

Chapitre III : Expression génique virale

L'expression virale chez les procaryotes, tels que les bactéries, est un processus fascinant qui révèle les mécanismes complexes par lesquels les virus interagissent avec leurs hôtes pour assurer leur propre réplication. Les procaryotes sont des cibles des bactériophages, le terme "phage" provient du grec "phagein", signifiant "manger", ils représentent les entités biologiques les plus abondantes de la terre. L'expression génique de ces derniers implique des interactions complexes entre les composants viraux et ceux de la cellule hôte.

Le processus débute généralement par l'adsorption du virion à la surface de la bactérie, suivie de l'injection de l'ADN viral dans la cellule hôte. Une fois à l'intérieur, l'ADN viral peut suivre différentes voies, soit s'engager dans la réplication immédiate et la synthèse des composants viraux, soit s'intégrer dans le génome bactérien pour établir un état lysogène.

I. 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 capsidre 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.

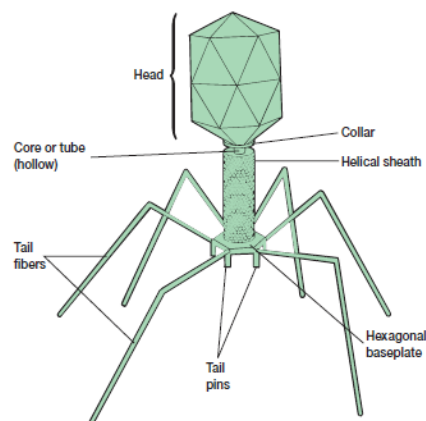


Fig 1. Structure du phage T4

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+} .

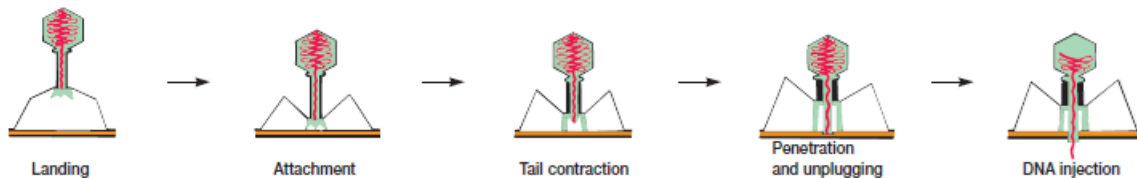


Fig 2. Fixation du phage T4 et injection du génome

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.

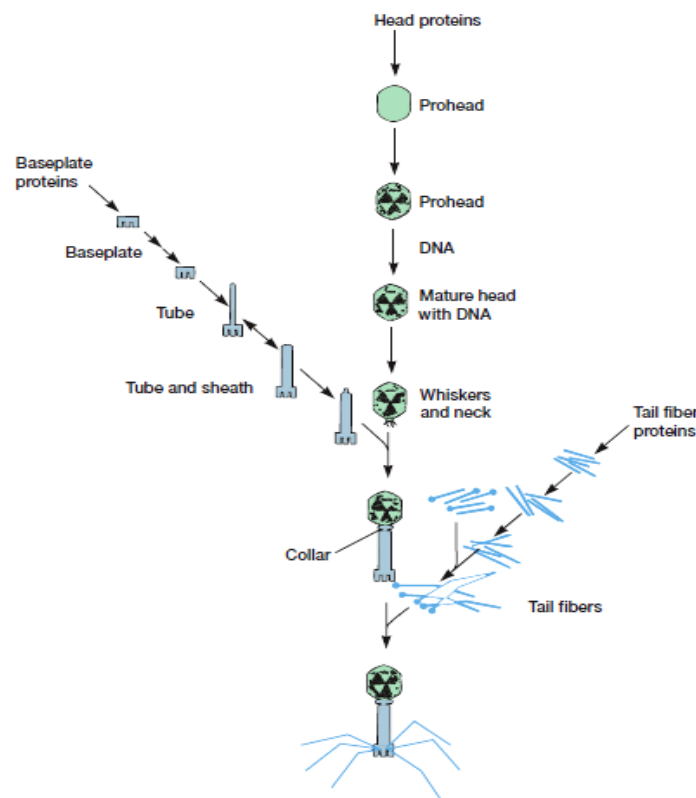


Fig 3. Assemblage des nouveaux phages T4

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.

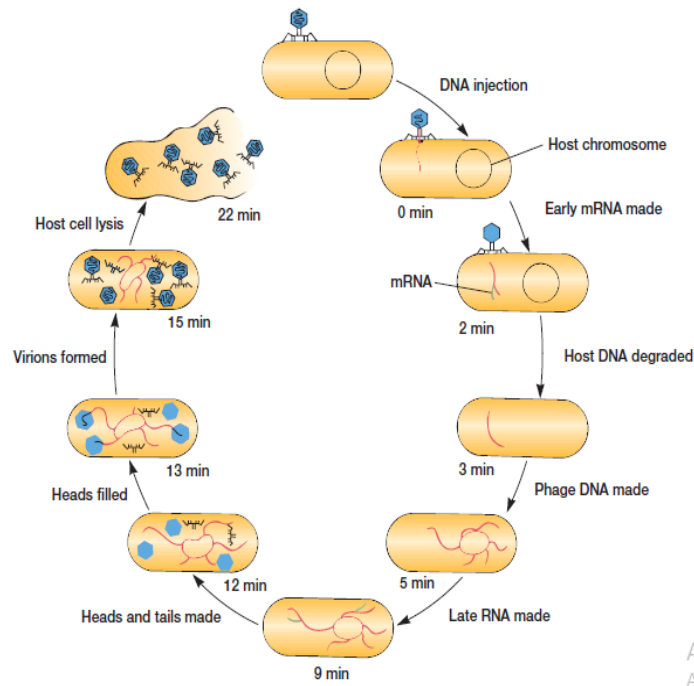


Fig 3. Cycle viral du phage T4

II. 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.

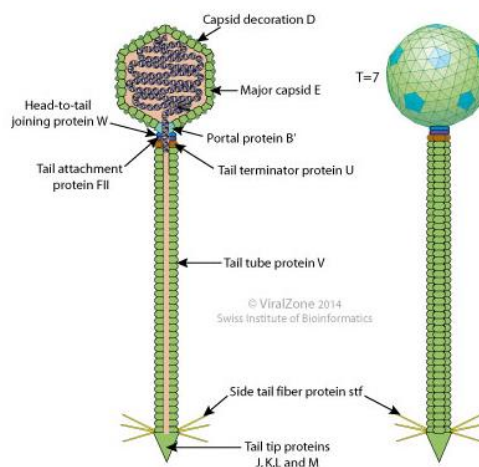


Fig 4. Bactériophage lambda

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.

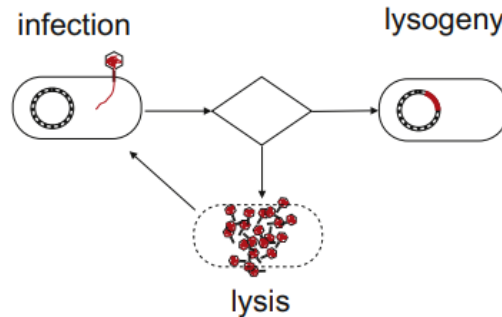


Fig 5. Représentation schématique du cycle de vie du phage lambda (Vohradsky, 2017)

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).

II.1. 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 cohésive 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.

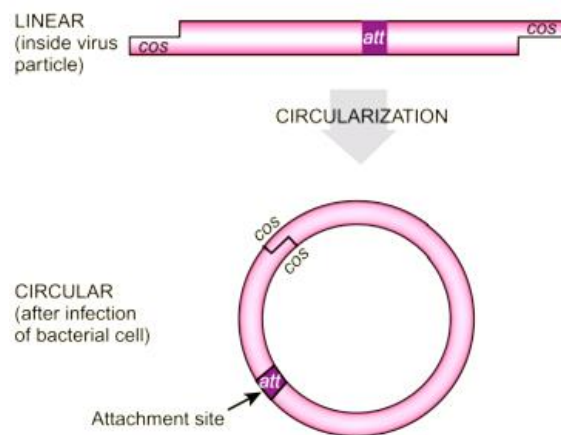


Fig 6. Cyclisation du génome du phage λ

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.

II.2. 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.

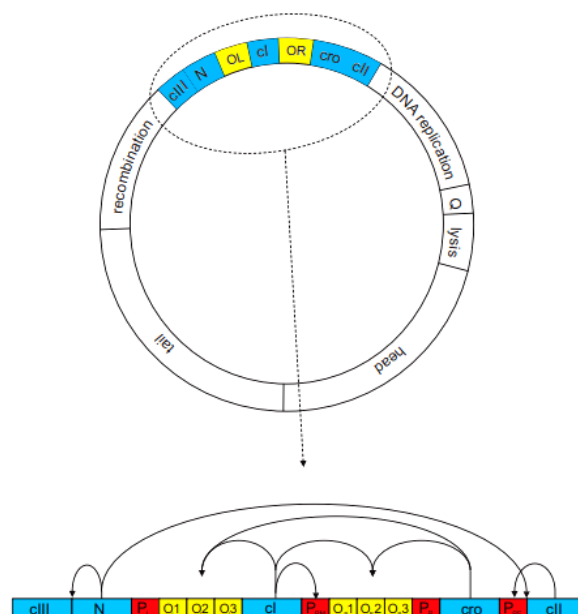


Fig 7. La carte génétique du phage lambda et l'organisation des gènes contrôlant les cycles (lytique/lysogène)

II.3. 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.

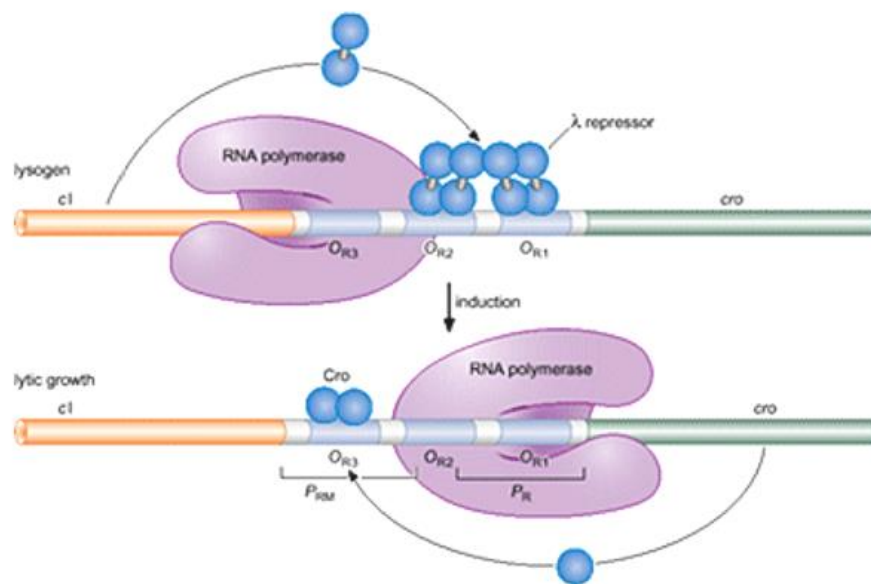


Fig 8. Contrôle des cycles (lytique/lysogène)

Bibliographie :

Prescott, L. M., J. P. Harley, and D. A. Klein. (2022). Microbiology, Fifth Edition. Chapter 16. The viruses: introduction and general characteristics, pp. 362-396.

Vohradsky, J., (2017) : Lambda phage genetic switch as a system with critical behavior. Journal of Theoretical Biology. 431 : (32-38).

David P. Clark and Nanette J. Pazdernik (2012): Molecular Biology, 2nd Edition, Academic Press-Cell. 928 pp