

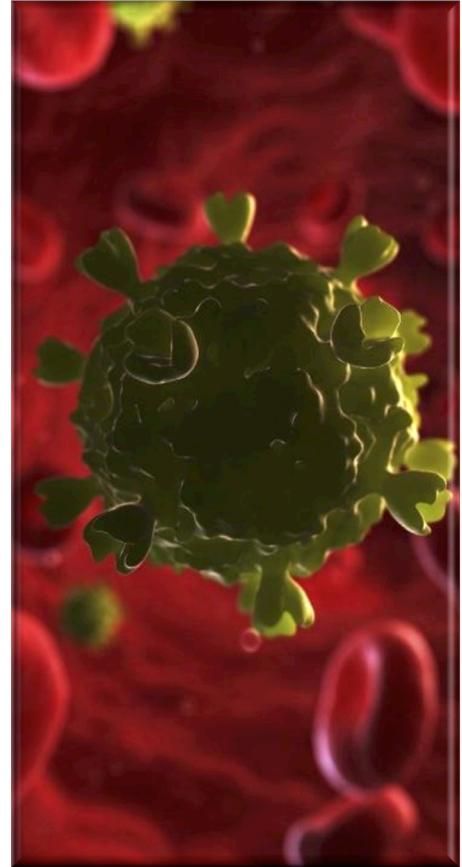
Le SIDA

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est une maladie due à un rétrovirus, le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Celui-ci infecte aujourd'hui plus de 35 millions de personnes dans le monde.

En détruisant les lymphocytes TCD4 de nombreux micro-organismes (parasites, bactéries, champignons,...) peuvent entrer dans l'organisme humain. C'est l'altération du système immunitaire qui provoque la gravité de la maladie. Cette infection opportuniste peut avoir une issue fatale.

Les primates possèdent également des rétrovirus simiens (SIV) similaires au HIV-1 (responsable de l'épidémie du SIDA) qui ne sont toutefois pas pathogènes chez leur hôte.

Ils ont par contre la possibilité de le devenir une fois transférés chez l'humain, au vu de la rapidité avec laquelle des mutations apparaissent (erreurs de la reverse transcriptase) et aussi avec laquelle ils se propagent.



Activité proposée :

Vous êtes un jeune chercheur, vous travaillez dans une entreprise pharmaceutique en plein essor.

Votre supérieur vous demande de préparer une présentation d'introduction au virus du SIDA, pour vos collègues, en vue de l'ouverture d'une unité de recherche sur les virus, notamment sur le HIV.

Vous avez reçu ce seul communiqué interne (ci-dessus) présentant très brièvement le virus.

A l'aide d'internet, répondez aux différentes questions pour développer vos connaissances et pouvoir présenter au mieux le sujet (la présentation finale se fait dans Word ou PowerPoint):

- 1) Recherchez la morphologie du HIV, la légènder (si nécessaire) et décrivez les parties qui le compose.
- 2) Définissez ce qu'est un **rétrovirus** ? Quelle est sa particularité ?
Donnez un autre exemple de rétrovirus.
- 3) Décrivez le cycle de réplication d'un rétrovirus.
- 4) Etablissez un graphique de la répartition géographique des différents sous-types du HIV1 au niveau mondial, et au niveau suisse.
Que constatez-vous ?

Sources :

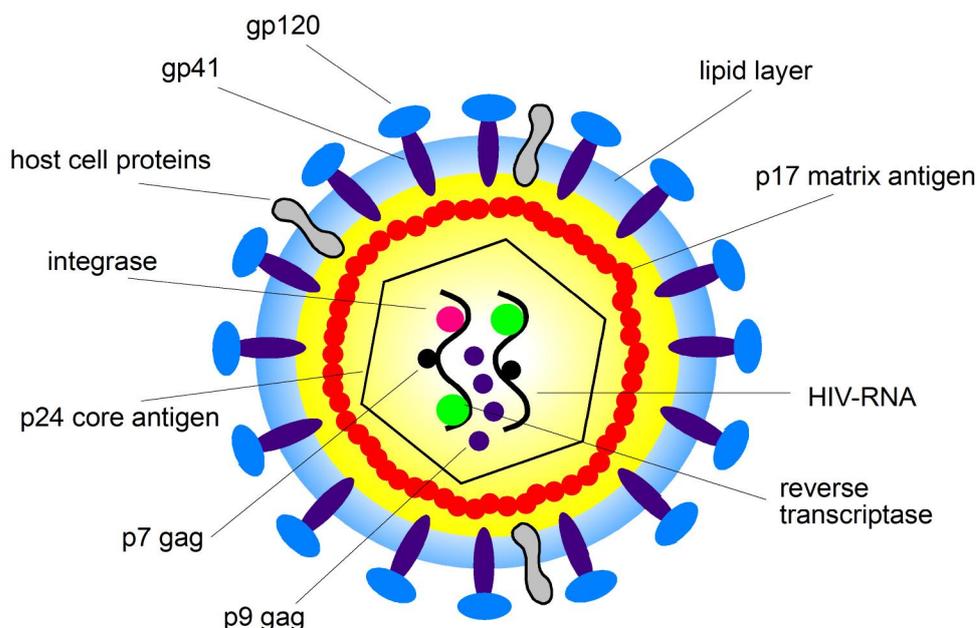
<http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20130315.OBS2078/sida-le-virus-sous-controle-chez-14-patients-traites-precocement.html>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>

Le SIDA

Corrigé

1) Recherchez la morphologie du HIV, la légendez et décrivez-la.



<http://healthfavo.com/hiv-virus-structure-anatomy-picture-reference.html>

Le virus du VIH est composé de :

- Une **enveloppe virale** constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : **gp120** et **gp41** pour le VIH1 (les glycoprotéines de surface du VIH2 sont différentes).
La molécule **gp41** traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule **gp120** occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte. L'enveloppe virale dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière (**host cell proteins**), y compris des molécules du CMH.
- Un **core viral** ou **nucléocapside**, qui inclut une couche de protéines **p17** (matrix antigen) et une couche plus profonde de protéines **p24** (core antigen)
- Un **génome**, diploïde, constitué de deux copies d'ARN simple brin (+)

d'environ 10 KB. Ils sont associés à deux molécules de **transcriptase inverse** (reverse transcriptase, p64) et à d'autres enzymes: la **protéase** (p7) et l'**intégrase** (p32).

<http://accés.ens-lyon.fr/biotic/immuno/html/strucvih.htm>

2) *Définissez ce qu'est un rétrovirus ? Quelle est sa particularité ?*

Un **rétrovirus** est un virus dont le génome est constitué d'ARN.

Sa particularité est de posséder une "**transcriptase inverse**", enzyme qui permet la transcription de l'ARN viral du génome en molécule d'ADN "complémentaire" (ADNc) capable de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Il utilise ensuite la machinerie cellulaire pour se répliquer. Le rétrovirus est utilisé comme vecteur pour le transfert de gène, notamment à visée thérapeutique.

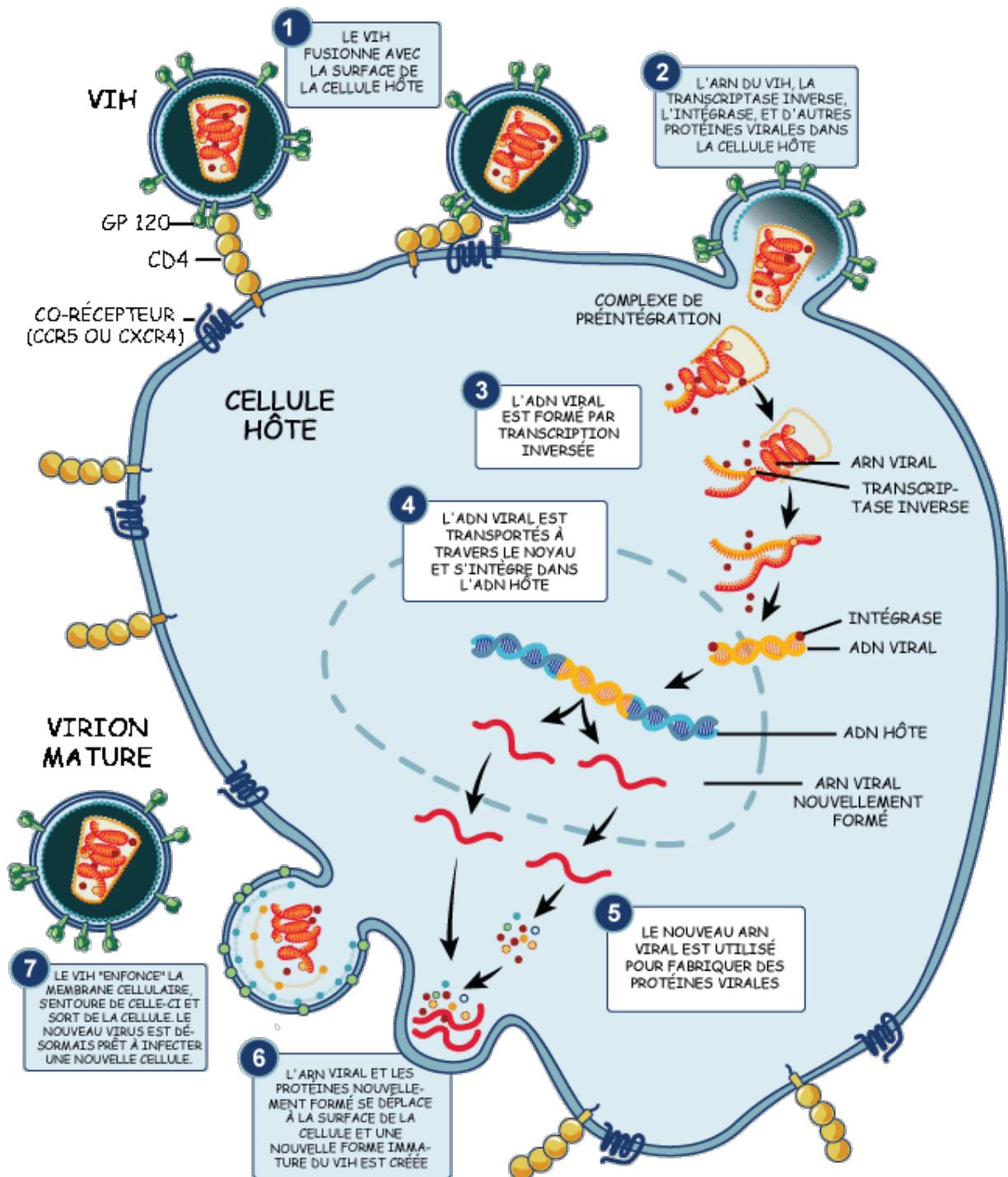
<http://www.cnrs.fr/insb/communication/glossaire/R.htm>

Donnez un autre exemple de rétrovirus.

D'autres rétrovirus (virus à ARN) sont également connus, à part celui du VIH (*fam. Retroviridae*), tels que les :

- Rhinovirus (rhume) (*Picornaviridae*)
- Virus de l'hépatite A (*Picornaviridae*)
- Virus de l'hépatite C (*Flaviviridae*)
- Virus de la rubéole (*Togaviridae*)
- Virus de la grippe (A, B, C) (*Orthomyxoviridae*)
- Virus d'Ebola (*Filoviridae*)
-

3) *Décrivez le cycle de réplication d'un rétrovirus.*



1,2. Fixation et Fusion du virus avec la cellule Hôte.

Le virus entre en contact avec une protéine CD4 par l'intermédiaire de sa glycoprotéine gp120, ce qui entraîne des modifications de la forme des protéines et permet à la gp120 de se fixer sur un corécepteur (le CCR-5 porté par les macrophages ou le CXCR-4 des lymphocytes T).

Cette fixation démasque la protéine gp41 qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec celle de la cellule (lymphocyte T4). L'ARN pénètre alors dans la cellule.

3. La Transcription inverse [reverse-transcription en anglais]

L'ARN viral libéré est transcrit en ADN par la Transcriptase inverse dans le cytoplasme. Les molécules d'ADN vont alors pénétrer dans le noyau en association avec la protéine Vpr. Au cours de cette étape la TR commet de nombreuses erreurs lors de la fabrication de l'ADN qu'on appelle des mutations. La population virale ainsi produite est très hétérogène.

4. L'intégration dans le noyau

A l'intérieur du noyau, l'ADN linéaire d'origine virale s'intègre dans l'ADN cellulaire grâce à l'intégrase virale. L'intégration peut avoir lieu en dehors de toute synthèse d'ADN par la cellule. Une cellule au repos peut donc être infectée au même titre qu'une cellule en période d'activité. Tant que la cellule vit, l'ADN viral reste intégré dans son noyau. Si la cellule se duplique, chacune des cellules-filles sera porteuse d'une copie de l'ADN viral.

4. Transcription ADN => ARN

A un moment, sans que ce phénomène soit clairement expliqué (rôle des gènes régulateurs), la transcription de l'ADN en ARN commence. L'ARN produit a plusieurs destinations.

- Synthèse de protéines virales
- Constitution du génome

L'ARN entier (pas d'excision/épissage) servira de matériel génétique pour les nouveaux virions en "construction".

5. Synthèse de protéines virales

Des séquences d'ARN sont excisées/épissées et deviennent des ARNm qui sont traduits en protéines par la machinerie enzymatique de la cellule (ribosomes, etc...).

La cellule va synthétiser :

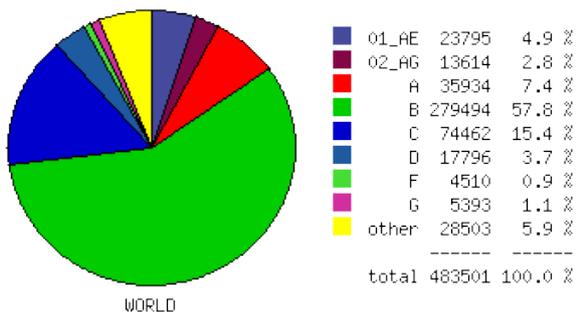
- des glycoprotéines d'enveloppe. Le précurseur est la protéine gp160 qui donnera (après clivage par une protéase cellulaire) le gp120, le gp41 et gp41TM qui migrent, puis s'intègrent dans la membrane de la cellule (la cellule porteuse de gp120 à sa surface devient repérable par le système immunitaire à ce stade),
- des protéines de la capsid sous forme de précurseurs indifférenciés (protéines GAG et GAG-POL), sorte de protéines géantes qui vont s'amarrer à la face interne de la membrane cellulaire. C'est à ce stade que la protéase virale se "détache" de la GAG-POL protéine (par un phénomène d'autoclivage) et va cliver à son tour les précurseurs GAG et GAG-POL.

6,7 Formation des virions (particule virale mature, possédant des capacités infectieuses)

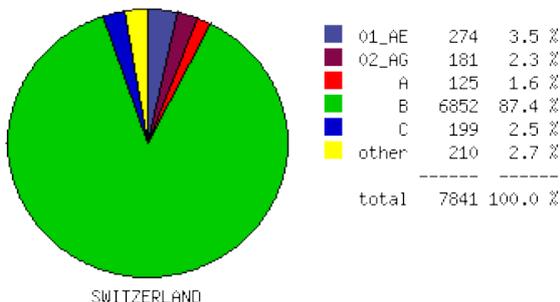
Tous ces éléments se rapprochent les uns des autres. L'ARN s'encapside. Le processus de maturation, piloté par la protéase virale, va durer jusqu'à l'assemblage définitif de la capsid. Le nouveau virion "bourgeonne" et finit par se détacher de la cellule en emportant un fragment de membrane cellulaire avec ses gp120 incorporées. Il faut noter qu'un grand nombre de "particules ratées" sont produites : virus incomplets sans matériel génétique (donc non infectants).

http://www.tpe-vih.sitew.com/l_Le_VIH_un_virus_qui_pose_probleme.C.htm#l_Le_VIH_un_virus_qui_pose_probleme.C

4) Etablissez un graphique de la répartition géographique des différents sous-types du HIV1 au niveau mondial, et au niveau suisse.



Distribution mondiale des différents sous-types de HIV-1 (le graphe représente la fréquence dans la base de données du HIV et non la population)



Distribution suisse des différents sous-types de HIV-1

La distribution des sous-types de HIV-1 en CH est globalement la même que dans le monde ; on remarque un sous-type très représentatif de continent (sous-type B) et du continent américain (spécialement nord-

américain). Par contre, les sous-types D, F et G ne sont pas présents (ou très faiblement, 'others') dans notre pays.

<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp>