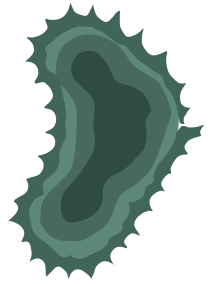




VIROLOGIE



LE VIRUS DU VIH



Cycle de réplication virale

??





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

I - Histoire du VIH

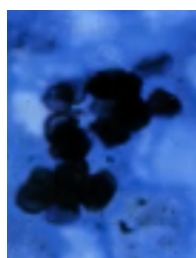
1981-82 : des pathologies **opportunistes** apparaissent chez des patients ou des groupes particuliers

Ces pathologies ne sont **pas qlqq chose que l'ont voit habituellement**, sont plutôt présentes chez des personnes immunodéprimées : c'est surprenant de voir cette émergence.

Voici deux exemples de pathologies opportunistes :



*sarcomes de kaposi :
prolifération vasculaire
angiomateuse
et fibroblastique*



pneumopathies à
pneumocystis carinii

On se rend compte vite que cette pathologie est due à **un agent infectieux transmissible**.

1983 : découverte du virus à l'institut Pasteur où on reçoit le ganglion du patient qui a ses pathologies opportunistes.

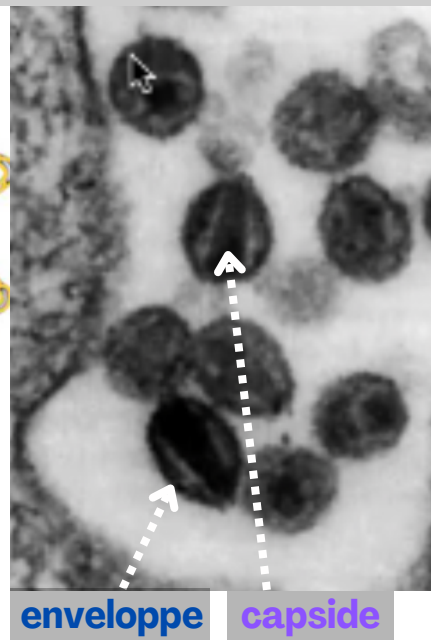
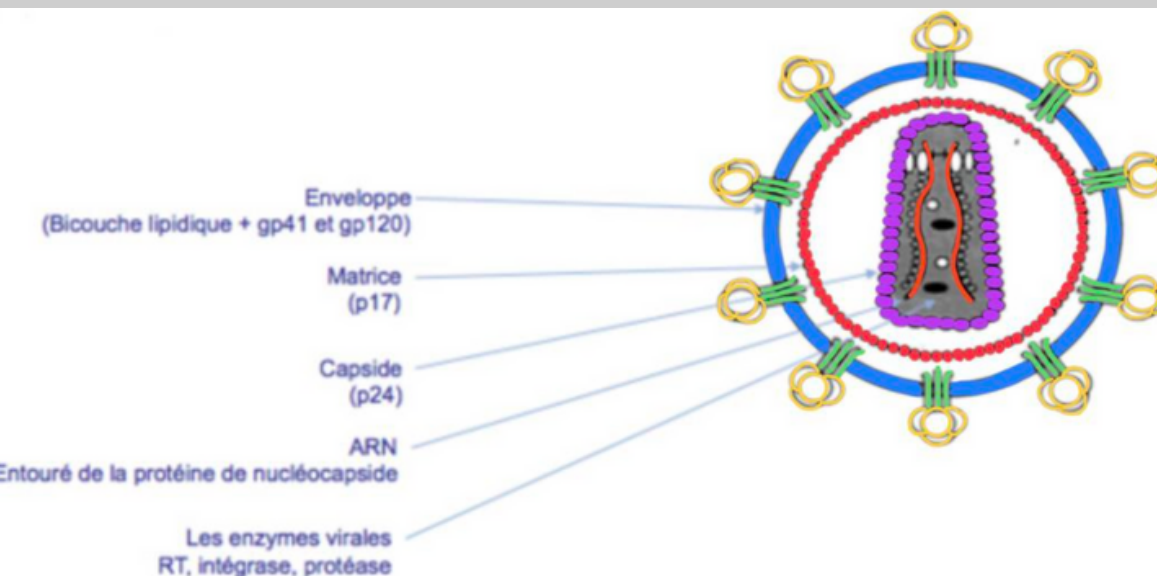
C'est l'équipe de **Luc MONTAGNIER** qui fait la découverte du **VIH-1**, mais essentiellement **Françoise BARRÉ-SINOSSI** (elle obtiendra le Prix Nobel de médecine).

Le virus était initialement appelé **LAV** pour *Lymphadenopathy Associated Virus*, puis **HIV** ou **VIH** pour *Virus de l'Immunodéficience Humaine*.



1986 : **François Clavel**, travaillant sous la direction de **Françoise BRUN-VÉZINET** à l'Institut Pasteur, découvre plus tard le VIH 2, il est **peu** différent et a une diffusion **moins grande** (son épidémiologie est plus limitée à l'Afrique de l'Ouest)

II - 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)**.

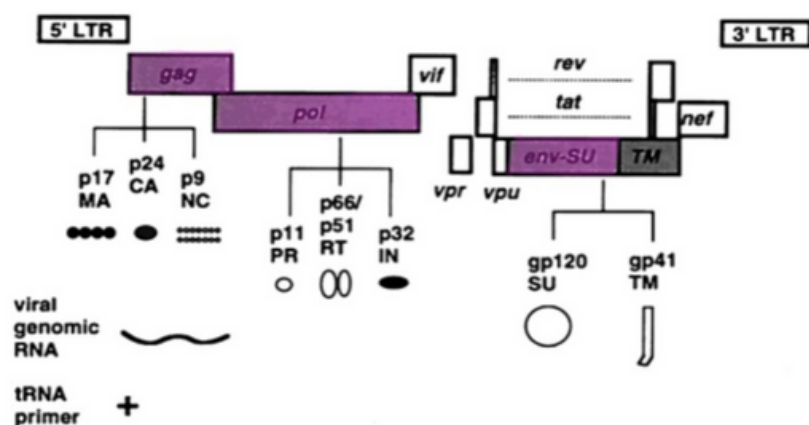
Ces 3 enzymes sont des cibles potentielles pour la chimiothérapie antirétrovirale.

Mais comment le virus acquiert-il **cette structure si bien définie** ? En fait, il faut **plusieurs étapes**.

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** 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.

Je vous conseille de refaire le schéma avec les couleurs pour cette partie, d'abord en vous aidant de la fiche puis sans lire le cours, vous allez retenir beaucoup plus vite ! Il ne faut pas mélanger le rôle des différentes protéines. 🧑



Ce schéma n'a pas l'air facile, mais il illustre ce qu'on vient de décrire.

Le clivage protéolytique des précurseurs Gag, Gag pol et env est **indispensable+++** à l'accomplissement du cycle viral. Cette permet d'obtenir **gp120**, **gp41**, p24, p17, p9, RT, IN, PR .. : des protéines à activités **enzymatiques matures** dont on va comprendre le rôle. 🧐

III - Cycle du VIH par étape

ÉTAPE 1 : ENTRÉE DU VIH DANS LA CELLULE CIBLE (LYMPHOCYTES T CD4+, MACROPHAGES, CELLULES DENDRITIQUES)

La première étape du cycle de réplication du VIH correspond à **l'entrée du virus** dans une **cellule cible** puisqu'un virus **ne sait pas vivre sans une cellule**, il a besoin de rentrer dans cette dernière pour se répliquer. +++

L'étape 1 se fait 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 protéines CELLULAIRES sont impliquées dans la liaison ?

1- Le récepteur CD4

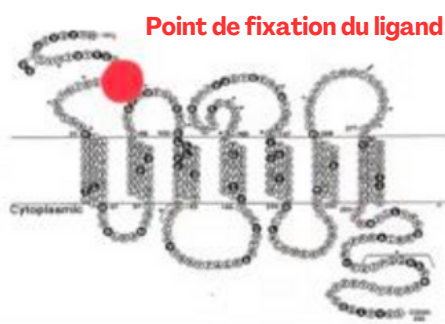
CD4 une **protéine transmembranaire** retrouvée chez une sous-population de lymphocytes T composée d'un petit domaine **intra cytoplasmique** et d'un **énorme domaine extracellulaire**.

En fait, 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 co-récepteurs

- Récepteurs des chimiokines (cytokines chimiotactiques)
- 7 domaines transmembranaires (couplé aux protéines G)



• 2 types de corecepteurs:

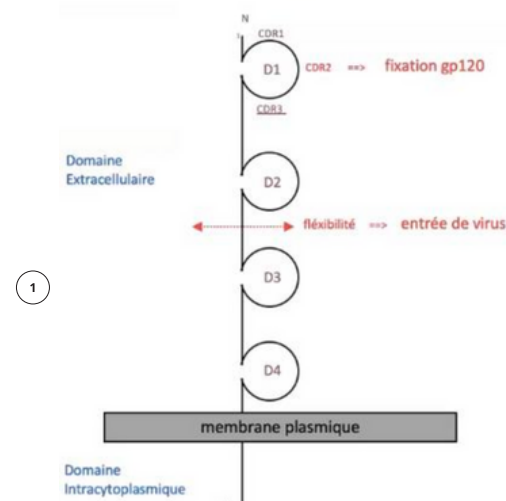
- Récepteurs des **alpha-chimiokines** : CXCR4
- Récepteurs des **béta-chimiokines** : CCR5

• Ligands naturels++ des récepteurs des:

- **Alpha-chimiokines** = SDF-1
- **Béta-chimiokines** = RANTES, MIP-1a, MIP-1b

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

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

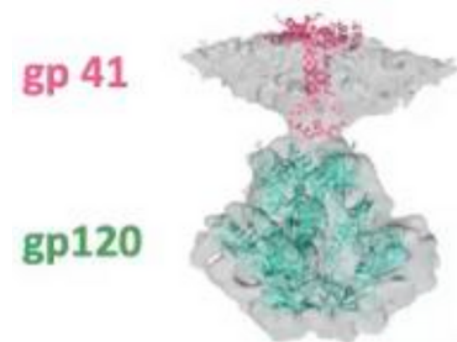


La liaison est une étape clé et **très spécifique** dépendant d'interactions **très fortes** entre des protéines virales et des protéines cellulaires

⚠ **Important** 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 protéines VIRALES qui interviennent dans l'étape d'entrée ?

- **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%)
- **La gp41 (étape de fusion):**
 - Glycoprotéine **transmembranaire** (voir A dans la figure suivante)
 - **Repliée** dans la **gp120** qui **masque** cette protéine au **système immunitaire**



Détaillons le processus d'entrée du VIH dans la cellule :

Maintenant qu'on a vu les différents acteurs, comprenons le mécanisme c'est la partie compliquée du cours, mais faites des schémas+++

1/ LIAISON :

→ **1ère 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**.

→ **2ème interaction entre gp120 et les corecepteurs :**

👁 mise en évidence par inhibition de l'entrée du virus en présence de **Betachiomiokines**

- **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.+++

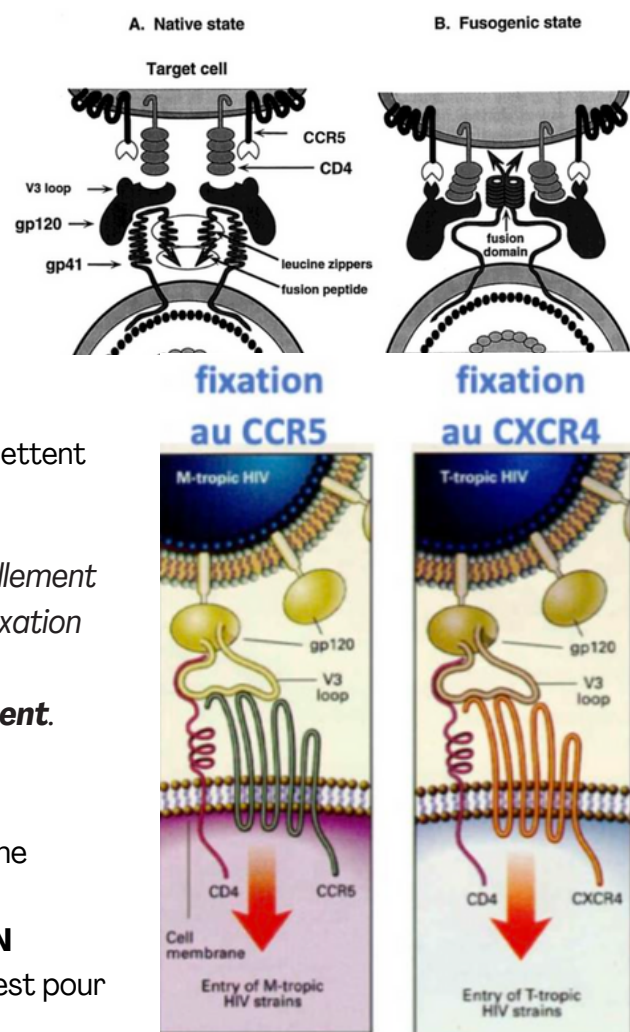
⊕ Certains patients « long term non progressor » possèdent naturellement un taux de **béta-chimiokines** circulant très élevé empêchant la fixation du virus sur le **co-récepteur CCR5**.

Chez ces patients, l'infection au VIH va donc évoluer plus **doucement**.

2/ FUSION :

Après interaction de gp120 et du corecepteur, on voit apparaître une protéine virale

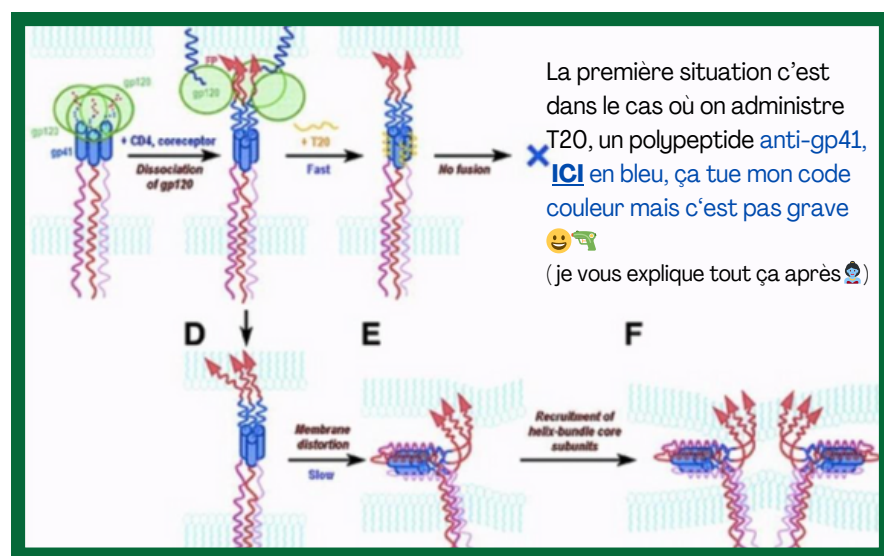
« cachée » à l'intérieur de **gp120** : **gp41** grâce à la **MODIFICATION CONFORMATIONNELLE** de **gp120** (Oui je veux pas lâcher ça 🤖, c'est pour que ça rentre dans vos têtes).



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

- Cette région **s'ancrer** 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 🧑🏻

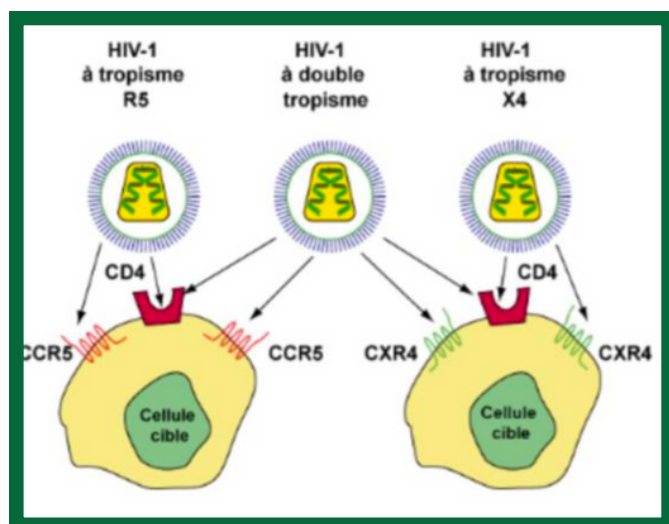


• Conséquences physiopathologiques et la notion de 'tropisme' :

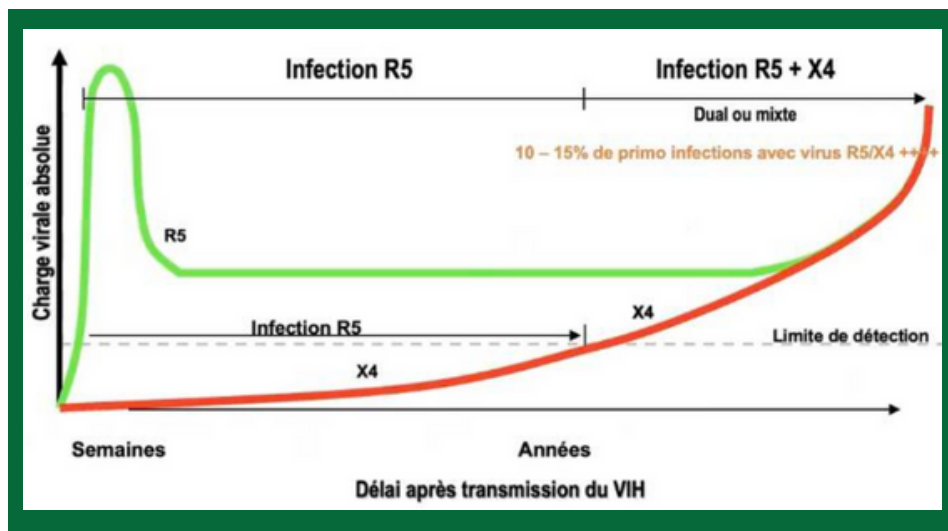
Les souches de virus vont cibler **différents types cellulaires**, on parle de **tropisme cellulaire**, définit par la **voie d'entrée du virus**.

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 graphique :

Les années passent et la charge virale **R5** très importante en début d'infection, avant que la réponse immunitaire se mettent en route. Les **souches R5** perdurent (charge virale constante) mais petit à petit, elles vont être remplacées par des **souches X4** ou continuer d'exister de manière concomitante.

Explications pour la culture G 🧐 :

Mais pourquoi l'infection au VIH évolue de cette manière ? Les souches du VIH qui utilisent le **X4** sont relativement rares en clinique. Pourquoi ? C'est un phénomène encore mal expliqué. Certains chercheurs estiment qu'il est plus facile pour le système immunitaire de trouver et d'attaquer les souches **CCR5**. D'autres estiment que l'affinité de **CCR5** et **gp120** est supérieure à celle de **CXCR4**... Par conséquent, les souches qui utilisent le corécepteur **R5** sont généralement plus courantes, MAIS à des stades avancés de l'infection au SIDA, on a une immunodépression assez grave et les souches du VIH qui utilisent le **X4** peuvent être retrouvées.

• Conséquences : définition des cellules infectables

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

Dans le **sang** circulant, sont infectés :

- o 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** (on va le voir après !).
- o Les **monocytes circulants**, exprimant la molécule **CD4** à un niveau moindre que les **lymphocytes T CD4+**.

Dans les **tissus**, sont infectés :

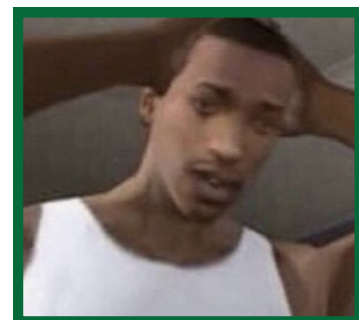
- o Les cellules du système **monocyte-macrophage**
- o Les **cellules dendritiques**
- o Les **lymphocytes T CD4+** présents dans les tissus.

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**.

Le VIH devant une cellule sans **CD4**



Le VIH devant une cellule avec **CD4**



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.



• 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 (Fostemsavir)
- 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) (voir schéma plus haut)
- 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. (donc généralement en début d'infection)



Après cette **première étape de liaison et fusion** :

- Par endocytose, le virus entre dans la cellule et la **décapsidation** a lieu (= disparition de la capside virale afin de rendre l'**ARN accessible**+++)
- Puis la **rétrotranscription**

ÉTAPE 2 : RÉTROTRANSCRIPTION DE L'ARN VIRAL ET FORMATION DU PROVIRUS

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.

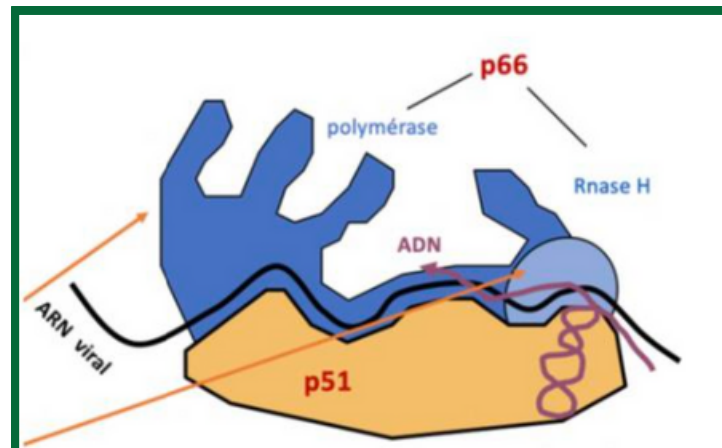
Cette étape du cycle est réalisée par une enzyme virale :
la reverse transcriptase (RT).

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**.

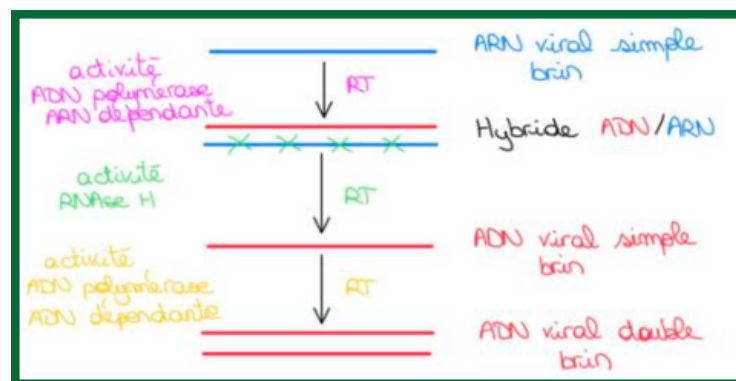
La paume de la main possède une **activité enzymatique RNase H**.



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

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



Merci Omicron aka Manon pour ce schéma <3

• 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.

On récapitule :

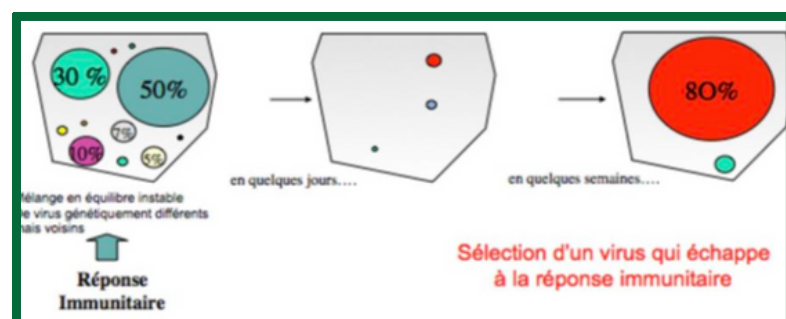
D'un **ARN viral**, on est passé à un ADN double brin appelé **PROVIRUS**.

En plus d'avoir un « recopiage » du **génom 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.

• Conséquences physiopathologiques liées à cette étape

La **RT** est une **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** chez un patient infecté 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**.

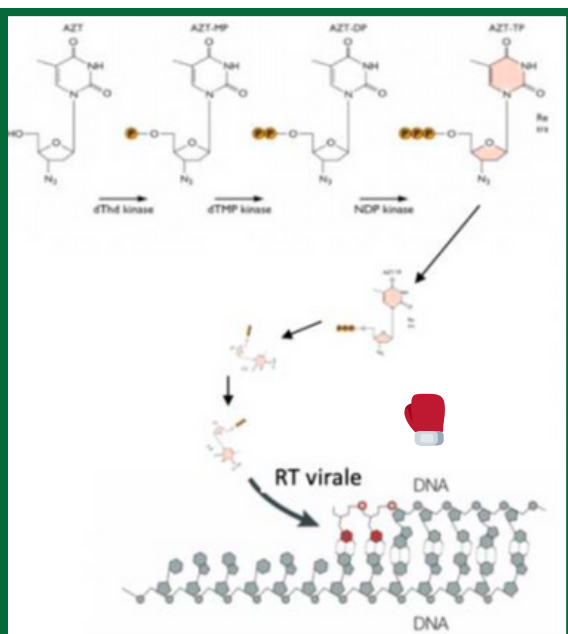


• Thérapeutiques contre le fonctionnement de la RT

- 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)



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).

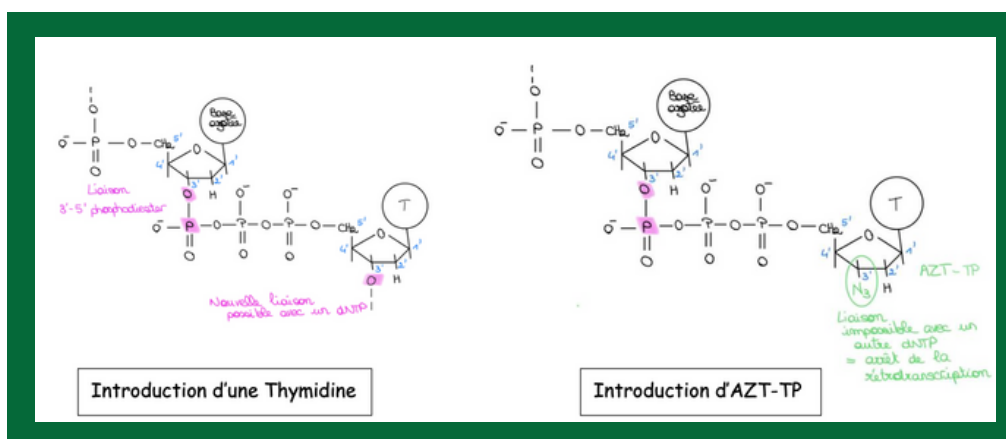
La forme triphosphate de l'**AZT (AZT-TP)** est obtenue **in vivo** par l'action de kinases cellulaires (cc la bioch 🙌).

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**.

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. 🧐



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.

(elle va comprendre qu'elle se fait duper)

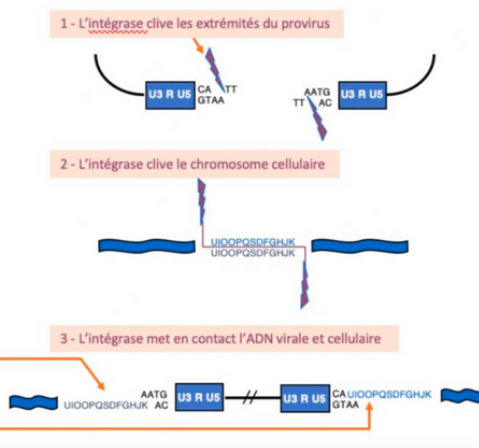
- Les mutations de la RT vont induire une nouvelle activité qui est la possibilité pour la RT d'**hydrolyser l'incorporation d'AZT** sur la chaîne d'ADN néosynthétisée et de la remplacer par une **Thymidine naturelle**.

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**



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).

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

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). **Il n'y a donc pas de thérapeutiques pour 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 viraux**.

• Traduction et transport des protéines de structure

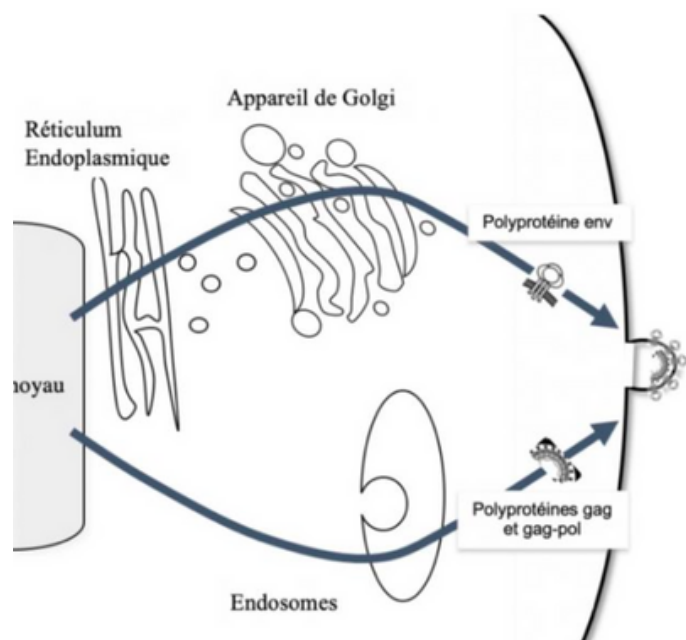
Il existe **2 voies distinctes** de synthèse des précurseurs polypeptidiques (ou polyprotéines) **Gag**, **Gag-Pol** et **Env**.

→ 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 ET CLIVAGE DES PRÉCURSEURS POLYPEPTIDIQUES GAG ET GAG-POL ET ASSEMBLAGE

Reprenons : 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**.

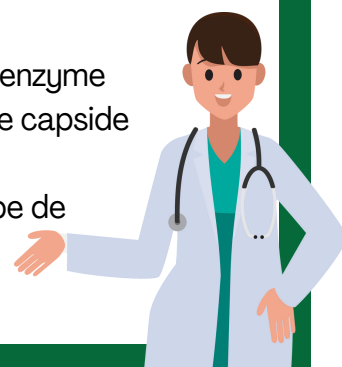
Le clivage des précurseurs est nécessaire à l'accomplissement du **cycle viral** et à la **synthèse des différentes protéines virales matures** (de structure et à activité enzymatique) : gp41, gp120, p24, p17, p9 RT, IN, PR. Cette maturation protéolytique aboutit après l'étape de bourgeonnement. Si cette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

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

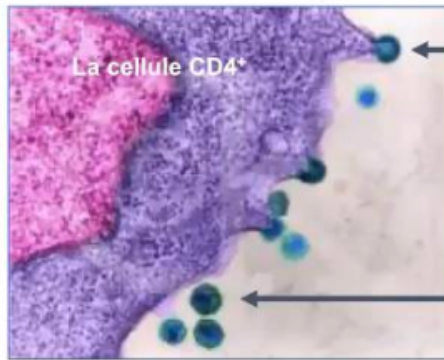
- Les **protéines p24** vont former la **capside virale** (les protéines p24 s'auto-assemblent d'abord en capsomère)
- Les **protéines p17** vont former la **matrice virale**
- Les **protéines p9** sont d'autres protéines qui vont former la **nucléocapside virale** (nucléocapside = capsid + acides nucléiques)

• Thérapeutiques contre la maturation des virions

- 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).
- 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).



Bourgeonnement VIH en microscopie électronique



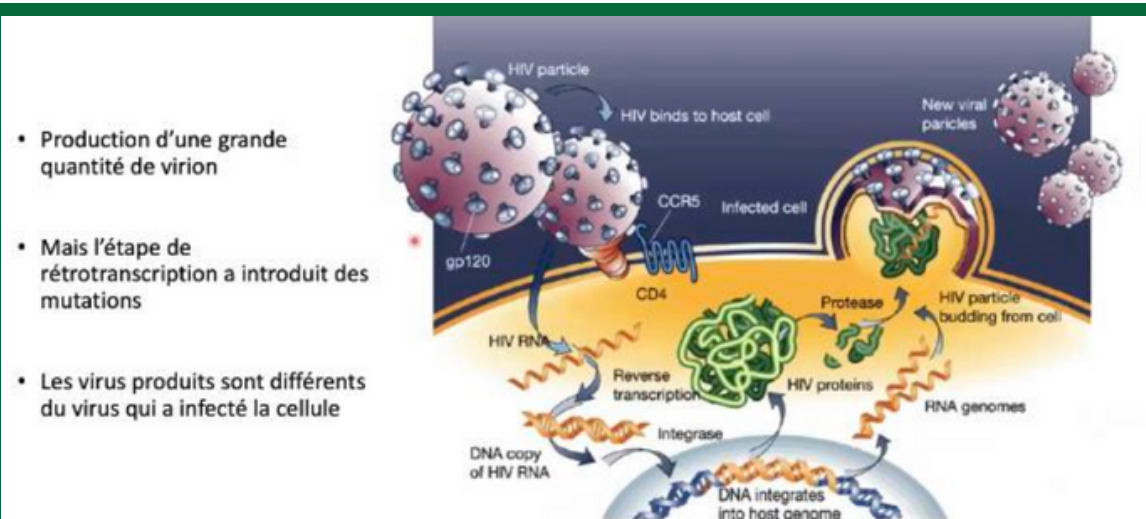
Nouveaux virus immatures

les polyprotéines sont clivées par la protéase virale et les protéines matures s'assemblent.

Nouveaux virus matures

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

RÉSUMÉ DU CYCLE RÉPLICATIF DU VIH



RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES THÉRAPEUTIQUES ANTI- RÉTRO VIRALES



8 classes d'antirétroviraux se répartissent sur les 4 cibles que sont **l'enveloppe**, la **transcriptase inverse**, l'**intégrase** (pour le provirus) et la **protéase** (pour la maturation du virions) :

Les **inhibiteurs d'entrée** sont de 4 sortes :

- o Inhibiteurs d'attachement (anti-GP120)
- o Inhibiteurs post attachement (stoppent les modifications de conformation de CD4)
- o Antagonistes du corécepteur CCR5.

ATTENTION: il faut vérifier que la souche virale entre via le CCR5

- o 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 et intégrase** :

- o Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- o Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- o Les inhibiteurs d'intégrase (IN)

Les **inhibiteurs de la protéase** (antiprotéases)



TABLEAU RÉCAP

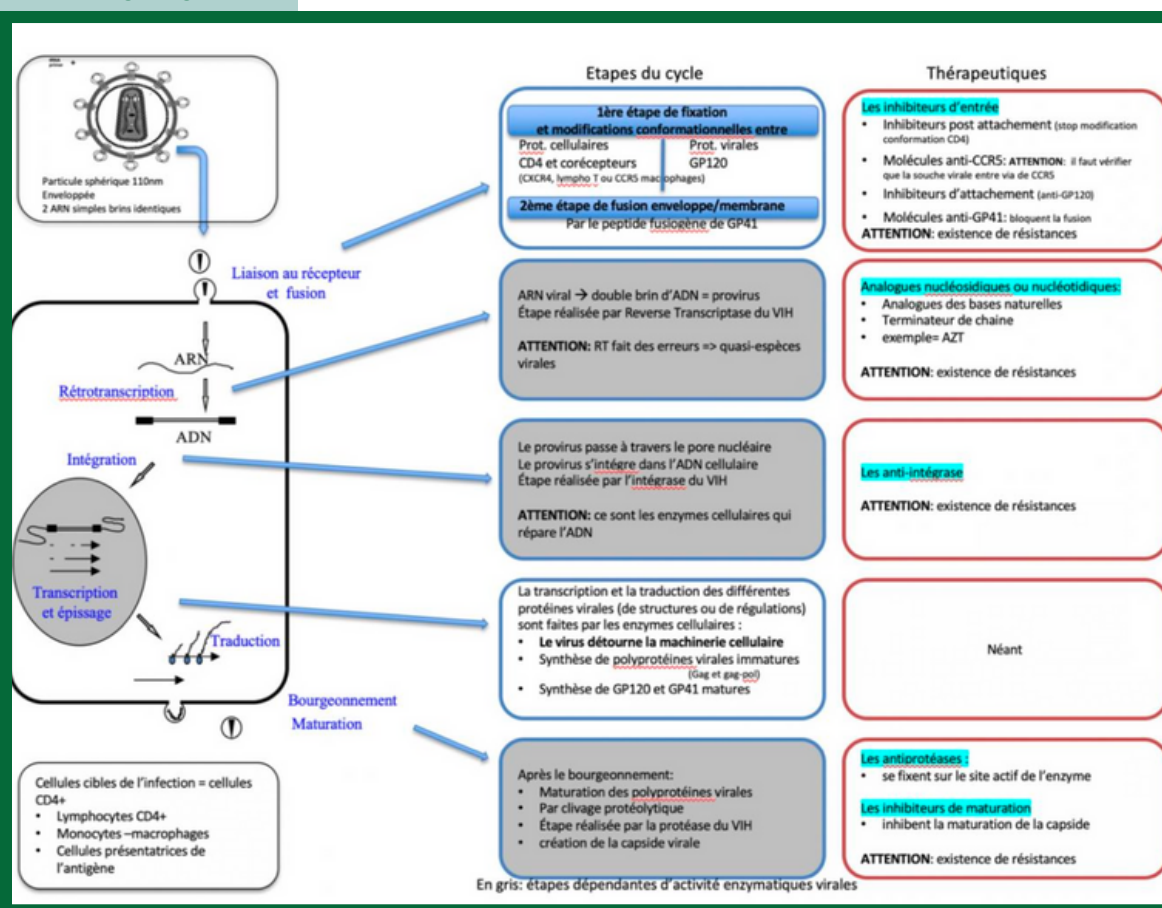


TABLEAU RÉCAP ÉTAPE DU CYCLE ET THÉRAPEUTIQUES

Entrée du virus dans la cellule cible	<ul style="list-style-type: none"> o Inhibiteurs d'attachement (anti-GP120) o Inhibiteurs post attachement (stoppent CD4) o Antagonistes du corécepteur CCR5. o Inhibiteurs de la fusion stoppent gp41
Rétrotranscription de l'ARN viral et formation du provirus	<ul style="list-style-type: none"> o Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) o Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
Intégration du provirus VIH	<ul style="list-style-type: none"> o Inhibiteurs de l'intégrase
Traduction et transcription des gènes viraux	×
Clivage des précurseurs polypeptidiques gag et gag-pol et assemblage du virion	<ul style="list-style-type: none"> o Les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases)



Le provirus qui se fait passer pour un gène cellulaire



Le virion immature qui attend le clivage de gag et gag pol pour devenir infectieux



Shoutout à ma super pote SOFIA AKA SOFIATROGÈNE AKA VOTRE SUPER TUT DE PHYSIO, c'est la dehka infini avec toi 😂

Shoutout à Madame Constance, ma partenaire de danse préférée #crackhead

Shoutout à Jade ma petite chose blonde et les playbacks sur Josman

Shoutout à Emma aka Akemi, un jour je réussirais à te rizz 🙄

Shoutout à Alexis aka Ectoplasma, il doit surement être en train de faire un crook flip en skate en ce moment même 🛹

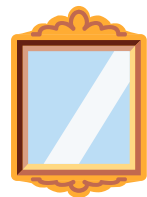
Shoutout à Julio, le nekfeu sucré du tutorat et son amour pour les aventador

Shoutout à Matteo qui m'a aidé à mettre ma pdp sur le forum 🔔

Shoutout à Guezrin aka le mec aigri, même si il a dit que j'étais pas sa pote...

Shoutout à Anaëlle ou la meuf qui me laisse jamais flop

Shoutout à Emilien et son amour pour lilo et stitch



Dédi à toi d'avoir fini cette fiche,
t'es le meilleur 🤖