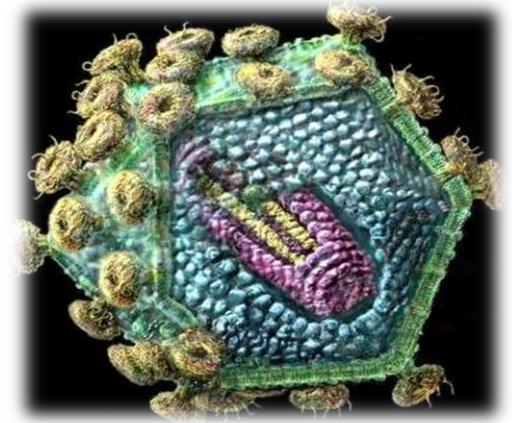
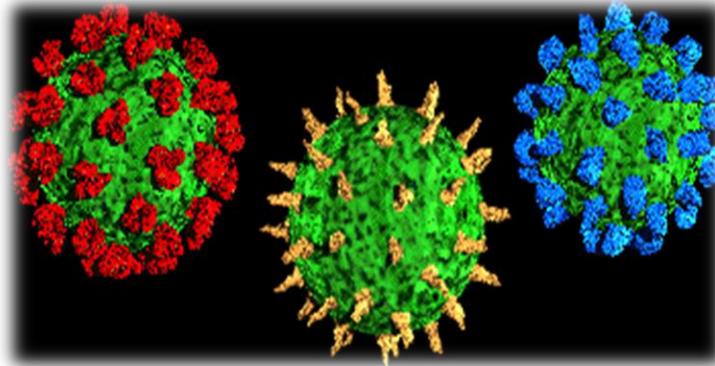
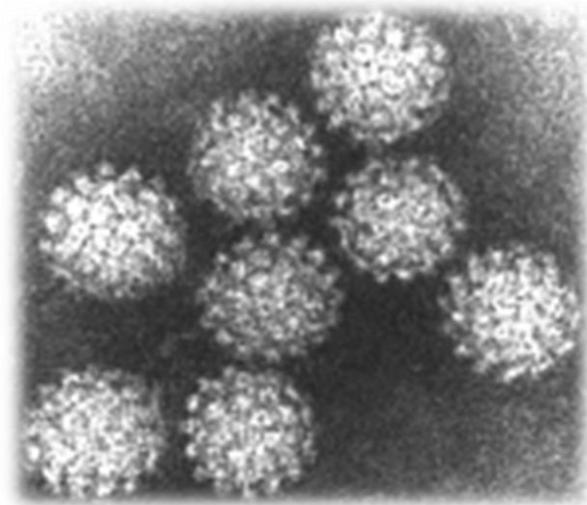
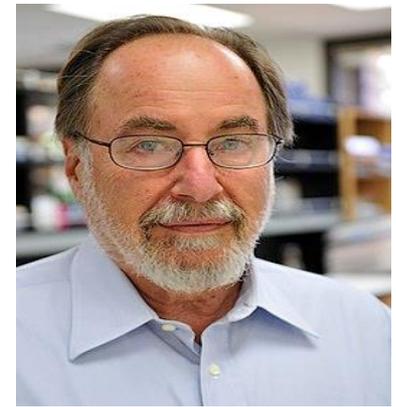


Virologie 3: Stratégie de réplication



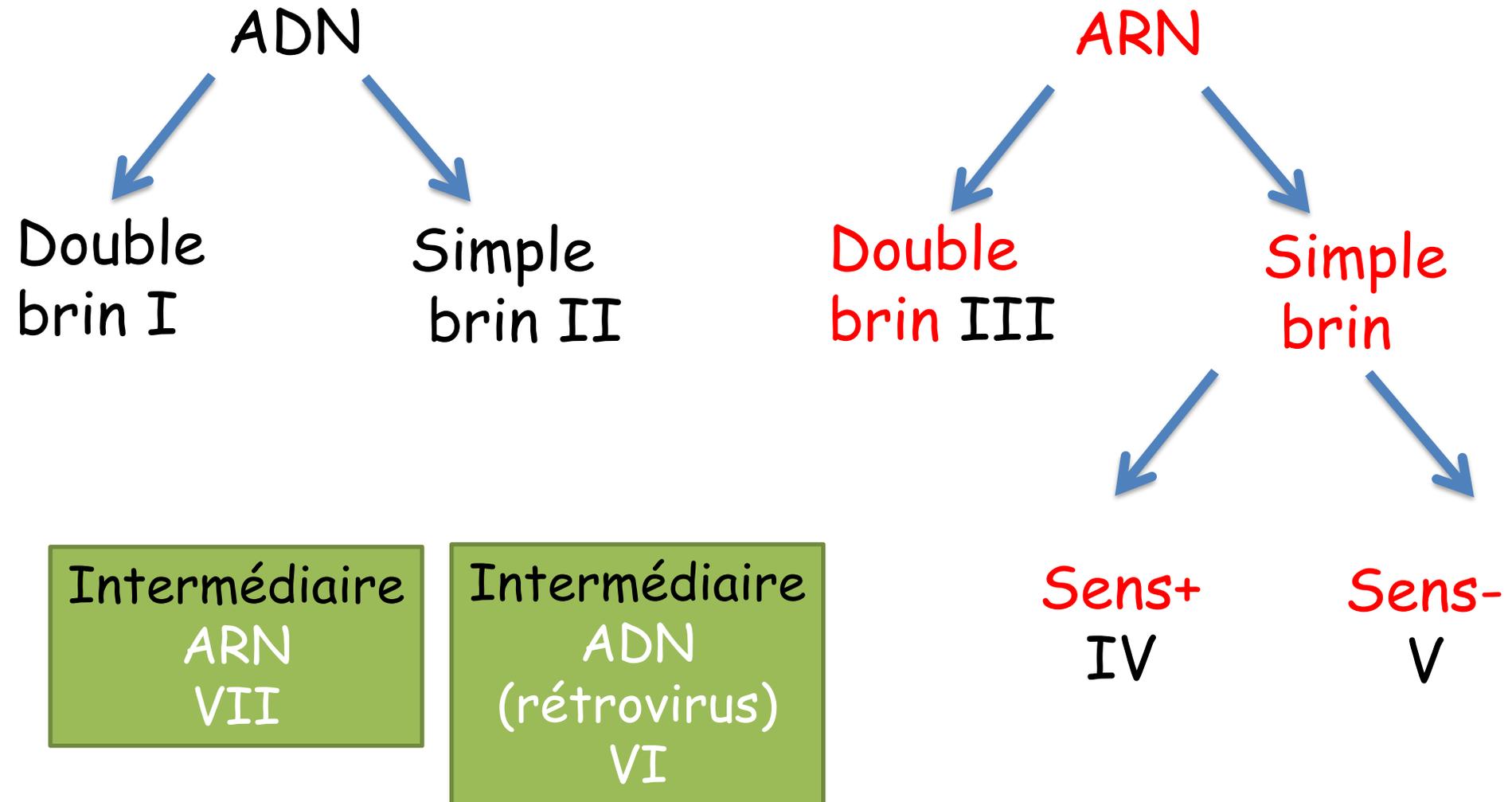
Classification de Baltimore



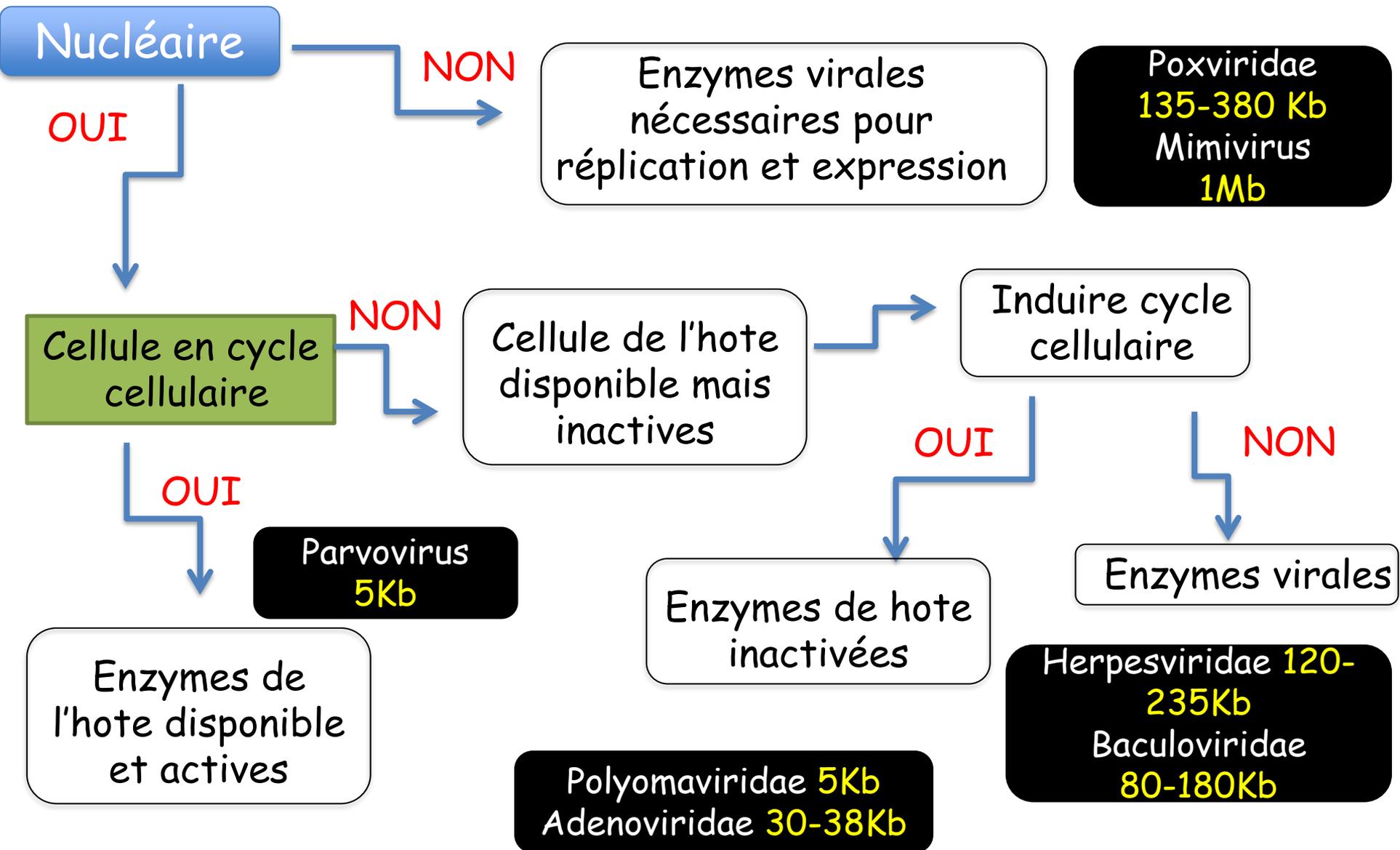
Un système de classification a été élaboré dans les années 1970 par David Baltimore (prix Nobel). Le système de classification de Baltimore catégorise les virus en fonction du type du génome, l'acide nucléique ainsi que la stratégie de réplication du virus. Le système scinde également le génome à ARN simple brin en ceux positifs (+) et négatifs (-). Le brin positif est capable d'être immédiatement traduit en protéines ; équivalent d'un ARN messenger (ARNm) de la cellule. L'ARN - doit d'abord être transcrit en ARN à brin positif. Baltimore a pris également en compte dans sa classification les virus capables de synthétiser de l'ADN à partir d'un modèle d'ARN. Ensemble sont classés en sept familles :

Classification de Baltimore

Génome



Réplication de l'ADN-arbre décisionnel



1. Expression des gènes et réplication du génome chez les virus à ADN double brin

Propriétés des virus ADN

-Les virus à ADN peuvent être divisés en deux classes : les virus à ADN simple brin et les virus à ADN double brin. Parmi les virus animaux, les parvovirus sont la seule famille de virus dont le génome est à ADN simple brin.

- Les virus à ADN double brin peuvent être subdivisés en trois groupes :

(1) ceux qui ont un génome à ADN de petite taille (10 kb), comme les polyomavirus et les papillomavirus ;

(2) ceux qui ont un génome à ADN de taille moyenne (environ 35 kb), comme les adénovirus

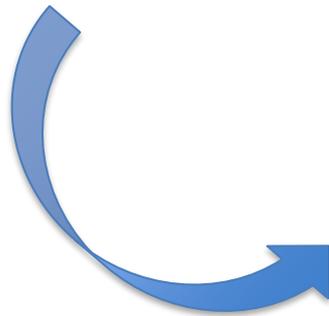
(3) ceux qui ont un génome à ADN de grande taille (environ 150 -250 kb),

1. Expression des gènes et réplication du génome chez les virus à ADN double brin

Les virus à ADN présente une caractéristique commune :

L'expression des gènes en deux phases, **précoce et tardive**.

La transcription précoce intervient avant la synthèse de l'ADN pour fournir les produits protéiques nécessaires à la réplication de l'ADN. On les appelle généralement "gènes précoces".



Après la réplication de l'ADN, c'est au tour de la synthèse des protéines structurales nécessaires pour l'encapsidation de l'ADN et forment des virions. On les appelle généralement "gènes tardifs".

Polyomavirus



Le terme Polyomavirus,

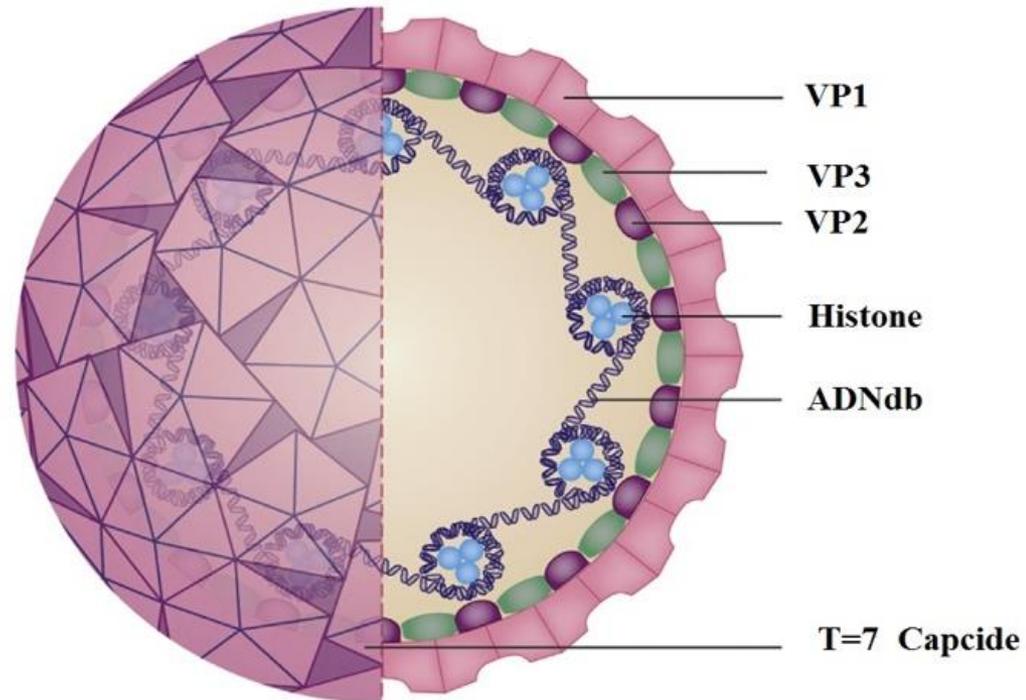
poly (plusieurs)

oma (tumeur),

Le virus simien 40 (SV40), maintenant appelé Macaca mulatta polyomavirus 1) a été découvert comme un contaminant des cultures cellulaires utilisées afin de fabriquer les vaccins humains.

Structure du virion

- Petits virus nus à
- Capside icosaédrique avec un diamètre d'environ 45 nm.
- La capside est constituée de trois protéines de structure, VP1, VP2 et VP3, dont le VP1 est majoritaire (360 protéines majeures disposées sur 72 pentamères)

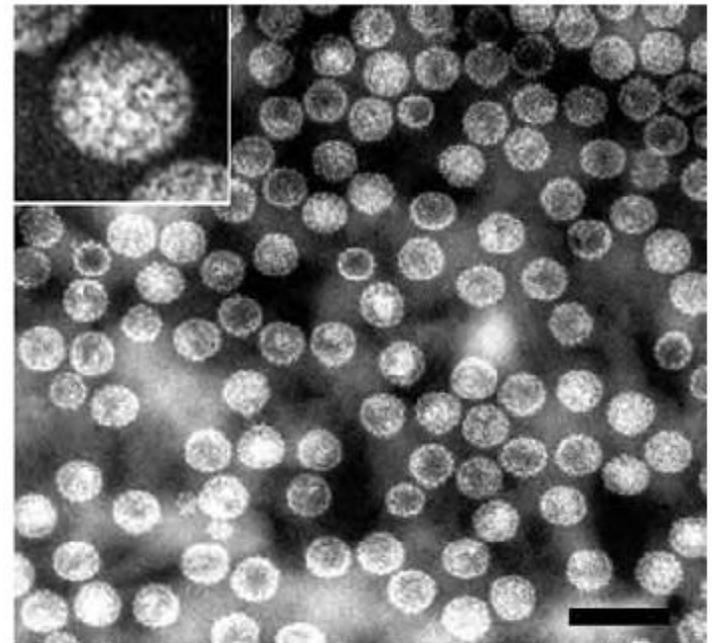
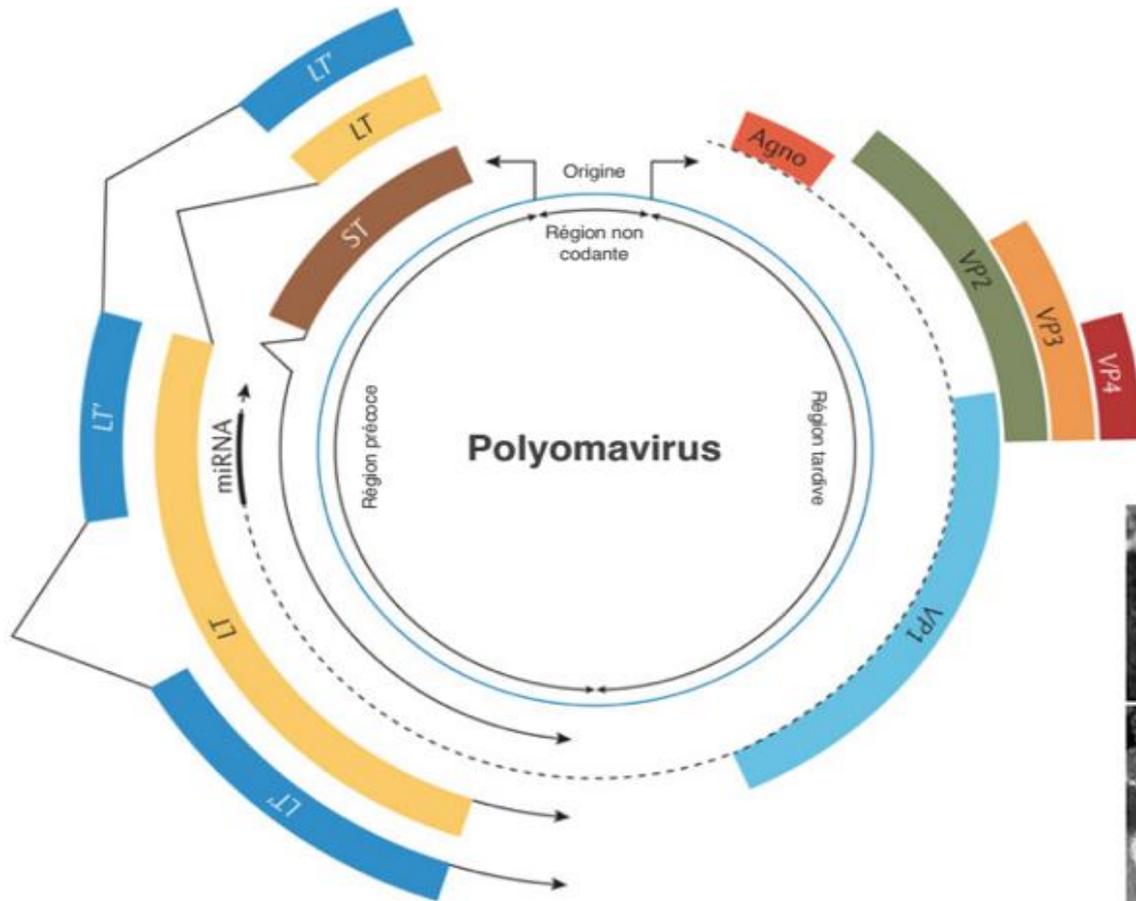


Organisation génomique des polyomavirus

Les polyomavirus sont:

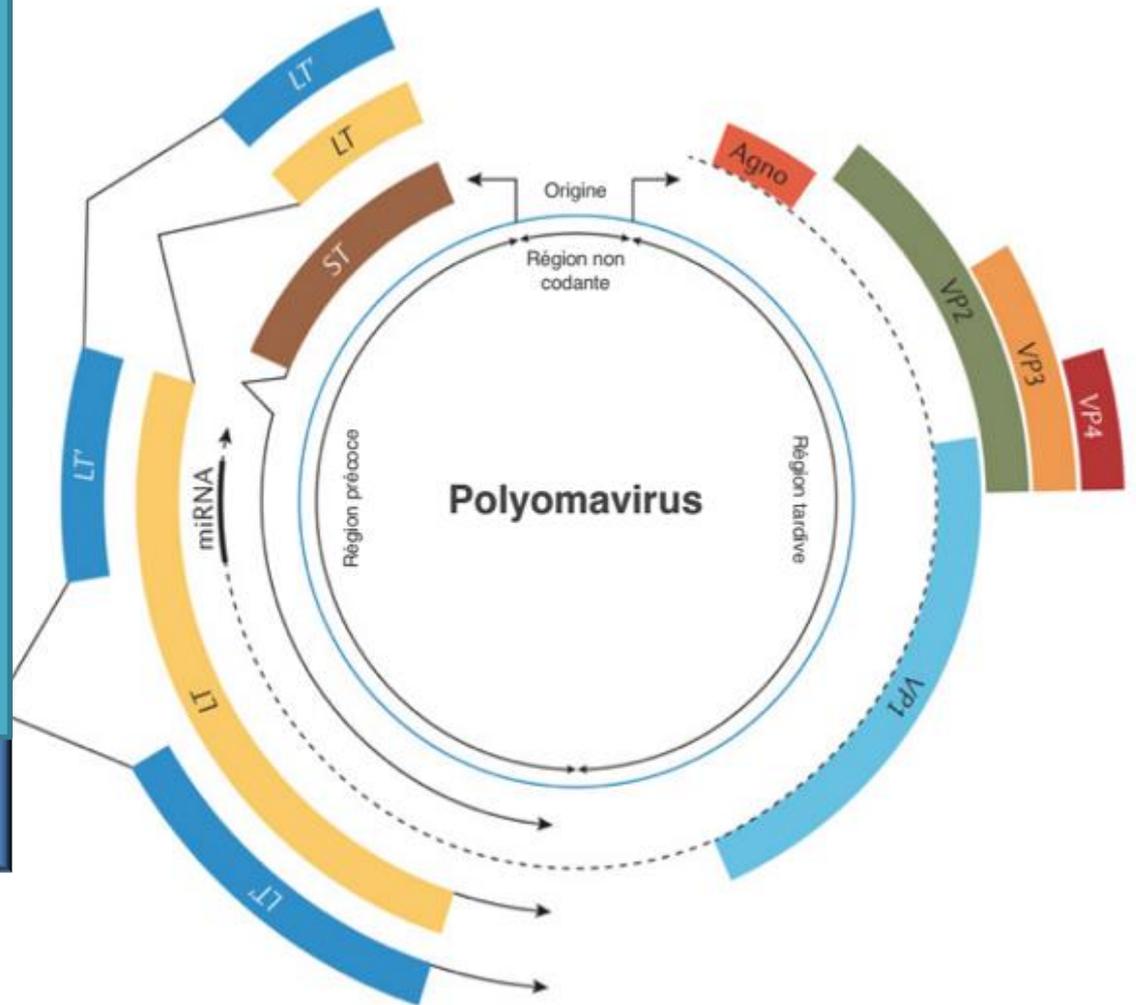
- Petit virus à ADN (environ 5200 bp),
 - Double brin et circulaires, les génomes des polyomavirus sont souvent appelés "minichromosomes" en raison de leur structure similaire avec les chromosomes eucaryotes. Ils sont associés à des histones cellulaires (H2A, H2B, H3 et H4).
- Le génome de polyomavirus est divisé en trois régions fonctionnelles, une région régulatrice non codante (NCCR, non coding control region), une région codante précoce et une région codante tardive.

Organisation génomique des polyomavirus



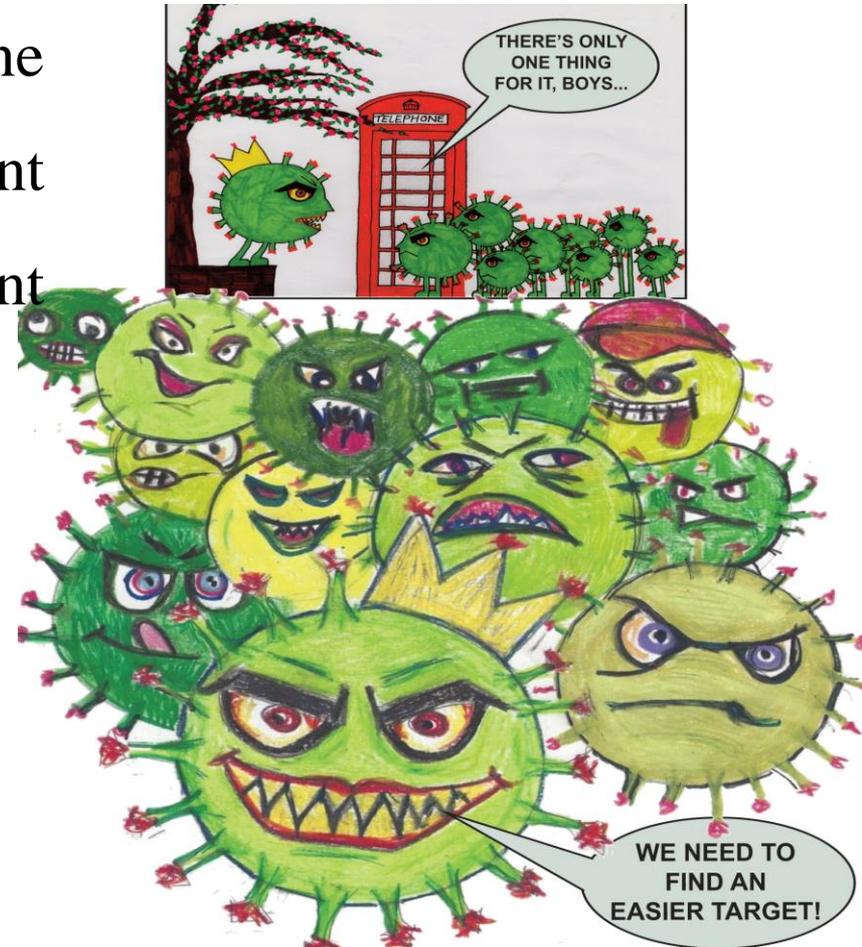
3. Région tardive la région tardive (late region) code les protéines structurales de la capside : VP1 la protéine majeure et VP2/3/4 les protéines mineures. Chez certains polyomavirus tels que le BKPyV et le JCPyV cette région code également une agnoprotéine qui pourrait être impliquée dans la maturation des virions. Plusieurs polyomavirus codent dans la région tardive des micro ARNs (miARN) qui réguleraient l'expression des gènes précoces durant la phase tardive de l'infection.

de protéines cellulaires telle que l'ADN polymérase.



Cycle de réplication

Les polyomavirus codent pour des protéines (antigènes T) qui stimulent la division cellulaire, afin de permettre la réplication du génome viral. Lors d'une infection productive, des virions sont formés et l'infection est souvent cytopathique.



2. La plupart des polyomavirus pénètrent dans les cellules via la voie **d'endocytose cavéole-dépendante**. Les particules virales sont internalisées dans l'endosome tapissé avec la caveoline

3. L'entrée nucléaire serait rendue possible par la présence d'un **NLS signal de localisation nucléaire** sur les protéines de capsid qui jouent un rôle dans la migration du génome vers le noyau.

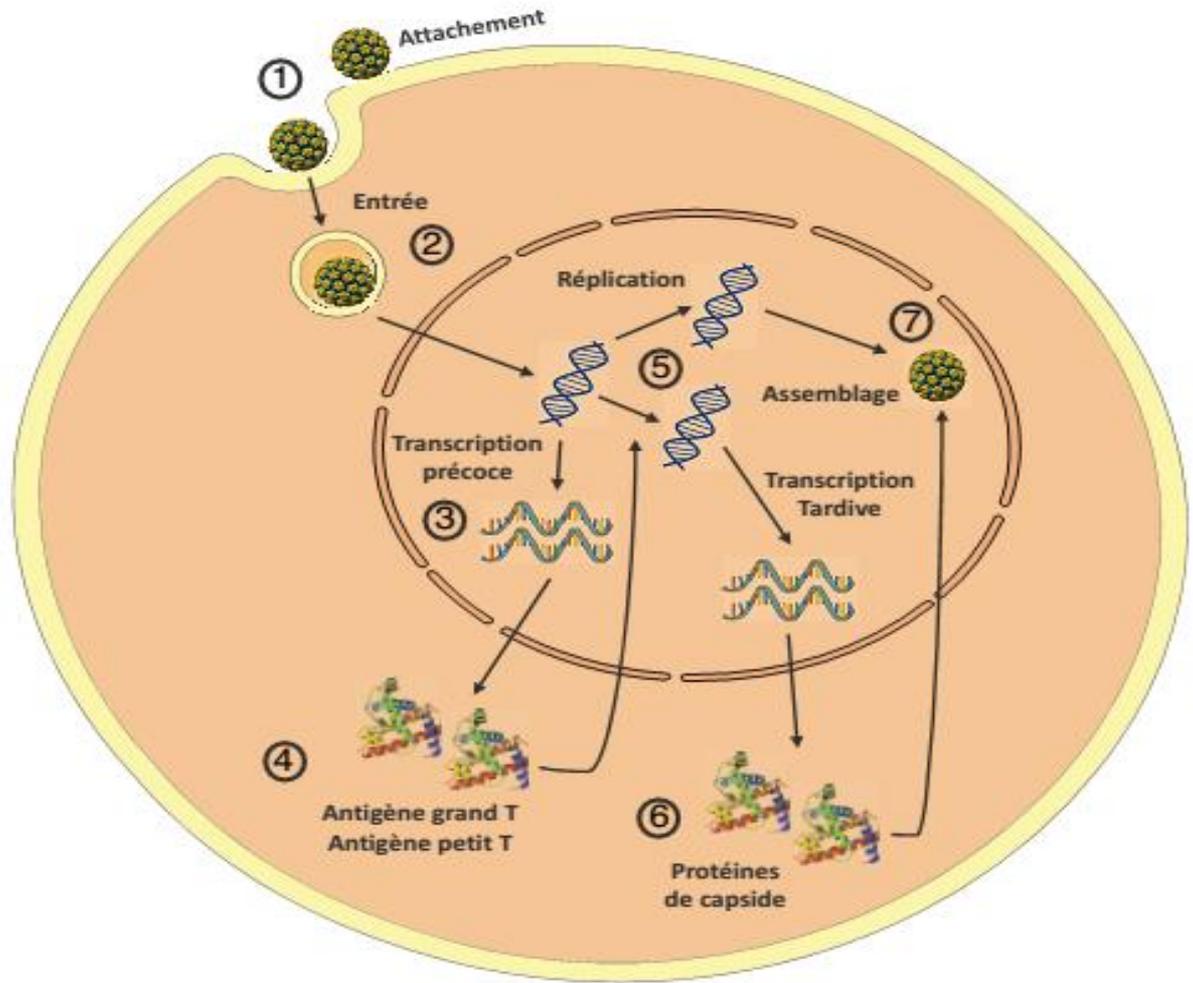
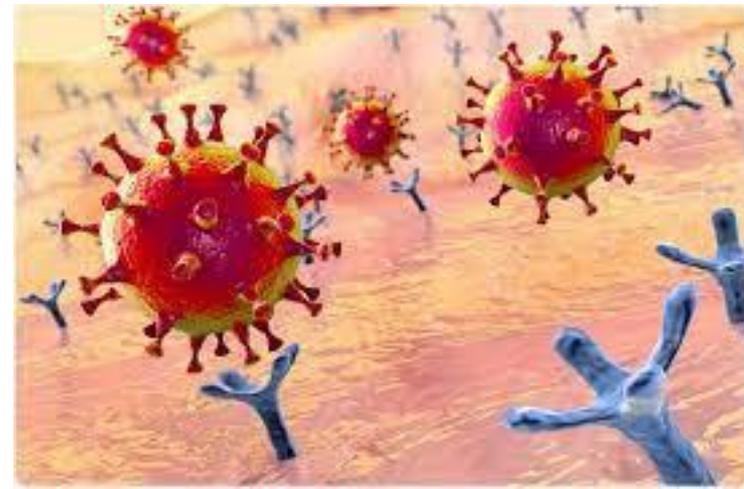
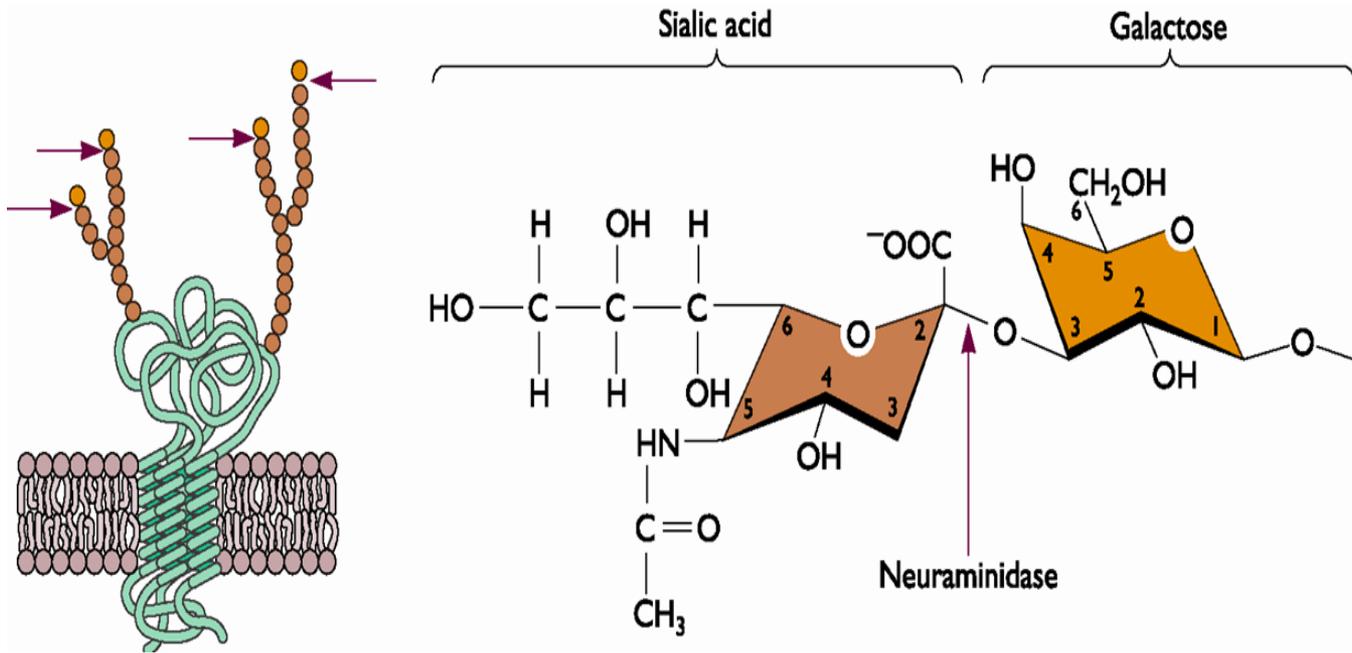
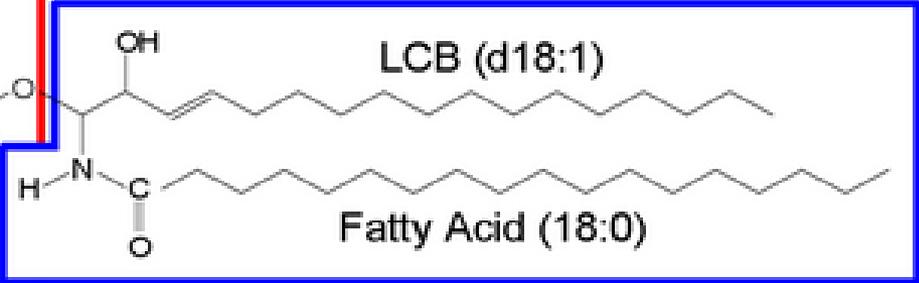
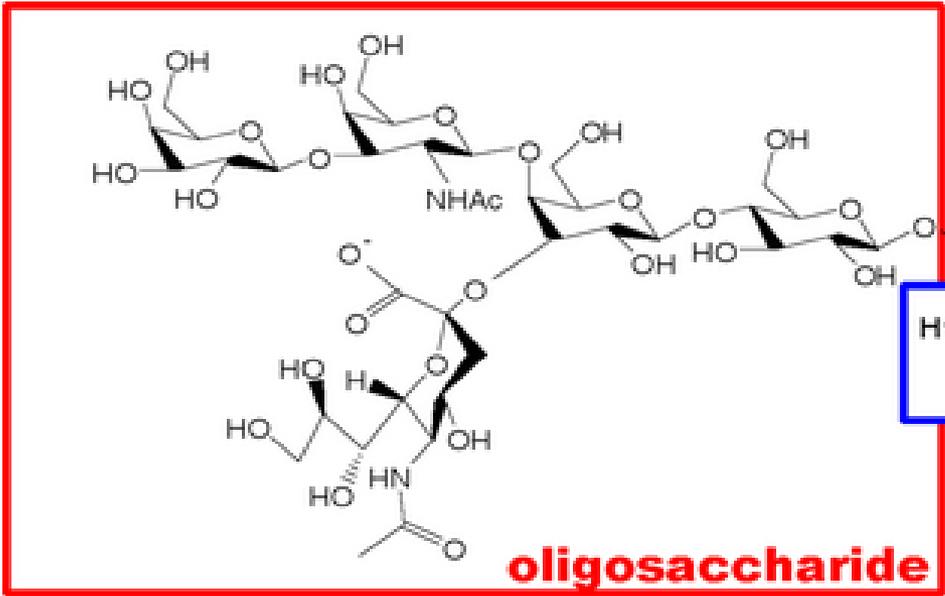


Figure . Cycle viral des polyomavirus. 1- le virus s'attache au récepteur cellulaire et entre dans la cellule par endocytose. 2- la vésicule d'endocytose est transportée dans la cellule par le cytosquelette. 3- le génome viral, une fois dans le noyau, débute la transcription des gènes codant les protéines précoces. 4- les antigènes vont alors être traduits et retourner dans le noyau pour initier la réplication et l'expression des protéines tardives. 5- l'antigène LT va activer la phase tardive et initier la réplication du génome viral. 6- les protéines de capsid, une fois traduites, retournent dans le noyau. 7- les protéines tardives néosynthétisées s'assemblent pour former la particule virale et encapsider le génome viral répliqué.

Attachement et pénétration

Diverses molécules de glycolipides sont utilisées comme récepteur pour la fixation des polyomavirus. Le SV40 utilise **le ganglioside GM1 comme récepteur via les résidus d'acide sialique** (les **gangliosides** sont des glycolipides constitués d'un domaine céramide enchâssé dans la membrane plasmique et de chaînes oligosaccharidiques terminées par des acides sialiques). Du côté du virus c'est la protéine majeure de capsid **VP1** qui est impliquée dans l'attachement à la membrane plasmique





La plupart des polyomavirus pénètrent dans les cellules via la voie **d'endocytose cavéole-dépendante**. Les particules virales sont internalisées dans l'endosome tapissé avec la caveoline. Ces vésicules, transportées par des filaments d'actines gagnent ensuite le cavéosome avec lequel elles fusionnent. Les particules virales quittent le cavéosome dans de nouvelles vésicules qui sont transportées vers le RE grâce aux microtubules. A un pH faible à l'intérieur de l'endosome induit un changement de conformation de la VP2 de sorte que la l'extrémité N du VP2 se fixe à la membrane, déclenchant ainsi la fusion des deux membranes.

L'entrée nucléaire serait rendue possible par la présence d'un **NLS signal de localisation nucléaire** sur les protéines de capsid qui jouent un rôle dans la migration du génome vers le noyau.

Le cycle de vie du SV40 peut être divisé en deux phases, l'une précoce et l'autre tardive

Phase précoce :

L'expression des gènes précoce débute lorsque les facteurs de transcription et l'ARN polymérase II de la cellule hôte interagissent avec le promoteur du génome viral. Par exemple, le promoteur du SV40 contient des séquences riches en GC sur la région NCCR qui sont liés aux facteurs de transcription SP1.

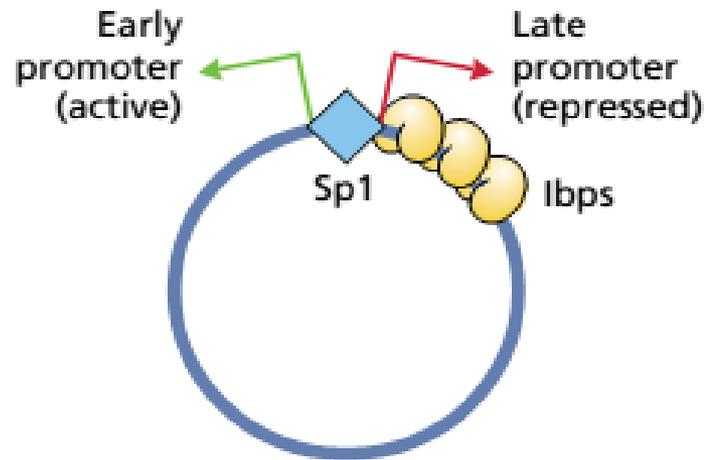
Le NCCR contient également des séquences riches en AT (boîtes TATA) qui dirigent l'ARN polymérase II vers le site d'initiation de la transcription, afin produire un transcrite unique qui va par épissage alternatif être à l'origine des différents antigènes viraux (grand T et petit T).

Phase tardive

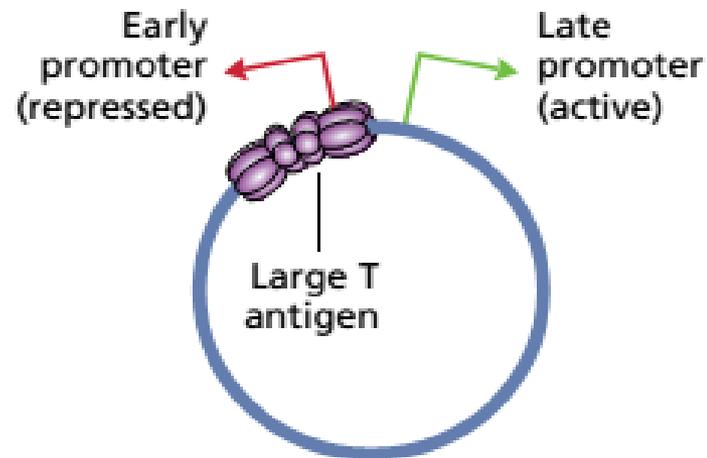
Les transcrits proviennent d'un deuxième promoteur du NCCR, la transcription est dirigée dans le sens des aiguilles d'une montre, en effet, les gènes précoces et tardifs sont transcrits dans la direction opposée, comme indiquée par les flèches.

Au fur et à mesure que grand L s'accumule dans le noyau. La liaison de l'antigène T au génome viral déclenche la suppression de la transcription des gènes précoces et initiation de la phase tardive. Cette suppression est également appelée "autorégulation", car l'antigène T régule son propre l'expression. Cette liaison active la transcription à partir du promoteur tardif, un processus également appelé "transactivation".

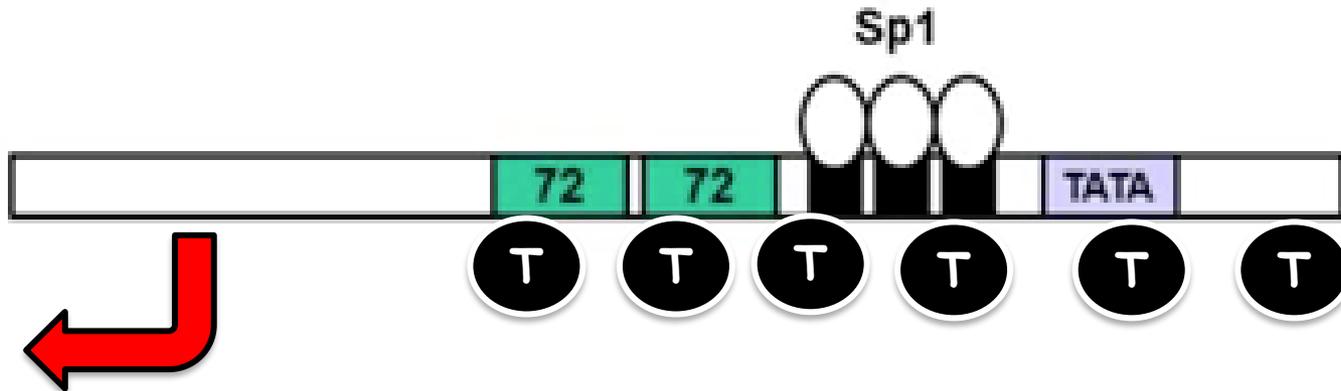
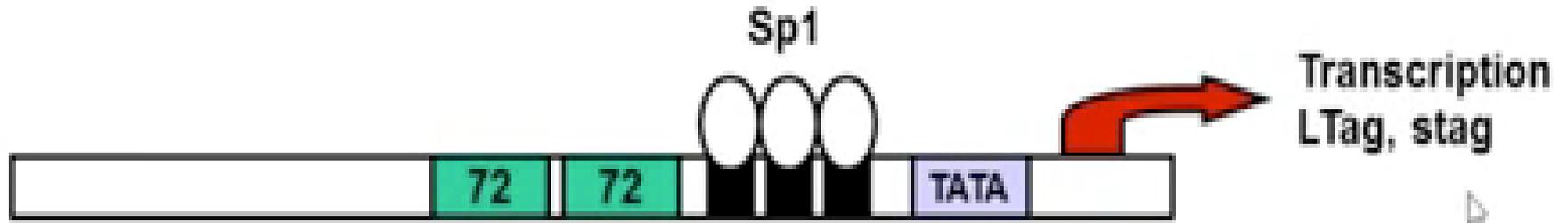
A Early gene expression



B Late gene expression



SV40 Promoteur et transcription



Transcription VP1, VP2 et VP3

Une fois traduits dans le cytoplasme les antigènes entrent dans le noyau grâce à leur NLS. Le grand T est une protéine multifonctionnelle, parmi les activités:

- 1. Fixation sur l'origine de réplication virale**
- 2. Possède une activité d'ATPase et d'hélicase et sépare les brins d'ADN**
- 3. Recrute des protéines cellulaires (la protéine A (RPA), l'ADN polymérase/primase, et topoisomérases I et II).**
- 4. Induit les cellules quiescentes à entrer en phase S.**
- 5. Empêche les réponses apoptotiques de la cellule hôte (en liant p53).**
- 6. Elle intervient dans la régulation de la transcription des gènes précoces, en bloquant la transcription des gènes précoces par liaison à la région du promoteur, régulant ainsi sa propre synthèse.**

Le processus de réplication du génome des polyomavirus commence par la liaison de grand T sur l'origine de réplication présente dans la région NCCR. Chaque molécule recrute cinq autres supplémentaires de large T pour former deux hexamères qui entourent l'origine de la réplication. Ces hexamères initient la fusion et le déroulement de la L'ADN. Le grand T recrute également l'ADN polymérase alpha (alpha primase), la protéine de réplication A (RPA) et la topoisomérase (topo1) nécessaires à la réplication. La réplication engendre la formation de deux génomes viraux néo-synthétisés.

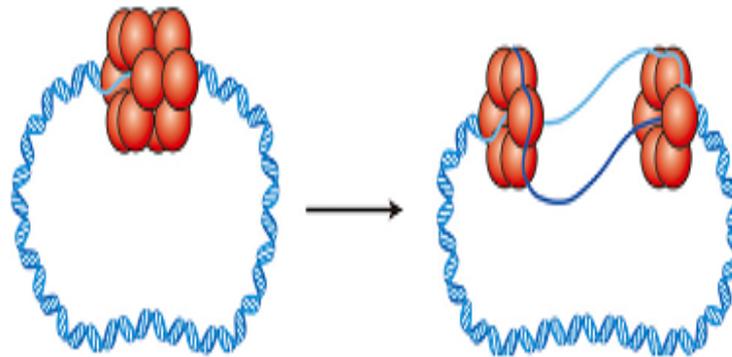
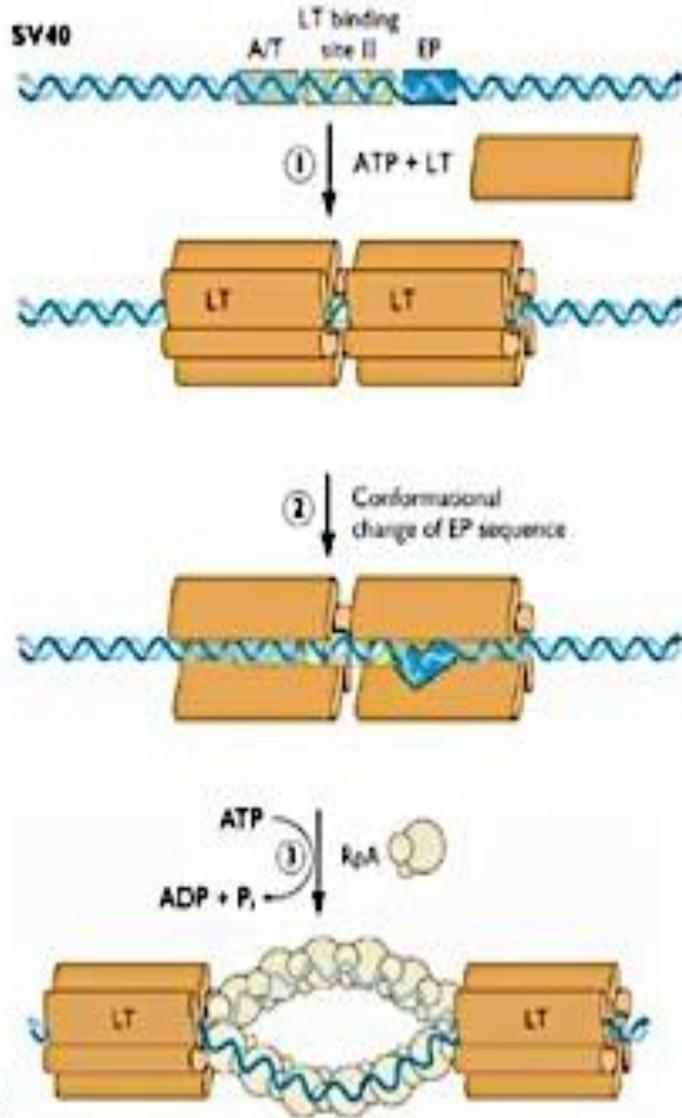


FIGURE 6.7 Initiation of SV40 DNA replication by T-antigen. SV40 DNA replication begins when the large T-antigen binds to the origin of replication (Ori). Two hexamers of T-antigen form a head-to-head orientation at the origin, unwinding the viral DNA followed by bidirectional replication.

SV 40- Initiation de réplication de l'ADN



Deux hexamères de LT se fixent sur l'ori virale

Modification structurale de l'ADN

Recrutement de la primase, ADN poly α

D'après Principles of Virology (Flint)

Les ARNm provenant de la transcription des gènes tardifs codent les protéines de structure VP1, VP2 et VP3. Certains polyomavirus produisent une protéine non structurale appelée agnoprotéine. Le SV40 code également une protéine VP4 (une viroporine) provenant de la transcription tardive. Certains virus peuvent utiliser des codons initiateurs internes à l'ORF VP2 pour générer les protéines virales VP3 et VP4

La transcription tardive génère également un microARN leur rôle est la participation à la régulation négative de l'expression des gènes précoces en provoquant la modification du niveau d'expression des ARNm codant les antigènes sT et LT.

Assemblage et libération

Les protéines structurales VP1, VP2, et VP3 sont transférés vers le noyau où il y a formation du capsomère majoritairement formés de VP1. Dans le noyau s'effectue également l'encapsulation de l'ADN nouvellement synthétisé liées avec les histones cellulaires (H1, H2A, H2B, H3 et H4)

Chez certains polyomavirus, les infections sont cytopathiques et la libération de virions peut s'accompagner de la lyse cellulaire. Cependant, les infections peuvent être persistantes. Chez SV40, la protéine VP4 exerce une fonction de "viroporine", qui induit la formation de pores dans la membrane. C'est le VP4 qui déclenche la lyse cellulaire en perturbant la membrane cellulaire

Virus à ADN et oncogenèse

Les virus à ADN assurent la réplication de leur génome par différentes méthodes soit :

1. Ils infectent que les cellules mitotiquement actives.
2. Ils incitent les cellules non divisées à entrer dans le cycle cellulaire en utilisant des protéines virales.
3. Synthétisent la plupart ou la totalité des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN.

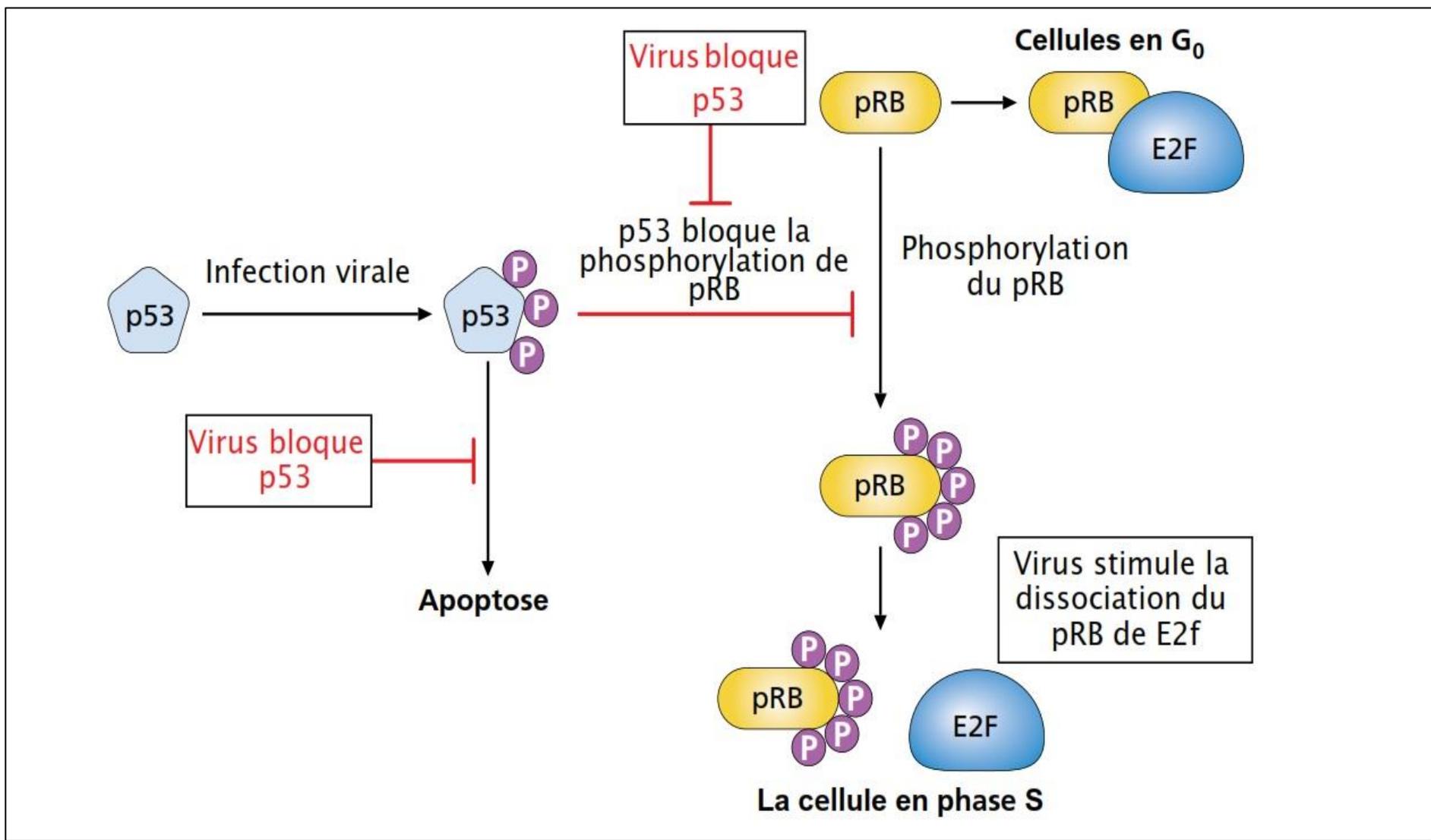


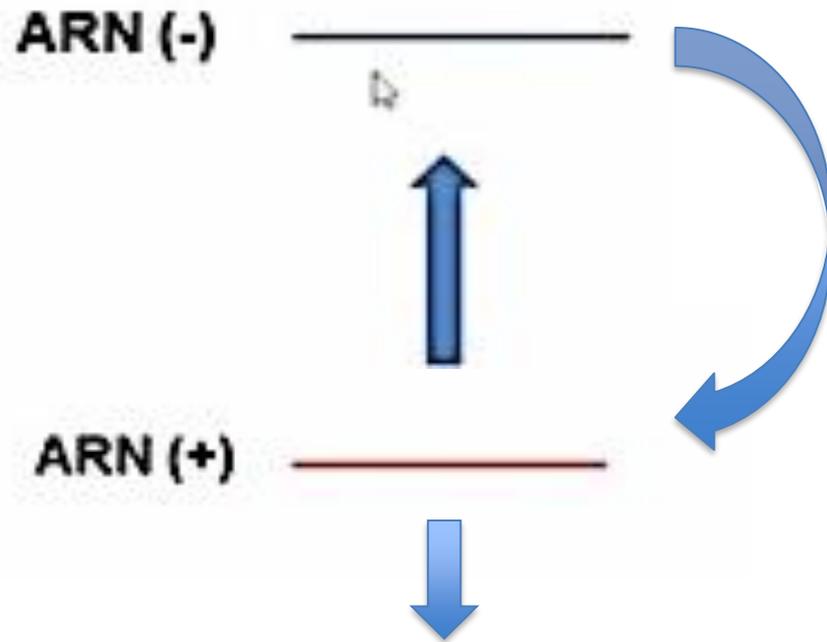
Figure. Modifications du cycle cellulaire par virus à ADN (Polyomavirus, les Papillomavirus et les Adénovirus)

Virus a ARN

RdRP chez les virus à ARN

	RNA (+) IV	RNA (-) V
ARN génomique pris en charge par ribosome	+	-
RdRP dans particule virale	-	+
RdRP dans cellule infectée	+	+

Virus à brin + (Classe IV)



Réplication du génome

ARN polymérase dépendant de l'ARN (RdRP) absolument essentielle

Expression du génome

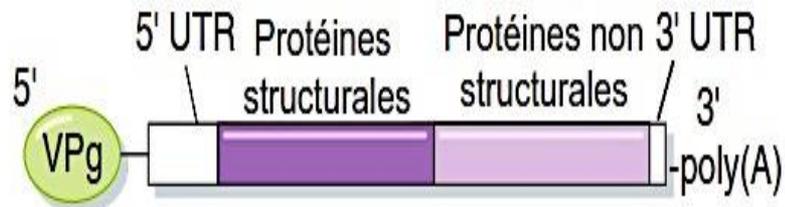
ARN génomique doit être pris en charge par ribosomes de l'hôte

Protéines

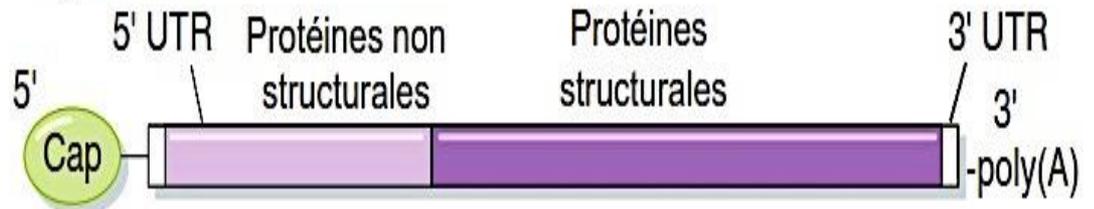
Expression des gènes et Réplication du génome chez les Virus à ARN

Virus à ARN positif

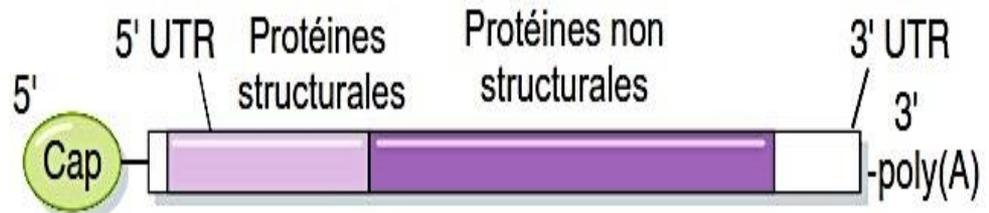
Picornaviruses



Togaviruses

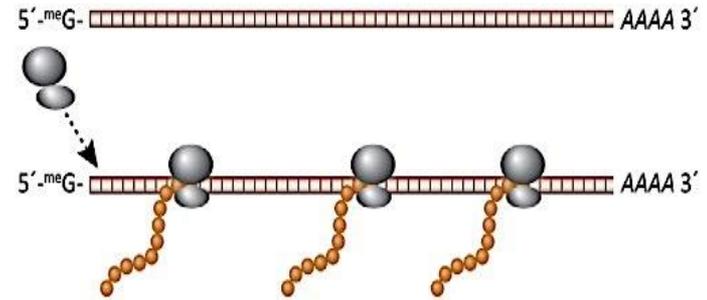


Flaviviruses

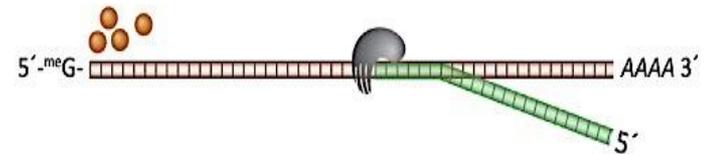


Organisation génomique des virus à ARN (+)

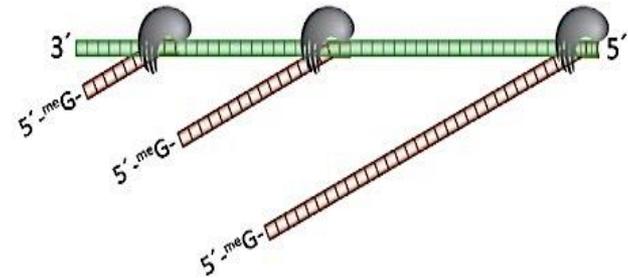
① Traduction des protéines virales à partir de l'ARN génomique



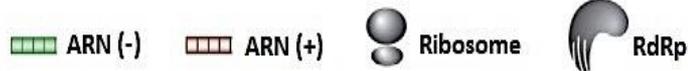
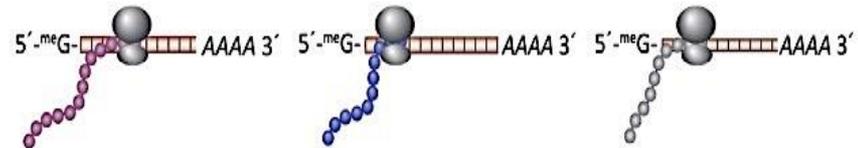
② RdRp synthétise le brin complémentaire de l'ARN (ARNc)



③ ARNc (vert) sert de matrice pour la synthèse des ARN génomiques



④ ARNm viral est traduit
Génome viral est emballé



Représentation schématique de la répllication des virus à ARN positif

Les familles de virus animaux à ARN (+) partagent un schéma général pour assurer la production des RdRp (ARN polymérase ARN dépendante), protéines non structurelles, protéines de structure et la synthèse de nouveaux génomes. Après décapsidation, l'ARN du brin (+) est utilisé comme ARNm et les protéines virales sont traduites, y compris la RdRp. La RdRp s'assemble avec les protéines du virus et de l'hôte sur une membrane spécifique formant un complexe de réplication ou réplisome. Ce dernier peut contenir des ARN-hélicases (pour dérouler les régions du génome double brin) et des ATPases (pour fournir l'énergie au processus de polymérisation). Le brin (+) est utilisé comme modèle pour synthétiser par complémentarité le brin antiparallèle.

Ainsi, l'ARNdb (double brin) intermédiaire, appelé forme réplisomale est utilisé comme modèle pour la synthèse de nombreuses autres molécules d'ARN de brin (+), qui peuvent être utilisées comme ARNm ou peuvent devenir de nouveaux génomes lors de l'étape d'assemblage.

Picornaviridae

Pendant de nombreux siècles, la poliomyélite paralytique, était une maladie relativement rare. Cependant, la situation a changé au début du XXe siècle avec les grandes épidémies qui ont débuté en Europe.



Aux États-Unis États, le président Franklin Roosevelt (un survivant de la polio) a poussé à la création de la Fondation nationale pour Paralysie infantile.



Table 14.1 Examples of picornaviruses

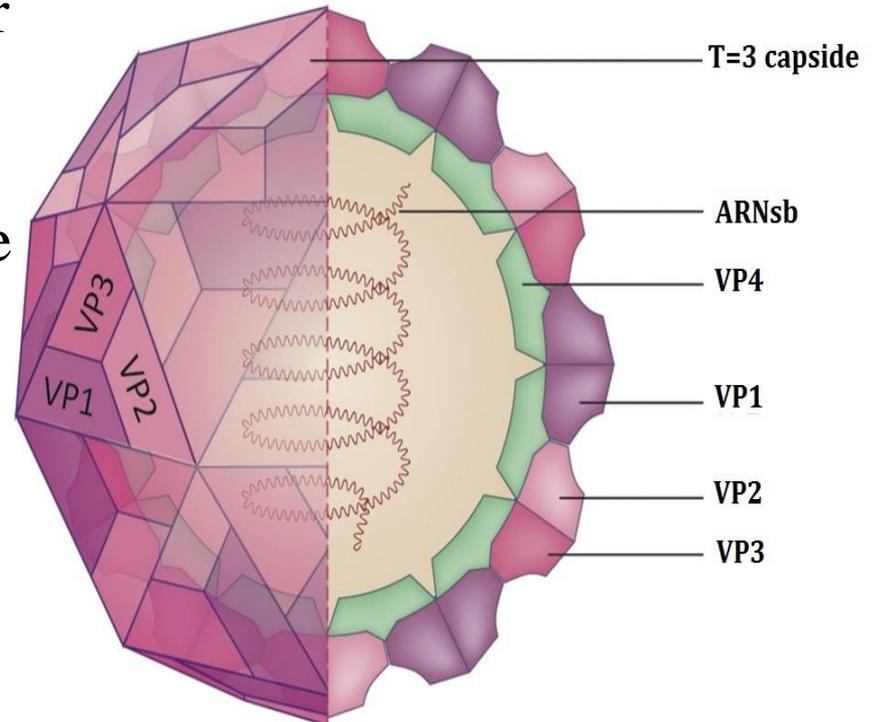
Genus	Name derivation from Greek word	Example(s)
<i>Hepatovirus</i>	<i>Hepatos</i> = liver	Hepatitis A virus
<i>Enterovirus</i>	<i>Enteron</i> = intestine	Poliovirus Coxsackieviruses
<i>Rhinovirus</i>	<i>Rhinos</i> = nose	Common cold viruses
<i>Aphthovirus</i>	<i>Aphtha</i> = vesicles in the mouth	Foot and mouth disease virus

A. Structure du virion

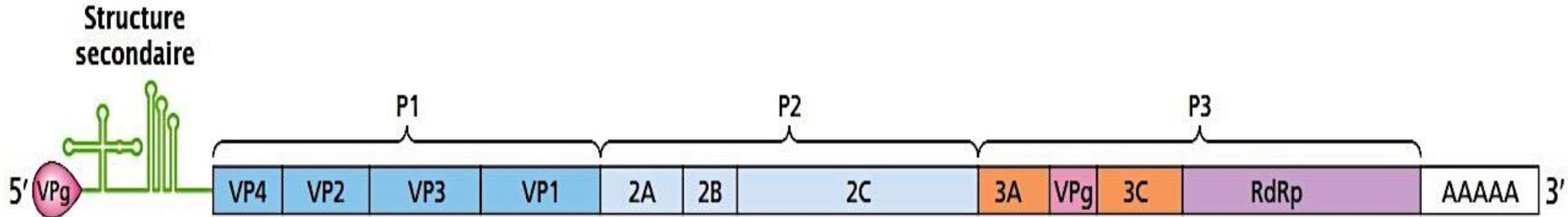
- non enveloppés,
- Icosaèdre.
- Les virions ont un diamètre d'environ 30 nm.

- Les virus sont assemblés à partir de 180 protéines de capsid : 60 copies de chacun des VP1, VP2, VP3 s'assemblent pour former l'enveloppe extérieure.

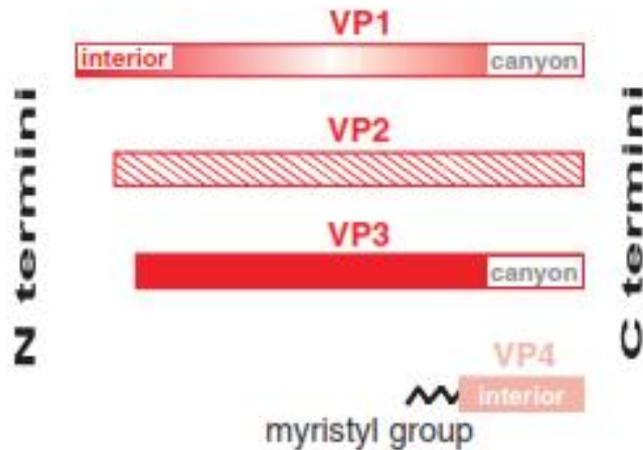
- Une quatrième protéine de structure, VP4, se trouve à la face intérieure de la capsid



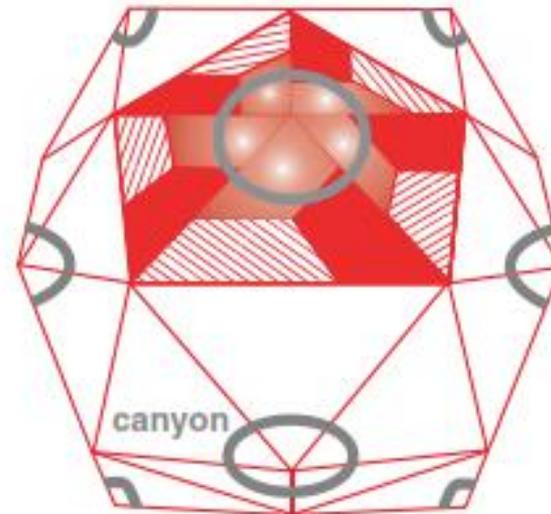
Organisation génomique des picornavirus



Capsid Proteins



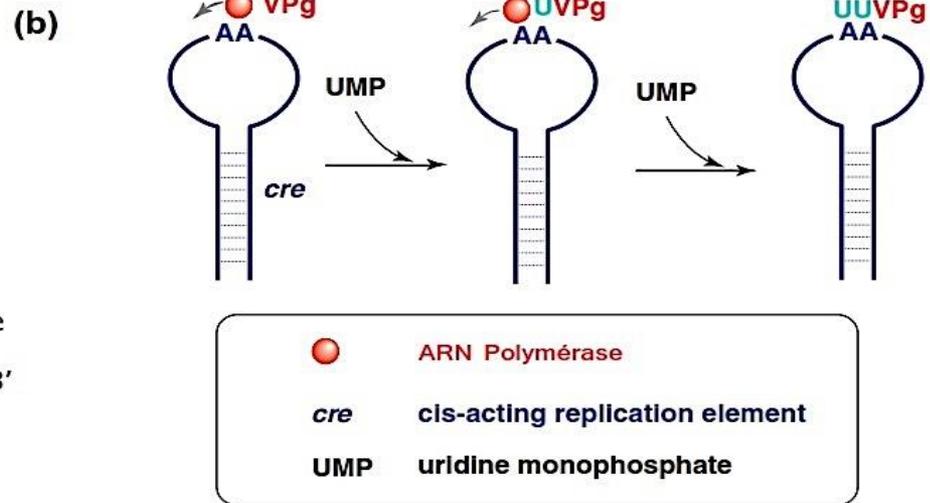
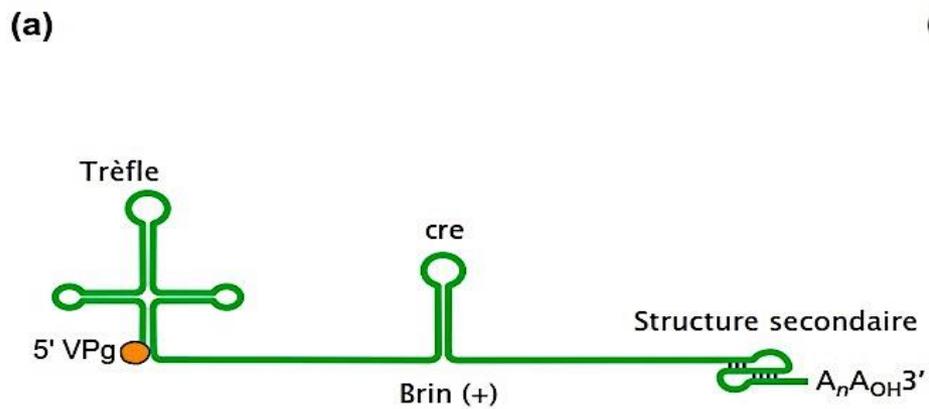
Arrangement of Proteins on the Capsid Surface



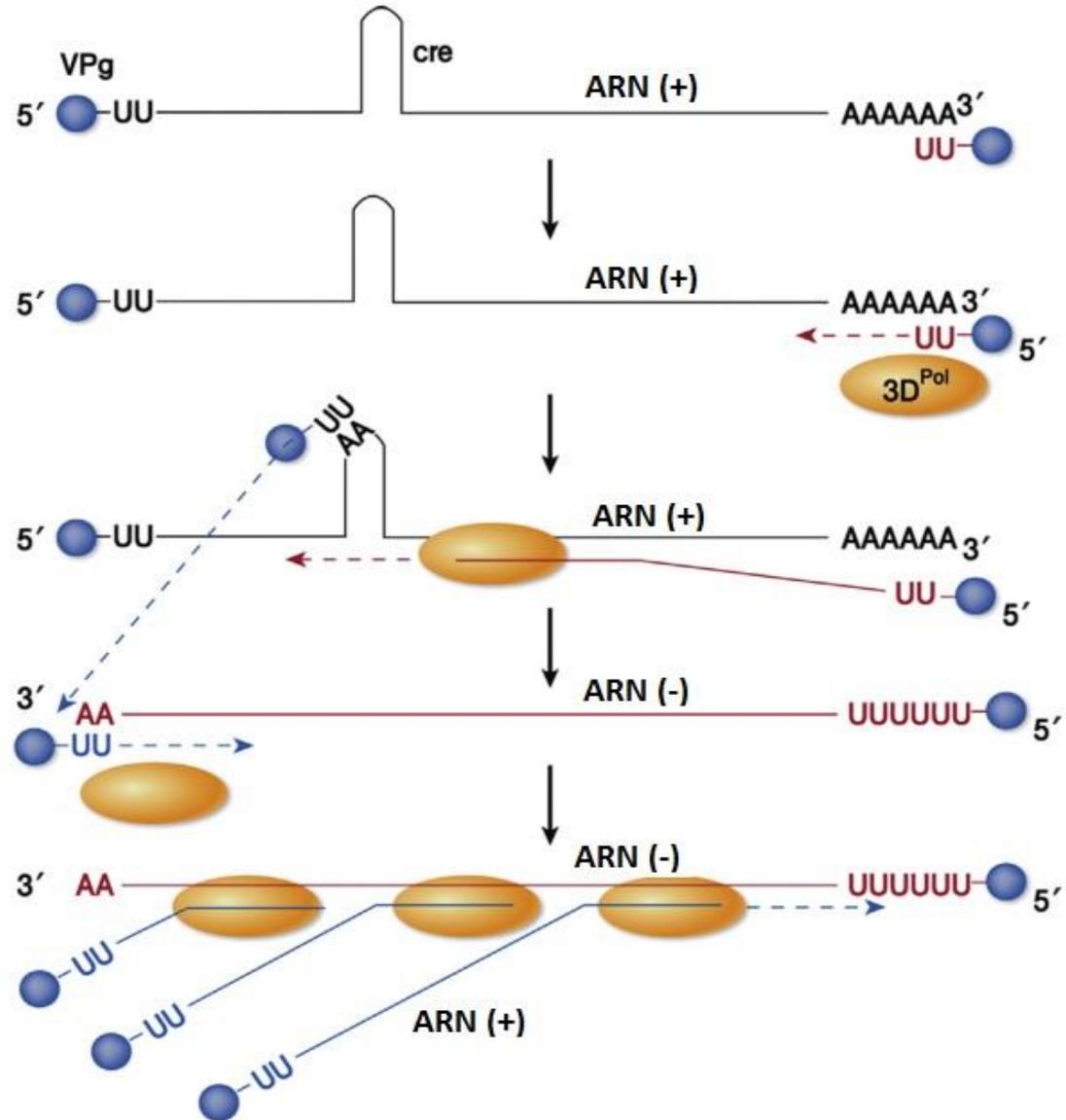
A. Stratégie de répliation

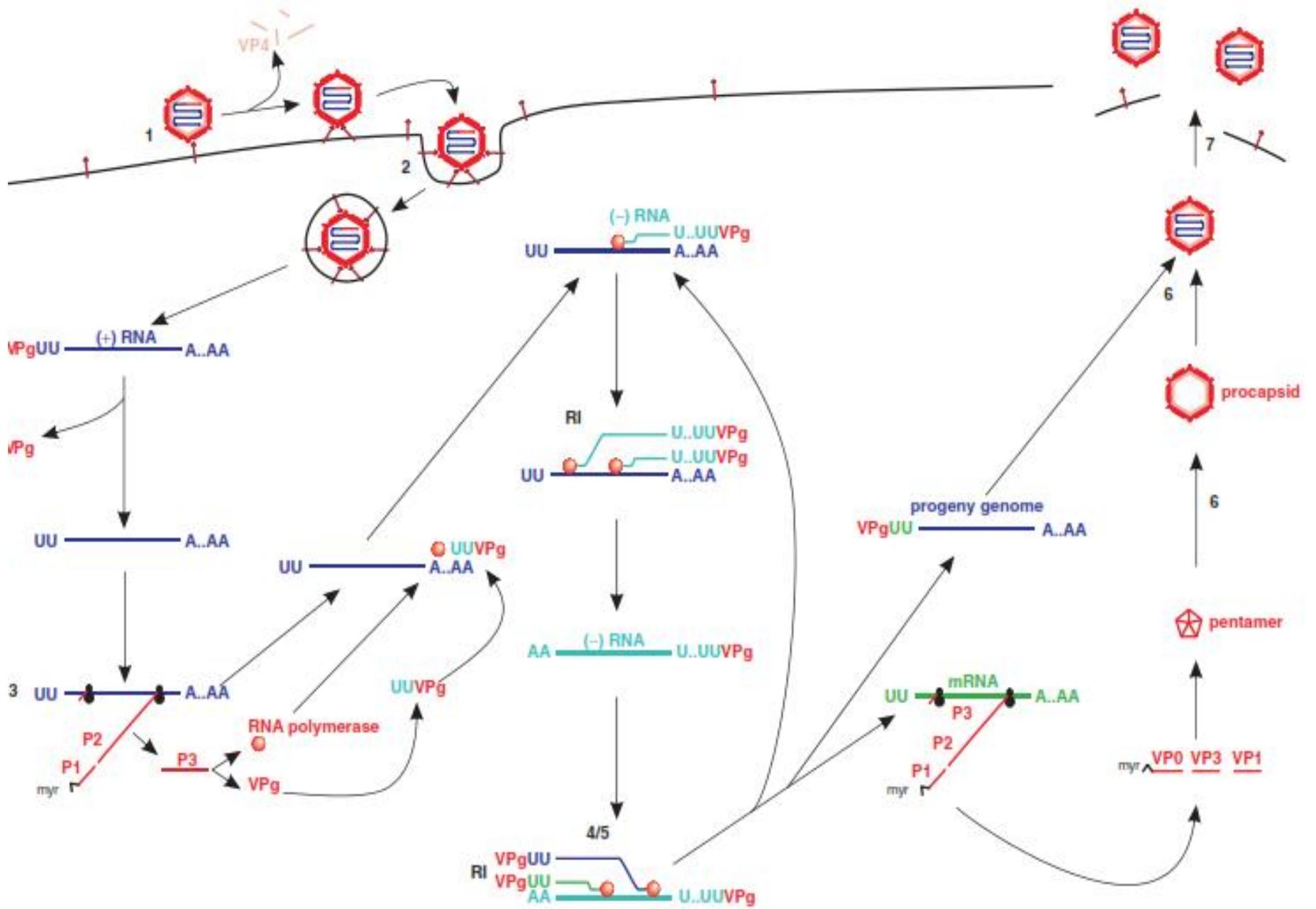
➤ Traduction du génome

Une fois libre dans le cytoplasme, l'ARN de polarité positive, est directement traduit en protéines virales, après clivage de VPg par une protéase cellulaire. L'ARN viral n'étant pas coiffé à son extrémité 5', l'initiation de la traduction, est médiée par la fixation de la sous-unité 40S du ribosome à la structure IRES du virus. Le produit traduction du génome picornaviral est une seule polyprotéine. Cette dernière est rapidement clivée par action des protéase virale (2Apro) pour libérer la polyprotéine P1, une deuxième protéase (3Cpro) qui effectue des clivages supplémentaires.



(c)





➤ Réplication du génome

L'ARN génomique sert non seulement d'ARNm pour la traduction virale mais également de matrice pour la synthèse de brins négatifs d'ARN lors de la réplication virale. L'ARN à brin négatif est synthétisé en utilisant l'ARNv comme modèle, l'ARN à brin négatif naissant sert de modèle pour la synthèse de l'ARN à brin positif. VPg est une protéine (2224 acides aminés) liée de manière covalente aux extrémités 5' des ARN viraux nouvellement synthétisés. Pour servir d'amorce, VPg est d'abord uridylysé (ajout du l'uracile) par 3Dpol au niveau du *cre*, UMP est lié à VPg via le groupe hydroxyle d'une tyrosine. Les résidus U supplémentaires sont alors ajoutés, ce qui génère le VPg uridylysé qui interagit avec la queue polyA à l'extrémité 3', pour initier la synthèse du brin "négatif". L'ARN négatif n'est pas traduit. Il sert de modèle pour la synthèse d'ARN +. La VPg uridylysée amorce la synthèse des tous les ARN des picornavirus, donc toutes les copies d'ARN viraux sont liées de façon covalente à une molécule de VPg.

Virus à ARN négatif

1. Propriétés des virus à ARN négatif

Contrairement aux virus à ARN +, les virus à ARN de sens négatif (virus à ARNss-) ne peuvent pas agir comme ARNm. Par conséquent, ils doivent véhiculer un RdRp à l'intérieur du virion dans la cellule. Il existe plusieurs familles de virus à ARNsb qui comprennent certains virus connus, dont le **virus d'Ebola, rougeole, oreillons, la rage et le virus de la grippe**. Ces virus ont des **enveloppes hélicoïdales**, leurs génomes peuvent être segmentés (grippe) ou non segmentés (la rage).

Virus à brin - (Classe V)

ARN (-) 



ARNm (+) 



Protéine

Expression du génome

ARNm transcrit à partir du génome

ARN polymérase dépendant de l'ARN (RdRP) absolument essentielle

Comment transcrire plusieurs ARN (+) à partir d'une seule matrice d'ARN (-)?





Les génomes ARNs^{b-}

1. Ne possèdent pas de coiffés ni de queue poly(A).
2. Le génome doit d'abord être transcrit par la RdRp virale en ARNm, qui est ensuite traduit.
3. Les virus à ARNs^{b-} ont des nucléocapsides hélicoïdales, où l'ARN viral est recouvert avec une protéine.

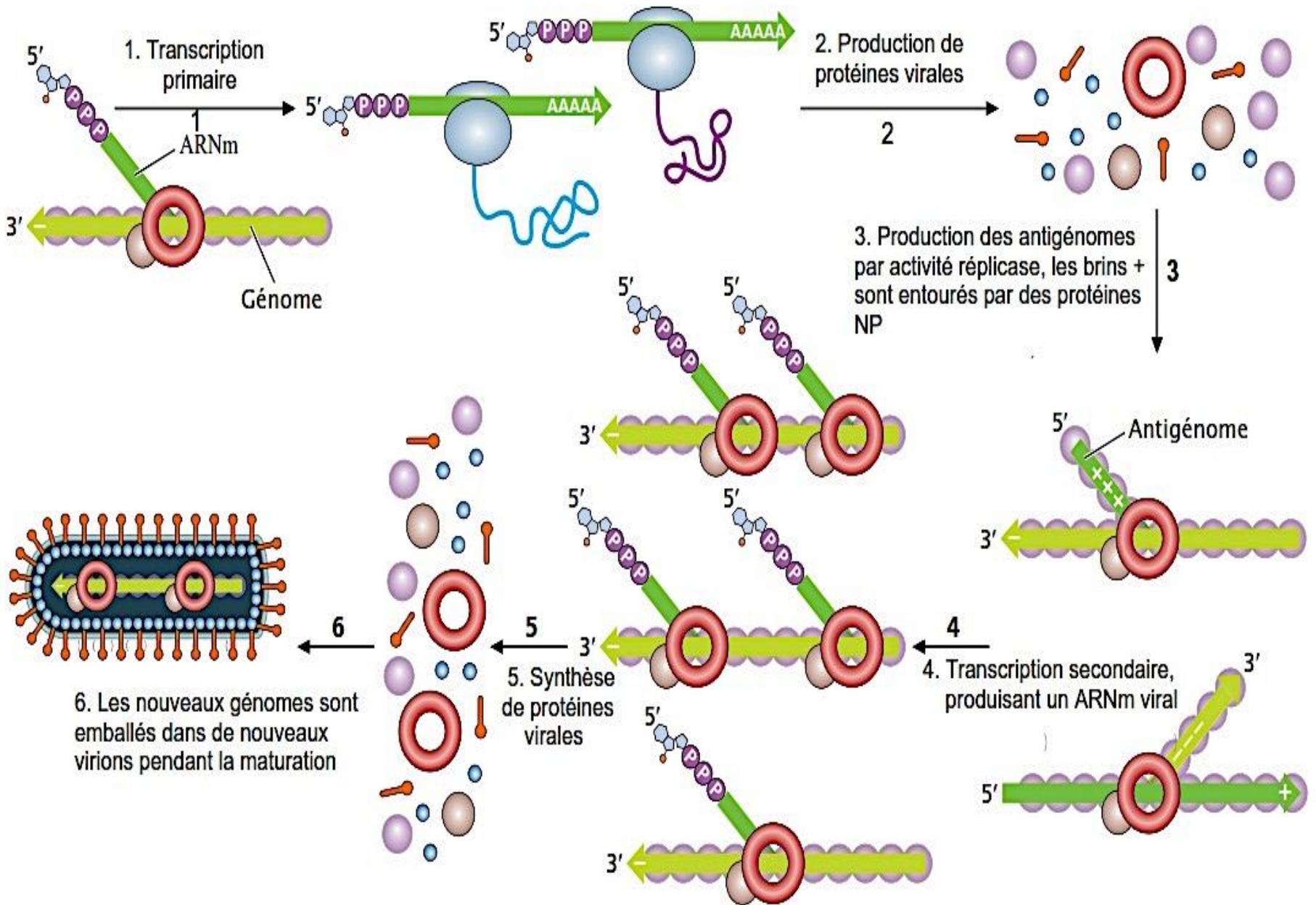


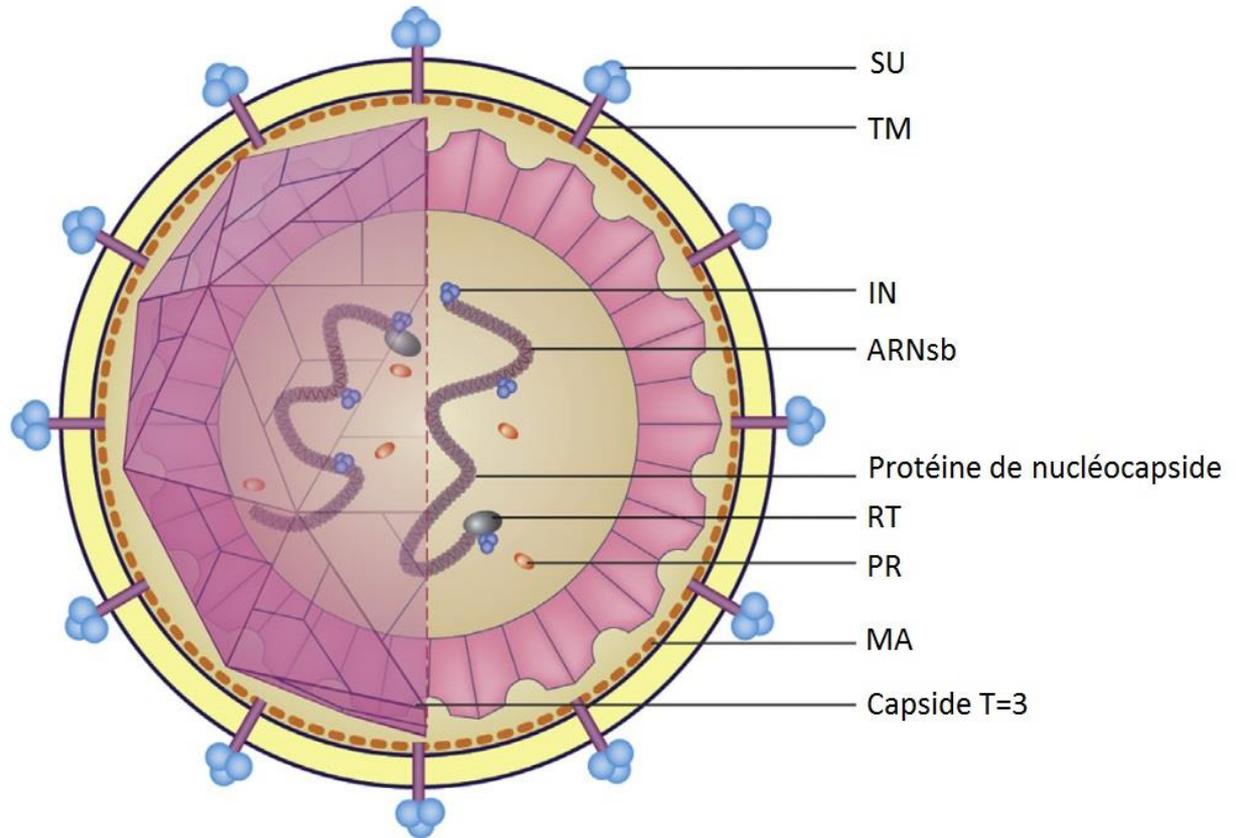
Figure 41: Étapes de réplacation du génome des Mononégavirus.

Plusieurs familles des ARN sb- se regroupent dans l'ordre *Mononegavirales*. Leur cycle de réplication présente plusieurs caractéristiques en commun. Après décapsidation, l'ARN (-) reste associé aux protéines des nucléocapsides (NP) et aux protéines virales, y compris une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et les facteurs associés nécessaires à la synthèse de l'ARN formant un complexe ribonucléoprotéique viral.

Le RdRp devient actif (**transcriptase**) et utilise le génome infectieux comme modèle pour synthétiser de multiples ARNm viraux différents, avec des coiffes méthylées et les queues polyadénylées, ce processus est appelé transcription primaire ([figure](#)). Au cours de cette étape, les protéines virales synthétisées deviennent abondantes, lorsque leur niveau devient élevé (NP et RdRp) le virus débute la production d'antigénomes (Brin +) par l'activité répliqueuse, les brins néosynthétisés sont entourés par des protéines NP. Les antigénomes (+) sont très différents de l'ARNm, l'antigénome est une copie de l'ensemble du génome dépourvu de la cap 5' et la queue poly A 3'. Ils vont être utilisés comme matrice par la répliqueuse pour la synthèse du brin d'ARN sb-

Virus à ARN intermédiaire ADN

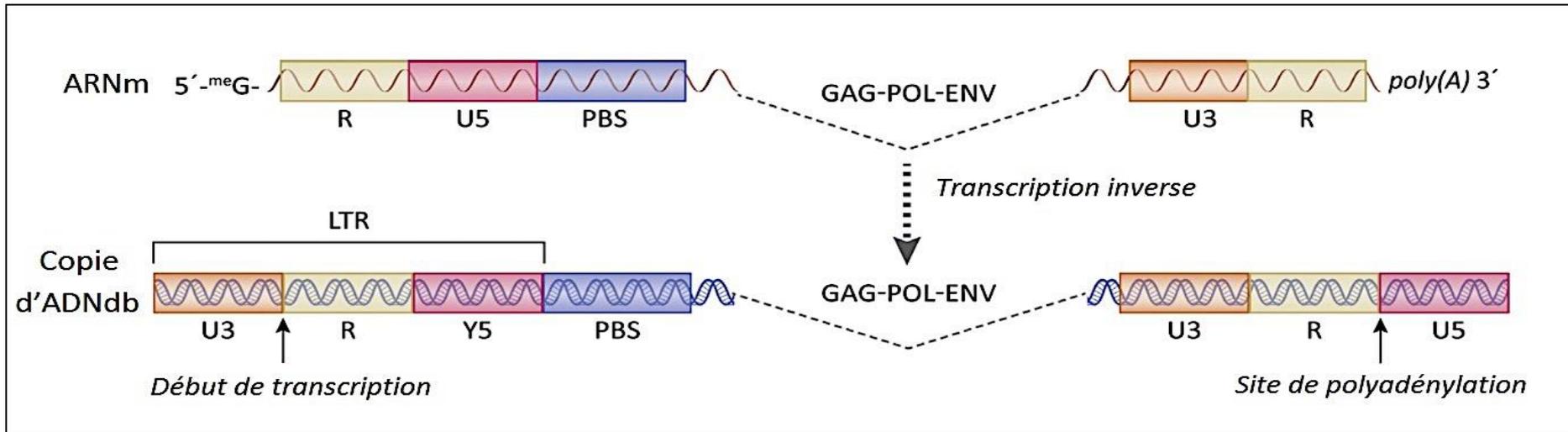
Les Rétrovirus



A. Structure du virion

Les particules des rétrovirus sont enveloppées à capsidre icosaédriques ([figure](#)). Deux glycoprotéines sont associées à l'enveloppe virale. Une glycoprotéine transmembranaire (TM) qui est ancrée dans l'enveloppe virale et une glycoprotéine de surface (SU) se trouve à l'extérieur du virion. Sous l'enveloppe virale, la protéine matricielle (MA) s'associe aux glycoprotéines transmembranaires, ainsi qu'à l'enveloppe lipidique. Plus loin dans le virion, la capsidre est assemblée à partir des protéines de capsidre (CA). À l'intérieur de la capsidre se trouvent deux copies identiques d'ARN (coiffées et polyadénylées) constituant le matériel génétique. La capsidre contient également quelques molécules des enzymes transcriptase inverse (RT), intégrase (IN) et protéase (PR). Deux molécules d'ARNt se trouvent également dans le virion. Ils sont associés à la RT et sont appariés à l'ARN génomique près de son extrémité 5', la séquence est appelée PBS (primer-binding site). Une molécule d'ARNt sert d'amorce pour la synthèse de l'ADN. Certains rétrovirus complexes, tels que le VIH, renferment des protéines supplémentaires au sein de leurs virions. Les protéines telles que la protéine virale R (VPR), la protéine virale U (VPU), et le facteur virale (FIV).

Organisation génomique des rétrovirus



- Les génomes rétroviraux sont des ARNm coiffés en 5' et polyadénylés en 3'. Tous les rétrovirus ont trois gènes principaux (figure).

a. Gag (pour group associated antigen) code la polyprotéine GAG.

b. Le gène pol code la polyprotéine polymérase (POL)

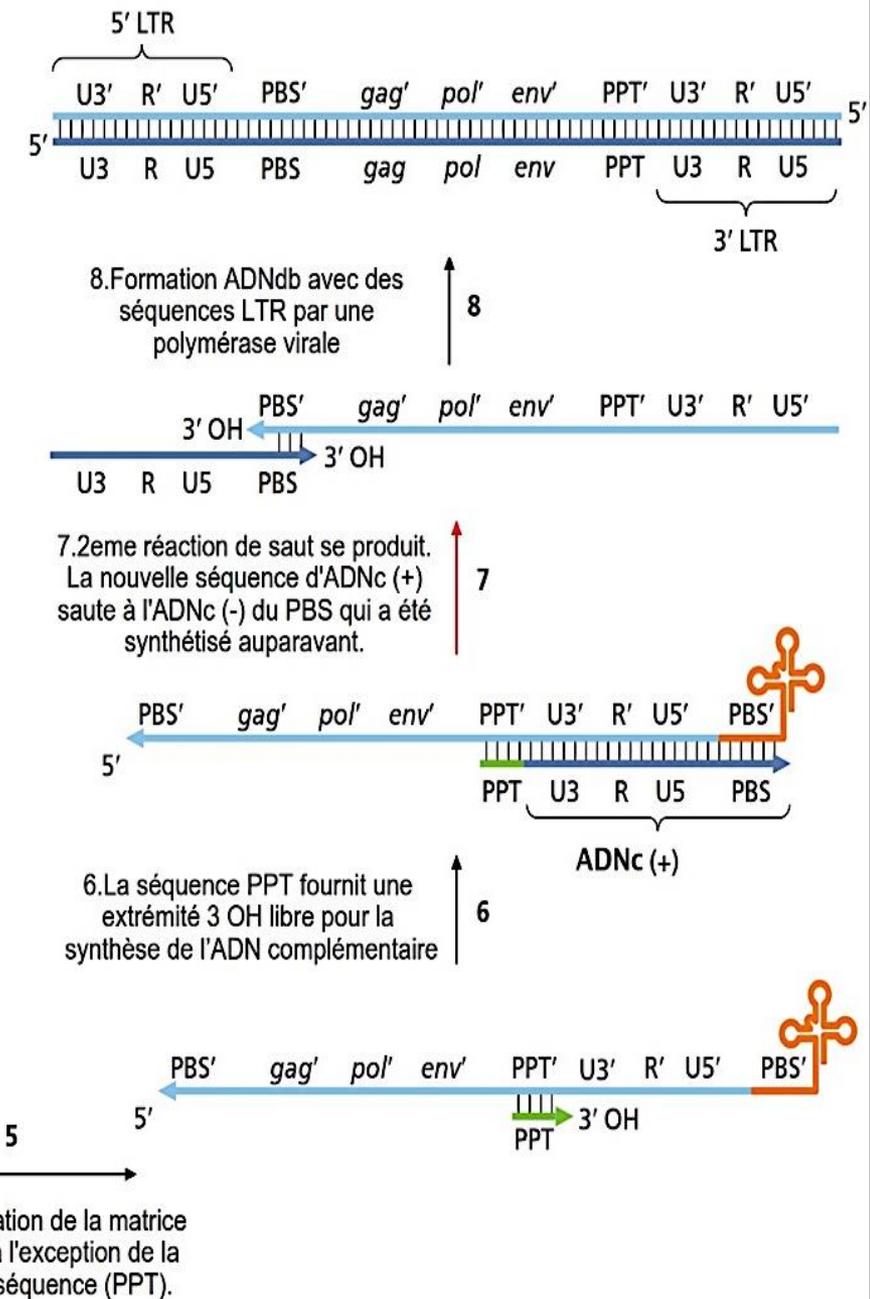
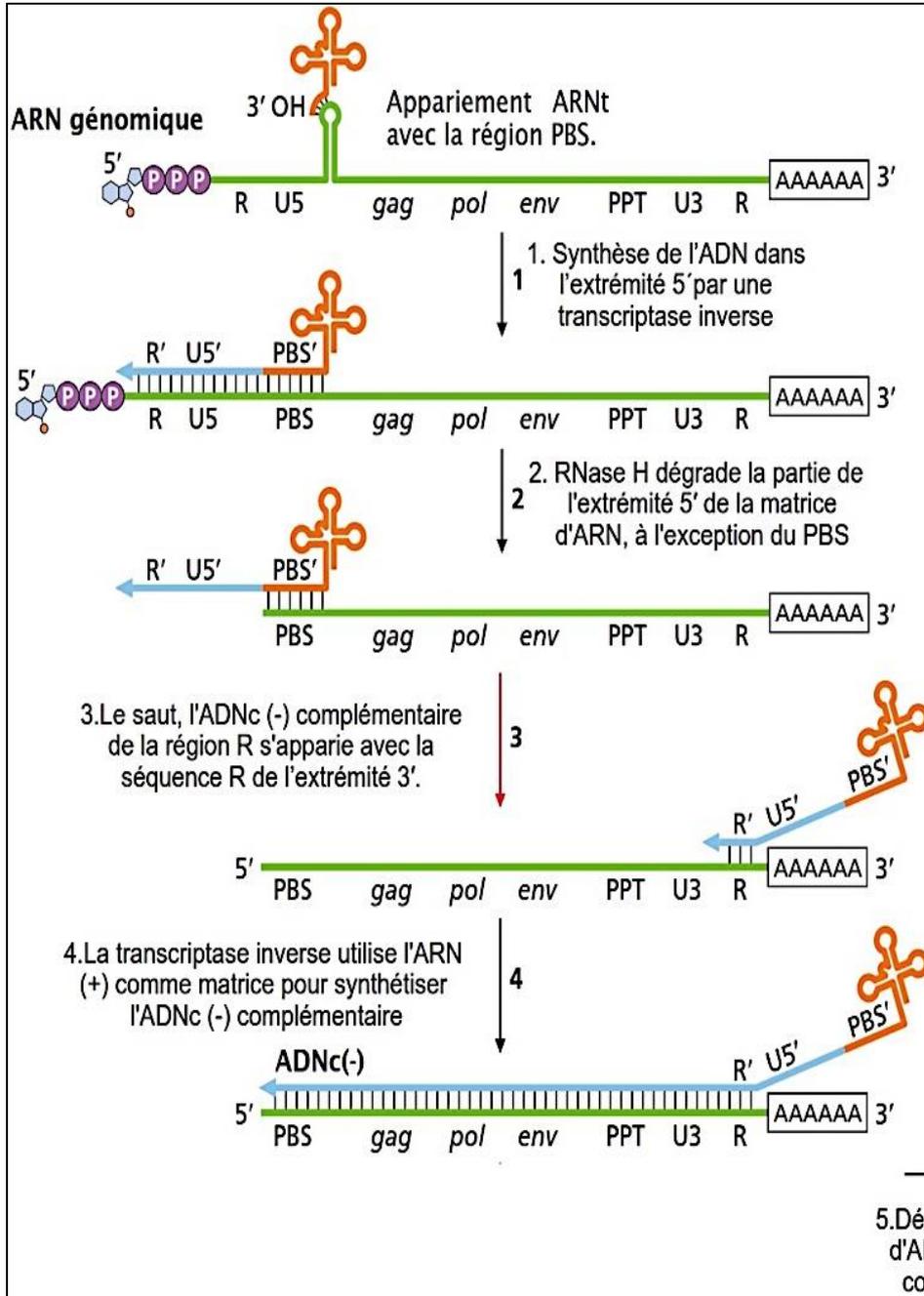
c. env code la polyprotéine enveloppe (ENV), l'ordre de ces gènes est toujours gag-pol-env.

À chaque extrémité du génome se trouvent des séquences répétées (R) d'une longueur de 30 à 40 nucléotides, essentielles pour la transcription inverse. De courte séquence appelée U5 et U3 (l'extrémité 5 et 3 respectivement) situées juste en amont des R. Un autre site est présent près de l'extrémité 5 qui est le PBS.

Stratégie de réplication

➤ **Transcription inverse**

Le génome de l'ARN sert de modèle pour la synthèse d'une molécule d'ADN db. Bien que deux copies de l'ARN entrent dans la cellule, une seule copie de l'ADNdb est synthétisée. Les étapes de la transcription inverse sont décrites dans la [figure](#). Dans ce modèle, une seule copie de l'ARN est présentée. La première étape de la transcription est la liaison de la transcriptase inverse à une région d'ARN double brin formée par l'appariement ARNt avec la région PBS. L'ARNt sert d'amorce à la transcriptase inverse rétrovirale afin de synthétiser l'ADN complémentaire en utilisant comme substrat des désoxyribonucléotides de la cellule hôte. L'enzyme copie la totalité de l'extrémité 5' de la molécule d'ARN matrice. RNase H dégrade ensuite la majeure partie de l'extrémité 5' de la matrice d'ARN, à l'exception du PBS.



L'étape suivante est décrite comme un saut, dans lequel les liaisons hydrogène de l'ARNt PBS sont rompues et l'ADNc (-) complémentaire de la région R s'apparie avec la séquence d'ARN R (+) adjacente à la queue poly(A) de 3'. La transcriptase inverse utilise le reste de l'ARN (+) comme matrice pour synthétiser l'ADNc (-) complémentaire de tous les gènes codant pour la protéine, tout en dégradant également toute la matrice d'ARN restante, à l'exception de la courte queue polypyrimidine (PPT) près de l'ADNc (-) complémentaire de la séquence U3.

Le fragment d'ARN restant fournit une extrémité 3' OH libre ; la transcriptase inverse utilise cet ADNc (-) comme matrice pour synthétiser un second brin d'ADN (+) en le copiant le long de la séquence jusqu'à l'ARNt. À ce stade, une autre réaction de saut se produit. La nouvelle séquence d'ADNc (+) saute à l'ADNc (-) du PBS qui a été synthétisé auparavant.

Cet appariement fournit deux extrémités 3'OH libres la transcriptase inverse copie les deux brins, ce qui donne un ADNdb qui est avec une séquence répétée aux extrémités 3' et 5', cette séquence est composée de U3, R et U5. Cette séquence répétée porte un nom de LTR. La reverse transcriptase et d'autres protéines du virion (CA (capside) et IN (intégrase)) restent associées à l'ADN lors de sa synthèse, formant ce que l'on appelle le complexe de préintégration (PIC). Le PIC traverse activement le pore nucléaire.

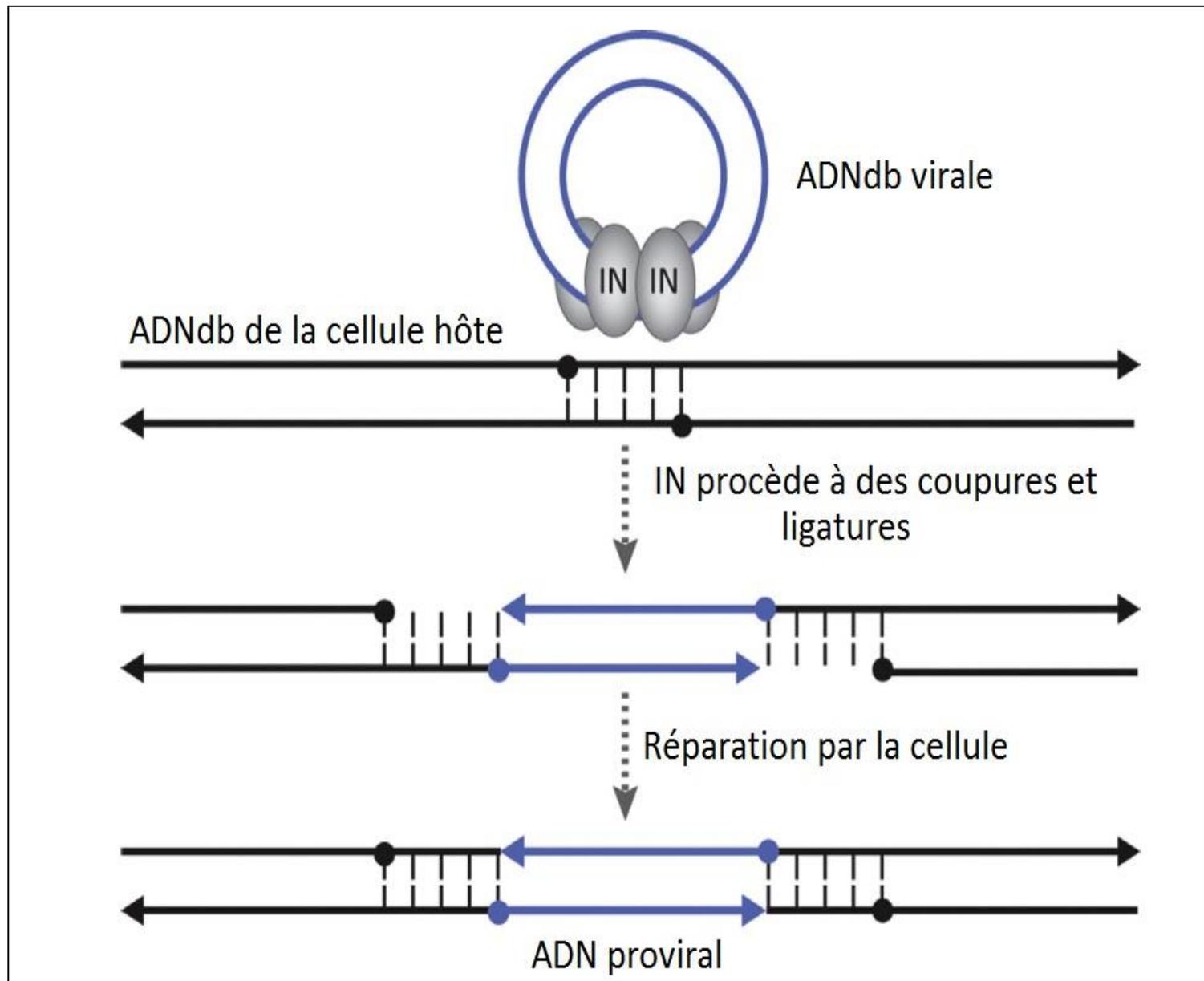


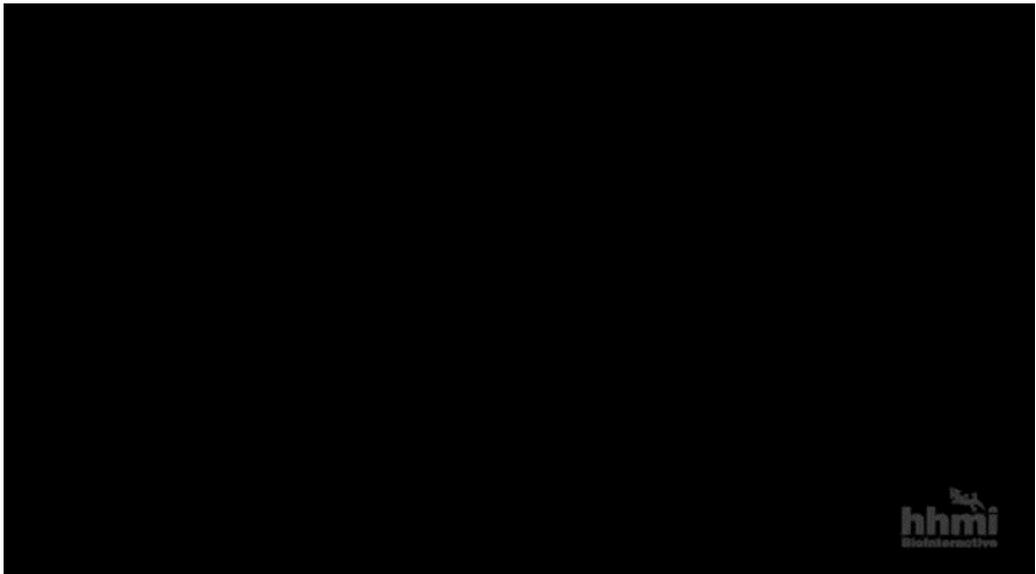
Figure. Étapes d'intégration d'ADN viral.

➤ **Intégration**

L'expression du gène viral ne peut avoir lieu avant que l'ADN viral ne soit inséré dans un chromosome de la cellule hôte, le processus est catalysé par l'enzyme intégrase (présente dans le virus). IN est lié aux extrémités de la molécule d'ADNds linéaire (figure). L'IN exerce trois activités enzymatiques :

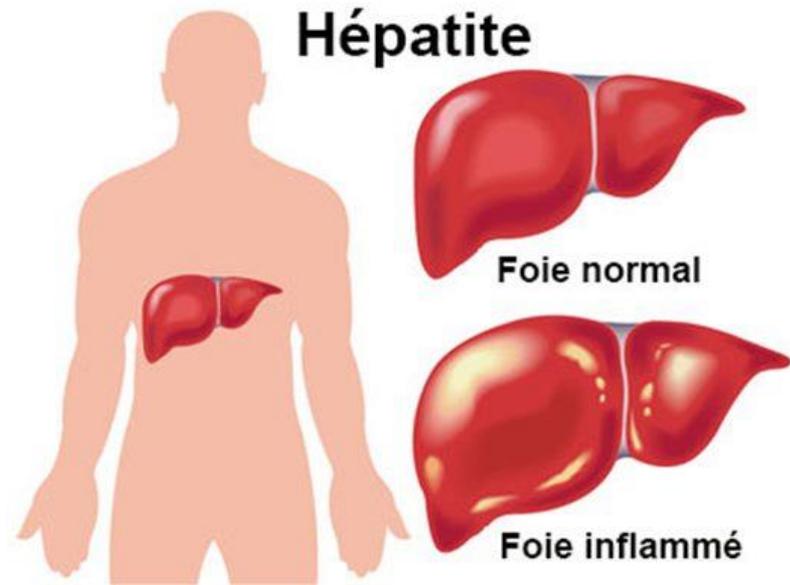
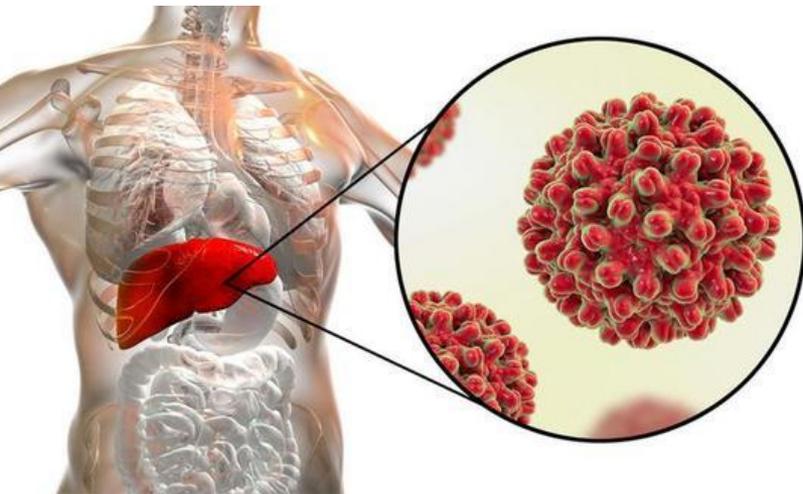
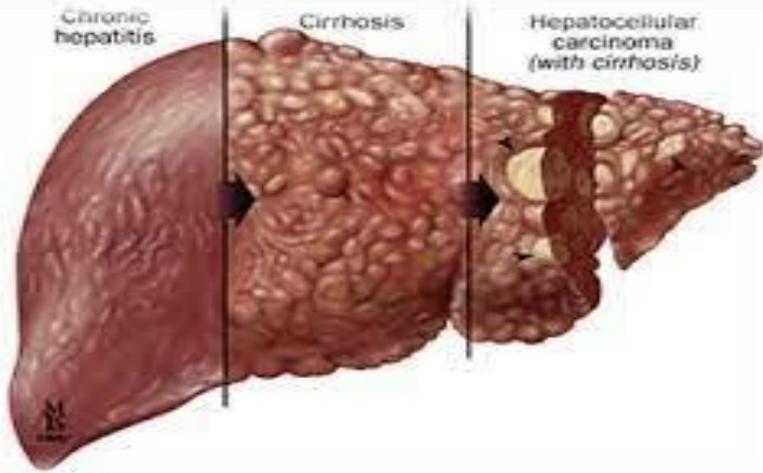
1. Une activité exonucléasique qui coupe 2-4 nt aux extrémités 3' de la molécule d'ADNds viral.
2. Une activité endonucléasique effectue une coupe dans l'ADN de la cellule hôte.
3. Une activité ligase qui relie l'ADN viral à l'ADN de la cellule hôte (ligature). Une intégration réussie nécessite également des enzymes de la cellule hôte afin de remplir les lacunes aux extrémités de la molécule nouvellement intégrée.

L'intégration peut être considérée comme la dernière étape de la phase précoce du cycle de réplication du rétrovirus. Le génome viral est un gène de la cellule hôte qui peut être transmis aux cellules filles.



Virus à ADN intermédiaire ARN

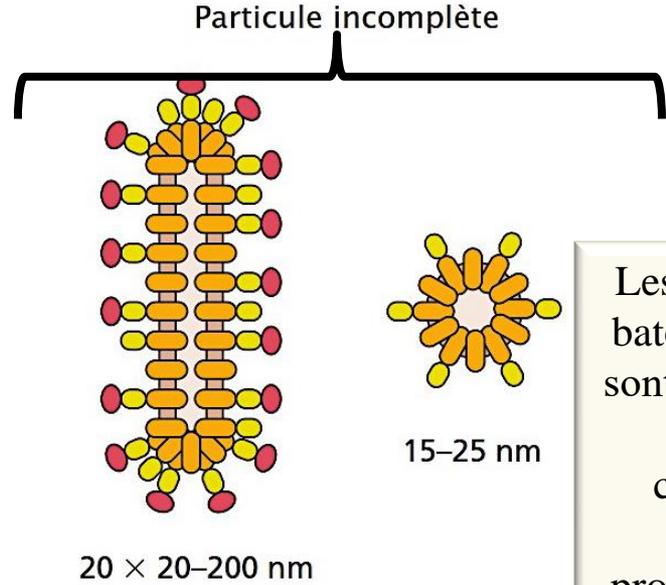
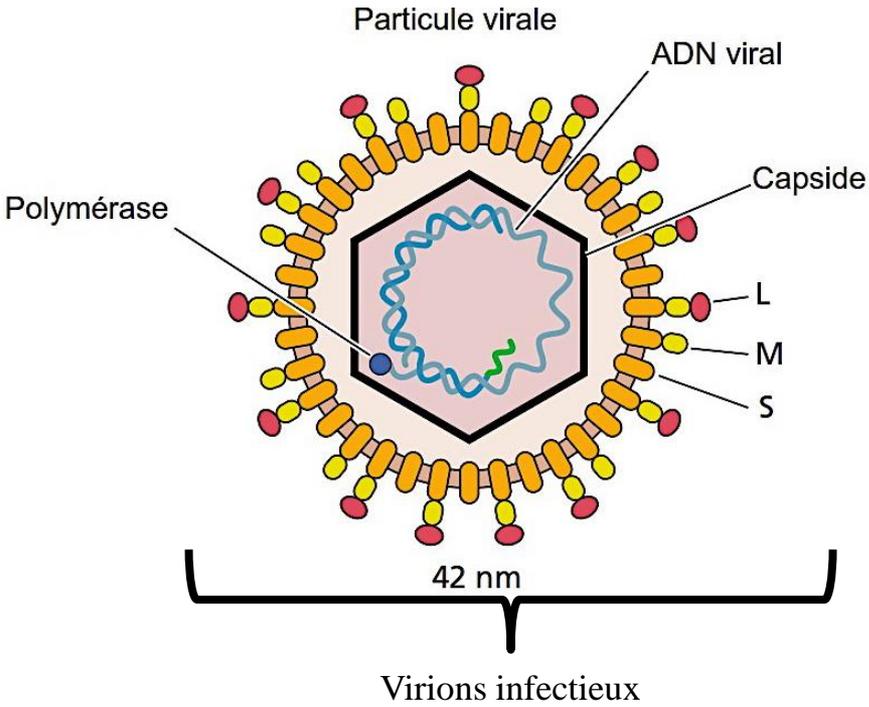
Hépadnavirus Hépatite B



Structures du virus de l'hépatite B

-Particules enveloppées
- Un diamètre de 42 nm.

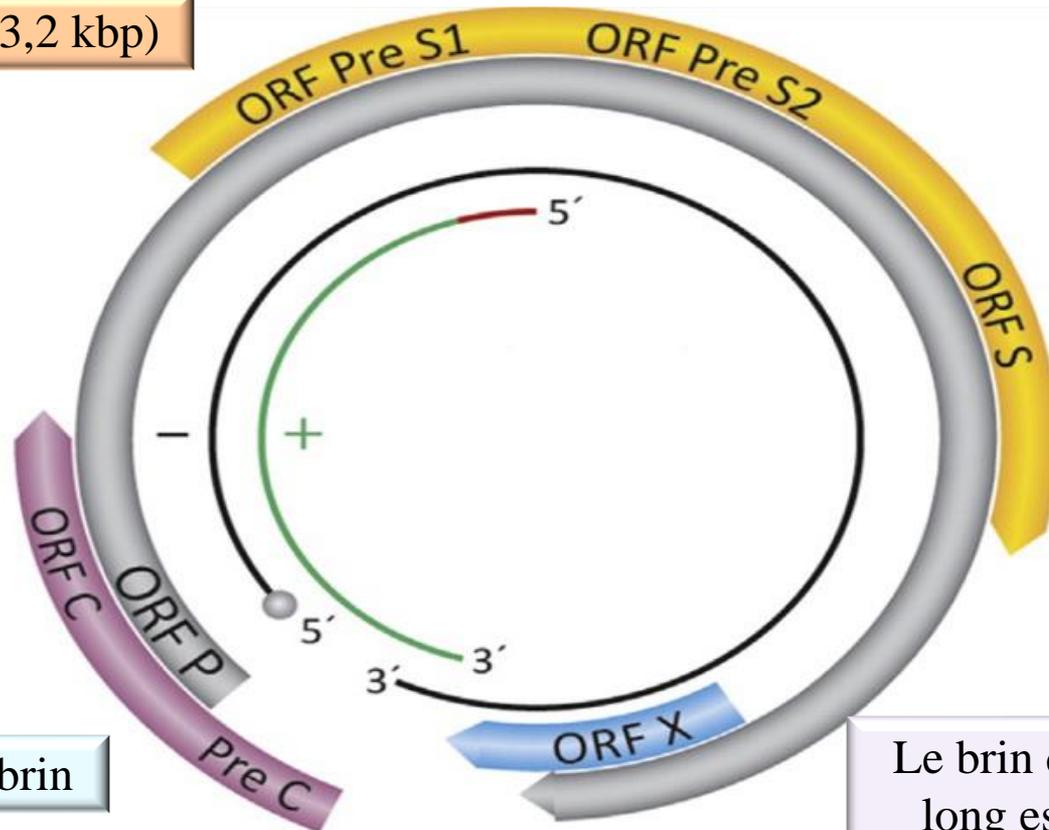
Présentes dans le sang des patients infectés de façon persistante. Elles peuvent être présentes en très grande quantité.



Les filaments ou les bâtonnets plus longs sont d'environ 20 nm de diamètre et contiennent des lipides et des protéines de surface. Aucun de ces types de particules ne contient une capsidie ou d'ADN, ils sont donc non infectieux.

Structure du génome chez les Hépadnavirus

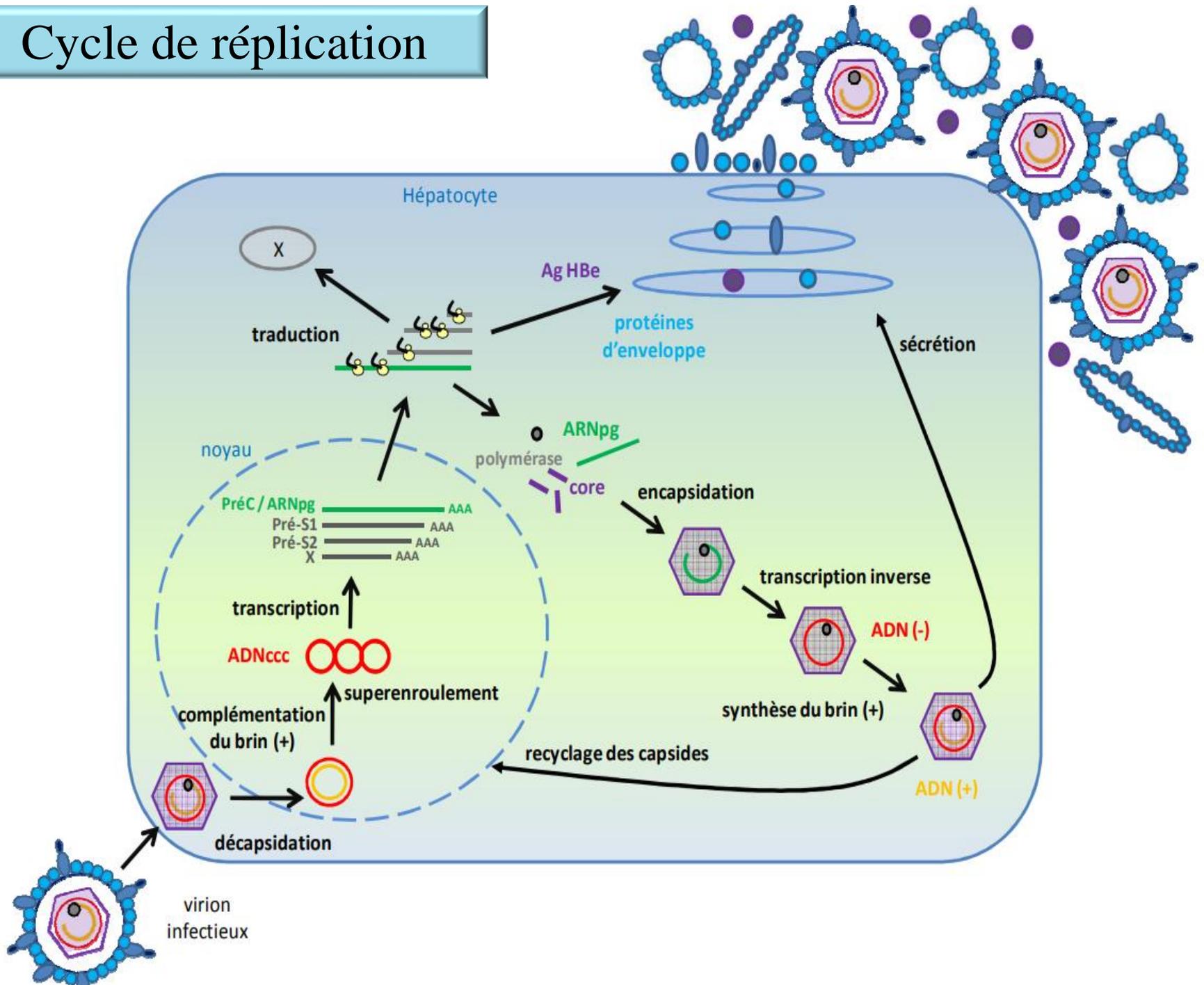
Le génome du VHB petit (3,2 kbp)



ADN partiellement double-brin

Le brin d'ADN le plus long est le brin non codant ou négatif ; il contient de courtes répétitions directes (r) a ses extrémités

Cycle de réplication



Endocytose des virions lors des étapes précoces de l'infection par le VHB

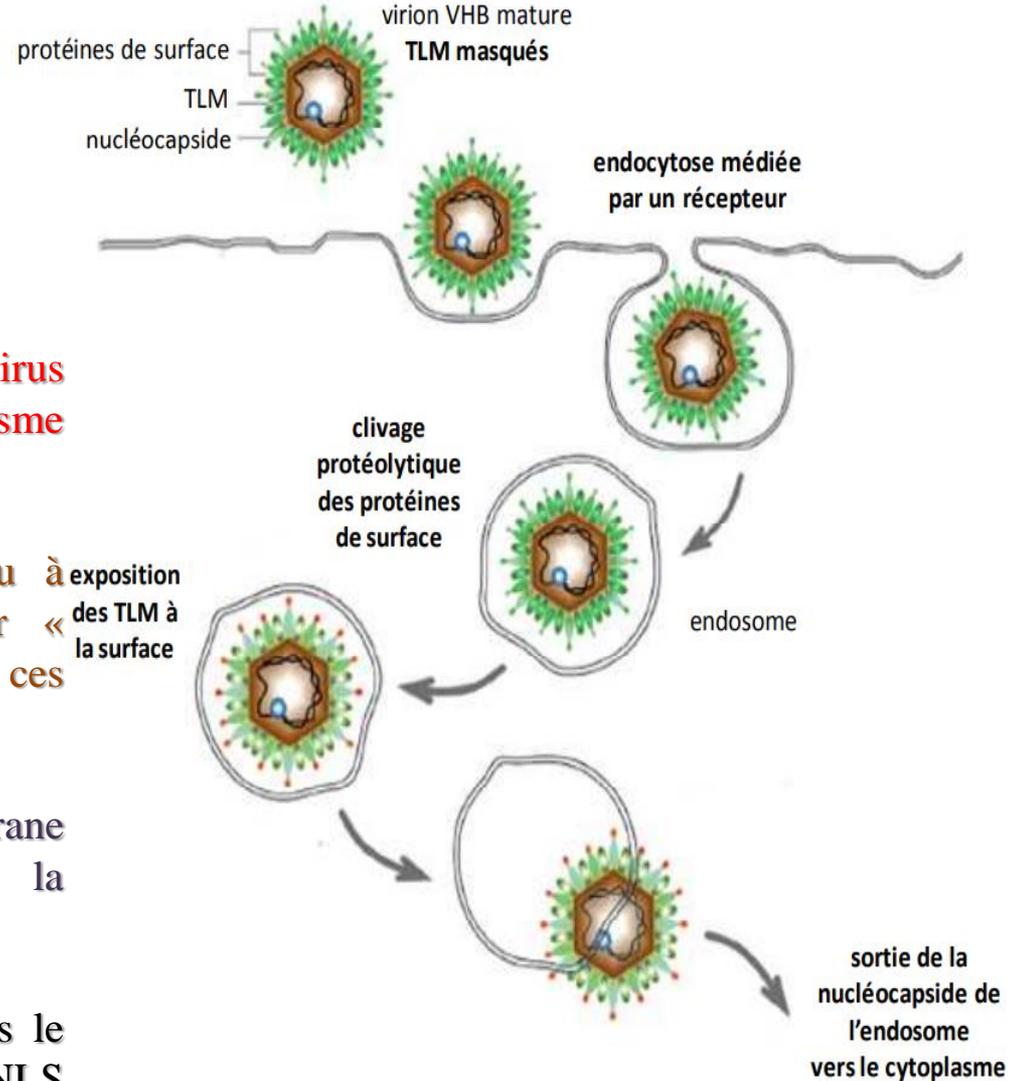
Du côté des facteurs viraux, la protéine L responsable de l'attachement du virus à la cellule

1/ Après interaction avec la membrane, le virus pénètre dans la cellule par un mécanisme d'endocytose pH indépendant.

2/ Clivage des protéines de surface a lieu à l'intérieur de l'endosome par TLM (pour « membrane translocation motif ») présents dans ces protéines de surface.

3/ Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de l'endosome et donc le transfert de la nucléocapside vers le cytoplasme

4/ La nucléocapside est alors transportée vers le noyau cellulaire grâce aux séquences NLS présentes en C-terminal des protéines core



Cycle de réplication

Dans le noyau, la polymérase convertit l'ADNrc en ADN circulaire covalentement clos (ADNccc) via les étapes suivantes:

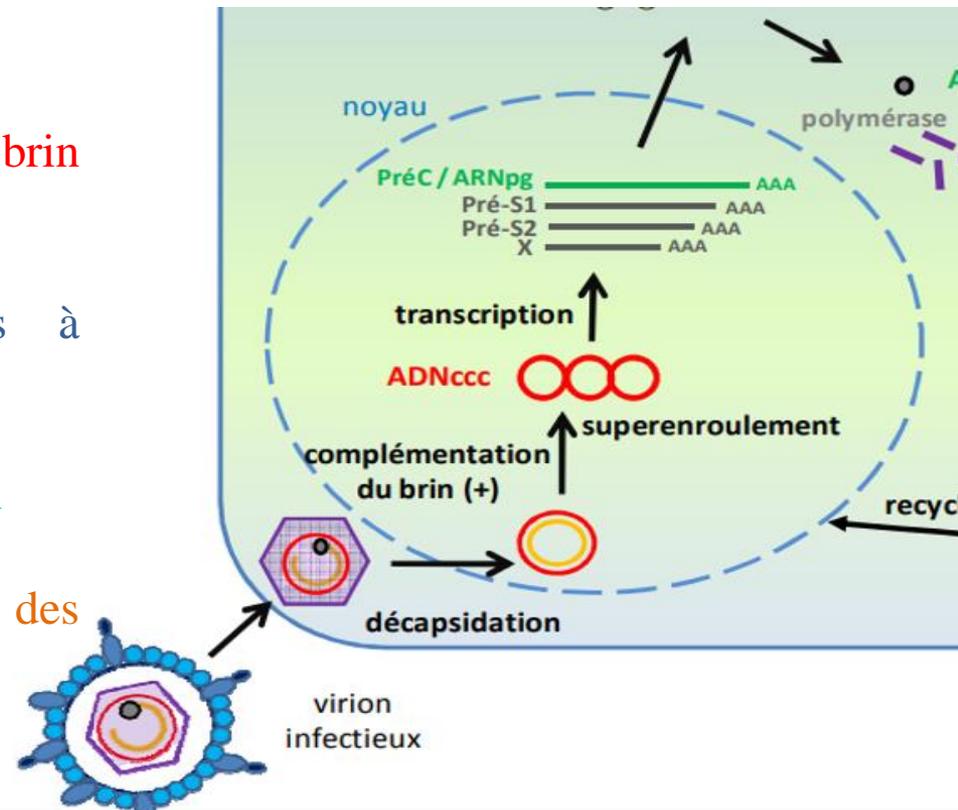
1- Complétion du brin positif

2- Rupture de la liaison covalente entre le brin négatif et la polymérase

3- Excision des 8 nucléotides redondants à l'extrémité du brin négatif

4- ligation des extrémités 5' et 3' de chaque brin

5- Super-enroulement de l'ADN viral par des gyrases et topoisomérases



Les nucléocapsides matures ont deux devenir distincts. D'une part, elles peuvent interagir avec les protéines de surface situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique pour conduire à l'exocytose de virions infectieux. D'autre part, elles peuvent être recyclées vers le noyau de la cellule afin d'amplifier le nombre de copies d'ADNccc dans le noyau

