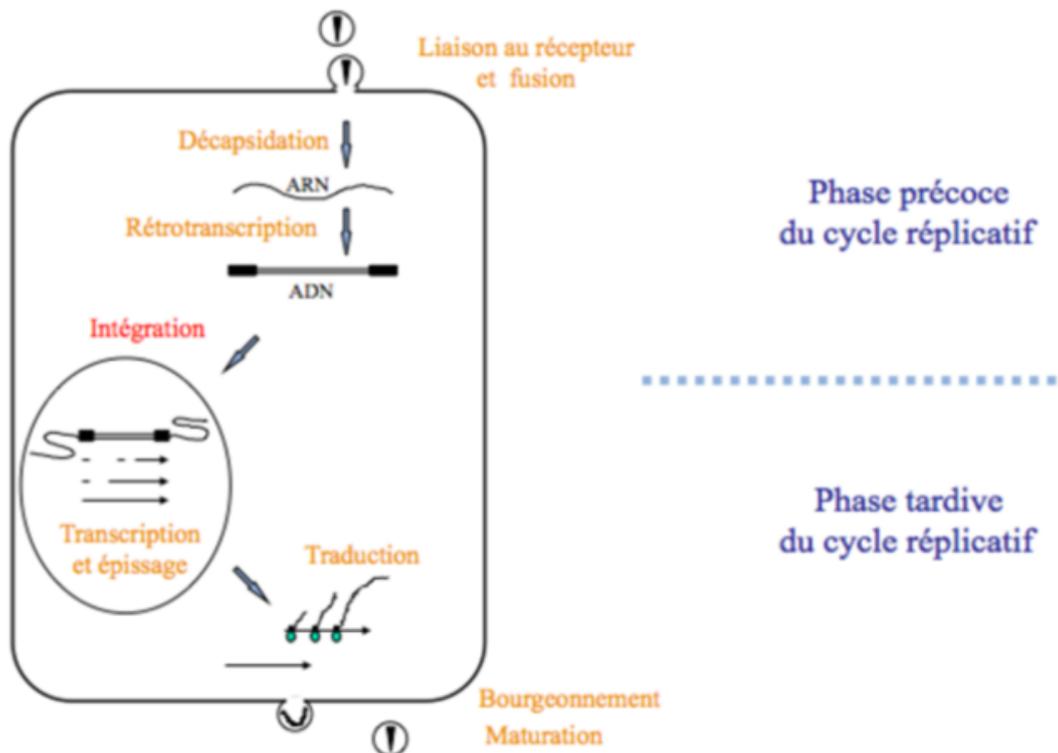


Cycle de réplication virale : exemple du VIH

Objectif du cours : Compréhension du fonctionnement des thérapies anti-VIH par l'étude du cycle viral.

Le cycle de réplication du VIH est traité afin de mettre en évidence les **cibles thérapeutiques** présentes et futures. Il vous permettra aussi de comprendre les examens à prescrire en cas d'échappement au traitement.

Schéma général du cycle réplcatif du VIH :



Un peu d'histoire ...

Dans les années **1981-82** des **pathologies opportunistes** telles que la pneumopathie à *Pneumocystis Carinii* ou le Sarcome de Kaposi (= prolifération vasculaire angiomateuse et fibroblastique) touchent des groupes exposés. Très vite, des études épidémiologiques

Point définition:

Pathologie opportuniste = maladie causée par des germes habituellement peu agressifs mais provoquant des infections chez les personnes ayant un système immunitaire déficient (immunodéprimés)

laissent suspecter qu'il s'agisse d'un **agent infectieux transmissible**. La découverte du virus va en découler.

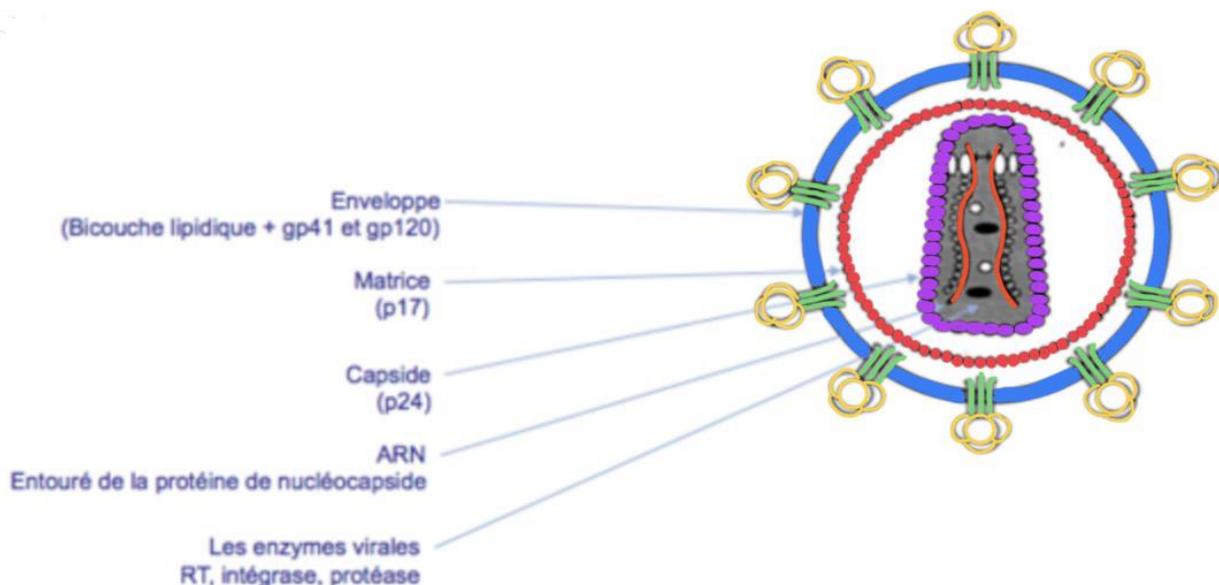
En **1983**, l'institut Pasteur reçoit un ganglion de patient atteint d'une de ces pathologies opportunistes leur permettant de mettre en évidence un nouveau Virus.

La découverte du **VIH-1**, sous le nom de **LAV** (*Lymphadenopathy Associated Virus*) en 1983, revient à **Françoise BARRÉ-SINOUSSE** (elle a ensuite reçu un Prix Nobel de Médecine pour cette découverte) et à ses collègues cliniciens, virologistes et immunologistes œuvrant autour de **Luc MONTAGNIER** de l'Institut Pasteur. Le virus « découvert » l'année suivante par **Robert GALLO** n'était autre que cette même souche, reçue de L. MONTAGNIER.

En **1986**, un 2ème type de VIH a été découvert par **François CLAVEL**, travaillant sous la direction de **Françoise BRUN-VÉZINET** à l'Institut Pasteur. Il est nommé **VIH-2**, en raison de différences sensibles dans la structure du virus (par rapport au VIH-1). Ce dernier présente une diffusion moins grande dans la population et une épidémiologie limitée à l'Afrique de l'Ouest.

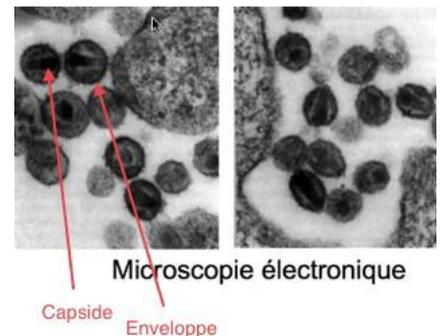
Par la suite, on va très vite comprendre comment se réplique ce virus.

Carte d'identité du VIH :

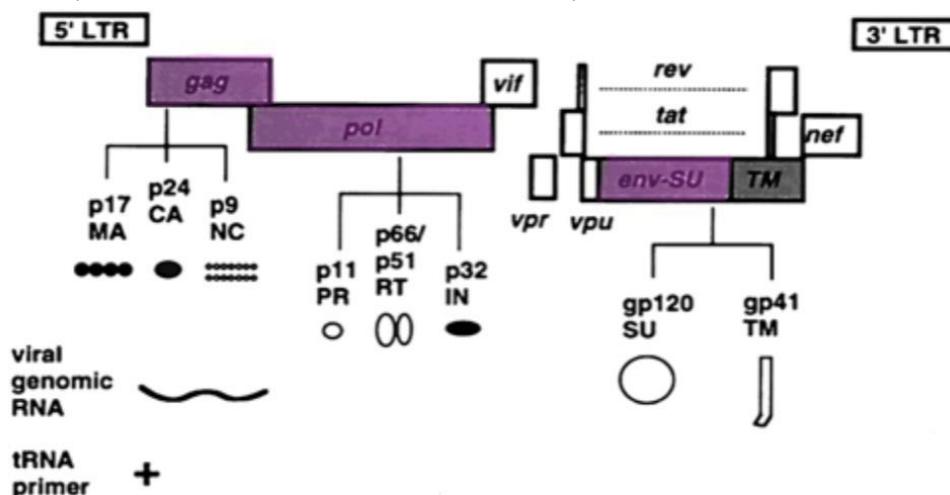


- **Famille = Rétroviridae** (particularité : présente une étape de rétro-transcription dans son cycle)
- Particule virale sphérique de **110 nm** comportant de l'extérieur vers l'intérieur :
- Une **enveloppe** dont la bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique (ou membrane plasmique) et se trouve hérissée de **spicules glycoprotéiques d'origine virale** : la **gp41** ou glycoprotéine transmembranaire et la **gp120** ou glycoprotéine de surface. Ces deux types de glycoprotéines sont des **tétramères**.
 - Une **matrice protéique**, faite de la **p17**, tapissant la face interne de l'enveloppe.
 - La **capside virale** en forme de cône tronqué, faite de **p24**, renfermant :
 - **L'ARN viral à polarité positive** (= génome du virus) en deux exemplaires identiques, entouré de la **protéine de nucléocapside** (p9) (pour la protection du génome).
 - Les protéines à activité enzymatique : la **transcriptase inverse** ou reverse transcriptase (RT,) **l'intégrase** (IN) et la **protéase** (PR). Ces 3 enzymes sont des cibles potentielles pour la chimiothérapie antirétrovirale.

Pour aboutir à cette structure bien définie, différentes étapes sont nécessaires. Pour synthétiser ces différentes protéines lors du cycle de réplication, une étape préliminaire de synthèse des **précurseurs** polypeptidiques (ou polyprotéines) **Gag, Gag-Pol et Env** (en rose sur le schéma) est indispensable. Le **clivage protéolytique** de ces derniers est ensuite nécessaire à l'accomplissement du cycle viral et à la synthèse des différentes protéines virales **matures** (de structure et à activité enzymatique) : **gp41**, **gp120**, p24, p17, p9, RT, IN, PR ...



En plus de ces polyprotéines, des **protéines de régulations** (tat, rev, vif, nef...) contrôlant la synthèse des nouveaux virions, sont synthétisées.



Nb : LTR = Long Terminal Repeat

Cycle de réplication du VIH:

ÉTAPE 1 : entrée du VIH dans la cellule cible (lymphocytes T CD4+, macrophages, cellules dendritiques)

IMPORTANT : Un virus ne sait pas vivre en dehors d'une cellule. Il faut, pour qu'il se réplique, qu'il entre dans une cellule cible.

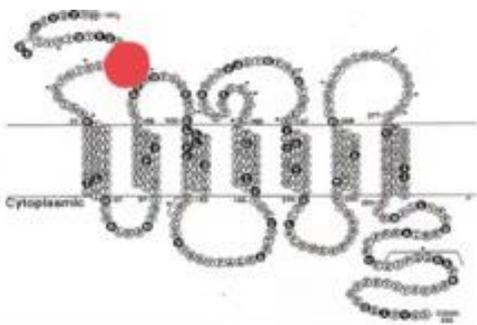
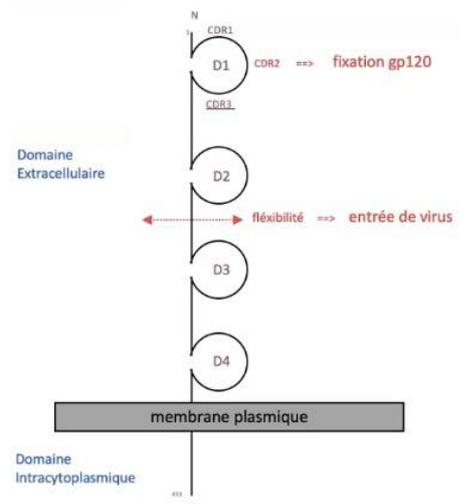
Cette étape va se faire en 2 temps :

1. **Liaison** (ou attachement) aux récepteurs et corecepteurs cellulaires. Cette étape est sous la dépendance d'interactions très fortes entre la gp120 virale et des protéines cellulaires.
2. **Fusion** entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique.

• Quelles sont les protéines cellulaires impliquées dans cette étape de liaison ?

1. **CD4** est une protéine transmembranaire composée d'un petit domaine intra cytoplasmique et d'un énorme domaine extracellulaire. La protéine CD4 (ou Récepteur CD4) est physiologiquement impliquée dans l'immunité (fixation du CMH de classe II). Le virus l'utilise comme une serrure (clef = gp120) permettant d'accéder à la cellule cible.
2. Les **corecepteurs** :
 - Récepteurs des chimiokines (cytokines chimiotactiques)
 - 7 domaines transmembranaires (couplé aux protéines G)

Protéine CD4 = Glycoprotéine transmembranaire (55kd)
(son rôle physiologique = fixation au CMH de classe II)



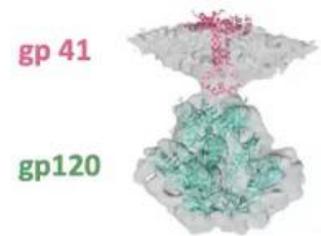
Point rouge = site de fixation du ligand

- **2 types de corecepteurs:**
 - o Récepteurs des **alpha-chimiokines** : **CXCR4**
 - o Récepteurs des **béta-chimiokines** : **CCR5**
- **Ligands naturels** des récepteurs des:
 - o Alpha-chimiokines = **SDF-1**
 - o Béta-chimiokines = **RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β**

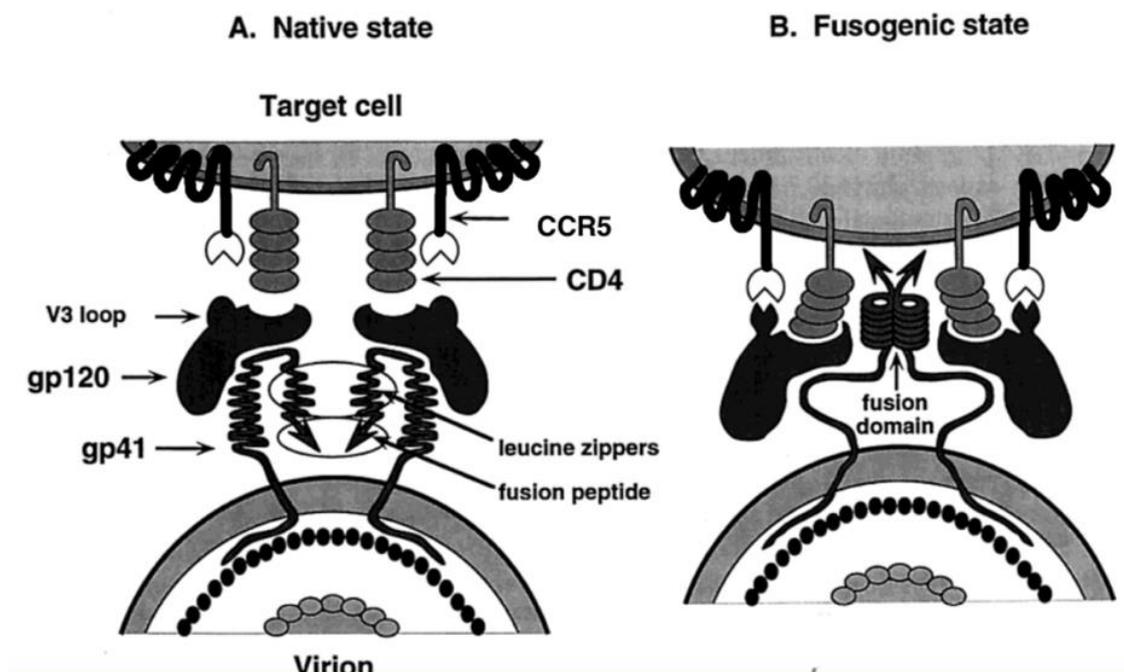
Si la cellule ne présente pas, au moins le CD4, et une de ces deux protéines cellulaires, le virus est incapable de l'infecter.

• Quelles sont les protéines virales impliquées dans cette étape d'entrée ?

1. La **gp120** (étape d'attachement):
 - Glycoprotéine de **surface** de l'enveloppe du VIH-1
 - Très **globulaire**, repliée sur elle-même, avec des régions très variables
 - Protéine **flexible**, fortement **glycosylée** (50%)
2. La **gp41** (étape de fusion):
 - Glycoprotéine **transmembranaire** (voir A dans la figure suivante)
 - Repliée dans la gp120 qui masque cette protéine au système immunitaire



• Etape d'entrée: comment ça fonctionne ?



LIAISON :

→ **1^{ère} interaction entre gp120 et la protéine CD4 :** mise en évidence par inhibition de l'entrée du virus en présence d'anticorps anti-CD4

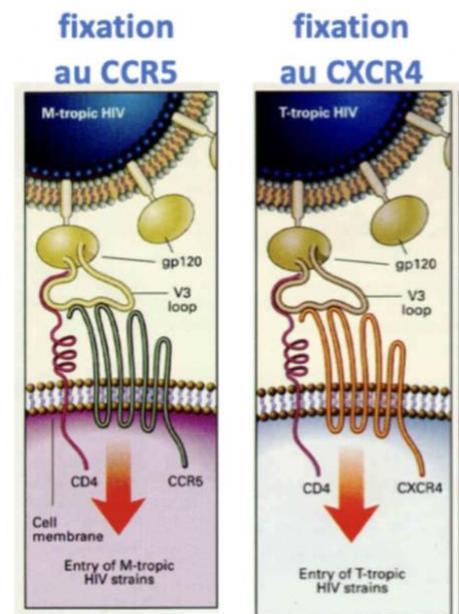
- **Gp120** se fixe au niveau du domaine extracellulaire de la protéine **CD4** (le domaine *Ig like D1 = CDR2* sur le schéma du récepteur).
- Cela entraîne une **MODIFICATION CONFORMATIONNELLE** de CD4, au niveau de sa région flexible (elle se plie). Gp120 change également de conformation. Ces changements conformationnels sont **INDISPENSABLES** à la liaison aux corecepteurs.

→ **2^{ème} interaction entre gp120 et les corecepteurs :**

mise en évidence par inhibition de l'entrée du virus en présence de Béta-chimiokines

- **gp120** se fixe sur la partie N-terminale d'un des **corecepteurs** (après s'être fixée à CD4 et avoir changé de conformation) : soit sur **CCR5**, soit sur **CXCR4**.
- Des **MODIFICATIONS CONFORMATIONNELLES** des 2 protéines permettent l'étape de fusion.

Nb: certains patients « long term non progressor » possèdent naturellement un taux de bêta-chimiokines circulant très élevé empêchant la fixation du virus sur le récepteur CCR5. Chez ces patients, l'infection au VIH va donc évoluer plus doucement.

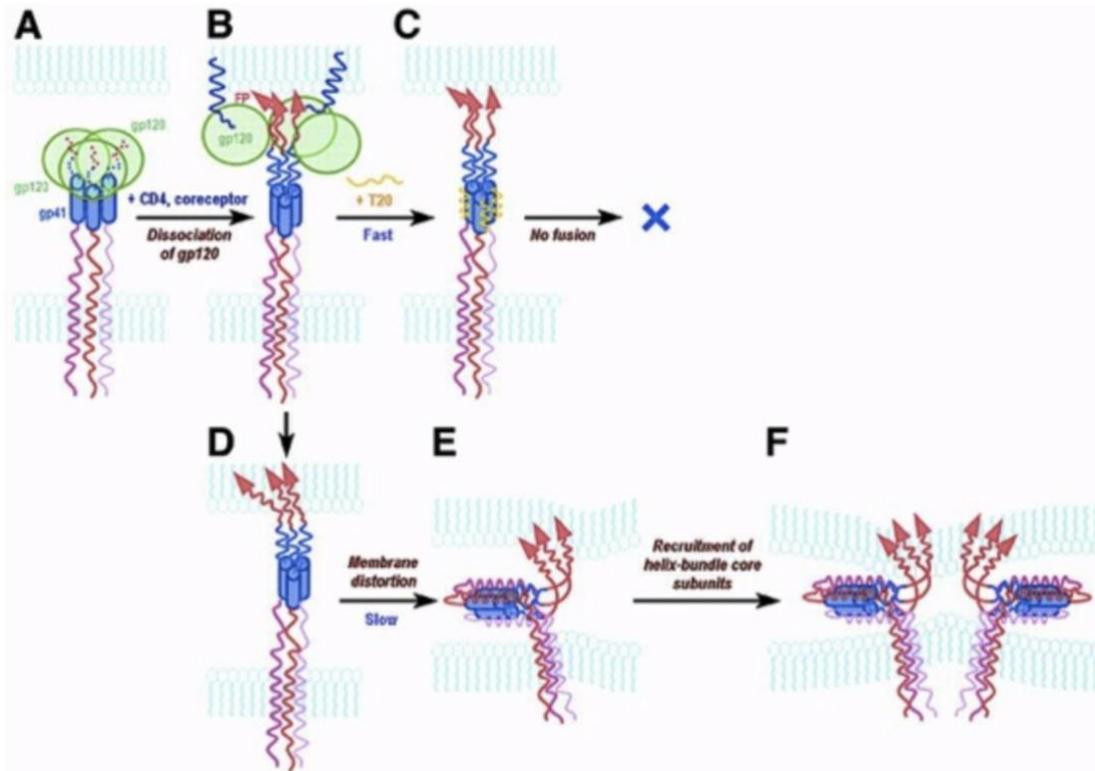
**FUSION :**

Après interaction de gp120 et du corecepteur, on voit apparaître une protéine virale « cachée » à l'intérieur de gp120 : **gp41** (grâce à la **MODIFICATION CONFORMATIONNELLE** de gp120, je pense que tu commences à comprendre).

La **région fusiogène** (peptide fusiogène) N-terminale de la gp41 déclenche dans un 2^{ème} temps la fusion entre l'**enveloppe virale** et la **membrane cellulaire** car :

- Cette région **s'ancre dans la membrane plasmique cellulaire** (voir D dans la figure suivante) = transperce la membrane cellulaire (comme un harpon)
- Rapproche l'enveloppe du virus de la membrane cytoplasmique par **repliement de la gp41** sur elle-même. C'est ce qu'on appelle le **zipping** (voir E dans la figure suivante).
- Cela entraîne le **contact** entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique puis, par un **phénomène de fusion-lyse**, la formation d'un pore (voir F dans la figure suivante)

- La capside virale peut alors entrer dans la cellule.



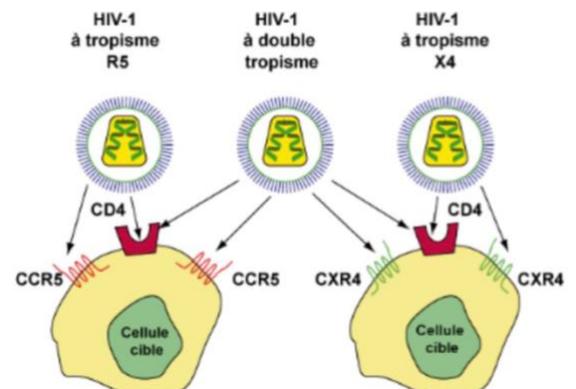
L'entrée du VIH dans une cellule est un phénomène nécessitant énormément de changements conformationnels. **SI ON BLOQUE CES CHANGEMENTS, ON BLOQUE L'ENTRÉE DU VIRUS DANS LA CELLULE.**

• Conséquences physiopathologiques

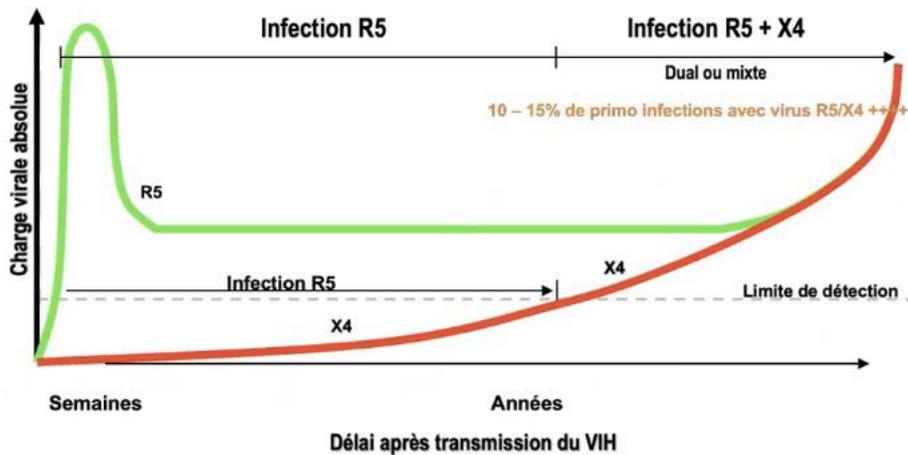
Les souches de virus vont cibler différents types cellulaires, on parle de **tropisme cellulaire**, défini par la voie d'entrée du virus.

Il y a ainsi des souches à tropisme :

- ❖ **R5 (macrophages, monocytes, cellules dendritiques)**: les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines **CD4 et CCR5**
- ❖ **X4 (lymphocyte T)**: les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines **CD4 et CXCR4**
- ❖ **Double tropisme** : les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines **CD4 et CCR5 ou CXCR4**



En général, les patients sont infectés par des souches à **tropisme R5 au début** de l'infection, puis au cours de l'évolution de la maladie, les virus à **tropisme X4** vont apparaître et devenir majoritaires.



Description du virus : charge virale R5 très importante en début d'infection, avant la réponse immunitaire, puis diminution de celle-ci. Les souches R5 vont persister (charge virale constante) au cours du temps mais petit à petit, elles vont être remplacées par des souches X4 ou continuer d'exister de manière concomitante.

• Conséquences : définition des cellules infectables

Différentes catégories de cellules peuvent être infectées par le virus. Toutes expriment le CD4 à leur surface.

Dans le sang circulant, sont infectés :

- Les **lymphocytes T CD4+**, en particulier les cellules T CD4+ **mémoires**. Ces derniers peuvent garder le virus en mémoire pendant très longtemps. Cela est dû au fait que le virus est capable de s'intégrer dans le génome de la cellule.
- Les **monocytes circulants**, exprimant la molécule CD4 à un niveau moindre que les lymphocytes T CD4+.

Dans les tissus, sont infectés :

- Les **cellules du système monocyte macrophage**
- Les **cellules dendritiques**
- Les **lymphocytes T CD4+** présents dans les tissus.

Ces cellules sont des **réservoirs de l'infection virale** (dans les ganglions, le tube digestif, ...).

Dans les **follicules lymphoïdes** (qui sont le principal organe/tissu cible de l'infection virale), les **cellules folliculaires dendritiques**, élément architectural essentiel de ces follicules, capturent les particules virales et les présentent aux **cellules lymphoïdes**.

• Thérapeutiques

🔑 Les **anti-gp120** sont des molécules inhibant l'attachement du virus à la cellule cible (*Foestemsavir*)

🔑 Les **anti-gp41** sont des molécules qui se lient à gp41 afin d'inhiber le changement de conformation de cette protéine virale (par exemple, le polypeptide T20 bloque le repliement de gp41). Ils s'ancrent au niveau de gp41 empêchant l'empilement des boucles rouges sur les boucles bleues (*Enfuvirtide*)

🔑 Les **inhibiteurs post attachement** (empêchent les modifications de conformation de CD4). Le gp120 s'est fixé mais on bloque le changement de conformation donc on bloque l'entrée du virus (*Ibalizumab*)

🔑 Les **anti-CCR5** (*Maraviroc*) sont des molécules inhibant l'entrée du VIH en se fixant sur le corecepteur CCR5. ATTENTION, il faut que le patient soit infecté avec des souches à tropisme R5 pour que cette thérapeutique ait un effet.

Nb: cette thérapeutique est habituellement administrée en début d'infection, lorsque la charge virale R5 est importante (voir graphique).

Après cette première étape de liaison et fusion :

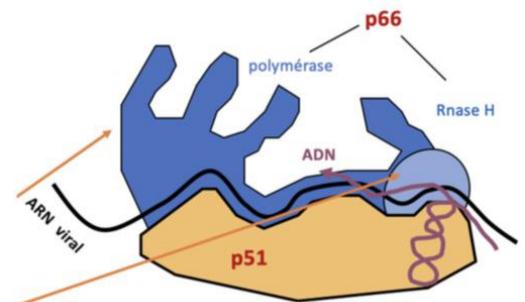
1. La **décapsidation** à lieu (= disparition de la capsid virale afin de rendre l'ARN accessible)
2. Puis la **rétrotranscription**

ÉTAPE 2 : rétrotranscription de l'ARN viral et formation du provirus

Nb: seuls les rétrovirus sont capables de réaliser cette étape très particulière de rétrotranscription. Ils synthétisent, à partir d'ARN, de l'ADN double brin. Cette étape est indispensable pour que le virus continue d'exister dans la cellule.

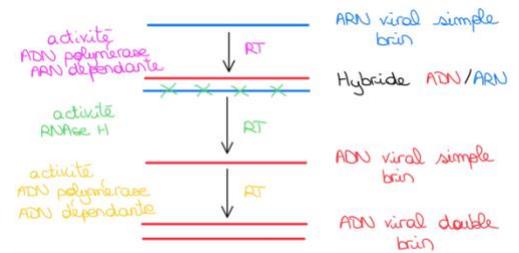
Cette étape du cycle est réalisée par une **enzyme virale** : la **reverse transcriptase** (RT). Cette enzyme est un **hétérodimère** (p66/p51) en forme de **main droite**. Elle reçoit l'ARN viral entre le "pouce" et la base des "autres doigts". C'est ici qu'est synthétisé l'**ADN proviral**, avec comme matrice, l'**ARN génomique viral**.

Au niveau des **doigts** se déroule l'**activité polymérase**, qui va incorporer les nucléotides et permettre la synthèse d'ADN. La **paume de la main** possède une **activité enzymatique RNase H**.



Les activités enzymatiques de la RT sont donc multiples :

1. Synthèse du premier brin d'ADN : **activité ADN-polymérase ARN-dépendante**
2. Hydrolyse de la matrice ARN : **activité RNase H**
3. Duplication de cet ADN : **activité ADN-polymérase ADN-dépendante**

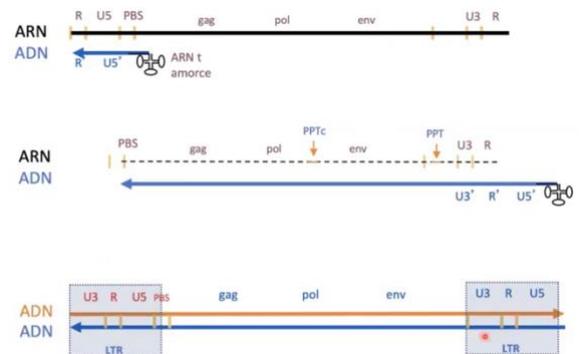


Nb : le schéma est extrêmement simplifié (il sert juste à comprendre les différentes activités enzymatiques de la RT).

Rappel: la RNase H permet de dégrader une matrice ARN lorsqu'elle est hybridée à un brin d'ADN (cf biologie moléculaire)

• Cinétique complexe pour obtenir un provirus

- a. On part d'un premier brin, synthétisé à partir de l'**ARN viral** (pas bien long).
- b. On le déplace à l'autre extrémité du brin d'ARN et on synthétise le premier brin d'**ADN viral**
- c. On va pouvoir continuer dans l'autre sens en synthétisant le **deuxième brin d'ADN viral**.



D'un ARN, on est passé à un ADN double brin appelé **PROVIRUS**.

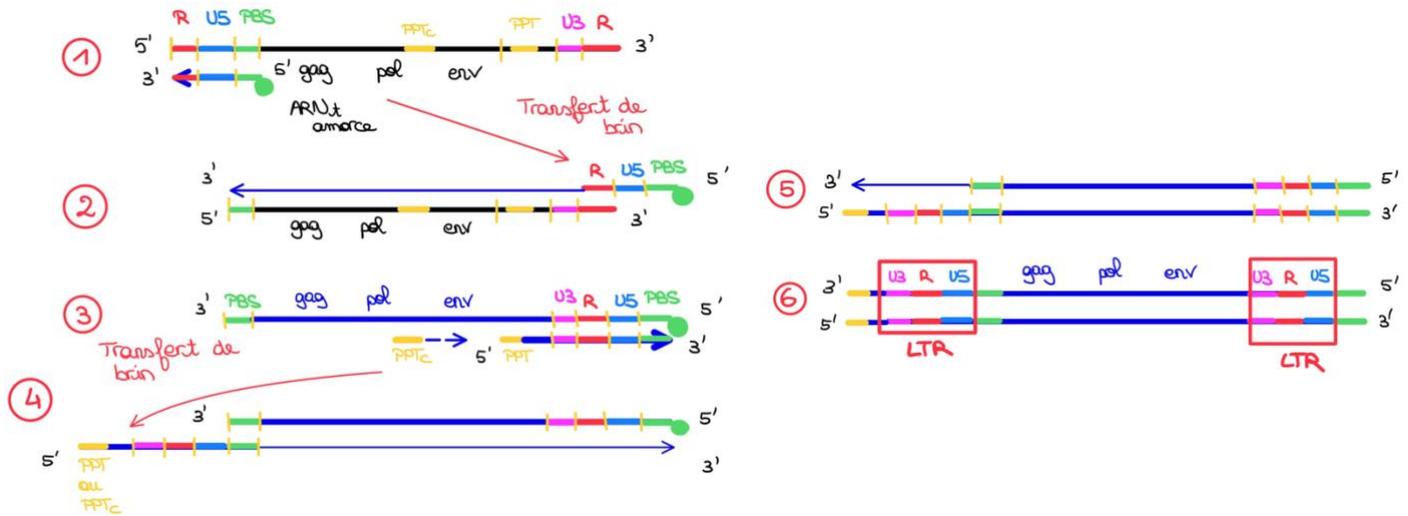
En plus d'avoir un « recopiage » du génome viral, il y a addition de deux régions essentielles : les **LTR** (Long Terminal Repeat), permettant l'étape d'intégration du provirus dans le génome de la cellule.

Ainsi, lors de cette synthèse de l'ADN proviral, la RT assure aussi des opérations de **transfert de brin d'ADN**, notamment pour produire les deux LTR présentes aux extrémités du Provirus.

BONUS pour mieux comprendre les transferts de brins et la formation des LTR (cette partie n'est pas abordée dans la vidéo) :

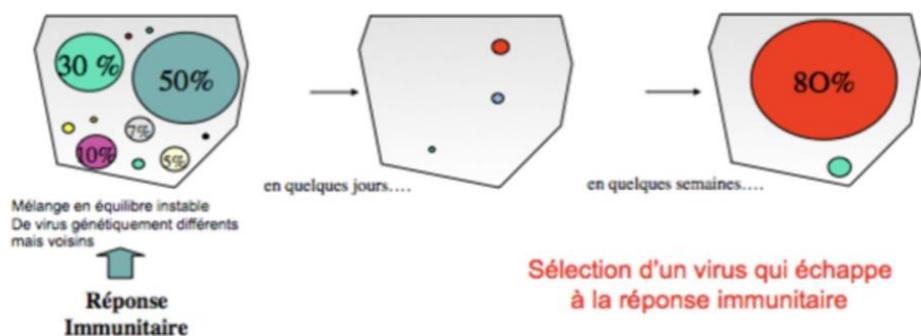
1. Un petit bout d'ADN est synthétisé à partir d'une amorce s'hybridant au niveau de la portion PBS (Primer Binding Site) de l'ARN viral.
2. L'activité RNase H de la RT dégrade la partie 5' de l'ARN viral. Cela permet le transfert du brin d'ADN néosynthétisé vers la portion 3' de l'ARN viral, où il s'hybride au niveau de la portion R.
3. Il y a alors élongation du brin d'ADN.
4. L'activité RNase H dégrade le brin d'ARN viral à l'exception des portions PPTc et PPT qui serviront à la synthèse du second brin d'ADN.
5. Un brin d'ADN complémentaire est synthétisé à partir des amorces ARN PPT ou PPTc.
6. Il y a ensuite transfert de ce fragment d'ADN, venant s'hybrider au niveau de la portion PBS en 3' du brin d'ADN complet.

7. L'élongation du brin complémentaire peut donc avoir lieu.
8. On complète enfin le premier brin d'ADN afin d'obtenir des LTR double brin de part et d'autre de l'ADN viral.



• Conséquences physiopathologiques liées à cette étape

Cette enzyme virale **n'est pas fidèle**, elle n'a **pas de mécanisme de correction**. Elle introduit donc des **erreurs** lors de la phase de « **recopiage** » (1 mutation toutes les 1000 ou 10 000 bases synthétisées). De plus, s'attacher et se détacher de l'ADN et de l'ARN viral lors des opérations de transfert de brin entraîne aussi un risque **d'erreur par dérapage** (frameshift) à chaque ré-attachement. Il en résulte que la population virale dans un patient est un mélange en **équilibre instable** de virus **génétiquement différents mais voisins**. Comme beaucoup de nouveaux virus sont produits chaque jour cela provoque une grande diversité : on parle de **quasi-espèce**, d'où vont émerger les **variants antigéniques** et les **mutants résistants** aux antiviraux (la population virale peut échapper aux thérapeutiques anti-rétrovirales).



Explication du schéma :

- Le patient est infecté, non pas par un seul virus, mais par pleins de virus différents, en proportions variables (certains sont majoritaires par rapport à d'autres)

- La réponse immunitaire se déclenche (en réponse à l'infection) et en quelques jours, la réplication virale est en partie contrôlée.
- Si certains virus ne sont pas éliminés, au bout de quelques semaines, on peut voir apparaître un virus qui échappe totalement au système immunitaire.

C'est cette dernière situation que l'on souhaite contrer avec la mise en place d'une thérapeutique. La réponse immune est une première étape importante mais l'ajout de médicaments permet d'éviter cette situation d'échappement au système immunitaire et de contrôler complètement la réplication virale.

• Thérapeutiques

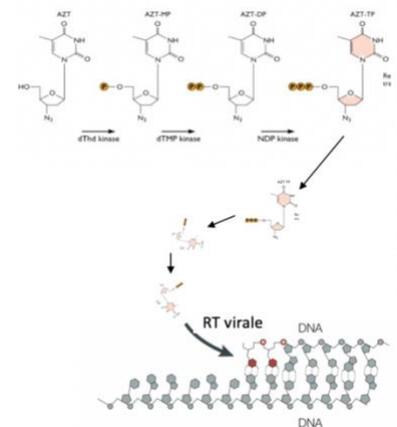
Il existe deux types d'inhibiteurs de la RT :

- **Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques** de la transcriptase inverse (INTI)
- **Les inhibiteurs non-nucléosidiques** de la transcriptase inverse (INNTI)

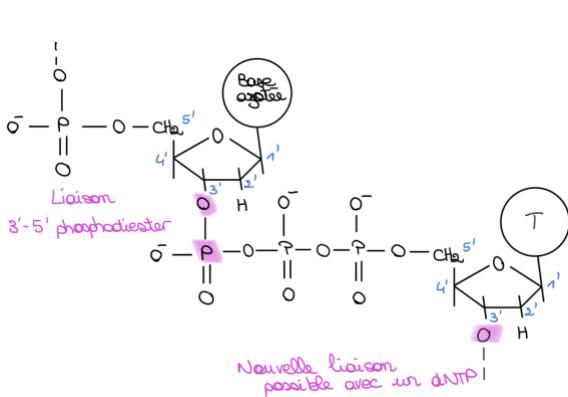
EXEMPLE : Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Les INTI sont des **analogues nucléosidiques** c'est à dire des molécules **analogues** des bases naturelles (= ressemblent à des bases naturelles) considérés comme des **prodrogues**.

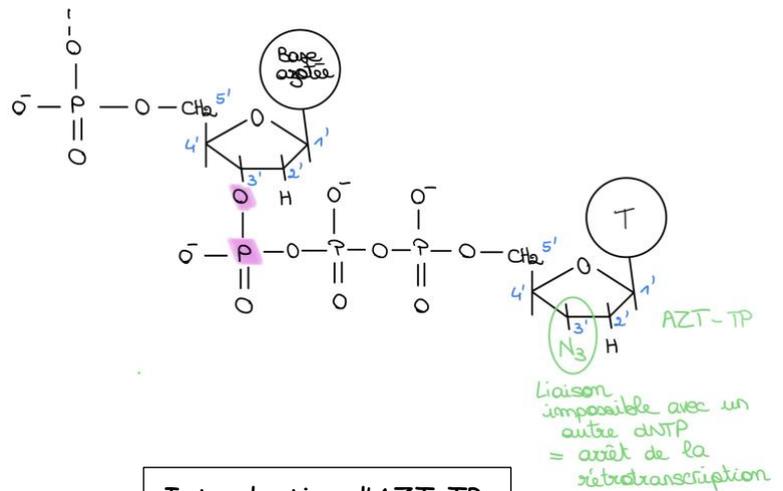
Le premier inhibiteur de la RT a été l'**azidothymidine** (AZT) ou **zidovudine**, promédicament analogue de la **thymidine**. On parle de **prodrogue** car l'**AZT** est initialement non phosphorylé (il ne peut pas être incorporé dans l'ADN par la RT s'il n'est pas **triphosphorylé**, à l'image de son analogue Thymidine). La forme triphosphate de l'**AZT** (**AZT-TP**) est obtenue in vivo par l'action de kinases cellulaires. Cette molécule triphosphatée, par **compétition** avec les nucléosides naturels, est incorporée dans la chaîne d'ADN en cours de synthèse et entraîne un arrêt de la chaîne d'élongation au niveau de l'ADN viral naissant. En effet, l'**AZT** n'a pas de **radical 3'OH**, indispensable pour accrocher de nouveaux nucléotides, mais un **N3** en faisant un **terminateur de chaîne**.



Rappel de biologie moléculaire : l'ADN est une double hélice composée de désoxyribonucléotides phosphate (dNTP) reliés par des **liaisons 3'-5' phosphodiester** = liaison entre le OH en 3' du pentose du premier dNTP et le phosphate en 5' du second dNTP. Si l'un de ces deux groupements est absent, la liaison ne peut pas se faire.



Introduction d'une Thymidine



Introduction d'AZT-TP

En **monothérapie**, cet analogue n'est pas efficace sur le long terme car :

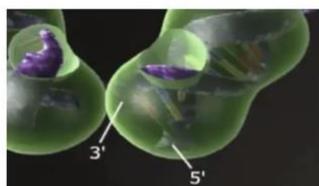
- La **RT du virus va muter** et n'incorporera plus l'AZT lors de la synthèse du brin d'ADN.
- Les mutations de la RT vont induire une nouvelle activité qui est la possibilité pour la RT **d'hydrolyser l'incorporation d'AZT** sur la chaîne d'ADN néosynthétisée et de la remplacer par une Thymidine naturelle.

ÉTAPE 3 : intégration du provirus VIH

Après **passage du pore nucléaire** le provirus (ADN double brin viral néosynthétisé) va pouvoir **s'intégrer au génome cellulaire**. Cette étape est sous la dépendance d'une enzyme virale : **l'intégrase VIH**.

Cette dernière va :

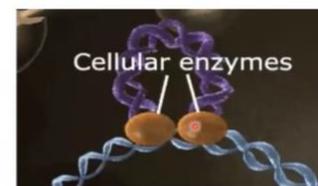
1. **Cliver les extrémités** du provirus (les extrémités des LTR)
2. Se fixer sur le provirus et **migrer** avec lui à travers le pore nucléaire
3. **Cliver aléatoirement** l'ADN cellulaire
4. **Maintenir le provirus au contact** de l'ADN cellulaire



L'intégrase virale clive les extrémités du provirus VIH

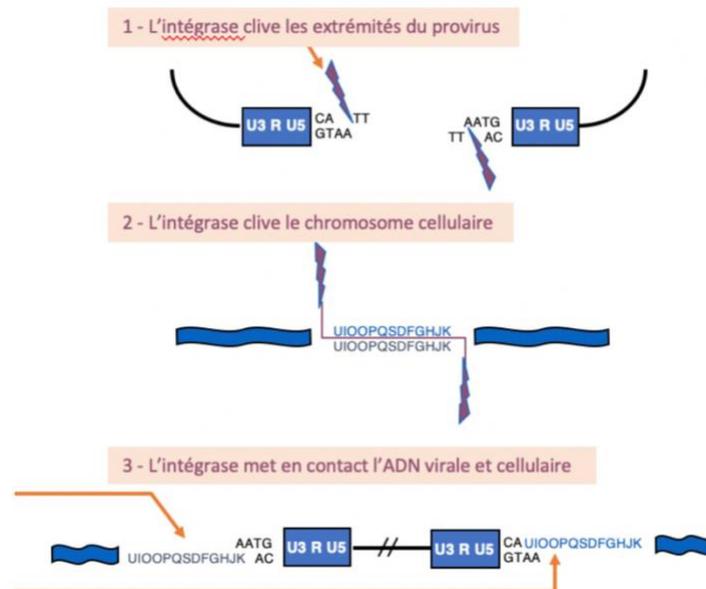


L'intégrase virale clive l'ADN cellulaire et met en contact les extrémités d'ADN VIH et cellulaire



Les enzymes cellulaires réparent l'ADN

Les **enzymes cellulaires** vont alors **réparer l'ADN** (elles viennent combler les zones d'ADN simple brin). Le provirus est à partir de là, **intégré** dans le génome cellulaire et **pourra être mûré** comme tout gène cellulaire (transcription, traduction).



• Thérapeutique

Les **anti-intégrases** sont des molécules qui se lient au site catalytique de l'enzyme et empêchent le clivage de l'ADN cellulaire. Le génome viral ne peut pas être intégré dans le génome cellulaire et il sera progressivement hydrolysé et détruit (pas de suite au cycle viral).

ÉTAPE 4: transcription et traduction des gènes viraux

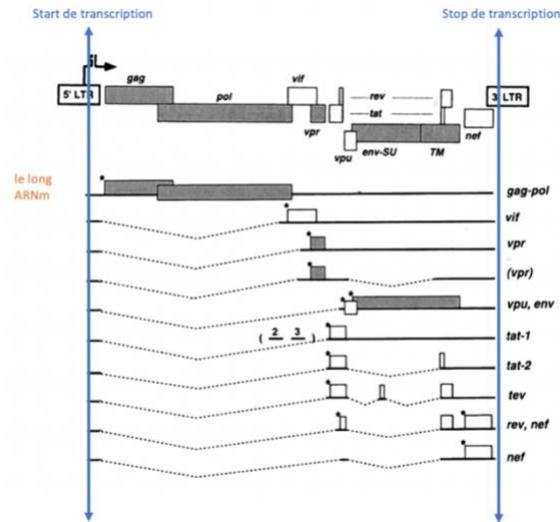
L'ADN viral intégré est ensuite transcrit et traduit grâce à la **machinerie cellulaire** (comme si c'était un gène cellulaire classique).

Donc PAS de Thérapeutique lors de cette étape

• Transcription

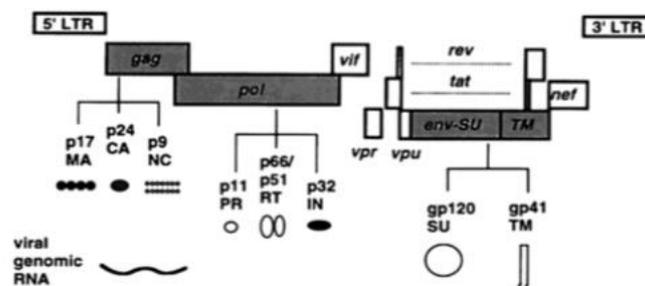
L'ADN viral étant intégré dans l'ADN cellulaire cette étape de transcription va être réalisée grâce aux **ARN polymérases cellulaires** : le virus "profite" de toute la machinerie cellulaire.

Les ARNm viraux ont **un seul site** de déclenchement (LTR5') et de fin de la transcription (LTR3') mais **l'épissage** (découpages et réassemblages) permet d'obtenir de **nombreux ARNm** codant pour différentes protéines virales.



• Traduction et transport des protéines de structure

Il existe **2 voies distinctes** de synthèse des précurseurs polypeptidiques (ou polyprotéines) **Gag**, **Gag-Pol** et **Env**.



➤ Polyprotéine env :

Elle est traduite et routée comme les autres protéines cellulaires dans les **différents compartiments cellulaires** (RE et Golgi).

Elle y subit les **modifications post-traductionnelles** comme les autres protéines cellulaires (glycosylation et clivage par une protéase cellulaire pour obtenir gp120 et gp41).

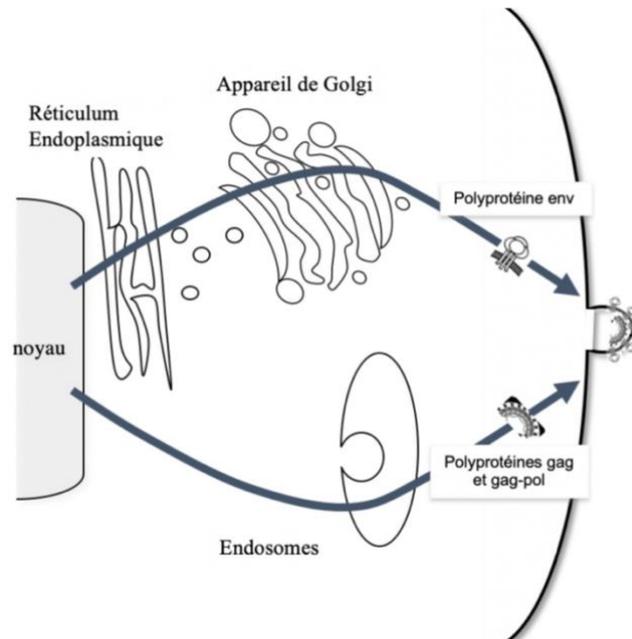
Les **protéines matures gp120 et gp41** (issues de la traduction de la portion env : cf schéma), se localisent **dans le bourgeon en cours de formation**.

➤ Polyprotéines gag et gag-pol :

Elles sont traduites dans le **cytoplasme**.

Elles sont routées par des protéines cellulaires cytoplasmiques (= protéines endosomales d'adressage) **sans passer** dans les différents compartiments cellulaires (RE et Golgi)

Les **polyprotéines immatures** (toutes les protéines autres que les protéines d'enveloppe), couplées au génome viral, se localisent **dans le bourgeon en cours de formation**
 → La maturation de ces polyprotéines par la **protéase virale** aura lieu **après l'étape de bourgeonnement**



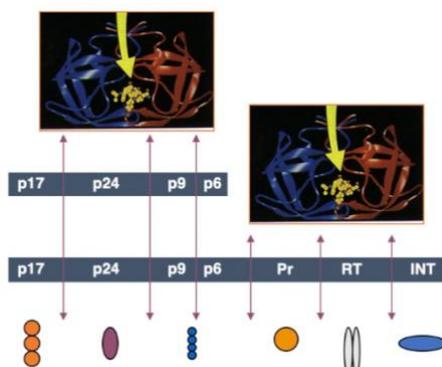
Ainsi, nous avons créé un nouveau virion immature.

ÉTAPE 5: Maturation du virion ==> clivage des précurseurs polypeptidiques gag et gag-pol et assemblage

Après cette étape de transcription et traduction, les protéines virales vont être **maturées par la protéase**. Il y aura également **création des structures internes** du virus.

• Clivage

La **protéase virale, active sous forme dimérique**, est absolument essentielle pour la maturation du virion. Elle **clive** les polyprotéines **gag et gag-pol**.

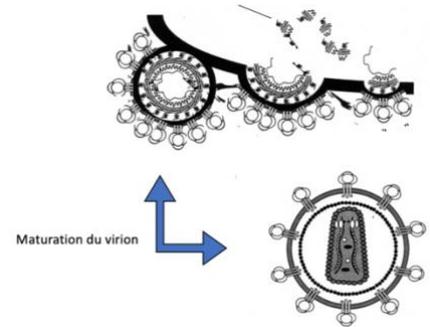


Le clivage des précurseurs est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral et à la **synthèse des différentes protéines virales matures** (de structure et à activité enzymatique) : gp41, gp120, p24, p17, p9, RT, IN, PR. Cette maturation protéolytique se fait après l'étape de bourgeonnement. Si cette étape de clivage n'est pas effectuée, les nouveaux virions formés ne seront jamais infectieux.

• Assemblage

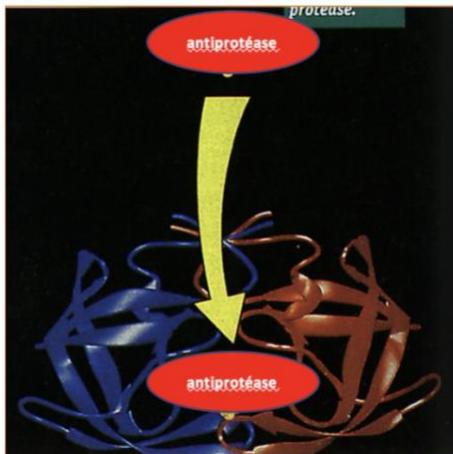
Après le clivage des polyprotéines immatures, les protéines de structure s'assemblent :

- Les **protéines p24** vont former la capsid virale (les protéines p24 s'auto-assemblent d'abord en capsomère)
- Les **protéines p17** vont former la matrice virale
- Les **protéines p9** vont former la nucléocapside virale

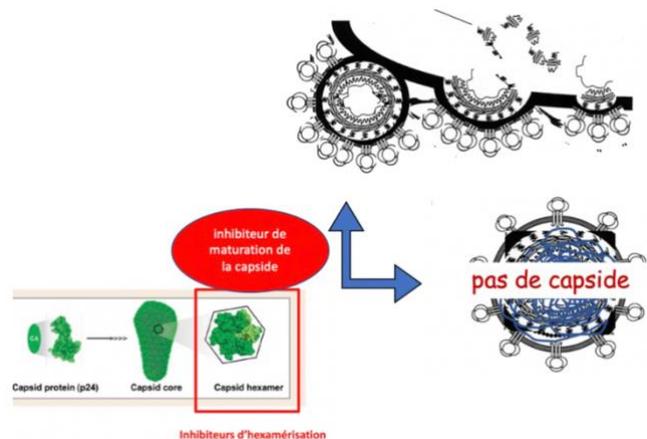


• Thérapeutiques

1. Les **anti-protéases** sont des molécules qui se lient au site actif (catalytique) de l'enzyme virale et empêchent le clivage des précurseurs polypeptidiques (il n'y aura jamais de capsid dans le virion par exemple).
2. Les **inhibiteurs de maturation** bloquent la formation de la capsid, bien que l'étape de clivage ait bien eu lieu (pas d'assemblage en capsomère).

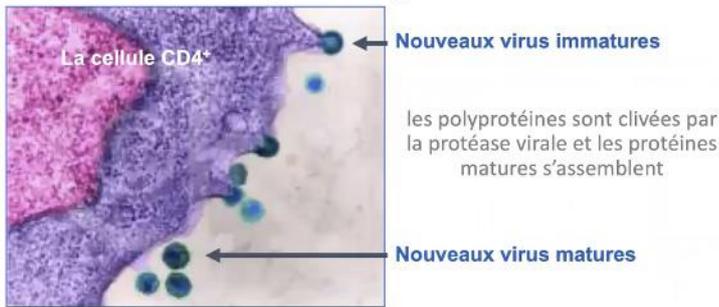


Anti-protéase



Inhibiteur de maturation

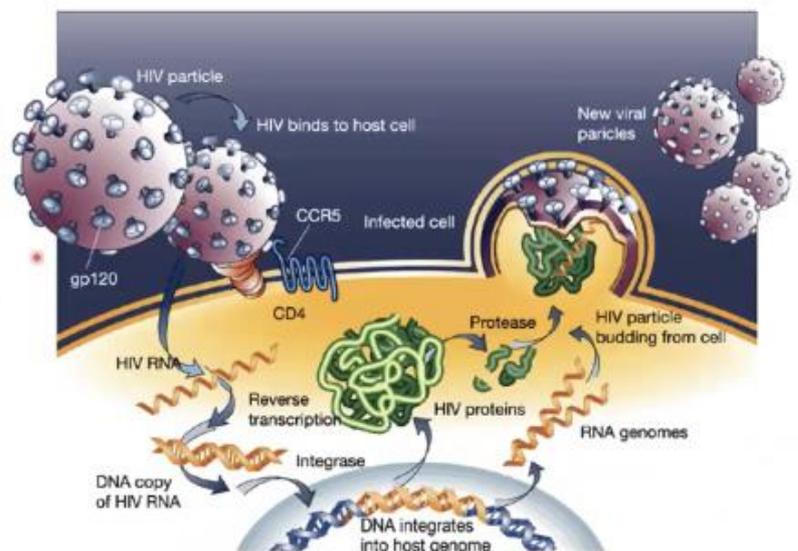
Bourgeoisement VIH en microscopie électronique



- On ne distingue pas les polyprotéines à l'intérieur des bourgeois en formation mais l'enveloppe est bien visible
 - On distingue clairement l'enveloppe et la capsid des virions matures
- Les virus matures sont **INFECTIEUX**.

Récapitulatif du cycle répliatif du VIH :

- Production d'une grande quantité de virion
- Mais l'étape de rétrotranscription a introduit des mutations
- Les virus produits sont différents du virus qui a infecté la cellule



Résumé des différentes thérapeutiques anti-rétrovirale :

Huit classes d'antirétroviraux se répartissent sur les **quatre cibles** que sont l'enveloppe, la **transcriptase inverse**, l'**intégrase** et la **protéase** :

→ Les inhibiteurs d'entrée sont de 4 sortes :

- **Inhibiteurs d'attachement** (anti-GP120)
- **Inhibiteurs post attachement** (stoppent les modifications de conformation de CD4)
- **Antagonistes du corécepteur CCR5**. **ATTENTION**: il faut vérifier que la souche virale entre via le CCR5
- **Inhibiteurs de la fusion**, ciblés sur la gp41, comme le T-20 (se fixant sur la gp41, empêchant le repliement)

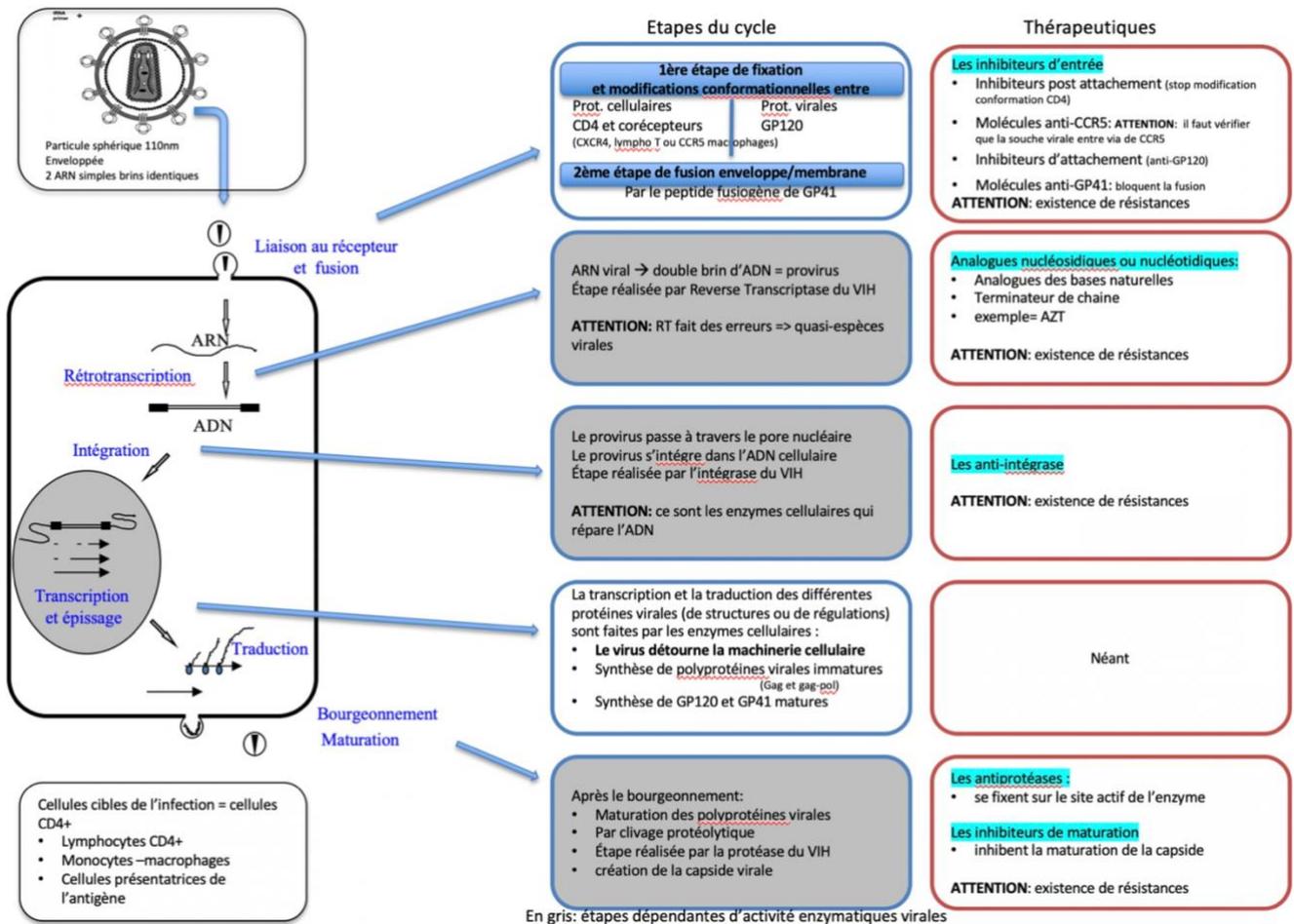
→ Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :

- **Inhibiteurs nucléosidiques** de la transcriptase inverse (INTI)

○ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

→ Les inhibiteurs d'intégrase (IN)

→ Les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases)



Nb : cette fiche a été entièrement relue et approuvée par la Pr. Giordanengo

Place aux dédicaaaaassssses :

- *Dédi à toute ma famille pour m'avoir supportée pendant mes deux longues P1 (surtout ma maman qui a su gérer mes crises d'angoisses à distances). Je n'aurais jamais réussi sans vous <3*
- *Dédi à mes chats qui sont beaucoup trop beaux*
- *Dédi à mon incroyable co-tut <3 et à mes formidables co-tuts d'anat G*
- *Dédi à mes fillots Bastien et Thomas, ne lâchez rien vous êtes trop forts*
- *Dédi à Candice, courage ma belle, je suis là si tu as besoin.*
- *Et enfin, dédi à toi qui n'en a jamais. Tu peux y arriver, ne lâche rien et fonce !*



