



VOS OUTILS INTERACTIFS



Consultez votre **MANUEL NUMÉRIQUE**, qui vous donne accès aux **animations**, aux **exercices** et à la plateforme d'**anatomie interactive**.

▲ **Figure 19.1** Les virus (en rouge) qui bourgeonnent à la surface de ces cellules sont-ils vivants ?

CONCEPTS CLÉS

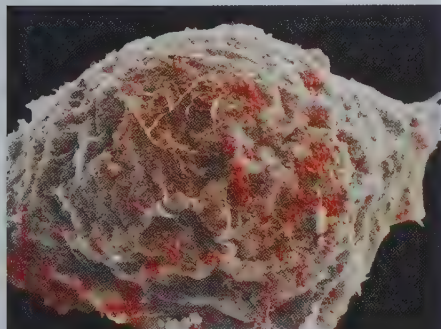
- 19.1** Un virus est constitué essentiellement d'acide nucléique entouré d'une coque de protéines
- 19.2** Les virus ne peuvent se répliquer qu'à l'intérieur de cellules hôtes
- 19.3** Les virus et les prions sont des agents pathogènes des animaux, des végétaux et d'autres organismes

Une vie empruntée

L'illustration de la **figure 19.1** montre un événement remarquable : des cellules immunitaires (en mauve) infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) libèrent un grand nombre de virus (en rouge). Entourés par une membrane mauve provenant des cellules immunitaires ponctuées de protéines virales, ces virus infecteront à leur tour d'autres cellules. Lorsqu'un virus injecte son matériel génétique dans une cellule, il prend le contrôle de la cellule et détourne les mécanismes cellulaires pour produire une multitude de nouveaux virus, ce qui aggrave l'infection. S'il n'est pas traité, le VIH cause le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) en détruisant les cellules vitales du système immunitaire.

Comparativement aux cellules eucaryotes et procaryotes, les virus sont beaucoup plus petits et rudimentaires dans leur structure. Dépourvus des structures et des outils métaboliques qui existent dans les cellules, les **virus** sont des particules infectieuses se réduisant généralement à un minuscule paquet constitué de quelques gènes emballés dans une coque de protéines.

Les virus sont-ils des êtres vivants ? Lors de leur découverte, ils étaient considérés comme des substances chimiques biologiques ; en fait, la racine latine du mot *virus* signifie « poison ». Étant donné que les virus peuvent causer une grande variété de maladies et se propager entre les organismes, les chercheurs ont établi à la fin du 19^e siècle un parallèle avec les bactéries et ont conclu que les virus



◀ Une cellule immunitaire humaine infectée par le VIH. Les nouveaux virus (en rouge) bourgeonnent à la surface de la membrane plasmique (MET colorisée).

constituaient la forme de vie la plus rudimentaire. Cependant, les virus sont incapables de se reproduire ou d'effectuer des activités métaboliques à l'extérieur d'une cellule hôte. La plupart des biologistes qui étudient les virus aujourd'hui seraient probablement d'accord pour affirmer qu'ils ne sont pas vivants, mais qu'ils se situent plutôt dans une zone d'ombre entre formes de vie et substances chimiques. Une simple phrase utilisée récemment par deux chercheurs les décrit assez bien : les virus mènent une « sorte de vie empruntée » (sous-entendu : à la cellule qu'ils infectent).

Dans une large mesure, la biologie moléculaire est née dans les laboratoires de biologistes qui étudiaient des virus infectant des bactéries. Les expériences avec des virus ont fourni de nombreuses preuves montrant que les gènes sont formés d'acides nucléiques. Elles ont également aidé à mieux comprendre les mécanismes moléculaires des processus fondamentaux de la réplication de l'ADN, de la transcription et de la traduction.

Dans le présent chapitre, nous étudierons la biologie des virus, les plus simples de tous les modèles génétiques. Nous commencerons par l'étude de leur structure, puis nous décrirons leurs cycles de réplication. Nous examinerons ensuite leur rôle en tant qu'agents pathogènes, c'est-à-dire susceptibles de causer une maladie, et nous terminerons par l'étude de certains des agents infectieux encore plus simples que sont les prions.

CONCEPT 19.1

Un virus est constitué essentiellement d'acide nucléique entouré d'une coque de protéines

Les scientifiques savaient détecter les virus de façon indirecte longtemps avant d'être en mesure de les observer. En effet, la découverte des virus remonte à la fin du 19^e siècle.

La découverte des virus: *investigation*

La maladie de la mosaïque du tabac entrave la croissance des plants de tabac (*Nicotiana tabacum*) et donne à leurs feuilles une coloration marbrée (d'où le nom *mosaïque*). En 1883, Adolf Mayer, un scientifique allemand, a découvert qu'il pouvait transmettre cette maladie à une plante saine en frottant celle-ci de sève extraite des feuilles d'une plante malade. Après avoir recherché vainement un microorganisme contagieux dans la sève, Mayer a supposé que la maladie était provoquée par une bactérie exceptionnellement petite et invisible au microscope. Cette *hypothèse* a été mise à l'épreuve une décennie plus tard par le biologiste russe Dimitri Ivanowsky : celui-ci a fait passer la sève provenant de feuilles de tabac infectées à travers un filtre permettant d'éliminer les bactéries. Il a constaté que, bien qu'elle ait été ainsi filtrée, la sève déclenchait encore la maladie.

Mais Ivanowsky a continué de croire que la mosaïque du tabac était due à une bactérie pathogène. Selon lui, il se pouvait que cette dernière soit d'une taille assez petite pour passer à travers le filtre, ou encore qu'elle produise une toxine causant la maladie. Cette deuxième hypothèse a été éliminée par le botaniste hollandais Martinus Beijerinck, lorsqu'il a réalisé une série

d'expériences classiques qui ont démontré que l'agent infectieux présent dans la sève filtrée pouvait se répliquer (**figure 19.2**).

En fait, Beijerinck a remarqué que le mystérieux agent pathogène de la mosaïque ne pouvait se répliquer qu'à l'intérieur de son hôte. Au cours d'expériences subséquentes réalisées vers 1898, il a démontré que, contrairement aux bactéries utilisées en laboratoire à cette époque, il était impossible de cultiver cet agent dans des milieux nutritifs placés dans des éprouvettes ou dans des boîtes de Pétri. Beijerinck a donc imaginé une particule qui se répliquait et qui était beaucoup plus petite et plus simple qu'une bactérie. La communauté scientifique s'entend pour reconnaître qu'il a été le premier à définir le concept de virus. En 1935, Wendell Stanley, un scientifique américain, est parvenu à cristalliser la particule infectieuse qu'on nomme aujourd'hui virus de la mosaïque du tabac. Plus tard, grâce au microscope électronique, on a pu observer ce virus ainsi que de nombreux autres.

La structure des virus

Le diamètre des plus petits virus étant de l'ordre de 20 nm seulement (plus petits qu'un ribosome), on pourrait en faire tenir plusieurs millions sur la tête d'une épingle. Même le plus gros virus connu, d'un diamètre de 1 500 nanomètres (1,5 μm), est à peine visible au microscope photonique. En étudiant les virus, Stanley a constaté que certains d'entre eux pouvaient cristalliser, en raison de leur structure chimique bien particulière; il s'agit là d'une découverte à la fois intéressante et étonnante. En effet, même les cellules les plus simples sont incapables de s'assembler en cristaux réguliers. Alors, s'ils ne sont pas des cellules, que sont les virus? Un examen plus détaillé nous dévoile que les virus sont en fait des particules infectieuses constituées d'acide nucléique enfermé dans une coque de protéines qui, dans certains cas, est recouverte d'une enveloppe membraneuse.

Les génomes viraux

On pense généralement que les gènes se composent d'ADN bicaténaire, mais il existe de nombreuses exceptions à cette règle chez les diverses classes de virus. En effet, leur génome peut se composer d'ADN bicaténaire, d'ADN monocaténaire (une seule chaîne de nucléotides), d'ARN bicaténaire ou d'ARN monocaténaire. On parle de virus à ADN ou de virus à ARN suivant le type d'acide nucléique qui constitue leur génome. Peu importe le type, le génome viral contient généralement une seule molécule d'acide nucléique. Celle-ci est linéaire ou circulaire, bien que les génomes de certains virus soient constitués de multiples molécules d'acide nucléique. Les plus petits virus connus n'ont que trois gènes dans leur génome, alors que les plus gros en contiennent plusieurs centaines, voire plus d'un millier. En guise de comparaison, les génomes des bactéries comptent entre 200 et plusieurs milliers de gènes.

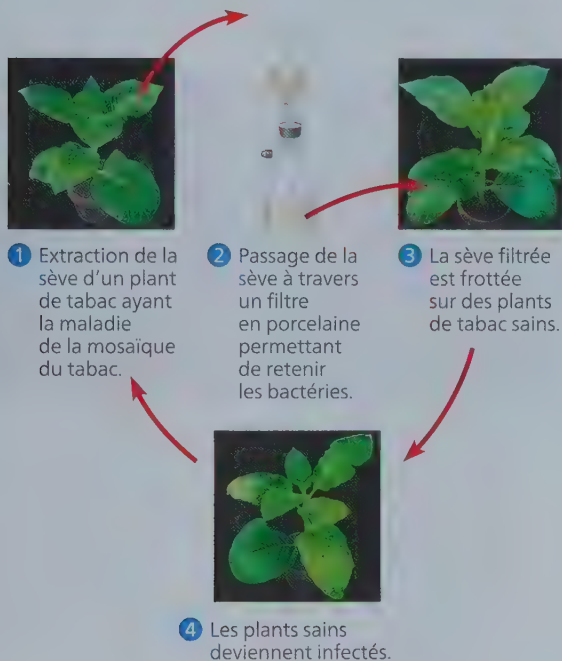
Des capsides recouvertes d'une enveloppe

La coque de protéines qui entoure le génome viral porte le nom de **capside**. Selon le type de virus, elle peut avoir une forme hélicoïdale (ressemblant à un tube), polyédrique ou plus complexe encore. Les capsides se composent d'un grand nombre de sous-unités protéiques nommées *capsomères*, mais la variété des *types* de protéines dans une capside est habituellement

Quelle est la cause de la maladie de la mosaïque du tabac ?

■ **HYPOTHÈSE** ■ Si l'agent infectieux est une bactérie, alors la sève de plants infectés, une fois filtrée, ne devrait plus causer la maladie lorsqu'on la met en contact avec des plants sains.

■ **EXPÉRIENCE** ■ À la fin du 19^e siècle, Martinus Beijerinck, professeur à l'Institut polytechnique de Delft, aux Pays-Bas, a étudié les propriétés de l'agent responsable de la maladie de la mosaïque du tabac (alors appelée «maladie des taches»).



■ **RÉSULTATS** ■ Lorsqu'on frotte des plants sains avec la sève, ils deviennent infectés. La sève extraite et filtrée constitue une source d'infection pour un autre groupe de plants. Chaque groupe suivant de plants a été atteint de la maladie avec la même intensité que les premiers groupes.

■ **CONCLUSION** ■ L'agent infectieux n'était apparemment pas une bactérie puisqu'il est capable de passer à travers un filtre qui retient habituellement ces microorganismes. Il doit s'être répliqué dans les plants parce que sa capacité à causer la maladie n'était pas atténuée après plusieurs transferts d'une plante à l'autre.

Source des données: M. J. Beijerinck, Concerning a *contagium vivum fluidum* as cause of the spot disease of tobacco leaves, *Verhandelingen der Koninklijke akademie Wetenschappen te Amsterdam* 65: 321 (1898). Traduction publiée en anglais sous le titre *Phytopathological Classics Number 7* (1942), American Phytopathological Society Press, St. Paul, MN.

ET SI ? ► Qu'aurait conclu Beijerinck s'il avait observé que l'infection de chaque groupe était moins intense que celle du groupe précédent et que la sève finissait par ne plus pouvoir causer la maladie ?

limitée. Ainsi, la capsid du virus de la mosaïque du tabac, rigide et en forme de tube, est constituée de plus de 1 000 molécules de la même protéine disposées en hélice, d'où leur nom de *virus hélicoïdaux* (figure 19.3a). La capsid des adénovirus, qui infectent les voies respiratoires des animaux, est formée de 252 molécules protéiques identiques déterminant un polyèdre à 20 faces triangulaires (un icosaèdre). Ces virus et d'autres ayant une forme semblable sont nommés *virus icosaédriques* (figure 19.3b).

Certains virus comportent des structures accessoires qui leur permettent d'infecter leur hôte. Par exemple, la capsid du virus de la grippe et de nombreux autres virus d'animaux est recouverte d'une enveloppe membraneuse (figure 19.3c). Cette **enveloppe virale** est constituée d'une partie de la membrane plasmique de la cellule hôte. Elle contient les phospholipides et les protéines provenant de la membrane ainsi que des protéines et des glycoprotéines d'origine virale (les glycoprotéines sont des protéines ayant une liaison covalente avec un glucide). La capsid de certains virus renferme aussi quelques enzymes virales.

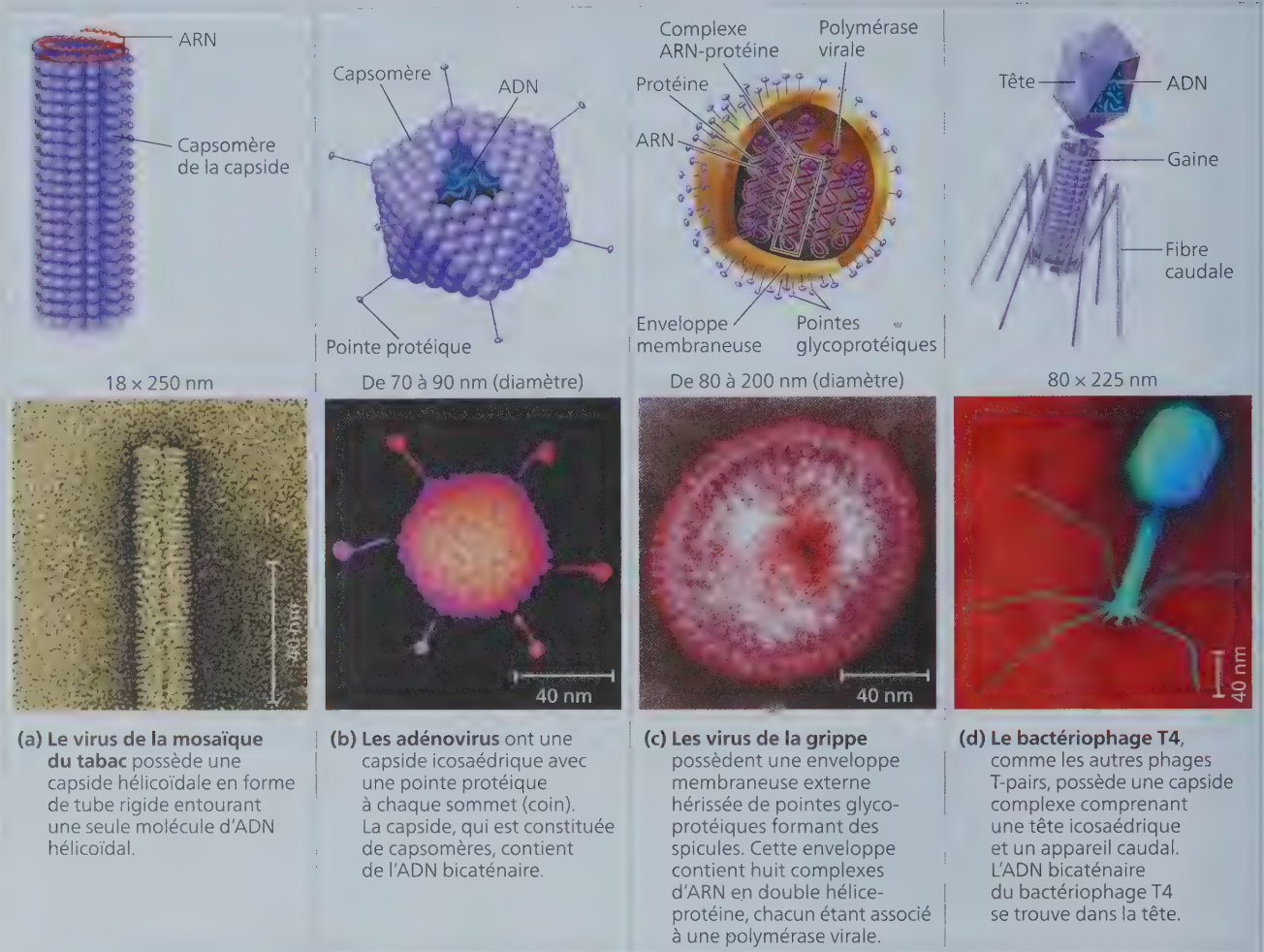
La plupart des capsides les plus complexes sont celles des virus qui infectent les bactéries. Les virus bactériens sont qualifiés de **bactériophages** ou, plus simplement, de **phages**. Sept des premiers phages à avoir été étudiés infectent la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*), et ils ont été nommés type 1 (T1), type 2 (T2), etc., selon l'ordre de leur découverte. Il se trouve que la structure des trois phages T-pairs (soit T2, T4 et T6) est très semblable : leur capsid est formée d'une tête icosaédrique allongée qui contient leur ADN. Une gaine protéique recouvre leur queue, attachée à la tête à une extrémité et munie de fibres caudales à l'autre. Les phages se fixent aux cellules bactériennes à l'aide de ces fibres (figure 19.3d). Des dizaines de protéines différentes, chacune en plusieurs copies, font partie de la structure du virus (capsid, gaine, queue, fibres caudales). À la section suivante, nous étudierons comment ces quelques constituants viraux fonctionnent en association avec les composants cellulaires pour produire un grand nombre de descendants viraux.

RETOUR SUR LE CONCEPT 19.1

1. **HABILETÉS VISUELLES** ► Comparez les structures du virus de la mosaïque du tabac et du virus de la grippe (voir la figure 19.3).
2. **FAITES DES LIENS** ► Les bactériophages ont été utilisés comme outils de recherche pour démontrer que l'ADN transmet les informations génétiques (voir la figure 16.4). Décrivez brièvement l'expérience effectuée par Hershey et Chase ; dans votre description, dites pourquoi les chercheurs ont choisi d'utiliser les phages.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

▼ **Figure 19.3 La structure des virus.** Les virus sont constitués d'un acide nucléique (ADN ou ARN) enfermé dans une coque de protéines nommée capsid, parfois recouverte d'une enveloppe membraneuse. Les sous-unités protéiques formant la capsid sont des capsomères. Bien que de formes et de dimensions différentes, les virus ont en commun certaines caractéristiques structurales. (Toutes les photographies sont des MET colorisées.)



CONCEPT **19.2**

Les virus ne peuvent se répliquer qu'à l'intérieur de cellules hôtes

Les virus ne possèdent ni les enzymes nécessaires au métabolisme ni les autres structures essentielles à la production de leurs propres protéines, comme les ribosomes. Ce sont des parasites intracellulaires obligatoires : ils ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte. Il est donc juste de dire que les virus isolés ne sont qu'un ensemble de gènes enveloppés dans des protéines qui passent d'une cellule hôte à une autre.

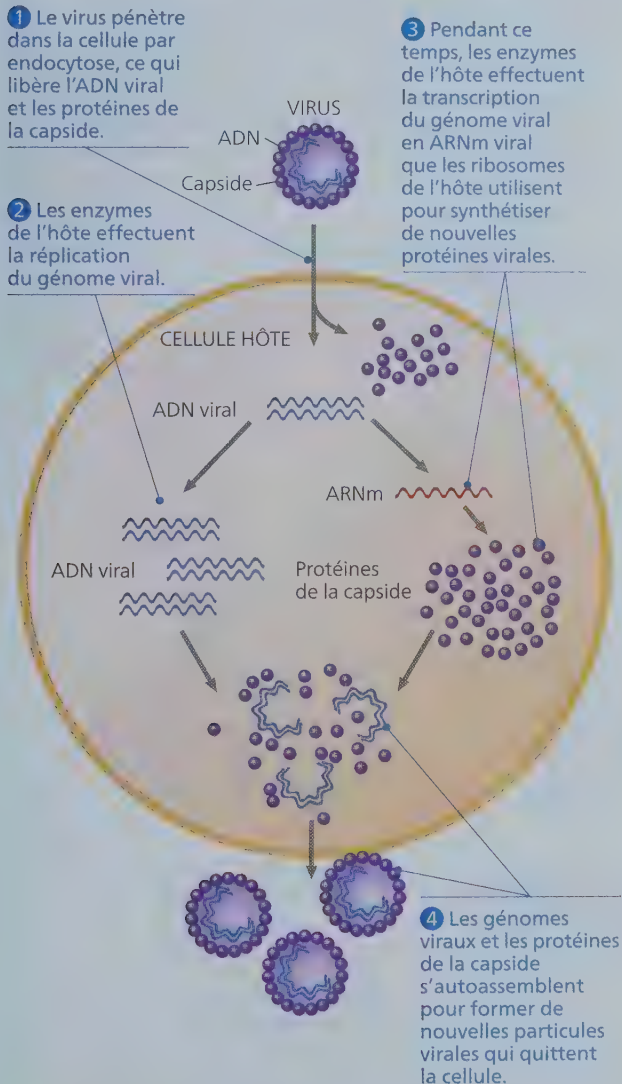
Chaque virus particulier infecte les cellules d'un nombre limité d'espèces hôtes ; c'est ce qu'on appelle le **spectre d'hôtes** du virus. Cette spécificité provient de l'apparition d'un processus particulier de reconnaissance chez les virus. Ils reconnaissent en effet leurs cellules hôtes au moyen d'un mécanisme du type « clé

et serrure » entre les protéines virales présentes sur leur surface et les molécules réceptrices correspondantes situées sur la face externe d'une cellule compatible. Selon le modèle, des molécules réceptrices qui avaient originalement des fonctions utiles à la cellule hôte auraient plus tard été reconnues par des virus comme portes d'entrée. Le spectre d'hôtes de certains virus peut être large. Par exemple, le virus du Nil occidental et celui de l'encéphalite équine sont deux virus distincts qui peuvent chacun infecter les moustiques, les oiseaux, les chevaux et les humains. D'autres virus ont un spectre d'hôtes si réduit qu'ils ne s'attaquent qu'à une seule espèce. Le virus de la rougeole, par exemple, ne peut infecter que l'humain. De plus, les virus qui infectent des eucaryotes multicellulaires n'attaquent généralement qu'un certain type de tissu. Ainsi, chez l'humain, les virus du rhume n'infectent que les muqueuses des voies respiratoires supérieures, et le VIH (illustré à la figure 19.1), lui, se lie à un récepteur qui se trouve seulement sur certains types de leucocytes (globules blancs).

Les caractéristiques générales du cycle de réplication des virus

L'infection virale commence lorsque le virus se lie à une cellule hôte et que le génome viral parvient à l'intérieur de celle-ci (figure 19.4). Le mécanisme d'entrée du génome dépend du type de virus et du type de cellule hôte. Par exemple, les phages T-pairs injectent leur ADN dans une bactérie à l'aide d'un appareil caudal complexe (voir la figure 19.3d). D'autres virus sont absorbés par endocytose ou, dans le cas des virus avec une enveloppe, par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane

▼ **Figure 19.4** Représentation simplifiée du cycle de réplication d'un virus. Un virus est un parasite intracellulaire qui se multiplie grâce à la machinerie moléculaire de la cellule hôte. Dans cet exemple du cycle de réplication d'un virus simplifié, le parasite est un virus à ADN dont la capside ne comporte qu'une seule sorte de protéine.



FAITES DES LIENS ► Identifiez chacune des flèches droites en gris avec un mot qui représente le nom du processus qui a lieu. Revoyez la figure 17.25.

plasmique de l'hôte. Une fois que le génome viral est entré dans une cellule hôte, les protéines qu'il code peuvent réquisitionner la cellule et la reprogrammer de sorte qu'elle recopie les gènes viraux. Elle fabrique par la suite les protéines virales. La cellule fournit les nucléotides nécessaires à la synthèse des acides nucléiques viraux, de même que les enzymes, les ribosomes, les ARNt, les acides aminés, l'ATP et les autres composants servant à la synthèse des protéines virales. Beaucoup de virus à ADN utilisent les ADN polymérases de la cellule hôte pour synthétiser de nouveaux génomes. C'est l'ADN viral qui sert de matrice. Par contre, les virus à ARN doivent se servir des ARN polymérases qu'ils possèdent et qui effectuent la réplication à partir de leur matrice d'ARN. (Les cellules non infectées n'ont généralement pas d'enzymes appropriées pour effectuer cette opération.)

Une fois fabriqués, les molécules d'acide nucléique viral et les capsomères se joignent souvent de façon spontanée, par autoassemblage, pour former de nouveaux virus. Les chercheurs peuvent même séparer l'ARN et les capsomères du virus de la mosaïque du tabac, puis reconstituer des virus complets en mélangeant simplement les composants dans les bonnes conditions. Le cycle de réplication le plus simple des virus se termine lorsque des centaines de nouveaux virus, voire des milliers, sortent de la cellule hôte infectée, un processus qui endommage souvent la cellule ou qui la tue. Ces dommages, la mort des cellules et les réactions physiologiques du corps à ces destructions sont la source de nombreux symptômes des infections virales humaines. Les virus de la nouvelle génération qui sortent d'une cellule hôte peuvent parasiter de nouvelles cellules et propager l'infection.

Le cycle de réplication simplifié que nous avons décrit présente de nombreuses variantes. Nous en étudierons quelques-unes chez certains virus affectant les bactéries (phages) et les animaux ; plus loin dans le chapitre, nous examinerons les virus qui affectent les végétaux.

Le cycle de réplication des phages

Les phages sont les mieux connus de tous les virus, bien que certains d'entre eux comptent parmi les plus complexes. Les recherches sur des phages ont permis de découvrir que les virus à ADN bicaténaire peuvent se répliquer par deux mécanismes : le cycle lytique ou le cycle lysogénique.

Le cycle lytique

On nomme **cycle lytique** le processus de réplication virale qui aboutit à la mort de la cellule hôte. Ce terme fait référence au dernier stade de l'infection, qui est la lyse (éclatement) de la bactérie et la libération des phages qu'elle a fabriqués. Chacun de ceux-ci est alors prêt à infecter une autre cellule saine, de sorte que quelques cycles lytiques successifs suffisent à détruire toute une population bactérienne en quelques heures. On nomme **phage virulent** un phage qui se multiplie uniquement suivant un cycle lytique. La figure 19.5 montre les principales étapes du cycle lytique du phage T4, un phage virulent caractéristique.

Le cycle lysogénique

Plutôt que de lyser les cellules hôtes, bon nombre de phages s'y cachent par un processus connu sous le nom de lysogénie. Contrairement au cycle lytique, qui aboutit à la mort de la cellule hôte, le **cycle lysogénique** permet la réplication du génome

viral, dissimulé dans le génome de la cellule hôte, qui reste intacte. Il existe des virus capables de suivre les deux modes de réplication dans une bactérie; on les qualifie de **virus tempérés**. Les chercheurs en biologie utilisent communément un virus tempéré appelé phage λ (il s'agit de la lettre grecque lambda) pour étudier les cycles lytique et lysogénique. Le phage λ ressemble au phage T4, mais sa queue ne comporte qu'une seule fibre caudale, qui est courte.

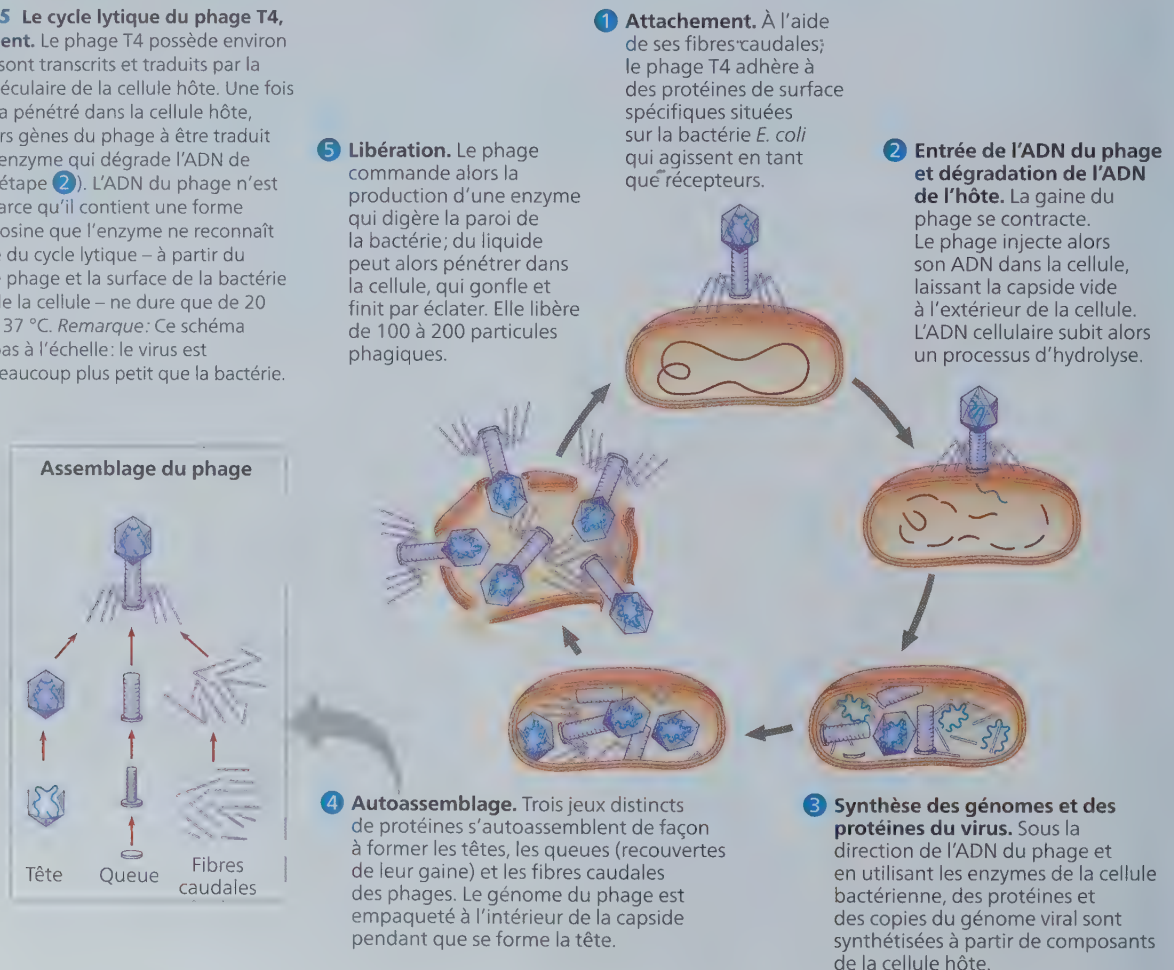
L'infection d'une bactérie *E. coli* débute lorsqu'un phage λ se lie à la surface de la cellule et injecte son ADN génomique linéaire (figure 19.6). À l'intérieur de l'hôte, la molécule d'ADN du phage prend une forme circulaire. Ce qui se passe ensuite dépend du mode de réplication, selon qu'il entame un cycle lytique ou un cycle lysogénique. Si le virus entreprend un cycle lytique, les gènes viraux transforment immédiatement la cellule en usine de production de phages λ , et la cellule ne tarde pas à se lyser et à libérer les virus qu'elle a fabriqués. Par contre, si le phage λ amorce un cycle lysogénique, l'ADN phagique s'incorpore dans un site spécifique du chromosome d'*E. coli* sous l'action de protéines viraux qui coupent les deux molécules d'ADN circulaire et les joignent l'une à l'autre. Lorsqu'il est inséré dans le chromosome bactérien de cette façon, l'ADN viral est nommé **prophage**. L'un des gènes du prophage code pour une protéine qui

réprime la transcription de la plupart des autres gènes du prophage. Presque tout le génome du phage reste donc silencieux à l'intérieur de la bactérie. Chaque fois qu'elle se prépare à se diviser, la bactérie *E. coli* réplique l'ADN du phage en même temps que celui de son propre chromosome de façon à ce que chacune des cellules filles reçoive un prophage. En peu de temps, une seule cellule infectée peut donner naissance à une grande population de bactéries portant le virus sous forme de prophage. Ce mécanisme permet à certains virus de se multiplier sans détruire les cellules hôtes dont ils dépendent.

Le terme *lysogénique* indique que les prophages sont en mesure de donner naissance à des phages actifs qui lyseront les cellules hôtes. Ce phénomène se produit lorsque le génome d'un phage λ (ou celui d'un autre phage tempéré) amorce un cycle lytique après avoir quitté le chromosome bactérien. Le passage de l'état latent au cycle lytique est généralement déclenché par un facteur environnemental, comme la présence de certains produits chimiques ou de radiations à haute énergie.

Pendant la lysogénie, outre le gène de la protéine virale qui empêche la transcription, quelques autres gènes du prophage sont exprimés. L'expression de ces gènes peut modifier le phénotype de la bactérie hôte, ce qui n'est pas sans conséquence en médecine infectieuse. Par exemple, les trois espèces de bactéries

► **Figure 19.5** Le cycle lytique du phage T4, un phage virulent. Le phage T4 possède environ 300 gènes, qui sont transcrits et traduits par la machinerie moléculaire de la cellule hôte. Une fois que l'ADN viral a pénétré dans la cellule hôte, l'un des premiers gènes du phage à être traduit code pour une enzyme qui dégrade l'ADN de la cellule hôte (étape 2). L'ADN du phage n'est pas découpé, parce qu'il contient une forme modifiée de cytosine que l'enzyme ne reconnaît pas. L'ensemble du cycle lytique – à partir du contact entre le phage et la surface de la bactérie jusqu'à la lyse de la cellule – ne dure que de 20 à 30 minutes, à 37 °C. *Remarque*: Ce schéma simplifié n'est pas à l'échelle: le virus est normalement beaucoup plus petit que la bactérie.



responsables chez les humains des maladies comme la diphtérie, le botulisme et la scarlatine ne seraient pas si nocives sans certains gènes de prophages qui déclenchent chez les bactéries hôtes la production de toxines qu'elles ne fabriqueraient pas en temps normal. De plus, la distinction entre la souche d'*E. coli* qui réside dans notre intestin et la souche O157:H7 qui a causé plusieurs décès par empoisonnement alimentaire semble être la présence de prophages dans cette dernière souche.

Les défenses bactériennes contre les phages

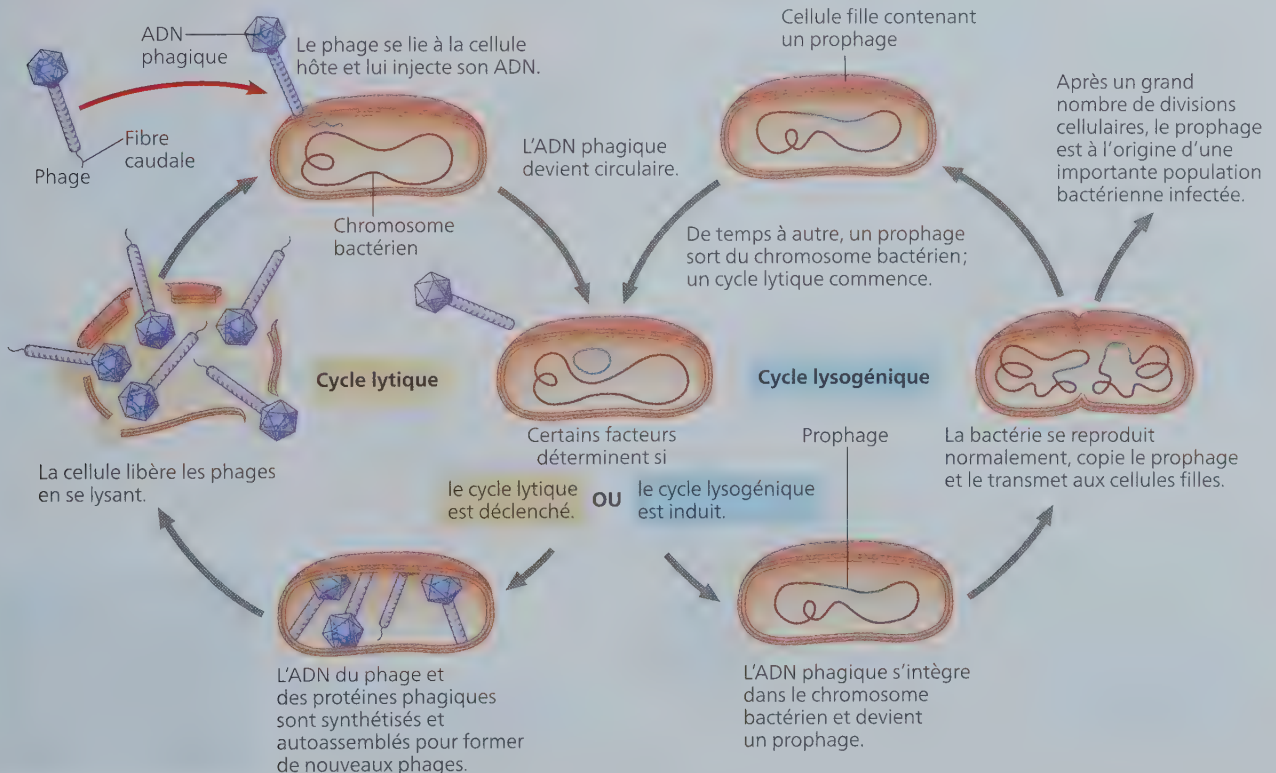
Après avoir lu ce qui précède, vous vous demandez sans doute pourquoi les phages n'ont pas exterminé les bactéries. La lysogénie est la principale raison pour laquelle les phages n'éradiquent pas complètement les bactéries. En outre, les bactéries disposent de leurs propres mécanismes de défense contre les phages. Premièrement, la sélection naturelle favorise les mutants bactériens qui produisent des protéines de surface sur lesquelles un type donné de phage ne peut se fixer, car elles ne peuvent plus lui servir de récepteurs. Deuxièmement, lorsqu'il parvient à pénétrer dans une bactérie, l'ADN d'un phage peut être détecté comme étranger et découpé par des enzymes cellulaires nommées **enzymes de restriction**; elles portent ce nom parce que leur activité *restreint* la capacité des phages à se répliquer au sein des bactéries. (Les enzymes de restriction sont utilisées en

biologie moléculaire et dans les techniques de clonage de l'ADN; voir le concept 20.1.) Comme l'ADN des bactéries est méthylé, il échappe aux attaques de ses propres enzymes de restriction. Le **système CRISPR-Cas**, présent tant dans les bactéries que dans les archées, est un troisième mécanisme de défense.

Le génome d'un virus lysogénique peut servir à transcrire des ARN de défense de la bactérie infectée, et celle-ci s'en servira lors d'une infection subséquente pour reconnaître l'ADN viral et le dégrader. Cette protection repose sur des interactions entre protéines, ARN transcrit et ADN viral, auxquelles participe un système nommé CRISPR-Cas.

POUR APPROFONDIR ■ C'est à l'occasion d'une étude portant sur les séquences répétitives d'ADN dans les génomes de plusieurs procaryotes qu'on a découvert le système CRISPR-Cas. Ces séquences, qui laissaient les chercheurs perplexes, ont été nommées CRISPR (pour *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* ou courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées) parce que chacune d'elles se lit de la même façon de gauche à droite ou de droite à gauche (comme un palindrome, tout comme le mot *kayak*) et que différents segments d'ADN espaceur se trouvent entre les répétitions. Au départ, les chercheurs supposaient que les séquences d'ADN espaceur étaient aléatoires et n'avaient pas de signification particulière, mais des analyses réalisées par différents groupes de recherche

▼ **Figure 19.6** Le cycle lytique et le cycle lysogénique chez un phage tempéré, le phage λ . Après avoir pénétré dans la cellule bactérienne, l'ADN d'un phage λ peut soit commander immédiatement la production d'un grand nombre de nouveaux phages λ (cycle lytique), soit s'intégrer au chromosome bactérien (cycle lysogénique). Dans la plupart des cas, il suit le cycle lytique, qui est semblable à celui de la figure 19.5. Cependant, une fois le cycle lysogénique amorcé, le prophage peut demeurer dans le chromosome de la cellule hôte pendant de nombreuses générations. Le phage λ n'a qu'une seule fibre caudale, qui est courte.



ont démontré que chaque séquence d'espacement correspond à l'ADN d'un phage particulier ayant déjà infecté la cellule. D'autres études ont également montré que certaines nucléases interagissent avec la région CRISPR. Ces nucléases, connues sous le nom de protéines Cas (CRISPR-associated, ou associées aux CRISPR), peuvent cibler et découper l'ADN d'un phage et ainsi protéger la bactérie contre une infection.

Lorsqu'un phage infecte une cellule bactérienne dotée du système CRISPR-Cas, l'ADN du phage envahisseur s'intègre au génome entre deux séquences répétées. Si la cellule survit à l'infection, toute autre tentative d'infection de cette cellule (ou de ses descendantes) par le même type de phage déclenchera la transcription de la région CRISPR en molécules d'ARN (figure 19.7). Ces molécules d'ARN sont découpées en morceaux, puis liées aux protéines Cas. La protéine Cas utilise une partie de l'ARN lié au phage en tant que dispositif d'autoguidage pour cibler l'ADN du phage envahisseur et le découper, afin de le détruire. Au concept 20.1, vous apprendrez comment ce système est utilisé dans les laboratoires pour modifier les gènes d'autres cellules.

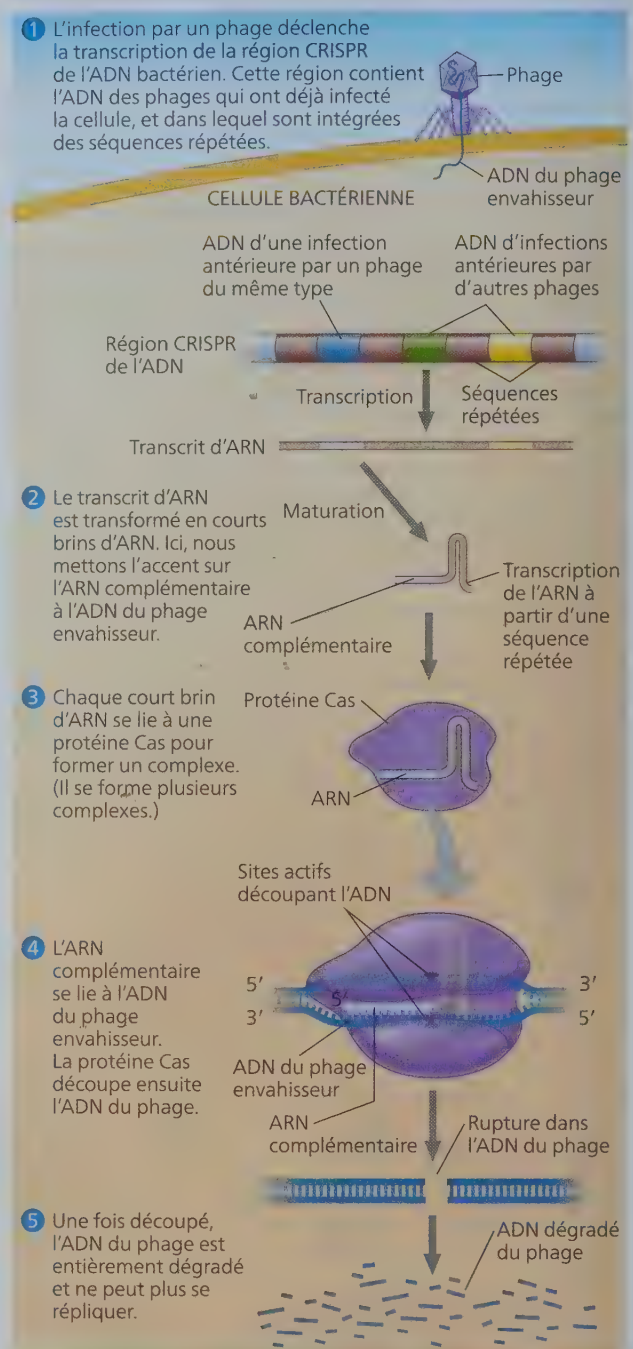
Le système CRISPR-Cas existe chez de nombreuses espèces, y compris chez l'humain. Ce système interviendrait dans la correction de certains défauts génétiques, puisqu'il permet de couper l'ADN à des endroits précis du génome et d'y insérer des séquences correctrices. Toutefois, selon le comité international bioéthique de l'UNESCO, les modifications génétiques susceptibles d'altérer le patrimoine génétique humain ne seraient pas éthiquement acceptables. L'Académie américaine des sciences, au contraire, recommande de recourir aux corrections génétiques modifiant la lignée humaine chez les personnes souffrant de maladies génétiques graves. Il faudra poursuivre les discussions pour en arriver à un accord général quant à l'utilisation éthique du système CRISPR-Cas chez l'humain. ■

La sélection naturelle favorise non seulement les bactéries dont les récepteurs sont altérés par une mutation ou qui sont dotées d'enzymes découpant l'ADN des phages, mais également les phages mutants qui peuvent se lier aux récepteurs altérés ou qui présentent une résistance aux enzymes. Par conséquent, la relation bactérie-phage fait l'objet d'une évolution constante.

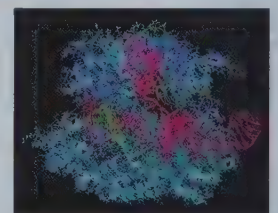
Les cycles de réplication des virus qui infectent les animaux

Nous avons tous déjà été atteints d'infections virales, qu'il s'agisse de la varicelle, de la grippe ou d'un simple rhume. Tous les virus, notamment ceux qui causent des maladies chez les humains et les autres animaux, se répliquent à l'intérieur de cellules hôtes. Chez les virus qui parasitent les animaux, il existe de nombreuses variantes du modèle fondamental d'infection et de réplication. L'une des variables principales est la nature du génome viral (ADN ou ARN bicaténaire ou monocaténaire). Une autre variable est la présence ou l'absence d'une enveloppe membranaire. Alors que peu de virus bactériophages possèdent une enveloppe ou un génome d'ARN, de nombreux virus parasites des animaux présentent ces deux caractéristiques. En fait, presque tous les virus à génomes d'ARN parasites des animaux ont une enveloppe, tout comme certains virus à génomes d'ADN. Au lieu d'examiner tous les mécanismes d'infection et de réplication viraux, nous étudierons le rôle des enveloppes virales et la fonction de l'ARN en tant que matériel génétique chez de nombreux virus.

▼ **Figure 19.7** Le système CRISPR-Cas : une sorte de système immunitaire bactérien.



► **Modèle informatisé du complexe d'édition du gène CRISPR-Cas9 de *Streptococcus pyogenes*.**



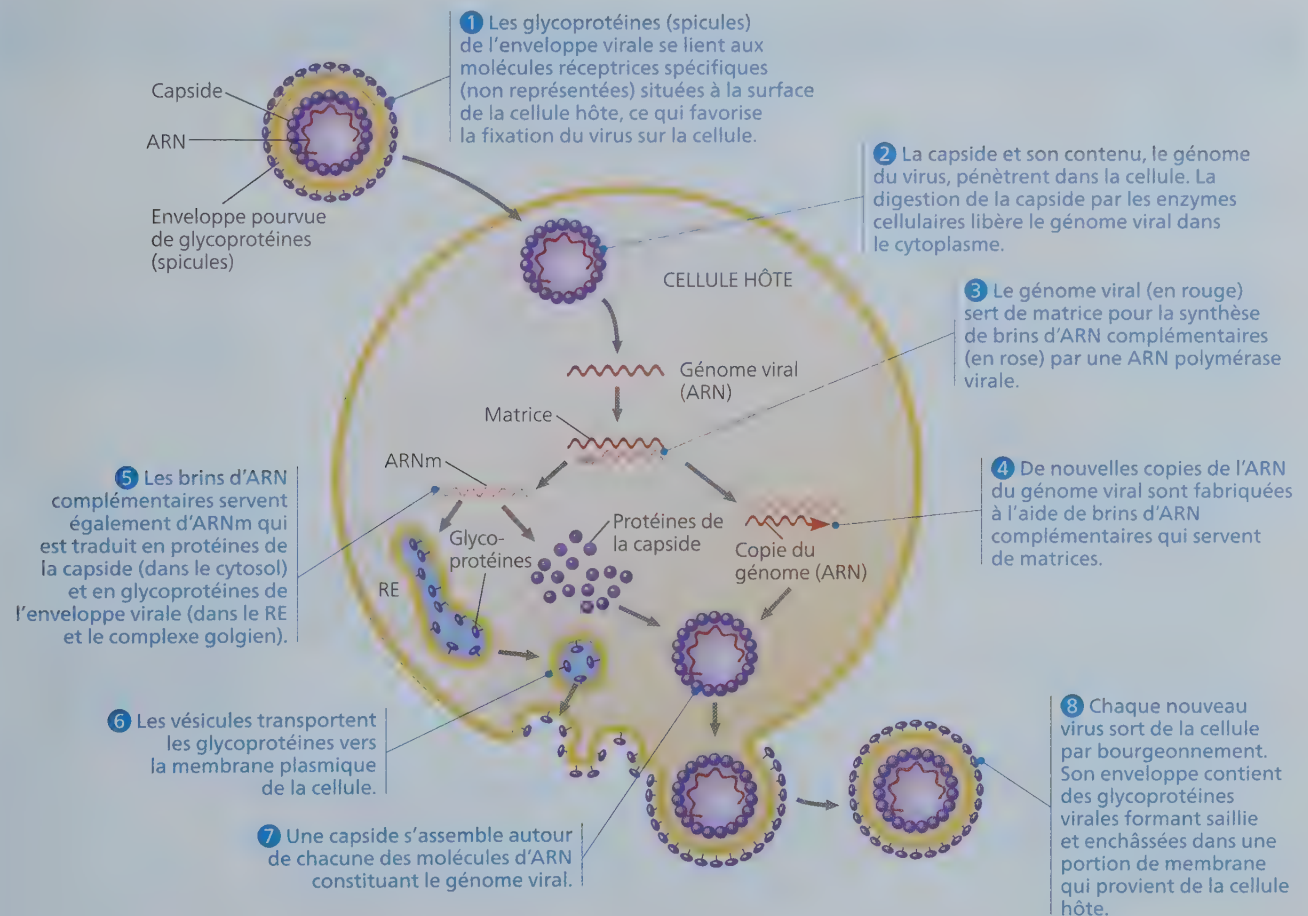
Les virus à enveloppe

Les virus parasites d'animaux avec une enveloppe virale (c'est-à-dire une membrane externe recouvrant la capsid) utilisent cette dernière pour pénétrer dans la cellule hôte. Des glycoprotéines protubérantes à la surface externe de l'enveloppe virale, qui forment des spicules, se lient à des molécules réceptrices spécifiques situées à la surface de la cellule hôte. La **figure 19.8** résume les étapes du cycle de réplication d'un virus à enveloppe dont le génome est constitué d'ARN. Les ribosomes liés au réticulum endoplasmique (RE) de la cellule hôte produisent les parties protéiques des glycoprotéines de l'enveloppe; les enzymes cellulaires dans le RE et le complexe golgien incorporent ensuite les glucides. Ces glycoprotéines, incluses dans la membrane provenant de la cellule hôte, sont transportées à la surface de la cellule. Les capsides des nouveaux virus sont enveloppées dans la membrane en sortant de la cellule par bourgeonnement (un mécanisme qui ressemble à l'exocytose). Autrement dit, l'enveloppe virale provient de la membrane plasmique de la cellule hôte,

même si la plupart ou même la totalité des protéines qui la composent a été commandée par les gènes viraux. Les virus ainsi pourvus d'une enveloppe et libérés sont prêts à infecter d'autres cellules. Contrairement au cycle lytique des phages, ce cycle de réplication ne tue pas nécessairement la cellule hôte.

D'autres virus possèdent une enveloppe qui ne provient pas de la membrane plasmique de la cellule hôte. Les *Herpesviridae*, par exemple, sont temporairement enveloppés dans une membrane provenant de l'enveloppe nucléaire de la cellule hôte. Par la suite, ils perdent cette membrane dans le cytoplasme et acquièrent une nouvelle enveloppe fabriquée à partir de la membrane du complexe golgien. Ces virus ont un génome constitué d'ADN bicaténaire et ils se répliquent dans le noyau de la cellule. La réplication et la transcription de cet ADN font intervenir diverses enzymes viraux et cellulaires. Dans le cas du virus de l'herpès, des copies de l'ADN viral peuvent demeurer dans le noyau de certaines cellules nerveuses sous la forme de minichromosomes. Elles y restent à l'état latent jusqu'à ce qu'un stress physique ou émotionnel

▼ **Figure 19.8** Le cycle de réplication d'un virus enveloppé à ARN. Le virus illustré ici est constitué d'un génome d'ARN monocaténaire qui sert de matrice pour la synthèse de l'ARNm viral. Certains virus enveloppés pénètrent dans la cellule hôte en fusionnant leur enveloppe avec la membrane plasmique de la cellule; d'autres virus entrent par endocytose. Pour tous les virus à ARN pourvus d'une enveloppe, la formation de nouvelles enveloppes pour les virus de la génération suivante se produit selon le mécanisme illustré dans cette figure.



déclenche une reprise de la production active de virus. L'infection d'autres cellules par ces nouveaux virus cause l'apparition de vésicules caractéristiques de l'herpès (feux sauvages, pour l'herpès labial, ou éruptions de l'herpès génital). Les personnes atteintes d'une infection herpétique sont sujettes à des épisodes infectieux récurrents tout au long de leur vie.

Le matériel génétique viral

Le **tableau 19.1** présente le système de classification courant des virus pathogènes des animaux. Ce système repose sur le matériel génétique des virus: ADN ou ARN monocaténaire ou bicaténaire. Certains phages et la plupart des virus qui parasitent les végétaux sont des virus à ARN; on observe toutefois la plus grande variété de génomes d'ARN chez les virus qui infectent les animaux. On connaît trois types de génomes d'ARN monocaténaire chez les virus infectant les animaux (classes IV à VI du tableau 19.1). Le génome des virus de la classe IV peut servir directement d'ARNm et être traduit en une protéine virale aussitôt après l'infection. La figure 19.8 illustre le cas d'un virus de la classe V dont le génome d'ARN sert plutôt de *matrice* pour la synthèse d'ARNm. Le génome d'ARN est transcrit dans ce cas en un brin d'ARN complémentaire, qui servira à la fois d'ARNm et de matrice pour la synthèse de nouvelles copies d'ARN génomique. Tous les virus qui utilisent un génome d'ARN comme matrice pour la transcription d'ARN doivent effectuer une

synthèse ARN → ARN qui nécessite l'intervention d'une enzyme virale capable d'accomplir cette opération. En effet, la plupart des cellules qu'ils infectent ne possèdent pas d'enzyme capable d'intervenir dans cette synthèse. L'enzyme utilisée dans ce processus est encodée par le génome viral; après sa synthèse, la protéine enzymatique est empaquetée dans la capsid virale durant l'autoassemblage avec le génome.

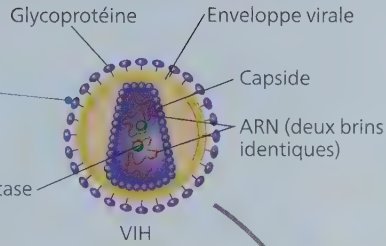
Parmi les virus à ARN qui parasitent les animaux, les **rétrovirus** (*Retroviridae*, classe VI) ont les cycles de réplication les plus complexes. Ces virus possèdent en effet une enzyme spécifique, nommée **transcriptase inverse**, qui transcrit une matrice d'ARN en ADN (d'où l'inversion du mode de transmission de l'information génétique: ARN → ADN). Ce processus inusité est à l'origine du terme rétrovirus (en latin, *retro* signifie « en arrière »). Le **VIH (virus de l'immunodéficience humaine)**, responsable du **sida (syndrome d'immunodéficience acquise)**, est un rétrovirus (présenté à la figure 19.1) qui revêt une importance particulière. Le VIH et d'autres rétrovirus sont des virus à enveloppe comportant deux molécules identiques d'ARN monocaténaire et deux molécules de transcriptase inverse.

Le cycle de réplication du VIH (présenté à la figure 19.9) est semblable à celui de nombreux autres rétrovirus. Après avoir pénétré dans une cellule hôte, le VIH libère dans le cytoplasme ses molécules de transcriptase inverse où elles catalysent la synthèse de l'ADN viral. L'ADN viral nouvellement formé s'introduit

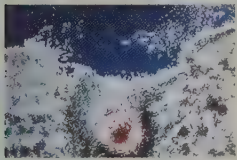
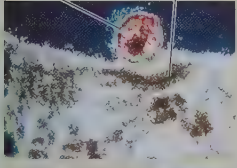
Tableau 19.1 Classification des virus d'animaux

Classe, famille	Enveloppe ?	Exemples de virus responsables d'infections chez les humains
I. ADN bicaténaire (ADNdb)		
<i>Adenoviridae</i> (voir la figure 19.3b)	Non	Virus des voies respiratoires
<i>Papillomavirus</i>	Non	Verrues, cancer du col de l'utérus
<i>Polyomavirus</i>	Non	Tumeurs
<i>Herpesviridae</i> (<i>Simplexvirus</i> , <i>varicellovirus</i>)	Oui	Herpès simplex I et II (herpès labial, herpès génital); virus varicelle-zona (zona, varicelle); virus d'Epstein-Barr (mononucléose, lymphome de Burkitt)
<i>Poxviridae</i> (<i>Orthopoxvirus</i>)	Oui	Variole; vaccine
II. ADN monocaténaire (ADNsb)		
<i>Parvoviridae</i> (<i>Parvovirus</i>)	Non	<i>Parvovirus</i> B19 (érythème bénin)
III. ARN bicaténaire (ARNdb)		
<i>Reoviridae</i> (<i>Orthoreovirus</i>)	Non	<i>Rotavirus</i> (diarrhée); virus de la fièvre à tiques du Colorado
IV. ARN monocaténaire (ARNsb) jouant le rôle d'ARNm		
<i>Picornaviridae</i> (<i>Enterovirus</i> , <i>Rhinovirus</i>)	Non	<i>Rhinovirus</i> (rhume); <i>Poliovirus</i> ; virus de l'hépatite A et autres entérovirus (maladies intestinales)
<i>Coronaviridae</i> (<i>Coronavirus</i>)	Oui	Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS); syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO); maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)
<i>Flaviviridae</i> (<i>Flavivirus</i>)	Oui	Virus Zika (voir la figure 19.10c); virus de la fièvre jaune; virus de la dengue; virus du Nil occidental; virus de l'hépatite C
<i>Togaviridae</i> (<i>Rubivirus</i> , <i>Alphavirus</i>)	Oui	Virus Chikungunya (voir la figure 19.10b); virus de la rubéole; virus de l'encéphalite équine
V. ARN monocaténaire (ARNsb) servant de matrice pour l'ARNm		
<i>Filoviridae</i> (<i>Filovirus</i>)	Oui	Virus Ebola (fièvre hémorragique; voir la figure 19.10a)
<i>Orthomyxoviridae</i> (<i>Orthomyxovirus</i>) (voir les figures 19.3c et 19.9a)	Oui	Virus de la grippe (voir la figure 19.3c)
<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Morbillivirus</i> , <i>Rubulavirus</i>)	Oui	Virus de la rougeole (<i>Morbillivirus</i>); virus des oreillons (<i>Rubulavirus</i>)
<i>Rhabdoviridae</i> (<i>Lyssavirus</i>)	Oui	Virus rabique (rage)
VI. ARN monocaténaire (ARNsb) servant de matrice pour la synthèse de l'ADN		
<i>Retroviridae</i> (<i>Lentivirus</i>)	Oui	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH, sida; voir la figure 19.9); virus oncogènes à ARN (leucémie)

1 Les glycoprotéines (spicules) de l'enveloppe rendent possible la fixation du virus sur des récepteurs spécifiques (non représentés) de certains leucocytes.

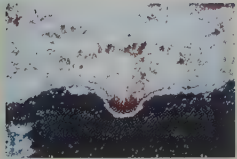


VIH Membrane plasmique du leucocyte



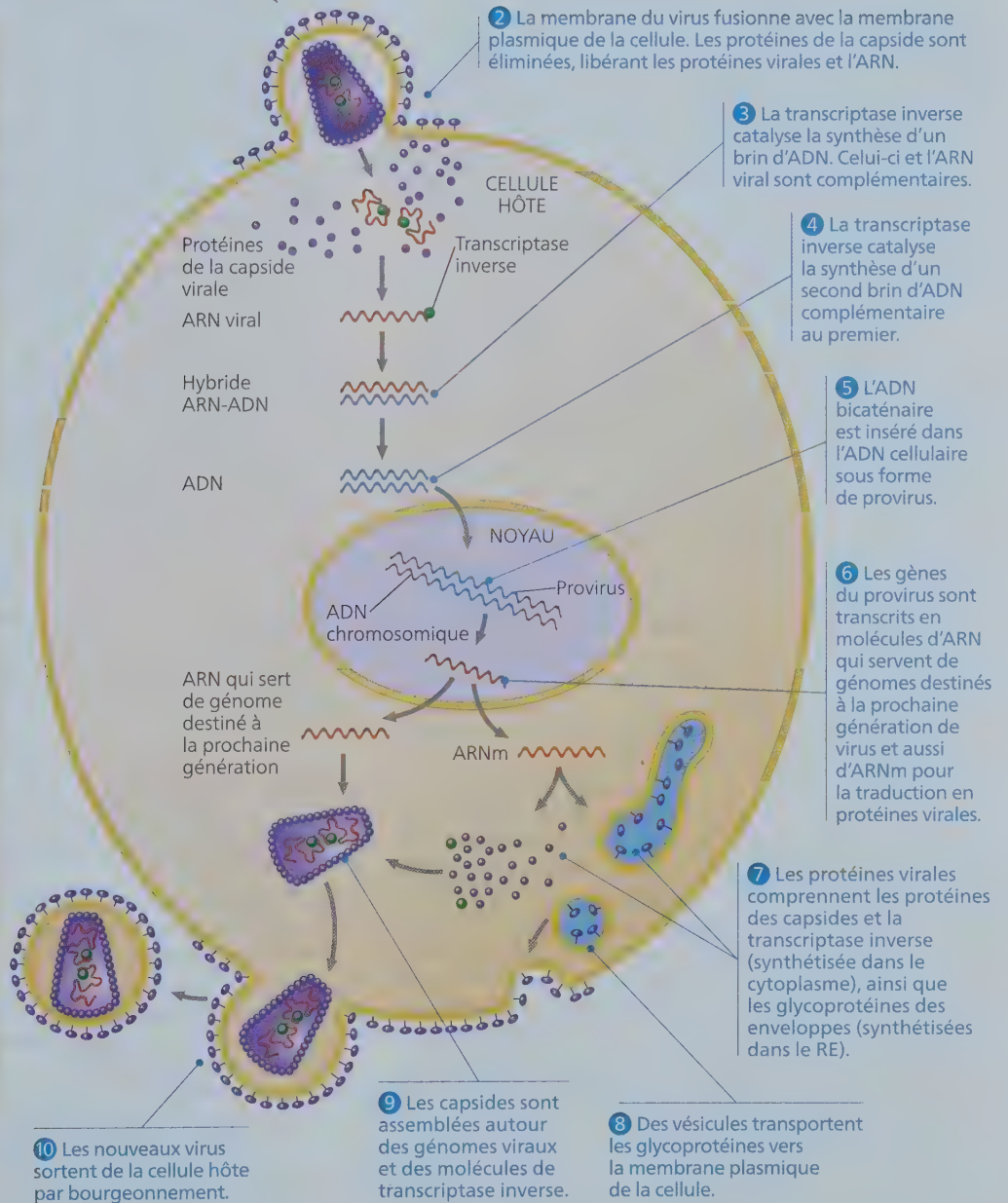
0,25 µm
(56 000x)

VIH entrant dans la cellule



Nouveau VIH sortant de la cellule

▼ **Figure 19.9** Le cycle de réplication du VIH, le rétrovirus responsable du sida. Notez à l'étape 5 que l'ADN synthétisé à partir du génome de l'ARN viral est inséré sous forme de provirus dans l'ADN chromosomique de la cellule hôte, une caractéristique unique aux rétrovirus. Pour faciliter la compréhension, les protéines de surface cellulaire, qui agissent comme récepteurs du VIH, ne sont pas illustrées. Les clichés à gauche (MET colorisées) montrent le VIH entrant dans un leucocyte (globule blanc) humain et en sortant.



FAITES DES LIENS ► Décrivez ce que l'on sait au sujet de la liaison du VIH aux cellules du système immunitaire (voir la figure 7.8), et comment on l'a découvert.

alors dans le noyau de la cellule et s'insère dans l'ADN d'un chromosome. L'ADN viral inséré, nommé **provirus**, ne quitte jamais le génome de l'hôte et reste un résident permanent de la cellule. (Souvenez-vous qu'un prophage, au contraire, quitte le génome de la cellule hôte au début du cycle lytique.) L'ARN polymérase de la cellule hôte le transcrit alors en molécules d'ARN; il peut s'agir soit d'ARNm servant à la synthèse de protéines virales, soit du génome de nouveaux virus, qui seront assemblés et libérés par la cellule. Au concept 43.4, nous décrirons comment le VIH cause la déficience du système immunitaire qui caractérise le sida.

L'évolution des virus

ÉVOLUTION En ouverture de chapitre, nous nous sommes demandé si les virus sont des êtres vivants et, en étudiant leurs propriétés, nous venons de constater qu'ils ne se conforment pas tout à fait à notre définition des organismes vivants. Quand un virus est isolé, il est biologiquement inerte et il ne peut recopier ses gènes ni reconstituer sa réserve d'ATP. Cependant, son programme génétique est écrit dans le langage universel de la vie. Alors, devons-nous considérer les virus comme les associations moléculaires naturelles les plus complexes ou comme les formes de vie les plus simples? Quoi qu'il en soit, ils nous forcent à revoir les définitions auxquelles nous sommes habitués. Bien que les virus soient incapables de se répliquer ou d'effectuer des activités métaboliques de façon autonome, on ne peut nier, du point de vue de l'évolution, leur parenté avec le monde vivant.

Comment les virus sont-ils apparus? On a trouvé des virus qui infectent toute forme de vie, non seulement les bactéries, les animaux et les végétaux, mais également les archées, les eumycètes et les algues ainsi que d'autres protistes. Puisque leur répllication ne peut se faire en l'absence de cellules, il est probable qu'ils ne descendent pas de formes de vie précellulaires et qu'ils sont apparus après les premières cellules, peut-être à de nombreuses reprises au cours de l'évolution. La plupart des spécialistes de la biologie moléculaire penchent pour l'hypothèse selon laquelle les virus proviennent de morceaux d'acide nucléique nus qui passaient d'une cellule à l'autre en traversant les surfaces cellulaires endommagées. L'apparition de gènes codant pour les protéines de capsides aurait permis aux virus de se lier aux membranes cellulaires, facilitant ainsi l'infection de cellules saines.

Les précurseurs les plus probables des génomes viraux sont deux types d'éléments génétiques cellulaires nommés plasmides et transposons. Les *plasmides* sont de petites molécules d'ADN circulaires. On les trouve chez les bactéries et chez les levures, des eucaryotes unicellulaires. Distincts du chromosome bactérien, les plasmides peuvent se répliquer indépendamment et, dans certains cas, passer d'une cellule à l'autre. Quant aux *transposons*, ce sont des segments d'ADN capables de se déplacer à l'intérieur du génome d'une même cellule. Les plasmides, les transposons et les virus ont donc une caractéristique importante en commun: ce sont des *composants génétiques mobiles*. Nous traiterons des plasmides plus en détail aux concepts 20.1 et 27.2, et des transposons au concept 21.4.

Effectivement, cette vision de morceaux d'ADN faisant la navette d'une cellule à l'autre est compatible avec le fait que le génome d'un virus peut ressembler davantage à celui de sa cellule hôte qu'à celui de virus infectant d'autres hôtes. Certains gènes viraux sont même pratiquement identiques à ceux de l'hôte.

Le débat autour de l'origine des virus a été relancé il y a une quinzaine d'années par des observations effectuées sur le mimivirus, l'un des plus gros virus jamais découverts. Le mimivirus est un virus à ADN bicaténaire muni d'une capside icosaédrique; il mesure 400 nm de diamètre, soit la taille d'une petite bactérie. Son génome contient 1,2 million de bases (Mb; environ 100 fois le nombre du génome du virus de la grippe) et près de 1 000 gènes. Toutefois, l'aspect le plus surprenant du mimivirus est peut-être que son génome renferme des gènes qu'on avait observés auparavant seulement dans des génomes cellulaires. Certains de ces gènes encodent des protéines qui participent à la traduction, à la réparation de l'ADN, au repliement des protéines et à la synthèse des polysaccharides. On ignore encore si les mimivirus ont évolué avant les premières cellules pour ensuite établir une relation exploitante avec celles-ci, ou s'ils ont évolué plus récemment pour ensuite simplement « piller » les gènes de ses hôtes. Depuis 2013, on a découvert plusieurs virus encore plus volumineux et inclassables parmi les catégories connues de virus. L'un de ces virus mesure 1 µm (1 000 nm) de diamètre, possède un génome d'ADN bicaténaire d'environ 2 à 2,5 Mb et il est plus volumineux que certains eucaryotes de petite taille. De plus, près de 90 % des 2 000 gènes environ de son génome ne sont pas d'origine cellulaire, d'où son nom de *pandoravirus* (en référence à la boîte de Pandore, de la mythologie grecque, qui contenait les pires calamités pouvant affliger l'humanité). Par ailleurs, on a découvert en Sibérie, dans un sol gelé en permanence, un deuxième virus nommé *Pithovirus sibericum*, qui mesure 1,5 µm et qui possède 500 gènes. Même après 30 000 ans de congélation, ce virus pouvait, une fois dégelé, infecter une amibe! Comment ce virus, à l'instar de plusieurs autres, peut-il avoir une place dans l'arbre phylogénétique? Voilà une question intrigante à laquelle il nous est encore impossible de répondre.

C'est parce que la relation continue entre les virus et le génome de leurs cellules hôtes est liée à l'évolution que les virus demeurent des systèmes expérimentaux si utiles en biologie moléculaire. Les connaissances sur les virus permettent également de nombreuses applications pratiques, étant donné leur capacité à causer des maladies chez tous les organismes.

RETOUR SUR LE CONCEPT 19.2

1. Comparez l'effet d'un phage lytique (virulent) et d'un phage lysogénique (tempéré) sur une cellule hôte.
2. **FAITES DES LIENS** ► Comparez le système CRISPR-Cas à celui des miARN abordé au concept 18.3, y compris leurs mécanismes et leurs fonctions.
3. **FAITES DES LIENS** ► Le virus à ARN décrit à la figure 19.8 possède une ARN polymérase virale qui fonctionne à l'étape 3 du cycle de répllication des virus. Comparez cette ARN polymérase à l'ARN polymérase cellulaire en termes de matrice et de fonction d'ensemble (voir la figure 17.10).
4. Pourquoi le VIH est-il qualifié de rétrovirus?
5. **HABILETÉS VISUELLES** ► Examinez la figure 19.9 et imaginez que vous êtes un chercheur qui essaie de combattre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Quels processus moléculaires tenteriez-vous de bloquer?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

Les virus et les prions sont des agents pathogènes des animaux, des végétaux et d'autres organismes

Les maladies causées par les infections virales touchent les humains, les récoltes et le bétail partout dans le monde. D'autres entités, plus petites et moins complexes, nommées prions, provoquent également des maladies chez les animaux.

Les maladies virales chez les animaux

Une infection virale peut produire des symptômes par divers moyens. Les virus peuvent endommager ou tuer des cellules en provoquant la libération des enzymes hydrolytiques contenues dans les lysosomes. Certains induisent les cellules infectées à produire des toxines causant les symptômes de la maladie. D'autres encore possèdent des composants moléculaires toxiques (tels que les protéines de l'enveloppe). L'étendue des dégâts suscités par un virus dépend en partie de la capacité du tissu infecté à se régénérer par division cellulaire. Habituellement, nous nous remettons complètement d'un rhume parce que l'épithélium des voies respiratoires se reconstitue facilement de lui-même après une infection virale. Par contre, les lésions infligées par le poliovirus (un entérovirus) à des cellules nerveuses sont irréversibles parce que ces cellules ne se divisent pas et ne peuvent donc généralement pas être remplacées. De nombreux symptômes passagers qui accompagnent les infections virales (fièvre, douleurs) sont la conséquence des réactions de défense de l'organisme contre l'infection plutôt que de la mort des cellules causée par le virus.

Le système immunitaire est une composante complexe et essentielle des moyens de défense naturels de l'organisme (voir le chapitre 43). C'est sur l'intervention de ce système que repose le principe de la vaccination. (C'est l'un des principaux outils de prévention des maladies virales.) Les **vaccins** sont des variantes ou des dérivés inoffensifs d'un agent pathogène; ils stimulent le système immunitaire de façon à préparer sa défense contre l'agent pathogène nocif. La variole, une maladie qui a constitué pendant longtemps un terrible fléau dans de nombreuses régions du monde, a été éradiquée grâce à un programme de vaccination mené par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'étroitesse du spectre d'hôtes du virus de la variole (il ne s'attaque qu'aux humains) s'est avérée importante dans cette entreprise fructueuse. Des campagnes de vaccination semblables sont actuellement en voie d'éradiquer la poliomyélite et la rougeole. Il existe des vaccins efficaces contre la rubéole, les oreillons, l'hépatite B et bon nombre d'autres maladies virales.

Si les vaccins permettent de prévenir certaines maladies virales, la médecine actuelle ne réussit généralement pas à guérir les infections virales une fois qu'elles se sont déclenchées. Les antibiotiques, qui nous permettent de lutter contre les infections bactériennes, n'ont aucun effet sur les virus. Ces médicaments tuent les bactéries en inhibant les enzymes propres aux bactéries, mais ils ne peuvent bloquer les enzymes codées par un organisme eucaryote ou par un virus. Cependant, les quelques enzymes virales placées sous le contrôle du génome des virus ont fourni des cibles pour d'autres médicaments. La plupart des médicaments antiviraux ressemblent à des nucléosides, de sorte qu'ils

empêchent la synthèse des acides nucléiques viraux. L'un de ces produits est l'acyclovir, qui empêche la réplication de l'herpès-virus en inhibant la polymérase virale durant la synthèse de l'ADN du virus (l'acyclovir n'a que peu d'affinité pour la polymérase cellulaire, celle-ci n'est donc pas inhibée). De façon analogue, la zidovudine (ou azidothymidine, AZT) freine la réplication du VIH en entravant la synthèse de l'ADN par la transcriptase inverse. Au cours des 20 dernières années, des efforts considérables ont été consacrés à la mise au point de médicaments contre le VIH. Actuellement, on constate que les multithérapies, parfois appelées cocktails, sont considérées comme les plus efficaces. De tels traitements comprennent habituellement une combinaison de deux analogues de nucléosides et d'un inhibiteur de protéase qui interfère avec une enzyme requise pour l'assemblage de particules des virus. Parmi les autres traitements efficaces, on compte le maraviroc, un médicament qui bloque une protéine présente à la surface des cellules immunitaires et sur laquelle se fixe normalement le VIH (voir la figure 7.8). On a également utilisé ce médicament avec succès dans la prévention des infections chez les personnes qui présentent un risque élevé d'exposition au VIH ou qui y ont déjà été exposées.

Les nouveaux virus

On qualifie de *nouveaux virus* ceux qui semblent faire leur apparition soudainement. Le VIH, ou virus du sida, en est un exemple classique: ce virus, jusque-là inconnu, est apparu à San Francisco au début des années 1980, bien que des études postérieures aient permis de découvrir un cas au Congo belge, en 1959. Certains nouveaux virus causent une encéphalite (une inflammation du cerveau). On peut citer l'exemple du virus du Nil occidental, qui est apparu pour la première fois en Amérique du Nord en 1999 et s'est propagé dans les 48 États limitrophes des États-Unis. À l'heure actuelle, on compte plus de 40 000 cas d'infection par ce virus, et près de 2 000 décès.

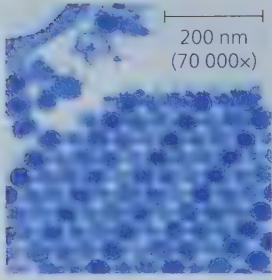
Le virus Ebola (**figure 19.10a**), découvert en 1976 en Afrique centrale, est un nouveau virus qui cause une *fièvre hémorragique*, une affection souvent fatale caractérisée par de la fièvre, des vomissements, des hémorragies internes et externes ainsi qu'un collapsus cardiovasculaire. En 2014, l'OMS a dû déclarer une urgence sanitaire internationale après une importante flambée du virus Ebola en Afrique de l'Ouest. En juin 2015, cette infection, qui se centrait alors en Guinée, en Sierra Leone et au Libéria, a touché 27 000 personnes et 11 000 d'entre elles en sont mortes.

On peut également penser au virus Chikungunya (**figure 19.10b**), un virus transmis par les moustiques et causant une maladie aiguë accompagnée de fièvre, d'une éruption cutanée et d'une douleur articulaire persistante. Pendant longtemps, on a considéré le Chikungunya comme un virus tropical. Toutefois, le virus a maintenant fait son apparition dans le Nord de l'Italie et dans le Sud-Est de la France. Le virus Zika (**figure 19.10c**) est apparu plus récemment. En effet, on a observé une éclosion du virus Zika au printemps 2015, au Brésil. Les symptômes de l'infection par le virus Zika sont souvent bénins, mais le virus a vite suscité l'inquiétude des autorités en raison de l'augmentation marquée du nombre de cas de microcéphalie (petit cerveau) chez les enfants dont les mères ont été infectées par le virus. Le virus Zika appartient à la famille des *flavivirus* (comme le virus du Nil occidental). Il est transmis par

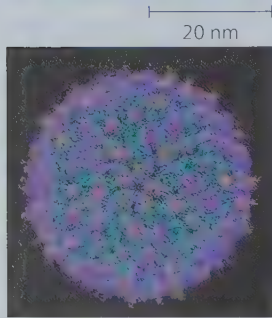
▼ **Figure 19.10** Les nouveaux virus.



(a) Des **virus Ebola** bourgeonnant à la surface d'une cellule simienne (MEB colorisée).



(b) Des **virus Chikungunya** émergeant d'une cellule et se regroupant dans la partie supérieure gauche (MET colorisée).



(c) Image informatisée d'un **virus Zika** obtenue à l'aide d'une technique connue sous le nom de cryomicroscopie électronique.

les moustiques et il infecte les neurones, ce qui menace particulièrement le développement du cerveau chez les fœtus. Étant donné les anomalies neurologiques associées au virus Zika et sa propagation dans 28 autres pays au début de 2016, l'OMS a déclaré qu'il s'agissait d'une urgence sanitaire internationale.

Différents types de gripes se manifestent sous forme d'éclotions. En avril 2009, une flambée générale, ou **épidémie**, d'une maladie semblable à la grippe est apparue au Mexique et aux États-Unis. L'agent infectieux a rapidement été identifié comme étant un virus de la grippe apparenté aux virus causant la grippe saisonnière. Ce virus particulier a été nommé H1N1 pour des raisons que nous expliquerons un peu plus loin. La maladie virale s'est propagée rapidement, forçant l'OMS à déclarer une épidémie à l'échelle mondiale, ou **pandémie**, peu de temps après. Six mois plus tard, la maladie avait atteint 207 pays, infectant plus de 600 000 personnes et en tuant près de 8 000.

Comment ces souches virales sont-elles apparues sur la scène humaine, engendrant des maladies graves autrefois plus rares, voire inconnues ? Trois phénomènes contribuent à l'émergence de maladies virales. Le premier, la mutation de virus existants, est peut-être le plus important. Les virus à ARN ont un taux de mutation exceptionnellement élevé, parce que les ARN polymérases virales n'effectuent pas la « correction d'épreuves » et ne corrigent

pas les erreurs dans la réplication de leurs génomes d'ARN. Certaines mutations modifient les virus existants en nouvelles variantes génétiques (souches) capables de rendre malades des individus immunisés contre le virus ancestral. Par exemple, les épidémies de grippe saisonnière sont dues à de nouvelles souches de virus génétiquement assez différentes des souches précédentes ; c'est pourquoi l'immunité acquise lors d'infections grippales précédentes a peu d'effets sur les suivantes. Vous trouverez un exemple de ce phénomène dans l'exercice de la rubrique **Habiletés scientifiques** dans lequel vous devrez analyser les changements génétiques survenus dans différentes souches du virus de la grippe H1N1 pour ensuite établir un lien avec la propagation de la maladie.

Un deuxième phénomène qui peut conduire à l'émergence de maladies virales est la propagation d'une maladie virale à partir d'une petite population isolée. Par exemple, le sida est passé pratiquement inaperçu pendant des décennies avant qu'on l'identifie et qu'il se propage dans le monde entier. Cette maladie, qui était rare chez les humains, est devenue un fléau mondial sous l'influence de facteurs technologiques et sociaux (le prix abordable des voyages internationaux, les transfusions sanguines, la promiscuité sexuelle et la consommation de drogues par voie intraveineuse).

Une troisième source de nouvelles maladies virales chez les humains est la propagation de virus provenant d'autres espèces animales. Les chercheurs estiment que près des trois quarts des nouvelles maladies humaines sont d'abord apparues chez d'autres animaux. On dit que les animaux qui hébergent et peuvent transmettre un virus particulier sans en souffrir eux-mêmes constituent un réservoir naturel pour ce virus. Par exemple, le virus H1N1 à l'origine de la pandémie de grippe de 2009 que nous venons d'évoquer a probablement été transmis aux humains par les porcs ; c'est pour cette raison que cette maladie a d'abord été nommée « grippe porcine ».

En général, les épidémies de grippe fournissent un exemple riche en enseignements sur les effets des virus qui effectuent des passages entre les espèces. Il existe trois types de virus de la grippe : les types B et C, qui infectent seulement les humains et n'ont jamais causé d'épidémie, et le type A, qui infecte une gamme étendue d'animaux, dont les oiseaux, les porcs, les chevaux et les humains. Les souches de grippe A ont causé quatre épidémies importantes de grippe chez les humains au cours des 100 dernières années. La première a été la pire ; la pandémie de « grippe espagnole » de 1918-1919 a tué de 40 à 50 millions de personnes, dont de nombreux soldats de la Première Guerre mondiale.

Différentes souches de grippe A ont reçu des noms officiels ; par exemple, la souche qui a causé la grippe en 1918 et celle qui a causé la pandémie de 2009 ont été nommées H1N1. Cette dénomination permet de connaître les différents types d'hémagglutinine (H) et de neuraminidase (N), deux protéines que les virus de la grippe portent à leur surface. Il existe 16 différents types d'hémagglutinine, qui facilite l'attachement du virus aux cellules hôtes, et 9 types de neuraminidase, une enzyme qui aide à libérer de nouvelles particules virales des cellules infectées. On a trouvé des oiseaux aquatiques portant des virus pour chacune des combinaisons possibles de H et de N. Chaque année, on se base sur ces variations de l'hémagglutinine pour mettre au point les vaccins contre les souches les plus susceptibles de circuler l'année suivante.

Analyser un arbre phylogénétique fondé sur les séquences : comprendre l'évolution d'un virus

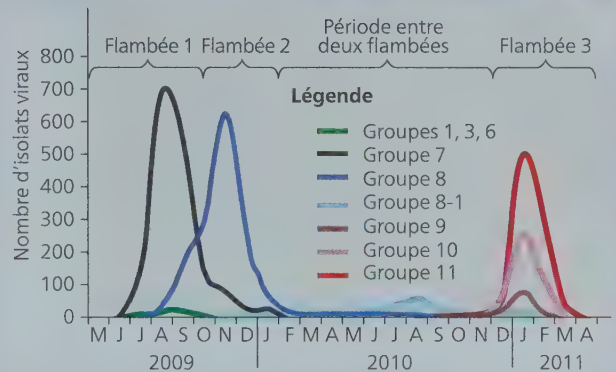
► Vaccination contre la grippe H1N1.



■ COMMENT LES DONNÉES DES SÉQUENCES PEUVENT-ELLES ÊTRE UTILISÉES POUR SUIVRE L'ÉVOLUTION DU VIRUS DE LA GRIPPE ?

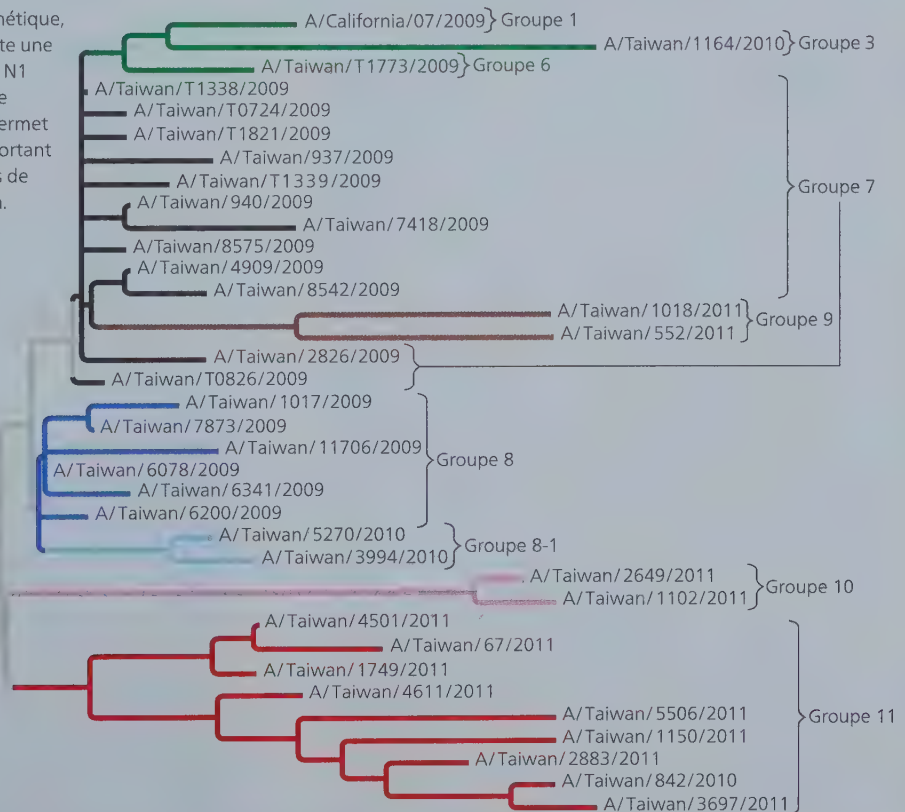
En 2009, le virus de la grippe A H1N1 a causé une pandémie, et il a continué de ressurgir sous forme de flambées partout dans le monde. Des chercheurs taiwanais se sont donc demandé pourquoi le virus continuait de réapparaître malgré les vastes campagnes de vaccination. Ils ont formulé l'hypothèse que de nouvelles souches dérivées du virus H1N1 auraient échappé aux mécanismes de défense du système immunitaire humain. Pour valider cette hypothèse, ils devaient déterminer si chaque flambée de grippe était causée par une souche différente du virus H1N1.

■ MÉTHODE ■ Les chercheurs ont isolé les séquences du génome de 4 703 isolats viraux recueillis auprès de patients infectés par le virus de la grippe H1N1 à Taiwan. Ils ont comparé le gène codant pour l'hémagglutinine (H) dans les séquences des différentes souches et ils ont disposé les isolats dans un arbre phylogénétique compte tenu des mutations observées (voir la figure 26.5 pour obtenir des renseignements sur la façon d'interpréter les arbres phylogénétiques).



▲ Les chercheurs ont représenté dans un diagramme le nombre d'isolats selon le mois et l'année du prélèvement afin d'illustrer la période d'activité de chaque souche virale.

■ RÉSULTATS ■ Dans l'arbre phylogénétique, l'extrémité de chaque branche représente une souche distincte du virus de la grippe H1N1 possédant une séquence unique du gène codant pour l'hémagglutinine. L'arbre permet de visualiser une hypothèse de travail portant sur les liens entre les différentes souches de virus H1N1 relativement à leur évolution.



Analyser un arbre phylogénétique fondé sur les séquences : comprendre l'évolution d'un virus (suite)

INTERPRÉTEZ LES DONNÉES ▼

1. L'arbre phylogénétique montre les liens présumés entre les différentes souches du virus H1N1 sur le plan de l'évolution. Plus le lien entre deux souches est étroit, plus la séquence du gène codant pour l'hémagglutinine des deux souches est similaire. Chaque fourche (nœud) d'une branche marque l'endroit où deux lignées se séparent en raison de l'accumulation de mutations. La longueur des branches permet de mesurer le nombre de différences dans la séquence des différentes souches, et donc de déterminer si elles sont étroitement ou vaguement apparentées. D'après l'arbre phylogénétique, quelles sont les souches le plus étroitement apparentées : A/Taiwan/1018/2011 et A/Taiwan/552/2011 ou A/Taiwan/1018/2011 et A/Taiwan/8542/2009 ? Expliquez votre réponse.
2. Les chercheurs ont disposé les branches de façon à former différents groupes constitués d'une souche ancestrale et de ses descendants (souches mutantes). Dans la figure, les souches sont présentées selon un code de couleurs. En utilisant le groupe 11 à titre d'exemple, tracez la lignée des souches mutantes. (a) Les nœuds ont-ils tous le même nombre de branches ou d'extrémités ? (b) Les branches du groupe ont-elles toutes la même longueur ? (c) Que démontrent ces résultats ?

3. Dans le diagramme, l'axe des y montre le nombre d'isolats prélevés (tous chez un patient malade), et l'axe des x indique le mois et l'année du prélèvement. Chaque groupe de souches distinctes est représenté séparément à l'aide d'une ligne dont la couleur correspond à celle du diagramme en arbre. (a) Quel groupe de souches a causé la première flambée de grippe H1N1 chez plus de 100 patients taiwanais ? (b) Une fois atteint le pic d'infections par les souches d'un même groupe, les membres de ce groupe ont-ils causé une autre flambée d'infections (ultérieurement) ? (c) Une souche du groupe 1 (en vert ; la branche la plus haute) a été utilisée pour mettre au point un vaccin distribué très rapidement pendant la pandémie. D'après les données du graphique, le vaccin s'est-il montré efficace ?
4. Les groupes 9, 10 et 11 étaient tous constitués de certaines souches du virus H1N1 ayant causé un grand nombre d'infections au même moment à Taiwan. Cela signifie-t-il que les chercheurs étaient dans l'erreur en formulant l'hypothèse que de nouvelles souches causent de nouvelles flambées d'infection ? Expliquez votre réponse.

Source des données : J.-R. Yang et coll., New variants and age shift to high fatality groups contribute to severe successive waves in the 2009 influenza pandemic in Taiwan, *PLoS ONE* 6(11): e28288 (2011).

Selon un scénario plausible pour la pandémie de 1918 et pour celles qui ont suivi, le virus a subi une mutation en passant d'une espèce hôte à une autre. Lorsqu'un animal, tel un porc ou un oiseau, est infecté au même moment par plus d'une souche de virus de la grippe, les différentes souches peuvent subir une recombinaison génétique lorsque les molécules d'ARN composant leurs génomes se combinent au cours de l'assemblage viral. Il semble que les porcs aient été les principaux hôtes de la recombinaison à l'origine du virus de la grippe de 2009, car son génome comporte des séquences provenant des virus de la grippe aviaire, porcine et humaine. Couplés à une mutation, ces réassortiments peuvent mener à l'émergence d'une souche virale qui est capable d'infecter les cellules humaines. Les personnes qui n'ont jamais été exposées à cette souche particulière auparavant seront dépourvues d'immunité, et le virus recombinant possède alors un potentiel de pathogénicité élevé. Si un tel virus de la grippe se recombine avec des virus qui circulent librement parmi les humains, il peut acquérir la capacité de se propager facilement d'une personne à l'autre, augmentant de façon spectaculaire le potentiel d'une épidémie humaine majeure.

À long terme, les nombreux virus de la grippe aviaire portés par les oiseaux sauvages et domestiques constituent une menace potentielle. Le virus H5N1 en est un bon exemple ; en 1997, à Hong Kong, on a observé la première transmission du virus H5N1 aux humains par les oiseaux. Les données indiquent que le taux de mortalité global associé au virus H5N1 est supérieur à 50 %, un chiffre alarmant. De plus, le spectre d'hôtes de H5N1 est en expansion, augmentant par le fait même le nombre d'occasions favorisant le réassortiment de différentes souches de virus.

Si le virus de la grippe aviaire H5N1 évolue de façon à pouvoir se propager de personne à personne, il pourrait représenter une menace importante à la santé dans le monde qui s'apparenterait à celle de la pandémie de 1918.

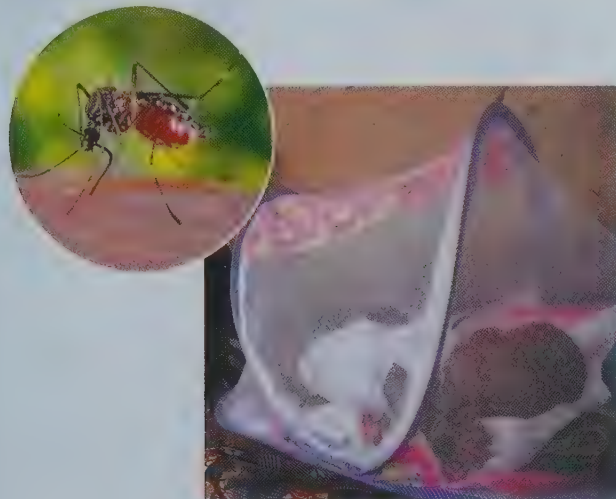
Comment cela peut-il se produire si facilement ? En 2011, des chercheurs qui travaillaient avec des furets, de petits mammifères qui servent de modèles animaux pour la grippe chez l'humain, ont découvert qu'il suffit de quelques mutations seulement pour que le virus de la grippe aviaire soit capable d'infecter les cellules de la cavité nasale et de la trachée chez l'humain. De plus, après le transfert des échantillons nasaux d'un furet à l'autre, le virus est devenu transmissible par voie aérienne. Au cours d'une conférence scientifique, la divulgation de cette découverte étonnante a suscité de vifs débats quant à la pertinence de la publication des résultats de la recherche. On a par la suite décidé de revoir les politiques fédérales régissant ce type d'expérience aux États-Unis. Il importe toutefois de soupeser les risques associés à la réalisation de ce type d'expériences (qu'advierait-il si le nouveau virus venait à s'échapper des laboratoires ou s'il tombait entre les mains de bioterroristes ?) et de prendre en compte les risques auxquels nous nous exposons si nous décidons de ne pas effectuer de telles recherches (incapacité à traiter les infections par de nouveaux virus se transmettant plus facilement en raison d'un manque de connaissances sur leur développement).

Comme nous l'avons vu précédemment, les virus que nous qualifions de nouveaux ne sont pas véritablement « nouveaux ». Ce sont plutôt des virus préexistants qui subissent des mutations, se disséminent plus largement chez les espèces hôtes déjà

touchées ou affectent de nouvelles espèces. Les modifications de l'environnement et celles du comportement des hôtes peuvent faciliter leur propagation. Par exemple, les nouvelles routes qui conduisent à des régions reculées permettent parfois à des virus d'atteindre des populations humaines jusque-là isolées les unes des autres. En outre, la destruction des forêts au profit des terres agricoles peut mettre certaines populations humaines en contact avec d'autres espèces animales pouvant héberger des virus susceptibles d'infecter les humains. Enfin, les mutations génétiques et les changements dans le spectre d'hôtes rendent possible la transmission des virus d'une espèce à l'autre. Nombre de virus, dont le Chikungunya dont il a été question précédemment, sont transmis par les moustiques. Au milieu des années 2000, la maladie causée par le virus du Chikungunya s'est propagée de façon foudroyante après que le virus eut subi une mutation lui permettant d'infecter non seulement les espèces de moustiques *Aedes aegypti*, mais également les espèces apparentées *Aedes albopictus*. Pour les autorités de santé publique, l'usage des insecticides et l'installation de moustiquaires au-dessus des lits sont des mesures essentielles pour prévenir les maladies transmises par les moustiques (figure 19.11).

Depuis peu, les scientifiques s'inquiètent des effets possibles des changements climatiques sur la transmission des virus dans le monde. Ainsi, la dengue, également transmise par les moustiques, est apparue en Floride et au Portugal, des régions où elle n'avait jamais été observée auparavant. On s'interroge sur la possibilité que les changements climatiques favorisent l'extension du territoire et de plus grandes interactions des espèces de moustiques porteuses de ces virus. En effet, ces contacts plus nombreux pourraient accroître le risque de mutations susceptibles de faciliter la transmission des virus à un nouvel hôte. Les chercheurs se penchent actuellement sur cette question en appliquant des modèles de changements sur ce que l'on connaît des exigences des espèces de moustiques en matière d'habitat.

▼ **Figure 19.11** Les moustiques en tant que vecteurs de la maladie. Les moustiques transmettent des virus lorsqu'ils se nourrissent du sang infecté d'une personne pour ensuite piquer quelqu'un d'autre. Les moustiquaires sont un moyen de prévention important dans les régions touchées.



Les maladies virales chez les végétaux

Plus de 2 000 types de maladies virales connues s'attaquent aux végétaux ; dans le monde entier, on leur attribue des pertes annuelles évaluées à 15 milliards de dollars, en agriculture et en horticulture. Les symptômes communs d'une infection virale se manifestent par la décoloration ou le brunissement des feuilles ou des fruits, par des ralentissements de croissance ou par des lésions aux racines ; tous ces défauts finissent par diminuer le rendement et la qualité des récoltes (figure 19.12).

Les virus qui attaquent les végétaux possèdent la même structure de base et le même mode de réplication que les virus des animaux. La majorité d'entre eux, dont le virus de la mosaïque du tabac, possèdent un génome d'ARN. Beaucoup possèdent une capsidie hélicoïdale ; c'est le cas, par exemple, du virus de la mosaïque du tabac. D'autres ont une capsidie icosaédrique (voir la figure 19.3b).

Les maladies virales des végétaux se propagent principalement par deux voies :

la transmission horizontale et la transmission verticale. La *transmission horizontale* est l'infection d'une plante par une source externe. Le virus envahisseur doit traverser la couche de cellules protectrices externes (l'épiderme) de la plante ; celle-ci est plus vulnérable aux infections virales si elle a été endommagée par le vent, le froid, une blessure ou des herbivores. Les herbivores, notamment les insectes (comme les pucerons), représentent une menace en partie parce qu'ils agissent aussi comme des vecteurs et qu'ils propagent une maladie virale d'une plante à une autre. De plus, les agriculteurs et les jardiniers eux-mêmes peuvent transmettre des virus de plantes involontairement, par l'intermédiaire de leurs sécateurs ou d'autres outils. Quant à la *transmission verticale*, elle se caractérise par la transmission de l'infection virale d'une plante à sa descendance. Elle peut également se produire lors de la reproduction asexuée (par les boutures, par exemple) ou lors de la reproduction sexuée par l'intermédiaire de semences infectées.

Une fois qu'un virus a pénétré dans une cellule végétale et qu'il a commencé à s'y répliquer, les génomes viraux et leurs protéines associées se répandent dans l'ensemble de la plante en passant par les plasmodesmes (les canaux cytoplasmiques qui traversent les parois entre les cellules végétales voisines) (voir la figure 36.19). Le passage de macromolécules virales d'une cellule à l'autre est facilité par les protéines codées par les gènes viraux qui provoquent l'élargissement de ces canaux. Les agronomes n'ont trouvé aucun remède contre la plupart des maladies virales touchant les végétaux. Par conséquent, ils cherchent surtout à empêcher leur propagation et à produire des variétés génétiques de cultures relativement résistantes à certains virus.

Les prions: des protéines infectieuses

Les virus étudiés dans ce chapitre sont des agents infectieux dont on connaît bien la capacité de réplication à partir d'un matériel génétique constitué d'acides nucléiques. Étonnamment, il existe également des *protéines* infectieuses appelées **prions**, qui semblent causer diverses maladies dégénératives du cerveau chez différentes espèces animales, dont la tremblante du mouton,

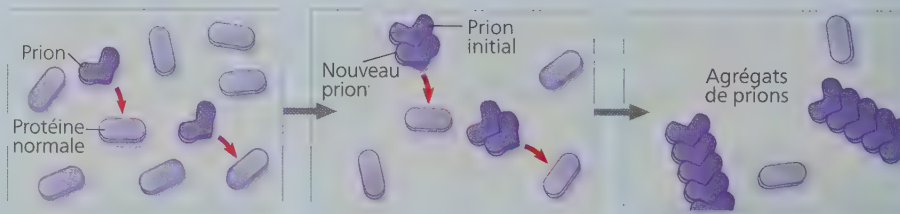


▲ **Figure 19.12**
Tomate immature infectée par un virus.

l'encéphalopathie spongiforme bovine (la « maladie de la vache folle », qui a ravagé le secteur de l'élevage bovin en Europe au cours des dernières années) et la maladie de Creutzfeldt-Jacob chez les humains, responsable de la mort de 175 personnes au Royaume-Uni depuis 1996. Les prions peuvent être transmis par les aliments, par exemple lorsque des personnes consomment de la viande de bœuf provenant d'animaux atteints de la maladie de la vache folle. Le kuru, une autre maladie humaine causée par des prions, s'est manifesté au début du 20^e siècle chez la population des Fores du Sud de la Nouvelle-Guinée. Une épidémie de kuru a culminé dans les années 1960, laissant perplexes les scientifiques, qui ont d'abord cru à une susceptibilité génétique de la population. Cependant, des recherches anthropologiques ont finalement permis de découvrir le mode de transmission de la maladie, qui est relié aux rites anthropophagiques, une pratique répandue à cette époque chez les indigènes des Fores.

Deux caractéristiques des prions sont particulièrement inquiétantes. La première est leur action très lente; la période d'incubation avant l'apparition des symptômes s'élève à au moins dix ans. Cette longue période d'incubation empêche les sources d'infection d'être identifiées après l'apparition du premier cas, ce qui favorise pendant longtemps la transmission de l'infection et l'augmentation du nombre de cas. La deuxième caractéristique alarmante est le fait que les prions sont à peu près indestructibles; l'exposition à des températures normales de cuisson ne peut ni les détruire ni les désactiver. À ce jour, il n'existe aucun remède connu contre les maladies à prion; la stratégie pour trouver des traitements efficaces repose d'abord sur la compréhension du mécanisme de l'infection. Les méthodes de recherche sur les prions évoluent sans cesse; par exemple, en 2005, des chercheurs ont mis au point une technique faisant appel à la culture de cellules nerveuses, ce qui permet d'étudier les prions *in vitro* plutôt que *in vivo*, et d'obtenir des résultats beaucoup plus rapidement.

► **Figure 19.13** Le modèle du mode de propagation des prions. Les prions sont des variantes mal configurées de protéines cérébrales normales. Lorsqu'il entre en contact avec une version normale de la même protéine, un prion la contraint à prendre la forme anormale qui le caractérise. Le nouveau prion transforme à son tour une autre protéine, et ainsi de suite. La réaction en chaîne ainsi amorcée peut se poursuivre jusqu'à ce que des taux élevés d'agrégation de prions entravent le fonctionnement des cellules et aboutissent à la dégénérescence du cerveau.



Comment une protéine incapable de se répliquer peut-elle devenir un agent pathogène transmissible? Selon le modèle le plus plausible, un prion est une variante mal configurée d'une protéine normalement présente dans les cellules du cerveau. Lorsqu'il pénètre dans une cellule contenant une protéine sous sa configuration normale, un prion transforme les molécules de cette protéine normale en prion. Plusieurs prions se regroupent alors en un complexe capable de transformer d'autres protéines normales en prions qui se joignent à la chaîne (**figure 19.13**). L'agrégation des prions interfère avec les fonctions cellulaires normales et cause les symptômes de la maladie. Ce modèle a été reçu avec beaucoup de scepticisme quand il a été proposé la première fois par Stanley Prusiner au début des années 1980, mais il est aujourd'hui largement accepté. Prusiner a reçu un prix Nobel en 1997 pour ses travaux sur les prions. Récemment, il a formulé l'hypothèse que les prions jouent également un rôle dans les maladies dégénératives comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Quoi qu'il en soit, ces petits agents infectieux nous laissent encore plusieurs questions sans réponse.

RETOUR SUR LE CONCEPT 19.3

1. Décrivez deux façons pour un virus préexistant de devenir un nouveau virus.
2. Comparez la transmission horizontale et la transmission verticale des virus chez les végétaux.
3. **ET SI ?** ► Le virus de la mosaïque du tabac a été retrouvé dans à peu près tous les produits commerciaux du tabac. Pourquoi, alors, ce virus n'est-il pas un danger supplémentaire pour les fumeurs ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

RÉVISION DU CHAPITRE 19



Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux **animations**, aux **exercices** et à la plateforme d'**anatomie interactive**.

Résumé des concepts clés

CONCEPT 19.1

Un virus est constitué essentiellement d'acide nucléique entouré d'une coque de protéines (p. 436 à 438)

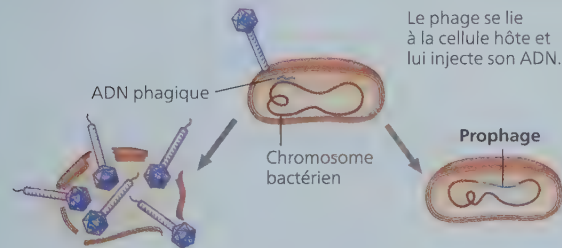
- Les chercheurs ont découvert les virus à la fin du 19^e siècle alors qu'ils étudiaient une maladie des plantes, la maladie de la mosaïque du tabac.
- Un **virus** est constitué d'un petit génome d'acide nucléique enfermé dans une **capside** de protéines et, parfois, recouvert d'une enveloppe membraneuse. Le génome peut être formé d'ADN monocaténaire ou bicaténaire, ou encore d'ARN monocaténaire ou bicaténaire.

? Les virus sont-ils généralement considérés comme des organismes vivants ou non vivants ? Expliquez votre réponse.

CONCEPT 19.2

Les virus ne peuvent se répliquer qu'à l'intérieur de cellules hôtes (p. 438 à 446)

- Les virus se répliquent à l'aide des enzymes, des ribosomes et des petites molécules de leur cellule hôte.
- Chaque type de virus a un **spectre d'hôtes** qui lui est propre et qui peut varier selon la présence ou l'absence de protéines de surface auxquelles peuvent se lier les protéines de surface virales.
- Les **phages** (virus qui infectent les bactéries) peuvent se répliquer par deux mécanismes possibles : le **cycle lytique** et le **cycle lysogénique**.



Cycle lytique

- **Phage virulent** ou **tempéré**
- Destruction de l'ADN de l'hôte
- Production de nouveaux phages
- La lyse de la cellule hôte cause la libération de phages descendants.

- Les bactéries disposent de différents mécanismes pour se défendre contre les infections par des phages, dont le système CRISPR-Cas.
- De nombreux virus parasites des animaux sont pourvus d'une enveloppe. Les **retrovirus** (comme le **VIH**) transcrivent leur génome d'ARN en ADN. Ils le font à l'aide de l'enzyme nommée **transcriptase inverse**. L'ADN peut ensuite s'insérer dans le génome de l'hôte sous forme de **provirus**.

Cycle lysogénique

- **Phage tempéré** seulement
- Le génome s'insère dans le chromosome bactérien comme **prophage**, qui (1) est répliqué et passe aux cellules filles et (2) peut être induit à quitter le chromosome et à amorcer le cycle lytique.

- Étant donné qu'ils ne peuvent se répliquer qu'à l'intérieur de cellules, les virus sont probablement apparus après les premières cellules, peut-être sous la forme de fragments d'acides nucléiques cellulaires entourés d'une coque.

? Décrivez les enzymes que l'on ne rencontre pas dans la plupart des cellules, mais qui sont nécessaires à la répllication de virus de certains types.

CONCEPT 19.3

Les virus et les prions sont des agents pathogènes des animaux, des végétaux et d'autres organismes (p. 447 à 452)

- Les symptômes de l'infection virale d'une cellule résultent de l'action directe des virus ou sont la conséquence d'une réaction du système immunitaire de l'organisme. Les **vaccins** antiviraux stimulent les mécanismes de défense de l'hôte contre une infection par le virus correspondant.
- Une **épidémie** (vaste flambée) peut devenir une **pandémie**, soit une épidémie mondiale.
- L'émergence de maladies virales chez les humains n'est généralement pas causée par de nouveaux virus, mais plutôt par des virus préexistants qui ont étendu leur spectre d'hôtes. Le virus de la grippe H1N1 de 2009 était une combinaison nouvelle de gènes viraux porcins, humains et aviaires qui a causé une pandémie. Le virus de la grippe aviaire H5N1 a le potentiel de causer une pandémie de grippe hautement mortelle.
- Les virus pénètrent dans les cellules végétales par la paroi cellulaire endommagée (transmission horizontale) ou bien ils sont hérités d'un parent (transmission verticale).
- Les **prions** sont des protéines infectieuses pratiquement indestructibles qui agissent lentement. Ils provoquent des maladies du cerveau chez les mammifères.

? Quelle caractéristique d'un virus à ARN le rend plus susceptible qu'un virus à ADN de devenir un nouveau virus ?

Évaluation

NIVEAU 1 : CONNAISSANCES ET COMPRÉHENSION

1. Quel composant ou quel mécanisme parmi les suivants est commun aux bactéries et aux virus ?
 - a) Le métabolisme.
 - b) Les ribosomes.
 - c) Un matériel génétique constitué d'acide nucléique.
 - d) La division cellulaire.
2. Les « nouveaux » virus apparaissent par :
 - a) mutation des virus existants.
 - b) propagation des virus existants à de nouvelles espèces hôtes.
 - c) la propagation plus générale de virus existant dans l'espèce hôte.
 - d) Toutes les réponses ci-dessus.
3. Pour causer une pandémie humaine, le virus de la grippe aviaire H5N1 doit :
 - a) se propager aux primates comme les chimpanzés.
 - b) se développer en virus avec un spectre d'hôtes différent.
 - c) devenir capable de transmission interhumaine.
 - d) devenir beaucoup plus pathogène.

NIVEAU 2 : APPLICATION ET ANALYSE

4. Une bactérie est infectée par un bactériophage assemblé à partir de la coque protéique d'un phage T2 et de l'ADN d'un phage T4. Les nouveaux phages produits dans la cellule hôte posséderaient:
 - a) les protéines de T2 et l'ADN de T4.
 - b) les protéines de T4 et l'ADN de T2.
 - c) les protéines de T2 et l'ADN de T2.
 - d) les protéines de T4 et l'ADN de T4.
5. Les virus à ARN ont besoin d'avoir leur propre provision de certaines enzymes, parce que:
 - a) la cellule hôte détruit rapidement les virus.
 - b) les cellules hôtes sont dépourvues des enzymes intervenant dans la réplication du génome viral.
 - c) ces enzymes virales traduisent l'ARNm viral en protéines.
 - d) ces enzymes virales traversent les membranes de la cellule hôte.
6. **FAITES UN DESSIN ►** Redessinez la figure 19.8 pour montrer le cycle de réplication d'un virus ayant un génome monocaténaire qui peut jouer le rôle d'ARNm (un virus de classe IV).

Voir les réponses proposées à l'appendice A.