

Multiplication des virus

Introduction :

Les Virus sont des parasites intracellulaires stricts, ne se multiplient qu'à l'intérieur d'une cellule.

Connaitre les étapes du cycle de multiplication virale permet de :

- comprendre la pathogénèse des infections virales
- développer des molécules antivirales

Le virus apporte seulement l'information génétique nécessaire à la fabrication de nouveaux virus et détourne les voies métaboliques de la cellule à son profit

Les cellules peuvent être :

- **Résistantes.**
- **Non permissives.**
- **Permissives :** Infection aiguë, latente, persistante ou transformante.

Cellules résistantes: Cellules dépourvues de récepteurs nécessaires à la fixation du virus ou d'un facteur nécessaire pour l'expression d'un gène viral.

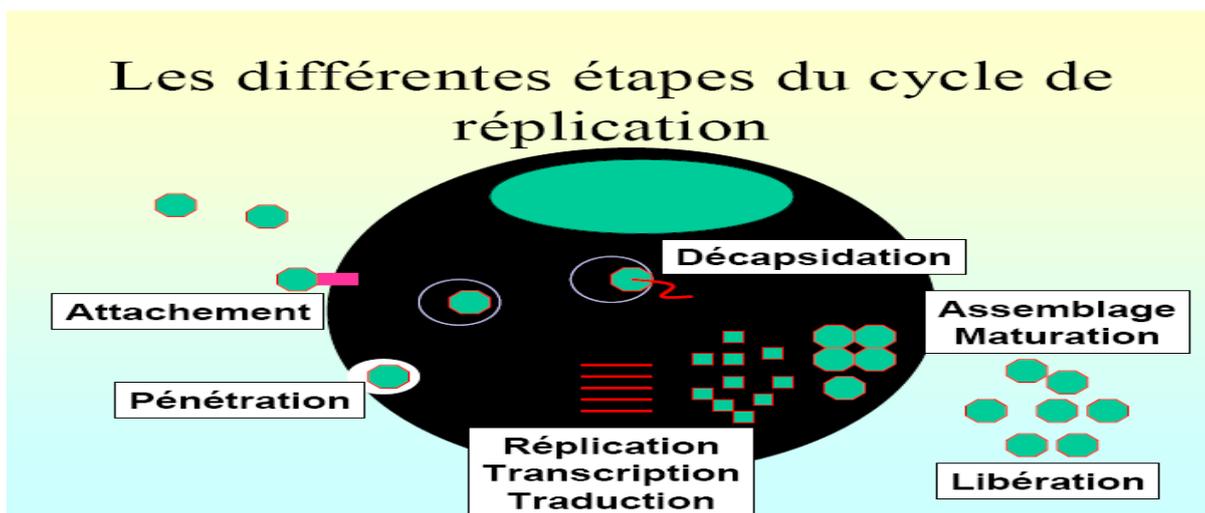
Cellules non permissives : Le virus pénètre dans la cellule mais quelques gènes seulement s'expriment sans aboutir à un cycle complet (infection abortive). La cellule peut :

- Soit survivre à l'infection sans montrer de trace d'infection.
- Soit mourir sans produire de virions

Cellules permissives : Définissent le spectre d'hôte de ce virus.

L'infection cellulaire aboutie à la formation de nouveaux virus, dans ce cas on peut avoir :

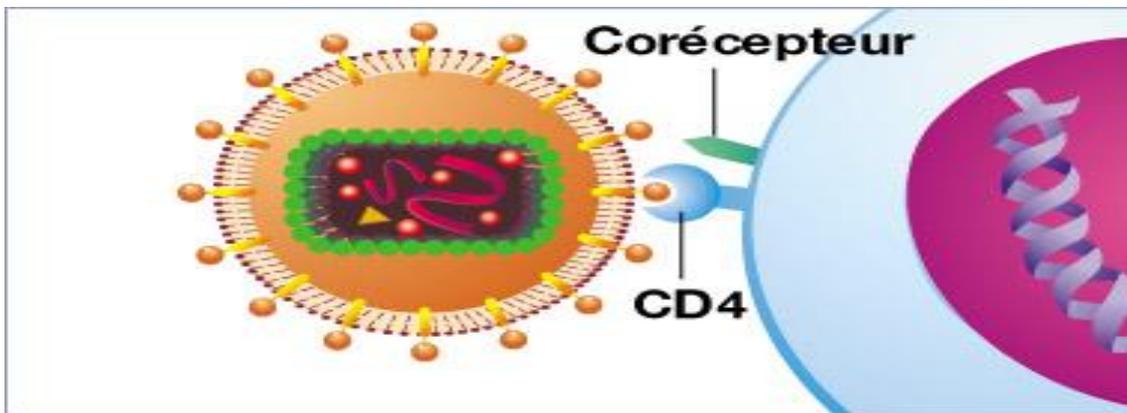
- ❖ Une infection aiguë.
- ❖ Des infections latentes : La primo-infection guérit et le virus reste caché, il se réactive lors d'un stimulus. **Ex : Herpes virus**
- ❖ Des infections persistantes ou transformantes: lorsque la cellule n'est que transitoirement permissive, ceci abouti à une persistance virale: présence continue du génome viral, avec expression de quelques gènes viraux. Ex : HBV, HBC.



La durée du cycle diffère d'un virus à un autre en fonction de la taille du génome et de la complexité du cycle. Ex : Poliovirus : 08 heures, Herpes virus : 40 heures

1/ ATTACHEMENT : Adsorption : Nécessite l'interaction entre un récepteur cellulaire et un ligand viral (Antirécepteur) par attraction électrostatique entre les charges électriques.

Le processus d'attachement est indépendant de la T°, et ne nécessite pas d'énergie



Les récepteurs cellulaires appartiennent à différentes classes de molécules : des immunoglobulines, des transporteurs transmembranaires.... Ces récepteurs cellulaires qui assurent des fonctions physiologiques pour la cellule sont détournés par les virus.

Récepteur cellulaire	Exemple de virus (ligand)
PVR	Poliovirus (VP1)
CD4 et CXCR4, CCR5	HIV (gp 120)
CD21	EBV (gp350)
ICAM-1	La plupart des Rhinovirus
LDL receptor	Certains Rhinovirus
Aminopeptidase N	Coronavirus (gp180)
Acide sialique	Influenzavirus (hémagglutinine), rotavirus

2/ PENETRATION : suite à l'interaction avec son récepteur, le virus doit pénétrer à l'intérieur de la cellule, est un processus énergie dépendant. C'est pourquoi la cellule doit être métaboliquement active.

- Elle diffère selon les virus

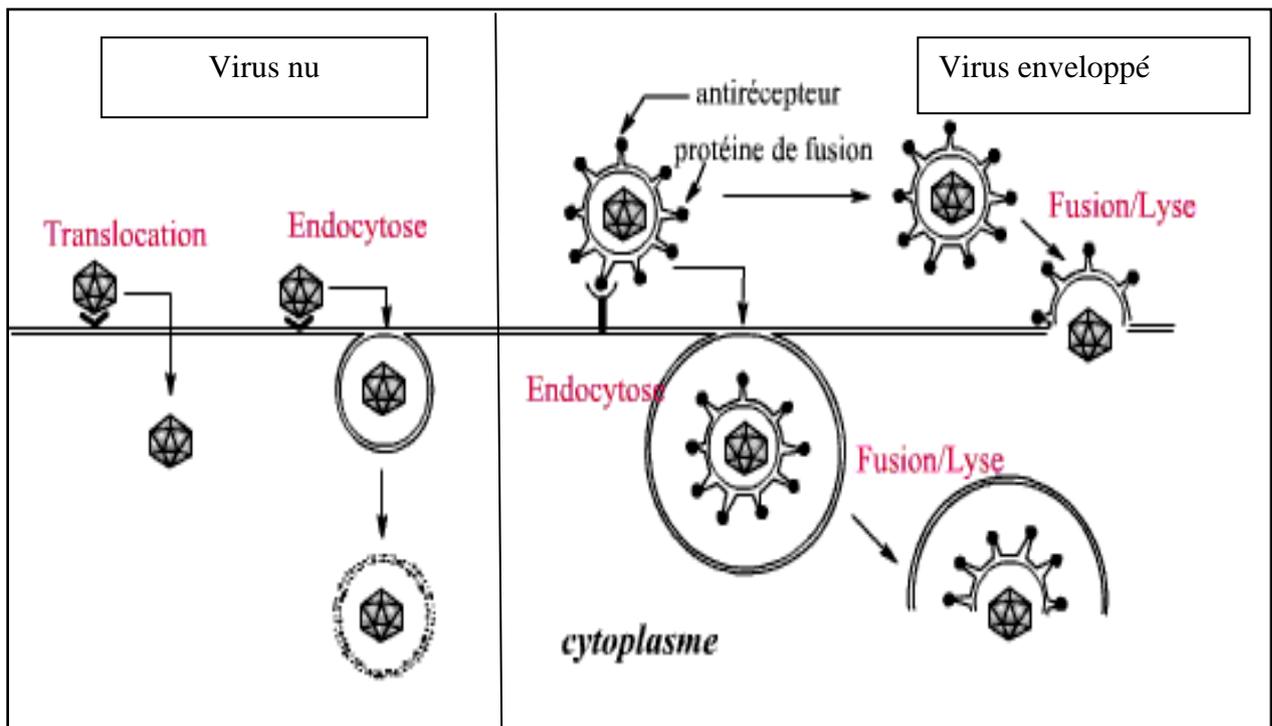
◆ **Virus nu :**

a) Passage à travers la membrane cellulaire (translocation).

b) Endocytose avec accumulation du virus a l'intérieur de vacuoles cytoplasmiques, Il s'ensuit une fusion des membranes et une libération de la capsid virale dans le cytoplasme de la cellule.

◆ **Virus enveloppé :**

- Fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale. le virus pénètre sous forme de nucléocapside.
- Soit par Endocytose (Une acidification du virus au sein de l'endosome est induite par une pompe à protons (ex : protéine M2 pour le virus influenza type A). Il s'ensuit une fusion des membranes et une libération de la capsid virale dans le cytoplasme de la cellule.



3/ LA DECAPSIDATION : généralement cytoplasmique

- Désagrégation de la capsid virale (totale ou partielle) grâce à des enzymes cellulaires ou virales
- Libération de l'acide nucléique dans le cytoplasme.

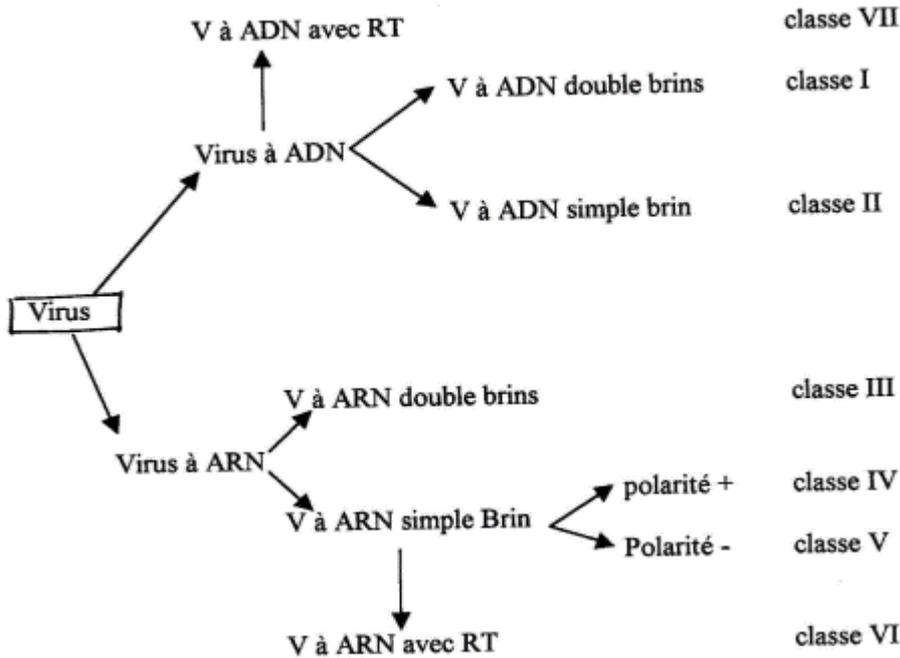
4/ LA REPLICATION : Le virus doit :

- Transcrire (fabriquer un ARNm à partir de son génome).
- Traduire son information génétique : (fabriquer des protéines virales par la machinerie cellulaire)
- Répliquer (fabriquer des copies de son génome par la cellule)

Le mécanisme de la réplication varie selon qu'il s'agit d'un virus à ADN ou ARN.

Seuls les virus à ADN dont la réplication est intranucléaire peuvent utiliser les enzymes cellulaires pour la transcription.

Les autres virus doivent posséder leurs propres enzymes (ex : poxvirus qui ont une réplication cytoplasmique, virus à ARN).



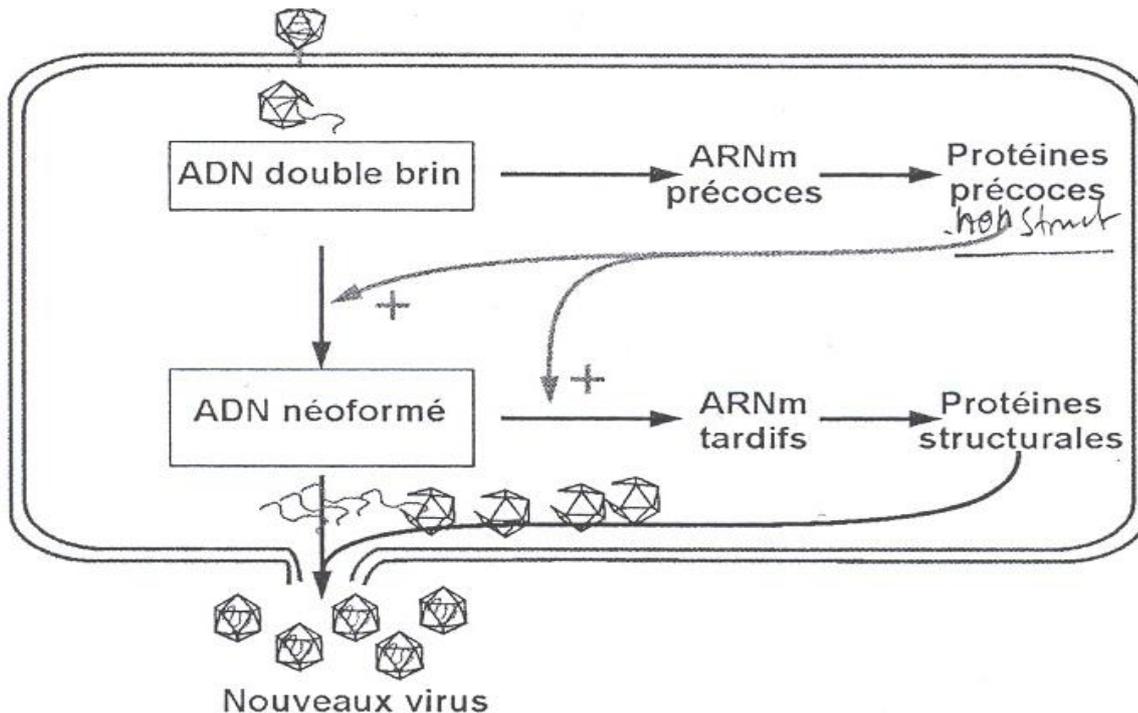
A/ Les Virus à ADN double brin ou bicaténaire (ADNdb) : Ex : Herpesviridae

Le cycle peut être divisé en **2 phases** : une phase précoce et une phase tardive qui survient après la réplication de l'ADN viral.

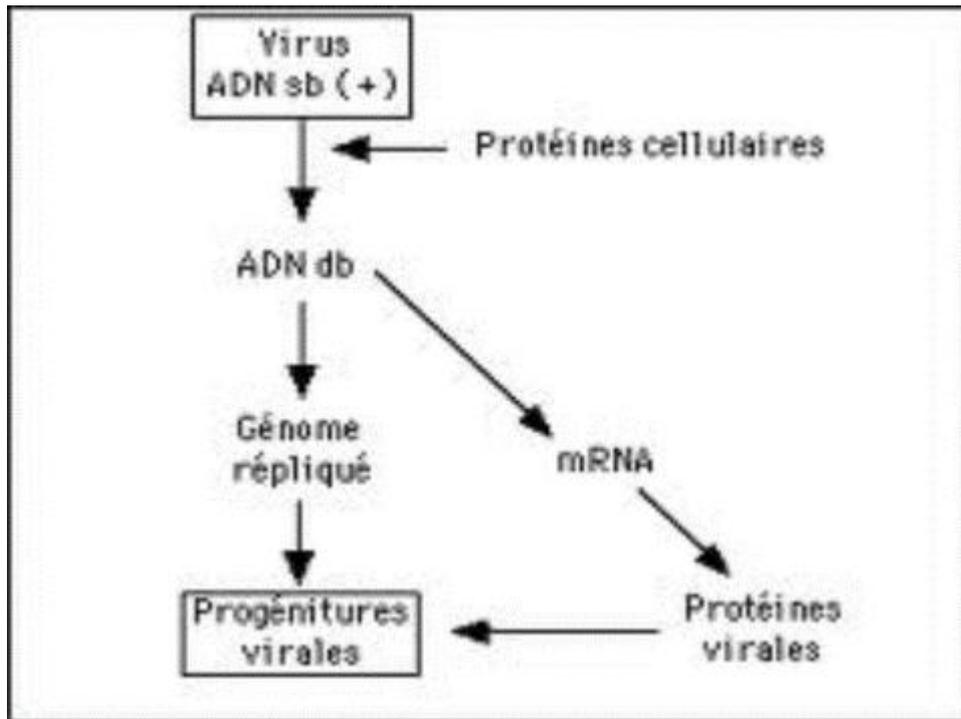
La phase précoce : durant laquelle une partie du génome viral est transcrite en ARN messagers (ARNm) dits précoces. Ceux-ci sont traduits en protéines non structurales fonctionnelles nécessaires à la réplication de l'ADN viral et au contrôle de l'expression des gènes.

Une réplication de l'ADN viral fait suite à cette phase, aboutissant à un grand nombre de copies d'ADN viral.

La phase tardive : au cours de cette phase les ADN néoformés vont servir de matrices pour une 2^{ème} transcription, donnant des ARNm tardifs qui seront traduits en protéines de structure (capside, enveloppe)



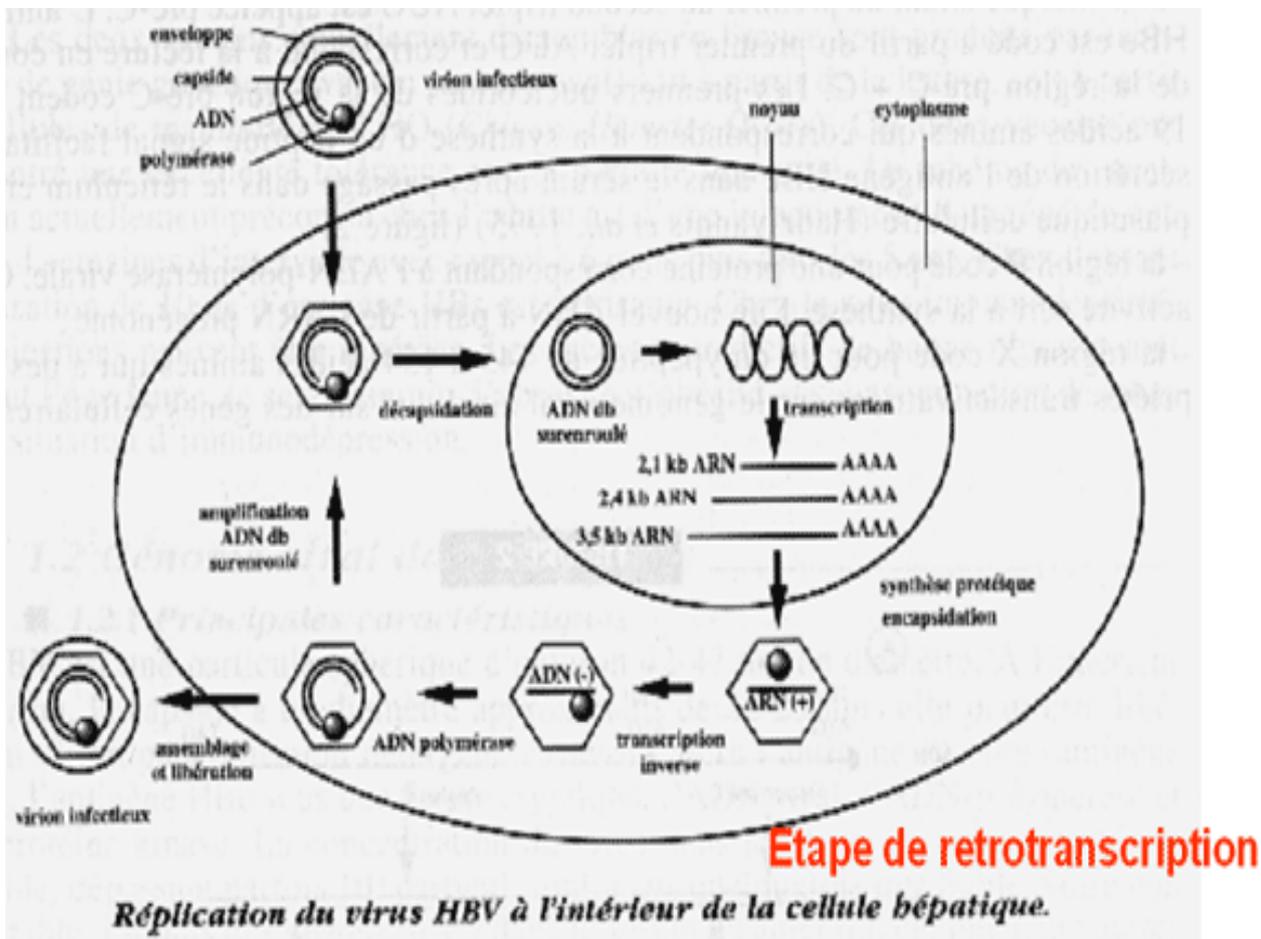
B/ Les Virus à ADN simple brin ou monocaténaire (ADNsb) : ce groupe est représenté par la famille des Parvoviridae. La multiplication de ces virus nécessite la formation d'un ADNdb intermédiaire qui sert de matrice pour la synthèse des ADNsb viraux.



C/ Les Virus à ADN utilisant une rétrotranscriptase RT pour leur multiplication :

La RT ou Transcriptase inverse : transcrit l'ARN en ADN

Ex : Virus de l'Hépatite B : le génome est un ADN circulaire, partiellement bicaténaire



D/ Les virus à ARN de polarité positive (ARN⁺) : Ex : les picornavirus.

Ce sont des virus dont l'ARN génomique est codant, c'est-à-dire qu'il est directement lu par les ribosomes (ARN génomique= ARN m). Par convention, il est nommé ARN⁺ (ARN de polarité positive).

L'ARN viral est directement traduit en une polyprotéine, celle-ci est clivée en plusieurs protéines dont la transcriptase virale. Cette dernière va synthétiser un brin d'ARN complémentaire au génome viral qui par opposition sera de polarité négative. Sa fonction de produire de l'ARN à partir de l'ARN lui vaudra la dénomination d'**ARN polymérase ARN dépendante**.

Le brin négatif néo synthétisé servira de support ou matrice à la transcriptase pour la synthèse de nombreux brins positifs. Enfin ces derniers peuvent à leur tour être traduits ou servir d'ARNs génomiques.

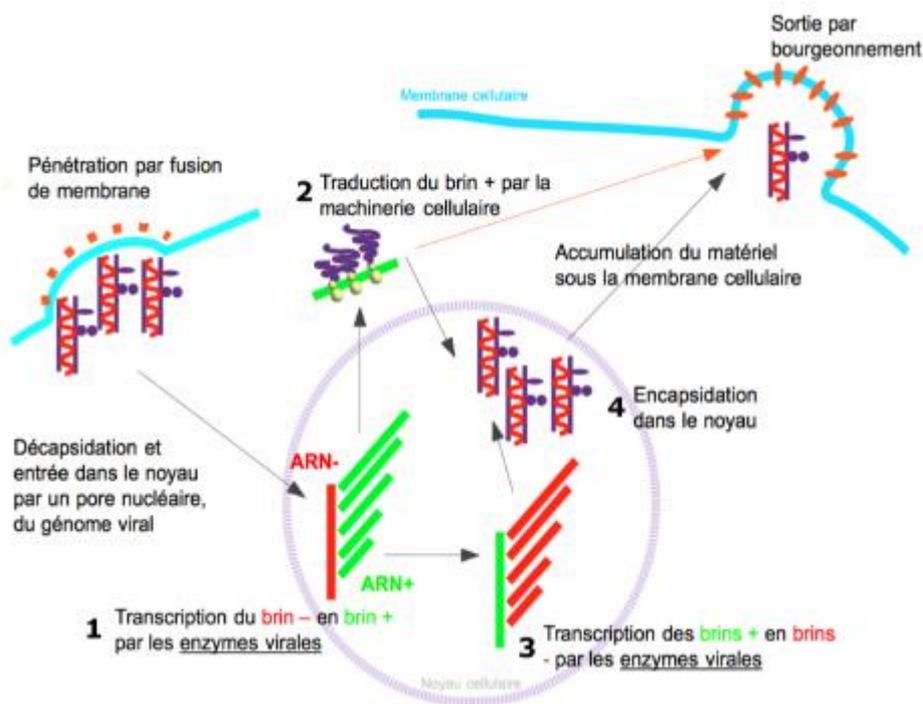
E/ Virus à ARN de polarité négative (ARN⁻) :

L'ARN génomique de ces virus est non codant, pour être lu, il doit être transcrit en ARNm. Cet ARN est nommé ARN⁻. Les génomes de ces virus peuvent être divisés en 02 types :

- génome segmenté : (Orthomyxoviridae, Bunyaviridae)
- génome non segmenté : (Paramyxoviridae)

La première étape de leur répllication consiste en la transcription d'ARN messagers à partir de l'ARN⁻ génomique, grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante (transcriptase associé au virion).

La traduction de ces ARNm conduit à la synthèse de protéines virales. Dans une seconde étape, la synthèse d'un ARN⁺ complémentaire de la totalité du brin (-) va avoir lieu sous l'action de la même enzyme. Ce brin (+) sert à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN (-) génomiques.

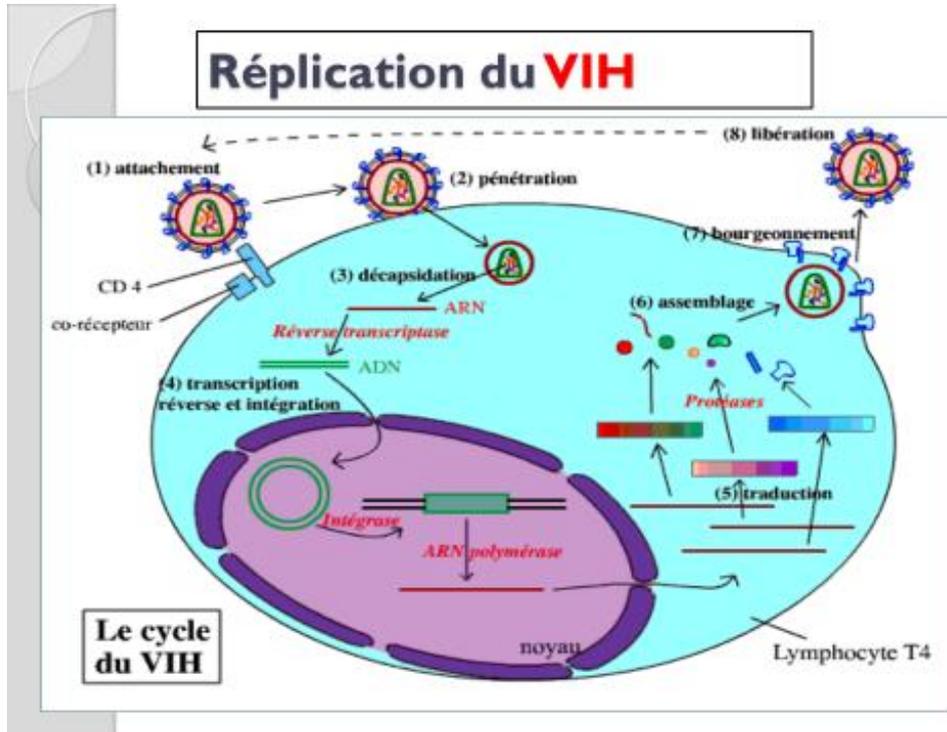


F/ Virus à ARN bicaténaire ou double brin (ARN^{db}) : cette classe est représenté par les Réoviridae (Rotavirus,...), dont le génome est également segmenté

- seul un brin est transcrit en ARNm, puis traduit en protéines par la cellule
- **Transcription Iaire** : un brin → ARNm → traduit en protéines
- **Transcription II aire** : formation des brins néoformés ARN viraux

G/ Les Rétrovirus : ils ont un génome diploïde, constitué de 02 brins ARN⁺ identiques (Ex : HIV)

- ✓ L'ARN viral est rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN par la transcriptase inverse(TI) virale
- ✓ La TI dégrade l'ARN viral puis copie l'ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui s'intègre dans le noyau cellulaire, grâce à l'intégrase virale, (ADN proviral)
- ✓ S'il y a activation de la cellule, l'ADN proviral est transcrit en ARN messagers et en ARN génomique par l'appareillage de transcription de la cellule.
- ✓ La traduction d'ARNm donne naissance à des polyprotéines virales.

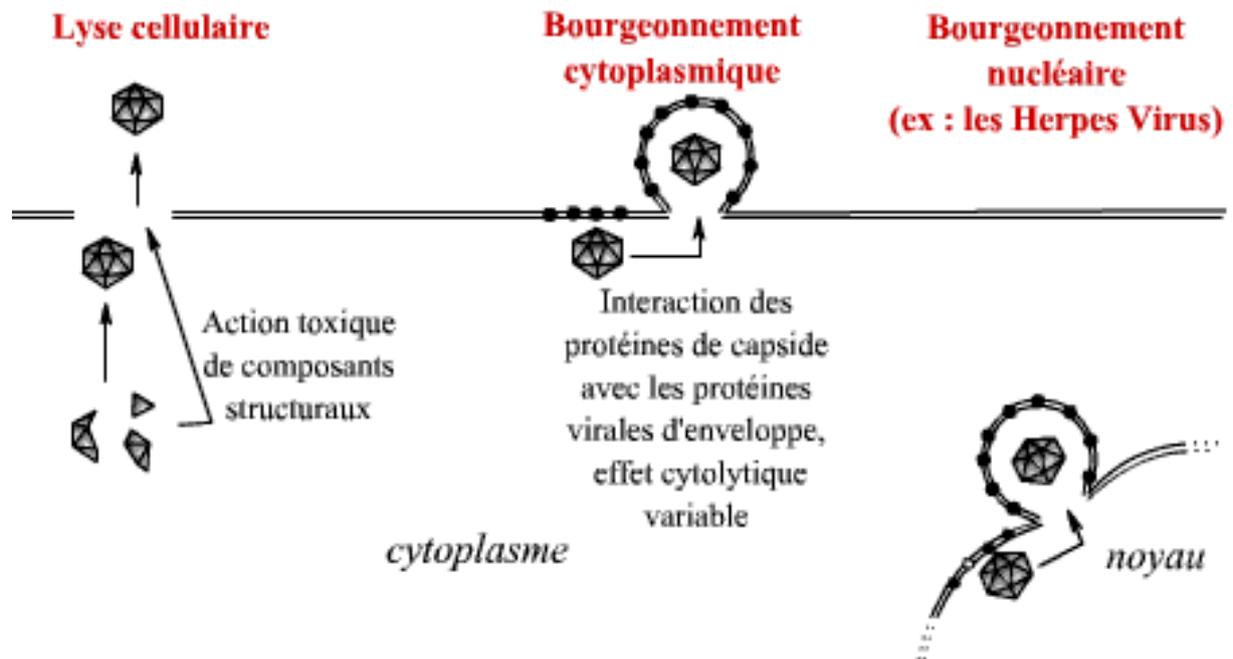


5/ ASSEMBLAGE DES VIRUS :

- Auto assemblage des composés fabriqués : Protéines de capsid+ acide nucléique = nucléocapside
- Maturation : par clivage protéolytique ou modification de conformation

6/ LIBERATION DES VIRUS :

- Virus nu : Par éclatement de la cellule.
- Virus enveloppés : Par bourgeonnement à travers la membrane cellulaire : Certains virus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée (Herpesvirus), d'autres s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule (Rétrovirus)



- ◆ Virus complets : Une fois à l'extérieur de la cellule, peuvent à leurs tours infecter d'autres cellules.
- ◆ Une cellule produit 100 à 1000 virus.

LES INTERACTIONS VIRUS-CELLULES

1/Infection lytique productive : La multiplication virale dans la cellule entraîne une perturbation des synthèses cellulaires ce qui aboutit à sa mort ou à une altération de ses structures (effet cytopatique = ECP)

2/Infection tempérée : La cellule peut tolérer l'infection, le génome viral et celui de la cellule se partagent le potentiel de synthèse.

3/Infection transformante:

- Intégration du génome viral dans le génome de cellule parasitée
- Modification de la cellule peut se transformer en cellule maligne.