

Interactions Virus-Cellule

L'expression du génome viral dans la cellule infectée aboutit à des altérations cellulaires diverses définissant plusieurs types d'interactions virus - cellules :

1. Le cycle productif

C'est le cycle de multiplication il aboutit à la production de nouveaux virions. Comme il se termine par la mort de la cellule infectée (à plus ou moins brève échéance) on l'appelle aussi le cycle lytique. La cellule infectée dans laquelle le virus se multiplie est une cellule permissive. La permissivité d'une cellule dépend de la présence de cofacteurs cellulaires, capables d'aider l'expression du génome viral et la fabrication de particules virales. Dans la cellule infectée

- l'inhibition des synthèses cellulaires,
- la fragmentation de la chromatine par des enzymes virales,
- l'accumulation des macromolécules virales, conduisent à des lésions observables au microscope optique et qui sont souvent évocatrices du virus. C'est l'effet cytopathogène (ou ECP)
- la nappe cellulaire est détruite,
- les cellules sont ballonnées ou au contraire rétractées,
- avec certains virus la fusion des cellules forme des nappes cytoplasmiques contenant de nombreux noyaux : les syncytiums
- après coloration des cellules on peut aussi voir des inclusions dans le noyau ou dans le cytoplasme, selon le site où le virus se multiplie.

2. Le cycle abortif

Bien qu'ayant pénétré dans la cellule, le génome ne peut pas s'exprimer : les cellules sont des cellules non permissives : elles sont incapables d'assurer entièrement le programme des synthèses virales.

3. La transformation cellulaire

En pénétrant dans une cellule non permissive, le virus ne peut pas se multiplier. Mais son génome peut subsister sous la forme d'un épisome : libre ou intégré dans le génome cellulaire. L'expression de certains gènes viraux ne provoque pas la mort des cellules mais leur donne des propriétés de croissance et d'immortalité analogues à celles des cellules cancéreuses. Le virus a transformé la cellule : c'est un virus oncogène.

4. Les infections virales persistantes

Les infections virales persistantes sont de deux types : latentes ou chroniques. a) l'infection latente Dans les infections virales latentes, la primo-infection aiguë guérit. Ensuite, aucune particule virale infectieuse ne peut être isolée bien que le virus soit encore présent dans l'organisme. Mais, sous l'influence de divers stimuli, le virus "caché" peut entrer dans une phase de réactivation et des particules virales infectieuses sont produites.

- les Herpesvirus sont responsables d'infections virales latentes. Une personne ayant une infection latente n'est contagieuse qu'au cours des périodes de réactivation. b) l'infection chronique Une infection chronique est caractérisée par la présence continue de virus, notamment dans le Sang.
- le virus de l'immunodéficience humaine, le VIH, engendre une infection chronique. Le virus est présent, notamment dans le sang, de la primo-infection jusqu'aux stades avancés de la maladie.
- chez 5 % des personnes infectées le virus de l'hépatite B persiste : il est alors responsable d'une infection chronique. Une personne ayant une infection chronique peut transmettre le virus en permanence.

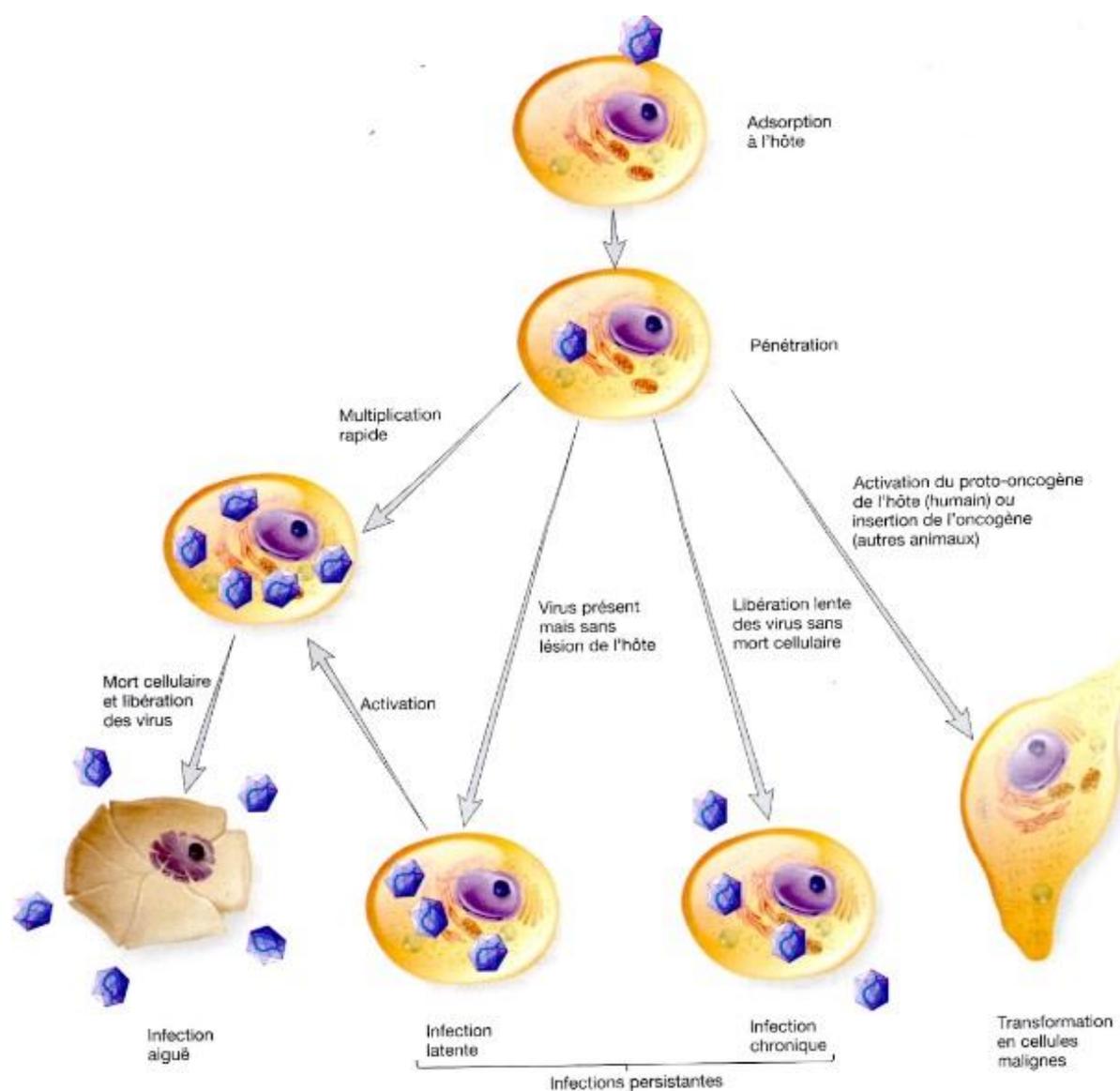


Figure 18.13 Les types d'infection et leurs effets sur les cellules hôtes.

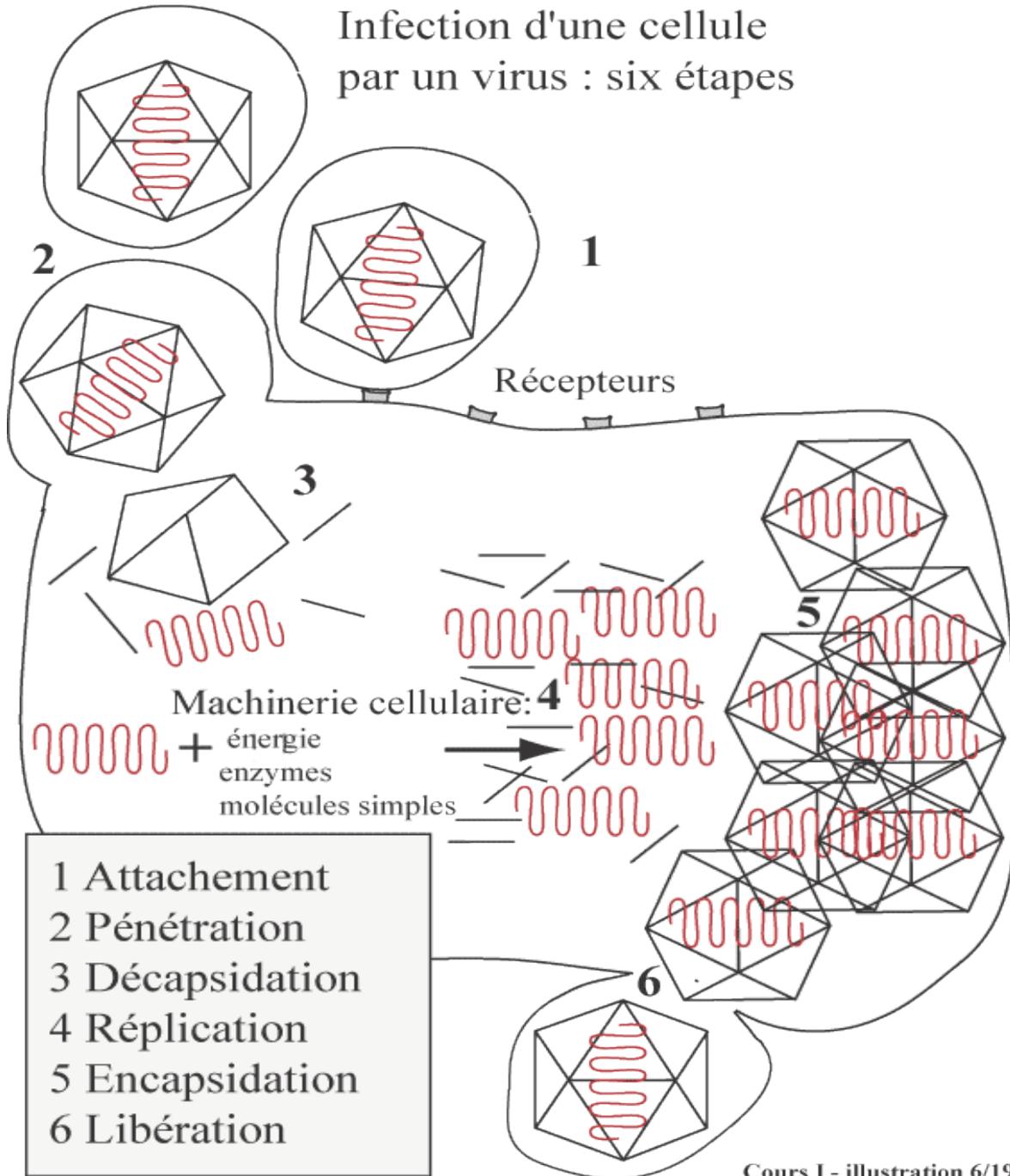
3- Cycle viral

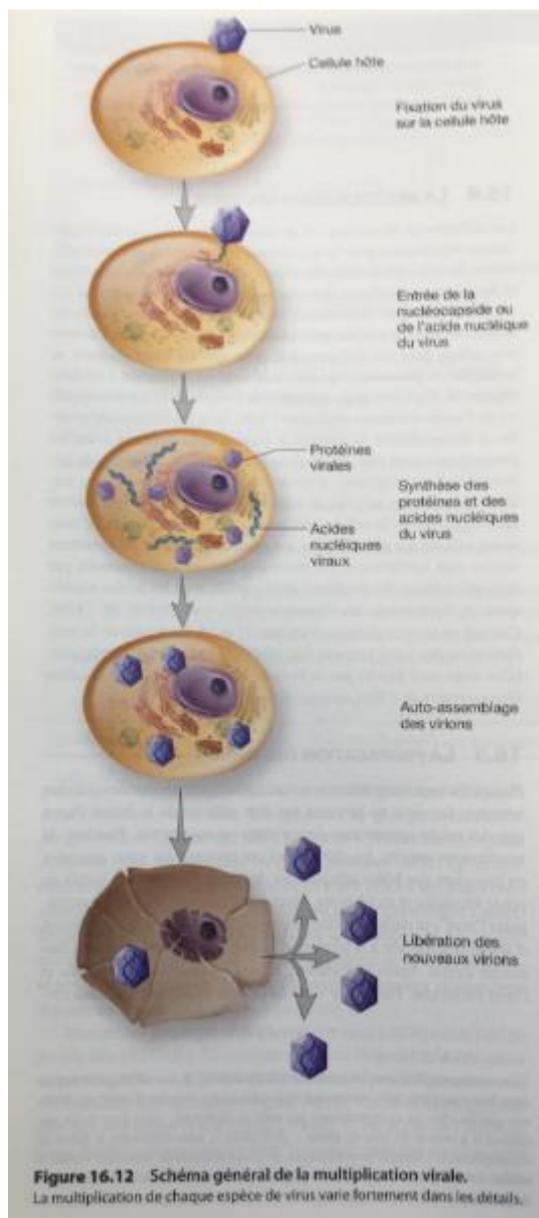
L'interaction spécifique entre une protéine virale et un récepteur cellulaire permet au virus de s'attacher à la cellule et d'y introduire son génome. Celui-ci joue deux rôles essentiels dans la cellule infectée: d'une part, il assure l'expression des protéines virales; d'autre part, il est répliqué puis encapsidé pour générer de nouveaux virions infectieux. Ces derniers sont libérés par la cellule infectée et peuvent alors propager l'infection.

Le cycle de multiplication d'un virus peut se décomposer en 4 étapes:

- L'adsorption (attachement)
- La pénétration
- La réplication
- La libération

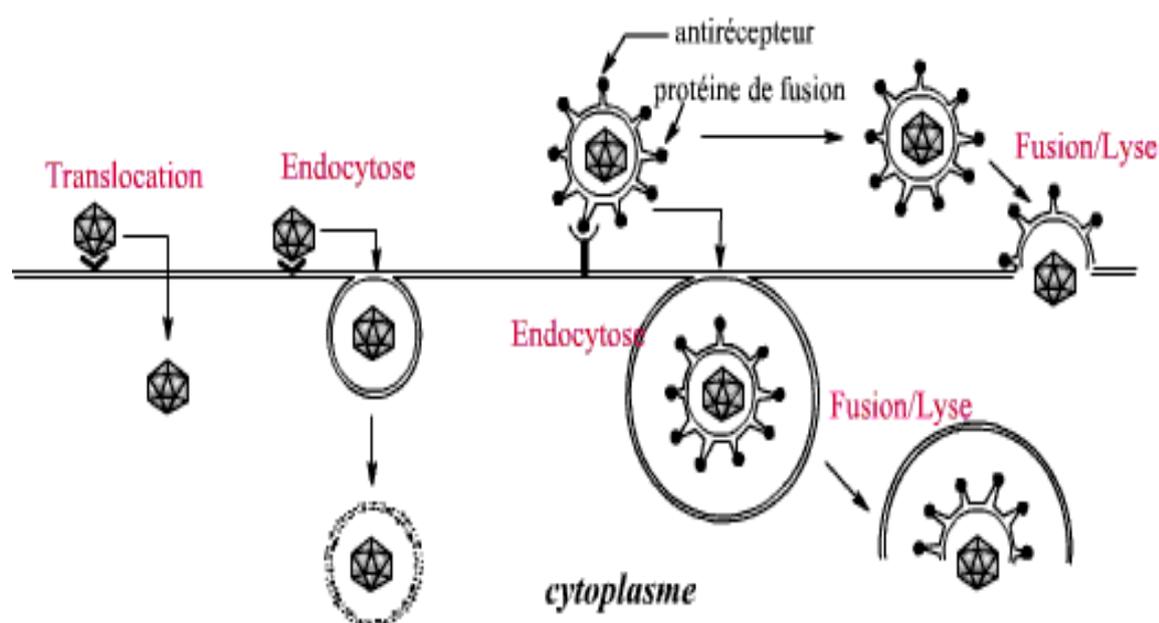
Infection d'une cellule par un virus : six étapes





Attachement

l'adsorption est **l'attachement du virion à la surface de la cellule**, ceci est due, à une attraction électrostatique entre les charges électriques portées par le virion sur les protéines de la capsid ou sur les glycoprotéines de l'enveloppe d'une part et les charges complémentaires de récepteurs spécifiques répartis à la surface de la cellule hôte de l'autre part.

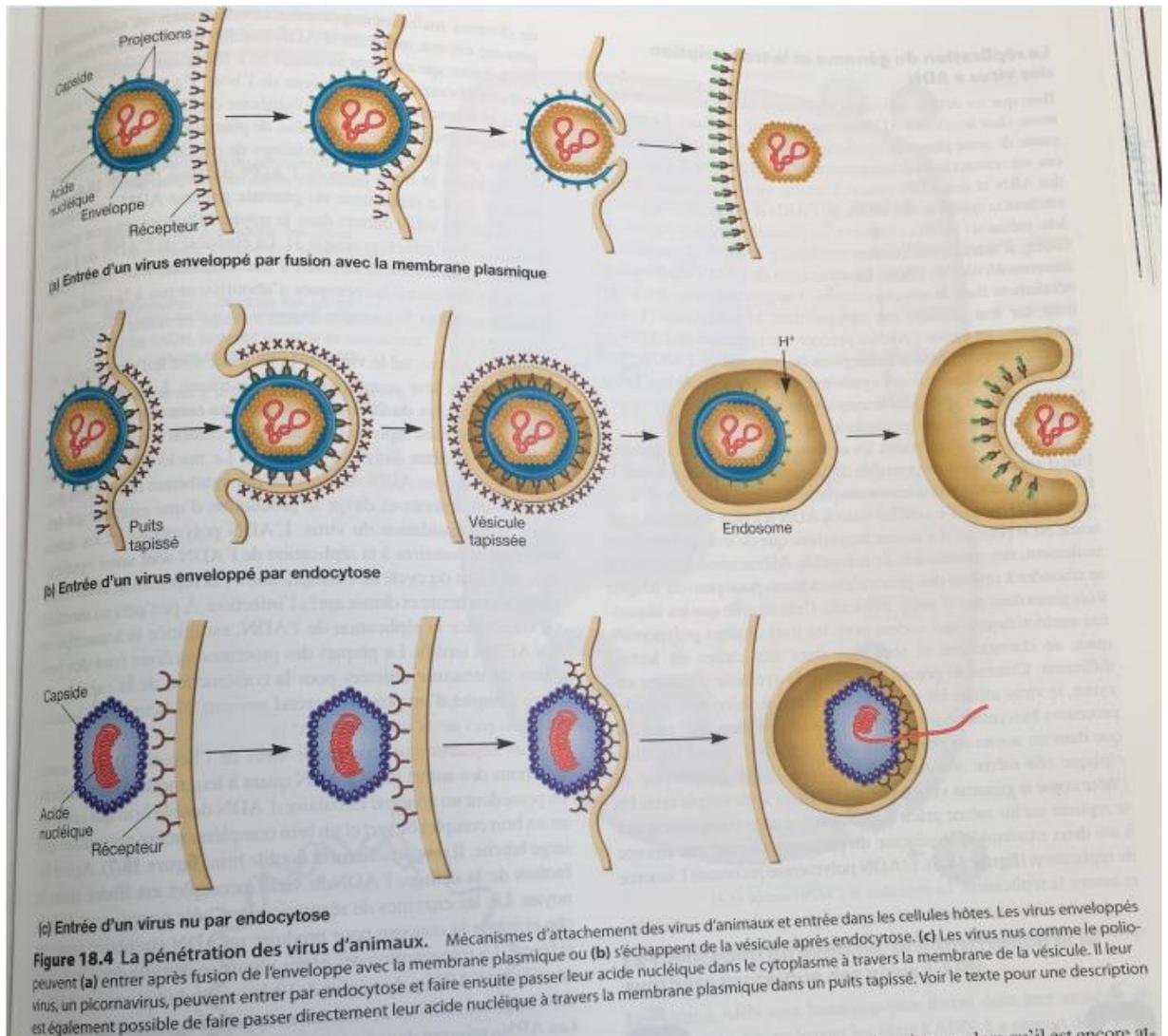


- La collision au hasard entre les virions et un site récepteur de la membrane plasmique (souvent une glycoprotéine!)
- La liaison dépend de la distribution de récepteurs qui forment les points de sensibilité de la cellule au virion

Exemple : les récepteurs de poliovirus ne se trouvent chez l'homme qu'au niveau des cellules du tube digestif et les cornes de la moelle épinière, cependant, les récepteurs de la rougeole se trouvent sur tous les tissus.

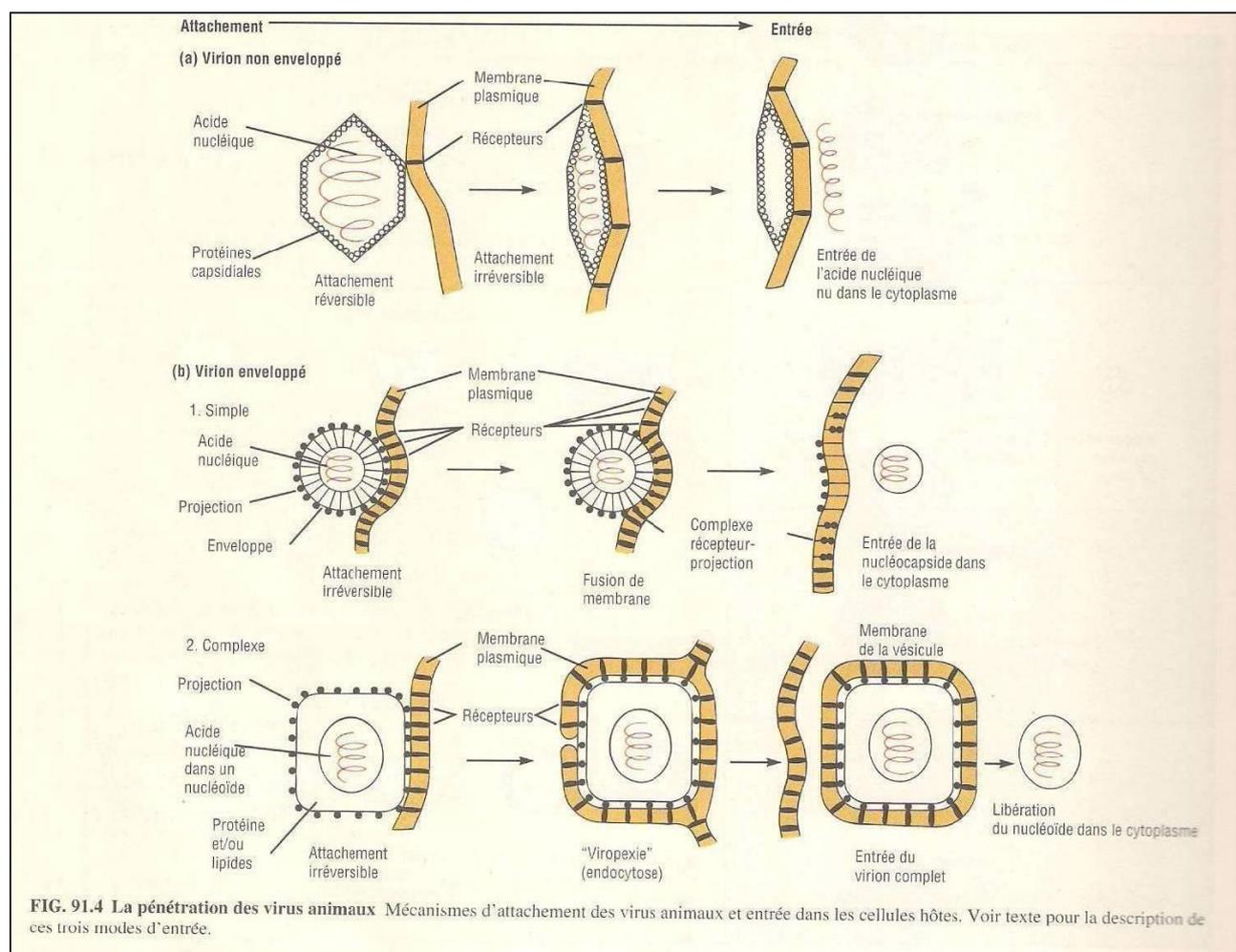
On peut considérer qu'il existe 3 voies possibles de pénétration du virus dans la cellule hôte:

- Pénétration par **translocation**
- Pénétration par **endocytose** (différentes selon que le **virus** soit **nu**, c'est à dire sans enveloppe, **ou enveloppé**)
- Pénétration par **fusion/lyse** (le virus fusionne sa membrane avec celle de la cellule hôte et expulse à l'intérieur du cytoplasme cellulaire sa capsid (décapsidation partielle).



Les virus nus

- Souvent, les virions trompent la cellule, ainsi ils pénètrent dans la cellule par, translocation, c-à-d ils sont transportés passivement,
- Formation d'une vésicule qui contient le virus, suivi d'une endocytose
- Dans le cas des virus enveloppés deux possibilités sont à retenir pour expliquer la pénétration :
 - Fusion de l'enveloppe avec la membrane plasmique et libération de nucléocapside
 - Formation d'une vésicule qui contient le virus, suivi d'une endocytose.



Décapsulation du virus

- La décapsulation peut s'effectuer dans le cytoplasme ou au niveau des pores nucléaires, être complète (c'est le cas pour la majorité des virus) ou partielle (chez les rotavirus).
- Après pénétration ou en même temps, toutes les structures virales sont dégradées à l'exception du génome qui se trouve libéré dans la cellule cible.
- La décapsulation peut s'effectuer dans le cytoplasme ou au niveau des pores nucléaires. Le phénomène de décapsulation peut être : - Un phénomène passif lié à la cellule (dégradation de la capsidie par des enzymes protéolytiques). - Un phénomène où le virus prend une part active dans sa propre décapsulation en utilisant des décapsidases.

Réplication

Le génome viral libéré prend la direction des synthèses dans la cellule, se substituant en totalité ou en partie au génome cellulaire. Désormais, la cellule va produire des virus. Plus précisément, elle va faire des copies (répliques) du génome viral, des protéines virales de capsidie et glycoprotéines d'enveloppe

pour les virus enveloppés. Le mécanisme de cette répllication virale varie selon que le génome est à ARN ou ADN. Mais, dans tous les cas, c'est par des ARN messagers viraux que les génomes viraux transmettent leur information et donnent leurs ordres à la machinerie cellulaire. Dès que des ARN messagers viraux apparaissent dans la cellule infectée, celle-ci est "piégée" : les virus ont été ainsi comparés à des agents subversifs.

Synthèse des ARN messagers

Suivant les virus, l'élaboration des messagers viraux ou transcription est une opération plus ou moins complexe.

Les virus à ARN

Leur répllication se déroule pour la plupart d'entre eux dans **le cytoplasme cellulaire**. Les virus à ARN codent donc leur propre polymérase (ARN-polymérase ARN-dépendante = répllicase) qui assure les fonctions de répllication du génome et de transcription en ARNm. En se répliquant dans le cytoplasme des cellules, ils peuvent exploiter la présence des ribosomes cellulaires pour assurer la traduction de leurs ARNm (La traduction est assurée par la machinerie cellulaire).

Le processus diffère selon la nature de l'ARN génomique :

A. Les virus à ARN positif (ARN+)

Leur génome est identique à un ARN messenger et peut donc être directement traduit en protéines par les ribosomes cellulaires. Parmi ces protéines une répllicase permettra la synthèse de l'ARN complémentaire (ARN-) qui servira à son tour de matrice pour la synthèse des nouvelles copies d'ARN génomique positif, lesquelles entreront dans la constitution des nouvelles particules virales formées à la fin du cycle du virus.

- Pour les poliovirus, tout est simple : le génome est un ARN qui sert d'emblée de messenger ; il est dit de polarité positive ou "positif" et immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires en protéines virales, sans transcription préalable.

Deux grandes stratégies (sauf rétrovirus)

a – **Virus à ARN positif : ARN (+)**

ARN génomique directement messager

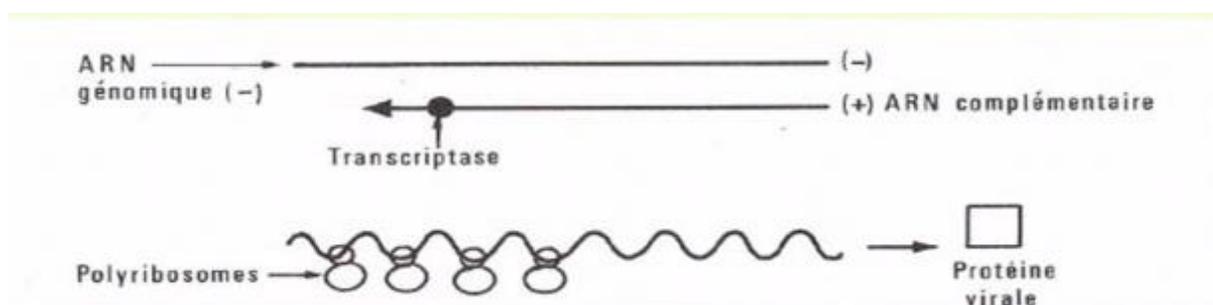
→ synthèse protéique

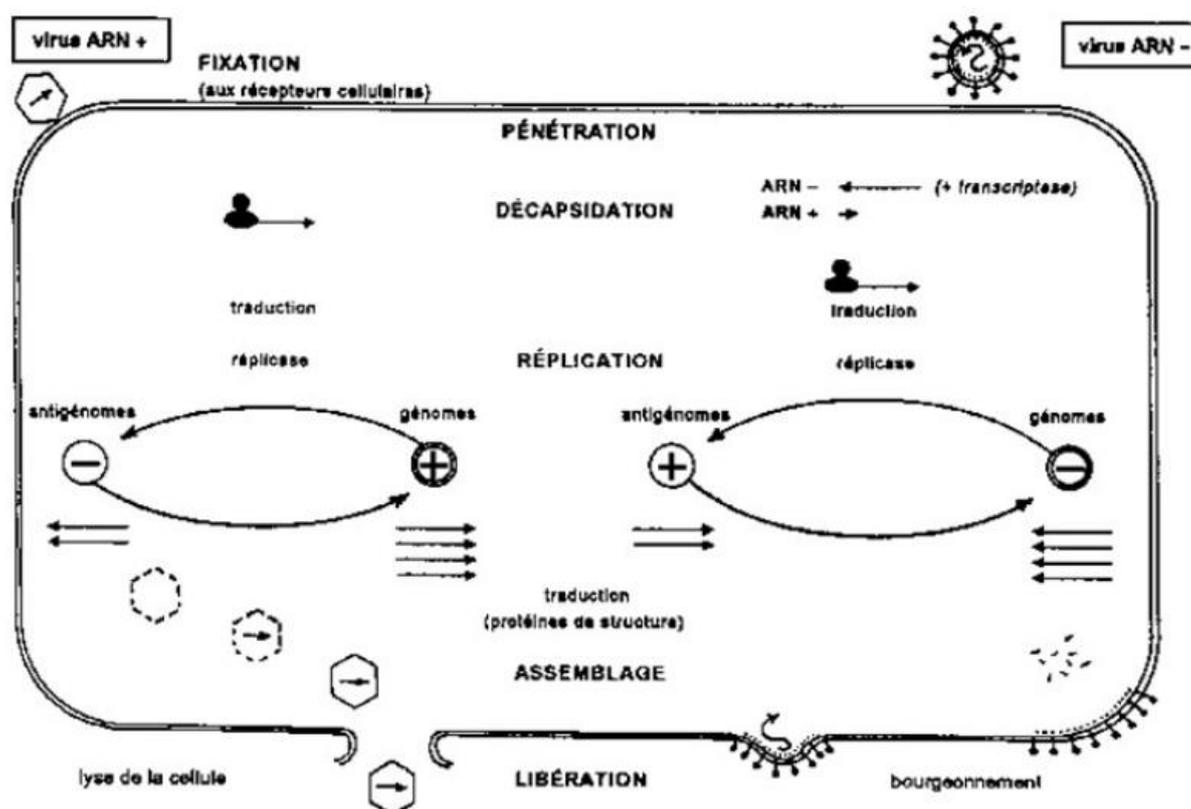


ex : virus de la poliomyélite

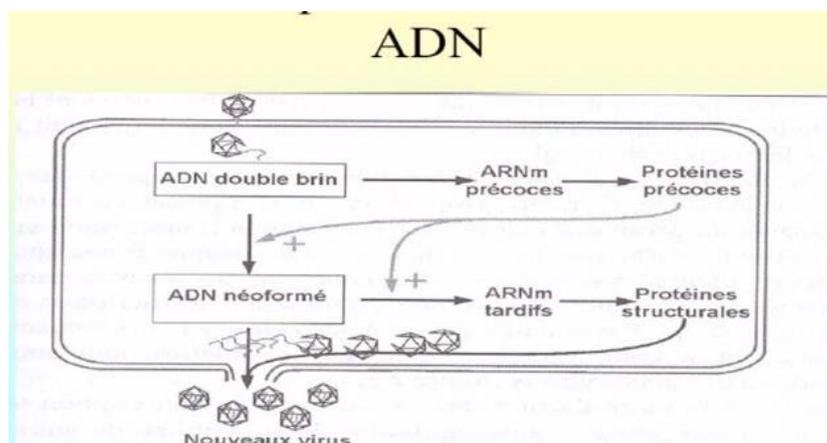
B. Les virus à ARN négatif (ARN-)

Leur génome doit d'abord être transcrit en ARNm par une ARN polymérase virale (associée au génome viral). Dans ce cas, les virus à ARN- sont donc obligés de transporter quelques copies de la polymérase virale dans leur virion pour pouvoir initier leur cycle de réplication dans la cellule hôte. La traduction des ARNm est assurée par les ribosomes cellulaires. Pour la transcription, la polymérase virale forme, à partir du génome à ARN-, des **ARNm sub-génomiques** correspondant à chaque "gène". Ces ARNm sont alors pris en charge par les ribosomes cellulaires pour être traduits. Pour la réplication, la même polymérase synthétise **un antigénome** (copie complémentaire de la totalité du génome) qui sert ensuite de matrice pour la production de nouveaux génomes à ARN-.



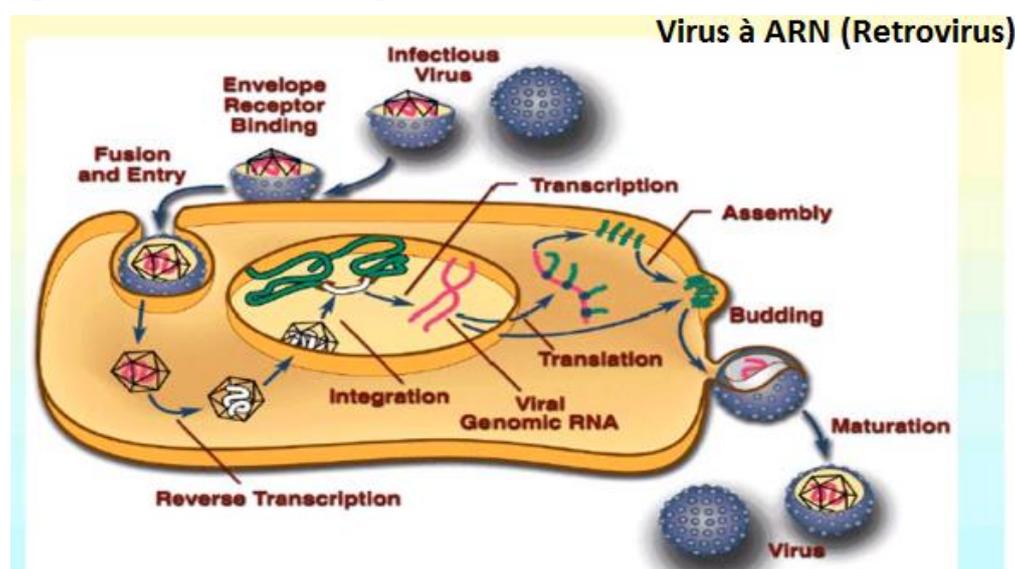


- Pour les virus à ADN, Il faut nécessairement une transcription de l'ADN viral en ARN messager pour être traduit en protéines virales. L'ADN viral sert d'autre part de matrice pour la synthèse de nouvelles copies d'ADN. Il y a une première transcription par les ARN polymérase de la cellule hôte qui conduit à la synthèse de **protéines précoces** nécessaire à la réplication du génome viral. Le génome est répliqué. Une deuxième transcription s'effectue à partir des répliquats donnant des **protéines tardives** (protéines capsid, enveloppe et enzymes emportées par le virion). La réplication des virus à ADN (à l'exception de celui des Poxvirus) est en général **intra-nucléaire**



- Pour les rétrovirus, HTLV et HIV, il y a également une transcription mais particulière : transcription du génome à ARN en une copie d'ADN qui sera intégrée dans l'ADN cellulaire. Cette transcription est effectuée par une transcriptase virale dite inverse (TI) car elle catalyse

l'opération inverse de la transcription cellulaire normale d'ADN en ARN (en anglais, reverse transcriptase [RT]). Les ARN messagers des rétrovirus sont ensuite transcrits à partir de la copie d'ADN intégrée, comme pour les gènes cellulaires.



Synthèse des enzymes et protéines codées par le virus

La synthèse des composants viraux par la cellule exige généralement un réajustement de la machinerie cellulaire. Ainsi, la cellule normale est incapable de répliquer l'ARN des poliovirus, ce qui consiste à copier de l'ARN sur une matrice d'ARN. Cela nécessite une enzyme appelée réplicase, qui est une ARN polymérase ARN-dépendante. Dans la cellule normale, une telle enzyme n'existe pas : les ARN cellulaires sont synthétisés par des ARN polymérases ADN-dépendantes, utilisant une matrice d'ADN qui est le génome cellulaire. Pour se multiplier dans une cellule, un poliovirus et d'une façon générale tous les virus à ARN, doivent faire fabriquer par la cellule infectée cette enzyme nouvelle, la réplicase, La TI des rétrovirus est également une enzyme viroinduite.

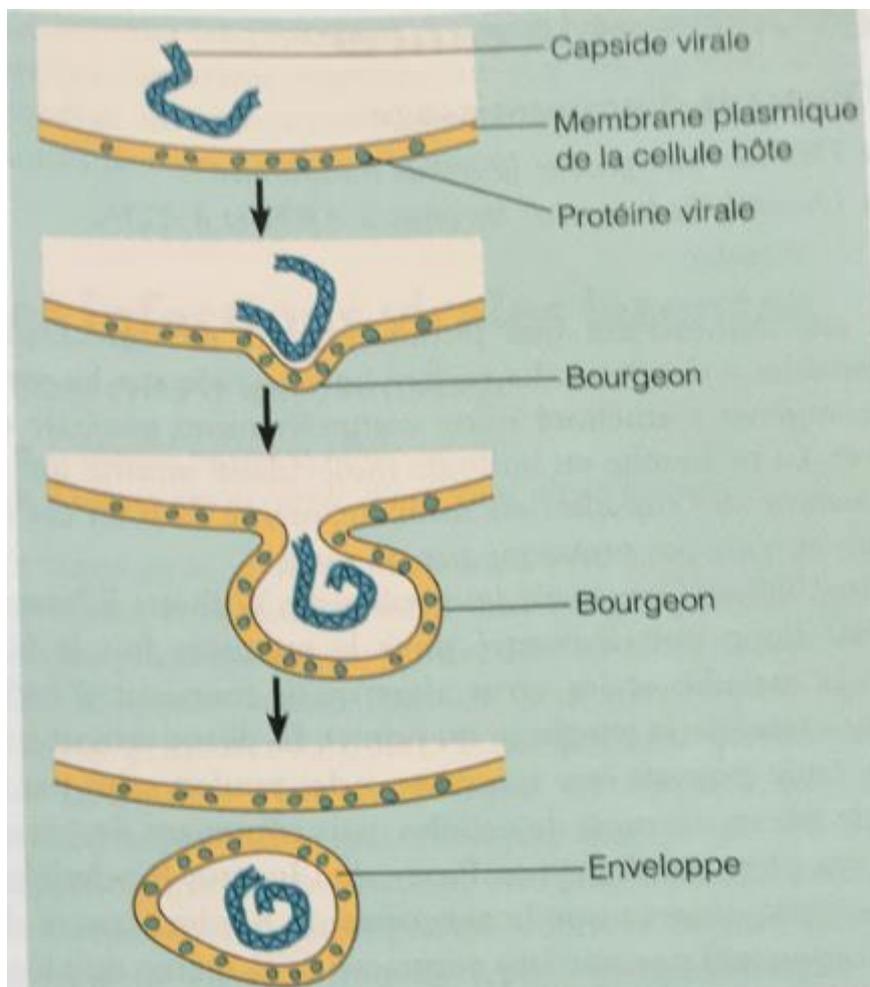
Certains gènes viraux codent des protéines transactivatrices. Tel est le cas de la protéine TAT du HIV qui active d'un facteur 50 la transcription des messagers viraux à partir de l'ADN proviral intégré dans la cellule. La synthèse des protéines virales passe, pour certains virus, par la synthèse d'un précurseur unique, polypeptide géant secondairement clivé par des protéases pour obtenir les différentes protéines virales. Certaines de ces protéases (exemples du HIV et du virus de l'hépatite C) sont des enzymes virales qui vont s'autocliner à partir d'un précurseur protéique.

Assemblage

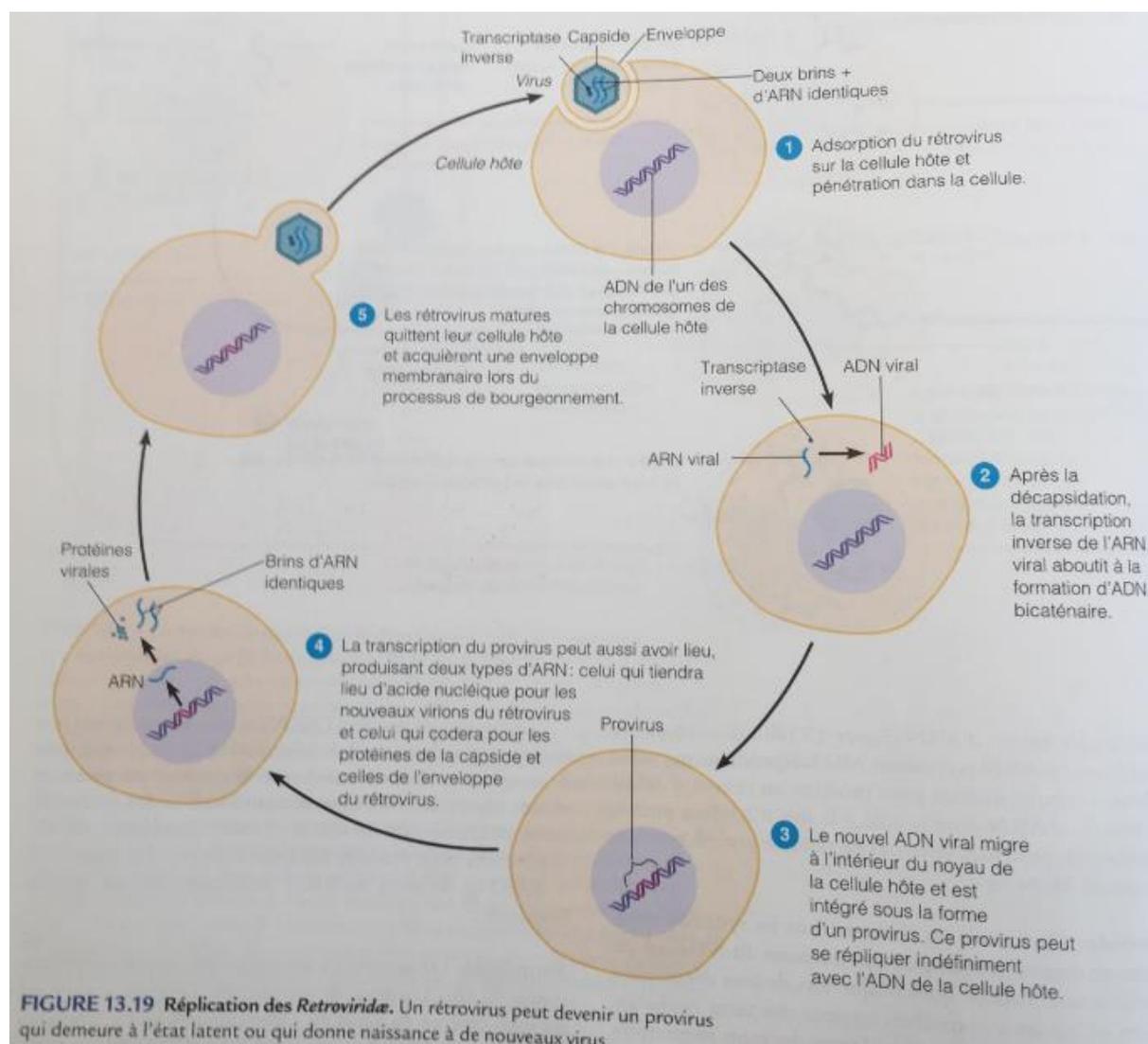
Les nouveaux génomes fabriqués par la cellule s'entourent de nouvelles protéines virales elles-aussi fabriquées par la cellule. Cet emballage est l'encapsidation (l'inverse de la décapsidation) des génomes qui aboutit à la formation de nouvelles particules virales.

Libération

Les nouveaux virus sont libérés par la cellule par éclatement cellulaire pour les virus nus, par bourgeonnement pour les virus enveloppés. C'est lors du bourgeonnement que les virus enveloppés reçoivent leur enveloppe hérissée de spicules glycoprotéiques.



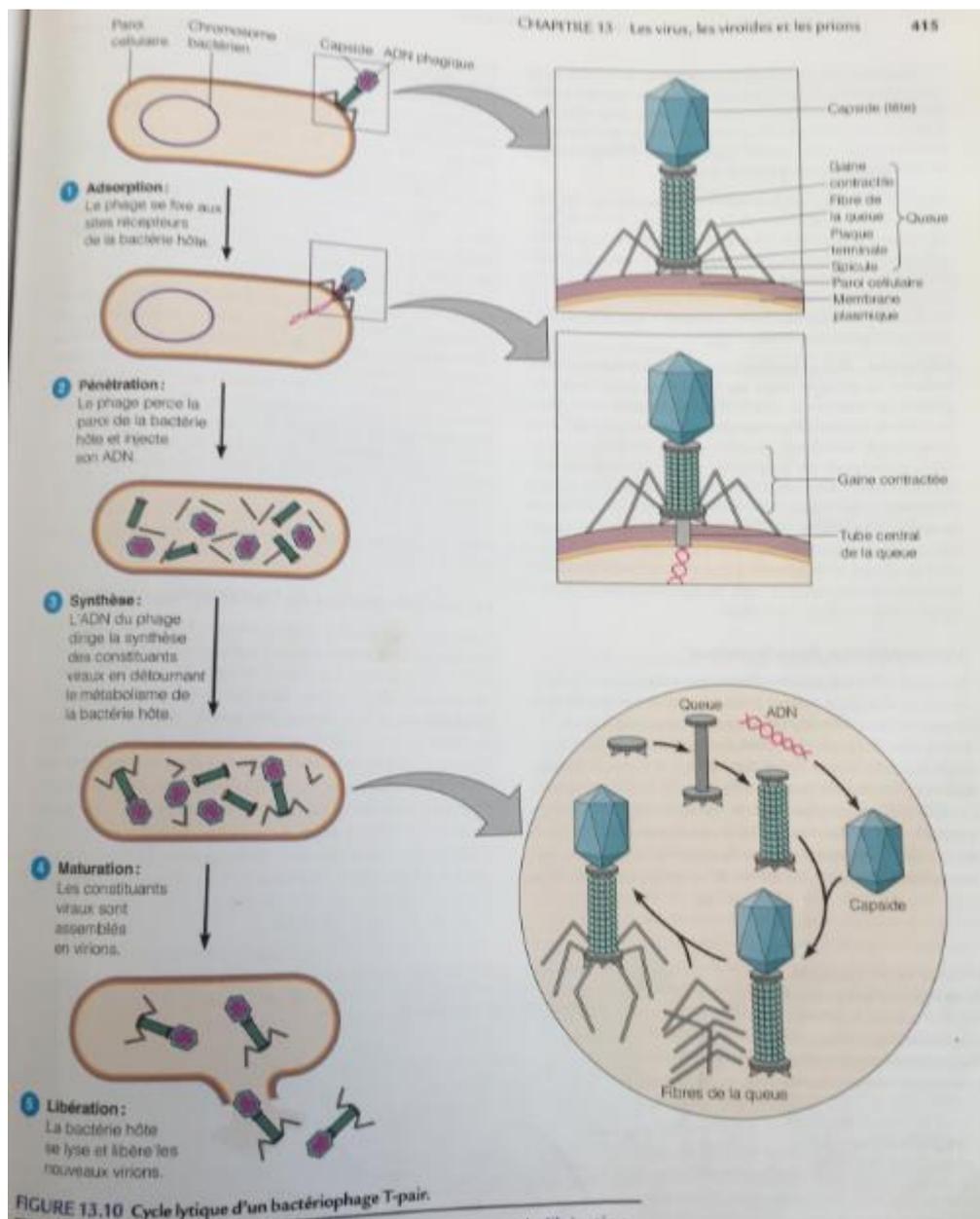
Une cellule infectée produit de l'ordre de 100 à 1000 particules virales. La multiplication d'un virus est donc très différente de la multiplication d'une bactérie ou d'une cellule eucaryote car le virus n'augmente pas de taille et ne se divise pas : il sort sous forme complète de la cellule et ne se modifie plus avant d'infecter une autre cellule.



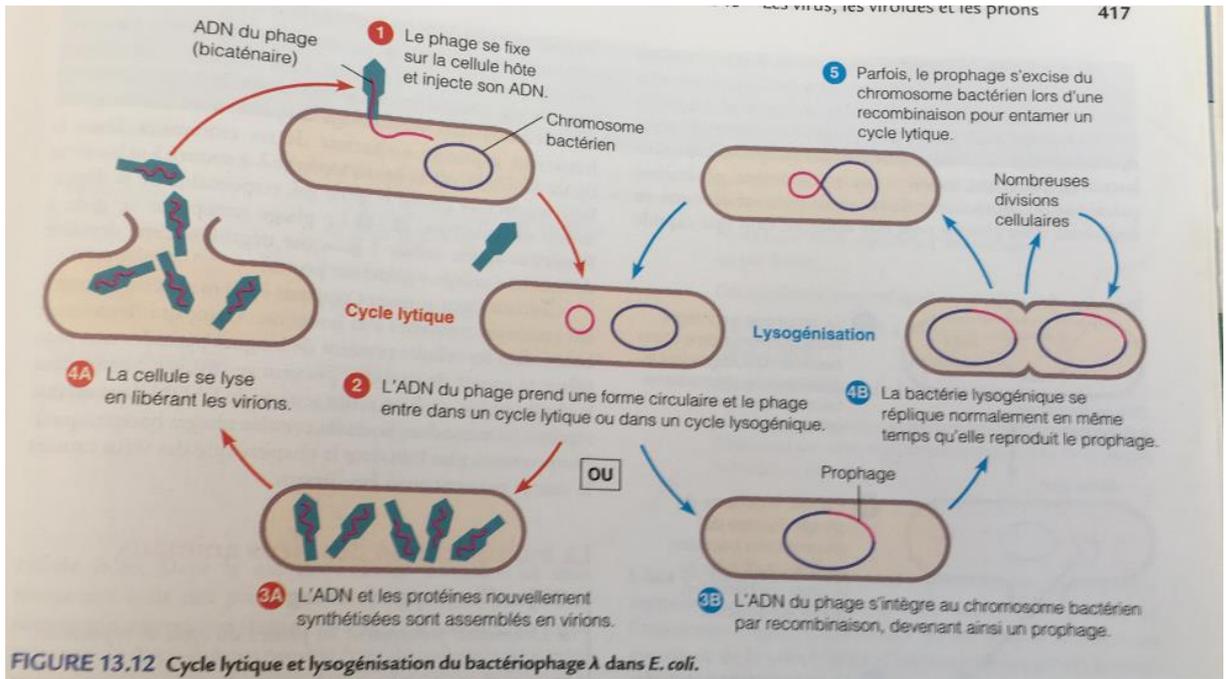
Cas particulier des bactériophages

On distingue deux cas :

- **Cas des phages virulents** : ils se multiplient aux dépens de la bactérie, ce qui conduit à la lyse bactérienne : on parle **d'infection lytique**.

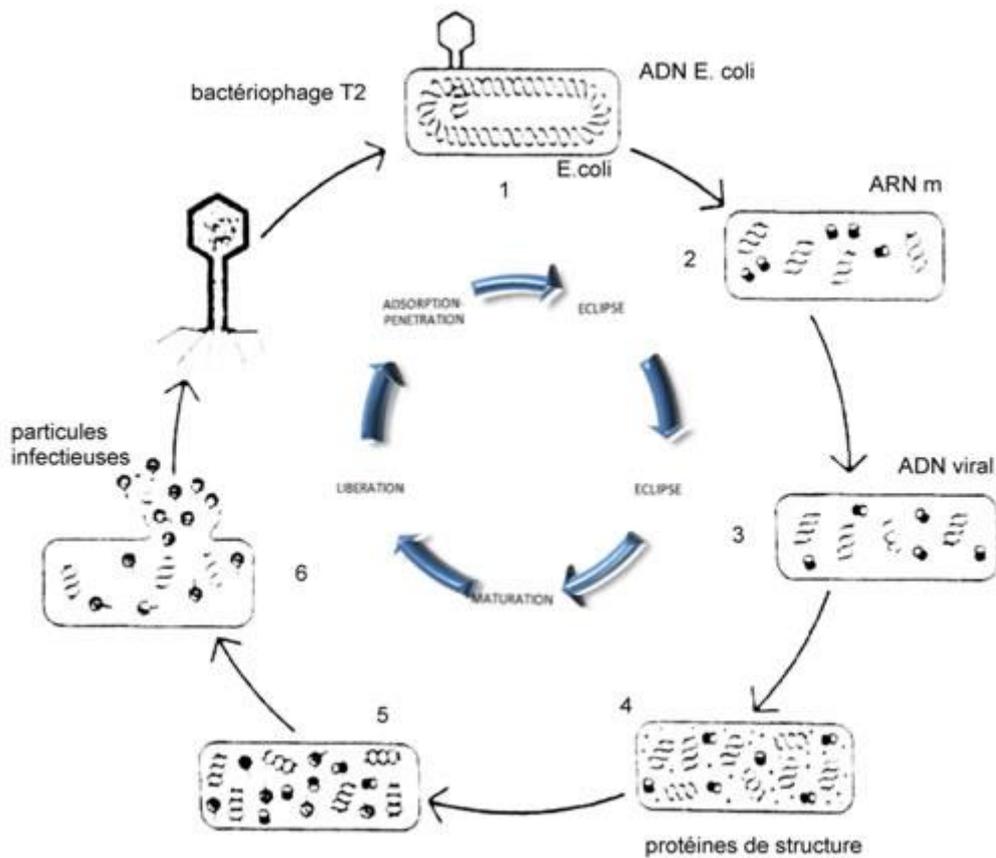


- **Cas des phages tempérés :** leur acide nucléique s'intègre au chromosome bactérien : phénomène de lysogénie.

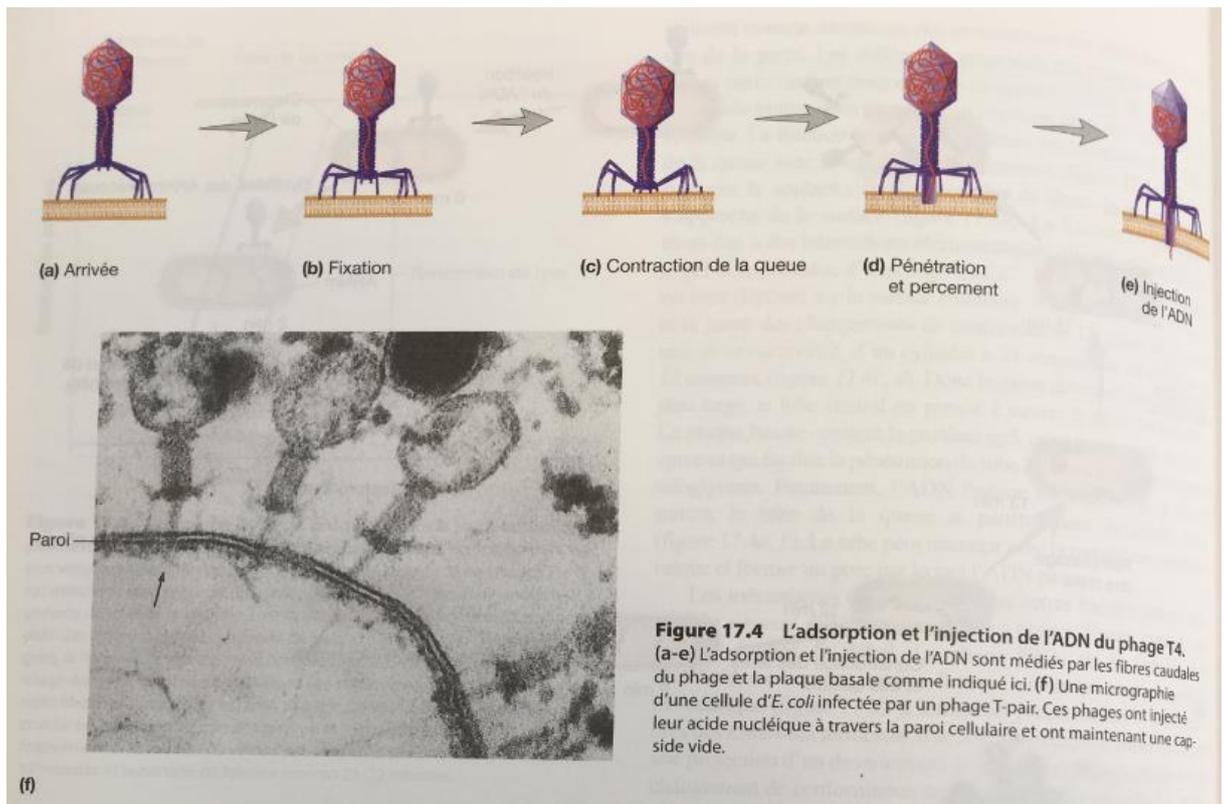


- Phages virulents et infection lytique

Exemple : cycle de multiplication du bactériophage T2 dans *E. coli*



1. Adsorption du phage sur une cellule d'*Escherichia coli* et injection d'une molécule d'ADN.



2. Production d'ARN messager phagique et synthèse d'une DNase qui détruit le chromosome bactérien.
3. Réplication de l'ADN viral.
4. Réplication de l'ADN viral (suite) et synthèse des premières protéines de structure.
5. Assemblage des protéines de structure et de l'ADN phagique.
6. Lyse bactérienne et libération de particules infectieuses.

Phase d'adsorption
et de pénétration

- Elle résulte de l'existence de structures complémentaires présentes sur la bactérie et le phage: récepteurs pariétaux bactériens et sites de reconnaissance phagiques, situés à l'extrémité de la queue (spicules).
- La fixation, réversible au début, est assurée par l'intermédiaire des fibres caudales et de la plaque terminale. Elle devient rapidement irréversible par modification des structures complémentaires.
- Puis intervient le lysozyme situé dans la queue du phage: il dépolymérise le peptidoglycane et fragilise la paroi.
- La gaine caudale se contracte (contraction déclenchée par les produits d'hydrolyse du peptidoglycane), le tube central rigide traverse la paroi fragilisée et perce la membrane: l'ADN phagique passe alors dans le cytoplasme bactérien, les enveloppes vides restant à l'extérieur.

Phase d'éclipse

- Elle dure une dizaine de minutes. Pendant cette phase, il n'y a pas de virions visibles mais il se produit d'importantes synthèses phagiques.
- La croissance bactérienne est stoppée et le chromosome bactérien est détruit par une DNase. Il y a arrêt de toutes les synthèses bactériennes mais les structures cellulaires bactériennes restent intactes.
- Les **ribosomes bactériens** servent alors à la synthèse d'enzymes nécessaires à la **réplication de l'ADN viral**. Ils permettent également la synthèse des **protéines de structure de la tête et de la queue du phage**.
- Les constituants élaborés s'accumulent séparément.
- L'activité cellulaire bactérienne est réglée par une nouvelle information génétique: **celle du phage**.

Phase de
maturation :
assemblage

- L'ADN se condense et s'entoure d'éléments constituant la capsidie puis il y a association de la queue construite séparément. Dès que l'ADN est encapsidé, il ne se réplique plus.

Phase de libération

- Une **endolysine détruit la paroi bactérienne**. La bactérie éclate et libère 200 à 300 phages.

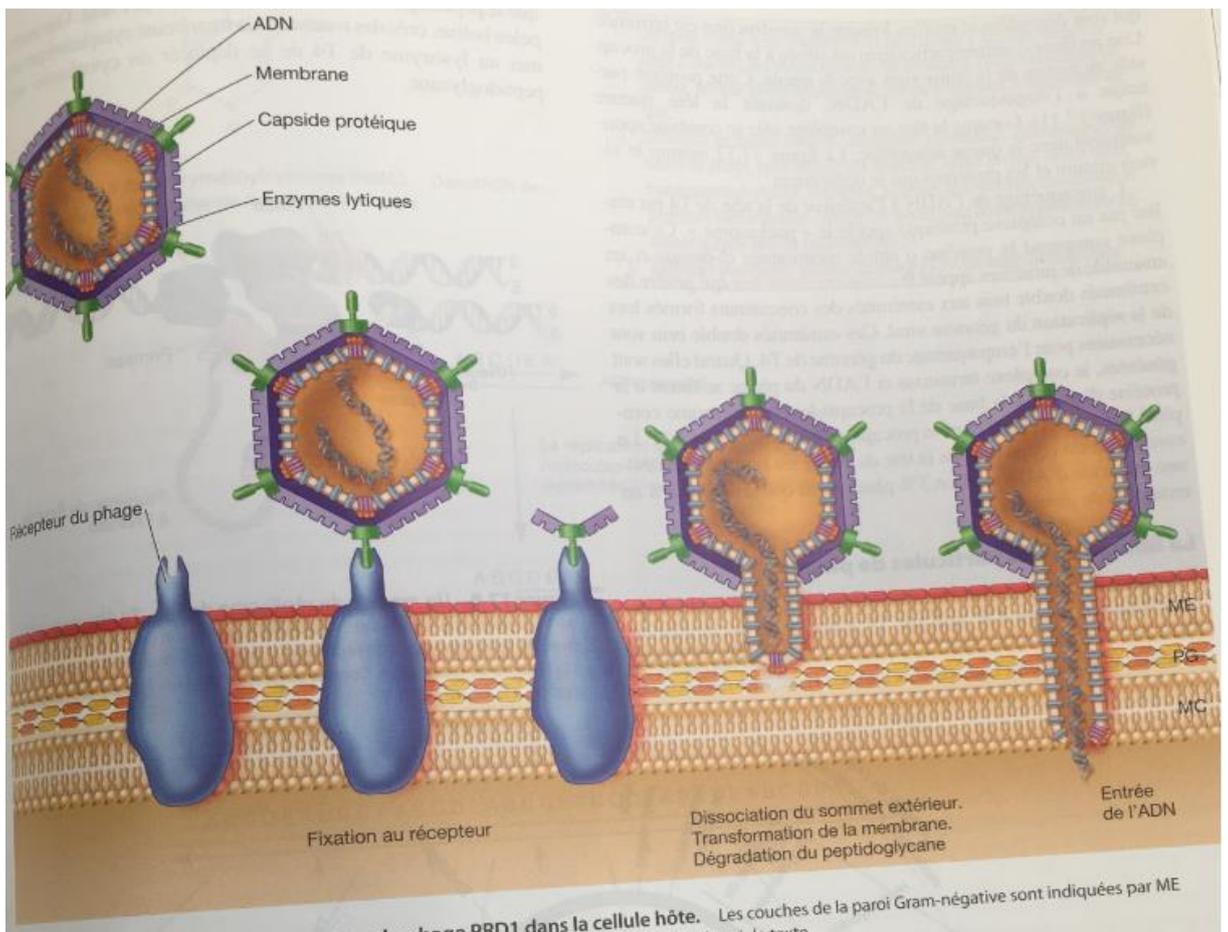
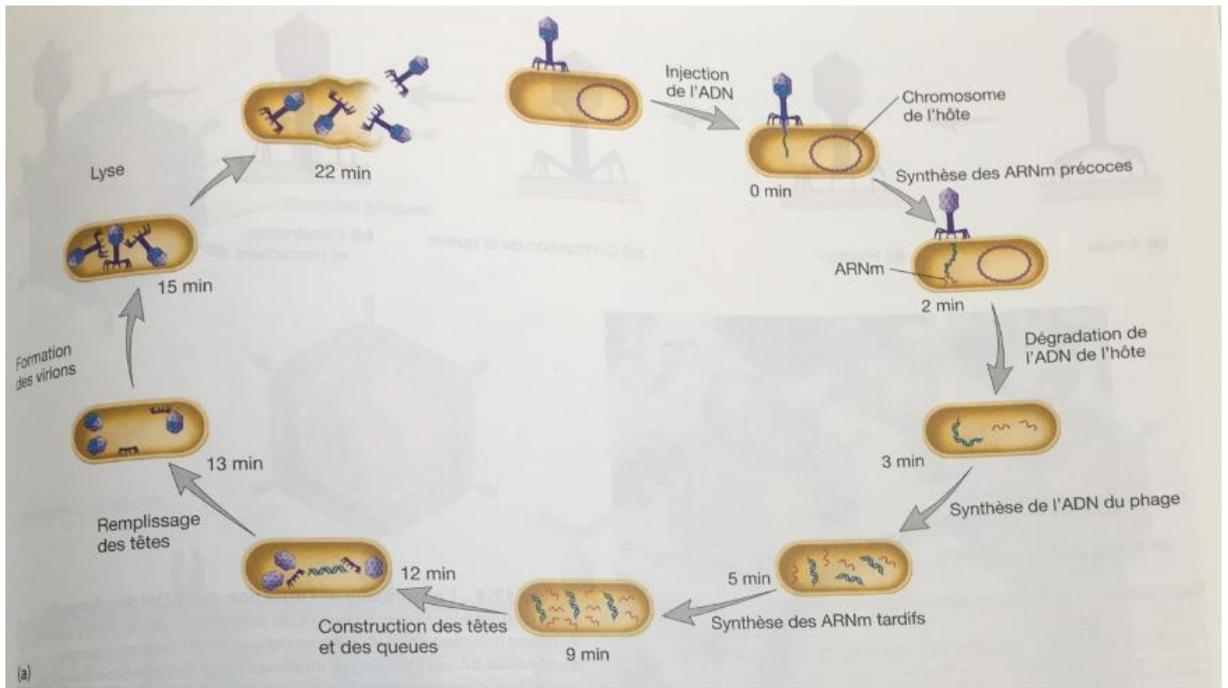


Figure 17.5 La fixation et la pénétration du phage PRD1 dans la cellule hôte. Les couches de la paroi Gram-négative sont indiquées par ME (membrane externe), PG (peptidoglycane) et MC (membrane cytoplasmique). Pour les détails voir le texte.

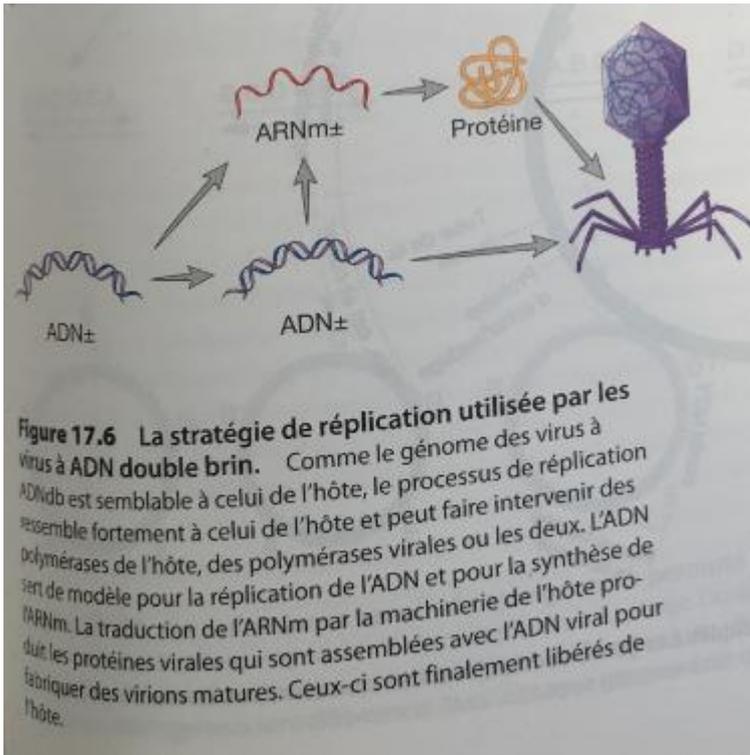


Figure 17.6 La stratégie de réplication utilisée par les virus à ADN double brin. Comme le génome des virus à ADNdb est semblable à celui de l'hôte, le processus de réplication ressemble fortement à celui de l'hôte et peut faire intervenir des polymérase de l'hôte, des polymérase virales ou les deux. L'ADN sert de modèle pour la réplication de l'ADN et pour la synthèse de l'ARNm. La traduction de l'ARNm par la machinerie de l'hôte produit les protéines virales qui sont assemblées avec l'ADN viral pour fabriquer des virions matures. Ceux-ci sont finalement libérés de l'hôte.

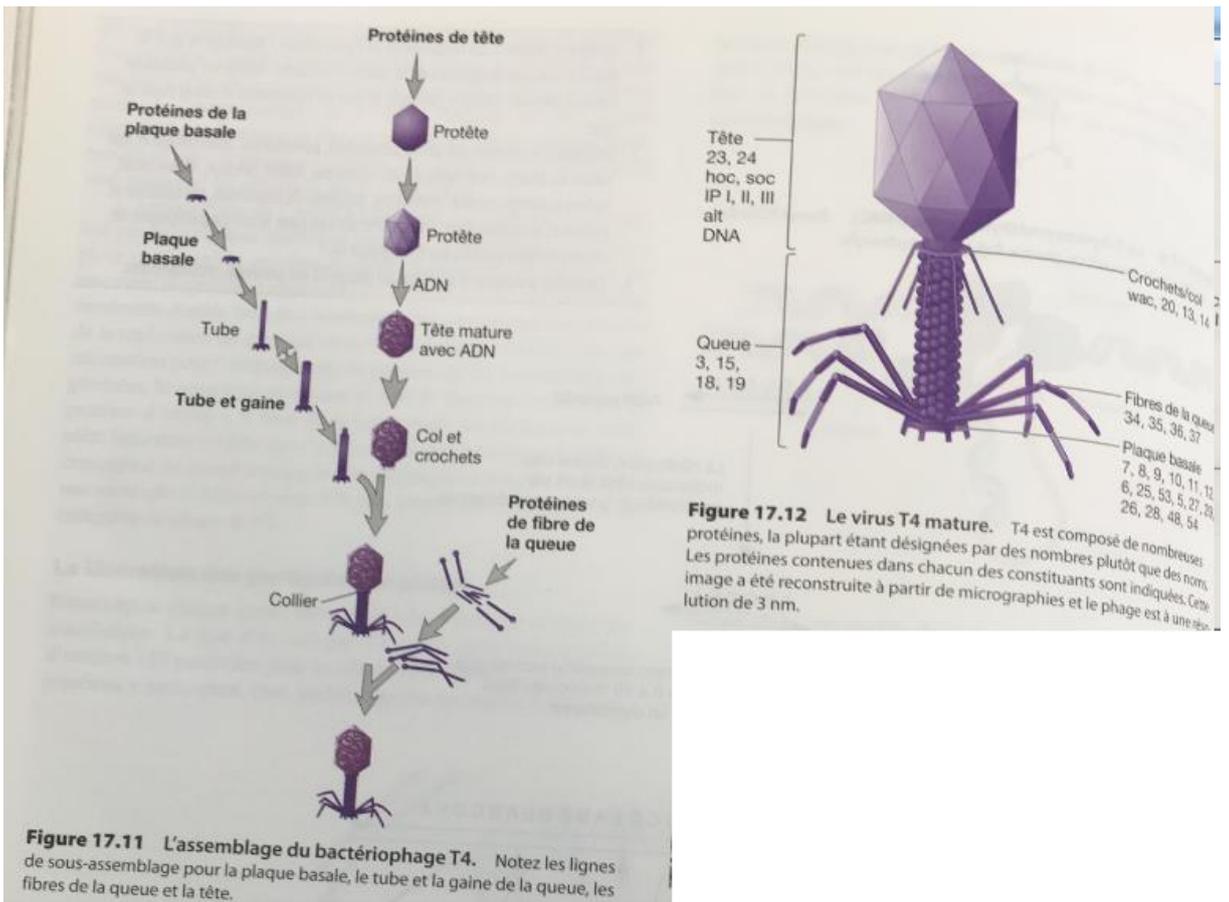
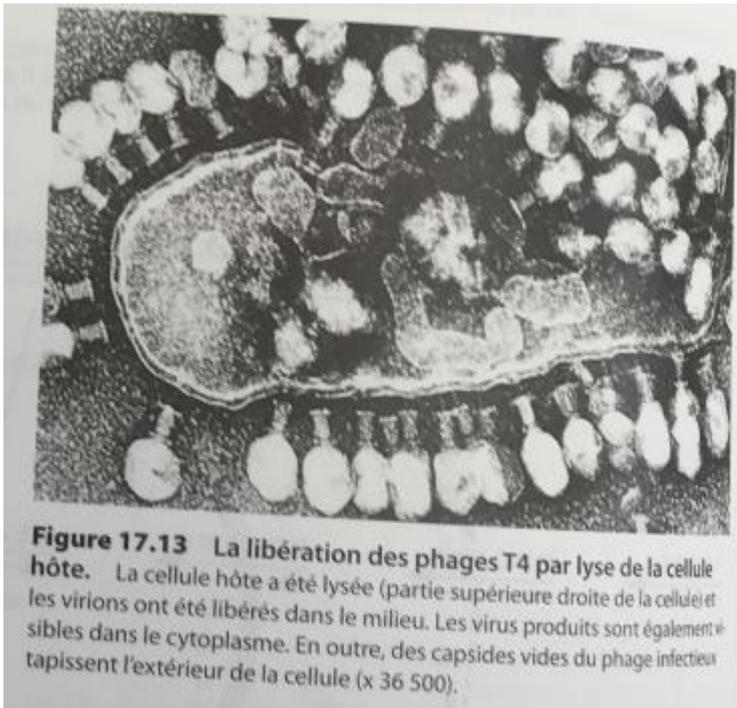


Figure 17.11 L'assemblage du bactériophage T4. Notez les lignes de sous-assemblage pour la plaque basale, le tube et la gaine de la queue, les fibres de la queue et la tête.



- **Phages tempérés et lysogénie**

- Lorsque les phages tempérés infectent une bactérie, ils peuvent :
- Soit entraîner un cycle complet de multiplication, avec **lyse des bactéries**

Soit intégrer leur ADN dans le chromosome bactérien : la bactérie ne meurt pas et **elle réplique le génome phagique en même temps que son propre génome : elle est dite lysogène.**

L'ADN phagique intégré au chromosome bactérien est appelé **prophage**.

Principles of Molecular Virology. Third Edition, Alan J. Cann, Academic Press