

Un nouveau mécanisme d'action pour le gène rev du virus HIV

Il existe deux protéines, codées par le génome de HIV (virus du SIDA), qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'expression de ce génome : les protéines Tat et Rev. L'une et l'autre sont produites à partir d'une espèce d'ARN messenger engendrée par l'excision d'« introns » correspondant aux gènes *gag* et *pol* et à une grande partie du gène *env*. L'ARN n'ayant subi aucune excision-épissage sert de messenger pour les protéines Gag et Pol alors que celui dont seul le premier « intron » a été excisé sert de messenger pour la protéine d'enveloppe (Env). Alors que Tat est un activateur transcriptionnel agissant sur la séquence TAR du LTR viral

(encore que ce point ait été très discuté, certains auteurs indiquant que l'interaction TAR-Tat augmentait la traduction du messenger, *m/s* n° 5, vol. 2, p. 285), Rev semble inhiber l'excision-épissage du transcrit viral, ce qui aboutit à l'accumulation des protéines structurales que sont Gag, Pol et Env. Cette étape, tardive au cours du cycle viral, est essentielle à l'assemblage des particules virales. Ainsi, l'expression du gène *tat* augmente la synthèse de toutes les protéines virales, y compris elle-même, alors que celle du gène *rev* aboutit à la diminution de la synthèse des protéines régulatrices Tat et Rev et à l'augmentation de celle des protéines structurales.

L'interprétation la plus généralement avancée pour expliquer l'action de Rev était qu'elle inhibait la réaction d'excision-épissage du transcrit viral primitif [1]. Deux laboratoires américains viennent d'infirmier cette donnée [2, 3]. Le mécanisme qui émerge de ces travaux est le suivant : le transcrit n'ayant pas subi l'excision des introns semble stabilisé par la protéine Rev [3], qui augmente également le transport de cette espèce vers le cytoplasme [2, 3]. Le transcrit complet du virus HIV peut subir trois destins : être dégradé, être transporté dans le cytoplasme... ou être intégré dans la structure « splicéosomale » qui constitue la machinerie d'excision des introns et d'épissage des exons (figure 1). La protéine Rev, qui semble reconnaître, directement ou indirectement, une séquence d'ADN située dans la région *env* (élément RRE, *Rev response element*), diminue la dégradation et augmente le transport du transcrit primitif qui n'est ainsi plus disponible pour la machinerie d'excision-épissage, et donc pour la traduction en protéines régulatrices. Reste maintenant à élucider le mécanisme exact de l'action de Rev, une protéine nucléaire (et peut-être même nucléolaire) sur le transport de ce messenger viral vers le cytoplasme.

A. K.

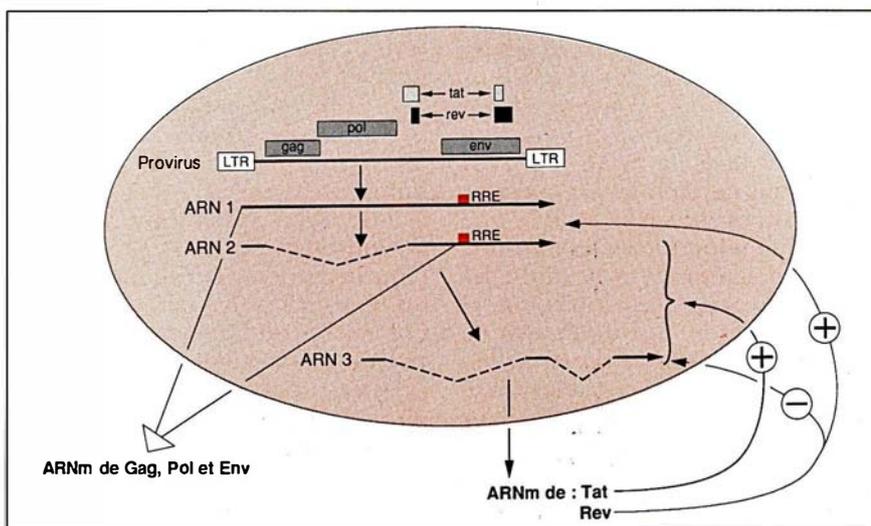


Figure 1. **Autorégulation de l'expression du génome de HIV.** Le provirus intégré avec ses deux LTR (long terminal repeats) est transcrit en un ARN qui, sans excision-épissage, est le messenger des protéines Gag et Pol (ARN 1). L'excision d'un premier « intron » crée l'espèce messagère de la protéine Env (ARN 2). L'excision de deux introns aboutit à l'ARNm des protéines Tat et Rev (ARN 3). Tat augmente la synthèse de toutes les espèces de messenger. Rev agit sur la séquence RRE (Rev response element) des ARN 1 et 2 qu'il stabilise et dont il augmente le transport vers le cytoplasme où ils seront traduits en protéines virales de structure.

- Green MR, Zapp ML. Revving up gene expression. *Nature* 1989 ; 338 : 200-1.
- Malim MH, Hauber J, Le Sy, Maizel JV, Cullen BR. The HIV-1 *rev* trans-activator acts through a structural target sequence to activate nuclear export of unspliced viral mRNA. *Nature* 1989 ; 338 : 254-7.
- Felber BK, Hadzopoulou-Cladaras M, Cladaras C, Copeland T, Pavlakis GN. Rev protein of human immunodeficiency virus type 1 affects the stability and transport of the viral mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 1495-9.