

LE 20H

----- OMICRON et ANTHOBLASTE -----

TUTF1

LE 20H

----- OMICRON et ANTHOBLASTE -----

TUTF1

CYCLE DE RÉPLICATION VIRALE: EXEMPLE DU VIH

LE20H **TUT F1**



TOUT COMPRENDRE SUR LES MICROBES !!!

LE20H **TUTFI**

PROGRAMME:

- I. Introduction
- II. Cycle réplcatif du VIH
- III. Conclusion



TUT F I

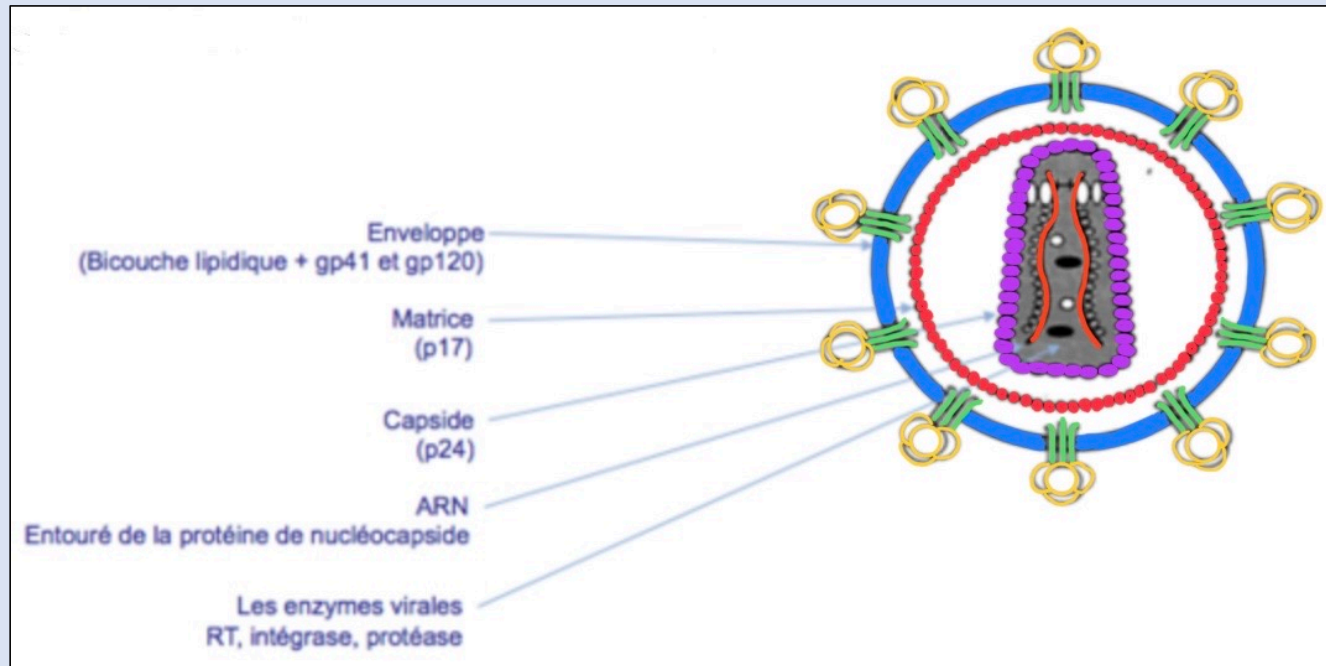
INTRODUCTION

- **1981-82**: pathologies opportunistes
(*Pneumopathie à *Pneumocystis Carinii* ou Sarcome de Kaposi*)
- **1983**: découverte du **VIH-1** (institut Pasteur) par Françoise BARRÉ-SINOSSI
- **1986**: découverte du **VIH-2** (institut Pasteur) par François CLAVEL



INTRODUCTION

UN PEU D'HISTOIRE ...



Rétroviridae

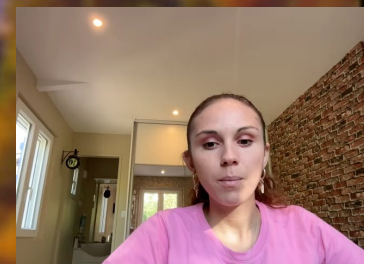
110 nm de diamètre

INTRODUCTION

CARTE D'IDENTITÉ DU VIH

LE20H **TUT 1**

CYCLE RÉPLICATIF DU VIN



Quelles sont les protéines impliquées dans cette étape ?

CELLULAIRES	VIRALES
<ul style="list-style-type: none">- Protéine CD4 (protéine de l'immunité)- Corécepteurs<ul style="list-style-type: none">• Rc des Alpha-chimiokines: CXCR4 (SDF-1)• Rc des Béta-chimiokines: CCR5 (RANTES, MIP-1α, MIP-1β)	<ul style="list-style-type: none">- gp120 (liaison)- gp41 (fusion): masquée par gp120

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 1: ENTRÉE DU VIRUS DANS LA CELLULE CIBLE

Comment le virus entre-t-il dans la cellule ? Liaison + Fusion

TUTFI

→ Interaction gp120/protéine CD4 (domaine extracellulaire):

MODIFICATIONS CONFORMATIONNELLES de ...

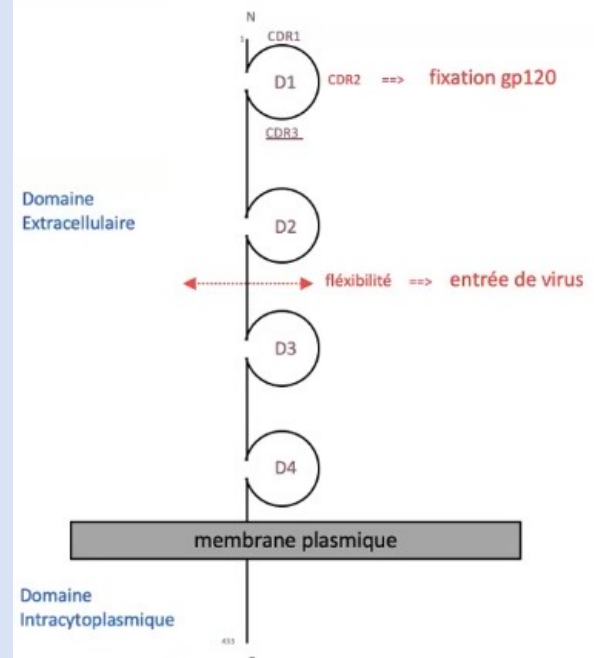
- Région flexible de CD4
- gp120

⇒ INDISPENSABLES pour ...

→ Interaction gp120/corécepteurs (partie N-term): CCR5 ou CXCR4

⇒ **MODIFICATIONS CONFORMATIONNELLES** nécessaires pour la FUSION

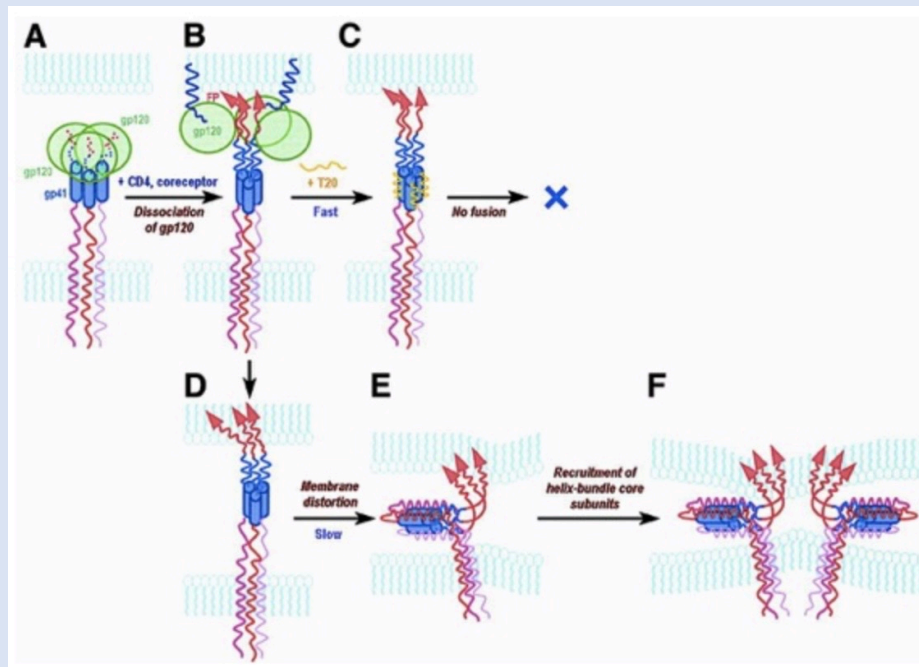
Protéine CD4 = Glycoprotéine transmembranaire (55kd)
(son rôle physiologique = fixation au CMH de classe II)



CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 1: LIAISON

Comment le virus entre-t-il dans la cellule ? Liaison + Fusion



gp41 démasqué → fusion enveloppe virale/mb cellulaire (**région fusiogène N-term**)

1. Peptide fusiogène **transperce** mb plasmique cellulaire
2. **Repliement** gp41 = zipping
3. Contact
4. Fusion-lyse
5. Entrée de la capside virale

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 1: FUSION

Tropisme cellulaire:

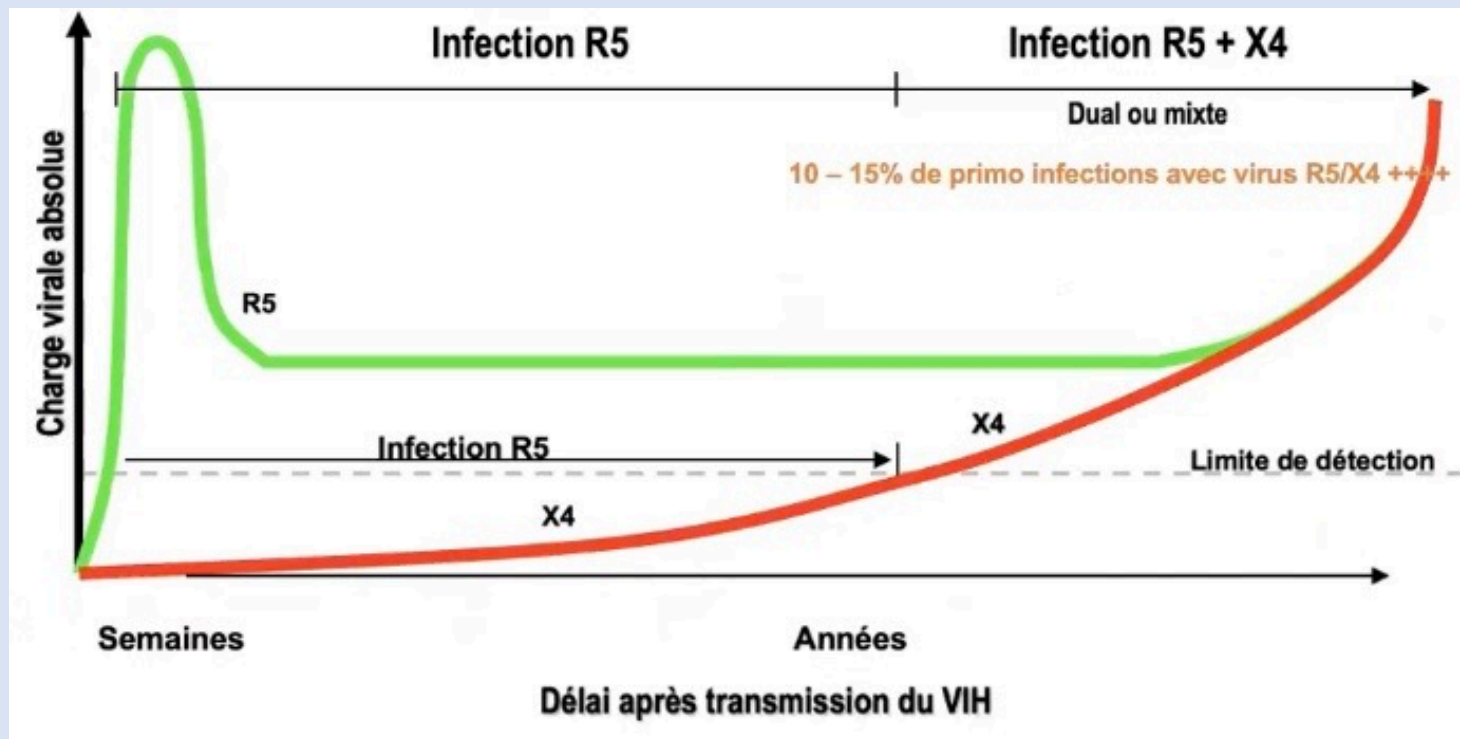
R5	X4	Double tropisme
CD4 + CCR5	CD4 + CXCR4	CD4 + CCR5 ou CXCR4

Cellules infectées:

Dans le sang	Dans les tissus
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytes T CD4+ - Monocytes circulants 	<ul style="list-style-type: none"> - Monocytes / macrophages - Cellules dendritiques - Lymphocytes T CD4+

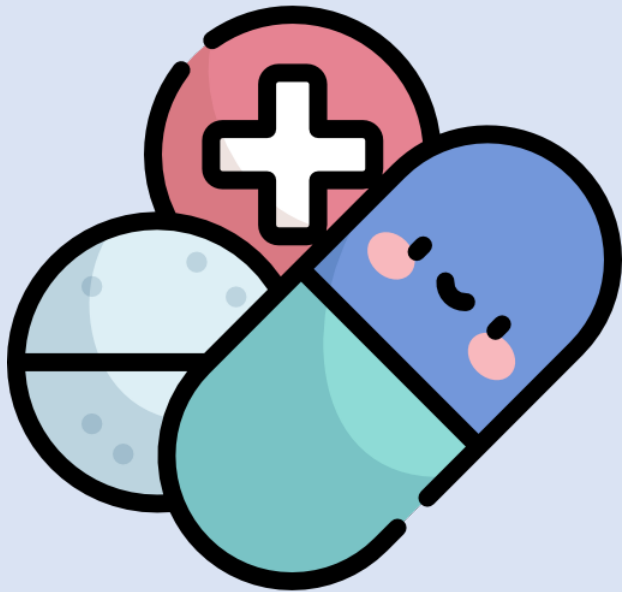
CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 1: CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES



CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 1: CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES



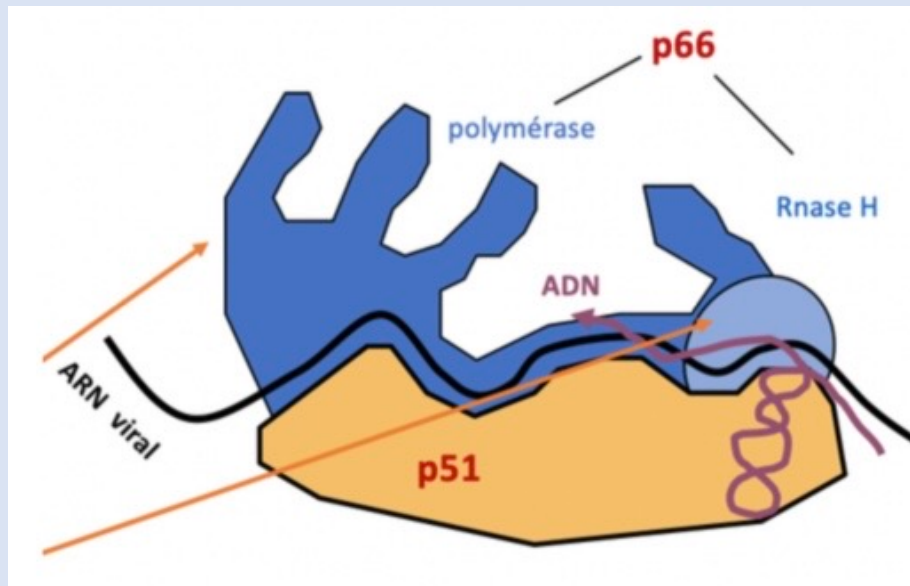
- Anti-gp120
- Inhibiteurs post attachement
- Anti-CCR5 (si tropisme R5)
- Anti-gp41

PAS DE MODIFICATION CONFORMATIONNELLES = PAS
D' ENTRÉE DU VIRUS DANS LA CELLULE !!!

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 1: THÉRAPEUTIQUES

Présentation de l'enzyme: la Reverse Transcriptase ...



- ❑ Hétérodimère p66/p51
- ❑ Forme de main droite
 - Doigts = act polymérase
 - Paume = act RNase H

→ Activités multiples:

- ADN-polymérase / ARN dépendante
- RNase H
- ADN-polymérase / ADN-dépendante

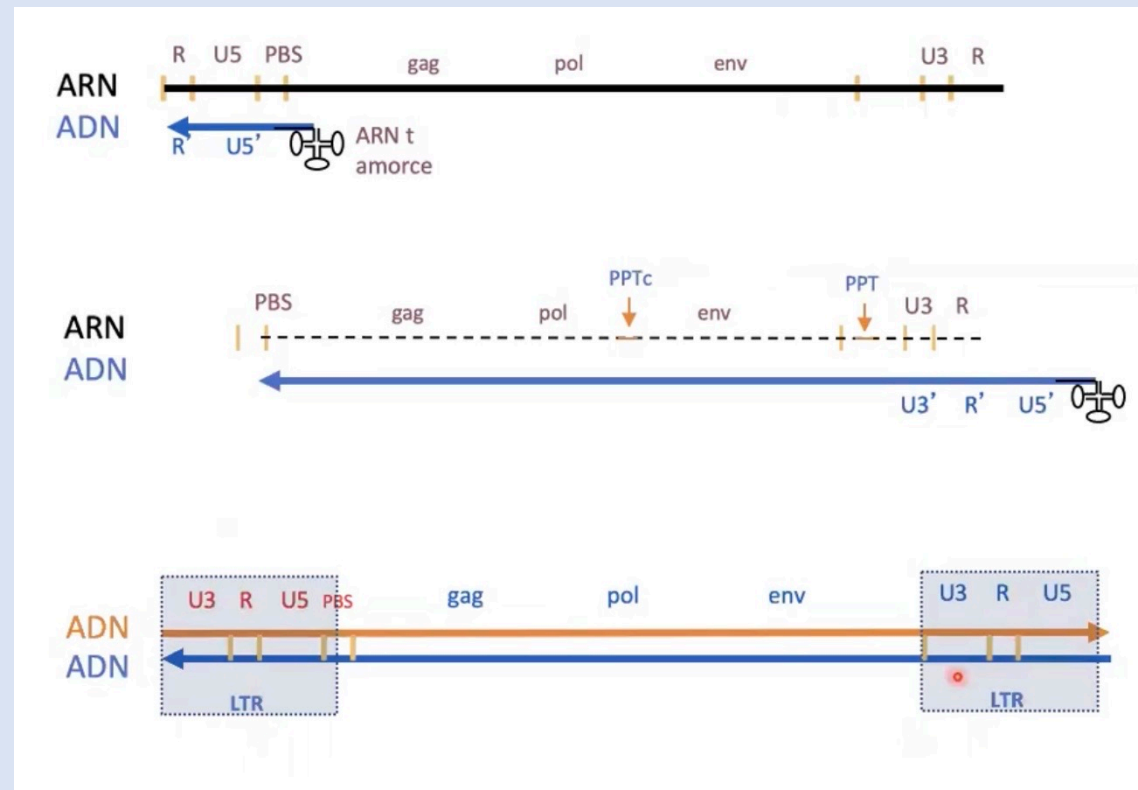
CYCLE REPLICATIF DU VIH

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

Comment est-ce que ça fonctionne ?

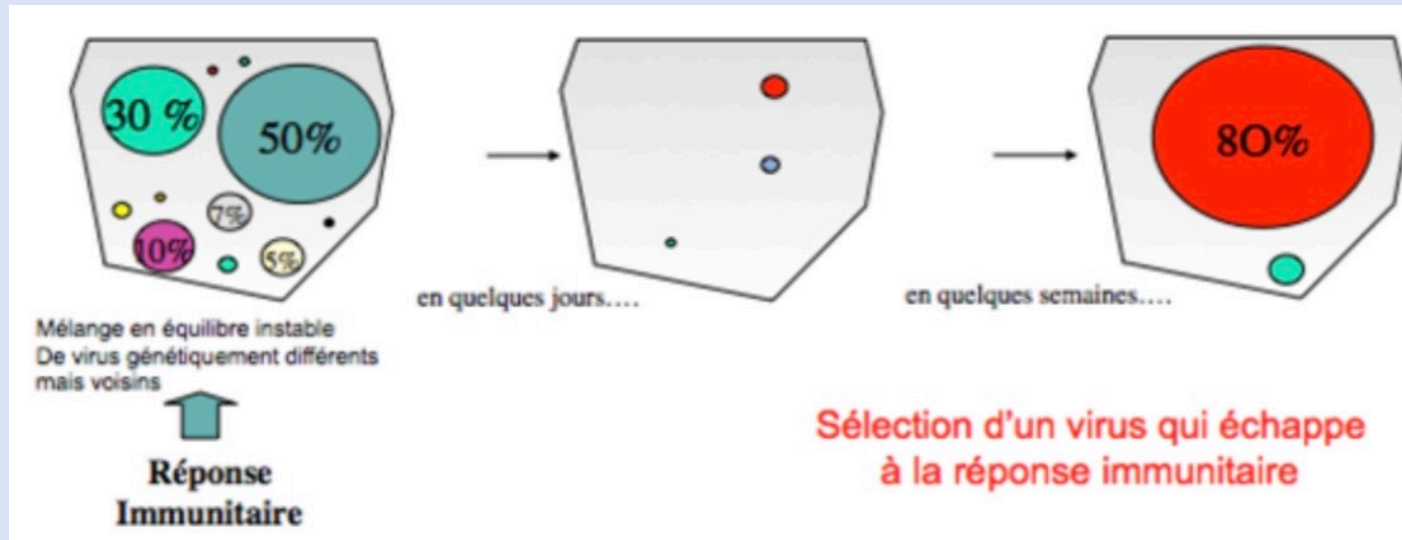
1. Synthèse d'un petit bout d'ADN à partir d'une amorce ARNt
2. Dégradation de la portion d'ARN correspondante
3. Transfert du fragment d'ADN à l'extrémité opposée de l'ARN
4. Synthèse complète du premier brin d'ADN viral
5. Dégradation de l'ARN viral
6. Synthèse du second brin d'ADN

→ **PROVIRUS** (ADN double brin)
 → Addition des **LTR**



CYCLE REPLICATIF DU VIH

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



- Enzyme virale non fidèle / **pas de mécanisme de correction**

- **Erreurs de dérapage**

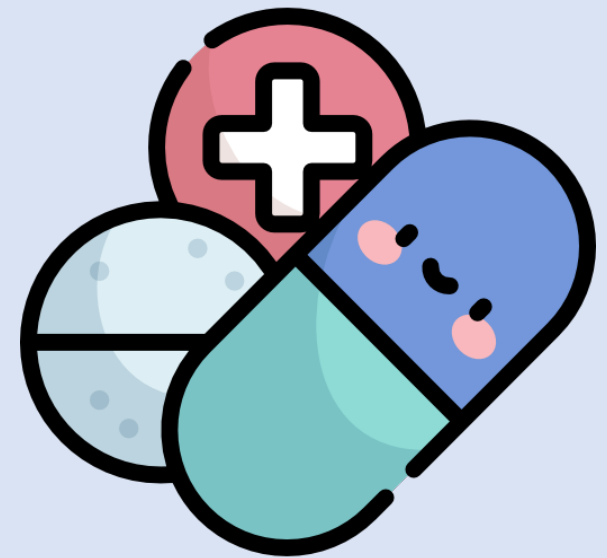
→ **Quasi-espèces:**

- Variants antigéniques
- Mutants résistants aux antirétroviraux

CYCLE REPLICATIF DU VIH

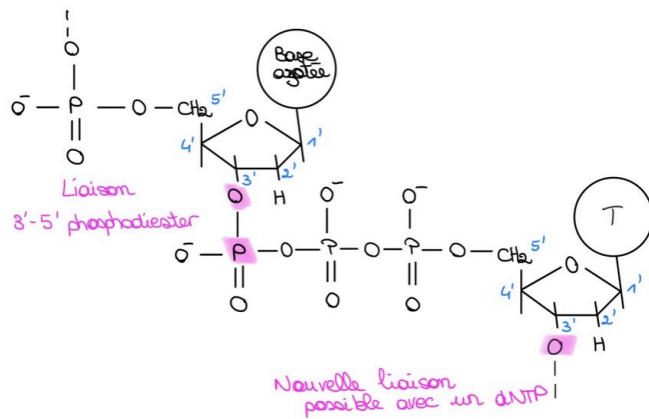
ÉTAPE 2: CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
 - Azidothymidine = analogue nucléosidique de la thymidine
 - Forme triphosphatée en compétition avec bases naturelles
 - Arrêt rétrotranscription (N3 terminateur de chaîne)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

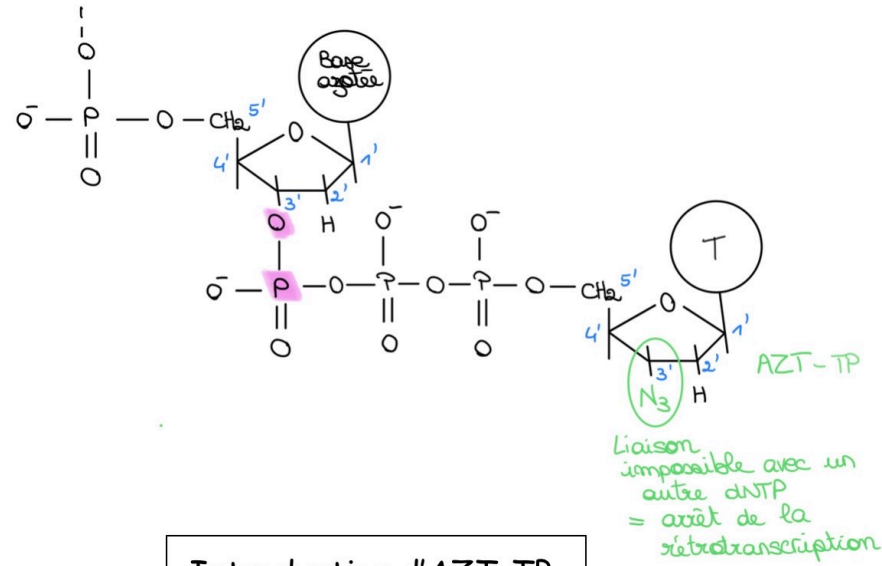


CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 2: THÉRAPEUTIQUES



Introduction d'une Thymidine



Introduction d'AZT-TP

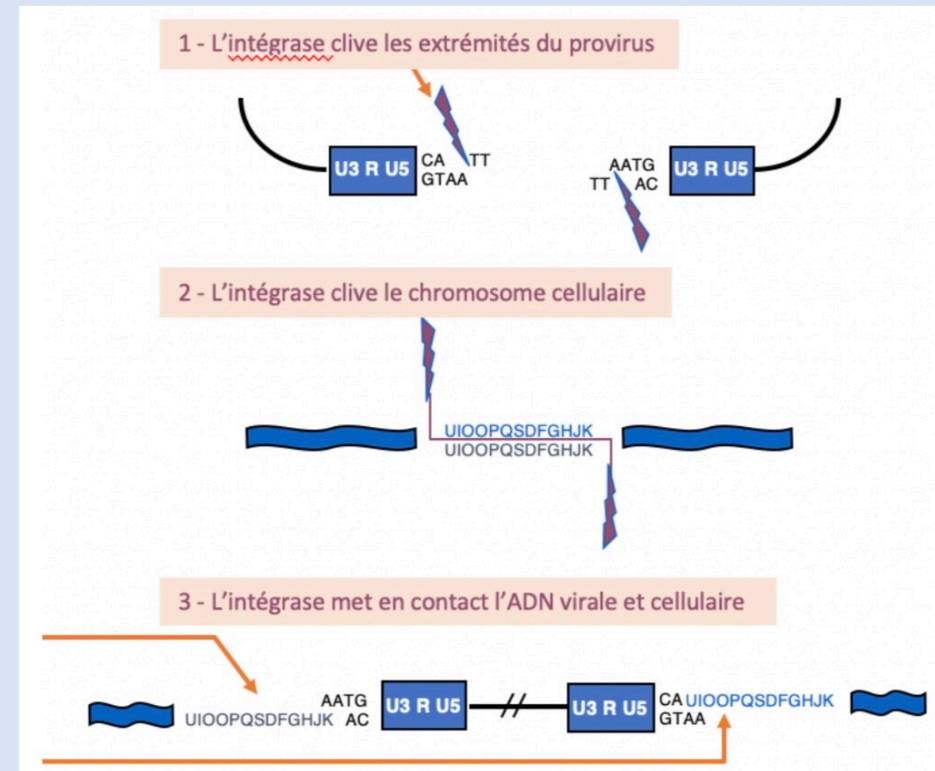
CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 2: THÉRAPEUTIQUES

Rôle de l'Intégrase VIH:

1. Clivage **extrémités LTR** du provirus
2. Fixation et migration à travers pore nucléaire
3. Clivage ADN cellulaire
4. Maintien provirus / ADN cellulaire en contact
5. Réparation ADN par **enzymes CELLULAIRES**

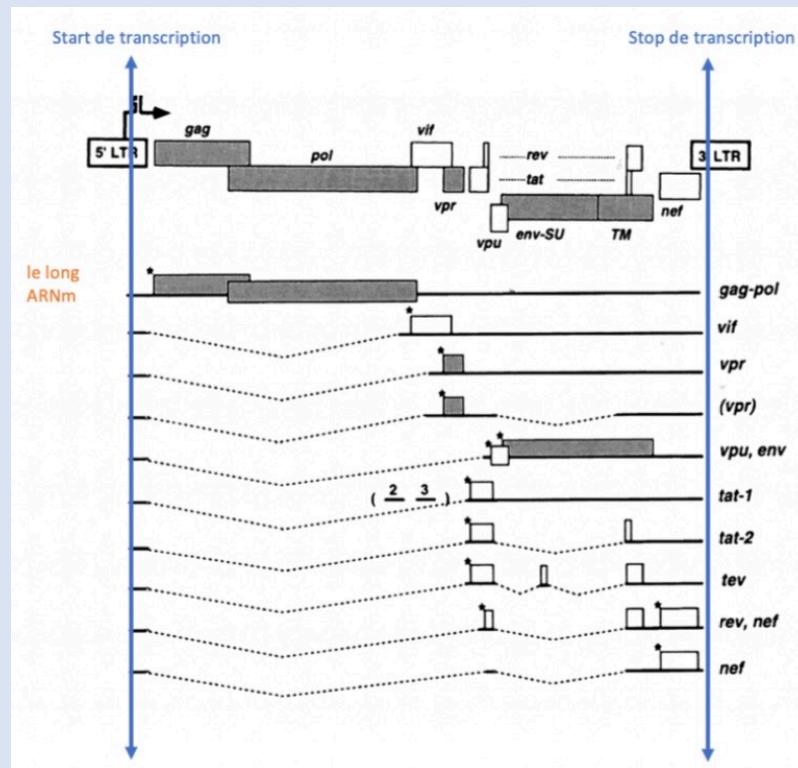
THÉRAPEUTIQUE: anti-intégrases



CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 3: INTÉGRATION DU PROVIRUS VIH

GRÂCE À LA MACHINERIE CELLULAIRE → PAS DE THÉRAPEUTIQUE



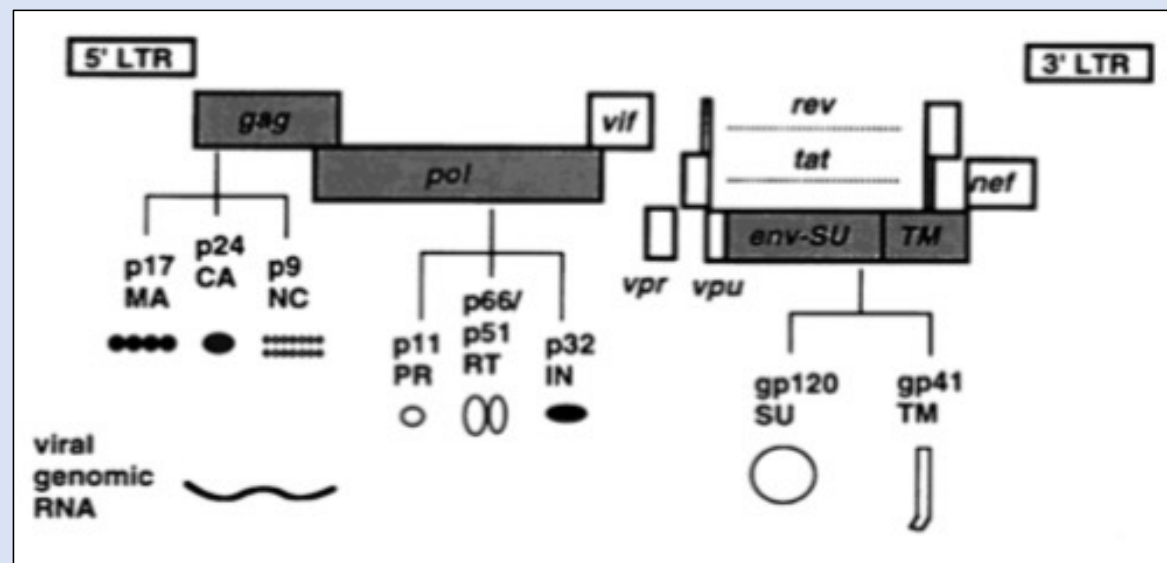
1. TRANSCRIPTION

- ✓ ADN polymérases cellulaires
- ✓ Un SEUL site de déclenchement (LTR5') / fin (LTR3')
- ✓ ÉPISSAGE → nombreux ARNm

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 4: TRANSCRIPTION ET TRADUCTION DES GÈNES VIRAUX

2. TRADUCTION ET TRANSPORT DES PROTÉINES DE STRUCTURE: 2 voies distinctes



CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 4: TRANSCRIPTION ET TRADUCTION DES GÈNES VIRAUX

2. TRADUCTION ET TRANSPORT DES PROTÉINES DE STRUCTURE:

2 voies distinctes

Polyprotéine Env	Polyprotéines Gag / Gag-pol
<ul style="list-style-type: none"> - Traduite + routée dans différents compartiments cellulaires (RE, Golgi) - Modifications post-traductionnelles <p>→ Protéines MATURES gp120 et gp41 dans bourgeon en formation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traduites dans cytoplasme - Routées par des protéines cellulaires cytoplasmiques <u>sans passer dans différents compartiments</u> <p>→ Polyprotéines IMMATURES couplées au génome viral dans bourgeon en formation</p>

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 4: TRANSCRIPTION ET TRADUCTION DES GÈNES VIRAUX

1. CLIVAGE

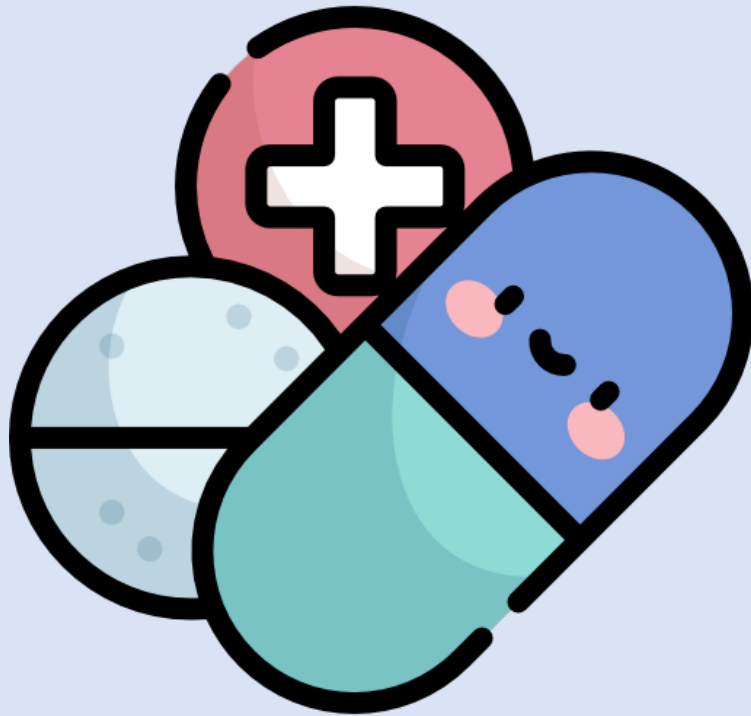
- Protéase virale (dimérique)
 - Clivage polyprotéines gag et gag-pol après bourgeonnement
- Synthèse protéines virales MATURES: p24, p17, p9, RT, IN, PR

2. ASSEMBLAGE

- Protéines p24 => capside virale
- Protéines p17 => matrice virale
- Protéines p9 => nucléocapside virale

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 5: MATURATION DU VIRION



- ❖ Anti-protéases
- ❖ Inhibiteurs de maturation

CYCLE REPLICATIF DU VIH

ÉTAPE 5: THÉRAPEUTIQUES

TUT F1

CONCLUSION

Huit classes réparties sur 4 cibles:

Enveloppe (inhibiteurs d'entrée)	Transcriptase inverse	Intégrase	Protéase
<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs d'attachement (anti-gp120) - Inhibiteurs post-attachement - Antagonistes CCR5 - Inhibiteurs de fusion 	<ul style="list-style-type: none"> - INTI - INNTI 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de l'intégrase 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-protéases

CONCLUSION

RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES THÉRAPEUTIQUES ANTI-RÉTROVIRALES



CONCLUSION

A TOI DE JOUER !



FIN

TUTF1



FIN

TUTF1