



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.

Pourra-t-on réduire la toxicité de certains antiviraux ?

Les inhibiteurs de réplication virale¹ utilisés couramment en thérapie sont efficaces. Mais ces antiviraux sont aussi souvent toxiques, de la simple gêne aux pathologies fortes. Les patients doivent donc fréquemment compter avec des effets secondaires gênants.

Comment expliquer ce double effet ? Il semblerait qu'une enzyme, la polymérase γ , soit fragilisée par certaines molécules antivirales. La découverte de sa structure et de ses différences avec la polymérase du VIH devrait contribuer à résoudre ce problème en permettant l'élaboration de médicaments plus spécifiques.

Les polymérases propres au VIH et à la mitochondrie.

Pour comprendre les raisons de cette toxicité, on doit d'abord rappeler quelques étapes de la réplication virale.

Le VIH pénètre d'abord à l'intérieur de la cellule. Il va ensuite transformer son ARN en ADN pour pouvoir s'intégrer au génome cellulaire et permettre la production de nouveaux virus. Cette transformation de l'ARN en ADN nécessite l'action d'une polymérase véhiculée par le virus : la Reverse Transcriptase (RT). Très tôt, cette enzyme est apparue comme une bonne cible pour bloquer la reproduction du virus et des inhibiteurs ont été développés par les chercheurs.

On comprend donc qu'en s'attaquant à cette enzyme, on peut bloquer la multiplication du virus. Plusieurs médicaments ont été développés dans ce sens, notamment des inhibiteurs nucléosidiques². Cependant, s'ils s'attaquent à la RT, ils touchent aussi la polymérase mitochondriale³ (ou Pol γ), pourtant nécessaire au bon fonctionnement de la cellule.

Bien que distincte de celle du VIH, la polymérase mitochondriale Pol γ présente certaines similarités de structure qui expliquent son dysfonctionnement chez les personnes traitées. La mitochondrie est pourtant nécessaire à la production de l'énergie cellulaire. Dans ces conditions, on comprend que son altération, due entre autres aux drogues anti-VIH, ait des répercussions sur la cellule entière et à terme sur l'organisme⁴.

La polymérase n'intervient pas seulement dans le fonctionnement de la mitochondrie. Le VIH se sert aussi de la sienne. Dans les deux cas, elle permet de produire les molécules d'ADN porteuses de l'information génétique d'un organisme⁵.

¹ En particulier les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ou **NRTIs**.

² Le tenofovir (PMPA) et l'abacavir (CBV).

³ La zalcitabine (ddC), la didanosine (ddI) et la stavudine (d4T).

⁴ Les cellules privées d'énergie ne peuvent plus remplir leurs fonctions biologiques. Différents organes peuvent être touchés : les nerfs, le foie, le pancréas, les muscles, les cellules graisseuses, le rein, etc. Plus grave, cela peut conduire à une acidité du sang.

⁵ Elle peut agir en reproduisant l'ADN à l'identique ou en produisant une molécule d'ADN à partir d'un modèle d'ARN comme c'est le cas pour la polymérase du VIH.

Comment fonctionne la polymérase ?

Rappelons que l'ADN est constitué de deux brins, eux-mêmes formés par un enchaînement de bases A, T, G, C⁶ complémentaires entre elles. L'un des deux brins sert de modèle à la polymérase pour constituer le nouveau brin (**Figure 1**).

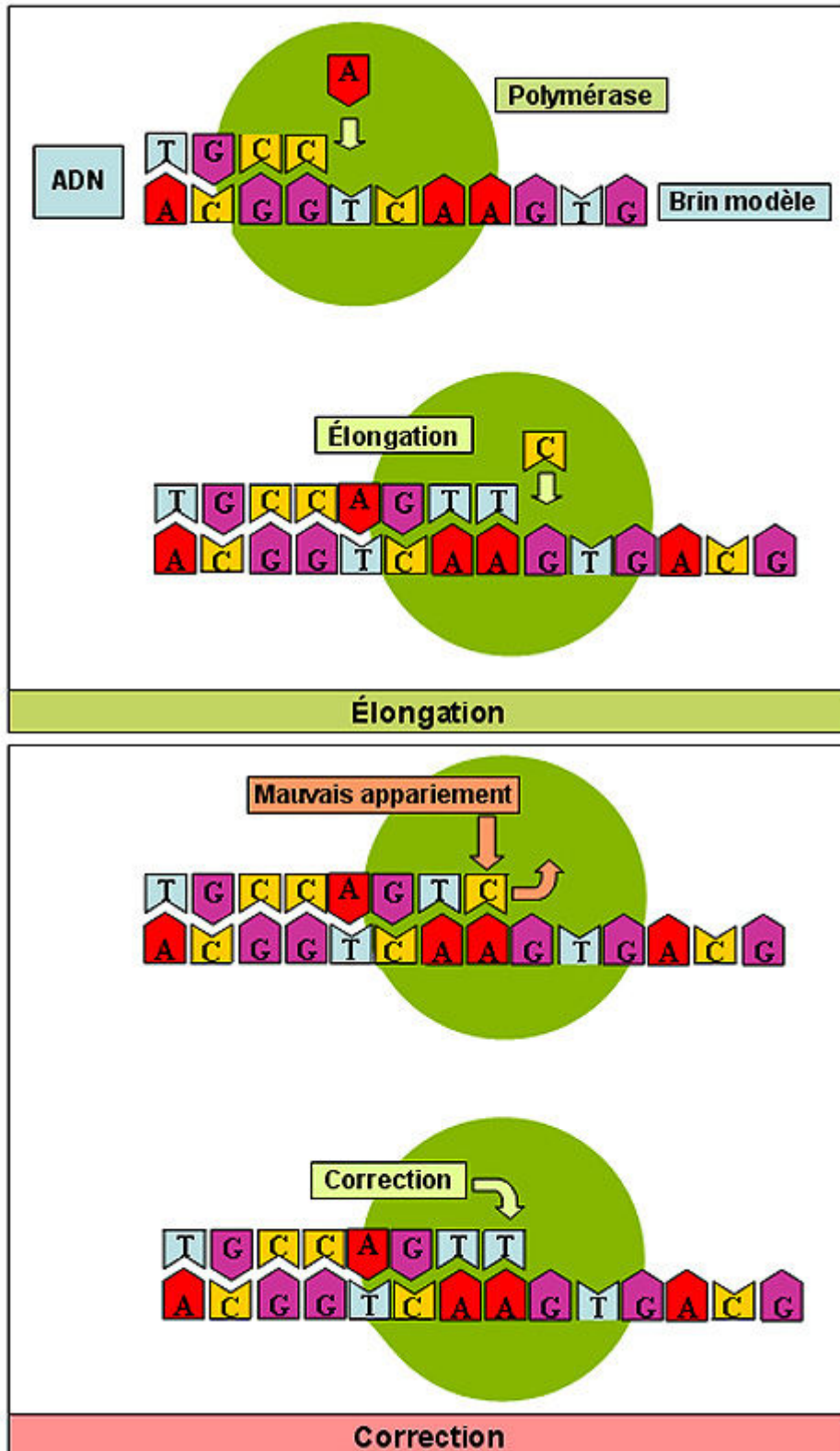


Figure 1 : Rôle de l'ADN polymérase : activités d'élongation et de correction. Le résultat est une nouvelle molécule d'ADN identique à l'ADN initial.

⁶ Associées à un sucre et à un groupement phosphate.

On appelle cela l'élongation. Celle-ci s'appuie sur la complémentarité des bases⁷ pour déterminer la nouvelle base à incorporer dans le brin en formation.

Mais ce n'est pas tout : il peut arriver qu'une base soit introduite par erreur au cours de l'élongation. La polymérase est également capable de corriger ces erreurs en reconnaissant les mauvais appariements. Elle remplace alors la mauvaise base par une bonne.

La polymérase permet donc d'obtenir une nouvelle molécule d'ADN identique à l'ADN modèle.

L'action des inhibiteurs nucléosidiques sur la production d'ADN.

Les inhibiteurs nucléosidiques, présents dans les antiviraux, bloquent l'élongation et l'activité de correction ne remédie pas au problème. On comprend que ces inhibiteurs gênent considérablement l'action des polymérases qui produiront des ADN tronqués.

Du fait de sa sensibilité bien connue aux inhibiteurs nucléosidiques, la polymérase mitochondriale a fait l'objet d'une étude comparative avec ses homologues cellulaires et virales. Des chercheurs ont entrepris une étude⁸ visant à déterminer sa structure. On sait maintenant que l'enzyme est formée de 3 parties. La partie Pol γ A est associée de manière asymétrique à deux Pol γ B (**Figure 2**). Pol γ A porte les activités d'élongation et de correction de l'enzyme. L'unité Pol γ B la plus éloignée de Pol γ A, lui est pourtant associée et ce lien semble important puisque des observations ont établi l'existence de pathologies s'il est absent⁹. Cette liaison met en jeu un petit domaine (**AID**) de Pol γ A et remplit une autre fonction : sa processivité, c'est-à-dire ce par quoi elle reste attachée à l'ADN qu'elle est en train de modifier. On notera l'existence d'un second domaine (**IP**) nécessaire aussi à la processivité.

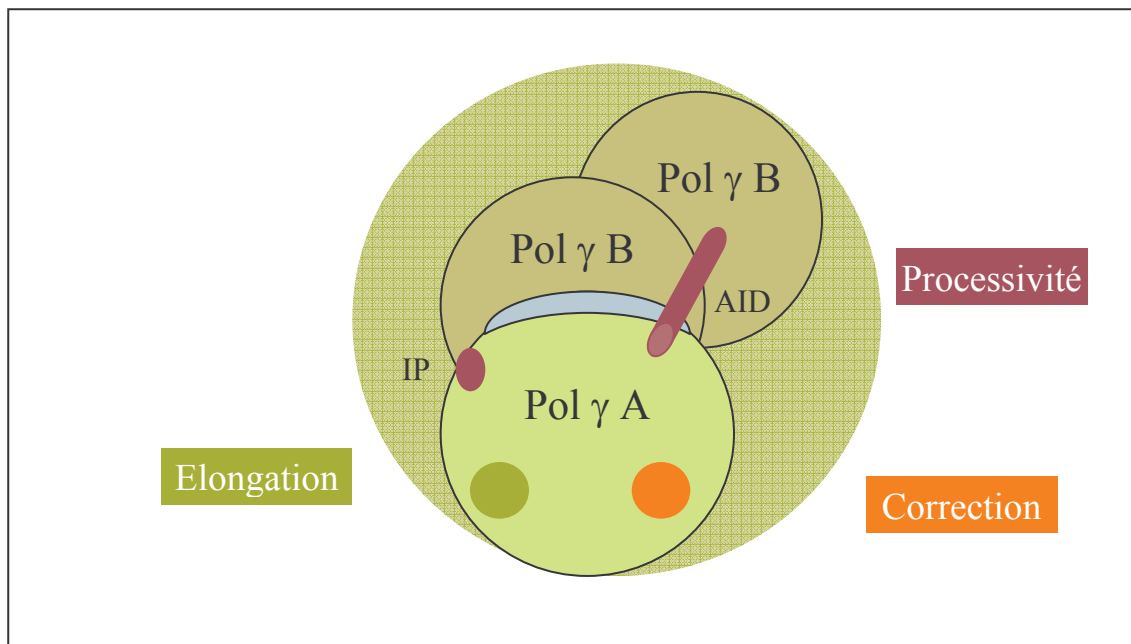


Figure 2: Organisation des régions et domaines fonctionnels de la polymérase γ mitochondriale.

⁷ Les bases C peuvent s'associer par complémentarité aux bases G. Les bases A s'associent aux bases T.

⁸ **Structural Insight into Processive Human Mitochondrial DNA Synthesis and Disease-Related Polymerase Mutations.** Young-Sam Lee, W. Dexter Kennedy, and Y. Whitney Yin. *Cell* 139, 312–324, 16 Oct. 2009.

⁹ Hypotonie néonatale, déficience hépatique.

Qu'est ce qui différencie radicalement la polymérase mitochondriale de la polymérase du VIH ?

Une exploration plus détaillée de différentes polymérases suggère un changement de conformation de celles-ci après liaison de l'ADN pour aller d'une forme ouverte vers une forme fermée. Ceci permet aux régions fonctionnelles de la protéine de se trouver au plus près de l'ADN. Cependant, alors que les domaines actifs de la protéine se trouvent positionnés à la perpendiculaire de l'ADN pour la polymérase virale¹⁰, ils se placent parallèlement à lui après ce changement de conformation de pol γ (**Figure 3**).

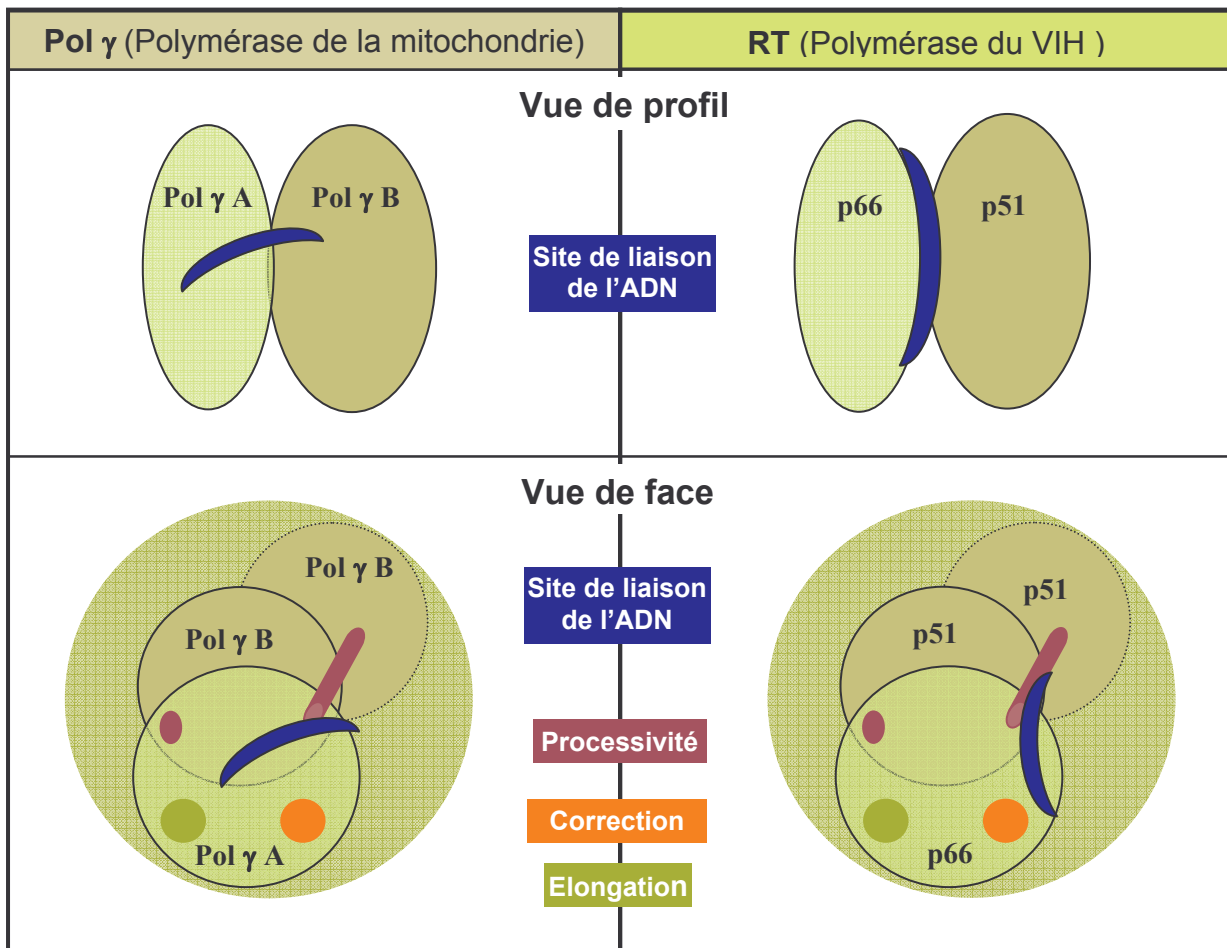


Figure 3: Comparaison de l'emplacement du site actif (conformation ouverte) pour Pol γ et RT. Ce site actif réunit les domaines permettant les fonctions d'élévation, de correction et de processivité de l'enzyme qui se retrouvent en contact avec l'ADN (conformation fermée). P51 et p66 sont les différentes parties ou sous-unités de la RT du VIH.

De plus, on découvre aujourd'hui que les acides aminés présents au niveau du site actif de chacune de ces enzymes sont de même nature mais que leur arrangement spatial diffère légèrement dans sa structure¹¹. Ceci modifie considérablement le site d'accès pour les bases à incorporer dans l'ADN en formation¹².

¹⁰ De même que pour toutes les polymérases connues.

¹¹ En hélice dans cette zone pour Pol γ , en feuillet β pour la RT.

¹² Un acide aminé en particulier, une tyrosine, apparaît essentiel dans la reconnaissance (RT) ou non (Pol γ) de la base qui doit être incorporée. C'est l'angle qu'il forme avec le sucre associé à la base qui indiquera à l'enzyme si cette dernière

Cette différence majeure de conformation du site actif expliquerait le comportement particulier de pol γ face aux inhibiteurs nucléosidiques. Ils sont introduits sans discernement dans le site actif de Pol γ tandis que la RT est capable de reconnaître une petite différence présente au niveau de la base, et de la rejeter de son site actif. L'antiviral agit donc presque de la même façon sur les deux polymérases, virale et mitochondriale.

La toxicité de certains antiviraux.

En agissant parallèlement sur les deux polymérases, certains antiviraux causent malheureusement des dégâts dans les mitochondries. La découverte de la structure de Pol γ permet aujourd'hui de mieux connaître cette enzyme. Sa sensibilité à certains anti-VIH explique en effet la toxicité de certains médicaments. Mais l'établissement de la structure de pol γ devrait contribuer à résoudre ce problème en permettant l'élaboration de médicaments plus spécifiques et donc moins toxiques.