

BIOLOGIE

Chapitre 13: LES VIRUS

A- DEFINITION

Un virus ne possède pas de membrane biologique. Les virus possèdent des agents pathogènes. Ils sont des parasites: pour se reproduire, les virus doivent entrer dans une cellule.

Ce sont des organisation cellulaires très petites, qui ne sont visibles qu'en microscopie électronique.

Un *Virion* est la forme visible du virus, lorsqu'il passe d'une cellule à une autre pour se reproduire. Ces cellules peuvent être des cellules eucaryotes ou des bactéries. Le virion contient l'information génétique sous forme d'ADN ou d'ARN. Il ne contient qu'un seul type de molécule. Les molécules d'ARN sont classiques monocaténares linéaires ou circulaires, et parfois bicaténares. L'ADN peut aussi être monocaténaire.

Une *cellule hôte* est une cellule où le virus se reproduit.

L'information génétique est enfermée dans une formation protéique appelée *capside*. La morphologie de cette capsidie permet d'identifier un virus.

Elle est relativement simple: il s'agit d'une polymérisation d'éléments protéiques, les *capsomères*.

Chez certains virus, il existe une deuxième protection au delà de la capsidie, appelée *enveloppe*. Les virus à enveloppe sont les virus *péplos* (?) et ceux qui n'en possèdent pas sont appelés *virus nus*.

L'enveloppe est de nature chimique plus complexe: il se forme une relation entre cette enveloppe et les membranes biologiques de la cellule hôte: elle est de nature phospholipidique et protéique.

Les virus sont classés selon différents critères:

- Nature de l'information génétique
- Morphologie de la capsidie
- Présence ou non d'une enveloppe

B- STRUCTURE DES VIRUS

1- Les génomes viraux

- Dans les virus à ADN, l'information génétique est en général sous forme d'une molécule bicaténaire. Elle se trouve sous forme d'un ADN monocaténaire chez les *phages* (*bactériophages*). Le plus souvent, la molécule est linéaire.

- Dans un virus à ARN, elle se trouve le plus souvent dans une molécule monocaténaire linéaire. Il peut se trouver sous forme d'ARN bicaténaire chez les *réovirus*.

Le génome peut être fragmenté, comme dans le cas du virus de la grippe (virus à ARN monocaténaire linéaire) qui est constitué de 8 fragments.

2- Les capsides virales

Les capsomères sont constitués d'un nombre relativement limité de protéines. Il existe un motif répétitif qui donne naissance à la capside, que l'on peut apparenter à un *cristal*.

a- Capside à symétrie cubique

Les capsomères s'agencent à la manière d'un cristal et réalisent un *icosaèdre* (polyèdre régulier qui a 20 faces, et où chaque face est un triangle équilatéral) à 20 faces et 12 sommets.

Ex: les *adénovirus* sont des virus à ADN bicaténaire linéaire qui constitue toute une famille dont les plus répandus se trouvent dans les amygdales. Il peut y avoir alors deux types de capsomères:

- une avec des *boules blanches* (240) = *hexons* qui sont constitués de 6 unités et chaque unité est constituée de 3 molécules majeures.

- l'autre avec des *boules noires* (12 au niveau des sommets) = *pentons* constitués de 5 unités. Ces boules noires sont une répétition de 5 fois la même protéine.

Au niveau des pentons des 12 sommets, on peut observer des *fibres*, qui sont des *sattelites*. Ainsi, la protéine a des propriétés agglutinantes lorsque le virus colonise une cellule.

Il existe aussi des protéines associées à l'ADN à l'intérieur de la capside.

Les virus responsables des verrues ont un peu la même morphologie.

b- Capsides à symétrie hélicoïdale

Ex: Virus de la mosaïque du tabac.

Ils se multiplient au niveau des feuilles de tabac. Ils ont la forme de grandes baguettes qui peuvent atteindre jusqu'à 20A de diamètre..

Ils sont constitués d'une seule molécule d'ARN correspondant à 6 gènes différents. La molécule d'ARN est associée à une espèce de canal.

Tous les capsomères sont identiques: ils sont constitués d'une seule protéine et sont agencés selon une sorte d'hélice.

Il y a une dépression centrale appelée *lumière centrale* ou *canal central* que l'on retrouve également chez d'autres virus.

3- Les enveloppes des virus (constituant facultatif)

L'enveloppe est de nature protéique, protéique et glucidique.

a- Virus à nucléocapside cubique à enveloppe

Ex: Herpès Virus (virus à ADN bicaténaire)

Il est comme les adénovirus mais possède une enveloppe. Cette enveloppe est constituée d'une double couche phospholipidique dans laquelle se trouvent des protéines.

Ce sont des glycoprotéines qui ont été fabriquées dans la cellule hôte sous le contrôle du génome du virus.

Le virus se développe dans le noyau de la cellule. A sa sortie du noyau, il emporte un peu de l'enveloppe nucléaire sur laquelle sont venues se déposer les glycoprotéines.

Ces protéines sont des antigènes de type viral contre lesquels l'organisme fabrique des anticorps.

Il existe plusieurs espèces d'herpès dont 3 principaux:

- *Herpès virus hominis* qui se développe sur la peau, les muqueuses,
- *Herpès virus varicellé* responsable de la varicelle,
- *Epstein Barr* responsable des mononucléoses infectieuses.

b- Virus à nucléocapside hélicoïdale et à enveloppe

Ex: Le virus de la Grippe

Il fait partie des *myxovirus* qui adhèrent aux glycoprotéines des cellules épithéliales et des hématies.

Il possède une capsid hélicoïdale plus allongée que celle du virus du tabac.

L'information génétique se trouve sous forme d'ARN monocaténaire appelé *ARN négatif*. C'est un antimessager. Il se trouve sous forme d'ARN fragmenté.

La nucléocapside (*NP*) est formée de protéines majeures, et mineures.

Trois d'entre les protéines mineures sont:

- la *transcriptase (ARN polymérase ARN dépendante)*
- les *spicules H (trimères d'hémagglutinine)*
- les *spicules N (tétramères d'1 ou 2 molécules, comme la glycoprotéine neuraminidase)*

Le nombre de spicules varie selon la souche du virus, mais généralement, il y a plus de spicules H que N.

Les différences entre les virus de la grippe provient de l'information génétique portée par l'ARN.

Quatre types de protéines sont importantes car se sont des antigènes:

- Antigène externe, les spicules
- Antigène interne, les protéines M et NP.

Ces protéines peuvent donc différer d'un virus à l'autre, à cause des variations possibles de l'information génétique de l'ARN.

Il existe une famille de virus ressemblants à celui de la grippe: les *paramyxovirus* parmi lesquels le virus de la rougeole et des oreillons.

Le virus de la grippe est aussi appelé *orthomyxovirus*.

4- Les bactériophages

Les bactériophages possèdent une capsid de formes variées et leur information génétique peut se trouver sous forme d'ADN ou d'ARN.

Un certain nombre de bactériophages se multiplient chez les *E. coli*. On les appelle *bactériophages de série T* (T_1 à T_7).

Les bactériophages T_2 et T_4 possèdent un information génétique sous forme d'une très longue molécule d'ADN (????)caténaire d'environ 50 microns de long.

Leur capsid a une structure icosaédrique (symétrie cubique) composée d'une quarantaine de protéines différentes (la protéine P_{23} est la protéine majeure).

La queue des bactériophages est constituée d'une gaine hélicoïdale de 144 unités protéiques qui réalise des anneaux entourant un axe tubulaire creux.

La queue peut se raccourcir grâce aux constituants protéiques de la gaine caudale. L'axe n'est constitué que d'un seul type de protéines.

La queue est reliée à la tête par un *cou* constitué de protéines différentes de celles de la tête et de la queue.

A l'extrémité de la queue se trouve une plaque. Il s'agit d'un plateau hérissé d'épines. Il existe également des *fibres caudales* attachées à la plaque.

La molécule d'ADN est extrêmement contractée à l'intérieur de la tête.

C- MECANISME D'EXPRESSION ET DE REPLICATION DU GENOME VIRAL: Diversité

1- Cas des ADN monocaténares

Ex: Les Phages

Les molécules d'ADN peuvent être linéaire ou circulaires.

Elles sont linéaires chez les *phages simples* (filamenteux) et circulaires chez les _____.

L'ADN contenu dans le virion est un ADN positif car la séquence de désoxyribonucléotides est identique à celle que l'on trouve dans les ARN_m que fabrique le virus et qui permettent la synthèse des protéines.

L'ADN positif n'est pas la matrice sur laquelle se fabrique l'ARN_m. Il y a d'abord synthèse, à partir d'ADN, du complémentaire de ce brin pour former un ADN bicaténaire. On l'appelle la forme répliquative de l'information génétique du virus. Ensuite la multiplication de cette molécule d'ADN bicaténaire se fait comme un ADN classique.

L'ARN_m est fabriqué à partir de la molécule d'ADN complémentaire du brin d'ADN positif.

A un certain moment, le brin monocaténaire d'ADN⁺ est synthétisé seul et sera inclus à l'intérieur de chaque virion.

2- Cas des ADN bicaténares

Cette situation existe chez un certain nombre de phages. L'ADN peut encore être linéaire ou circulaire:

Il est linéaire chez les phages T, adénovirus, ou herpes.

Il est circulaire chez les SV40 ou les verrues.

La molécule s'ouvre pour donner naissance à deux brins, l'un positif et l'autre négatif qui servent de matrice pour former le brin complémentaire.

Puis il s'ensuit une phase de réplication classique pendant laquelle les ARN_m se forment au contact du brin négatif pour donner des ARN_m⁺.

3- Cas des ARN monocaténares de type messenger: ARN⁺

Cette situation apparaît chez:

- poliovirus
- rubéole
- virus de mosaïque du tabac
- fièvre aphteuse

Il entre dans la cellule hôte une molécule d'ARN viral ayant les caractéristiques d'un messenger, et la molécule va immédiatement pouvoir être transcrite par les ribosomes de la cellule hôte. Il y a fabrication en premier lieu d'une enzyme: l'ARN polymérase ARN dépendante, la *réplicase* qui va assurer la réplication de l'ARN viral.

Elle est la première protéine fabriquée à partir du génôme du virus. L'enzyme se place à l'extrémité 3' de la molécule d'ARN et permet la transcription pour donner une copie complémentaire et antiparallèle.

A partir de cet ARN- une autre enzyme intervient, l'*ARN transcriptase* qui en fait des copies pour donner des molécules d'ARN+.

L'ARN transcriptase peut se trouver déjà dans la cellule hôte ou bien peut être apportée par le virus (cas peu fréquent).

L'ARN+ fabriqué peut ensuite servir d'ARN_m, ou bien être encapsider dans une capside virale.

4- ARN monocaténaire de type anti-messenger: ARN-

On trouve cette situation chez le virus de la grippe et celui de la rage.

La molécule d'ARN entre dans la cellule hôte mais ne peut pas aller sur les ribosomes. Cet ARN- doit d'abord subir l'action de la transcriptase pour donner des molécules d'ARN+. Dans ce cas, l'enzyme *transcriptase* est apportée par le virus.

L'ARN+ synthétisé présente les caractéristiques de messenger donc la molécule peut être traduite par les ribosomes de la cellule hôte. A partir de cette ARN+ sont fabriquées l'enzyme *réplicase* et parfois la *transcriptase*.

La *réplicase* va permettre la formation de nouveaux ARN-.

L'ARN+ peut donc être lu par les ribosomes, et ainsi il se forme toutes les protéines nécessaires à la fabrication de nouveaux virions.

5- ARN bicaténaire (ARN+ et ARN-)

Cette situation se trouve chez les réovirus, c'est-à-dire des virus responsables de nombreuses diarrhées.

La molécule est linéaire mais se trouve en plusieurs morceaux.

Après être entrée, elle subit une transcription assymétrique au niveau du seul brin négatif.

Des molécules d'ARN+ sont donc formées qui peuvent être lues par les ribosomes de la cellule hôte pour donner des protéines.

La *transcriptase* est apportée par le virus.

Puis se passe un phénomène de *bicaténarisation*, c'est-à-dire la reformation d'ARN bicaténaire grâce à une deuxième transcription.

6- Cas des rétrovirus: ARN+ devient ADN+

Ex: Virus du SIDA, Virus du Sarcome de ROUS.

La molécule est un ARN monocaténaire positif qui possède donc les caractéristiques de messenger, mais n'est pas traduit par les ribosomes de la cellule hôte.

A partir d'ARN on obtient de l'ADN par *rétrotranscription* grâce à une *transcriptase reverse*.

Il est donc entré dans la cellule une molécule d'ARN simple brin dont le message ne s'exprime pas et qui est transformé en ADN sur matrice ARN.

Cette opération nécessite l'intervention d'une ADN polymérase qui est plus exigeante que l'ARN polymérase (il est plus difficile d'enchaîner des *désoxyribonucléotides*).

Ensuite un ARN_t est nécessaire (celui du tryptophane) dont l'extrémité 5' se met contre la 3' de l'ARN⁺. Ceci permet l'activation de la rétrotranscriptase qui permet la synthèse d'une molécule hybride ARN-ADN.

Puis est digéré/détruit la molécule d'ARN qui a servi de modèle et ne reste plus qu'un enchaînement d'ADN monocaténaire. Celui-ci devient alors bicaténaire pour pouvoir s'intégrer dans l'un des chromosomes de la cellule hôte.

Il existe une enzyme qui détruit l'ARN, la *RNAase*, mais ici c'est la reverse transcriptase qui détruit la molécule d'ARN. Elle permet également la fabrication du complémentaire du brin d'ADN.

D- EXEMPLE DE CYCLE DE DEVELOPPEMENT

1- Multiplication du virus de la Mosaïque du Tabac: processus d'autoassemblage

Modèle de morphogénèse: dans tous les cas, on doit reconstruire des capsides, de l'information génétique et assembler tout ça. On parle de *processus morphogénétique*.

Le nombre de protéines mises en jeu est limité. Tous les capsomères sont identiques, avec une disposition hélicoïdale.

Lorsque l'on effectue la dissociation du virus de la mosaïque du tabac pour essayer de le reconstituer, on se rend compte qu'un certain nombre d'événements se passent tout seul. On parle d'autoassemblage des capsomères pour former un disque constitué de 17 capsomères (sur chaque tour, 16 capsomères 1/3). Les disques sont associés par 2.

Quand les capsomères sont agencés en 2 anneaux, la molécule d'ARN vient s'associer à ces deux anneaux. Ils se déplacent alors légèrement l'un par rapport à l'autre, et on voit l'ébauche d'une hélice. Puis d'autres groupes de 2 anneaux s'associent, etc..

Ce phénomène ne se réalise qu'en présence d'ARN du virus du tabac.

2- Multiplication du bactériophage T₂ ou T₄ chez les E Coli

La multiplication aboutit à la lyse de la bactérie. On parle donc du cycle lytique de la bactérie. Attention: cycle lytique != cycle lysogène.

Il s'agit bien dans les deux cas de la pénétration d'un phage dans la bactérie et dans un cas de la destruction de la bactérie avec production de virion.

a- Fixation du virus (phase d'absorption)

C'est une phase longue qui se décompose en deux petites phases:

- Fixation réversible
- Fixation irréversible du virus sur la bactérie

La fixation est le résultat de l'interaction entre les protéines de la fibre caudale et les protéines de la paroi de la bactérie.

S'il y a lyse de la paroi de E Coli, la fixation devient impossible.
Cette fixation est très spécifique grâce à la spécificité des récepteurs.

Les récepteurs de la paroi sont des glycoprotéines ou des polysaccharides de la membrane externe d'E. Coli. Ce sont les oses qui confèrent la spécificité au récepteur.

La Fixation est dite réversible car il est encore possible de détacher le virus de la bactérie.

Dans le tube du virus, il existe une enzyme de pénétration qui détruit les sucres:
l'*endoglycosidase* et qui est responsable de la fixation irréversible.

Quand le virus est collé, l'enzyme devient active et digère partiellement la plaque du virus et la paroi de la bactérie.

b- Pénétration

Après la fixation irréversible, il y a pénétration de l'information génétique du virus dans la bactérie. Seul l'ADN entre dans la bactérie.

Il se passe alors une lyse localisée: la gaine qui entoure le tube central de la queue a des propriétés contractiles correspondant à un réagencement des sous-unités de la gaine et donc une diminution de la longueur de cette gaine. Le tube dont la longueur n'a pas changé est donc poussé et perce le plasmalemme de la bactérie. L'ADN est directement injecté dans la bactérie.

La contraction se réalise avec une dépense d'énergie: des réserves d'ATP se trouvent dans la queue du bactériophage. Il est lysé par des *ATPases* également présentes dans la queue.

La bactérie participe également à l'injection de l'ADN. En effet, il existe des protéines dans le cytoplasme de la bactérie qui attirent la molécule d'ADN dans le cytoplasme. On les appelle protéines de *suction*.

c- Entrée en fonction du génôme viral

L'ADN viral contient 3 ensembles de gènes qui s'expriment de manière décalée.:

- gènes précoces immédiats
- gènes précoces retardés
- gènes tardifs

Une fois que l'ADN est entré, la bactérie arrête de fonctionner: les synthèses s'arrêtent. Toutes les activités sont retournées au profit de l'expression du génôme viral.

Dès que l'ADN viral est entré, l'ADN de la bactérie est détruit par une enzyme immédiatement produite par le virus: la *DNAase*. Elle est codée par un gène précoce immédiat.

Elle ne s'attaque qu'à l'ADN bactérien: l'ADN viral ne contient pas de cytosil, mais un dérivé, l'hydroxyméthylcytosil.

Puis l'ADN viral va être répliqué. Pour ce faire, une ADN polymérase est nécessaire. Elle est fabriquée par un gène précoce retardé.

2 ou 3 minutes plus tard, le gène tardif s'exprime: il code pour des protéines tardives:

- protéines de structures
- protéines non structurales, essentiellement des enzymes nécessaires à la

morphogénèse du virion.

Au bout d'1/2h, 200-300 virions ont été fabriqués, la bactérie éclate et les virions libérés.

d- Processus morphogénétique: assemblage des virions

Beaucoup de protéines sont impliquées dans ce processus, ce qui en fait un phénomène compliqué. Environ 50 gènes sont impliqués.

Il existe 3 groupes de gènes s'exprimant indépendamment les uns des autres:

- Groupe responsable de la fabrication de la tête. Il existe un stade particulier lors du début de la formation de la capsid, une enzyme lyse localement la membrane pour permettre l'entrée de l'ADN.
- Groupe fabriquant la queue, en commençant par la plaque, l'axe tubulaire, la gaine, puis stabilisation de la gaine.
- Groupe fabriquant la fibre caudale.

Il se passe ensuite un phénomène d'autoassemblage: lorsque la tête et la queue sont fabriquées, elles s'assemblent, et il s'ensuit alors l'assemblage des fibres caudales avec l'ensemble tête-queue.

e- Libération

La libération des virions entraîne la lyse de la bactérie: la paroi est lysée par une enzyme fabriquée par le virus, l'*endolysine* qui est une protéine similaire à l'enzyme inactive que l'on trouve dans la queue du bactériophage: certaines de ces enzymes sont embarquées dans le bactériophage.

3- Multiplication d'un virus à ARN avec enveloppe: Virus de la Grippe

a- Absorption et pénétration du virus dans les cellules

On fait des observations *in vitro* d'une culture de cellules infectées (cellules de l'hépihélium des bronches).

Le processus d'infection commence par la reconnaissance virus-cellule hôte. Ce sont des spicules qui sont responsables de la reconnaissance et de la pénétration dans la cellule. Des récepteurs du plasmalemme de la cellule hôte, constitués de glycoprotéines, sont capables de reconnaître les spicules H de l'enveloppe du virus. Ce sont les acides sialiques (NANA) portés par ces glycoprotéines qui sont reconnues par les spicules H.

Cette fixation est dite réversible car elle est contrebalancée par l'action des spicules N qui modifient les récepteurs glycoprotéiques du plasmalemme de la cellule hôte. Cette modification consiste à une lyse partielle de la liaison chimique entre NANA et le Galactose des récepteurs.

Les spicules N contrecarrent l'effet des récepteurs, mais pas complètement. Ainsi se fait la fixation du virus au plasmalemme de la cellule hôte. Ensuite, il y a fusion de l'enveloppe et du plasmalemme favorisée par des protéines de fusion ce qui permet à la nucléocapside seulement d'entrer dans le cytoplasme de la cellule. On parle de pénétration par fusion.

L'entrée peut également se faire par phagocytose, puis la fusion avec les lysosomes permet d'extraire l'information génétique qui n'est pas digérée.

b- Biosynthèse virale

Après l'entrée dans le cytoplasme de la cellule hôte, il y a libération des 8 sous-unités du génôme, la nucléocapside se fragmente.

La réplication est synchrone mais indépendante: il peut y avoir des recombinaisons entre les informations génétiques de plusieurs virus dans le cas d'une infection multiple.

Après la réplication du génôme viral, les 8 ARN de type messagers correspondants aux 8 sous-unités de la capsidie sont traduits sur les ribosomes et les protéines sont synthétisées dans le cytoplasme.

Certains sont traduits sur les ribosomes libres, comme les protéines de la future capsidie du virus (protéines *capsidiales*) et qui seront ensuite envoyées dans le noyau pour reformer la nouvelle capsidie.

D'autres sont traduits sur les ribosomes liés, comme ceux des protéines membranaires sous sous-membranaires, notamment les protéines des spicules (H, N et couche M). Celles-ci passent à travers le Réticulum Endoplasmique Rugueux, l'Appareil de Golgi pour être excrétées dans des vésicules de Golgi. Toutes ces protéines viennent se coller à certains endroits du plasmalemme pour reformer une nouvelle enveloppe virale.

c- Morphogénèse des virions

L'assemblage de la nucléocapsidie se fait en partie dans le noyau et en partie dans le cytoplasme.

L'enveloppe, elle est formée à partir du plasmalemme: ces régions transformées sont des régions où le Turn-Over (renouvellement des constituants) est beaucoup plus important qu'ailleurs.

A ces niveaux du plasmalemme, la nucléocapsidie vient s'accoler. Parfois, il peut y avoir deux capsidies qui viennent s'accoler sur la même zone, mais ce phénomène reste peu fréquent. Il y a alors libération de nouveaux virions par bourgeonnement, c'est-à-dire évagination du plasmalemme transformé et détachement. Ce détachement se fait grâce à l'activité des protéines H et N: les spicules H tendent à retenir l'enveloppe attachée au plasmalemme et les spicules N détruisent les récepteurs qui la gardent accrochée.

Le résultat est à l'inverse de la fixation et conduit à un détachement du virus.

Dans ce système de bourgeonnement très fréquent, il n'y a pas destruction de la cellule hôte, mais elle n'en reste pas moins fragilisée: on constate des nécroses des cellules hôtes après plusieurs cycles de reproduction du virus. A terme, il peut y avoir destruction de certaines cellules, principalement par épuisement.

4- Multiplication d'un rétrovirus: cycle de développement du virus du SIDA

a- Structure du Virus

Le virus du SIDA a porté plusieurs noms au fur et à mesure que les recherches à son sujet ont évolué:

- LAV (type de virus découvert par l'Equipe Pasteur)
- HILV (aux USA)
- HIV (Virus d'Immunodéficience Humaine)

Il s'agit d'un virus à enveloppe. Le Virus du SIDA est aussi appelé HIV₁ et HIV₂.

Le virus immature est diploïde: il possède deux molécules d'ARN+ enfermées dans un nucléoïde (capsidie) en forme de fer à cheval. Son enveloppe est hérissée de protéines. La nucléocapsidie est reliée par des ponts à l'enveloppe.

Le virus mature possède une capsidie avec une forme de colloïde de type symétrique cubique. 3 protéines majeures constituent la capsidie: P₇, P₉, P₂₄ (7, 9 et 24kD).

2 enzymes sont associées à l'information génétique: la *transcriptase réverse* et la *protéase*.

L'enveloppe phospholipidique se compose de nombreuses glycoprotéines dont une majeure responsable des épines: Protéine 120 (120kD) associée à la bicouche grâce à une autre glycoprotéine: P₄₁.

On parle de glycoprotéine 160 pour désigner un spicule, mais en réalité il s'agit bien de deux protéines différentes codées par deux gènes différents.

La protéine 120 joue le rôle d'antigène de surface, et les autres d'antigène interne.

Lorsque le virus est mature, une autre protéine, la P₁₇ est collée à l'intérieur de l'enveloppe du virus.

b- Fixation et pénétration du virus dans les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont les cellules sanguines blanches. Le virus du SIDA ne s'attaque pas à tous les lymphocytes T, mais seulement à ceux qui possèdent un domaine protéique (Cluster Domain) appelé CD4. Il s'agit des Lymphocytes T4.

La fixation se fait grâce à la reconnaissance par les Glycoprotéines 120 des domaines CD4 du plasmalemme.

Puis l'aspect irréversible de la fixation correspond à la fusion: GP120 se détache et GP41 perce le plasmalemme pour effectuer un phénomène de fusion irréversible du virus. Ainsi l'information génétique peut entrer dans la cellule hôte.

c- Le génôme du virus

Il s'agit d'une molécule d'ARN⁺ monocaténaire relativement grande.

- A chaque extrémité se trouve une séquence LTR (*Long Terminal Repeat*) qui est une répétition d'enchaînement de séquences nucléotidique. Cette portion est utile au moment de l'intégration de l'information génétique virale dans les chromosomes de la cellule hôte.

- Chez tous les rétrovirus, le gène GAG est un précurseur commun pour les protéines de la capsid P₇, P₉, P₂₄, et également P₁₇. Un gène code pour 4 protéines.

- Le gène POL, qui code pour 3 protéines: l'*Intégrase*, qui permet l'intégration dans les chromosomes de l'information génétique virale, la *Transcriptase réverse* et la *Protéase* qui coupe le précurseur GAG en 4 protéines.

- Le Gène ENV qui code pour les glycoprotéines de l'enveloppe GP120 et GP41

- Les gènes R₁ et R₂ qui codent pour 6 protéines du développement du virus.

Pour économiser de la place, certains gènes sont chevauchants.

d- Multiplication du virus

La molécule d'ARN devient libre après la destruction de la nucléocapside.

Puis se réalise une transcription inverse pour fabriquer une molécule d'ADN qui se circularise et se soude grâce aux séquences LTR.

Elle entre dans le noyau, et pourra s'intégrer plus facilement sous cette forme circulaire aux chromosomes.

L'intégration peut se faire dans l'un des 22 paires de chromosomes, grâce à l'intervention de l'enzyme intégrase. Il n'y a pas de site particulièrement favorable à l'intégration de cette portion de génôme.

Puis les gènes s'expriment pour former des ARN_m viraux.

Ceux-ci sont traduits sur les ribosomes des Lymphocytes T pour reformer deux grandes catégories de protéines: celles de la capsidie (sur les ribosomes libres) et celles de l'enveloppe (sur les ribosomes liés).

Ces dernières passent par le RER et L'Appareil de Golgi.

Les copies d'ARN⁺ s'entourent, elles, de protéines capsidiales.

Enfin les nouveaux virus sont expulsés de la cellule hôte par évagination du plasmalemme, comme pour le virus de la grippe.

Cependant, après le bourgeonnement, le lymphocyte T4 hôte est détruit secondairement après seulement la libération du virion. On parle d'une lyse *secondaire*.

C'est de cette lyse des lymphocytes que provient la déficience du système immunitaire lors de la propagation du virus du SIDA.

5- Multiplication d'un virus à ADN avec enveloppe: Virus de l'hépatite B

Hépatite: 3 types de virus: A, B, C. Les souches A et C sont des virus à ARN caractérisées par une sorte de jaunisse alors que la souche B peut conduire à des nécroses hépatiques de type cancer du foie.

a- Structure du virus et organisation du génôme

On parle d'hépatite sérique, qui ne se transmet que par voie sanguine et sexuelle et orale.

Le virus est petit, 420 à 450 Å avec son enveloppe. Il possède une capsidie à symétrie cubique à un seul type de protéine (22kD) cristallisée. Cette protéine est l'antigène interne du virus de l'hépatite B (*HBcAg*).

L'enveloppe est constituée d'environ 3 protéines: une de faible masse molaire, une de masse molaire moyenne et une grande protéine. La petite est la plus abondante. Ce sont les antigènes de surface du virus (*HBsAg*).

Le virus possède un génôme de type ADN partiellement bicaténaire.

En effet, il est constitué de 2 chaînes:

- 1 longue, brin long de 7 molécules (3200 nucléotides). On l'appelle Brin ADN L-, il est linéaire recourbé mais presque circularisé.

- 1 brin plus court d'ADN S qui ne réalise pas à 100% la complémentarité du brin L, dont l'assemblage des deux n'est jamais bicaténaire à 100%. On estime entre 50% et 90%.

Leur disposition est telle que l'extrémité 5' de S est un peu décalée pour quasiment circulariser le brin L.

Les gènes présents sur le génôme viral sont classés dans 4 groupes et sont tous chevauchants.

- Groupe S: Gènes codant pour les protéines de l'enveloppe

- . S: la protéine majeure qui est la petite protéine de l'enveloppe,

- . préS₂ + S: Protéine moyenne,

- . préS₁ + PréS₂ + S: Grande protéine.

Ici, le type de protéine formée dépend du cadre de lecture. Lorsque l'on parle des protéines de l'enveloppe en général, on parle de L'antigène car les 3 protéines possèdent les mêmes propriétés antigéniques.

- Groupe C: Gènes codant pour les protéines de la capsid:
 - . La région C code pour la protéine de la capsid
 - . La région Pré C code pour des protéines à caractère hydrophobes qui joue un rôle important: sorte de liaison entre les protéines de la capsid et l'enveloppe.
 - Gène P qui code pour l'ADN Polymérase (90kD).
 - Le gène X, qui ne code pas pour une protéine virale mais pour une petite protéine (environ 15kD) exprimée dans les hépatocytes de certains malades et qui joue le rôle d'une sorte d'activateur de la maladie.
- Ce gène X est superposé aux 2/3 du gène P.

b- Réplication du matériel génétique

La pénétration du virus dans une cellule hépatique dépend de la protéine moyenne: elle peut en effet s'accrocher facilement sur d'autres protéines, en particulier l'albumine que l'on trouve principalement dans le sang et qui s'accroche elle-même facilement au plasmalemme des hépatocytes.

Une fois réalisé l'accolement de l'enveloppe sur le plasmalemme de l'hépatocyte, il y a libération de la nucléocapsid et libération de la molécule d'ADN qui migre dans le noyau. Alors s'achève la synthèse du brin d'ADN+ grâce à l'ADN polymérase apportée par le virus (enzyme liée à l'ADN+) pour former une molécule bicaténaire.

La transcription est possible à partir du brin négatif. Il y a synthèse d'ARN+ (environ 3500nucléotides). Cette molécule d'ARN est plus longue que l'ADN-, donc on lit 2 fois un petit bout de l'information génétique. L'ARN+ est appelé pré génôme du virus de l'hépatite B.

c- Morphogénèse

Dans le cas du virus de l'hépatite B, il s'agit d'une morphogénèse classique.

On détecte 2 types d'ARN_m à l'intérieur des hépatocytes:

- Une molécule de 3500 nucléotides que l'on appelle pré génôme. Toutes les protéines peuvent être fabriquées par ce type de messenger.
- Une molécule d'ARN_m de 2100 nucléotides qui code pour les protéines de la capsid et la protéine moyenne de l'enveloppe.