

L'interaction de la cyclophiline A avec la capsidie lentivirale

Une histoire ancienne

Valérie Courgnaud, João I. Mamede

Institut de génétique moléculaire de Montpellier,
UMR 5535 CNRS, 1919, route de Mende,
34293 Montpellier Cedex 5, France ;
Université Montpellier I et II, Montpellier, France.
valerie.courgnaud@igmm.cnrs.fr

Les lentivirus ont plus de 12 millions d'années

De nombreuses espèces animales (primates, félins, bovins, équins et caprins) sont infectées par des lentivirus qui provoquent, la plupart du temps, des infections chroniques. Les exemples qui ont le plus marqué ces trois dernières décennies sont ceux des virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) qui résultent de transmissions zoonotiques à partir de deux réservoirs différents : chimpanzé/gorille et mangabey enfums [1, 11].

Les rétrovirus ont la particularité de pouvoir intégrer leur patrimoine génétique dans le génome des cellules hôtes qu'ils infectent. Au cours de leur coévolution avec leurs hôtes, certains rétrovirus ont pu s'intégrer dans les cellules de la lignée germinale et ainsi être transmis de façon verticale, devenant partie intégrante du génome de l'espèce hôte. Ce processus, appelé « endogénéisation », s'est produit à maintes reprises chez de nombreuses espèces de vertébrés et chez l'homme. Chez ce dernier, on estime, par exemple, que jusqu'à 8 % du génome seraient constitués de séquences rétrovirales, vestiges d'anciennes infections [2, 12].

Jusqu'à encore très récemment, il était communément admis que les lentivirus étaient des virus exclusivement retrouvés sous forme exogène qui, en raison d'un tropisme réduit, n'avaient pas eu l'opportunité de s'intégrer dans les cellules germinales. Ce postulat a pu être réfuté par la découverte de 2 types de lentivirus endogènes présents dans le génome de mammifères : tout d'abord en 2007 chez

le lapin avec RELIK (*rabbit endogenous lentivirus type K*), puis l'année suivante chez les lémuriens avec PSIV (*prosimian immunodeficiency virus*) [3, 4]. Ce nouveau regard sur l'évolution des lentivirus permet de dater cette famille de virus à plus de 12 millions d'années.

Les capsides ancestrales possèdent la capacité d'incorporer la cyclophiline A

Certains lentivirus, dont le VIH-1, ont la caractéristique particulière d'incorporer, lors de l'assemblage de nouveaux virions, la cyclophiline A (CypA) présente dans les cellules hôtes, via l'interaction de cette dernière avec une structure en boucle du domaine aminoterminal (N-ter) de la protéine de la capsidie (CA) [5]. L'inhibition de cette liaison par un inhibiteur compétitif de la CypA, la cyclosporine A, prive les particules VIH-1 d'activité infectieuse dans certains types cellulaires, soulignant l'importance de cette interaction dans les étapes précoces du cycle viral du VIH-1 ; ceci a aussi été montré avec d'autres lentivirus, par exemple ceux du chat (FIV) ou du singe vert d'Afrique (SIVagm) [6].

Les caractéristiques des lentivirus modernes étaient-elles déjà présentes chez les lentivirus ancestraux ? L'interaction CA-CypA est-elle une propriété récente acquise par les lentivirus modernes ?

Dans une étude publiée récemment dans *Cell Host and Microbe*, Goldstone et al. ont voulu explorer cette question par reconstruction des séquences des capsides des 2 lentivirus ancestraux (RELIK et PSIV) [7]. Ces cher-

cheurs ont tout d'abord apporté la preuve, en substituant la capsidie de EIAV (*equine infectious anemia virus*) par celles de RELIK et PSIV, que ces capsides ancestrales étaient, dans ce contexte chimérique, non seulement capables de produire des particules virales infectieuses sur un panel de cellules humaines, félines, canines ou de lagomorphes, mais possédaient également la capacité d'infecter des cellules quiescentes, une caractéristique des lentivirus actuels.

Dans la suite de leur étude, ces équipes ont pu démontrer que, malgré le peu d'homologie de séquence, les structures cristallographiques des domaines N-ter des protéines de capsidie RELIK et PSIV contenaient les mêmes arrangements de structure secondaire que ceux des lentivirus modernes. Cependant, des différences majeures existent au niveau des séquences de la boucle de liaison à la CypA, que ce soit dans leur composition, leur longueur ou leur conformation. Néanmoins, la boucle CypA de la capsidie de RELIK ressemble à celle de la capsidie du VIH-1 et possède également un motif Gly-Pro impliqué dans l'interaction avec la CypA (Figure 1).

Un des points majeurs de ce travail fut d'établir que ces capsides ancestrales possédaient également la capacité d'incorporer la CypA dans les virions. Les auteurs ont pu montrer, en utilisant des virions purifiés à partir de cellules hôtes après transfection, que CA RELIK et CA PSIV pouvaient lier la CypA et probablement l'incorporer via cette interaction. Ce qu'ils ont ensuite vérifié en utilisant la calorimétrie

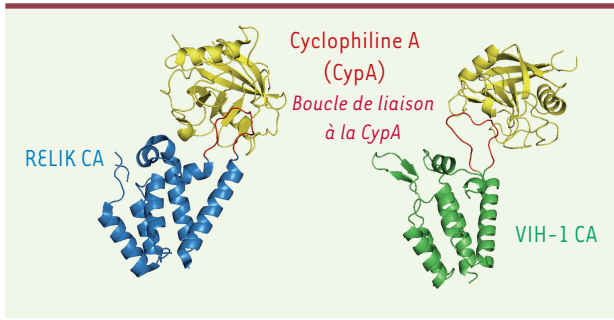


Figure 1. Structure des capsides lentivirales ancestrales et modernes. Représentation en ruban des structures cristallographiques des capsides RELIK (en bleu) et VIH-1 (en vert) interagissant avec la cyclophiline A (en jaune) au niveau de la boucle de liaison riche en proline (en rouge).

isotherme à titration¹, qui a permis de mettre en évidence que ces capsides endogènes pouvaient lier la CypA avec des affinités comparables à celles de la liaison à CypA des capsides de lentivirus « modernes » de primates et de mammifères. Ceci démontre l'adaptabilité de la liaison à la CypA des structures en boucle des capsides.

Mécanismes de résistance aux lentivirus ancestraux via l'interaction capsid-CypA

L'interaction capsid-CypA peut également conférer une activité antivirale à certains facteurs de restriction cellulaires. Les primates, soumis aux infections rétrovirales depuis des millions d'années, ont développé des mécanismes de résistance capables d'interférer avec la réplication virale et d'empêcher l'intégration dans le génome de la cellule hôte. Un de ces facteurs de restriction est la protéine TRIM5 alpha, isolée tout d'abord de cellules du singe rhésus. Cette protéine appartient à la famille TRIM (tripartite motif) qui se caractérise par trois domaines conservés, RING, B-box et coiled-coil et un domaine carboxy-terminal [8]. Cependant, certaines espèces de singe, notamment le singe hibou et le rhésus macaque, expriment une protéine TRIM5 particulière (respec-

tivement om-TRIM-Cyp et rh-TRIMCyp) correspondant à une protéine de fusion entre TRIM5 et CypA [9, 10]. Ces protéines interagissent, par l'intermédiaire de leur domaine CypA, avec la capsid de certains lentivirus et entraînent ainsi le blocage de leur réplication.

Cette transposition de CypA, obtenue de façon indépendante, a probablement fourni un avantage sélectif au cours de l'évolution.

Forts des résultats obtenus précédemment, les auteurs se sont posé la question de savoir si ces capsides pouvaient être ciblées par om-TRIMCyp et rh-TRIMCyp. Les titres infectieux des virus chimériques RELIK-EIAV et PSIV-EIAV étaient réduits d'un facteur 100 dans les cellules exprimant l'un ou l'autre TRIMCyp par rapport aux cellules contrôles. Ces résultats apportaient donc la preuve que les core viraux, formés par ces capsides ancestrales, pouvaient être reconnus par les facteurs de restriction présents aujourd'hui.

L'ensemble de ces études révèle que ces capsides ancestrales possèdent la plupart des fonctionnalités retrouvées chez les lentivirus actuels, y compris la boucle de liaison à la CypA, longtemps associée uniquement au VIH-1. En outre, cette étude prouve que la dépendance à CypA de la cellule hôte semble avoir été un aspect fondamental d'une réplication lentivirale efficace depuis des millions d'années. Cette interaction CA-CypA a été préservée tout au long de l'évolution lentivirale, tout en ayant un coût, puisqu'elle peut être délétère lors de l'émergence de facteurs de restriction de type TRIMCyp. ♦

Conservation of cyclophilin A interaction with the capsid of prehistoric lentiviruses

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Sharp PM, Hahn BH. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010 ; 365 : 2487-94.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001 ; 409 : 860-921.
3. Katzourakis A, Tristem M, Pybus OG, Gifford RJ. Discovery and analysis of the first endogenous lentivirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 6261-5.
4. Gifford RJ, Katzourakis A, Tristem M, et al. A transitional endogenous lentivirus from the genome of a basal primate and implications for lentivirus evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 20362-7.
5. Gamble TR, Vajdos FF, Yoo S, et al. Crystal structure of human cyclophilin A bound to the amino-terminal domain of HIV-1 capsid. *Cell* 1996 ; 87 : 1285-94.
6. Lin TY, Emerman M. Cyclophilin A interacts with diverse lentiviral capsids. *Retrovirology* 2006 ; 3 : 70.
7. Goldstone DC, Yap MW, Robertson LE, et al. Structural and functional analysis of prehistoric lentiviruses uncovers an ancient molecular interface. *Cell Host Microbe* 2010 ; 8 : 248-59.
8. Stremlau M, Owens CM, Perron M, et al. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 2004 ; 427 : 848-53.
9. Nisole S, Lynch C, Stoye JP, Yap MW. A Trim5-cyclophilin A fusion protein found in owl monkey kidney cells can restrict HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 13324-8.
10. Wilson SJ, Webb BL, Yliline LM, et al. Independent evolution of an antiviral TRIMCyp in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3557-62.
11. Peeters M, Chaix ML, Delaporte E. Phylogénie des SIV et des VIH - Mieux comprendre l'origine des VIH. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 621-8.
12. Dupressoir A, Heidmann T. Les syncytines - Des protéines d'enveloppe rétrovirales capturées au profit du développement placentaire. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 163-9.

¹ Principe de la calorimétrie isotherme à titration : une macromolécule située dans la cellule de mesure d'un calorimètre isotherme est progressivement saturée, à température constante, par l'injection d'aliquote d'un ligand à partir d'une seringue ; à chaque ajout de ligand correspond un échange thermique signalant l'interaction macromolécule-ligand, signal proportionnel à la quantité de complexe formé. Les quantités de chaleur mesurées permettent d'obtenir l'isotherme de liaison, et les paramètres de l'interaction qui sont déterminés au moyen de modèles proposés par le logiciel de traitement des résultats (source : CNRS).