

Les virus

I_ Introduction

A. Définition

Les virus sont des micro-organismes responsables de nombreuses maladies. Ils peuvent infecter des cellules eucaryotes, des archéobactéries et des bactéries.

Définition de Chastel (1992) : "Un virus est un objet biologique particulière infectieux, subcellulaire, doué de continuité génétique et de grande capacité évolutive. Il est constitué d'au moins un acide nucléique, ainsi que des protéines."

B. Histoire

1892 : Première découverte d'un virus par **Ivanovsky** (virus du tabac)

1926 : Culture *in vitro* d'un virus par **Carrel**

1932 : Observation de virus avec un microscope électronique par **Ruska**

1978 : premier génome viral séquencé (Φ X174)

C. Structure des virus

Un virus contient un filament d'acide nucléique (ADN ou ARN) stabilisé par des nucléoprotéines dans une **capside**. On appelle cet ensemble la **nucléocapside**.

Ainsi on distingue les virus **nus** (constitués uniquement d'une nucléocapside) des virus **enveloppés** (une enveloppe la recouvre).

La forme extracellulaire structurellement organisée du virus est appelée **virion** (ou particule virale).

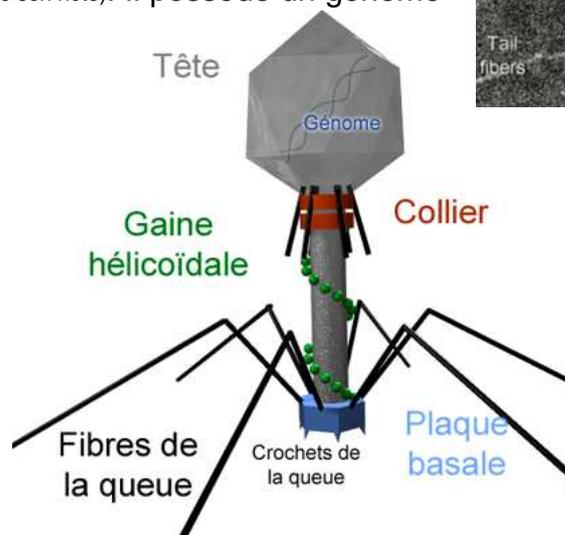
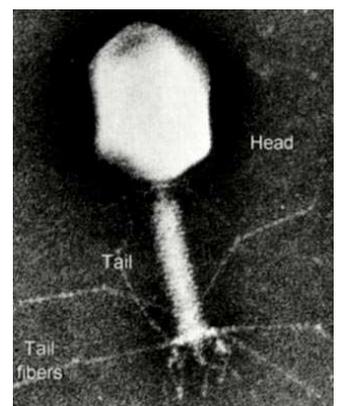
II Infection du phage T4

A. Le bactériophage T4

1) Généralités

Ce virus s'attaque aux bactéries. Il est **virulent** (= peut se multiplier à l'intérieur de son hôte) Et **lytique** (= sortie du virus tue son hôte). Il possède un génome sous forme d'ADN double brin linéaire.

2) Structure

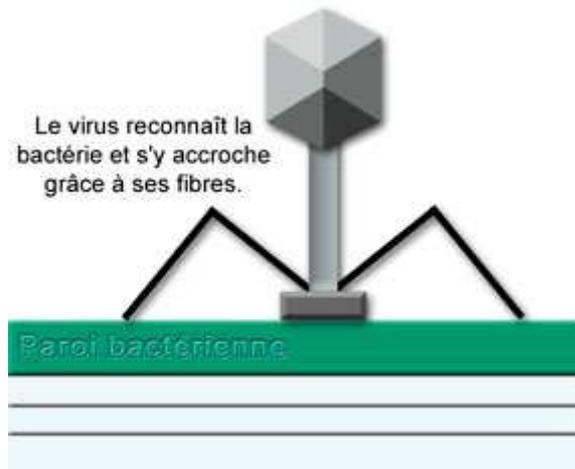


B. Cycle de multiplication

Le virus ne peut effectuer son cycle que dans les bactéries dites **permissives**. Dans le cas du phage T4, *E. Coli* est permissive.

1) Étapes du cycle viral

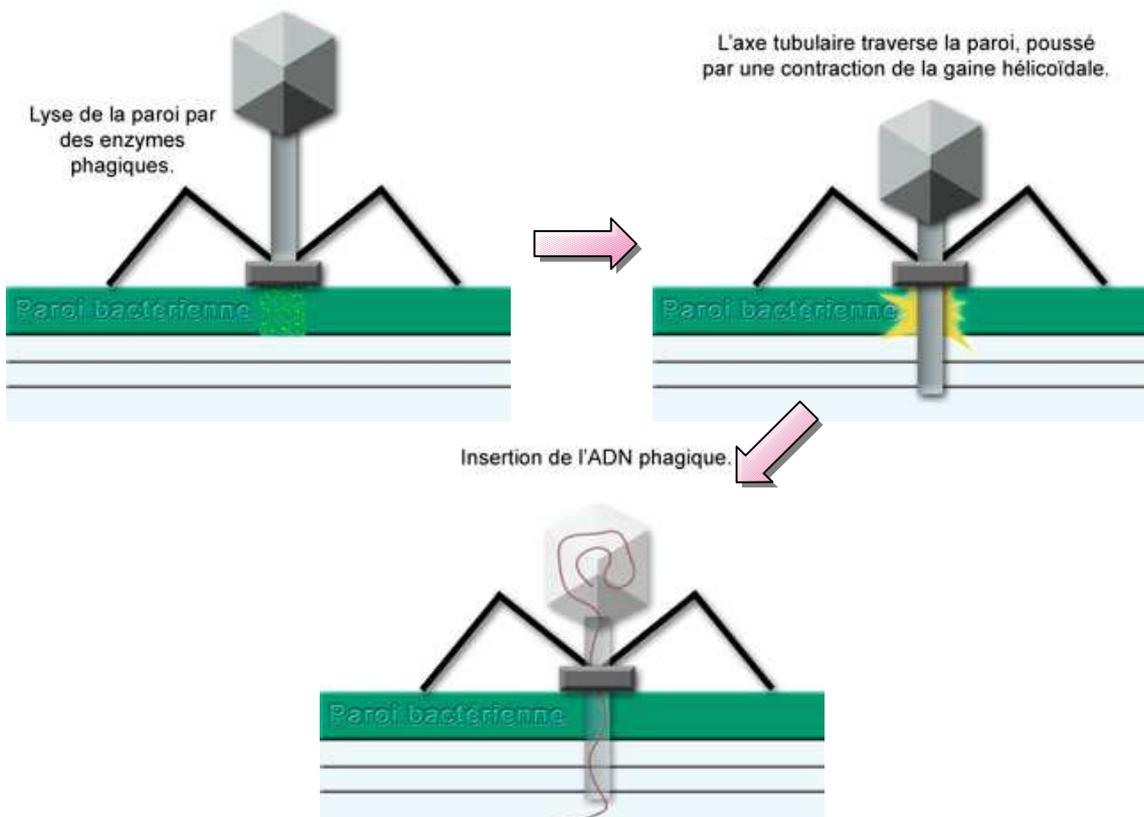
► Adsorption



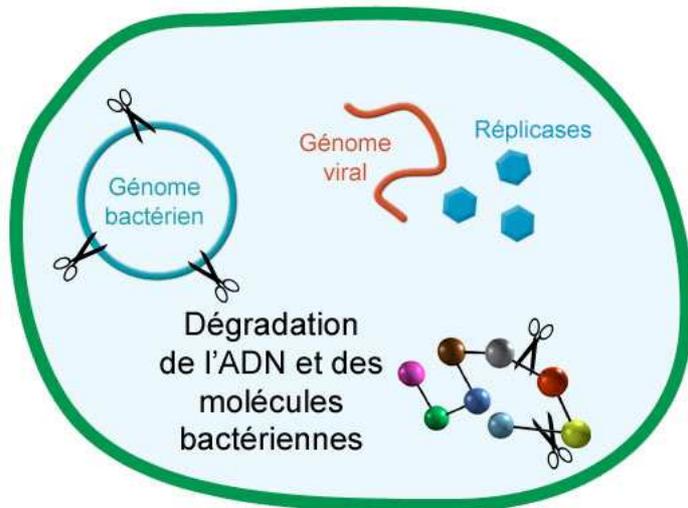
La bactérie est dite **sensible** si l'adsorption est possible.

On appelle le **titre phagique initial** le nombre de phages par mL avant l'infection. Le **taux d'adsorption** représente le pourcentage de phages adsorbés. La **multiplicité d'infection** est le nombre moyen de virus qu'adsorbe une bactérie.

► Infection



► Multiplication



Cette étape est composée de deux phases :

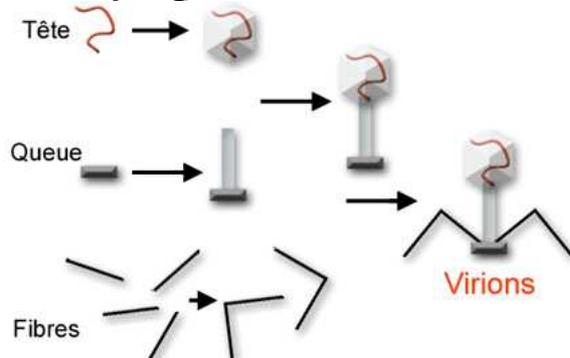
➔ Phase précoce

- ➔ Synthèse de réplicases
- ➔ Synthèse de protéines dégradant l'ADN bactérien
- ➔ Synthèse de protéines bloquant la synthèse de molécules bactériennes

➔ Phase tardive

- ➔ Synthèse de protéines virales de structure (notamment la capside)
- ➔ Réplication du génome viral

► Morphogenèse



Trois synthèses s'effectuent en parallèle tandis que de nouveaux virions s'assemblent et s'accumulent.

► Libération

Plusieurs protéines virales déclenchent la libération :

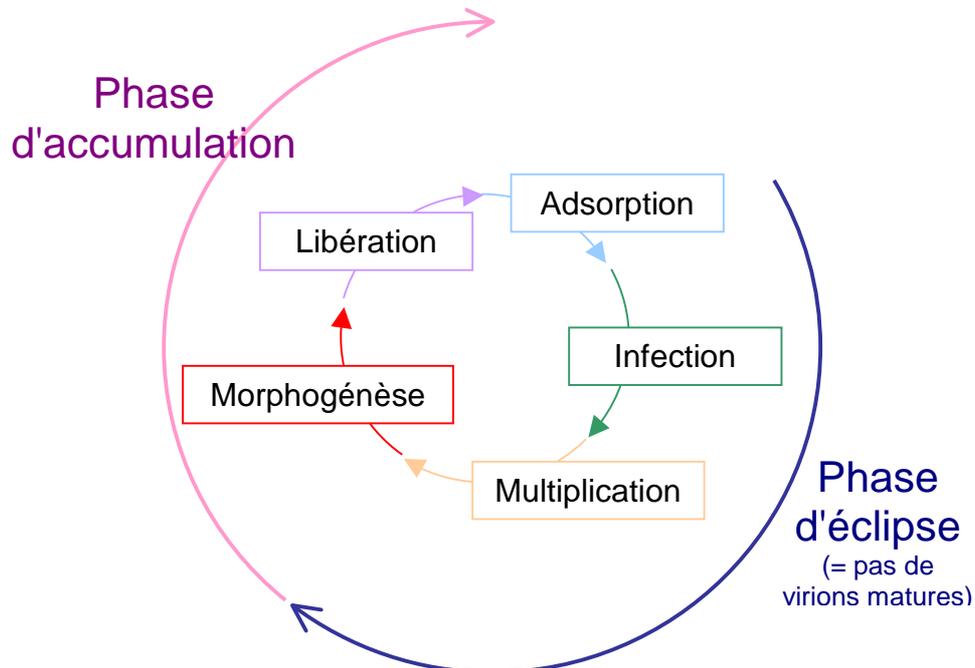
- ➔ **Holine** : cette protéine s'accumule dans la membrane interne. Lorsqu'elle est assez concentrée, la membrane est parsemée de trous permettant au lysozyme de passer.
- ➔ **Lysozyme** : cette enzyme dégrade les peptidoglycannes du périplasma, déclenchant la lyse de la cellule et permettant la libération des virions.

On peut alors calculer le **rendement unitaire** (ou taille de récolte ou taux de multiplication) le nombre de nouveaux virions par bactérie infectée. Pour T4, il y a à peu près 100 nouveaux virus par bactérie.

D'où l'enrichissement **E** en phages :

E = titre phagique final / titre phagique initial

2) Description du cycle viral



On appelle la **phase de latence** le temps au bout duquel le titre phagique retrouve son titre initial.

III Structure des virus

A. L'acide nucléique

1) Types de génomes

Les virus possèdent un génome de 3 à 4 gènes, allant de quelques kilobases à 300 kb. Ils peuvent être composés d'ADN ou d'ARN, circulaire (seulement pour les ADN) ou linéaire, double ou simple brin, en un ou plusieurs exemplaires (seulement pour les ARN).

On distingue parmi les génomes à ARN : les **ARN positifs**, pouvant être traduits en protéines à l'instar des ARNm, et les **ARN négatifs** qui forment le brin complémentaire d'un ARNm codant pour une protéine virale.

Le génome viral peut être fragmenté de plusieurs manières :

- ➔ **Segmenté** : plusieurs molécules d'acide nucléique différentes se trouvent dans la même particule virale.
- ➔ **Multipartite** : plusieurs molécules d'acide nucléique différentes sont séparées dans des particules virales différentes.
 - ➔ Seulement chez les virus de végétaux

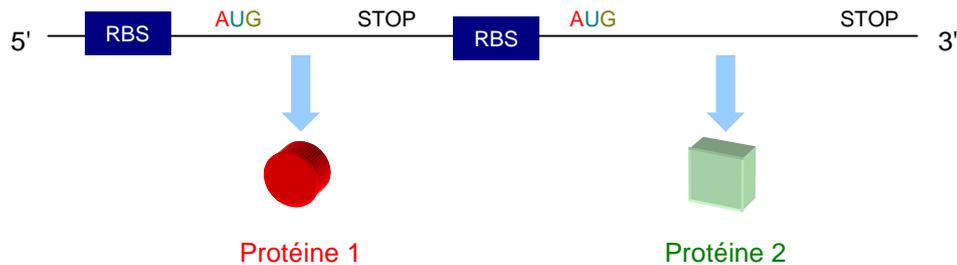
2) Compaction des génomes viraux

Les génomes viraux sont compactés au maximum. Ainsi, ils contiennent très peu de séquences intergéniques et peu d'introns. On y trouve souvent des **promoteurs** ou des **régulateurs** des gènes viraux.

Le virus va employer différentes techniques permettant, avec une séquence moindre, de coder pour un grand nombre de protéines :

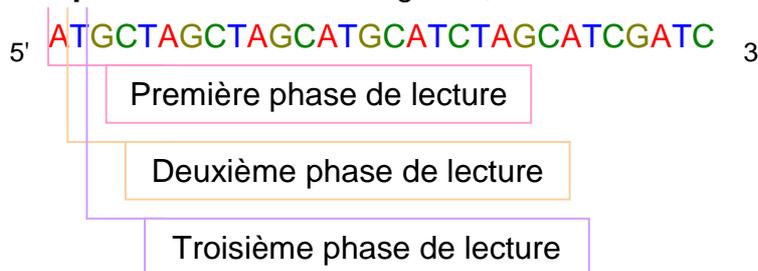
► **ARNm polycistroniques :**

Seulement **chez les bactériophages**. Un même ARNm pourra être traduit en plusieurs protéines différentes, car il contiendra plusieurs unités transcriptionnelles.



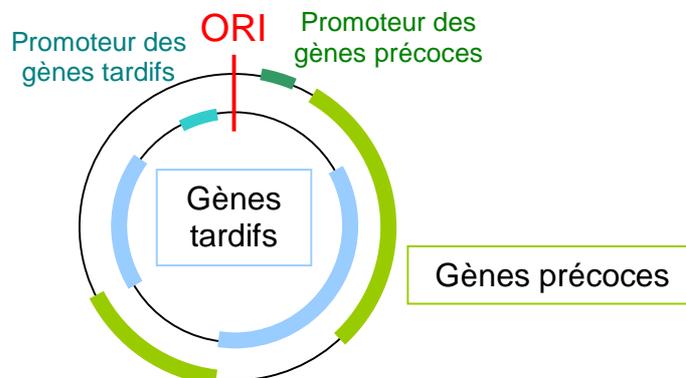
► **Chevauchement des gènes :**

Selon la **phase de lecture** des gènes, l'ARN transcrit sera différent.



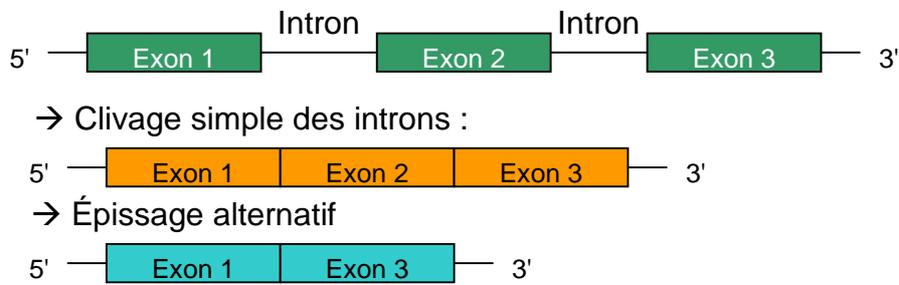
► **Codages des deux brins :**

Chez les virus disposant d'ADN double brin, les deux brins peuvent chacun porter des gènes différents. Ainsi on observe souvent une structure disposant de régulateurs au niveau de l'origine de réplication. On distingue alors les **gènes précoces**, exprimés en début d'infection, des **gènes tardifs**.



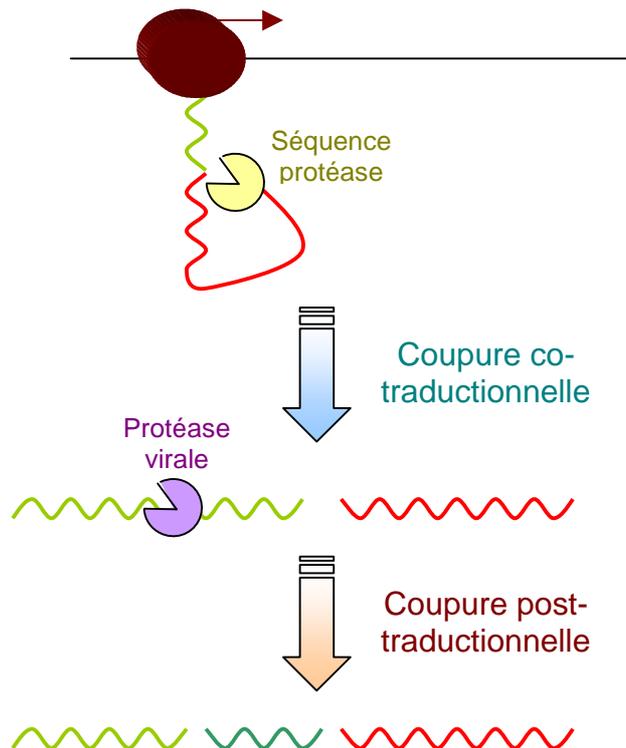
► **Épissage alternatif :**

Seulement **chez les virus des eucaryotes**. Selon l'épissage appliqué aux pré-ARN viraux, les ARNm matures seront différents.



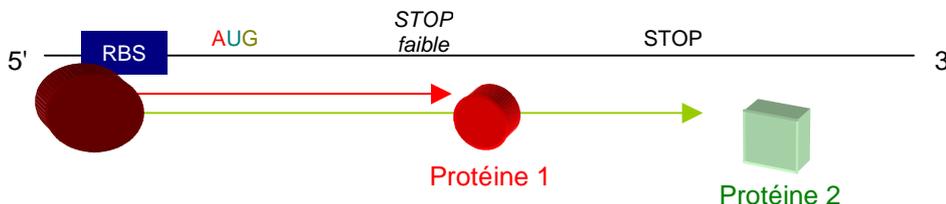
► **Maturation protéolytique :**

Cette maturation fait intervenir une séquence protéase (de la même ou d'une autre protéine) qui va couper les séquences traduites afin de former plusieurs protéines à partir d'une seule traduction. La coupure est dite **co-traductionnelle** si elle s'effectue pendant la traduction ; elle est **post-traductionnelle** si elle survient après.



► **Codons stop faibles :**

La traduction de l'ARN viral par le ribosome ne s'arrête pas toujours au codon stop, elle peut 1 fois sur 10 l'ignorer et poursuivre la traduction.



B. La nucléocapside

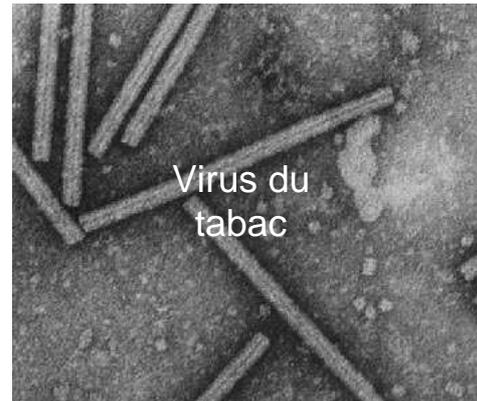
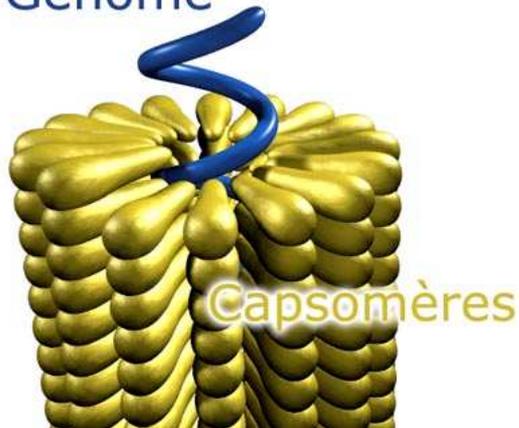
La **capside** est la coque protéique rigide contenant les molécules d'acide nucléique virales. Cette capside est formée de répétitions de capsomères, des molécules structurales formées de 5 ou 6 protomères liés de façon non-covalente.

La capside permet de conférer une grand stabilité chimique et une forte résistance mécanique aux particules virales, ce qui permet au virus de résister à l'extérieur des cellules hôtes.

1) Virus à architecture hélicoïdale

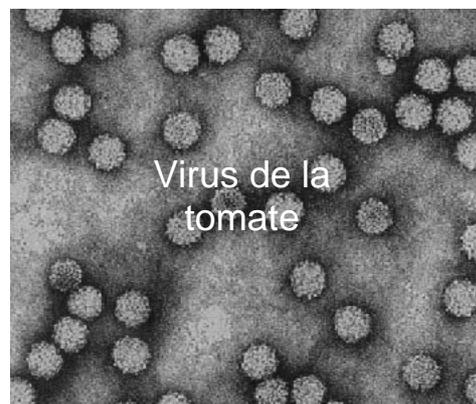
Le génome se trouve enroulé en spirale, collé à l'intérieur de la capside, constituée de quelques milliers de capsomères enroulés eux aussi en spirale. Ces virus se trouvent souvent sous forme de bâtonnets.

Génome



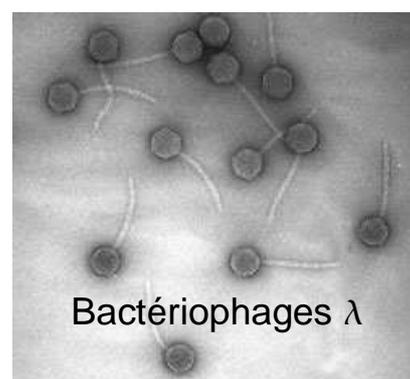
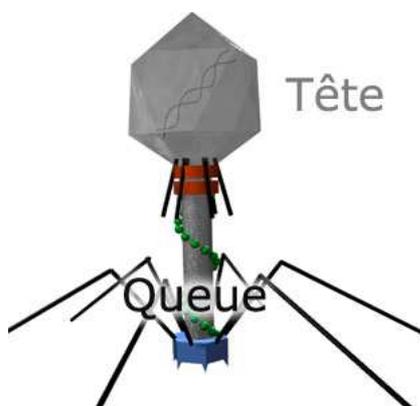
2) Virus à architecture polyédrique

La forme de la capside est essentiellement icosaédrique (20 faces triangulaires isocèles). On observe deux types de capsomères : aux sommets, les **pentons** (formés de 5 protomères), et aux faces et aux arrêtes, les **hexons** (formés de 6 protomères).



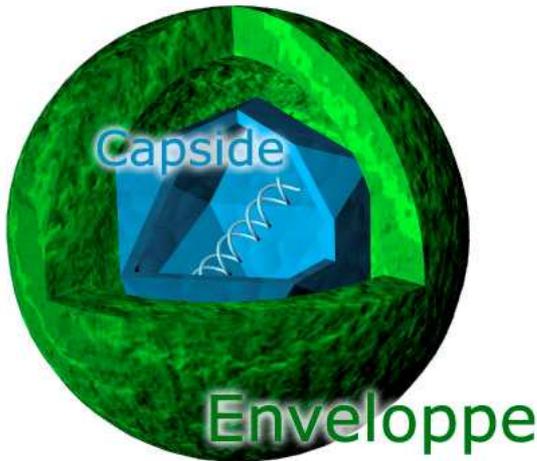
3) Virus à architecture mixte

Ils possèdent une tête à symétrie icosaédrique et une queue à symétrie hélicoïdale.



C. L'enveloppe

→ Seulement chez les virus enveloppés.



L'**enveloppe** recouvre la capside. Elle est constituée d'une membrane provenant de la cellule hôte ; ce peut être une *membrane plasmique*, mais aussi une *membrane nucléaire*, d'*appareil de Golgi* ou de *réticulum endoplasmique*.

Elle est recouverte de glycoprotéines codées par le génome viral, appelées **spicules**. Ce sont souvent des ligands viraux.

IV. Classification des virus

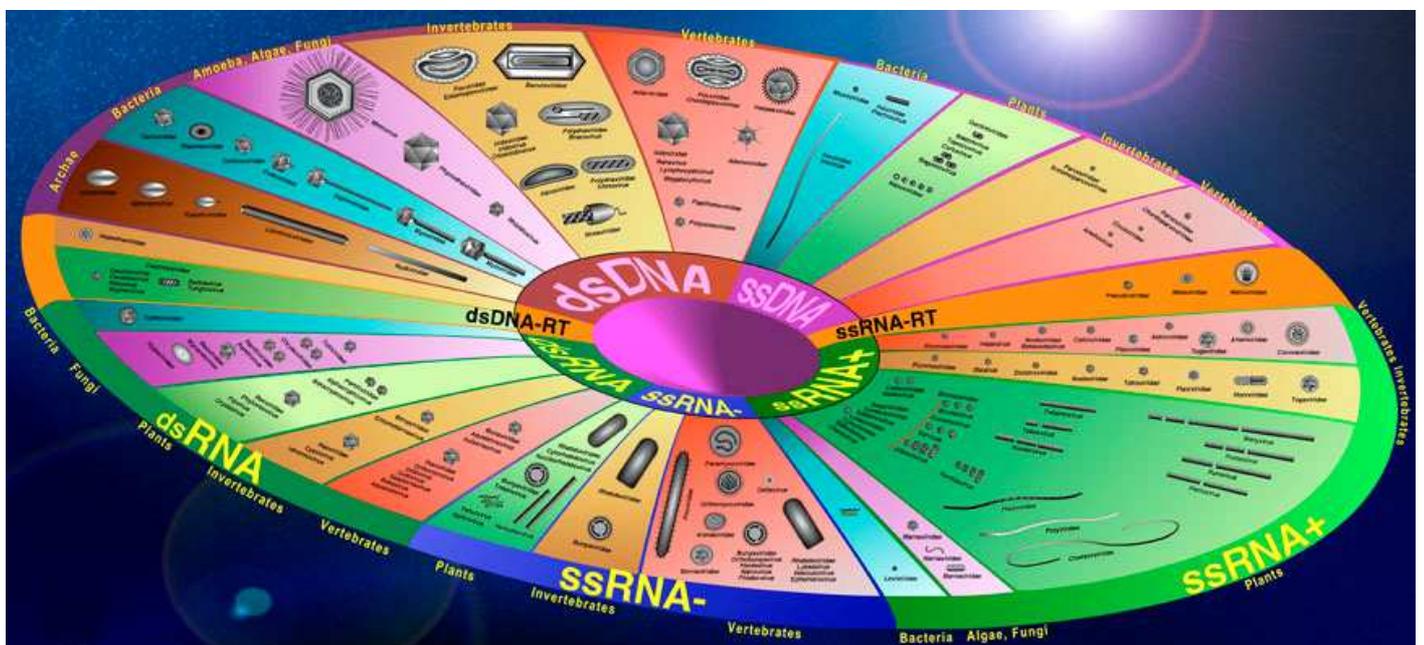
A. Critères

Les virus peuvent être classés selon différents critères : l'acide nucléique (nature, organisation, réplication), la morphologie (taille, capside, enveloppe, spicules), les protéines (nombre de capsomères), leur propriétés antigéniques ou d'après des données épidémiologiques (hôte, transmission, pathologie).

B. Nomenclature

Famille	"Espèce" idés
Genre	"Espèce" virus
Espèce	virus de "espèce"

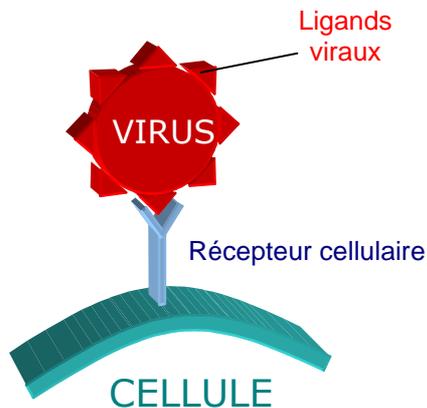
C. Virosphère



V_ Reproduction des virus

A. Phase d'adsorption

Seuls les **virus infectant les animaux et les bactéries** passent par une phase d'adsorption. Les **cellules végétales** étant protégées par une paroi en cellulose, il ne peut pas y avoir de fixation spécifique.



L'adsorption est la fixation du virus sur la cellule par une interaction spécifique et non-covalente entre un **ligand viral** et un **récepteur cellulaire**.

Les ligands viraux peuvent être les spicules de l'enveloppe ou seulement des protéines de la capsid pour les virus nus. Les différents récepteurs cellulaires sont les glycoprotéines ou glycosphingolipides à la surface des **cellules eucaryotes**, ou pour les **cellules bactériennes** ce peuvent être les flagelles ou pilis sexuels.

Le récepteur ciblé détermine le **trophisme** (ou **spectre d'hôte**), c'est-à-dire les différentes cellules que peut infecter le virus.

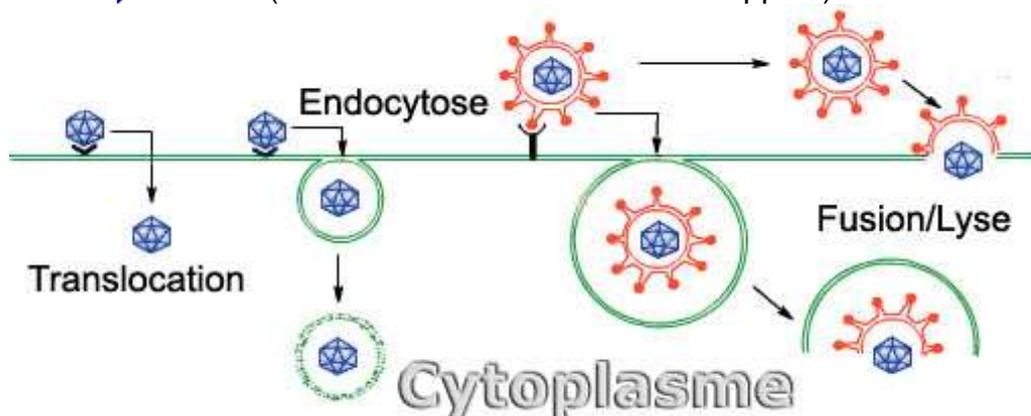
On dit qu'une bactérie est **permissive** si elle permet l'adsorption, c'est-à-dire si elle possède un récepteur spécifique pour le virus. Ainsi en fonction de la cellule attaquée (doit posséder le gène du récepteur) et des conditions environnementales (doit exprimer ce gène), la permissivité peut varier.

B. Pénétration / décapsidation

Dans le cas des **bactériophages**, la pénétration s'effectue comme pour le phage T4. Pour infecter **une plante**, le virus doit d'abord percer la paroi cellulosique.

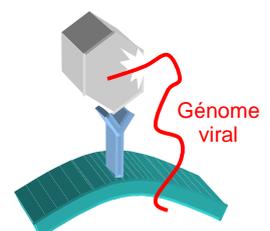
Le virus peut employer plusieurs stratégies pour pénétrer la cellule.

- ➔ **Translocation** (seulement chez les virus nus)
- ➔ **Endocytose** (différente selon que le virus est enveloppé ou non)
- ➔ **Fusion** (seulement chez les virus enveloppés)



Cas particulier : les *picornavirus*

Le génome sort de la capsid hors de la cellule pour traverser la membrane cellulaire.



La mise à nu du génome viral dans la cellule hôte s'appelle la **décapsidation**. Elle peut s'effectuer dans le cytoplasme, juste après la pénétration, ou alors la capsidie transporte le matériel génétique jusqu'à un pore nucléaire.

On distingue les décapsidations :

- ➔ **Passives** : la dégradation de la capsidie se fait grâce aux enzymes de la cellule hôte
- ➔ **Actives** : ce sont des enzymes virales, les **décapsidases**, qui interviennent dans la dégradation de la capsidie

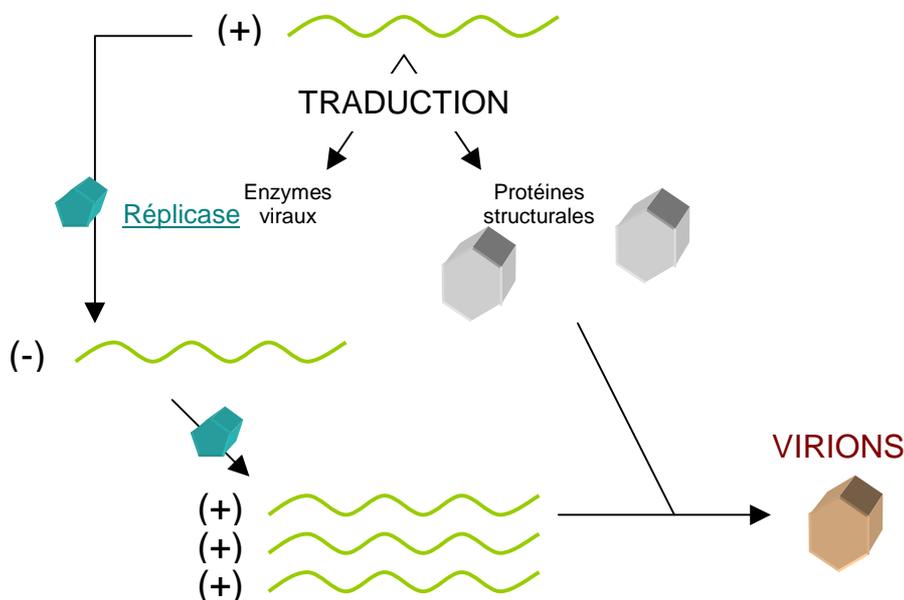
C. Multiplication

C'est la phase au cours de laquelle l'acide nucléique viral est répliqué, ses gènes s'expriment et les protéines virales sont synthétisées.

En fonction du génome viral, la multiplication se déroulera différemment.

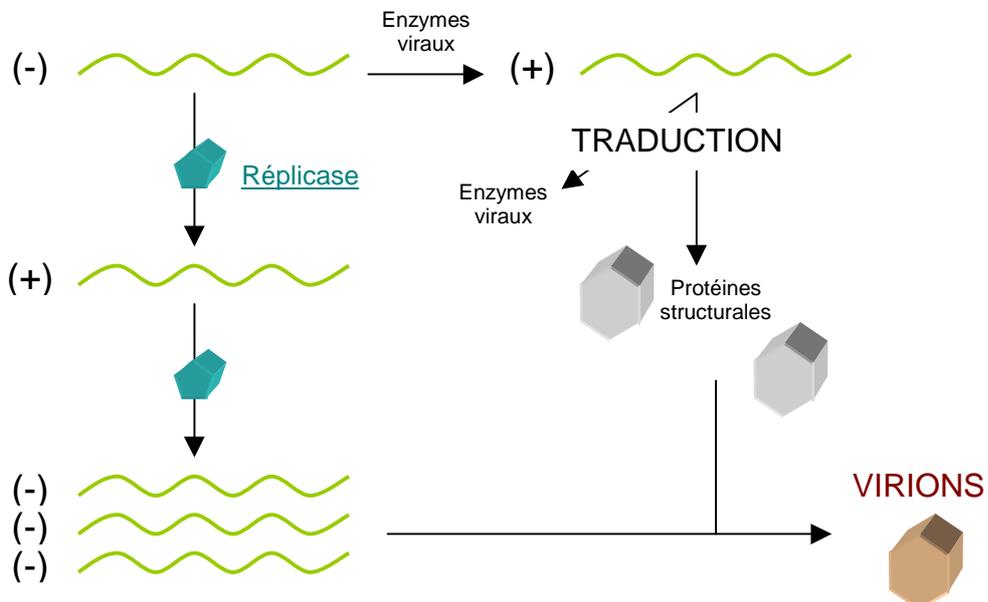
1) Virus à ARN monocaténaire de polarité (+)

➔ Ex : *Poliovirus*



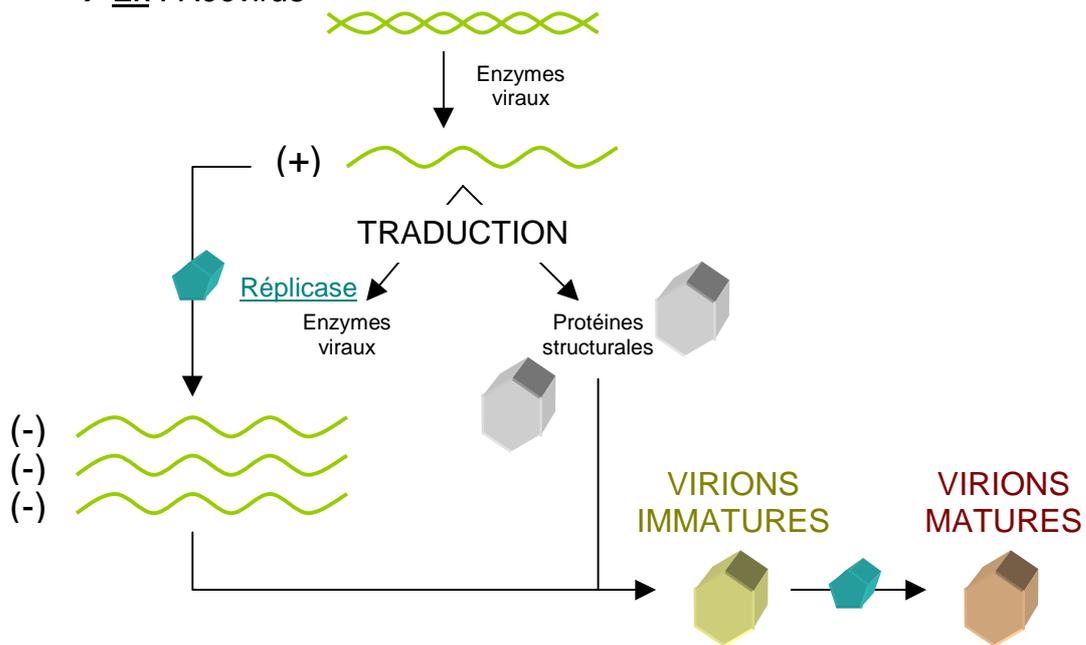
2) Virus à ARN monocaténaire de polarité (-)

➔ Ex : *Orthomyxovirus*



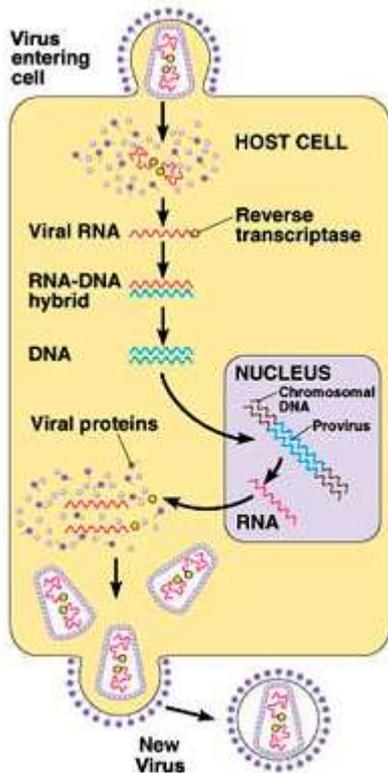
3) Virus à ARN bicaténaire

→ Ex : Reovirus

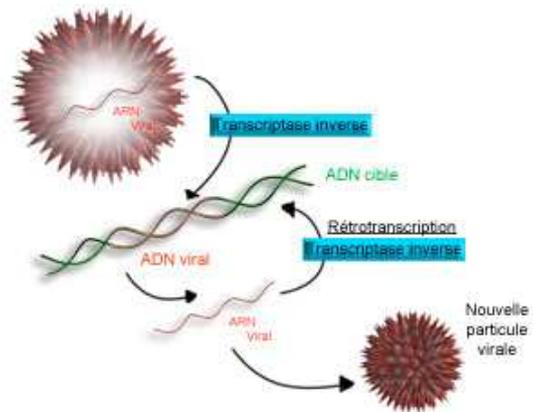


→ Rétrovirus

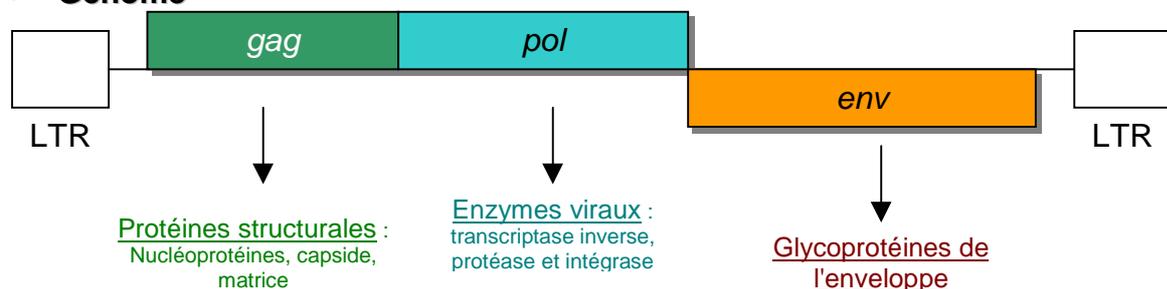
► Cycle de réplication :



Les rétrovirus possèdent une enzyme appelée **transcriptase inverse**, qui a la capacité de convertir de l'ARN simple brin en ADN double brin. Celle-ci a un taux d'erreur élevé (1 erreur toutes les 1000 bases), conférant au virus une évolutivité accrue.



► Génome



4) Virus à ADN

Le génome viral peut s'exprimer :

- _ Dans le noyau ; principalement chez les virus à eucaryotes (ex : *adenoviridae*, *herpesviridae*, *papillomaviridae*) et les bactériophages (ex : T4)
- _ Dans le cytoplasme ; avec les *poxviridae*

La réplication des virus à ADN se fait en deux phases :

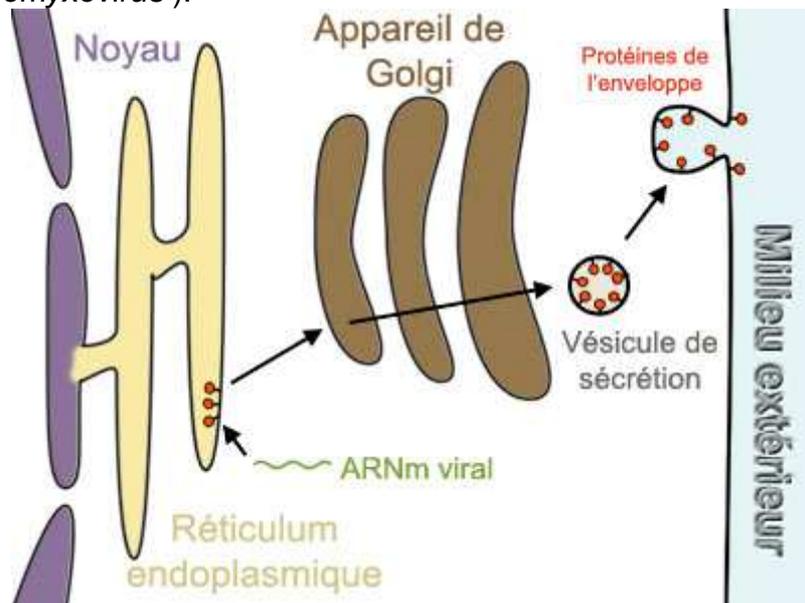
- ➔ **Précoce** : synthèse d'enzymes viraux, contrôle de l'expression des gènes
- ➔ **Tardive** : Synthèse du nouveau matériel génétique viral ainsi que les protéines structurales

On peut différencier deux types de réplication des génome circulaires :

- ➔ Mécanisme bidirectionnel
- ➔ Mécanisme en cercle roulant

D. Morphogénèse

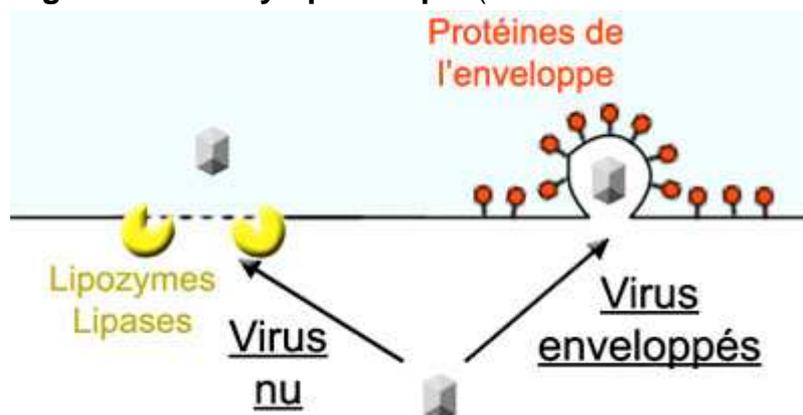
Globalement, l'assemblage des protéines de la capsid se fait dans le noyau pour les virus à ADN (sauf les *poxvirus*) et dans le cytoplasme pour les virus à ARN (sauf les *orthomyxovirus*).



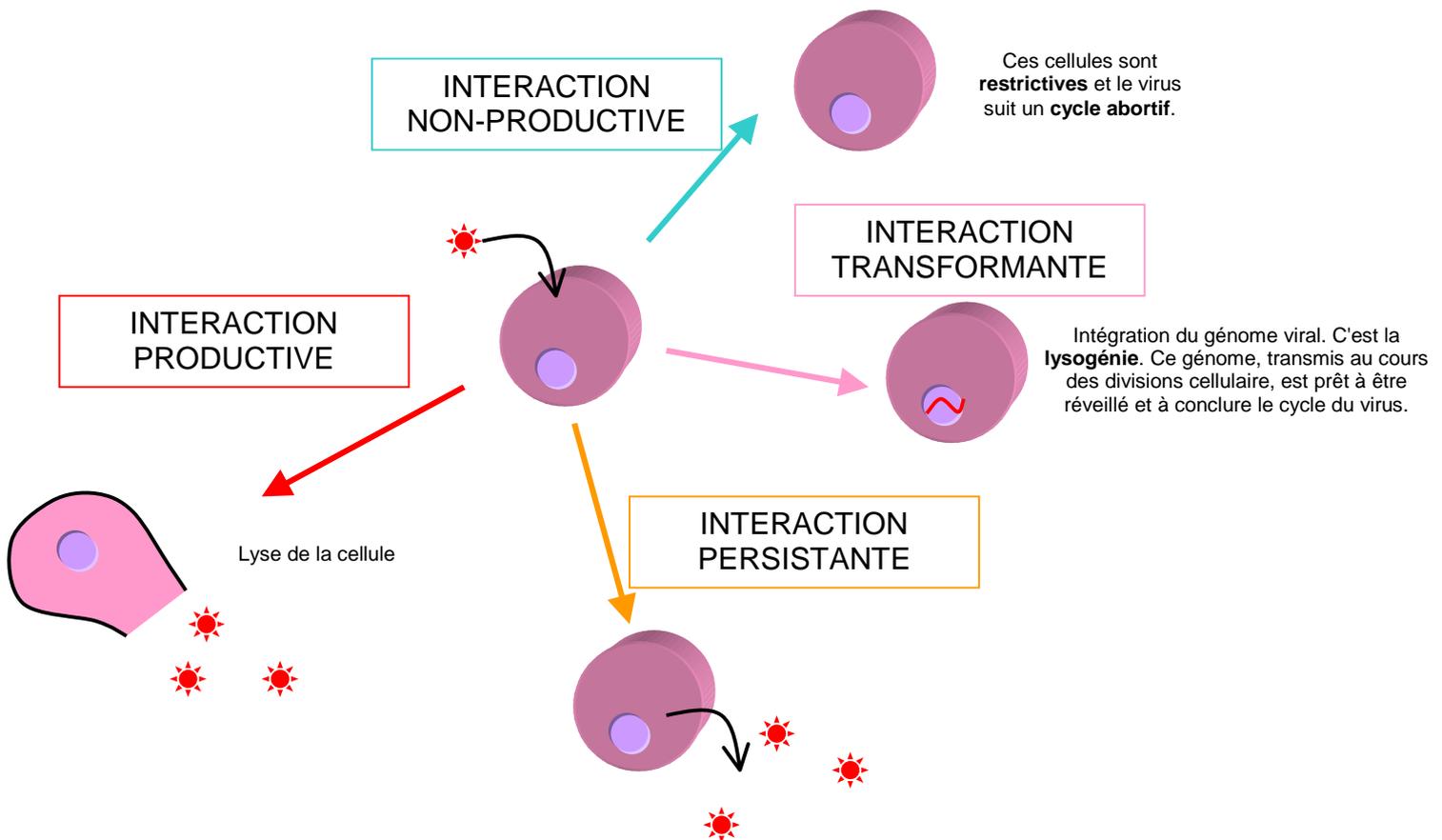
Les protéines de l'enveloppe, quant à elles, empruntent une partie de la membrane d'un organe (souvent le réticulum endoplasmique) ou de la cellule.

E. Libération

Pour les *virus nus*, la sortie du virion se fait simplement par la lyse de la membrane cytoplasmique. Chez les *virus enveloppés*, la nucléocapside sort de la cellule par bourgeonnement cytoplasmique (ou nucléaire chez les *herpesvirus*).



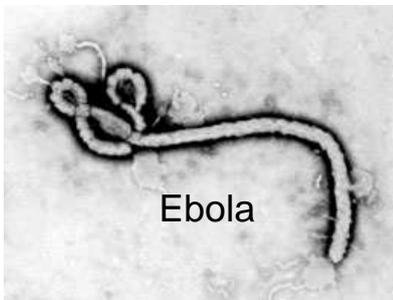
V_ Les interactions entre le virus et la cellule



A. Cycle productif

Les cellules-cibles doivent être permissives et les virus virulents. Le virus déclenche des effets **cytopathogènes** tels que :

- ➔ Inhibition de la synthèse cellulaire
- ➔ Fragmentation de la chromatine
- ➔ Accumulation de macromolécules virales
- ➔ Changement de structures : ballonnement, aspect réfringent, aspect "en dentelle" ...



Ebola

Ex : *Virus Ebola*

Ces virus sont excessivement dangereux pour l'espèce humaine. En effet, leur rapidité et leur efficacité peut tuer un humain en 3 heures. Ses caractéristiques : un simple contact physique suffit à contracter la maladie (5 à 10 virions suffisent), ce virus pénètre dans toutes les cellules et son cycle de multiplication est court.

B. Infection virale persistante

1) Infection latente

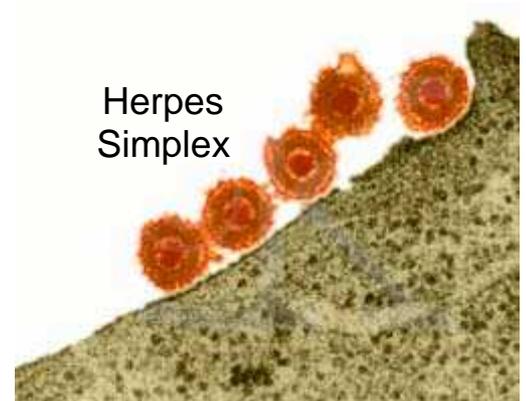
Le virus pénètre d'abord dans une cellule, mais il ne s'exprime pas et la cellule survit. C'est la **primo-infection**. Les virions ne sont alors plus présents dans l'organisme. Suite à un certain stimulus, le virus s'active et produit de nouveaux

virions. À cet instant, d'autres cellules peuvent être infectées, et l'organisme devient contagieux.

Ex : *Herpes Simplex*

Ce virus se transmet par contact physique avec une zone contagieuse. Il réside dans des cellules nerveuses et lymphatiques. Lors de certaines conditions (stress, soleil, etc ...), le virus est réactivé et il devient contagieux aux niveaux de **boutons de fièvre**.

Une fois dans l'organisme, ce virus ne peut plus être détruit, son génome restera dans celui de sa cellule-hôte. Chez certaines personnes, il ne s'exprime pas. On estime que 90 % des humains ont ce virus, sans l'exprimer.



Herpes Simplex

2) Infection chronique

C'est lorsque le virus est toujours présent dans le sang de l'individu. Il est contagieux en permanence.



Ex : *Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)*

Ce virus se transmet par contact sanguin ou sexuel. Il attaque les lymphocytes T_{helper} (T₄). Lorsque le taux de L_{T4} n'est plus suffisant pour activer une défense contre un antigène, on dit que l'individu a le **Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquis** (SIDA).

C. Cycle abortif

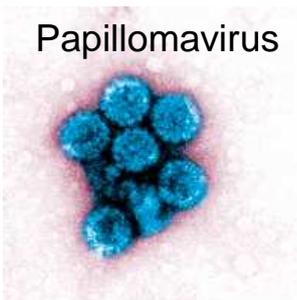
Un cycle abortif peut survenir suite à un problème dans le cycle du virus : pas d'adsorption (ex : cellule masquée), de pénétration (ex : mauvaise décapsidation), de multiplication (ex : échec de réplication du génome), de morphogenèse (ex : échec lors de l'assemblage des protéines virales) ...

Bien que les bactéries n'aient pas de système immunitaires, elles disposent du **système de restriction/modification** : des **méthylases** ajoutent des groupements méthyles sur le génome bactérien afin de le protéger tandis que des **endonucléases** coupent spécifiquement des régions non-méthylées, telles que le génome viral.

D. Interaction virale transformante

Le génome viral s'intègre dans le génome cellulaire, formant un **provirus** (ou **prophage** chez les bactéries). Cette acquisition confère de nouvelles propriétés à la cellule, souvent de croissances de type cancéreuses.

Papillomavirus



Ex : *papillomavirus*

Ce virus se transmet par contact sexuel. Il attaque les épithéliums. Souvent, lorsqu'il infecte une cellule, un **cancer** se développe. Il est notamment responsable du cancer du col de l'utérus.

VI_ Les antiviraux

Un **antiviral** est une substance artificielle introduite dans un organisme pour lutter contre des virus.

Ils peuvent être de deux types : **virolicides**, ces substances tuent les virus, malheureusement elles sont souvent nocives pour les cellules de l'organisme (ex : eau de Javel) ; ou ils peuvent être **virostatiques**, ils inhibent la multiplication virale, sans pour autant effacer la présence du virus dans l'organisme. (ex : Acyclovir).

A. Les virostatiques

L'efficacité d'un virostatique est déterminée selon sa **CI₅₀** ou Concentration Inhibitrice qui réduit de 50 % la réplication du virus.

Malheureusement ce type de traitement se heurte à certains obstacles :

- ➔ Cytotoxicité : dangerosité pour l'organisme
- ➔ Inefficace contre les infections latentes
- ➔ Sélection de mutants : les virus résistants sont favorisés

B. Cibles antivirales

Les antiviraux disposent de plusieurs méthodes pour protéger l'organisme des virus :

- Inhibition de *récepteurs cellulaires*
- Inhibition dans le *cycle du virus* (décapsidation, réplication ...)
- Inhibition de *protéines virales*
- Inhibition de la *libération* (ex : Tamiflu)