

Noms des étudiants :

Numéro de groupe :

Date :

## 1. Adénovirus humain (HAdV)

### Carte d'identité du virus

Taxonomie : Famille : **Adenoviridae** / Genre : *Mastadenovirus*

Pathologie(s) : Infections respiratoires, gastro-entérites et conjonctivites

Utilisation en thérapeutique : Des virus non répliquatifs utilisés comme vecteurs (vaccins COVID-19 par exemple)

### Structure de la particule virale - Structure du génome viral

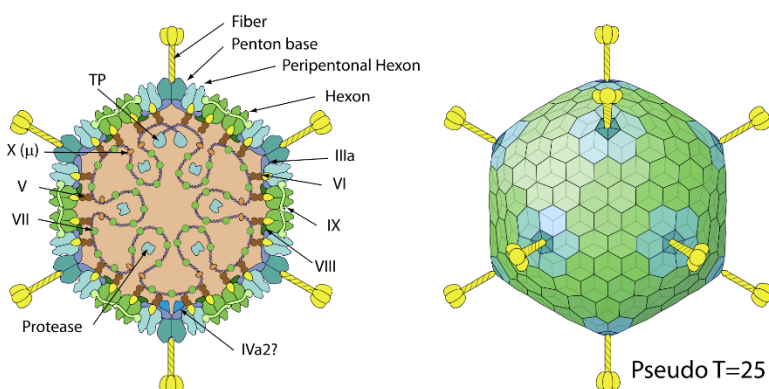
**Virus nu** (non enveloppé – 70 à 110 nm)

**Capside icosaédrique. 252 capsomères (240 hexons, 12 pentons)**. Les principales protéines constituant la capside sont l'hexon (sur les faces), le penton (sommets) et la fibre (bouton terminal).

Génome à **ADN double brin linéaire et non segmenté**. Code pour environ 40 protéines.

La protéine terminale TP de 55 kDa est attachée de manière covalente aux extrémités du génome (région ITR : *inverted terminal repeats*).

Protéase virale encapsidée, permet la maturation après la lyse



### Cycle de multiplication

#### Attachement / pénétration dans la cellule - Libération du génome

Récepteur cellulaire : **CAR** (*Coxsackie Adenovirus Receptor*) + Intégrines

Ligand viral : **Fibre**

Mécanisme d'entrée : Endocytose

Attachement du virus via l'extrémité de la **fibre (bouton terminal)** sur le récepteur **CAR** à la surface des cellules cibles. Puis la **base du penton** interagit avec des **intégrines** (à la surface des cellules), ce qui déclenche l'entrée par **endocytose** clathrine-dépendante.

**Acidification de l'endosome** : dégradation partielle de la capside (perte des fibres des pentons) et lyse de la vésicule d'endocytose, ce qui libère la capside dans le cytoplasme.

Transport de la capside (partiellement dégradée) par les microtubules (implication de la dynéine pour ce transport) vers le noyau.

Puis a lieu l'étape de **décapsidation** permettant au génome de pénétrer dans le noyau par les pores nucléaires.

## Expression des protéines virales

Expression **séquentielle** des protéines virales :

1. Expression des gènes précoces, qui codent les protéines favorisant la réplication du génome et permettant de contourner les défenses antivirales de l'hôte.

2. Expression des gènes tardifs, qui codent les protéines structurales nécessaires à l'assemblage du virus, après la réplication du génome

Les gènes viraux sont transcrits par l'ARN pol II cellulaire (ARN polymérase ADN dépendante), puis la traduction des protéines virales a lieu dans le cytoplasme en utilisant la machinerie de l'hôte.

Les protéines virales néosynthétisées vont ensuite dans le noyau.

## Réplication du génome

Lieu de la réplication virale : Noyau

La réplication de l'ADN viral se déroule dans le **noyau**, grâce à une **ADN polymérase ADN dépendante virale**, par un mécanisme de **déplacement de brin**.

La protéine terminale TP est attachée de manière covalente aux extrémités du génome. Le précurseur de la protéine pTP sert d'amorce pour la réplication.

*Un seul brin est synthétisé. L'autre brin est déplacé et recouvert par une protéine : la DBP (DNA Binding Protein)*

*L'ADN peut se circulariser grâce aux régions répétées aux deux extrémités*

## Assemblage et sortie

Mécanisme de sortie : Lyse

Assemblage des capsides et encapsidation du génome dans le **noyau** (donc les virions sont complètement assemblés dans le noyau)

Sortie des virions par **lyse** de la cellule, puis les virions subissent une étape de maturation sous l'action de la protéase virale.

## 2. Le Virus de l'immunodéficience Humaine de type 1 (VIH-1)

### Carte d'identité du virus

Taxonomie : Famille : **Retroviridae** / Genre : *Lentivirus*

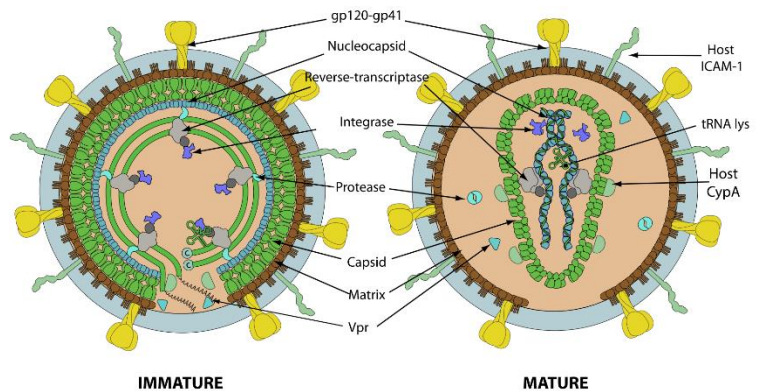
Pathologie(s) : SIDA

### Structure de la particule virale - Structure du génome viral

Il s'agit d'un virus **enveloppé**, qui portent des spicules formés de deux types de glycoprotéines : un trimère de **gp120** (partie globulaire du spicule) et un trimère de **gp41** (partie transmembranaire du spicule).

Le génome est un **ARN de polarité positive linéaire monocaténaire diploïde** (2 copies du génome par virion)

Le génome, associé aux protéines de nucléocapsides (NC), est protégé par une **capside de forme conique tronquée** (composée des protéines de capsides p24).



Organisation génomique en trois gènes de structures / enzymatique (Gag, Pol et Env) + six gènes de régulation

Entre l'enveloppe et la capsid on trouve la **matrice** (formée d'un seul type de protéine)

### Cycle de multiplication

- Décrire :
1. Le mécanisme d'entrée du VIH-1
  2. Le mécanisme de rétro-transcription du génome viral
  3. Les étapes du cycle allant de l'intégration du génome à la maturation de la particule virale

#### 1. Entrée

Récepteur cellulaire : **CD4** et **CCR5/CXCR4** (co-récepteurs)

Ligand viral : **gp120**

Mécanisme d'entrée : Fusion

L'entrée du VIH fait intervenir : d'un côté l'enveloppe du virus avec les spicules gp120/gp41 et de l'autre la membrane plasmique de la cellule cible, avec les récepteurs et co-récepteurs.

La 1ère étape est l'interaction entre le site de fixation de la **gp120** et le récepteur **CD4** à la surface de la cellule. La gp120 va alors changer de conformation et faire apparaître un site auparavant masqué. Ce site permet l'interaction de la gp120 avec un **corécepteur** (CCR5 ou CXCR4, selon le tropisme du virus). Cette interaction entraîne un autre changement de conformation, de la gp41 cette fois : cela libère le **peptide de fusion** à l'extrémité de gp41. Son extrémité hydrophobe ainsi libérée va s'insérer dans la membrane plasmique. On observe ensuite le repliement de gp41 (trimère) sur lui-même en formant une « épingle à cheveux » qui permet le rapprochement des deux membranes (enveloppe et membrane plasmique) → hémifusion puis fusion des membranes → création d'un pore qui permet l'entrée de la capsid dans le cytoplasme.

La capsid est acheminée au noyau par la machinerie de transport cellulaire (microfilaments d'actine puis microtubules), puis passe les pores nucléaires. La **décapsidation** a lieu dans le noyau.

## **2. Retro-transcription** (= synthèse d'ADN double brin à partir de l'ARN génomique).

Lieu de la rétro-transcription : Cette étape est initiée dans le cytoplasme (au sein de la capsid lors de son acheminement vers le noyau) et se termine dans le noyau.

L'enzyme nécessaire est la **transcriptase inverse** (RT pour *Reverse Transcriptase*). Cette protéine virale (présente dans la particule virale) possède **trois activités enzymatiques** : ADN polymérase ARN dépendante, ADN polymérase ADN dépendante et RNase H.

Il y a d'abord synthèse d'un **ADN complémentaire simple brin** (de polarité négative) à partir de l'ARN génomique. Pour cette première étape, la transcriptase inverse utilise comme amorce un ARNt cellulaire (ARNt<sup>3<sub>Lys</sub></sup>). L'activité RNase H de la transcriptase inverse va ensuite permettre la dégradation de la quasi-totalité de l'ARN génomique (mais pas complètement pour laisser une amorce afin d'initier la synthèse du deuxième brin d'ADN). Le deuxième brin d'ADN est ensuite synthétisé toujours par la transcriptase inverse.

La rétrotranscription aboutit donc à la formation de l'**ADN proviral** avec deux régions identiques aux extrémités appelées LTR (*Long Terminal Repeat*).

---

### **De l'intégration à la maturation**

L'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte se fait grâce à une enzyme virale appelée l'**intégrase** (IN). Un **complexe de pré-intégration** (ADN double brin viral + intégrase + protéines virales et cellulaires) se forme dans la capsid et se trouve relargué dans le noyau au moment de la décapsidation. L'intégrase coupe les extrémités 3'OH de l'ADN viral et permet l'intégration grâce à un mécanisme de **transfert de brin**. Les enzymes cellulaires vont terminer l'intégration en réparant les brins d'ADN non liés. Le génome ainsi intégré s'appelle le **provirus**.

La **transcription** des ARN viraux est assurée par l'**ARN pol II cellulaire** (ARN polymérase ADN dépendante) à partir de l'ADN proviral. Il y a transcription de l'ARN génomique (= correspond à de la **réplication** qui a lieu dans le noyau) et de différents ARNm.

Expression des protéines : grâce à un **système d'épissage alternatif** il y aura synthèse d'ARNm de tailles différentes permettant la synthèse de l'ensemble des protéines virales. Certaines vont nécessiter un clivage par des protéases virales ou cellulaires.

Assemblage et maturation : Les protéines structurales synthétisées se nichent sous la membrane plasmique ou dans la membrane pour les protéines d'enveloppe. Le virus sort et acquiert son enveloppe par **bourgeonnement** à travers la membrane plasmique, ce qui donne un virus immature. La **protéase virale** va alors **cliver** les polyprotéines GAG pour donner un **virus mature infectieux** (étape de maturation).