

Ebola virus

- Découvert en 1976. 1^{er} cas près de la rivière Ebola au Zaïre.
- Fièvre hémorragique. Très fort taux de décès dans le premier foyer (>80%).
- Caractérisation à Kinshasa 1976: proximité famille des filovirus type Marburg
- Réservoir naturel probable: chauves souris (porteuses saines)
- Transmission à l'homme via les singes (mortel pour les singes aussi)
- Transmission par contact, fluides
- Pas de traitement homologué. 50% mortalité.
- Foyers majeurs (>100 cas): 1976, 1994, 1995, 2000, 2002, 2013-14, 2018, 2020

Marburg virus

- Premier filovirus, découvert en 1967 dans un laboratoire de la ville allemande de Marburg
- Fièvre hémorragique contractée par 31 membres du laboratoire. 7 décès.
- Ils travaillaient sur des singes provenant d'Ouganda dont plusieurs sont morts avec même symptômes
- Autres cas apparaissent plus tard de personnes ayant visité une grotte au Kenya
- Origine identifiée: chauve souris roussette (comme Ebola)

Terminologie des espèces EBOV (date épidémie)

- Zaïre
 - Ex nom de la RDC (1976)
(Ebola est le nom d'une rivière du Zaïre)
- Sudan
 - (1976)
- Reston
 - (Ville de Virginie, USA) Isolé dans des macaques de laboratoire.
Espèce non pathogène pour l'homme (1989)
- Taï Forest
 - Parc national de Taï en Côte d'Ivoire (1995)
 - Aussi appelée "Ivory Coast"
- Bundybugyo
 - Province d'Ouganda (2008)
- Makona
 - Fleuve de Guinée et Sierra Leone (2014)



Fleuve Makona
3

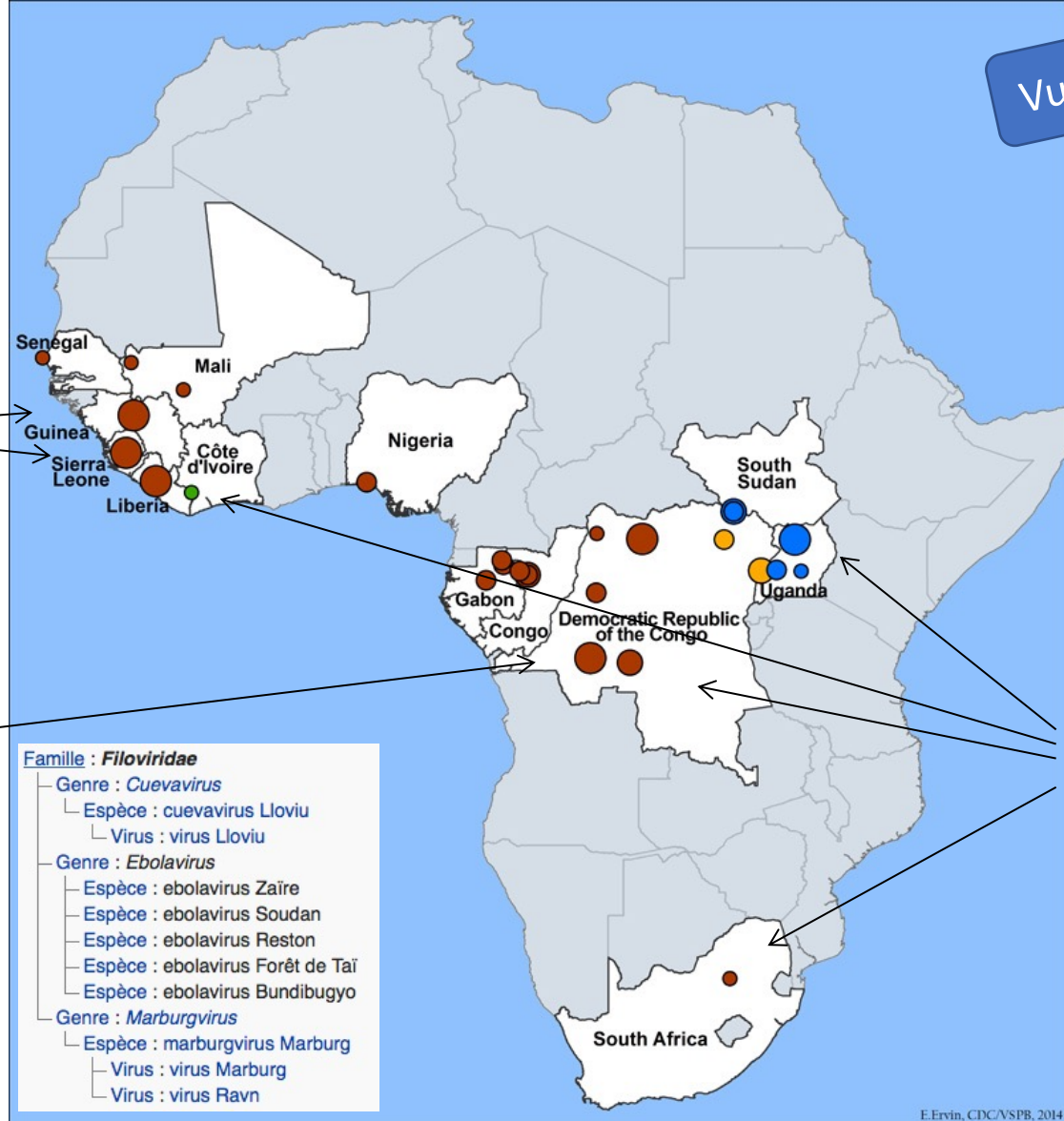
Les épidémies de fièvre Ebola

Vu en cours

Epidémie 2014
(Sierra Leone, Libéria,
Guinée):
28000 cas, 11000 décès

Nouvelle épidémie 2018
(RDC)
1100 cas, 590 morts

Epidémies
1976-2012



EBOLAVIRUS OUTBREAKS BY SPECIES AND SIZE, 1976 - 2014

Species

- Zaire ebolavirus
- Sudan ebolavirus
- Tai Forest ebolavirus
- Bundibugyo ebolavirus

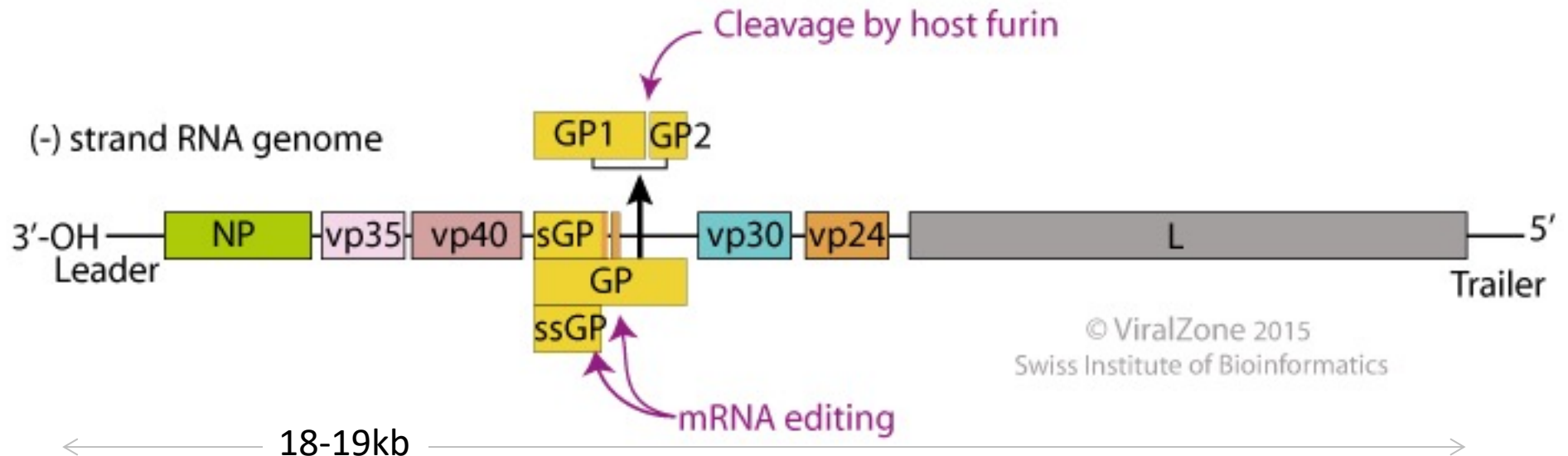
Number of Cases

- 1 - 10
- 11 - 100
- 101 - 300
- Greater than 300 reported cases



0 245 490 980 Miles

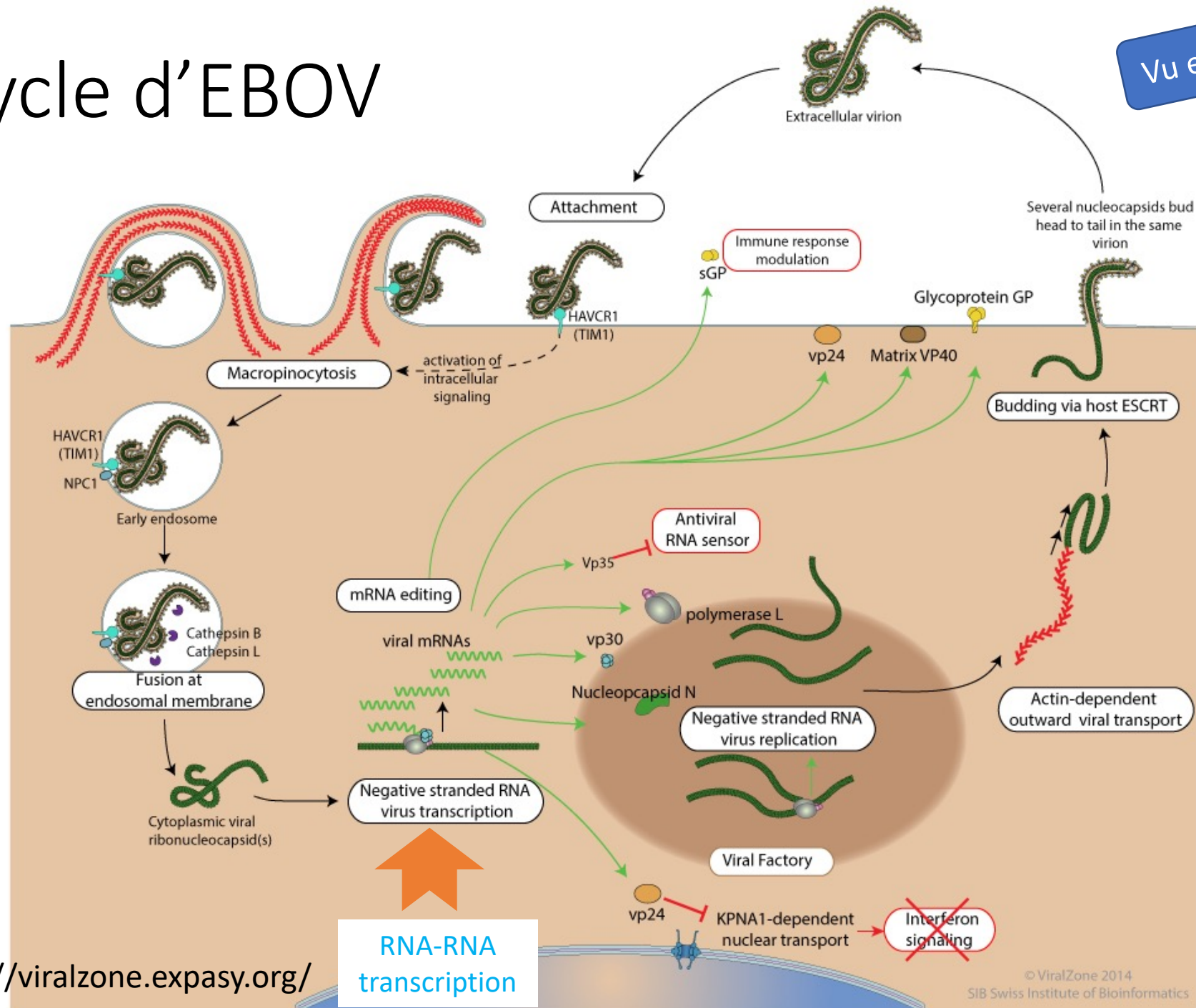
EBOV: un virus à ARN brin (-)



NP	nucléoprotéine
VP35	co-facteur RNA-pol
VP40	protéine de matrice
xGPx	glycoprotéines
VP30	activateur transcription
VP24	protéine de matrice
L	RNApol RNA-dépendante + coiffe et polyA

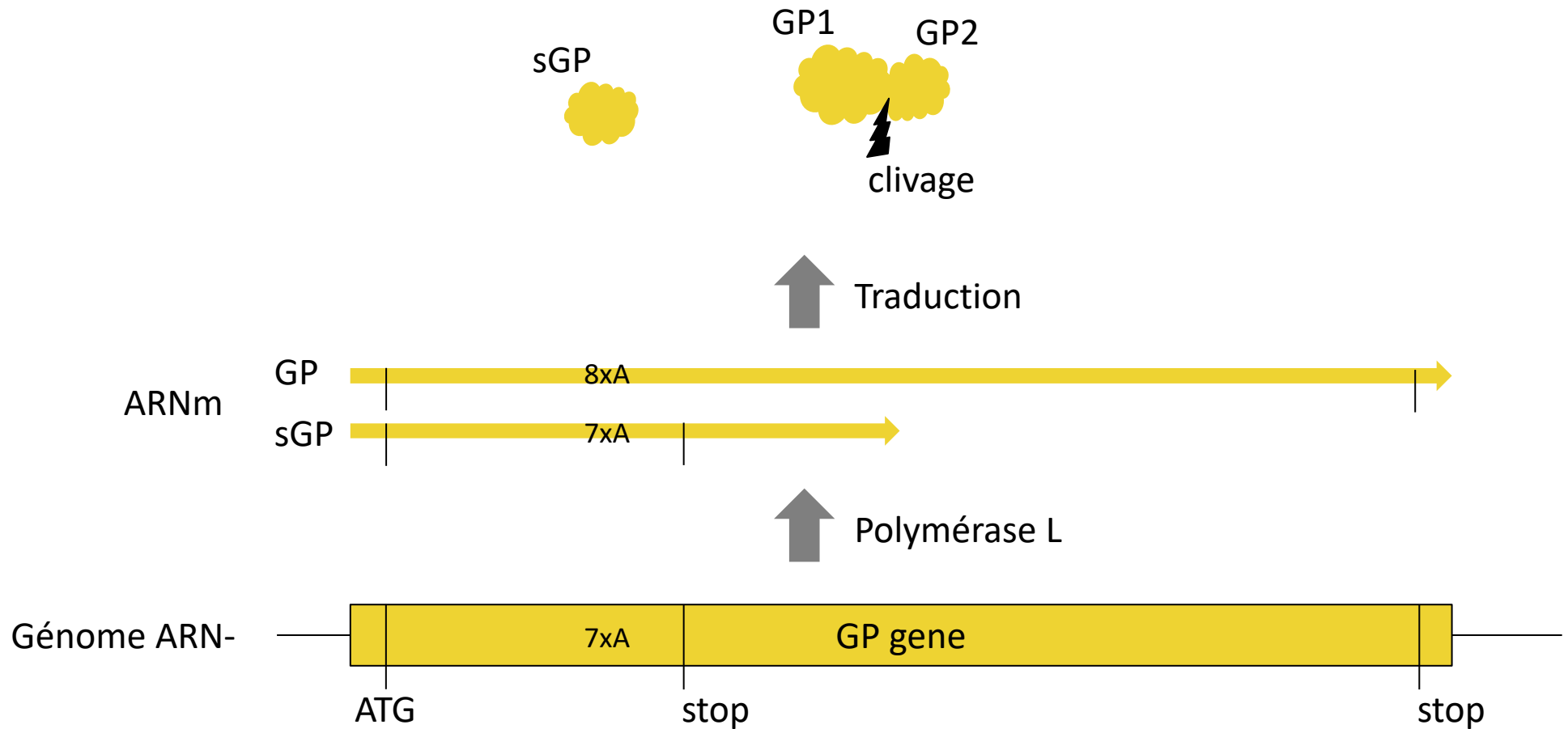
Cycle d'EBOV

Vu en cours



Production de la GP / sGP par glissement de la polymérase L

Vu en cours



Article Suzuki & Gojobori 1997

- Objectifs
 - Etablir la phylogénie de EBOV par rapport à Marburg
 - Estimer le taux de substitutions pour obtenir une "horloge moléculaire" et estimer les temps divergence des différentes espèces
- Méthodes
 - Les génomes complets n'étaient pas tous disponibles. Se sont concentré sur le gène le + séquencé: GP
 - Alignement multiple et arbre: meilleurs outils à l'époque: ClustalW+NJ

Exemple d'alignement multiple

```
lcl|U23069.1_cds_AAC54882.1_1_[g
lcl|U28134.1_cds_AAB37096.1_1_[p
lcl|U23152.1_cds_AAC54885.1_1_[g
lcl|U23416.1_cds_AAC54889.1_1_[g
lcl|U23417.1_cds_AAC54891.1_1_[g
lcl|U28006.1_cds_AAB37093.1_1_[p
lcl|KR781608.1_cds_AKI82623.1_4_
lcl|KY744597.1_cds_ARC95306.1_4_
lcl|MF102255.1_cds_ARV89893.1_4_
lcl|U28077.1_cds_AAB37095.1_1_[p
lcl|U23187.1_cds_AAC54887.1_1_[g
lcl|U31033.1_cds_AAA96744.1_1_[p
```

```
GGGCCACCAGGAAGTATTCGGAC-CTGGTTCAAAGGATTCCCCTGGGATGGTTTCATTG
GGGCCACCAGGAAGTATTCGGAC-CTGGTTCAAAGGATTCCCCTGGGATGGTTTCATTG
CACCCGCCAACAACTCCGAG----CTGGTTCAAACGGATTCCCCTCCAGTGGTTTCAGTG
CACCCACCAACAACCTCCGAG----CTGGTTCAAACGGATTCCCCTCCAGTGGTTTCAGTG
CACCCACCAACAACCTCCGAG----CTGGTTCAAACGGATTCCCCTCCAGTGGTTTCAGTG
ACGCAGGCGAAGACCACAAAGAA-TTGGTTTCAGAGGATTCCACTCCAGTGGTTTCAGATG
CAACAAATGAAGACCACAAAATC-ATGGCTTCAGAAAATTCCTCTGCAATGGTTCAAGTG
CAACAAATGAAGACCACAAAATC-ATGGCTTCAGAAAATTCCTCTGCAATGGTTCAAGTG
CAACAAATGAAGACCACAAAATC-ATGGCTTCAGAAAATTCCTCTGCAATGGTTCAAGTG
CAACAAATGAAGACCACAAAATC-ATGGCTTCAGAAAATTCCTCTGCAATGGTTCAAGTG
CAACAACTGAAGACCACAAAATC-ATGGCTTCAGAAAATTCCTCTGCAATGGTTCAAGTG
CAACAACTGAAGACCACAAAATCAATGGCTTCAGAAAATTCCTCTGCAATGGTTCAAGTG
```

* * * * * * * * * * * *

↑ ↑ ↑
Positions variables

↑ ↑ ↑ ↑ ↑
Positions conservées

Permet d'estimer les distances entre séquences et de réaliser un arbre phylogénétique
(Voir prochain cours d'Anne Lopes)

Arbre réalisé par la méthode NJ

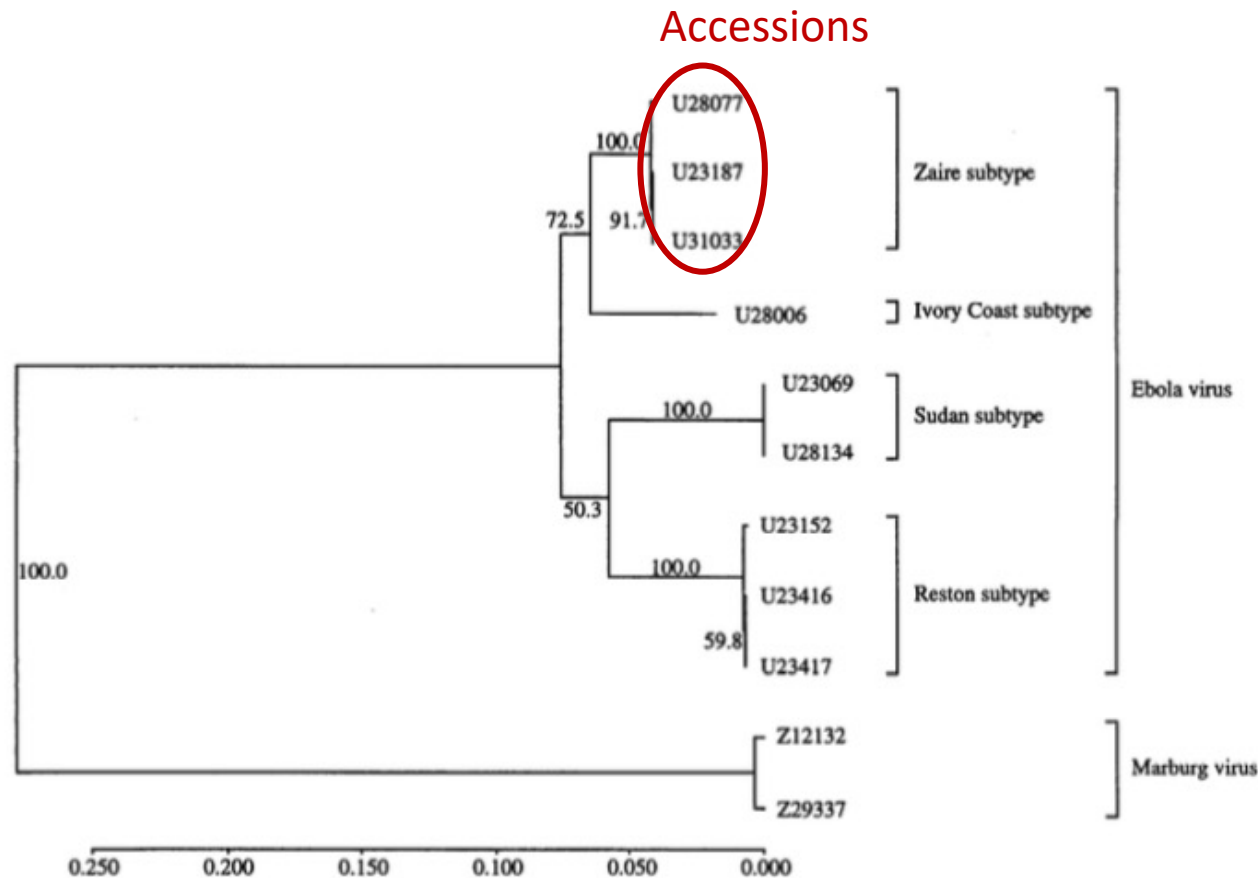
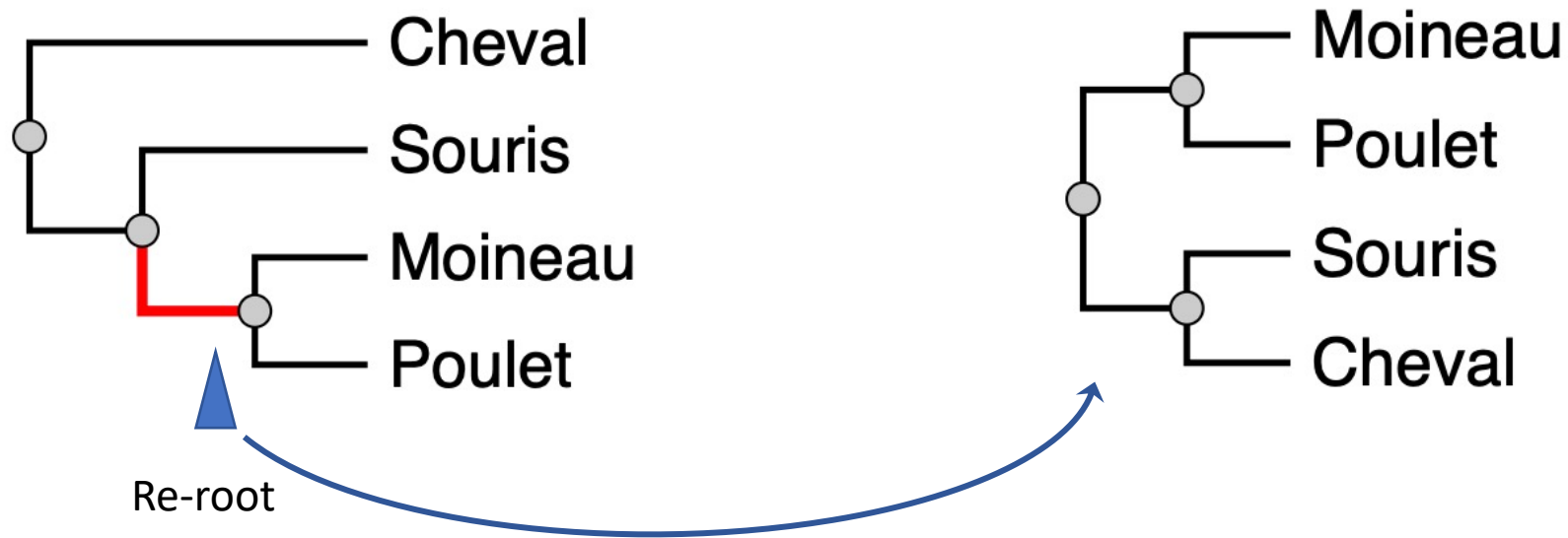
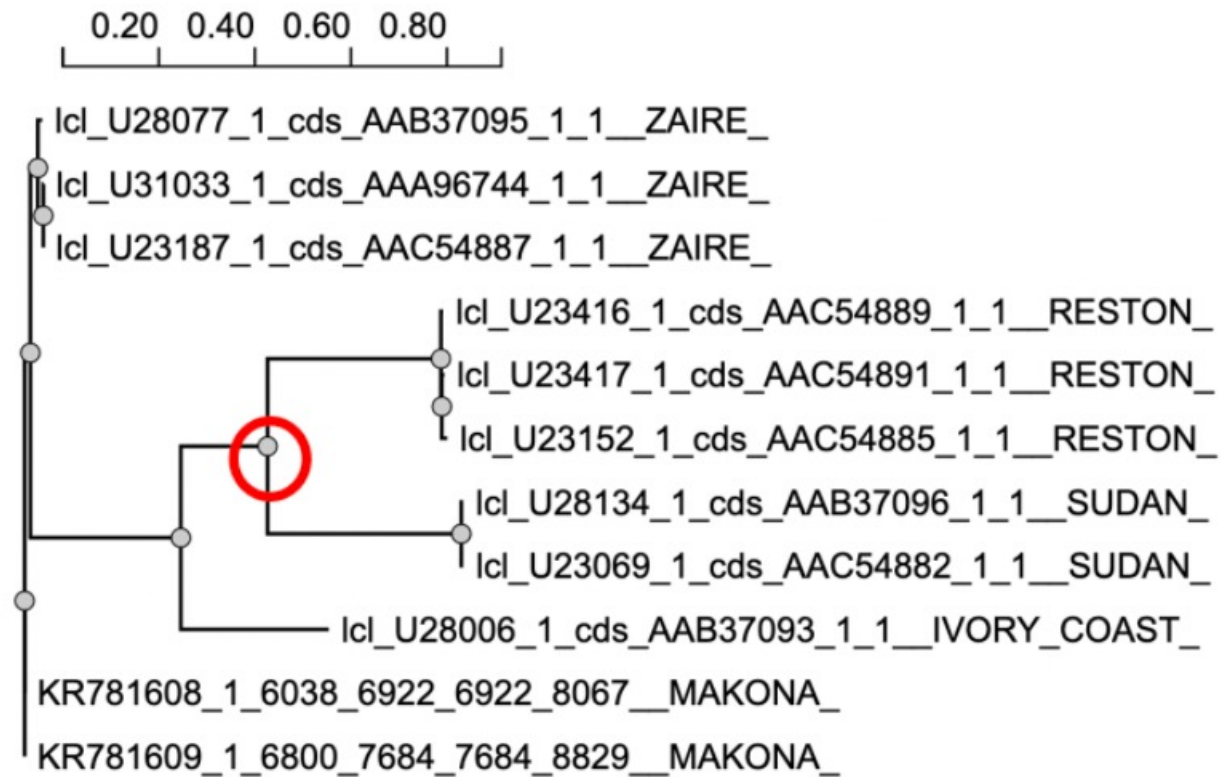


FIG. 1.—Phylogenetic tree constructed for the GP gene of Ebola and Marburg viruses by the neighbor-joining method (Saitou and Nei 1987), with distances for nonsynonymous sites estimated by the method of Nei and Gojobori (1986). The bootstrap probability for each node is also indicated (Felsenstein 1985). When we estimated the substitution rate of Ebola virus, we excluded the sequences of Marburg virus and constructed another phylogenetic tree (data not shown), in which the topology among Ebola virus strains was identical with that of the former one.

Arbres phylogénétiques: même topologie, enracinement différent





Estimation des dates de divergence

- ont mesuré le nombre de mutations / site / an sur les prélèvement récents (-3 ans, -19 ans),
- puis ont appliqué une simple règle de trois pour estimer les dates des divergences anciennes

Mutations non-synonymes: en mut/site/an
Taux moyen: 3.6×10^{-5}

(il est plus courant d'utiliser les mutations synonymes (neutres) mais ici les auteurs observaient une saturation des mutations syn en raison de la trop grande distance évolutive)

Arbre phylogénétique réalisé à partir d'un alignement de séquences de gènes GP de Ebola & Marburg V.

Suzuki & Gojobori 1997

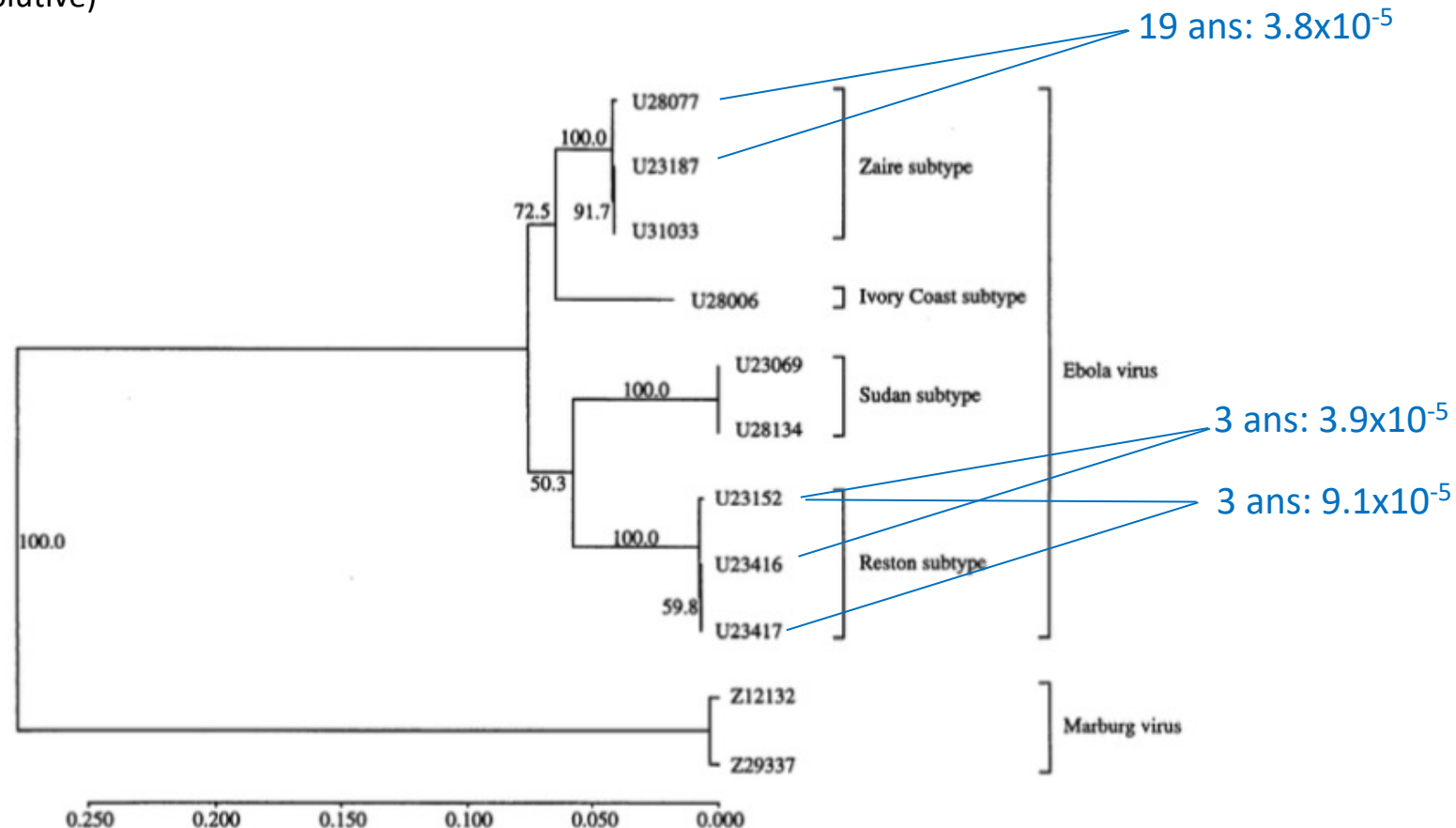


FIG. 1.—Phylogenetic tree constructed for the GP gene of Ebola and Marburg viruses by the neighbor-joining method (Saitou and Nei 1987), with distances for nonsynonymous sites estimated by the method of Nei and Gojobori (1986). The bootstrap probability for each node is also indicated (Felsenstein 1985). When we estimated the substitution rate of Ebola virus, we excluded the sequences of Marburg virus and constructed another phylogenetic tree (data not shown), in which the topology among Ebola virus strains was identical with that of the former one.

Dates inférées par Suzuki et Gojobori

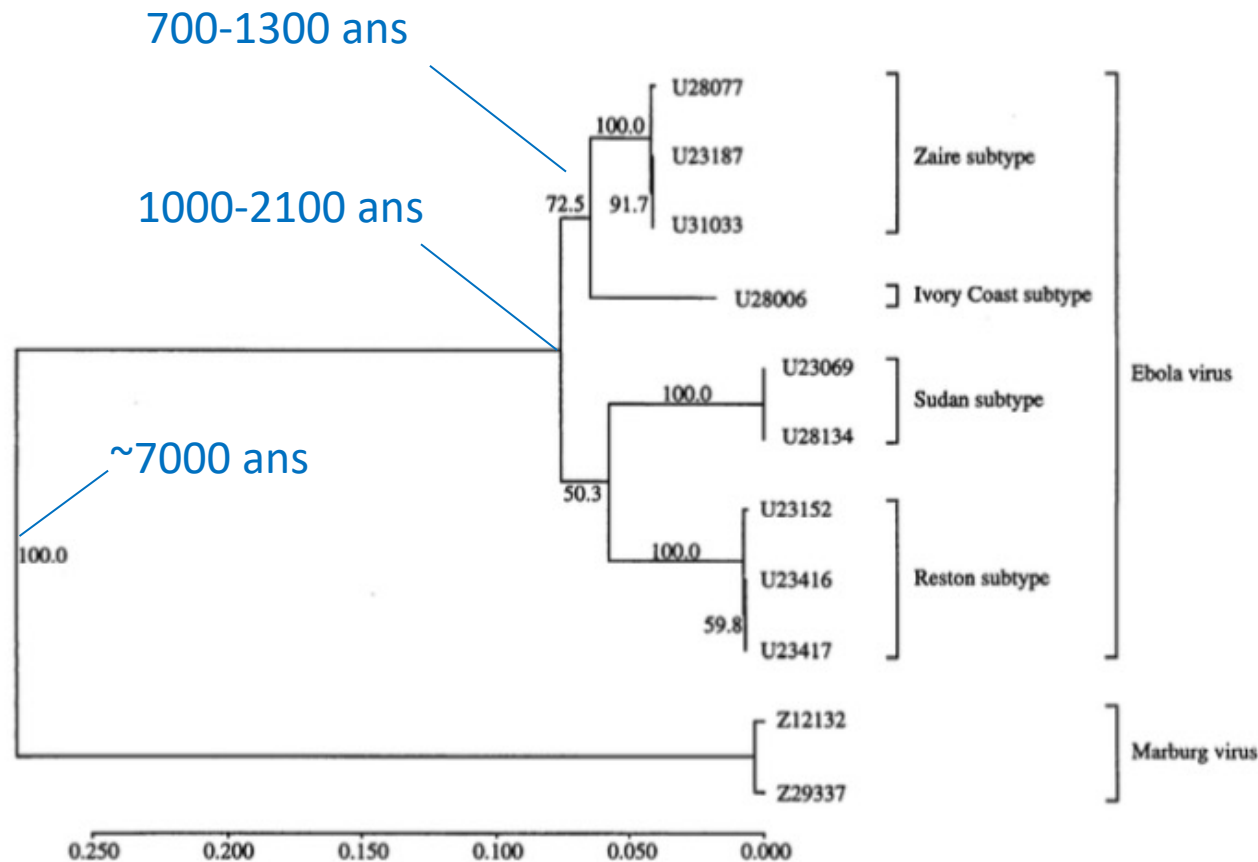


FIG. 1.—Phylogenetic tree constructed for the GP gene of Ebola and Marburg viruses by the neighbor-joining method (Saitou and Nei 1987), with distances for nonsynonymous sites estimated by the method of Nei and Gojobori (1986). The bootstrap probability for each node is also indicated (Felsenstein 1985). When we estimated the substitution rate of Ebola virus, we excluded the sequences of Marburg virus and constructed another phylogenetic tree (data not shown), in which the topology among Ebola virus strains was identical with that of the former one.