
Chapitre III : Expression virale

- Cycle productif : Phase du cycle viral où l'ensemble des ressources de la cellule est mobilisé pour l'expression des gènes viraux (synthèse des protéines, réplication du génome, assemblage et libération de nouveaux virions).
- Cycle latent : Phase où l'expression des gènes viraux est minimale ; le génome viral peut persister sous forme intégrée ou episomale, sans production de virions, souvent en vue d'une réactivation ultérieure.

I. Cascade temporelle : immédiat / précoce / tardif

Le cycle productif s'organise selon une cascade d'expression génique régulée en trois grandes phases :

- **Immédiat-précoce (IE)** : Ces gènes sont transcrits sans qu'aucune protéine virale n'ait encore été traduite. Ils codent principalement des régulateurs/activateurs transcriptionnels (ex : ICP4 chez l'herpèsvirus) qui permettront l'expression des gènes précoces suivants.
- **Précoce (E)** : Correspond à l'expression de gènes nécessaires à la réplication du génome viral : notamment des enzymes de synthèse, des facteurs régulateurs secondaires.
- **Tardif (L)** : Les gènes structuraux (capsides, glycoprotéines, enzymes d'assemblage) sont exprimés une fois achevée la réplication du génome, l'accès aux promoteurs tardifs étant parfois conditionné à des modifications de la chromatine virale ou à l'amplification du génome.

II. Mécanismes de détournement de la traduction

Les mécanismes de piratage de la traduction virale ciblent spécifiquement la machinerie de l'hôte à plusieurs niveaux :

A. Initiation de la traduction

- **Utilisation d'IRES (Internal Ribosome Entry Sites)** : Certains virus tels que picornavirus, rétrovirus et adénovirus modifiés possèdent des séquences IRES qui permettent le recrutement direct du ribosome en position interne sur l'ARNm, contournant ainsi la

nécessité d'un 5'-cap et de certains facteurs d'initiation (IRES-transacting factors). Utile lorsque la protéine cellulaire eIF4G est clivée par des protéases virales.

- **Cap-snatching (ex. influenza) :** Les virus volent les coiffe 5' des ARNm cellulaires, les utilisent comme amorce pour initier la transcription de leur propre génome, assurant une introduction capée reconnue par la machinerie ribosomale.

B. Blocage/shutoff et dégradation de l'ARNm cellulaire

- De nombreux virus, tels que le SARS-CoV nsp1, produisent des protéines qui favorisent la dégradation des ARNm de l'hôte ou inhibent leur traduction, par exemple en bloquant les complexes de polyadénylation ou d'épissage. Cela crée un "host-shutoff" massif, favorisant l'accès des ribosomes aux ARNm viraux, souvent moins sensibles au mécanisme de shutoff.
- Certains virus, comme les herpèsvirus, codent des protéines (ICP27) qui inhibent l'export cytoplasmique des ARNm cellulaires ou leur maturation, pour limiter la concurrence avec leurs propres ARNm.

C. Modification des facteurs d'initiation

- Clivage de eIF4G (picornavirus), phosphorylation de eIF2 α par PKR (induite par infections virales et stress) souvent contournée par des protéines virales inhibant PKR ou la phosphorylation de eIF2 α , maintenant la traduction de leurs ARNm.
- Repackaging/redistribution des ribosomes ou des complexes d'initiation, concentration locale des facteurs dans les zones de réplication virale.

D. Structuration et modification des ARNs viraux

- Structures secondaires (pseudonœuds, UTRs spécialisés), éléments cis-régulateurs qui favorisent le recrutement du ribosome et protègent contre la détection immunitaire.
- Utilisation de cadres de lecture décalés, initiation alternative, épissage différentiel et codage polycistronique pour maximiser la capacité de production à partir de génomes compacts.

III. Organisation générale de l'expression génique chez les procaryotes

Chez les procaryotes, l'absence de compartimentation nucléaire (pas de noyau) confère une proximité spatiale et temporelle entre transcription et traduction.

La grande majorité des gènes bactériens impliqués dans une même fonction sont regroupés en opérons, unités fonctionnelles composées de :

- Un promoteur (P) : site de fixation de l'ARN polymérase.
- Un opérateur (O) : séquence où peut se fixer une protéine régulatrice (exemple : répresseur).
- Gènes structuraux : codant les différentes enzymes ou protéines de la voie concernée.
- Souvent un gène régulateur (R) produisant une protéine régulatrice (répresseur/activateur).

III.1. Phages lytiques : exemple du phage T4

Le phage T4, un bactériophage appartenant à la famille des Myoviridae, infectant spécifiquement l'E. coli, se distingue par sa structure complexe, il est doté d'une capsidie icosahédrale comportant un génome d'ADN double brin linéaire codant pour plus de 300 protéines, la plaque basale porte à la fois des fibres caudales longues et courtes.

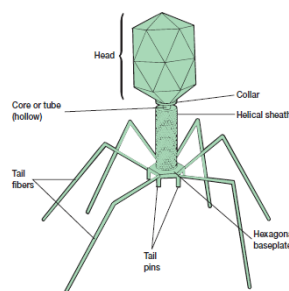


Fig 1. Structure du phage T4

Cycle viral lytique :

a. Fixation

L'adsorption du phage T4 implique plusieurs structures de queue, qui commence lorsque la fibre de queue entre en contact avec le site récepteur (lipopolysaccharide) formant progressivement une plaque de base sur la surface cellulaire. La liaison est probablement due à des interactions électrostatiques et est influencée par le pH et la présence d'ions tels que Mg^{2+} et Ca^{2+} .

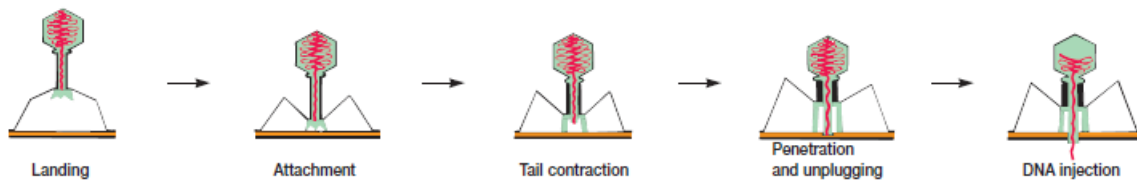


Fig 2. Fixation du phage T4 et injection du génome

b. Pénétration :

- Après que la plaque de base se soit solidement fixée à la surface cellulaire, des changements conformationnels se produisent dans la plaque de base et la gaine
- L'ADN est ensuite extrudé de la tête, à travers le tube de queue, et dans la cellule hôte. Le tube peut interagir avec la membrane plasmique pour former un pore à travers lequel l'ADN passe.

c. Synthèse des acides nucléiques et des protéines du phage

- Peu de temps après l'injection de l'ADN du phage, la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines de l'hôte est interrompue, et la cellule est contrainte de produire des constituants viraux.
- La polymérase ARN d'*E. coli* commence à synthétiser l'ARN messager du phage en moins de 2 minutes. Cet ARN messager dirige la synthèse des facteurs protéiques et des enzymes nécessaires pour prendre le contrôle de la cellule hôte et fabriquer les acides nucléiques viraux.
- Certains enzymes spécifiques du virus dégradent l'ADN de l'hôte en nucléotides, arrêtant ainsi simultanément l'expression génique de l'hôte et fournissant la matière première pour la synthèse de l'ADN viral.
- En moins de 5 minutes, la synthèse de l'ADN viral débute.

d. Assemblage :

L'ARN messager produit après la réplication de l'ADN, dirige la synthèse de trois types de protéines : (1) les protéines structurales du phage, (2) les protéines qui aident à l'assemblage du phage sans devenir une partie de la structure du virion, et (3) les protéines impliquées dans la lyse cellulaire et la libération du phage. Les protéines nécessaires à l'assemblage du phage sont synthétisées simultanément puis utilisées dans quatre lignes de sous-assemblage relativement indépendantes. La plaque de base est construite à partir de 15 produits géniques.

Une fois la plaque de base terminée, le tube de queue est construit sur celle-ci et la gaine est assemblée autour du tube. La pro-tête ou procapside du phage est construite séparément à partir de plus de 10 protéines puis se combine spontanément avec l'assemblage de la queue. La procapside est assemblée avec l'aide de protéines d'échafaudage qui sont dégradées ou éliminées après l'achèvement de la construction. Une protéine portail spéciale est située à la base de la procapside où elle se connecte à la queue. Les fibres de queue se fixent à la plaque de base après que la tête et la queue se soient réunies.

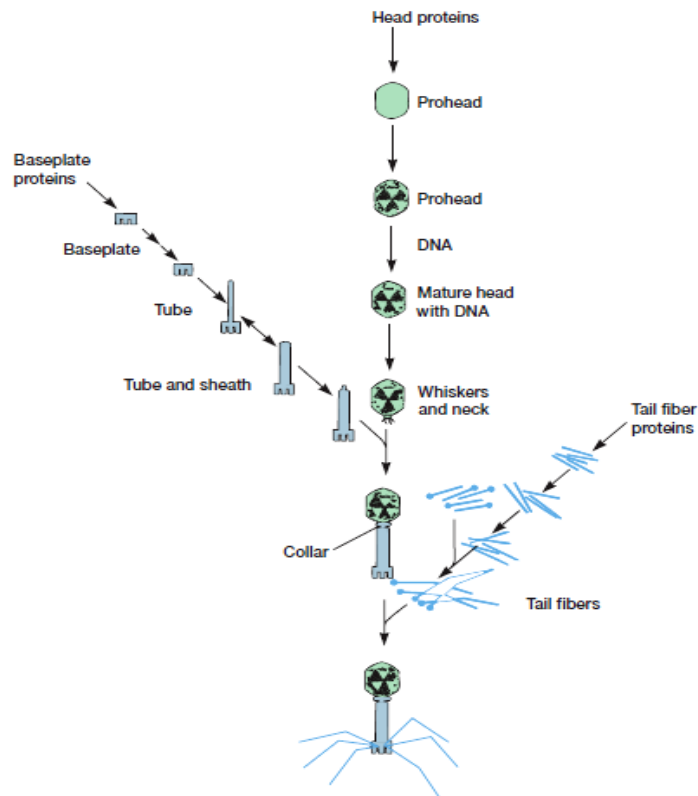


Fig 3. Assemblage des nouveaux phages T4

e. Libération des phages

La lyse d'*E. coli* se produit après environ 22 minutes à 37 °C, et environ 300 particules de T4 sont libérées. Plusieurs gènes de T4 sont impliqués dans ce processus: l'un dirige la synthèse d'une endolysine qui attaque le peptidoglycane de la paroi cellulaire. Une autre protéine du phage appelée holine crée une lésion dans la membrane plasmique et permet à l'endolysine d'attaquer le peptidoglycane.

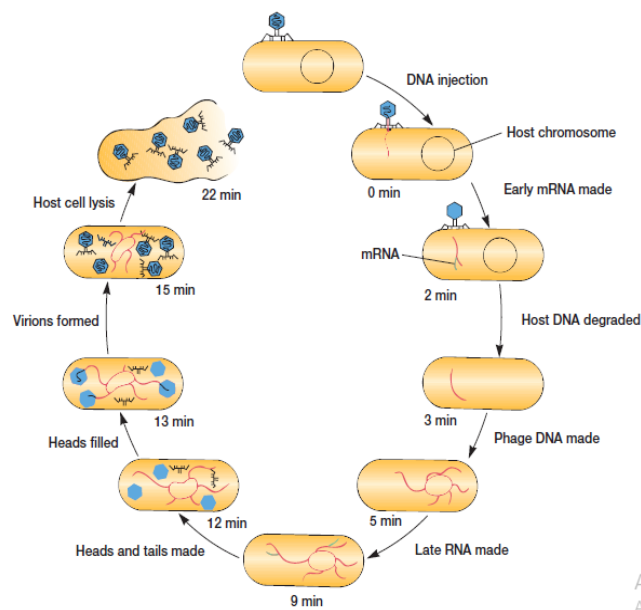


Fig 3. Cycle viral du phage T4

I. Phages tempérés : exemple du phage Lambda

De nombreux bactériophages à ADN peuvent établir une relation distincte avec leur hôte ; au lieu de prendre contrôle et générer de nouveaux phages, le génome viral s'intègre au génome bactérien, demeure à l'intérieur de la cellule hôte et se réplique conjointement avec son génome.

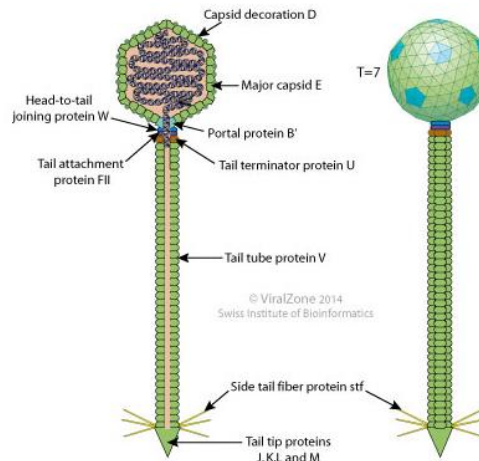


Fig 4. Bactériophage lambda

Chaque bactérie infectée peut alors produire des phages et subir une lyse dans des conditions environnementales appropriées. Le phage lambda, de la famille des *Siphoviridae*, qui utilise la souche K12 d'*E. coli* comme hôte, est le phage tempéré le mieux compris.

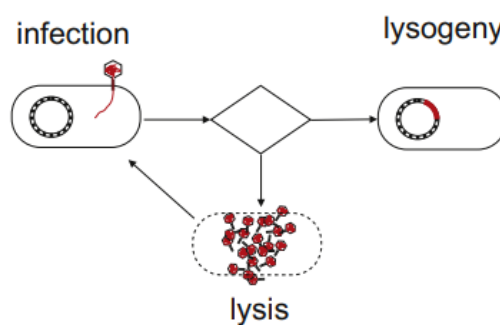


Fig 5. Représentation schématique du cycle de vie du phage lambda (Vohradsky, 2017)

Après l'infection, l'ADN du phage est soit intégré dans le chromosome de l'hôte (lysogénie), soit transcrit pour former de nouvelles particules virales. La cellule hôte éclate alors, libérant de nouvelles particules virales qui peuvent infecter d'autres cellules (lyse).

III.12. Génome du phage λ

C'est un phage à ADN double brin possédant une tête icosaédrique de 55 nm de diamètre et une queue non contractile avec une fine fibre de queue à son extrémité. Son ADN est monocaténaire, avec des extrémités cohésives aux séquences de bases complémentaires pouvant s'apparier les unes aux autres. Grâce à ces extrémités cohésives, le génome linéaire **cyclise** immédiatement après l'infection. La ligase de l'ADN d'*E. coli* scelle ensuite les ruptures, formant un cercle fermé.

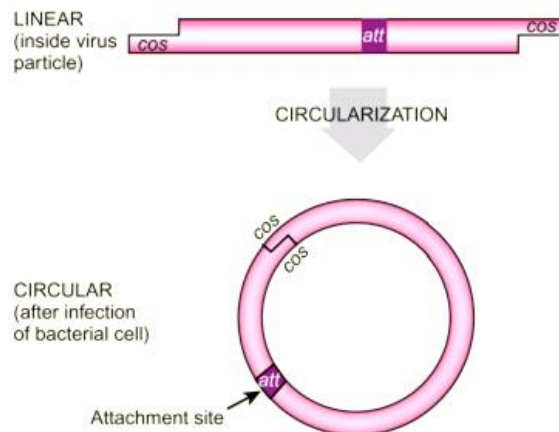


Fig 6. Cyclisation du génome du phage λ

Le génome lambda a été cartographié, et plus de 40 gènes ont été localisés et regroupés en fonction de leur rôle, avec des groupes distincts impliqués dans la synthèse de la tête, la synthèse de la queue, la lysogénie et sa régulation, la réplication de l'ADN et la lyse cellulaire.

Cycle lytique

- Après l'entrée de l'ADN lambda dans *E. coli*, il se cyclise.
- la transcription par l'ARN polymérase de l'hôte est initiée, elle se lie à la fois à un promoteur vers la droite (PR) et à un promoteur vers la gauche (PL)
- Les premiers gènes qui sont transcrits codent pour des protéines régulatrices qui contrôlent le cycle lytique : le gène **N** vers la gauche et les gènes **cro** et **cII** vers la droite.
- les protéines Cro et Q sont donc actives, Q ne fait pas partie du réseau de contrôle ; elle active les gènes pour la lyse et la production de la tête et de la queue.

Des gènes régulateurs et d'autres assurent que les protéines virales seront synthétisées dans une séquence temporelle ordonnée et seront fabriquées uniquement lorsqu'elles sont nécessaires au cours du cycle de vie. La synthèse de l'ADN est réalisée par le mécanisme du « cercle roulant » formant de longs concatémères qui seront par la suite clivés pour donner des génomes complets.

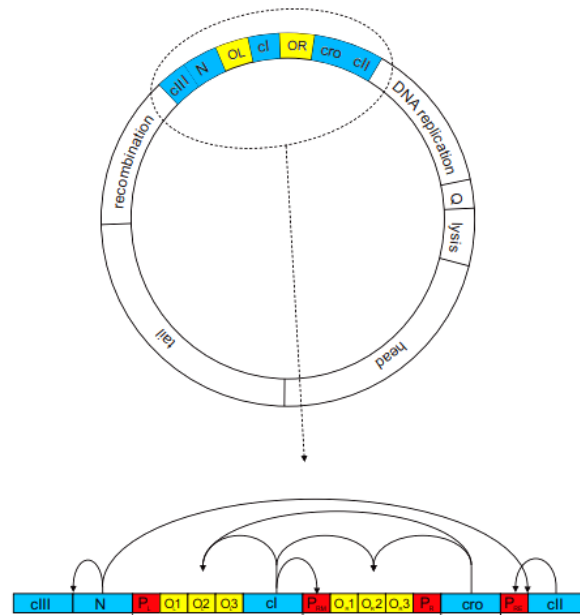


Fig 7. La carte génétique du phage lambda et l'organisation des gènes contrôlant les cycles (lytique/lysogène)

Lysogénie :

La protéine **CI** est synthétisée, elle maintient alors la transcription de son propre gène depuis PRM. La chaîne de protéines répresseurs mesure 236 acides aminés et se replie en une forme d'haltère avec des domaines globulaires à chaque extrémité. Le répresseur lambda (gène cI) synthétisé se lie à OR et OL activant la transcription de son propre gène et bloquant la transcription des gènes lytiques nécessaires à la construction du phage.

L'expression de la protéine *Int* permet l'intégration du génome du phage dans le chromosome bactérien. La décision entre la lyse et la lysogénie est guidée par la compétition entre deux produits géniques : Cro et CI. Les deux activent leurs propres circuits, et les deux se répriment mutuellement.

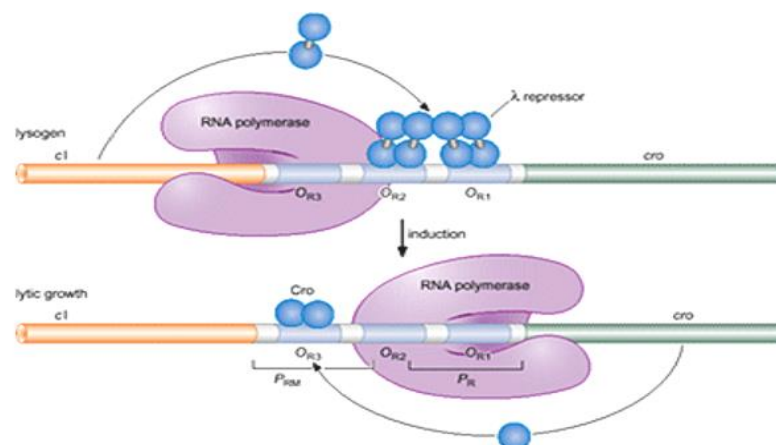


Fig 8. Contrôle des cycles (lytique/lysogène)