

Evolution génétique virale

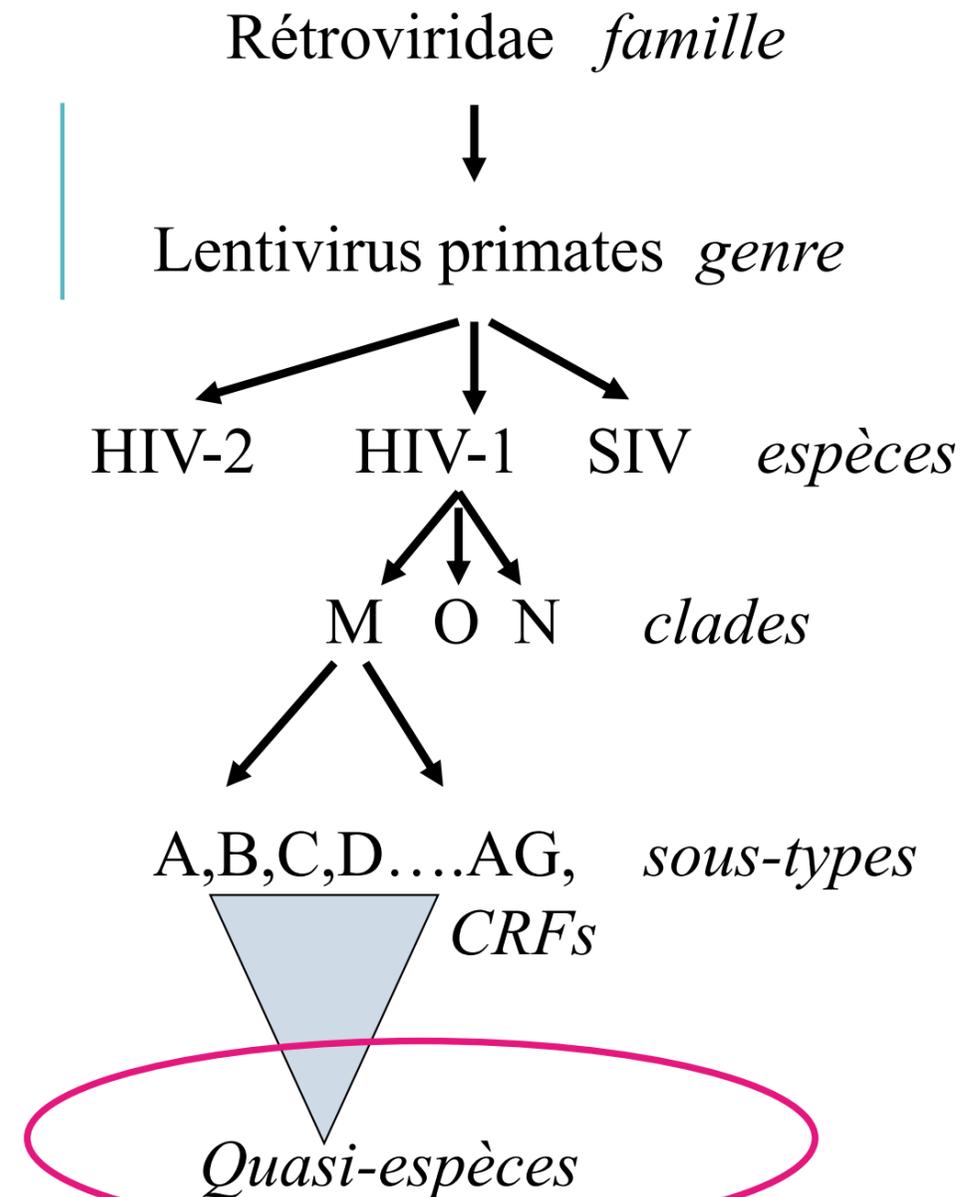
causes et conséquences

UE M1 Microbiologie
08 février 2024
Dr C.Bressollette-Bodin

-
- Evolution génétique virale = changements dans la structure génétique d'une population virale
 - Facteurs d'évolution multiples
 - Hôte infecté
 - Vecteur
 - Environnement
 - Virus
 - Conséquences
 - Nouveaux variants > souches > espèces
 - Nouvelles propriétés biologiques > nouvel hôte

Diversité virale

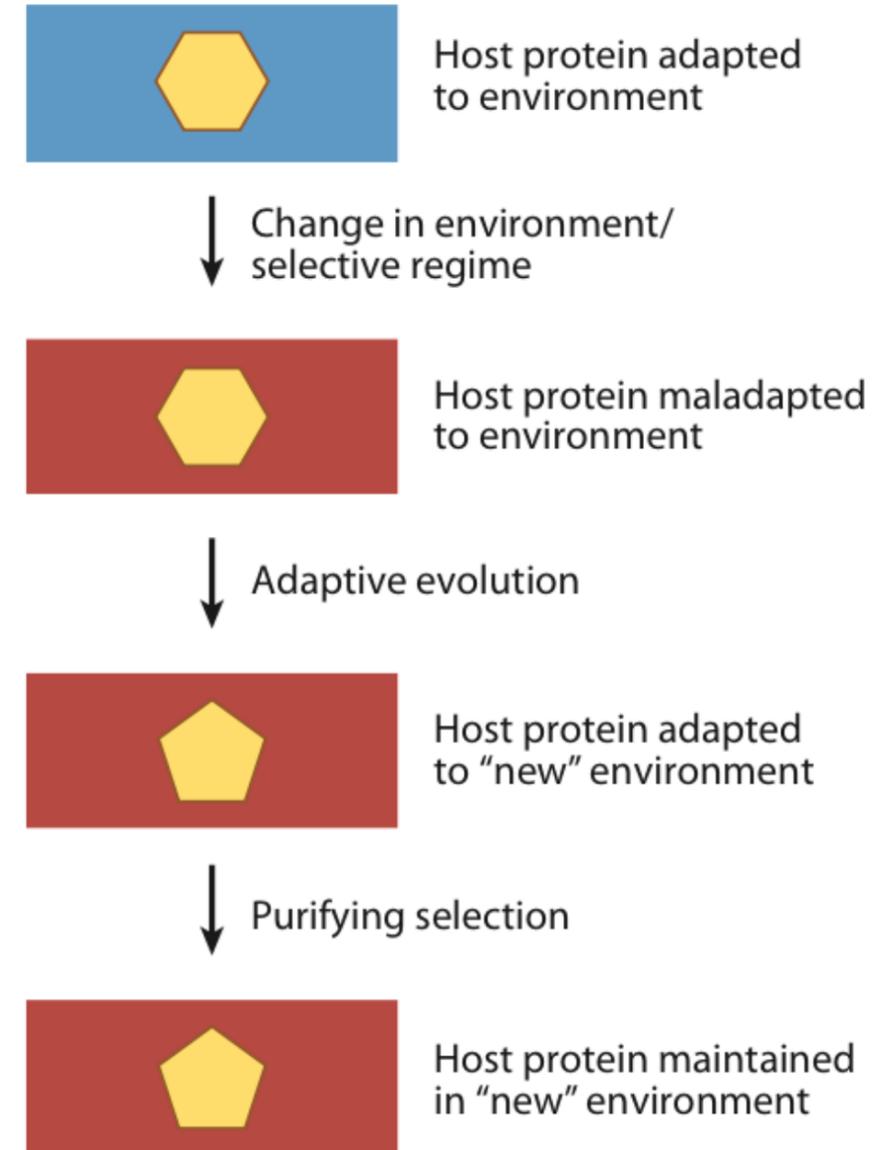
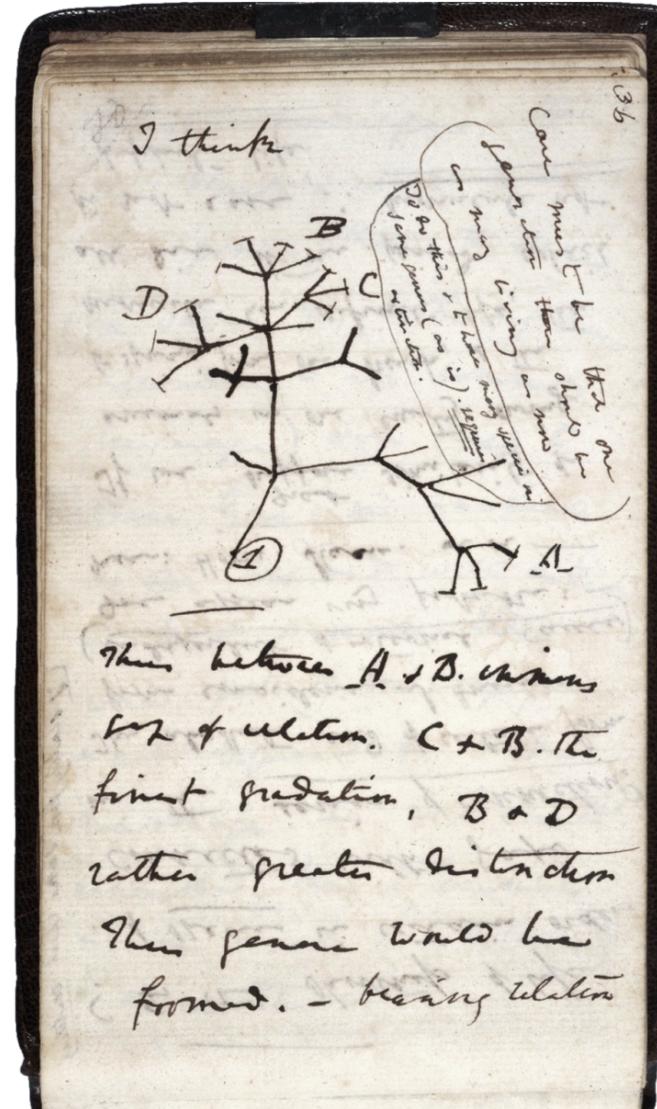
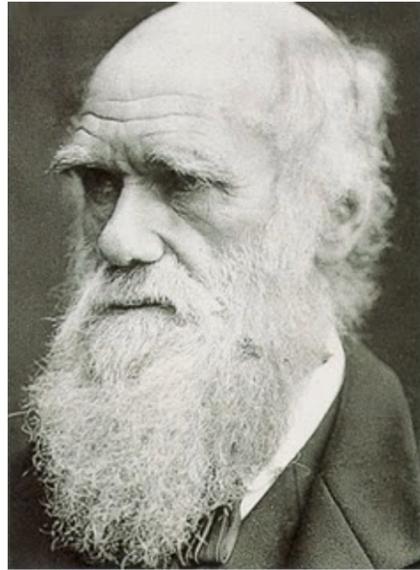
- Diversité génétique au sein d'une espèce de virus > notion de génotypes, clades, variants



Au sein d'une espèce :

- Différences antigéniques sérotypes
- Différences de séquences génétiques : génotypes

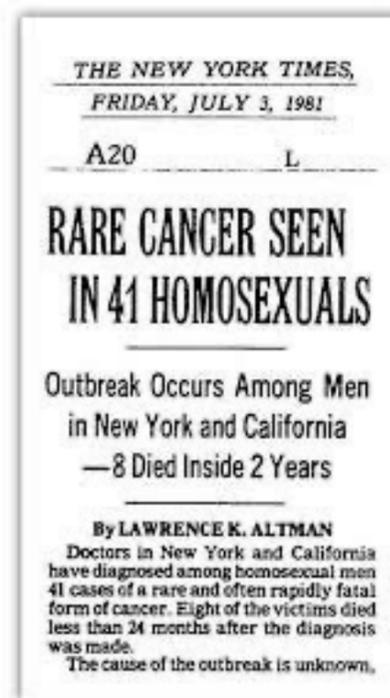
Evolution



- Evolution > succession de hasards /sélection

Evolution virale

- Nous sommes régulièrement confrontés aux conséquences de l'évolution virale
 - Nouveaux virus



HIV/AIDS



EBOLA



COVID-19

- Épidémies annuelles (grippe...)
- Résistance aux antiviraux (HIV)

Evolution virale

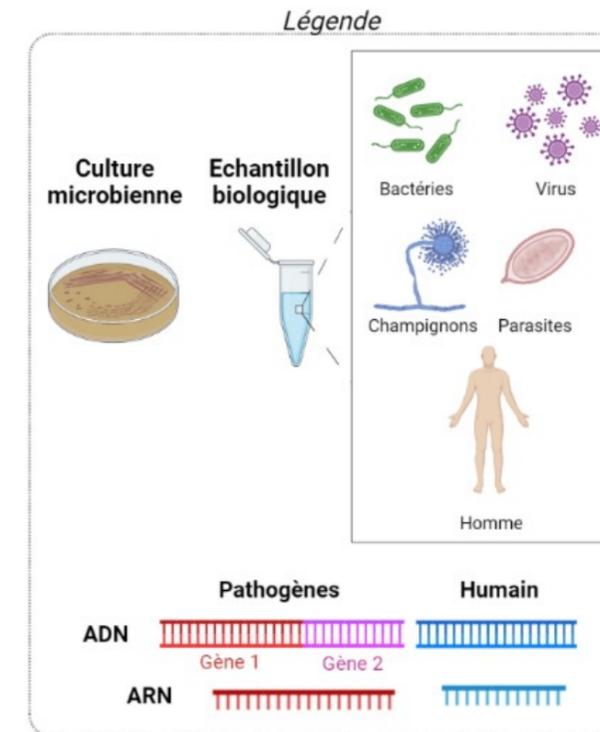
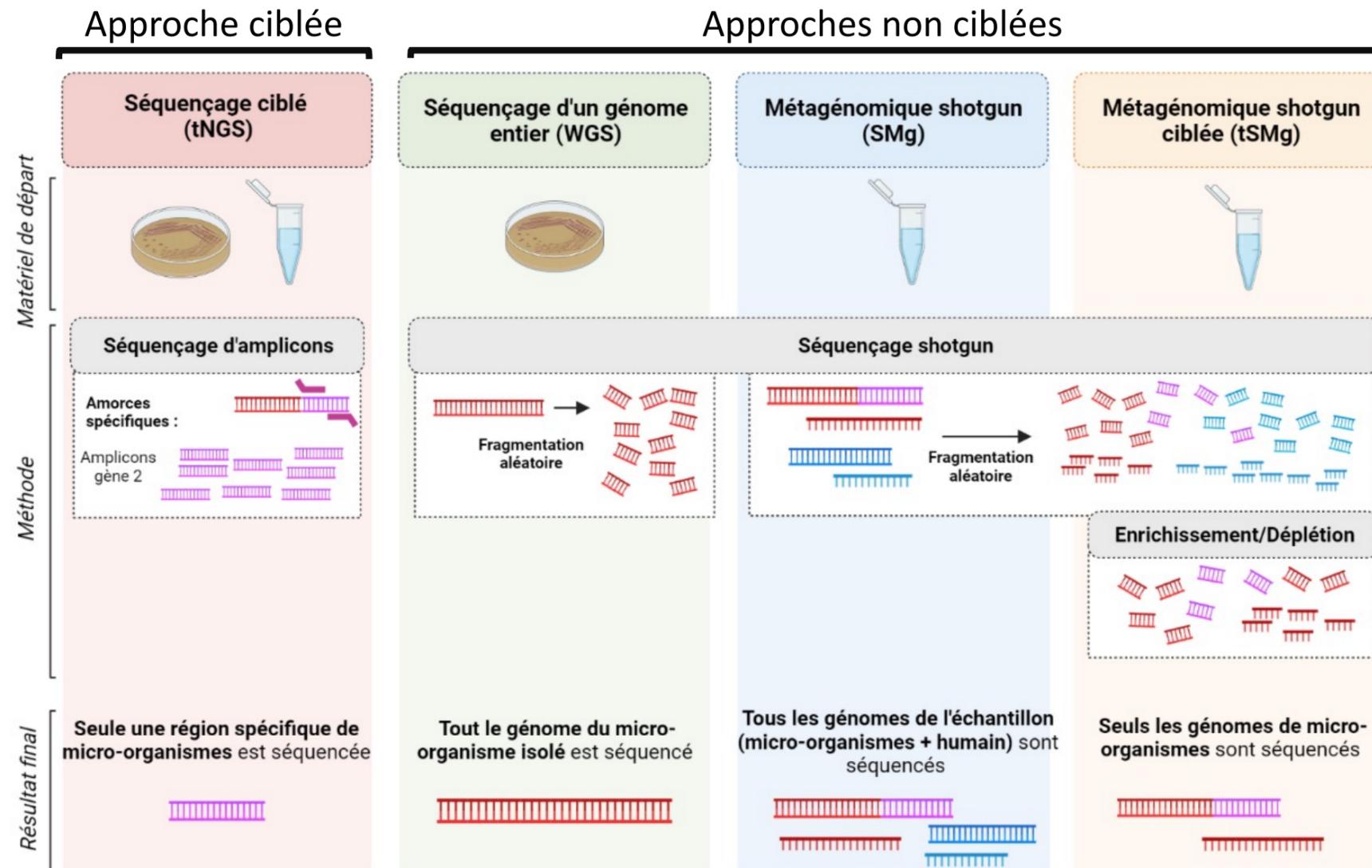
- Une population virale de grande taille
 - HIV: $\frac{1}{2}$ vie d'une particule virale = 6h, turnover quotidien = 90%, nb total de particules virales $> 10^9$ dans plasma
- Des mutations fréquentes
 - Mutations ponctuelles
 - Recombinaisons et réassortiments
- Qui génèrent de la diversité $>$ notion de quasi-espèce
- Un processus de sélection
 - Notion de goulot d'étranglement
 - Sélection / immunité, environnement

Comment étudier la diversité et l'évolution génétique

- Evolution ++ des techniques de séquençage



Les stratégies de séquençage à haut débit en microbiologie clinique :



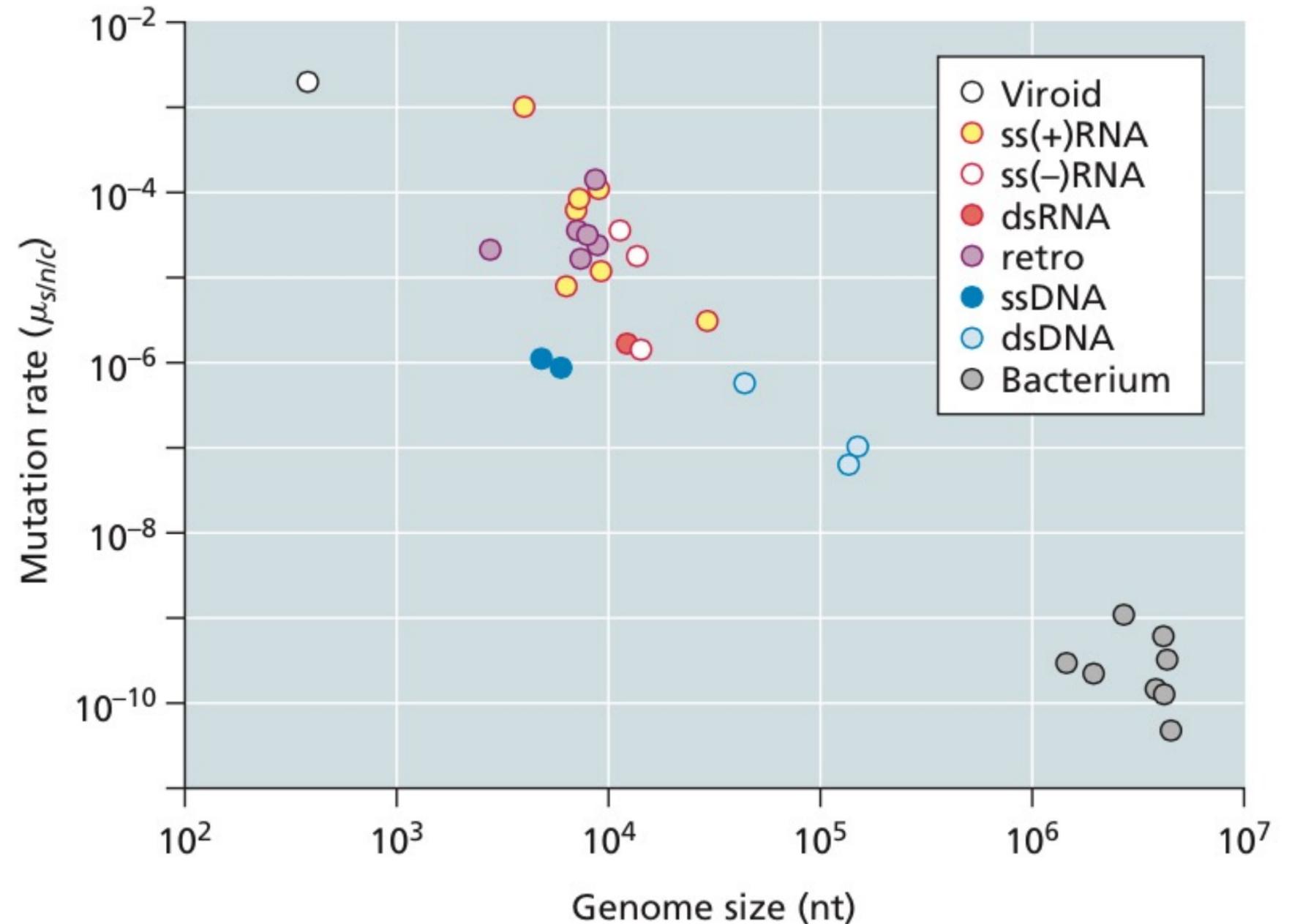
Comment étudier la diversité et l'évolution génétique

- La phylogénie ou arbre phylogénique

= structure de classification hiérarchique qui représente des relations de parenté entre « objets » > en l'occurrence génomes viraux, sous la forme d'un arbre

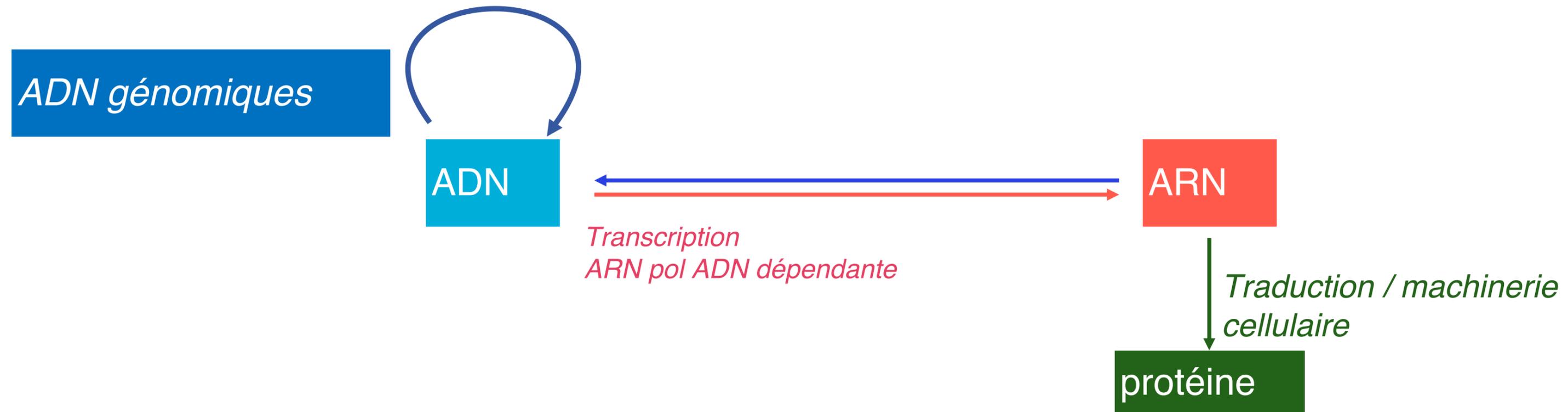
Mécanismes de variabilité: mutations ponctuelles

- Source de mutations : erreurs des polymérases
- ++ erreurs d'incorporation des nucléotides par l'ARN polymérase virale > pas de correction
- +++ virus à ARN > virus ADN



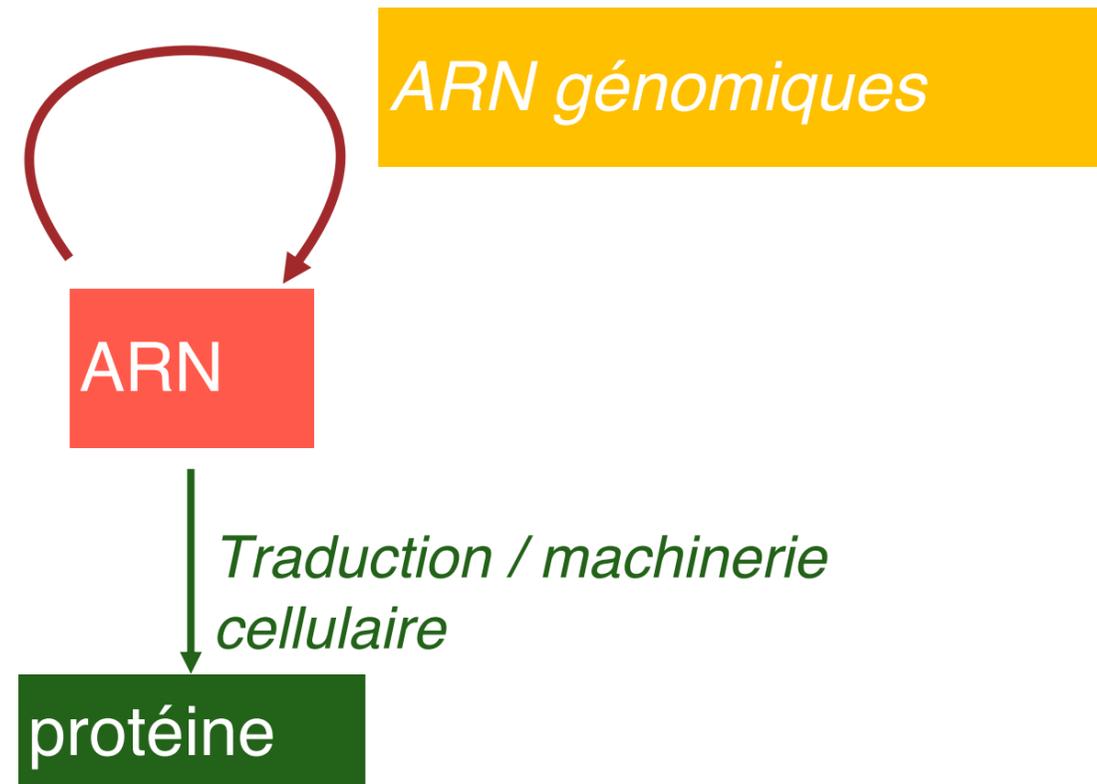
L'information génétique virale : virus ADN

*réplication (virus ADN)
> ADN polymérase ADN dépendante
(virale ou cellulaire)*

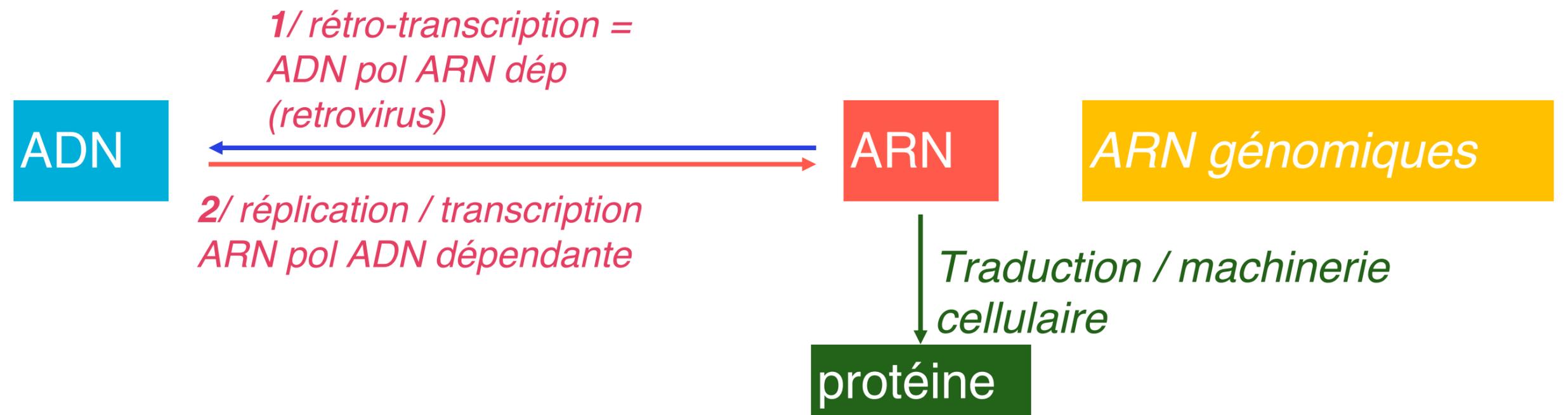


L'information génétique virale : virus ARN

*Réplication / transcription (virus ARN)
> ARN polymérase ARN dépendante
(virale)*



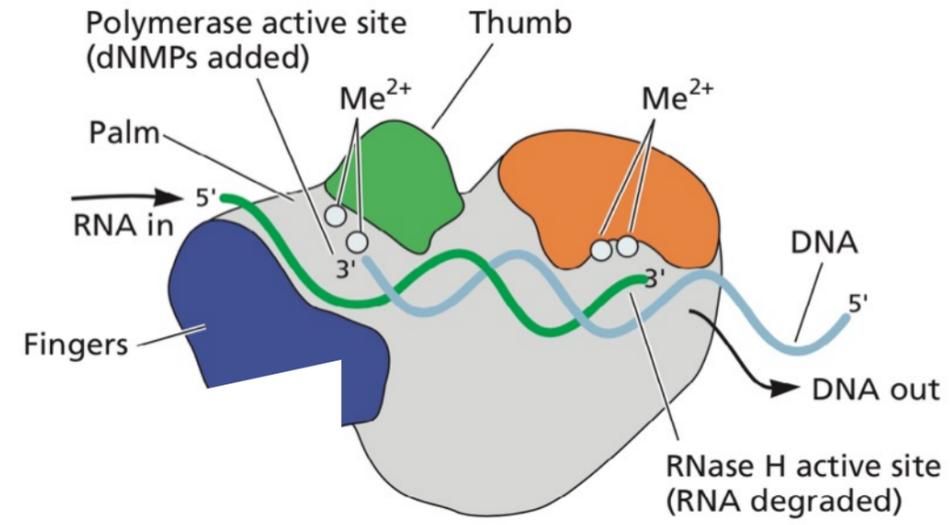
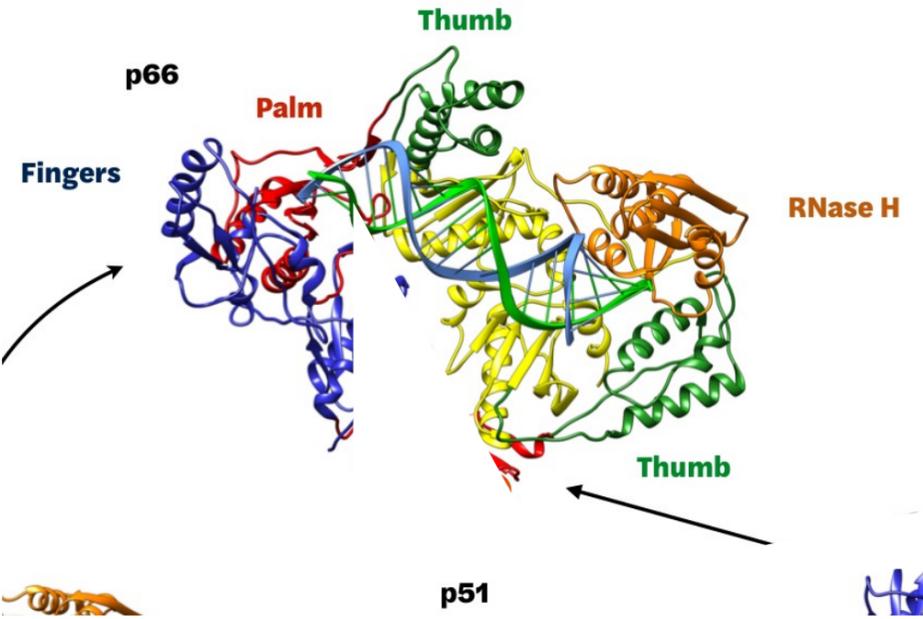
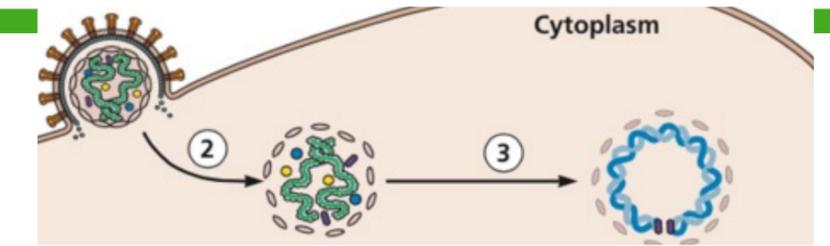
L'information génétique virale: rétrovirus



VIH

transcription inverse

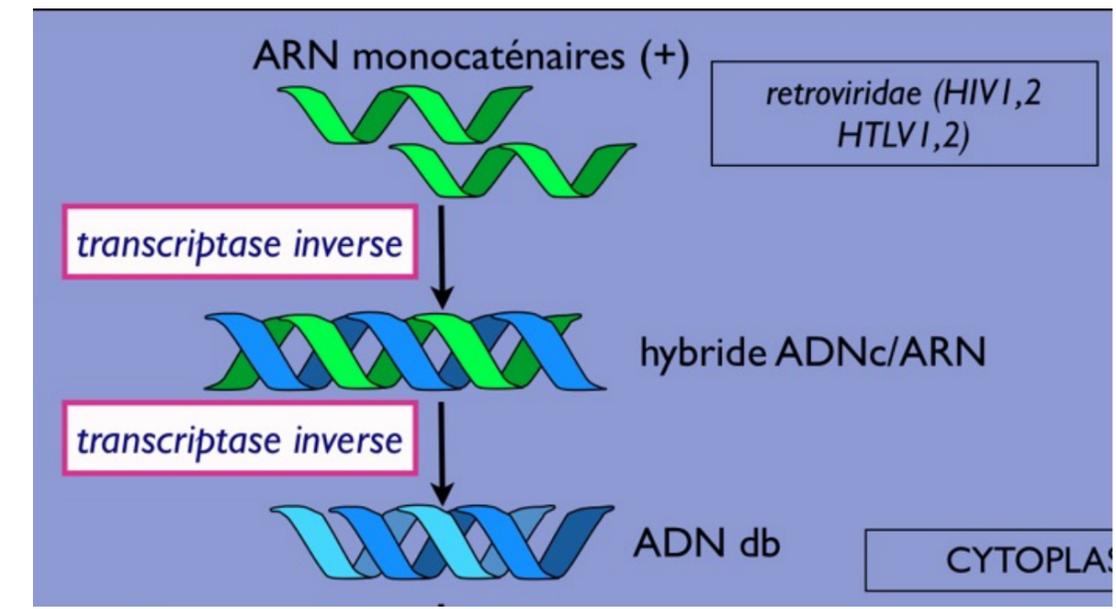
Transcriptase inverse virale



Virology Lectures 2021 • Prof. Vincent Racaniello • Columbia University

- synthèse d'une molécule d'ADN complémentaire de l'ARN: fonction **ADN polymérase ARN dépendante**
- dégradation de la molécule d'ARN: fonction **RNase H**
- synthèse d'un 2e brin d'ADN complémentaire du 1er = ADN db: **fonction ADN polymérase ADN dépendante**

Mais > absence d'activité correctrice d'erreurs à l'incorporation des nucléotides (activité proofreading) > mutations ponctuelles, 1-3 mutations / génome
> **Modifications conformations protéines cibles des traitements (cf cours HIV)**



Le concept de quasi-espèce

A Q β phage population is in a dynamic equilibrium with viral mutants arising at a high rate on the one hand, and being strongly selected against on the other. The genome of Q β cannot be described as a defined unique structure, but rather as a weighted average of a large number of different individual sequences.”

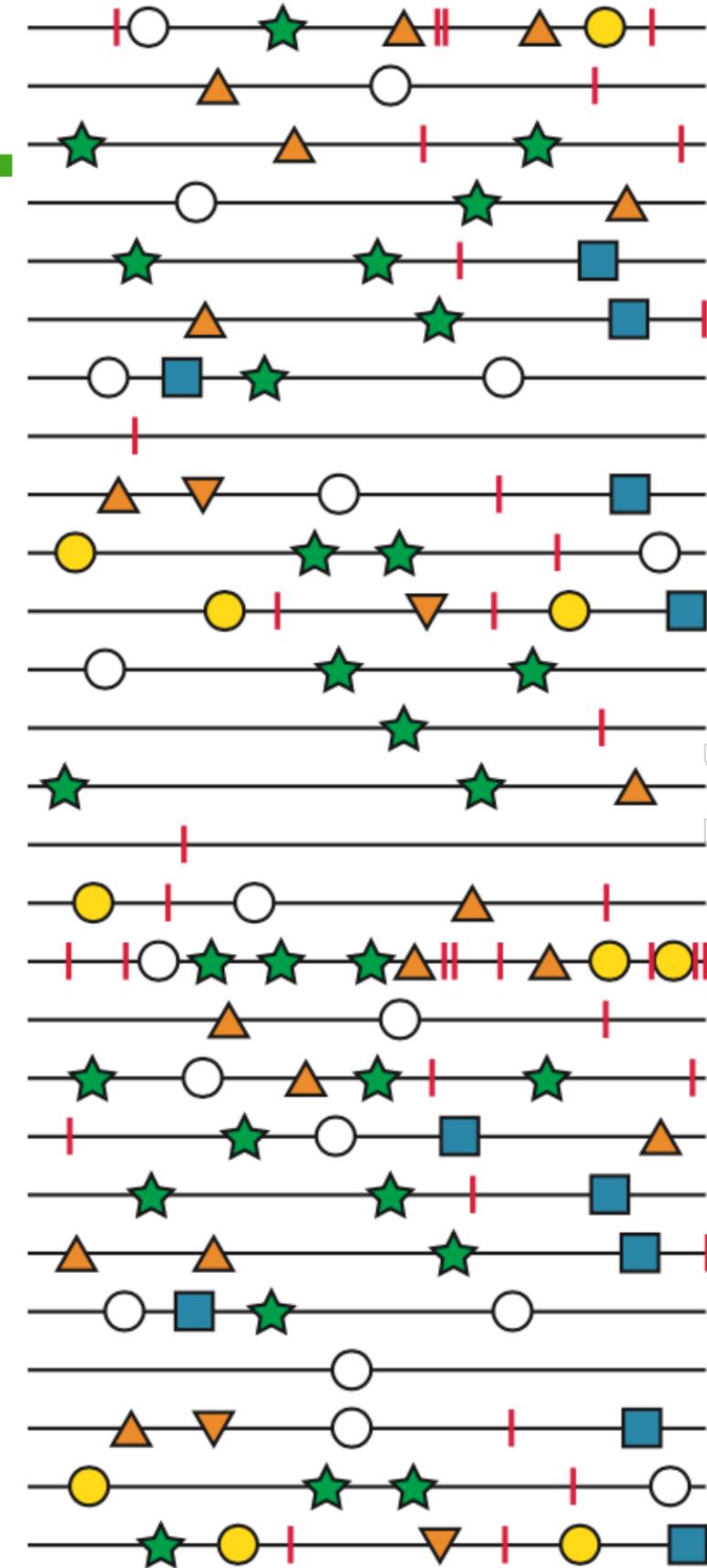
E. Domingo, D. Sabo, T. Taniguchi, C. Weissmann. 1978. Nucleotide sequence heterogeneity of an RNA phage population. Cell 13:735-744.

- Chez un individu infecté par une espèce virale, la population de virus n'est pas homogène, elle est constituée d'un ensemble de « réplicons », dont la distribution est dynamique dans le temps

Quasi-espèce = nuage de mutants

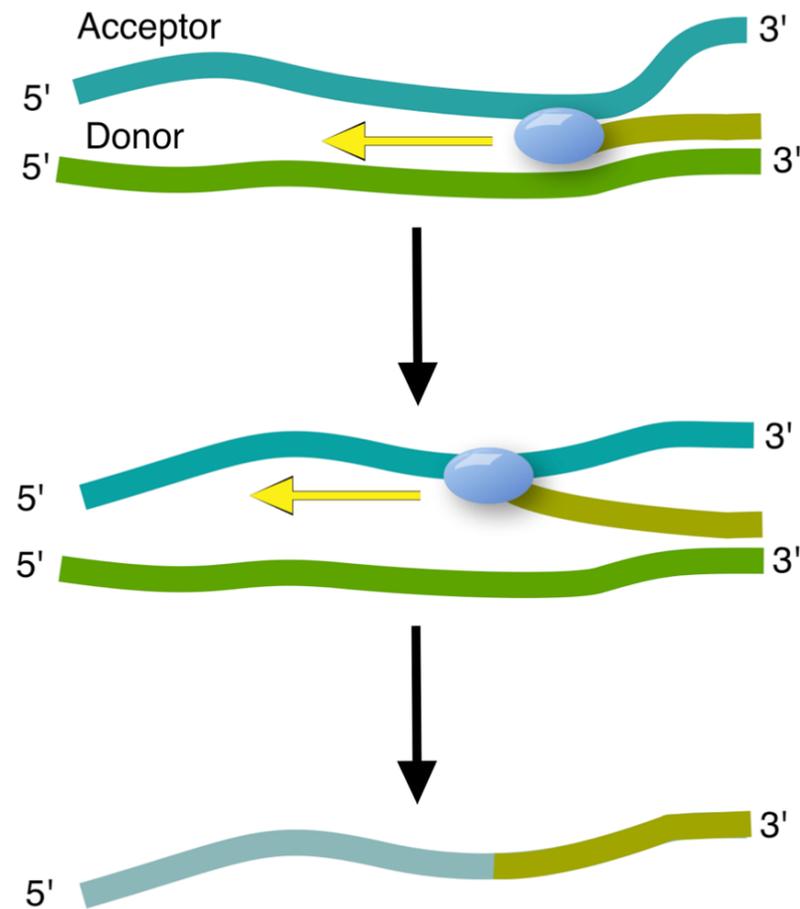
L'ensemble des mutants évoluent comme s'ils formaient « quasiment une seule et même espèce » (au sens chimique ou moléculaire et non biologique)

≠ séquence consensus obtenue par séquençage

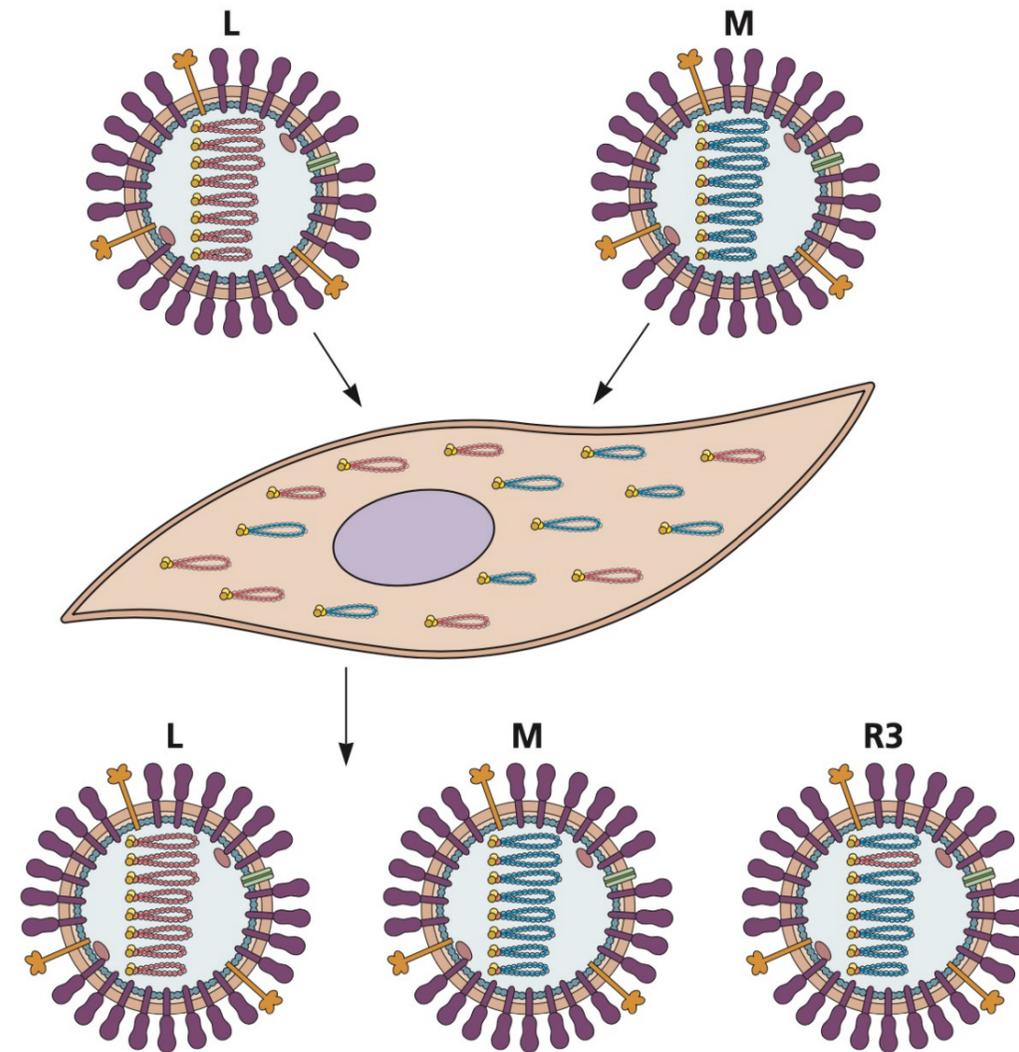


Autres mécanismes d'évolution génétique

Recombinaison



Réassortiment

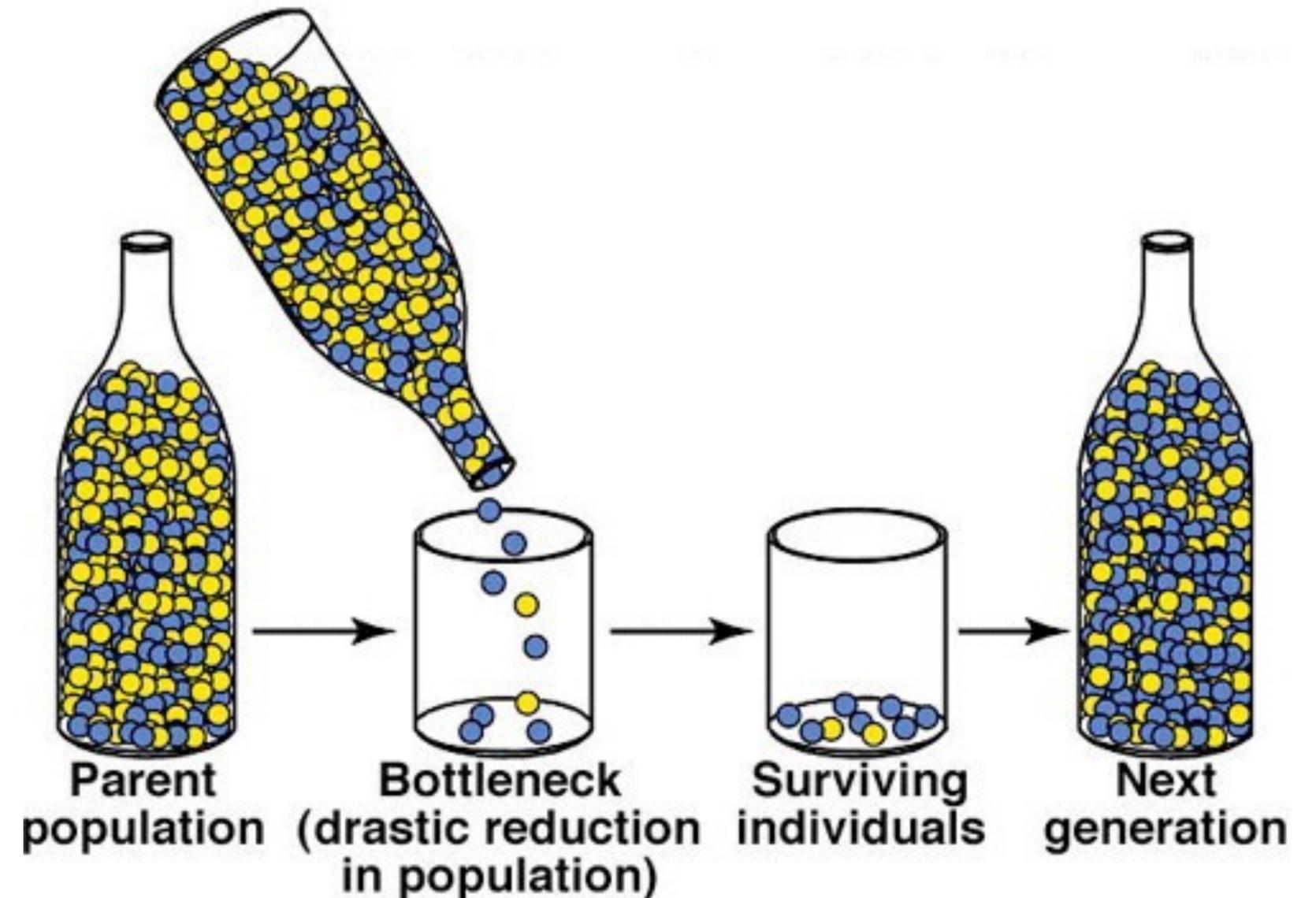


Sélection

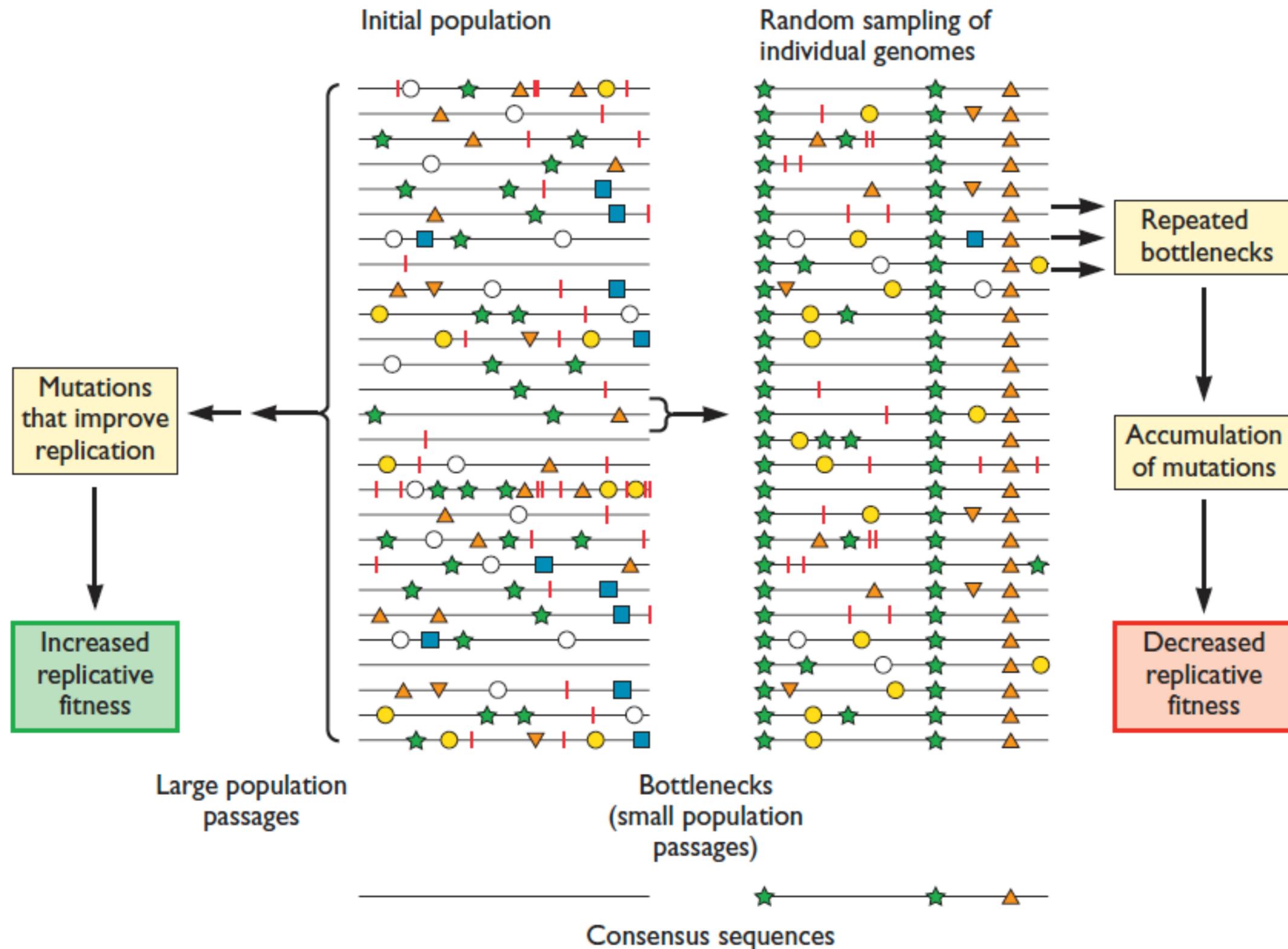
- Au sein d'une quasi-espèce, une/plusieurs mutation(s) peuvent être sélectionnées et persister dans le temps pour donner naissance à des quasi-espèces qui partagent cette/ces mutations leur ayant conféré un avantage
- Sélection ne signifie pas forcément plus de pathogénicité ou plus de transmissibilité, mais cela **favorise la survie du virus**
- **Seuil d'erreur : équilibre entre sélection/survie et taux de mutation**
 - Si taux de mutation dépasse le seuil d'erreur > perte d'infectivité
 - Si taux de mutation très inférieur > pas assez de mutation pour survivre à la sélection

Notion de goulot d'étranglement (« genetic bottlenecks »)

- Si un seul replicon survit au goulot d'étranglement > moins de diversité, fitness et survie diminués

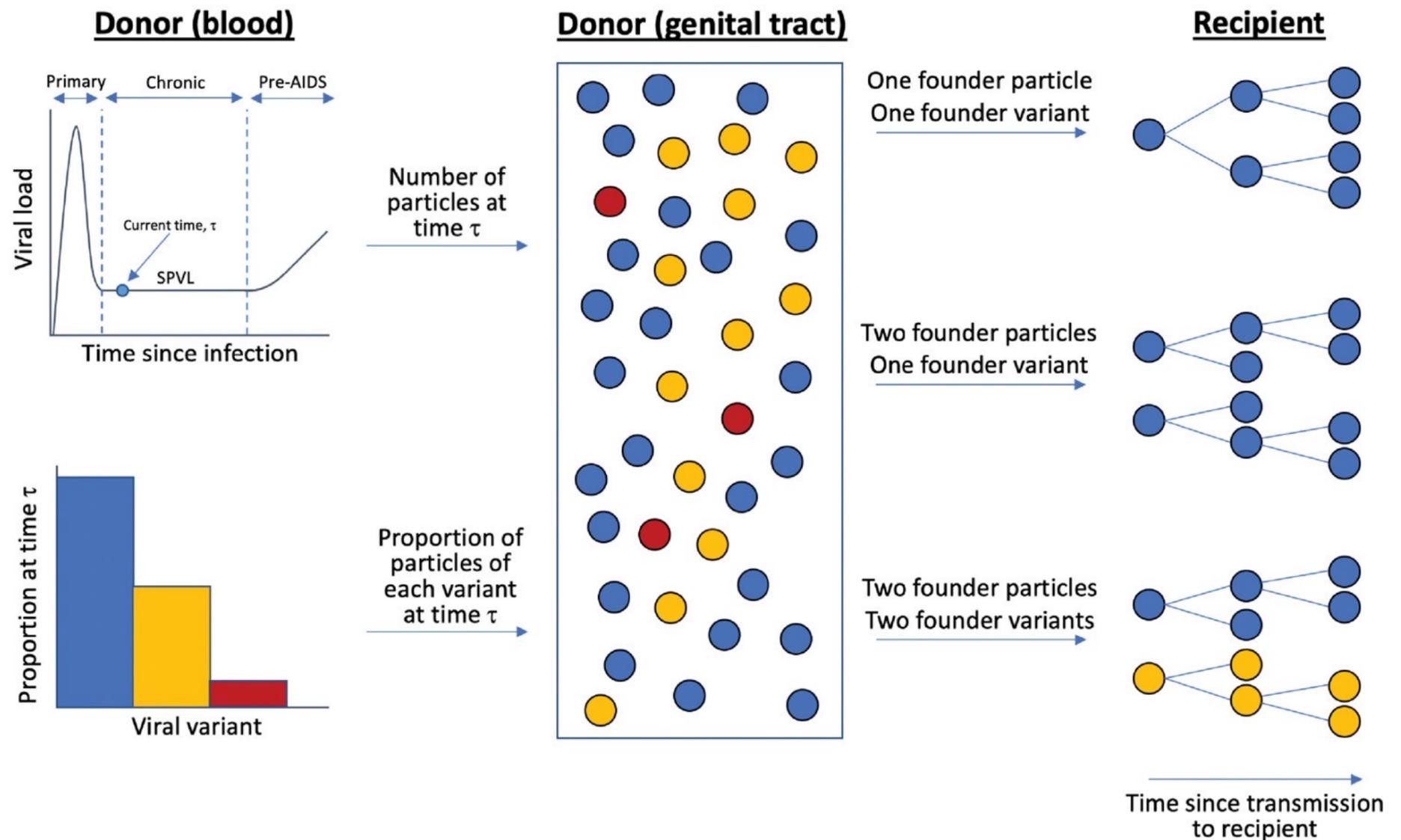


Notion de goulot d'étranglement (« genetic bottlenecks »)



Transmission du HIV et goulot d'étranglement

- Transmission HIV > évènement rare, contraint, faible diversité de la population virale initiale
- Notion de virus « founders »



Sélection

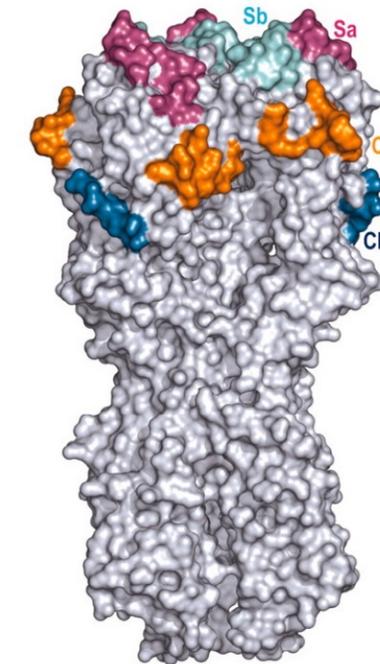
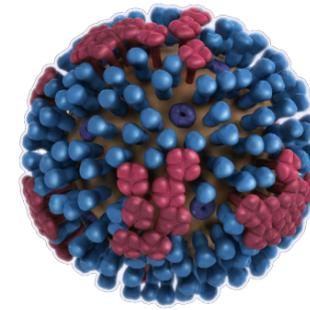
- La sélection favorise le variant adapté à un environnement donné
- Facteurs de sélection
 - Contraintes structurales de survie : sites actifs des enzymes
 - Facteurs liés à l'hôte :
 - Le système immunitaire
 - L'entrée dans la cellule cible
 - Adaptation sur protéines de surface
 - Sites antigéniques
 - Sites de reconnaissance des récepteurs cellulaires

Sélection

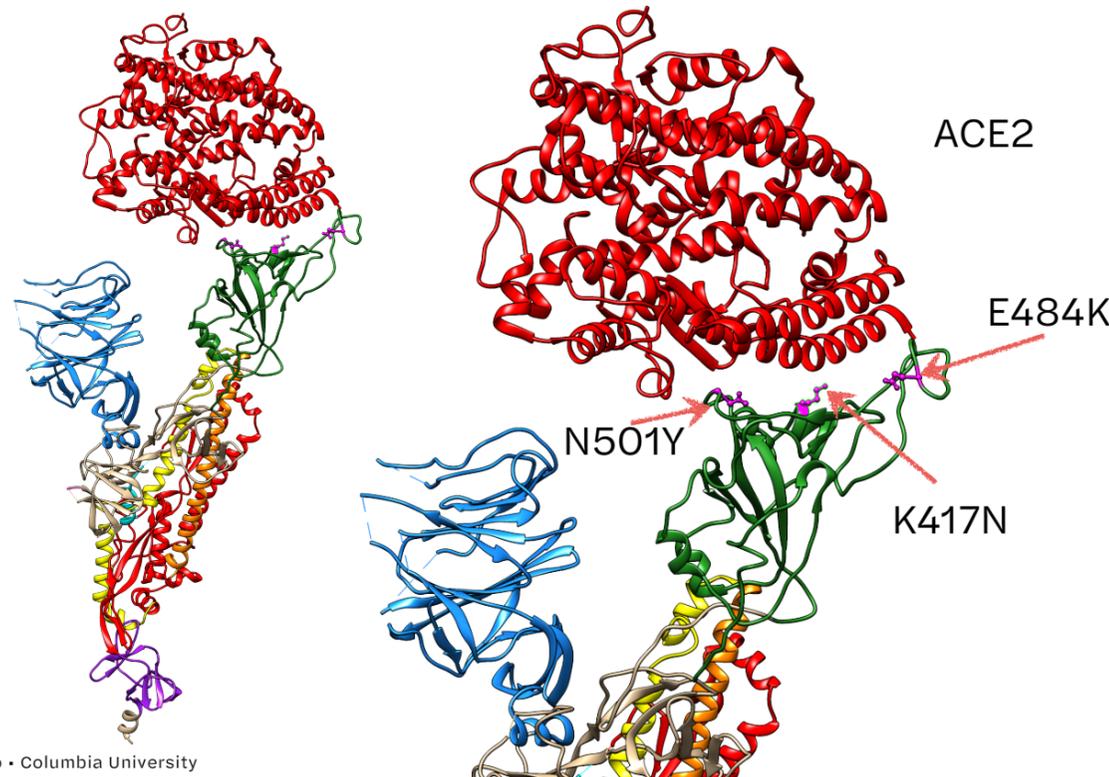
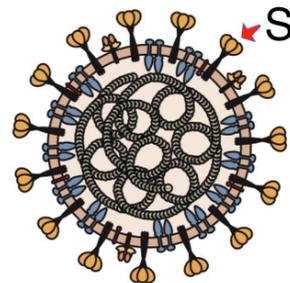
- Sélection de mutants résistants à l'élimination par les Ac ou les cellules T cytotoxiques > processus naturel au cours de la réplication virale chez un individu
 - **Drift = dérive** > diversité issue des erreurs de réplication, sélectionnées par la pression immunitaire
 - **Shift = cassure** > diversité issue des mécanismes de recombinaison ou réassortiment

Dérive antigénique

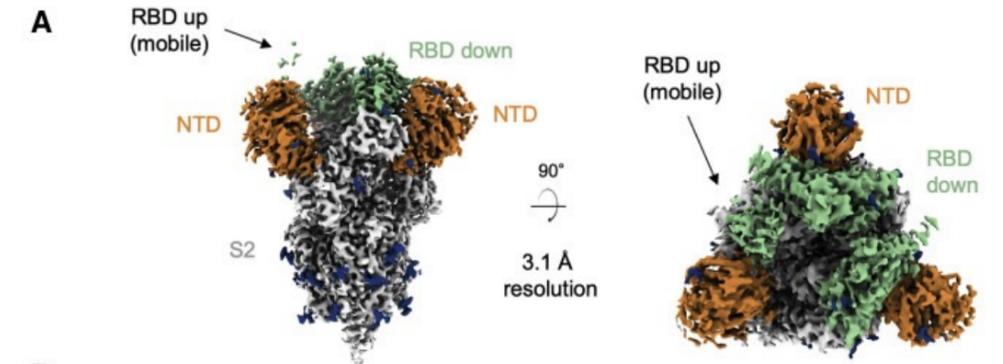
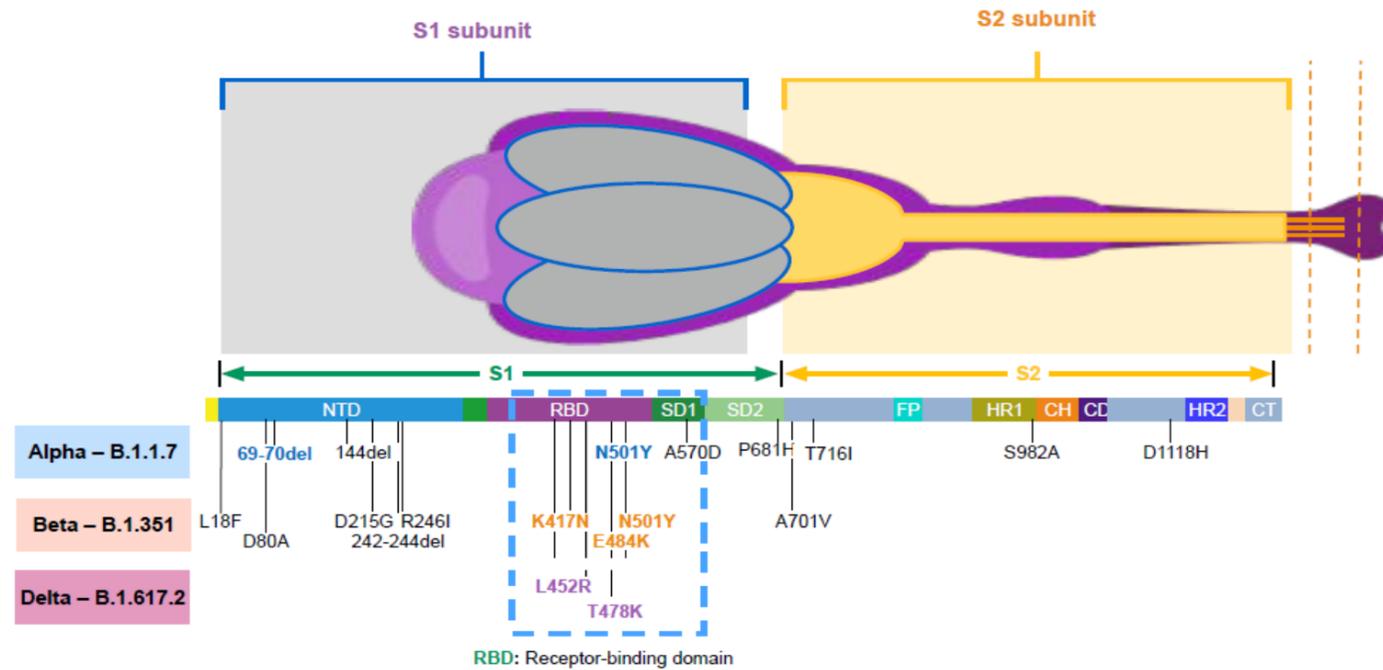
- Virus Influenza > sites de mutations ++ sur épitopes immunogènes de l'HA



- SARS CoV-2 > sites de mutations ++ sur épitopes immunogènes de la protéine Spike



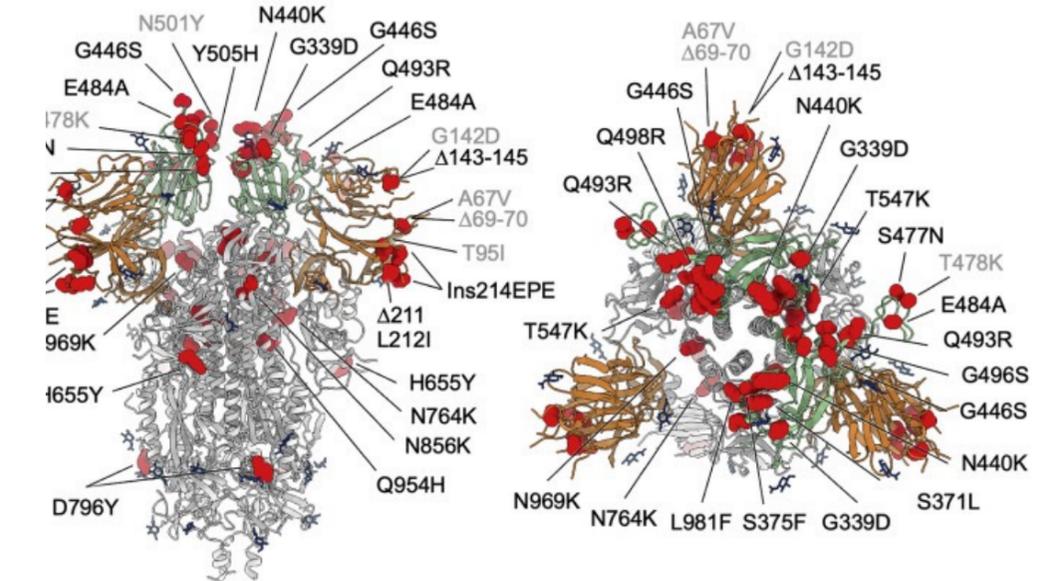
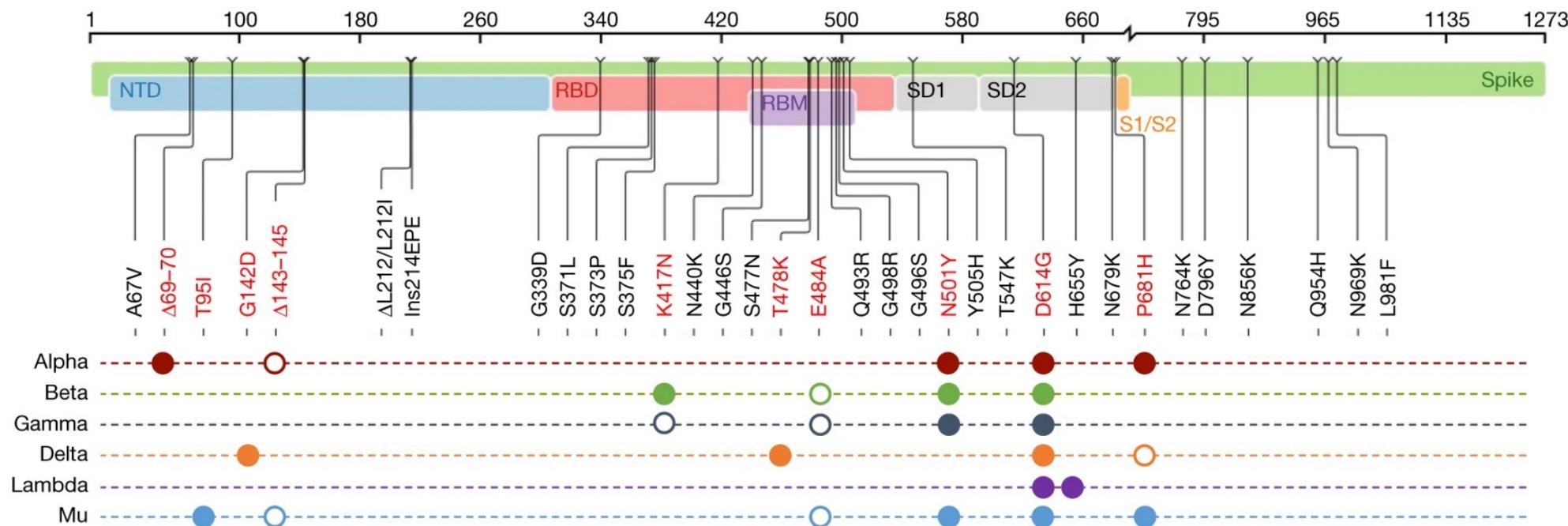
Exemple du SARS CoV-2



B

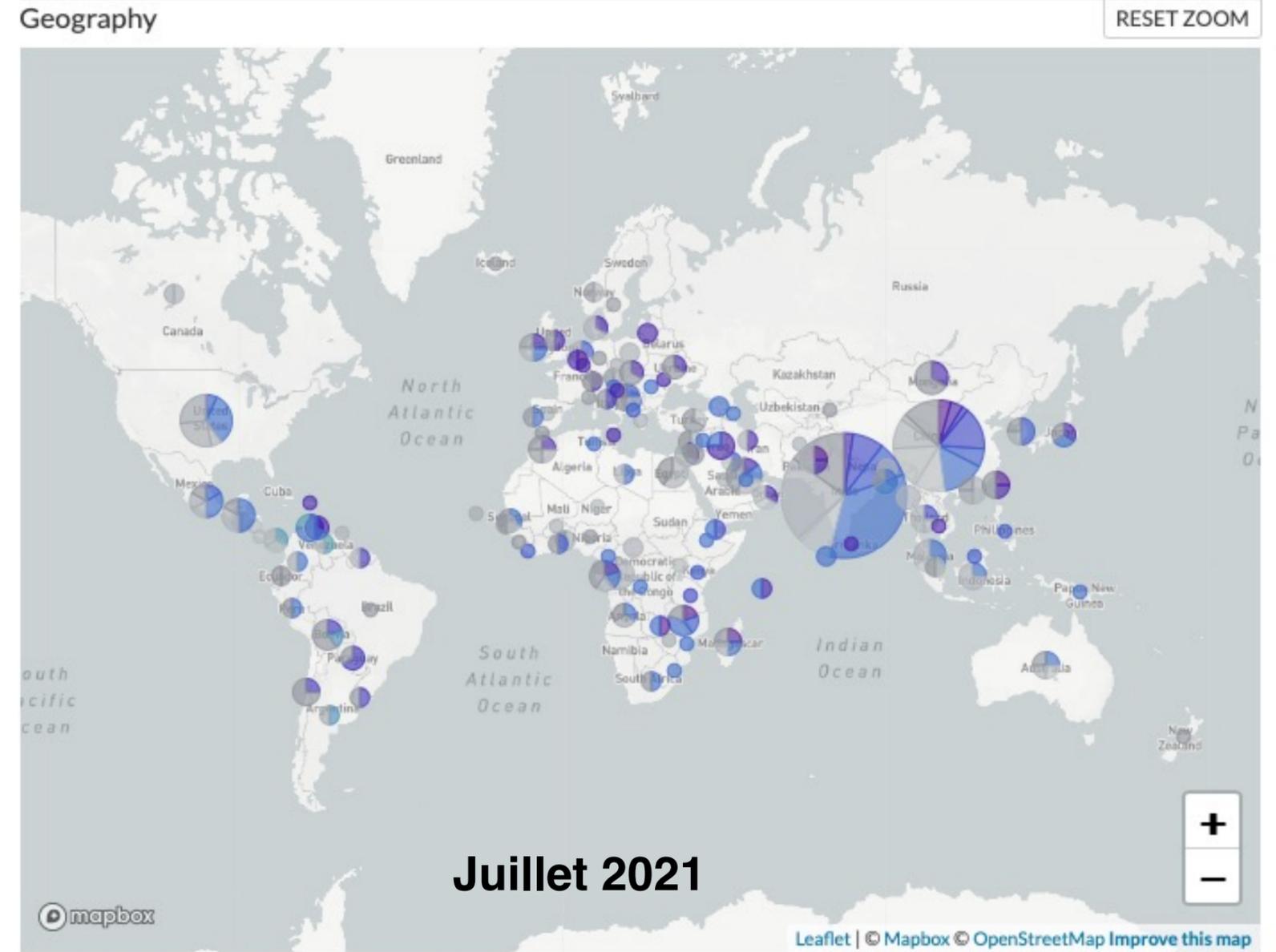
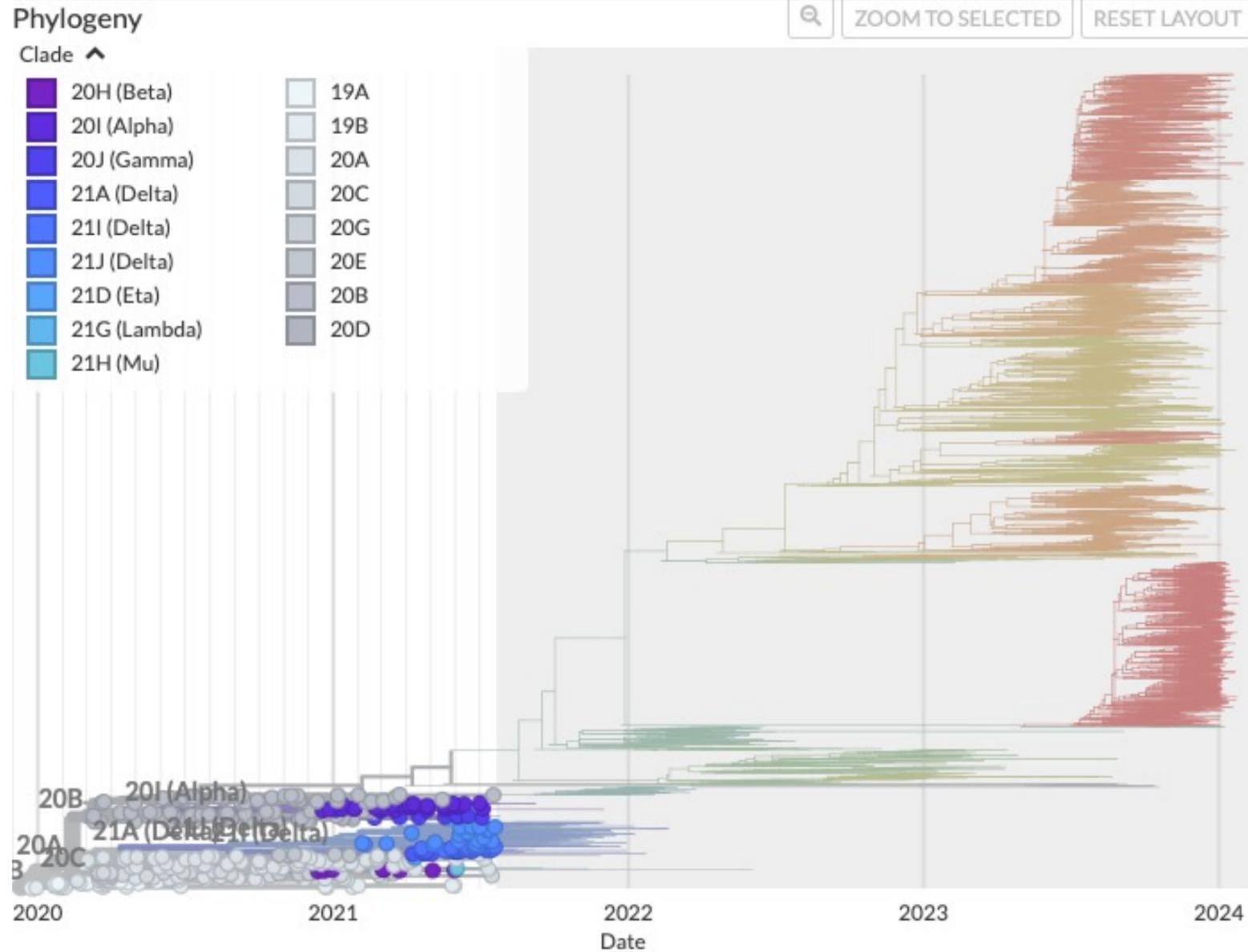
| RBD positioning | WA1 | D614G | Alpha | Beta | Gamma | Delta | Kappa | Omicron |
|-----------------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|---------|
| 3 down | 0.45 | 0.05 | 0.25 | 0.2 | - | 0.3 | 0.55 | - |
| 1 up | 0.55 | 0.36 | 0.75 | 0.7 | 1 | 0.7 | 0.45 | 1 |
| 2 up | - | 0.29 | - | 0.1 | - | - | - | - |
| 3 up | - | 0.20 | - | - | - | - | - | - |

Omicron (BA.1), EPI_ISL_6794907.2



Diversité du SARS CoV-2

Showing 334 of 3915 genomes sampled between Dec 2019 and Jul 2021. Filtered to Dec 2019 to Jul 2021

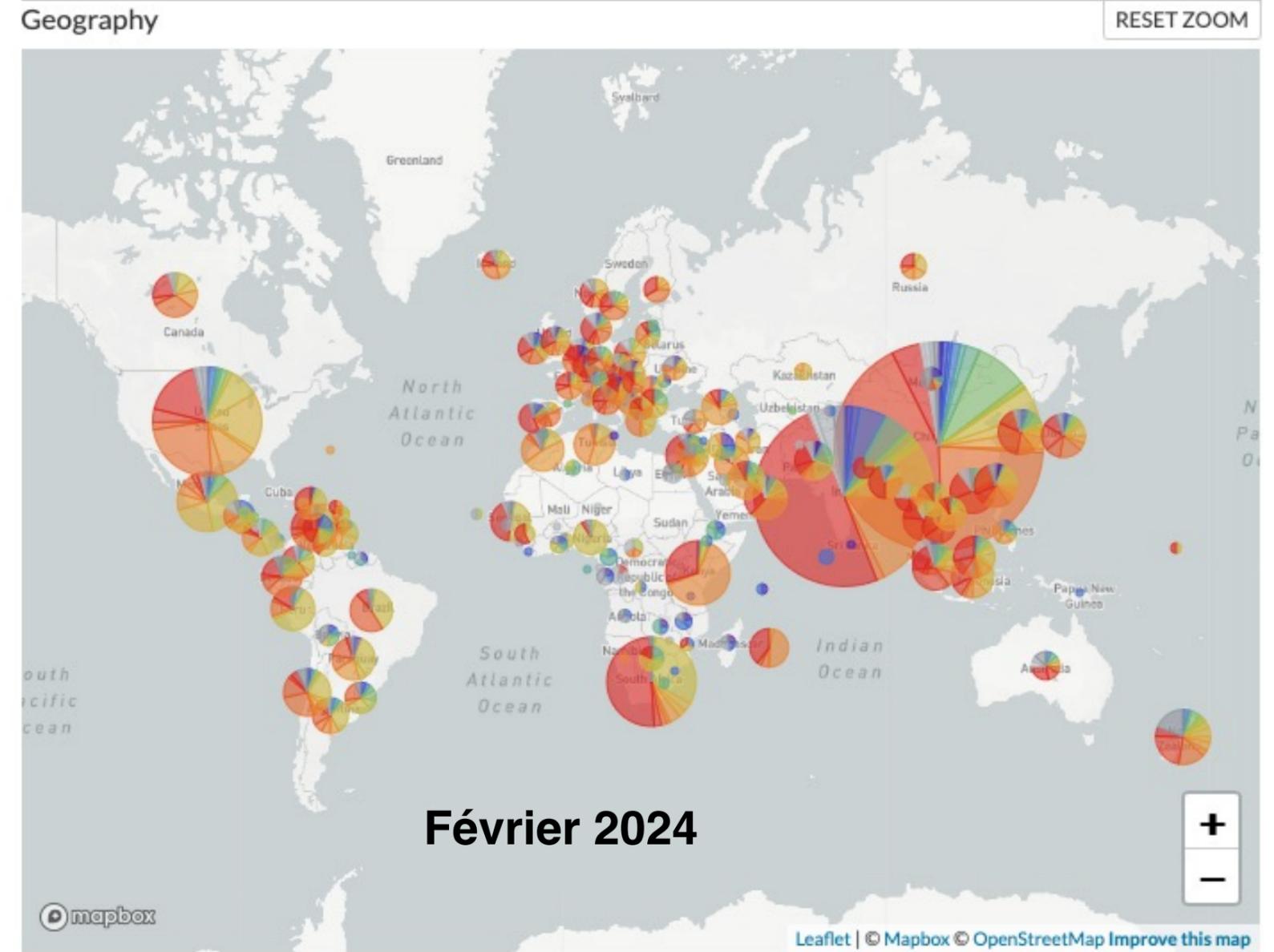
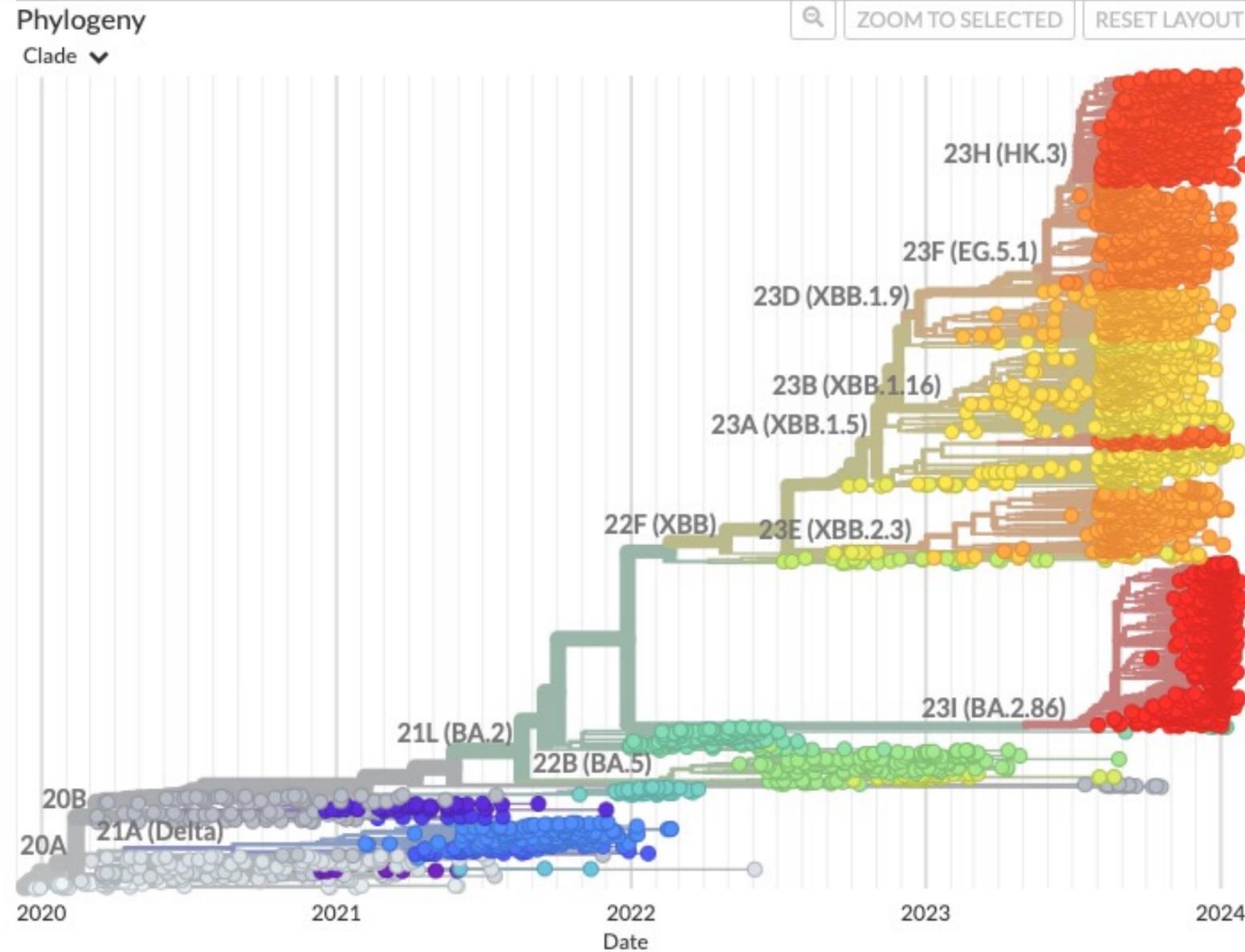


Diversité du SARS CoV-2

Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with subsampling focused globally over the past 6 months

Built with [nextstrain/ncov](#). Maintained by the [Nextstrain team](#). Data updated 2024-02-06. Enabled by data from [GISAID](#).

Showing 3915 of 3915 genomes sampled between Dec 2019 and Jan 2024.



Diversité du SARS CoV-2: conséquences

- Echappement à l'action neutralisante des AC

