# Virologie

# Introduction :

## A/ Historique :

1er virus ⟶ 1882 par Ivanowsky

= **virus de la mosaïque du tabac**

➡ capable de traverser les filtres qui retenaient les bactéries.

➡ incapable de se multiplier sur les milieux de culture bactérienne

**Les virus sont des parasites obligatoires.**

La cytologie subdivise le monde

**procaryotes** **eucaryotes** **des systèmes macromoléculaires**

pas d'existence autonome

les virus sont **non cellulaires**.

# B/Définition et caractéristiques :

**Les virus**

**parasites obligatoires** **vecteurs d'information génétique**.

infectent les cellules hôtes

réplication du génome cellulaire selon les instructions génétiques fournies par le génome viral.

La cellule ayant reçu l'information (vecteur)

**meurt** **survie de façon ± précaire** **acquit de nouvelles propriété**

**Le virus existe sous deux états**

**A l'intérieur de la cellule hôte**

particule virale **très active**

**Vivante**

**A l'extérieur de la cellule hôte**

**une forme inerte**

**= le virion**

cristallisé

# le virion

➡ **un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN)**

↕

**se reproduit à partir de son seul acide nucléique**

➡ n'a aucune information génétique concernant les enzymes du métabolisme intermédiaire.

⬇

incapable de croitre seul et de subir des divisions binaires

⬇

**la multiplication des virions implique**
**l'utilisation des structures de la cellule hôte ➡ les ribosomes**

⬇

**un parasitisme absolu**

# Le virion

= **le produit de la phase ultime du développement viral**

le matériel génétique (ARN ou ADN) protégé par une ou plusieurs structures spécifiques

**une coque protéique= capside.**

**sous-unités protéiques**

constantes pour un virus ← structure équivalente

composition parfois différente. →

**= unités morphologiques responsables de la forme du virus**

**Nucléocapside = capside + le matériel génétique (ARN ou ADN)**

**nue** ou **enveloppée** (protégée) par **une enveloppe lipoprotéique**.

protéines ↕ d'origine viral

des lipides et polysaccharides ↕ d'origine cellulaire (cellule hôte).

**le virion = nucléocapside, nue ou enveloppée =unité infectieuse**

# I/ Structure et composition chimique des virus :
# I.1/ les acide nucléiques = génome viral (ADN ou ARN)

**Les acides nucléiques sont directement ou indirectement infectieux.**

**Hershey et Chase → 1952**

infection d'E.coli par le phage $T_2$

seul l'acide nucléique **(ADN)** pénétrait

**DNA phagique contient toute l'information nécessaire à la reproduction des virions**

**contiennent toute l'information nécessaire à la reproduction des virions.**

**Gierer et Schramm → 1956**

le **RNA** du VMT

formation de plages nécrotiques chez le tabac

plages contenaient **virions** identiques au VMT initial

**l'information génétique du virus VMT est portée par le RNA encapsidé**



# I.1.1 / Particularités chimiques du DNA viral :

## bactériophages de la série T.

= Urophages de la série T ⟶ infectent **E.coli**.

**Série impaire ($T_1$, $T_3$, $T_5$ et $T_7$)**

**DNA à composition classique.**

.

**Série paire ($T_2$, $T_4$, et $T_6$)**

DNA à composition particulière.

La cytosine est remplacée par l'hydroxyméthylcytosine (HMC).

## phages de Bacillus subtilis :

**Il y a 3 groupes :**

Groupe I : DNA renferme G,A,C et **U**

Groupe II : DNA renferme G,A,C et **HMU (hydroxyméthyluracil)**

Groupe III : DNA renferme une composition classique **G.A.C.T.**

# I.1.2 / Particularités structurales des DNA viraux :

## Virus à DNA monocaténaire circulaire

phages filamenteux → **bactériophage fd**

des virus de plantes → **Géminivirus** à DNA très petit.

**Les pourcentages de (A et T) et (C et G) sont différents ⇩**
**une incompatibilité avec la structure bicaténaire.**

Le cycle de multiplication de ces virus (phages) comporte une étape où **le DNA est à deux brins (forme réplicative).**

## Virus à DNA monocaténaire linéaire

**les Parvovirus** ⟶ virus d'animaux.

= virus isométrique de petite taille

**des DNA de deux types peuvent s'associer en DNA bicaténaire.**

## Virus à DNA bicaténaire

**le plus souvent linéaire** **rarement circulaire.**

infection

**circularisation**

indispensable à l'intégration de l'ADN viral dans le chromosome cellulaire (**phage lambda )**

# Exemple de virus à ADN bicaténaire

**Exp : *DNA des Urophages:**

**phage lambda** **phages T pairs: $T_2$, $T_4$, et $T_6$**

*DNA des **Adénovirus**

*DNA de **Herpes virus**

*DNA **des Poxvirus (virus de la Vaccine)**

**_DNA bicaténaire circulaire à brins liés de manière covalente**

pas d'extrémités libres

**Exp : - Virus de Polyome – virus SV40.**

**-Virus de la MosaÏque de chou-fleur**

# I.1.3/Particularités structurales des ARN viraux :

- Les $ARN_V$ sont **monocaténaires**
  - sauf dans le cas des **réovirus.**

dégradés par des enzymes

- endonucleases
- exonucleases

exemple : les RNase pancréatiques et ribonucléase $T_1$ (endonuclease).

Le génome des virus à RNA

- **monomoléculaire** (plus part)
- **polymoléculaire**.

# a) Génome monomoléculaire :

→ **$RNA_V$** ⇩

**l'extrémité 5′ terminale** est bloquée par une **coiffe**

= **methylguanosine**

**l'extrémité 3′** par une **poly A** ⟹ **Virus VMT.**

chez **les phages** ⟹ **la coiffe est une tri P.**

**La coiffe est une structure indispensable à la traduction du RNA virale.**

**La coiffe peut être détachée par un extrait enzymatique du tabac.**

# a) Génome monomoléculaire :

→ **$RNA_V$ l'extrémité 5′ terminale** est bloquée par une **proteine** liée de manière covalente

**l'extrémité 3′** est **poly (A)** (ou adényliée):

**Poliovirus et Picornavirus**.

La proteine joue probablement un rôle dans la replication du RNA viral.

→ **ARN viraux fixant des acides aminés** (valine ou histidine) à leur extrémité 3′ OH ⟹ **VMJN** (virus de la mosaïque jaune du navet) (fig1).

# ARN du virus de la mosaïque jaune du navet

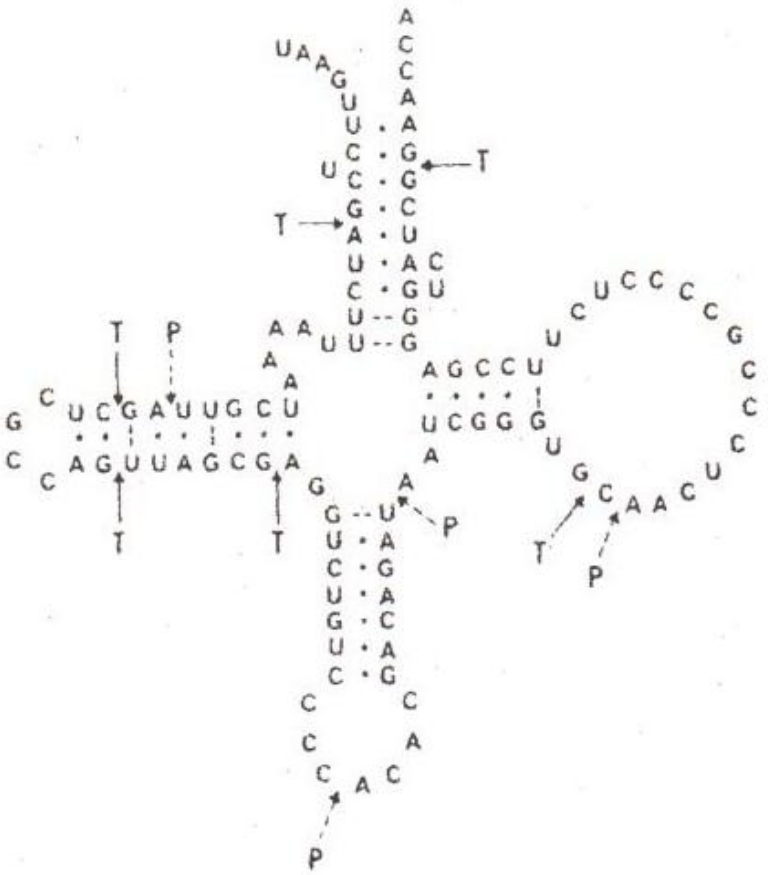


**Fig. 1** *L'extrémité 3'OH du RNA du virus de la mosaïque jaune du navet peut être repliée d'une manière qui rappelle celle d'un tRNA.* Cette structure fixe la valine d'une manière efficace, bien qu'elle ne possède pas de bases anormales (méthylées par exemple) et que la disposition de ses bases ne soit pas identique à celle d'un authentique $tRNA^{Val}$ d'eucaryote. Certaines régions de ce fragment ont cependant une structure tridimensionnelle voisine de celle du $tRNA^{Val}$ de levure. Le rôle de cette structure est inconnu. (D'après Briand et coll., *Europ. J. Biochem.*, 1977, 72, fig. 8a, p. 462, avec l'autorisation de Springer Verlag, New York).

# b/Génome divisé (polymoléculaire) :

**L'information génétique est portée**

**par plusieurs molécules de RNA**.

⇓

exercent des **fonctions complémentaires**

. exemple : virus des plantes ⟶ **VM luzerne**

quelques virus des animaux ⟶ **Myxovirus** et **Réovirus**.

# b/Génome divisé (polymoléculaire) :

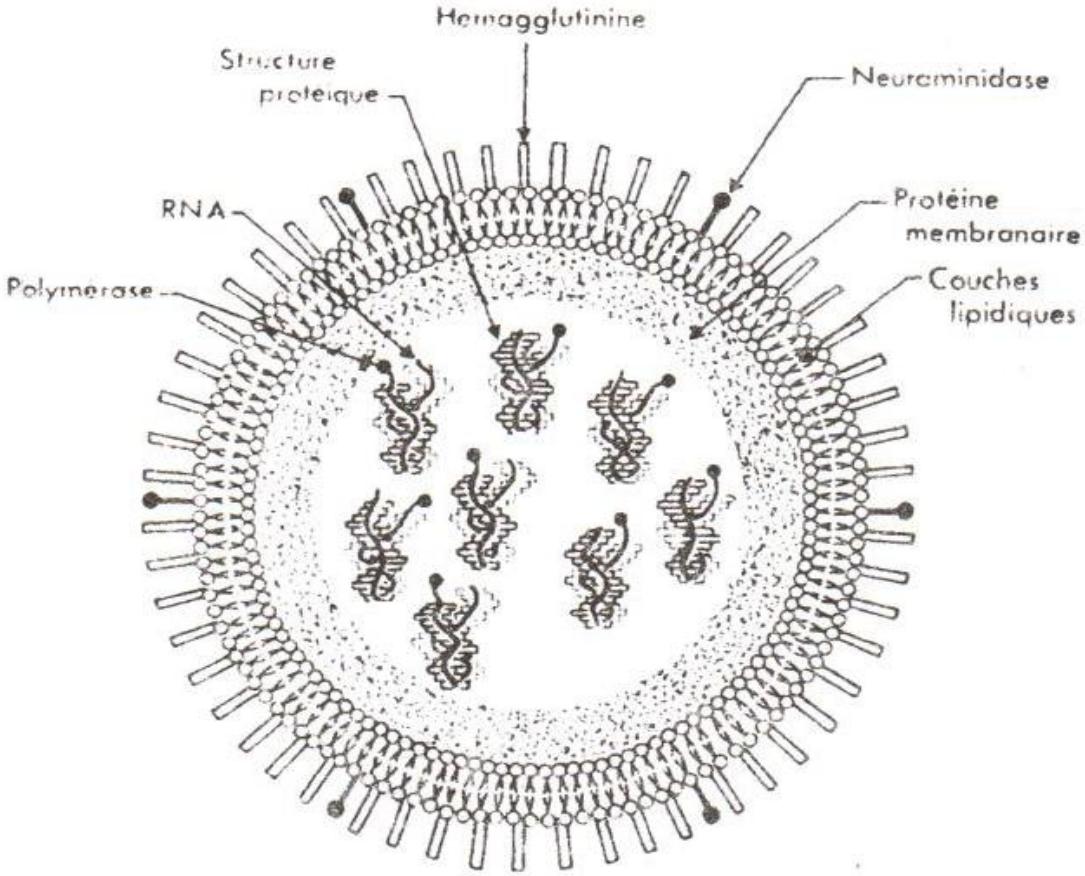



Fig. 2. *Structure d'un myxovirus.* Le diagramme montre l'existence des 8 fragments de RNA génomique. D'après Nayack P., *The Molecular Biology of Animal Viruses*, vol. 1, 1977, fig. 6-1, p. 290, avec l'autorisation de Marcel Dekker, Inc., New York).

# b/Génome divisé (polymoléculaire)

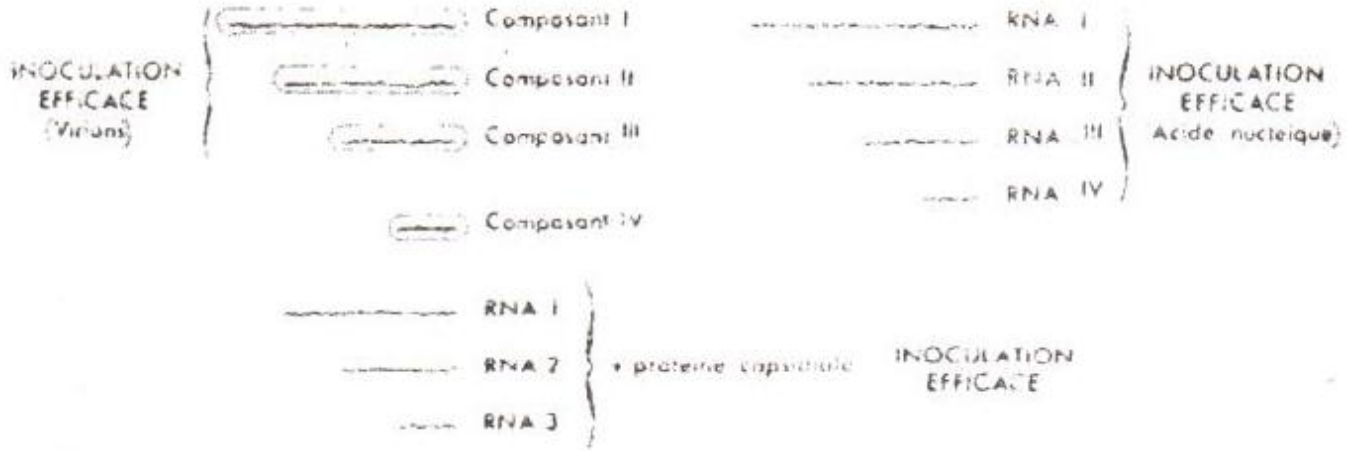



Fig. 2. *Constitution d'un virus à composants multiples, le virus de la mosaïque de la luzerne.* Les RNA I, II et III ne sont pas infectieux à eux seuls. Ils le deviennent en présence de la protéine capsidiale, ou en présence du RNA IV qui code pour elle. Le RNA III comporte pourtant le cistron de la protéine de capside, mais il ne peut pas l'exprimer.

# c/ Virus à RNA non messager :

**Les Rhabdovirus, les Myxovirus** (fig2) et **les Paramyxovirus**

des virus à **RNA (-)** (négatif).

associé dans la capside à une RNA polymérase virale

=**transcriptase**

**transcrit le RNA (-) En RNA messager viral coiffé et polyadénylé.**

**les Rétrovirus (HIV).**

**ARN** sont copiés

**transcriptases réverses.**

**ADN**

# I.2/ Les protéines virales :

les protéines capsidiales

les protéines internes du virus

les protéines enzymatiques associées aux virus

des protéines d'enveloppe.

# I.2.1/Les protéines capsidiales :

**identiques**

virus des plantes

→ **VMT**

( Fig 4)

**différentes**

Certains phages à DNA

et virus des animaux

→ **Adénovirus**

(fig3).

**une seule protéine est différente**

= **protéine de maturation**

qui ferme la capside

→ **certains phages à RNA.**

# → Adénovirus

# Protéines capsidiales différentes

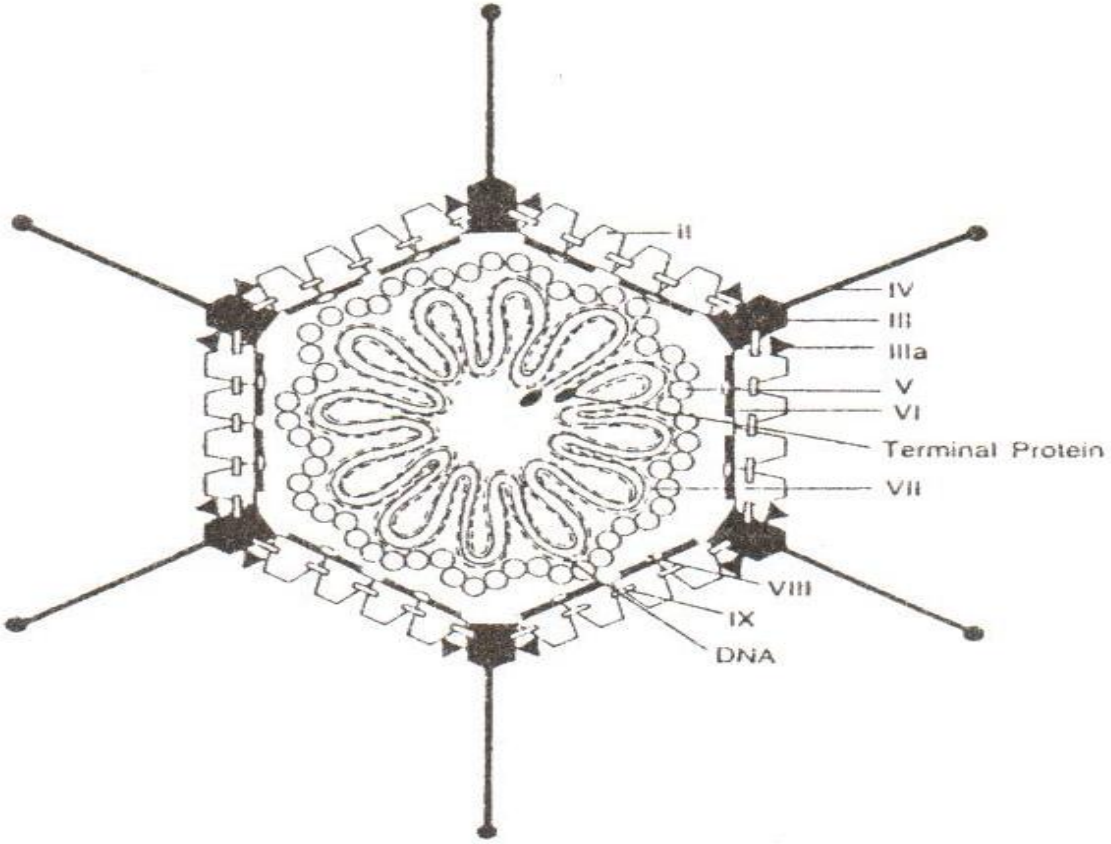



Fig3 . *Modèle de l'organisation de l'adénovirus, et localisation des principales protéines structurales et du DNA* (...). (D'après Ginsberg, 1988, avec l'aimable autorisation de Lippincott Publ. Co).

# → Adénovirus

# Protéines capsidiales différentes

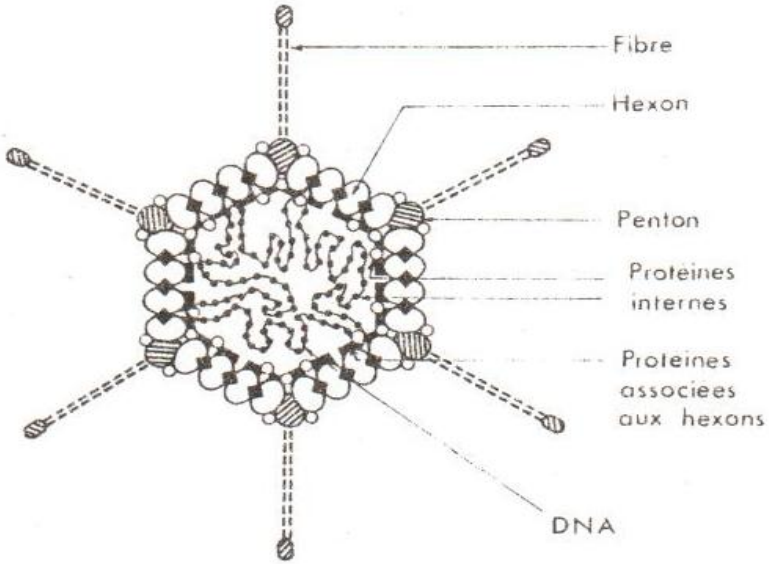
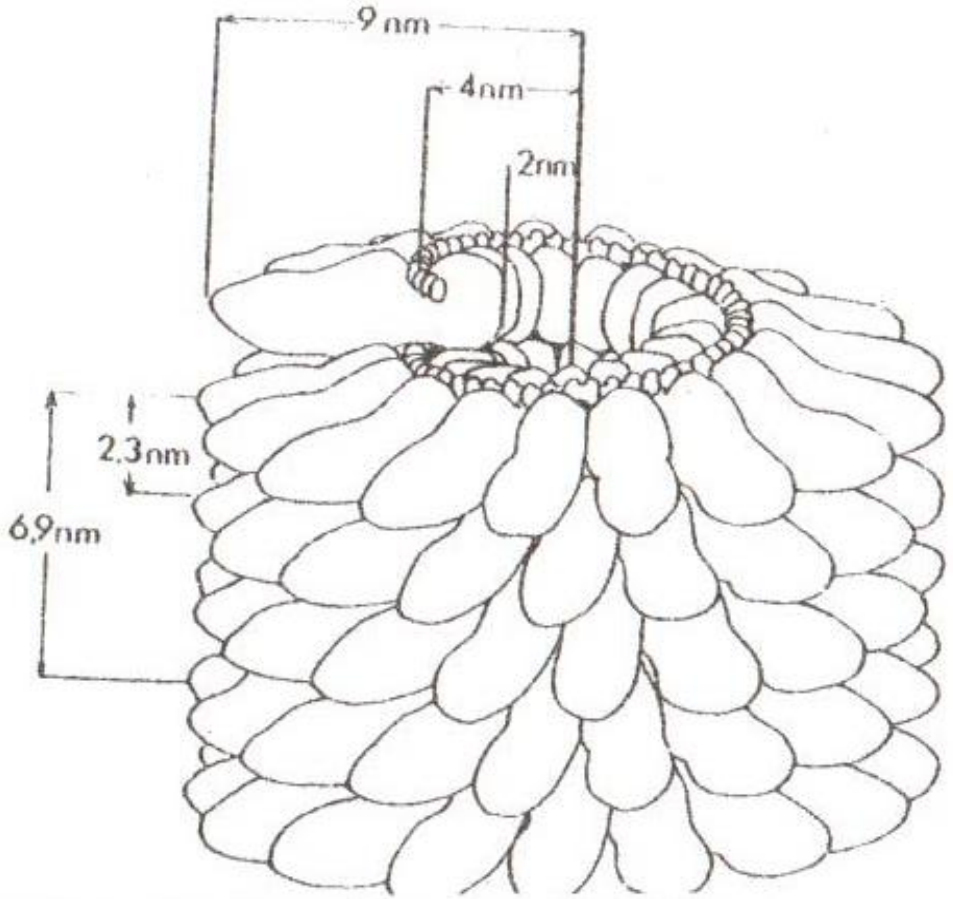



**Fig. 3b** *Schéma de l'organisation d'un adénovirion.* Outre une dizaine de protéines structurales constitutives de la capside, les adénovirions comportent un corps central (*« core »*) constitué de deux protéines internes associées au DNA (protéines V et VII). Les principales protéines de la capside sont les protéines II *(hexons)*, III *(bases des pentons)*, IV *(fibres)* et VI, VIII et IX *(protéines inter-hexons ou associées aux hexons)*

# → VMT : Protéines capsidiales identiques

Fig 4a. *Structure du Virus de la Mosaïque du Tabac (TMV).* Les sous-unités sont des protéines globulaires de masse moléculaire 17 200. On remarque qu'elles se retrouvent tous les trois tours d'hélice dans la même position. Chaque sous-unité est entourée de six voisines identiques, et il y a 49 sous-unités dans trois tours d'hélice. La longueur du virion, 3 000 Å, correspond à celle du RNA viral encapsidé, à raison de trois nucléotides par sous-unité protéique (D'après Caspar D.L.D. *In* Nayack P., The Molecular Biology of Animal Viruses, vol. 1, 1977, fig. 1-2, p. 5, avec l'autorisation de Marcel Dekker Inc., New York).



# I.2.2/ les protéines internes du virion :

Chez certains virus à symétrie cubique

le génome est associé à des protéines

⇓

**un nucléoide ou corps central (core) .**

**Papovirus** **Urophage** **Adénovirus** (fig3).

⇓ ⇓

les protéines sont des histones les protéines sont basiques.

# les protéines internes du virion : Adénovirus

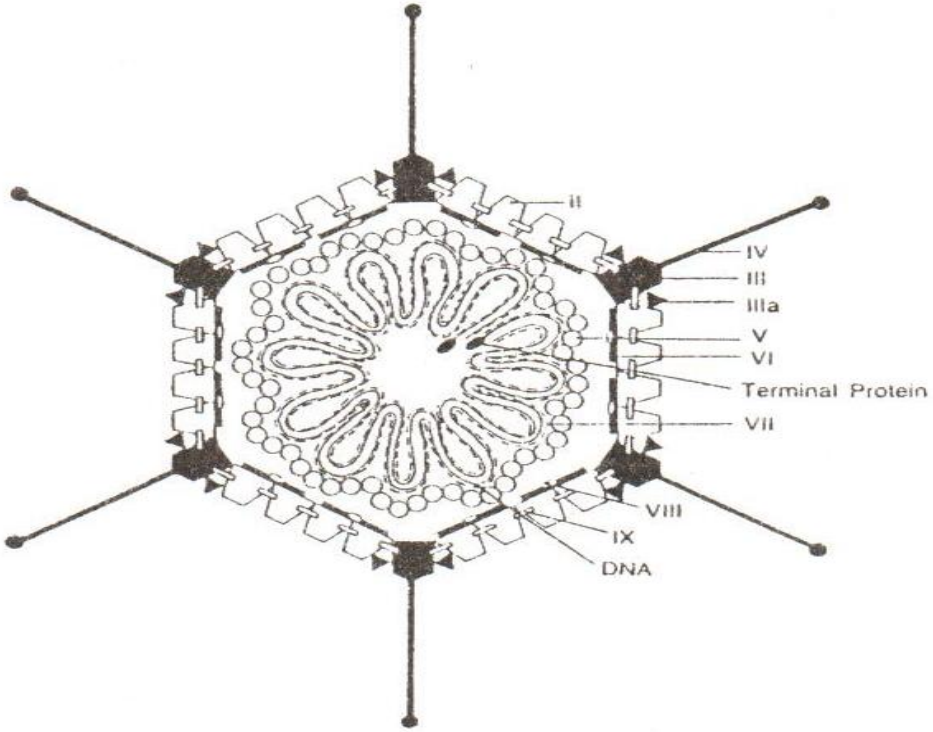



**Fig3** . *Modèle de l'organisation de l'adénovirus, et localisation des principales protéines structurales et du DNA* (D'après Ginsberg, 1988, avec l'aimable autorisation de Lippincott Publ. Co).

# les protéines internes du virion : Adénovirus

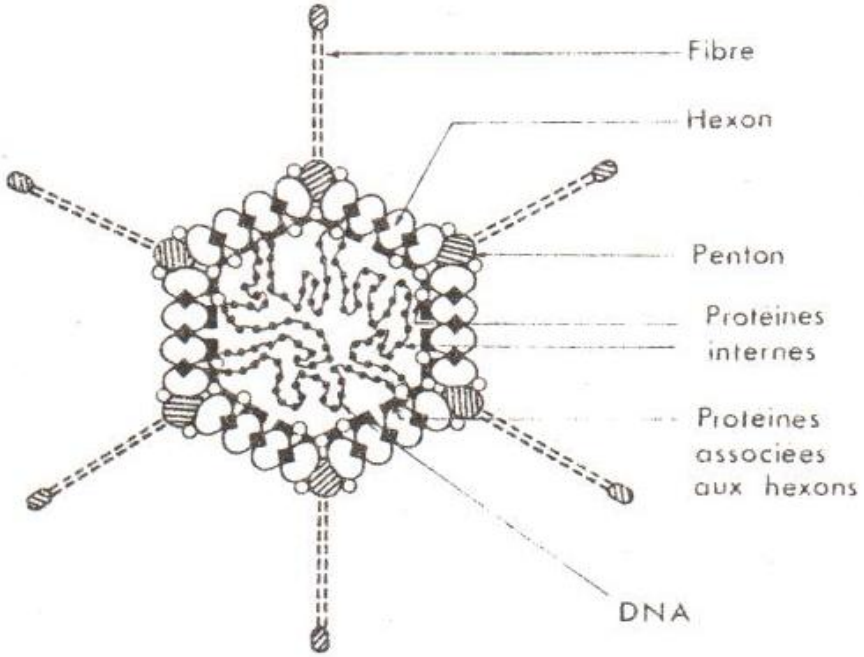



**Fig. 3b** *Schéma de l'organisation d'un adénovirion.* Outre une dizaine de protéines structurales constitutives de la capside, les adénovirions comportent un corps central *(« core »)* constitué de deux protéines internes associées au DNA (protéines V et VII). Les principales protéines de la capside sont les protéines II *(hexons)*, III *(bases des pentons)*, IV *(fibres)* et VI, VIII et IX *(protéines inter-hexons ou associées aux hexons)*

# I.2.3/ Les protéines enzymatiques associées aux virions :

- les enzymes de transcription de l'acide nucléique viral
- les Neuraminidases
- les RNA polymérases
- les désoxyribonucléases
- des phosphokinases
- des poly A polymérases
- des guanylméthyltransférases

# a/ Transcriptases virales :

- **Myxovirus**
- **Paramyxovirus,**
- **réovirus,**
- **rétrovirus**
- **rhabdovirus**

**caractères enzymatiques**

codées par le génome viral.
des protéines associées à la capside.
Elles ne peuvent se servir des matrices endogènes.
Invitro, elles fonctionnent en présence des 4 ribonucléotides (AUGC), $Mg^{++}$ et des protéases.

**Elles sont inhibées invivo par l'actinomycine D**.

**Invitro, les transcriptases copient le brin viral (-) en brin (+) messager**
**Durant la phase réplicative, les deux brins (+ et -) forment un RNA bicaténaire.**
**Myxovirus (Fig2a)**

**Les transcriptases réverses catalysent le passage RNA vers DNA.** ➡**Rétrovirus** ➡**HIV**

# Myxovirus : ➡ Transcriptases virales
# ➡ Neuraminidases

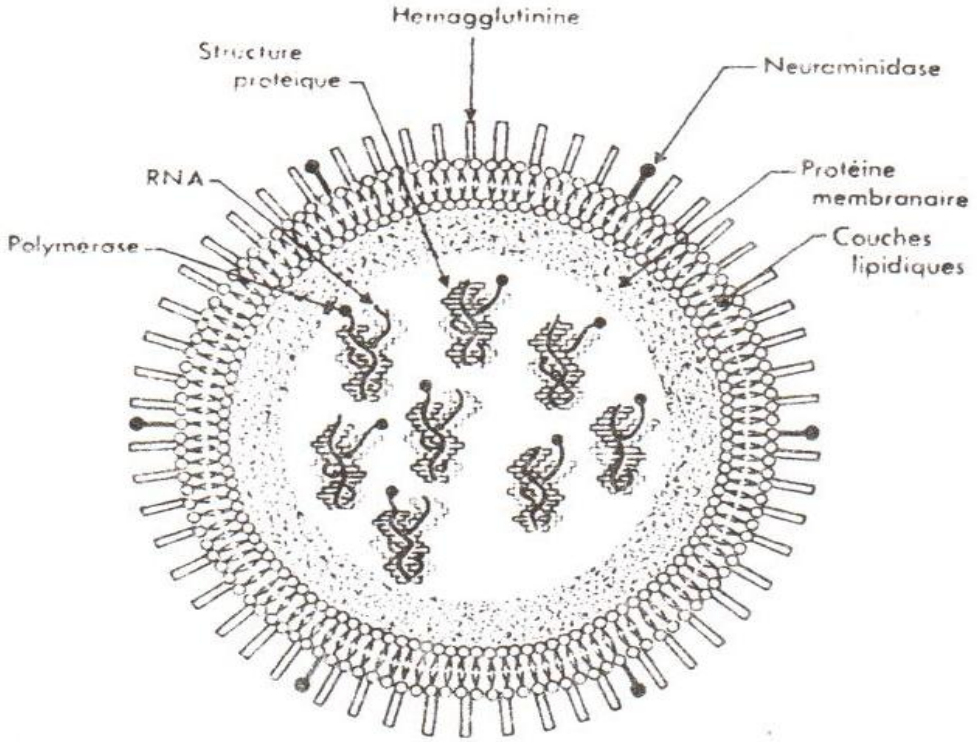



Fig. 9. *Structure d'un myxovirus.* Le diagramme montre l'existence des 8 fragments de RNA génomique. D'après Nayack P., *The Molecular Biology of Animal Viruses*, vol. 1, 1977, fig. 6-1, p. 290, avec l'autorisation de Marcel Dekker, Inc., New York).

# b)Neuraminidases :

enzyme associé au **myxovirus**

au niveau des **spicules** de l'enveloppe (fig2)

codé par le génome viral.

**Rôle:**

**1/ relargage** des résidus **d'acide neuraminidique =acide sialique** des membranes (virales ou cellulaires) → La neuraminidase assure le clivage des liaisons osidiques formées entre l'hémagglutinine et l'acide sialique

↓

**le détachement des virions** fixés sur les globules rouges par leur **hémagglutinine.**

**2/** impliquée dans **l'assemblage** et **la maturation des virions**.

**3/** **détruit les mucoprotéines** qui protègent le tractus respiratoire des animaux

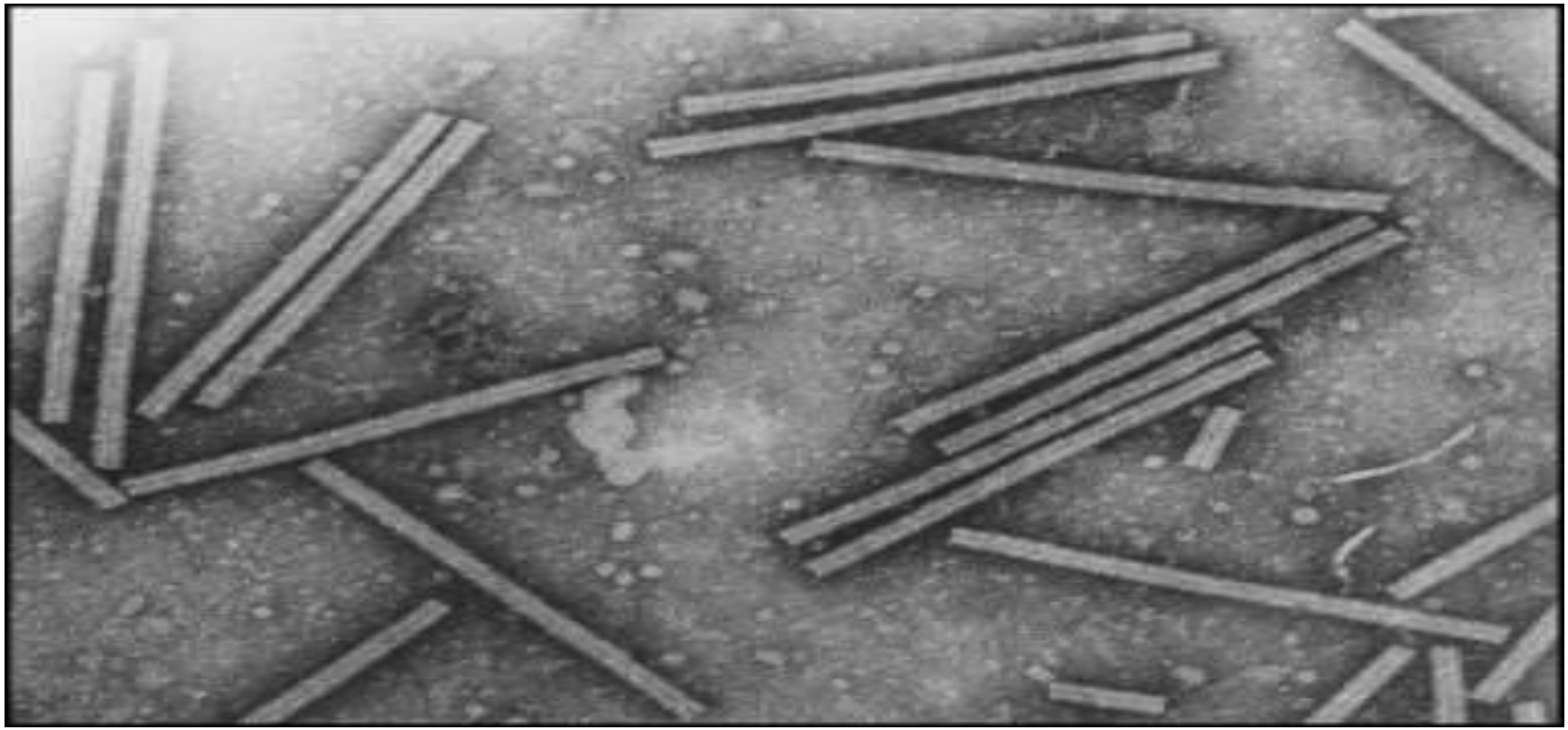
Les virions vont atteindre les cellules sensibles.

# I.3/ Les différentes formes et architectures virales :

## I.3.1 / virions hélicoïdaux :

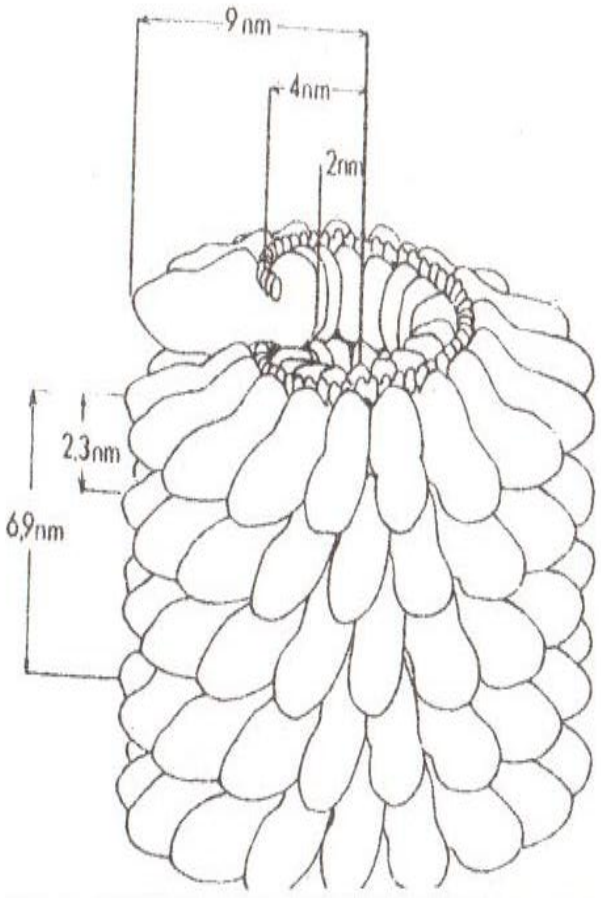
→ Symétrie hélicoïdale : **nucléocapside nue :**

Virus de la mosaîque du tabac VMT :



→ **Symétrie hélicoïdale**

**nucléocapside nue**




## Virus de la mosaïque du tabac VMT :

virion à **symétrie hélicoïdale**

en forme de baguette cylindrique creuse

300 nm de long et 17 nm de diamètre

**molécule d'ARN enroulée en hélice** d'une masse moléculaire de $3x10^6$ dalton

formée de 6400 nucléotides

**La capside cylindrique** entoure cette spirale d'ARN.

La capside est constituée de 2200 unités structurales ou **monomères**, de même type de protéines dont chacune est constituée de 158 acides aminés

Au cours de **l'assemblage du VMT**, l'ARN s'allonge en même temps que la capside.

## Virus de la mosaïque du tabac VMT : Symétrie hélicoïdale

**molécule d'ARN enroulée en hélice**

➡d'une masse moléculaire de $3x10^6$ dalton

➡ formée de 6400 nucléotides

➡**La capside cylindrique** entoure cette spirale d'ARN

Au cours de **l'assemblage du VMT**, l'ARN s'allonge en même temps que la capside.

L'élongation de la particule s'effectue donc dans le sens 3' → 5', puis dans le sens 5' → 3' pour encapsider la queue de RNA la plus courte

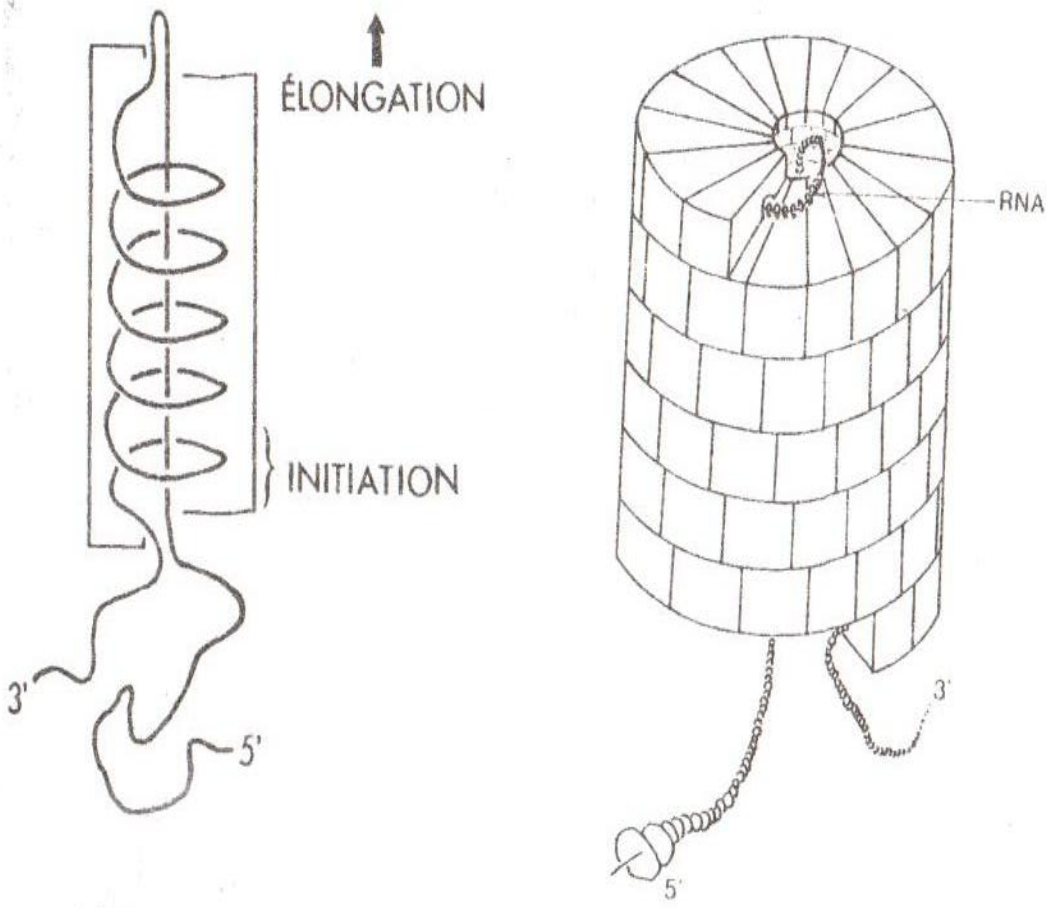
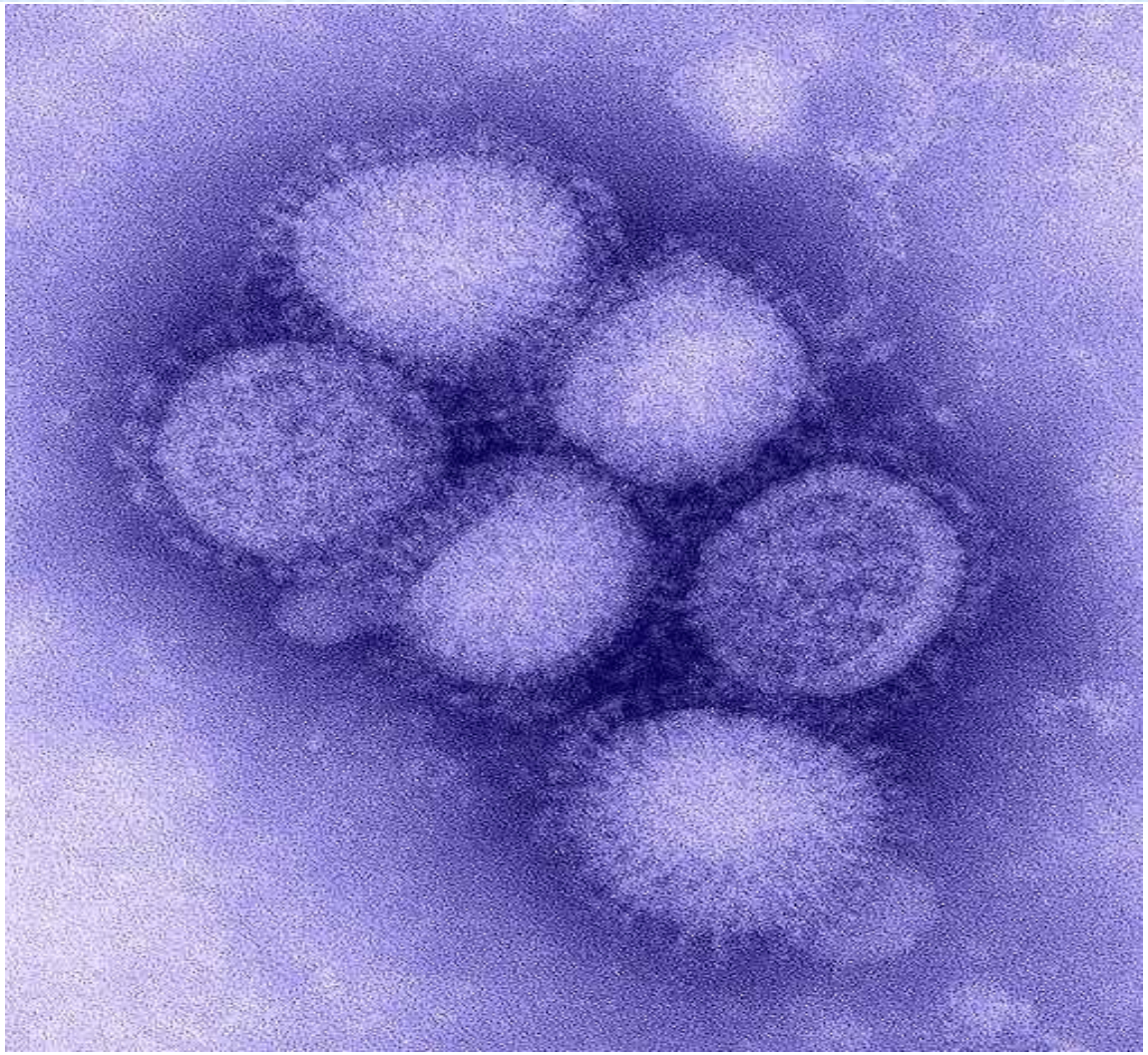



Fig. 4 *Processus d'élongation du TMV (addition de sous-unités à l'extrémité distale de la particule incomplète.*

Symétrie hélicoïdale

→ Nucléocapside enveloppée .

**Myxovirus influenza = virus de la grippe**.



## Symétrie hélicoïdale → Nucléocapside enveloppée .

## myxovirus = virus de la grippe.
(transmis par voie aérienne)

**La nucléocapside :**

9 nm = diamètre et 800 nm = longueur.

**souple et bobinée en anneaux concentriques**.

L'ARN a une masse moléculaire de $2.10^6$ dalton.

La nucléocapside est entourée d'une **enveloppe phospholipidique** qui a un diamètre de 110 nm donnant au virion **un aspect sphérique.**

L'enveloppe intégre un certain nombre d'éléments d'origine cellulaire

.Ce sont **les spicules** qui donnent au virus **un aspect hérissé** et sont de deux types :

***Les spicules d'hémagglutinine** de nature glycoprotéique, sont des bâtonnets de 14 nm de longueur assurant la fixation des hématies et sont responsables d'**hémagglutination** → 2000/virus.

***Les spicules de neuraminidases** : ils se présentent sous forme de monomères en nombre de 500 à 1000.

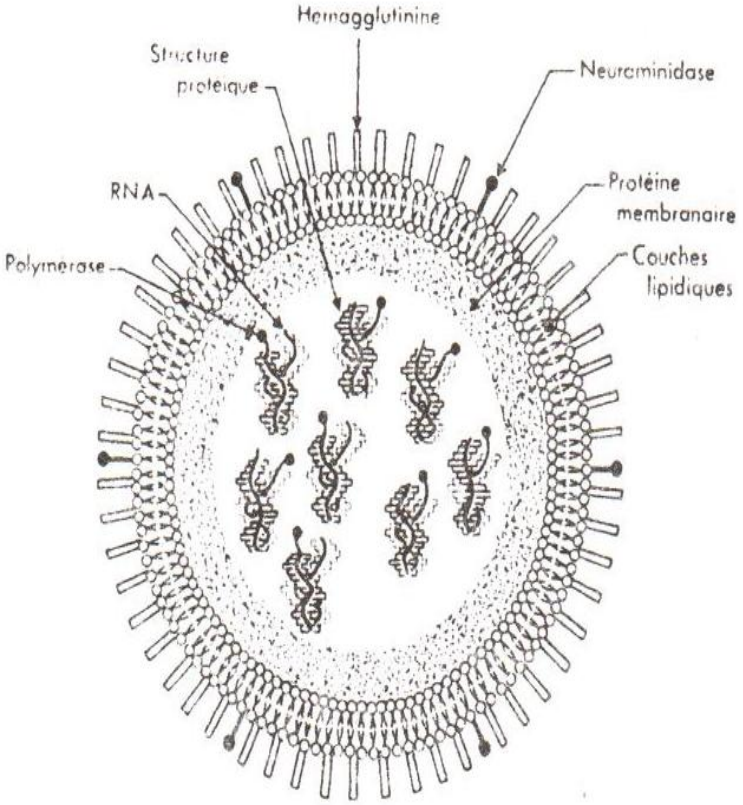



Fig. 2. *Structure d'un myxovirus.* Le diagramme montre l'existence des 8 fragments de RNA génomique. D'après Nayack P., *The Molecular Biology of Animal Viruses*, vol. 1, 1977, fig. 6-1, p. 290, avec l'autorisation de Marcel Dekker, Inc., New York).

**L'hémagglutinine s'attache à l'acide N-acétyl- neuraminique (ou acide sialique)**

**Neuraminidase** ⟹ c'est une glycoprotéine de surface

enzyme associé au **myxovirus** au niveau des **spicules** de l'enveloppe (fig2)

codé par le génome viral

**Rôle:**

1/ **relargage** des résidus **d'acide neuraminidique =acide sialique** des membranes virales ou cellulaires ➡ La neuraminidase assure le clivage des liaisons osidiques formées entre l'hémagglutinine et l'acide sialique

⬇

**le détachement des virions fixés sur les globules rouges par leur hémagglutinine.**

2/ impliquée dans **l'assemblage** et **la maturation des virions**.

3/ **détruit les mucoprotéines** qui protègent le tractus respiratoire des animaux

Les virions vont atteindre les cellules sensibles.

# ANNEXE ⟶ L'hémagglutinine

**L'hémagglutinine HA** est composée de deux sous-unités qui possèdent des sites de fixation spécifiques à certains récepteurs des cellules cibles ,et des sites de fixation pour les anticorps neutralisants et protecteurs anti-HA. **La sous-unité HA1 permet l'attachement du virus à la cellule cible ; la sous unité HA2 intervient dans la libération du contenu du virus à la cellule cible** . **L'HA s'attache à l'acide N-acétyl- neuraminique (ou acide sialique) terminal des chaînes des glycoprotéines ou glycolipides des récepteurs membranaires de la cellule hôte**, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule par endocytose . L' endosome contenant la particule virale migre vers l'intérieur de la cellule ; au cours de cette migration, le PH endosomale devient acide ( 5-5,5). L'acidification du milieu provoque un changement de la conformation de la molécule d'hémagglutinine qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale

**Symétrie hélicoïdale**
**→ virus filamenteux .**
**Virus nus**

long = 900 à 2000 A°

60 A°= diamètre.

le DNA est circulaire de 6300 à 7600 nucleotides. Il est encapsidé dans le canal central d'un **agrégat compact de protéines** longues d'environ 50 acides aminés (fig5).

## Le phage filamenteux fd ;

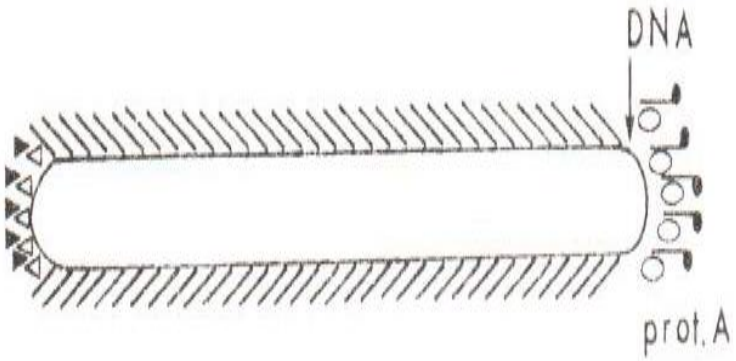



Fig. 5 *Schéma de l'organisation d'un phage filamenteux, le phage fd.* Ces phages à DNA monocaténaire circulaire ont l'aspect de longs filaments. Les hachures du schéma représentent les sous-unités de la capside (environ 2 500). Une extrémité du phage porte environ cinq molécules de chacune des protéines p3 (protéine A) et p6. L'autre extrémité porte cinq molécules de chacune des protéines p7 et p9. La protéine principale de la coque, p8, est le produit du gène 8. Les protéines A permettent la fixation du phage sur les pili des bactéries (*E. coli*) mâles. Cette protéine intervient également dans la réplication du DNA viral.

Symétrie hélicoïdale → virus filamenteux

Virus nus



Fig. 5b *Arrangement des hélices α des sous-unités protéiques de la capside du phage pfl autour du DNA monocaténaire occupant le canal central.* Les sous-unités sont disposées le long d'une hélice de pas 15 Å, au nombre de 27 par 5 tours d'hélice. A chaque sous-unité correspondent deux segments d'hélice α, sur deux couches concentriques. Dans chaque couche, les segments de protéine se recouvrent par chevauchement telles les écailles d'un poisson (d'après Makowsky et coll., 1980 ; avec l'aimable autorisation d'Academic Press).

couches concentriques. Dans chaque couche, les segments de protéine se recouvrent par chevauchement telles les écailles d'un poisson (d'après Makowsky et coll., 1980 ; avec l'aimable autorisation d'Academic Press).

# symétrie hélicoïdal → virus filamenteux à enveloppe **Rhabdovirus**

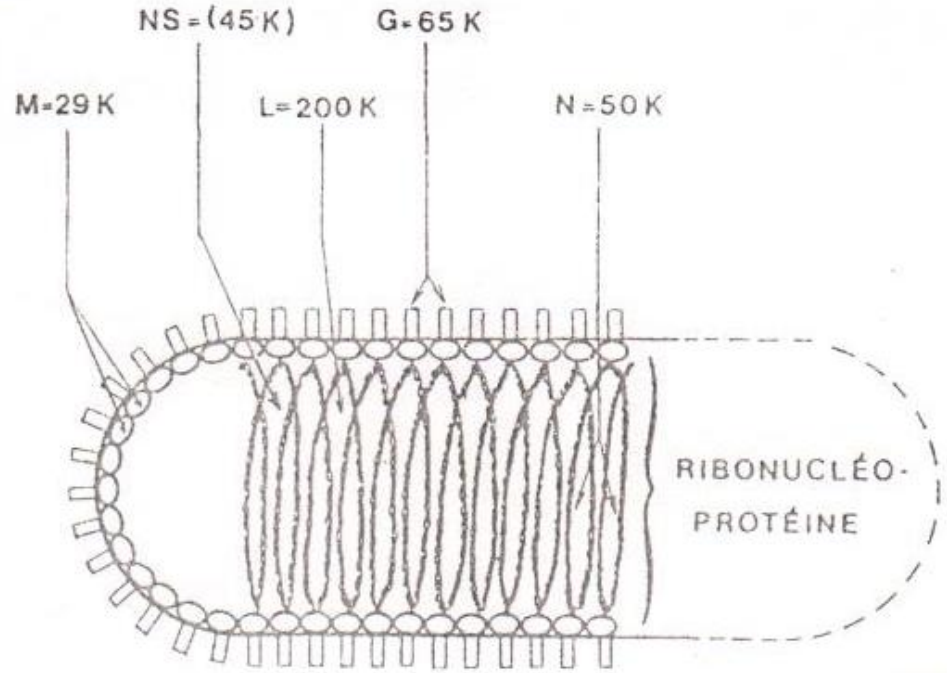



**Fig. 6** . *Schéma d'un rhabdovirus.* L : transcriptase (protéine enzymatique, nécessaire à la réplication et à la transcription du RNA viral) ; G : glycoprotéine externe formant les spicules ; M : protéine matricielle associée à la double couche lipidique de l'enveloppe virale ; N : protéine de nucléocapside (interagit avec le RNA qu'elle protège) ; NS : protéine « non structurale » jouant un rôle dans la réplication du RNA viral. (D'après Luria S.E. et coll. *General Virology*, 3e éd., 1977, fig. 13-13, p. 328, avec l'autorisation de John Wiley and Sons Inc., New York).

# I.3.2 / virions icosaédriques :

## Virus nus

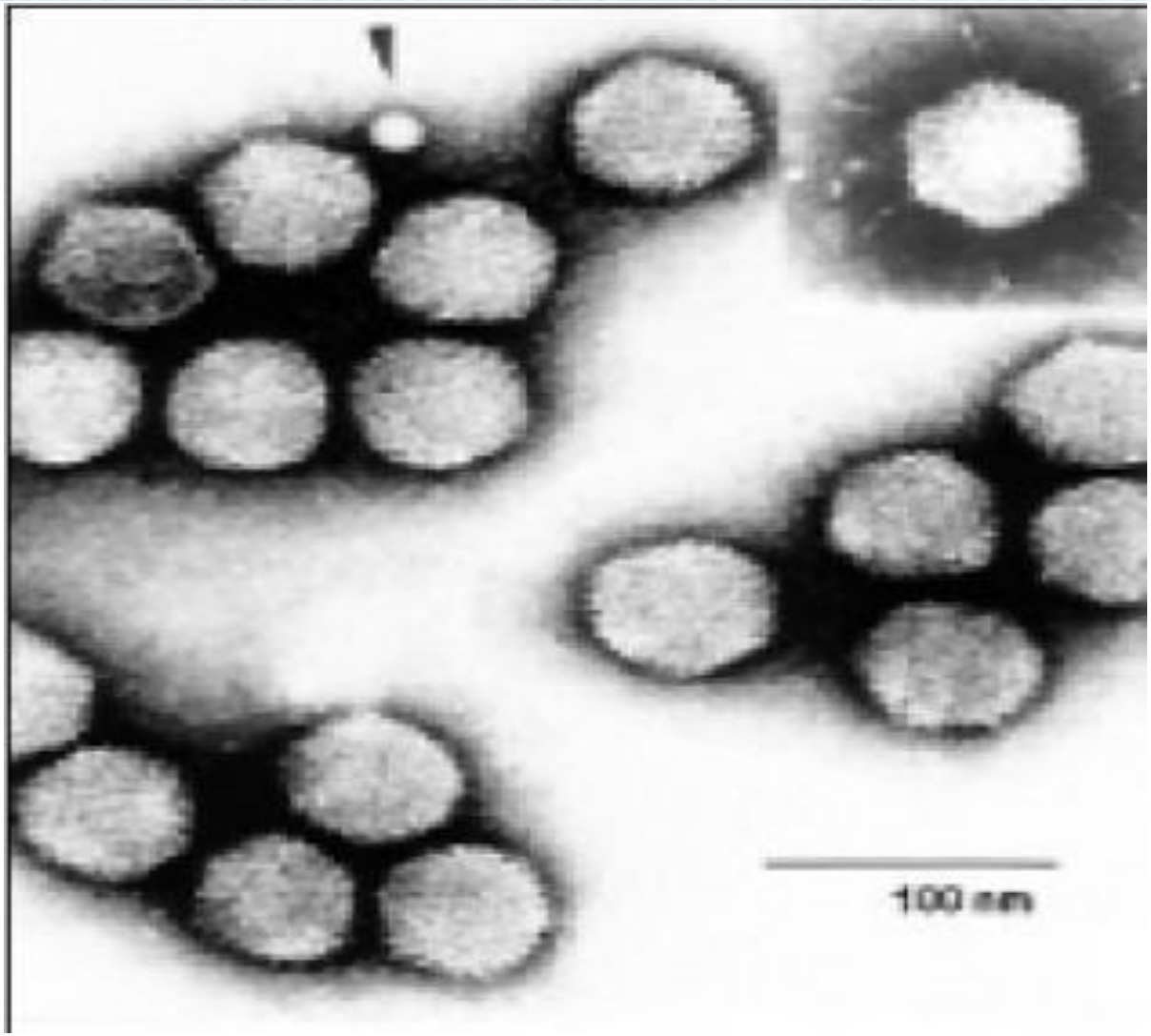
# virions icosaédriques → Virus nus

## Adénovirus



# virions icosaédriques ⟶ Virus nus

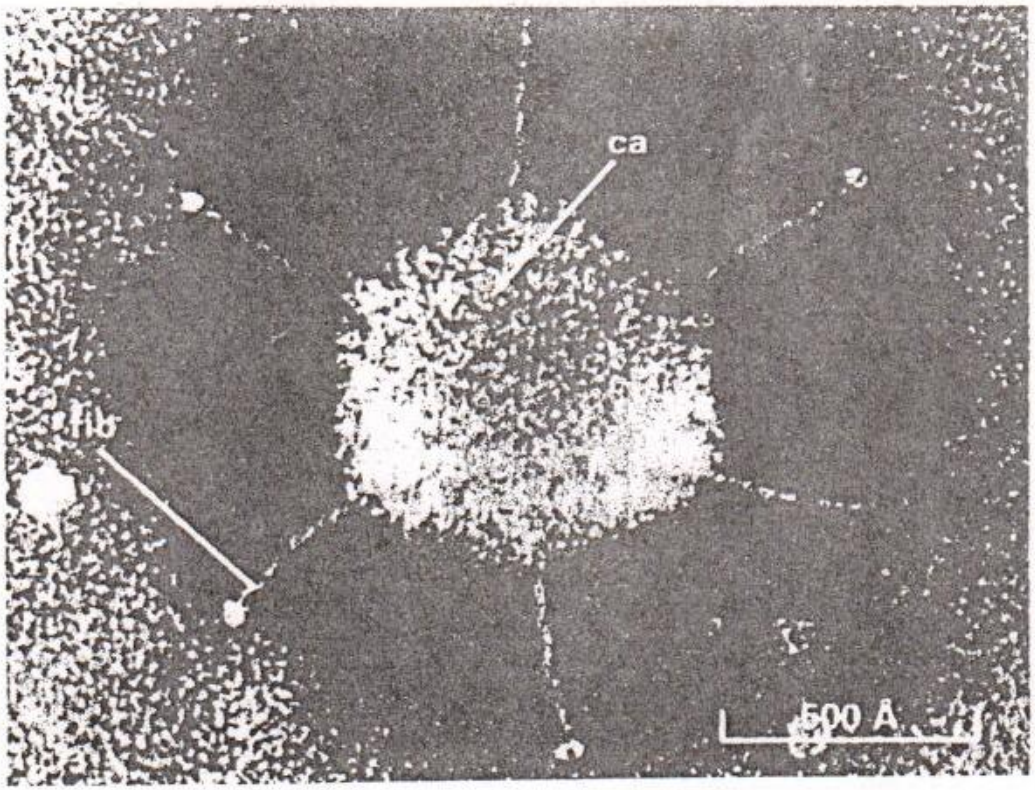
## Adénovirus



# virions icosaédriques → Virus nus

## Adénovirus

c) Virion d'un adénovirus observé en microscopie électronique après coloration négative. On peut observer la forme icosaédrique de la capside et les capsomères ca qui la constituent. On observe de plus, fichées sur chacun des sommets de l'icosaèdre, les fibres fib; × 500 000 (micrographie électronique R.C. Valentine et H.G. Pereira, 1965).



# virions icosaédriques → Virus nus

## Adénovirus

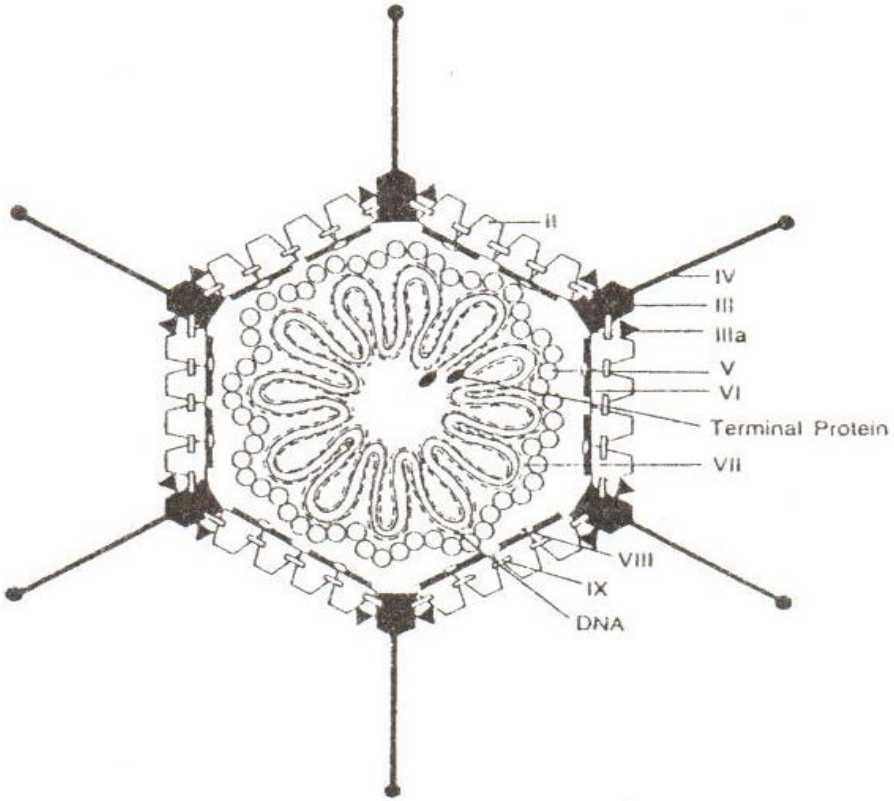



**Fig3** . *Modèle de l'organisation de l'adénovirus, et localisation des principales protéines structurales et du DNA* (...). (D'après Ginsberg, 1988, avec l'aimable autorisation de Lippincott Publ. Co).

# virions icosaédriques ⟶ Virus nus

## Adénovirus

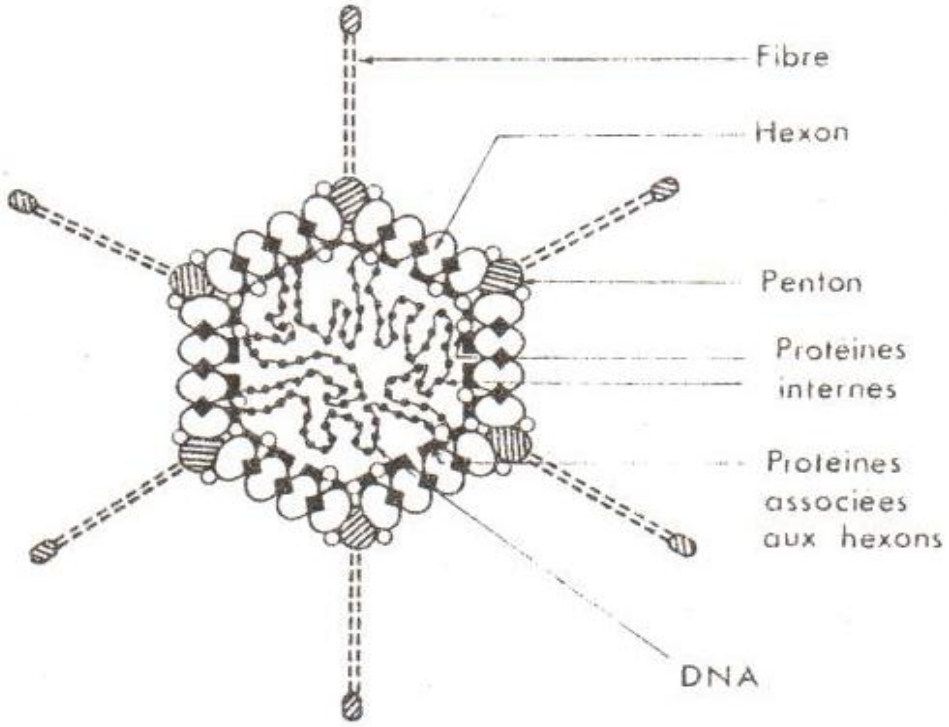



**Fig. 3b** *Schéma de l'organisation d'un adénovirion.* Outre une dizaine de protéines structurales constitutives de la capside, les adénovirions comportent un corps central (*« core »*) constitué de deux protéines internes associées au DNA (protéines V et VII). Les principales protéines de la capside sont les protéines II *(hexons)*, III *(bases des pentons)*, IV *(fibres)* et VI, VIII et IX *(protéines inter-hexons ou associées aux hexons)*

## Virions icosaédriques virus nus

# Adénovirus

**l'Adénovirus type II**

isolé des amygdales de l'homme en particulier des tissus respiratoires.

La **nucléocapside** **est un icosaèdre régulier**

diamètre =75nm, formée de 252 **capsomères** de deux types différents :

240 **Hexon**, formés de 6 unités structurales, distribués sur les arêtes et sur les faces de l'icosaèdre.

12 **Penton**, formés de 5 unités structurales, localisés à chaque sommet se l'icosaèdre.

L'ADN bicaténaire, linéaire.

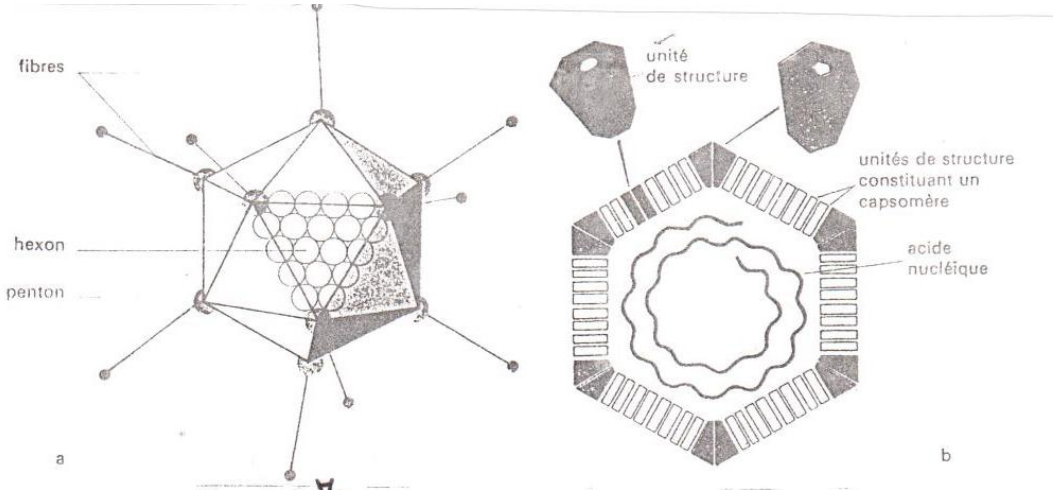



Figure 7
**Virions à nucléocapside icosaédrique d'un adénovirus.**
a et b) Schémas montrant l'arrangement des macromolécules constituant un adénovirus. La capside est constituée par un nombre fixe de capsomères. Ces capsomères sont eux-mêmes constitués d'unités de structure. Les capsomères sont de deux types : capsomères recouvrant les faces et les arêtes de l'icosaèdre qui présentent une symétrie d'ordre 6 (hexons) et capsomères des sommets qui présentent une symétrie d'ordre 5 (pentons). L'acide nucléique est contenu dans la capside mais sa place exacte par rapport aux capsomères est encore inconnue.

# Virus enveloppés : Herpes virus :

nucléocapside icosaedrique à 162 capsomères.

# I.3.3 /virus à symétrie combinée : les urophages :

structure complexe

Leur génome → code

protéines structurales (= gènes constitutifs)

des protéines basiques internes et polyamine nécessaires au repliement du DNA.

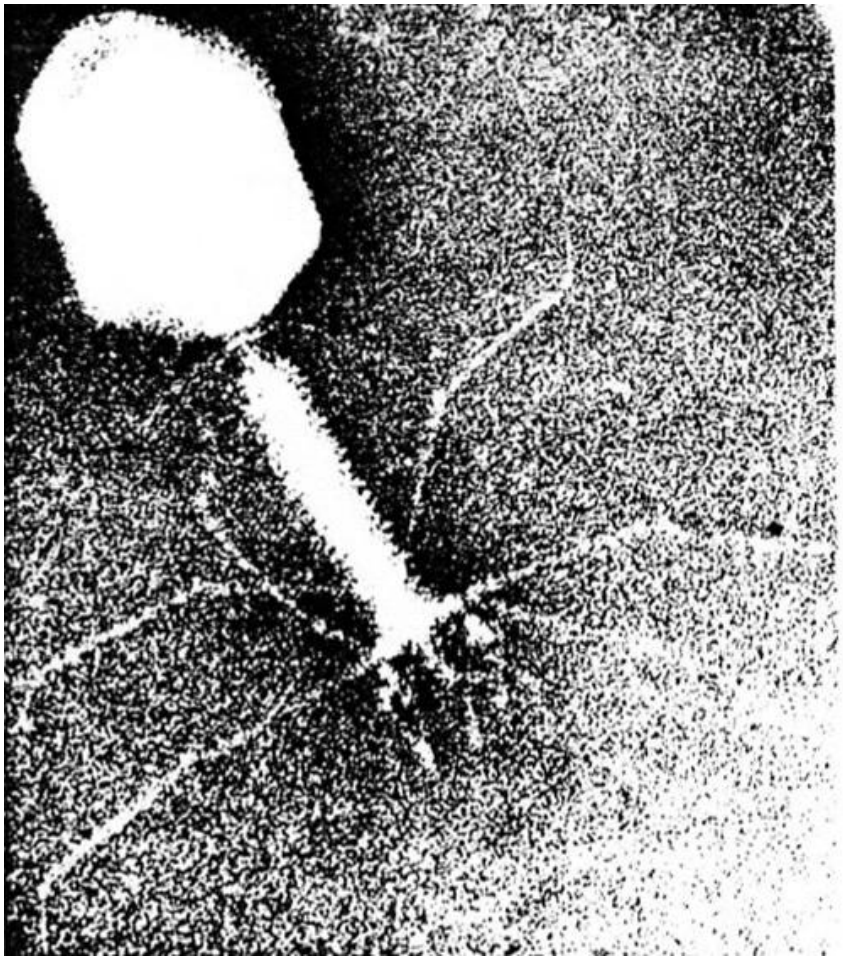
Le phage renferme aussi de **l'ATP**, des ions mono et bivalents qui participent à la fixation du phage sur la bactérie et à l'injection du DNA.

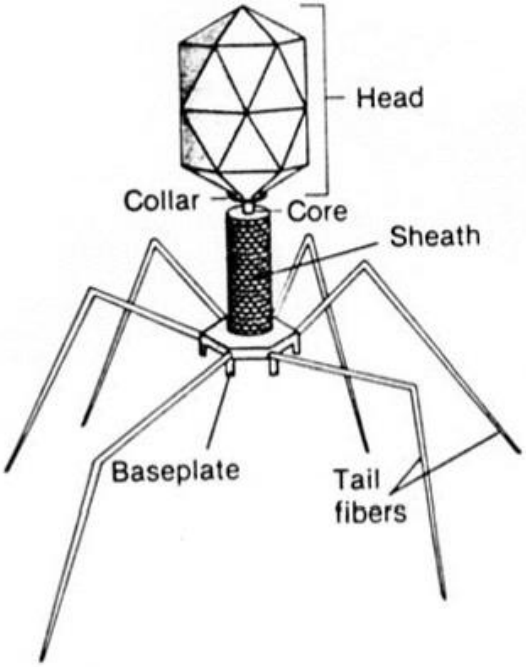
Tous les phages ont une protéine intégrée à la capside

= **organelle d'attachement à la cellule hôte**.

Exemple : **séries T paires et impaires et Lambda**.

# virus à symétrie combinée
# les urophages : phage $T_4$





## virus à symétrie combinée
## les urophages

**Phage T2**

**Phage T4**

**Phages $T_2$**

**Tête → symétrie icosaedrique.**

**Manchon contractile → symétrie hélicoidale.**

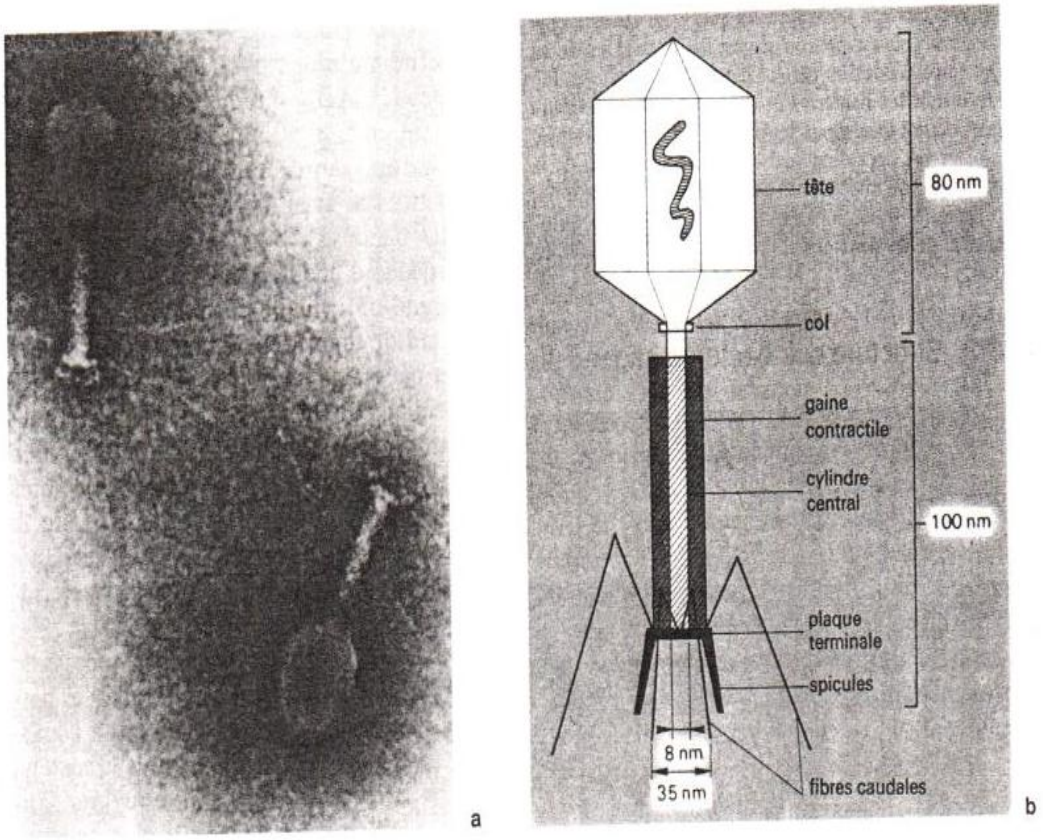



*Fig.* 8 Structure des bactériophages.
a : bactériophage T2 ; b : bactériophage T4, coloration négative. Noter la complexité morphologique de la particule. G = 200 000 x. *(Cliché : E. Kellenberger, Bâle.)*

## virus à symétrie combinée
## les urophages

# Phage T4

**Structure et morphogenèse :**

La synthèse et la morphogenèse des phages s'effectuent parallèlement. Cette morphogenèse exige plusieurs protéines et protéases.

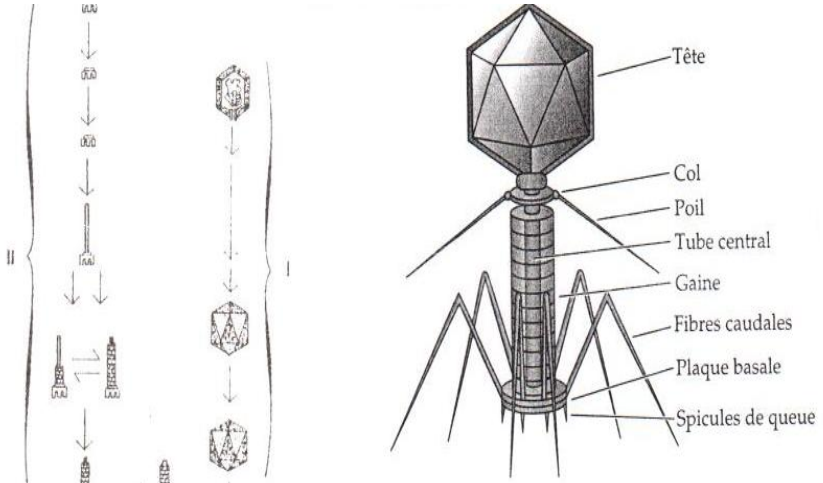



Figure 8.b Virus complexe
Représentation graphique du phage T4.




Fig. 8 c. *Morphogenèse du phage T4.* I : morphogenèse de la tête ; II : morphogenèse de la queue ; III : morphogenèse des fibres.

## virus à symétrie combinée
## les urophages

## Phage Lambda

**Phages $T_5$ et Lambda**

Tête → **icosaedre**.

Queue non contractile → **hélice**.

**Structure et morphogenèse :**

La synthèse et la morphogenèse des phages s'effectuent parallèlement. Cette morphogenèse exige plusieurs protéines et protéases.

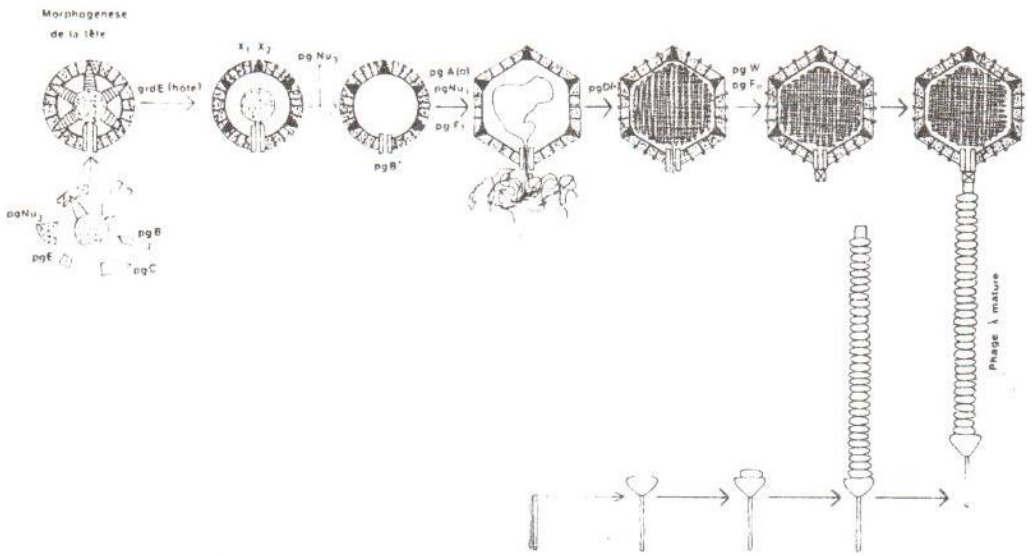



Fig. 9 *Les différentes étapes de la morphogenèse du phage λ*

# II/classification et nomenclature des virus

**(tableau1) :**

## 4 critères essentiels

- La nature du matériel génétique **DNA ou RNA.**
- Le Type de symétrie suivant lequel le virus est construit :
  - **hélicoïdal**
  - **icosaédral**
  - **combinée.**
- Le caractère **nu ou enveloppé** de la nucléocapside.
- Les données quantitatives concernant le virion

**Nombre de capsomères**

**diamètre des particules**

↓

**les virus icosaédriques.**

**Longueur et épaisseur**

**des nucléocapsides**

↓

**les virus hélicoïdaux.**

TABLEAU 1 — Exemple de classification des virus : critères utilisés

| TYPE DE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE | SYMÉTRIE DE LA NUCLÉOCAPSIDE | PROTECTION DE LA NUCLÉOCAPSIDE | GENRE | EXEMPLES |
|---|---|---|---|---|
| DNA | Hélicoïdale (H) | nue | Phages filamenteux | Phage fd |
| | | enveloppée | *Poxvirus* | Virus de la vaccine |
| | Icosaédrale (C) | nue | *Iridovirus, Adenovirus, Papovavirus, Parvovirus, etc.* | Virus du polyome, SV40 |
| | | enveloppée | *Herpesvirus, Baculovirus, Hepadnavirus* | Virus de l'herpès, virus de l'hépatite B |
| | Symétrie combinée (HC) | nue | Urophages | Phage T4 |
| | | enveloppée | ? | — |
| RNA | Hélicoïdale (H) | nue | *Tobamovirus, Potyvirus, Potexvirus* etc. | Virus de la mosaïque du tabac, virus X de la pomme de terre |
| | | enveloppée | *Arenavirus, Myxovirus, Bunyavirus, Paramyxovirus, Rhabdovirus, Retrovirus* | Virus de la grippe, virus de la rage, virus du sarcome de Rous, virus du SIDA |
| | Icosaédrale (C) | nue | *Tymovirus, Picornavirus, Bromovirus, Reovirus* | Virus de la mosaïque jaune du navet, virus de la poliomyélite, virus de la fièvre aphteuse |
| | | enveloppée | Alfavirus, Flavivirus | Virus de la fièvre jaune |

# Catégories de virus

**Tableau 2:**
Catégories de virus

| *Acide nucléique* | *Virus représentatifs* | *Nombre approximatif de gènes* |
|---|---|---|
| ADN monocaténaire | Phage φX174 | 5 |
| ADN bicaténaire | Virus de polyome | 6 |
| | Adénovirus 2 | 30 |
| | Phage T4 | 150 |
| | Virus pox de la vaccine | 240 |
| ARN monocaténaire | Phage Qβ | 3 |
| | Virus du sarcome de Rous | 4 |
| | Virus de la mosaïque du tabac | 6 |
| | Poliovirus | 8 |
| | Virus influenza | 12 |
| ARN bicaténaire | Réovirus | 22 |

Source : B. D. Davis, R. Dulbecco, H. N. Eisen, H. S. Ginsberg, and W. B. Wood, Jr. *Microbiology* (Harper & Row, 1973).

# III/ Interaction virus- cellule : (fig11)

interaction virus – cellule hôte

**interactions du génome viral avec la cellule.**

**3 types :**

- **Interaction productive.**
- **Interaction abortive.**
- **Interaction intégrative**

**Cas particulier**

**infections persistantes**

# infections persistantes

## Infections chroniques

organisme incapable d'éliminer le virus infectant → **virus de l'hépatite B "VHB".**

## Infections latentes

Caractérisées par des épisodes aigues, séparées par des phases d'éclipse au cours desquelles le virus semble avoir disparu → **herpès labial**.

## Infections lentes

caractérisée par une période d'incubation très longue

→ **le SIDA (VIH)=virus d'immunodéficience humain**

# SIDA =syndrome immunodéficitaire acquis

L'infection progresse en 8 à 10 ans ➡ période d'incubation longue

↕

Rare qui restent sains pendant au moins 10 ans après l'infection

↕

Les plus rapides meurent 2 à 3 ans après l'infection.

# III.1 : Interaction productive :

**cycle classique de multiplication du virus**

3 caractéristiques principales

- **Autoréplication du génome viral**
- **Toute l'information du génome se transforme en $ARN_m$ et protéines**
- **Exécution d'un programme d'expression génétique porté par l'acide nucléique viral**

**les gènes sont activés en cascade** → + ou – régulée

**le cycle de multiplication lytique**

**bactériophages virulents**

**phages T, phages à ARN**

lyse de la cellule hôte.

**cycle végétatif** ou **productif**.

**certains virus**

**rétrovirus**

Se ✕ sans lyse de la cellule hôte

# III.2 /Interaction de type abortif:

infection de la cellule par le virus

pas de production de virion

la cellule peut survivre à l'infection en éliminant le virus

Le génome viral est détruit dés sa pénétration

mourir sans produire de virions

**virus infecte une cellule qui n'est pas son vrai hôte**
**cette cellule est non permissive**
**L'expression est bloquée.**

# III.3/ Interaction de type intégratif :

après l'infection { Le virus persiste dans la cellule
et dans la descendance de la cellule.

Le génome viral persiste sous forme

**plasmidique libre**

**intégrée** de façon covalente
au sein du DNA de la cellule hôte.

⇩

**provirus ou prophage.**

⇩

**la cellule hôte est transformée**

# Transformation de la cellule hôte

La persistance de provirus

les gènes vont s'exprimer et se manifester

**chez l'animal**
**transformation tumorale**

**Papillomavirus humain (H P V )**

**le cancer du col de l'utérus**

**chez les bactéries.**
**conversion lysogénique**

**Corynebacterium diphteriae**

**lysogénisé par un prophage Béta spécifique**

**toxine**

**diphtérie**

l'information est à la fois bactérienne et virale

**conversion lysogénique: certaines propriétés bactériennes apparaissent Induite par la présence des gènes phagiques**

# Interaction de type intégratif :

## les virus à DNA

**seule une partie des gènes du provirus s'exprime dans la cellule hôte.**

activation éventuelle du Provirus → artificiellement / naturellement

**induction**

mise en route du programme complet du développement viral

**phages Lambda et bactéries**

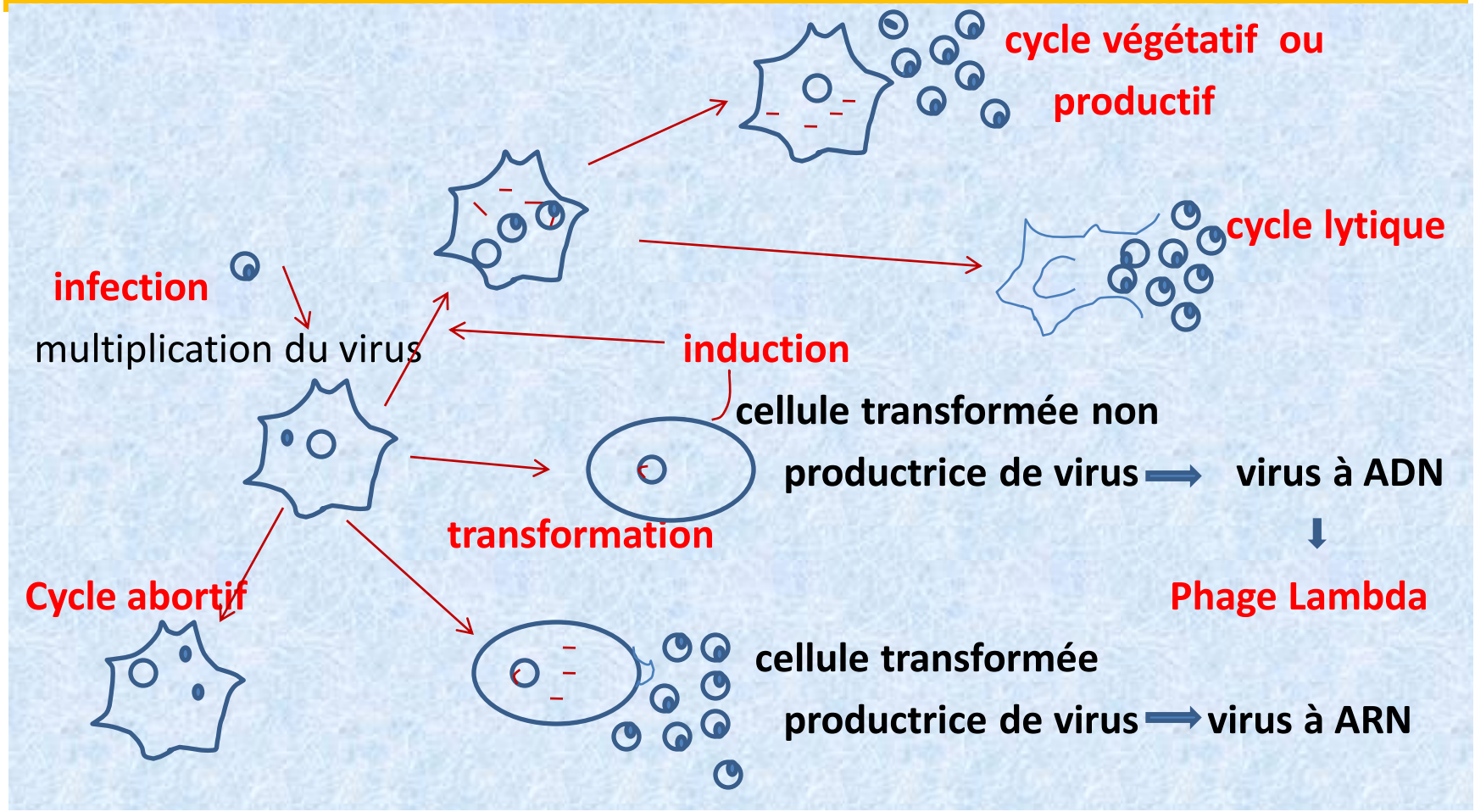
## les virus à RNA

**une interaction de type productif peut se superposer à l'interaction intégratif.**

**Rétrovirus**

**phages tempérés = lysogéniques (phage Lambda)**
**interaction de type intégratif**
**Virus virulents (phages T) → pas d' interaction de type intégratif**

# Principaux types d'interaction virus-cellule



# Facteurs influençant l'interaction virus- cellule

**L'interaction virus – cellule dépend**

- de l'origine et du type de la cellule hôte
- de la nature du virus infectant
- d'une éventuelle **interaction avec d'autres virus infectant la même cellule hôte**
- **de la défense de la cellule hôte contre les infections virales.**
- des effecteurs du développement viral comme les **paramètres (T°, PH) et biologiques (hormones)**

# Interaction virus- virus

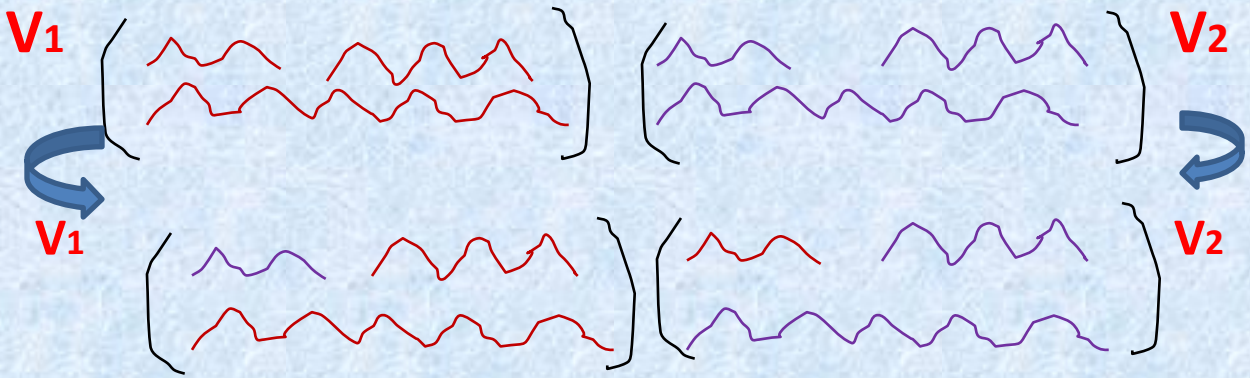
**Interférence** :

inhibition de la multiplication d'un des deux virus.

**Reassortiment :**

cas de 2 virus à RNA polymoléculaire

un mélange d'ARN différents encapsidés.



# défense de la cellule hôte contre les infections virales

## →Défense de la cellule bactérienne : système de restriction – modification

**les enzymes de restriction**

**= les endonucleases**

↓

dégradation du DNA du phage

↓

**l'infection phagique est avortée.**

↓

**bactérie protégée contre les DNA étrangers.**

**le système de modification**

**=méthylase**

↓

transfère les groupes méthyles au niveau de leurs séquences spécifiques

↓

L'ADN est methylé

↓

l'ADN modifié n'est pas reconnu comme étranger par le système de restriction

↓

l'Infection est installée et production des phages

# Tableau : Enzymes de restriction

| Enzyme | Bactéries d'origine | Séquence spécifiquement hydrolysée |
|---|---|---|
| Hind III | Haemophilus influenzae | A↓A G C T T<br>T T C G A↑A |
| BamH I | Bacillus amyloliquefaciens | G↓G A T C C<br>C C T A G↑G |
| Hpa I | Haemophilus parainfluenzae | G T T↓A A C<br>C A A↑T T G |
| Hpa II | Haemophilus parainfluenzae | C↓C G G<br>G G C↑C |
| Sal I | Streptomyces albus | G↓T C G A C<br>C A G C T↑G |
| Bgl II | Bacillus globigii | A↓G A T C T<br>T C T A G↑A |

## → Défense de la cellule animale (eucaryote) :

production **d'interférons**

⇩

synthèse **des protéines antivirales**

⇩

arrêt du cycle de multiplication du virus.

⇩

cellule protégée

# les effecteurs du développement viral

= **paramètres**

**T°, PH** ← **physiques** ↙ ↘ **biologiques** → **hormones**

↓

modifient la réponse de la cellule à l'infection viral.

↕

l'acidification — l'hyperthermie

↓ ↓

inhibition du développement viral

↓

défense de la cellule contre l'infection viral

# IV /Adsorption et pénétration des virus :

## IV.1/ Adsorption : ⇒ passive

**L'adsorption d'un virus à son hôte**

dépend d'une double spécificité

récepteur cellulaire

du motif =organe d'attachement du virion

**phages**

**= résultat d'attraction électrostatique entre**

**les fibres caudales**

**des phages $T_2$ et $T_6$**

**le plateau =plaque terminale ou basale**

**des phages $T_3$, $T_4$ et $T_7$**

**avec les récepteurs de la paroi**

**lipoprotéiques ou glycolipidiques**

# Myxovirus,

↓

## l'hémagglutinine

= proteine de spicule

= moyen d'adsorption des virus sur les hématies

**Ces organes d'attachement viraux sont doués d'activité enzymatique.**

↓

**Endoglycosidase attaquent spécifiquement la portion polyosidique des récepteurs cellulaires correspondants (lipopolysaccharides).**

# IV.2 / Pénétration du génome viral :

la pénétration est un **phénomène actif**

dépend de la température

les basses températures < 4°c l'empêchent.

**Phages à queue contractile ⟹ phage $T_2$**

la pénétration de l'ADN est réalisée grâce à **la contraction de la queue**

**Phages à queue non contractile ⟹ phage $T_5$**

la pénétration est aidée par **une protéine virale = pilote**

la pénétration de l'acide nucléique à travers **les canalicules centrales des pili**

**Phages filamenteux**

la pénétration est plus complexe (fig 12).

- Le phage se fixe sur un pilus ou sur la paroi de l'hôte par l'extrémité qui porte la protéine A.
- Seul l'ADN pénètre dans la cellule et s'y réplique.

**Phages à queue contractile ⟹ phage $T_2$**

la pénétration de l'ADN est réalisée grâce à **la contraction de la queue**

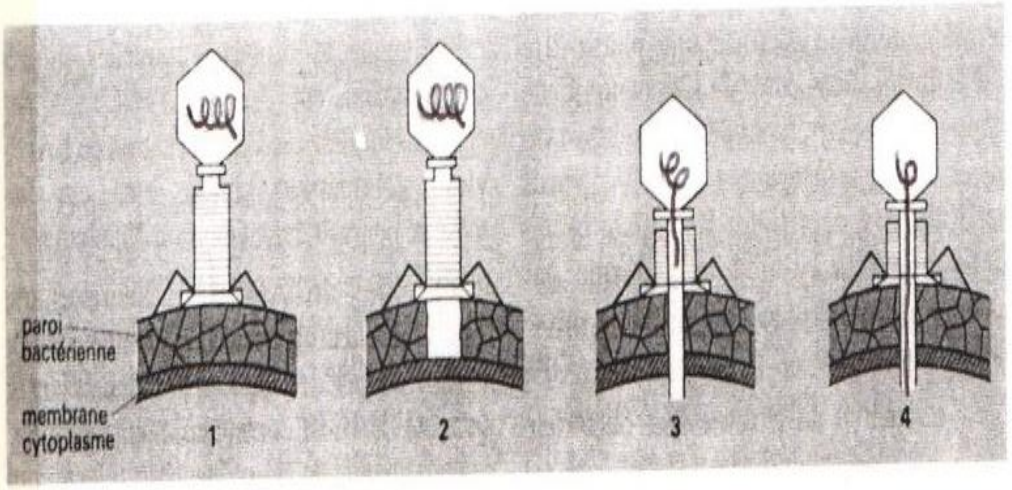



*Fig.* 11 - **Injection de l'ADN viral par le bactériophage T2.**

1. adsorption du phage sur la paroi de la bactérie ; 2. destruction des constituants de la paroi par l'enzyme du phage ; 3. contraction de la gaine externe et pénétration du tube interne ; 4. injection de l'ADN dans le cytoplasme de la bactérie.

## Phages **filamenteux**

la pénétration est plus complexe (fig 12).

Le phage se fixe sur un pilus ou sur la paroi de l'hôte par l'extrémité qui porte la protéine. Seul l'ADN pénètre dans la cellule et s'y réplique.

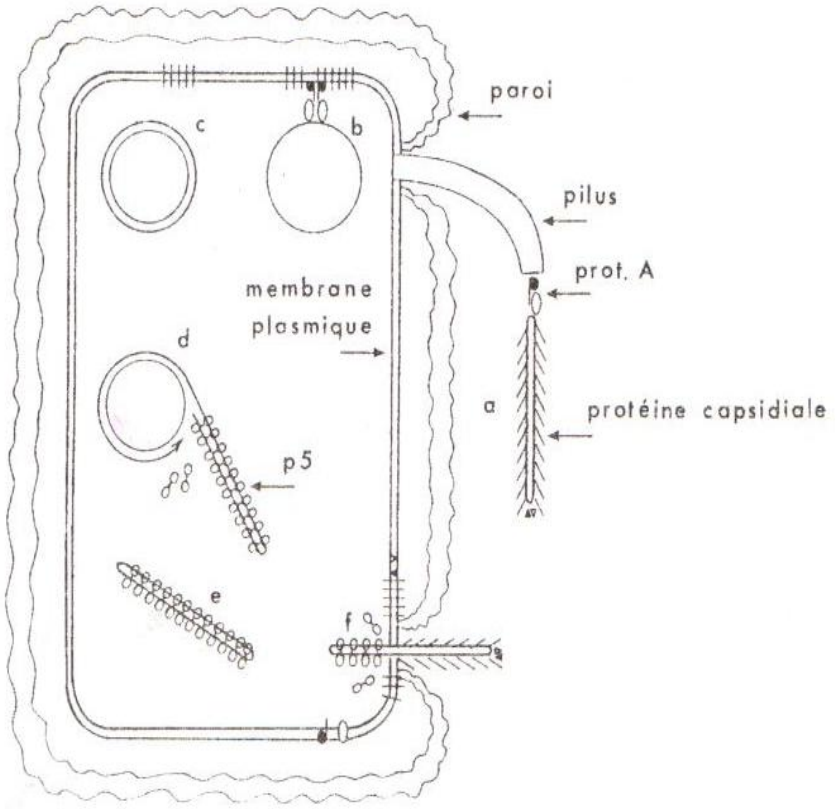



**Fig. 12** *Schéma du cycle viral d'un phage filamenteux.* Le phage se fixe sur un pilus (ou sur la paroi) de l'hôte par l'extrémité qui porte la protéine A. Le DNA pénètre dans la cellule et s'y réplique. Le DNA nouvellement synthétisé est encapsidé par les dimères d'une protéine virale, p5. Cette nucléoprotéine migre vers la membrane. Lors de la traversée de la membrane, le DNA viral perd la capside provisoire formée de p5 et est encapsidé par les protéines capsidiales stockées, après synthèse, dans la membrane (les protéines p3 et p6 (fig. 8-a) sont incorporées en dernier). Le virion quitte la cellule sans la lyser. On a pu montrer que la protéine capsidiale du virion qui a infecté la bactérie est elle aussi stockée dans la membrane et est réutilisée pour l'encapsidation des virions néoformés. Ce schéma, d'abord publié par Marvin et Wachtel, 1975, a été modifié pour tenir compte des résultats récents obtenus dans l'étude de ces phages.

## Virus des animaux

Chez les **animaux,** à l'opposé des phages, le virion entier pénètre par **endocytose** dans la cellule à la surface de laquelle il s'est adsorbé, ensuite **décapsidation** par une enzyme virale, la **décapsidase** et libération de l'acide nucléique infectieux. (fig13 et 13').

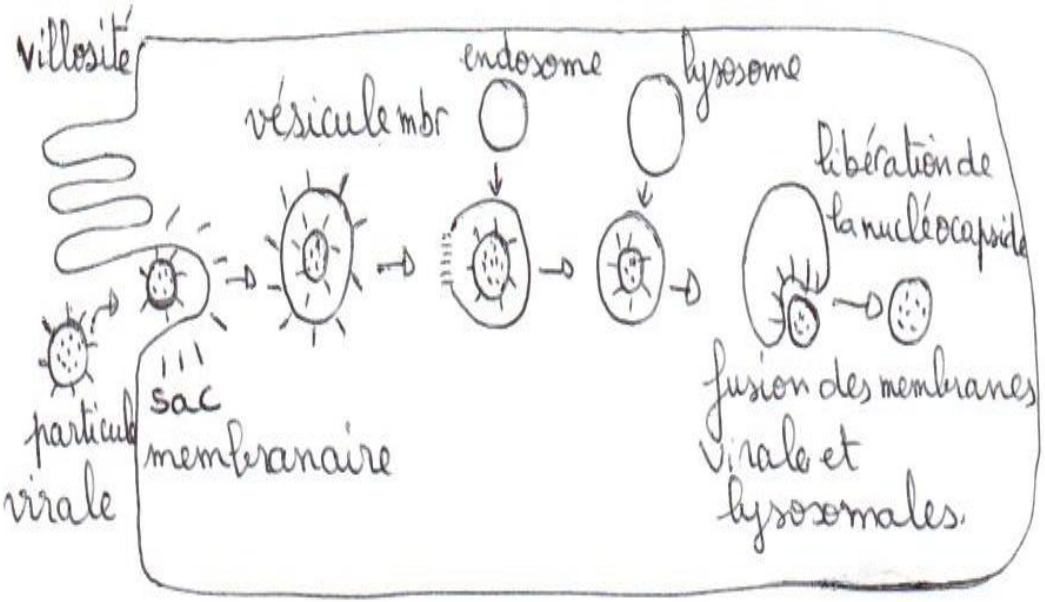



Fig 13 : Adsorption et pénétration d'un Virus par endocytose.

# Libération particulière du myxovirus

- Le cas particulier du **Myxovirus** .Après la fin de la morphogenèse, le virion totalement enveloppé et protégé, reste adsorbé sur la surface externe de la cellule tapissée de mucopolyholoside. Ainsi intervient **la neuraminidase** qui entraine la destruction des liaisons entre la cellule hôte et le virus qui entraine la libération du virus.

# Pénétration des virus d'animaux

a/Pénétration d'un virus enveloppé par **fusion** avec la membrane plasmique.

⟶ **HIV**

b/ Pénétration d'un virus enveloppé par **endocytose**

Libération de la nucléocapside

⟶ **myxovirus**

c/ Pénétration d'un virus nu par **endocytose**

L'acide nucléique traverse la membrane de la vésicule.

⟶ **poliovirus**

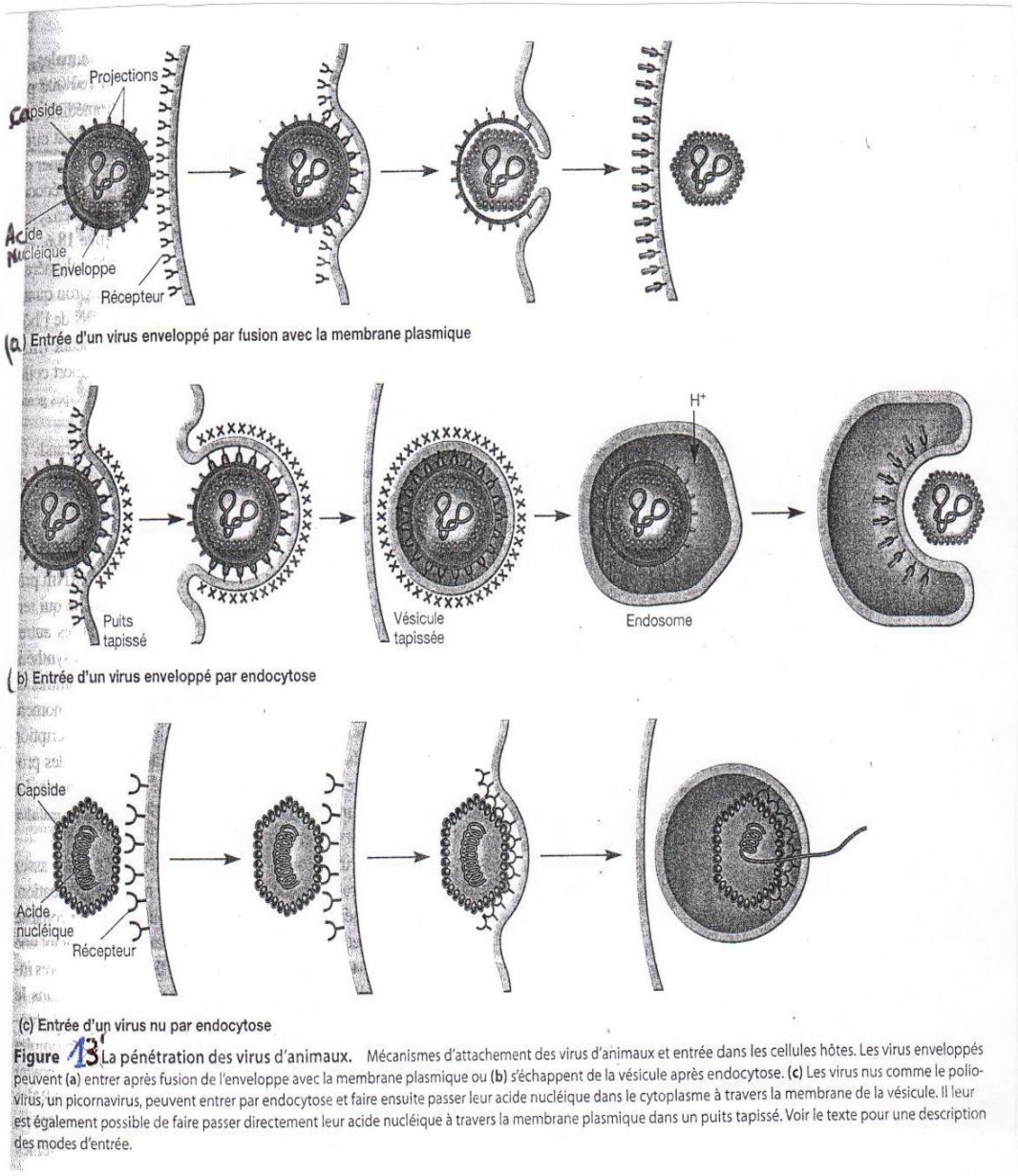



**Figure 13** La pénétration des virus d'animaux. Mécanismes d'attachement des virus d'animaux et entrée dans les cellules hôtes. Les virus enveloppés peuvent (a) entrer après fusion de l'enveloppe avec la membrane plasmique ou (b) s'échappent de la vésicule après endocytose. (c) Les virus nus comme le poliovirus, un picornavirus, peuvent entrer par endocytose et faire ensuite passer leur acide nucléique dans le cytoplasme à travers la membrane de la vésicule. Il leur est également possible de faire passer directement leur acide nucléique à travers la membrane plasmique dans un puits tapissé. Voir le texte pour une description des modes d'entrée.

# Libération des virus enveloppés

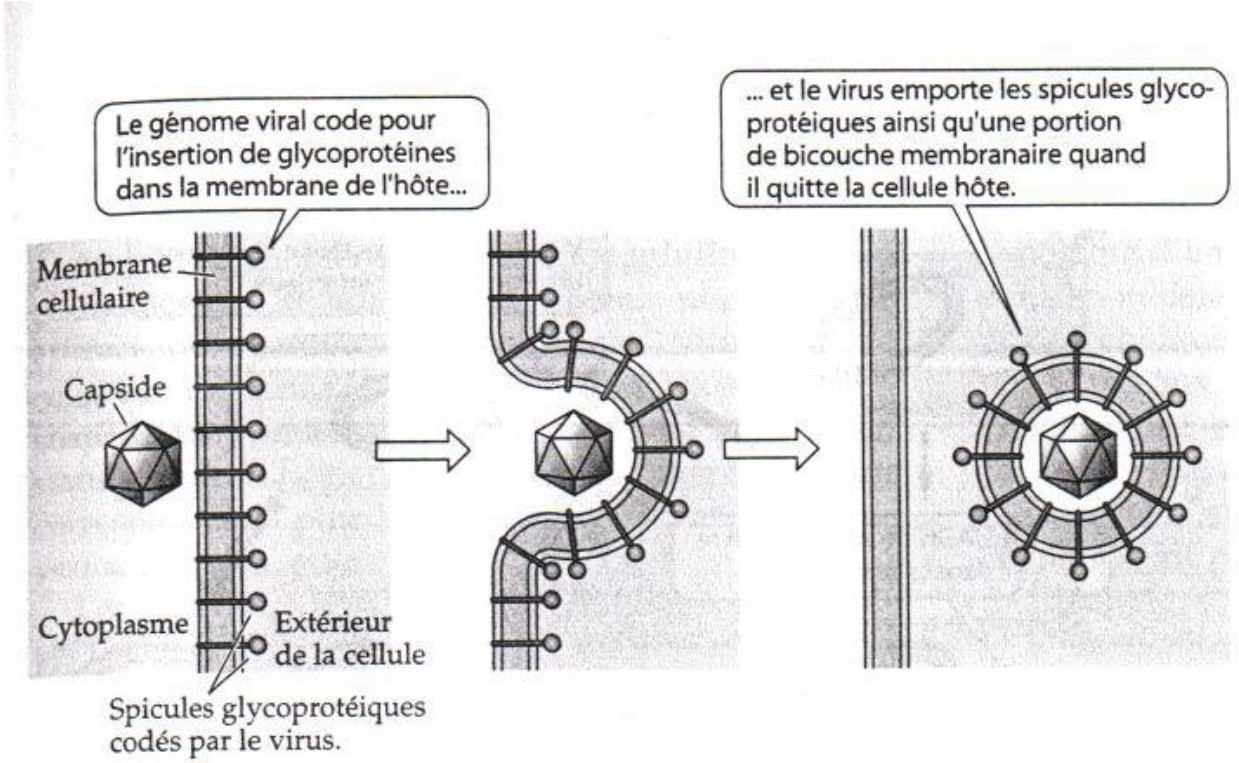



**Figure 13 Virus enveloppé**
Un virus enveloppé se procure son enveloppe lipidique en traversant la membrane cellulaire ou nucléaire de la cellule-hôte.

# V/ Multiplication des virus :

**La cellule permissive**

infectée parun virion (ou par une molécule d'acide nucléique viral infectieux)

reproduit le virion parental à plusieurs milliers.

Les virions de la descendance

sont identiques au virion parental.

**La durée de multiplication des virus diffère selon l'espèce virale et la cellule réceptrice.**

# V.1/ Multiplication du virus à DNA (fig 14 et 14')

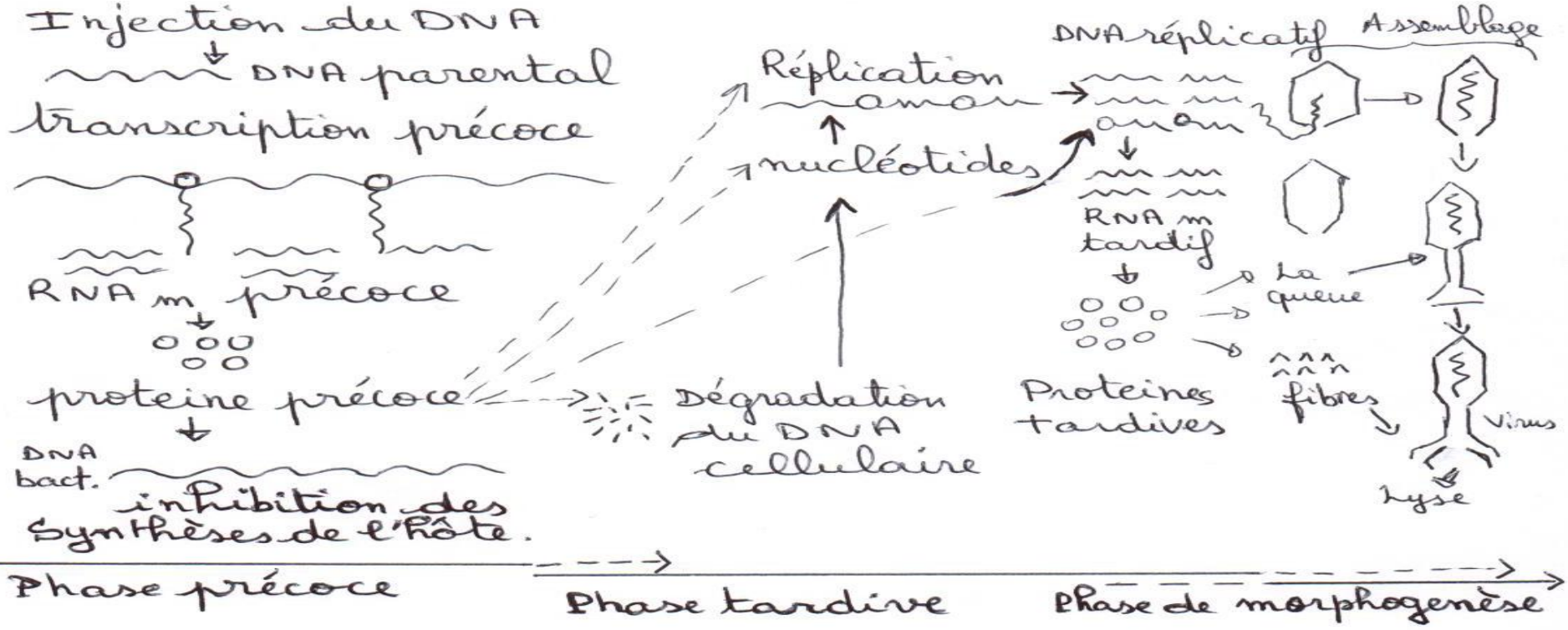



Fig 14 : Les différentes étapes de multiplication d'un phage T pair (Virus à DNA).

# V.1/ Multiplication du virus à DNA (fig 14 et 14')

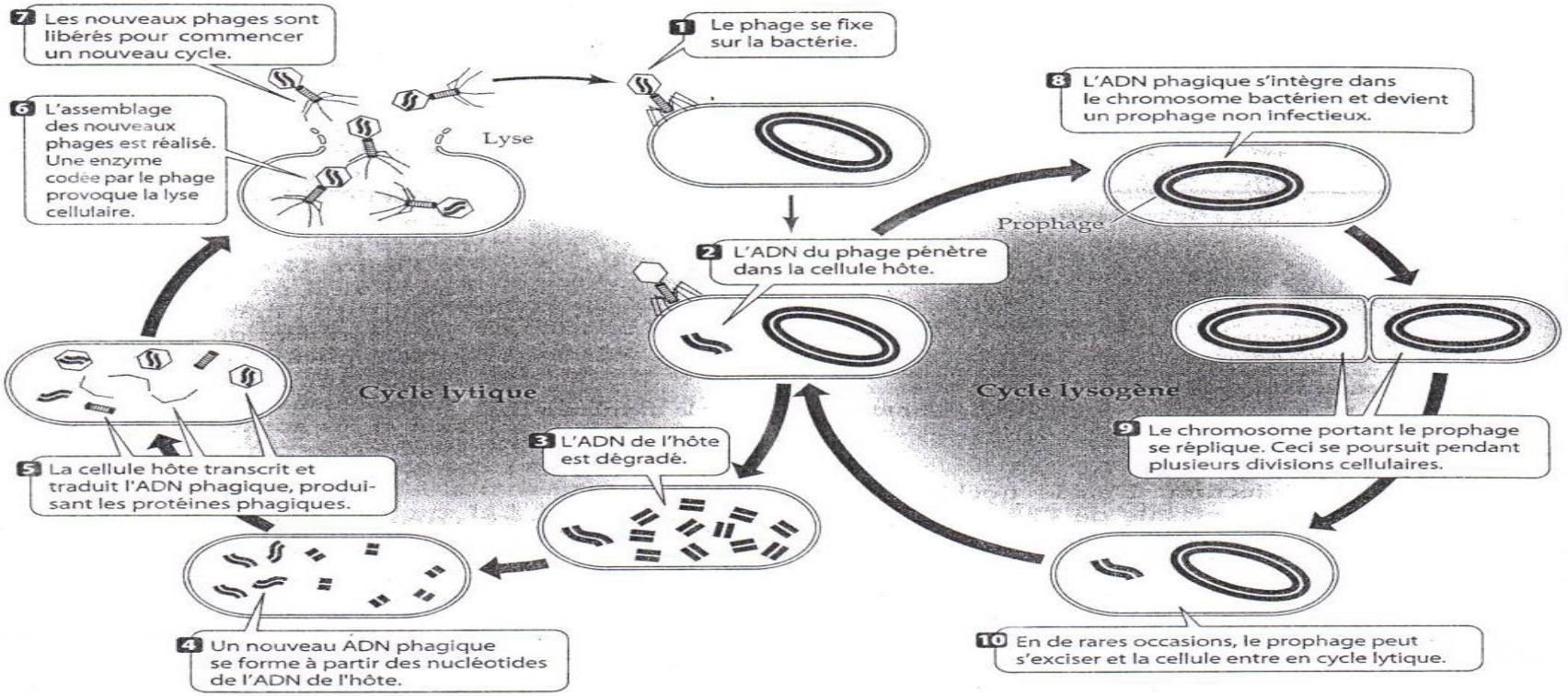



**Figure 14' Reproduction virale**
Schéma général de la reproduction virale chez un hôte bactérien avec les cycles lytiques et lysogènes. Dans le cycle lytique, le virus (phage) se multiplie dans la cellule-hôte et le virus progénote est libéré par lyse de la cellule.

Dans le cycle lysogène, l'ADN viral est intégré au génome de l'hôte et se réplique avec lui donnant une descendance de cellules lysogènes.

# V.2 / Multiplication du virus à RNA : (fig 15,15').




Fig 15: Différents types de multiplication d'un

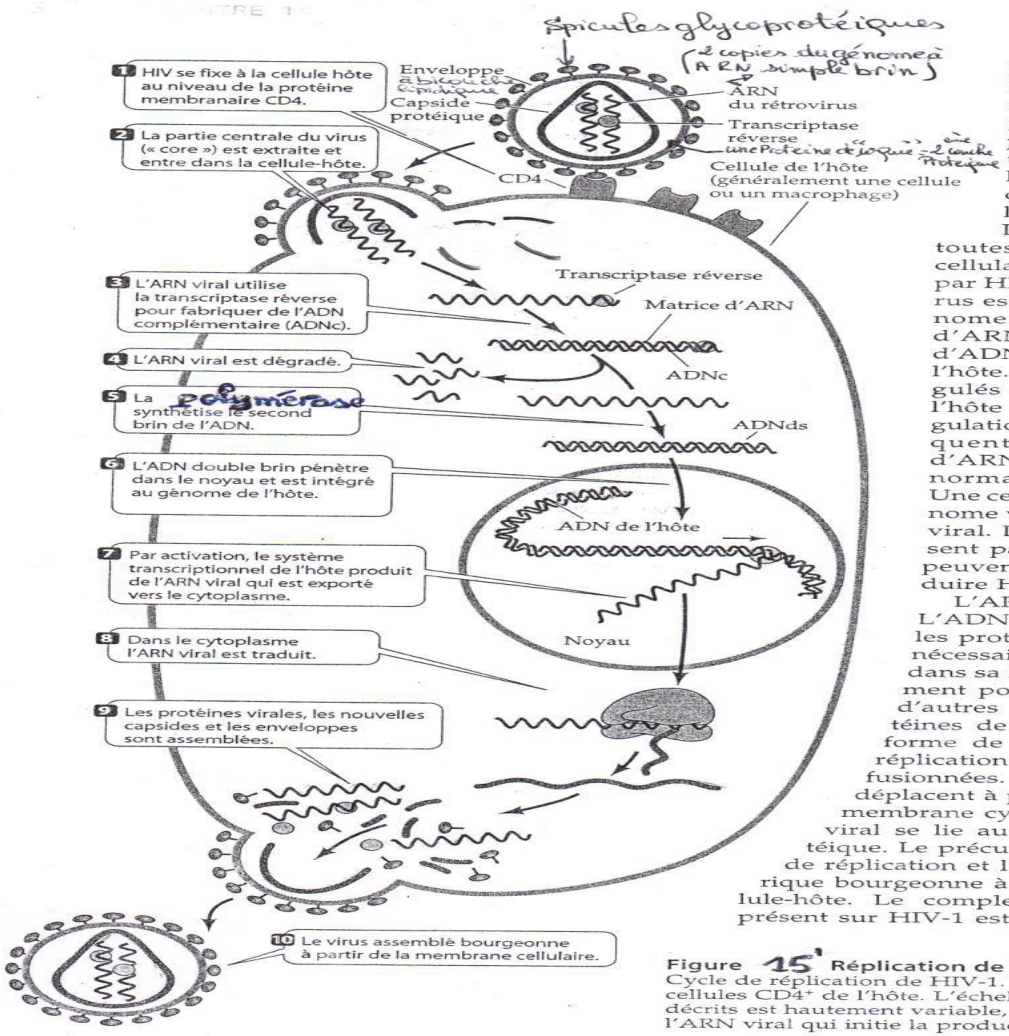



**Figure 15' Réplication de HIV-1**
Cycle de réplication de HIV-1. Le virion est spécifique pour les cellules CD4⁺ de l'hôte. L'échelle de temps pour les évènements décrits est hautement variable, particulièrement la synthèse de l'ARN viral qui initie la production du virus (étape 7).

l'ADNds qui est intégré par une intégrase au génome de l'hôte sous forme de provirus. L'intégrase virale a trois fonctions majeures : (1) elle coupe les extrémités de l'ADNds viral, (2) elle clive l'ADN de l'hôte et (3) elle lie de façon covalente les extrémités de l'ADN découpé à l'ADN de l'hôte. L'ADN viral inséré (provirus) a toutes les caractéristiques d'un gène cellulaire. Un traitement des infections par HIV-1 qui pourrait exciser le provirus est improbable. La synthèse du génome viral débute avec un transcrit d'ARN formé à partir de la matrice d'ADN viral présent dans le génome de l'hôte. Les taux de transcription sont régulés en partie par des protéines de l'hôte qui sont impliquées dans la régulation de ses autres gènes. Par conséquent, la production de transcrits d'ARN viral peut résulter d'activités normales se produisant chez l'hôte. Une cellule T inactive qui contient le génome viral peut ne pas produire l'ARN viral. Des macrophages qui ne se divisent pas mais contiennent le provirus peuvent transcrire l'ARN viral et produire HIV-1.

L'ARNm viral transcrit à partir de L'ADN du provirus sert de modèle pour les protéines de capside et les enzymes nécessaires pour l'assemblage viral ; dans sa forme épissée l'ARN code également pour les protéines d'enveloppe et d'autres protéines auxiliaires. Les protéines de capside sont synthétisées sous forme de polyprotéine. Les enzymes de réplication et les protéines de capside sont fusionnées. Ces protéines fusionnées se déplacent à partir de la surface interne de la membrane cytoplasmique de l'hôte et l'ARN viral se lie au précurseur de la capside protéique. Le précurseur entoure alors les enzymes de réplication et l'ARN viral et la particule sphérique bourgeonne à travers la membrane de la cellule-hôte. Le complexe glycoprotéique de surface présent sur HIV-1 est formé dans le réticulum endo-

# ANNEXE

Bien que certains virus soient extrêmement petits et simples,il existe des agents infectieux encore moins compliqués.

## 1/ Les viroïdes

**Les viroïdes sont des agents infectieux ne contenant que de l'ARN.**

**L'ARN des viroïdes ne détermine aucune protéine**

Les viroïdes sont responsables de plus de 20 maladies Végétales différentes.

**Exemple**: La maladie des tubercules en fuseau de la pomme de terre.

# ANNEXE

- Les viroïdes sont **des ARN simple brin circulaires**, longs de 250 à 370 nucléotides.
- L'ARN circulaire prend normalement un aspect de bâtonnet avec **des régions bicaténaires** à cause de l'appariement des bases à l'intérieur de la chaïne , et des boucles monocaténaires.
- Quelques viroïdes se retrouvent en **200 à 10 000 copies** principalement dans **le nucléole** des cellules infectées ou dans les **chloroplastes.**
- **L'ARN des viroïdes ne détermine aucune protéine**. Il ne peut donc pas se répliquer lui-même.**ils sont répliqués par des ARN polymérases ADN dépendantes de la cellule hôte.**

La polymérase de l'hôte utilise l'ARN du viroïde comme modèle plutôt que l'ADN de l'hôte.

# ANNEXE

## 2/ Les virusoïdes

**ressemblent aux viroïdes: ce sont également des ARN simple brin circulaires montrant des régions appariées.**

**Contrairement aux viroïdes,ils codent pour une ou plusieurs protéines**

ont besoins d'un virus auxiliaire pour infecter les cellules de l'hôte ⟶ le virus auxiliaire fournit les protéines et d'autres composants nécessaires à l'accomplissement du cycle multiplicatif du virusoïde.

Le virusoïde de l'hépatite D humaine qui possède 1700 nucléotides.Il utilise le virus de l'hépatite B comme auxiliaire.

# ANNEXE

## 3/ Prion

**agent infectieux fait d'une seule protéine cellulaire anormale**

une fois elle pénêtre dans le cerveau d'un animal et force la protéine normale (PrP) à Prendre une conformation anormale

Les protéines nouvellement formées pourraient convertir plus de protéines normales.

**ces molécules converties déclenchent une série d'événements dits apoptose ou mort cellulaire programmée ⟶ mort des neurones.**

**La protéine anormale agit comme un agent infectieux alors que la protéine normale convertie (pontée) provoque la perte des neurones.**

# ANNEXE

Sont responsables de différentes **maladies neurodégénératives** des humains et des animaux qui résultent d'une dégénérescence progressive du cerveau incurable et entrainant finalement la mort .

*__La Scrapie du mouton__ :(la chèvre )Les animaux perdent la coordination de leurs mouvements Ont tendance à se gratter la peau et sont finalement incapables de marcher

*__L'encéphalopathie spongiforme bovine(BSE)__ ⟹ **La maladie de la vache folle**, a atteint les proportions d'une épidémie en Grande Bretagne dans les années 1990

le bétail était nourri d'aliments provenant de toutes les parties des bovins y compris le cerveau (farines de viande insuffisamment chauffées pour détruire le Prion.)

# ANNEXE

*La maladie de Creutzfeldt-Jakob (M CJ) : état rare dû à une mutation spontanée du gène déterminant la protéine PrP dégénérescence du système nerveux centrale chez l'Homme.

*La variante de la MCJ ⟶ MCJv: Les personnes acquièrent la MCJv en consommant de la viande contaminée (BSE),plus particulièrement les abats contaminés (surtout le cerveau et la moelle épinière).