

Chapitre I : Génomés des virus

I. Introduction

L'étude de la génétique moléculaire des virus constitue un domaine crucial de la biologie moderne, offrant des perspectives uniques sur la nature, la diversité et le fonctionnement des agents infectieux les plus simples.

Les virus, en tant qu'entités génétiques minimalistes, se caractérisent par leur dépendance vis-à-vis des cellules hôtes pour leur reproduction et leur métabolisme. Cependant, malgré leur simplicité, ils présentent une diversité remarquable dans leur structure génomique et leur cycle de vie. En effet, les virus constituent une composante très abondante de la biosphère, peuplant divers écosystèmes et interagissant avec une multitude d'organismes, qu'il s'agisse de l'homme, des animaux, des plantes ou même des microorganismes

II. Généralités sur la génétique moléculaire des virus

Les virus se caractérisent par une diversité remarquable en terme de génome. Ils présentent quatre types possibles d'acide nucléique viral : l'ADN simple brin, l'ARN simple brin, l'ADN double brin et l'ARN double brin. Chaque type de génome se retrouve dans de nombreuses familles de virus, qui contiennent entre elles des membres infectant un large éventail d'animaux, de plantes et de bactéries. Certains virus sont monopartites, c'est-à-dire qu'ils possèdent un seul segment de matériel génétique, tandis que d'autres sont multipartites, avec plusieurs segments distincts.

Les virus à génome d'ARN sont généralement composés de plusieurs parties, et présentent une fréquence de mutation élevée, en raison de l'absence de mécanismes de correction d'erreurs propres aux ARN polymérases. Les virus à ARN simple brin sont divisés en deux classes, en fonction de la **polarité** de leur génome :

- **Les virus à ARN simple brin positif** : possèdent un génome ARN de polarité positive, ou ARN+, qui a la même orientation que l'ARN messager codant pour les protéines.

- **Les virus à ARN simple brin négatif** : ils possèdent un génome dont la polarité est complémentaire à celle des ARNs messagers cellulaires. En conséquence, leurs génomes ne peuvent être directement utilisés pour la traduction.

Les virus à génome d'ADN double brin sont généralement monopartites, offrant ainsi une relative stabilité génétique. La plupart des virus à ADN adoptent une structure à double brin et peuvent se présenter sous forme linéaire avec des extrémités définies, ou sous forme circulaire en anneau.

Les sept classes de Baltimore

Le lauréat du prix Nobel **David Baltimore** a proposé un système de classification qui englobe tous les virus, basé sur la nature de leur génome, ainsi que sur leurs modes de répllication et d'expression génétique. Ce système offre la possibilité de faire des déductions et des prédictions sur la nature fondamentale de tous les virus au sein de chaque groupe défini. Dans le schéma de Baltimore, les virus sont regroupés selon le mécanisme de synthèse de l'ARNm qu'ils emploient :

- Les ARNm sont désignés comme ARN de sens positif.
- Les brins d'ADN et d'ARN complémentaires de l'ARNm sont désignés comme sens négatif.
- ceux qui ont la même séquence sont appelés sens positif.

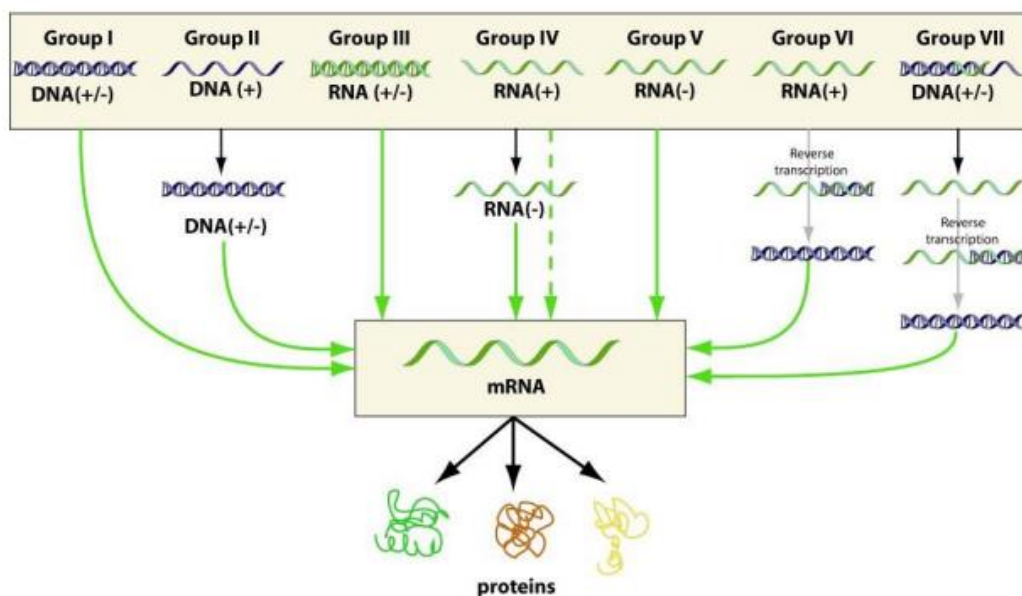


Fig. 1. Classification des virus par David Baltimore

Le schéma de classification modifié basé sur l'original proposé par Baltimore définit sept groupes de virus, chacun étant communément désigné par la nature des génomes viraux qu'il comprend :

- **La classe 1** : contient tous les virus possédant un génome d'ADN double brin. Dans cette classe, la désignation du sens positif et négatif n'a pas de sens puisque les ARNm peuvent provenir de l'un ou l'autre brin.
- **La classe 2** : contient des virus dotés d'un génome d'ADN simple brin. L'ADN peut avoir un sens positif ou négatif, selon le virus étudié. L'ADN doit être converti en une forme double brin avant que la synthèse de l'ARNm puisse avoir lieu.
- **La classe 3** : contient des virus dotés de génomes à ARN double brin. Tous les virus connus de ce type ont des génomes segmentés et l'ARNm n'est synthétisé qu'à partir d'un seul brin matrice de chaque segment. Le processus de transcription à partir d'un génome d'ARNdb peut être envisagé comme se produisant en utilisant un mécanisme similaire à celui de la transcription à partir d'un génome d'ADNdb. Cependant, les enzymes nécessaires à la réalisation d'un tel processus n'existent pas dans les cellules normales non infectées. Par conséquent, ces enzymes doivent être codées par le génome du virus.
- **La classe 4** : contient des virus avec des génomes d'ARN simple brin du même sens (positif) que l'ARNm et qui peuvent être traduits. La synthèse d'un brin complémentaire, générant un intermédiaire ARNdb, précède la synthèse de l'ARNm. Comme pour les virus de classe 3, la synthèse de l'ARN doit être réalisée à l'aide d'enzymes codées par le virus.
- **La classe 5** : contient des virus dont le génome à ARN simple brin négatif qui est complémentaire à l'ARNm. La synthèse de l'ARNm nécessite des enzymes codées par le virus, et la génération de nouveaux génomes viraux nécessite la synthèse d'un intermédiaire ARNdb, dont le brin sens positif est utilisé comme modèle pour la réplication.
- **La classe 6** : contient des virus qui possèdent des génomes d'ARNsb et qui génèrent un intermédiaire d'ADNdb en prélude à la réplication, en utilisant une enzyme portée dans le virion.
- **La classe 7** : Plus récemment, il a été suggéré que certains virus, appelés rétrovirus, devraient être transférés de la classe 1 vers une nouvelle classe 7. Ceci est basé sur

leur réplication à partir de l'ADN_{db} via un intermédiaire ARN_{sb} de sens positif vers l'ADN_{db}. Ce qui représente l'inverse de la stratégie de réplication de classe 6.

III. Variabilité des virus

Certains virus présentent une remarquable capacité à s'adapter à de nouveaux hôtes et environnement. Les taux de mutation spontanée varient largement selon les virus. Les virus à ARN mutent plus rapidement que les virus à ADN, les virus à brin simple mutent plus rapidement que les virus à double brin, et la taille du génome semble être négativement corrélée avec le taux de mutation.

Les taux de mutation viraux sont régulés à différents niveaux, notamment la fidélité de la polymérase, le type de séquence, la structure secondaire du modèle, le microenvironnement cellulaire, les mécanismes de réplication, la correction d'erreur et l'accès à la réparation post-répllicative. De plus, de très nombreuses mutations peuvent être introduites par certains éléments de diversification codés par le virus, ainsi que par les désaminases cytidine/adenine codées par l'hôte.

Les mutations virales peuvent être spontanées causées par des erreurs de stress répliatif, ou bien induites causées par la radiation, la chimiothérapie, les espèces réactives dérivés de l'oxygène, les rayons X et les rayonnements UV.

La variabilité génique des virus résulte de plusieurs mécanismes :

III.1. Mutations :

La mutation ponctuelle est une modification génétique qui survient au niveau d'un seul nucléotide dans la séquence d'ADN. Cette altération peut prendre différentes formes, telles que la substitution d'une paire de bases par une autre (mutation ponctuelle de substitution), l'insertion ou la suppression d'une paire de bases (mutation ponctuelle d'insertion ou de délétion).

III.2. Recombinaison

La recombinaison chez les virus peut se produire au sein d'une même cellule hôte infectée par plusieurs virus ou lors de la co-infection d'une cellule par deux virus différents. Elle conduit à la création de nouveaux variants viraux avec un génome recombinant, combinant des segments génétiques provenant des virus parentaux.

Elle consiste en une cassure d'un brin d'acide nucléique, un échange entre génome viraux puis une ligation « soudure » de la cassure.

La recombinaison peut avoir des implications importantes dans l'évolution des virus, car elle peut contribuer à la diversité génétique, favoriser l'adaptation à de nouveaux environnements ou conduire à l'émergence de souches virales avec des caractéristiques différentes, y compris des propriétés pathogènes modifiées ou une résistance accrue aux défenses immunitaires.

III.3. Réassortissement

Il se produit uniquement chez les virus aux génomes segmentés tels que les virus de la grippe (orthomyxovirus). Il consiste en un échange de segments génomiques entre deux virus qui co-infectent une cellule :

- **Co-infection** : Deux souches différentes du virus infectent simultanément une même cellule hôte.
- **Réplication indépendante** : Chaque segment du génome viral se réplique indépendamment dans la cellule hôte, formant de nouvelles particules virales.
- **Réassortiment**: Lors de la formation de nouvelles particules virales, un échange aléatoire de segments génétiques se produit entre les deux souches virales parentales, ce qui donnera naissance à des particules virales réassortissantes, dont le génome est constitué de segments provenant des deux souches.

Exemples de changements phénotypiques résultants de la variabilité chez les virus

- Virus mutants thermosensibles : le virus mutant se réplique chez des cellules cultivées à basse température mais pas chez des cellules cultivées à haute température comme la souche sauvage.
- Virus mutants "chauds" : Ils se répliquent mieux que le virus sauvage à température élevée. La réplication d'un mutant "chaud" ne sera pas inhibée par la fièvre chez l'hôte.
- Modification du spectre d'hôte : le virus mutant est capable de se répliquer uniquement chez un type cellulaire précis, ou bien, il peut franchir les barrières vers de nouveaux types de cellules/espèces
- Modification de la pathogénicité : exemple : les plages de lyse formées par le virus mutant ont une taille plus importante ou bien plus petite que celles formées par le virus

sauvage. Les mutants atténués induisent des symptômes moins graves que le virus sauvage ou qui conduisent à une infection asymptomatique.

- Résistance aux antiviraux : le mutant acquiert la résistance : la réplication du virus mutant n'est plus inhibée par des médicaments antiviraux.

IV. Origine et évolution des virus

Les origines des virus sont probablement le résultat de divers mécanismes au cours de l'histoire de la vie. Selon l'hypothèse du "monde de l'ARN", des ARN auto-réplicateurs auraient existé, évoluant ultérieurement en organismes cellulaires. À cette époque, il est probable que des ARN parasites, tels que les viroïdes, aient également été présents. Certains virus peuvent également avoir émergé à partir d'éléments d'ADN intracellulaire, tels que les transposons, qui ont évolué vers une phase extracellulaire. Par ailleurs, des virus comme les poxvirus pourraient avoir évolué régressivement à partir de micro-organismes.

L'évolution du virus peut se produire au sein des hôtes individuels au cours de l'infection. Exemple : Chez de nombreux individus infectés par le VIH-1, la préférence pour les corécepteurs évolue de CCR5 pendant la phase aiguë à CXCR4 pendant la phase chronique ultérieure

L'émergence d'un virus désigne l'apparition ou réapparition d'un virus au sein d'un hôte donné, créant alors une nouvelle interface hôte-pathogène. Elle peut dans certains cas conduire à une *épidémie*, voire à une *pandémie*.

La plupart des virus émergents chez les humains sont d'origine zoonotique, circulant initialement dans un réservoir animal avant de se propager à l'homme. Les interactions entre les humains et les animaux, ainsi que le franchissement de **la barrière d'espèces**, jouent un rôle crucial dans la modulation de l'émergence de ces virus.

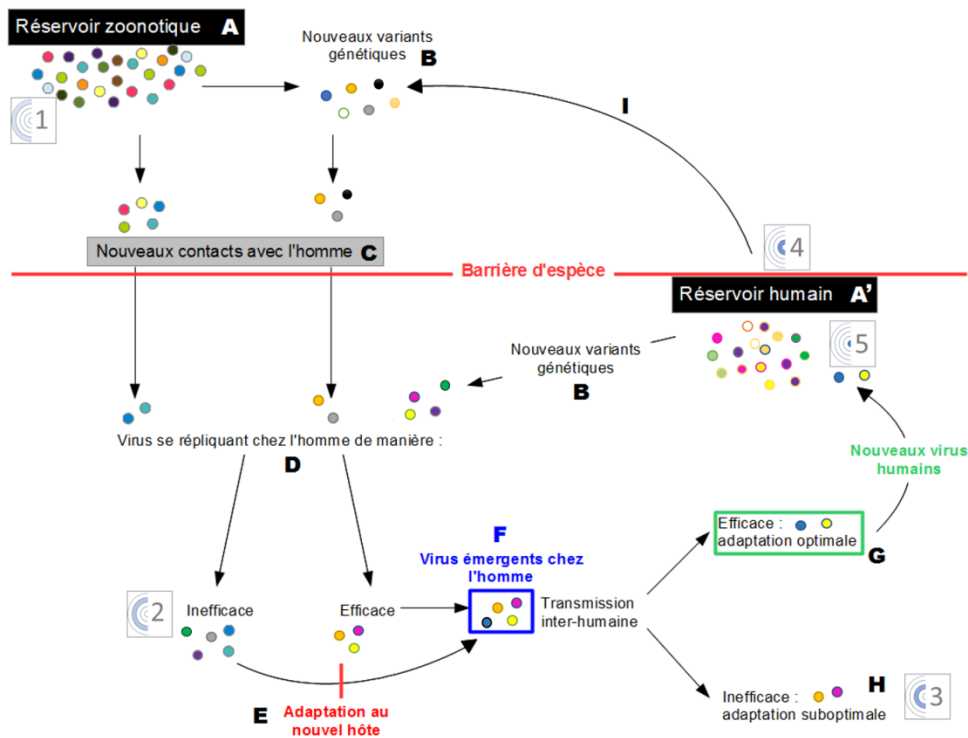


Fig 2. Les grandes étapes et mécanismes de l'émergence virale chez l'Homme de virus issus du réservoir zoonotique ou humain (Biquand *et al.*, 2018)

Lorsque des virus zoonotiques (A) entrent en contact avec l'homme (C), ils font face à la barrière d'espèce constituée de facteurs cellulaires qui interfèrent avec le cycle viral, appelés facteurs de restriction. La réplication des virus dans le nouvel hôte peut varier en termes d'efficacité (D). Les virus se répliquant de manière inefficace peuvent subir des mutations, conduisant à leur adaptation à l'hôte humain (E). Ces virus sont alors qualifiés d'émergents chez les humains (F). Parmi eux, certains se transmettront efficacement dans la population humaine (G) et intégreront le réservoir humain (A'), tandis que d'autres, dont l'adaptation est sub-optimale, ne se propageront pas entre les humains. Que ce soit dans le réservoir zoonotique ou humain, la réplication virale entraîne l'apparition de mutations et, par conséquent, de nouveaux variants génétiques (B), qui seront sélectionnés en fonction de leur capacité à se répliquer dans l'hôte.

Références bibliographiques

- Introduction to Modern Virology, 6 Edition. N.J Dimmock, A. J. Easton, K.N. Leppard. ISBN: 978-1-119-97810-7 2007. Wiley-Blackwell
- Basics of virology Chapter 2. PHILIP E. PELLETT, SUBHASH MITRA, AND THOMAS C. HOLLAND. (2014): Handbook of Clinical Neurology, Vol. 123 (3rd series). Neurovirology
- Biquand E, Chanteloup A, Golamaully A, Labadie T, Martinat C. (2018) : Comment émergent et ré-émergent les nouveaux virus humains ?. Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/comment-emergent-et-re-emergent-les-nouveaux-virus-humains>