

M/S : médecine sciences



VIH-1: un virus très Vif ! HIV-1, a very *Vif* virus

Olivier Schwartz

Volume 20, numéro 2, février 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/007667ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Schwartz, O. (2004). VIH-1: un virus très Vif ! *M/S : médecine sciences*, 20(2), 139–141.



12. Sharma K, Leonard AE, Lettieri K, Pfaff SL. Genetic and epigenetic mechanisms contribute to motor neuron pathfinding. *Nature* 2000 ; 406 : 515-9.
13. Landmesser LT. The acquisition of motoneuron subtype identity and motor circuit formation. *Int J Dev Neurosci* 2001 ; 19 : 175-82.
14. Dou C, Ye X, Stewart C, Lai E, Li SC. TWH regulates the development of subsets of spinal cord neurons. *Neuron* 1997 ; 18 : 539-51.
15. Lin JH, Saito T, Anderson DJ, Lance-Jones C, Jessell TM, Arber S. Functionally related motor neuron pool and muscle sensory afferent subtypes defined by coordinate ETS gene expression. *Cell* 1998 ; 95 : 393-407.
16. Sockanathan S, Jessell TM. Motor neuron-derived retinoid signaling specifies the subtype identity of spinal motor neurons. *Cell* 1998 ; 94 : 503-14.
17. Livet J, Sigrist M, Stroebel S. ETS gene Pea3 controls the central position and terminal arborization of specific motor neuron pools. *Neuron* 2002 ; 35 : 877-92.
18. Koo SJ, Pfaff SL. Fine-tuning motor neuron properties: signaling from the periphery. *Neuron* 2002 ; 35 : 823-6.
19. Ladle DR, Frank E. The role of the ETS gene PEA3 in the development of motor and sensory neurons. *Physiol Behav* 2002 ; 77 : 571-6.
20. Haase G, Dessaud E, Garces A, et al. GDNF acts through PEA3 to regulate cell body positioning and muscle innervation of specific motor neuron pools. *Neuron* 2002 ; 35 : 893-905.
21. Helmbacher F, Dessaud E, Arber S, deLapeyriere O, Henderson CE, Klein R, Maina F. Met signaling is required for recruitment of motor neurons to PEA3-positive motor pools. *Neuron* 2003 ; 39 : 767-77.
22. Jurata LW, Thomas JB, Pfaff SL. Transcriptional mechanisms in the development of motor control. *Curr Opin Neurobiol* 2000 ; 10 : 72-9.
23. Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002 ; 110 : 385-97.

NOUVELLE

VIH-1: un virus très Vif !

Olivier Schwartz

> Le rôle de la protéine Vif (*viral infectivity factor*) du VIH-1 est longtemps resté mystérieux. La récente identification de sa cible cellulaire, la protéine APOBEC3G, éclaire d'un jour nouveau les relations conflictuelles entre le virus et son hôte. APOBEC3G appartient à la famille des cytidine déaminases, enzymes connues jusqu'à présent par leur fonction dans «l'édition» de l'ARN et de l'ADN, et dans l'hypermutation des gènes d'immunoglobulines (→). L'enzyme APOBEC3G «attaque» le virus lors de l'étape de transcription inverse et provoque une hypermutation du matériel génétique viral. Vif neutralise cette ligne

(→) m/s
2000, n° 10,
p. 1142 et
2002, n° 2,
p. 181

de défense antivirale en provoquant la dégradation d'APOBEC3G, permettant ainsi la propagation du virus.

La protéine Vif est présente dans presque tous les lentivirus. Vif est indispensable à la multiplication virale *in vivo* chez l'hôte infecté. Le rôle de cette petite protéine (23 kDa pour le VIH) fortement basique, est longtemps resté mal compris. En culture cellulaire, on distingue deux types de cellules : les cellules dites restrictives (lymphocytes et macrophages primaires, par exemple) dans lesquelles le virus VIH dépourvu du gène *vif* (HIVΔvif) est incapable de se répliquer, et les cellules dites permissives

Département de virologie,
Équipe virus et immunité,
Institut Pasteur,
28, rue du Docteur Roux,
75724 Paris Cedex 15,
France.

schwartz@pasteur.fr

(par exemple certaines lignées lymphocytaires tumorales) dans lesquelles le virus VIHΔvif se réplique normalement. Les virions produits en l'absence de Vif dans une cellule restrictive semblent physiquement normaux, mais perdent leur pouvoir infectieux. Le défaut réplcatif est connu depuis longtemps. Il intervient à une étape précoce du cycle : l'efficacité de la transcription inverse est fortement diminuée. On savait aussi que le phénotype «restrictif» était dominant : les cellules restrictives expriment un facteur antiviral, qui est inhibé par Vif. Dans les cellules permissives, Vif n'est pas nécessaire, car le facteur antiviral est absent. Ce facteur cellulaire antiviral a été identifié en 2002 par l'équipe de Michael

Malim, à Londres [1]. Il s'agit d'une protéine, d'abord appelée CEM15, puis APOBEC3G, car appartenant à la famille d'APOBEC1, une enzyme à activité cytidine désaminase, qui «édite» l'ARNm du gène de l'apolipoprotéine B. Les enzymes de cette famille possèdent la capacité de désaminer certains résidus cytidine (C) présents dans l'ARNm ou dans l'ADN, et de les transformer en uridine (U). Outre APOBEC1, la famille comprend la protéine AID (*activation-induced cytidine deaminase*), impliquée dans la production de la diversité des immunoglobulines (→).

(→) m/s
2000, n° 10,
p. 1142

Après l'identification d'APOBEC3G, les recherches se sont accélérées, et l'effet antiviral de cette protéine a été caractérisé en quelques mois [2, 4-6]. En l'absence de Vif, l'enzyme est incorporée dans les particules virales. Au cours de l'infection de nouvelles cellules, l'enzyme va éditer le matériel génétique viral. La désamination a lieu lors de la transcription inverse, et la cible de l'enzyme est le premier brin d'ADN (de polarité négative) synthétisé à partir de l'ARN viral. Lors de la copie du deuxième brin d'ADN, les mutations seront donc observées sous la forme complémentaire : guanidine (G) vers adénine (A). Les conséquences pour le virus sont drastiques : environ 1 à 2% de tous les résidus G présents dans l'ADN viral sont transformés en A. Le matériel viral hypermuté subira ensuite deux destinées. Il sera reconnu par les enzymes cellulaires d'excision-réparation de l'ADN, et une partie sera clivée et dégradée, avant même l'intégration dans le génome de la cellule. Une partie des provirus échappe cependant à la dégradation, et, si la transcription inverse est complète, s'intégrera dans l'ADN cellulaire. Le taux très élevé de mutations empêchera alors la synthèse de protéines virales fonctionnelles, et le cycle viral sera arrêté. On peut noter que la présence de génomes hypermutés chez les patients infectés par le VIH était un

phénomène connu [7]. On en comprend mieux maintenant l'origine.

Comment agit la protéine Vif pour neutraliser cette ligne de défense antirétrovirale ? Là aussi, le scénario a été très rapidement dévoilé. Vif empêche l'incorporation d'APOBEC3G dans les virions. En présence de Vif, les niveaux cellulaires d'APOBEC3G sont fortement réduits. Vif se fixe directement à APOBEC3G et entraîne sa dégradation [8, 9]. Les intermédiaires moléculaires ont même été identifiés : un complexe de type *Skp1-cullin-F-box* (SCF) se forme avec Vif [10], APOBEC3G sera alors rapidement ubiquitinyliée et dégradée par le protéasome.

Les conséquences de cette découverte s'étendent bien au-delà du VIH. Les rétrovirus murins, par exemple, sont sensibles en culture cellulaire à l'effet d'APOBEC3G [3-5]. Chez l'homme, des hypermutations G vers A ont été décrites

chez quelques patients infectés par un autre rétrovirus, HTLV-I, ou par le virus de l'hépatite B [7]. APOBEC3G exerce donc certainement un rôle de défense cellulaire contre d'autres virus que le VIH. APOBEC3G n'a pas encore livré tous ses mystères, et de nombreuses questions restent encore à résoudre. Y a-t-il une activation d'APOBEC3G lors de l'infection par le VIH ? Comment, en l'absence de Vif, cette protéine est-elle dirigée vers le virus en formation dans la cellule productrice et reconnaît ensuite l'ADN proviral après l'infection de nouvelles cellules ? Comment se débrouillent les virus ne possédant pas de protéine proche de Vif ? Ces passionnantes questions, et d'autres encore, nous permettront de mieux comprendre la batterie des défenses non immunitaires érigée par la cellule pour se protéger des agressions virales. ♦

HIV-1, a very Vif virus

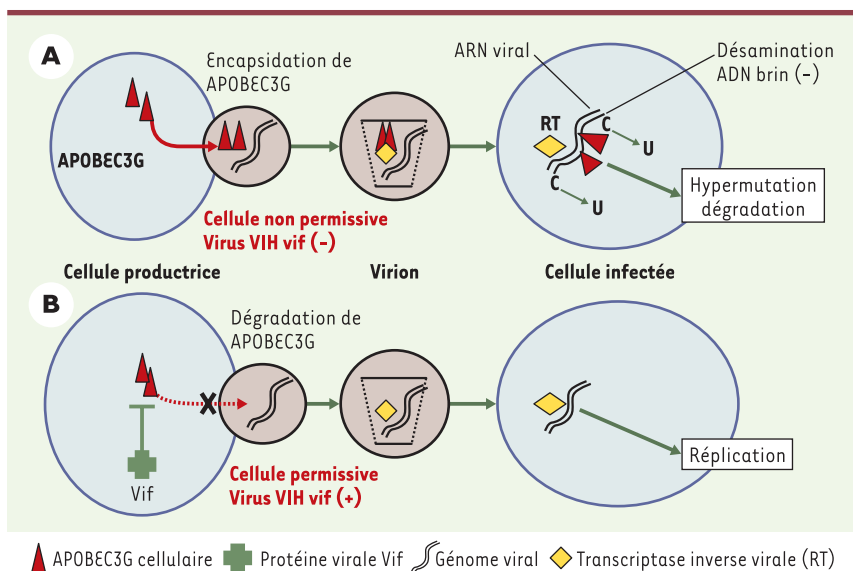


Figure 1. Interactions des protéines Vif et APOBEC3G. **A.** Dans une cellule infectée par un virus VIH dépourvu de la protéine Vif, les nouveaux virions produits encapsident l'enzyme APOBEC3G, ce qui entraîne l'hypermutation du brin d'ADN rétrotranscrit à partir de l'ARN viral lors de l'infection d'une cellule non permissive. **B.** Lorsque les virions contiennent la protéine Vif, APOBEC3G est exclue des nouveaux virions encapsidés, et le génome du virion est donc intact, ce qui conduit à une infection productive et à la réplication du virus dans les nouvelles cellules infectées.



RÉFÉRENCES

1. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002 ; 418 : 646-50.
2. Lecossier D, Bouchonnet F, Clavel F, Hance AJ. Hypermutation of HIV-1 DNA in the absence of the Vif protein. *Science* 2003 ; 300 : 1112.
3. Mariani R, Chen D, Schrofelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell* 2003 ; 114 : 21-31.
4. Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, Trono D. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature* 2003 ; 424 : 99-103.
5. Harris RS, Bishop AM, Sheehy HM, et al. DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 2003 ; 113 : 803-9.
6. Zhang H, Yang B, Pomerantz RJ, Zhang C, Arunachalam SC, Gao L. The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature* 2003 ; 424 : 94-8.
7. Vartanian JP, Sommer P, Wain-Hobson S. Death and the retrovirus. *Trends Mol Med* 2003 ; 9 : 409-13.
8. Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1398-403.
9. Stopak K, de Noronha C, Yonemoto W, Greene WC. HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell* 2003 ; 12 : 591-601.
10. Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P, Yu XF. Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science* 2003 ; 302 : 1056-60.

NOUVELLE

Les mouches gardent la ligne : *slimfast*, le corps gras et le contrôle humoral de la croissance

Julien Colombani, Nathalie Arquier, Pierre Léopold

Institut de signalisation,
Biologie du développement
et cancer, CNRS UMR 6543,
Parc Valrose,
06108 Nice Cedex, France.
leopold@unice.fr

> Tous les organismes vivants croissent. Ils trouvent dans leur environnement des substances nutritives, les ingèrent, se développent et prolifèrent. Mais la qualité nutritive de l'environnement peut changer, obligeant les organismes à percevoir ces variations et à y répondre. Ainsi, les levures règlent leur croissance en fonction de la disponibilité en nutriments dans le milieu extracellulaire, via un module de signalisation remarquablement conservé faisant intervenir la protéine kinase TOR (*target of rapamycin*) [1]. La même kinase TOR est inhibée dans les cellules de mammifères cultivées *in vitro* lorsqu'elles sont transférées dans un milieu ne contenant pas

d'acides aminés, et la synthèse protéique est immédiatement arrêtée [2]. Ces mécanismes de régulation intrinsèques à la cellule sont clairement établis, cependant leur utilisation dans le contexte physiologique de la croissance d'un organisme composé de millions de cellules est encore largement inconnue. Chez les métazoaires, des circuits de régulations humorales, contrôlés par des molécules circulantes comme l'insuline ou les IGF (*insulin-like growth factors*) permettent d'harmoniser le métabolisme et la croissance des différents organes en fonction des conditions nutritionnelles. Nos travaux récents chez la drosophile font le lien entre ces deux modes

de régulation et démontrent que la voie TOR est à l'origine d'un contrôle humoral de la croissance par la nutrition. Chez la drosophile, comme chez la plupart des insectes holométaboles¹, la taille de l'adulte ne varie pas et est déterminée par une période de croissance spectaculaire qui prend place au cours des stades larvaires. De fait, le développement de la larve de drosophile

¹ Se dit des insectes chez qui le passage de l'état larvaire à l'état adulte se fait par l'intermédiaire d'un état nymphal. Les larves et les adultes de ces insectes ont, en général, une morphologie et des modes de vie très différents. Les principaux insectes holométaboles (importants dans la protection des plantes) sont : les lépidoptères (chenille, papillon), les coléoptères (hanneton), les diptères (asticot), les hyménoptères (abeille).