

L'intégrase de VIH - 1: structure, fonction et cible de médicaments anti SIDA

FERMANDJIAN Serge

Département de Biologie et Pharmacologie Structurales, UMR 8113, IGR, 39, rue Camille-Desmoulins, 94800 Villejuif, France; e-mail: sfermand@igr.fr

Résumé

L'intégrase de VIH-1 (288 résidus, 32 kDa) comporte trois domaines: N-terminal (résidus 1-50) abritant un motif HHCC fixant le zinc; C-terminal (résidus 212-288) présentant une structure semblable à celle de Src 3 (SH3) qui se lie fortement mais non spécifiquement à l'ADN; central ou "cœur" catalytique (CC, résidus 50-212) dont la structure tertiaire est formée de 5 feuillets β et de 6 hélices α ($\alpha 1$ à $\alpha 6$) et qui porte la triade catalytique D_{64} , D_{116} et E_{152} , (D, D-35, E) caractéristique des polynucléotidyl transférases. Si les études de RX et RMN montrent que les trois domaines pris séparément ou bien couplés en bi-domaines (N_{term} -CC et CC- C_{term}) forment des dimères stables, on ne connaît toujours pas, ni le degré d'oligomérisation fonctionnelle (tétramère? octamère?), ni l'agencement des domaines et ni, à fortiori, le mode de fixation de l'enzyme aux ADN viral et cellulaire. La cause principale est la faible solubilité de l'intégrase recombinante qui la rend peu utilisable dans les études physicochimiques. De plus les résultats sur les complexes ADN-intégrase issus des calculs et de la modélisation sont loin d'être satisfaisants. Notre laboratoire a de ce fait adopté une démarche basée sur l'étude de sous-domaines de l'enzyme et d'oligonucléotides reproduisant l'extrémité du U5 LTR. Un motif hélice-tour-hélice ($\alpha 4$ et $\alpha 5$) inversé (HTHi) a pu ainsi être identifié à la surface de l'intégrase. Ce dernier intervient dans la formation des dimères et tétramères, ainsi que dans la reconnaissance des ADN viral et cellulaire. HTHi constitue une cible et une source d'inhibiteurs de l'intégrase: plusieurs molécules se fixant préférentiellement à HTHi sont en cours d'homologation comme médicaments anti-SIDA; les peptides issus/dérivant des hélices $\alpha 5$ et $\alpha 4$ inhibent l'intégrase, l'un en déstabilisant l'interface de dimérisation $\alpha 5 : \alpha 1' / \alpha 5' : \alpha 1$ et l'autre en bloquant le site de maturation de l'ADN viral. La partie centrale de HTHi est un épitope très réactif, l'intégrase étant fortement inhibée par les anticorps correspondants. Elle est aussi le site de fixation du cofacteur de transcription p75 (LEDGF/p75) qui intervient dans l'emplacement de l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire.