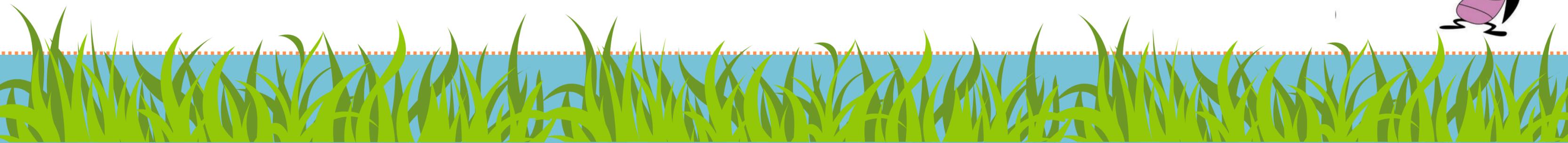


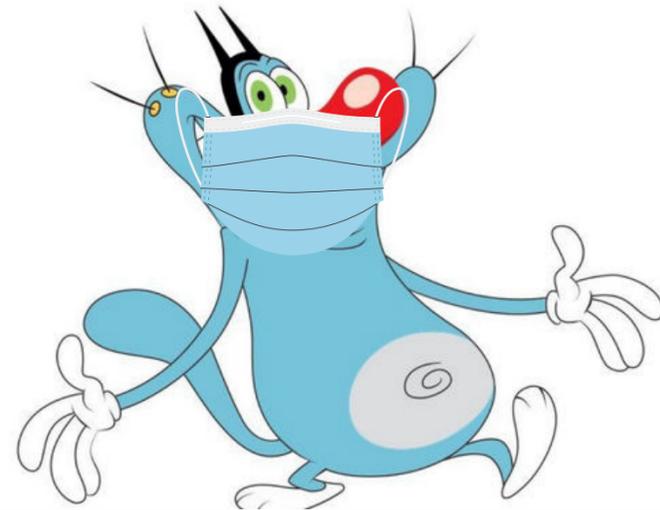
Microbiologie

et les cafards

* Cycle de réplication virale : exemple du VIH *



Sommaire

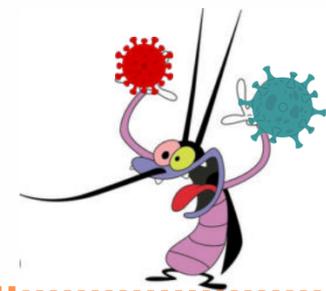


- L'histoire du VIH
- Structure du VIH
- Cycle répliatif du VIH



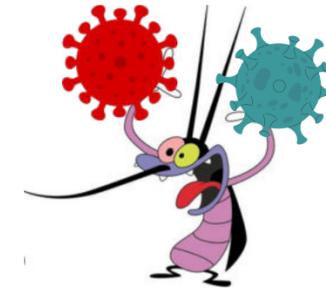
© Xilam Ar

Attention aux pièges





Histoire du VIH



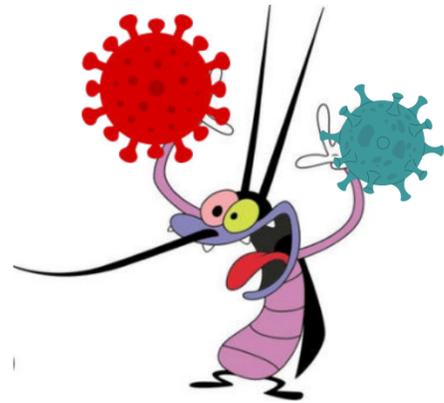
1981-82 : des **pathologies opportunistes** apparaissent chez des patients ou des groupes particuliers

1983 : découverte du virus à l'institut Pasteur par **Françoise Barré-Sinoussi** et de **Luc Montagnier**

1986 : François Clavel découvre le VIH 2



Structure du virus



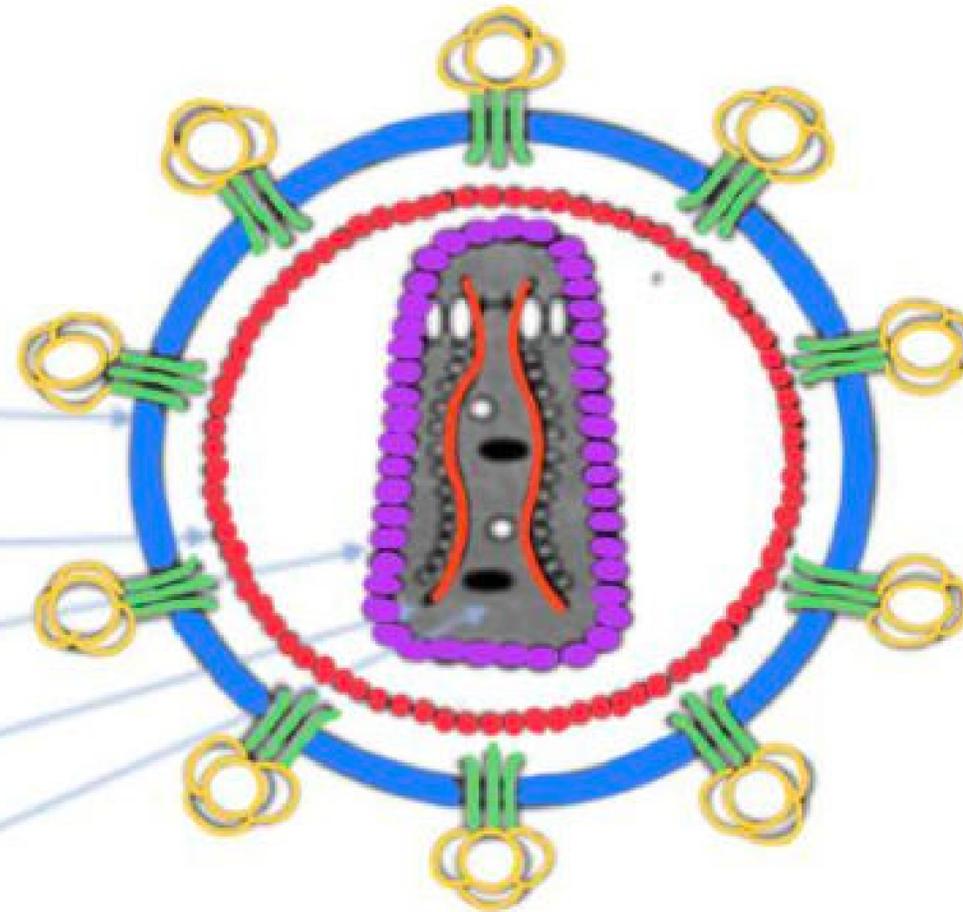
Enveloppe
(Bicouche lipidique + gp41 et gp120)

Matrice
(p17)

Capside
(p24)

ARN
Entouré de la protéine de nucléocapside

Les enzymes virales
RT, intégrase, protéase



Ne pas confondre la structure du VIH et celles d'un autre virus en QCM !

Cycle répliquatif du VIH

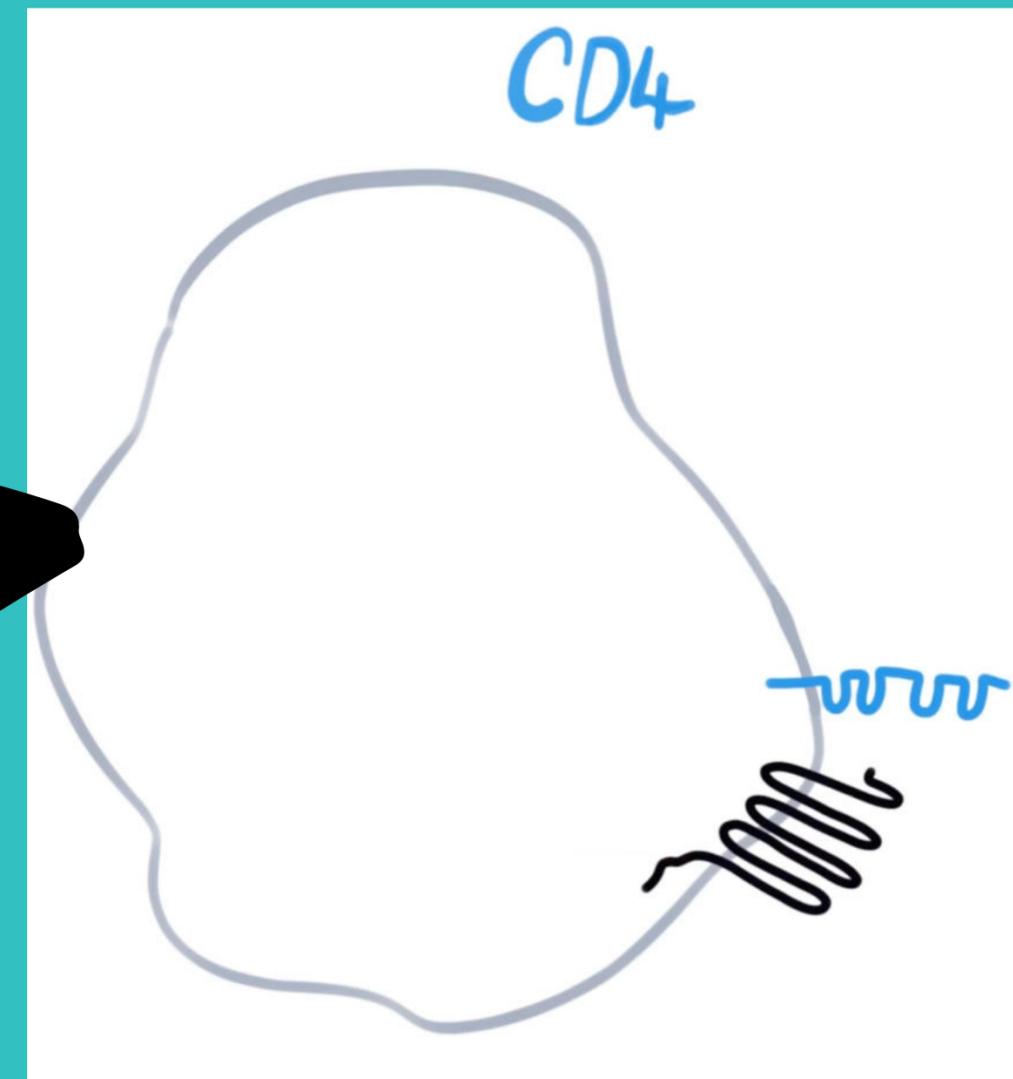
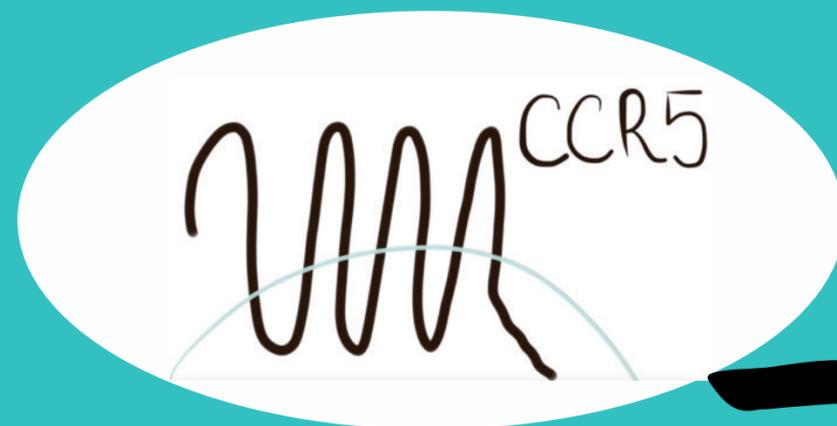


Piège entre acteur
'cellulaire' / 'viral'

Étape 1 : Quelles protéines **cellulaires** impliquées ?

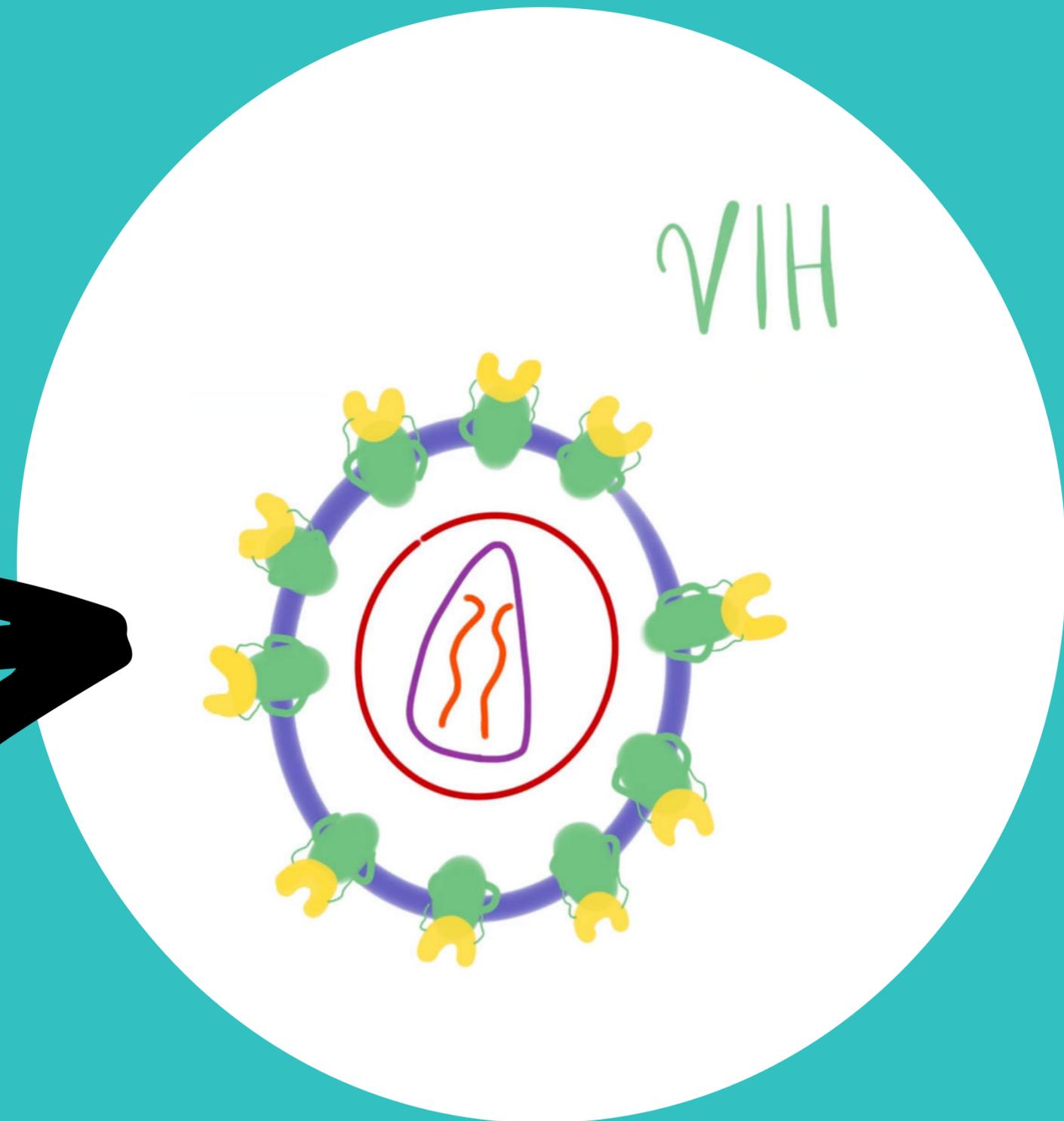
1/ Le récepteur CD4

2/ Les corécepteurs



Cycle répliquatif du VIH

Étape 1 : Quelles protéines **virales** impliquées ?



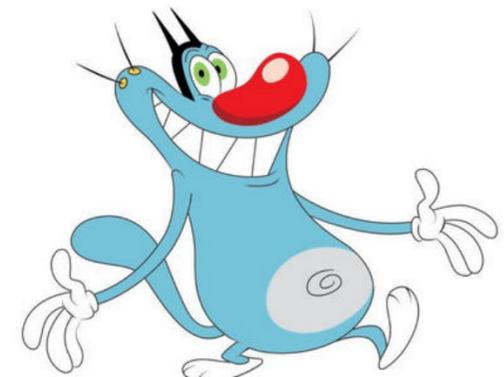
L'Étape 1 : Entrée du virus dans la cellule cible

1. Liaison (ou attachement) du VIH aux récepteurs et corecepteurs cellulaires.

Cette étape est sous la dépendance d'interactions **très fortes** entre la **gp120** virale et des protéines cellulaires.

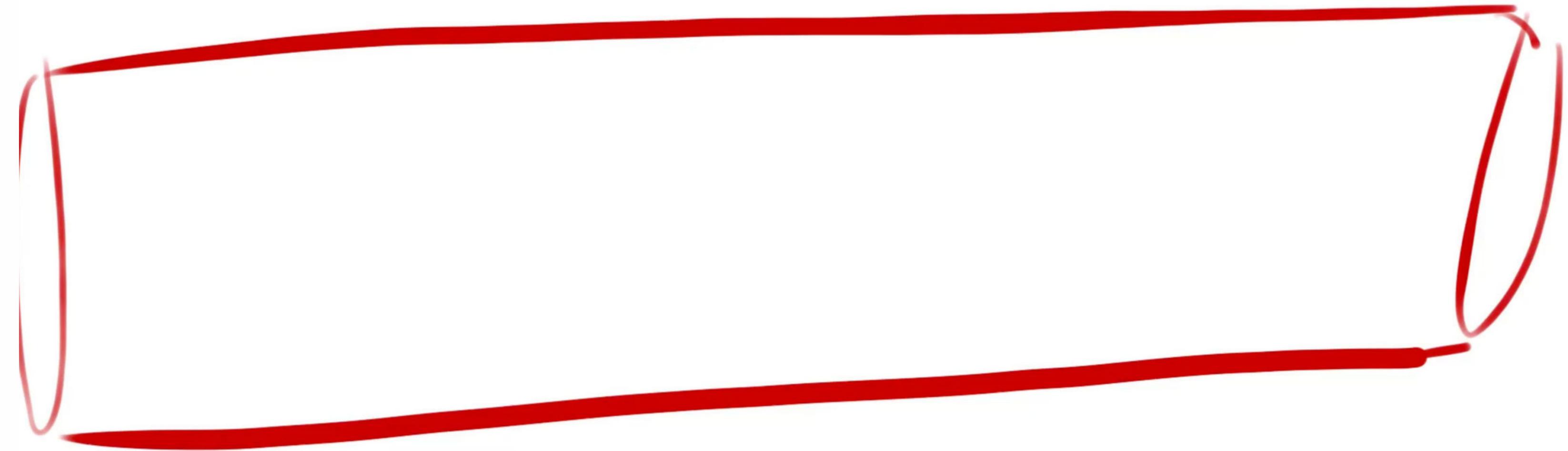
2. Fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique.

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



Cycle répliatif du VIH

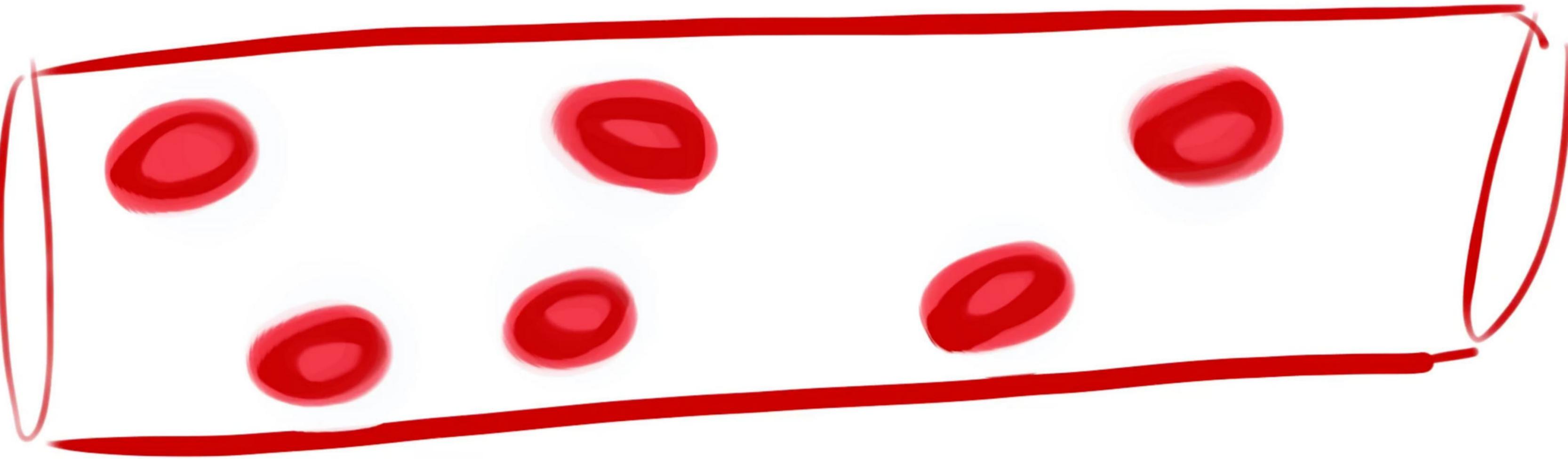
Étape 1 : entrée du virus dans la cellule cible



*faites comme si c'était un vaisseau sanguin
trop bien fait 🤩*

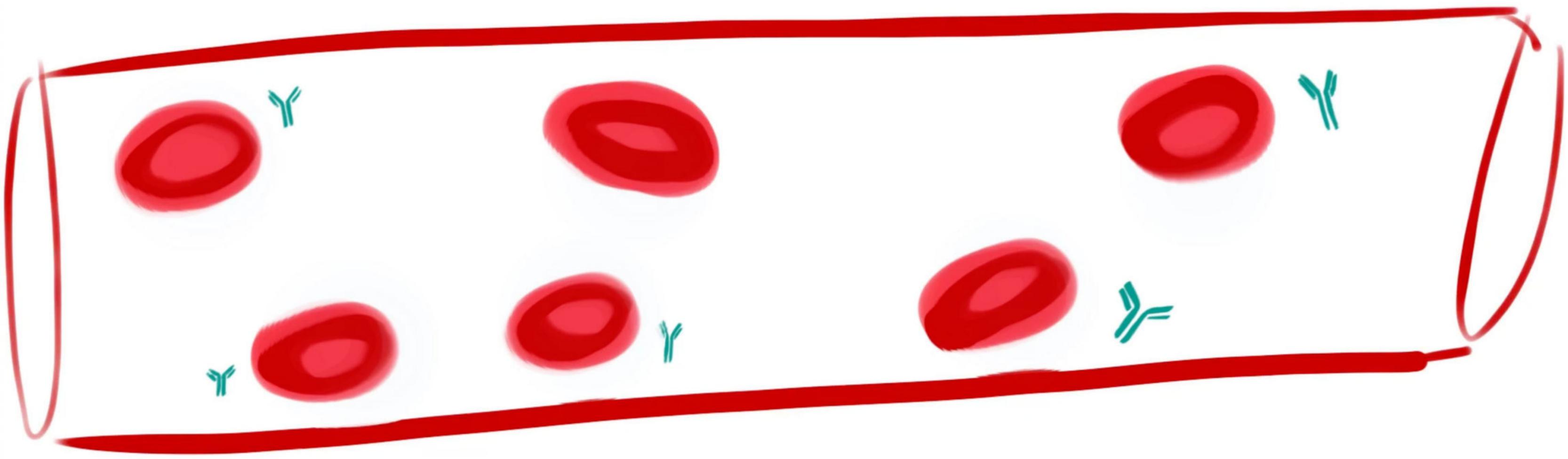
Cycle répliatif du VIH

Étape 1 : entrée du virus dans la cellule cible



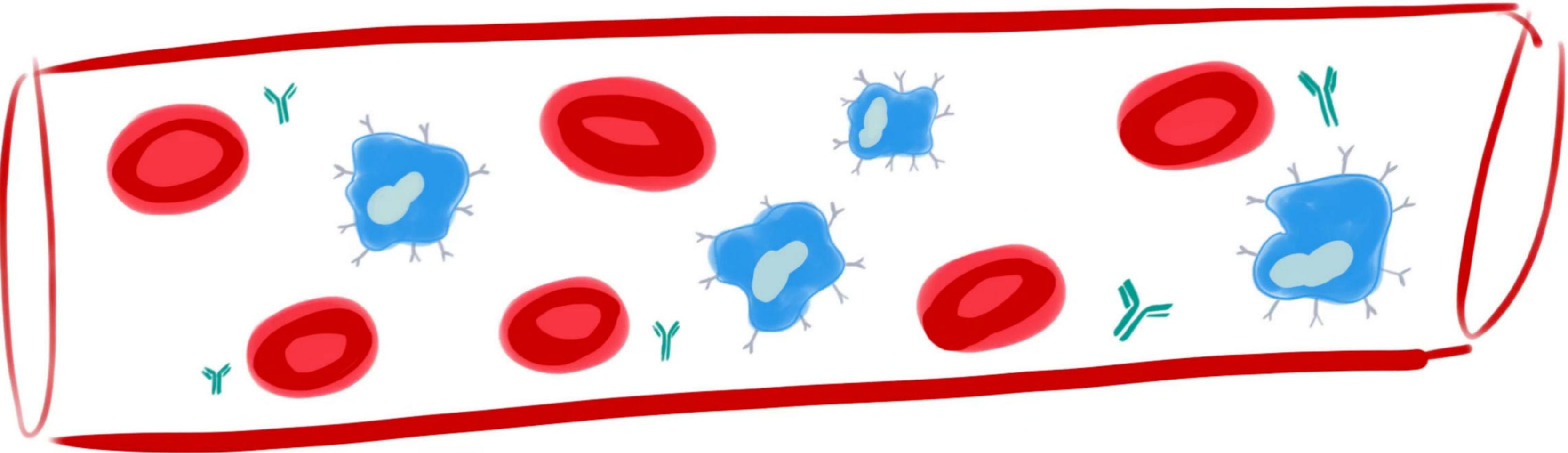
Cycle répliquatif du VIH

Étape 1 : entrée du virus dans la cellule cible



Cycle répliatif du VIH

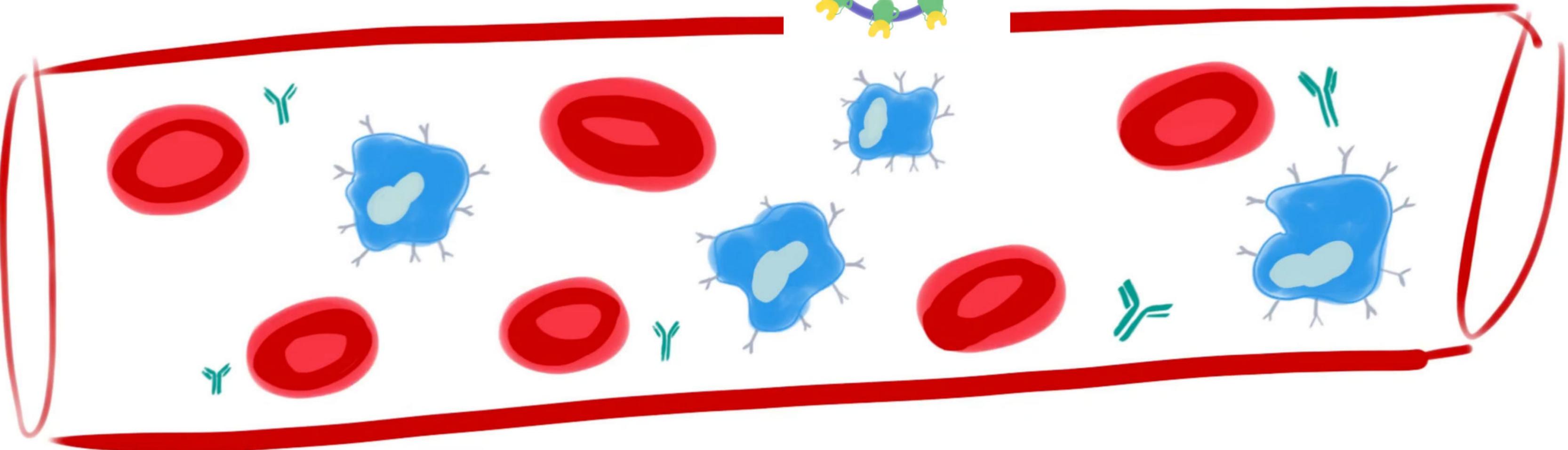
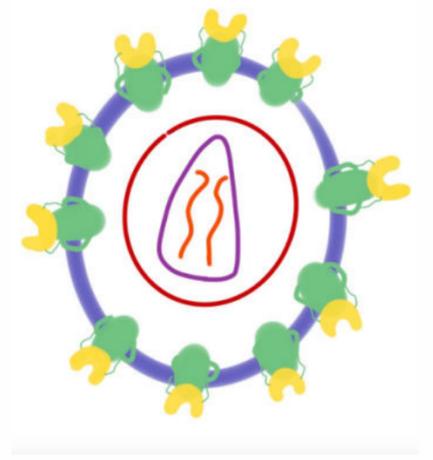
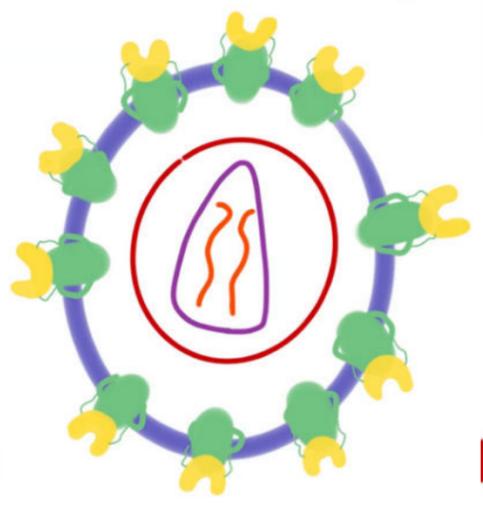
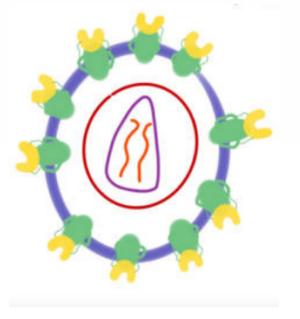
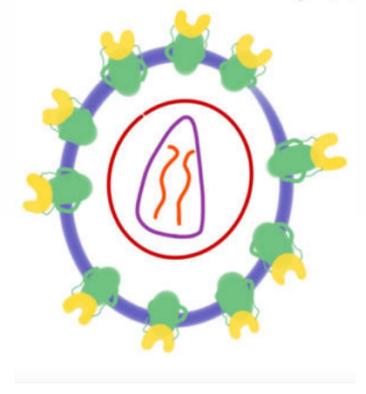
Étape 1 : entrée du virus dans la cellule cible



cellules cibles du VIH : lymphocytes T CD4+, macrophages, cellules dendritiques

Cycle répliatif du VIH

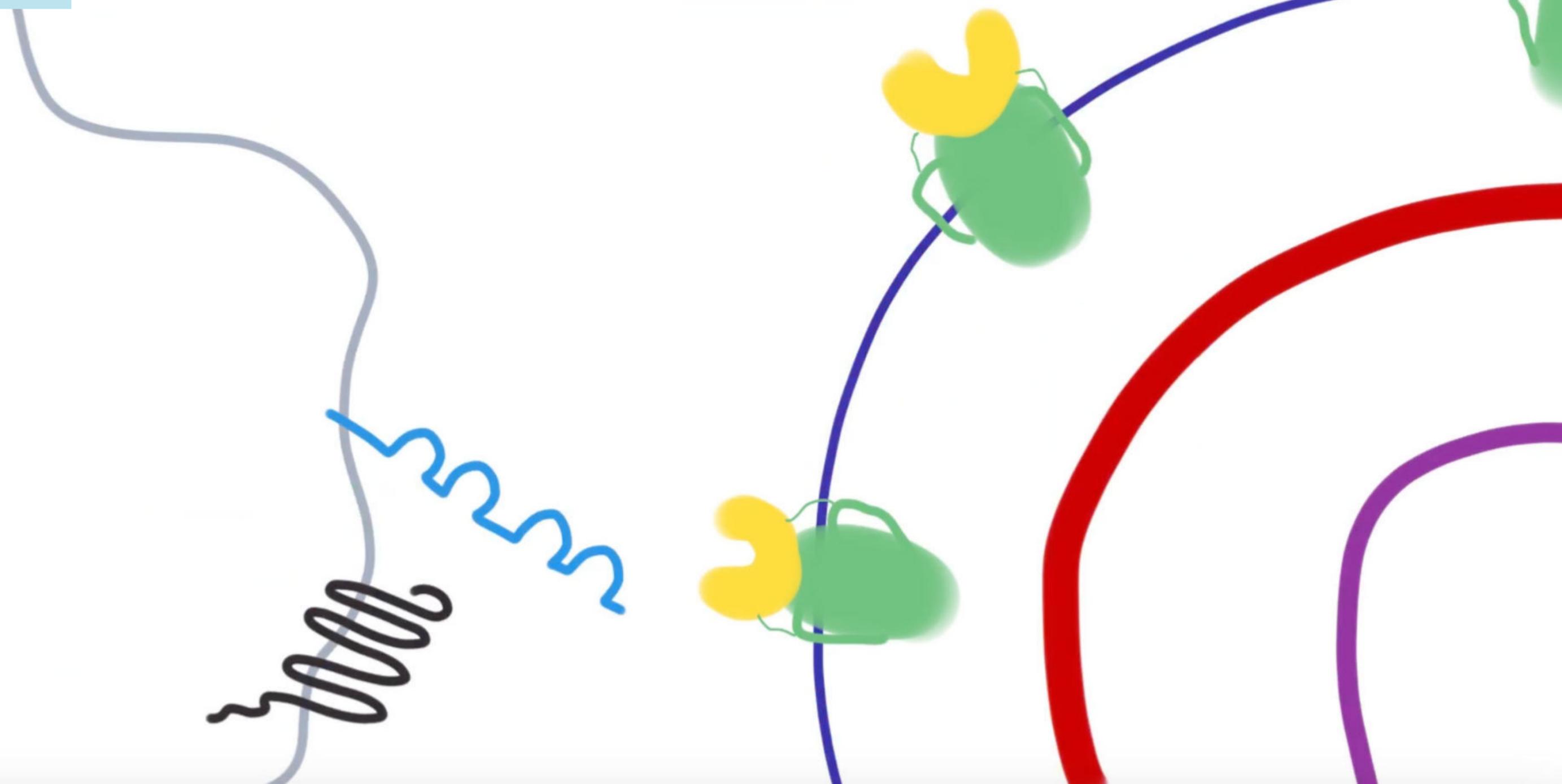
Étape 1 : entrée du virus dans la cellule cible



Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible

CD4

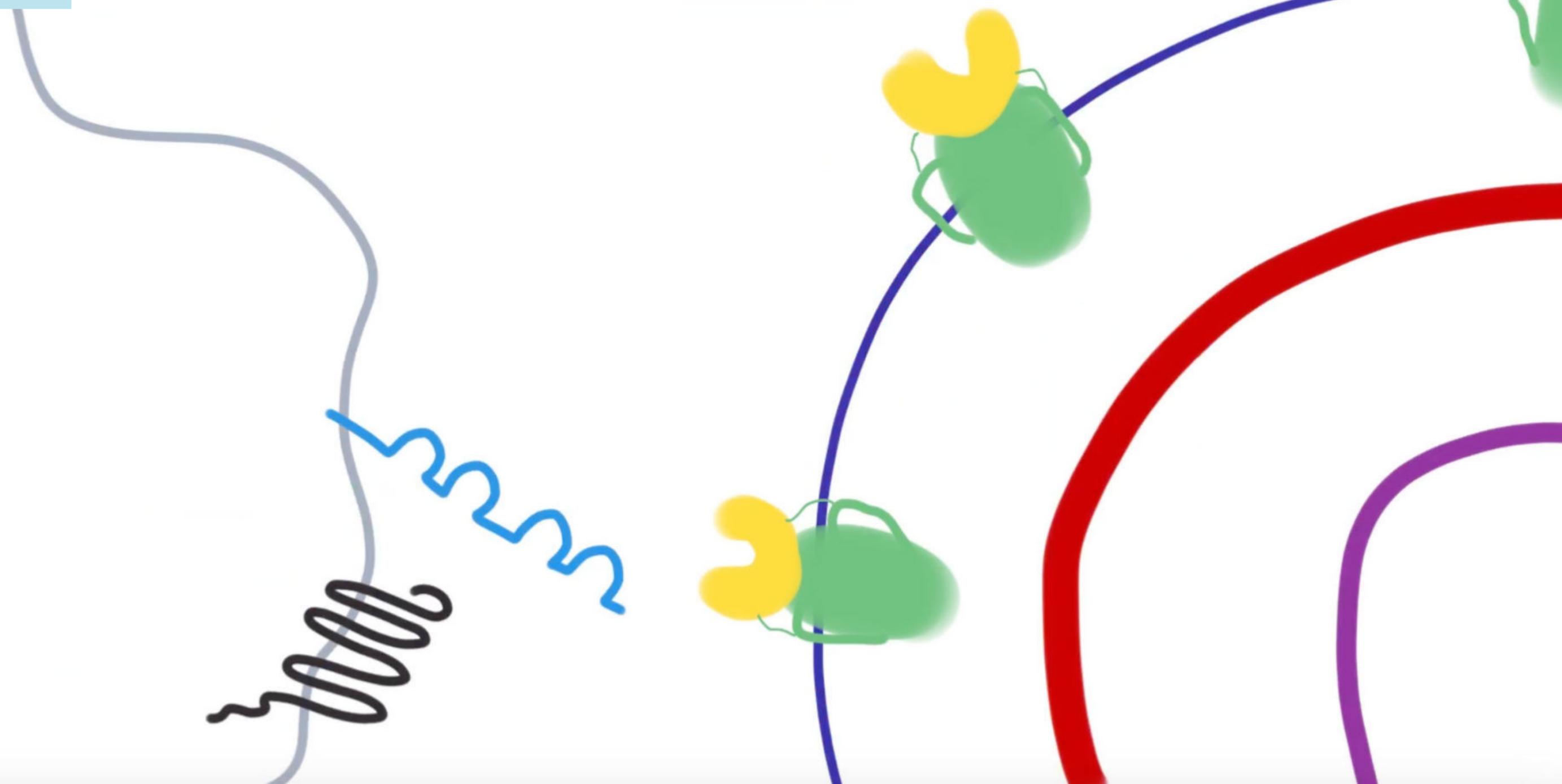
VIH



Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible

CD4

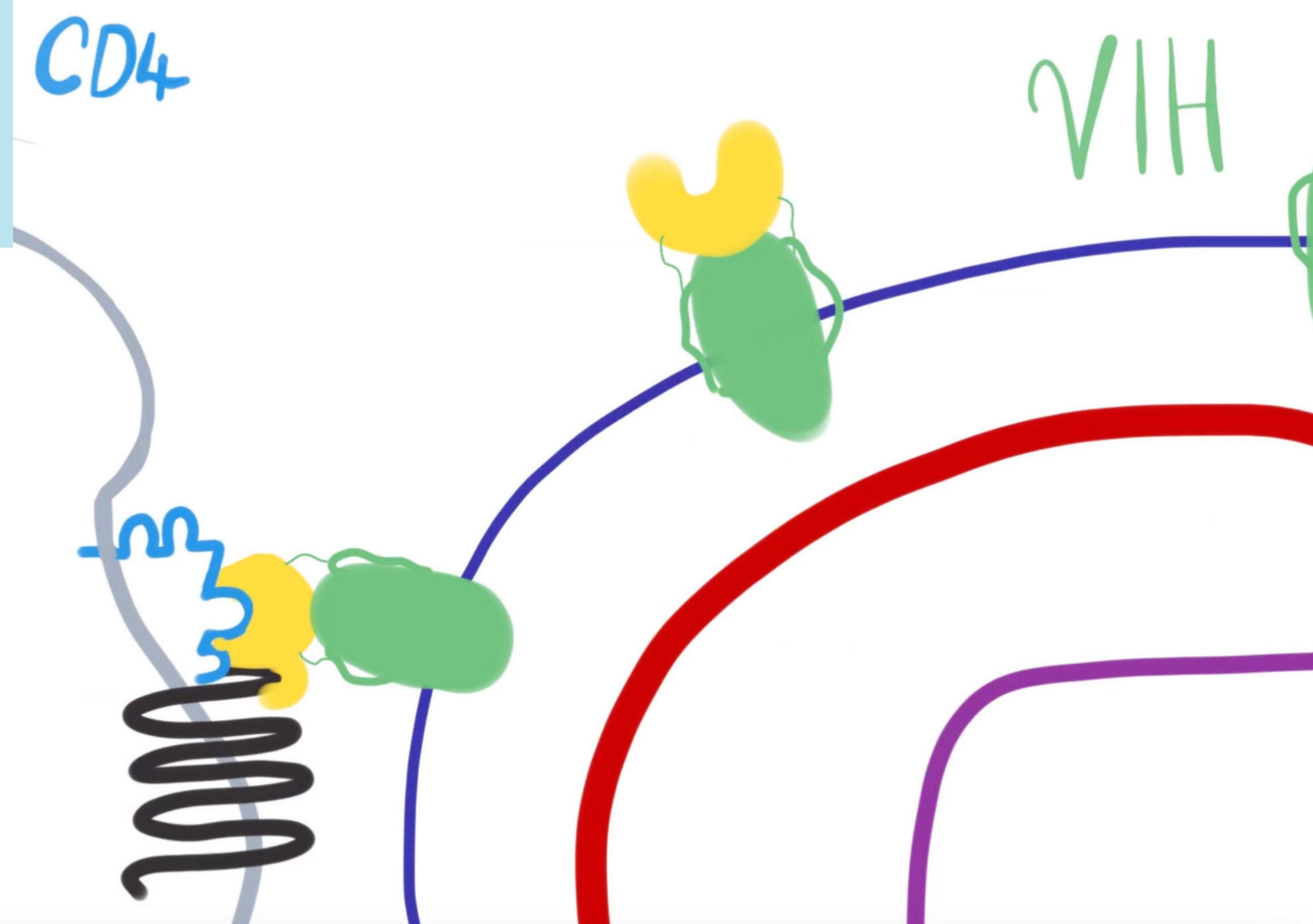
VIH



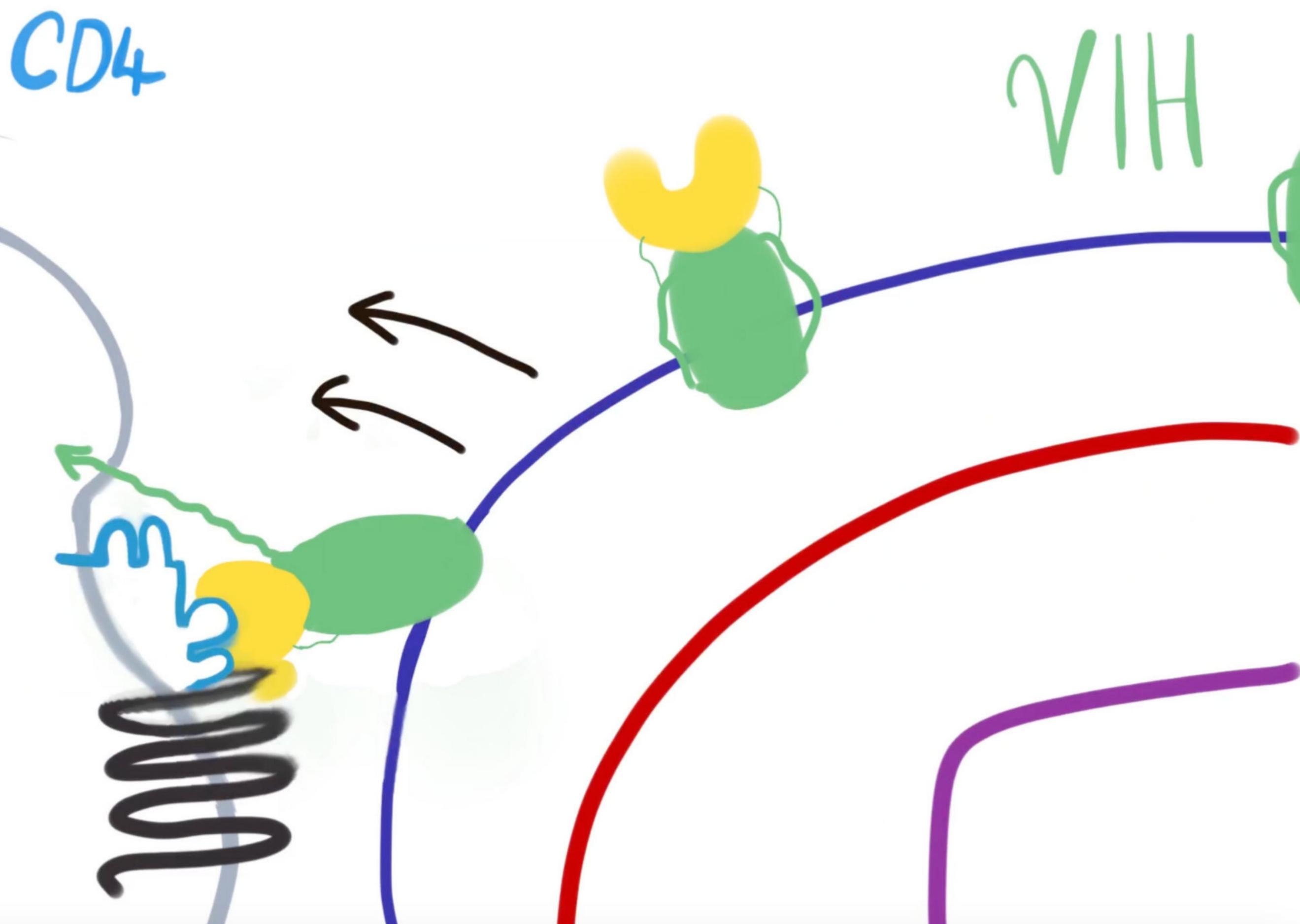
Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible

CD4

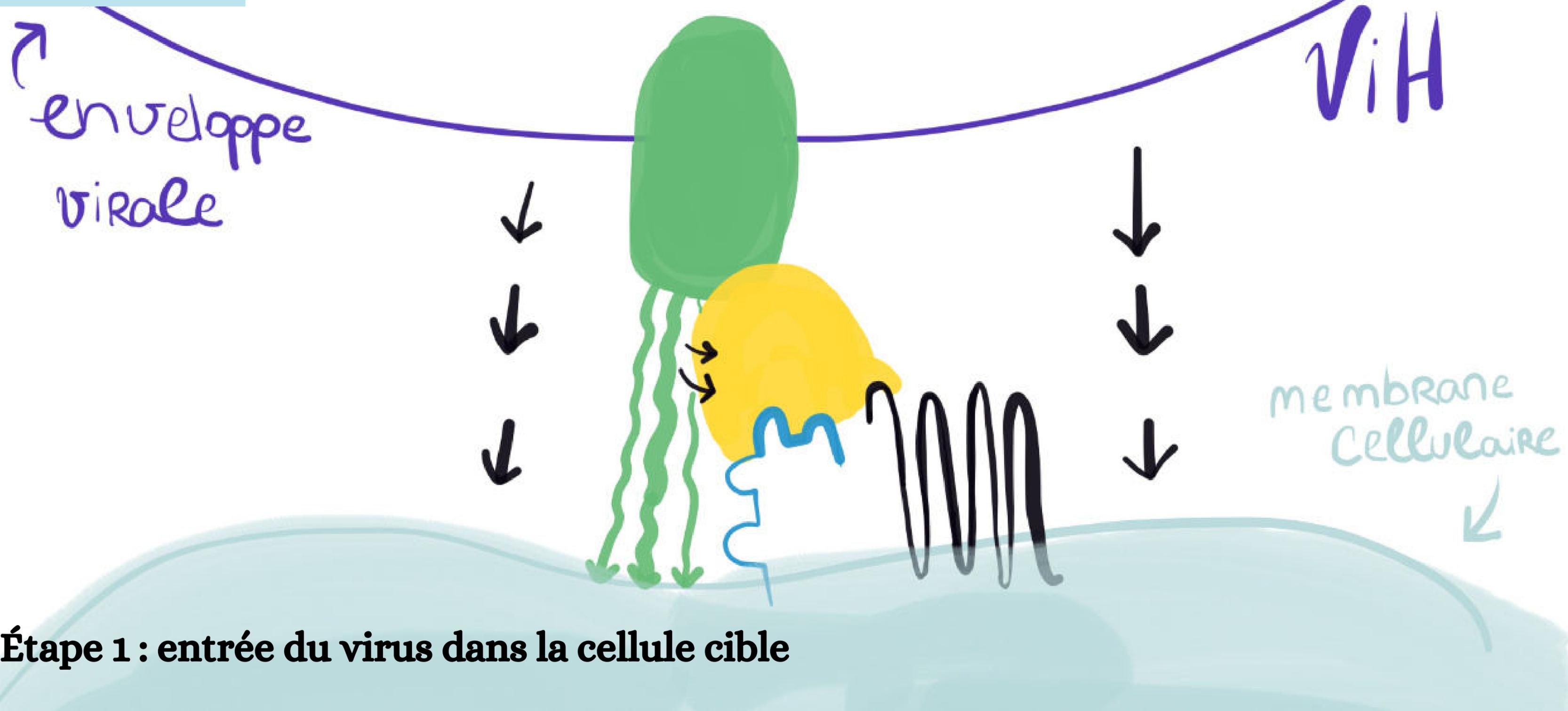
VIH



Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible

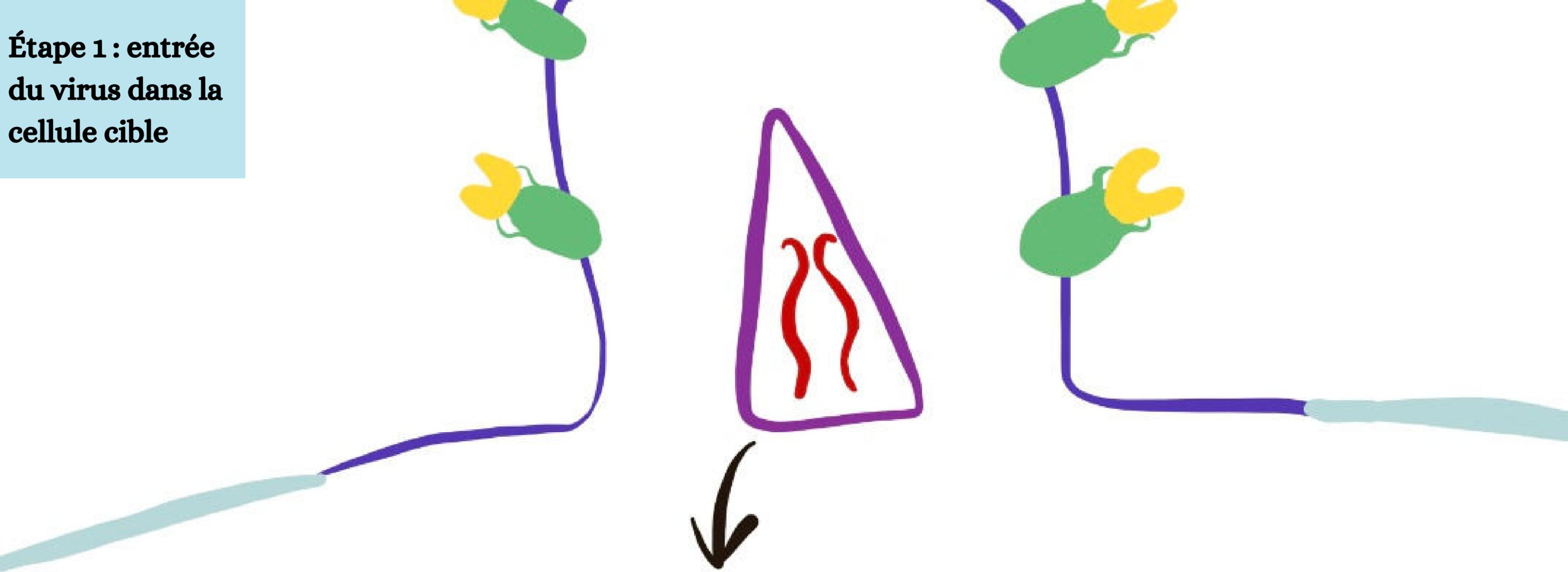


Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible

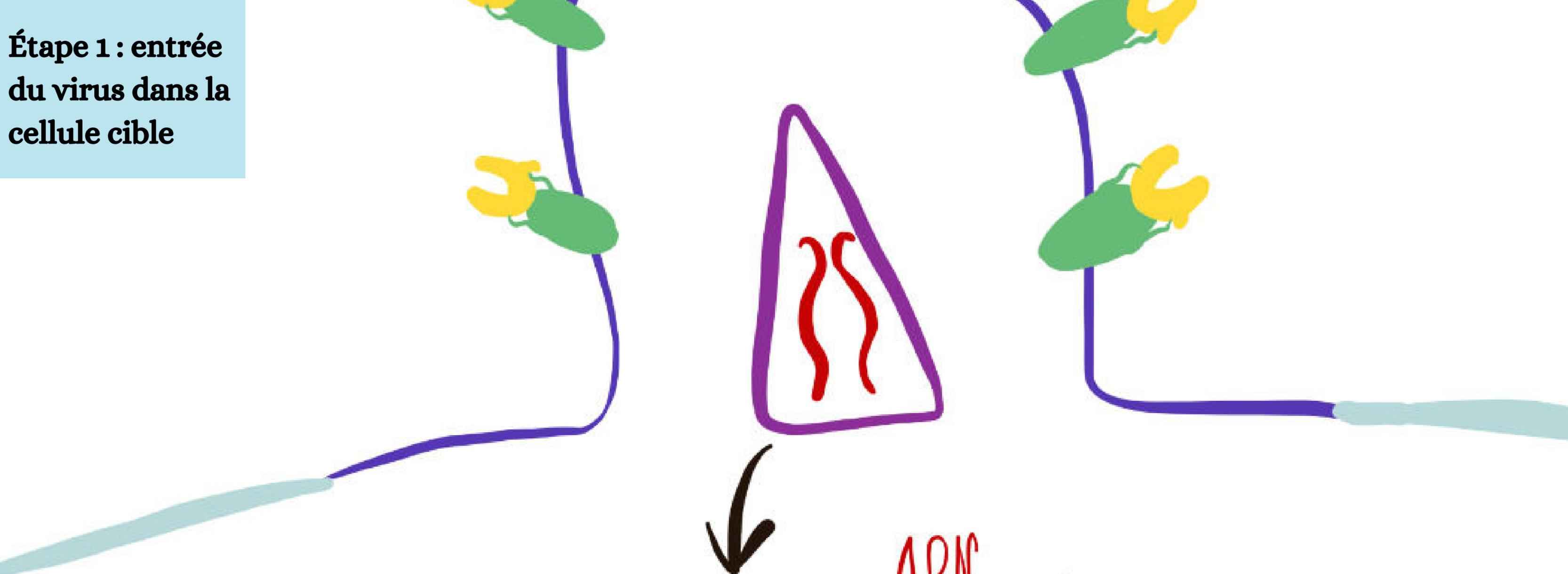


Étape 1 : entrée du virus dans la cellule cible

Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible

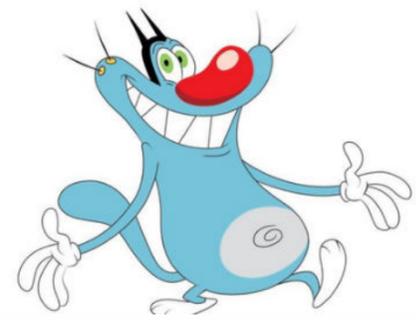


Étape 1 : entrée
du virus dans la
cellule cible



ARN_{viral}

Décapsidation



Souches du virus



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*

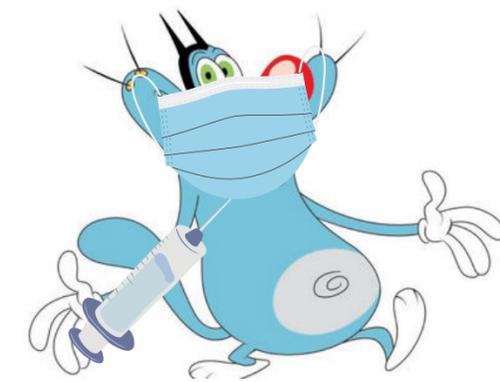
Double tropisme :
les protéines cellulaires permettant l'entrée du VIH sont les protéines *CD4* et *CCR5* ou *CXCR4*



Différentes catégories de cellules peuvent être infectées par le virus et *TOUTES* expriment le *CD4* à leur surface+++.



Tropisme cellulaire : souche du virus ciblent différents types cellulaire pour entrer dans la cellule cible



• Thérapeutiques contre l'entrée du VIH dans la cellule cible

Les anti-gp120 sont des molécules inhibant l'attachement du virus à la cellule cible

Les anti-gp41 : se lient à gp41 afin d'inhiber le changement de conformation de cette protéine virale

Les inhibiteurs post attachement (empêchent les modifications de conformation de CD4)

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



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

Une fois entré, comment le virus s'intègre au génome de la cellule ?

Cette étape dépend de la **Reverse transcriptase**

1/ On passe d'un ARN viral simple brin à Deux brins d'ADN viraux

activité Polymérase

°ARN dépendante

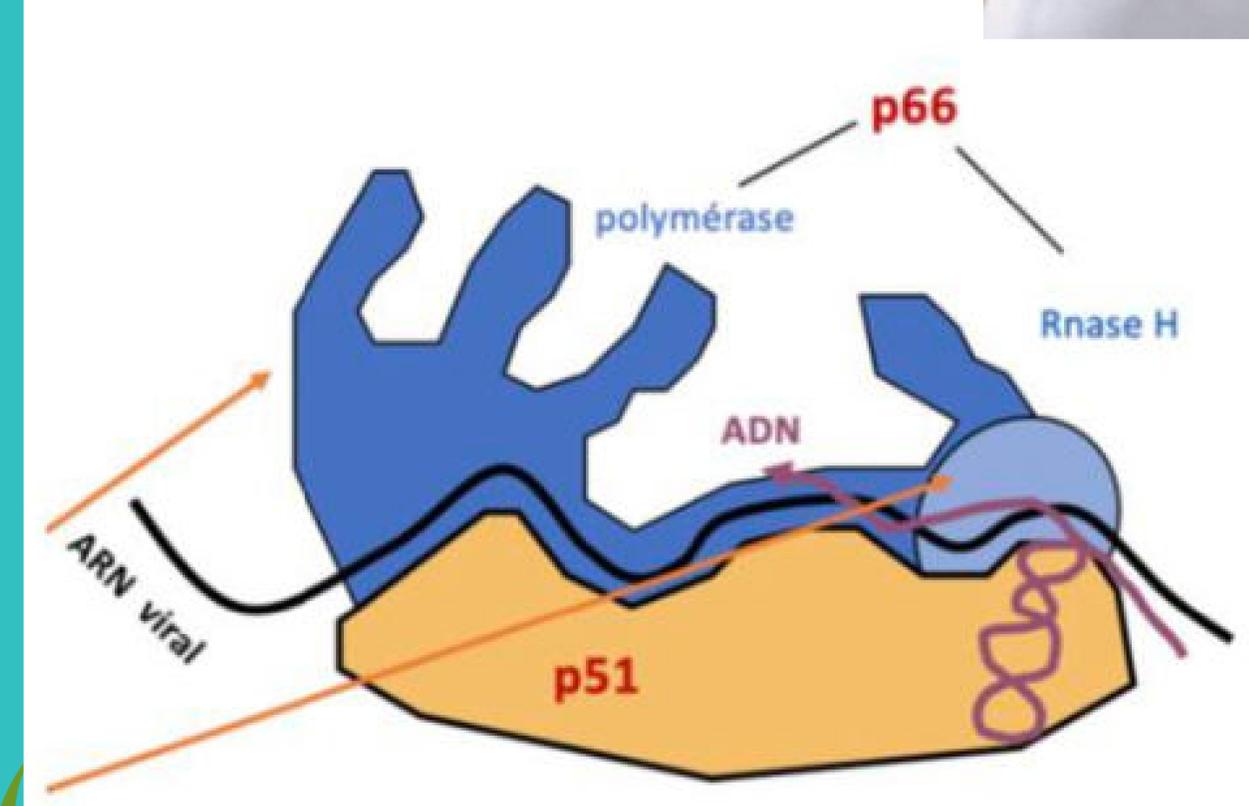
°ADN dépendante

activité RNase

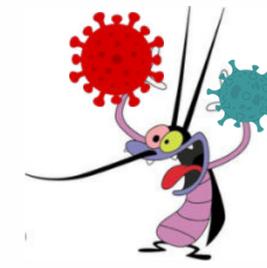
2/ Addition de deux régions essentielles :

Les LTR (Long Terminal Repeat),
permettant **l'étape d'intégration** du **provirus** dans le
génome de la cellule

c'est quoi ça ?



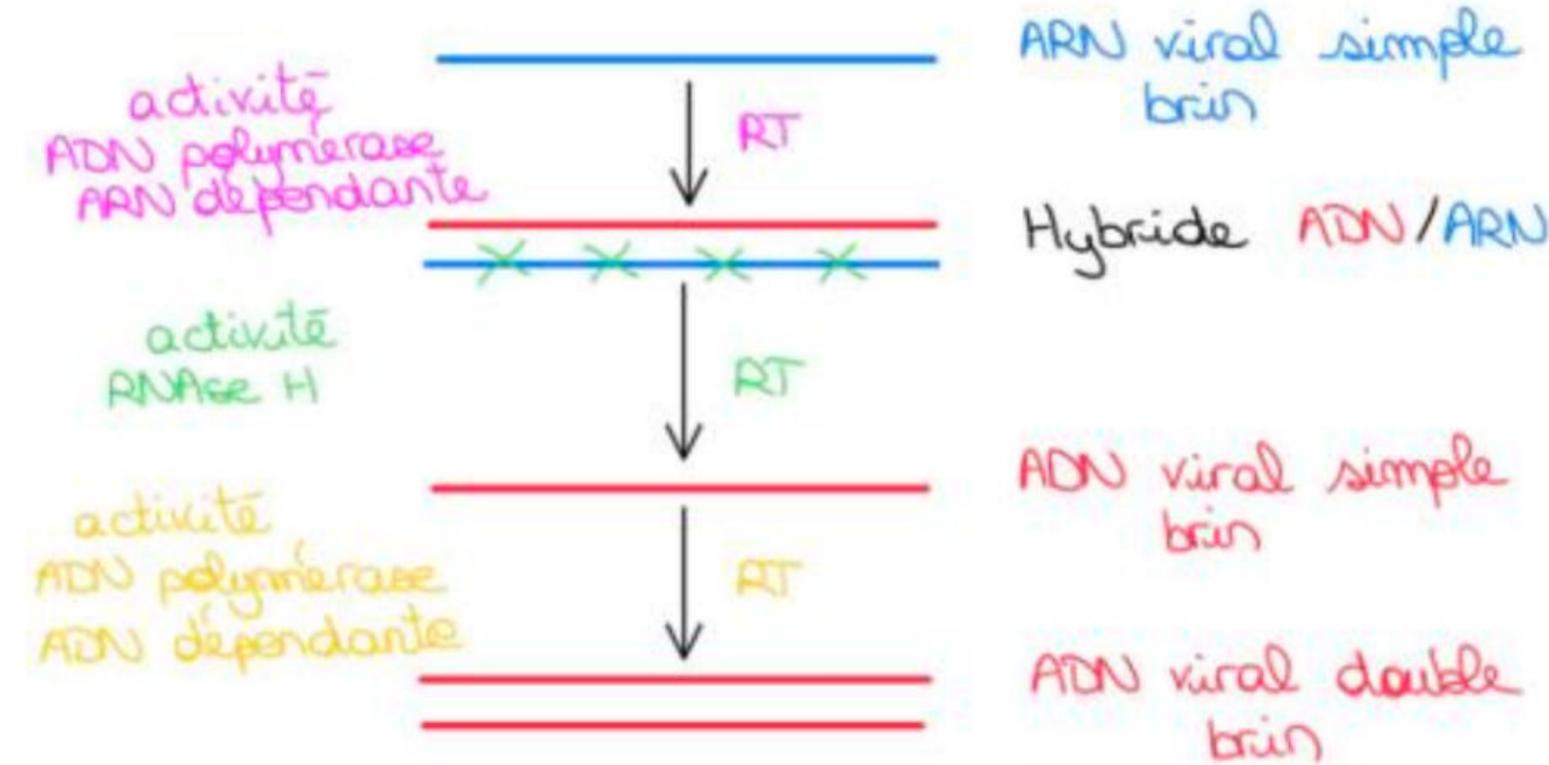
Cycle répliatif du VIH



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

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



La RT est une enzyme virale n'est pas fidèle++ car elle n'a pas de mécanisme de correction

mélange en équilibre instable de virus génétiquement différents mais voisins

les virus qui échappent à la réponse immunitaire persistent dans l'organisme



💡 Seuls les rétrovirus sont capables de réaliser cette étape très particulière de rétrotranscription

Cycle répliatif du VIH

Étape 3 : intégration du provirus VIH



1/ Intégrase VIH

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



2/ Les enzymes **cellulaires** réparent l'ADN

Le provirus est intégré dans le génome cellulaire et pourra être mûré comme tout gène cellulaire (transcription, traduction).

Les enzymes cellulaires après avoir été berneés par les provirus

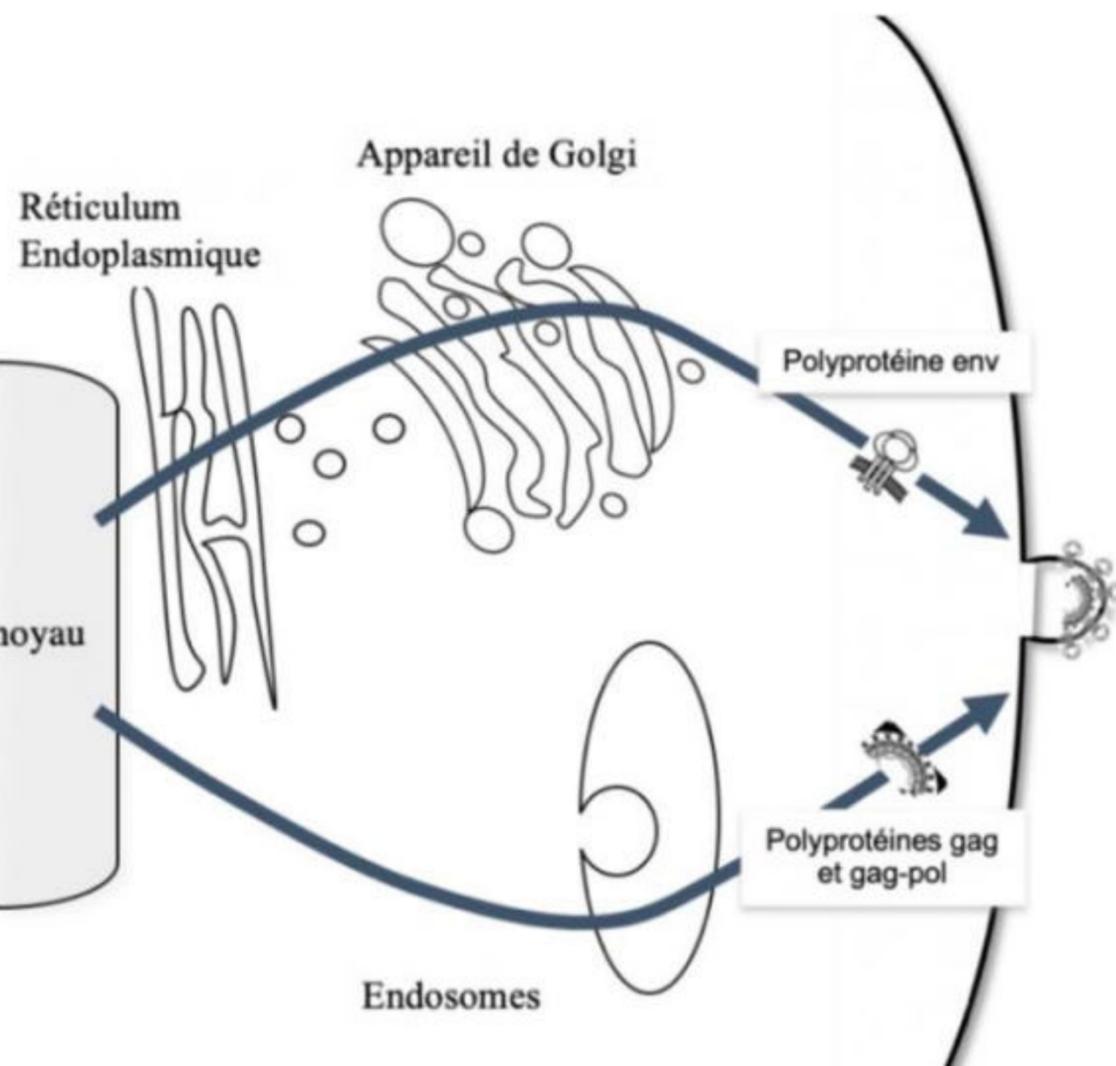


Cycle réplcatif du VIH

Étape 4 : traduction et transcription des gènes viraux

L'ADN viral intégré est ensuite transcrit et traduit grâce à la machinerie cellulaire

ARNm viraux = **un seul site de déclenchement** (LTR5') et de **fin de la transcription** (LTR3') **MAIS** l'épissage permet d'obtenir de nombreux ARNm codant pour **différentes protéines virales**



→ Polyprotéine env :

Traduites et routées différents **compartiments cellulaires**

(RE et Golgi) ✓

Modifications **post traductionnelles**

comme les autres protéines cellulaires par une protéase **cellulaire** pour obtenir **gp120 et gp41**

Les **protéines matures gp120 et gp41** se localisent dans le **bourgeon en cours de formation**

→ Polyprotéines gag et gag-pol

Traduites dans le cytoplasme

Routées par des **protéines cellulaires** cytoplasmiques **sans passer dans les différents compartiments cellulaires (RE et Golgi) ✗**

Les polyprotéines **immatures** se localisent dans le **bourgeon en cours de formation**

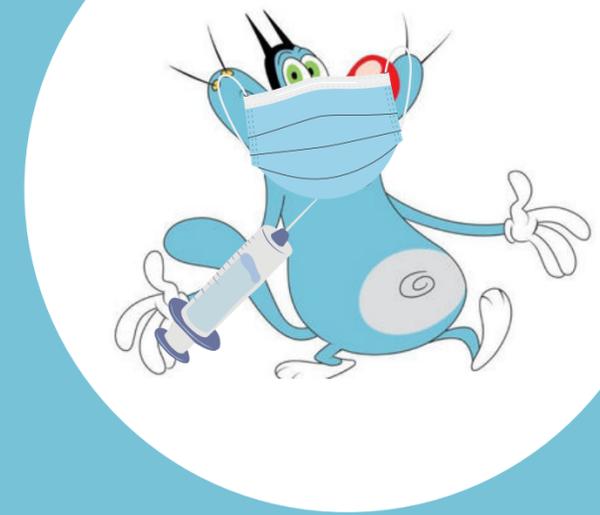


La **maturation** de ces **polyprotéines** par la **protéase virale** aura lieu APRÈS l'étape de bourgeonnement



• Thérapeutiques contre le fonctionnement de la RT

- 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)



• Thérapeutiques contre l'intégration du provirus du VIH à l'ADN

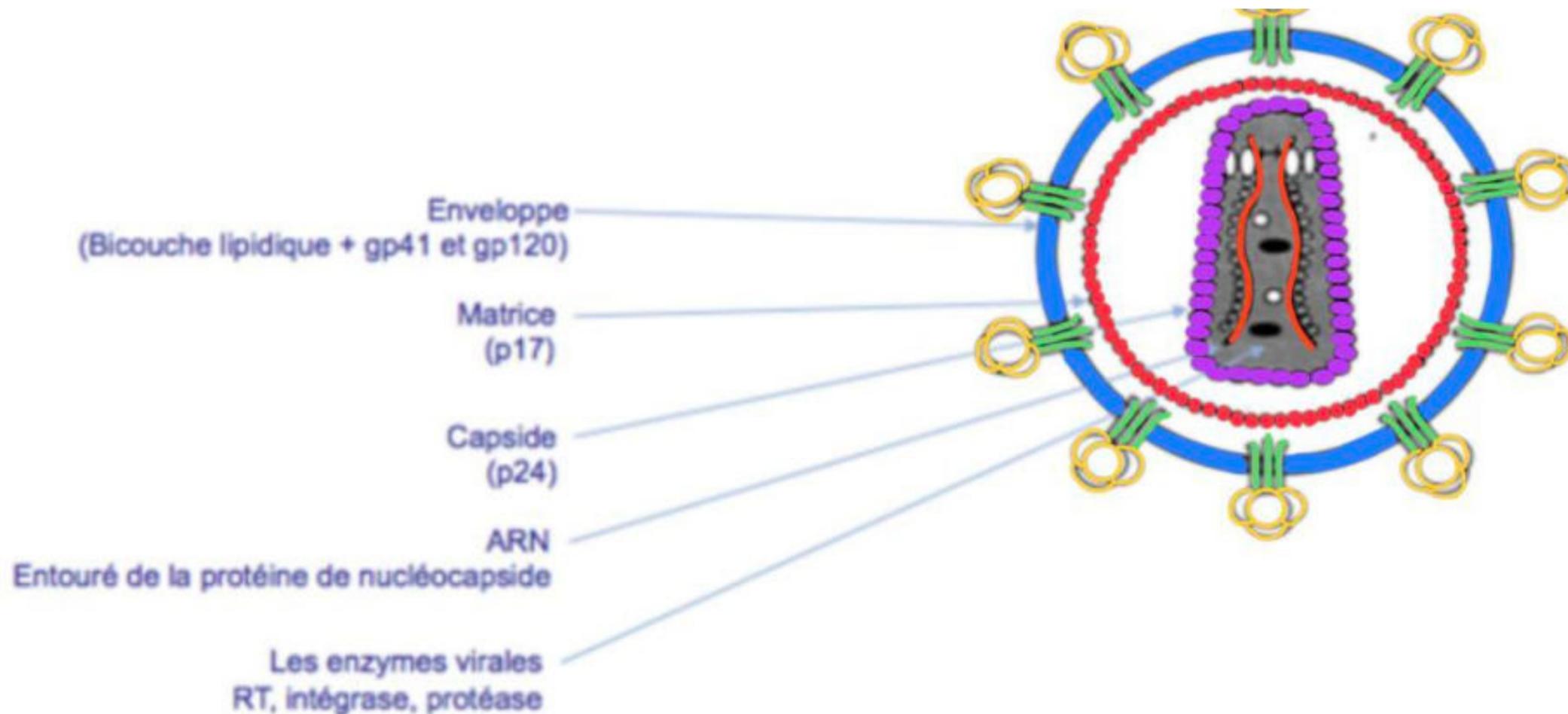
- Les anti-intégrases : empêchent le clivage de l'ADN cellulaire.



Pas de thérapeutiques pour l'étape de traduction et transcription des gènes viraux ++

Cycle réplcatif du VIH

Étape 5 : clivage des précurseurs polypeptidiques gag et gag-pol et assemblage du virion



La protéase virale, active sous forme **dimérique**, est absolument essentielle pour la maturation du virion.

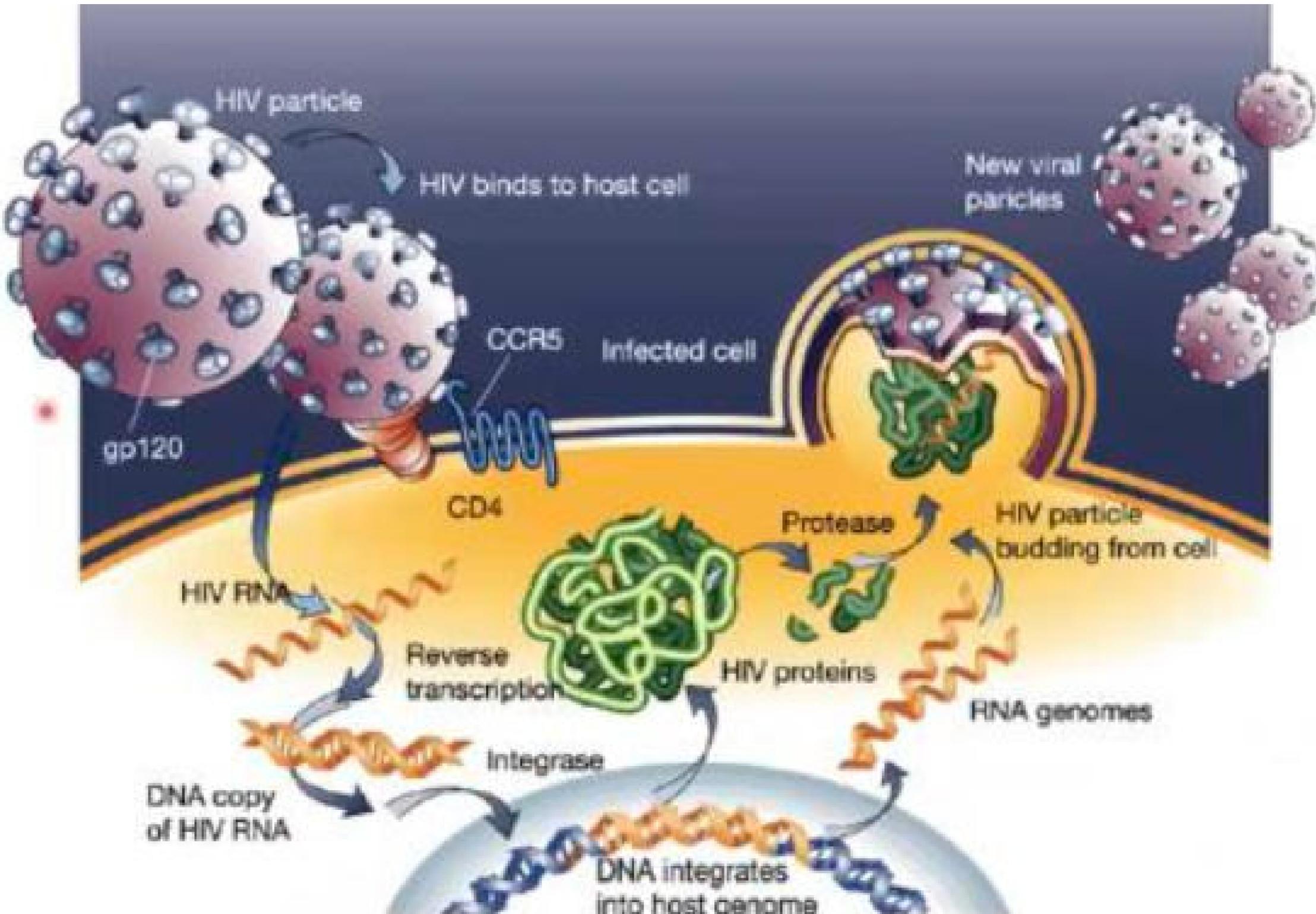
Elle clive les polyprotéines gag et gag-pol.

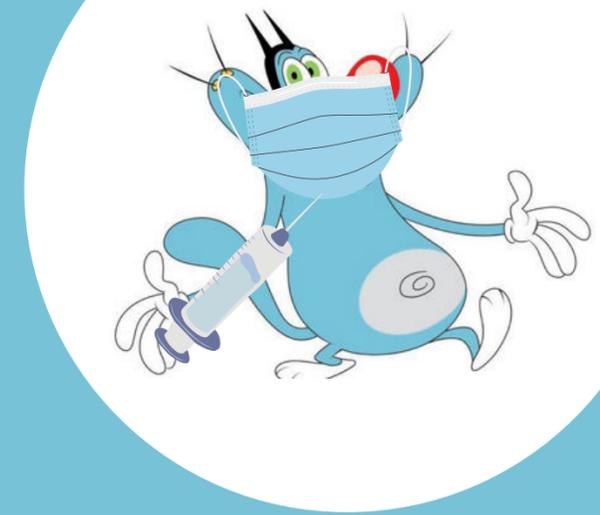
- Les protéines p24 : la capside virale
- Les protéines p17 la matrice virale

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





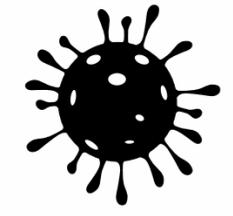
• Thérapeutiques contre la maturation des virions

- Les anti-protéases empêchent le clivage des précurseurs polypeptidiques = pas de capsid dans le virion
- Les inhibiteurs de maturation bloquent la formation de la capsid. L'étape de clivage a bien eu lieu, il n'y a juste pas d'assemblage en capsomère).



⚠ Anti intégrase \neq Anti protéase

PETIT RÉSUMÉ





FINIII ! ❤️ 🦠
BON COURAGE

