



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.

La structure du VIH immature

La production de nouveaux virus se fait par étapes. Ce n'est qu'après des remaniements internes que le virus nouvellement produit par une cellule infectée acquiert à son tour le pouvoir d'infecter une nouvelle cellule. Ces modifications s'accompagnent d'une restructuration interne complète. Mais à quoi ressemble la structure initiale?

On sait déjà à quoi ressemble un virus mature, c'est-à-dire infectieux¹. Sa structure préalable est proche à ceci près que le corps central du virus est une coque non pas conique mais sphérique.

D'où viennent les nouveaux virus ?

Après l'infection², la machinerie cellulaire est détournée pour produire non plus des constituants cellulaires mais des constituants viraux. Ainsi, le génome viral est reproduit en grand nombre, de même que les protéines utiles au virus. Parmi celles-ci, on trouve la protéine GAG qui va jouer un rôle essentiel dans l'empaquetage des nouveaux virus, en couvrant leur matériel génétique (**Figure 1**).

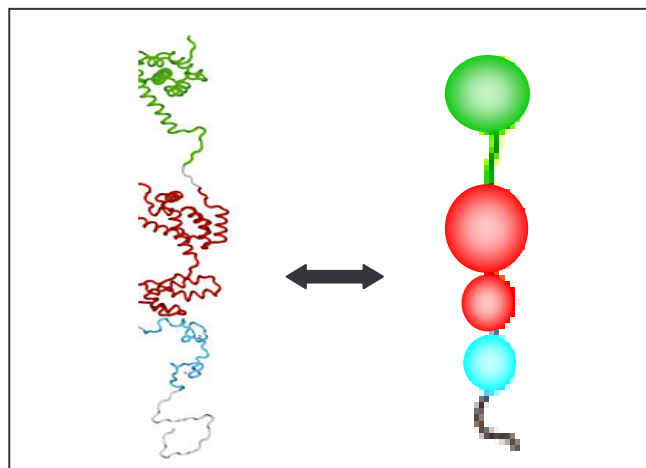


Figure 1 : Schéma représentant la protéine Gag utile à l'empaquetage viral. Ses domaines (MA, CA, NC, P6) donneront des sous produits protéiques après coupure par la protéase virale.

A ce stade, de nombreuses protéines Gag s'ordonnent sur une partie de la membrane cellulaire³ (**Figure 2(1)**). La membrane se trouve également associée à des protéines d'enveloppe du virus⁴, qui lui permettront

¹ *Lettre Sidablog n°19* (16-30 juin 2009)

² Les **lymphocytes T CD4** et les **macrophages** essentiellement.

³ C'est là que va se faire ce que l'on appelle le bourgeonnement viral (par analogie avec une éclosion végétale).

d'infecter de nouvelles cellules. Enfin, le génome viral s'associe à ces éléments, par l'intermédiaire du domaine NC de la protéine GAG (voir **Figure 1**). La région de la membrane où sont regroupés tous ces éléments se referme sur elle-même comme une bulle de savon (**Figure 2(2)**) qui est libérée dans le milieu (**Figure 2(3)**).

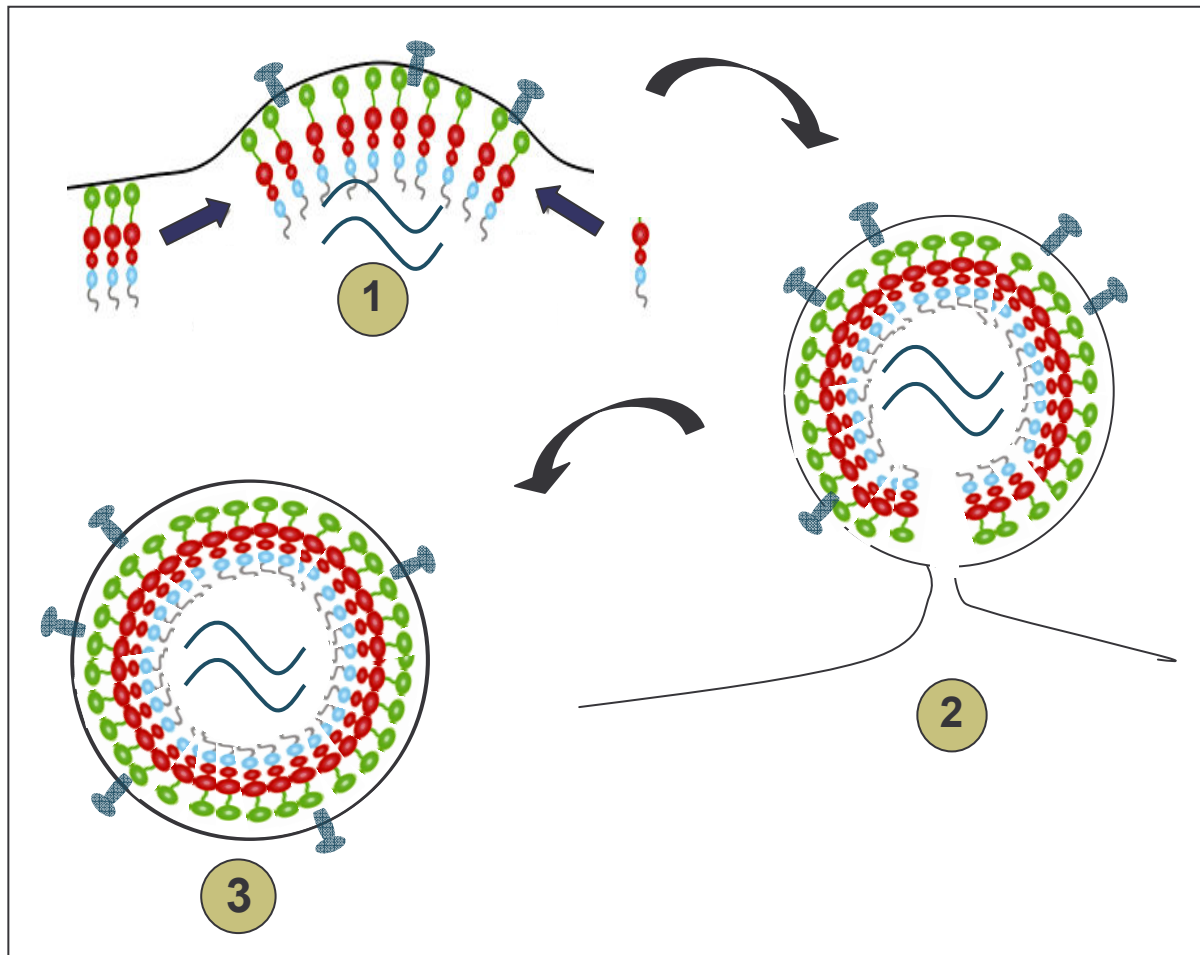


Figure 2: Empaquetage viral et rôle de la protéine GAG (le génome viral est représenté en noir au centre du virus, les protéines d'enveloppe du virus en gris à sa périphérie).

- 1) Des protéines GAG (représentées avec leurs sous domaines (voir Figure 1) s'agencent sous la membrane cellulaire (représentée en noir).
- 2) La membrane cellulaire se replie sur elle-même et forme une bulle ronde.
- 3) Cette bulle ou particule virale se sépare de la cellule

Le résultat de cette opération est un nouveau virus⁵. A ce stade, il est qualifié d'immature car il n'est pas encore virulent. Il reviendra à la protéase virale de faire mûrir le virus.

⁴ Ces glycoprotéines d'enveloppe (Env) associées en trimères, sont elles même formées des sous-unités de surface (SU) et transmembranaires (TM). Ces protéines seront utiles au virus pour entrer dans une nouvelle cellule cible, lors d'un prochain cycle d'infection.

⁵ Pour plus d'information sur l'ensemble de ces étapes, vous pouvez consulter la revue : **The Cell Biology of HIV-1 virion genesis**. Paul D. Bieniasz. Cell Host & Microbe 5, june 18, 2009.

La structure du virus immature reste très mal connue

Parmi la multitude des publications sur le VIH, très peu se rapportent à sa structure. De plus, les rares équipes travaillant sur ce sujet, se sont concentrées sur la forme infectieuse du virus. Ce ne sont que des progrès techniques très récents⁶ et la détermination d'un petit nombre de chercheurs⁷, qui ont permis de développer des connaissances sur les particules virales natives immatures.

Une structure sphérique

La structure du corps central d'un virus mature a une forme conique constituée de facettes regroupant elles-mêmes chacune six protéines de capsid¹ (protéine CA, voir **Figure 3(2)**). La structure de la particule immature est globalement la même à ceci près que le corps central du virus est une coque non pas conique mais sphérique, et que les domaines CA appartenant à la protéine GAG sont disposés en couronne plutôt qu'en pétales (voir **Figure 3(1)**).

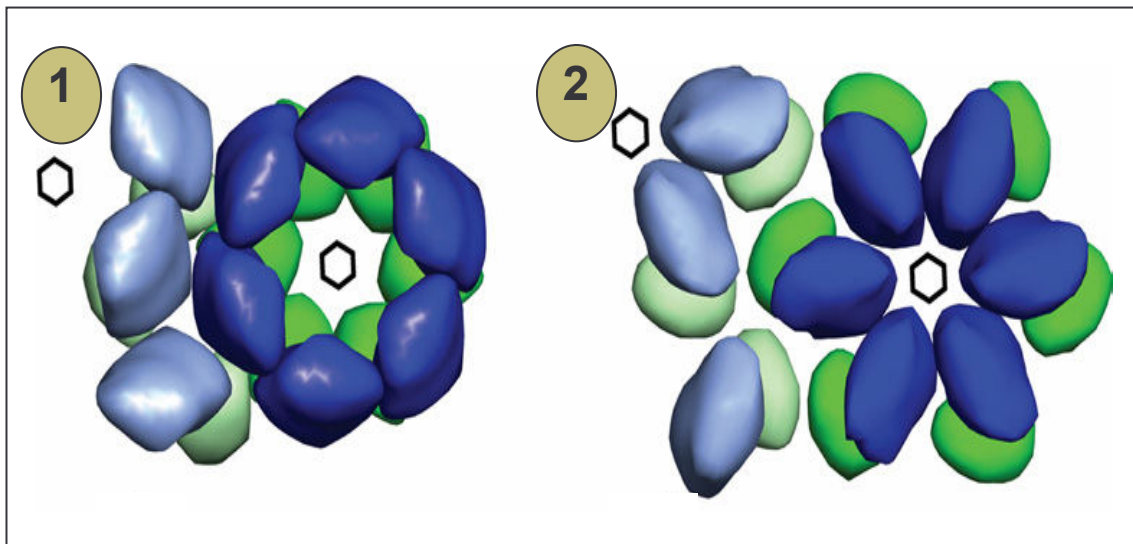


Figure 3: Unité de structure formant une facette constituée de six protéines (sous domaine CA avant clivage, CA après clivage) du cœur du virus.

- 1- Arrangement de l'hexamère dans un virus immature.
- 2- Arrangement de l'hexamère dans un virus mature.

La protéase lors de la maturation permet par la suite à la protéine CA de se repositionner dans la structure.

De plus, les travaux de Kräusslich et de son équipe révèlent qu'au sortir de la cellule, 60% de la surface interne de la particule virale est dépourvue de protéine GAG. Il en résulte une structure quasi- sphérique. Ces irrégularités participeraient à la courbure de la structure.

⁶ Sa manipulation est confinée dans certaines pièces parfaitement hermétiques ce qui limite également les techniques d'investigations utilisables pour son étude.

⁷ **Structure assembly of immature HIV.** Briggs JA, Riches JD, Glass B, Bartonova V, Zanetti G, Kräusslich HG. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jun 22.

Ces résultats sont importants car ils constituent un nouveau stade dans la compréhension du phénomène de maturation. En particulier, il était couramment admis que les protéines GAG s'associaient entre elles régulièrement et se trouvaient partout présentes sous la surface virale. On sait aujourd'hui que ce n'est pas le cas, mais surtout que ces manques de protéine GAG participent directement à la rondeur de sa structure. Ces espaces sans protéine pourraient également permettre, en augmentant la souplesse de la structure, les réarrangements moléculaires consécutifs de GAG par la protéase nécessaire à la maturation virale.

Intérêt thérapeutique

D'un point de vue thérapeutique, si les inhibiteurs de protéase sont couramment employés pour empêcher la maturation virale, et si des inhibiteurs d'assemblage du corps central du virus⁸ sont en train de voir le jour, aucune drogue ne cible à ce jour spécifiquement le bourgeonnement. Une meilleure connaissance de la structure virale à chacune des étapes de son cycle et en particulier lors de sa sortie cellulaire révéleront de nouveaux points faibles du virus. Ainsi, la découverte d'une structure irrégulière à un stade immature pourrait s'avérer utile pour de nouveaux types d'attaque thérapeutique de la cuirasse virale.

⁸ Etapes ultérieures à l'action de la protéase lors de la maturation virale.