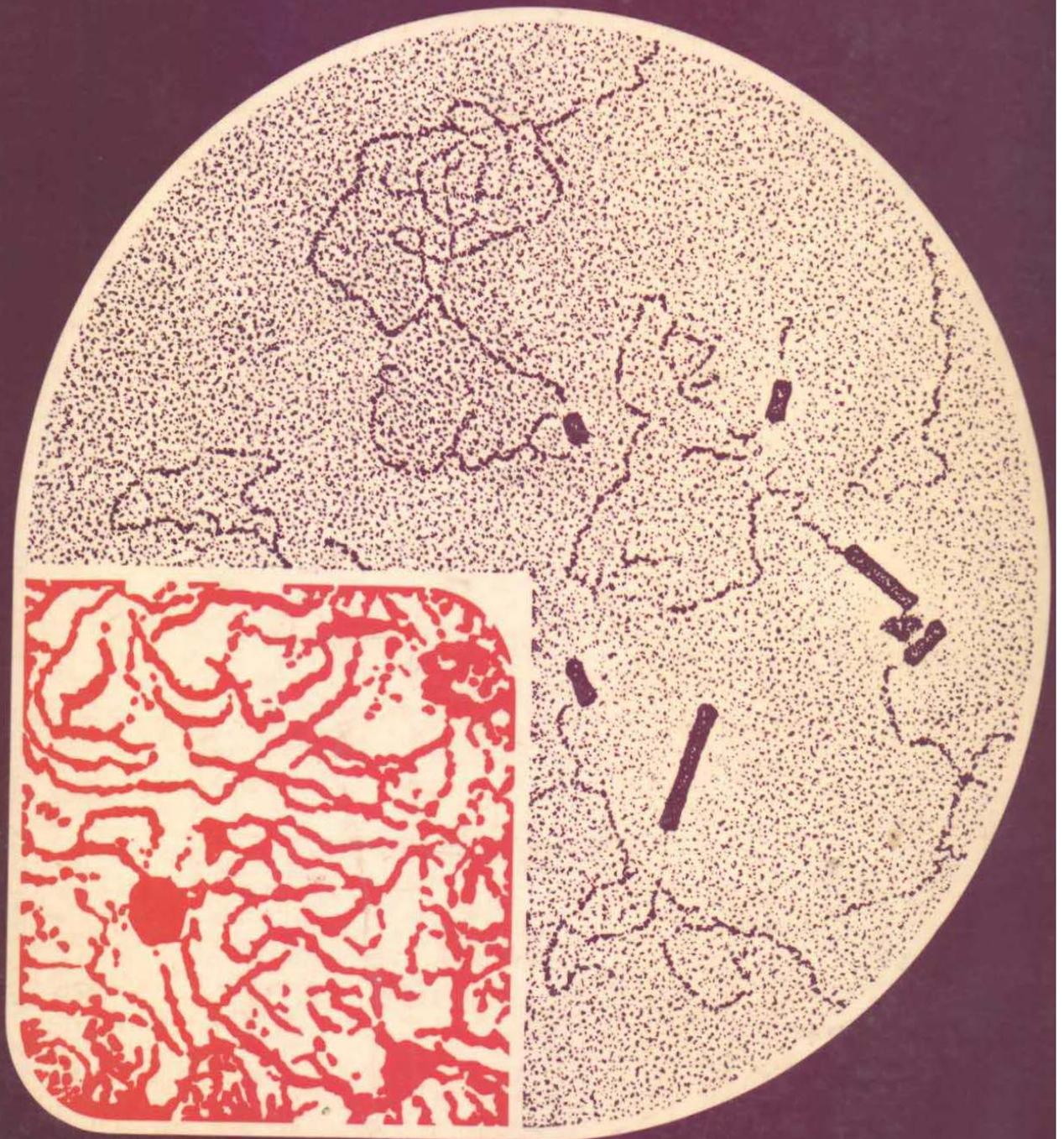


virologie
générale
et moléculaire

m.girard/l.hirth



doyn

Table des matières

HISTORIQUE	1
Chapitre 1 DÉFINITION DES VIRUS — LEUR COMPOSITION BIOCHIMIQUE	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
Chapitre 2 MÉTHODES D'ÉTUDES DES VIRUS	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
Chapitre 3 ARCHITECTURE ET ASSEMBLAGE DES VIRUS	105
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

Chapitre 4 CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES VIRUS	143
4.1. PRINCIPES DE LA CLASSIFICATION DES VIRUS	143
4.2. NOMENCLATURE DES VIRUS	146
RÉFÉRENCES	153
 Chapitre 5 INTERACTIONS VIRUS-CELLULES	 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
Chapitre 6 ADSORPTION ET PÉNÉTRATION DES VIRUS	193
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
Chapitre 7 MULTIPLICATION DES VIRUS À DNA	213
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
7.2. CARACTÉRISTIQUES MOLÉCULAIRES DE LA MULTIPLICATION DES VIRUS À DNA	219
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
7.3. EXPRESSION GÉNÉTIQUE ET RÉGULATION CHEZ LES VIRUS À DNA	229
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 λ	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
7.4. RÉPLICATION DES DNA VIRAUX	266
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
Chapitre 8 MULTIPLICATION DES VIRUS À RNA	305
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

Chapitres 9 LYSOGÉNIE ET TRANSFORMATION TUMORALE : PROPHAGES ET PROVIRUS	371
9.1. LYSOGÉNIE	372
9.1.1. Exemple du phage λ	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
 Chapitre 10 INTERACTIONS VIRUS-ORGANISMES : MALADIES VIRALES ET DÉFENSES DE L'ORGANISME	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

