

STRUCTURE DES VIRUS, MULTIPLICATION DES VIRUS ET CIBLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTIVIRALE – POINTS IMPORTANTS DU POLY

1.1. Génome

- génome est monocaténaire (à simple brin) ou bicaténaire (à double brin)
- la réplication du génome est beaucoup moins fidèle pr les virus à ARN que pr les virus à ADN
- Virus à ARN sont particulièrement sujets aux variations génétiques :HIV, virus de l'hépatite C

1.2. Capside

- Le génome est empaqueté dans une structure protéique appelée capsid e qui est très stable et le protège.
- nucléocapsid e = capsid e + génome.
- capsid e peut ê : hélicoïdale tubulaire / polyédrique

1.3. Enveloppe

- Élément le plus externe des virus enveloppés
- Rôle important dans le mode de transmission des maladies virales.
- Mécanisme : *ex virus de la grippe* - terminent leur multiplication dans la c/ par bourgeonnement à travers une telle membrane, après insertion de glycoprotéines virales dans la bicouche lipidique : le virus est libéré de la cellule par formation d'une évagination de la membrane, évagination qui va se détacher pour former un virus entier.
- Avoir une enveloppe = rend le virus fragile
- L'enveloppe virale possède la fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive
- **Pour être infectieux le virus doit être entier**
- Ds milieu extérieur : virus enveloppés sont inactivés par la température et la dessiccation ; Ds le tube digestif, par le pH acide et les enzymes digestives
Virus enveloppés absents des selles / Virus nus dans les selles
Grippe= virus enveloppé : transmission par voie aérienne, favorisée ad l'air est humide et froid car l'enveloppe craint la chaleur et dessiccation
Poliomyélite= virus nu : transmission par voie aérienne et la salive et dans les selles

Attention ! Exception pour les coronavirus -> sont des virus enveloppés et éliminés dans les selles.

1.4. Classification des virus (cf tableau poly)

1. nature de l'acide nucléique du génome (ADN ou ARN),
2. la conformation de la capsid e (tubulaire ou icosaédrique),
3. présence ou l'absence d'enveloppe

1.5. Agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles ou agents transmissibles non conventionnels (ATNC), encore appelés prions

- résistent aux procédés d'inactivat° physico-chimiques qui détruisent le pouvoir infectieux des bactéries et des virus : chaleur, formol, ultraviolets.
- Constitués seulement de protéines et ne contiennent pas de génome

2. MULTIPLICATION DES VIRUS

2.1. Conditions de multiplication des virus

- Un virus est incapable par lui-même de synthétiser un autre virus, alors qu'une bactérie est capable de produire une autre bactérie

2.2. Etapes de la multiplication d'un virus

1. Attachement

2. Pénétration
3. Decapsidation
4. Réplication
5. Synthèse des ARN messenger
6. Synthèse des enzymes et protéines codées par le virus
5. Assemblage
6. Libération

Attachement : attachement a la surface de la c/.

VIRUS NUS : CAPSIDE / VIRUS ENV : GLYCOP → RECEPT de la mb cyto de c/ hôte

Ce besoin de récepteurs cell spé explique qu'un virus donné ne peut infecter qu'un nb restreint d'espèces animales (tropisme d'hôte) tissus ou cellules (tropisme tissulaire et cellulaire).

Pénétration : VIRUS NUS : ENDOCYTOSE / VIRUS ENV : ENDO OU FUSION (=fusion-lyse) entre enveloppe ou mb cyt.

Fusion-lyse → formation d'un pore par glycoprotéine fusogène = passage de la capsid ds le cytoplasme.

(glycoprotéine gp41 dans le cas du HIV)

Decapsidation : structures virales dégradées SAUF génome (débarrassé de la capsid libéré ds c/)

Réplication : génome viral se substitue en totalité ou en partie au génome cellulaire par copies via ARN messagers viraux.

Synthèse des ARN messenger :

ARN : polarité positive =immédiatement traduit par les ribosomes en protéines virales, sans transcription préalable (*polio*)

ADN : il faut nécessairement une transcription des messagers

Rétrovirus (*HTLV et HIV*) = transcription du génome à ARN en une copie d'ADN qui sera intégrée dans l'ADN c/. Cette transcription est effectuée par une transcriptase virale dite inverse (TI) car elle catalyse l'opération inverse de la transcription cellulaire normale d'ADN en ARN. Les ARN messagers des rétrovirus sont ensuite transcrits à partir de la copie d'ADN intégrée, comme pour les gènes cellulaires.

Synthèse des enzymes et protéines codées par le virus :

Cellule normale est incapable de répliquer l'ARN des poliovirus car l'enzyme nécessaire n'existe pas.

Enzyme : réplicase, qui est une ARN polymérase ARN-dépendante.

Pour se multiplier dans une cellule les virus a ARN doivent faire fabriquer par la cellule infectée cette enzyme nouvelle, la réplicase.

Assemblage : Nvx génomes fabriqués par la c/ s'entourent de nvelles prot. virales fabriquées par la c/. Cet emballage est l'**encapsidation** (l'inverse de la decapsidation) des génomes qui aboutit à la format° de nvelles particules virales.

Libération : VIRUS NUS = par éclatement cellulaire / VIRUS ENV = bourgeonnement => formation d'une enveloppe hérissée de spicules glycoprotéiques.

Cellule infectée produit 100 à 1000 particules virales.

Virus n'augmente pas de taille / ne se divise pas : sort sous forme complète de la et ne se modifie plus avant d'infecter une autre cellule.

BILAN : La multiplication des virus se fait nécessairement à l'intérieur d'un hôte cellulaire et sous le contrôle du génome viral : le cycle viral inclut plusieurs étapes dont l'attachement à un récepteur spécifique, la libération du génome viral dans la cellule, la réplication des composants viraux, l'auto assemblage des particules virales et leur sortie hors de la cellule infectée.

3. CHIMIOThERAPIE ANTIVIRALE

La chimiothérapie antivirale vise à inhiber le déroulement du cycle viral et se fonde principalement sur des inhibiteurs spécifiques des enzymes codées par le génome viral.

Molécules antivirales :

1. Aciclovir

1) La première phosphorylation en ACV-MP (monophosphate) est assurée par une enzyme virale, la **thymidine kinase**. Cela fait que l'ACV n'est activé que dans les cellules infectées.

2) L'ACV-TP inhibe de façon sélective l'ADN polymérase virale, sans interagir avec aucune des ADN polymérases cellulaires. Cette inhibition se fait de deux façons : de façon compétitive en tant qu'analogue de guanosine triphosphate ; par blocage de la réplication de l'ADN viral quand l'ACV-MP est incorporé dans la chaîne d'ADN, du fait du manque du radical 3'OH nécessaire à la liaison phosphodiester avec le nucléotide monophosphate suivant

2. Azidothymidine (AZT, Retrovir)

AZT = 1^{er} anti viral anti VIH

L'AZT nécessite, pour être active, une triphosphorylation en AZT-TP

mécanismes d'inhibition de la TI du VIH : inhibition par compétition de la TI OU incorporation de l'AZT-MP dans l'ADN avec arrêt d'élongation de chaîne.

Une première différence ac l'ACV est que les 3 étapes de phosphorylation de l'AZT sont toutes assurées par des kinases cellulaires. Une autre différence est que l'AZT-TP a une action parallèle sur l'ADN polymérase gamma (mitochondriale) de la cellule. Ces deux différences expliquent que l'AZT soit plus cytotoxique que l'AC