



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.

Comment la protéine Trim5 α pourrait nous protéger du VIH

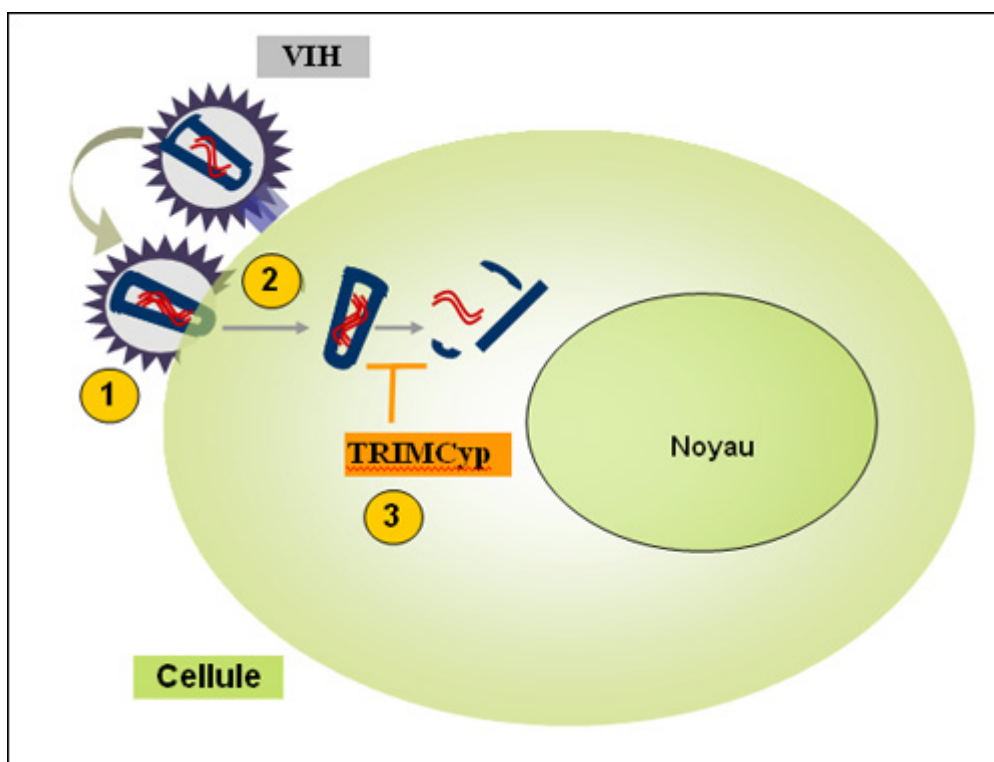
Nous savons depuis plusieurs années déjà que certaines protéines de la famille TRIM sont capables de reconnaître le VIH, de le détruire et de protéger l'organisme. Elles nous défendent en particulier contre les virus proches du VIH que l'on trouve chez les singes.

Pourtant on comprenait mal jusqu'alors ce qui la rend efficace. La découverte récente¹ d'une forme nouvelle de molécule (TRIMCyp) permet de mieux comprendre ces mécanismes.

Rôle antiviral de TRIMCyp

On trouve les protéines TRIM5 α chez tous les primates. Dans cette famille, on observe une variante, TRIMCyp², en particulier chez certains macaques d'Asie (Rhésus macaque).

Cette protéine, comme TRIM5 α , est capable de bloquer des rétrovirus tels que le VIH peu après leur entrée dans la cellule. Le mécanisme d'action n'est que partiellement connu, pourtant, il semble que ces protéines s'attaquent au noyau du virus et le rendent inactif (**voir la Figure 1**).



- 1- Liaison du VIH à ses récepteurs et fusion membranaire
- 2- Le noyau ou capsid portant le génome viral rentre dans la cellule
- 3- TRIMCyp détruit la capsid virale : la réplication est bloquée

Figure 1 : Mécanisme d'action de TRIMCyp sur le VIH

¹ En 2004 chez les singes-hiboux du nouveau monde, puis en 2008 chez des macaques de l'ancien monde.

² C'est une protéine hybride qui est produite par la fusion d'une partie du gène de TRIM5 α avec celui de la cyclophiline A.

Reconnaissance virale

Leurs propriétés antivirales rendent cette famille de molécules extrêmement attrayante pour lutter contre le VIH. Pourtant, il est apparu très vite que les protéines TRIM s'attaquent spécifiquement à certains virus et de manière exclusive. Ainsi, TRIM5 α_{rh} , présent chez les singes Rhésus, est capable de bloquer le VIH-1 mais non VIH-2. Inversement, la forme TRIMCyp de ce singe est capable de bloquer le VIH-2 et non le VIH-1³.

On comprend maintenant mieux ces mécanismes⁴. Les chercheurs ont comparé TRIMCyp du singe Rhésus macaque à la protéine qui serait à son origine⁵. Ils ont déterminé que ces deux formes de TRIMCyp, l'ancienne et la nouvelle, se distinguent au moins en deux endroits. Ils ont également évalué le rôle de ces différences sur la reconnaissance virale. Les résultats de ces études⁶ sur l'affinité et l'efficacité de blocage sont présentés dans la **Figure 2**.

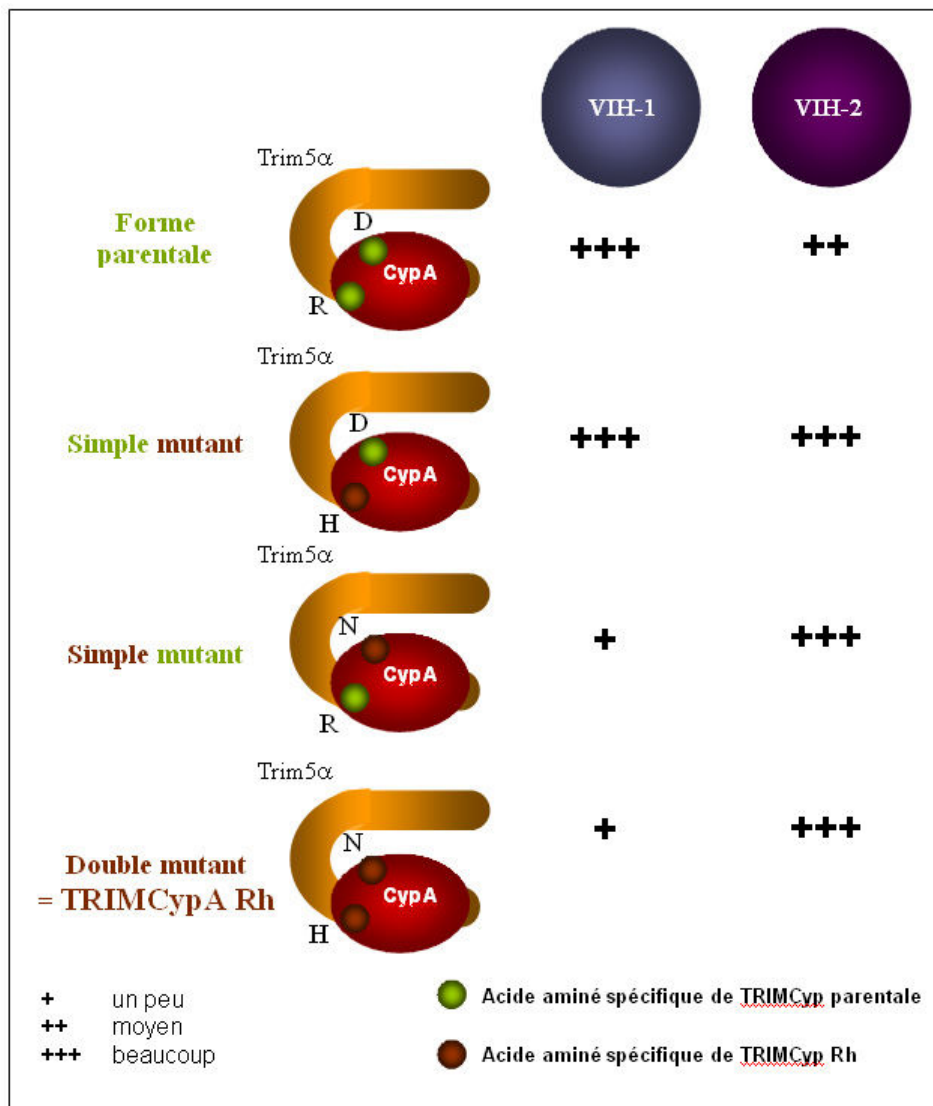


Figure 2 : La reconnaissance de VIH-1 et VIH-2 par TRIMCyp.

³TRIM5 α_{rh} est dominant sur TRIMCyp : le rhésus macaque n'est pas infectable par VIH-1.

⁴ A partir de l'article: Price AJ, Marzetta F, Lammers M, Ylinen LM, Schaller T, Wilson SJ, Towers GJ, James LC. Active site remodeling switches HIV specificity of antiretroviral TRIMCyp. Nat Struct Mol Biol. (20 Sep 2009, Epub ahead of print).

⁵ La protéine TRIMCyp parentale résulte de l'insertion de séquences du gène CypA au niveau du locus du gène TRIM5. C'est la fixation du domaine Cyp avec le VIH qui permet l'inhibition de l'infection. Au cours du temps, deux mutations sont apparues dans la région CypA et ont modifié ses propriétés : la protéine TRIMCyp parentale et celle trouvée aujourd'hui chez le Rhésus macaque n'interagissent pas de la même façon avec VIH-1 et VIH-2.

⁶ Rendues possibles par des avancées techniques récentes qui permettent de multiplier par 10 la sensibilité des instruments et de révéler ainsi des interactions auparavant indétectables.

On voit que la forme parentale reconnaît facilement le VIH-1, et plus difficilement le VIH-2. Dans l'autre forme, présente chez le rhesus macaque, deux mutations⁷ expliquent une meilleure reconnaissance de VIH-2 aux dépens de celle de VIH-1.

Les auteurs observent aussi une bonne corrélation entre la reconnaissance du virus par TRIMCyp et sa capacité à couper la forme reconnue.

Plus précisément la spécificité de la forme parentale repose sur des bases structurales. La capsid de VIH-1 se distingue essentiellement par la présence d'un résidu Alanine en position 88 (**Figure 3**). Et ce résidu apparaît déterminant dans l'interaction entre CypA et la capsid virale (**Figure 4**).

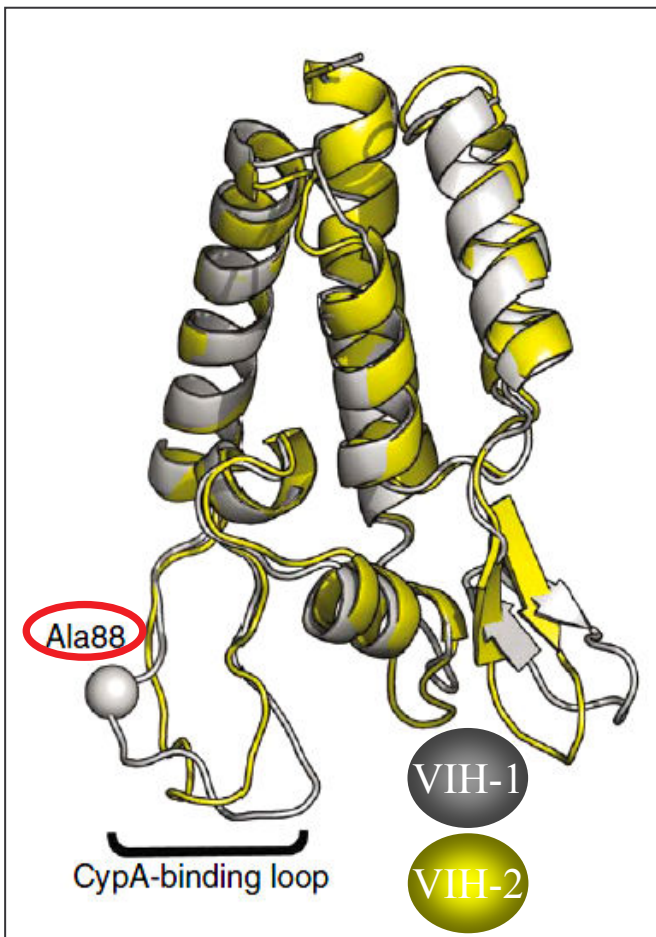


Figure 3 : Différence de structure de l'extrémité N-terminale de la capsid du VIH-1 vs VIH-2.

La différence majeure est l'existence d'un résidu Alanine en position 88 présent dans le VIH-1 et absent dans le VIH-2.

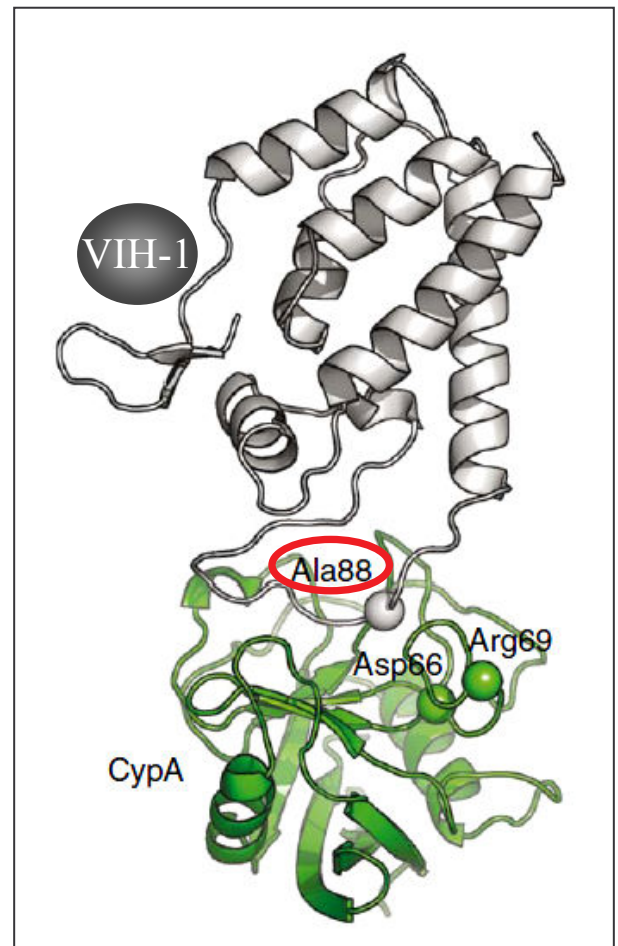


Figure 4: Interaction entre le VIH-1 et CypA.

Le résidu Alanine en position 88 joue un rôle central dans cette interaction.

Sur TRIMCyp du Rhesus macaque, la mutation D (pour aspartate) en position 66 explique la reconnaissance de VIH-1. En effet, le résidu aspartate, lorsqu'il est présent à cette position, consolide une structure en boucle qui permet une interaction physique avec des résidus de la protéine de capsid de VIH-1. Lorsqu'un autre résidu est présent à cet endroit, la boucle est déstructurée et l'interaction n'a pas lieu.

Finalement, des études révèlent que le ciblage par TRIMCyp du VIH-1 et du VIH-2 se fait selon des mécanismes d'action différents. La présence d'une histidine (H) en position 69 facilite sa liaison au VIH-2 (**Figure 2**). Cette mutation permet de reconnaître davantage de souches virales.

⁷ Mutations D66N et R69H : Les acides aminés aspartate et arginine en position 66 et 69 de TRIMCyp parentale ont respectivement été remplacés par asparagine et histidine dans la protéine du singe rhesus macaque.

Hypothèse de la Reine Rouge.

Cette image empruntée au roman de Lewis Carrol⁸ illustre l'adaptation des êtres vivants à leur milieu. Cette stratégie est le gage de leur survie. On comprend ainsi qu'un parasite doit évoluer en fonction des mécanismes de protection apparaissant chez son hôte. Mais il en va de même pour l'organisme infecté : il lui faut développer de nouvelles armes contre les virus. Le "jeu" entre ces deux "partenaires" se poursuit au cours de l'Evolution.

Les protéines TRIM répondent bien à cette théorie : une mutation ponctuelle peut les renforcer considérablement. Des différences infimes entre les protéines TRIMCyp permettent des reconnaissances différentes. Ces fonctions étant désormais comprises, le développement d'approches thérapeutiques utilisant les propriétés antivirales de ces molécules devient envisageable.

⁸ Alice au pays des merveilles