

VIH et glycosaminoglycanes

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui cause le SIDA, est à l'origine de plus de 25 millions de décès et de plus de 5 millions de nouveaux cas d'infections chaque année.

L'infection des cellules commence par la fixation de gp120, une glycoprotéine de l'enveloppe virale, sur le récepteur CD4 de la cellule cible (lymphocyte T4). Cette interaction gp120-CD4 est suivie de la fixation du virus à deux co-récepteurs, fixation qui entraîne la fusion de la membrane virale et de la membrane plasmique de la cellule cible et donc l'entrée du virus (on notera au passage l'importance de la fluidité membranaire!).

Figure 1 : mécanismes d'entrée du VIH dans un lymphocyte T4

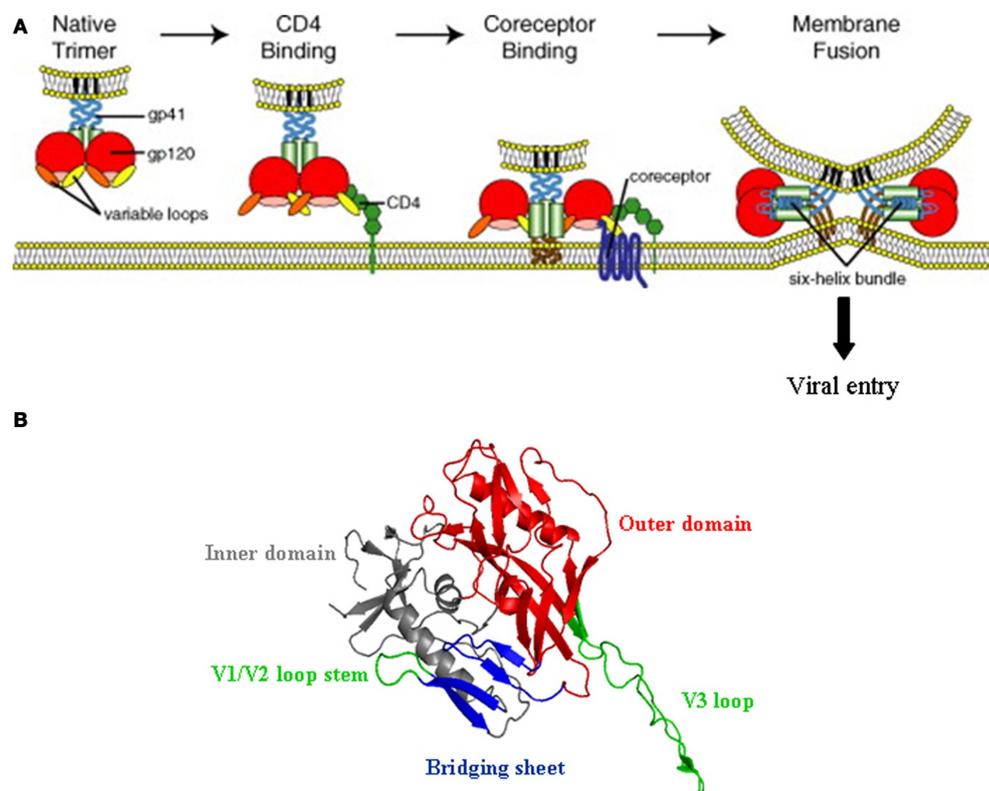


FIGURE 3 | HIV-1 entry mechanism. (A) Schematic representation of the multi-step process of HIV-1 entry; from attachment to CD4 (left) to fusion between the viral and the cell membrane (right). The gp120 trimer, upon binding to CD4 (in green), experiences extensive structural changes that open up the variable loops V1/V2 and V3 (orange and yellow), and concomitantly expose and/or fold the so called CD4 induced bridging sheet that will be recognized by the co-receptor (CCR5 and/or CXCR4). This second interaction

triggers the insertion of the gp41 fusion peptide into the cell membrane and promotes viral entry (Reprinted from Ref. (102), with permission from Elsevier). (B) Three-dimensional structure of gp120 in the CD4-bound conformation (from pdb:2b4c), showing the inner and outer domains, the V1/V2 loop stem, and the four β strands (CD4 induced bridging sheet in blue) that together with the V3 loop (in green) contribute to co-receptor selectivity and interaction.

Des études récentes ont montré que l'interaction gp120-CD4 est facilitée par la fixation préalable du virus sur des GAG comme l'héparane (HS) sulfate (figure 2). En effet, la fixation aux GAG permet de concentrer le virus à proximité de la membrane plasmique de la cellule cible. L'HS favoriserait également le passage de la barrière hémato-encéphalique.

Figure 2 : rôle de l'héparane sulfate dans l'infection par le VIH

A : l'HS concentre les virus à proximité de la membrane plasmique de la cellule cible et augmente la probabilité de rencontre avec son récepteur.

B : l'HS séquestre le virus et peut ainsi le présenter à une cellule cible

C : l'HS favorise le passage du virus entre les cellules d'un épithélium : transcytose.

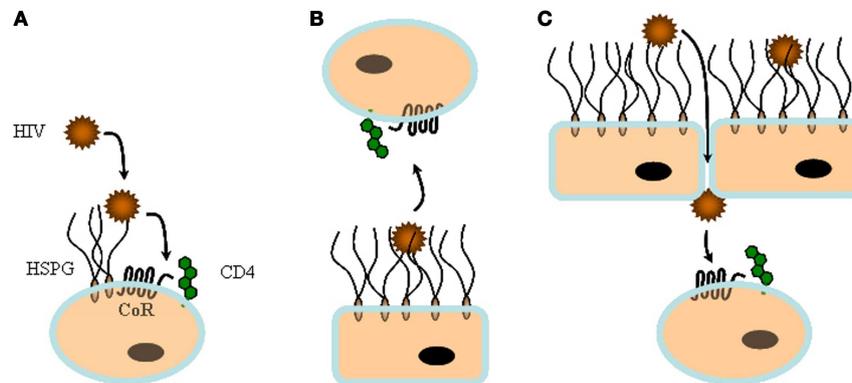
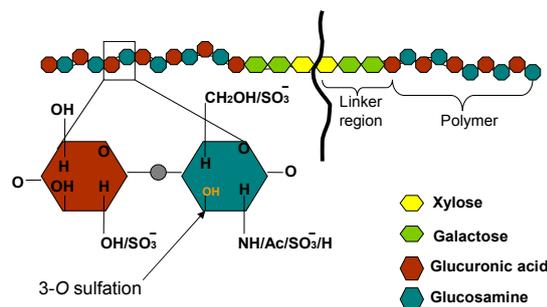


FIGURE 2 | In cis and in trans capture of HIV-1 by heparan sulfate. HS can play multiple roles during viral infection. **(A)** On top of cells that express large amount of HS, but low CD4, such as macrophages, HS can capture viral particles and facilitate *in cis* subsequent interaction with specific entry

receptors. **(B)** HS from non-permissive cells such as endothelia or epithelia can sequester HIV-1 and then mediate *in trans* infection by presenting the virus to permissive cells. **(C)** HS can contribute to both attachment and transcytosis of HIV-1 through epithelia.

Figure 3 : structure de l'héparane sulfate

La flèche indique un site de sulfatation reconnu par de nombreux virus et permettant leur fixation.



Les dernières recherches sur des traitements portent sur le blocage de la fixation du VIH aux molécules HS. Ces recherches passent notamment par le masquage du site O-sulfaté.

Un équipe de chercheurs (1) a tenté de bloquer l'entrée du virus en créant une protéine chimère formée de CD4 liée à HS. Cette glycoprotéine entre en **compétition** avec le récepteur endogène CD4 et les molécules d'HS de la MEC. Le virus ne peut donc plus se fixer ni à son récepteur CD4 ni aux molécules d'HS.

Bibliographie :

1. Human immunodeficiency virus and heparan sulfate: from attachment to entry inhibition.

Bridgette J. Connell and Hugues Lortat-Jacob. *Frontiers in immunology*, novembre 2013.

2. Diversity of Heparan Sulfate and HSV Entry: Basic Understanding and Treatment Strategies.

Vaibhav Tiwari, Morgan S. Tarbutton and Deepak Shukla. *Molecules*, 2015.

3. Synthèse de mimes de fragments d'héparane sulfate pour les études de relation structure-activité sur un nouveau type d'inhibiteur d'entrée du VIH. Yunyu LU. Thèse, 2016.