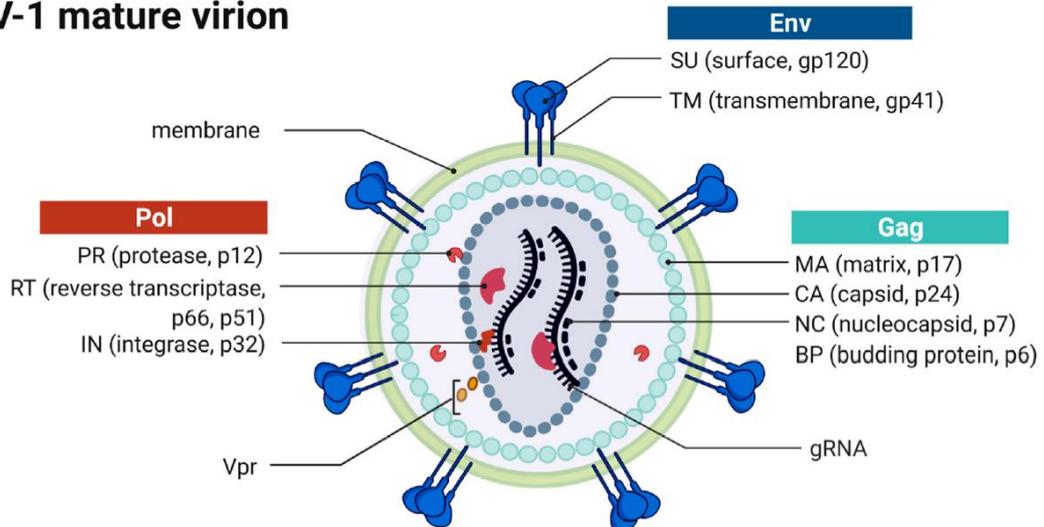


Le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Le virus de l'Immunodéficience Humaine appartient à la famille des *Retroviridae*, genre *Lentivirus*. Il existe deux espèces différentes mais proches, en termes de structure de cycle viral ainsi que de pathologies le VIH-1 et le VIH-2. Nous parlerons quasi exclusivement du VIH-1, le plus fréquent de ces virus.

Structure du virus

HIV-1 mature virion

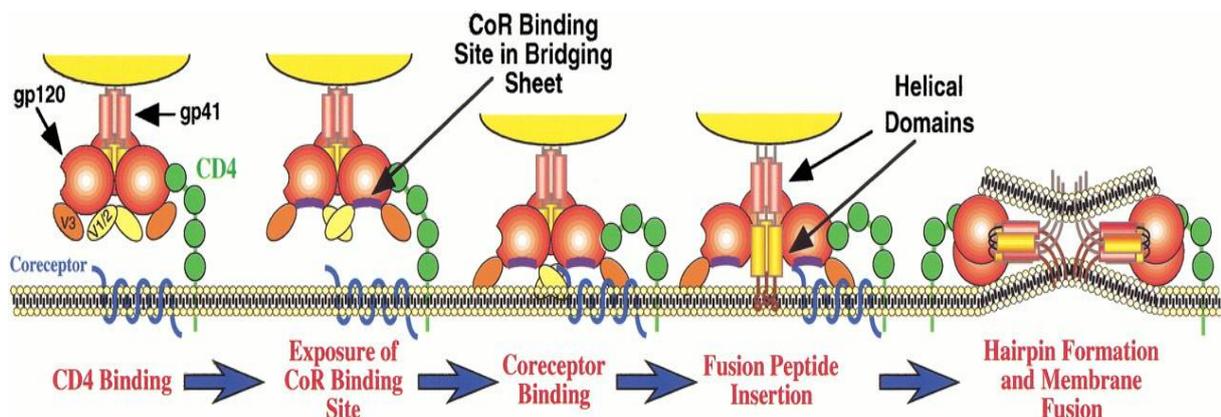


(van Heuvel et al, 2022)

Il possède un génome diploïde : deux molécules d'ARN simple brin identiques de polarité positive et protégées par une capsid de morphologie conique tronquée (ca ressemble un peu à une capsid icosaédrique). La matrice tapisse l'intérieur de l'enveloppe. L'enveloppe est formée d'une bicouche lipidique hérissée d'une seule sorte de spicules. Chaque spicule est formé d'un trimère de gp41 (qui forme la partie transmembranaire) et d'un trimère de gp120 (qui forme la partie globulaire).

Mécanisme d'entrée du VIH

On a d'une part la membrane plasmique (en bas dans le schéma) et d'autre part l'enveloppe du virus avec ses spicules (en haut). Il va y avoir interaction entre le domaine le plus externe du CD4 de la cellule et une partie de la gp120 du virus.

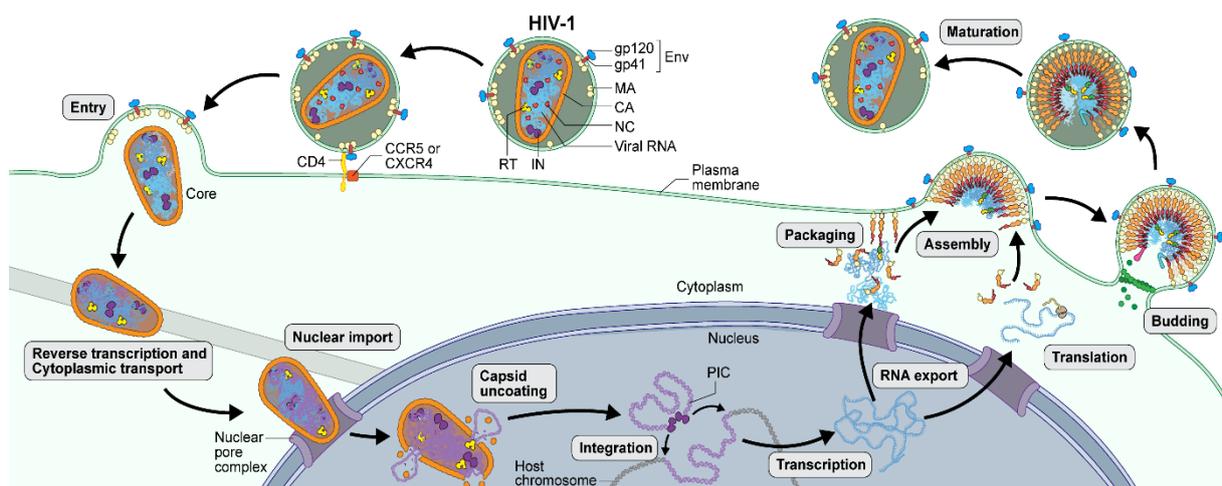


Cette liaison entraîne un changement de conformation de la gp120 : il y apparition d'un site caché (en violet) qui est le site d'interaction avec les 2 corécepteurs (récepteurs aux chimiokines) : CCR5 ou CXCR4 (selon le tropisme du virus).

L'interaction avec un corécepteur induit un changement de conformation de la gp41 et la libération du peptide de fusion à l'extrémité de la gp41. La gp41 se déplie et libère une extrémité hydrophobe qui lui permet de s'enchâsser dans la membrane plasmique. Le trimère de gp41 se replie sur lui-même en formant une « épingle à cheveux ». Cela permet le rapprochement de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique: il y a ensuite hémifusion puis fusion des membranes et formation d'un pore, permettant ainsi à la capside de rentrer dans la cellule.

Les différentes étapes du cycle viral

Donc on vient de voir l'entrée de la capside du VIH dans le cytoplasme de la cellule, les étapes suivantes vont consister au transport de la capside dans le noyau et à la formation d'un ADN double brin à partir de l'ARN génomique. C'est ce qu'on appelle la **transcription inverse** et elle nécessite une enzyme virale clé la transcriptase inverse ou TI (ou reverse transcriptase (RT) en anglais). La RT va se dérouler à l'intérieur de la capside. Une fois la capside transportée dans le noyau, l'ADN proviral (on appelle le génome sous forme ADN le provirus) sera libéré dans le noyau pour s'intégrer à l'ADN cellulaire.



Grace à l'intégrase, une enzyme virale, l'ADN proviral va s'intégrer dans le génome cellulaire. Il sera alors considéré comme de l'ADN cellulaire par la cellule. Il sera transcrit par l'ARN polymérase cellulaire en différents ARNm. Ces ARN seront soit traduits en protéines virales soit constitueront les nouveaux ARN génomiques.

L'association entre les protéines virales et les nouveaux génomes viraux vont permettre la formation d'une particule immature qui va bourgeonner à la surface de la membrane plasmique et ainsi acquérir son enveloppe virale. Une dernière étape de **maturation** de la particule virale a lieu à l'extérieur de la cellule grâce à une protéase virale.

On a maintenant développé de nombreuses classes d'antirétroviraux qui vont pouvoir cibler les différentes étapes du cycle viral. Raison pour laquelle il est important que vous connaissiez le cycle du VIH...

La transcription inverse

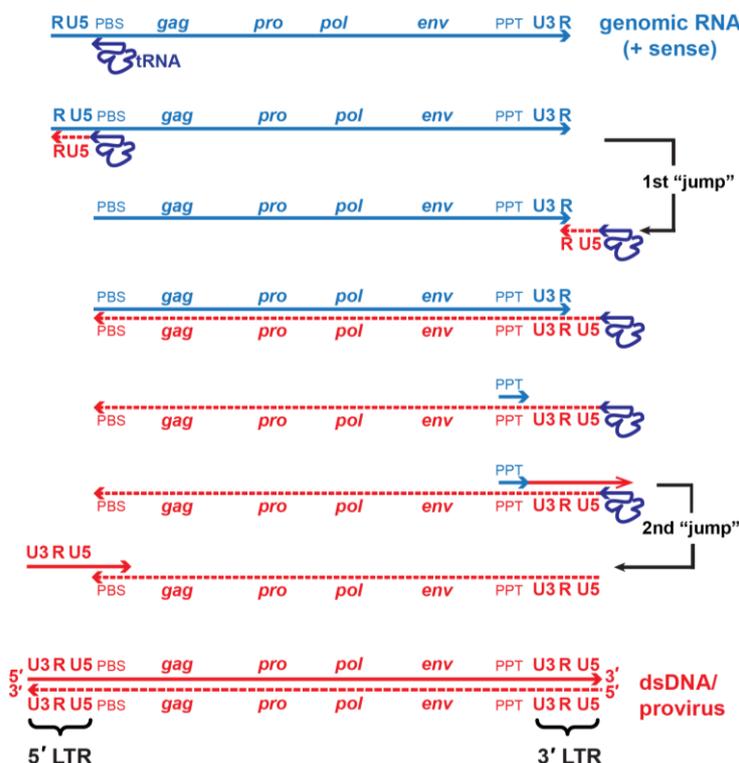
La transcription inverse a lieu dans le cytoplasme et débute par l'hybridation d'un ARNt (ARN de transfert) de la lysine (provient de la cellule) qui va se fixer sur la molécule d'ARN viral. Ceci va servir d'amorce à la **Transcriptase Inverse** (TI) pour qu'elle puisse commencer à synthétiser un brin d'ADN complémentaire de l'ARN génomique dans le sens 5' 3'. Il va donc y avoir synthèse d'un brin d'ADN de polarité négative.

L'activité RNase H de la TI va permettre d'éliminer la quasi-totalité de l'ARN en préservant une petite région. A partir de cette région va se former l'ADN + complémentaire.

On aura à la fin un double brin d'ADN proviral avec les mêmes régions des 2 côtés. Ce sont des LTR (long terminal repeat) qui ont deux intérêts : ils permettent l'intégration du génome et la circularisation de l'ADN.

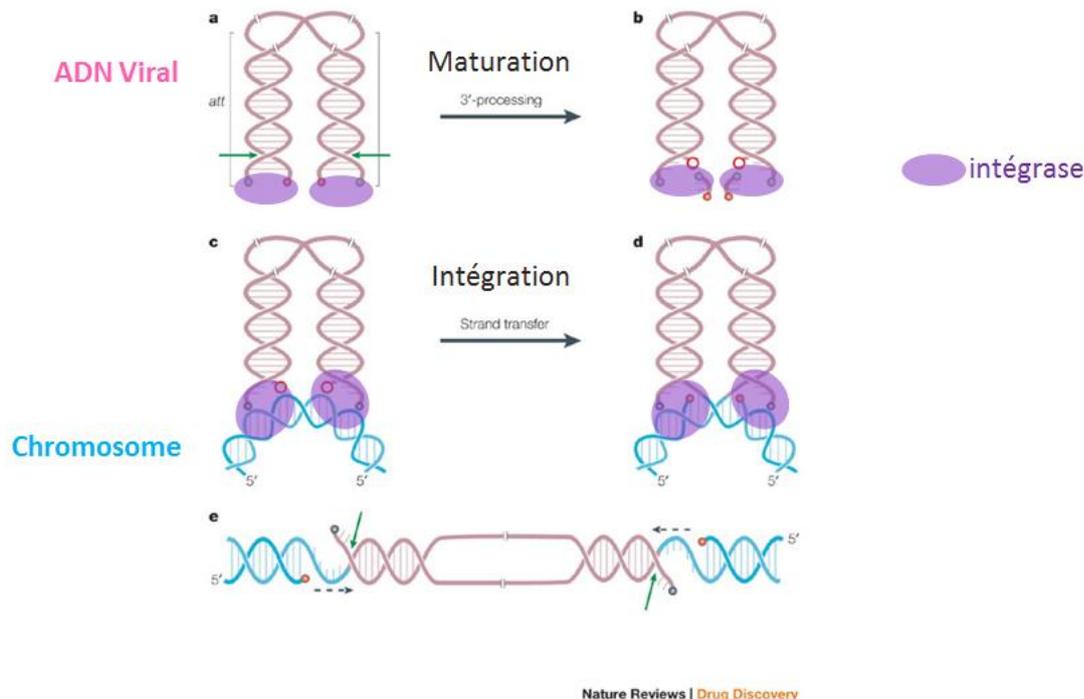
Pour ceux qui veulent aller plus loin avec une figure plus complète :

L'ARN simple brin de polarité positive est représentée en bleu (génome viral), les intermédiaires d'ADN et l'ADN double brin sont représentés en rouge. La structure canonique du génome est la suivante : 5'-R-U5-PBS-gag-pro-pol-env-PPT-U3-R-3'. La transcriptase inverse initie la synthèse de l'ADN en brin négatif en utilisant une amorce d'ARNt cellulaire complémentaire du site de liaison de l'amorce (PBS). La synthèse progresse vers l'extrémité 5' de la matrice d'ARN, puis le brin d'ADN en croissance «saute» à l'extrémité 3' du même génome ou d'un autre génome d'ARN (un seul est représenté pour simplifier) grâce à la complémentarité des régions R. Au cours de la synthèse du brin négatif, la matrice d'ARN est digérée par la RNase H virale (activité de la RT), laissant un court fragment résistant à la RNase H, complémentaire de la région PPT, qui sert d'amorce à la synthèse de l'ADN en brin positif. L'amorce d'ARNt cellulaire sert également de matrice pour refaire la région PBS. Un deuxième changement de matrice se produit lorsque ce brin positif saute à l'extrémité 3' de la matrice du brin négatif grâce à la complémentarité avec la région PBS. L'extension des deux brins produit la molécule d'ADN double brin finale avec des 5'- et 3'-LTR complets (U3-R-U5).



Intégration

L'intégration de l'ADN double brin formé va se faire grâce à une enzyme virale : l'**intégrase** qui se lie à l'ADN proviral et forme un PIC (Pre integration complex). Ce complexe se forme dans la capsid et sera relargué dans le noyau. L'intégration de l'ADN proviral a lieu dans le génome cellulaire.



Pommier et al.
Nature Reviews Drug Discovery 2005

Cette intégration se passe en 2 étapes car l'**intégrase** possède 2 activités :

- Elle fait d'abord la maturation de l'ADN proviral spécifiquement sur les extrémités 3'OH. Elle va faire un processing (couper une partie de l'extrémité) libérant des groupements 3'-hydroxyl nécessaires à la seconde étape d'intégration.
- Et elle a une action au niveau du chromosome : transfert de brins qui correspond à l'intégration elle-même. Elle crée un lien entre l'ADN proviral et le chromosome. Elle permet cependant de ne relier qu'un brin et pas l'autre, ce sont alors des enzymes de réparation de la cellule qui vont finir l'intégration.

Initiation de la transcription

Pour qu'il y ait initiation de la transcription, il faut que la cellule soit activée. Si elle est quiescente, le virus ne se multipliera pas. La réplication active nécessite l'activation de la cellule.

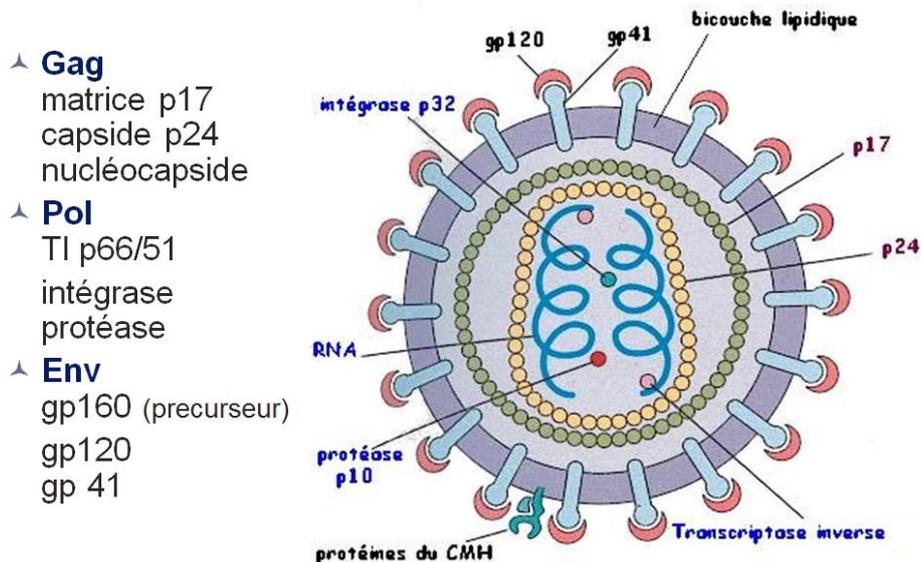
La réplication se fait donc seulement dans les Lymphocytes T CD4+ activés, par exemple par des facteurs de transcription cellulaires de type NF- κ B présents dans le noyau et qui vont être aidés dans leur travail par une protéine virale appelée Tat (tat pour Activateur de Transcription).

Diverses molécules peuvent activer la transcription du VIH comme des cytokines, mitogènes, et surtout des protéines d'autres virus. Ceci explique pourquoi l'évolution vers le stade SIDA est plus rapide chez des personnes infectées par HSV-2 par exemple (virus herpès simplex de type 2)

Lorsqu'il y a des co-infections, la maladie va être plus grave car le deuxième virus active les LT et augmente donc la transcription.

Quels sont les différents gènes du VIH-1 ?

Trois gènes de structure



- ▲ **Gag**
matrice p17
capside p24
nucléocapside
- ▲ **Pol**
TI p66/51
intégrase
protéase
- ▲ **Env**
gp160 (precuteur)
gp120
gp 41

Le VIH est composé de 3 gènes de structure :

Gag : code pour la protéine p17 (protéine de matrice), la protéine p24 (protéine de capside) et la nucléocapside.

Pol : code pour les enzymes (transcriptase inverse composée de deux parties p66/51), une intégrase et une protéase.

Env : code pour la gp160, précurseur des glycoprotéines d'enveloppe du VIH gp120 et gp41.

On distingue également 6 gènes de régulation : (vous n'avez pas besoin de mémoriser les fonctions de ces gènes)

- Tat : chargé de la transactivation de la transcription.
- Rev : chargé du transfert d'ARNm vers le cytoplasme.
- Vif : un facteur d'infectiosité.
- Nef : aussi un facteur d'infectiosité
- Vpu : libère les particules virales.
- Vpr : rôle dans l'arrêt du cycle cellulaire et le transport nucléaire du PIC.

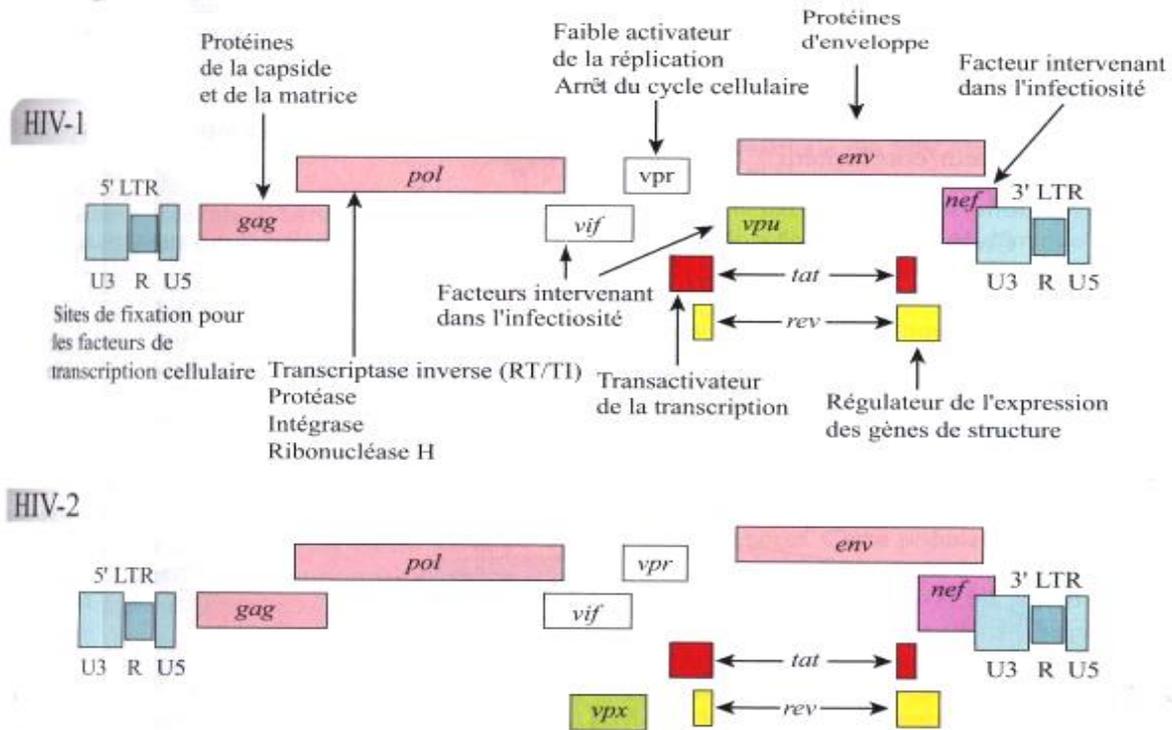
Génomes du VIH

Il existe deux espèces de VIH : VIH 1 et VIH 2. En occident, le VIH1 est beaucoup plus fréquent. Le VIH2 sévit principalement en Afrique de l'Ouest et est moins pathogène car la maladie apparaît plus tardivement. La plupart des médicaments ont été mis au point sur le VIH 1 et ne sont pas tous efficaces sur le VIH 2.

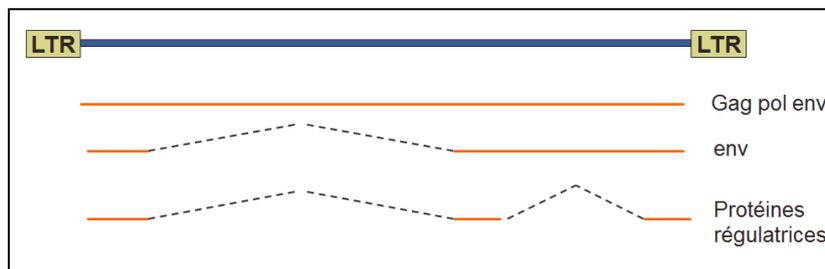
Ces deux virus proviennent séparément de virus de singe. Donc il y a eu un passage du singe à l'homme à deux moments différents et depuis deux espèces de singes différentes.

Les différences entre les deux génomes sont faibles. L'homologie globale entre VIH 1 et 2 est de l'ordre de 50%. Ils ont la même organisation génomique (Gag, Pol, Env) et les protéines de régulation (Nef,

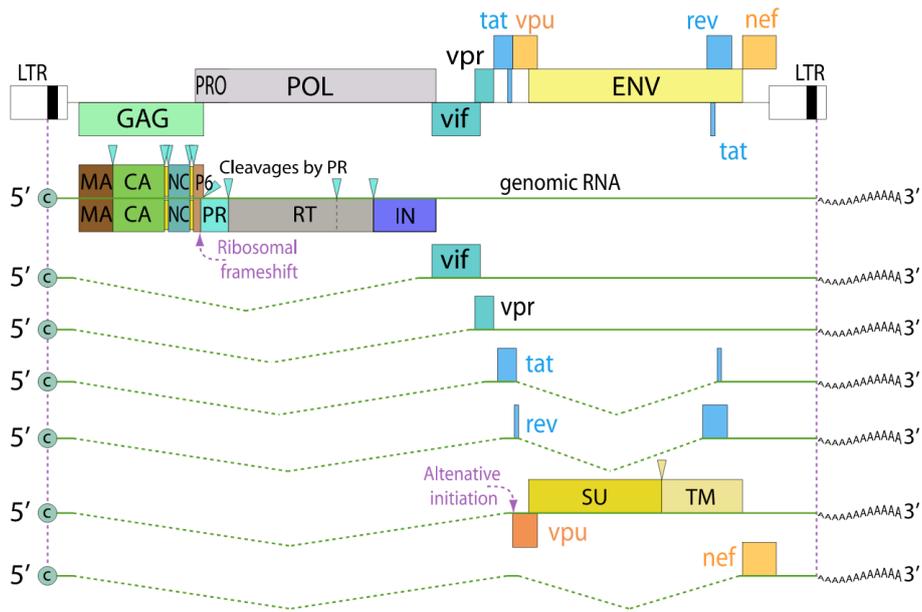
Rev, Vpr, Tat et Vif) sont présentes. La différence est que dans le cas du VIH 1, on a Vpu alors que dans le VIH 2, c'est Vpx.



Transcription et réplication

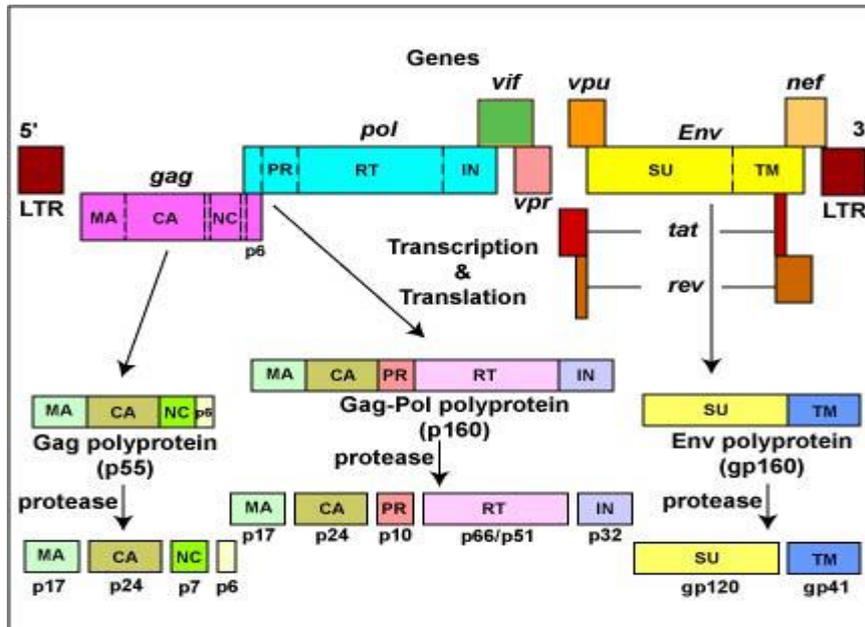


La transcription est assurée par l'ARN polymérase II cellulaire (le provirus est considéré par la cellule comme un gène classique). Elle permet la production de l'ARN génomique (réplication) et la transcription d'ARNm de tailles différentes. Grâce à un système d'épissage alternatif, on va avoir des petits ARNm qui vont permettre de fabriquer les protéines régulatrices, de grands ARNm qui vont couvrir la région Gag Pol Env, et on va avoir des ARNm moyens qui vont permettre la synthèse des protéines d'enveloppe, donc qui codent pour Env.



Viralzone

Traduction



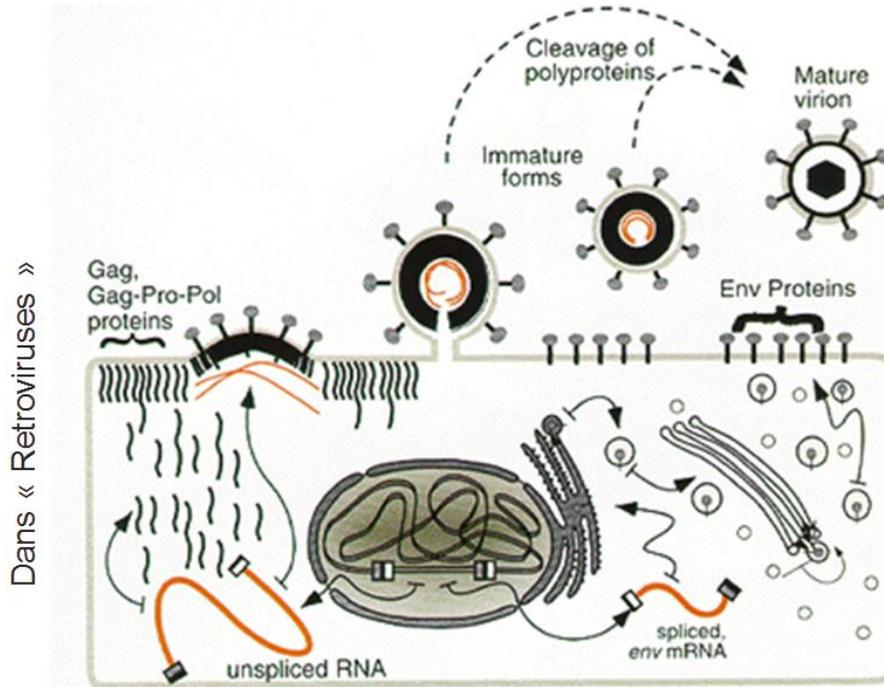
Le grand ARNm GAG POL ENV est traduit en 2 polyprotéines. Gag (protéine de capsid et matrice) et Pol (enzymes virales). Gag va être clivé par la protéase virale. Gag Pol va être clivé en enzymes du VIH (protéase, réverse transcriptase et intégrase) également par la protéase virale. La plupart des antiviraux vont cibler ces enzymes.

Les ARNm moyens vont permettre la synthèse de la gp160 qui sera ensuite clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, qui se nomment également SU et TM.

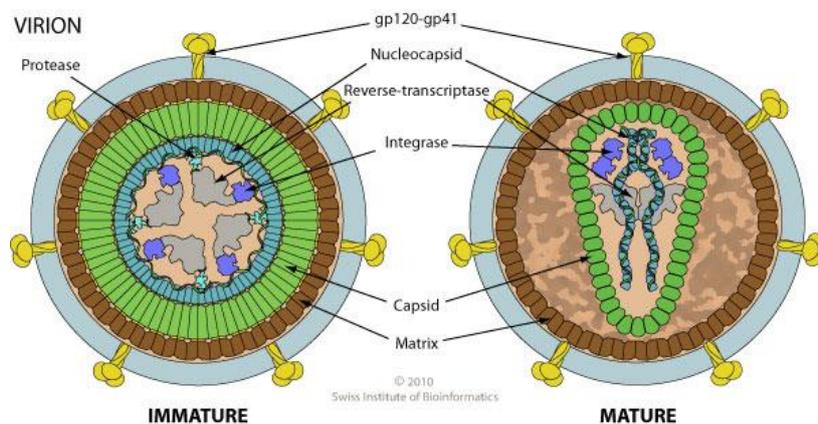
La protéine vpu vient du même ARNm moyen. C'est un codon start alternatif qui fait que dans un petit nombre de cas, on va fabriquer vpu et non pas les protéines d'enveloppe.

Les petits ARNm vont être traduits en protéines de régulation.

Maturation des protéines virales

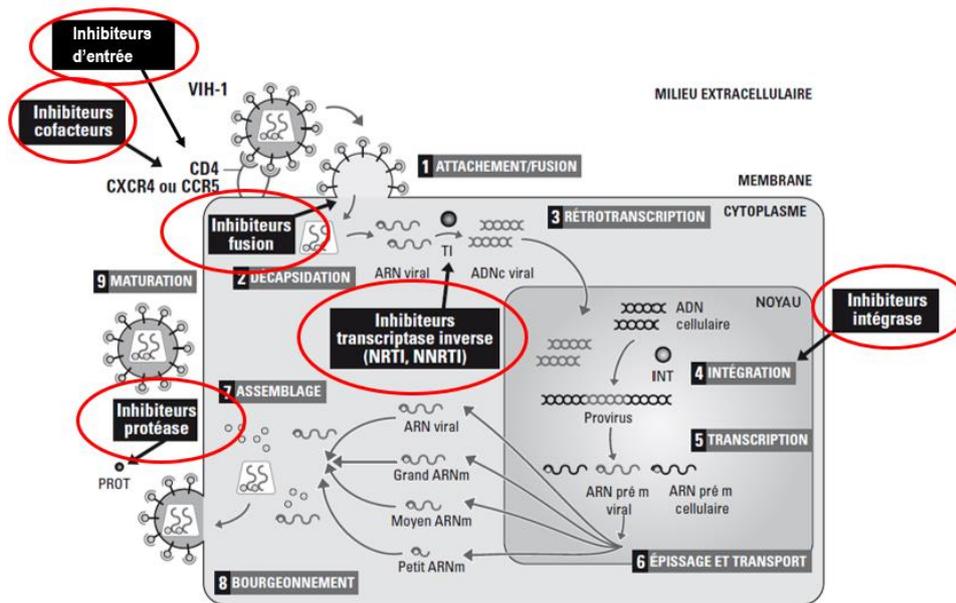


Les protéines virales une fois synthétisées vont venir se nicher sous la membrane plasmique ou s'enchaîner dedans en ce qui concerne les glycoprotéines d'enveloppe. Il va ensuite y avoir bourgeonnement du virus et le virus va commencer à sortir de la cellule sous forme immature.



La particule virale qui vient d'être libérée mais qui n'est toujours pas clivée contient toutes les protéines nécessaires au virus mais sous une forme immature. Le virus est ensuite libéré et une protéase (en bleu clair) va permettre de cliver les polyprotéines GAG pour donner les protéines de matrice, de capsid et de nucléocapside, afin qu'elles s'organisent sous une forme mature.

Cibles des antiviraux



Pilly

Cette dernière illustration permet de voir que de nombreuses classes d'antirétroviraux ont été développées et que ces antiviraux ciblent les différentes étapes du cycle du virus. Actuellement il existe 7 classes d'antirétroviraux.

Les inhibiteurs d'entrée (interaction gp120 CD4)

Les antagonistes du corécepteur CCR5

Les inhibiteurs de l'étape de fusion en jouant sur la gp41

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Il en existe 2 sortes :

- **Les inhibiteurs nucléosidiques (ce sont des analogues nucléosidiques)**
- **Les inhibiteurs non nucléosidiques**

Les inhibiteurs de l'intégrase qui évitent l'intégration de l'ADN proviral

Les inhibiteurs de la protéase

Les 4 derniers sont ceux qui sont utilisés en priorité.