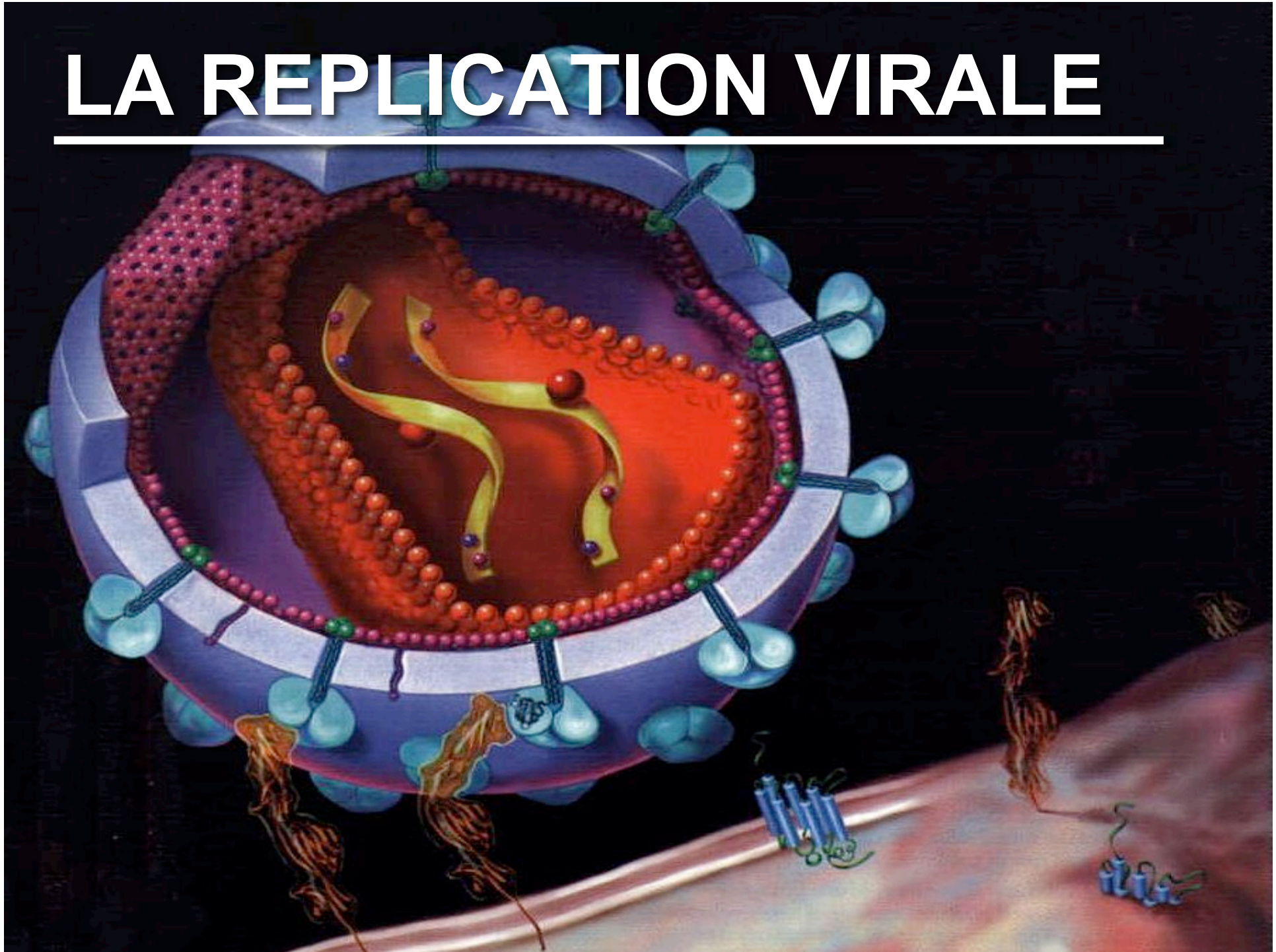


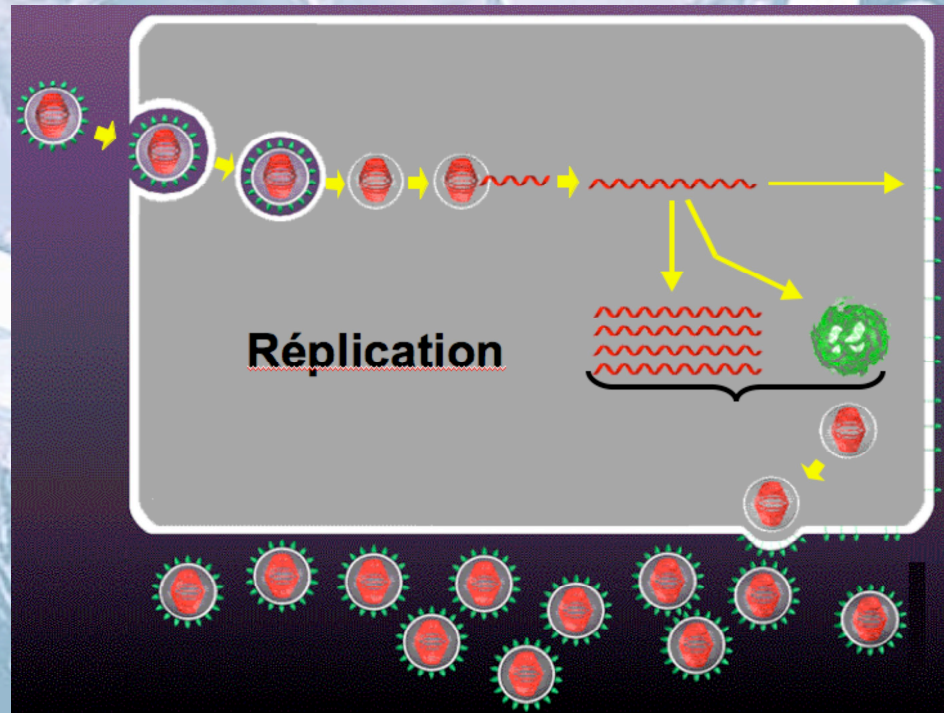
LA REPLICATION VIRALE



I – Généralités

- **Virus = parasite intracellulaire obligatoire**
- **Virus détourne le métabolisme et la machinerie de la cellule pour se multiplier**

1 Virus →



→ « n » Virions

Infection = rencontre virus/ cellule

- **Structure virale/ récepteur cellulaire**
 - Protéines de capside ou d'enveloppe et récepteur cellulaire
- **Cellule sensible**
 - Cellule pouvant être infectée par un virus donné
 - Sensibilité définit **spectre d'hôte**
 - Cellulaire: HBV et hépatocytes, virus poliomyélite et motoneurones.....
 - Spectre d'espèce: HIV et FIV
- **Cellule permissive**
 - Cellule dans laquelle l'infection est productive



Conséquences de l'infection virale



- **Lyse cellulaire**
 - Virus de la grippe
- **Intégration virale**
 - VIH
- **Persistance virale**
 - Virus de l'hépatite B
- **Latence virale**
 - *Herpesviridae* (Herpes, varicelle....)
- **Transformation cellulaire ou oncogénèse**
 - Papillomavirus et cancer du col de l'utérus
 - Virus d'Epstein-Barr (agent de la mononucléose infectieuse et cancer lymphoïde)

II- Les étapes du cycle de multiplication

- Attachement**
- Entrée**
- Décapsidation**
- Réplication et expression des protéines virales**
- Assemblage**
- Libération**

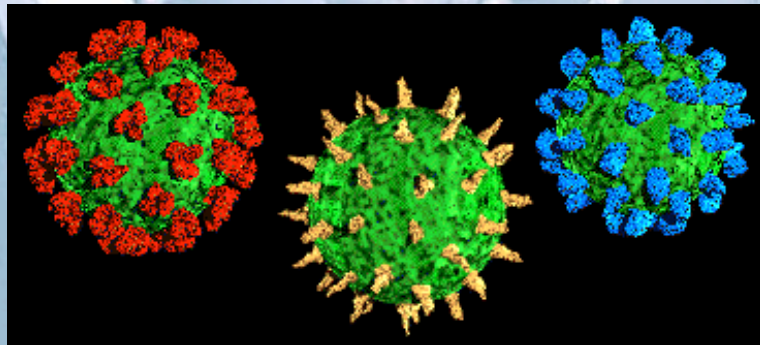


1 – Attachement à la cellule hôte

- Première étape de l'infection virale
 - Reconnaissance cellule hôte / virus
 - Structure à la surface du virus
 - Récepteur cellulaire (+/- associé à des co-récepteurs)
 - Récepteur cellulaire sont des protéines, des glycoprotéines ou des polysaccharides membranaires (souvent des fonctions essentielles à la cellule)
 - **Virus nus** ⇒ Protéines de capsid
 - **Virus enveloppés** ⇒ Protéines d'enveloppe
- 

• Virus nus

- Canyons, plateaux
 - Ex Rhinovirus et ICAM
- Fibre
 - Ex Adénovirus: Fibres des pentons et α -intégrine



• Virus enveloppés

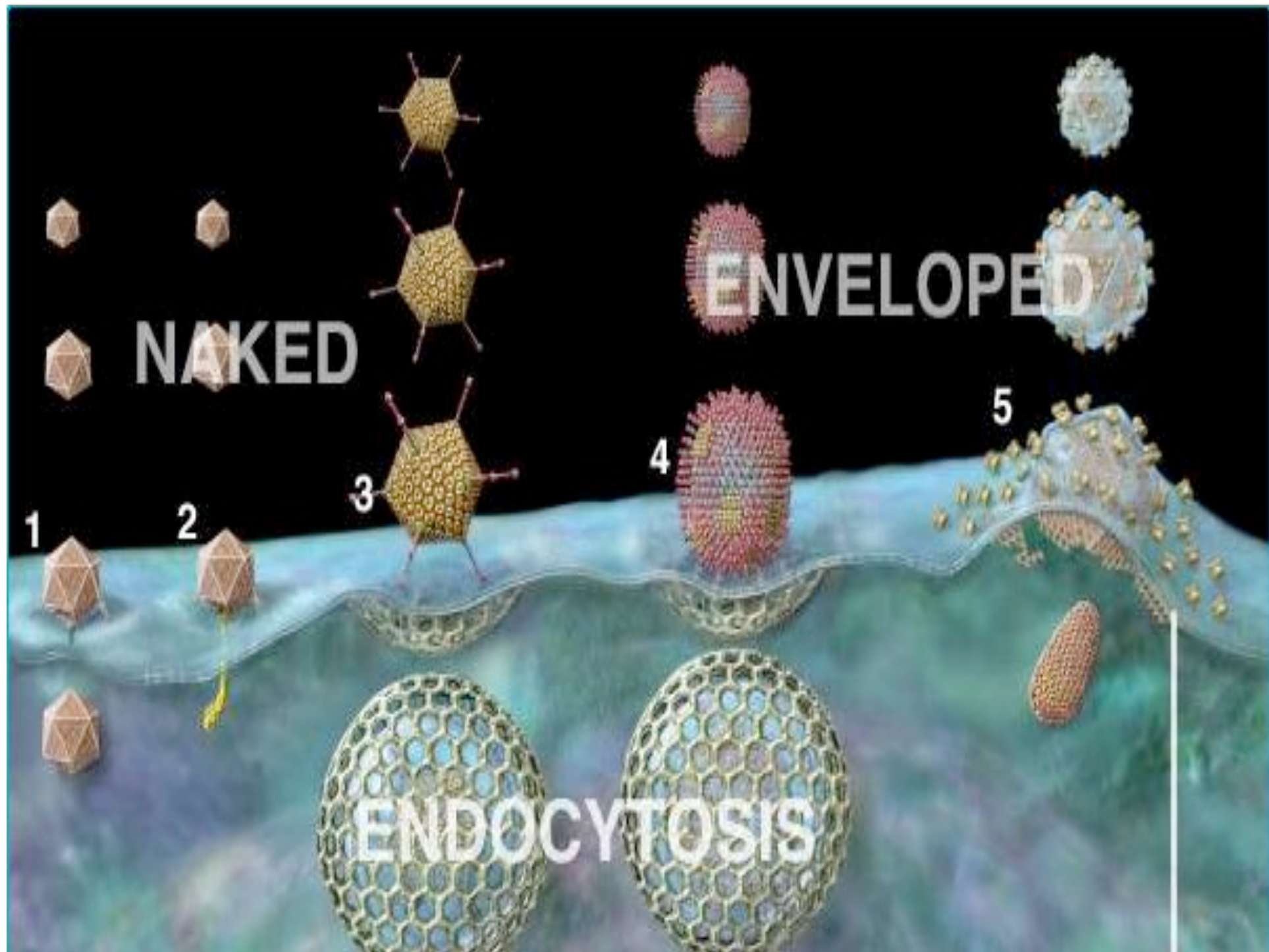
- Glycoprotéines d'enveloppe (Spicules)
 - Ex VIH: GP120 et récepteur CD4 des lymphocytes T4
 - Ex Grippe: Hémagglutinine et ac. sialique des cellules épithélium respiratoire



2 – Entrée dans la cellule hôte

- **A- Fusion avec la membrane cytoplasmique**
 - Virus enveloppés (HIV, Herpervirus....)
- **B- Endocytose**
 - Fusion avec vacuole d'endocytose pour les virus enveloppés (Grippe, fièvre jaune....)
 - Eclatement ou perforation de la vacuole d'endocytose pour les virus nus
- **C- Perforation de la membrane cytoplasmique**
 - Essentiellement avec les virus nus (picornaviridae,) et bactériophages

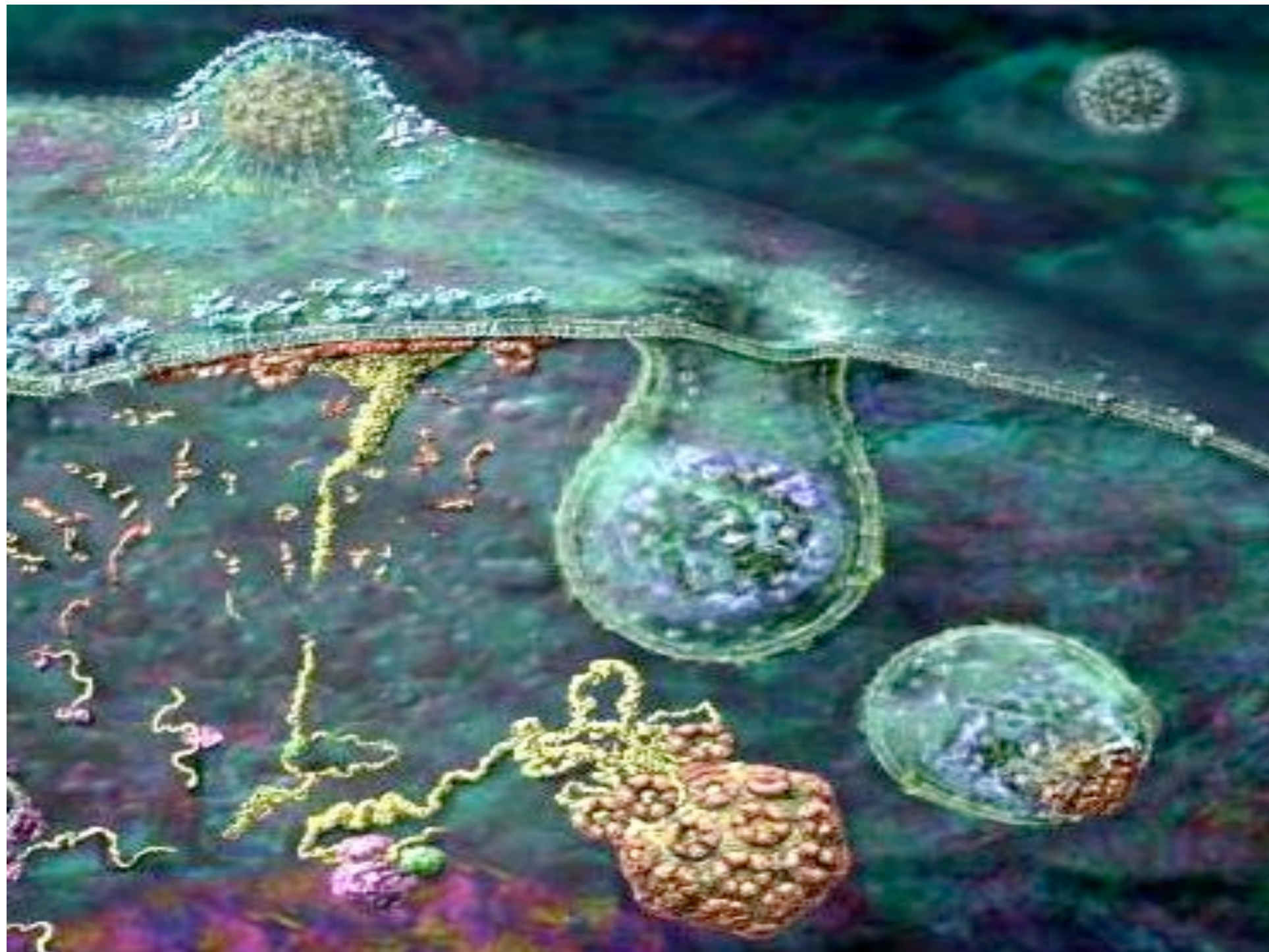




3 – Décapsidation

- Etape indispensable de libération du génome de la capsidie dans le cytoplasme
- Désorganisation de la capsidie
 - Acidification dans l'endosome
 - Dégradation protéolytique par des protéases cellulaires
 - dans certains cas **décapsidases** virales

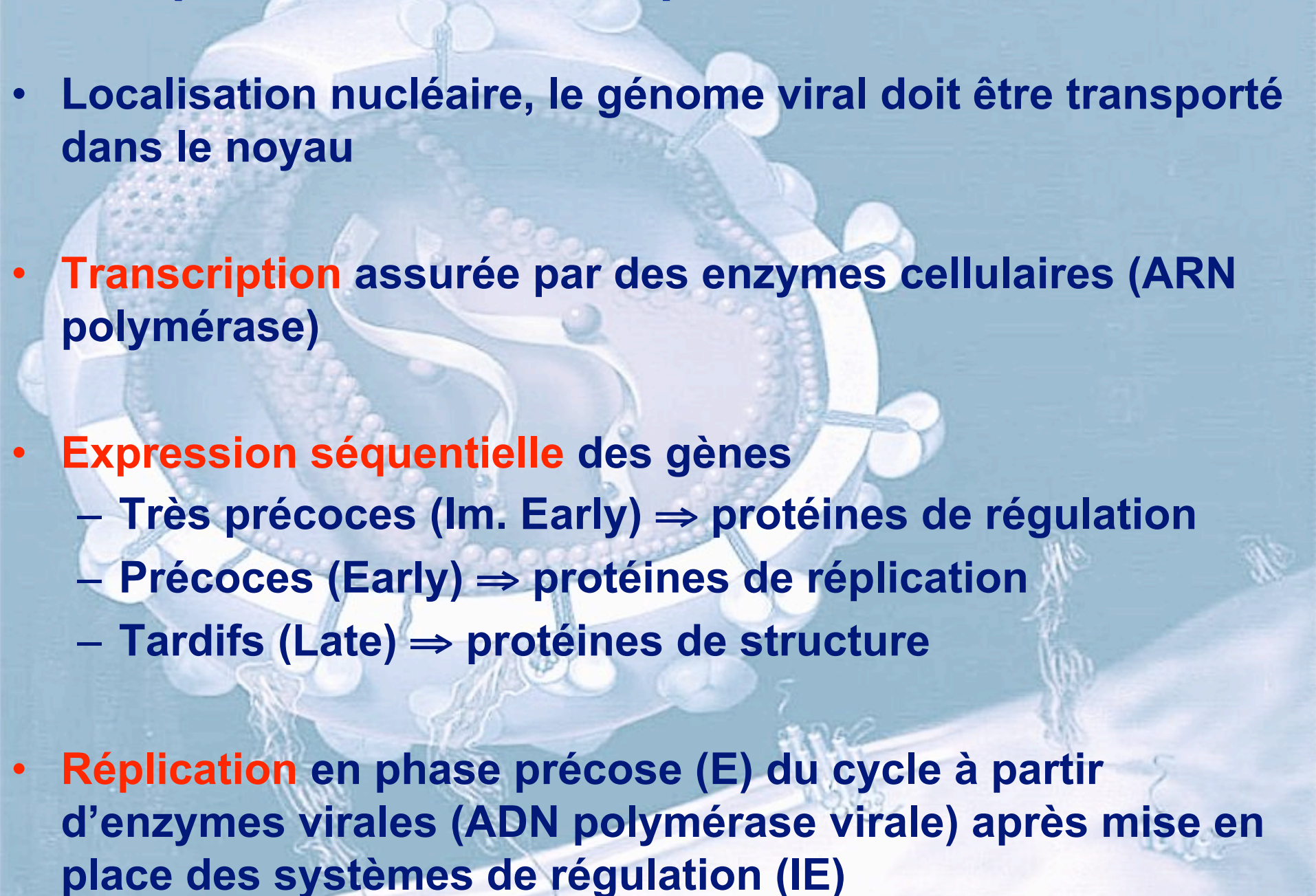




4 – Réplication et Transcription

- **Réplication** ⇒ Production de nouvelles copies du génome viral
- **Transcription** ⇒ Production des **ARNm** nécessaires pour la **traduction** des protéines virales
- **Stratégies différentes**
 - **Virus à ADN**
 - **Virus à ARN (ARN+, ARN-, rétrovirus.)**

A – Réplication et Transcription des virus à ADN

- Localisation nucléaire, le génome viral doit être transporté dans le noyau
 - **Transcription** assurée par des enzymes cellulaires (ARN polymérase)
 - **Expression séquentielle** des gènes
 - Très précoces (Im. Early) ⇒ protéines de régulation
 - Précoces (Early) ⇒ protéines de réplication
 - Tardifs (Late) ⇒ protéines de structure
 - **Réplication** en phase précoce (E) du cycle à partir d'enzymes virales (ADN polymérase virale) après mise en place des systèmes de régulation (IE)
- 

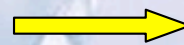
B – Réplication et Transcription des virus à ARN

- ✓ A partir de l'ARN génomique le virus doit :
 - produire des ARNm
 - faire des copies d'ARN génomique
- ✓ **ARN polymérase ARN dépendante**
 - ✓ Enzyme originale qui n'existe que chez les virus
 - ✓ Faire un ARN à partir d'un autre ARN est réservé aux virus!!!!!!
- ✓ 3 stratégies à distinguer selon le type d'ARN
 - ✓ **Virus à ARN +**
 - ✓ **Virus à ARN -**
 - ✓ **Rétrovirus**

- **Les virus à ARN +**

- Directement messenger
- Génome infectieux par lui même
- Le gène de l'ARN pol. ARN dép. est traduit sur les ribosomes cellulaires dès l'entrée du virus

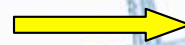
Directement messenger



protéines virales

ARN pol. ARN dép.

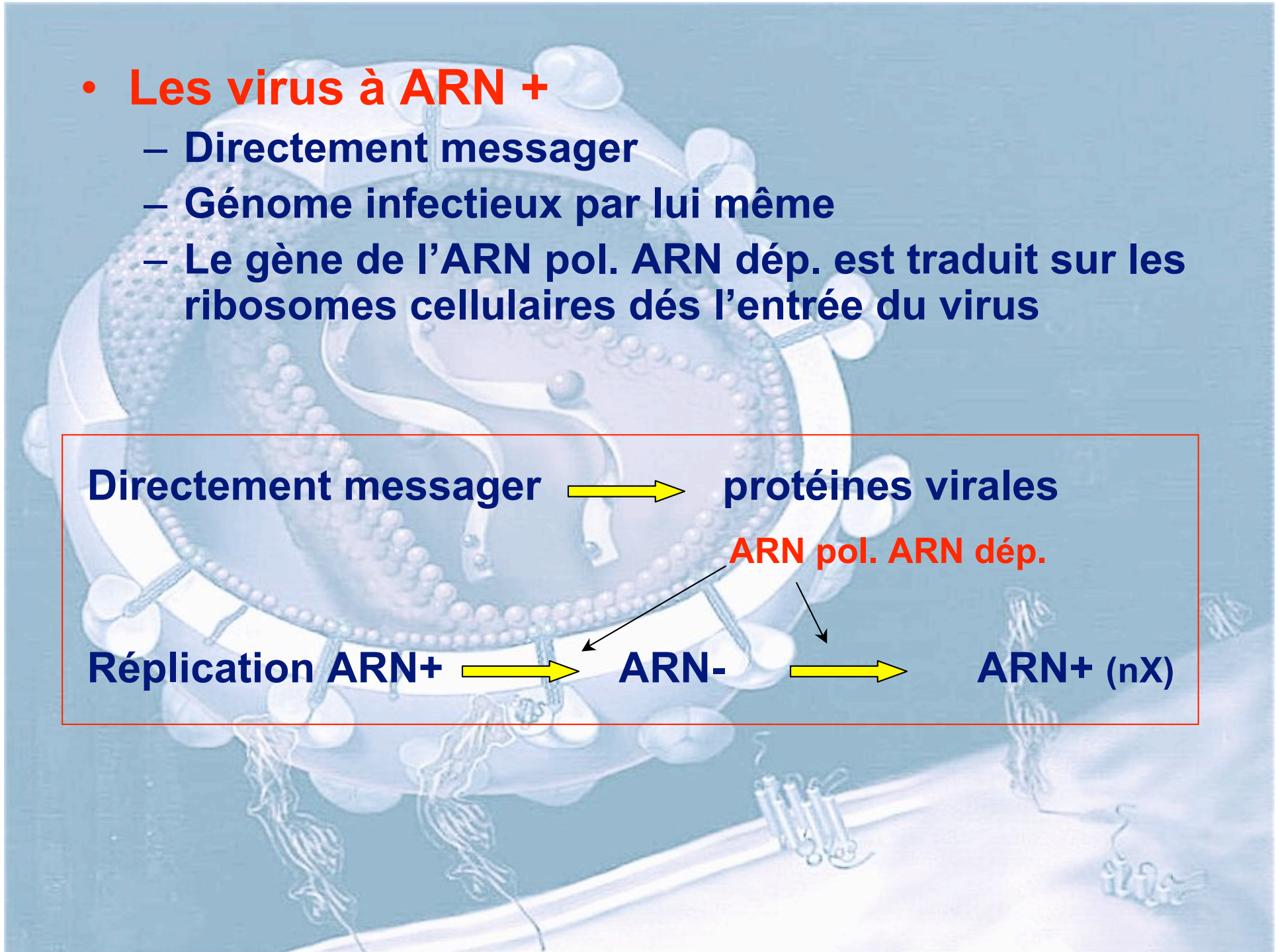
Réplication ARN+



ARN-



ARN+ (nX)



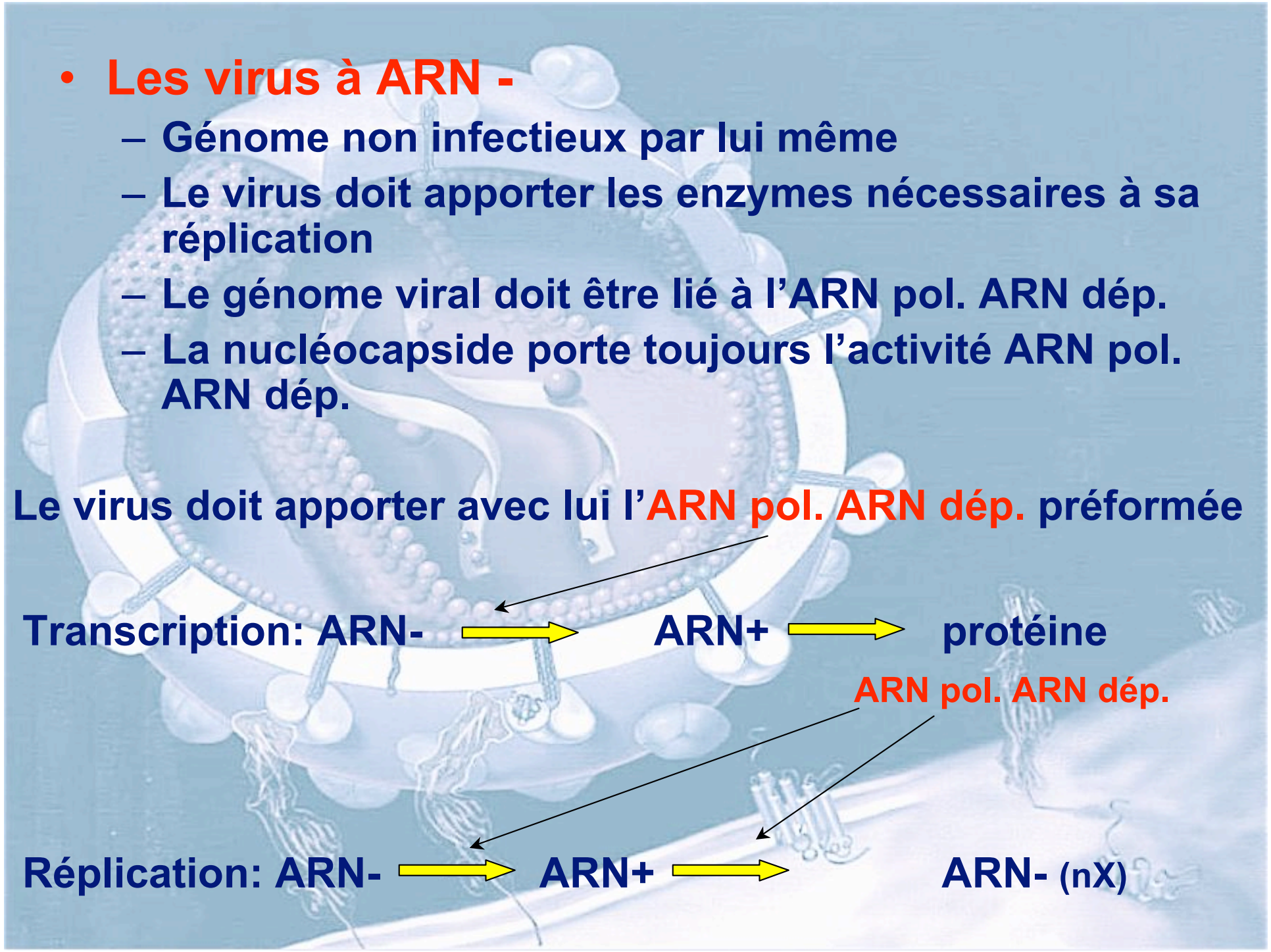
- **Les virus à ARN -**

- Génome non infectieux par lui même
- Le virus doit apporter les enzymes nécessaires à sa réplication
- Le génome viral doit être lié à l'ARN pol. ARN dép.
- La nucléocapside porte toujours l'activité ARN pol. ARN dép.

Le virus doit apporter avec lui l'**ARN pol. ARN dép.** préformée

Transcription: ARN- → ARN+ → protéine
ARN pol. ARN dép.

Réplication: ARN- → ARN+ → ARN- (nX)





- **Les rétrovirus (exemple le VIH)**

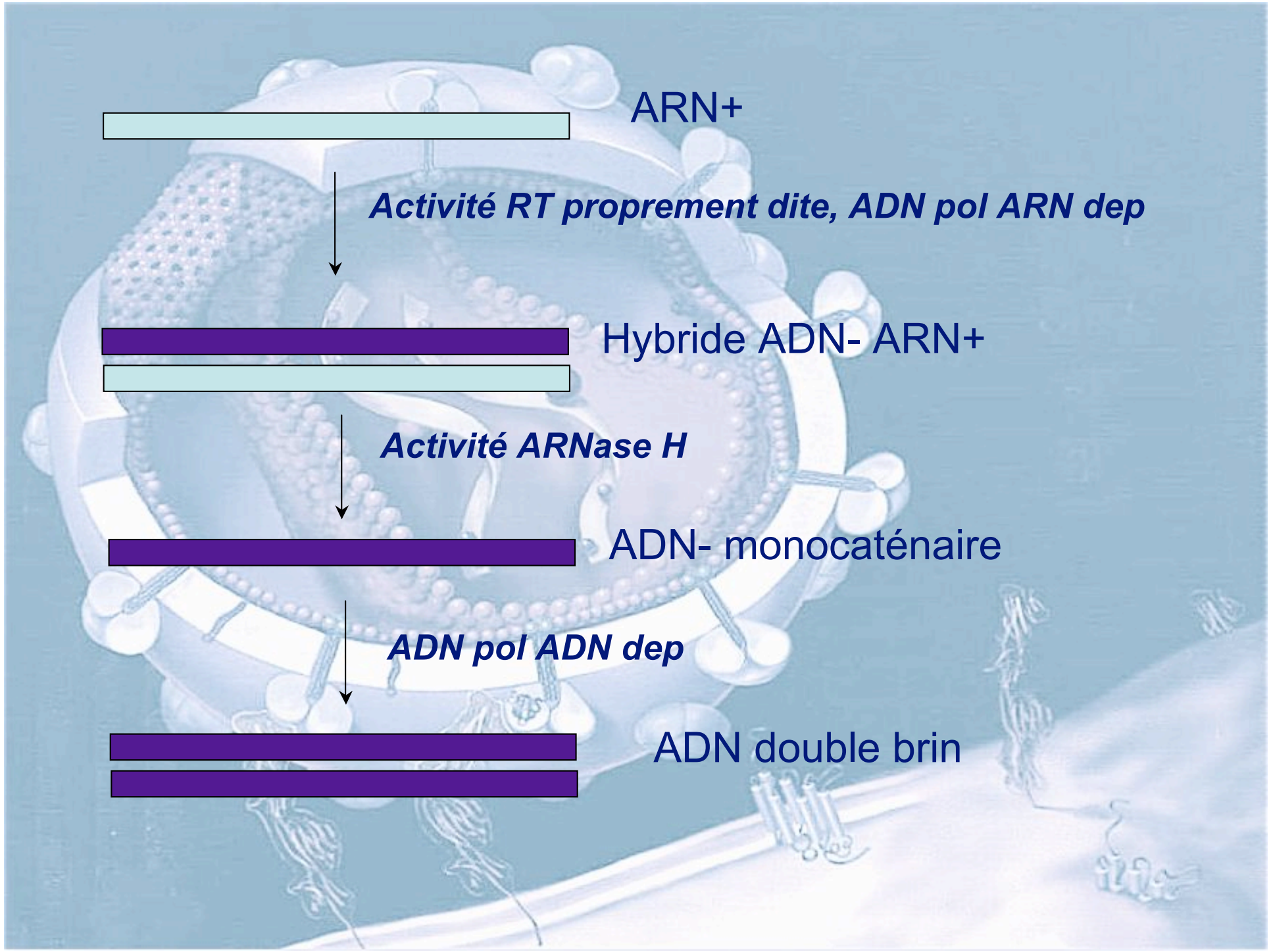
- Les rétrovirus sont caractérisés par une activité enzymatique particulière et unique dans le monde vivant:

- La **transcriptase inverse** (ou rétro-transcriptase) ou encore reverse transcriptase = RT

- ✓ **Transcriptase inverse = ADN pol. ARN dép.**

- ✓ L'enzyme transforme l'ARN génomique viral en ADN complémentaire (ADNc) puis en ADN double brin qui forme **l'ADN proviral**

- ✓ **Activité ARNasique, et ADN polymérase**



ARN+

Activité RT proprement dite, ADN pol ARN dep

Hybride ADN- ARN+

Activité ARNase H

ADN- monocaténaire

ADN pol ADN dep

ADN double brin



✓ **L'ADN proviral** double brin obtenu après rétro-transcription est alors intégré dans le génome de la cellule.

Formation d'un **provirus**

✓ L'intégration est assurée par une enzyme virale: **l'intégrase**

✓ **Le génome proviral** sert ensuite de matrice pour la transcription et la réplication de nouveaux virus à partir **d'enzymes cellulaires (ARN pol. ADN dép.)**

NB: Les génomes eucaryotes et bactériens présentent de nombreuses traces de rétrovirus sous forme de provirus
= 10% du génome humain total

✓ **Variabilité génomique des virus à ARN**

L'ARN pol ARN dep est:

- **Peu fidèle**
- **Sans de système de correction**

Erreurs = mutations à chaque réplication = virus mutants

Conséquences =

- 1- apparition fréquente de **résistance aux médicaments antiviraux**
- 2- **échappement aux défenses de l'hôte**
- 3- vaccins difficiles à élaborer

De nombreux virus à ARN ont un génome segmenté

- **favorise la recombinaison**
- **pas de correction**

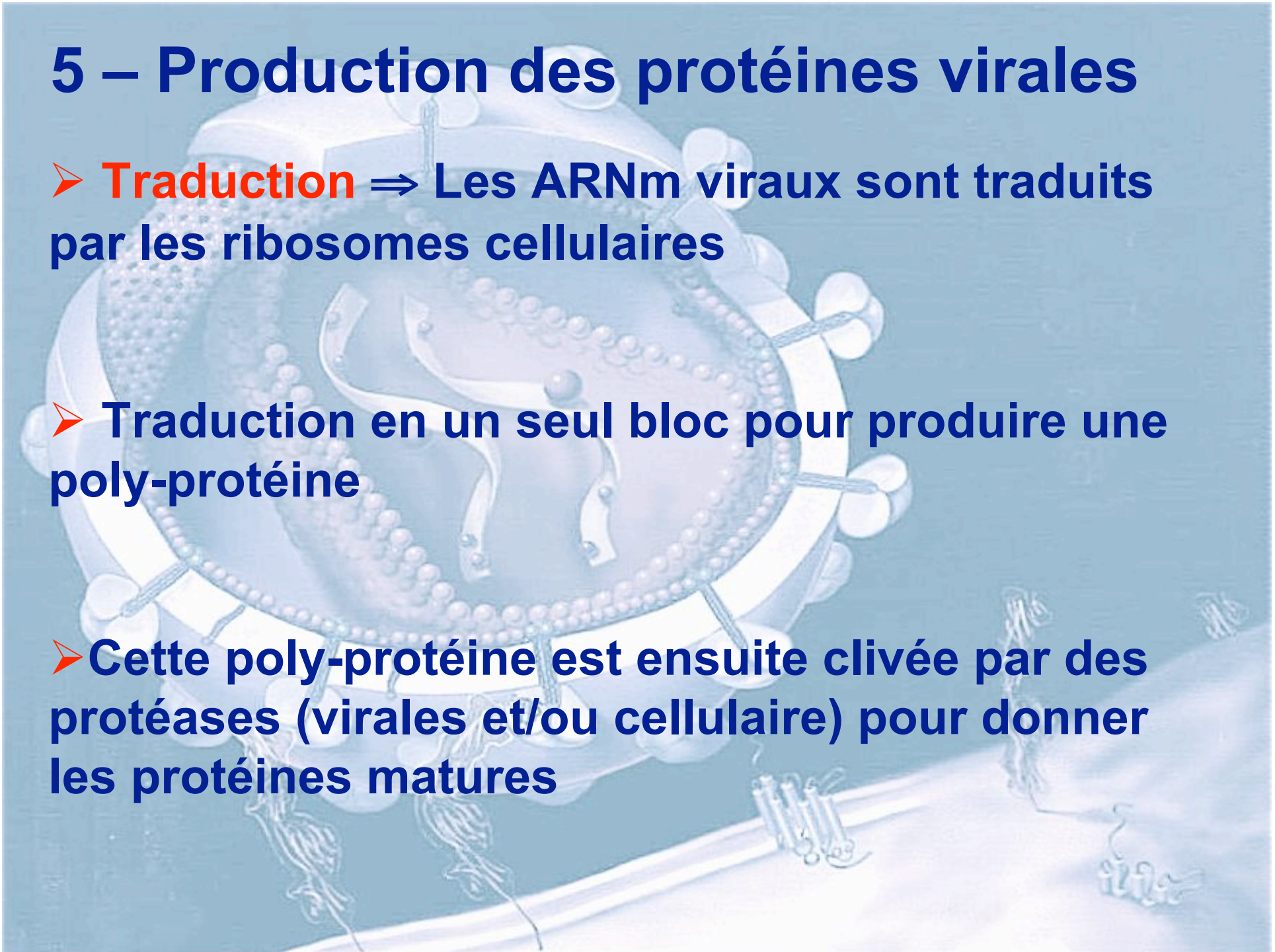
Conséquence =

Emergence de nouveaux virus

Ex: des virus grippaux humains et aviaires

5 – Production des protéines virales

- **Traduction** ⇒ Les ARNm viraux sont traduits par les ribosomes cellulaires
- Traduction en un seul bloc pour produire une poly-protéine
- Cette poly-protéine est ensuite clivée par des protéases (virales et/ou cellulaire) pour donner les protéines matures



Génome viral

Transcription

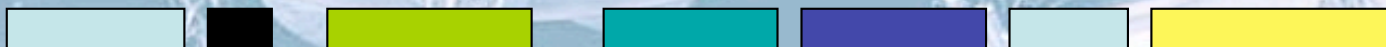
ARN m

Traduction

Protéines structurales

Protéines enzymatiques

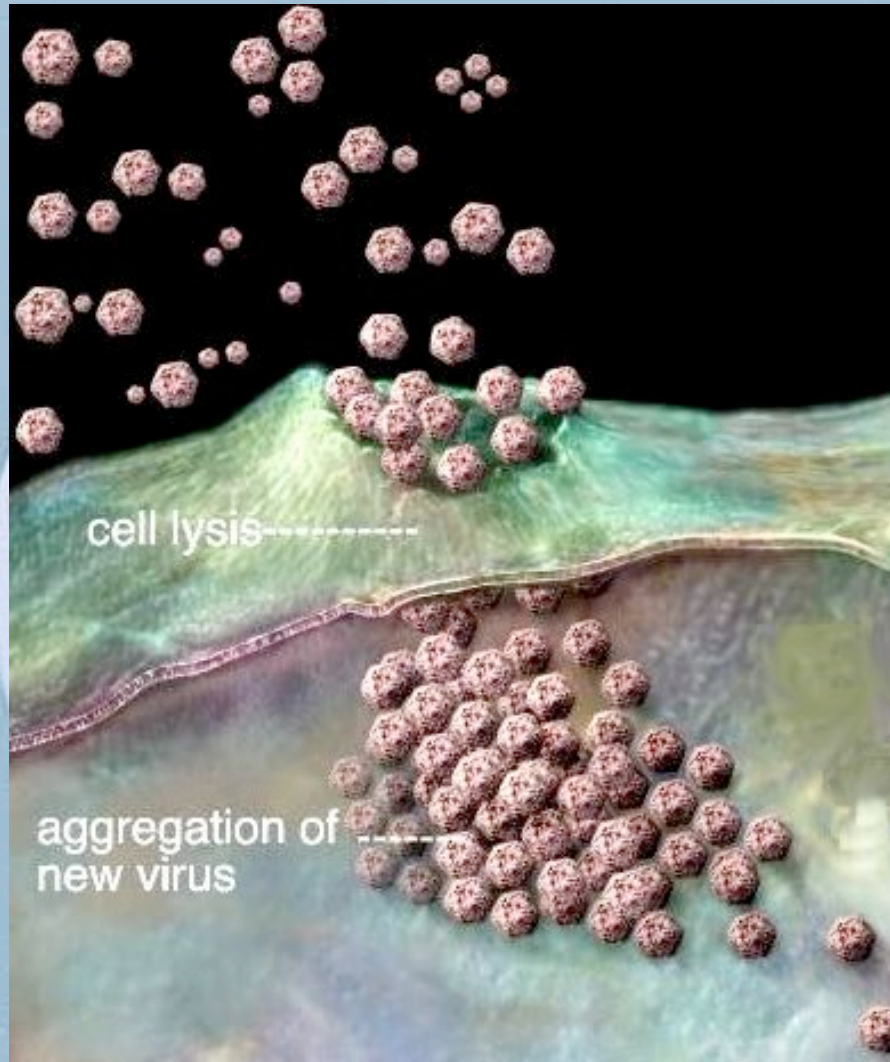
Protéase virale et/ou cellulaire



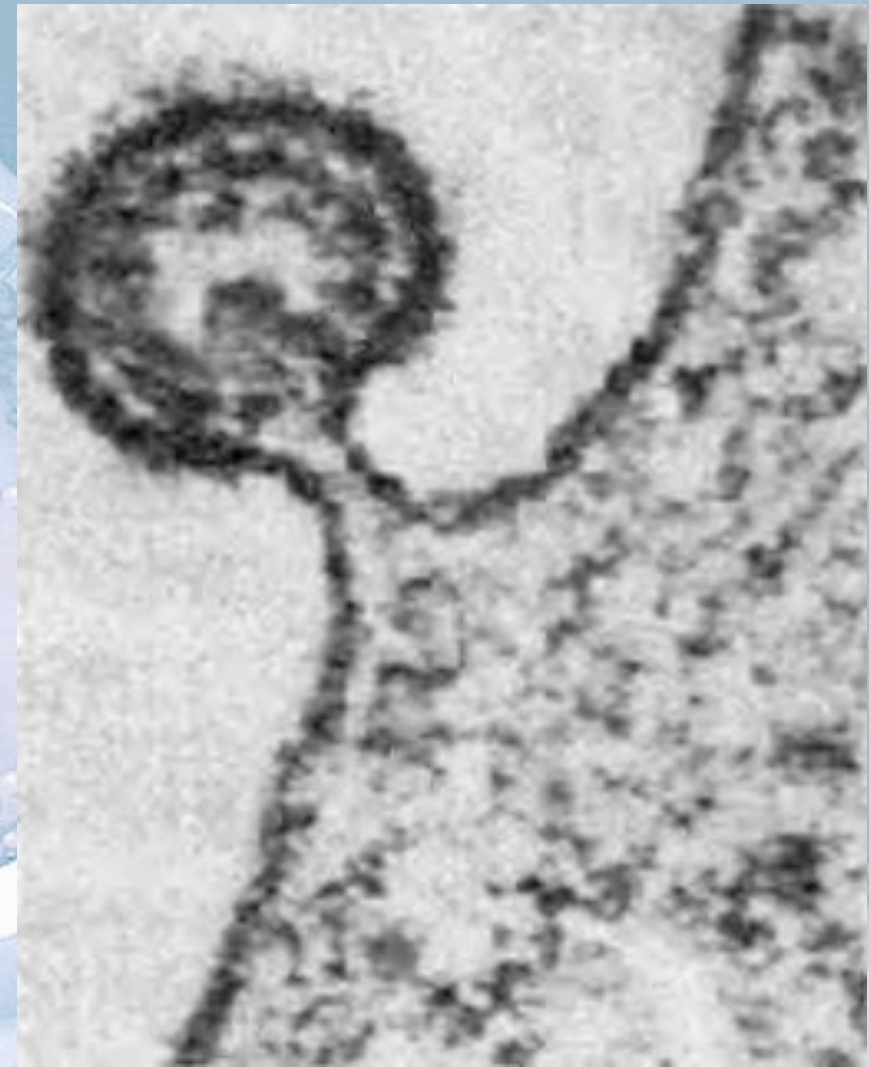
6– Assemblage et libération des virions

- **Autoassemblage de la capsid** ⇒ guidée par des protéines chaperonnes cellulaires et intégration du génome
- Accumulation de particules virales et lyse cellulaire pour les virus nus
- Intégration des GP d'enveloppe dans la membrane cytoplasmique et bourgeonnement pour les virus enveloppés





Lyse membranaire



**Exocytose
(bourgeonnement)**