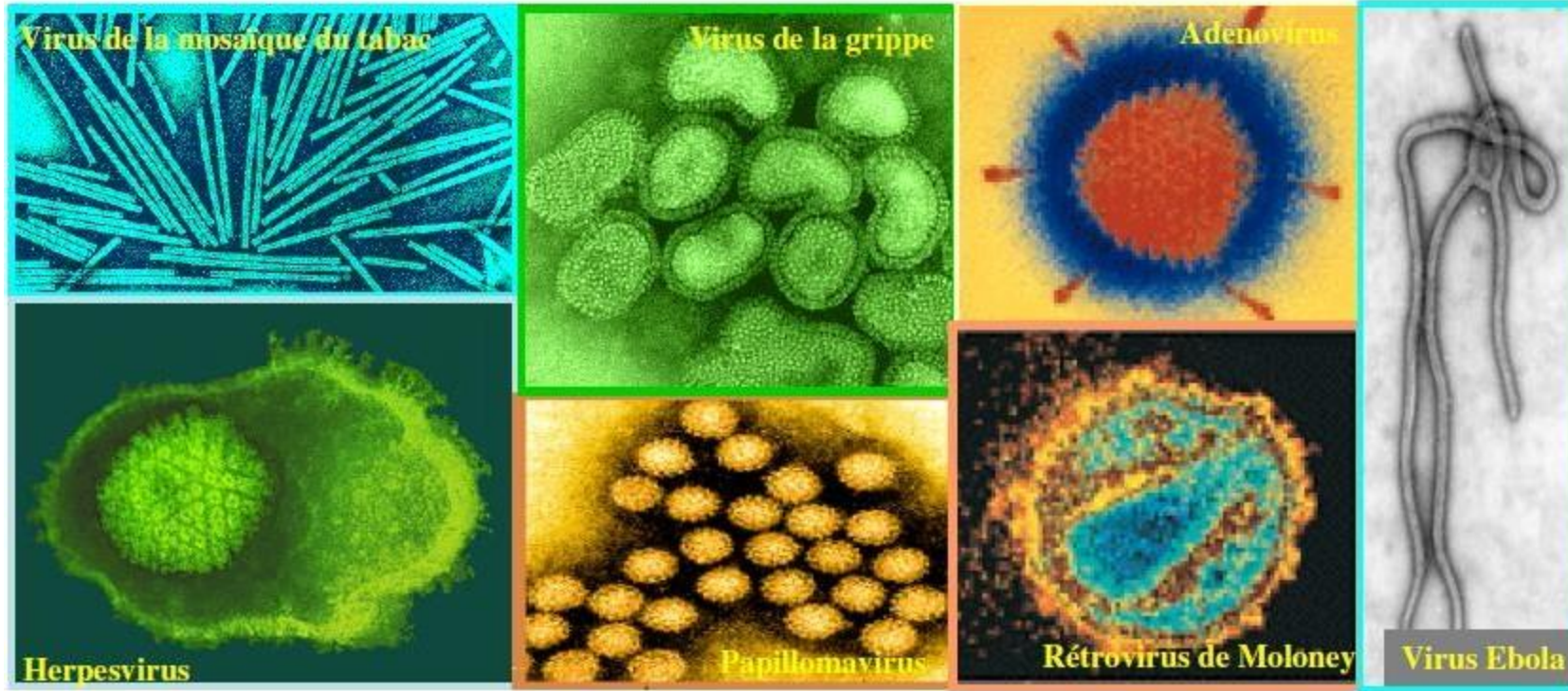


COURS de VIROLOGIE



Virologie et intérêt médical en quelques chiffres...

Maladies infectieuses : 17 millions de décès par an soit 1/3 de la mortalité humaine

6 maladies représentent 90% des décès par infection dans le monde :

Maladies respiratoires bactériennes (pneumocoque) et virales (grippe, virus respiratoire syncytial)	3 millions de décès / an
Syndrome d'immunodéficience humaine acquise (SIDA dû au HIV)	30 millions de décès entre 1990 et 2020/ 630 000 en 2023
Diarrhées bactériennes (shigellose, colilose, choléra, fièvre typhoïde) ou virales (rotavirus)	2,5 millions de décès / an
Tuberculose (<i>Mycobacterium tubertulosis</i>)	~ 1,3 million de décès/an
Paludisme (<i>Plasmodium falciparum</i>) (parasite)	~ 608 000 décès en 2022 et 250 millions de cas annuels
Rougeole	~ 900 000 de décès / an (alors qu'il existe un vaccin efficace!)

Plus de 90% de ces maladies surviennent dans les pays en développement : l'Organisation Mondiale de la Santé, dans son " *Rapport sur la santé dans le monde, 2002* " estimait que plus d'un milliard de personnes étaient privées de " révolution sanitaire "

Au moins 16% des cancers sont d'origine infectieuse : bactérienne (*Helicobacter pylori*...) ou virale (virus des hépatites, virus d'Epstein Barr, papillomavirus...)

Intérêt médical de l'étude des virus

Les virus sont responsables de nombreuses maladies (animaux, végétaux, bactéries, algues, champignons, ...) + Virophage (Sputnik: virus de Mimivirus)

Chez l'homme, >60% des maladies infectieuses sont d'origine virale :

- Bénignes : bronchiolites (*Adenovirus*), rhinites (*Rhinovirus*)
- Sévères et mortelles : Fièvres hémorragiques (Ebola), SIDA (HIV)

De telles maladies peuvent se transformer en de véritables épidémies et pandémies comme la grippe espagnole (1917-1919), le SIDA ou le **COVID**.

Chez les plantes, de telles épidémies ont des conséquences économiques importantes.

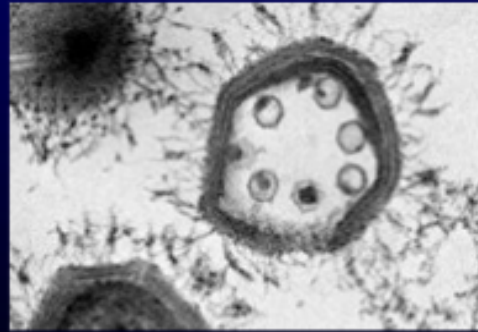
Définition des Virus

Ils infectent tous les êtres vivants...

- *bactéries : bactériophages*
- *animaux (≈ 200 chez l'Homme)*
- *plantes*

...et peuvent être observés dans des virus !!!

- *virus : virophages chez les mimivirus (2008)*



Historique des découvertes des virus

Grandes étapes	Avancée techniques et ou conceptuelle
19^e Siècle : définition sur des caractères négatifs	Organismes - invisibles en microscopie - non cultivable (différents des bactéries) - non arrêtés par les filtres (différents des bactéries)
1881: Travaux de Pasteur (rage: culture possible) 1898 : notion de virus filtrants (filtre Chamberlan) « principe filtrant » : sève de tabac malade Travaux d'Ivanovski et Beijerinck	- Découverte du virus de la mosaïque du tabac (VMT) - Premiers virus : - animal : virus de la fièvre aphteuse (1897) - humain : virus de la fièvre jaune (1881) - bactérien : bactériophage (1897) - Isolés en 1917 par F. D'Hérelle
Années 1930 : de l'invisible au moléculaire	- apport de la biochimie : « cristal protéique infectieux » - apport de la cristallographie : VMT en bâtonnet - apport de la microscopie électronique : le virus visible
Années 1950 : les cultures cellulaires	- culture des virus - premiers vaccins - coloration négative en microscopie électronique : capsides à symétrie hélicoïdale ou cubique
Définition de Lwoff en 1957	- Compréhension de l'interaction entre virus et cellules

Un peu d'histoire

Expérience d'Ivanovsky (1892):

→ découverte du virus de la mosaïque du tabac

Feuille de plante malade
(mosaïque du tabac)

Plante saine

Plante malade

filtre de Chamberland (porcelaine)
< 0,22 μ m



Toxine ou
Agents pathogènes
filtrants
(≠ bactéries)



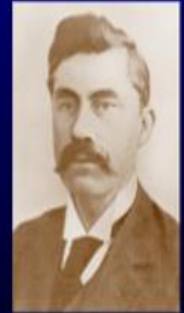
Découverte des virus

Agents filtrants : Ivanovsky (1892)



Dmitri Ivanovsky
1864-1920

« Virus » (du latin poison) :
Beijerinck (1898)



Martinus Beijerinck
1851-1931

« Contagium vivum fluidum »

Développements technologiques permettant l'étude des virus et de leur cycle infectieux (I)

i) la culture cellulaire *in vitro*

=> production des virus des animaux

ii) l'ultracentrifugation

=> purification des virus

iii) la microscopie électronique

=> détermination de la forme, la taille et l'architecture des virus

en 1939, G. KAUSCHE et H. RUSKA ont pu visualiser au microscope électronique la forme en bâtonnet du VMT

iv) la diffraction aux rayons X

=> détermination de la structure tridimensionnelle des particules virales

la première analyse par diffraction des rayons X des cristaux de VMT a été réalisée en 1941 par J. BERNAL et I. FANKUCHEN



Développements technologiques permettant l'étude des virus et de leur cycle infectieux (II)

v) la biologie moléculaire et le génie génétique 1980 - ...

=> détermination de la structure primaire des génomes viraux et par déduction, celle des protéines

=> compréhension des mécanismes impliqués dans l'expression et la réplication du génome viral

vi) la génétique inverse qui permet de convertir l'ARN en ADN grâce à la transcriptase inverse, une ADN polymérase-ARN/ADN dépendante (enzyme des rétrovirus), a tout particulièrement permis de faire des progrès considérables dans l'étude des virus à ARN

vii) Les virus sont également utilisés en thérapie génique (vecteur de transport de séquences ADN)

les virus : d'excellents modèles d'étude

- ⇒ Leur génome renferme peu de gènes
- ⇒ L'étude des relations structures - fonction(s) peut-être réalisée facilement par mutagenèse dirigée
- ⇒ Leur multiplication est très rapide (25 minutes à 30 heures selon le virus)
- ⇒ Purification des virus facilitée grâce à l'amélioration des techniques physico-chimiques et de biologie moléculaire

Les virus, des entités à la frontière du vivant

Classiquement, la définition du vivant repose sur la cellule :

- Une mb plasmique + cytoplasme + génome transmissible à la descendance
- Autonomie métabolique (système de traduction + voies ana- et cataboliques)
- Capacité d'évolution et durée de vie limitée

Les virus possèdent des propriétés des organismes vivants:

- Génome
- Adaptation

Mais sont incapables de former et stocker de l'énergie

Ils sont fonctionnellement inactifs hors de la cellule

Les virus sont-ils des microbes ou des molécules ? En un mot, sont-ils vivants ?

Réponse :

" Les virus sont... des virus " (André Lwoff - Prix Nobel en 1970)

Proposition d'une nouvelle définition qui pourrait inclure les virus ?

« Un organisme vivant est une entité élémentaire d'un lignage continu (critère de multiplication) avec une histoire évolutive individuelle (critère d'évolution) ».

Définitions

André LWOFF (1953)

1. le virus est une **entité nucléoprotéique** renfermant **qu'un seul type d'acide nucléique**, de l'ADN ou de l'ARN : cet acide nucléique constitue le génome viral
2. le virus se **reproduit uniquement à partir de son acide nucléique**
3. le virus est incapable de croître en taille et en volume et de subir des divisions binaires pour se multiplier. Il se multiplie dans la cellule uniquement par synthèse et assemblage de ses constituants
4. le virus ne renferme aucune information génétique spécifique des enzymes impliquées dans la production d'énergie. Il ne peut pas développer par lui-même l'énergie nécessaire pour la synthèse de ses constituants
5. le virus ne se multiplie qu'à l'intérieur des cellules vivantes. Il est incapable de se développer sur un milieu inerte même si on lui fournit des éléments nutritifs. Il est entièrement dépendant pour sa multiplication, des structures de la cellule hôte qu'il infecte. Ce point définit le virus comme étant un **parasite intracellulaire obligatoire**

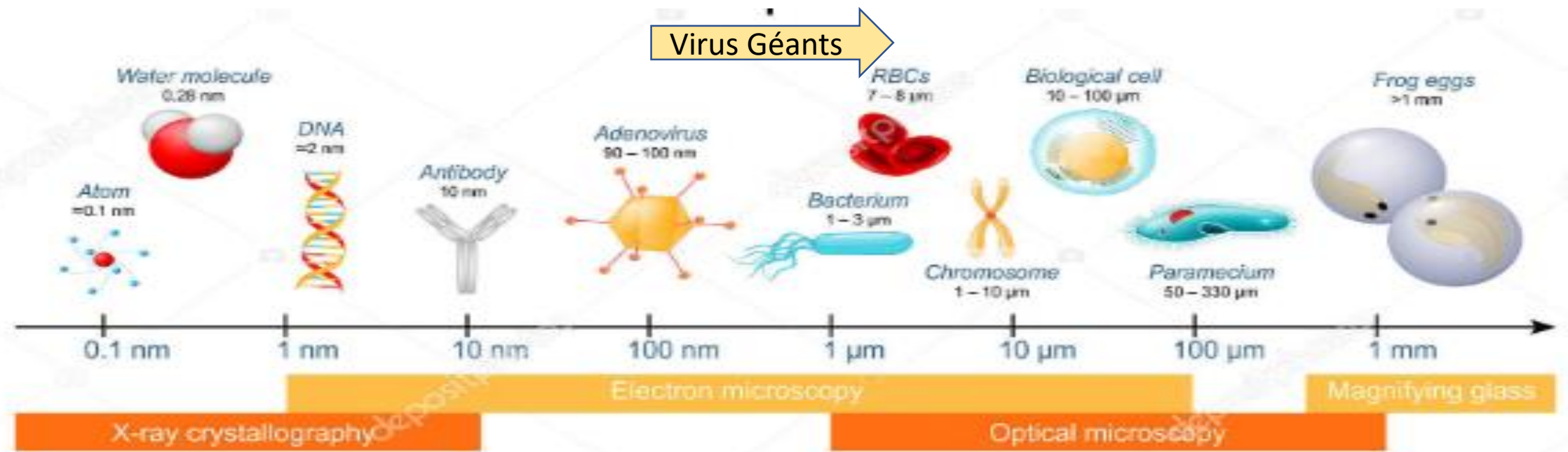
**Parasites intracellulaires
obligatoires**

Définition des Virus

- *Pas de définition « officielle » ICTV*



- *Agents infectieux **filtrants** ($< 0,22\mu\text{m}$; ≈ 20 à 200 nm)*
- *Particule infectieuse **possédant un seul type d'acide nucléique** (ADN ou ARN)*
- *Ne peut se répliquer qu'en pénétrant dans une cellule et en **utilisant la machinerie cellulaire**.*
 - incapacité à se multiplier seul par division à l'extérieur des cellules de l'organisme infecté*
- *Raoult and Forterre (2008)*
virus : "a capsid-encoding organism composed of proteins and nucleic acids that self-assembles in a nucleocapsid and uses a ribosome-encoding organism for the completion of its life cycle".



Diamètre/ longueur x largeur en nm

E. coli

4000 × 1300

Rickettsies, Chlamydia

475

(bactéries endophytes)

Poxvirus

450 × 230

Bactériophage T4

95 × 65 (tête)

Virus de la grippe

85

Virus de la mosaïque du tabac

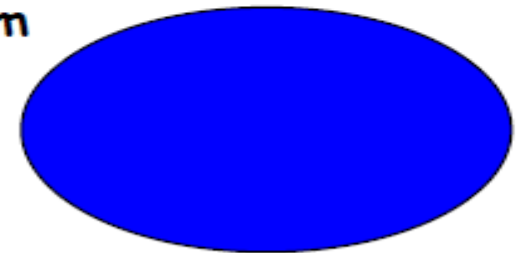
300 × 18

Poliovirus

25

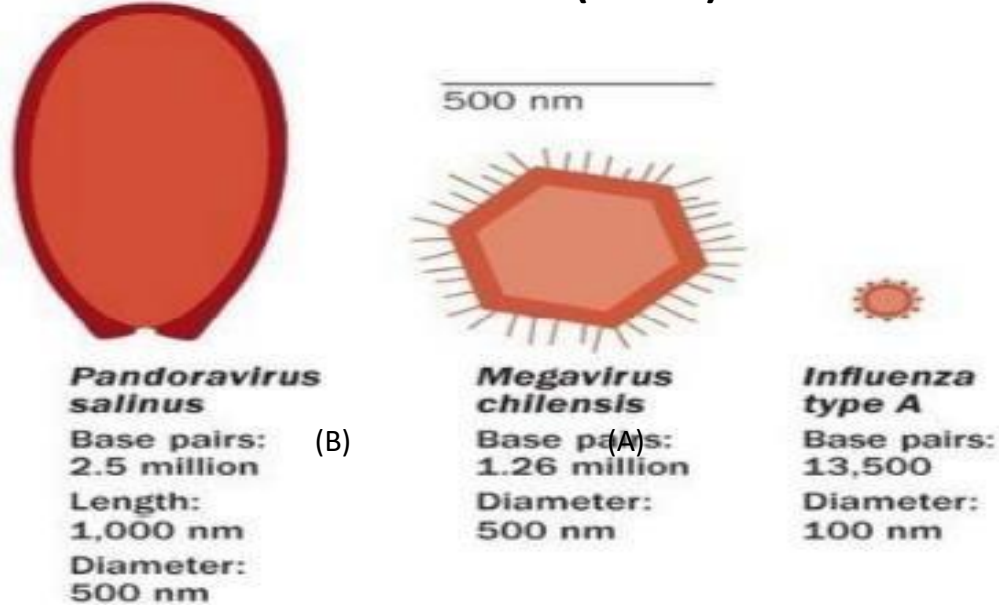
Nanovirus

17



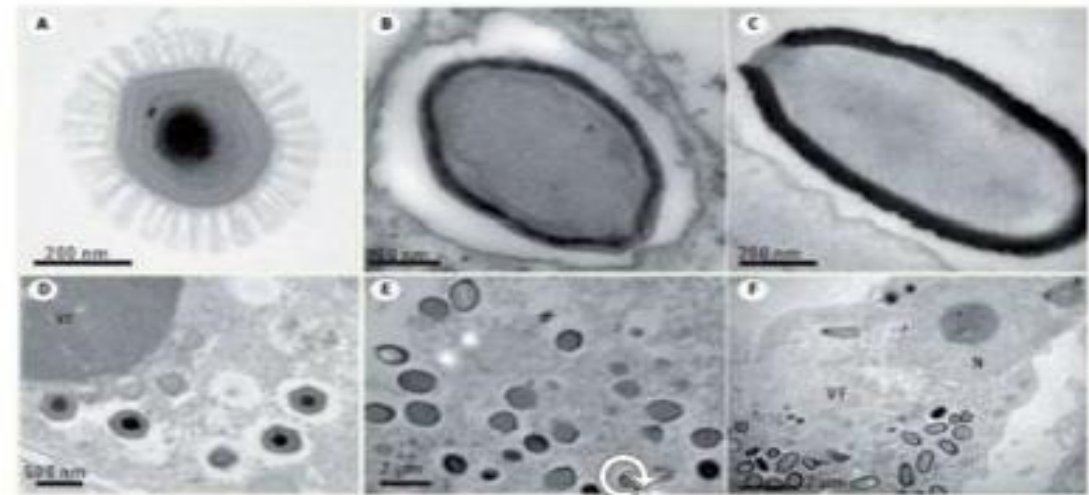
Les Virus Géants (Girus)

- infectent principalement des amibes
- miment des bactéries (leurre)



Mégavirus et P.sibericum:

- Virus icosaédrique / type amphore (Pacifique Chili / Permafrost 30000 ans Sibérie)
- virion possède ADN et ARNm
- ADN riche en A/T
- génome de 10^6 pb et 1000 gènes / 6.10^5 pb et 467 gènes
- virus apparenté famille grand virus (Poxvirus, Iridovirus,...)
- enzymes de métabolisme
- présence d'usines à virions (vacuoles dans cytoplasme)
- présence d'une machinerie de transcription



Exemples de virus géants observés au microscope électronique à transmission. **A.** Megavirus chilensis ; **B.** Pandoravirus salinus ; **C.** Pithovirus sibericum ; **D.** Usine à virions (VF) d'où bourgeonnent les capsides de Mégavirus avant d'être chargées en ADN puis entourées de leur couche de fibrilles. **E.** Particules de Pandoravirus en cours d'assemblage. **F.** Particules de Pithovirus en cours de formation à la périphérie de l'usine à virions.

Pandoravirus: (Plage Chili, Etang Australie)

- Forme type amphore
- virion possède seulement ADN
- ADN riche en G/C
- génome de 2 à $2.5.10^6$ pb et 1500 à 2550 protéines
- peu d'homologies de séquences dans bases de données (6% seulement) (enzymes de métabolisme)

Enzymes intervenant dans le métabolisme synthétisés: ARNt synthétases (traduction) (Mégavirus, Pandoravirus), hydrolases, oxydoréductases (interviennent dans la production d'énergie, le métabolisme et la détoxification) (Pithovirus).

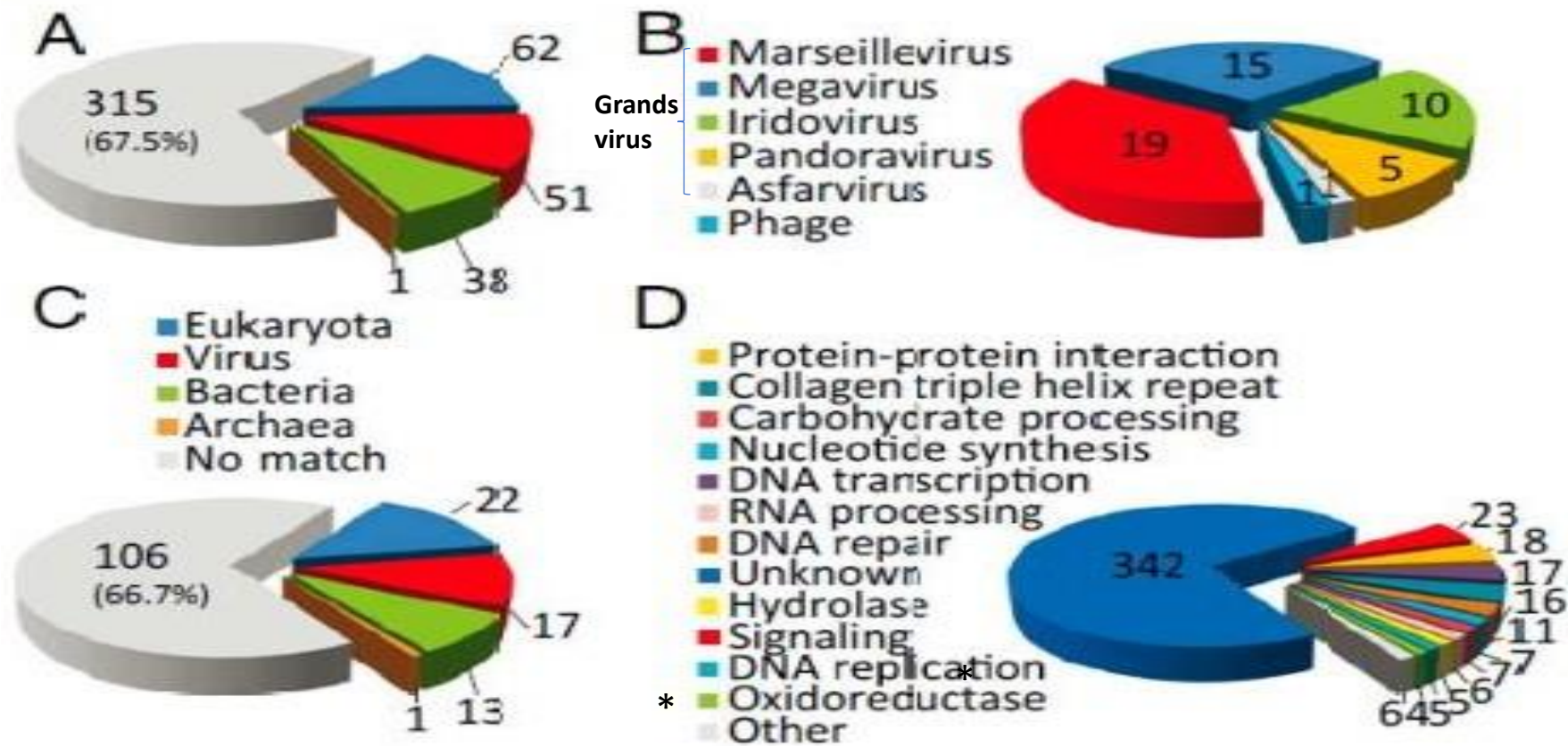
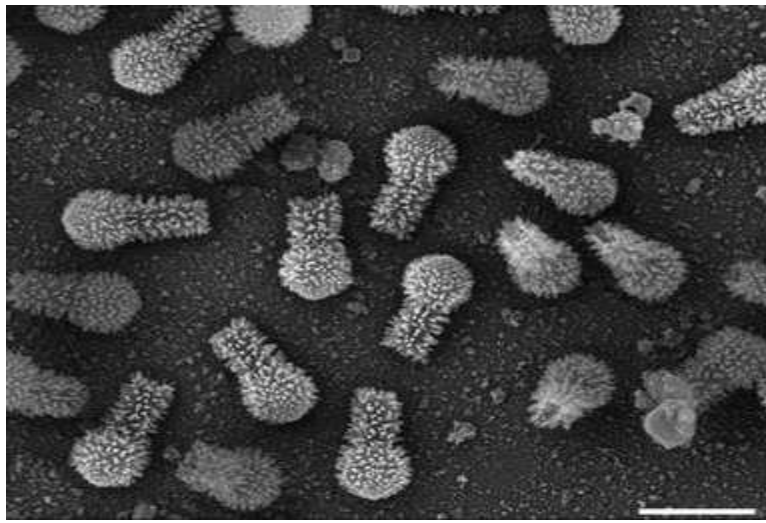


Fig. 2. Distributions of the Pithovirus protein closest homologs. (A) All predicted protein sequences against the NCBI NR (non-redundant) database. (B) Distribution of the 51 best-matching viral proteins. (C) Subset of the 159 proteins detected in the particle proteome. (D) Distribution of the predicted protein functions.

* Enzymes de métabolisme

Famille des Tupanvirus (Mimiviridae)



Particules de Tupanvirus au microscope électronique à balayage. La barre représente un micromètre. Ces virus possèdent une queue. Abrahão *et al.*, *Nature Communications*, 2018.

Caractéristiques:

- Génome ADN des 2 Tupanvirus décrits: 1,44 et 1,51 million de paires de bases.
- Peuvent coder environ 1300 protéines, dont certaines jouent des rôles dans la réparation de l'ADN, sa réplication, la transcription et la traduction.

La traduction marque généralement une frontière entre le monde des virus et celui des cellules car les virus ont besoin de l'appareil cellulaire pour cette étape.

- Les Tupanvirus décrits peuvent synthétiser 70 ARNt, 20 aminoacyl-ARNt synthétases, des facteurs servant à la traduction des protéines, à la maturation des ARNm et des ARNt.

En définitive:

- ➡ **Les Tupanvirus possèdent la machinerie de production de protéines la plus complète jamais décrite dans le monde viral.**
- ➡ **Il ne leur manque que les ribosomes !**

Caractéristiques de virus géants

Famille/ nom	Hôte	G+C %	Génome (taille)	Génome type	Protéines	Virion (forme)	Virion (taille)	Mode d'infection	Relargage des virions
Mimiviridae	Acanthamoeba	28	≈ 1,2 Mb	dsADN linéaire	≈ 1 000	Icosaèdre	750 nm Ø	Phagocytose	Lyse
Pandoraviridae	Acanthamoeba	62-64	1,9-2,8 Mb	dsADN linéaire	≈ 2 550	Amphore	500 nm x 1 200 nm	Phagocytose	Lyse et exocytose
Pithovirus	Acanthamoeba	36	610 kb	ADN circulaire	≈ 465	Amphore	500 nm x 1 500 nm	Phagocytose	Exocytose
Mollivirus	Acanthamoeba	60	651 kb	ADN linéaire	≈ 520	Sphère	600 nm Ø	Phagocytose	Exocytose
Marseilleviridae	Acanthamoeba	43	≈ 350 kb	ADN circulaire	≈ 400	Icosaèdre	200 nm Ø	Phagocytose	Bourgeonnement en sacculs
Faustovirus	Vermamoeba	36,2	466 kb	ADN circulaire	450	Icosaèdre	200 nm Ø	Phagocytose	Lyse

Tableau 1. Liste des familles (ou uniques représentants) de virus « géants » et de leurs propriétés. Les deux dernières lignes (en vert) correspondent à des virus qui sont à l'extrême limite de la visibilité en microscope optique. Tous sont des virus d'amibes (Acanthamoeba ou Vermamoeba). dsADN : ADN double brin ; Mb : mégabase ; kb : kilobase ; Ø : diamètre ; G : guanine ; C : cytosine.

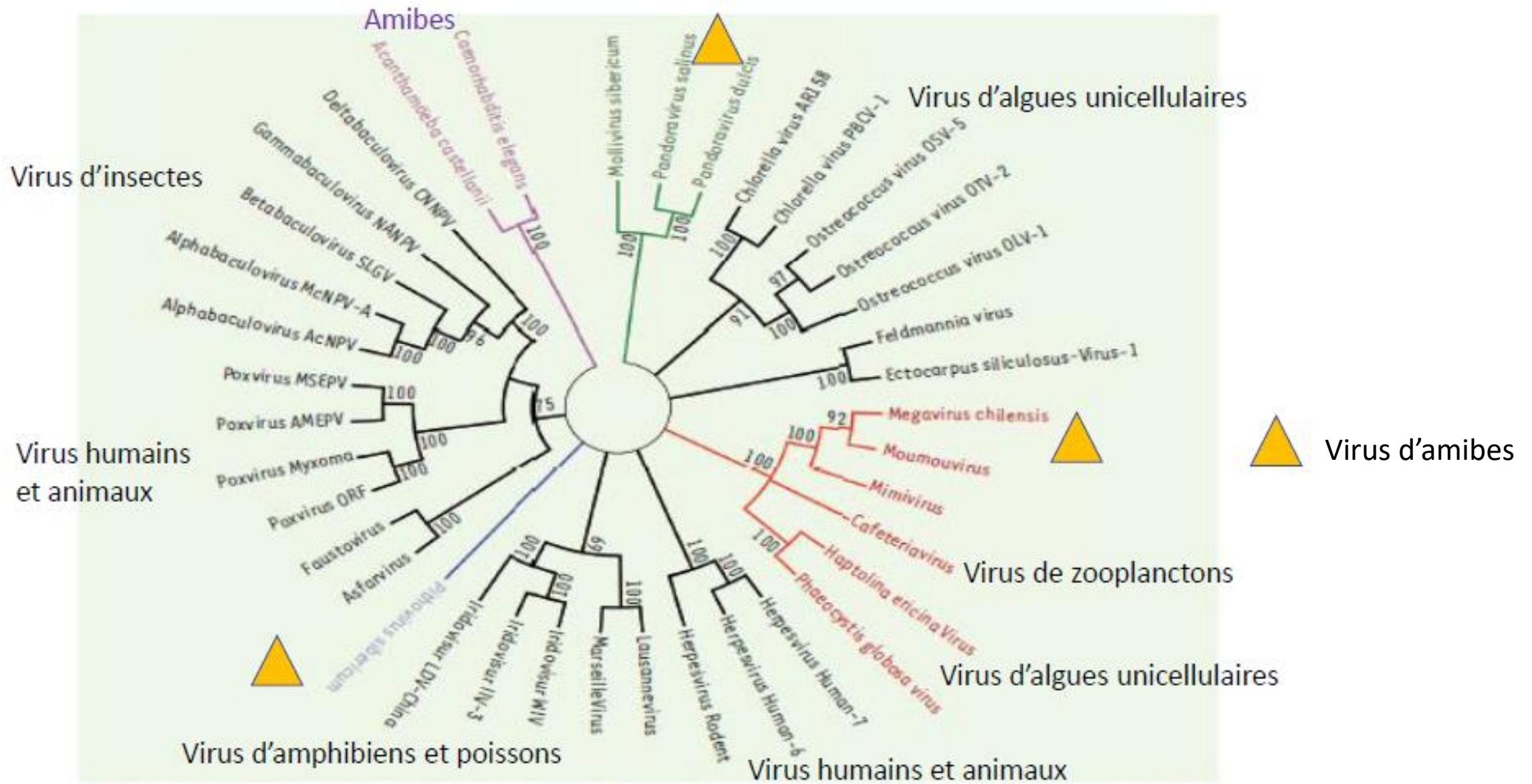


Figure 3. Classification des grandes familles de virus à ADN. Phylogénie moléculaire (neighbor-joining) basée sur un alignement multiple des ADN polymérases. Chaque famille de virus géants semble émerger d'une lignée très ancienne, contemporaine ou précédant la radiation du règne eucaryote (en mauve) (d'après [24]). Radiation = évolution adaptative

MAPI

PAM

Phylogénie NCLDV

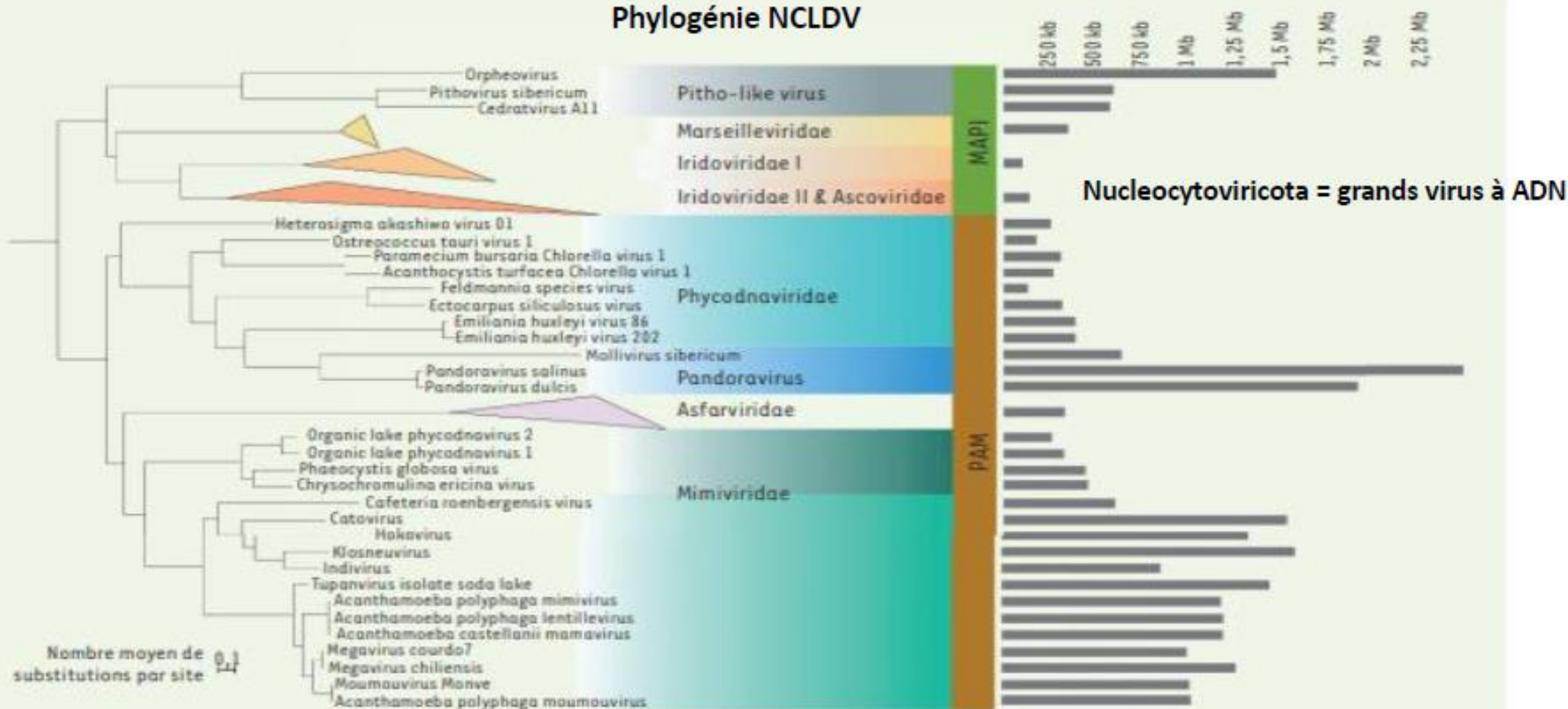
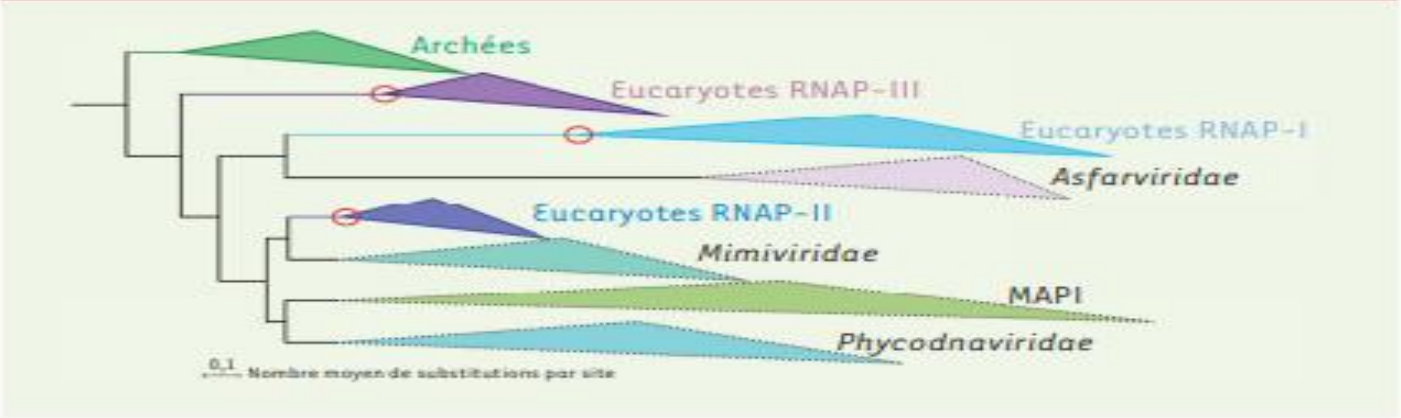


Figure 1. Phylogénie des virus Nucleocytoviricota (NCLDV) fondée sur une analyse de la concaténation de 8 gènes marqueurs, présents chez la plupart des NCLDV, codant les deux grandes sous-unités de l'ARN polymérase, l'ADN polymérase, l'ADN primase/hélicase, la protéine majeure de capsid, l'ATPase d'encapsidation, et les facteurs de transcription TF2S et VLTf3. Les tailles moyennes des génomes des virus appartenant aux différentes familles de NCLDV sont indiquées à droite. MAPI : groupe de virus NCLDV comportant les Marseilleviridae, les Ascoviridae, les Pitho-like viruses, et les Iridoviridae ; PAM : groupe de virus NCLDV comportant les Phycodnaviridae, les Asfarviridae, et les Mimiviridae.

(Virus d'amibes, papillons, amphibiens et poissons) (Virus animaux marins ou algues, porc, amibes)

Etude de l'origine des ARN polymérases des cellules Eucaryotes « modernes » par phylogénie des gènes correspondant aux 2 grandes sous unités des ARN polymérases des Archées, Eucaryotes, et NCLDV



La présence des trois ARN Pol des eucaryotes indiquent les positions relatives de LECA (Last Eucaryotic Common Ancestor) : ○

Figure 2. Représentation schématique de la phylogénie des archées, eucaryotes, et virus Nucleocytoviricota (NCLDV) fondée sur une analyse de la concaténation des deux grandes sous-unités des ARN polymérases des archées, des cellules eucaryotes (triangles en trait plein), et des NCLDV (triangles en pointillé). L'arbre phylogénétique a été « enraciné » en utilisant les archées comme groupe extérieur. Les trois cercles rouges indiquent les trois positions de LECA, à la base des trois clades correspondant aux trois ARN polymérases (RNAP) des eucaryotes. MAPI : groupe de virus NCLDV comportant les *Marseilleviridae*, les *Ascoviridae*, les *Pitho-like viruses*, et les *Iridoviridae*.

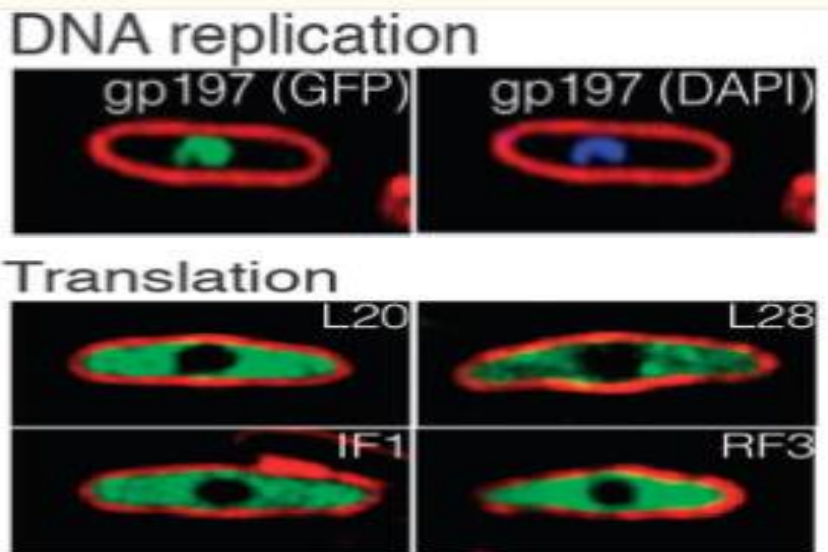
Les ARN Pol I, II et III émergent au milieu des NCLDV ➡ elles ont dû être recrutées par les ancêtres des eucaryotes modernes à partir des NCLDV.

➡ les NCLDV ont certainement joué un rôle majeur dans la formation des cellules eucaryotes modernes (on pensait jusque-là qu'elles étaient apparues par duplication de gènes présents chez les protoeucaryotes).

➡ Il est impressionnant de penser que l'ARN Pol II, l'enzyme qui transcrit en ARN messagers tous nos gènes codant des protéines, est certainement d'origine virale.

Hypothèse d'une origine virale du noyau des cellules eucaryotes

Chez les bactéries, Chaikeeratisak (2018) et coll. ont découvert des phages qui provoquent la formation d'un noyau au sein duquel le génome viral est répliqué (Assembly of a nucleus-like structure during viral replication in bacteria)



Les protéines du phage ont été fusionnées à la GFP (vert), l'ADN a été coloré au DAPI (bleu) et les membranes bactériennes ont été colorées au FM 4-64 (rouge).

(A) Protéines supposées être impliquées dans la réplication de l'ADN phagique: protéines de phage gp237 (homologue de RecA), gp197 (homologue d'hélicase), gp333 (homologue de ligase), gp240 (homologue de RNase H) et hôte ADN topoisomérase I.

(B) Protéines hôtes impliquées dans la traduction (fusionnées à la GFP): protéines ribosomiques L20 et L28, le facteur d'initiation de la traduction 1 (IF1) et le facteur de libération de chaîne peptidique 3 (RF3).

P. Forterre et M. Gala (2021) font l'hypothèse suivante: ➡ le noyau des cellules eucaryotes aurait évolué à partir des usines virales des NCLDV.

Ces usines virales cytoplasmiques présentent des similarités de taille et de structure avec le noyau des cellules eucaryotes.

➡ plusieurs NCLDV ont pu, à différentes périodes de l'évolution, apporter des éléments qui ont progressivement conduit à l'émergence du noyau cellulaire tel que nous le connaissons.

On peut penser que la coévolution entre les NCLDV et les proto-eucaryotes ont dû jouer un rôle important dans la complexification croissante des cellules eucaryotes.

Comparaison Bactéries/Virus

Avant 2003

Après 2003

En résumé :

	Eubactérie	Mycoplasme	Rickettsie Chlamydia	Virus
taille	1 à 3 μ m	300 nm	300 nm	20 à 250 nm
présence d'une paroi	oui	non	oui	non
parasitisme intracellulaire obligatoire	non		oui	oui
présence simultanée d'ADN et d'ARN	oui		non	
reproduction par scissiparité	oui		non	
Machinerie de traduction complète	oui		non	

Virus

0,5 à 1 μ m

non

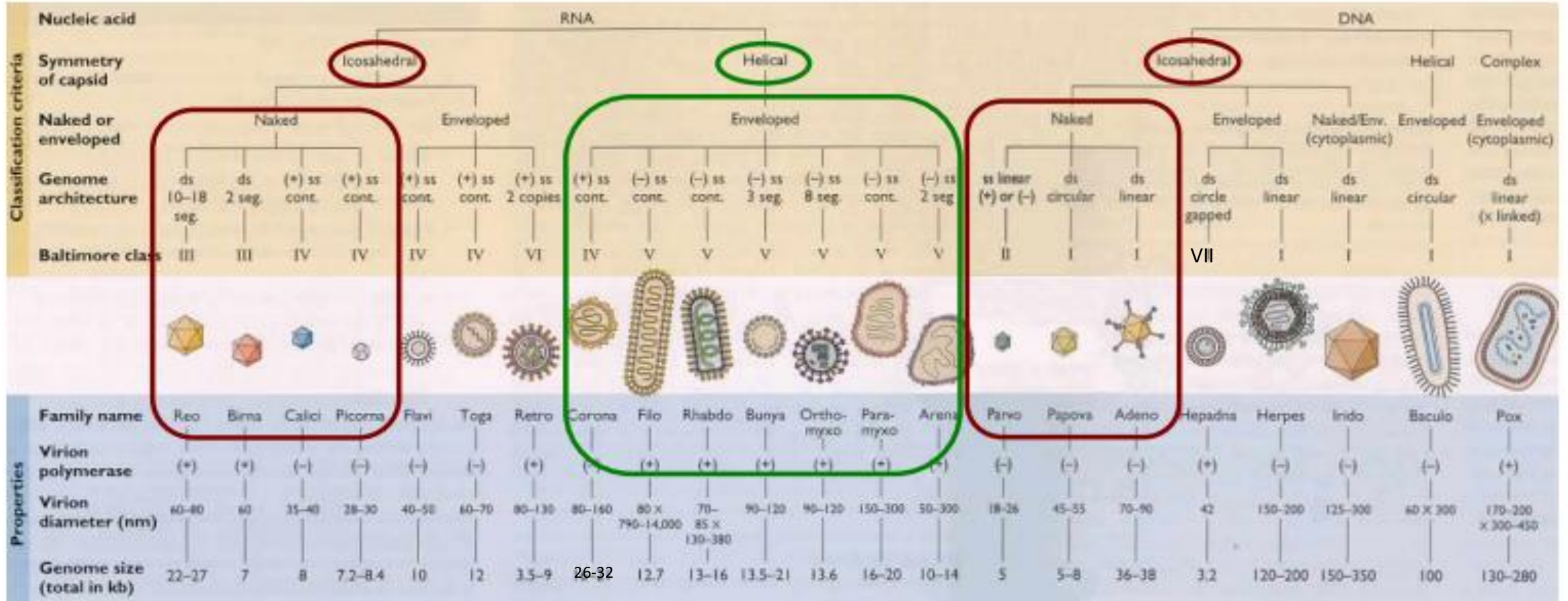
oui

oui

non

non

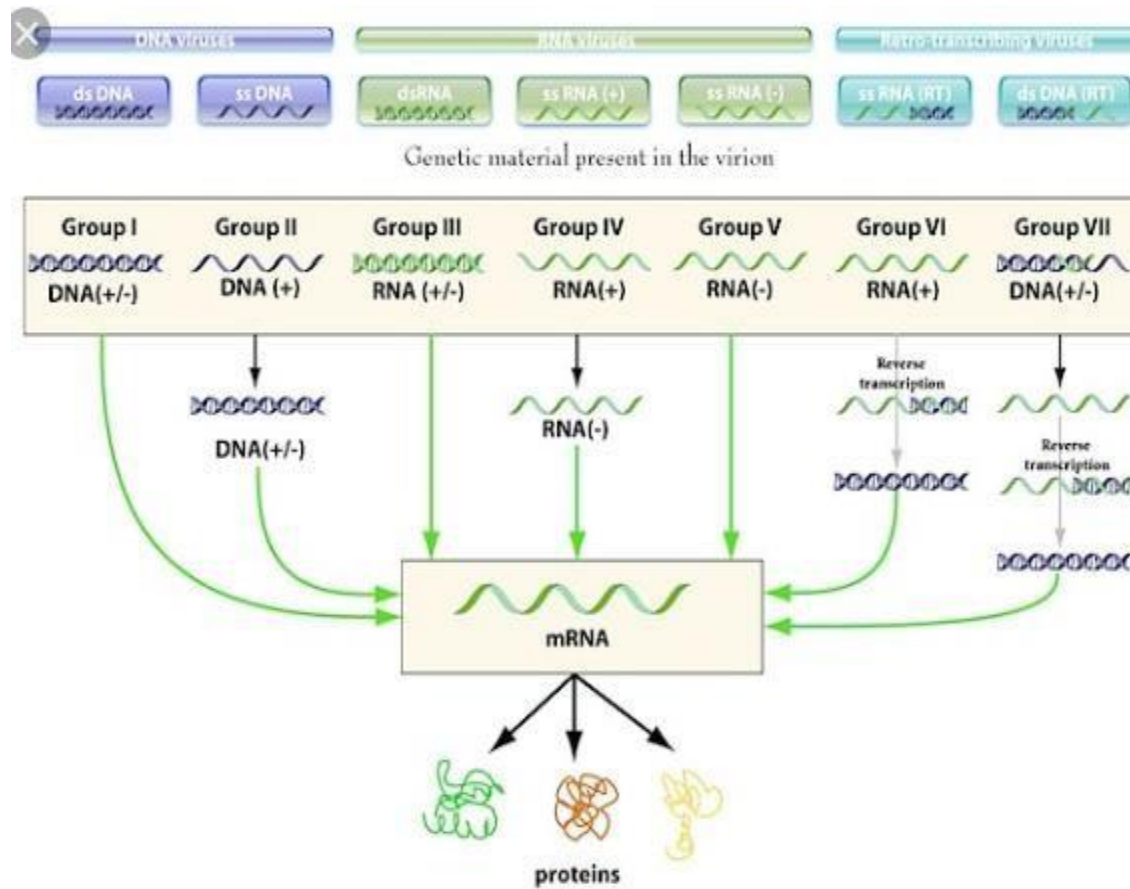
La Classification des virus



- Type d'acide nucléique
- Symétrie/Morphologie de la capside
- Enveloppés ou non
- Génome segmenté ou non
- Virus ARN: polarité + ou -

- Présence pour certains virus d'une polymérase (ARN pol ou reverse transcriptase dans le virion)
- Taille du génome
- Lieu de Multiplication du virus (virus entériques; virus respiratoires)
- Mode de réplication (classification de Baltimore)

La Classification de Baltimore



7 class of Baltimore classification			
Class	Description of genome and replication strategy	Example of bacterial virus	Example of animal virus
I	Double stranded DNA genome	Lamda, T4	Herpesvirus, Poxvirus
II	Single stranded DNA genome	ØX174	Chicken anaemia virus
III	Double stranded RNA genome	Ø6	Reovirus
IV	Single stranded RNA genome plus sense	MS2	Poliovirus
V	Single stranded RNA genome minus sense		Influenza virus, Rabies virus
VI	Single stranded RNA genome that replicated with DNA intermediate		Retrovirus
VII	Double stranded DNA genome that replicates with RNA intermediate		Hepatitis B virus

DNA(+/-) : génome à ADN double brin ; DNA(+) : génome à ADN simple brin ; RNA(+/-) : génome à ARN double brin ; RNA(+) : génome à ARN simple brin de polarité positive ; RNA(-) : génome à ARN simple brin de polarité négative. mRNA : ARN messager viral codant pour les protéines virales.

Le génome des virus

- Un virus comporte toujours un génome qui est **de l'ADN OU de l'ARN**
(cf classification des virus : **virus à ADN** ou **virus à ARN**)
- Ce génome peut-être :
 - **monocaténaire** (simple brin) ou **bicaténaire** (double brin).
 - **linéaire** ou **circularisé**
- La taille du génome (donc la capacité de codage) :
 - diffère considérablement parmi les virus à ADN (3 à 2500 kb)
 - est comprise entre 10 et 30 kb pour la plupart des virus à ARN. (taille ARN faible)

Rq : capacité de codage réduite comparé aux 25 000 gènes du génome humain (3 milliards pb)
mais compensation :
 - le chevauchement des cadres de lecture
 - le phénomène d'épissage des ARN messagers
 - Virus à composants multiples; ARN subgénomiques; Polyprotéine maturée
- Les ARN polymérases n'ont pas les mécanismes de détection et correction d'erreurs contrairement aux ADN polymérases des virus à ADN
 - répllication du génome des virus à ARN beaucoup moins fidèle que celle du génome des virus à ADN.
 - virus à ARN particulièrement sujets aux variations génétiques (ex : HIV, Virus de l'Hépatite C)

Le génome des virus

ADN

ADN/1 Simple brin : *Parvovirus*



ADN/2 Double brin : *Adénovirus*



Circulaire : *Papovavirus*

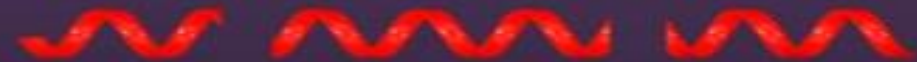


ARN

+ *Picornavirus* ou - *Paramyxovirus*



Segmenté : *Orthomyxovirus*



ARN/2 Segmenté : *Rotavirus*



ARN/1 circulaire : *agent delta*

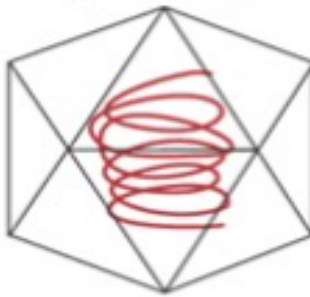
La capside

La capside des virus

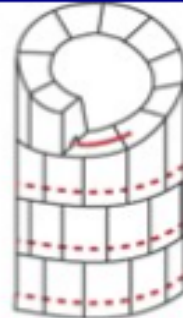
- Le génome d'un virus est emballé dans une structure protéique appelée **Capside**.
(grec : capsa = boîte)
- Conformation géométrique qui varie selon les virus :

polyèdre à 20 faces
(triangles équilatéraux)
et 12 sommets.
(Vu sous un certain angle,
l'icosaèdre présente un
contour hexagonal)

Icosaédrique



hélicoïdale, tubulaire



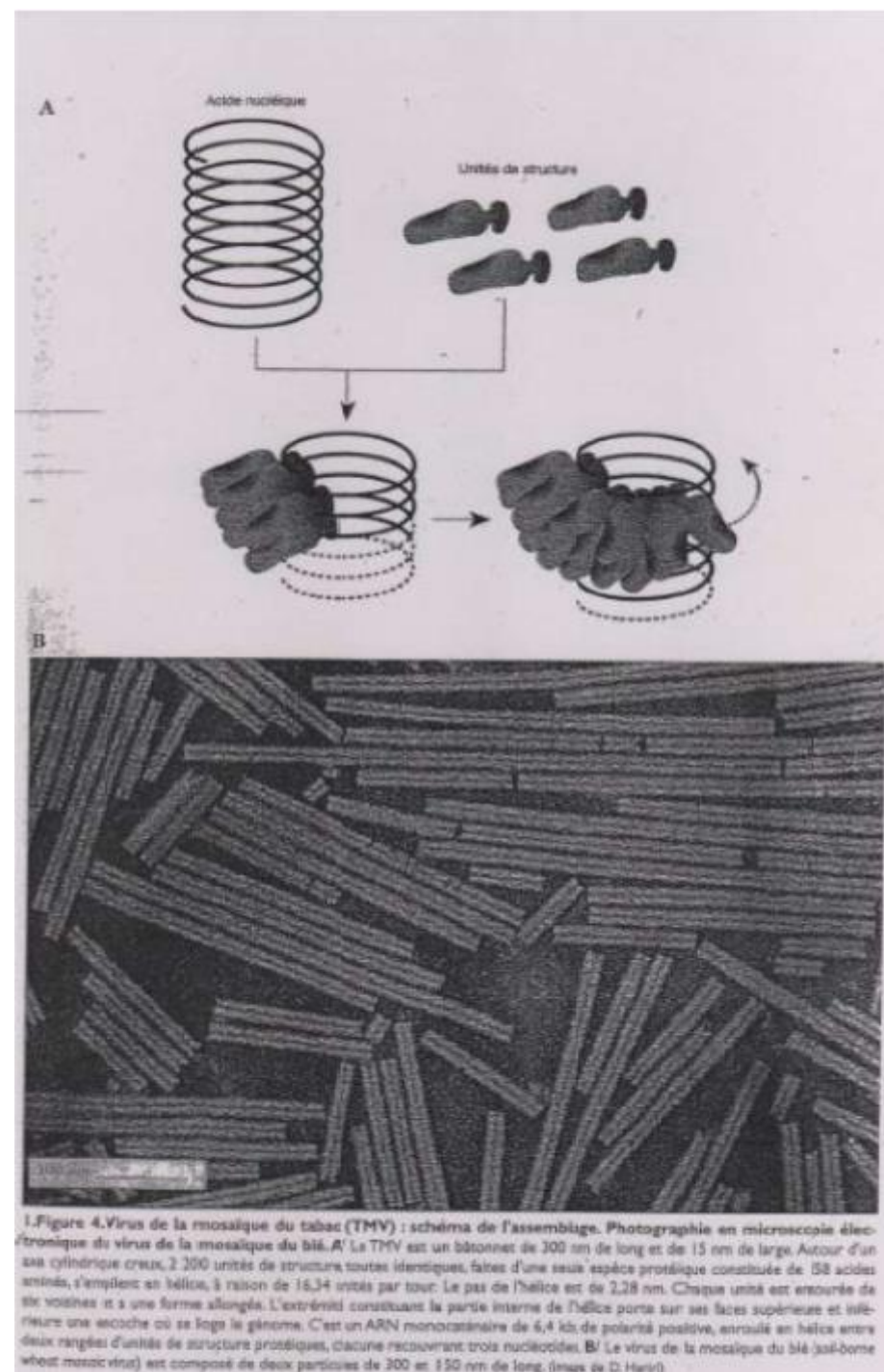
Complexe

Bactériophage:
Icosaédrique
+
hélicoïdale

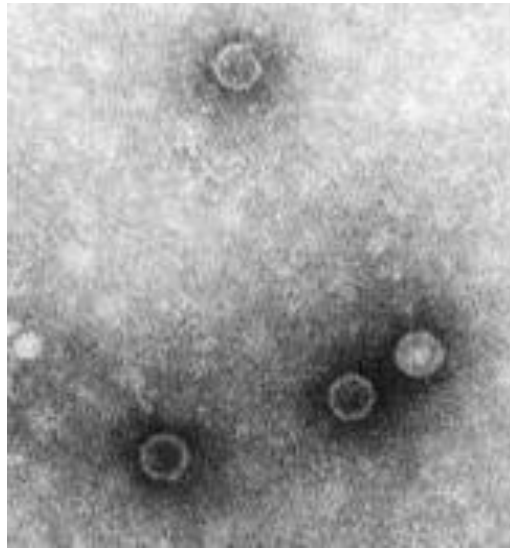
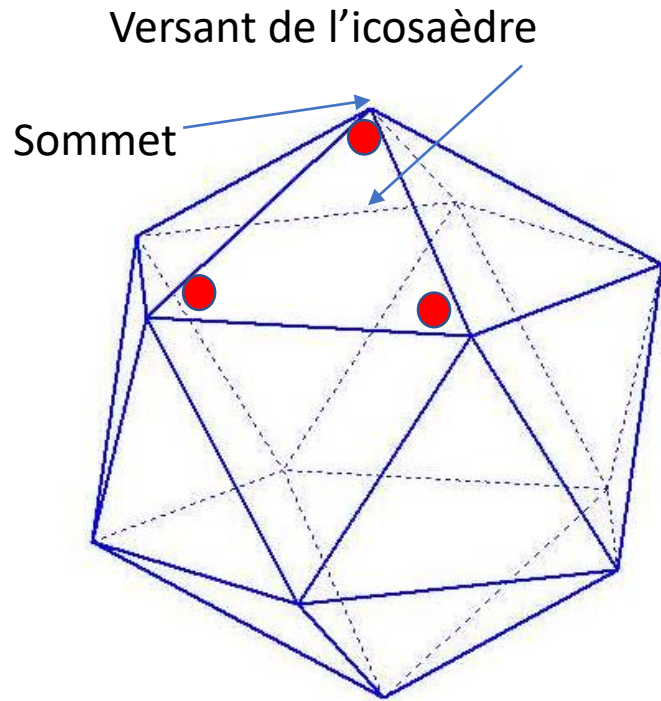
- **Nucléocapside** = structure compacte formée par l'assemblage de la capside autour du génome.
- Les capsides sont faites de **protéines virales polymérisées**
(trop peu de gènes pour s'offrir autant de protéines distinctes qu'il leur en faut pour recouvrir et protéger le génome)
- Structures présentant une très **grande stabilité**.
- Fonctions de la capside :
 - Protection du génome
 - Transport intercellulaire
 - Spécificité d'attachement (virus nus)

CAPSIDE TUBULAIRE A SYMETRIE HÉLICOÏDALE: Le VMT

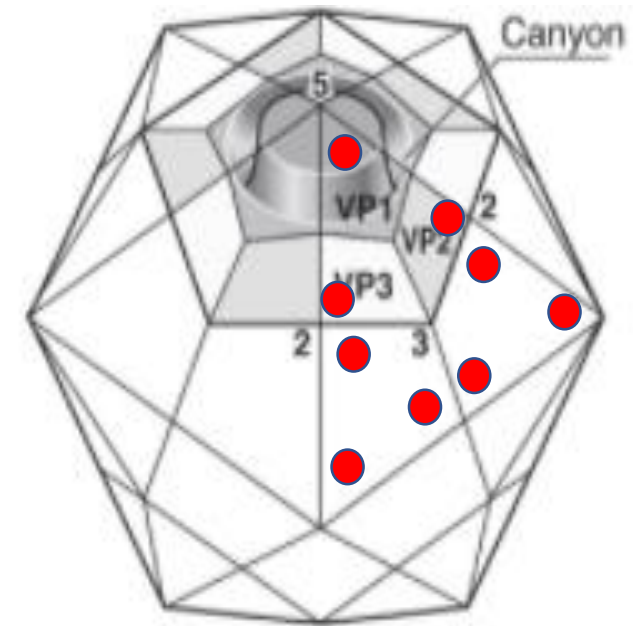
- Batonnets de 300 nm
- 2200 unités identiques
- génome ARN 6,4 kb



SYMETRIE ICOSAÉDRALE: Le Poliovirus



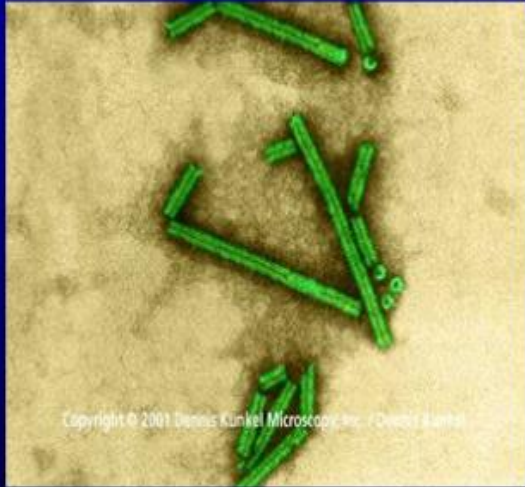
Un icosaèdre: 20 faces
Triangulation = 1 (phage ø174)
Nombre de protomères (unité protéique formant la capside)
● : $20 \times 3 = 60$ protomères



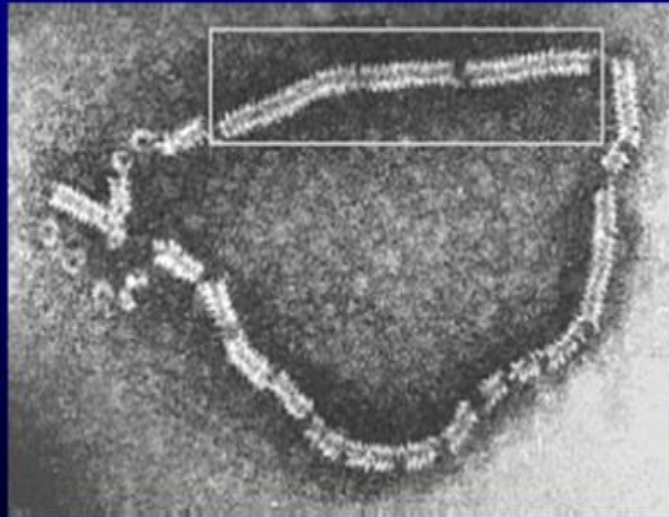
Triangulation = 3 (Poliovirus)
Nombre de protomères:
 $20 \times (3 \times 3) = 180$ protomères

Capside hélicoïdale

Virus de la mosaïque du tabac (TMV)

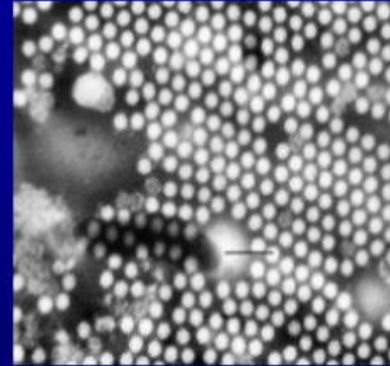


Influenzavirus

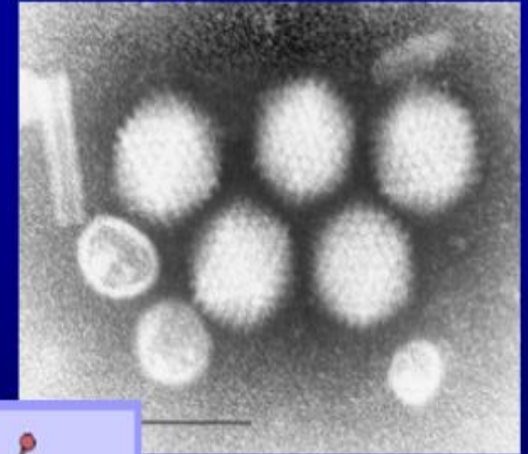


Ribonucléoprotéine du Influenzavirus

Capside icosaédrique

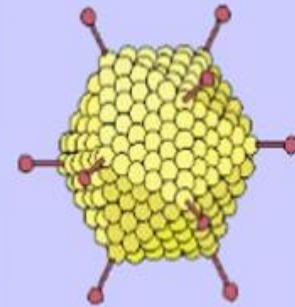


Astrovirus



Adenovirus

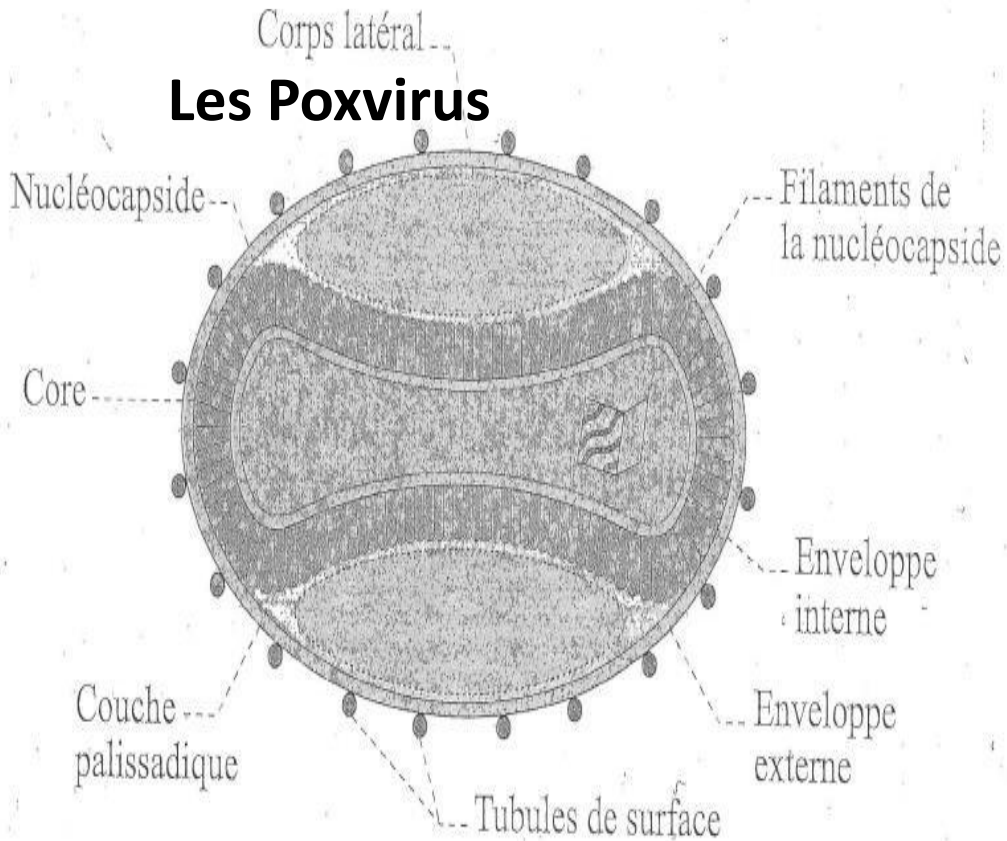
252 capsomères
12 pentons
240 hexons
12 spicules
 $(240 \times 6) + (12 \times 5) =$
1500 protomères



Responsables Gastro-entérites

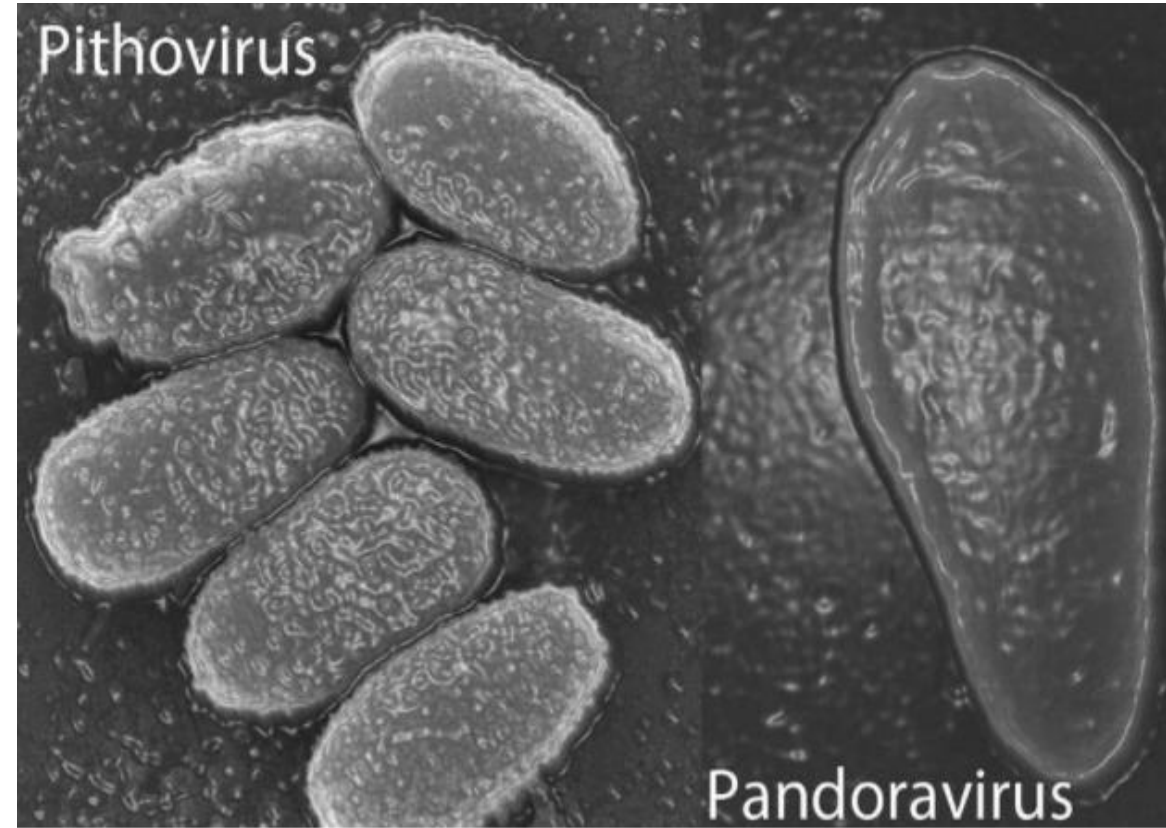
SYMETRIE COMPLEXE

Les Poxvirus



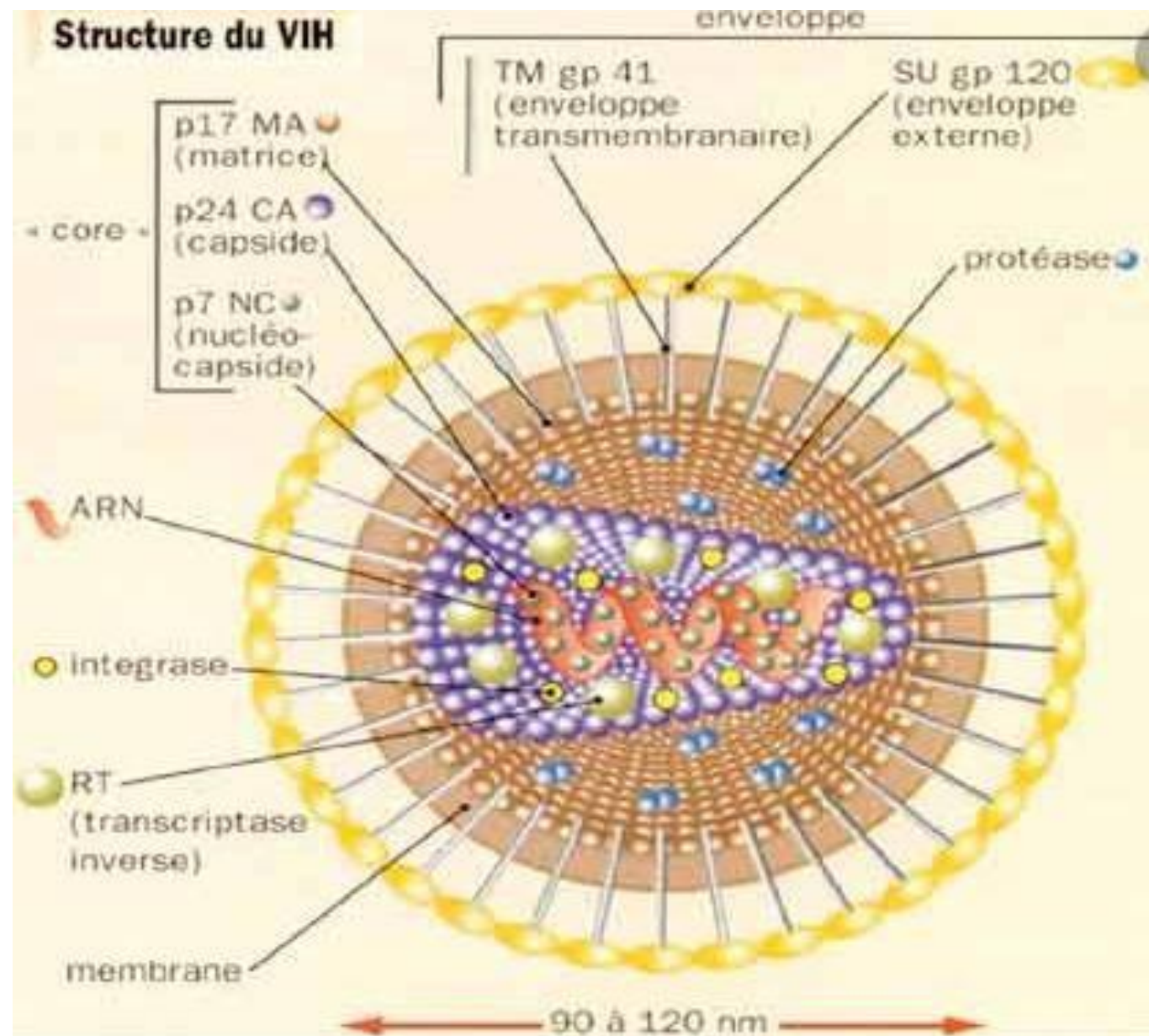
17. Figure 3. Structure schématisique d'un poxvirus, en coupe. Les poxvirus ont une structure complexe et très résistante, particulière par l'existence d'un core entourant la nucléocapside, de corps latéraux et d'une enveloppe externe recouverte de tubules.

Les Girus

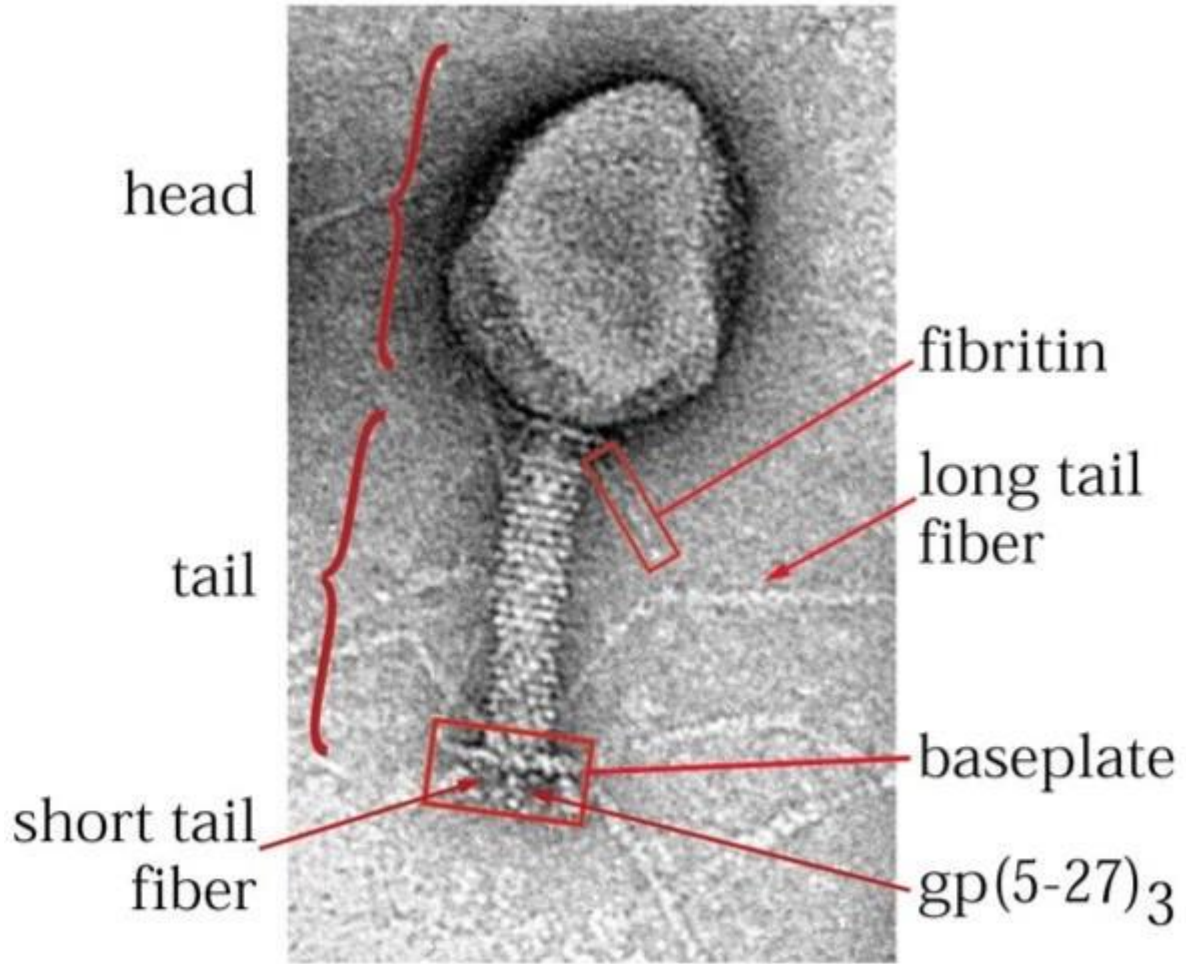


Morphologie: forme d'amphore

Aspect en tronc
de cône

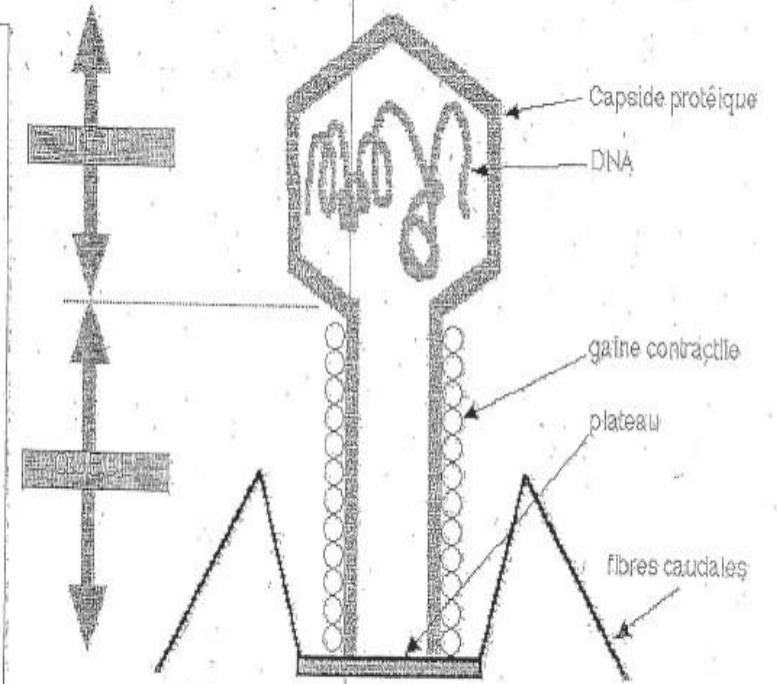


SYMÉTRIE BINAIRE

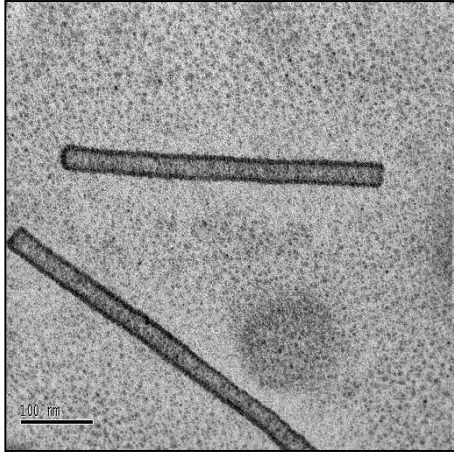


Bactériophage de type T

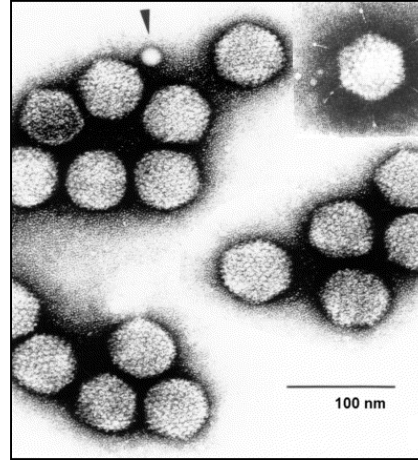
Le phage de type T présente une structure relativement complexe avec une tête, une queue, et des fibres caudales. Taille de l'ordre de $0,2 \mu\text{m}$ (200 nm). Les différents éléments externes sont de nature protéique. Le DNA est inclus dans la tête, entouré donc par les protéines.



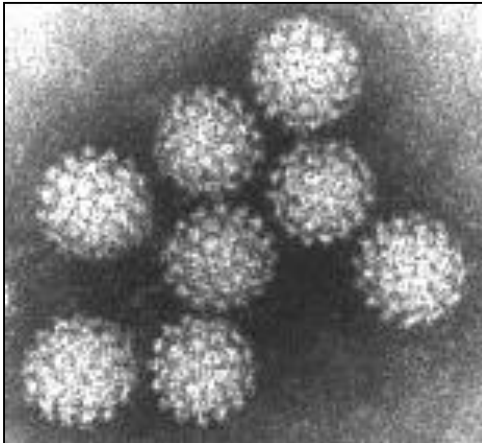
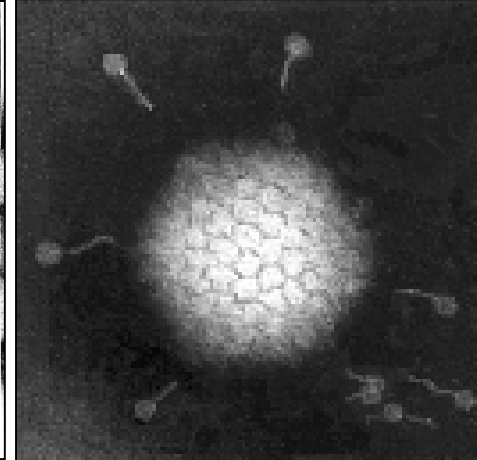
Virus nus : exemples



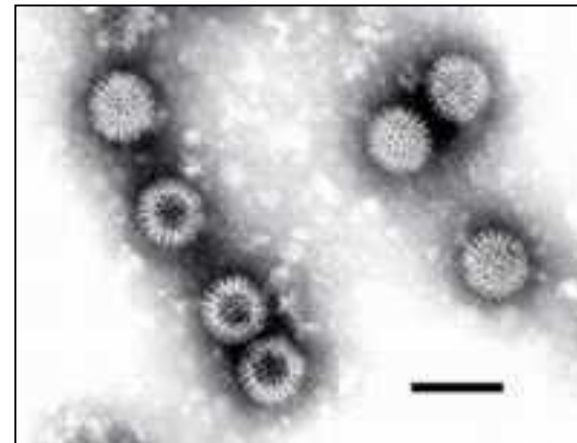
**Virus de la mosaïque
du tabac - ARN**



**Adénovirus
ADN**



**Papillomavirus
ADN**



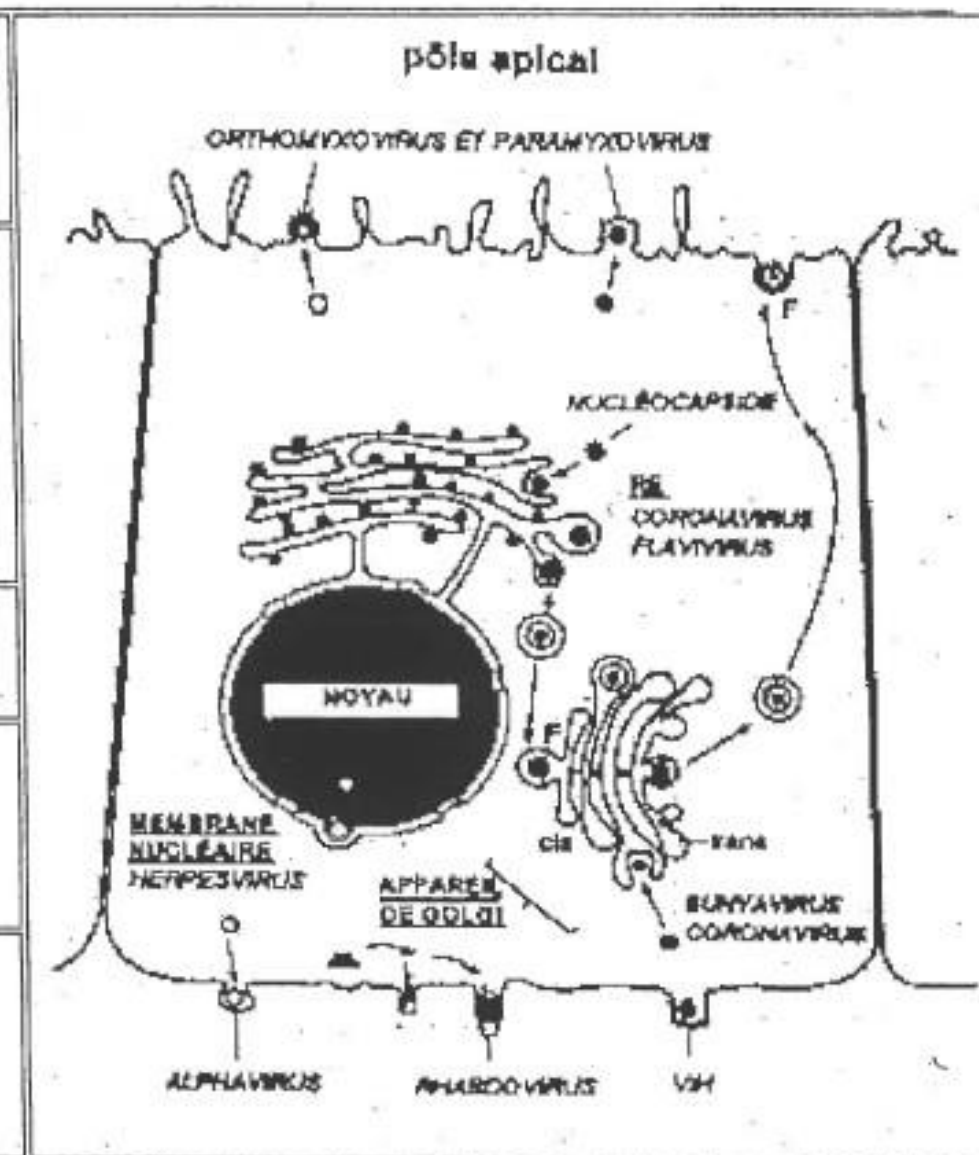
**Rotavirus
ARN**

L'Enveloppe

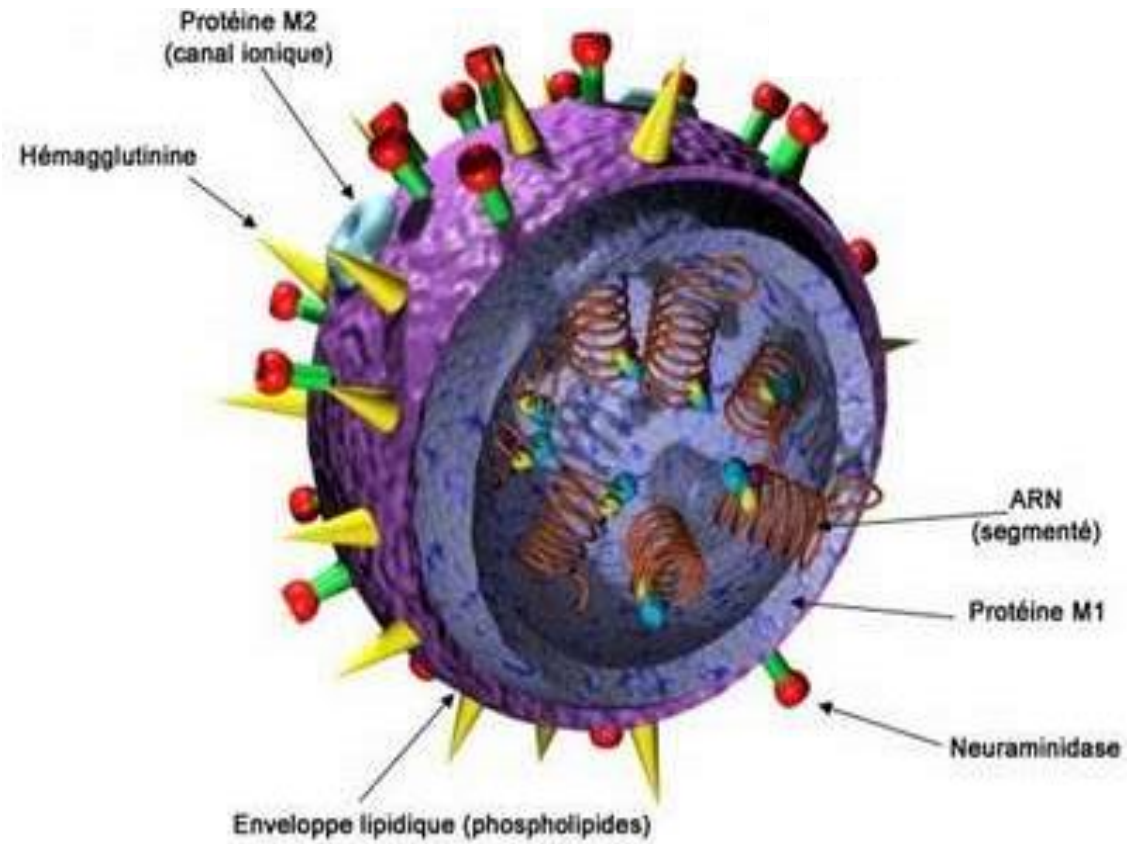
- Composition
 - Lipides
 - Protéines (le plus souvent glycosylées)
- 2 types d'origine :
 - **cellulaire** : acquise au cours de la multiplication du virus, aux dépens de certaines membranes de la cellule.
 - **virale** : protéines appelées péplomères (spicules) codées par le génome viral, se fixant dans les membranes cellulaires, au moment de la morphogenèse du virion.

Origines cellulaires des enveloppes virales

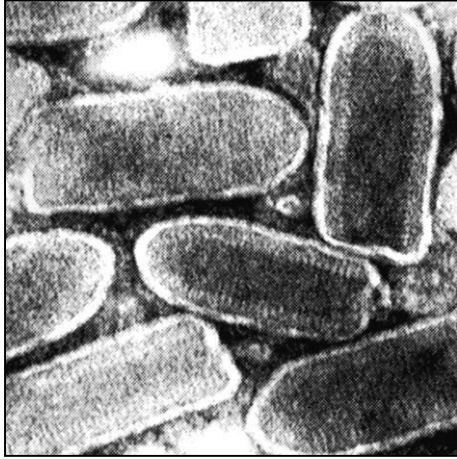
bordure apicale	• orthomyxovirus • paramyxovirus ARN
bordure basolatérale	• alphavirus • rhabdovirus • lentivirus (virus du sida) ARN
membrane nucléaire	• <i>Herpesvirus</i> ADN
la lumière du réticulum toplasmique	• coronavirus • flavivirus ARN
appareil de Golgi	• coronavirus • bunyavirus ARN



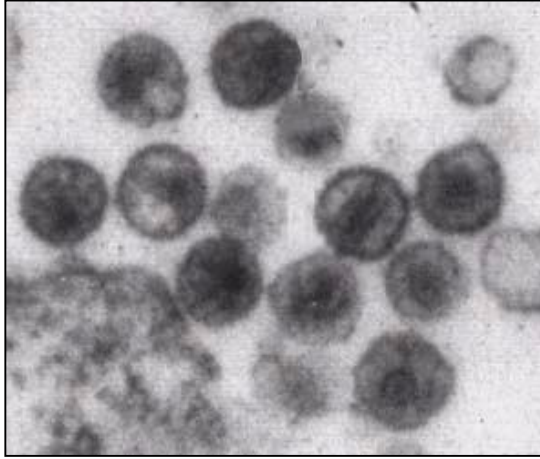
Virus enveloppé: ex du virus de la grippe



Virus enveloppés : exemples



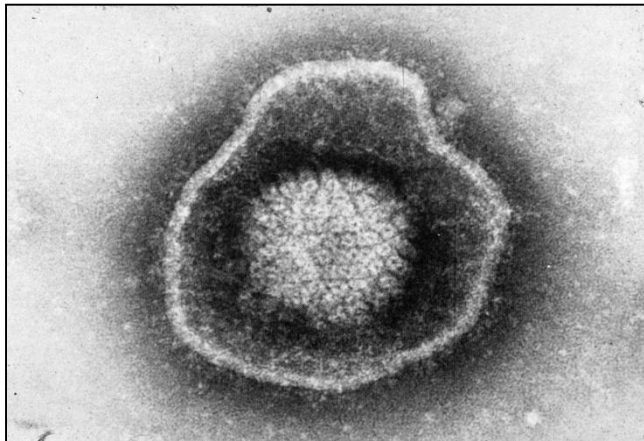
Virus de la rage
ARN



VIH
ARN



Virus de l'hépatite B
ADN



**Virus Herpes
simplex - ADN**



**Virus de la
rougeole - ARN**



Virus Ebola
ARN

Conséquence de la présence d'une enveloppe

- Avoir une enveloppe rend le **virus très fragile**.

Rq : Le péplos a la fragilité des membranes cellulaires dont il dérive.

- dans le milieu extérieur (température, dessiccation)

Rq : Les membranes cellulaires sont détruites dans le milieu extérieur.
Chez les bactéries, protection de la membrane cytoplasmique par une paroi.

- dans le tube digestif

Rq : Dans le tube digestif, le péplos est rapidement dégradé par les enzymes digestives et le pH acide de l'estomac.

- Sensibilité aux détergents et solvants

- Au contraire, les virus nus, sans péplos, résistent beaucoup plus longtemps.

Conséquence de la présence d'une enveloppe

- influence sur le mode de transmission des maladies.

Ex :

♦ Le virus de la grippe (virus enveloppé) :

- ne résiste pas longtemps à l'air (survie favorisée quand l'air est humide et froid)
- ne résiste pas dans les selles.
- n'est pas retrouvé dans la poussière, ou dans les eaux usées.

→ La transmission par contact rapproché de deux sujets l'hiver

♦ entérovirus (poliovirus; poliomyélite) ou virus de l'hépatite A (virus non-enveloppés) :

- relativement résistants (persiste plusieurs jours dans le milieu extérieur, ou l'eau)
- excrétés dans les microgouttelettes respiratoires
mais plus encore dans les selles où ils résistent pendant des semaines.
- on les trouve donc dans les eaux usées.

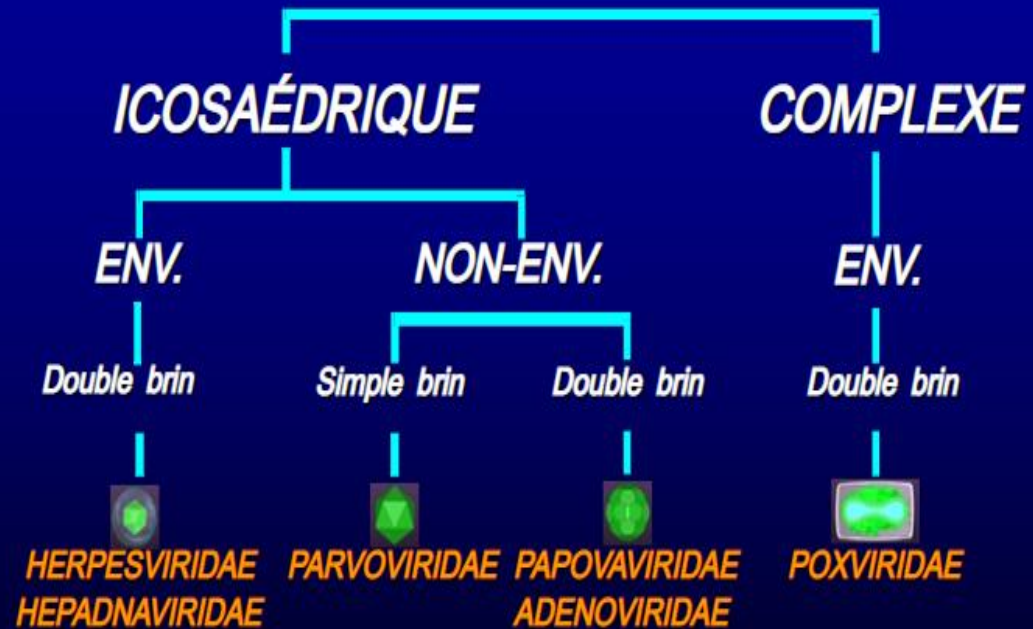
→ La transmission se fait de deux façons :

1. comme pour la grippe, par contact direct rapproché, respiratoire, face à un sujet infecté
2. mais surtout par contamination indirecte transmission féco-orale
(aliments contaminés, eau contaminée, bains de rivière...)

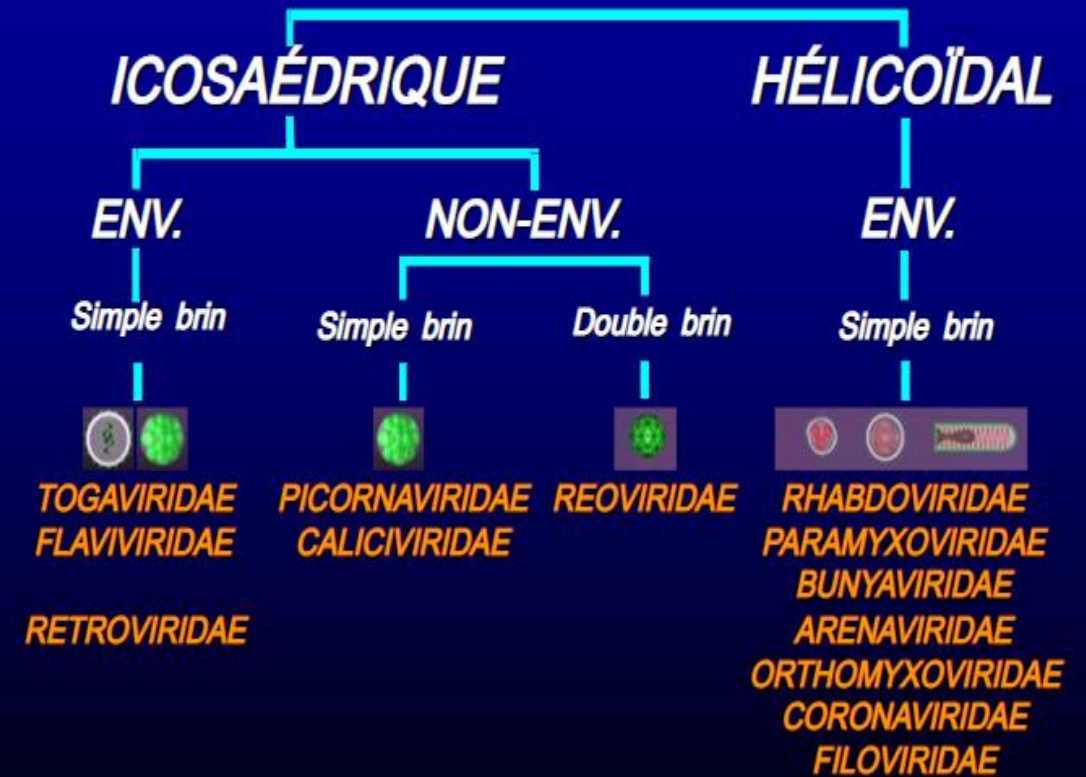
Rq :

- favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène.
- Surtout l'été (baignade, consommation de végétaux crus, oranges)
- Entérovirus : mode de propagation comparable à celui des entérobactéries.

Principaux virus à ADN



Principaux virus à ARN



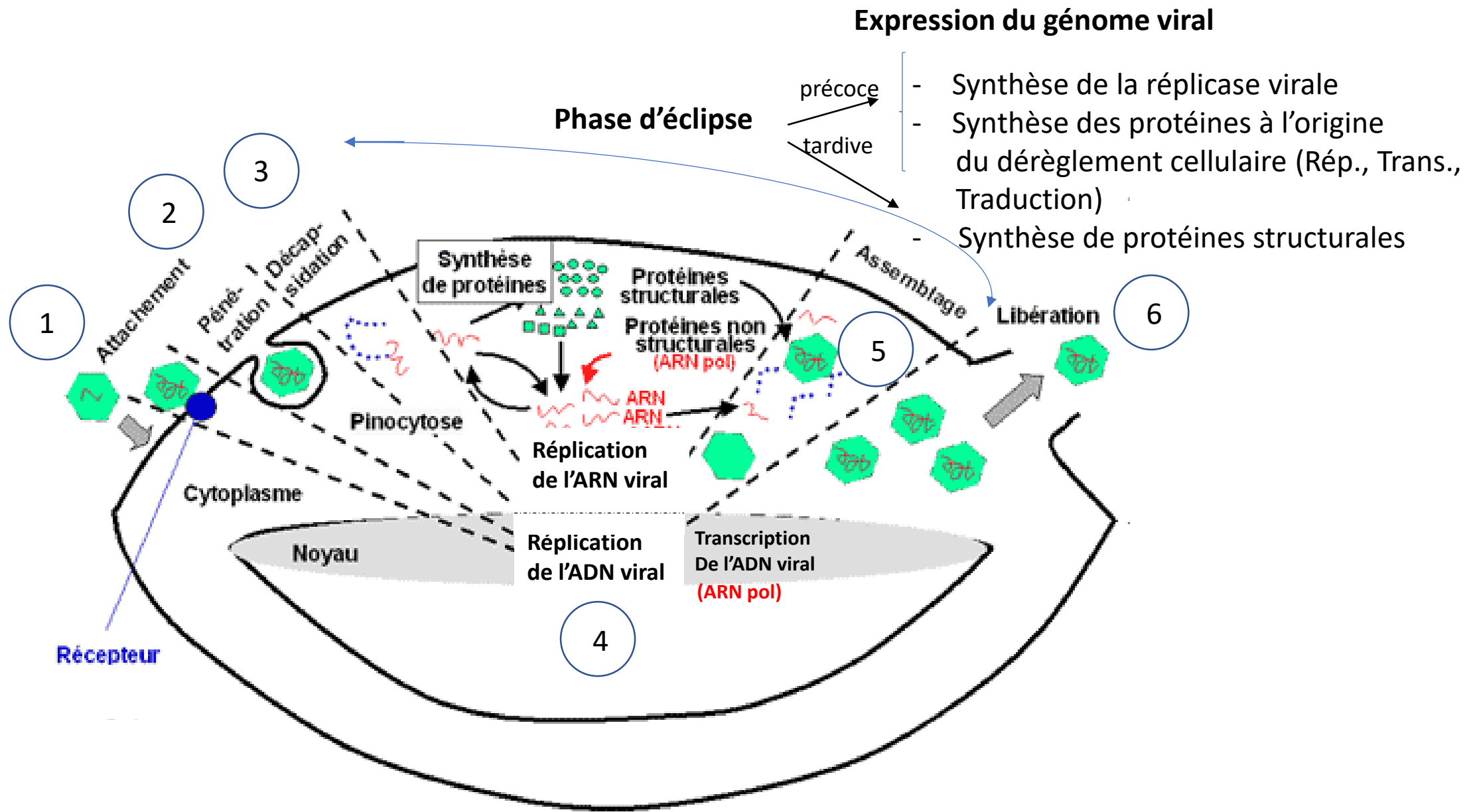
Virus à génome à ADN

	Virion		Nucléocapside		Génome	
Famille	Diamètre (nm)	Enveloppe	Symétrie	Capsomères (ss-unités protéiques)	Nature	Taille (kb, kbp)
<i>Poxviridae</i>	250 x 200 x 200	+/-	Complexe	NA	Ds DNA, linéaire	130 - 375
<i>Asfarviridae</i>	175 - 215	+	Icosaédrique	1892-2172	Ds DNA, linéaire	170 - 190
<i>Iridoviridae</i>	120 - 350	+	Icosaédrique	>1562	Ds DNA, linéaire	140 - 303
<i>Herpesviridae</i>	150	+	Icosaédrique	162	Ds DNA, linéaire	125 - 240
<i>Adenoviridae</i>	70 - 90	-	Icosaédrique	252	Ds DNA, linéaire	26 - 45
<i>Polyomaviridae</i>	40	-	Icosaédrique	72	Ds DNA, circulaire	5
<i>Papillomaviridae</i>	55	-	Icosaédrique	72	Ds DNA, circulaire	6,8 - 8,4
 <i>Circoviridae</i>	12 - 26,5	-	Icosaédrique	32	Ss DNA, (+), circulaire	1,7 - 2,3
<i>Parvoviridae</i>	18 - 26	-	Icosaédrique	60	Ss DNA, (-), linéaire	4 - 6
<i>Hepadnaviridae</i>	40 - 48	-	Icosaédrique	?	Ds DNA, circulaire	3 - 3,3
 Girus	500 - 1000	+ / Tégument	Icosaédrique / NA	? / NA	DS DNA linéaire	500 - 2000

Virus à génome à ARN

Famille	Virion		Nucléocapside		Génome	
	Diamètre (nm)	Enveloppe	Symétrie	Capsomères	Nature	Taille (kb, kbp)
<i>Retroviridae</i>	80 - 100	+	Icosaédrique	?	Ss RNA, (+), linéaire	7 - 12
<i>Reoviridae</i>	60 - 80	-	Icosaédrique	92	Ds RNA, linéaire, 10, 11 ou 12 segments	19 - 32
<i>Birnaviridae</i>	60	-	Icosaédrique	260	Ds RNA, linéaire, 2	6
<i>Bornaviridae</i>	80 - 100	+	Icosaédrique	?	Ss RNA, (-), linéaire	6
<i>Filoviridae</i>	790-970 x 80	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (-), linéaire	19
<i>Paramyxoviridae</i>	150 - 300	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (-), linéaire	15
<i>Rhabdoviridae</i>	100 - 430 x 45 - 100	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (-), linéaire	11 - 15
<i>Orthomyxoviridae</i>	80 - 120	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (-), linéaire, 6, 7 ou 8 segments	10 - 15
<i>Bunyaviridae</i>	80 - 120	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (-), linéaire, 3 segments	11 - 19
<i>Arenaviridae</i>	50 - 300	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (-), linéaire, 2 segments	11

Famille	Virion		Nucléocapside		Génome	
	Diamètre (nm)	Enveloppe	Symétrie	Capsomères	Nature	Taille (kb, kbp)
<i>Picornaviridae</i>	30	-	Icosaédrique	60	Ss RNA, (+), linéaire	7 - 8
<i>Caliciviridae</i>	27 - 40	-	Icosaédrique	80	Ss RNA, (+), linéaire	7 - 8
<i>Astroviridae</i>	28 - 30	-	Icosaédrique	32	Ss RNA, (+), linéaire	7 - 8
<i>Nodaviridae</i>	29 - 32	-	Icosaédrique	180	Ss RNA, (+), linéaire, 2 segments	4 - 5
<i>Coronaviridae</i>	120 - 160	+	Hélicoïdale	NA	Ss RNA, (+), linéaire	27 - 31
<i>Arteriviridae</i>	45 - 60	+	Icosaédrique	?	Ss RNA, (+), linéaire	13 - 16
<i>Flaviviridae</i>	40 - 60	+	Icosaédrique	?	Ss RNA, (+), linéaire	10 - 12
<i>Togaviridae</i>	70	+	Icosaédrique	80	Ss RNA, (+), linéaire	10 - 12
<i>Deltavirus</i>	36 - 43	+	?	70	Ss RNA, (-), circulaire	2
Prions (agents des encéphalopathies spongiformes)	Protéine (PrP ^{Sc})	NA	NA	NA	NA	MM 33 - 35 kDa

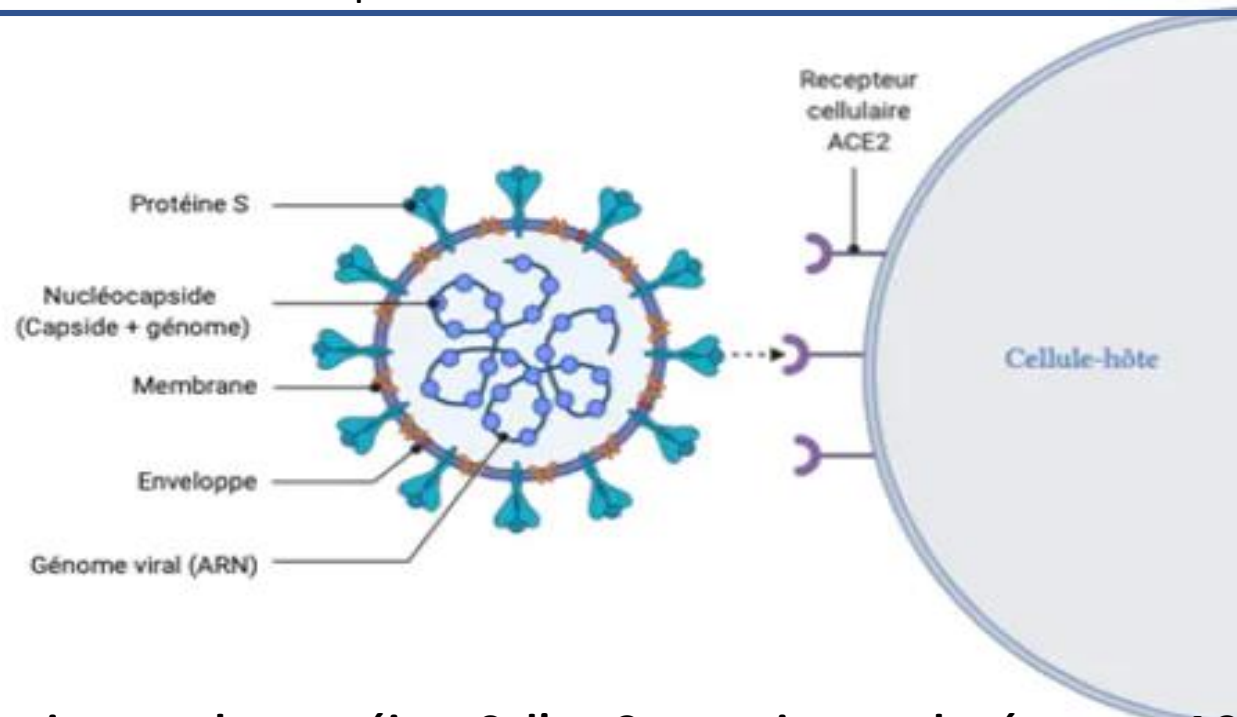


Le Cycle de Multiplication virale

1-L'étape de fixation du virus sur la cellule –Spectre d'hôtes

Interactions entre un ligand viral et le **récepteur cellulaire** qui remplit normalement des fonctions physiologiques (ex: molécules d'adhésion cellulaire CAM)

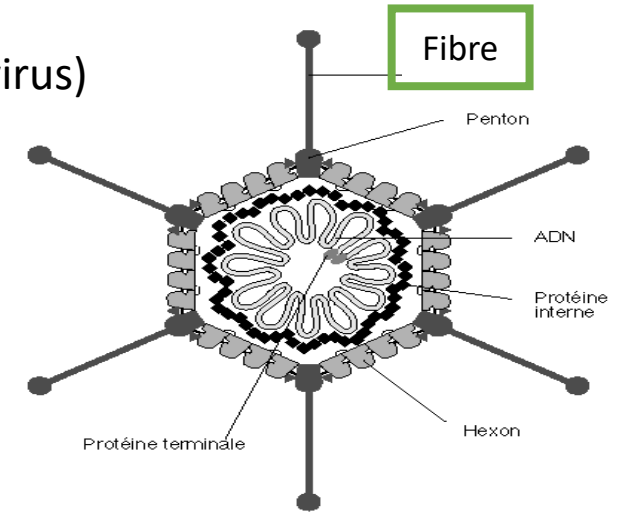
➡ C'est une reconnaissance perversie



Exemple de reconnaissance des protéines S d'un Coronavirus sur le récepteur ACE2 (régulations fonctions cardiovasculaires, pulmonaires, rénales de la cellule infectée)

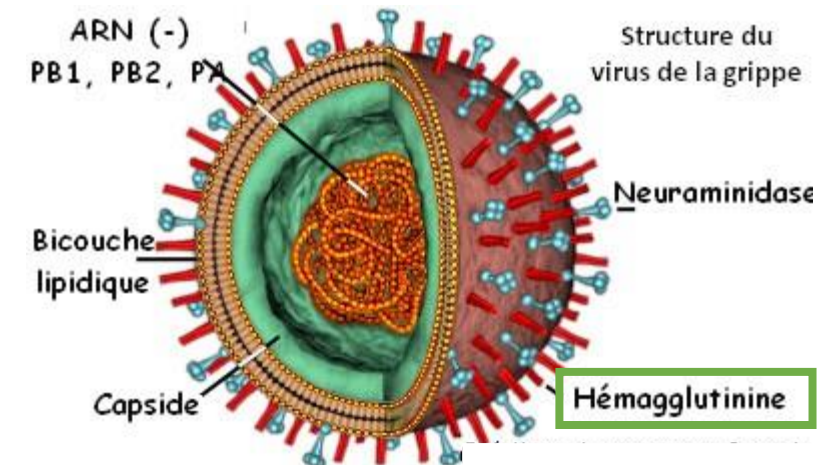
Si récepteurs ubiquitaires présents dans différentes espèces animales: spectre d'hôtes large (rage: mammifères)
Si récepteurs propres à une seule espèce animale: spectre d'hôtes étroit (rougeole: homme)

- si virus nus, conformation particulières de protéines de capside (fibres Adénovirus)



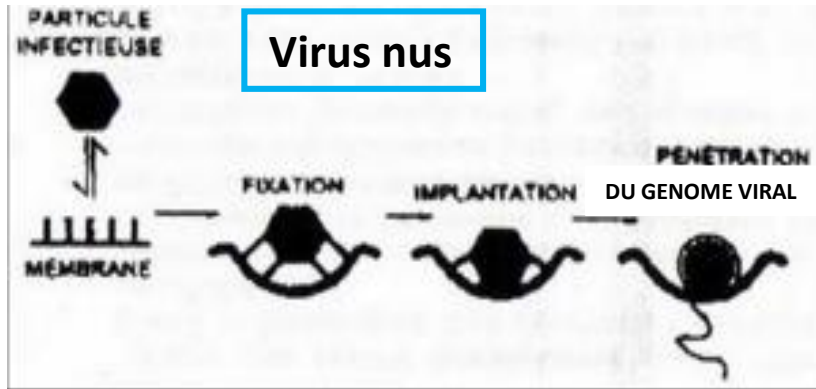
Ligand viral:

- si virus enveloppés, glycoprotéines d'enveloppe (HA virus grippe)



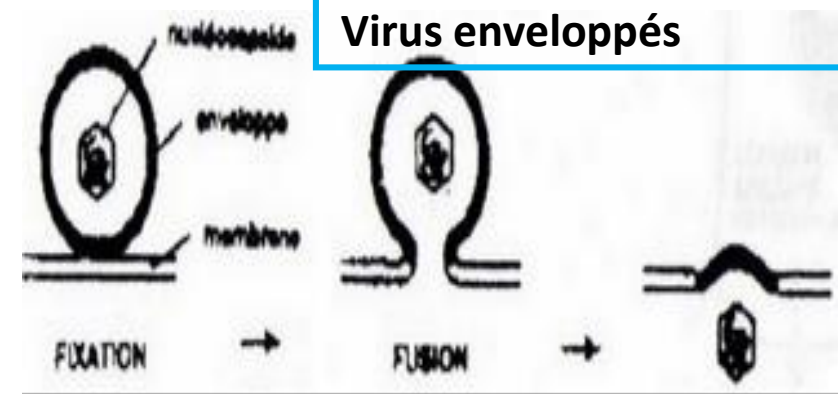
2-L'étape de pénétration du virus

Pénétration directe du génome



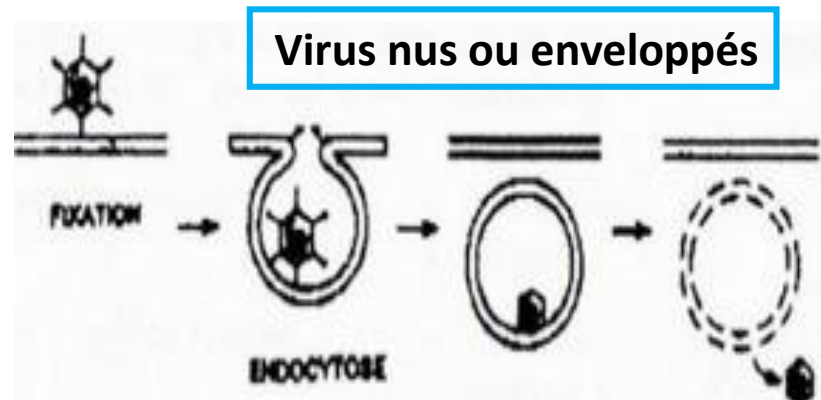
Ex: Bactériophage T

Fusion enveloppe avec la membrane plasmique



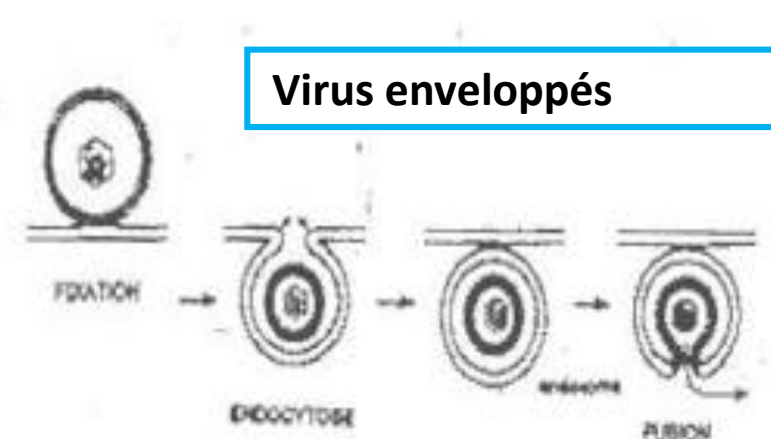
Ex: Virus HIV

Endocytose seule



Ex: Rhinovirus, Poliovirus

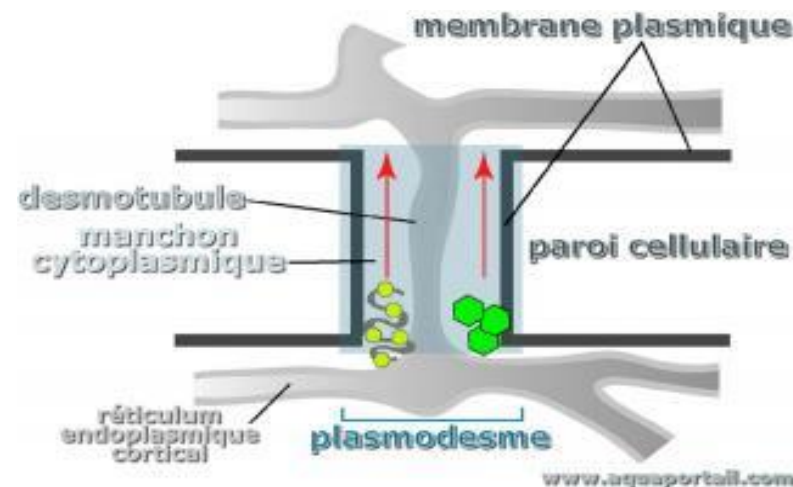
Endocytose puis fusion enveloppe avec la membrane de l'endocyte



Ex: Virus de la grippe

Le cas des virus de Plantes

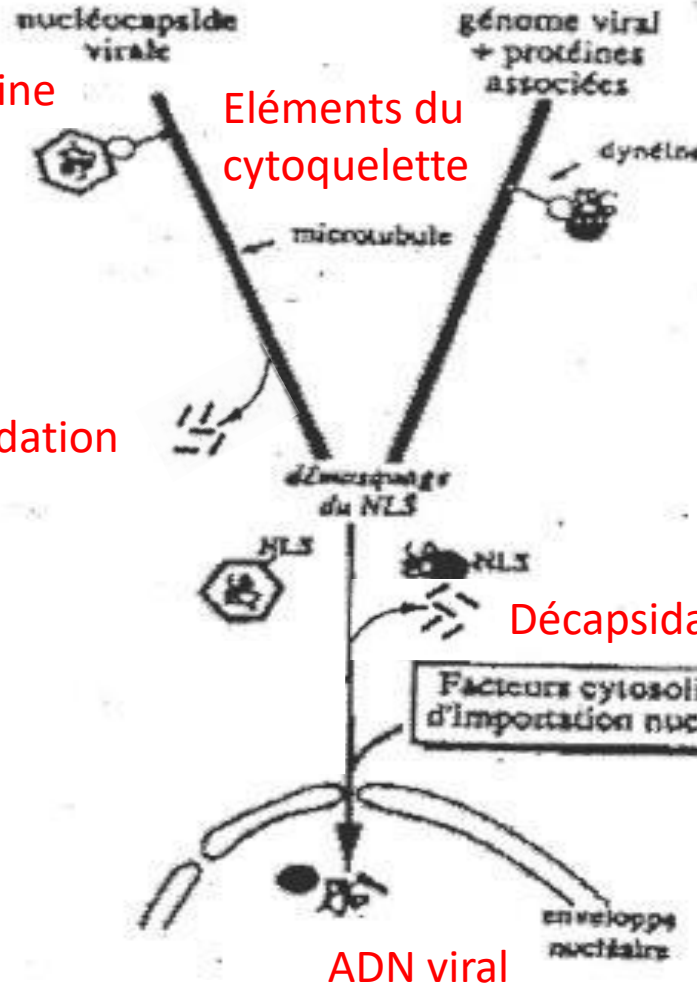
- **paroi épaisses** de leurs cellules (cellulose) → pas de phénomène d'endocytose et de processus de fusion de membranes.
- **entrée des virus de plantes** se produit le plus souvent par **effraction**:
 - soit par l'intermédiaire d'insectes, de nématodes ou de protozoaires parasitant les plantes,
 - soit par inoculation mécanique. Certains virus de plantes sont transmis voie végétative (boutures, tubercules, ...) ou via le pollen et la semence.
- mode de **propagation** des virus de plantes au sein de l'organisme varie également / virus animaux ou bactériophages: les cellules végétales sont connectées entre elles par les **plasmodesmes**, pores dont le diamètre (proche de 20 nm) est modulable.
 - Expression d'une ou plusieurs protéines de mouvement qui modulent notamment le fonctionnement des **plasmodesmes**.
 - Propagation du virus d'une cellule à une autre (manchon cytoplasmique) sans passer par un stade de "virion extracellulaire". **Il court-circuite ainsi les étapes de libération et puis d'entrée.**
 - Transmission de plante à plante par un vecteur.



3- Le déplacement des virus après pénétration dans la cellule

MAP:
Dynéine ou Kinésine

Eléments du
cytoquelette

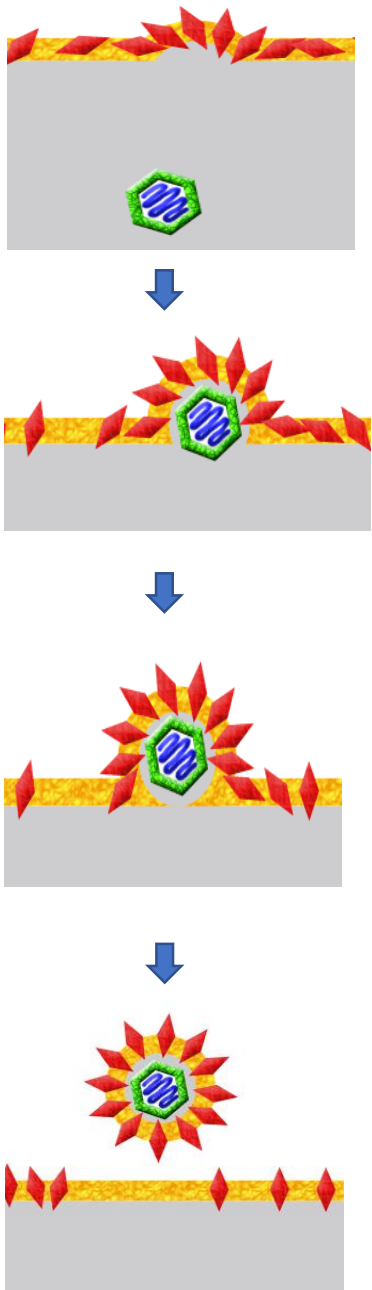


Protéines de capsid de **virus à ADN** ou **protéines associées à l'ADN viral** portent un **signal de localisation nucléaire (NLS)**

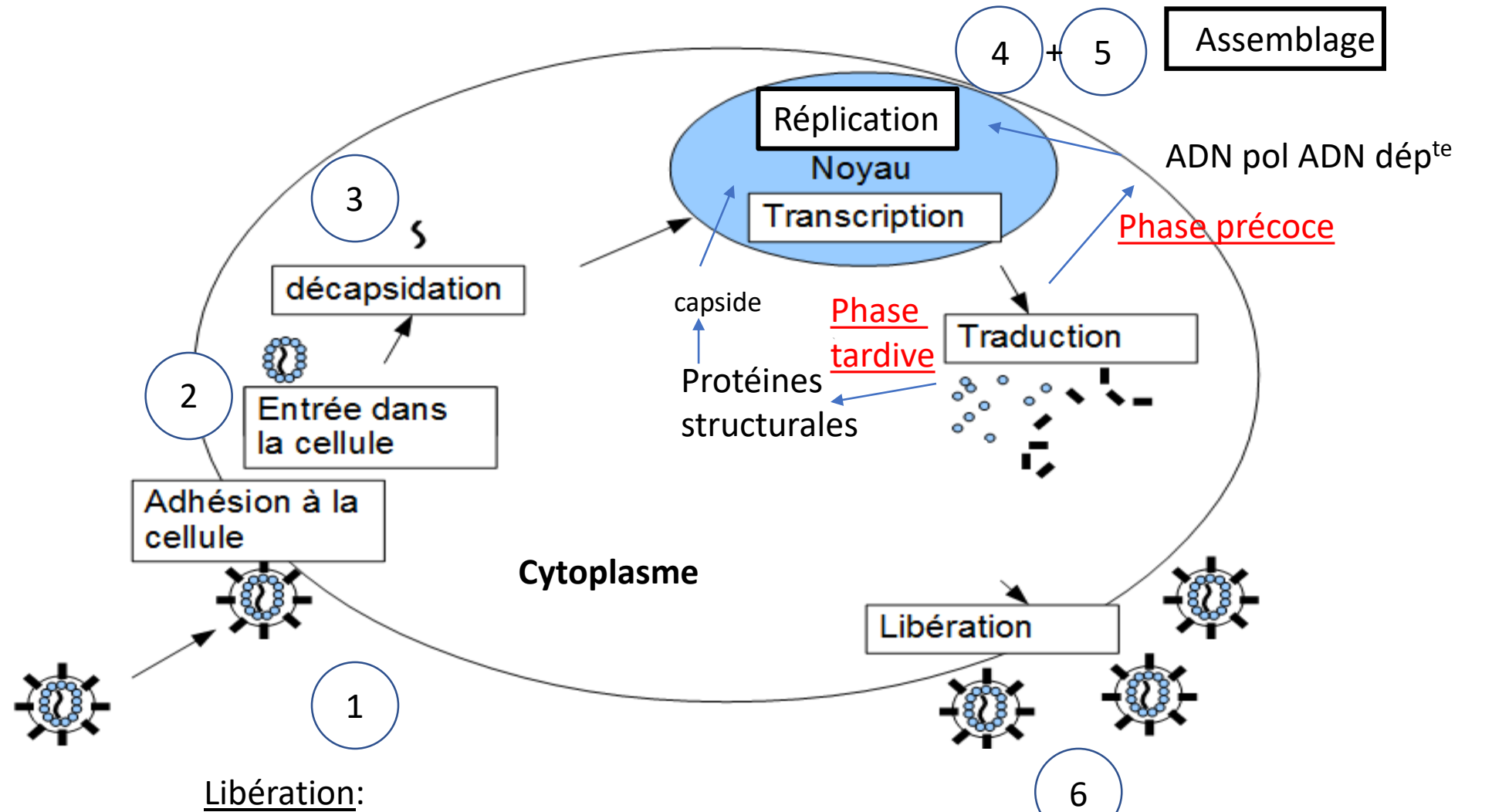
Si génome viral = ADN
Génome pénètre dans noyau par association aux FCIN

Si génome viral = ARN
Décapsidation puis génome reste dans cytoplasme (sauf exception: virus grippaux)

Le Bourgeonnement



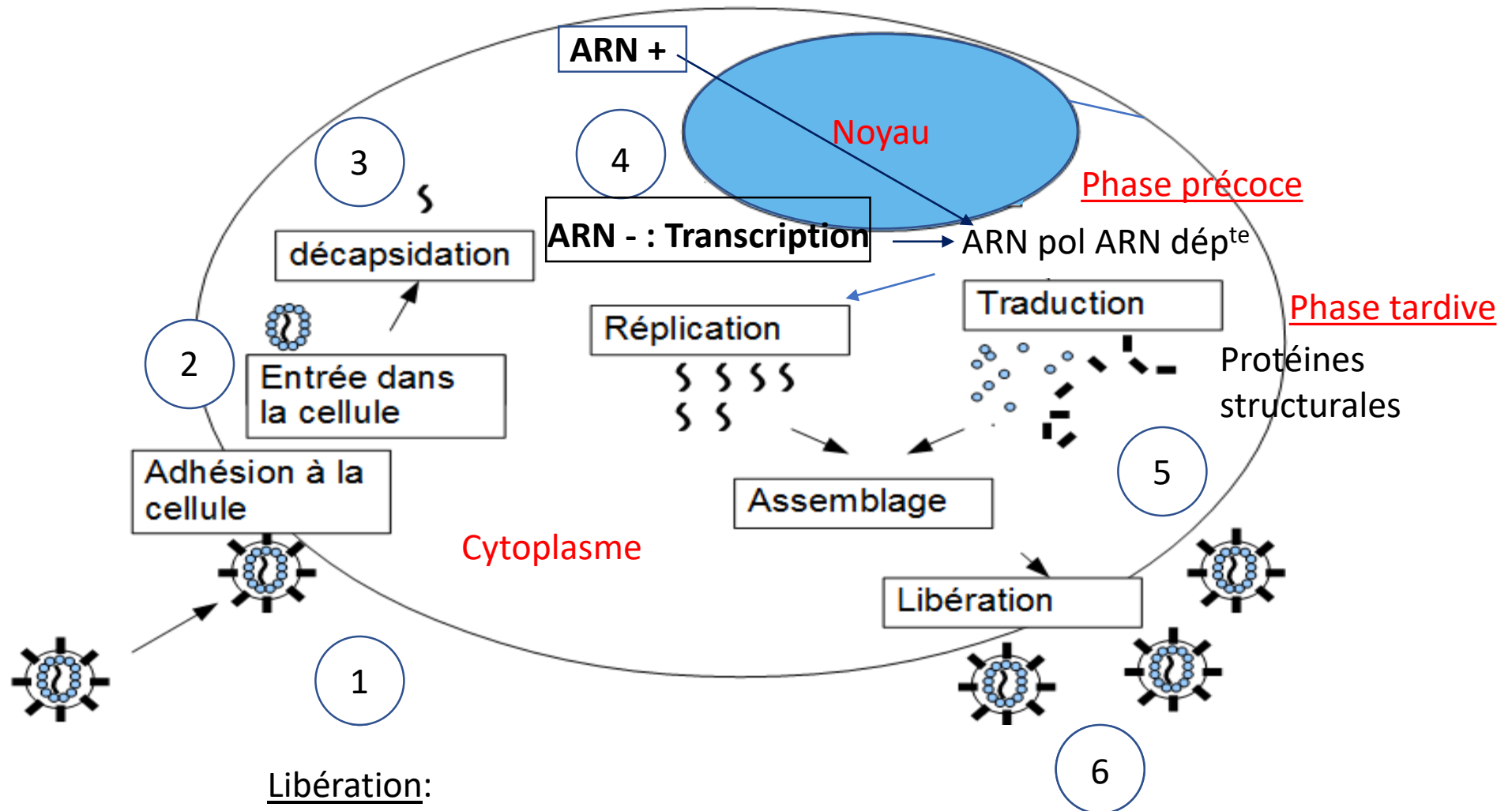
4-Le Cycle de Multiplication virus à ADN: réplication et assemblage



Libération:

- **virus nus (Papillomavirus):** lyse cellulaire ou modification perméabilité mb
- **virus enveloppés (Herpès virus):** bourgeonnement (+ viroporine)

Le Cycle de Multiplication virus à ARN: réplication et assemblage



Libération:

- **virus nus (Picornavirus):** lyse cellulaire ou viroporine (Prot.2B)
- **virus enveloppés (Coronavirus):** bourgeonnement (+ viroporine Prot. E)

5-Libération des virus

a) Lyse de la cellule : les virus nus

Assemblage dans **le cytoplasme** (Picornavirus, Reovirus) ou plus rarement dans **le noyau** (Adenovirus, Papovavirus, Parvovirus).

La libération des virions dépend totalement de la lyse cellulaire.

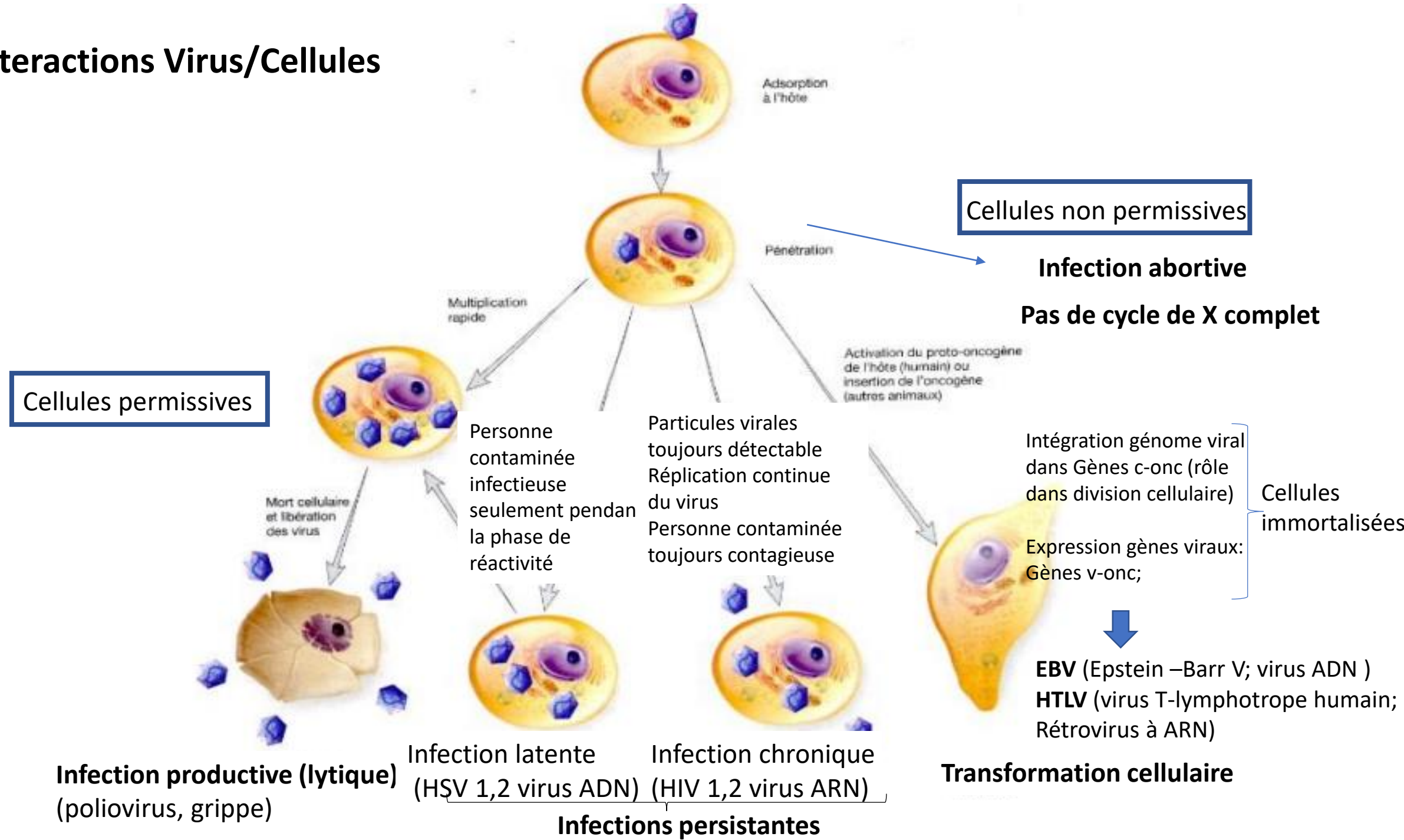
a) Le bourgeonnement : les virus enveloppés

Mode habituel de sortie des virus enveloppés : assemblage et libération sont étroitement associés.

Bourgeonnement des nucléocapsides : au niveau des membranes cellulaires modifiées ➡ interactions spécifiques entre la nucléocapside, la membrane cellulaire et les protéines d'enveloppe (spicules ou protéines de matrice).

Une fois libérées, des phénomènes de maturation sont souvent nécessaires ➡ particules infectieuses.

Interactions Virus/Cellules

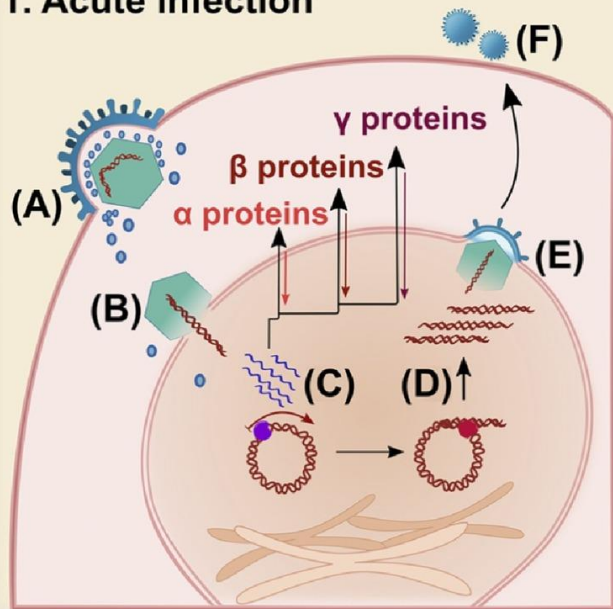


Infections persistantes latente: Herpès Simplex Virus

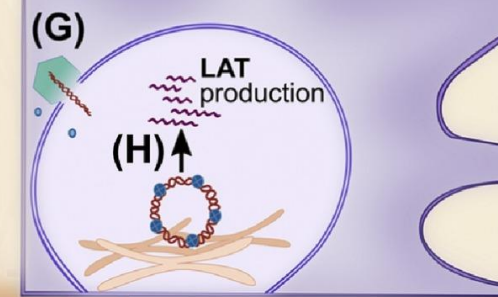
Infection lytique: cellules épithéliales de la muqueuse orale lors de la primo-infection

→ **Personne contagieuse**

1. Acute infection

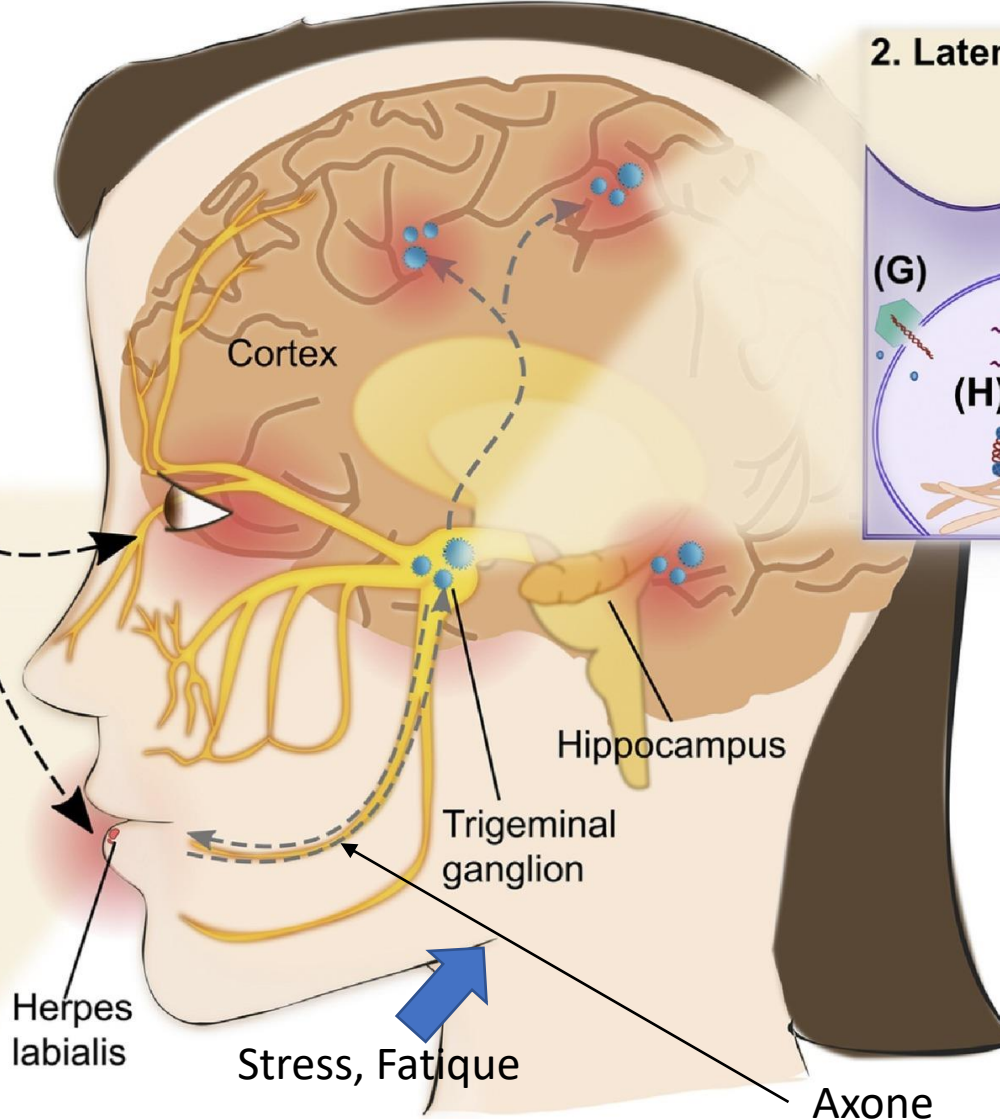


2. Latent infection



Infection latente: le virus remonte les neurones sensibles innervant la région infectée, jusqu'aux corps cellulaires se trouvant dans les ganglions trijumeaux

→ **Personne non contagieuse**



Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)



Viral genome



RNA polymerase II



Viral mRNA



Viral DNA polymerase



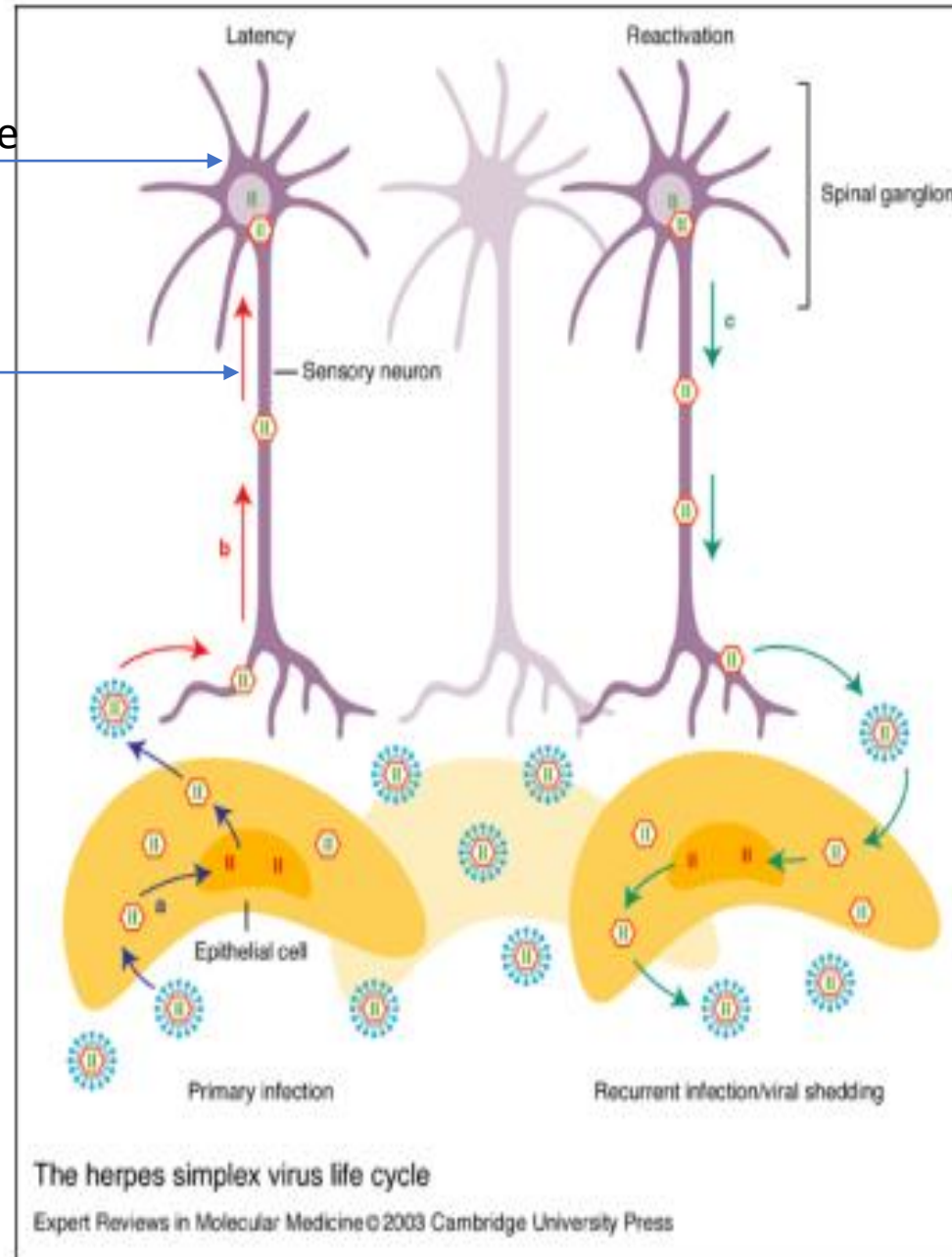
Nucleosomes



Latency-associated transcript (LAT)

Corps cellulaire
neuronal

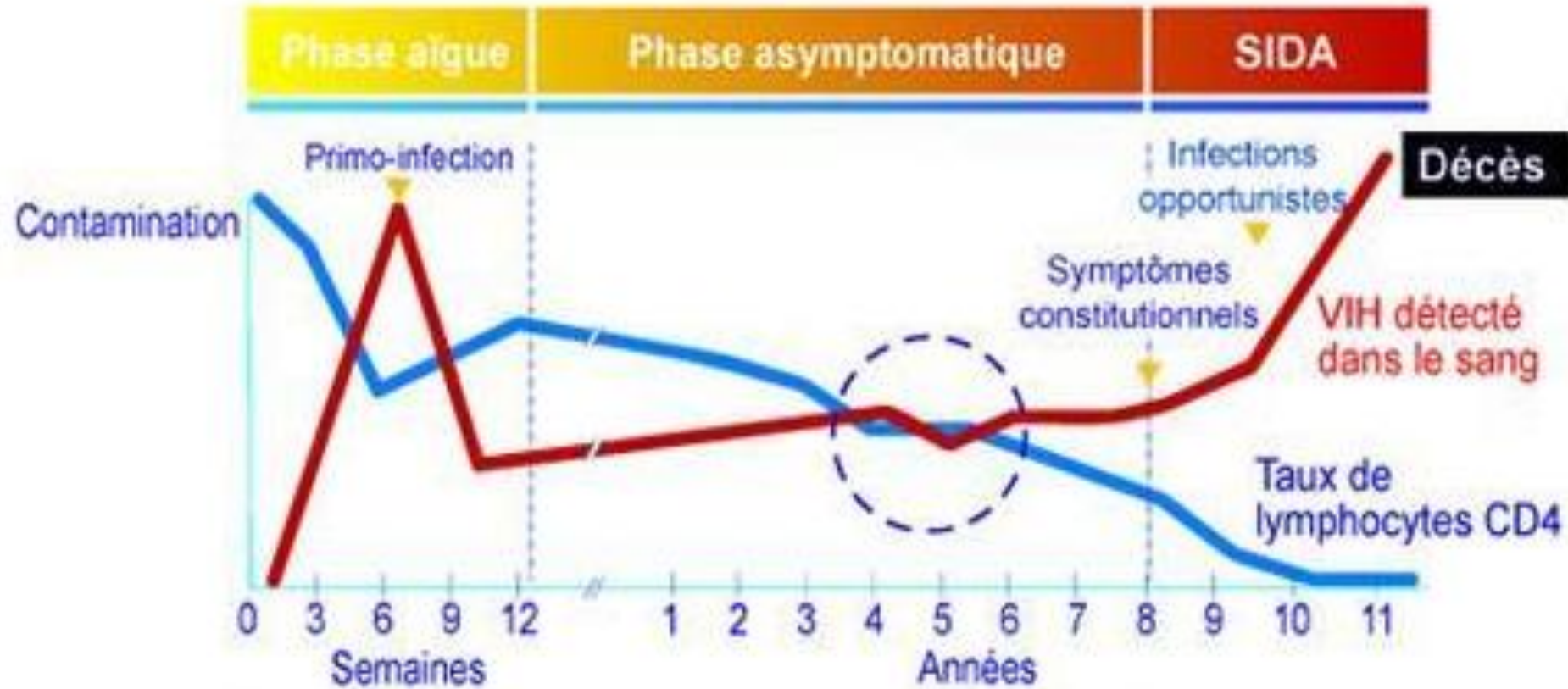
Axone



The herpes simplex virus life cycle

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

Infections persistantes chroniques: Virus de l'immunodéficience humaine



Différentes phases d'évolution de l'infection à VIH
en absence de traitement.

Virus transformant: Virus Epstein-Barr (Herpèsvirus 4)

Cibles: Cellules du pharynx et glandes salivaires →

Lyse cellulaire →

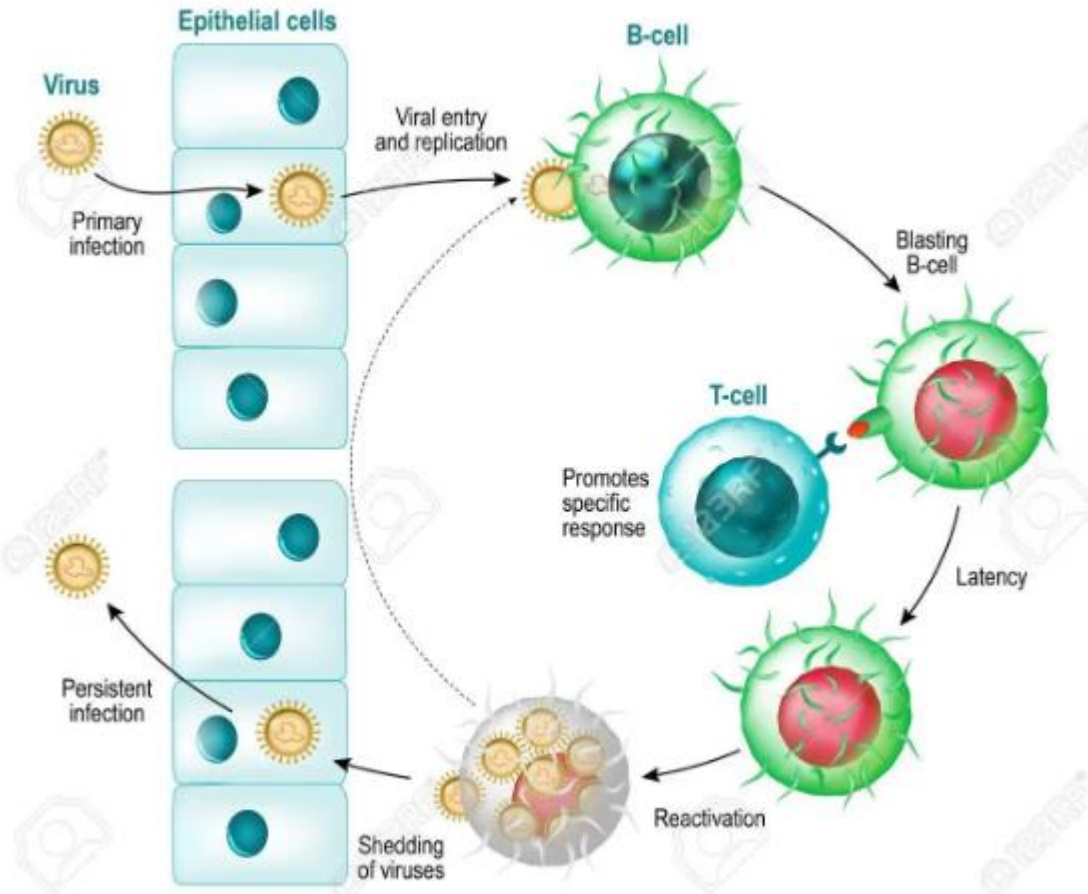
Réponse du système immunitaire



Infection possible de lymphocytes B de façon abortive

→ Immortalisation des lymphocytes B (prot BNFR1: dérèglement division cel.)

→ Prolifération des lymphocytes B contrôlées par les lymphocytes T



Après la primo-infection, l'EBV reste dans l'organisme (comme les autres herpèsvirus). Le génome reste sous un état d'épisome ou s'intègre dans l'ADN de certains lymphocytes B.

Dans certaines circonstances (fatigue, stress), le virus latent peut repasser à une phase active de réplication.

En détruisant la cellule, → libération des virions qui vont diffuser dans différents tissus ou organes de notre organisme:

→ pharynx et glandes salivaires

Réactivation du virus:

Virus périodiquement présent dans la salive des personnes infectées.

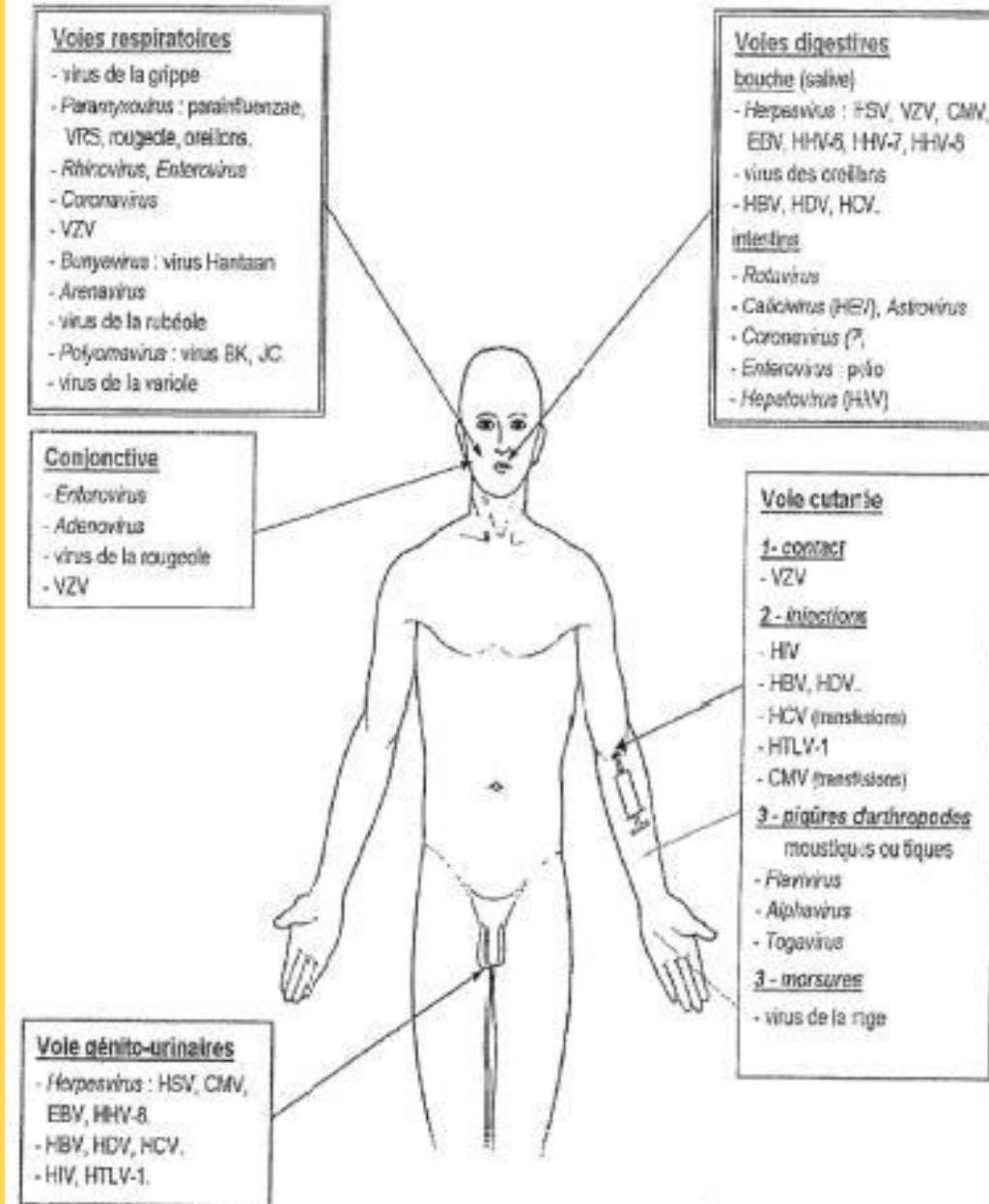
Elles peuvent **transmettre l'infection à d'autres personnes** au cours de ces épisodes de décharge virale (Maladie du baiser, mononucléose)

Dans de rares cas, l'EBV contribue au développement de cancers (si personne immunodéprimée → taux lymphocytes T → Prolifération des lymphocytes B (lymphome malin))

Les 3 étapes de la pathogénèse des infections virales

I- la transmission :

- peau: abrasions cutanées (variole), piqures d'insecte (arbovirus: fièvre jaune), morsures (rage), piqures aiguille contaminée (hépatite B))
- voie sanguine par transfusion (Hépatites B et C, HIV)
- voie respiratoire (1 éternuement = 2 millions de particules d'aérosol) (rhinovirus, grippe, coronavirus)
- voie génito-urinaire (HIV, EBV, HBV)
- muqueuses oculaires (piscine: adénovirus, VZV)
- voies digestives: contamination des eaux par les selles (transmission oraux-fécales) (entérovirus (poliovirus))
- transmission materno-fœtale (prénatale (cavité pelvienne)(VZV,CMV), post-natale (lait maternel (HIV))

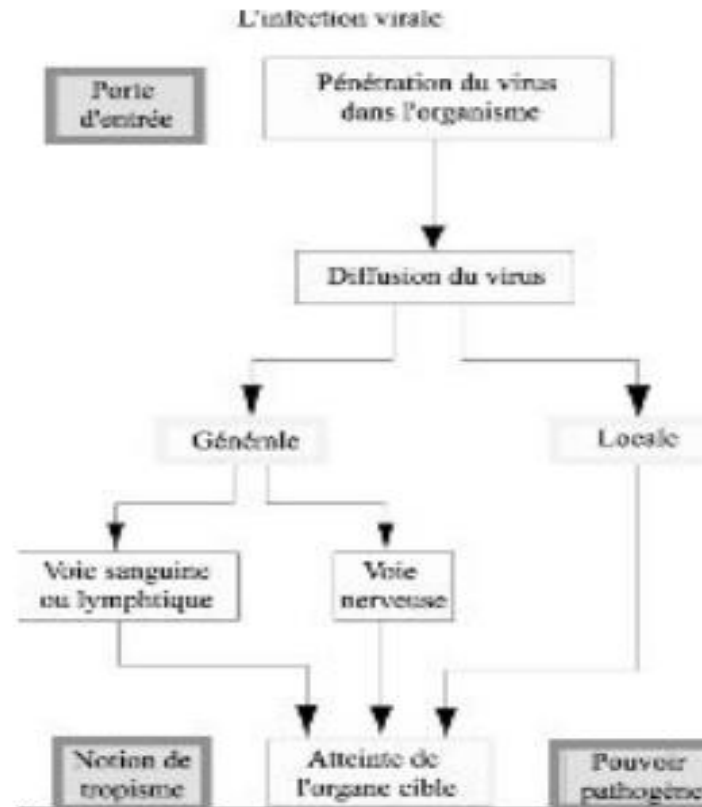


I-Les voies d'entrée des virus chez l'Homme

II- la diffusion de l'infection :

- locale, proche de la porte d'entrée : l'incubation (période entre le moment où le virus rentre dans l'organisme et le moment où les symptômes apparaissent) sera alors courte. (Rhinovirus, Orthomyxovirus)
- généralisée: l'incubation sera alors longue, le virus doit passer par le sang ou la lymphe avant d'atteindre l'organe ou les organes cible (Poliovirus).

3) Période de diffusion



La diffusion peut être:

- locale (incubation courte)
- générale (incubation longue)

Le Poliovirus

-Porte d'entrée et organe cible différents: muqueuse digestive du pharynx à l'intestin → cycle de x 1^{aire}, passage par la lymphe, puis la circulation sanguine → virémie 1^{aire}.

Dans 1/1000, passage dans le système nerveux central et X dans les neurones moteurs périphériques → paralysie et atrophie des muscles dépendants des neurones détruits

La Grippe

-Porte d'entrée et organe cible confondus: épithélium respiratoire cilié (du nez aux bronchioles).

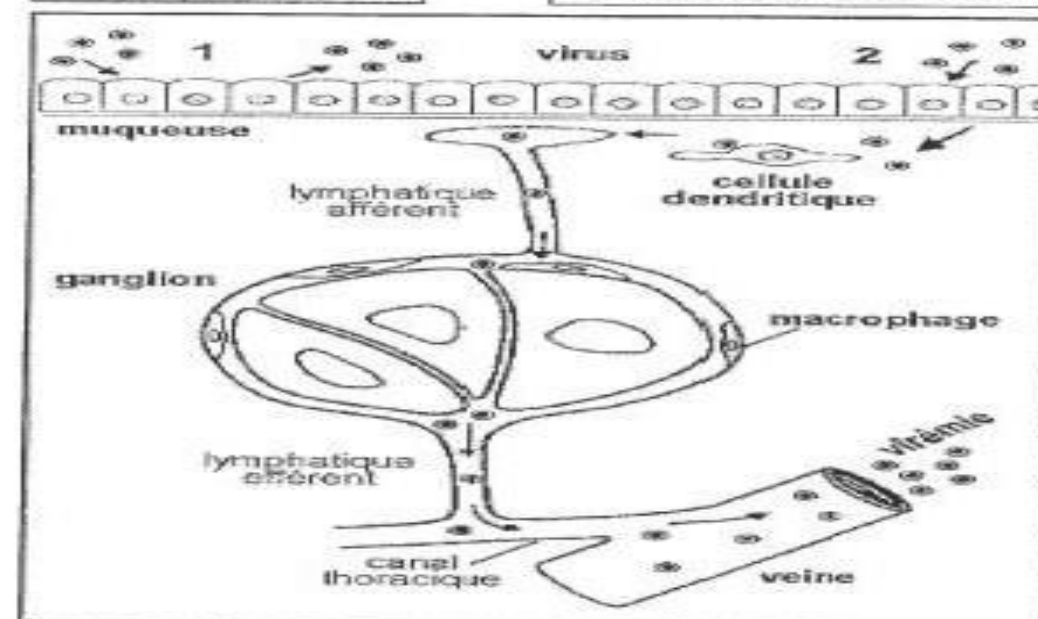
Grippe

Poliovirus

	infections aiguës localisées	infections aiguës généralisées
Porte d'entrée	peau ou muqueuses	peau ou muqueuses effraction de la barrière cutané-muqueuse
Virémie	absente ou brève	constante
Organe(s) - cible(s)	à la porte d'entrée	à distance de la porte d'entrée
incubation	quelques jours (1 à 3 j.)	quelques semaines (2 ou +)
exemples	• l'herpès, dans ses formes communes • la grippe • les infections à HRSV • les infections à Rhinovirus • la conjonctivite à Adenovirus • a gastro-entérite à Rotavirus	• la poliomyélite • la varicelle • la mononucléose infectieuse (MNI) • la rougeole, les oreillons, la rubéole • les arboviroses • la rage

1 - aiguë locale

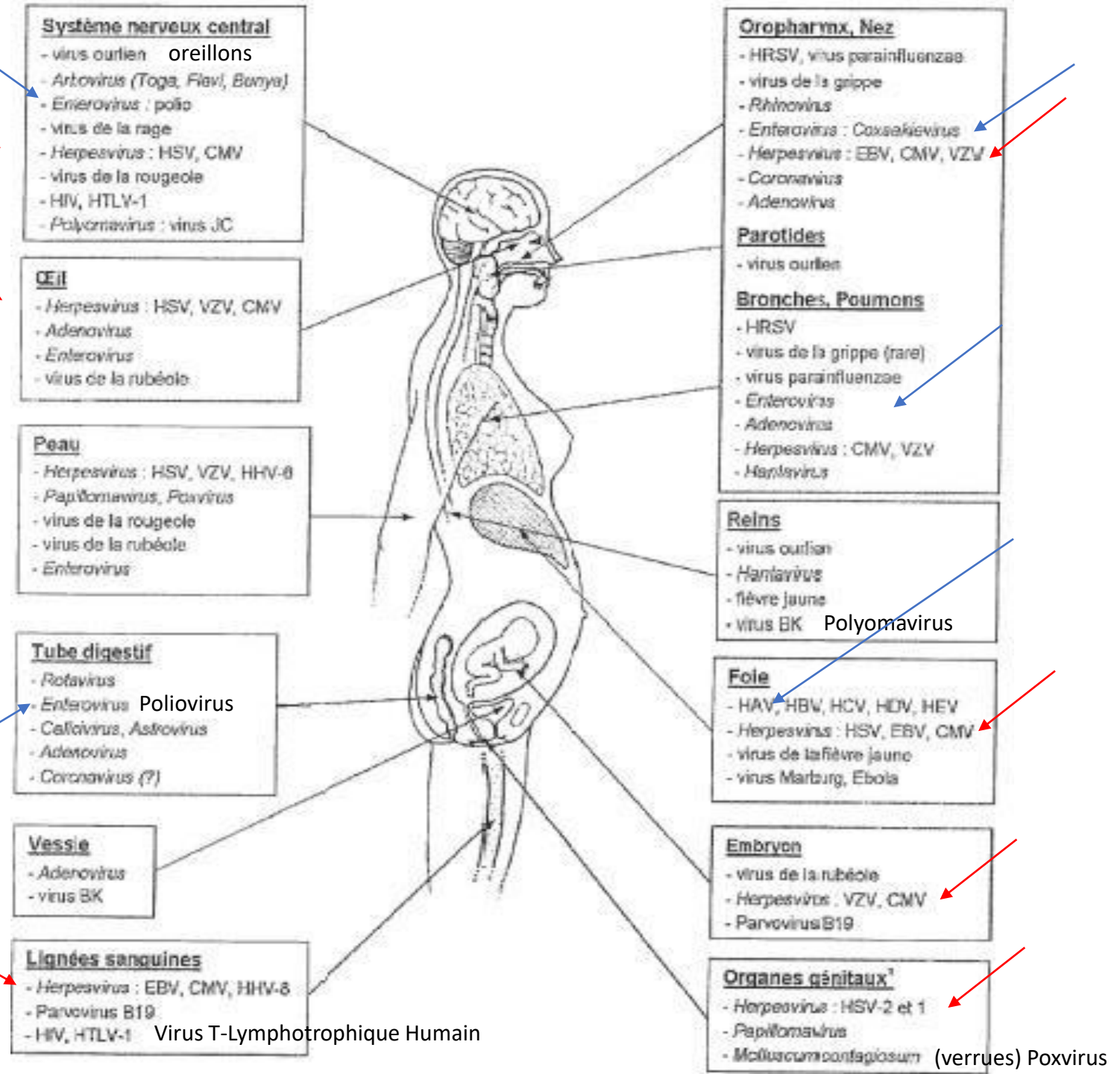
2 - aiguë généralisée



III-Le tropisme des virus humains : Ensemble des cellules cibles permissives à ce virus.

➡ Permet de déterminer les organes et espèces cibles.

➡ Dépend de la présence ou non de récepteurs cellulaires.



Herpesvirus

Entérovirus