

TD4 : Adénovirus

I. Généralités

Les adénovirus constituent une famille de virus à ADN double brin non enveloppés. Ces virus sont responsables d'une variété d'infections, allant des affections respiratoires bénignes aux maladies plus sévères. Leur nom provient du fait qu'ils ont été initialement isolés dans des tissus glandulaires (adéno signifiant glande en grec). Un aspect notable des adénovirus est leur capacité à infecter divers types cellulaires, ce qui a conduit à leur utilisation fréquente en recherche biomédicale et en thérapie génique.

II. Classification

Les adénovirus présentent un groupe de virus à ADN double brin non enveloppés de la famille *Adenoviridae*. Les genres sont: *Atadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Ichtadenovirus*, *Mastadenovirus*, *Siadenovirus*. Au sein du genre *Mastadenovirus*, les adénovirus infectant les humains sont classés en sept espèces (Human Adenovirus A à G) en fonction de critères sérologiques, de l'hôte d'origine, et des types de maladies associées. Les adénovirus humains sont responsables d'un large éventail d'infections, allant des infections respiratoires bénignes aux infections plus graves affectant divers organes.

III. Structure

Structure de la capside :

- La capside est composée de différents polypeptides formant 252 capsomères, dont 240 hexons et 12 pentons.
- Les pentons forment les 12 sommets de la capside.
- La fibre possède un domaine globulaire reconnaissant le récepteur cellulaire.
- La combinaison de la fibre et de la base penton forme un capsomère de penton.
- Les polypeptides IIIa, VI, VIII et IX peuvent s'intercaler entre les hexons pour stabiliser la structure de la capside.

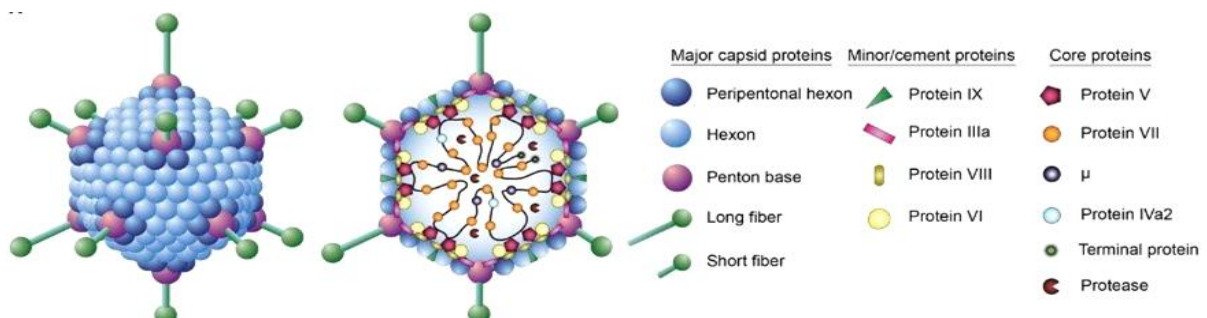


Fig.1. Structure de la capside de l'adénovirus

Structure du noyau : Le noyau comprend quatre protéines et le génome viral,

- Le polypeptide VII, agit comme les histones en formant un complexe nucléoprotéique compact avec le génome viral.
- Le polypeptide V se lie au polypeptide VI du penton, assurant une liaison directe entre le noyau et la capside.
- La "protéine terminale" (pT) est liée covalente à chaque extrémité 5' du génome, jouant un rôle crucial dans la réplication de l'ADN viral.

Structure du génome de l'adénovirus :

- Le génome est un double-brin d'ADN d'environ 36 000 paires de bases.
- Les gènes sont catégorisés en fonction du moment de leur expression en gènes précoces (E) et gènes tardifs (L).
- Cinq régions transcriptionnelles précoces (E1A, E1B, E2, E3 et E4)
- La région tardive, régulée par le promoteur MLP
- Chaque extrémité du génome comporte une séquence répétée hautement conservée appelée ITR (Inverted Terminal Repeat)

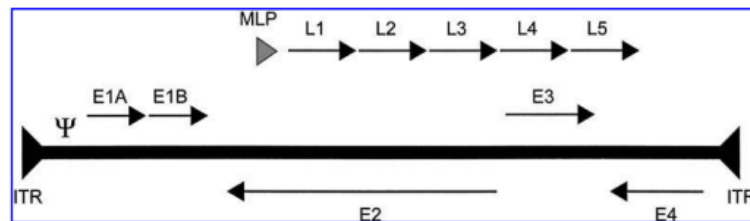


Fig. 2 : Carte du génome de l'adénovirus et des unités de transcription (McConnell & Imperiale, 2004)

IV. Cycle de réplication :

Après pénétration dans la cellule hôte, utilise la machinerie cellulaire pour répliquer le génome et produire des protéines structurales, la durée typique de 20 à 24 heures, générant plus de 30 000 particules infectieuses par cellule.

A la phase précoce du cycle : les gènes précoces sont exprimés dans le but de préparer la réplication

A la phase tardive : elle démarre avec la réplication du génome viral.

Les étapes du cycle de réplication de l'adénovirus humain type 2 sont les suivantes (figure 3) :

- Le virus se lie à une cellule humaine par l'interaction entre la fibre et les récepteurs CAR (coxsackie and adenovirus receptor)

- Le virus pénètre dans la cellule par endocytose (1 et 2); un processus qui dépend de l'interaction d'une deuxième protéine virale, la base de penton, avec une protéine intégrine cellulaire (cylindre rouge).
- La désassemblée partielle du virion à l'intérieur de l'endosome libère une protéine virale (protéine VI) qui perturbe la membrane endosomale et facilite la libération du virion dans le cytoplasme (3).
- Après désassemblage ultérieure, le génome viral associé à la protéine de base VII est importé dans le noyau (4).

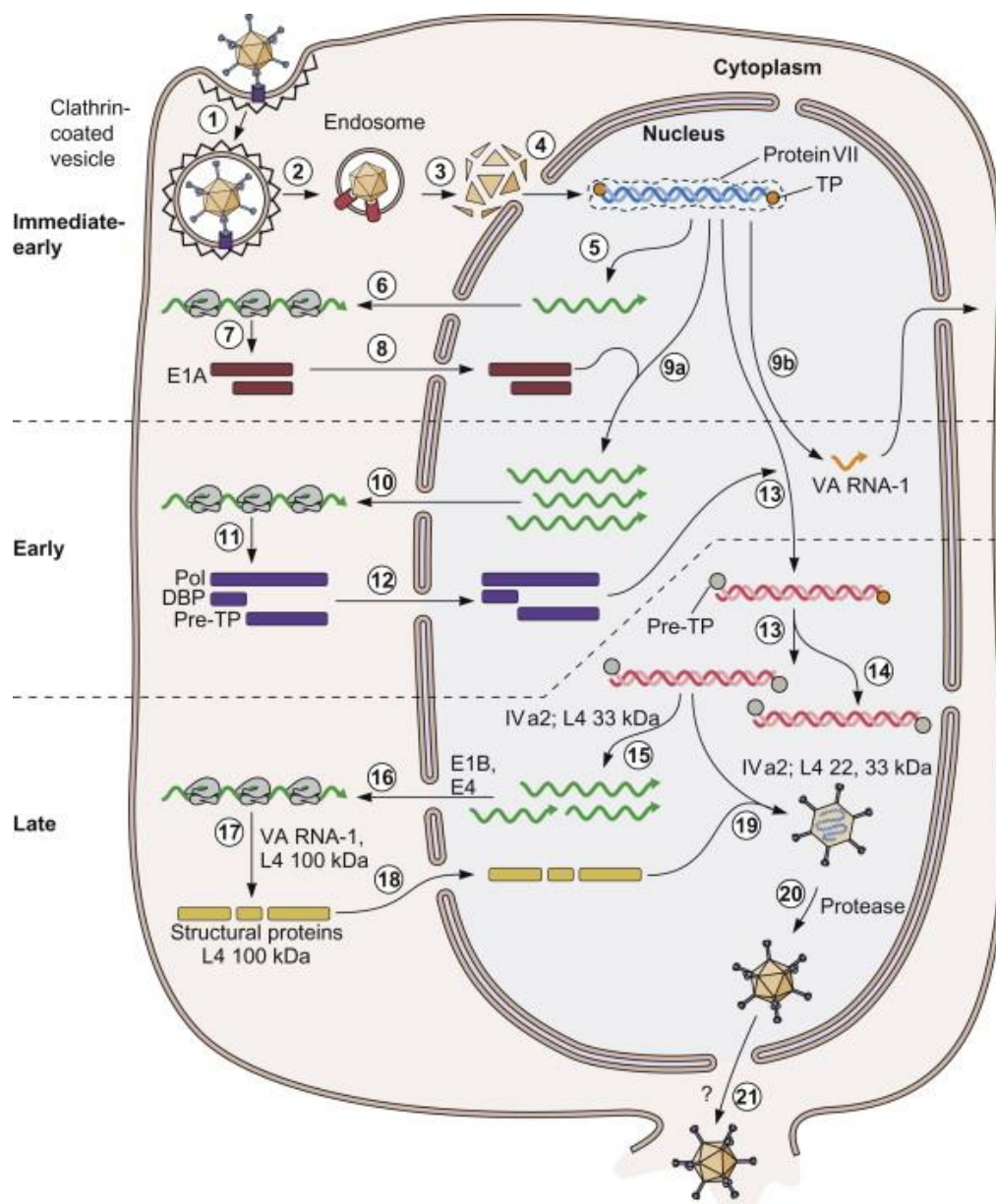


Fig. 3 : Cycle de replication de l'adénovirus humain 2

- Le système de l'ARN polymérase II de la cellule transcrit le gène précoce immédiat El A (5).
- Les ARNm sont épissés de puis exportés dans le cytoplasme (6), où ils sont traduits en plusieurs protéines El A apparentées (7).
- Les protéines El A sont importées dans le noyau où elles régulent la transcription des gènes cellulaires et viraux (8).
- La protéine El A stimule la transcription des gènes précoces viraux par l'ARN polymérase II cellulaire (9a).
- La transcription des gènes VA par l'ARN polymérase III de la cellule hôte commence également pendant la phase précoce de l'infection (9b).
- Les espèces pré-ARNm précoces sont traitées, exportées dans le cytoplasme (10) et traduites (11).
- Ces protéines précoces comprennent les protéines de réplication virale, qui sont importées dans le noyau (12)
- Les protéines précoces coopèrent avec un nombre limité de protéines cellulaires dans la synthèse de l'ADN viral (13).
- Les molécules d'ADN viral répliquées peuvent servir de modèles pour d'autres cycles de réplication (14) ou pour la transcription de gènes tardifs (15).
- Le promoteur tardif majeur est activé par la réplication de l'ADN viral, mais une transcription maximale efficace nécessite les protéines tardives IVa2 et L4. Les ARNm tardifs traités sont sélectivement exportés du noyau en raison de l'action des protéines E1B 55-kDa et E4 Orf6 (16). Une traduction efficace des transcrits tardifs nécessite l'ARN viral-1 exprimé par le virus et la protéine L4 tardive (17).
- Cette dernière protéine sert également de chaperon pour l'assemblage des hexones trimériques au fur et à mesure qu'ils et les autres protéines structurales sont importés dans le noyau (18).
- À l'intérieur du noyau, des capsides sont assemblées à partir de ces protéines et des génomes viraux pour former des virions immatures non infectieux (19).
- L'assemblage nécessite les protéines IVa2 et L4.
- Les virions infectieux matures sont formés après clivage de protéines précurseur par la protéase virale L3 (20).
- Les virions néoformés sont libérés généralement lors de la destruction de la cellule hôte (21).

Bibliographie

- Flint, S.J., Enquist, L.W., Racaniello, V.R., Skalka, A.M., 2008. Principes de virologie, troisième édition, vol. 1, p. 504. Copyright r Wiley (2008), avec permission.
- Fenner's Veterinary Virology (2017) (Fifth Edition) N. James MacLachlan, Edward J. Dubov, Chapter 2 - Virus Replication. Academic Press . Pages 17-45

-
- Louten. J, (2016): Chapter 4 - Virus Replication. Essential Human Virology, Academic Press, Pages 49-70,