

Structure des Virus

Plan

I. Morphologie générale des virus

A. Forme

B. Taille

II. Les acides nucléiques

A. les génomes à ADN

B. les génomes à ARN

III. La capside

A. Généralités

B. Capsides tubulaires à symétrie hélicoïdale

C. Capsides icosaédriques à symétrie cubique

IV. L'enveloppe

V. Exemples de virus à structure complexe

Introduction

Le virion est formé de deux éléments constants.

- le **génom**e qui est constitué d'un acide nucléique ADN ou ARN (alors qu'il n'est formé que d'ADN chez les plantes, animaux ou les bactéries)

- cet acide nucléique est entouré par une coque protéique qui s'appelle la **capside**.

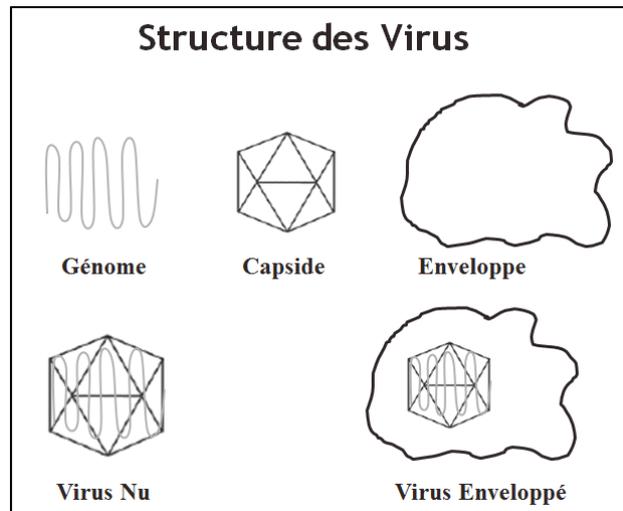
L'ensemble acide nucléique et capsid e forme la **nucléocapsid e**.

Pour certains virus, la nucléocapsid e est entourée d'une **enveloppe**. Cette enveloppe est un organe facultatif.

A l'intérieur de la capsid e de certains virus, des protéines sont associées à l'acide nucléique. L'ensemble acide nucléique + protéines est appelé core.

Un **virus nu** est constitué d'un génome entouré d'une capsid e comme par exemple le virus de la poliomyélite. Un **virus enveloppé** est constitué d'un génome et d'une capsid e, le tout entouré d'une enveloppe, comme par exemple le virus de la rougeole.

Attention : Si un virus enveloppé perd son enveloppe, il ne devient pas un virus nu ! Il n'est plus un virion, il n'est donc plus infectieux. L'enveloppe fait entièrement partie de sa structure.



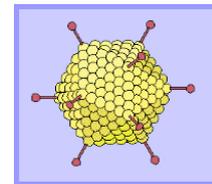
I. Morphologie générale des virus

A. Forme

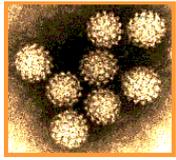
Les virus ont des formes différentes. Très schématiquement on distingue 2 formes principales avec des variantes.

1) Sphérique

Certains virus apparaissent pratiquement sphériques au microscope électronique. En fait, ils ont un contour hexagonal dû à une capsid e icosaédrique. Un icosaèdre est un polyèdre à 20 faces (un peu comme un ballon de foot). Mais à un faible grossissement, ils apparaissent sphériques.

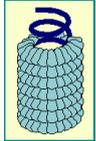


Parmi les plus importants on peut citer :



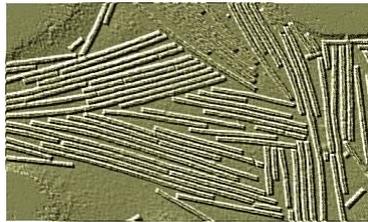
- Les virus de la famille des *Papillomaviridae* (responsables de la plupart des verrues)
- Les *Adenoviridae* (infections respiratoires et gastro-intestinales)
- Les *Picornaviridae* (virus de la poliomyélite)
- Certains bactériophages (des virus qui infectent des bactéries)

2) Bâtonnets



D'autres ont la forme de bâtonnets. Leur acide nucléique est entouré d'une capsid cylindrique qui a une structure en hélice. Forme hélicoïdale.

Ex : virus de la mosaïque du tabac



3) Structure plus complexe

D'autres apparaissent plus complexes, car leur capsid icosaédrique ou hélicoïdale est entouré d'une enveloppe et comme cette enveloppe n'est pas rigide ils sont sphériques, filamenteux ou pléomorphes (plusieurs aspects).

Parmi les virus à symétrie icosaédrique, on trouve les Herpesvirus

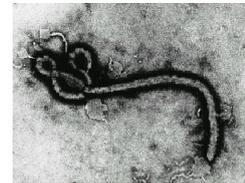
Parmi les virus à symétrie hélicoïdale, on trouve les virus de la grippe

L'enveloppe peut donner une forme caractéristique au virus :



⇐ En obus dans le cas des Rhabdovirus (virus de la rage)

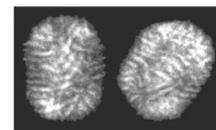
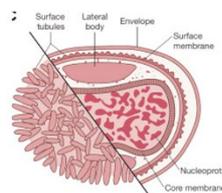
Une forme allongée en filament dans le cas des filovirus ⇨
(virus Ebola)



Quelques-uns ont une structure beaucoup plus complexe. C'est le cas des Poxvirus qui ont une forme aplatie (j'ai l'habitude de dire que molluscum contagiosum a la forme d'une petite pomme de terre ! C'est un virus dont l'infection donne des petites verrues, surtout chez l'enfant. Dans la même famille, on trouve le virus de la variole du singe qui a été rebaptisé Mpx

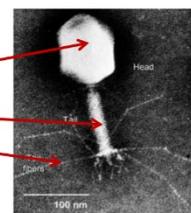
Certains bactériophages (virus qui infectent les bactéries) ont carrément une tête, une queue et des pattes. La tête contient le génome. Les pattes forment un système d'amarrage sur la bactérie. La tige, ou queue, se contracte, pour injecter le génome viral à l'intérieur de la bactérie. Comme ils n'infectent que les bactéries, nous ne les traitons pas plus dans ce cours.

Poxvirus :

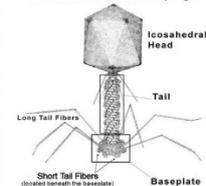


Molluscum contagiosum

Bactériophage :
Infecte les bactéries
Une tête,
une queue
et des pattes !



Schematic of T4 Bacteriophage



B. Taille

Les virus ont une taille comprise entre celle des bactéries et des protéines. Les virus sont compris entre 20 nm et 1100 nm. Les plus gros virus infectant l'homme sont les Poxvirus, de l'ordre de 400 nm de diamètre. Les virus géants sont les plus gros virus connus et sont visibles en microscopie optique. Il s'agit des Mimivirus qui ont été découvert en 2004 en France à l'intérieur des amibes ou des Pithovirus découvert en Sibérie en 2014. Les plus petits sont de l'ordre de 20 nm il s'agit des Parvovirus. Pour voir les virus humains, on doit utiliser un microscope électronique ou les rayons X.

Pour vous donner quelques exemples de taille de virus :

Parmi les petits virus : on va trouver les Poliovirus qui font 27 nm de diamètre, ou encore les Parvovirus, de 18 à 26 nm de diamètre

Parmi les gros virus : on trouve les Virus de l'herpès 150 à 200 nm ou encore le Virus Mpox 250 par 300 nm

II. Les acides nucléiques

La totalité de l'information génétique du virion est portée par l'acide nucléique qui constitue son génome. Les acides nucléiques constituant les génomes viraux sont d'une grande variété. Contrairement au génome cellulaire, l'information est fortement comprimée, avec souvent un chevauchement des gènes par utilisation des trois cadres de lectures.

Les principaux paramètres des génomes dans chaque famille virale sont les suivants :

- la nature de l'acide nucléique : ARN ou ADN
- la taille de l'acide nucléique, que l'on traduit le plus souvent par le nombre de paires de base et la capacité approximative de codage, c'est-à-dire le nombre de chaînes polypeptidiques pouvant être codées par l'acide nucléique.
- La structure, qui est soit monocaténaire (simple brin), bicaténaire (double brin), ou bien avec des fragments subgénomiques.
- Leur topologie, elle peut être linéaire ou circulaire.
- La composition en bases, notamment le %GC, l'existence de séquences répétées, d'un segment polyadénylé (polyA) en 3', de bases ou de sucres anormaux, permettant leur reconnaissance par les cellules qui pourront initier leur élimination, d'extrémités palindromiques permettant la circularisation. Un génome linéaire peut se circulariser pour faciliter la réplication.

A. les génomes à ADN

Leur taille est très variable. On l'exprime en base (ou paire de bases s'il s'agit d'un génome double brin). Concernant les plus petits génomes, elle peut être de 3.2 kpb (3200 paires de bases) pour le virus de l'hépatite B ou encore 5,7 kb pour les *Parvoviridae*. A l'opposé, on peut trouver parmi les plus grands génomes celui du cytomégalovirus humain qui fait 235 kbp. Il en découle des capacités de codage très différentes, de 4 gènes pour le virus de l'hépatite B à plus de 80 pour le virus de l'herpès simplex. A titre de comparaison un génome bactérien fait aux alentours de 1-5 millions de bases et le génome humain fait 3,4 milliards de bases (pour environ 25 000 gènes).

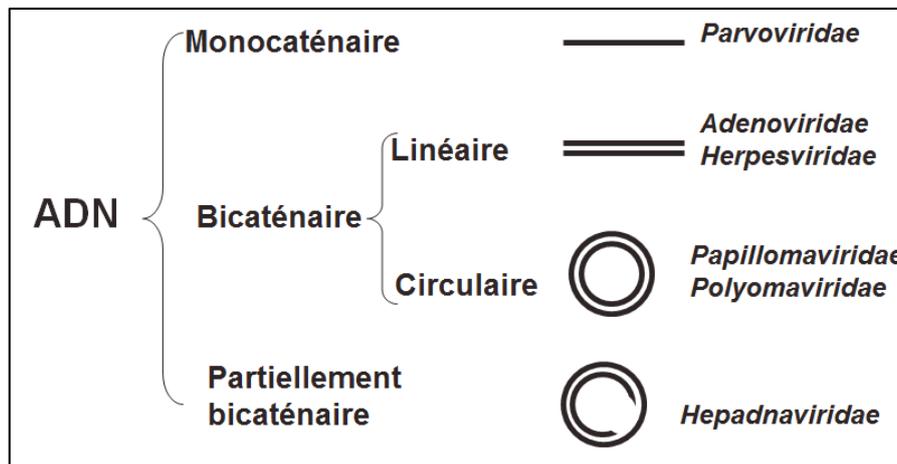
La composition en base et en particulier le %GC, qui en est un reflet, varie beaucoup au sein des virus, de 32 à 75%. Par comparaison, le %GC de l'ADN des cellules de mammifère est de l'ordre de 42%.

Pour certains virus à ADN, le génome est associé à des protéines basiques. Ce sont des histones cellulaires dans le cas des *Polyomaviridae* et des *Papillomaviridae*, qui forment une sorte de mini-chromosome. Ce sont des protéines virales dans le cas des *Orthoherpesviridae*, formant avec l'ADN viral le nucléoïde ou core, à l'intérieur de la capsidie icosaédrique.

Les ADN des virus animaux, **le plus souvent bicaténaires et linéaires**, présentent pour la plupart une **structure tridimensionnelle classique** appelée en double hélice (double chaîne désoxyribonucléotidique, complémentaire et antiparallèle).

Des exceptions doivent cependant être notées :

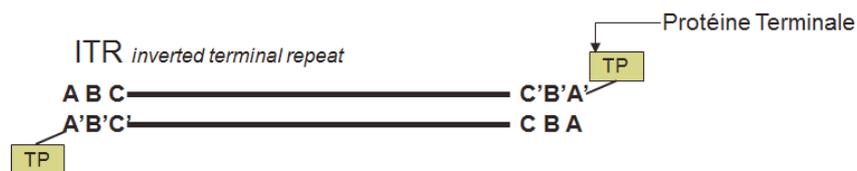
- Le génome des *Parvoviridae* est monocaténaire
- Le génome du virus de l'hépatite B (*Hepadnaviridae*) est circulaire et partiellement bicaténaire. Il est constitué d'une chaîne complète et une chaîne plus petite avec 400 à 1500 nucléotides de moins.
- Le génome des *Papillomaviridae* et des *Polyomaviridae*, bicaténaire et circulaire se présente sous une forme torsadée. Cette hélicité est due à un déficit du nombre de tour de la molécule par rapport à une structure en double hélice classique.



Structure des génomes viraux à ADN

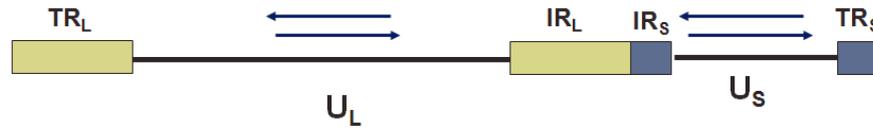
Il existe également des particularités pour certains virus :

- Dans le cas des **Adénovirus**, l'ADN est linéaire et double-brin, non segmenté d'environ 35kpb. Le génome contient des séquences répétitives aux extrémités, qui ont des répétitions terminales inversées (ITR). La protéine terminale TP de 55 kDa est attachée de manière covalente aux extrémités du génome. Si on pratique une extraction douce, on peut observer des formes circulaires qui sont dues à cette petite protéine qui permet de coller les deux extrémités de la double chaîne d'ADN.



- Dans le cas des **Herpèsvirus**, l'ADN est également bicaténaire et linéaire. On y trouve deux régions uniques, une longue que l'on nomme UL et une courte que l'on nomme US (pour short). Ces régions peuvent être positionnées dans les deux sens et 4 isoformes différentes existent donc. Le génome est circularisable grâce à des séquences répétitives inversées terminales. Ces séquences se retrouvent

également à l'intérieur de la molécule permettant de définir deux régions internes pseudocirculaires qui ont un rôle dans la réplication du génome.



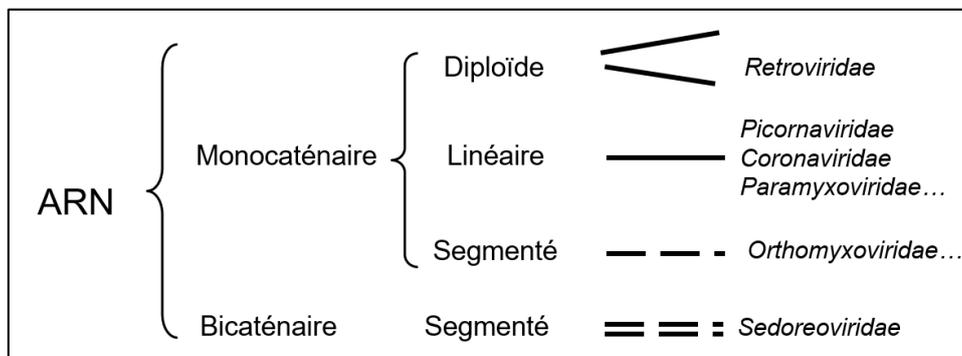
U_L et U_S : Régions uniques longue et courte

B. Les génomes à ARN

Leur taille va de 7000 nucléotides pour les plus petits (entérovirus ou le virus de la mosaïque du tabac) à 30 kb pour les plus gros (*Coronaviridae*). La variabilité des ARN viraux est sensiblement moins grande que celle des ADN. Les ARN viraux sont généralement monocaténares et linéaires, mais certains génomes sont bicaténares (*Sedoreoviridae*).

Le génome des *Sedoreoviridae* et des *Orthomyxoviridae* se présente sous forme de fragments subgénomiques (7 à 8 pour les virus grippaux et 10 à 11 pour les réovirus). On dit aussi que le génome est segmenté. Cette disposition favorise les recombinaisons génétiques entre virus et permet l'expression d'une grande variabilité génétique et donc antigénique.

Parmi les virus à ARN monocaténaire linéaire on trouve les virus de la famille des *Picornaviridae*, les *Coronaviridae* ou les *Togaviridae*. Parmi les virus à ARN monocaténaire segmenté on trouve les virus de la famille des *Orthomyxoviridae* ou encore les *Bunyaviridae*. Parmi les virus à ARN bicaténaire segmenté, on trouve les *Sedoreoviridae*.



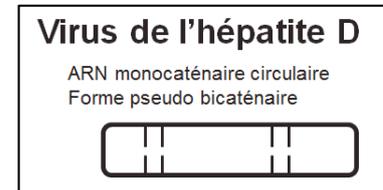
Structure des génomes viraux à ADN

Si on jette un œil plus en détail de certains de ces génomes viraux à ARN. Les virus de la famille des *Orthomyxoviridae* comme le virus de la grippe possèdent un génome fragmenté en 8 segments, entouré par une enveloppe. Cette structure favorise les recombinaisons génétiques entre virus par assemblage par exemple de 3 segments provenant d'un virus et 5 d'un autre. C'est le cas d'un réassortiment de 2 virus de la grippe en 1957 qui entraîna l'épidémie de la grippe asiatique (voir cours sur les virus de la grippe).

Les *Sedoreoviridae* possède 10 fragments, parfois 11 pour le rotavirus. Ces fragments sont bicaténares. Il y aura également de nombreuses recombinaisons, à l'origine d'une grande diversité génétique.

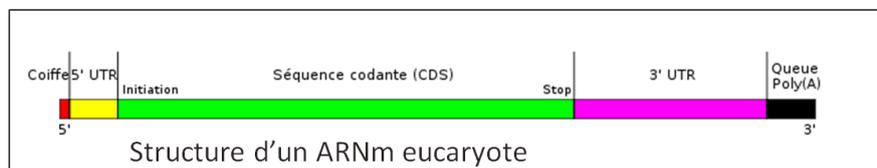
Le **VIH** appartient à la famille des *Retroviridae*. Ce virus a un génome diploïde : deux fois la même molécule d'ARN. Le génome des *Retroviridae* est toujours constitué de deux molécules d'ARN monocaténaire, linéaires, identiques, reliées par des liaisons covalentes à leur extrémité 5'. C'est la seule famille de virus qui possède un tel génome (voir cours sur le VIH).

Le génome du virus de l'hépatite D est un ARN monocaténaire circulaire. Des appariements à l'intérieur du génome donnent une forme pseudo bicaténaire. Cela confère au virus une grande résistance aux nucléases.



Polarité des ARN viraux. On distingue les génomes à **ARN de polarité positive**, c'est à dire de même polarité que les ARN messagers, et qui peuvent donc être directement traduisibles en protéines des génomes à **ARN de polarité négative**, qui doivent d'abord être transcrits en ARNm.

Certains des ARN viraux peuvent présenter des caractéristiques particulières : La présence d'une coiffe à l'extrémité 5' terminal : il s'agit de l'existence d'une séquence 7-methylguanine que l'on retrouve dans tous les ARN messagers de cellules d'eucaryote et chez certains virus à ARN. La présence d'une séquence poly-A à l'extrémité 3' : séquence polyadénylée de quelques dizaines à quelques centaines de bases. La présence d'une protéine liée de manière covalente à l'extrémité 5' de l'ARN qui se trouve bloquée (*Picornaviridae*). Pour rappel, voici la structure d'un ARNm eucaryote. Certains virus ont donc un génome très similaire. C'est le cas du génome du SARS-CoV-2 par exemple, même s'il a plusieurs cadres de lectures (voir cours sur les coronavirus).



III. la capside

Définition : Répétition d'unités structurales protéiques pouvant se regrouper en unités morphologiques (capsomères). La capside est un élément constant des virus.

A. Généralités

La capside a deux rôles : tout d'abord elle protège le génome du milieu extérieur. Pour les virus nus, elle intervient également dans l'attachement du virus à la cellule hôte.

Il s'agit d'une structure protéique relativement résistante et très stable. Comme la capacité de codage du génome viral est limitée (il ne peut donc pas donner beaucoup de protéines différentes), la capside va être formée par polymérisation d'une seule ou d'un petit nombre de sous unités protéiques. De plus, il a été énoncé ce que l'on appelle le **principe de l'auto-assemblage** : les sous unités protéiques et l'acide nucléique du virion ont tendance à s'assembler spontanément pour adopter la configuration qui correspond à l'état le plus stable où l'énergie est minimale. Synthétisées dans un état métastable,

en solution, elles s'assemblent spontanément en capsid, configuration dans laquelle elles sont plus stables. Ainsi, l'assemblage ne nécessite pas d'énergie.

On va trouver deux principales catégories de capsid : - Capsid tubulaire à symétrie hélicoïdale

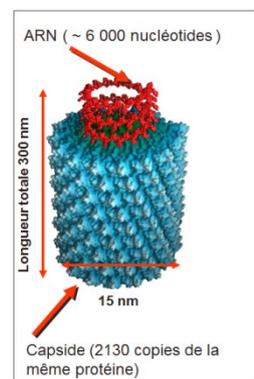
- Capsid icosaédrique à symétrie cubique

Il est à noter que la nature de la capsid constitue un critère de classification des virus

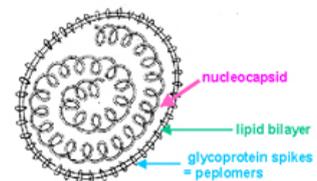
B. Capsid tubulaire à symétrie hélicoïdale



L'exemple le plus classique est celui du virus de la mosaïque du tabac. C'est un virus de plante dont vous voyez les effets sur la photo à gauche. Nous nous focalisons sur les virus qui infectent l'homme dans ce cours mais c'est le premier virus obtenu à l'état de cristal et analysé par diffraction des rayons X il y a presque un siècle. Il s'agit en fait d'un bâtonnet rigide et creux de 300 nm par 15 nm. L'acide nucléique est un ARN linéaire monocaténaire de 6.4 kb de polarité positive. Il s'enroule dans l'espace pour former une hélice qui est protégée par 2130 unités de structures protéiques toutes identiques. Chaque sous-unité est en fait formée d'une protéine unique de 158 acides aminés. Il s'agit d'une protéine très résistante qui va donc protéger le virus. Cette protéine a une forme polygonale ovale que l'on peut décrire en sabot qui comporte une encoche où se loge le génome. Dans la particule complète, les sous-unités sont reliées par des liaisons hydrophobes. Il faut 49 protéines pour faire 3 tours de spires. L'acide nucléique règle la longueur du bâtonnet.



Les virus à capsid hélicoïdale qui infectent les animaux sont plus complexes et tous enveloppés. La nucléocapsid est souple et flexible et elle est repliée à l'intérieur de l'enveloppe virale.

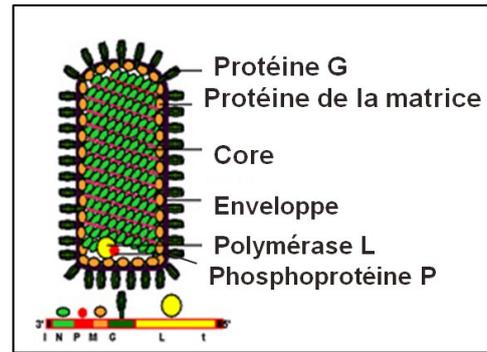


ENVELOPED HELICAL

Pour la plupart, ce sont des virus à ARN de polarité négative. Tous les virus à ARN- présentent une particularité : ils hébergent dans la particule virale une **ARN polymérase ARN dépendante**. En effet, la cellule eucaryote exprime une ARN polymérase ADN dépendante mais ne possède pas d'ARN polymérase ARN dépendante. Le virus ne pourra donc pas détourner la machinerie cellulaire. Les virus à polarité négative doivent faire le brin d'ARN complémentaire à leur génome peu de temps après leur entrée dans la cellule. Ils ont besoin d'une ARN polymérase ARN dépendante. Le problème est que la cellule n'a qu'une ARN polymérase ADN dépendante, inutilisable par le virus. C'est pourquoi le virus doit synthétiser sa propre enzyme et l'emmener avec lui. C'est le cas du virus de la rage, des oreillons et de la grippe. Les virus à ARN de polarité positive sont directement traduits et n'ont pas besoin de transporter la polymérase dans la particule virale.

Exemple du virus de la rage (Famille des *Rhabdoviridae*)

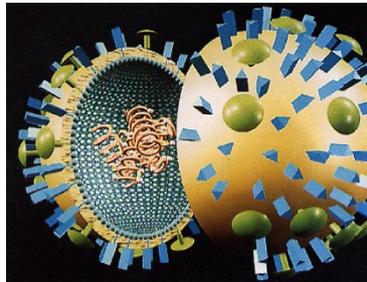
Vous vous souvenez que la forme de ce virus est en obus. Ce virus a une nucléocapside de structure hélicoïdale, correspondant à un ressort condensé dans l'axe du virus. La morphologie générale de la particule est celle d'un cylindre de 120-180 nm de long sur 50 nm de large avec un diamètre de la nucléocapside de 15 nm. *Les valeurs ne sont données qu'à titre indicatif, elles ne sont pas à retenir.*



La nucléocapside de structure hélicoïdale est contenue dans une enveloppe. On trouve également à l'intérieur de l'enveloppe une polymérase L, une matrice qui tapisse l'enveloppe (formée de la protéine de matrice M).

Virus grippaux (Famille des *Orthomyxoviridae*)

Ils possèdent également une capsid hélicoïdale mais leur génome étant segmenté il s'agit en fait de plusieurs nucléocapsides enfermées dans une enveloppe. Il y a 8 fragments. Le diamètre de chaque nucléocapside est de 8 nm et celui de la particule virale entière est d'environ 100 nm.



C. Capside icosaédrique à symétrie cubique

La capsid peut avoir la forme d'un icosaèdre. Un icosaèdre est un polyèdre régulier à 20 faces, 12 sommets et 30 arêtes. Ses faces sont des triangles équilatéraux. L'icosaèdre est une structure réputée pour sa résistance (le ballon de foot est un icosaèdre tronqué, voir illustration page 2).

La capsid est constitué d'un assemblage de capsomères, qui sont les unités morphologiques permettant de former l'icosaèdre. Il existe deux sortes de capsomères, les pentons et les hexons.

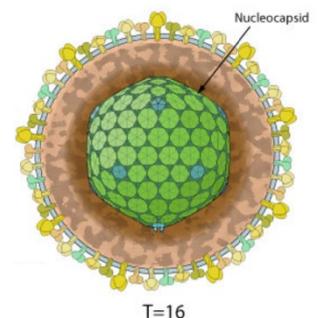
Les pentons : regroupement de 5 unités de structure, ils ont aussi 5 voisins.

Les hexons : regroupement de 6 unités de structure. Ils ont 6 voisins.

On trouve un pentamère ou penton à chaque sommet de l'icosaèdre. Donc il y a toujours 12 pentons (en bleu dans l'illustration à droite provenant de ViralZone).

Les hexons sont situés sur les faces et les arêtes de l'icosaèdre (en vert).

Les pentons sont ainsi entourés de 5 capsomères, les hexons sont entourés de 6 capsomères.



Virus de l'Herpès

Le nombre de capsomères est un des éléments qui permet de classer les virus dans une famille ou dans une autre.

Pour information

Il est possible de calculer le nombre de capsomères d'un virus donné par différentes approches. On peut en retenir une parmi d'autres en fonction du nombre de triangulation.

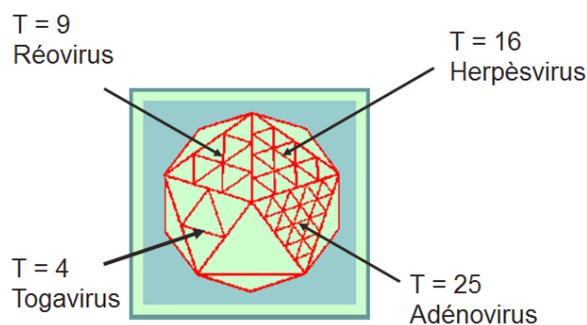
T est le nombre de triangle que l'on peut inscrire dans une face de l'icosaèdre.

$$\begin{aligned} \text{Nombre de capsomères} &= 10T+2 \\ &= 10(T-1) \text{ hexons} + 12 \text{ pentons} \end{aligned}$$

On peut calculer par soustraction le nombre d'hexons. Par exemple, pour le Togavirus, T=4, donc il y a 42 capsomères. Comme il y a toujours 12 pentons, il y a donc 30 hexons.

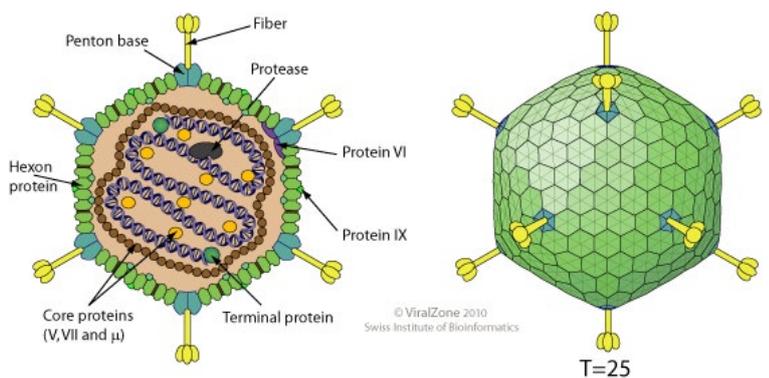
Prenons par exemple 9. La formule nous donne le nombre de capsomères avec $10T + 2$ soit 92. Avec 12 pentons à chaque sommet et 10 fois 8 soit 80 hexons. C'est le cas des Réovirus

Les virus de la famille *Orthoherpesviridae* ont 162 capsomères avec un T de 16 donc 150 hexons et 12 pentons. Les Adénovirus possèdent 252 capsomères avec un T de 25 donc 240 hexons et 12 pentons. Il s'agit des plus grosses capsides virales.

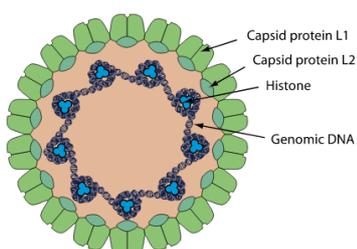


Voici quelques images de capsides icosaédriques.

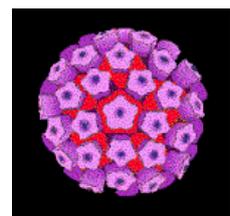
Tout d'abord un **adénovirus** qui est le plus gros virus nu à capside icosaédrique. En **vert** : hexons entourés de 6 voisins. En **bleu** : pentons, entourés de 5 voisins. On voit que le penton comporte une base mais également une tige appelée « fibre ». Un des rôles de la capside est de reconnaître les récepteurs à la surface de la cellule, et c'est cette fibre qui va permettre au virus de reconnaître la cellule.



Les **Papillomavirus** sont des virus nus. (Image: reconstruction informatique en 3D à partir d'une cristallisation).



Les **Papillomavirus** sont responsables de verrues cutanées et génitales, mais aussi pour certains de cancers. La capside est composée de deux protéines différentes L1 et L2. Les protéines L1 s'associent par 5 pour former des capsomères. Il faut 72 pentamères de L1 pour former la capside. La protéine L2 est



située sur la face interne de la capsid. Elle protège un génome formé d'ADN double brin circulaire associé à des histones cellulaires

Les vaccins sont constitués uniquement de protéines L1 qui s'associent pour former des VLP (Virus-like particle) de même taille et forme que les virions.

IV. l'enveloppe

Certaines familles virales possèdent, autour de la nucléocapside, une structure ou un ensemble de structures périphériques facultatives que l'on appelle enveloppe. Les virus qui possèdent une enveloppe sont dits enveloppés, les autres sont dits nus.

Tous les virus animaux ARN à nucléocapsides à symétrie hélicoïdale sont enveloppés : (par exemple les Orthomyxovirus, les Paramyxovirus, ou les Rhabdovirus). Quelques virus à ARN à capsid icosaédrique (les Togavirus) et des virus à ADN (Herpesvirus, Poxvirus) possèdent également une enveloppe.

Les enveloppes virales ont une composition macromoléculaire complexe, lipido-glucido-protéique. Cette composition est due à leur double origine virale et cellulaire. Elles contiennent essentiellement des lipides (une double couche de phospholipides) et des glycoprotéines.

C'est une enveloppe supplémentaire, mais pas une protection supplémentaire : les virus enveloppés sont beaucoup **plus fragiles** que les virus nus, ils vont moins bien résister dans l'environnement.

La structure lipidique rend les enveloppes très sensibles aux actions physico-chimiques, à l'action des solvants des lipides et en particulier à l'éther, aux détergents, aux sels biliaires, aux variations de pH. Tout cela va inactiver l'enveloppe et rendre le virus non infectieux.

Elle confère d'autre part au virion une thermosensibilité. Si l'on veut les conserver dans le temps au laboratoire, il faut les garder à - 80 degrés, sinon ils vont se dégrader très rapidement.

De ce fait, la présence d'une enveloppe, loin d'être un élément de protection supplémentaire de la nucléocapsid confère au contraire aux virus enveloppés une certaine fragilité, dans le milieu extérieur où ils survivent peu de temps et dans les milieux hostiles de l'organisme (matière fécale).

Cette fragilité aura des conséquences au niveau :

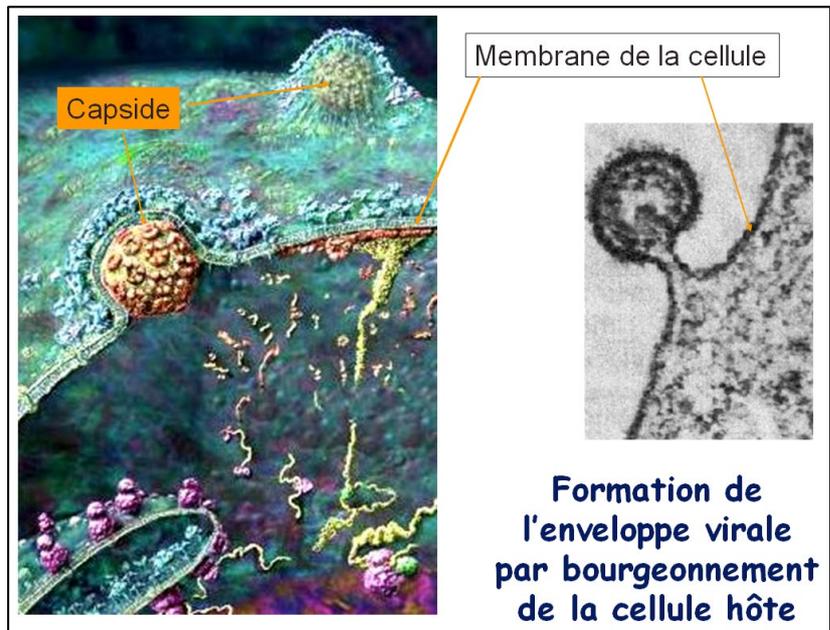
Epidémiologique : les virus enveloppés se transmettent par contact direct (rapprochés), de personne à personne, et il n'y a pas de transmission indirect via l'environnement (eau, terre..) car ils n'y survivent pas longtemps (sauf s'il s'agit d'une surface très récemment contaminée). Les virus nus peuvent persister dans l'environnement, dans l'eau, sur les surfaces... Leur transmission est plus facile.

Diagnostique : la présence d'une enveloppe nous oriente sur le type de prélèvement à réaliser, on ne trouvera pas de virus enveloppés dans le tube digestif et les selles mais seulement des virus nus (car le pH acide de l'estomac et les sels biliaires les détruisent). De plus, ces virus étant thermosensibles, il faut rapidement porter au labo le prélèvement si on veut isoler le virus, ou le conserver dans un milieu de transport à basse température, pour que le virus reste infectieux (transport à +4°C et milieu de transport spécifique au virus, conservation à -80°C)

L'enveloppe virale se forme par **bourgeonnement de la cellule hôte**. L'illustration et la photo de microscopie électronique ci-dessous vous montrent l'étape d'acquisition de l'enveloppe. La capsid va se positionner sous la membrane et des glycoprotéines d'origine virale vont être insérées dans cette membrane par le système habituel de la cellule. Cette capsid va ensuite « pousser » la membrane et en emmener un bout avec elle, le virus se retrouve donc enveloppé d'un bout de la membrane cellulaire dans laquelle auront préalablement été insérées ses protéines. Donc il possède une enveloppe d'origine cellulaire et virale.

La plupart des enveloppes virales proviennent des systèmes membranaires de la cellule hôte. Ce système permet au virus d'acquérir une enveloppe et de sortir de la cellule, mais **tous les systèmes membranaires de la cellule** peuvent être utilisés pour former l'enveloppe :

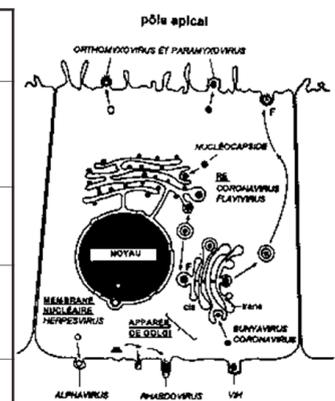
- Soit à partir de la **membrane plasmique** (virus de la grippe, VIH, virus de la rage)
- Soit à partir des **membranes intra-cytoplasmiques** : appareil de Golgi, réticulum endoplasmique (RE), vacuoles intracellulaires, endosomes précoces...



Les virus de la famille des herpès vont former une première enveloppe transitoire en s'enveloppant à partir de la membrane nucléaire, puis, plus tard l'enveloppe définitive sera formée à partir d'une des membranes de la cellule (voir cours sur les Herpesvirus).

Les origines de l'enveloppe sont donc multiples. Ici une cellule épithéliale (comme par exemple une cellule intestinale ou rénale) qui possède deux pôles membranaires : le pôle apical et le pôle basolatéral. Certains virus vont s'envelopper et sortir par un des pôles entraînant une sortie polarisée du virus. Par exemple dans la lumière intestinale ou en direction du compartiment sanguin. C'est le cas des ortho et paramyxovirus qui forment leur enveloppe à partir de la bordure apicale. Alors que les alphavirus, les rhabdovirus et les lentivirus utilisent la bordure basolatérale. Certains virus vont s'envelopper à partir de la membrane nucléaire (Herpesvirus). D'autres vont s'envelopper à partir de la lumière du réticulum endoplasmique (Coronavirus, Flavivirus). D'autres encore vont s'envelopper à partir de l'appareil de Golgi (Coronavirus, Bunyavirus).

Bordure apicale	Orthomyxovirus Paramyxovirus
Bordure basolatérale	Alphavirus Rhabdovirus Lentivirus (VIH)
Membrane nucléaire	Herpesvirus
Lumière du réticulum endoplasmique	Coronavirus Flavivirus
Appareil de Golgi	Coronavirus Bunyavirus



On a déjà évoqué l'enveloppement des herpesvirus dans la membrane nucléaire. Certains coronavirus et les flavivirus s'enveloppent dans les membranes du RE alors que d'autres coronavirus et les bunyavirus utilisent les membranes de l'appareil de Golgi.

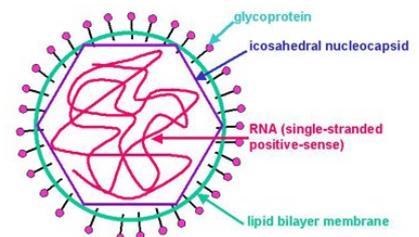
Les enveloppes virales sont constituées de deux spécificités distinctes qui se retrouvent dans leur structure antigénique :

- des constituants codés par le génome viral. Au cours de la réplication, il y a synthèse de glycoprotéines qui sont incorporées dans l'enveloppe au moment du bourgeonnement. On retrouve dans cette catégorie des composés à activité biologique particulière tel que l'hémagglutinine (nommée comme cela à l'origine car on avait observé qu'elle peut agglutiner les globules rouges), la neuraminidase (idem car elle peut cliver les acides sialiques, qui dérivent de l'acide neuraminique), des facteurs toxiques, ou des facteurs de fusion cellulaire. Ces composés peuvent se présenter sous la forme de projection perpendiculaire à la surface de l'enveloppe et sont visibles en microscopie électronique sous la forme de **spicules** (*terme important, à retenir*). Les dimensions, la forme et le nombre de ces spicules diffèrent selon la famille virale considérée. Les glycoprotéines permettent la reconnaissance des cellules infectées par les virus.
- des constituants cellulaires, le virion emportant avec lui une partie des composants et des antigènes de la cellule hôte. Une bicouche lipidique et des protéines d'origine cellulaire.

Exemple de virus enveloppé : Le virus de la rubéole (Famille des *Matonaviridae*) ou le virus Chikungunya (Famille des *Togaviridae*). Il s'agit de deux virus à ARN simple brin positif qui possèdent une capsidie icosaédrique entourée d'une enveloppe avec des spicules de glycoprotéines transmembranaires.

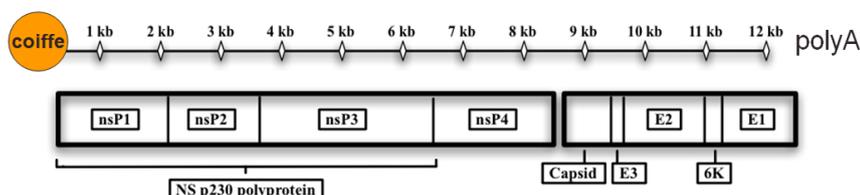
Virus chikungunya (virus transmis par piqure de moustiques)

Le génome du virus Chikungunya est à **ARN simple brin de polarité positive** (donc directement traduisible en protéine) avec une coiffe en 5' et une queue poly A en 3'. Le génome est organisé en 2 parties. Une partie correspondant aux protéines non structurales et une partie correspondant aux protéines structurales

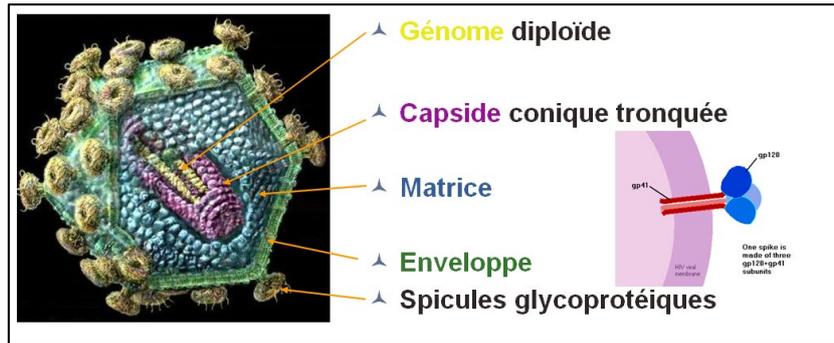


- Protéines non structurales (partie gauche du génome) qui ne sont exprimées que dans les cellules infectées, elles ne font pas partie du virion. Nsp pour *non structural protein*

- Protéines structurales (partie droite) : font partie du virion, protéines de capsidie et d'enveloppe (E1, E2 et E3), protéine 6K (impliquée dans la perméabilisation membranaire).



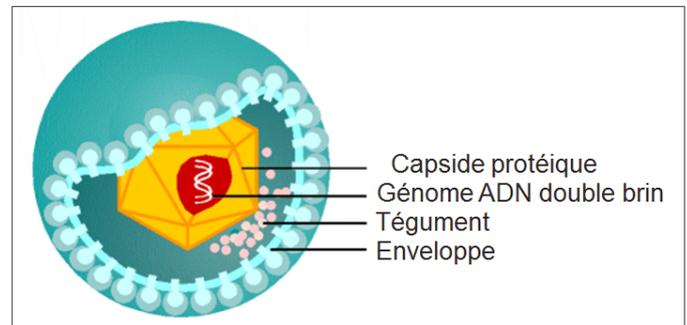
Structure du VIH



- Génome **diploïde**, avec 2 molécules d'**ARN identiques de polarité positive**, reliées de manière covalente par leur extrémité 5'.
- **Capside conique tronquée** (qui ressemble à une capside icosaédrique, et qui est probablement formée de pentons et d'hexons) qui protège le génome.
- **Enveloppe**, hérissée de **spicules glycoprotéiques**. Il y a une seule sorte de spicules pour le VIH, formé de 2 protéines différentes : gp41 (gp transmembranaire) et gp120 (gp de surface). Formé à partir d'un précurseur de 160 kDa, la gp160. Le spicule est un trimère composée de 3 Gp41 et de 3 Gp120 (utilisé pour se fixer sur la cellule)
- Entre l'enveloppe et la capside, il y a des **protéines de matrice**. Cette matrice va structurer l'enveloppe.

Structure du virus de l'herpès

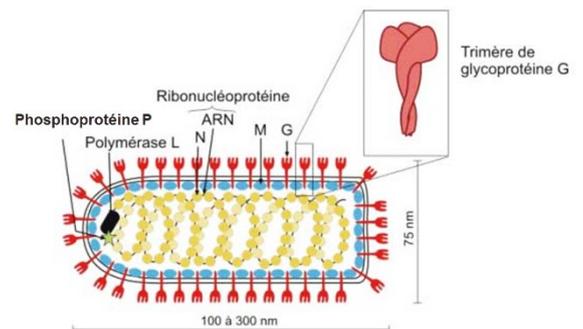
- Génome de grande taille à **ADN double brin**.
- **Capside icosaédrique** (qui protège l'ADN) entourée d'une **enveloppe** qui porte des spicules qui ne sont pas hémagglutinantes avec un grand nombre de glycoprotéines virales différentes. Grande capacité de codage.
- Entre l'enveloppe et la capside, on trouve le **tégument** : ensemble de protéines différentes,



- qui ont un grand rôle dans le déclenchement du cycle de multiplication. A ne pas confondre avec la matrice, qui est la répétition d'une seule protéine. Le tégument contient une très grande variété de protéines sous forme phosphorylées, ce sont des phosphoprotéines.

Structure du virus de la rage

- Génome à **ARN non segmenté de polarité négative** : le virus doit fabriquer son ARN complémentaire quand il entre dans la cellule, pour cela il doit embarquer avec lui le **complexe polymérase**, composé d'une **phosphoprotéine P** et d'une **polymérase L**. Il y a 50 molécules environ de ce complexe par virion.
- une **nucléocapside hélicoïdale**, entourée d'une **enveloppe**, contenant des spicules composés de trimères de glycoprotéines **G**.
- Une **matrice** qui structure l'enveloppe.

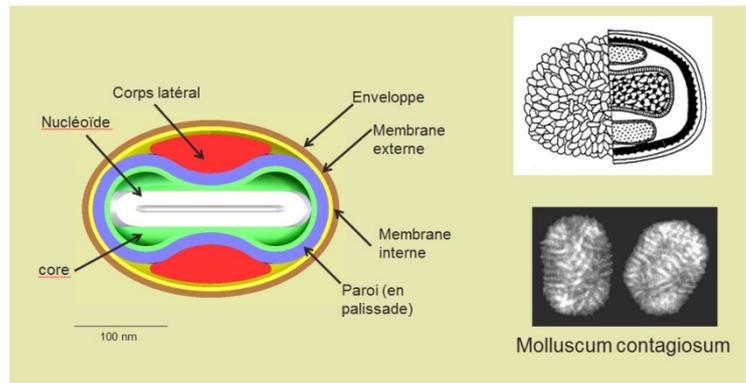


V. Exemples de virus à structure complexe

Les Poxvirus

Dans les Poxvirus infectant l'homme, on trouve le mpox qui sévit actuellement en Afrique, *molluscum contagiosum* qui cause des verrues, l'un d'eux était auparavant responsable de la variole (le virus de la variole qui a été éradiqué). Ce sont tous de très gros virus.

Leur structure est très complexe. Ils ont une **morphologie parallélépipédique**, avec de petits tubules à la surface. La nucléocapside occupe une position centrale dans le virion et présente une forme en « lentille biconcave » entourée d'une zone dite palissadée (double palissade) formée d'un assemblage de tubules creux, les concavités étant occupées par des structures denses appelées corps latéraux.



L'enveloppe n'est pas directement originaire des membranes de la cellule. En effet, elle est formée de lipides originaires de la cellule mais qui sont réorganisés par le virus.

Le génome est un ADN double brin qui s'associe en un nucléoïde, lui-même entouré par un core, ce qui forme cette **lentille biconcave** (nucléocapside) qui va être entourée d'une paroi dite en **palissades**. Et tout cela va être enveloppé par plusieurs enveloppes successives.

Ils existent sous 2 formes : une intracellulaire et une extracellulaire (possède une enveloppe membranaire supplémentaire). Les Poxvirus extra cellulaires sont capables de persister sur des surfaces (c'est une exception parmi les virus enveloppés). Ces virus sont considérés comme enveloppés mais ils sont capables de persister plusieurs semaines voire mois sur des surfaces inertes.

Les Rotavirus (Famille des *Sedoreoviridae*)

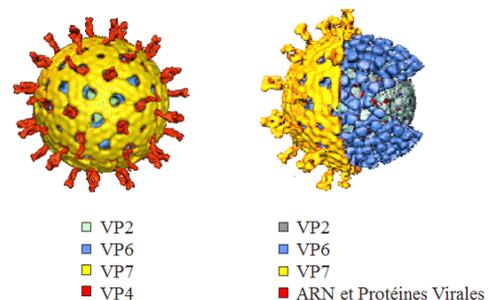
Ce sont des virus à ARN double brin non enveloppés qui ont la particularité d'avoir une triple capsid.

Les rotavirus, appartenant à la famille des *Sedoreoviridae*, sont responsables de gastro entérites chez les enfants (vaccin disponible). Ce sont des virus nus particulièrement résistants, car ils ont une double capsid icosaédrique.

Le génome est protégé par un core composé des protéines VP1 et VP3. Ce génome va être contenu dans une capsid

interne formée par la protéine VP2, puis une capsid intermédiaire formée par VP6 (protéine majeure 51 %), et une capsid externe formée par VP7 et VP4 (rôle dans l'attachement). Il y a donc 3 capsides les unes sur les autres, dont 2 capsides icosaédriques donc très résistant !!

Ces rotavirus sont **très résistants** dans l'environnement et dans le tube digestif. Ils se retrouvent donc dans les selles car c'est un virus nu. Ceci explique en partie ces grandes épidémies de gastro entérites qu'on observe chez l'enfant pendant l'hiver, dues à la structure très robuste de ces virus.



D'après Prasad et coll. 1994. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 185: 9-29