



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GUILLIN Olivia**

Titre de la thèse : « *Implication du sélénium et des isotopes du zinc de l'infection par le VIH-1* »

Résumé



Le sélénium et le zinc sont deux oligo-éléments indispensables à de nombreux processus physiologiques et cellulaires. De manière générale, les virus perturbent la balance des micronutriments des organismes qu'ils infectent, et c'est particulièrement le cas du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence des carences en sélénium et en zinc chez les patients, démontrant leur importance lors de cette infection virale. Malgré leurs similitudes, ces oligo-éléments ont des mécanismes d'action très différents chez l'Homme. Le sélénium entre dans la composition de seulement 25 protéines, nommées sélénoprotéines, grâce à son incorporation dans la chaîne polypeptidique par le biais d'un acide aminé, la sélénocystéine. Les sélénoprotéines sont principalement impliquées dans le maintien de l'homéostasie redox de la cellule et la détoxification des espèces réactives de l'oxygène, des voies particulièrement importantes lors d'infections virales. Le zinc est quant à lui le cofacteur de près de 3000 protéines humaines, permettant, entre autres, la structuration de domaines protéiques nommés doigts de zinc. Ces protéines sont impliquées dans des fonctions très variées qui requièrent des interactions avec des molécules d'acides nucléiques. Parmi les protéines à doigt de zinc, on retrouve la nucléocapside du VIH, NCp7, une protéine de structure indispensable au virus. Le zinc possède 5 isotopes stables et des études montrent que lors de processus biologiques, certains isotopes sont favorisés au dépend des autres, c'est le fractionnement isotopique. Ce phénomène a plus particulièrement été mis en évidence dans des contextes physiologiques ou pathologiques tels que des cancers, mais jamais dans le cas d'infections virales. Ce projet s'articule donc autour de ces deux oligo-éléments essentiels dans le contexte de l'infection des lymphocytes T CD4+ par le VIH-1. La première partie de ce travail s'intéresse au rôle du sélénium et des sélénoprotéines. Nos résultats montrent que le niveau de sélénium, qui régule la production des sélénoprotéines, influence la réplication du VIH et que à l'inverse, l'infection modifie le profil d'expression cellulaire des sélénoprotéines. La seconde partie, à l'interface avec la géochimie, se concentre sur le fractionnement isotopique du zinc dans le contexte infectieux du VIH. Nos résultats montrent que les virus produits en modèle cellulaire sont enrichis en isotopes légers. De plus, les virus enrichis en isotopes légers du zinc ils sont plus infectieux que les virus enrichis en isotopes lourds. Nos travaux visent à mieux caractériser l'implication du zinc et du sélénium lors de l'infection des lymphocytes T CD4+ par le VIH-1 afin de comprendre les effets des carences en ces deux oligo-éléments, leur utilisation par l'organisme et la manière dont le virus les détourne.