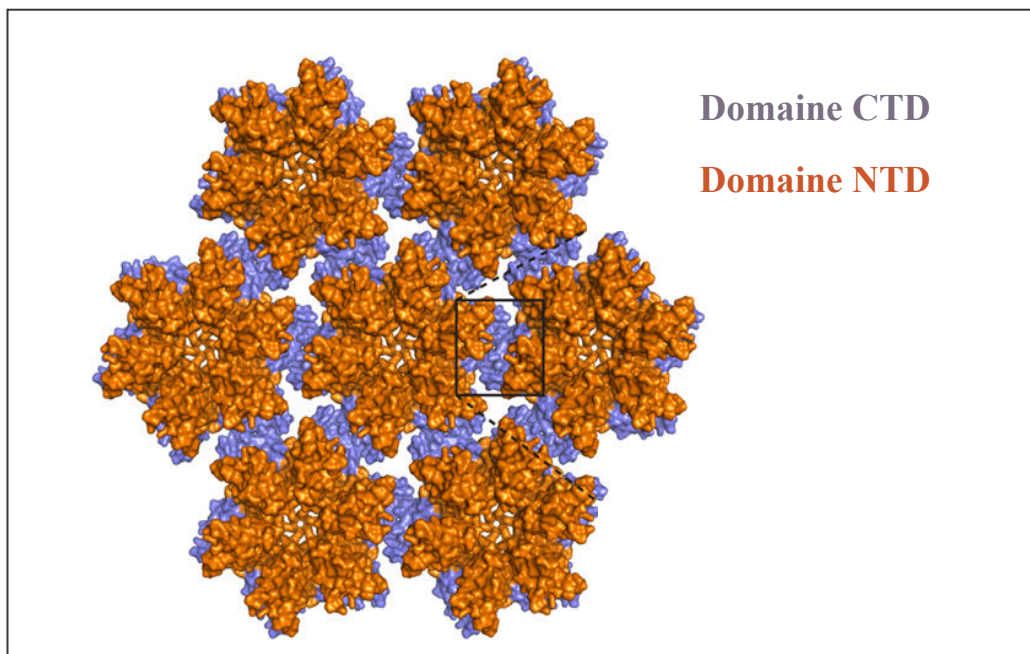


Figure 2 : Les interactions entre les hexamères se font soit entre deux domaines CTD contigus, soit entre deux domaines NTD, soit entre domaines CTD et NTD de molécules adjacentes.

Comment agissent les inhibiteurs connus d'assemblage de la capsidie ?

Dans ces relations, les molécules thérapeutiques CAP-1 se fixeraient à une poche située sur le domaine NTD. Cela entraînerait ainsi des changements de conformation qui empêcheraient l'interaction NTD/CTD.

Les molécules de type CA-I ont une action différente. Ces protéines se fixent au domaine CTD et bloquent directement son interaction avec le domaine NTD.

Ces molécules thérapeutiques agissent donc sur différentes parties de la capsidie (Figure 3) rendant le virus impuissant.

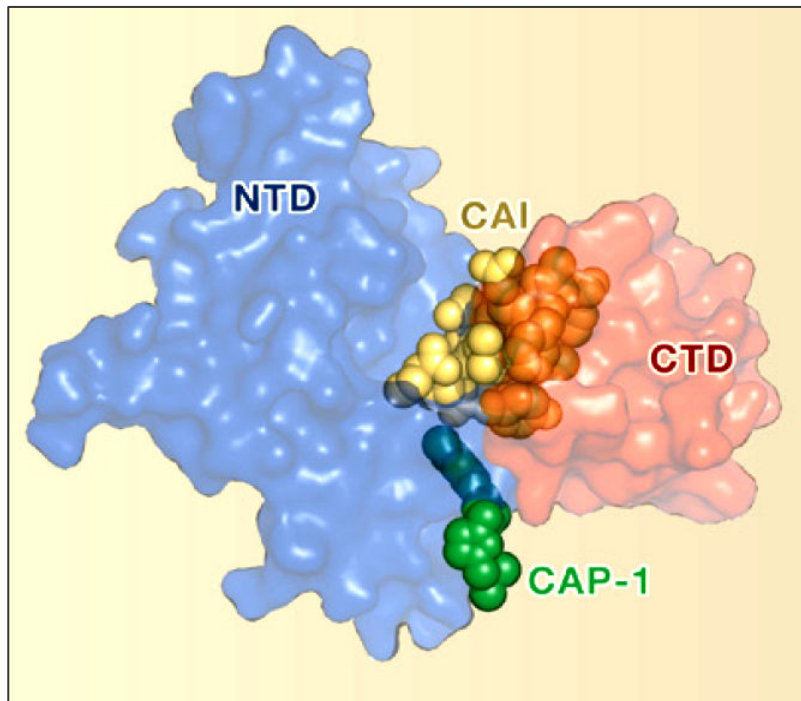


Figure 3 : Site d'action des inhibiteurs d'assemblage de capside CAP-1 et CA-I. Les sites d'action de ces inhibiteurs bien que proches ne sont pas les mêmes :

- CAP-1 perturbe des interactions fortes entre chaînes de la face supérieure de la molécule avec pour conséquence une déstructuration partielle du domaine supérieur (NTD). Il agit aussi indirectement en gênant l'association des domaines CTD et NTD de la molécule.
- CA-I gêne les liaisons entre la face supérieure et la face inférieure des constituants de l'hexamère en s'associant à la face inférieure CTD. Il perturbe également les liaisons CTD-CTD.

Les informations ainsi obtenues sur les différentes liaisons des éléments de la capside, révèlent le rôle important de l'interface intramoléculaire dans la stabilisation de l'édifice. Elles apportent une vue d'ensemble sur les points sensibles de sa structure et devraient donc permettre de développer de nouveaux antiviraux.