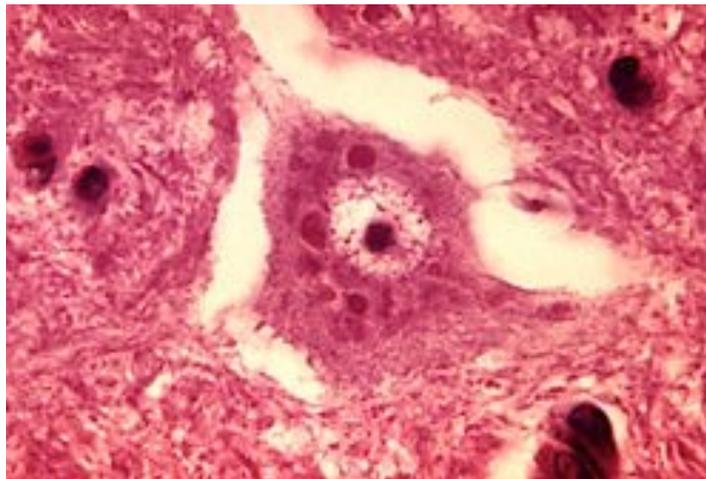


Expression et réplication des génomomes

Concentrer les composants pour la synthèse et l'assemblage :

Réactions moins rapides si solution diluée...

- Souvent les composants viraux sont concentrés au point que cela est visible en microscopie :
« usines » ou « inclusions » virales
- Les virus non enveloppés mobilisent des membranes internes pour concentrer leur protéines



Hématoxyline-éosine

Expression et réplication des génomes

Pour multiplier les virus, il faut :

de nombreuses protéines virales,
de nombreux génomes.

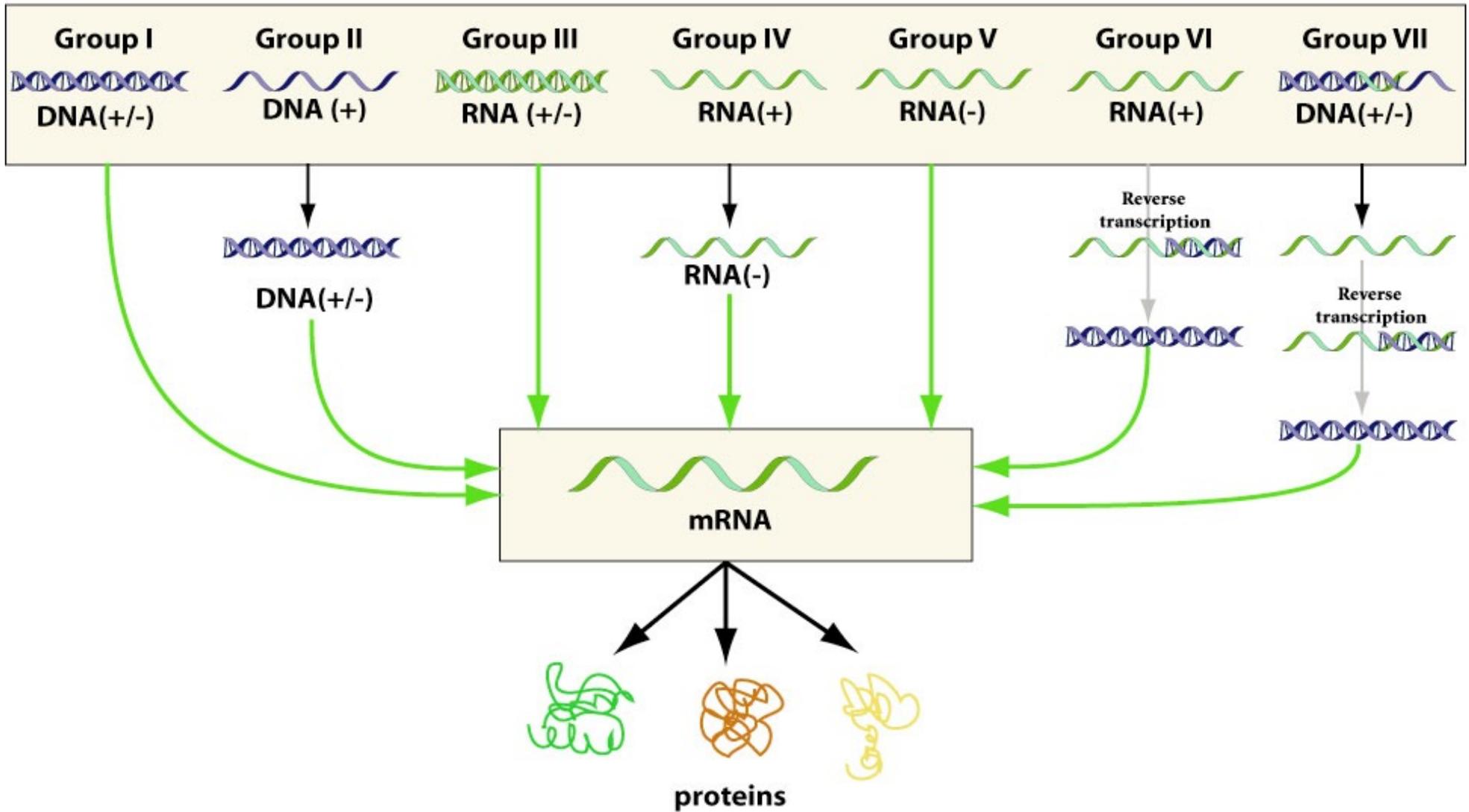
Il faut donc :

- 1) Exprimer le génome,
- 2) Répliquer le génome.

Il existe le plus souvent une chronologie dans l'expression et la réplication des génomes :

- 1) expression de protéines précoces
- 2) réplication des génomes
- 3) expression des protéines tardives

Genetic material present in the virion



<http://viralzone.expasy.org/>

Virus à ADN double brin

- **Polyomaviridae et Papillomaviridae** : 5 à 8000 pb. Génome circulaire. Virus des papillomes humains impliqués dans des cancers
- **Adenoviridae** : 30 à 40000 pb. Génome linéaire se circularisant dans la cellule
- **Herpesviridae** : 120 à 230000 pb. Génome linéaire se circularisant dans la cellule infectée. (Herpès labial, génital, varicelle...)
- **Poxviridae** : 130 à 300000 pb. Génome linéaire. (Variole)

Transcription du génome des virus à ADN double brin

- Pour les *polyomaviridae*, les *papillomaviridae*, les *adenoviridae* et les *herpesviridae*, la transcription est effectuée par **les ARN polymérases cellulaires**.
 - **La transcription est donc nucléaire**. Les transcrits sont maturés comme des ARNm cellulaires. Ils peuvent être épissés.
- Les *poxviridae* n'utilisent pas les polymérases cellulaires.

Réplication des virus à ADN double brin

- Pour les *polyomaviridae* et les *papillomaviridae*, la réplication de l'ADN est effectuée par les **ADN polymérase de la cellule** que ces virus forcent à entrer en phase S.
- Le génome des *adenoviridae*, des *herpesviridae* et des *poxviridae* **code une ADN polymérase et une série d'enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN.**

Virus à ADN simple brin

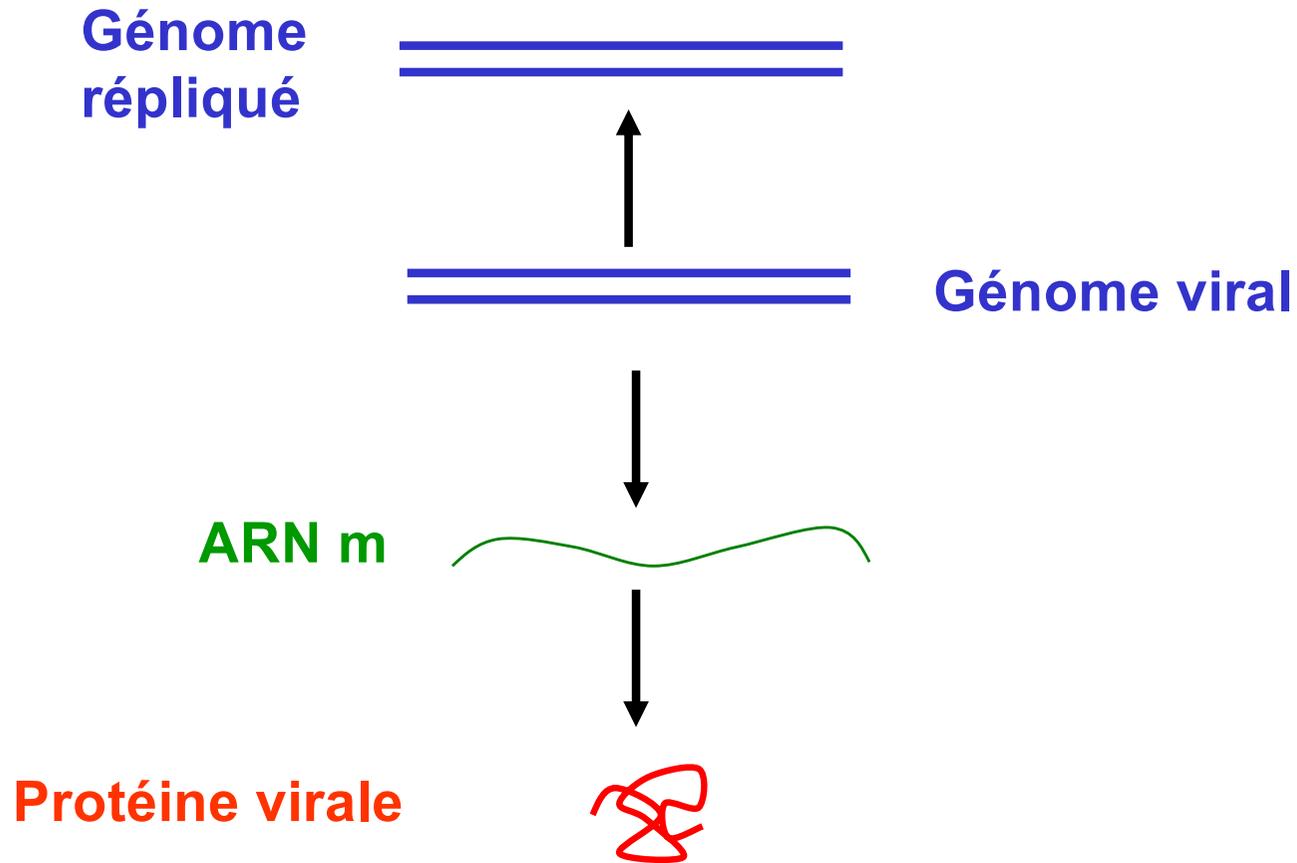
- Chez les mammifères essentiellement les *Parvoviridae*.
- Un génome d'environ 5000 bases qui code pour 4 protéines.
- Le parvovirus B19 est à l'origine de l'érythème infectieux (souvent confondu avec la rougeole). La maladie est plus pénible chez l'adulte (arthrite) et dangereuse pour le fœtus lorsqu'elle atteint la femme enceinte.



**Extrémités
palindromiques**

- Transcription par les ARN polymérases cellulaires.
- Réplication du génome effectuée par les ADN polymérases cellulaires pendant la phase S de la cellule infectée.

Les virus à ADN



Il faut que l'ADN viral rejoigne le noyau (sauf poxviridae)

Virus à ARN simple brin

- Le génome de ces virus peut être :
 - De **polarité positive**, c'est à dire de la polarité des ARN messagers. La première étape sera donc la **traduction** d'une polyprotéine.
 - De **polarité négative**, complémentaire des messagers. La première étape de l'infection sera donc la **transcription** des gènes viraux.
 - ❖ A coté de l'ordre des *Mononegavirales*, il existe des virus (comme ceux de la famille des orthomyxoviridae à laquelle appartient le virus de la grippe) possédant plusieurs segments d'ARN de polarité négative. Leur génome est dit **segmenté**.

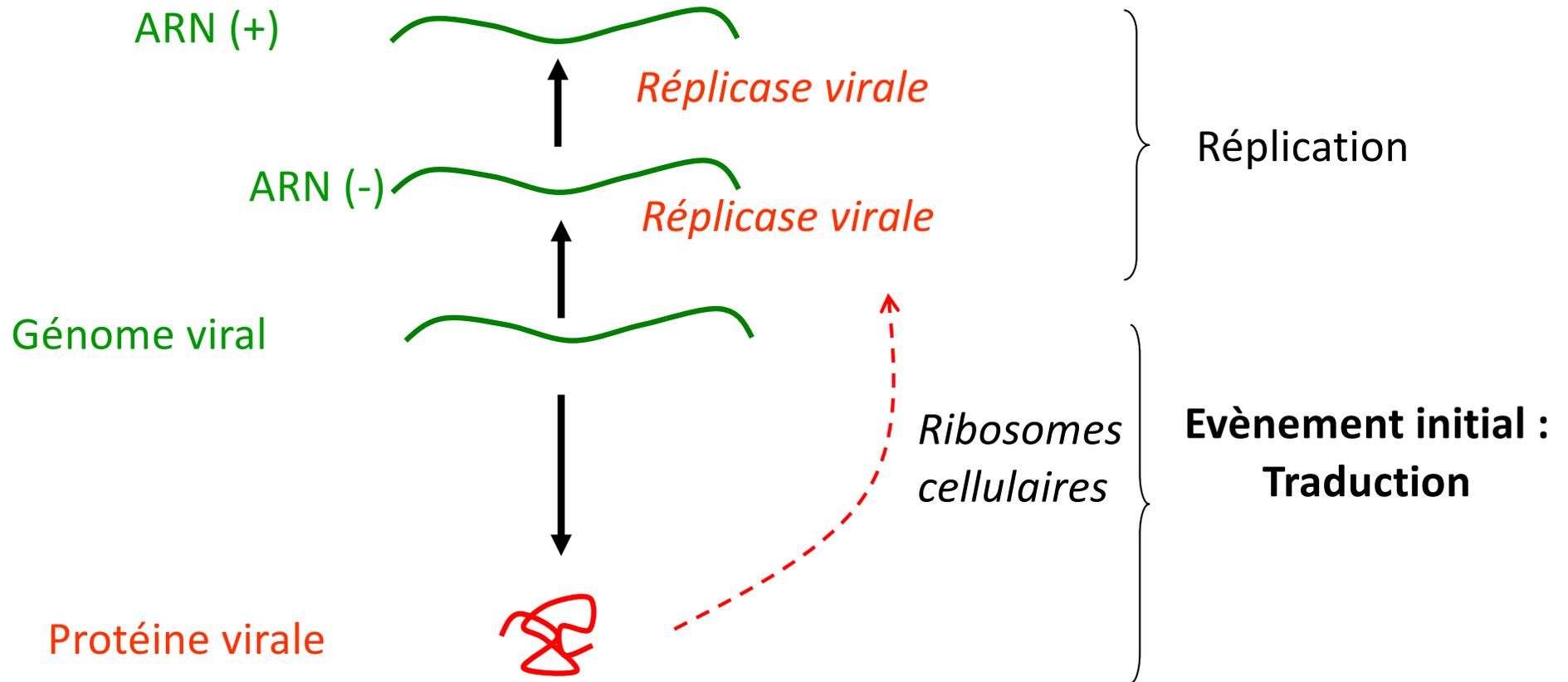
(Il existe aussi des virus dont le génome est dit ambisens)

Virus à ARNs positifs

- Quelques exemples :
 - Le virus de la poliomyélite.
 - Le virus de l'hépatite C.
 - Le rhinovirus humain.
 - Les coronavirus.
- Pour ces virus, l'ARN génomique est immédiatement traduit en une grande polyprotéine qui va donner naissance à plusieurs protéines par clivage auto-protéolytique.

Expression/ réplication des virus à ARN (+)

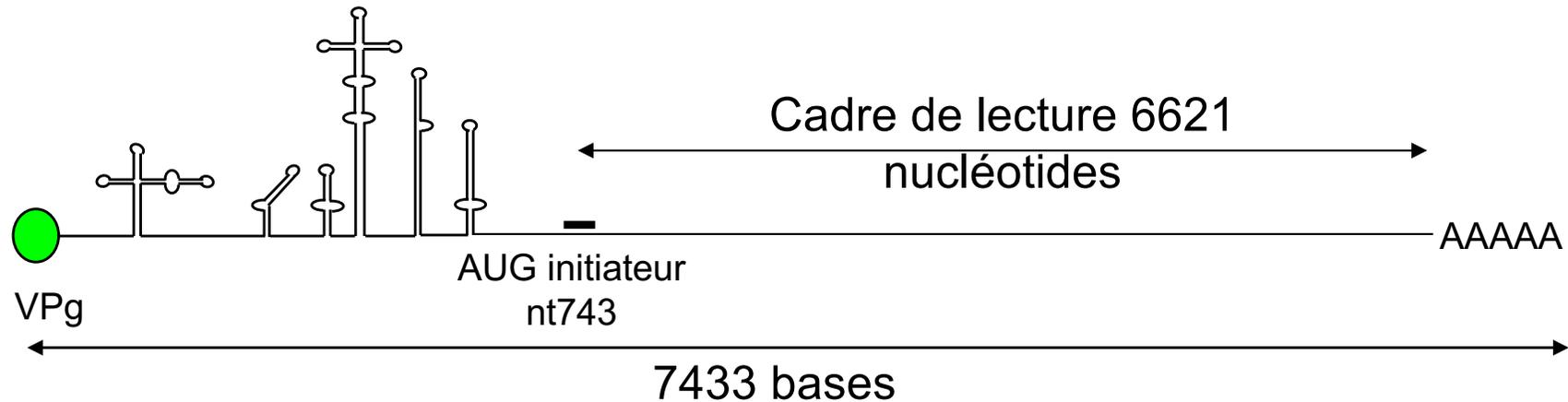
Le génome présente les mêmes caractéristiques qu'un ARN messenger, fonctionne comme un ARNm



Pas d'enzyme cellulaire pour copier ARN → ARN

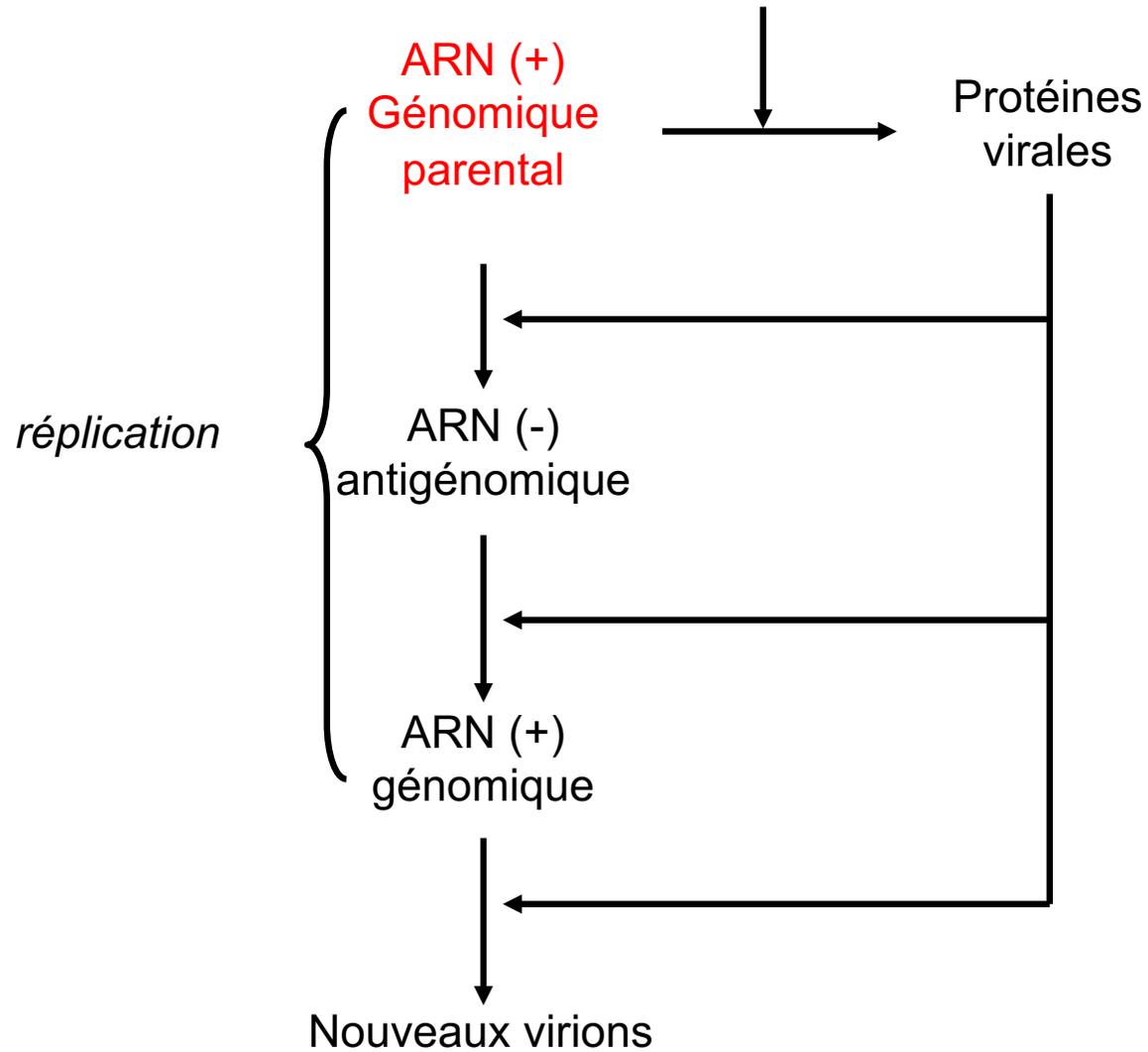
ARN polymerase ARN dépendante

Le virus de la poliomyélite



- Le génome présente deux particularités :
 - 1) L'extrémité 3' est une queue de poly A qui est répliquée avec le génome.
 - 2) L'extrémité 5' ne possède pas de coiffe. Elle est associée de façon covalente avec une protéine de 22aa (VPg). Elle présente une structure secondaire complexe appelée IRES.
- Par ailleurs, le virus de la poliomyélite possède une ARN polymérase ARN dépendante.

Traduction du génome en
une polyprotéine.
Maturation de la
polyprotéine par clivage.

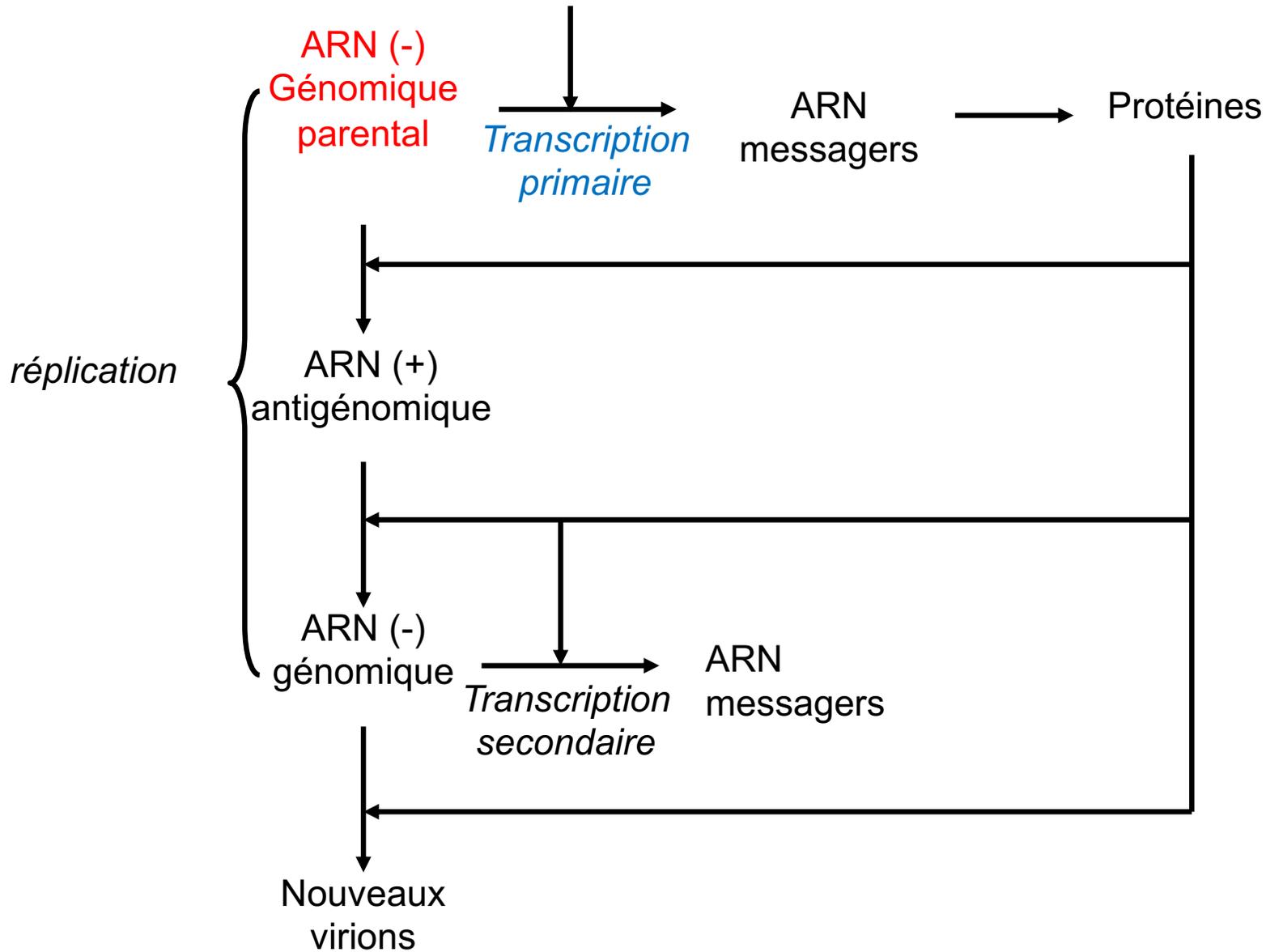


L'ARN génomique nu est infectieux.

Les virus à ARN négatif

- Leur génome est constitué d'ARN simple brin de polarité négative, *i.e.* complémentaire des ARN messagers.
- La première étape de l'infection est la transcription du génome à l'aide de l'ARN-polymérase ARN-dépendante virale.
- **Le génome nu n'est donc pas infectieux.**

**ARN Polymérase
ARN- dépendante
apportée par le
virion entrant**



Les retroviridae

- Deux représentants particulièrement étudiés :
 - Virus de l'immunodéficience humaine (1 et 2)
 - Virus de la leucémie des cellules T humaines (1, 2 et 3)
- Ces virus possèdent un génome diploïde constitué de deux brins d'ARN(+) qui serviront de matrice pour synthétiser un ADN complémentaire à l'aide d'une transcriptase inverse.

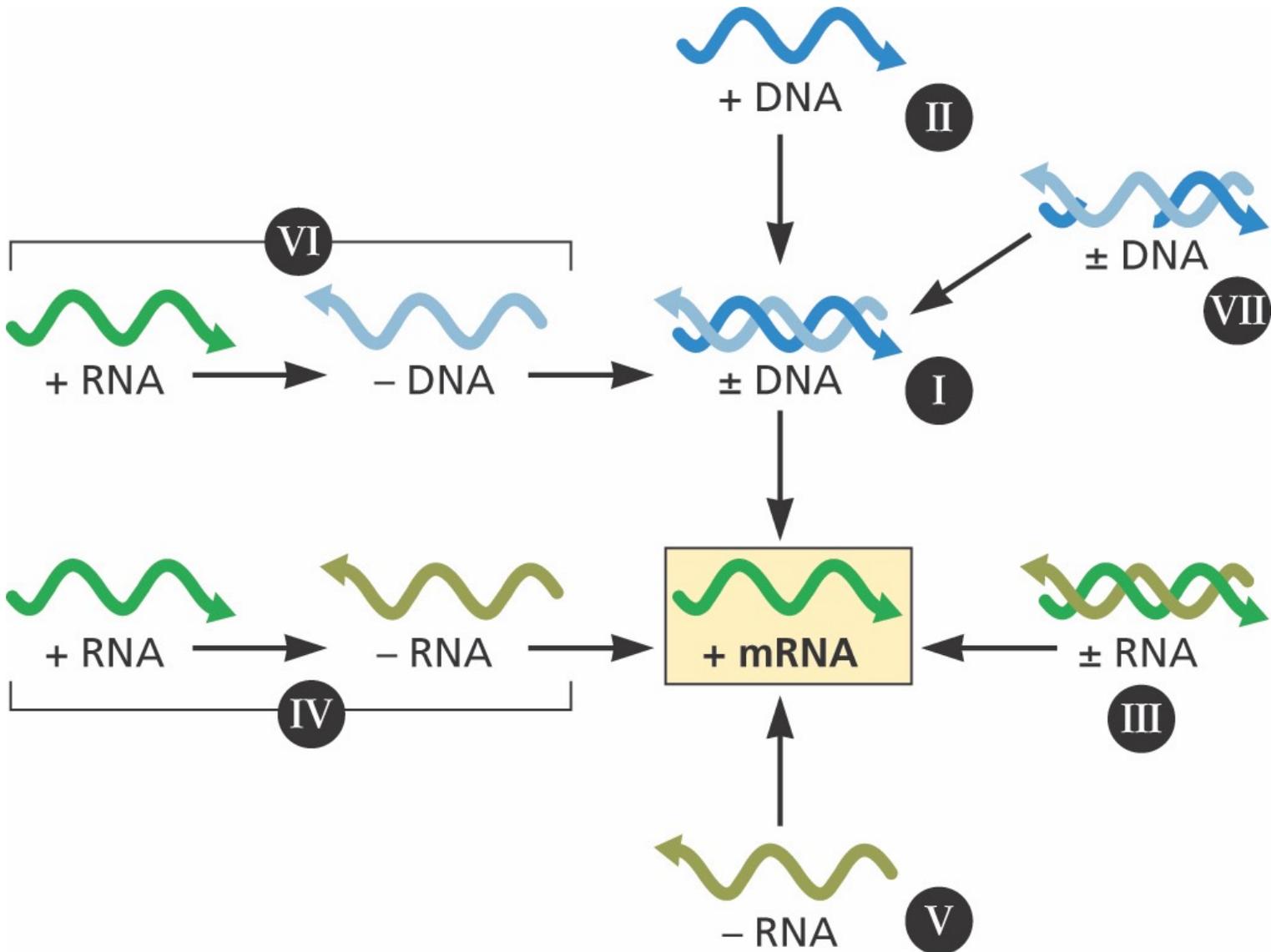
La transcriptase inverse



- Pour faire cela, la transcriptase inverse :
 - 1) Copie l'ARN en un brin d'ADN complémentaire (ADNc).
 - 2) Hydrolyse l'ARN de l'hétéroduplex ARN/ADNc (Activité Rnase H).
 - 3) Et enfin synthétise le brin d'ADN complémentaire de l'ADNc.

Conclusion :

Les virus utilisent au maximum les protéines et structures de l'hôte
MAIS à chaque fois qu'une opération ne peut être faite par les
protéines cellulaires, le virus doit synthétiser et éventuellement
transporter l'enzyme nécessaire.



Problèmes liés à la traduction des génomés viraux

**Comment mobiliser
efficacement la machinerie de
traduction de l'hôte ?**

Stratégie n ° 1

inhiber la transcription de l'hôte

Intérêt : augmentation de la concentration relative des messagers viraux

Exemple : le virus de la stomatite vésiculeuse (famille des *Rhabdoviridae* : ordre des *Mononegavirales*).

L'activité d'inhibition est portée par la protéine de matrice qui porte aussi l'activité nécessaire au bourgeonnement de la particule virale.

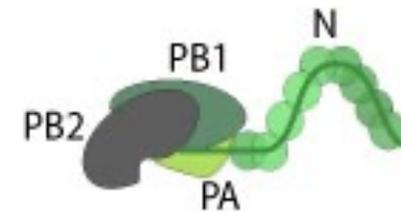
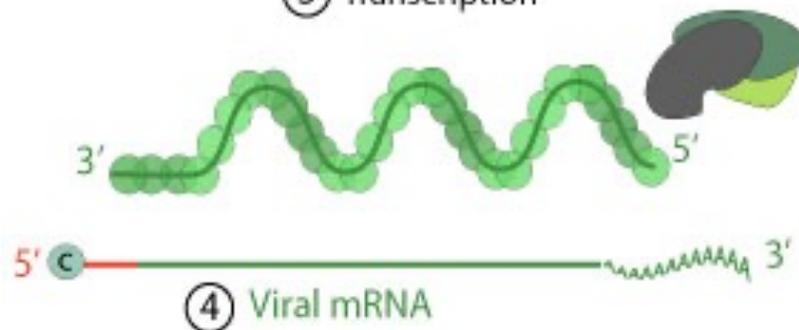
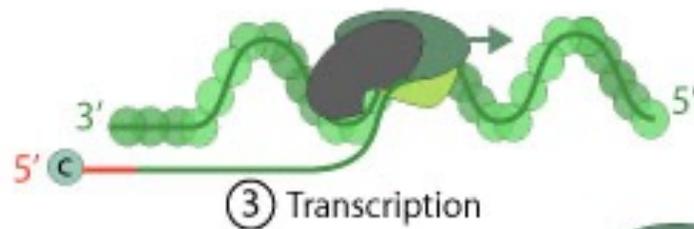
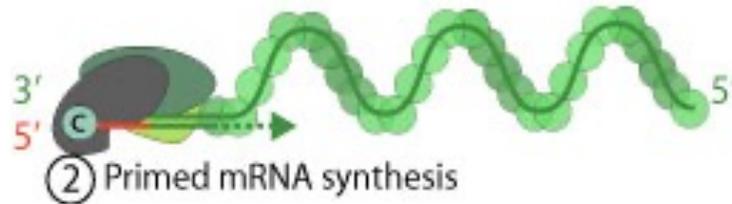
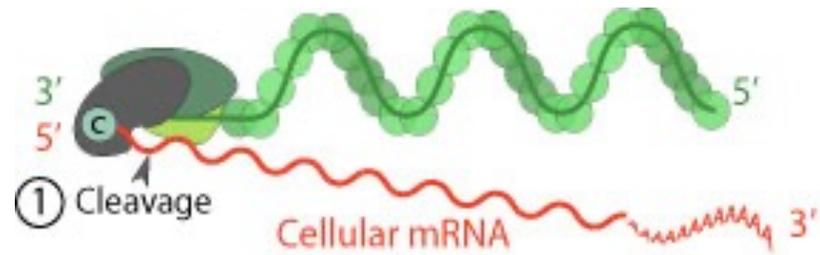
Stratégie n° 2 : dégrader les ARNm de l'hôte et récupérer leur coiffe!

Le virus de la grippe est un virus dont le génome est constitué de plusieurs segments d'ARN de polarité négative

Il possède une **ARN polymérase-ARN dépendante** qui est dépourvue de l'activité de synthèse de la coiffe

En revanche, elle est capable de **dérober la coiffe des ARNm cellulaires**

Vol de la coiffe



Stratégie n ° 3

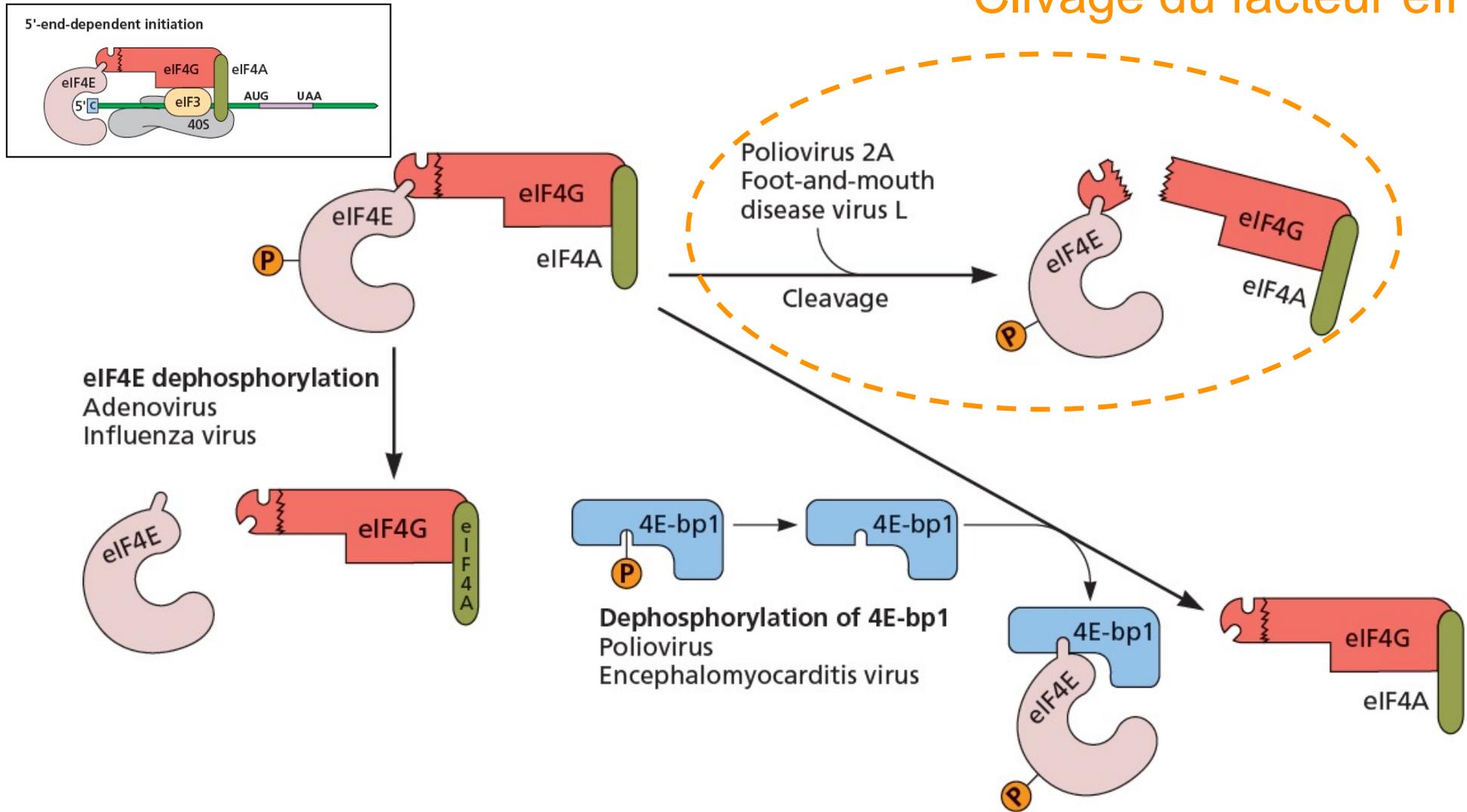
changer la spécificité de la machinerie de traduction de l'hôte

L'infection de la cellule par les virus de la famille des *Picornaviridae* s'accompagne de l'extinction de la synthèse des protéines de l'hôte

- Cette extinction n'est pas due à l'extinction de la transcription de l'hôte
- Elle n'est pas due non plus à une dégradation des ARNm non viraux

Clivage du facteur eIF4G

Clivage du facteur eIF4G



La traduction

Différentes stratégies virales pour l'initiation

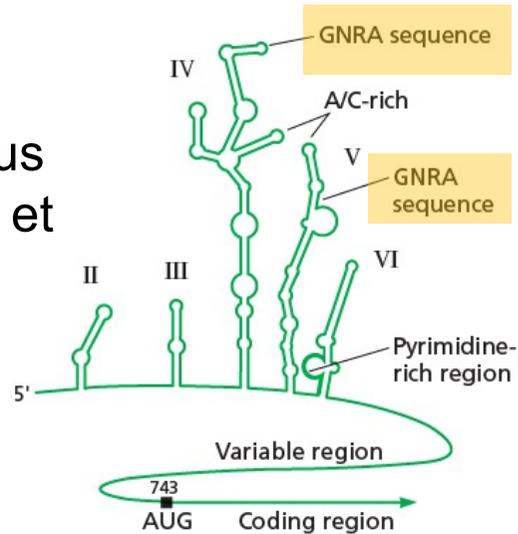
Les IRES

- ✓ Les IRES sont présents dans de nombreux génomes viraux.
- ✓ 8 groupes : classés selon la structure secondaire, la dépendance vis à vis de facteurs cellulaires pour l'initiation, mécanismes d'initiation.
- ✓ Très peu de conservation au niveau nucléotidique.
- ✓ Il existe des IRES en 5' de certains ARNm cellulaires : ils seraient impliqués dans la synthèse de protéines en condition de stress (lorsque l'initiation 5'-end-depde est inhibée...).

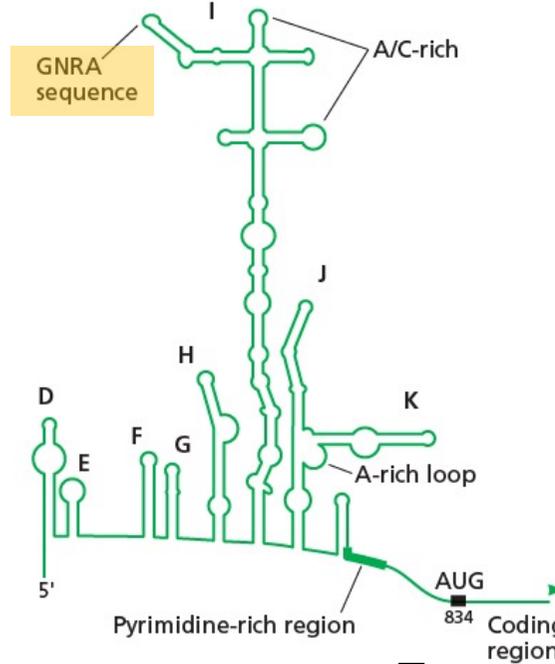
Quelques IRES

Ex : poliovirus
(entérovirus et
rhinovirus)

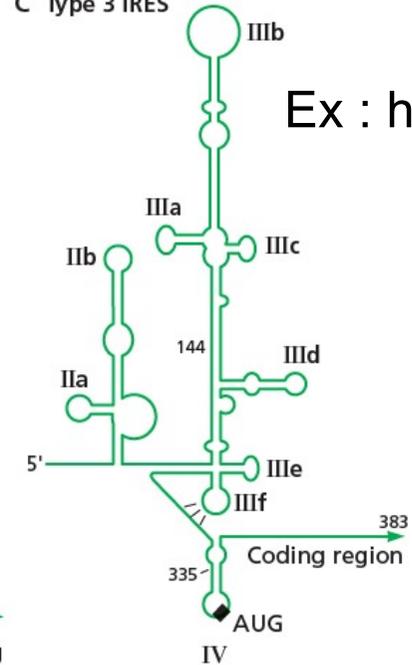
A Type 1 IRES



B Type 2 IRES



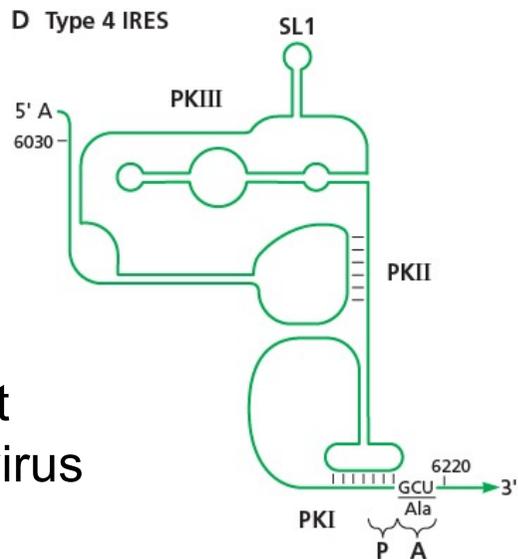
C Type 3 IRES



Ex : hépatite C

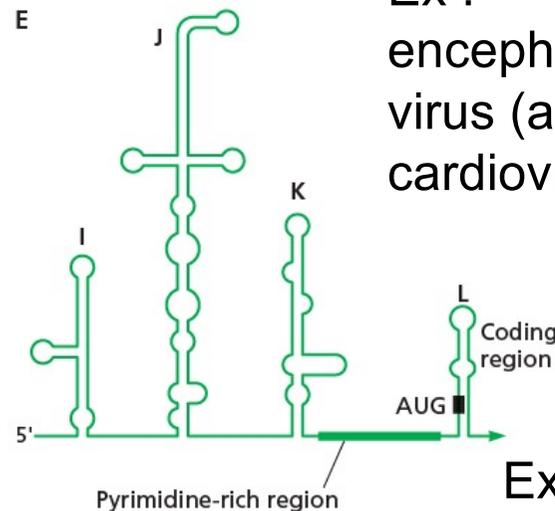
Ex :
encephalomyocarditis
virus (aphtovirus et
cardiovirus)

D Type 4 IRES



Ex : cricket
paralysis virus

E



Ex : Aichi virus

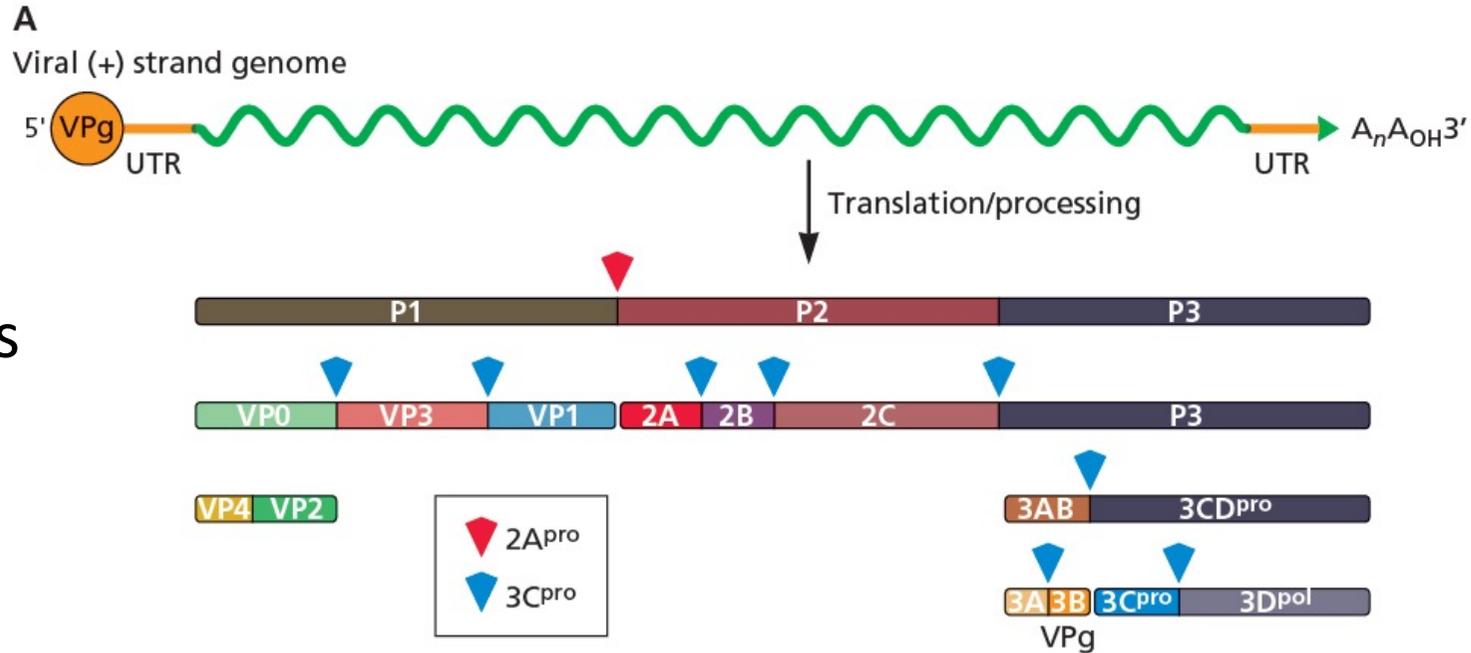
Comment utiliser au mieux
une capacité de codage
limitée?

Un ARN messenger viral
peut coder pour plusieurs
protéines

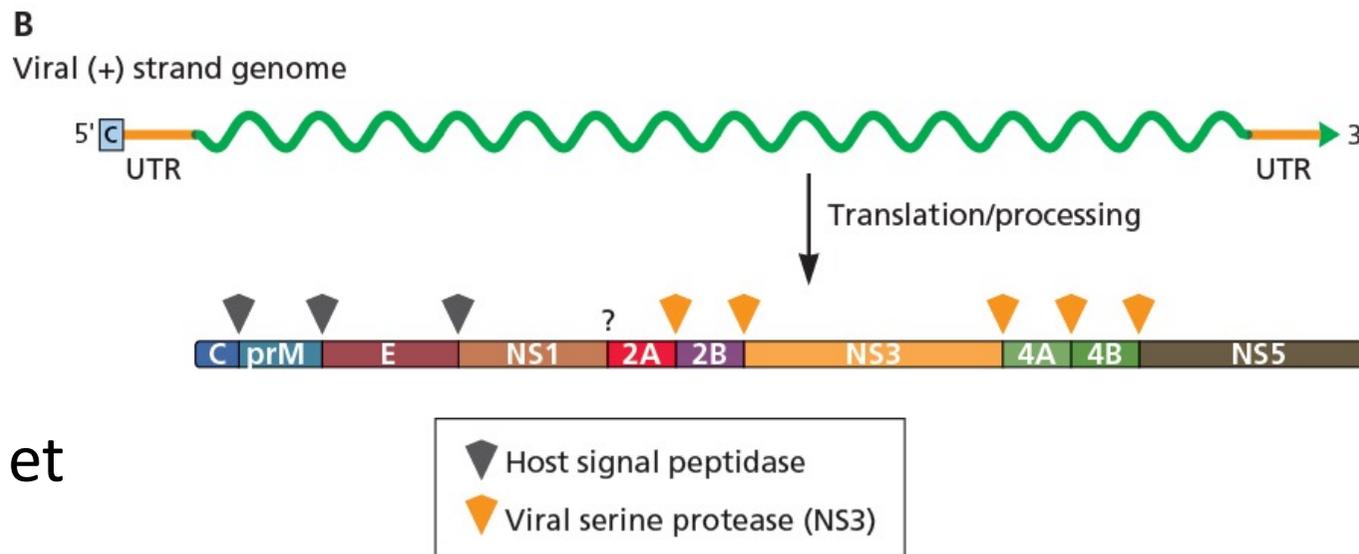
Les différentes stratégies virales de traduction

- Synthèse de polyprotéines
- *IRES: Internal Ribosome Entry Site*
- « Leaky scanning »
- « Ribosome shunting »
- Suppression de terminaison
- Changement de cadre de lecture
- Réinitiation

Synthèse de polyprotéines



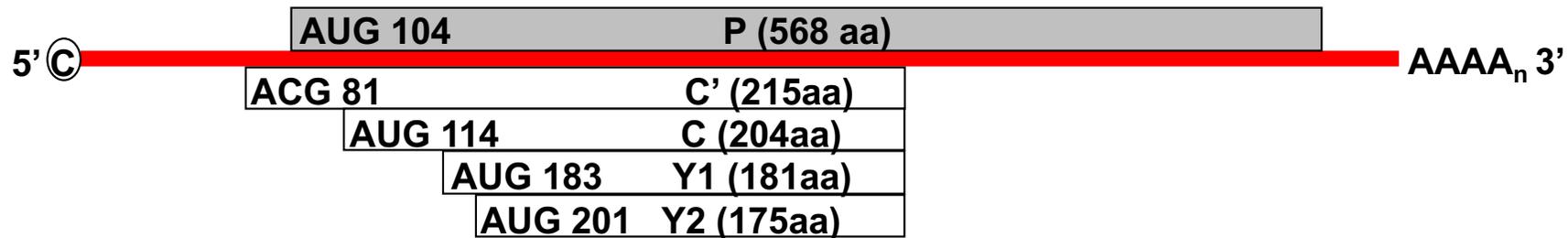
poliovirus



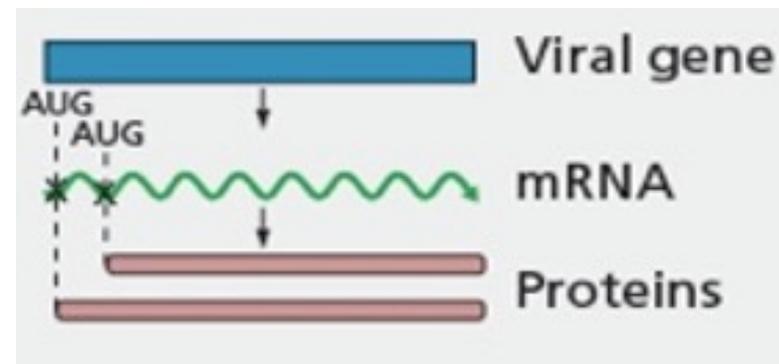
Et aussi :
alphavirus et
rétrovirus

L'ARNm transcrit à partir du gène P/C du virus de Sendai code pour 5 protéines !

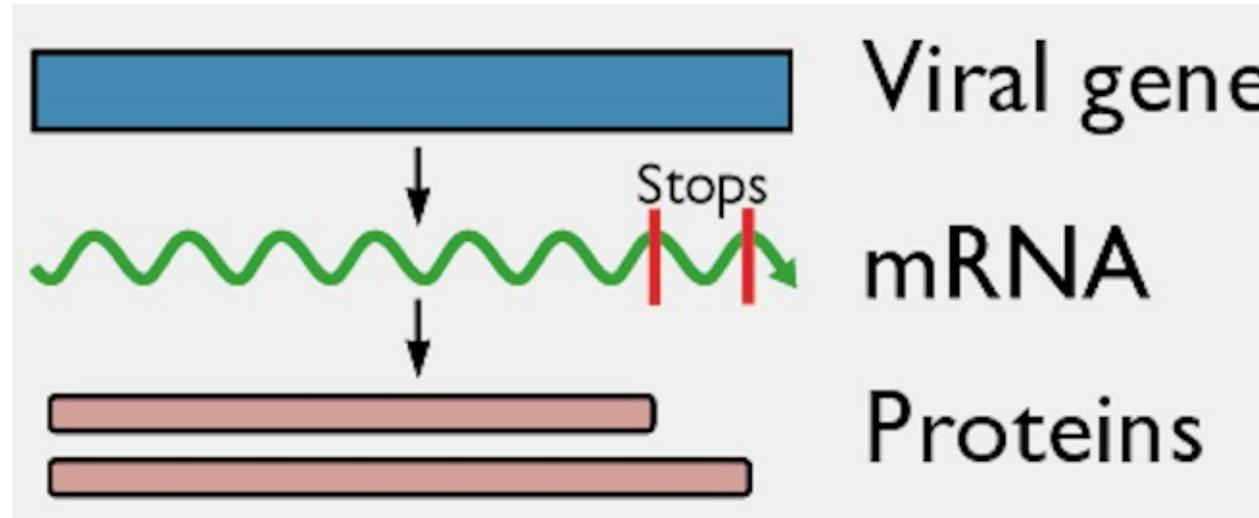
La phosphoprotéine P (568 aa) est un cofacteur de l'ARN polymérase virale ARN dépendante



P est traduite dans un cadre de lecture distinct de celui de C, C', Y1 et Y2 par un mécanisme de **Leaky scanning**

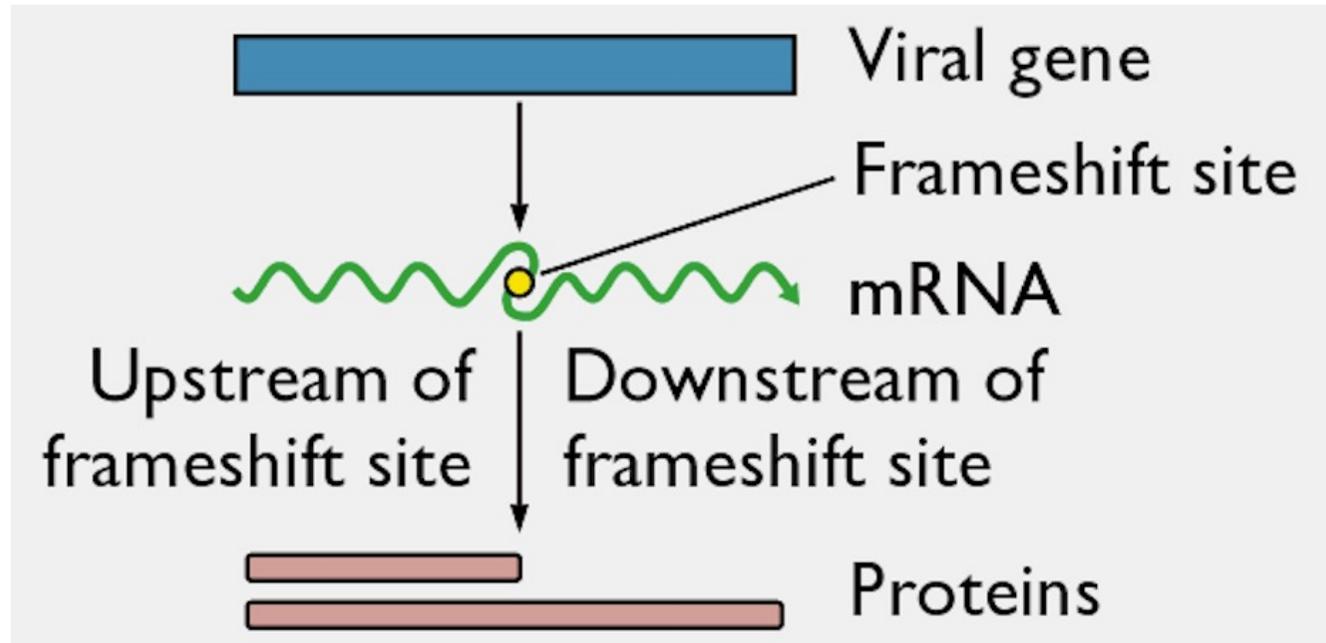


La suppression de la terminaison



Les protéines ainsi synthétisées possèdent la même extrémité amino-terminale. La **translecture** du codon stop conduit à une seconde protéine plus longue

Le décalage de phase de lecture



Les protéines ont des extrémités amino-terminales semblables et des extrémités carboxy-terminales différentes.

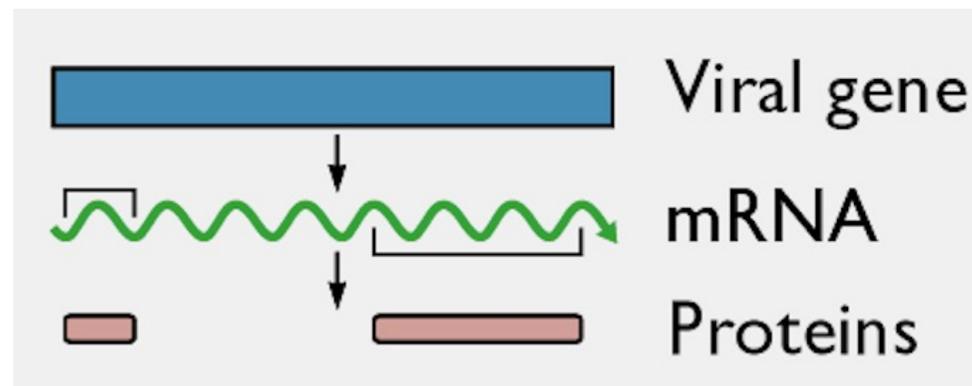
Très rare chez les mammifères. Rencontré chez certains *retro-*, *herpes-* et *coronaviridae*

Réinitiation de la traduction



La réinitiation, fréquente chez les procaryotes, est très rare chez les eucaryotes. Elle est néanmoins rencontrée chez certains virus. Ceci leur permet de traduire 2 protéines à partir d'un messenger.

La réinitiation implique une région intercistronique très courte, c'est à dire une proximité entre la fin du premier cadre (codon stop) et le début du second (AUG)



Conclusion / traduction

- Aucun génome viral ne code une machinerie de traduction complète
- La majorité des ARNm viraux sont traduits par des mécanismes « 5'-end » dépendants, mais il existe des variantes : Certains ARN viraux sont traduits à partir de séquences IRES = Internal Ribosome Entry Sites.
- Une large variété de mécanismes de traduction non usuels permet d'élargir la capacité codante des génomes viraux et de coder de multiples protéines à partir d'un unique ARN.
- Des altérations de la traduction cellulaire sont communément observées dans les cellules infectées par les virus

Chronologie de l'expression et réplication des génomes

Trois étapes le plus souvent :

- 1) expression de protéines précoces
- 2) réplication des génomes
- 3) expression des protéines tardives

Chronologie de l'expression et répliation des génomes

