

virologie  
générale  
et moléculaire

m.girard/l.hirth



doyn

# Table des matières

<b>HISTORIQUE</b> .....	1
<b>Chapitre 1 DÉFINITION DES VIRUS — LEUR COMPOSITION BIOCHIMIQUE</b> .....	5
1.1. DÉFINITION DES VIRUS .....	5
1.2. COMPOSITION DES VIRUS : PARTICULARITÉS BIOCHIMIQUES .....	7
1.2.1. Les acides nucléiques viraux : généralités .....	7
1.2.2. Les acides désoxyribonucléiques viraux .....	8
1.2.2.1. Structure du DNA .....	8
1.2.2.2. Particularités chimiques des DNA viraux .....	14
1.2.2.3. Particularités structurales des DNA viraux .....	15
1.2.2.4. Cartographie des DNA viraux .....	27
1.2.3. Les acides ribonucléiques viraux .....	31
1.2.3.1. Structure des RNA .....	31
1.2.3.2. Détermination de la structure primaire des RNA .....	32
1.2.3.3. Particularités structurales des RNA viraux non fragmentés .....	37
1.2.3.4. Masse moléculaire des RNA de virus à génome simple .....	40
1.2.3.5. Virus à RNA à génome divisé .....	40
1.2.3.6. RNA viraux non messagers .....	42
1.2.3.7. Expression des gènes des virus à RNA : relation avec la structure .....	43
1.2.4. Les protéines virales .....	47
1.2.4.1. Les protéines capsidales .....	47
1.2.4.2. Les protéines internes du virion .....	49
1.2.4.3. Les protéines enzymatiques associées aux virions .....	49
RÉFÉRENCES .....	51
<b>Chapitre 2 MÉTHODES D'ÉTUDES DES VIRUS</b> .....	53
2.1. PURIFICATION DES VIRUS .....	53
2.1.1. Choix de l'hôte pour la multiplication .....	54
2.1.2. Tampons d'extraction .....	54
2.1.3. Clarification des extraits cellulaires .....	55
2.1.3.1. Centrifugation à basse vitesse .....	55
2.1.3.2. Dénaturation thermique .....	55
2.1.3.3. Utilisation des solvants organiques .....	55

2.1.4. Obtention des virions à partir des extraits clarifiés .....	56
2.1.4.1. Précipitation par addition de sels (« <i>salting-out</i> ») .....	56
2.1.4.2. Précipitation au point isoélectrique .....	56
2.1.4.3. Précipitation par le polyéthylène glycol .....	56
2.1.4.4. Filtration sur gel .....	56
2.1.4.5. Chromatographie .....	57
2.1.4.6. Ultracentrifugation .....	57
2.1.4.7. Autres procédés .....	57
2.2. MÉTHODES D'ÉTUDES PHYSICO-CHIMIQUES .....	58
2.2.1. Microscopie électronique .....	58
2.2.1.1. Technique d'ombrage .....	58
2.2.1.2. Techniques de coloration .....	59
2.2.1.3. Visualisation des acides nucléiques .....	60
2.2.2. Diffraction des rayons X .....	61
2.2.3. Diffraction des neutrons .....	61
2.2.4. Diffraction optique .....	63
2.2.5. Électrophorèse .....	64
2.2.5.1. Électrophorèse de « zone » .....	64
2.2.5.2. Électrophorèse en gradient de densité .....	64
2.2.5.3. Électrophorèse en gels .....	64
2.2.6. Électrofocalisation .....	67
2.2.7. Ultracentrifugation .....	67
2.2.7.1. Ultracentrifugation en gradient de densité .....	68
2.2.7.2. Ultracentrifugation de zone .....	68
2.2.8. Hybridations moléculaires .....	69
2.2.8.1. Techniques d'hybridation simple .....	69
2.2.8.2. Techniques d'hybridations compétitives .....	70
2.2.8.3. Hybridation et analogies de séquences .....	71
2.2.8.4. Visualisation de l'hybridation entre molécules d'acide nucléique .....	73
2.3. TITRAGE DES VIRUS .....	74
2.3.1. Cas des bactériophages .....	74
2.3.2. Cas des virus des animaux .....	76
2.3.2.1. Utilisation des animaux .....	77
2.3.2.2. Utilisation des cultures de cellules .....	78
2.3.2.3. Titrage des suspensions virales par la technique des œufs embryonnés .....	82
2.3.3. Titrage des virus des plantes .....	83
2.3.3.1. Méthode des lésions locales .....	83
2.3.3.2. Méthode de l'utilisation des plantes à infection généralisée (systémique) .....	86
2.4. DOSAGE DES ANTIGÈNES VIRAUX .....	86
2.4.1. Les antigènes .....	87
2.4.2. Les anticorps .....	87
2.4.3. Production des antisérums .....	87
2.4.4. Divers types de réactions sérologiques .....	88

2.4.4.1. Réaction de précipitation .....	88
2.4.4.2. Réaction de précipitation en gel .....	90
2.4.4.3. Immunoélectrophorèse .....	92
2.4.4.4. Fixation du complément .....	94
2.4.4.5. Réaction d'hémagglutination .....	95
2.4.4.6. Méthode des antigènes radioactifs .....	95
2.4.4.7. Méthodes de marquage des anticorps .....	97
✕ 2.4.5. La séroneutralisation .....	102
2.4.5.1. Définition et principe .....	102
2.4.5.2. Mécanisme .....	102
2.4.5.3. Le problème de la fraction persistante .....	103
2.4.5.4. Nature des anticorps neutralisants .....	103
RÉFÉRENCES .....	104
<b>Chapitre 3 ARCHITECTURE ET ASSEMBLAGE DES VIRUS .....</b>	<b>105</b>
3.1. INTRODUCTION .....	105
3.2. LES RÈGLES DE L'AUTOASSEMBLAGE .....	106
3.3. PRINCIPAUX TYPES D'ORGANISATION DES VIRUS .....	107
3.3.1. Virus à symétrie hélicoïdale .....	107
✕ 3.3.1.1. Le virus de la mosaïque du tabac .....	107
3.3.1.2. Autres virus nus à symétrie hélicoïdale .....	109
3.3.1.3. Virus à symétrie hélicoïdale enveloppés .....	111
3.3.2. Virus à symétrie icosaédrale .....	112
3.3.2.1. Principes généraux de leur organisation .....	112
3.3.2.2. Cas particuliers .....	115
3.3.3. Virus à symétrie combinée : les urophages .....	117
3.4. ASSEMBLAGE DES VIRUS .....	119
3.4.1. Assemblage <i>in vitro</i> d'un virus à RNA à symétrie hélicoïdale : le VMT ....	120
3.4.1.1. Conditions d'agrégation des sous-unités protéiques .....	120
3.4.1.2. Structure du RNA et assemblage .....	122
3.4.2. Assemblage des virus à RNA à symétrie hélicoïdale (virus isométriques) .....	125
3.4.2.1. Virus isométriques stables .....	125
3.4.2.2. Virus à stabilité faible due en partie aux interactions protéines-RNA .....	128
3.4.3. Morphogenèse des virus à DNA à symétrie icosaédrale .....	130
3.4.4. Morphogenèse des virus à symétrie combinée .....	131
3.4.5. Nature des interactions entre constituants des virions .....	133
3.4.5.1. Interactions entre sous-unités protéiques .....	134
3.4.5.2. Interactions entre RNA et protéine .....	136
3.5. LES VIROÏDES .....	137
RÉFÉRENCES .....	141

<b>Chapitre 4 CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES VIRUS</b> .....	143
4.1. PRINCIPES DE LA CLASSIFICATION DES VIRUS .....	143
4.2. NOMENCLATURE DES VIRUS .....	146
RÉFÉRENCES .....	153
 <b>Chapitre 5 INTERACTIONS VIRUS-CELLULES</b> .....	 155
5.1. DIFFÉRENTS TYPES D'INTERACTION VIRUS-CELLULES .....	155
5.1.1. Interaction de type productif .....	156
5.1.2. Interaction de type abortif .....	157
5.1.3. Interaction de type intégratif .....	158
5.1.4. Permissivité de la cellule .....	158
5.1.5. Infections virales persistantes en cultures de cellules .....	160
5.1.5.1. Infection chronique (« <i>steady state</i> ») .....	161
5.1.5.2. État porteur (« <i>carrier state</i> ») .....	162
5.2. INTERACTIONS ENTRE VIRUS .....	163
5.2.1. Virus défectifs et virus assistants (« <i>helpers</i> ») .....	163
5.2.1.1. La défektivité .....	163
5.2.1.2. Virus défectifs naturels .....	163
5.2.1.3. Transcapsidation et pseudo-types .....	164
5.2.1.4. Défektivité conditionnelle et complémentation .....	164
5.2.2. Principaux types d'interactions entre virus .....	165
5.2.2.1. Interférence .....	166
5.2.2.2. Stimulation (« <i>enhancement</i> ») .....	166
5.2.2.3. Recombinaison génétique .....	167
5.2.2.4. Réassortiment génétique .....	167
5.2.2.5. Réactivation génétique .....	168
5.2.2.6. Hétéropolyploïdie .....	169
5.2.2.7. Hétérozygotie .....	169
5.2.2.8. Complémentation génétique .....	170
5.2.2.9. Mélange phénotypique (« <i>phenotypic mixing</i> ») .....	170
5.2.3. Interférence entre virus dans le cas des virus des animaux .....	171
5.2.3.1. Interférence au niveau de la pénétration .....	171
5.2.3.2. Interférence homologue et particules DI .....	172
5.2.3.3. Interférence par exclusion entre virus hétérologues .....	174
5.3. RÉPONSES DE LA CELLULE A L'INFECTION VIRALE .....	175
5.3.1. Défenses de la cellule bactérienne : restriction de la multiplication des phages .....	175
5.3.1.1. Définition .....	175
5.3.1.2. Nature de la modification .....	176
5.3.1.3. Enzymes des systèmes de restriction-modification .....	177

5.3.2. Défenses de la cellule animale : interférence par production d'interférons .....	178
5.3.2.1. Définition et propriétés générale des interférons .....	178
5.3.2.2. Méthodes de purification .....	180
5.3.2.3. Inducteurs de l'interféron .....	181
5.3.2.4. Mode d'action de l'interféron .....	182
5.3.2.5. Récapitulation en fonction des recherches actuelles .....	187
5.3.3. Effecteurs du développement viral .....	188
5.3.3.1. Température .....	188
5.3.3.2. pH .....	191
5.3.3.3. Hormones .....	191
RÉFÉRENCES .....	192
<b>Chapitre 6 ADSORPTION ET PÉNÉTRATION DES VIRUS .....</b>	<b>193</b>
6.1. ADSORPTION DES VIRUS .....	193
6.1.1. Bases de la spécificité de l'adsorption .....	194
6.1.1.1. Sensibilité des cellules .....	194
6.1.1.2. Nature des récepteurs et des structures d'attachement chez les virus des animaux .....	195
6.1.1.3. Cas des myxovirus .....	196
6.1.1.4. Nature des récepteurs et des structures d'attachement dans le cas des bactériophages .....	198
6.1.2. Mutants d'hôte et mutants cellulaires .....	199
6.1.2.1. Modifications adaptatives des virus .....	199
6.1.2.2. Mutants d'hôte .....	200
6.1.2.3. Modifications épigénétiques de la cellule .....	201
6.1.3. Cinétique de l'adsorption .....	202
6.2. PÉNÉTRATION DU GÉNOME VIRAL .....	203
6.2.1. Cas des bactériophages .....	203
6.2.2. Pénétration et décapsidation des virus des animaux .....	205
6.2.2.1. Pénétration des virions .....	206
6.2.2.2. Décapsidation .....	207
6.2.2.3. Exemple des entérovirus .....	208
6.2.2.4. Cas des poxvirus .....	209
RÉFÉRENCES .....	212
<b>Chapitre 7 MULTIPLICATION DES VIRUS À DNA .....</b>	<b>213</b>
7.1. CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU CYCLE DE MULTIPLICATION .....	213
7.1.1. Conditions d'étude .....	213
7.1.2. Cinétique de la multiplication virale .....	214

7.1.2.1. Différentes phases du cycle .....	214
7.1.2.2. La multiplication virale est exponentielle .....	216
7.1.2.3. Terminaison du cycle .....	217
7.1.3. Lésions et mort de la cellule animale infectée .....	218
<b>7.2. CARACTÉRISTIQUES MOLÉCULAIRES DE LA MULTIPLICATION DES VIRUS À DNA .....</b>	<b>219</b>
7.2.1. Introduction .....	219
7.2.2. Chronologie de l'expression génétique des virus à DNA .....	222
7.2.3. Phase précoce .....	225
7.2.4. Phase tardive .....	225
7.2.5. Phase de morphogenèse .....	226
7.2.6. Parasitisme des virus et inhibition des synthèses cellulaires .....	227
<b>7.3. EXPRESSION GÉNÉTIQUE ET RÉGULATION CHEZ LES VIRUS À DNA .....</b>	<b>229</b>
7.3.1. RNA-polymérase et régulation de la transcription chez les bactéries .....	230
7.3.1.1. Transcription chez <i>E. coli</i> .....	230
7.3.1.2. Régulations de la transcription chez les bactéries .....	232
7.3.2. Régulations de la transcription chez le phage $\lambda$ .....	234
7.3.2.1. Régulations négatives .....	235
7.3.2.2. Régulations positives .....	238
7.3.3. Exemple du cycle de multiplication du phage T4 .....	241
7.3.4. Transcription chez les phages T impairs .....	244
7.3.5. Organisation du génome chez les phages isométriques .....	245
7.3.6. RNA-polymérase et régulations de la transcription chez les animaux .....	247
7.3.6.1. RNA-polymérase animales .....	247
7.3.6.2. Régulations chez les virus à DNA des animaux .....	248
7.3.6.3. Cas particulier des poxvirus .....	249
7.3.7. Modifications post-transcriptionnelles des RNA messagers viraux .....	252
7.3.7.1. Modifications post-transcriptionnelles chez les virus des animaux .....	252
7.3.7.2. Modifications post-transcriptionnelles chez les bactériophages .....	258
7.3.8. Régulation de la traduction et modifications post-traductionnelles .....	259
7.3.8.1. Code génétique .....	259
7.3.8.2. Différents types de mutations .....	260
7.3.8.3. Séquences de reconnaissance .....	263
7.3.8.4. Régulations de la traduction .....	263
7.3.8.5. Modifications post-traductionnelles .....	265
<b>7.4. RÉPLICATION DES DNA VIRAUX .....</b>	<b>266</b>
7.4.1. Modèles de répliation des DNA .....	267
7.4.1.1. Modèles de répliation bidirectionnelle .....	267
7.4.1.2. Modèles de répliation unidirectionnelle .....	269

7.4.1.3. Fourche de réplication .....	273
7.4.1.4. Problèmes posés par l'initiation .....	275
7.4.2. Réplication des phages à DNA monocaténaire .....	276
7.4.2.1. Bicaténarisation du DNA parental .....	277
7.4.2.2. Réplication des FR .....	278
7.4.2.3. Synthèse du DNA simple chaîne et encapsidation .....	279
7.4.3. Cas du phage T4 .....	280
7.4.3.1. Mécanisme de l'élongation .....	280
7.4.3.2. Problème de la réplication des extrémités 5' .....	282
7.4.3.3. Encapsidation et découpage .....	282
7.4.3.4. Recombinaison et réparation .....	284
7.5. EXEMPLE DU CYCLE DE MULTIPLICATION DU SV40 .....	286
7.5.1. Carte physique du génome .....	287
7.5.2. Phase précoce du cycle de multiplication .....	290
7.5.2.1. mRNA précoces .....	290
7.5.2.2. Rôle des protéines précoces .....	292
7.5.3. Phase tardive .....	295
7.5.3.1. Réplication du DNA viral .....	295
7.5.3.2. Expression des gènes tardifs .....	297
7.5.3.3. Encapsidation .....	300
7.6. CAS DES VIRUS DES PLANTES À DNA .....	301
RÉFÉRENCES .....	303
<b>Chapitre 8 MULTIPLICATION DES VIRUS À RNA</b> .....	<b>305</b>
8.1. INTRODUCTION .....	305
8.2. CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU CYCLE DE DÉVELOPPEMENT VIRAL .....	307
8.2.1. Paramètres cinétiques .....	307
8.2.2. Lésions et mort de la cellule .....	308
8.3. ÉVÉNEMENTS MOLÉCULAIRES DU CYCLE DE MULTIPLICATION .....	309
8.3.1. RNA génomiques et RNA messages .....	309
8.3.2. Réplication des RNA viraux .....	311
8.3.2.1. Virus des animaux et bactériophages .....	311
8.3.2.2. Réplication des RNA viraux de plantes .....	313
8.3.3. Rôle des membranes cellulaires et formation des enveloppes virales .....	314



8.4. MULTIPLICATION DES VIRUS À RNA DE POLARITÉ POSITIVE (CLASSE I)	317
8.4.1. Phages à RNA	317
8.4.1.1. Introduction	317
8.4.1.2. Organisation du génome viral et régulation de la traduction	318
8.4.1.3. Réplication du RNA viral	321
8.4.2. Picornavirus des animaux	324
8.4.2.1. Considérations générales	324
8.4.2.2. Inhibitions des synthèses de la cellule hôte	325
8.4.2.3. Réplication du génome viral	328
8.4.2.4. Traduction du RNA viral	332
8.4.2.5. Assemblage des virions	334
8.4.3. Virus des végétaux et togavirus	336
8.5. MULTIPLICATION DES VIRUS À RNA DE POLARITÉ NÉGATIVE (CLASSE II ET III)	338
8.5.1. Exemple du virus de la stomatite vésiculaire (VSV)	339
8.5.1.1. Organisation du virion	339
8.5.1.2. Systèmes de transcription et de réplication	339
8.5.1.3. Fonctions des protéines virales	341
8.5.2. Virus à génome segmenté	342
8.5.2.1. Orthomyxovirus	343
8.5.2.2. Réovirus	345
8.6. MULTIPLICATION DES RÉTROVIRUS (CLASSE IV)	346
8.6.1. Généralités	346
8.6.1.1. Principaux rétrovirus	346
8.6.1.2. Architecture et protéines du virion	351
8.6.1.3. Transcriptase réverse	353
8.6.2. Organisation du génome viral	354
8.6.2.1. Caractéristiques du RNA viral	354
8.6.2.2. Cartographie du génome	355
8.6.2.3. Sondes de cDNA	357
8.6.3. Événements moléculaires de la réplication des rétrovirus	358
8.6.3.1. Théorie du provirus	358
8.6.3.2. Phase I : synthèse et intégration du provirus	360
8.6.3.3. Phase II : expression du provirus et formation des virions	362
8.6.4. Virus endogènes et origine des rétrovirus	364
8.6.4.1. Exemple du RAV-0	364
8.6.4.2. Reconstitution de l'histoire phylogénétique des espèces	365
8.6.4.3. Origine des rétrovirus	368
RÉFÉRENCES	369

<b>Chapitres 9</b>	<b>LYSOGÉNIE ET TRANSFORMATION TUMORALE : PROPHAGES ET PROVIRUS</b>	371
9.1.	LYSOGÉNIE	372
9.1.1.	Exemple du phage $\lambda$	372
9.1.1.1.	Transduction	372
9.1.1.2.	Système d'intégration et d'excision du phage	373
9.1.1.3.	Établissement de la lysogénie	376
9.1.1.4.	Le represseur est constamment nécessaire au maintien de l'état lysogène	378
9.1.2.	Autres phages tempérés	379
9.1.2.1.	Transactivation chez P2 et P4	380
9.1.2.2.	Transduction chez P22	380
9.1.2.3.	Cas du phage Mu-1	381
9.1.2.4.	Phage P1	383
9.1.3.	Conversion lysogénique	384
9.2.	TRANSFORMATION TUMORALE	385
9.2.1.	Les divers virus oncogènes	385
9.2.2.	Propriétés des cellules transformées	388
9.2.2.1.	Transformation abortive et transformation stable	388
9.2.2.2.	Physiologie de la croissance des cellules transformées	390
9.2.2.3.	Modifications structurales et fonctionnelles	391
9.2.2.4.	Vers une théorie unificatrice de la transformation	395
9.2.3.	Établissement et maintien de la transformation	396
9.2.3.1.	Cas des rétrovirus	397
9.2.3.2.	Cas des papovavirus	398
9.2.4.	Intégration, induction et excision du provirus	400
	RÉFÉRENCES	402
<b>Chapitre 10</b>	<b>INTERACTIONS VIRUS-ORGANISMES : MALADIES VIRALES ET DÉFENSES DE L'ORGANISME</b>	403
10.1.	TRANSMISSION DES VIRUS	403
10.1.1.	Transmission des virus des animaux	403
10.1.2.	Transmission des virus des plantes	406
10.1.2.1.	Transmission par les graines et le pollen	406
10.1.2.2.	Transmission par vecteurs	407
10.2.	RÉPONSES DES ORGANISMES ANIMAUX À L'INFECTION VIRALE	408
10.2.1.	Pathogénie des maladies virales aiguës	408
10.2.1.1.	Propagation du virus dans l'organisme	408
10.2.1.2.	Période d'incubation	414
10.2.1.3.	Symptomatologie	414
10.2.1.4.	Évolution des maladies virales aiguës	415

10.2.2. Pathogénie des maladies virales persistantes .....	415
10.2.2.1. Introduction .....	415
10.2.2.2. Infections chroniques .....	416
10.2.2.3. Infections latentes : .....	418
10.2.2.4. Infections lentes .....	419
 10.3. RÉACTIONS DE DÉFENSE DES ORGANISMES .....	 422
10.3.1. Défenses non spécifiques chez l'animal .....	422
10.3.2. Réponse immunitaire .....	424
10.3.2.1. Immunité à médiation humorale .....	424
10.3.2.2. Immunité à médiation cellulaire .....	428
10.3.2.3. Cellules impliquées dans la réponse immunitaire .....	430
10.3.2.4. Région H-2 et antigènes d'histocompatibilité .....	432
10.3.3. Dérive et substitution antigéniques des virus .....	433
10.3.4. Réactions de défense chez les plantes .....	436
10.3.4.1. Hypersensibilité .....	436
10.3.4.2. Biochimie de la résistance des plantes aux infections virales .....	437
10.3.4.3. Accumulation des produits de type phénolique : relation avec la résistance .....	438
10.3.4.4. Interférence entre virus .....	440
 10.4. PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DES MALADIES VIRALES .....	 441
10.4.1. Virulence et caractère pathogène des virus .....	441
10.4.2. Marqueurs de virulence .....	443
10.4.3. Immunisation contre les maladies virales .....	447
10.4.3.1. Divers types de vaccins viraux .....	447
10.4.3.2. Avantages et inconvénients respectifs .....	449
10.4.4. Perspectives de la chimiothérapie antivirale .....	452
10.4.5. Transmission des virus et lutte antivirale .....	454
 RÉFÉRENCES .....	 455
 Épilogue ORIGINE DES VIRUS .....	 457
 Index .....	 461

