

Partie 3: Les virus

Historique

I. Tableau I. Chronologie de la découverte des virus. (d'après Chastel C. La naissance de la Virologie. Virologie 1997, 1:103-110)

Grandes étapes (1)	Avancées techniques et ou conceptuelles
1) 19 ^e siècle : définition sur des caractères négatifs	<ul style="list-style-type: none"> - invisibles en microscopie - non cultivables (≠ bactéries) - non arrêtés par les filtres (≠ bactéries)
2) 1898 : notion de virus filtrants	<ul style="list-style-type: none"> - "principe filtrant" : sève de tabac malade - découverte du virus de la mosaïque du tabac (VMT/TMV) - premiers virus : <ul style="list-style-type: none"> animal : virus de la fièvre aphteuse humain : virus de la fièvre jaune bactérien : bactériophage
3) Années 1930 : de l'invisible au moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> - apport de la biochimie : VMT⁽²⁾ "cristal protéique infectieux", puis VMT riboprotéine (ARN) - apport de la cristallographie : VMT en bâtonnet - apport de la microscopie électronique (années 40) : le virus se voit ! - le phage du colibacille contient de l'ADN
4) Années 1950 : les cultures cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> - culture des virus - premiers vaccins - coloration négative en microscopie électronique : capsides à symétrie hélicoïdale ou cubique
5) Définition de Lwoff en 1957	<ul style="list-style-type: none"> - compréhension de l'interaction entre virus et cellules

(1) Les grandes étapes de la découverte des virus sont dues aux apports de la technologie : biochimie, cristallographie, microscopie électronique, culture cellulaire, et aux dons d'observation de ceux qui les ont employés. (2) Le VMT fut d'abord considéré comme un "cristal protéique infectieux" dans les années 1930. Cette notion de "protéine infectieuse" est à nouveau d'actualité avec les prions.

Introduction

Un virus (la particule virale) a les 5 caractères suivants
(définition de Lwoff (1957)) :

- est de petite taille (inférieure à 300 nm) ce qui lui permet de traverser les filtres,
- contient un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN)
- est un parasite intracellulaire obligatoire car ne possédant pas les enzymes utiles pour des activités métaboliques, il doit détourner à son profit celles d'une cellule hôte
- possède un mode de multiplication particulier (ni mitose, ni scissiparité)
- possède une structure bien définie avec toujours une symétrie

Les virus, parasites intracellulaires obligatoires
parasitent spécifiquement soit des cellules procaryotes, soit des cellules eucaryotes définies.

Existent :

- des virus des animaux (avec des virus des vertébrés et des virus des invertébrés)
- des virus des végétaux
- des virus des champignons
- des virus des protozoaires
- des virus des bactéries appelées **phages ou bactériophages.**

Notion de virus et de virion

« Virus » : agent à tous ses stades

« Virion » : particule virale libre, extracellulaire (n'ayant pas parasité une cellule hôte), visible au microscope électronique.

1. Structure des virus et classification

- Tous les virions, qu'ils soient entourés d'une enveloppe ou non, sont construits autour d'une **nucléocapside** centrale.
- La nucléocapside est composée d'un acide nucléique, soit de l'ADN soit de l'ARN, maintenu dans une coque protéique appelée **capside**.
- La capside protège le matériel génétique viral et favorise ainsi son transfert éventuel d'une cellule hôte à une autre.

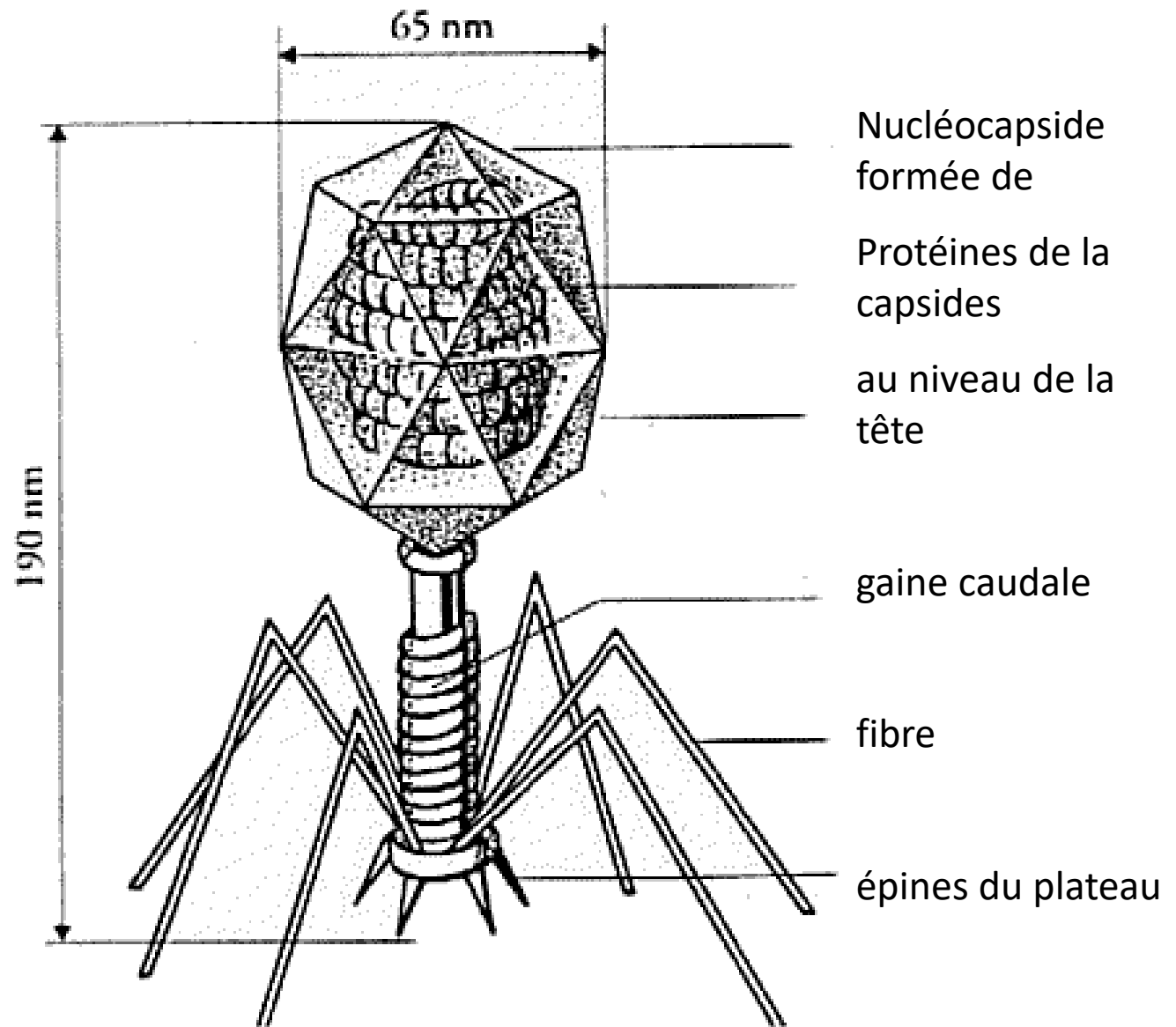
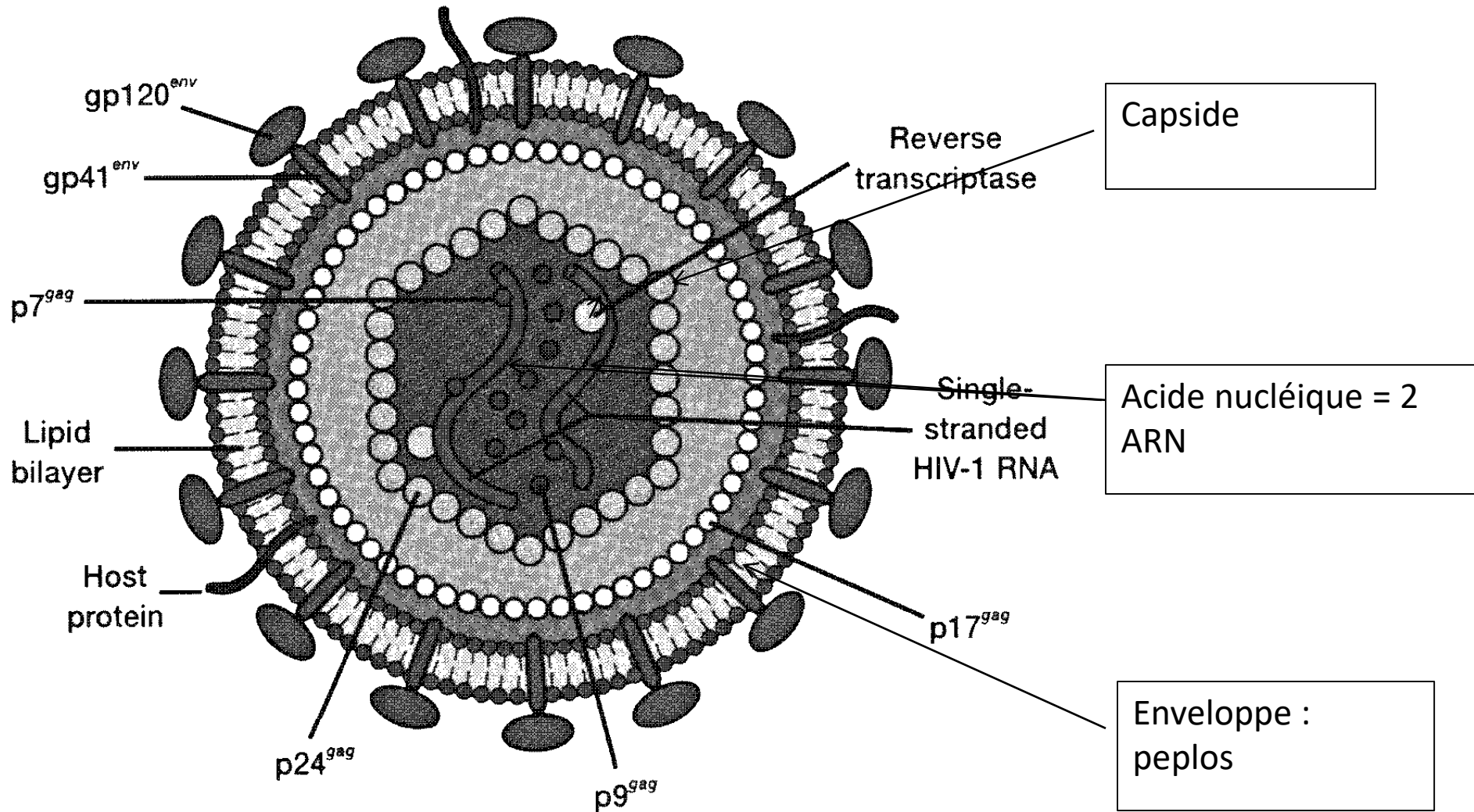


Schéma HIV



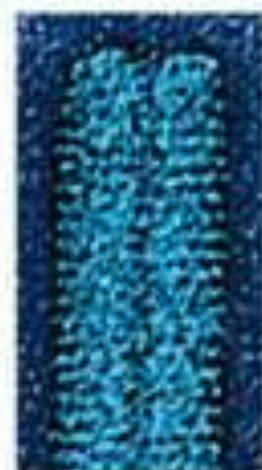
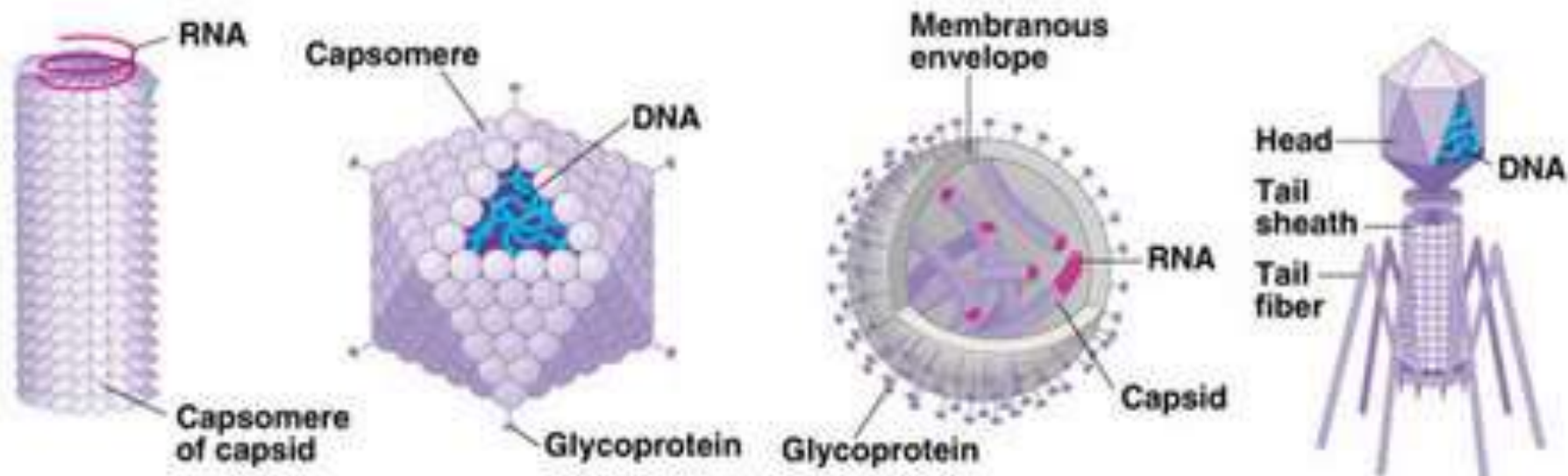
Capside

Coque rigide

- exclusivement protéique
- renfermant et protégeant l'acide nucléique
- pouvant contenir, outre l'acide nucléique, quelques protéines dont quelques enzymes.

Symétrie des capsides

- Certaines capsides sont de forme **icosahédrique**. Un icosahèdre est un polyèdre régulier avec 20 faces triangulaires équilatérales et 12 sommets.
- Certaines capsides sont **hélicoïdales** en forme de cylindre protéique creux; elles peuvent être rigides ou flexibles.
- Les **virus complexes** sont ceux dont la symétrie de capside n'est pas totalement icosahédrique ou hélicoïdale.
- Certains virus possèdent une enveloppe lipidique (une couche extérieure membranaire entourant la nucléocapside). Les virus **enveloppés** sont plutôt sphériques ou de forme variable même si leur nucléocapside est icosahédrale ou hélicoïdale.



10 nm

(a) Tobacco mosaic virus



50 nm

(b) Adenoviruses



50 nm

(c) Influenza viruses



50 nm

(d) Bacteriophage T4

Nucléocapside

Nucléocapside =

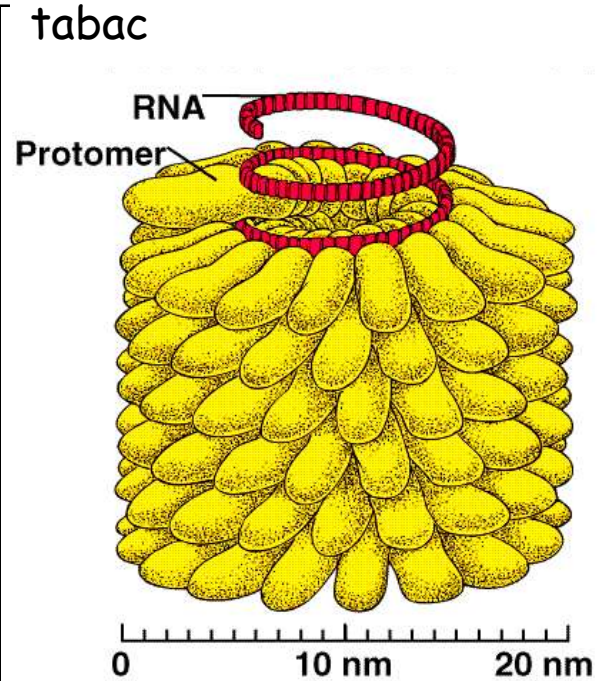
- capside

+

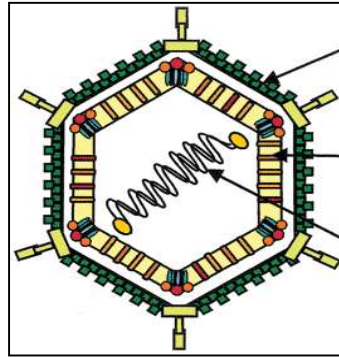
- acide nucléique viral

Morphologie des capsides

Virus de la mosaïque du tabac

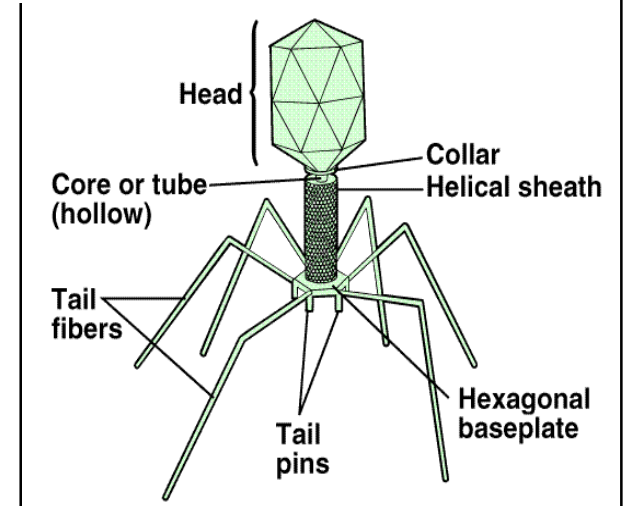


Hélicoïdale



Icosahédre

Structure du coliphage T4



Complexe

Enveloppe

Structure lipoprotéique enfermant chez certains virus la nucléocapside.

Remarque :

- si nucléocapside constitue à elle seule la particule virale = nucléocapside nue (donnant un **virus nu**)

- si nucléocapside protégée par une enveloppe lipoprotéique = nucléocapside enveloppé (constituant un **virus enveloppé**).

Classification des virus

➤ La classification virale : une œuvre inachevée □
Plus de 5000 virus

- ✱ 30000 souches et sous-types □
- ✱ 5 ordres □
- ✱ 84 familles □
- ✱ 12 sous-familles □
- ✱ 324 genres
- ✱ Plus de 2000 espèces

Critères de classification

- Quatre critères principaux (Classification de Lwoff, Horne et Tournier)
 - nature de l'acide nucléique (ADN ou ARN)
 - symétrie de la nucléocapside (hélicoïdale ou cubique)
 - présence d'une enveloppe (virus enveloppé ou nu)
 - nombre de capsomères (si virus à symétrie icosaédrique) ou diamètre de la nucléocapside si virus à symétrie hélicoïdale

Règles de taxonomie

- Selon International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)
- Règles :
 - l'acide nucléique :
 - type ;
 - nombre de chaînes ;
 - caractéristiques génomiques :
 - segmentation ;
 - polarité du RNA ;
 - stratégies de réplication et de transcription.

Règles de nomenclature

- Virus classés en famille / sous famille / genre / espèce
- Nom des familles : nom commençant par une majuscule et se terminant par le suffixe « **viridae** »
- Nom des sous familles : nom commençant par une majuscule et se terminant par le suffixe « **virinae** »
- Nom des genres : nom commençant par une majuscule et se terminant par le suffixe « **virus** » (ex : *Enterovirus*, *Poliovirus*....)

2. Les acides nucléiques des virus.

2.1. Génomes à ADN.

Génome à ADN (herpes virus , virus de la varicelle, virus de l'hépatite B)

- Généralement ADN bicaténaire
 - Linéaire (herpes virus) (parfois circulaire (virus de l'hépatite B))
- Parfois ADN monocaténaire
 - Soit circulaire
 - Soit linéaire

Un seul type d'acide nucléique

Virus à ADN

- Exemples : Phage lambda, virus de l'hépatite B (5 kilobases, le plus petit connu), herpès virus (100 kilobases), etc.
- Taille : 1,5 à 50 10^3 kb
- La molécule peut être
 - ⇒ un **double brin** (Phages lambda; varicelle, zona, mononucléose, variole)
 - ⇒ un simple brin (Parvovirus des érythèmes infectieux) directement codant (simple brin positif),
 - ⇒ un simple brin complémentaire du brin codant (simple brin négatif)

2.2. Génome à ARN (virus grippal, HIV, virus de la rougeole.....)

- Généralement ARN monocaténaire et linéaire :

- Soit de polarité positive (+)
- Soit de polarité négative (-)
- Soit correspondant à l'ARN d'un rétrovirus.

ARN de polarité + =
ARN correspondant à
un ARN messager,
donc pouvant être
traduit directement en
protéines

ARN de polarité - = ARN
ne pouvant pas se
comporter comme un ARN
messager, c'est le brin
complémentaire obtenu par
réplication qui sera l'ARN
messager pouvant être
traduit en protéines

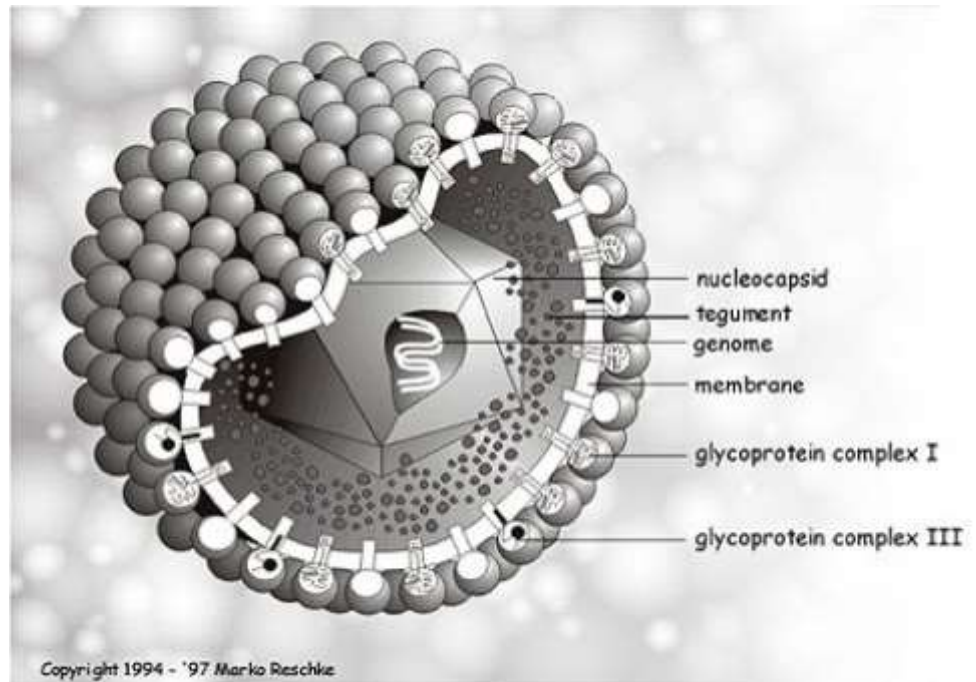
ARN d'un rétrovirus = ARN
à partir duquel la
transcriptase réverse virale
fabriquera 2 brins d'ADN
qui pourront s'intégrer dans
l'une des molécules d'ADN
de la cellule hôte.

Génome à ADN (herpes virus , virus de la varicelle, virus de l'hépatite B, certains phages)

Herpes virus en microscopie électronique

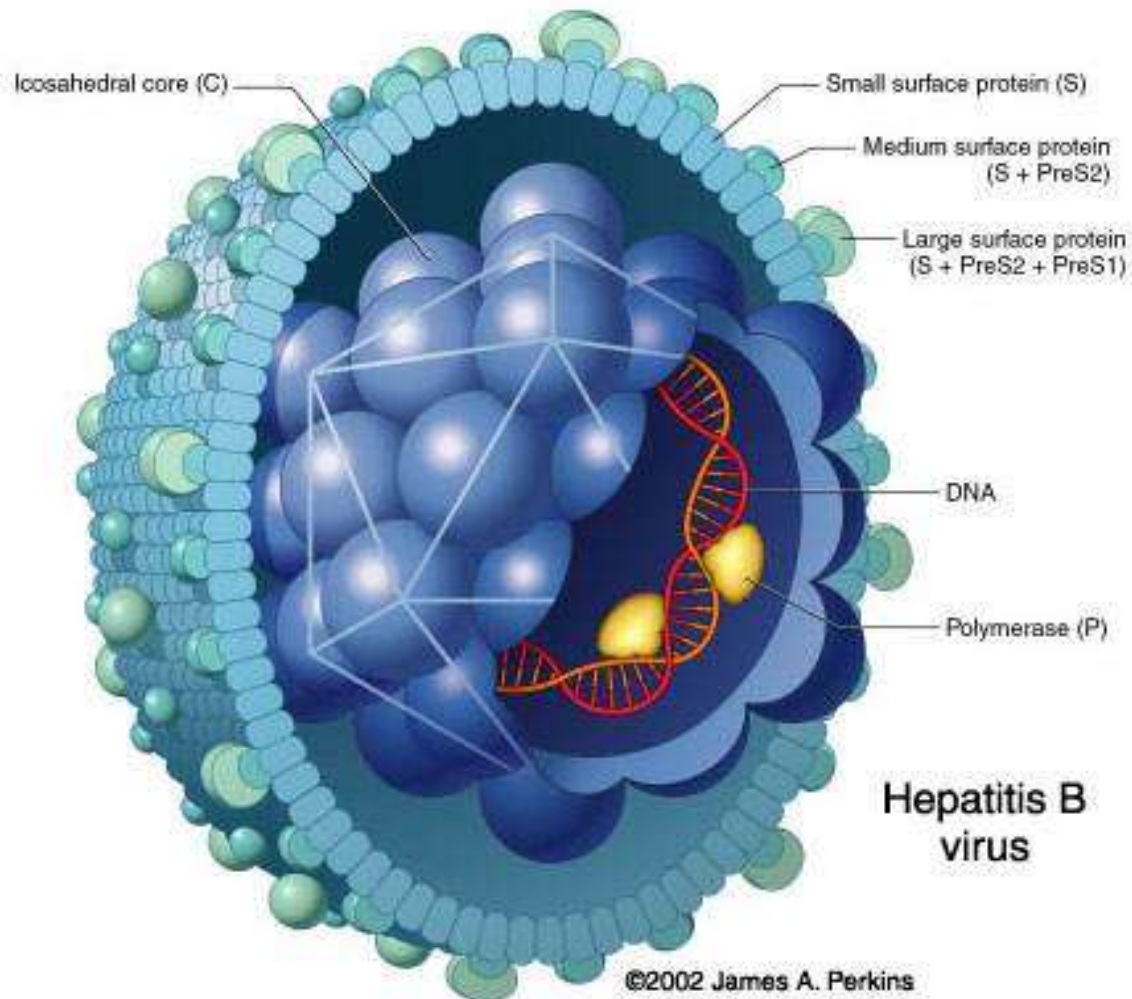


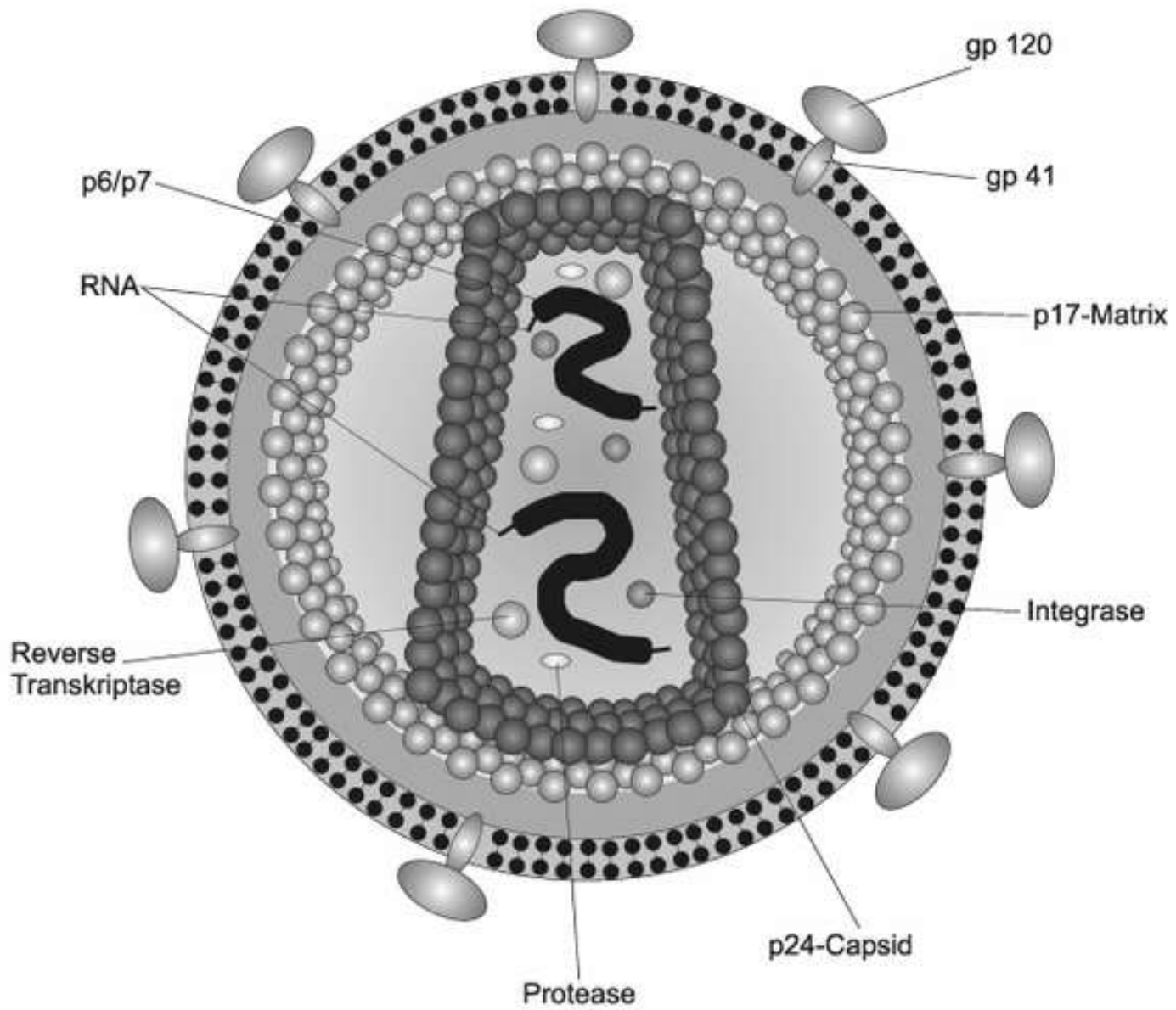
Schéma d'un *Herpes virus*



Génome à ADN (hépatite B)

Schéma de l'HBV : virus de l'hépatite B



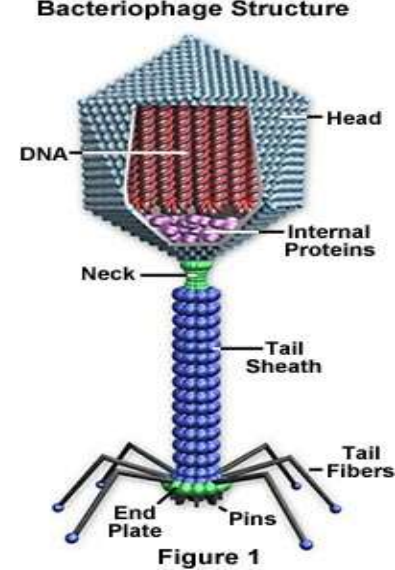


2.3. Cas des bactériophages.

- Le support génomique des bactériophages peut être un **ADN** ou un **ARN**.
- Pour plus de 95 % des phages connus, ce matériel est une molécule d'**ADN double-brin** d'une taille de 5 à 650 kpb et leur taille varie de 24 à 200 nm.

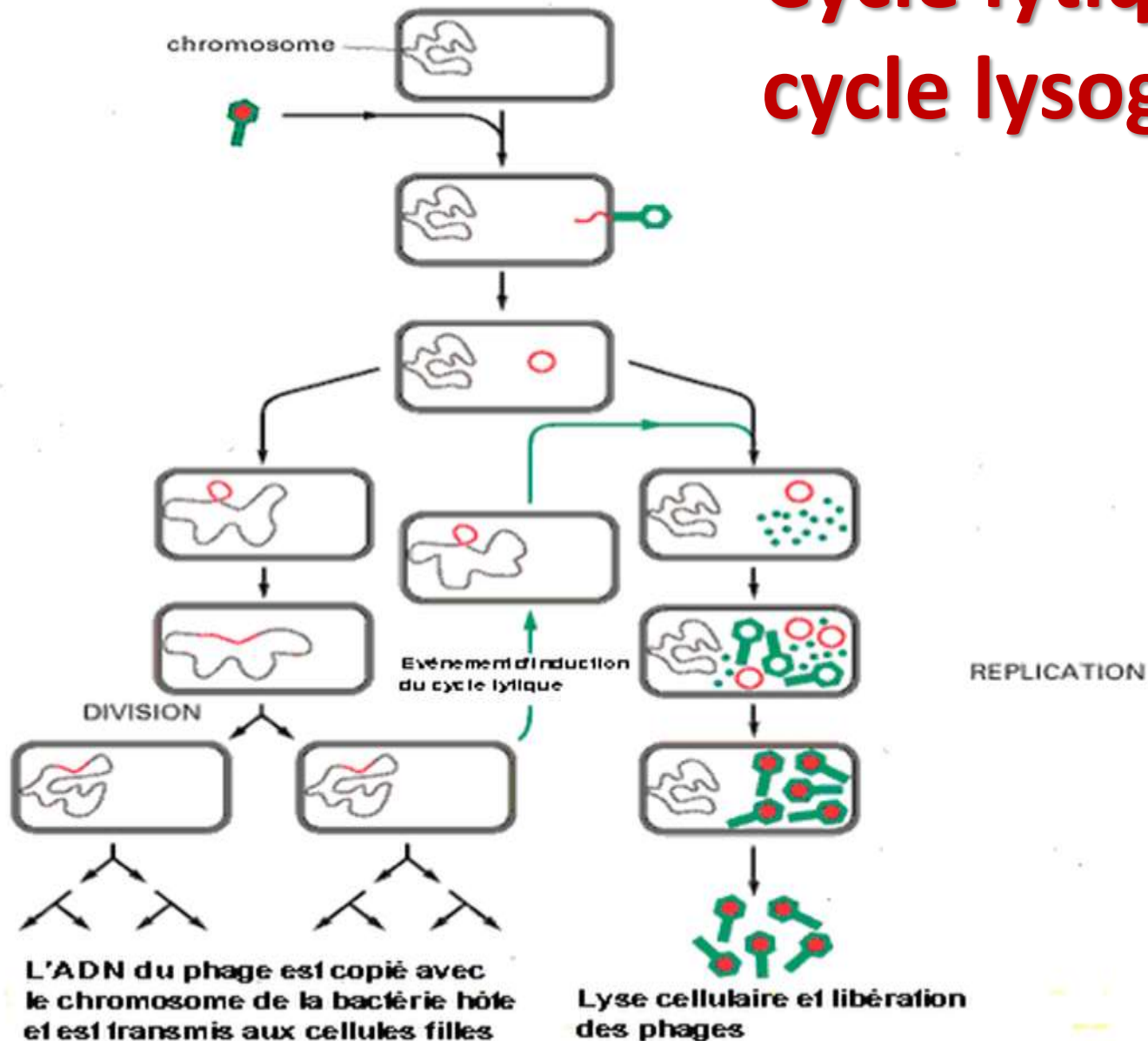
✓ **Phages à ADN:** Tous les phages de la série T possèdent un ADN linéaire bicaténaire (exp: T2, T4, T6, T7...) ainsi les phages tempérés (exp: phage λ , phage P1, P22, P5 et phage Mu). Les phages de petite taille à ADN (exp: X174, S13, fd, M13). Ces deux derniers phages sont très utilisés en bio-mol. car l'ADN est simple brin.

✓ **Phages à ARN:** Ils appartiennent à la famille des Leviridae comme le phage Q β , Ms2.

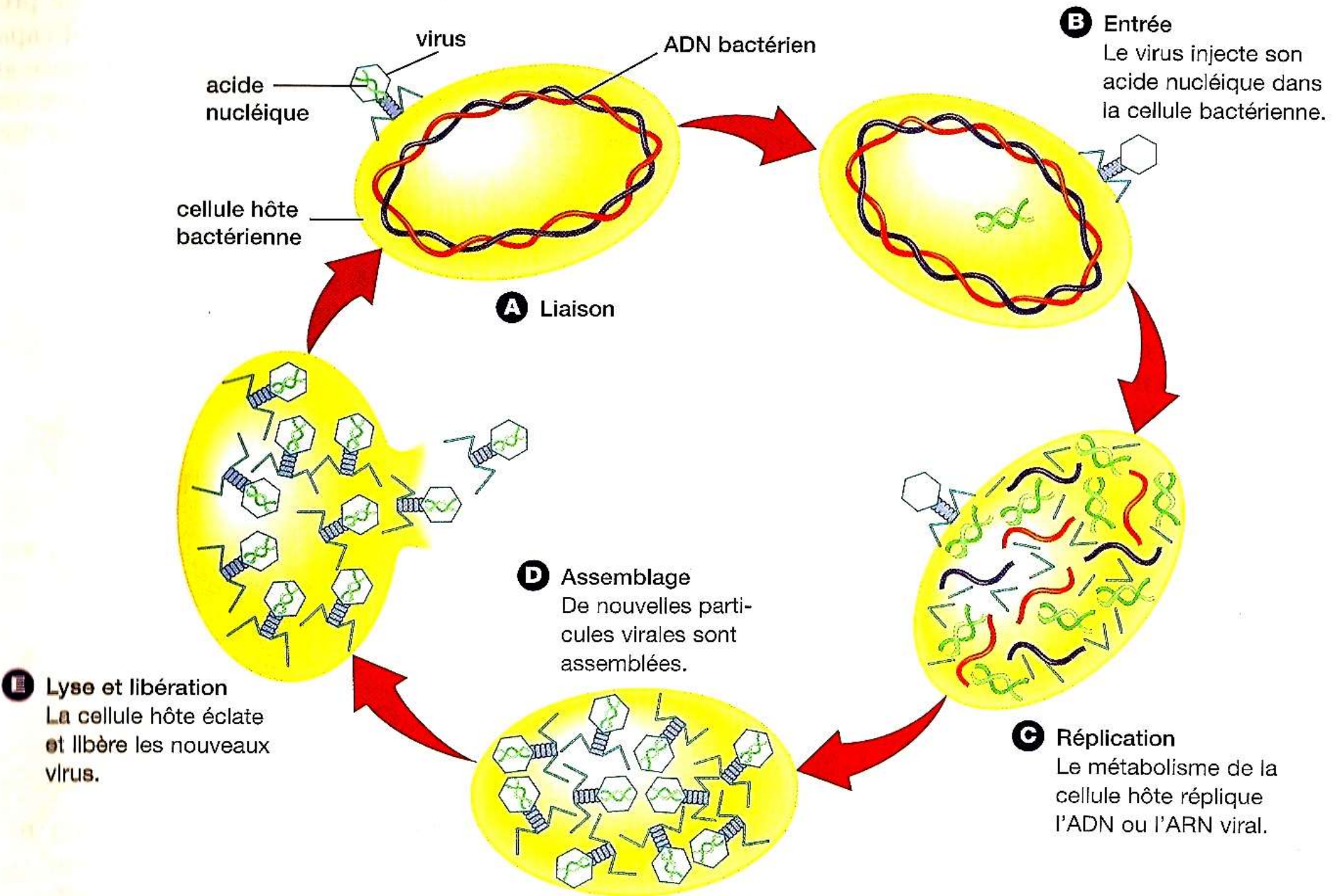


3. Cycle viral

Cycle lytique et cycle lysogénique



3. 1. Le cycle lytique



3. 2. Le cycle lysogénique

- **Lysogénie** = situation où la bactérie héberge un prophage (acide nucléique du phage intégré dans l'ADN bactérien qui se réplique en même temps que lui et dont certains gènes sont traduits), ce prophage ne prend pas le contrôle de la cellule hôte et ne la détruit pas.

Les étapes de la lysogénie

1^{er} temps : fixation, adsorption, pénétration

Etapes identiques à celles d'une infection lytique

Conséquence : l'acide nucléique se retrouve à l'intérieur de la bactérie.

2^{ème} temps : intégration de l'ADN

- **Circularisation** de l'ADN viral
- Intégration de l'ADN viral en un site spécifique de l'ADN bactérien :
 - * **coupeure de l'ADN bactérien** en un point précis par une enzyme de restriction en laissant des **bouts collants** spécifiques
 - * **intégration de l'ADN viral** grâce aux bouts collants.

Virus dont l'ADN est intégré = **prophage**

Bactérie hébergeant le prophage = **bactérie lysogène**

Bactérie est lysogénisée.

3^{ème} temps : conversion lysogénique de la bactérie

- **Transcription et traduction de quelques gènes viraux, donc synthèse de protéines virales libérées dans le cytoplasme bactérien**

Conséquences :

- les protéines virales synthétisées confèrent à la bactérie de nouvelles propriétés
- modifications antigéniques de la bactérie
- acquisition d'une immunité vis-à-vis d'autres phages

4. Réplication du matériel génétique viral

- La multiplication des virus s'effectue par duplication du matériel génétique ; cette étape est couramment appelée réplication.
- Par ailleurs, les informations contenues dans le génome viral sont traduites - directement ou après une étape de transcription- en protéines. Celles-ci peuvent être des protéines non structurales (enzymes spécifiques, protéines régulatrices ou facteurs interférant avec le métabolisme cellulaire) ; elles sont aussi des protéines structurales utilisées pour la construction de nouvelles particules virales. Dans la cellule, les virus détournent la machinerie de synthèse d'acides nucléiques ou de protéines à leur profit avec pour certains une inhibition des synthèses d'ARN et d'ADN cellulaires.

- La stratégie de multiplication est dépendante de la nature et de la structure du matériel génétique : ADN ou ARN; génome bicaténaire ou monocaténaire, segmenté ou non, circulaire ou linéaire. Seront envisagées successivement la multiplication des virus à ADN puis celle des virus à ARN pour terminer par celle des virus à ADN ou ARN utilisant une enzyme spécifique, la transcriptase inverse (appelée également réverse transcriptase ou RT).

