Evolution génétique virale

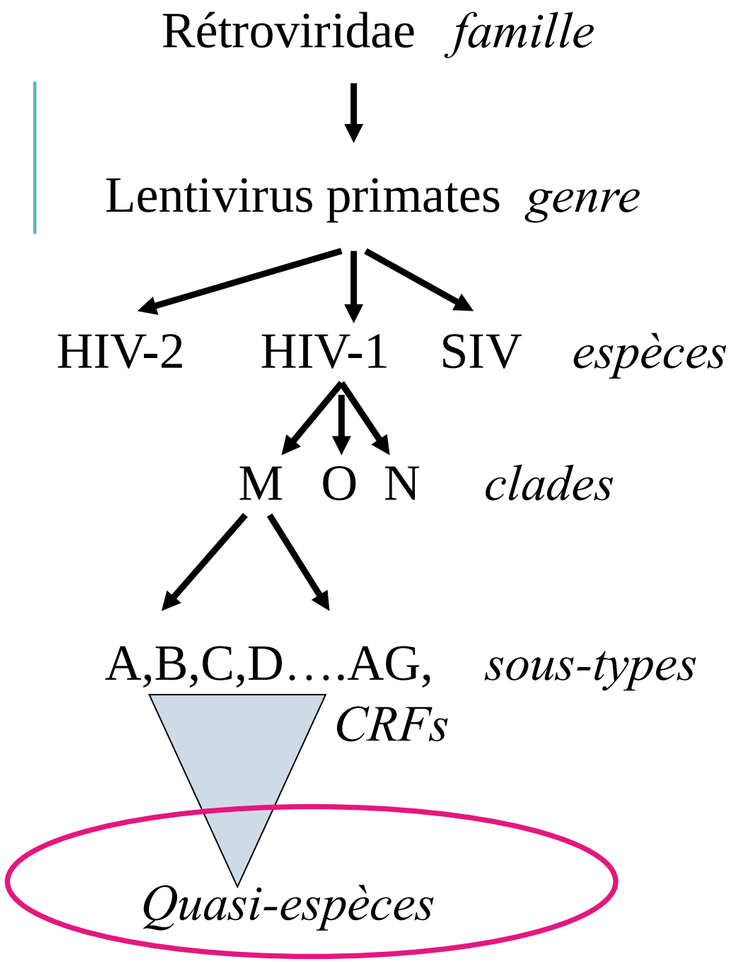
causes et conséquences

UE M1 Microbiologie
08 février 2025
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

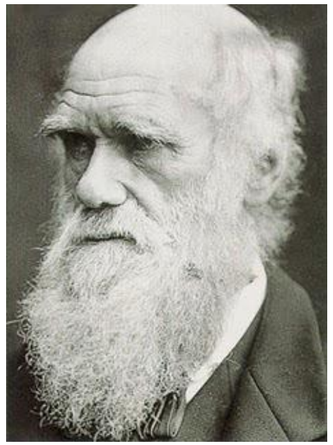
- Diversité génétique au sein d'une espèce de virus > notion de génotypes, clades, variants

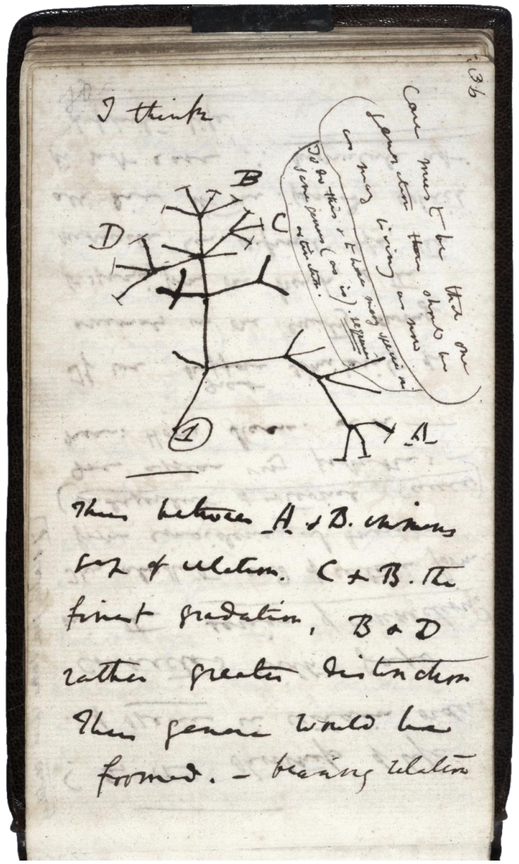


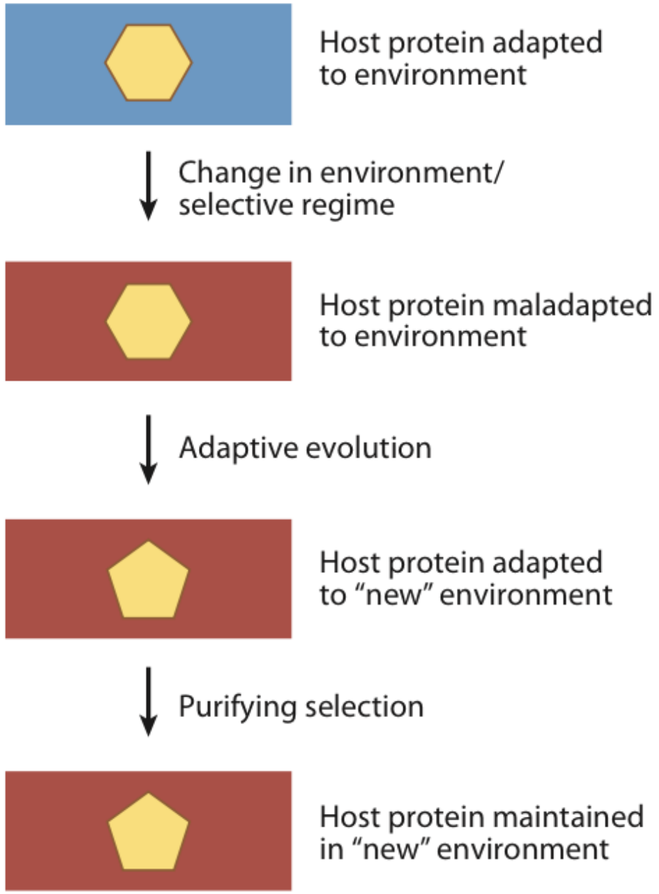
Au sein d'une espèce :

- Différences antigéniques sérotypes
- Différences de séquences génétiques : génotypes

Evolution



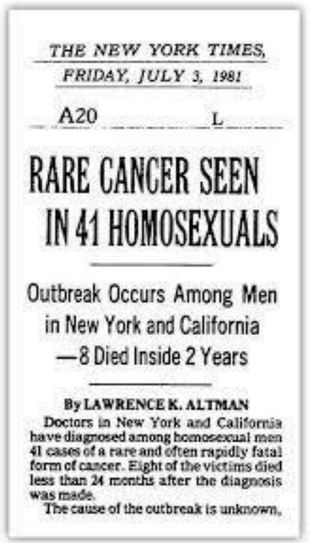




- Evolution > succession de hasards /sélection

Evolution virale

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



THE NEW YORK TIMES,
FRIDAY, JULY 3, 1981

A20 L

RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS

Outbreak Occurs Among Men in New York and California —8 Died Inside 2 Years

By LAWRENCE K. ALTMAN

Doctors in New York and California have diagnosed among homosexual men 41 cases of a rare and often rapidly fatal form of cancer. Eight of the victims died less than 24 months after the diagnosis was made.

The cause of the outbreak is unknown.

HIV/AIDS

EBOLA

COVID-19

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

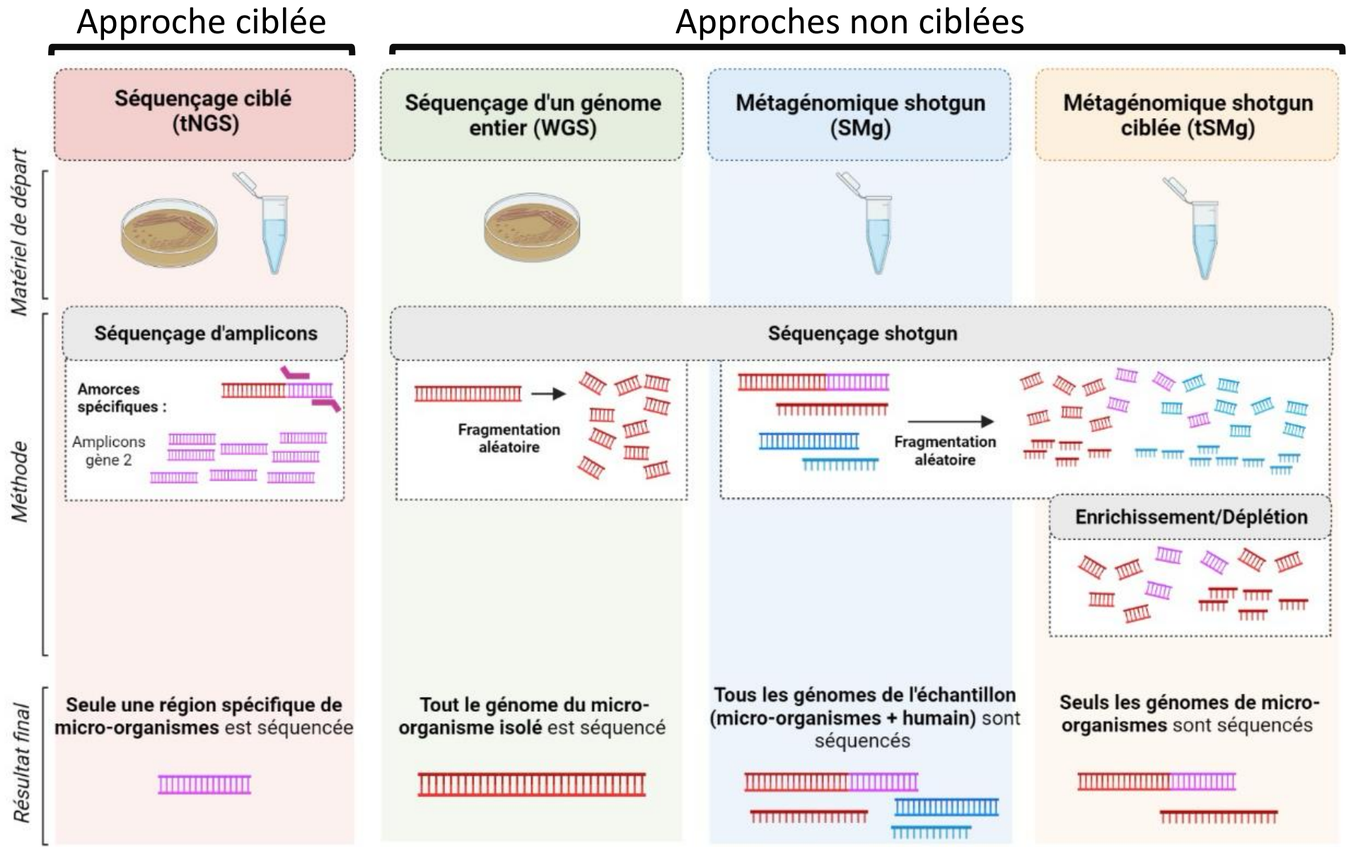
Evolution virale

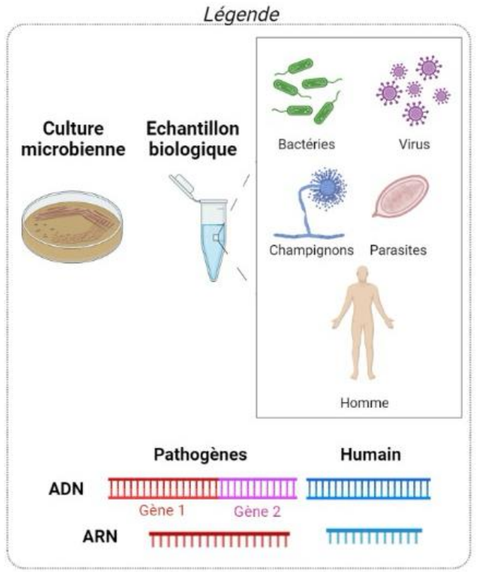
- Une population virale de grande taille
  - HIV: ½ vie d'une particule virale = 6h, turnover quotidien = 90%, nb total de particules virales > 10^{e}9 dans plasma
- Des mutations fréquentes
  - Mutations ponctuelles
  - Recombinaisons et réassortiments
- Qui génèrent de la diversité > notion de quasi-espèce
- 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 :





Sarah Marchand, 2022

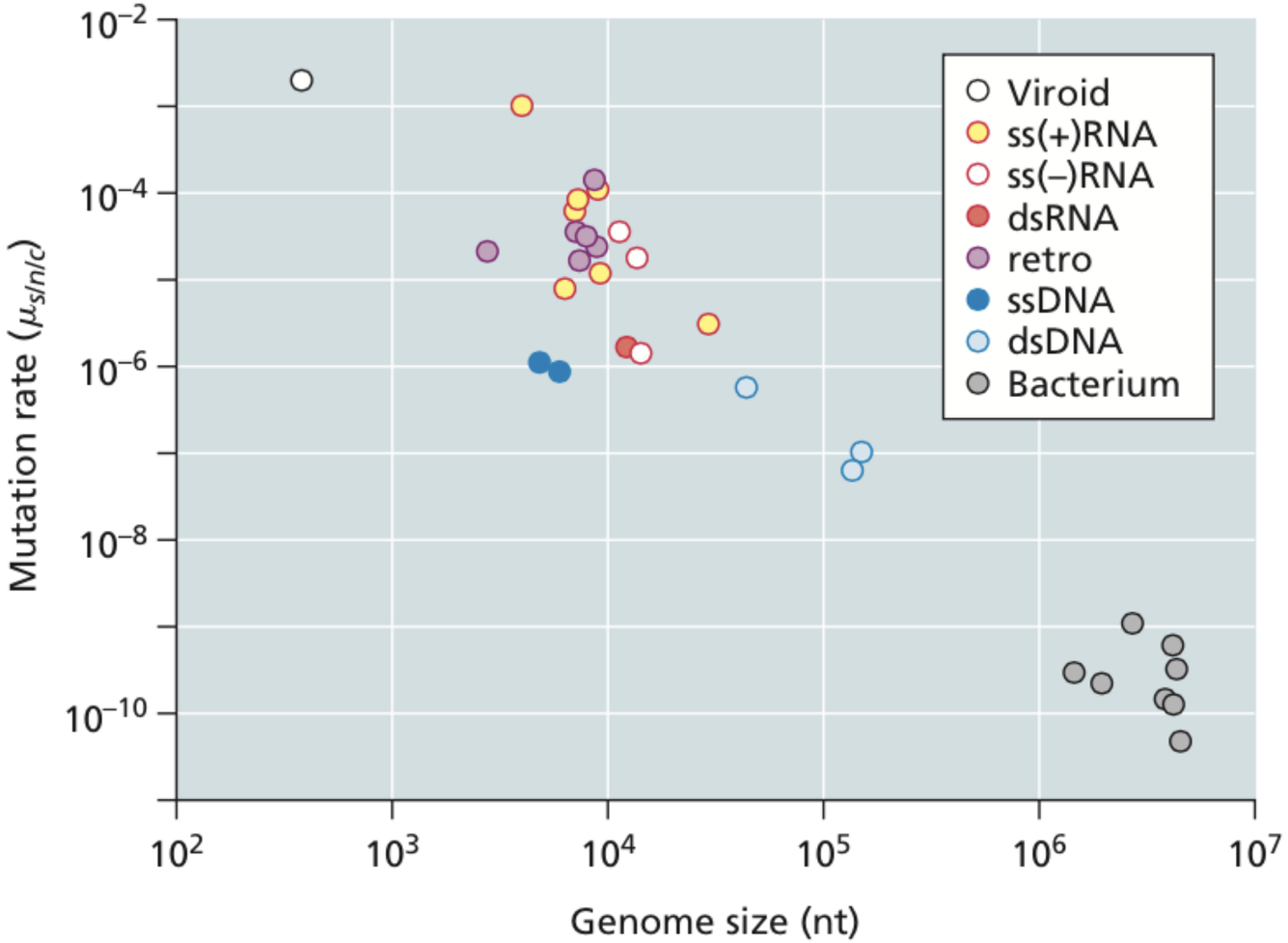
Comment étudier la diversité et l'évolution génétique

- 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

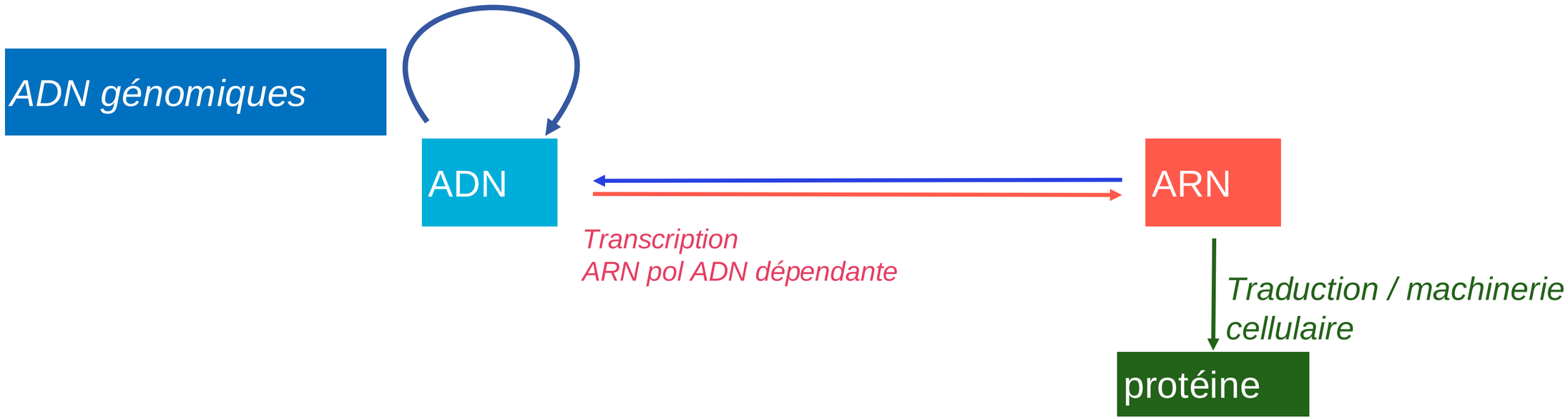
Mécanismes de variabilité: mutations ponctuelles

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



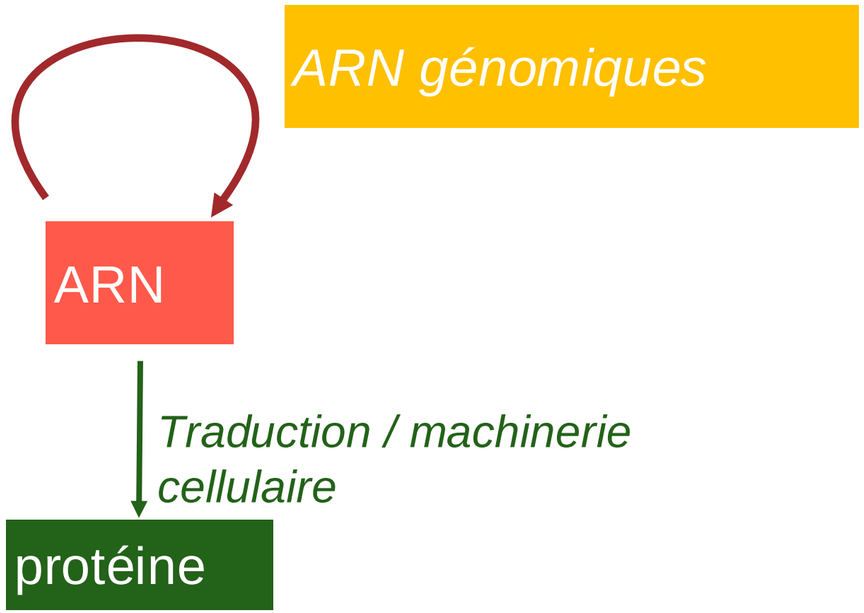
L’information génétique virale : virus ADN

réplication (virus ADN)
> ADN polymerase ADN dépendante
(virale ou cellulaire)

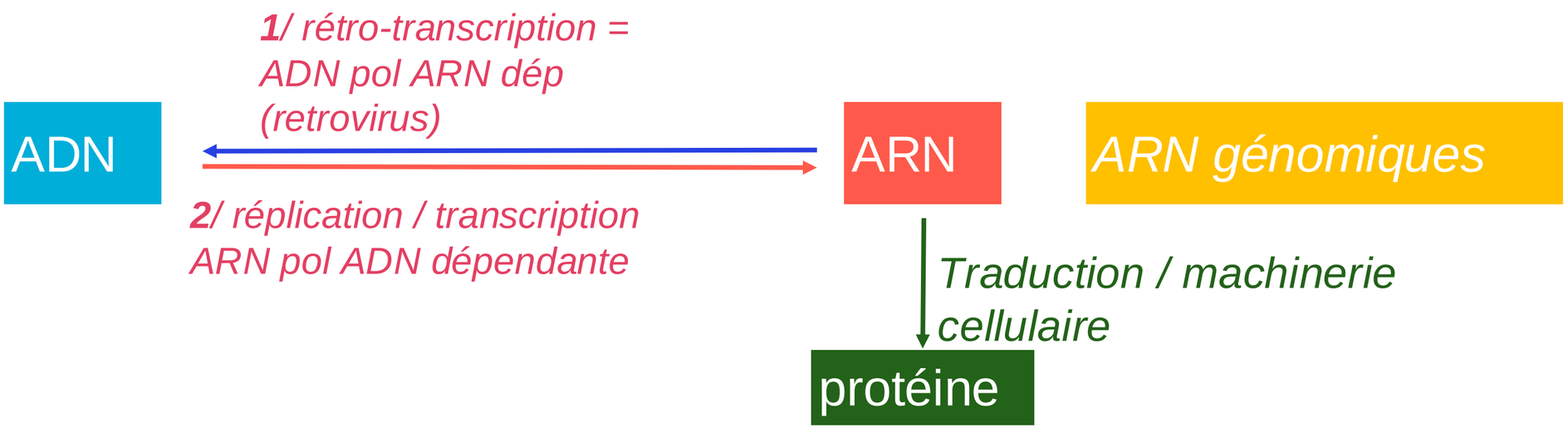


L’information génétique virale : virus ARN

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



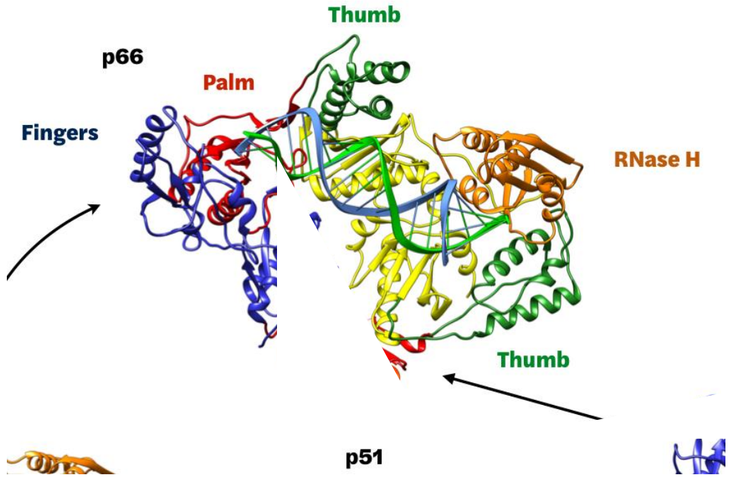
L’information génétique virale: rétrovirus

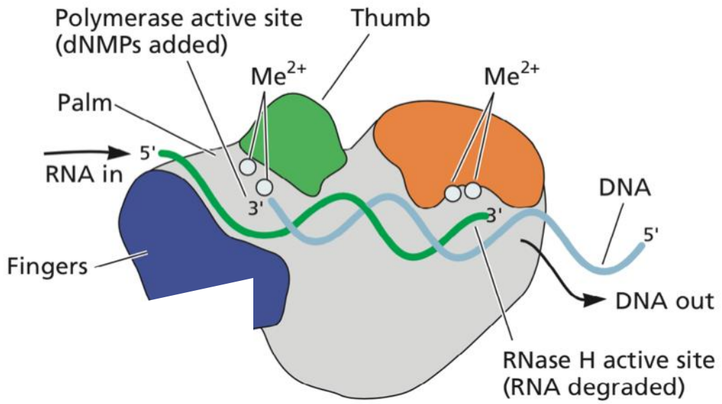


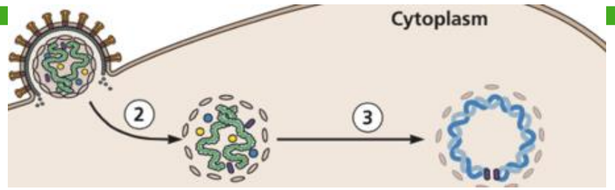
VIH

transcription inverse

Transcriptase inverse virale

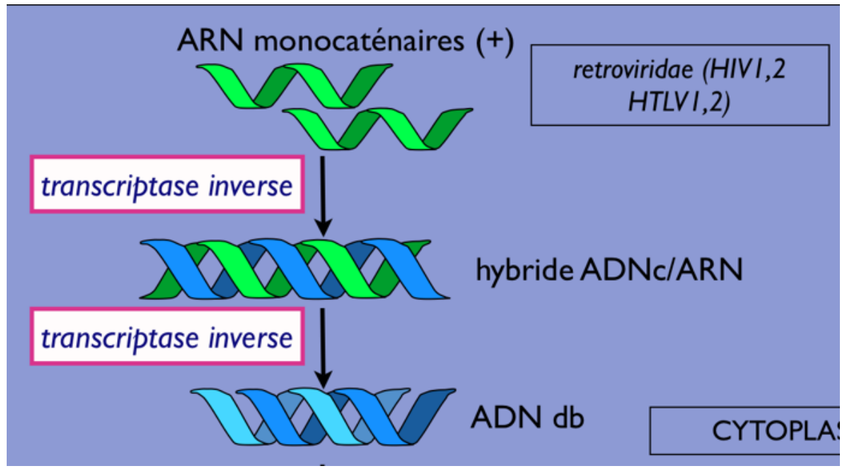






Virology Lectures 2021 • Prof. Vincent Racaniello • Columbia University

- 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**

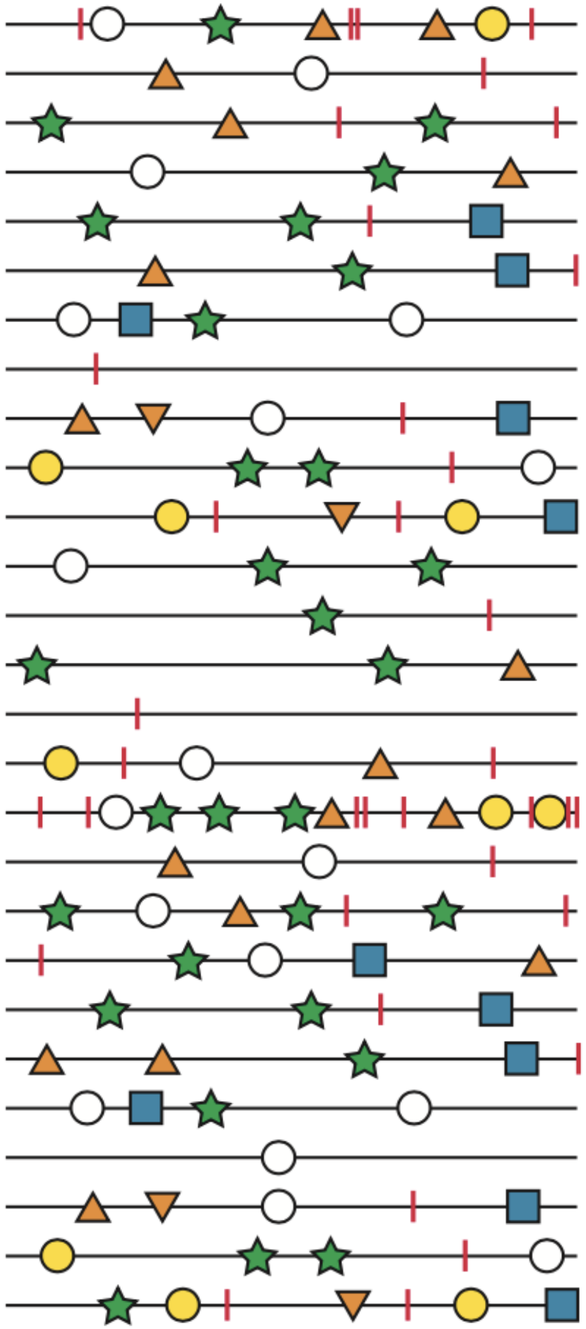


Mais > absence d'activité correctrice d'erreurs à l'incorporation des nucléotides (activité proofreading) > mutations ponctuelles, 1-3 mutations / génome

> Modifications conformations protéines cibles des traitements (cf cours HIV)

Le concept de quasi-espèce

A Qβ 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 Qβ 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 heterogenity 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

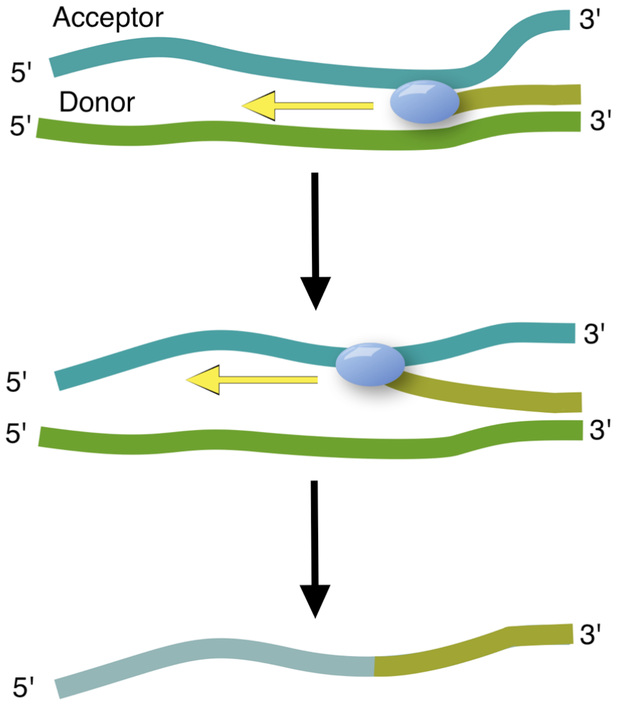
Quasi-espèce = nuage de mutants

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

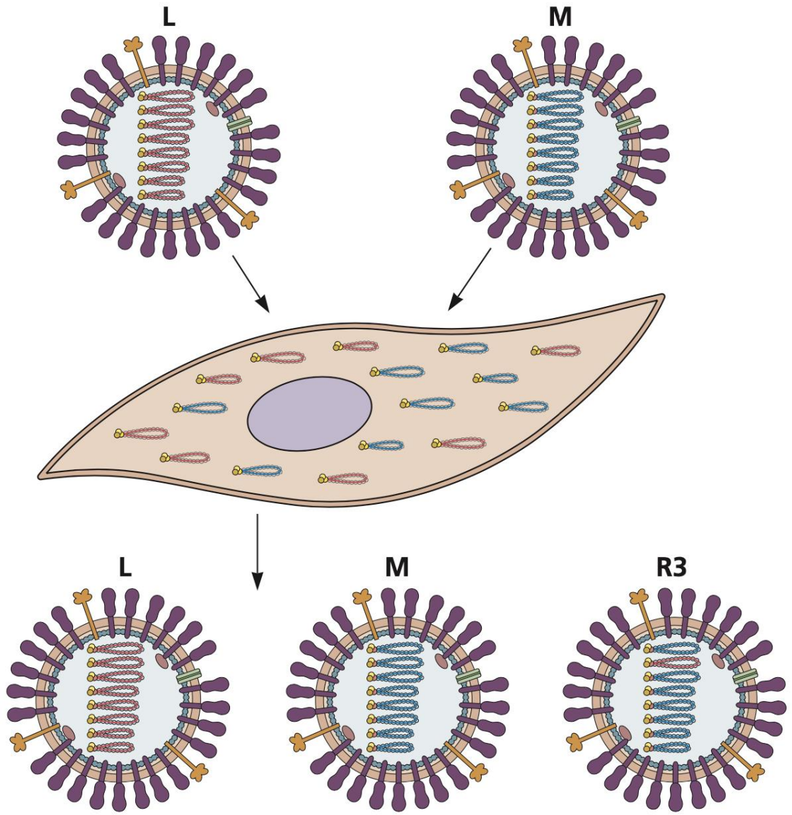
≠ séquence consensus obtenue par séquençage

Autres mécanismes d’évolution génétique

Recombinaison



Réassortiment

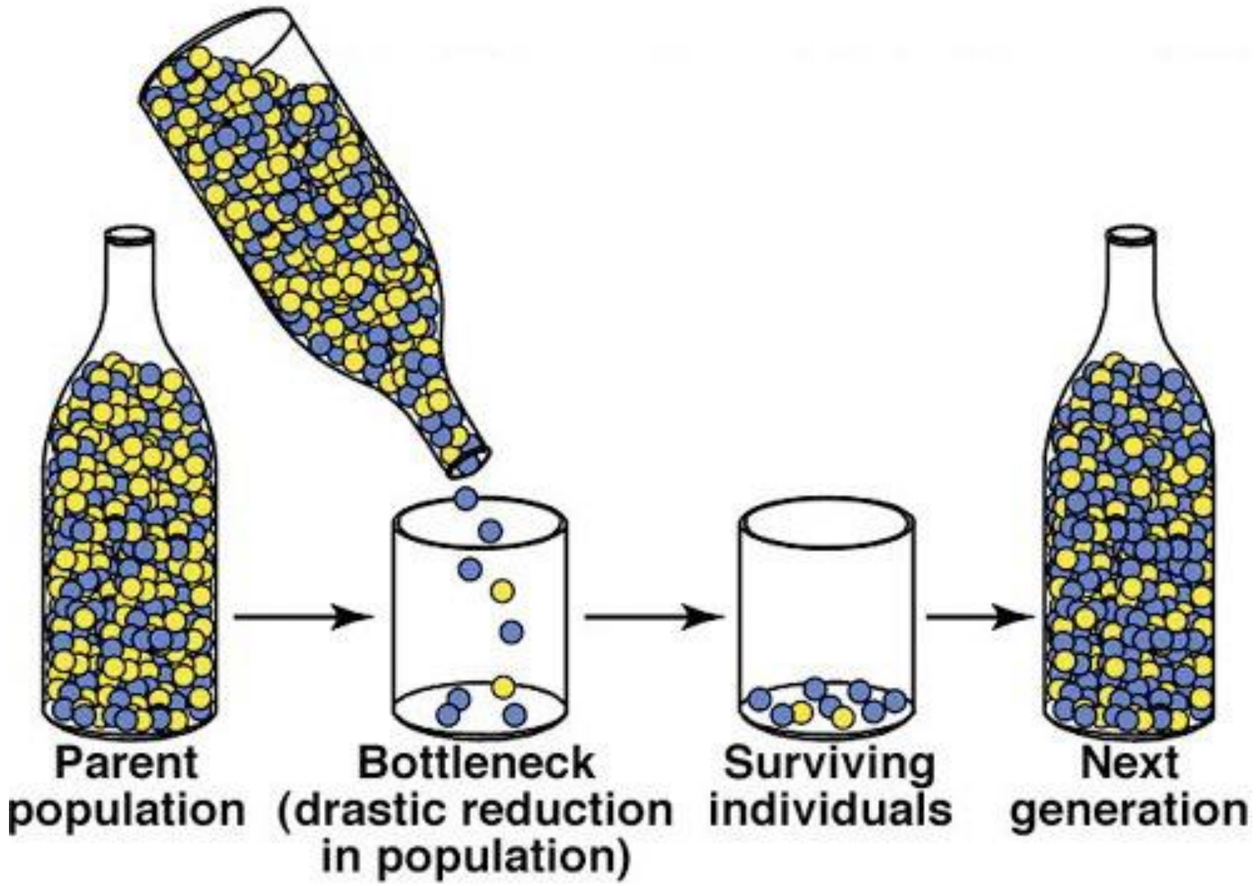


Sélection

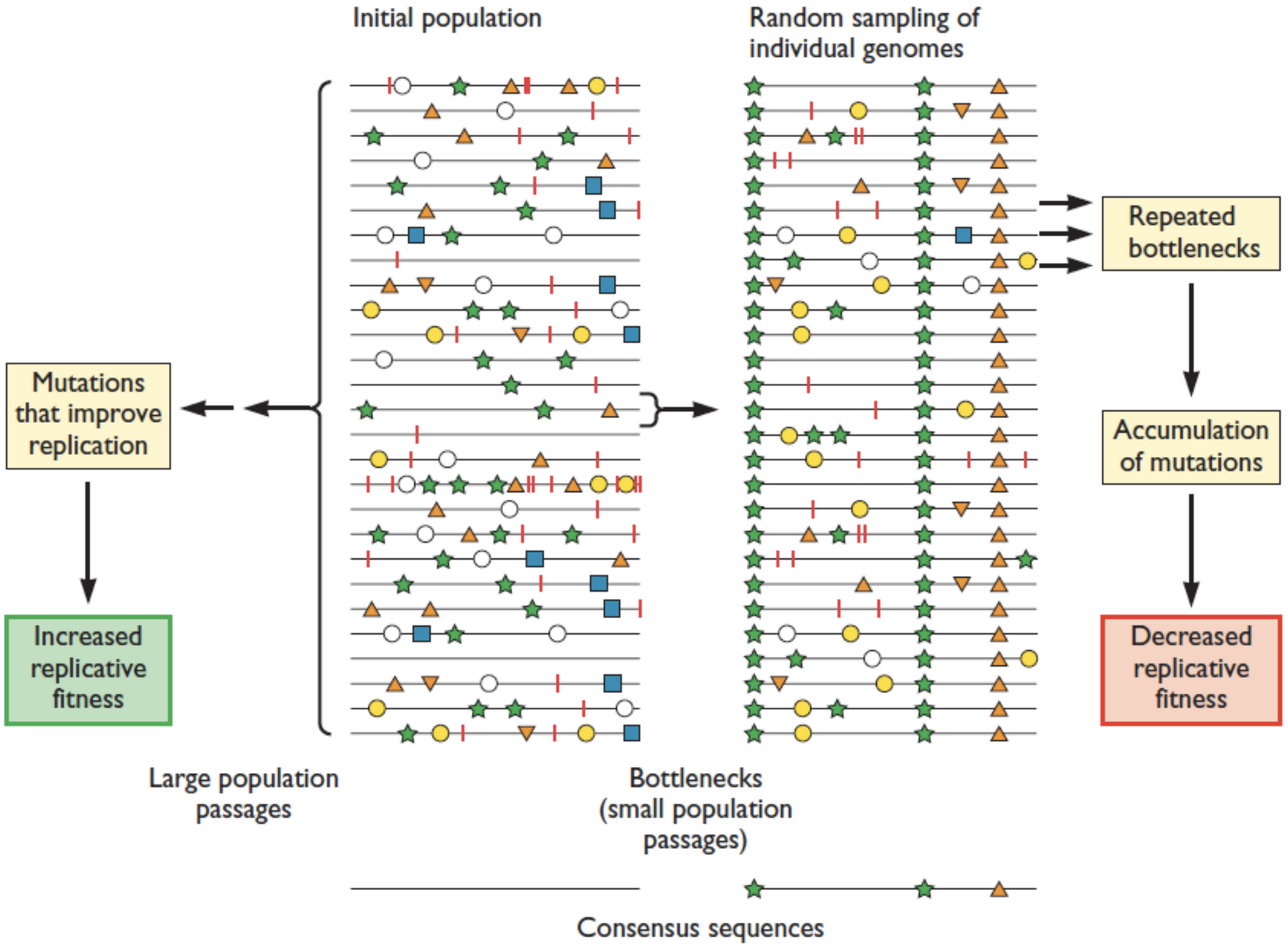
- Au sein d'une quasi-espèce, une/plusieurs mutation(s) peuvent être sélectionnées et persister dans le temps pour donner naissance à des quasi-espèces qui partagent cette/ces mutations leur ayant conféré un avantage
- Sélection ne signifie pas forcément plus de pathogénicité ou plus de transmissibilité, 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

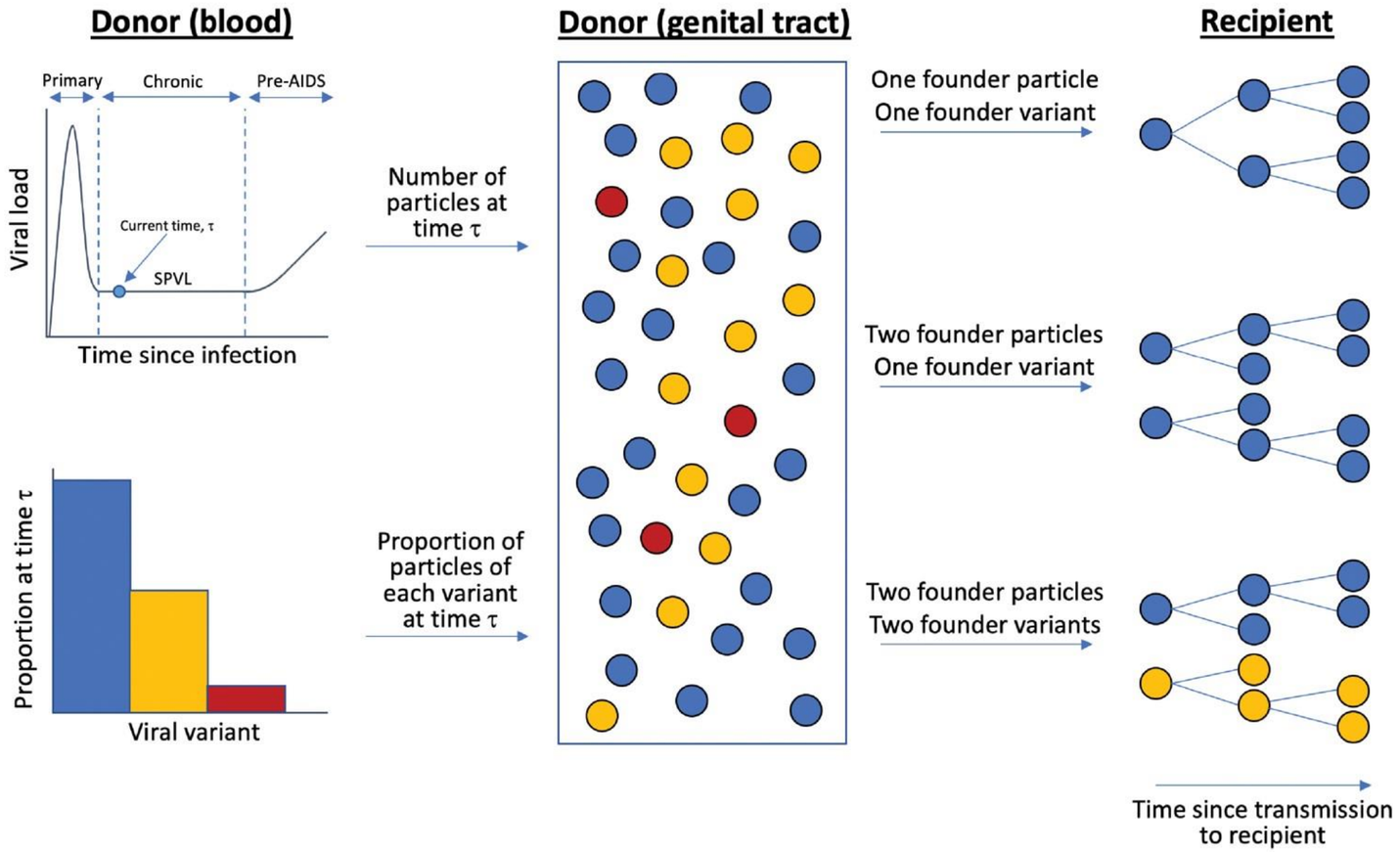


Notion de goulot d'étranglement
(« genetic bottlenecks »)



Transmission du HIV et goulot d'étranglement

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



Thompson et al Virus Evolution 2019

Sélection

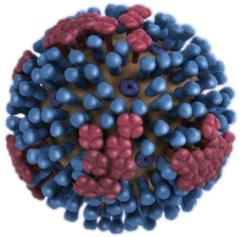
- La sélection favorise le variant adapté à un environnement donné
- Facteurs de sélection
  - Contraintes structurales de survie : sites actifs des enzymes
  - Facteurs liés à l'hôte :
    - Le système immunitaire
    - L'entrée dans la cellule cible
  - Adaptation sur protéines de surface
    - Sites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

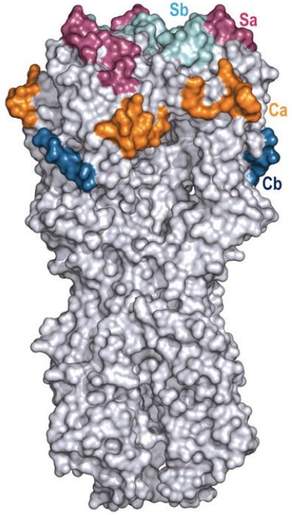
Sélection

- 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

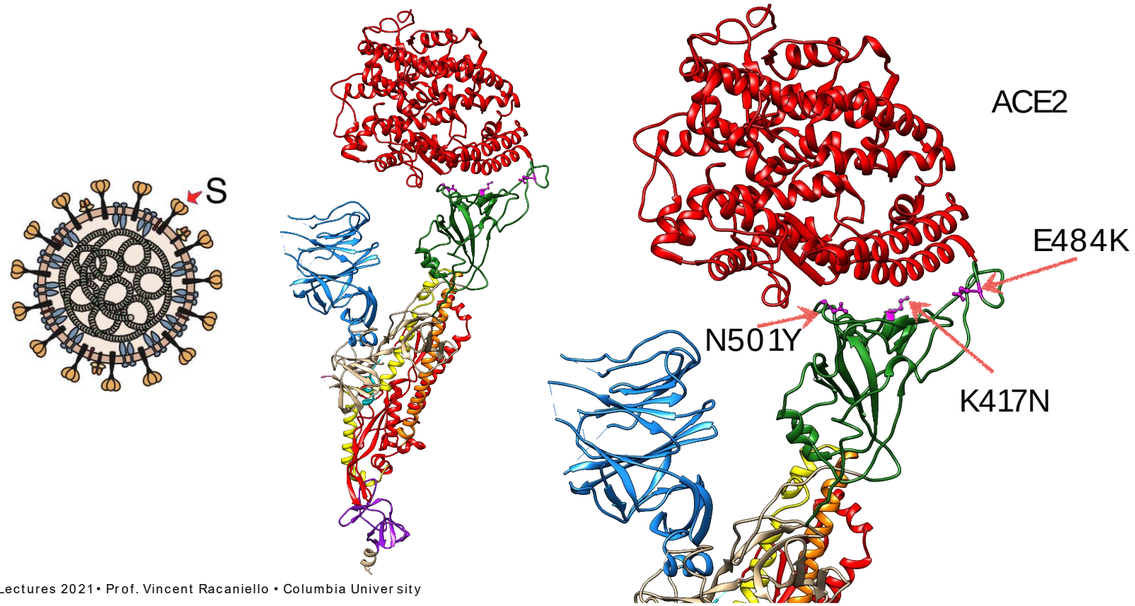
Dérive antigénique

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

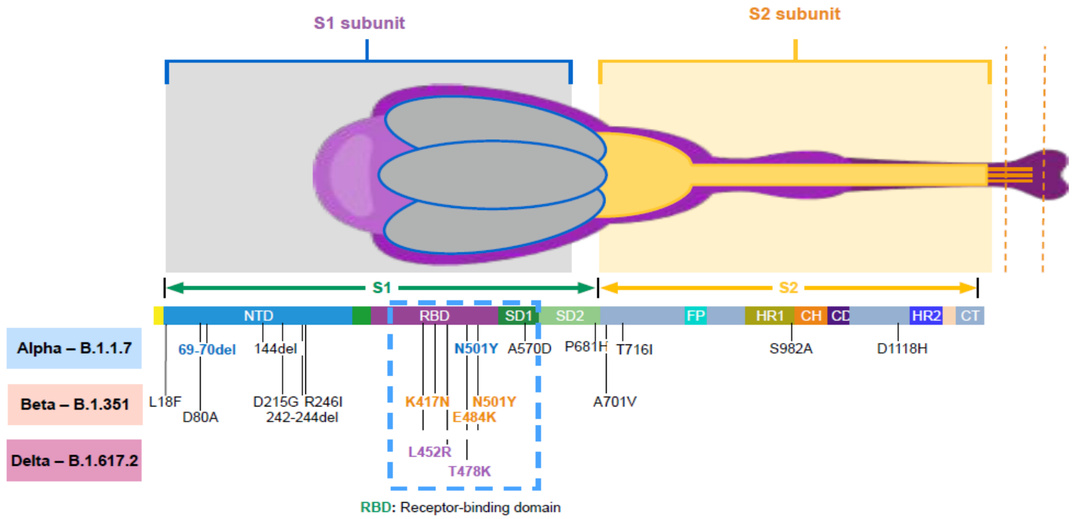


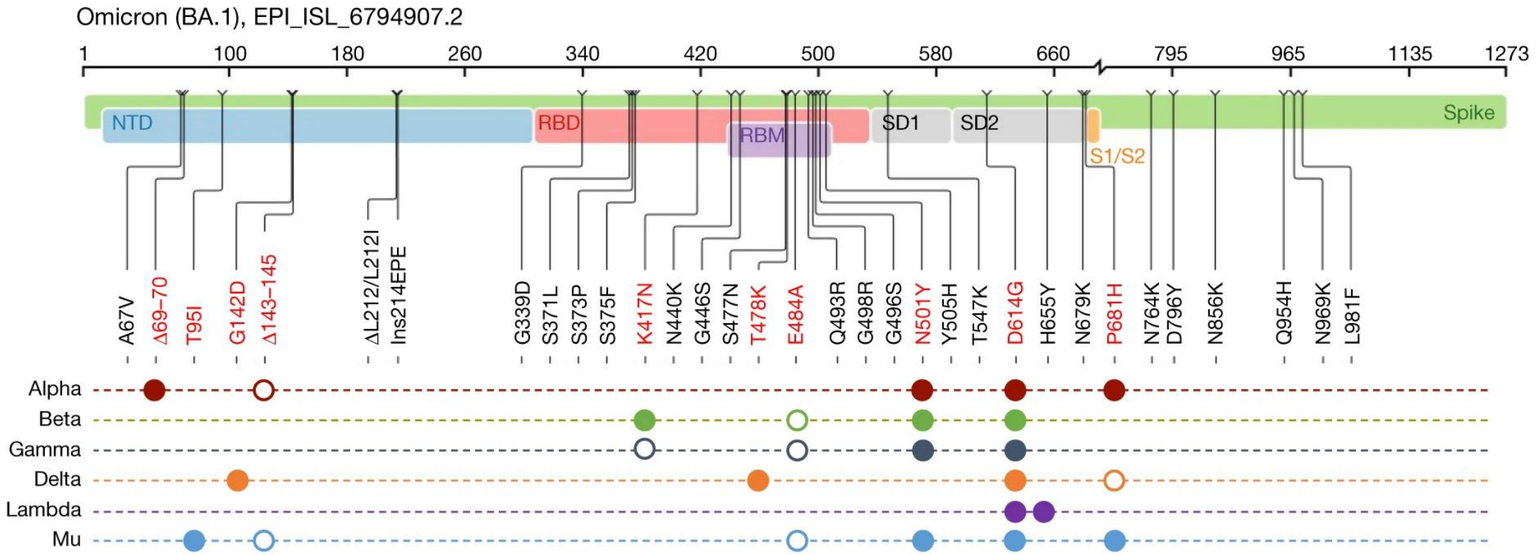


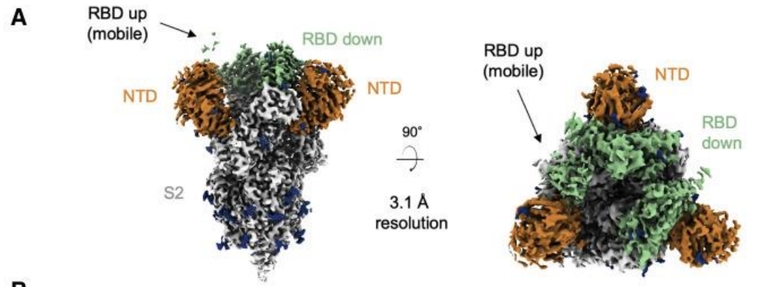
- SARS CoV-2 > sites de mutations ++ sur épitopes immunogènes de la protéine Spike



Exemple du SARS CoV-2

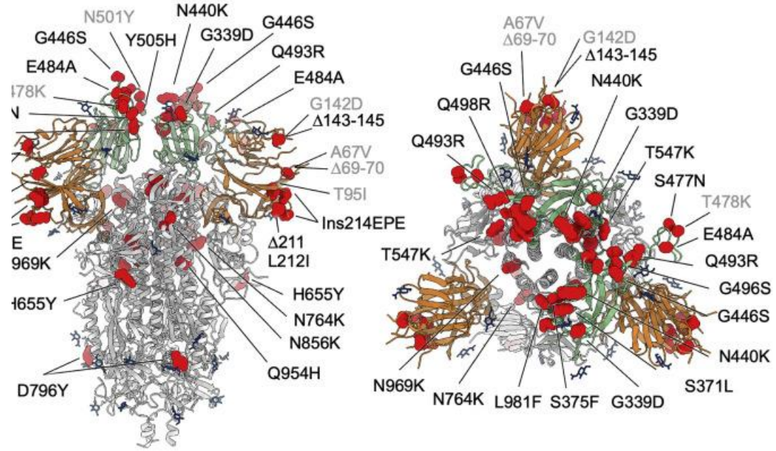






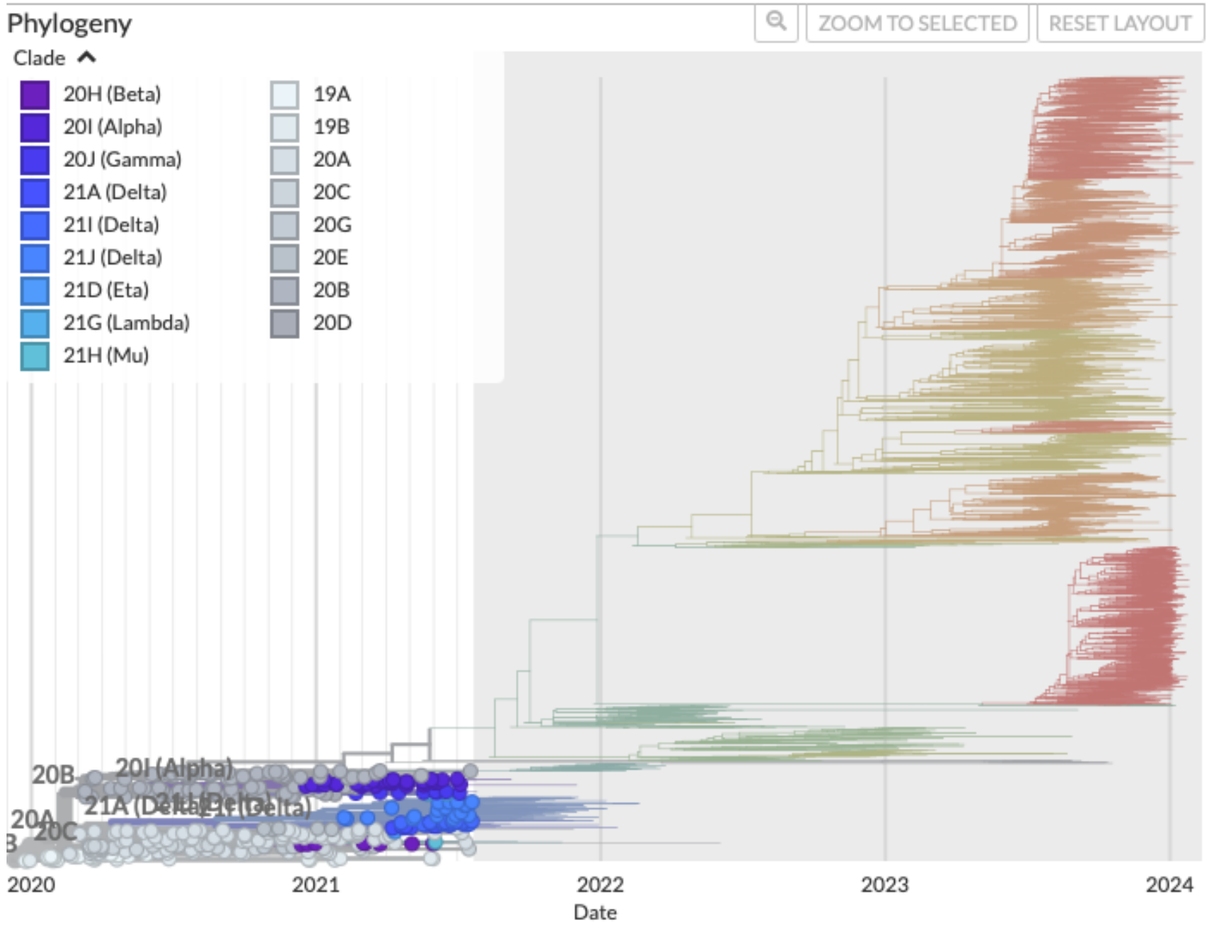
B

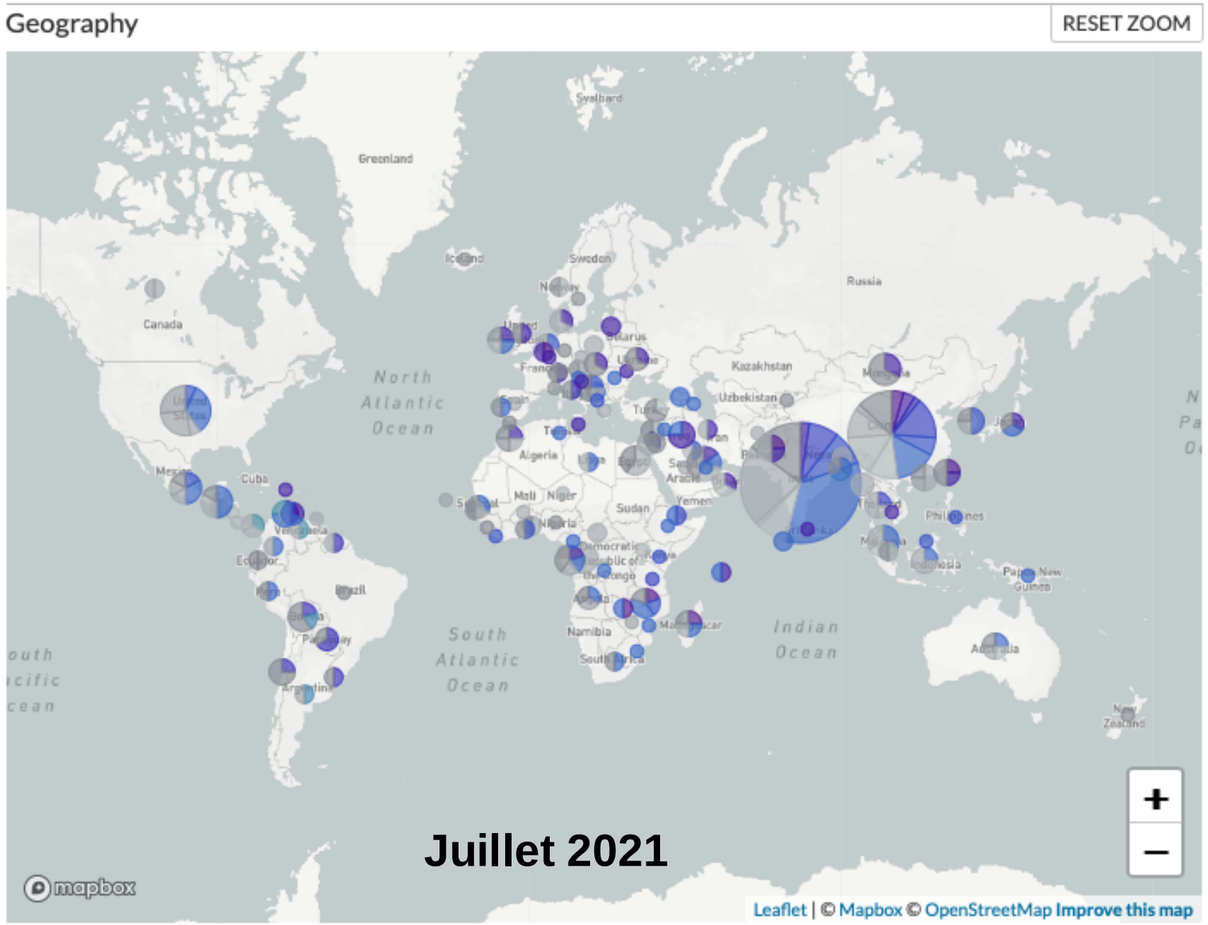
RBD positioning	WA1	D614G	Alpha	Beta	Gamma	Delta	Kappa	Omicron
3 down	0.45	0.05	0.25	0.2	-	0.3	0.55	-
1 up	0.55	0.36	0.75	0.7	1	0.7	0.45	1
2 up	-	0.29	-	0.1	-	-	-	-
3 up		0.20						



Diversité du SARS CoV-2

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



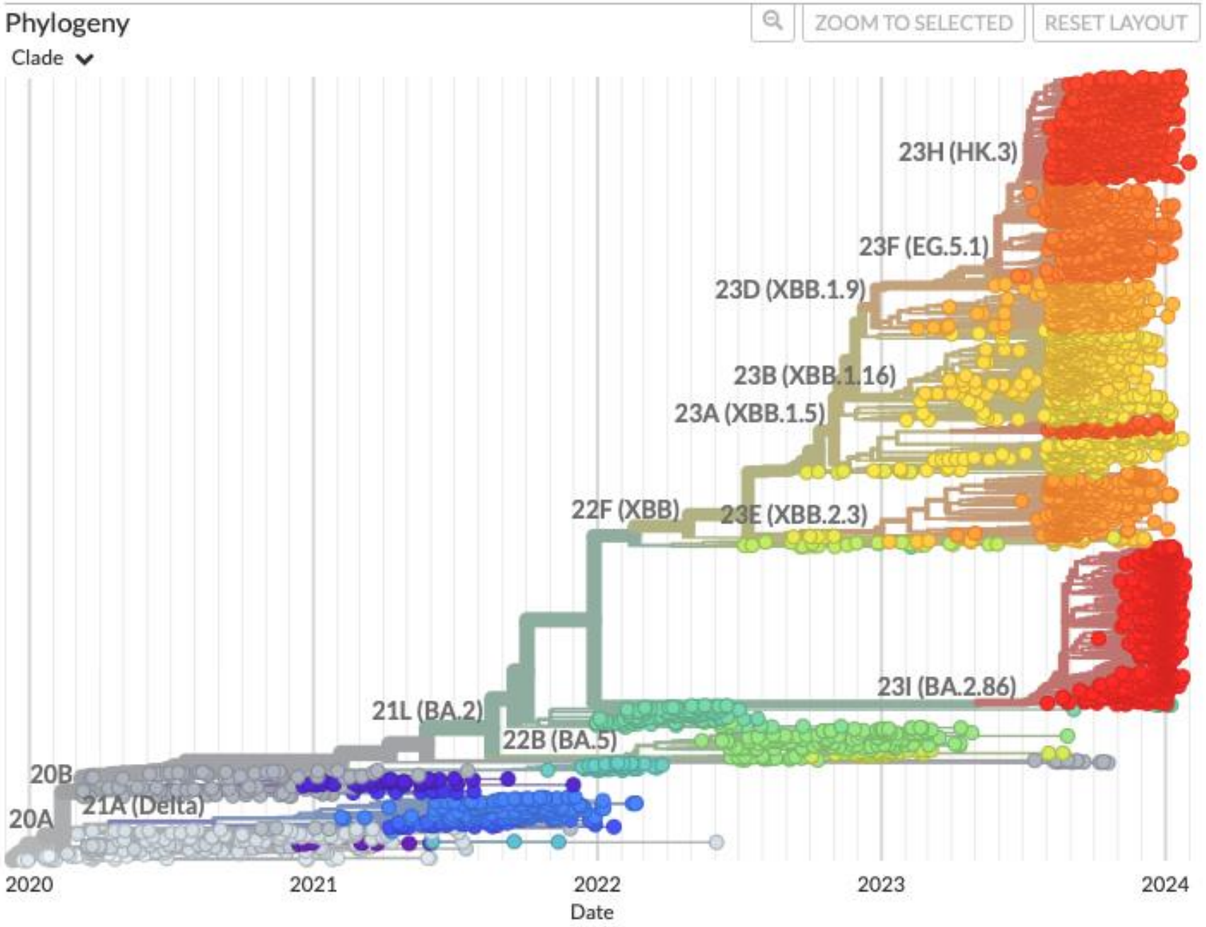


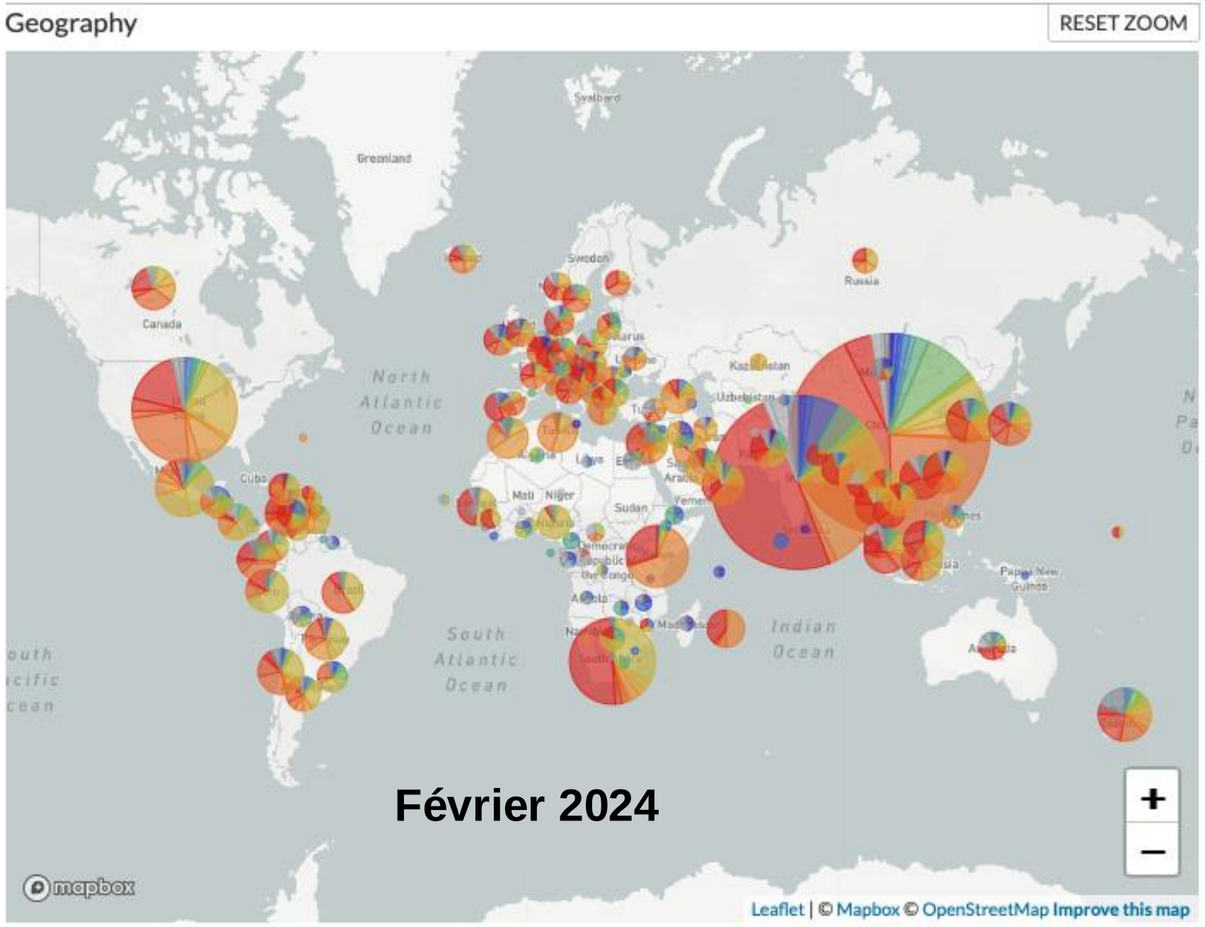
Diversité du SARS CoV-2

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.

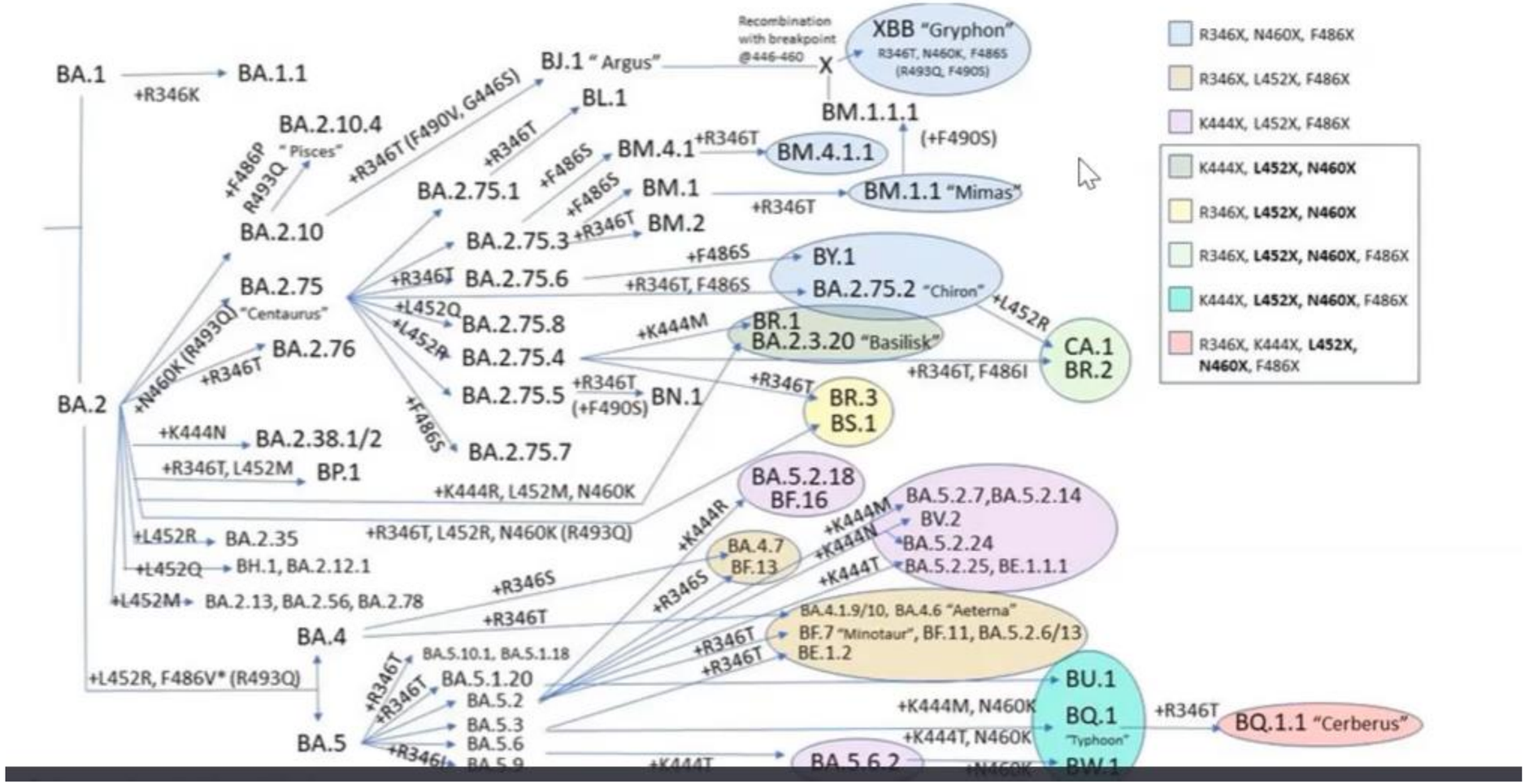
Showing 3915 of 3915 genomes sampled between Dec 2019 and Jan 2024.

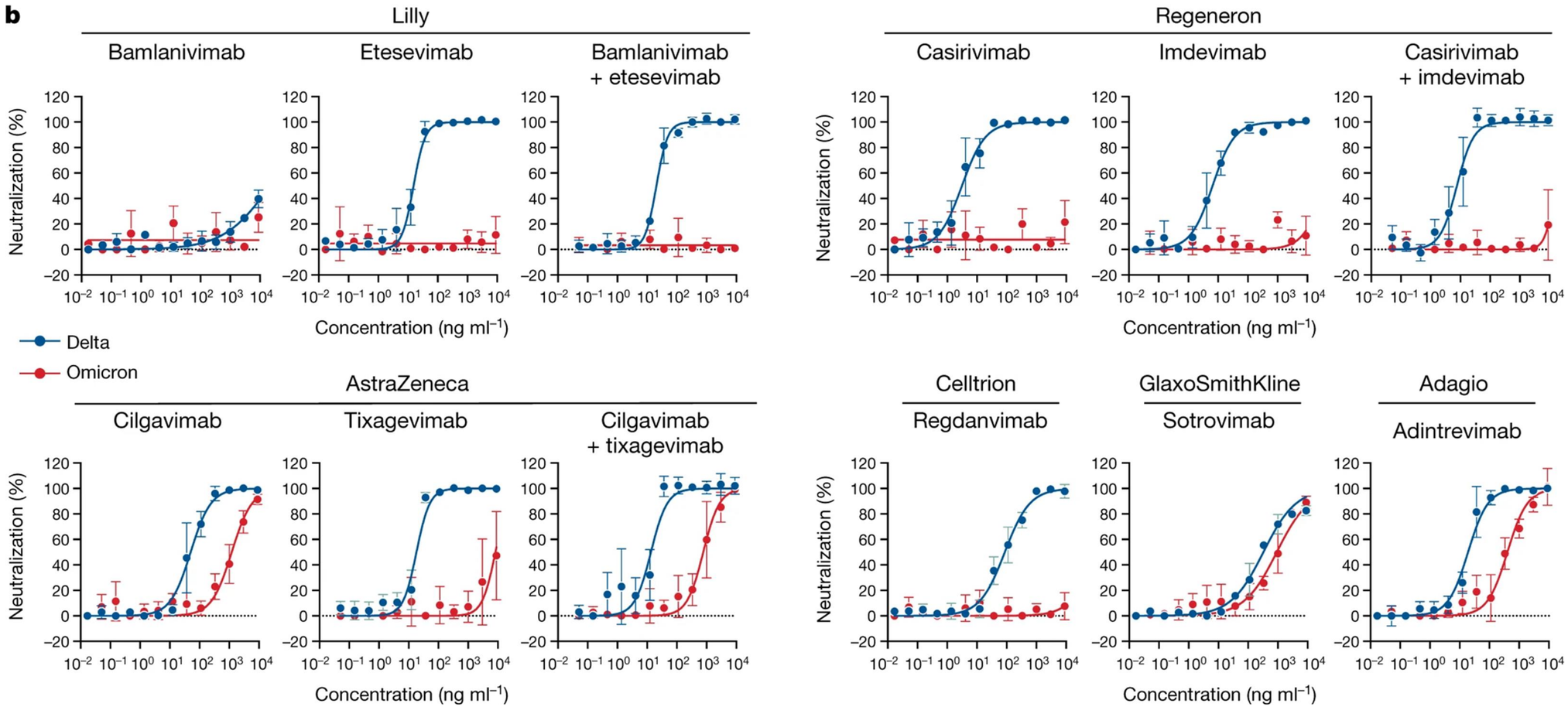




Diversité du SARS coV-2

- Mutations ponctuelles et mécanismes de recombinaison



Diversité du SARS CoV-2: conséquences

- Echappement à l'action neutralisante des AC