

Abstract

Chez les rétrovirus, le précurseur Gag est la seule protéine requise pour former les particules virales. Durant l'assemblage des virions, les protéines Gag interagissent avec l'ARN génomique (ARNg), avec des lipides de la membrane plasmique, des protéines de l'hôte (ALIX, TSG101) via le complexe ESCRT ('endosomal sorting complex required for transport'), des protéines virales auxiliaires (Vif, Vpr) et participent à des interactions intermoléculaires avec d'autres protéines Gag. Le domaine C-terminal de Gag contenu dans la NCp15 (constituée du domaine nucléocapside NCd, p1 et p6) participe à un grand nombre de ces interactions, que ce soit par le NCd ou par le domaine p6. Mon travail de thèse porte sur l'étude de la NCp15 du VIH-1 comme modèle du domaine C-terminal de Gag afin de mieux comprendre le rôle de ce domaine lors de l'assemblage et du bourgeonnement viral. Tout d'abord, j'ai réalisé l'étude de la structure et de la dynamique de la NCp15 par RMN et montré que le domaine p1-p6 est désordonné, mais possède des régions qui se structurent et qui interagissent de manière transitoire avec le NCd. Ces interactions modifient les propriétés dynamiques du NCd et module ces propriétés d'interactions avec la tige-boucle SL3, appartenant au signal d'encapsidation de l'ARNg du VIH-1 nous proposons un modèle dans lequel ces interactions transitoires entre les domaines p1-p6 et le NCd sont amplifiées lors de l'assemblage et du bourgeonnement du VIH-1 permettant (1) d'ajuster les propriétés de liaison du NCd à l'ARN (2) d'augmenter la structuration de p6 favorisant ainsi le recrutement de ces partenaires. J'ai ensuite étudié l'interaction entre la NCp15 et la protéine de l'hôte TSG101 et montré que cette interaction implique non seulement le domaine p6, connu pour être le domaine principal d'interaction à TSG101, mais également le NCd. Mes travaux de thèse fournissent une nouvelle image des propriétés structurales et dynamiques du domaine C-terminal de Gag. Ils montrent que les domaines NCd et p6 sont liés par des interactions transitoires et cette dynamique particulière implique que chacun de ces domaines intervient dans la fixation à un partenaire de l'autre domaine.