



Le but de SIDABLOG est d'exposer, par des lettres d'informations bimensuelles, les résultats de travaux scientifiques publiés récemment dans les revues internationales les plus importantes.

La téthérine : une arme antivirale ?

Certaines protéines sont naturellement apparues au cours de l'évolution pour aider la cellule à se défendre contre les virus. La téthérine¹ a été identifiée très récemment en tant qu'acteur cellulaire antiviral mais les mécanismes de son action restaient encore inconnus. Ils viennent d'être explorés : ce serait la structure même de la téthérine qui lui permet d'empêcher le bourgeonnement des virus produits.

Comment la téthérine agit-elle?

Au cours de l'infection d'une cellule² par le VIH, le génome viral injecté s'associe au génome cellulaire. Il permet ainsi la production des différents composants qui s'assemblent pour produire de nouveaux virus. Ceux-ci sont alors libérés au cours de ce que l'on appelle le bourgeonnement viral³. La téthérine, une protéine cellulaire, agit après cette dernière étape (**Figure 1**).

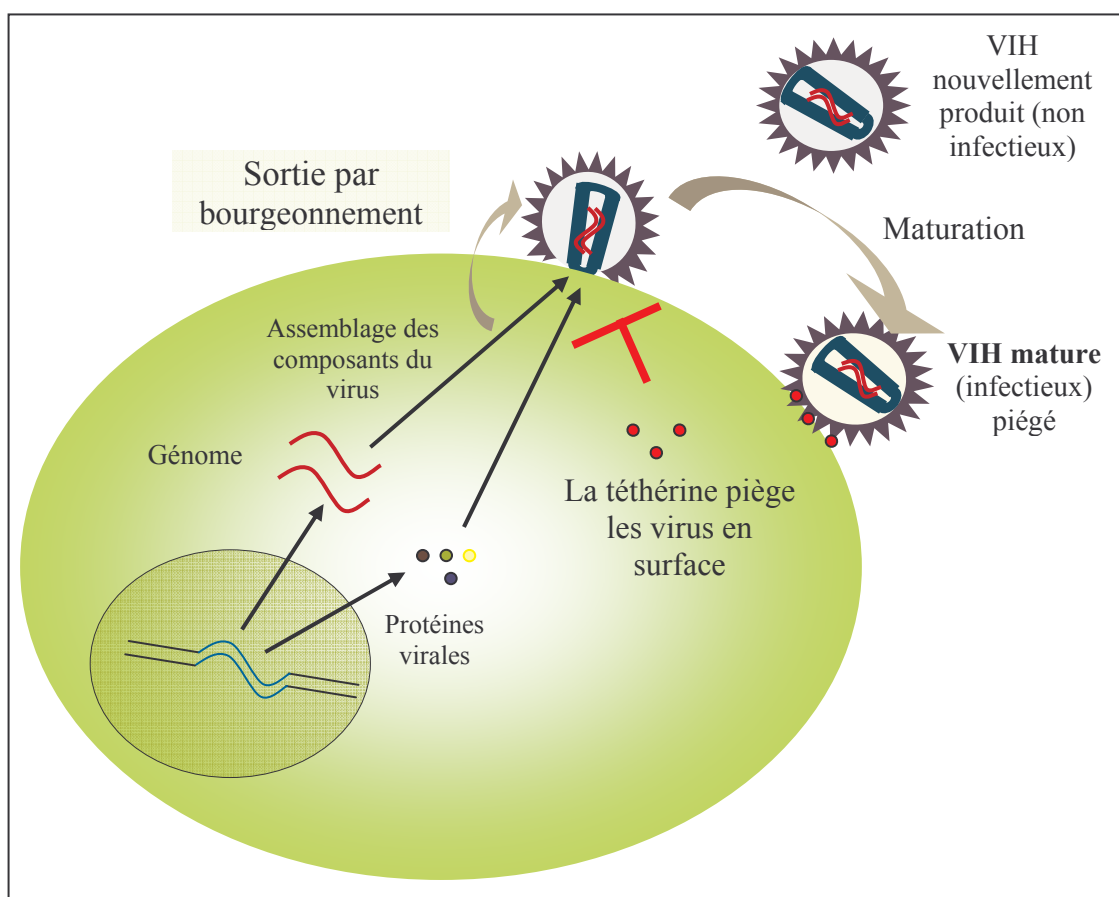


Figure 1 : Une cellule infectée par le VIH produit de nouveaux virus par bourgeonnement. La téthérine n'empêche pas le bourgeonnement mais retient le virus à la surface de la cellule.

¹ Egalement appelée BST-2 et CD317. Voir lettre SIDABLOG n°10.

² Cellules cibles du virus: le Lymphocyte CD4 et le macrophage essentiellement.

³ Ils sont alors complets mais non encore infectieux. Ce n'est que plus tard, par des remaniements de structure, que ces virus deviennent infectieux.

La téthérine est une protéine produite en réponse à certaines infections virales⁴. Sous son action, des virus matures³ se trouvent piégés sur la cellule mais également à l'intérieur. Il semble donc que la protéine agisse en retenant les virus en surface avant qu'ils ne soient détruits. Son action est en revanche bloquée par une protéine virale, la Vpu.

Le rôle capital de la structure de la téthérine.

Cette protéine capable de s'associer aux membranes (**Figure 2**), est constituée de deux parties identiques⁵. Chacune d'elle est recouverte de sucres⁶ sur sa partie externe. Ce domaine est agencé en hélice. L'une de ses extrémités (appelée Cter) se termine dans la membrane et comporte un motif de liaison à celle-ci, le GPI⁷. L'autre extrémité (appelée Nter) traverse la membrane et se trouve dans la cellule.

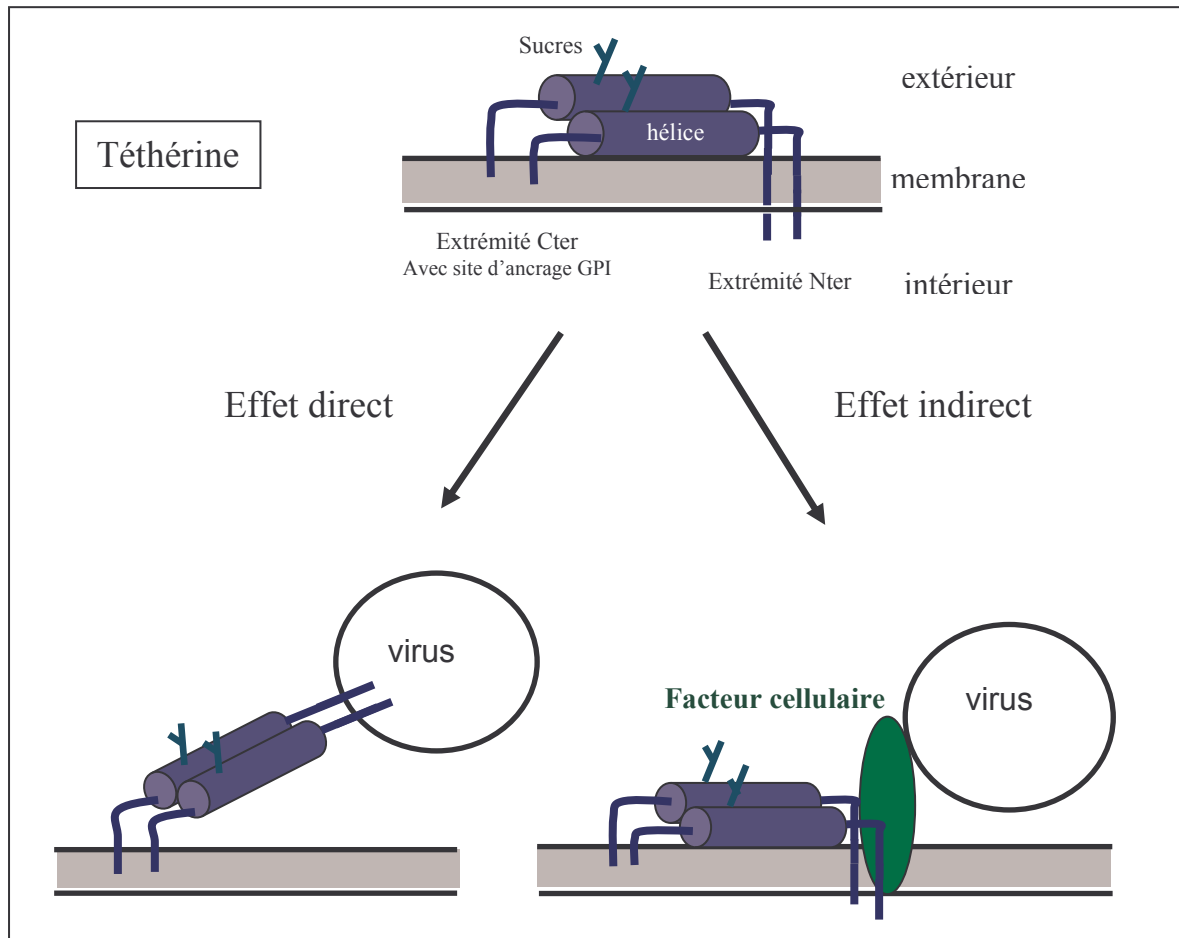


Figure 2 : Structure générale et modes d'action de la téthérine.

Compte tenu de cette structure, on pense aujourd'hui que deux modes d'action sont possibles (**Figure 2**) :

- Rôle direct : cette protéine serait suffisante pour lier le VIH à la surface des cellules. Elle pourrait cependant requérir l'action d'autres composants cellulaires ou viraux.
- Rôle indirect : le rôle de cette protéine serait de recruter un facteur cellulaire capable de se lier au VIH. Elle pourrait ainsi intervenir en temps qu'acteur d'une chaîne de signalisation⁸.

⁴ un interféron (IFN) de type I, voir la revue d'articles bimensuelle : Sidablog n°22.

⁵ couplées par un ensemble de 3 ponts (dits ponts disulfures).

⁶ ce qui est très souvent le cas pour ce type de protéines.

⁷ GPI pour GlycoPhostatidylInositol, ce motif est caractéristique de protéines impliquées dans la signalisation cellulaire.

⁸ En faveur de cette hypothèse, d'autres molécules, telles que CAML, ont démontré le même effet anti-VIH.

Pour trancher entre ces hypothèses, une étude⁹ a été réalisée visant à définir les régions nécessaires et suffisantes à l'activité antivirale de la protéine¹⁰.

Résultats

L'association des deux parties de la protéine paraît nécessaire à son activité antivirale. En effet, la dissociation de ces unités détruit son activité. De la même façon, l'élimination des sucres se trouvant à sa surface l'inhibe¹¹. La structure en hélice paraît elle aussi importante¹². Enfin l'attachement des deux extrémités à la membrane semble aussi essentiel (**Figure 3**).

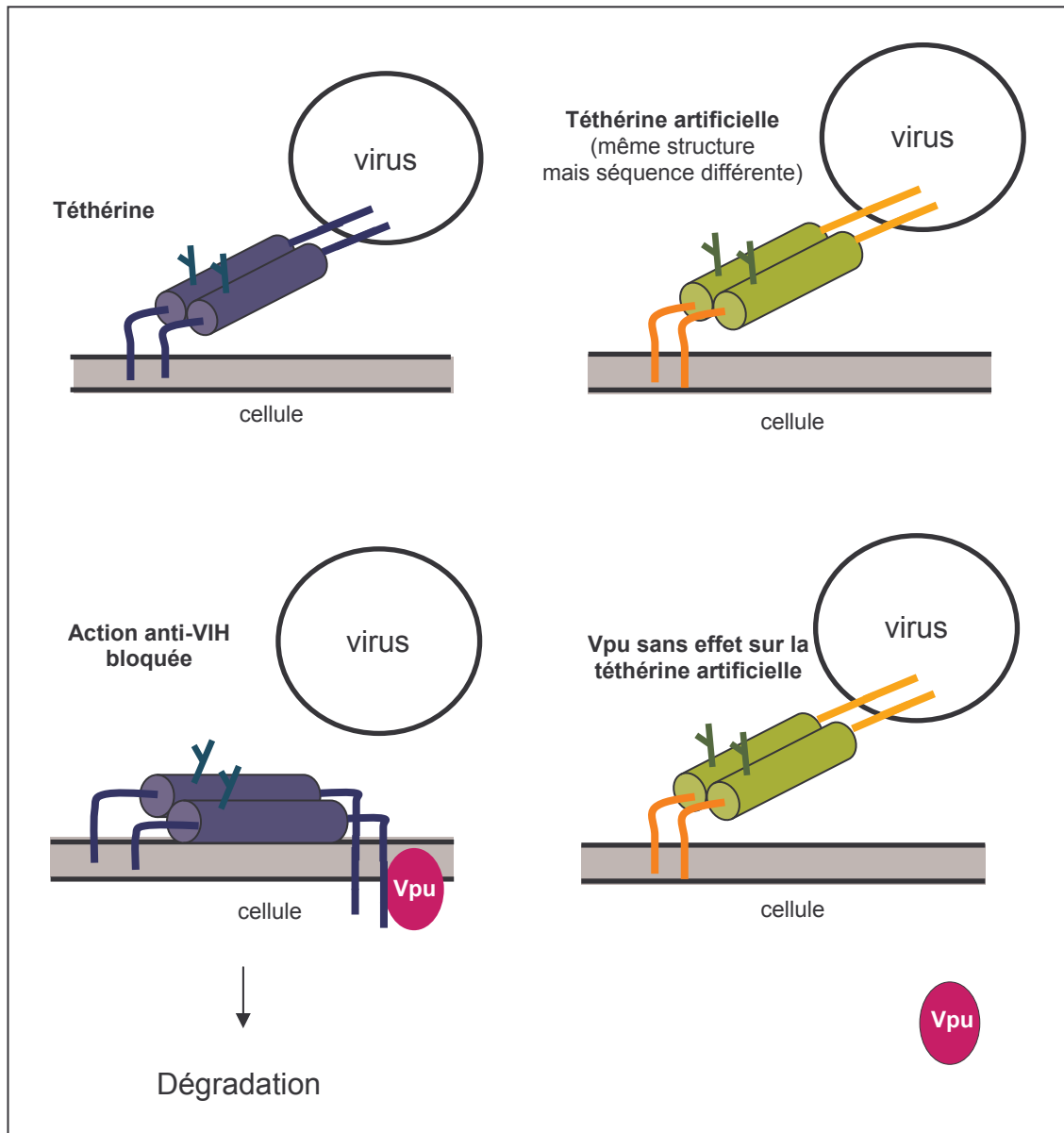


Figure 3 : Téthérine naturelle et téthérine artificielle.

⁹ David Perez-Caballero, Trinity Zang, Alaleh Ebrahimi, Matthew W. McNatt, Devon A. Gregory, Marc C. Johnson, Paul D. Bieniasz. **Tetherin Inhibits HIV-1 Release by Directly Tethering Virions to Cells**. *Cell* 139(3), pp. 499 – 511, 30 Oct. 2009.

¹⁰ On a effectué une analyse par mutations et par délétions, l'idée générale étant de découper la téthérine en morceaux et d'étudier l'effet de chacun de ces fragments sur la rétention du VIH à la surface cellulaire.

¹¹ Cet effet serait dû au rôle des sucres dans la localisation de la protéine à la membrane et dans l'acquisition de sa structure tridimensionnelle plutôt qu'à un rôle direct joué sur la liaison des virus.

¹² D'autres expériences indiquent que la fonction antivirale des hélices va au-delà de la simple dimérisation de la téthérine.

Surtout, une protéine artificielle (l'Art téthérine) formée de tous les domaines qui se sont révélés importants dans l'activité anti-VIH de la téthérine, présente une très bonne activité antivirale. Ce composé a été fabriqué à partir d'autres fragments de protéines sans rapport avec la téthérine mais présentant des domaines similaires. On s'est contenté d'emprunter les parties fonctionnelles pour les assembler comme dans la téthérine. La protéine virale Vpu qui bloque la téthérine n'a pas d'effet sur cette protéine artificielle ¹³ (**Figure 3**).

Ces résultats vont dans le sens d'un modèle fondé sur un rôle direct de la téthérine. En effet, si elle interagissait avec des facteurs cellulaires dans le cadre d'une réaction indirecte, sa séquence serait vraisemblablement importante pour la reconnaissance de ses partenaires cellulaires. Aussi, on a vérifié l'association directe de la téthérine aux virus par microscopie électronique ¹⁴ et par l'étude de mutants¹⁵. La téthérine intégrée à la membrane cellulaire s'associerait au virus au cours de son bourgeonnement. Les deux extrémités de la protéine insérées dans l'une ou l'autre des membranes cellulaires et virales permettent un lien entre ces deux entités qui restent ainsi accrochées l'une à l'autre.

Finalement, cette étude d'une très grande efficacité démontre l'action de la téthérine au stade du bourgeonnement viral. Elle agit directement au niveau des membranes en s'associant à la membrane de la cellule qui deviendra au cours du bourgeonnement celle du virus. Pour le virus, ce mécanisme est plus difficile à empêcher que ne le serait une interaction spécifique entre une protéine cellulaire et l'une des ses protéines qu'il suffirait de faire muter. Le virus utilise donc une protéine spécifique pour la contrer la téthérine : la Vpu.

Qui plus est, l'activité de la téthérine présente la particularité de ne pas être portée par sa séquence mais par sa structure. Ceci rend encore les choses plus difficiles pour le virus. La protéine pourrait muter sans conséquence sur son activité et échapper ainsi à la réponse mise en place par le virus.

Ces résultats jettent un nouveau regard sur l'interaction entre le virus et son hôte en montrant la mise en place d'une activité naturelle antivirale très efficace. De tels mécanismes pourraient inspirer aux chercheurs de nouvelles approches thérapeutiques antivirales très prometteuses.

¹³ Goffinet C, Allespach I, Homann S, Tervo HM, Habermann A, Rupp D, Oberbremer L, Kern C, Tibroni N, Welsch S, Krijnse-Locker J, Banting G, Kräusslich HG, Fackler OT, Keppler OT. **HIV-1 antagonism of CD317 is species specific and involves Vpu-mediated proteasomal degradation of the restriction factor.** Cell Host Microbe. 2009 Mar 19;5(3):285-97.

¹⁴ Interaction directe.

¹⁵ C'est-à-dire capable de s'insérer dans la membrane.