

Objectifs du module

Qu'est-ce qu'un virus?

Comment les virus évoluent-ils?

Pourquoi tant de diversité parmi les virus?

Table des matières

1. Historique
2. Caractères généraux des virus
3. Structure de la particule virale
4. Taxonomie
5. Cycle viral
6. Variation génétique
7. Quiz et tests
8. Bibliographie

A la fin de ce module « Généralités sur les virus », vous serez capable de

- ➔ **Énumérer et expliquer** les caractères généraux des virus
- ➔ **Nommer** les différentes parties de la structure des virus
- ➔ **Expliquer** l'importance, dans la transmission, de la présence ou l'absence d'une enveloppe
- ➔ **Énumérer et expliquer** brièvement les caractères pris en compte dans la taxonomie des virus
- ➔ **Donner des exemples** de différents « types » de virus, en fonction de leur classification
- ➔ **Énumérer et expliquer** brièvement les différentes étapes générales du cycle viral
- ➔ **Montrer**, par un exemple, les liens existant entre :
 - nature du génome viral
 - mode d'expression des gènes
 - réplication du génome
- ➔ **Énumérer et expliquer** les différents types de variation génétique des virus et donner un exemple de mutation ponctuelle, de recombinaison et de réassortiment
- ➔ **Expliquer** la différence dans la fréquence de mutation des virus à ARN et à ADN.

Prérequis

Bonnes connaissances en biologie cellulaire et moléculaire

Questions et réflexions

Qu'est-ce qui définit la spécificité des virus pour certaines cellules ?

Quels mécanismes sont à la base de la variabilité génétique des virus ?

Questions et réflexions

Qu'est-ce qui définit la spécificité des virus pour certaines cellules ?

Quels mécanismes sont à la base de la variabilité génétique des virus ?

Comment a-t-on découvert les virus ?

I. Généralités sur les virus

1. Historique

Résumé

Les maladies virales, telles la variole et la rage, sont connues depuis la plus haute antiquité. A la fin du XVIII^e siècle Edward Jenner développe l'inoculation de "cowpox" ou variole bovine qui permet d'offrir une bonne protection contre la variole. Le nom de vaccination dérivé du mot « vacca », vache, est appliqué par Louis Pasteur au siècle suivant au vaccin contre la rage, obtenu par atténuation de matière infectieuse passée sur des animaux.

La première expérience indiquant l'implication d'un agent ultrafiltrable, plus petit que les bactéries dans certaines maladies infectieuses, fut la transmission de la mosaïque du tabac par Dmitrii Ivanovski à partir de filtrats de plantes en 1892. Mais ce n'est que 6 ans plus tard que Martinus Beijerinck comprendra les conséquences de cette observation en la répétant. Il parlera de « contagium vivum fluidum ».

Rapidement à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle de nombreux virus seront découverts chez les animaux et les humains. On découvre aussi que certains virus peuvent infecter les bactéries. Ces derniers seront appelés « bactériophages » par Félix d'Hérelle. On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en 1939 et après 1948 les techniques de cultures cellulaires permettront l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus.

L'année 1979 verra la certification mondiale de l'éradication de la variole par l'OMS. C'est le premier grand triomphe de la médecine et plus particulièrement de la vaccination. Lorsque le SIDA est décrit en 1980 il ne faudra que trois ans pour découvrir son virus causal, le VIH.

Les techniques continuent à évoluer, l'avancée la plus récente étant la mise au point de la réaction de la polymérase en chaîne (PCR) par Kary Mullis en 1985 et de nouveaux virus continuent à être découverts chaque année.

1721

1985

I.1.1. Ligne du temps



1. Les virus avant la virologie

Les maladies virales sont connues depuis des millénaires. Déjà sous les babyloniens, on savait que la rage se transmet par morsure du chien enragé. Une stèle égyptienne nous montre un pharaon qui boitait, vraisemblablement touché par la poliomyélite. Des tableaux du XVI^e siècle représentent de magnifiques fleurs qui en fait étaient atteintes de viroses provoquant la marbrure des œillets ou les tulipes panachées.

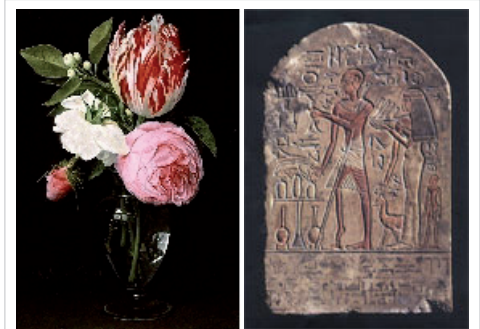
La **variole**, une maladie entraînant une forte mortalité, a accompagné l'homme depuis longtemps et on en a retrouvé la trace sur les momies de l'Égypte. Depuis au moins le XI^e siècle, on pratiquait la variolisation en Inde et en Chine. L'inoculation de matériel venant de pustules d'un malade de la variole à une personne saine entraînait une maladie réduite offrant une protection lors de contacts ultérieurs. La mortalité de cette pratique s'élevait à 1-2%, alors que la variole tuait dans un quart des cas. Cette pratique fut introduite en Angleterre par Lady Mary Wortley Montague vers **1720**.

2. Edward Jenner et la vaccination

A la fin du XVIII^e siècle, Edward Jenner appliqua sur base de ses observations l'inoculation de "cowpox", ou variole bovine, afin d'améliorer la pratique de la variolisation et offrir une bonne protection contre la variole (publication en **1798**). Il semble que cette pratique ait déjà été sporadiquement appliquée à cette époque et certains en attribuent l'origine à un fermier du Dorset anglais, Benjamin Jesty, qui inocula sa famille avec la « cowpox » vingt ans plus tôt. Le nom de vaccination dérive du mot « vacca »,

1721

Lady Mary Wortley Montague :
introduction de la variolisation en Europe (semble présente en Chine et au Japon depuis le X^e siècle)



I.1.2.a. Tulipe panachée dans un bouquet, anomalie due à une infection virale (à gauche)

I.1.2.b. Atteinte par la poliomyélite, stèle égyptienne de +/-1400 avant JC, Musée Carlsberg, Copenhague (à droite)

1798

E. Jenner :
vaccination contre la variole

1885

L. Pasteur :
vaccination contre la rage

vache, et fut introduit par Louis Pasteur au siècle suivant. Pasteur et son disciple, Emile Roux, découvrirent le principe de l'**atténuation** et l'appliquèrent au développement d'un vaccin contre la rage. En **1885**, ils vaccinèrent le jeune Alsacien, Joseph Meister, qui avait été mordu par un chien enragé et introduirent ainsi la **vaccination** après exposition.

3. Découverte des virus

En **1884**, le développement des bougies de Chamberland, qui permettent d'éliminer les bactéries d'une solution, représente le premier pas vers la découverte des virus. Adolf Mayer (1843-1942) avait décrit en détail une maladie des plants de tabac qu'il appelle la mosaïque du tabac. Il se rend compte que la maladie est infectieuse, car elle peut être transmise par ce qu'il croit être une bactérie. La première expérience indiquant l'implication d'un **agent ultrafiltrable** plus petit que les bactéries, fut la transmission de la mosaïque du tabac par Dimitri Ivanovski (1864-1920) à partir de filtrats de plantes en **1892**. Cependant Ivanovski maintiendra l'explication bactérienne, sous forme de spores ou de toxines, sans expliquer de façon correcte l'expérience qu'il avait faite. Ce n'est que 6 ans plus tard que Martinus Beijerinck (1851-1931) comprendra les conséquences de cette observation en la répétant. Il parlera de «contagium vivum fluidum».

Le **virus de la mosaïque du tabac** (TMV/VMT) restera un modèle important dans toutes les études fondamentales sur les **virus**. En 1935, **Wendell Stanley** parviendra à cristalliser le virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT), ce qui permettra son analyse chimique et l'année suivante Bawden et Pirie décriront une structure alliant les protéines et l'acide ribonucléique.

La même année que celle des expériences de M. Beijerinck (**1898**), Friedrich Loeffler et Paul Frosch, tous deux élèves de Koch, découvrent que l'agent de la fièvre aphteuse du bétail est ultrafiltrable. Le premier **virus** humain, l'agent de la fièvre jaune, sera identifié en **1901** par Walter Reed, James Carroll et Jesse Lazear. Ce dernier mourra des suites d'une infection par le même virus.

En **1908**, Wilhelm Ellerman et Olaf Bang décrivent que la «fowl leukosis», une leucémie de la volaille, peut être transmise par un agent ultrafiltrable. La première tumeur solide, le sarcome du poulet, due à un virus, sera décrite en **1911** par Peyton Rous le virus du sarcome de Rous. Les études sur ce virus mèneront bien plus tard, en 1976, à la découverte des **oncogènes** par D. Stehelin, H. Varmus, J. Bishop et P. Vogt, d'abord dans ce virus puis dans des cellules.

En **1915**, Frederick Twort découvre des virus infectant les bactéries, qui seront nommés «**bactériophages**» par Félix d'Hérelle, qui étudiait *Shigella dysenteriae*, en **1921**. Une première découverte importante sera celle de Max Schlesinger, qui en 1934 décrit que les bactériophages sont composés à part égale de protéines et d'acide désoxyribonucléique.

On visualisera pour la première fois des virus par microscope électronique en **1939** (G. Kausche, P. Ankuch et H. Ruska) : il s'agira à nouveau du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT).

Après **1948**, les techniques de cultures cellulaires permettront

1884

C. Chamberland :
mise au point du filtre bactérien
avec bougie à porcelaine

1892

D. Ivanovsky :
expériences indiquant un agent
ultrafiltrable dans la mosaïque du tabac

1898

M. Beijerinck :
confirmation et interprétation de l'agent
ultrafiltrable :
contagium vivum fluidum

1898

F. Loeffler et P. Frosch :
agent de la fièvre aphteuse du bétail
est ultrafiltrable

1901

W. Reed, J. Carroll, J. Lazear :
découverte du premier virus humain,
celui de la fièvre jaune

1908

Wilhelm Ellerman et Olaf Bang :
fowl leukosis, une leucémie
est transmise par un agent
ultrafiltrable

1911

Peyton Rous :
Rous sarcoma du poulet :
description de la première tumeur solide
causée par un virus

1915

Frederick Twort :
découverte des virus des bactéries

1921

Félix d'Hérelle :
nomme «bactériophages»
les virus de *Shigella dysenteriae*

1935

W.M. Stanley :
cristallisation du virus de la
mosaïque du tabac (TMV/MTV)

1939

invention du microscope électronique et
visualisation directe de virus (mosaïque
du tabac) par
G. Kausche, P. Ankuch, H. Ruska

1948 et suivantes

mise au point de techniques
de culture cellulaire

l'isolement et la caractérisation de nouveaux virus. Ce sera l'œuvre de divers groupes de recherche et ce sera mis en application pour le virus de la poliomyélite par le groupe de J. Enders.

4. Développements en virologie et par la virologie

James Watson et Francis Crick décriront la **structure hélicoïdale** de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en **1953**, en se basant sur des travaux de Maurice Wilkins et surtout de Rosalind Franklin. Ils recevront le prix Nobel en 1962 pour cette découverte sans R. Franklin, décédée entre temps. R. Franklin élucidera également la structure hélicoïdale et la liaison entre les capsomères et l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT) en **1955**, et l'année suivante Gierer et Schramm démontreront l'inféctivité de l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV/VMT).

Howard Temin et **David Baltimore** décriront indépendamment l'existence de la **transcriptase inverse** qui transcrit l'ARN en ADN en **1970** et recevront pour cette découverte le prix Nobel en 1975.

L'année **1979** verra la certification mondiale de l'éradication de la variole par l'OMS. C'est le premier grand triomphe de la médecine et plus particulièrement de la vaccination.

Lorsque le SIDA est décrit en 1980, les hypothèses les plus vraisemblables orientent les chercheurs vers un virus. En **1983**, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et leur équipe de l'Institut Pasteur de Paris isolent le LAV («lymphadenopathy associated virus»), la cause du SIDA, qui deviendra après de longues controverses avec le groupe américain de Robert Gallo, découvreur du HTLV-1, **le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH**.

Une avancée plus récente est la mise au point de la **réaction de la polymérase en chaîne (PCR)** par **Kary Mullis** en **1985**. Elle permet l'amplification de façon spécifique de quantités infimes d'acides nucléiques. Cette technique a révolutionné le diagnostic viral.

Actuellement, de nouveaux virus continuent à être découverts, comme par exemple le virus de l'hépatite C en 1989, le virus Nipah en 1999 (infection respiratoire du porc et encéphalite chez l'homme), le Metapneumovirus en 2001, le virus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003.

1953

J. Watson, F. Crick (M. Wilkins, R. Franklin):
description de la structure de l'ADN

1955

Rosalind Franklin :
description de la structure hélicoïdale du virus de la mosaïque du tabac et de l'association ARN-capside

1970

Howard Temin et David Baltimore
décrivent indépendamment la transcriptase inverse (Reverse transcriptase) et reçoivent le prix Nobel en 1975

1979

Certification de l'éradication mondiale de la variole par la vaccination

1983

F. Barré-Sinoussi, Montagnier et collaborateurs :
découverte du LAV qui deviendra le VIH

1985

Kary Mullis :
description de la PCR

[<http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/Sida/decouverte.htm>]

Prix Nobel en médecine, physiologie ou en chimie dont le travail est issu de la virologie ou qui ont eu une influence en virologie :

1946 [chimie]

JH Northrop, WM Stanley, JP Sumner :
préparation à l'état pur d'enzymes et de protéines virales (JHN, WMS),
découverte de la cristallisation des enzymes (JPS).

1951 [médecine]

M. Theiler :
vaccin contre la fièvre jaune.

1954 [médecine]

JF Enders, TH Weller, FC Robbins :
croissance du virus de la poliomyélite en culture cellulaire.

1958 [médecine-physiologie]

G Beadle, E L Tatum et J Lederberg :
découverte du rôle des gènes dans la synthèse des protéines (GB et ELT) et la découverte de la recombinaison et l'organisation du matériel génétique chez les bactéries (JL).

1962 [médecine]

FHC Crick, JD Watson, MHF Wilkins :
structure de la double hélice de l'ADN.

1965 [médecine]

F Jacob, A Lwoff, J. Monod :
contrôle génétique de la synthèse d'enzymes et de virus (bactériophages).

1966 [médecine]

P. Rous :
découverte des virus oncogènes.

1969 [médecine]

M Delbrück, AD Hershey, SE Luria :
mécanismes de réplication et structure génétique des virus.

1975 [médecine]

D Baltimore, R Dulbecco, HM Temin :
interactions entre virus oncogènes et matériel génétique des cellules.

1976 [médecine]

BS Blumberg, DC Gajdusek :
nouveaux mécanismes de l'origine et de la dissémination des maladies infectieuses (virus de l'hépatite B et Kuru).

1978 [médecine]

W Arber, D Nathans, H O Smith :
découverte des enzymes de restriction et leur application en génétique moléculaire.

1980 [chimie]

P. Berg, W. Gilbert, F. Sanger :
études fondamentales de la biochimie des acides nucléiques avec attention particulière pour l'ADN recombinant (PB) et contribution à la détermination des séquences de base des acides nucléiques (WG, FS).

1982 [chimie]

A. Klug :
élucidation de la structure de nucléo-protéines importantes en biologie, par microscopie électronique et cristallographie.

1989 [médecine]

JM Bishop, HE Varmus :
origine cellulaire des oncogènes rétroviraux.

1993 [médecine]

RJ Roberts, PA Sharp :
gènes mosaïques (travail sur les virus, adéno et SV40).

1993 [chimie]

KB Mullis, M Smith :
PCR (KBM) et mutagenèse dirigée (MS).

1997 [médecine]

SB Prusiner :
les prions, nouveau principe biologique d'infection.

2006 [médecine]

A. Fire and G. Mello :

Interférence ARN – extinction génique par ARN double brin.

2008 [médecine]

Harald zur Hausen :

travaux sur le cancer du col de l'utérus dû au papillomavirus.

Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier :

découverte du virus du SIDA.

I. Généralités sur les virus

2. Caractères généraux des virus

Résumé

Les virus sont des éléments répliatifs beaucoup plus petits que les bactéries et les plus grands sont à peine visibles au microscope optique. Leur génome peut être composé soit d'ARN, soit d'ADN. Les virus sont fortement dépendants du métabolisme cellulaire. Dans la cellule qu'ils infectent ils répliquent séparément leur génome et leurs composants protéiques ; ceux-ci seront ensuite assemblés, donnant des milliers de particules en une génération. Les virus reconnaîtront spécifiquement un ou quelques types de cellules et sont à cause de cela assez spécifiques d'organismes hôtes.

1. Les virus sont très petits

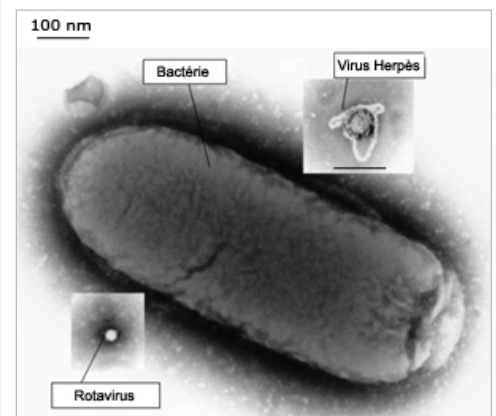
La caractéristique principale des virus, et à laquelle on doit leur découverte, est leur capacité à traverser des filtres imperméables aux bactéries. Alors que les plus gros virus infectant l'homme, les *Poxviridae*, ont une taille entre 250 et 300 nm, les plus petits, *Parvoviridae*, n'ont que 20nm. La taille n'est cependant pas un critère absolu et les *Mimivirus* décrits en 2003 chez les amibes, *Acanthamoeba polyphaga*, ont la taille de petites bactéries comme les rickettsies (+/- 1µm).

2. Les virus se répliquent

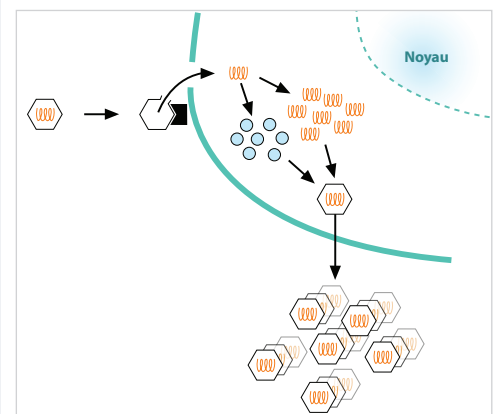
Une autre caractéristique élémentaire des virus est le fait qu'ils se répliquent. Par exemple, l'infection par le virus de la mosaïque du tabac peut être propagée indéfiniment de plante à plante, même si l'inoculum est dilué à chaque passage. Ceci distingue les virus des toxines qui perdent leur toxicité par dilution.

3. Chaque particule virale ne contient qu'un seul type d'acide nucléique

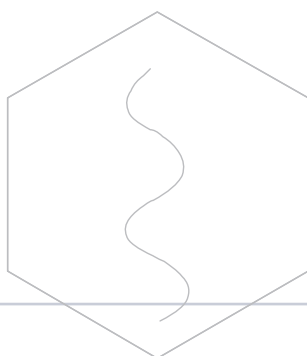
Les virus sont essentiellement constitués d'une molécule portant l'information génétique. Celle-ci peut être présente sous forme soit d'ADN soit d'ARN dans les particules virales. On séparera ainsi les virus en fonction de leur composition ADN ou ARN. Certains virus ont au cours de leur répliation un intermédiaire de leur génome sous une forme différente : ainsi les rétrovirus qui sont des virus à ARN seront rétrotranscrits en ADN dans la cellule hôte et c'est de cet ADN « proviral » que seront formés les nouveaux brins génomiques d'ARN. De façon similaire les *Hepadnaviridae*, comme le virus de l'hépatite B humain ou certains virus de plantes, sont des virus à ADN qui passeront par un intermédiaire ARN pour former les nouveaux brins d'ADN.

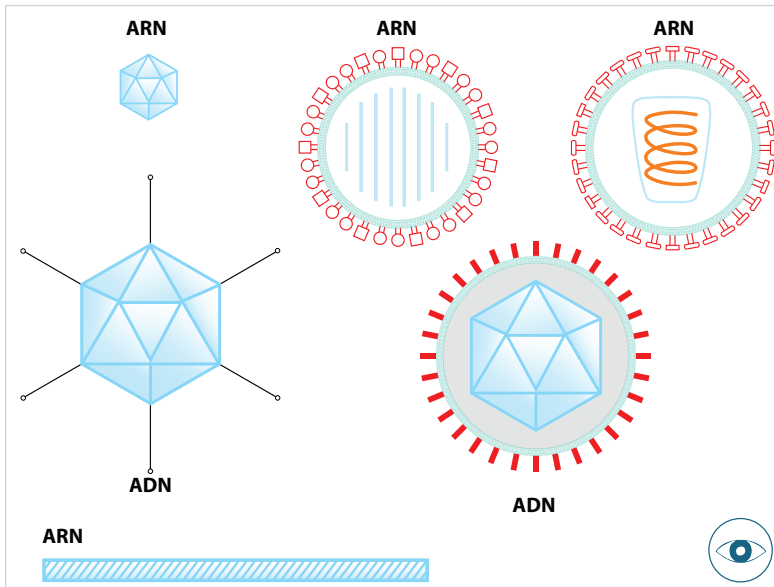


I.2.1. Photos de virus et d'une bactérie en microscopie électronique avec respect des tailles relatives



I.2.2. Infection d'une cellule par un virus et production de nombreuses particules virales





I.2.3. Quelques illustrations schématiques de virus

4. Les virus sont des éléments réplicatifs assemblés à partir de leurs composants

Cette notion est bien illustrée par l'expérience de E. Ellis et M. Delbrück avec le bactériophage λ .

(Voir aussi la partie sur le cycle viral)

Une suspension de bactériophages λ est mélangée à des bactéries dans un rapport de 10/1. Durant l'infection, on observe d'abord une phase au cours de laquelle aucun virus infectieux ne peut être récupéré de la cellule infectée : en effet, lors de l'infection, le génome a été libéré de la capsid (décapsidation). Il n'y a donc plus de virion complet, infectieux. Cette phase est appelée "phase d'éclipse".

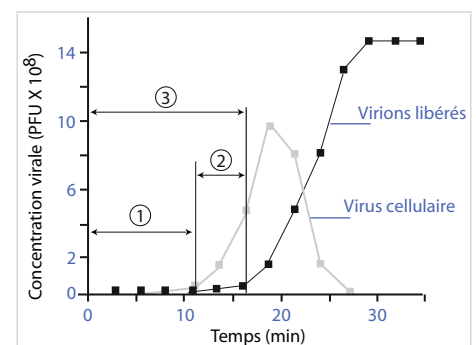
Ensuite, le génome viral est transcrit et fournit les protéines codées par le virus. Le génome est également répliqué pour donner lieu à de nouvelles copies du génome viral.

Ces génomes qui ont été répliqués s'associent avec les protéines structurales du virus (assemblage) pour former de nouveaux virions infectieux. Au cours de cette phase, appelée phase de maturation, de nouvelles particules virales infectieuses sont donc assemblées dans la cellule, à partir de leurs composants.

Ceci contraste avec le cycle de réplication d'une cellule ou d'une bactérie au cours duquel la cellule fille n'est pas formée, de novo, par un processus d'assemblage de composants de la cellule mère, mais est formée par scission de celle-ci.

5. Les virus sont strictement dépendants du métabolisme d'une cellule

Le fait que les virus n'aient pas de ribosomes et doivent être assemblés à partir d'éléments épars les rend dépendants d'un environnement favorable qui est celui d'une cellule. Ces cellules peuvent être de différents types, bactéries, algues, plantes, animaux,



I.2.4. Courbe de croissance d'un bactériophage après infection de bactéries

- 1) Phase d'éclipse (pas de virus infectieux décelable)
- 2) Phase de maturation (assemblage intracellulaire de virus avant relargage)
- 3) Phase de latence (pas de virus décelable dans le milieu).

et se mettent en quelque sorte au service du virus. Il est donc évident que les virus ne peuvent pas se répliquer dans un milieu amorphe, comme un bouillon de culture bactériologique. Certaines bactéries sont également intracellulaires, mais contrairement aux virus elles disposent de la plupart des éléments nécessaires à leur métabolisme et à leur réplication, particulièrement de ribosomes.

6. Les virus sont spécifiques de cellules et d'organismes

Tous les organismes vivants sont susceptibles d'être infectés par des virus, mais ce ne sont pas les mêmes virus qui infectent les différents organismes. Ainsi les virus des plantes, n'infecteront généralement pas les animaux, et les virus d'une espèce de plante n'infecteront pas nécessairement pas d'autres espèces de plantes. Cette barrière d'espèce n'est pas absolue et on voit que par exemple certains animaux peuvent partager des virus avec les humains et entre eux. A l'intérieur d'un organisme, les virus seront sélectifs de certains types de cellules. Cette spécificité est due en grande partie aux récepteurs spécifiques de surface des cellules qui permettent la fixation et l'entrée des virus. Ainsi les virus du SIDA reconnaissent certaines cellules du système immunitaire, portant à leur surface la molécule CD4.

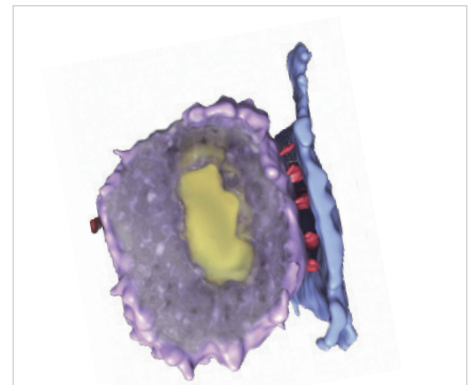
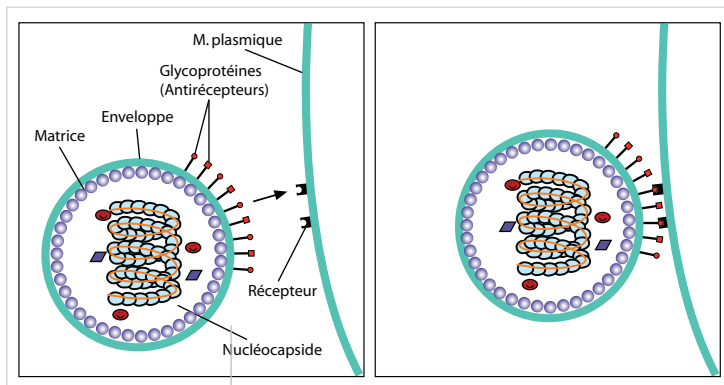
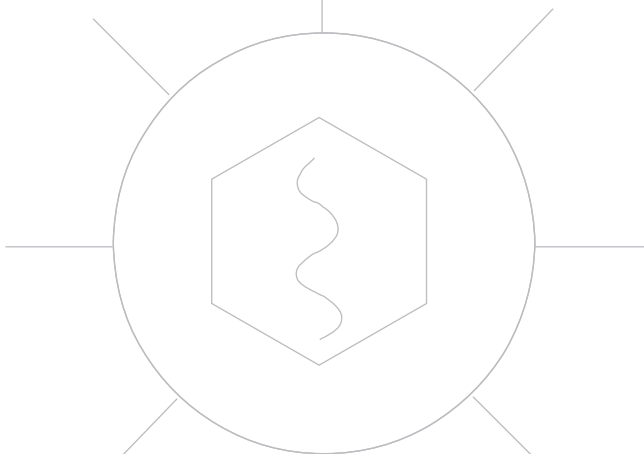


Photo : Sougrat et al.
doi : 10.1371/journal.ppat.0030063

I.2.5. Reconnaissance spécifique de cellules par les virus : interaction virus-récepteur.



3. Structure de la particule virale

Résumé

L'étude de la structure virale a permis de mieux comprendre les virus. Cette partie du site explique comment ces particules sont constituées et quels sont les différents types de particules répertoriées. Des exemples de virus sont présentés sous forme de micrographies électroniques et de schémas.

L'étude de la structure virale a permis de mieux comprendre les virus et leur fonctionnement. Ainsi, en connaissant la manière dont le **virion** est construit, on comprend mieux plusieurs étapes essentielles du cycle viral, comme l'attachement, la pénétration, la décapsidation, ou encore l'assemblage et la sortie du virus. Outre les fonctions liées à l'attachement, la pénétration ou la sortie du virus, la **capside** virale assure sans doute une fonction de protection du virus, notamment dans le cas de virus transmis sous forme d'aérosols (virus de la grippe) ou de manière mécanique aux plantes (virus de la mosaïque du tabac). Ces dernières années, on s'est aussi aperçu que la capsidite pouvait être une structure dynamique.

La connaissance précise de la structure virale suscite un intérêt majeur dans le cadre de la recherche de vaccins ou encore dans le domaine des nanotechnologies : quoi de plus fascinant que la capacité du virus à encapsider de manière spécifique une molécule d'acide nucléique, dans l'environnement complexe d'une cellule !

Ces questions ont d'ailleurs passionné des chercheurs comme **Crick et Watson ou Klug**, qui à l'aide de techniques comme la diffraction des rayons X ou la microscopie électronique, sont parvenus à décrypter l'architecture de nombreux virus connus et la manière dont ceux-ci s'assemblent.

Emergence des connaissances sur la structure des virus

► Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

D'une manière systématique, le virus est composé d'un **génom**e et d'une capsidite, une coque qui entoure l'acide nucléique viral. Cette **capsidite** est constituée par l'assemblage de sous-unités protéiques répétitives parfois appelées **capsomères**. L'ensemble formé par la capsidite et l'acide nucléique viral est appelé **nucléocapsidite**.

La microscopie électronique a permis la mise en évidence de deux grands types de structures capsidiales : des **particules allongées** et des **particules sphériques**.

Outre la capsidite et l'acide nucléique viral, certains virus sont entourés d'une enveloppe de nature lipidique, parfois appelée **peplos** (manteau) : on parle alors de **virus «enveloppés»**. Par contre, en l'absence d'enveloppe, on évoque des **virus «nus»**.

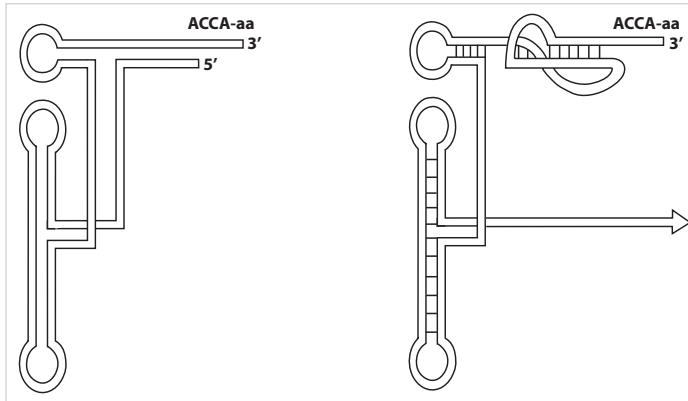
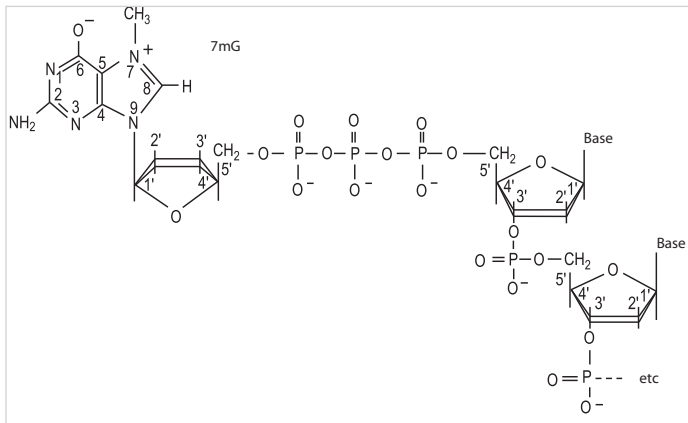


1. Composants du virion

1.1. Génome viral

Un virus est habituellement constitué d'un génome composé d'un ou plusieurs brins d'**acide désoxyribonucléique** ou ribonucléique, sous forme linéaire ou circulaire. On distingue des ARN et ADN simple brin ou double brin, des ARN de polarité positive ou négative ou encore ambisens.

Les ARN viraux peuvent être **coiffés** (Figure I.3.1), associés à une protéine protectrice de manière covalente, se terminer par une **séquence polyadénylée** ou encore par une extrémité en **pseudo-ARNt** comportant un pseudo-noeud (Figure I.3.2).

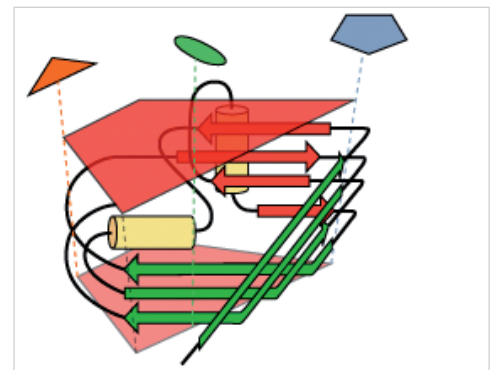


1.2. Protéines de capside

Les protéines de capside sont des protéines remarquables! Elles sont capables de polymériser par auto-assemblage pour former ces structures complexes que sont les capsides virales. Dans certains cas, elles peuvent aussi interagir de manière spécifique avec les acides nucléiques d'origine virale. Certaines protéines virales de capside ont ainsi été étudiées en détail, comme la protéine de capside du **VMT-TMV**. Les protéines types des virus icosaédriques possèdent une structure caractéristique, qui consiste en 150 à 200 acides aminés arrangés en huit feuillets bêta anti-parallèles pour former une structure « trapézoïdale » ou tonneau (Figure I.3.3).

*I.3.1. Structure de la coiffe des ARN
La coiffe est composée d'une 7-méthyl-guanosine liée à l'extrémité de l'ARN par un lien 5'-5' triphosphate*

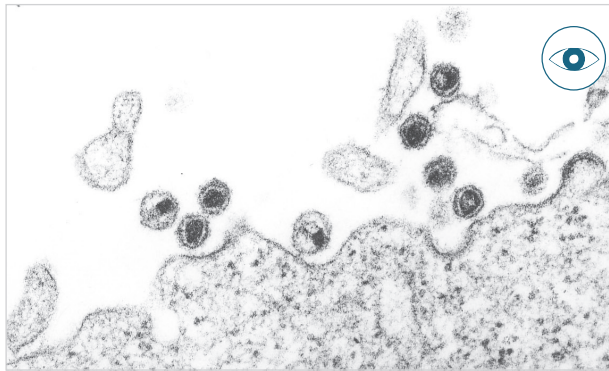
I.3.2. Exemple d'extrémité en pseudo-ARNt comportant un pseudo-noeud



*I.3.3. Exemple de structure type de protéine de capside
Elle est constituée de 150 à 200 acides aminés arrangés en huit feuillets bêta anti-parallèles pour former une structure « trapézoïdale » ou tonneau*

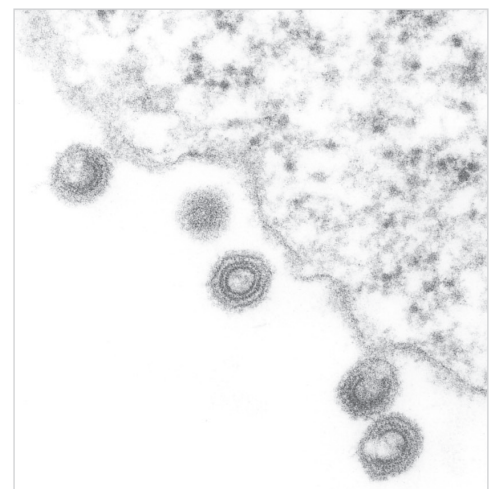
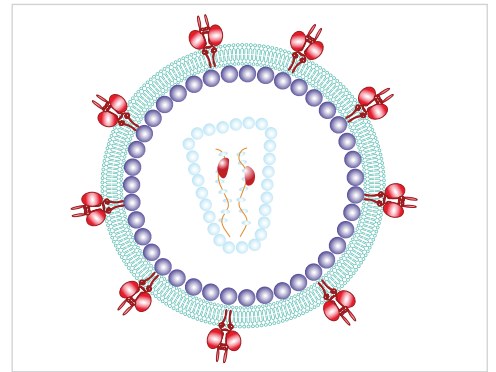
1.3. Protéine de matrice

Certains virus comme les *Retrovirus* possèdent des protéines de matrice qui permettent la liaison entre la nucléocapside et l'enveloppe, via un domaine d'ancrage transmembranaire. Ces protéines ne sont généralement pas glycosylées. Par contre, elles contribuent souvent d'une manière significative à la masse de la particule virale.



I.3.4. Micrographie électronique de rétrovirus.
A droite : représentation schématique

Chez les *Herpesviridae* les protéines situées entre la membrane et la capside sont appelées 'tégument'.



I.3.5. Micrographie électronique d'herpès-virus

1.4. Enveloppes virales

La plupart des virus de végétaux sont des **virus nus**, c'est-à-dire non enveloppés, à l'exception des *Rhabdovirus* et des *Tospovirus*. Sans doute peut-on expliquer cela par la différence notable que constitue la paroi des cellules végétales en comparaison des cellules animales. Par contre, de nombreux virus d'animaux ou d'insectes ont une structure capsidiale enveloppée. Les bactériophages quant à eux, peuvent être nus, enveloppés ou bien avoir une membrane à l'intérieur de la capside, enveloppant ainsi le génome (cas des *Tectiviridae*).

L'enveloppe joue un rôle capital dans l'attachement du virus sur la cellule-cible, par l'entremise de glycoprotéines membranaires spécifiques de récepteurs cellulaires. Un

exemple typique de glycoprotéine membranaire est **l'hé-magglutinine** du virus **Influenza**.

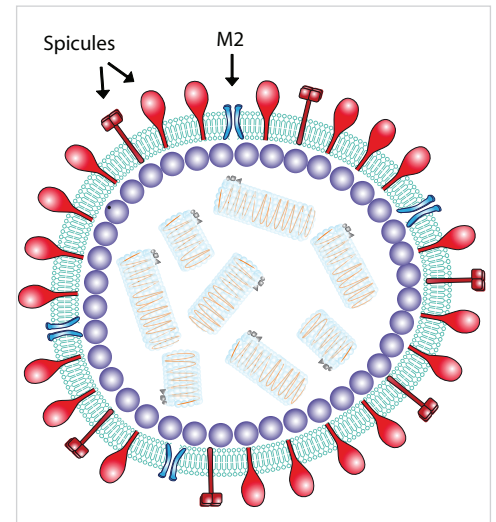
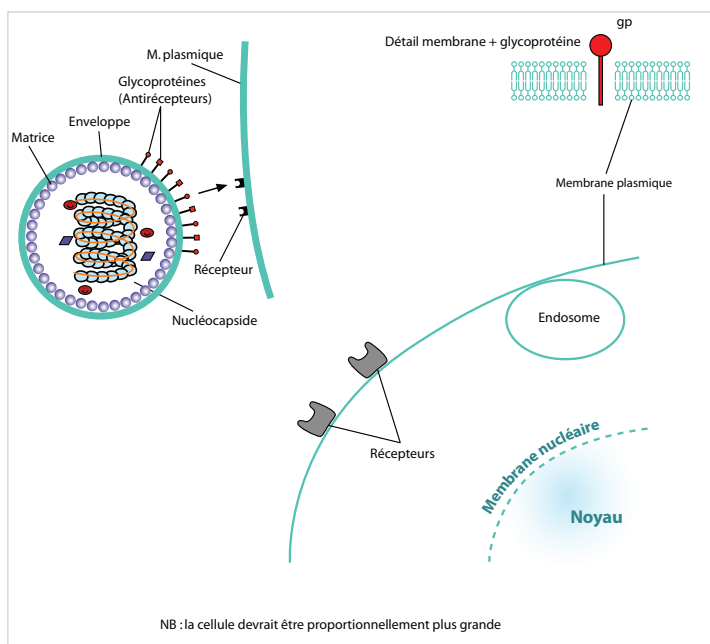
L'enveloppe virale est hérissée de glycoprotéines d'origine virale, parfois appelées **spicules** (Figure 1.3.6). Certaines d'entre-elles possèdent un domaine d'ancrage transmembranaire, et sont souvent fortement glycosylées sur leur extrémité extra-virale. Parfois, le poids de la glycoprotéine est constitué à plus de 75% d'hydrates de carbone. Ces protéines constituent généralement des **antigènes** remarquables, tout en exerçant plusieurs fonctions : ainsi, **l'hé-magglutinine** sert d'éliciteur (liaison à un récepteur cellulaire) et permet la fusion membranaire. Les propriétés de liaison aux hydrates de carbone sont exploitées dans le test d'hémagglutination et d'inhibition de l'hémagglutination.

L'enveloppe virale permet souvent aussi **l'initiation de l'infection**, en permettant la délivrance de la nucléocapside au niveau du cytoplasme cellulaire. Dans l'autre sens, le bourgeonnement permet la sortie du virus de la cellule sans provoquer la lyse complète de celle-ci, en permettant ainsi d'éviter de soumettre l'hôte à une pression trop élevée.

Les enveloppes virales comportent aussi des protéines de transport membranaires, comprenant plusieurs domaines hydrophobes transmembranaires. Ces protéines assurent les échanges entre le virion et l'extérieur et jouent un rôle essentiel dans la maturation biochimique des particules virales. La protéine M2 du virus **Influenza** est un exemple de ce type de protéines (Figure 1.3.6).

1.5. Anti-récepteurs

L'enveloppe est le support pour les déterminants de la reconnaissance virus-cellule hôte chez les virus enveloppés. Ces glycoprotéines (spicules) permettent au virus de reconnaître la cellule-cible, par l'entremise d'un récepteur cellulaire et sont dès lors parfois appelés **anti-récepteurs**. On connaît maintenant de mieux en mieux les récepteurs cellulaires et leur anti-récepteur viral. On a ainsi pu décrire des super-familles ou groupes de récepteurs caractéristiques.



I.3.6. Schéma d'un virus de la grippe avec glycoprotéines formant des spicules et les protéines M2 formant des canaux transmembranaires.

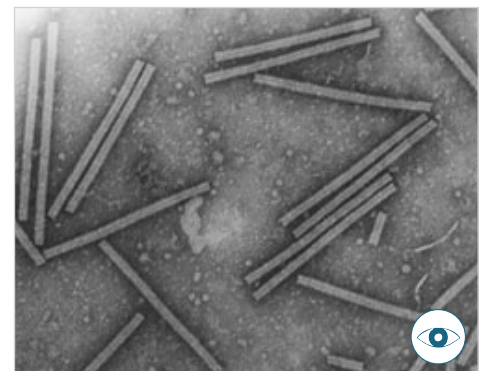
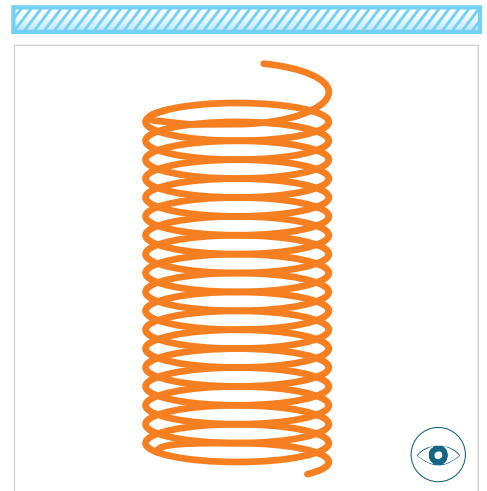
I.3.7. Schéma montrant l'enveloppe, l'anti-récepteur viral et les récepteurs cellulaires correspondants

2. Virus à symétrie hélicoïdale

Deux grands types de structure virale ont été mis en évidence : les virus allongés, à structure hélicoïdale, soit nus ou enveloppés et les virus quasi-sphériques, à structure icosaédrique.

2.1. Virus nus à symétrie hélicoïdale

Les virus allongés présentent donc des particules de **symétrie hélicoïdale**. Lorsque la capsid de ce type de virus n'est pas enveloppée, on parle de virus « nus ». Il s'agit alors essentiellement de virus de plantes et de quelques bactériophages. Ces virus peuvent encapsider un acide nucléique dont la taille n'est pas limitée *a priori*. Le virus dont la symétrie hélicoïdale est le mieux connu est le **virus de la mosaïque du tabac** (VMT- TMV) (Figure I.3.8).



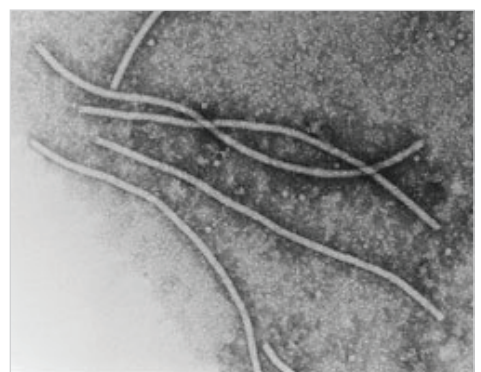
I.3.8. Micrographie électronique du virus de la mosaïque du tabac
Au dessus : schéma d'une particule virale

Comment se forme la capsid d'un virus comme le VMT-TMV?  Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

2.2. Virus enveloppés à symétrie hélicoïdale

D'autres virus qui présentent une symétrie hélicoïdale forment des particules allongées mais « flexueuses ». Dans ce cas, les interactions protéine-protéine sont moins fortes que dans le cas des virus rigides. Le virus X ou Y de la pomme de terre (*Potato virus X* - PVX, *Potato virus Y* - PVY) sont des exemples de ce type de virus.

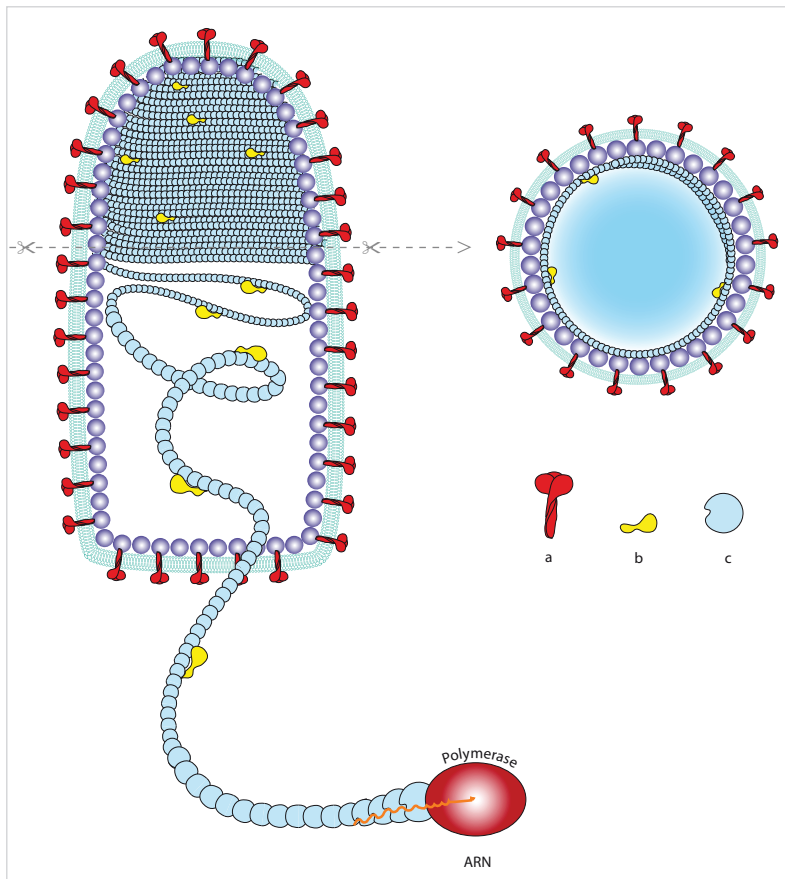
Plusieurs virus présentent une symétrie hélicoïdale tout en étant enveloppés, dont tous les virus à symétrie hélicoïdale animaux et humains. Les myxovirus (*Orthomyxovirus* et *Paramyxovirus*) et les *Rhabdovirus* sont les principaux virus qui présentent cette forme structurale particulière. L'acide nucléique viral est entouré d'une capsid pour former une nucléocapsid flexueuse, enroulée de manière



I.3.12. Micrographie électronique de potyvirus.
Notez la forme allongée et flexueuse des particules virales

plus ou moins régulière dans le virion dont l'enveloppe est constituée de protéines glycosylées et de lipides.

Le virus de la stomatite vésiculeuse (*Vesicular stomatitis Indiana virus*, VSIV), le virus de la rage (*Rabies virus*, RABV) ou encore le virus de la mosaïque de la luzerne (*Alfafa mosaic virus*, VML-AMV) (Figure I.3.13) présentent une structure en forme de balles de fusil (bullet shape) caractéristique. Une protéine majeure, la protéine N, entoure l'acide ribonucléique viral. Une protéine de matrice permet le lien entre cette nucléocapside et l'enveloppe englobant les spikes glycoprotéiques.

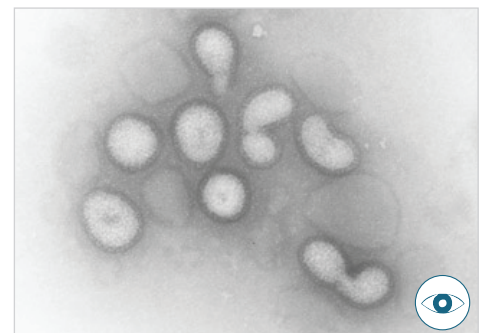


Le virus de la grippe (**Influenza virus**) (Figure I.3.15) possède une architecture complexe, comportant jusqu'à huit nucléocapsides distinctes au sein d'une enveloppe lipoprotéique complexe, hérissée de spicules constituées de deux glycoprotéines d'origine virale, l'**hémagglutinine** et la **neuraminidase**, qui jouent un rôle important comme déterminants antigéniques (Figure I.3.16).



I.3.13. Micrographie électronique d'une particule de rhabdovirus.
Notez la forme en balle de fusil

I.3.14. Schéma type d'un rhabdovirus
(à droite : coupe transversale)
a. Glycoprotéine
b. Phosphoprotéine
c. Nucléoprotéine



I.3.15. Micrographie électronique de virus de la grippe

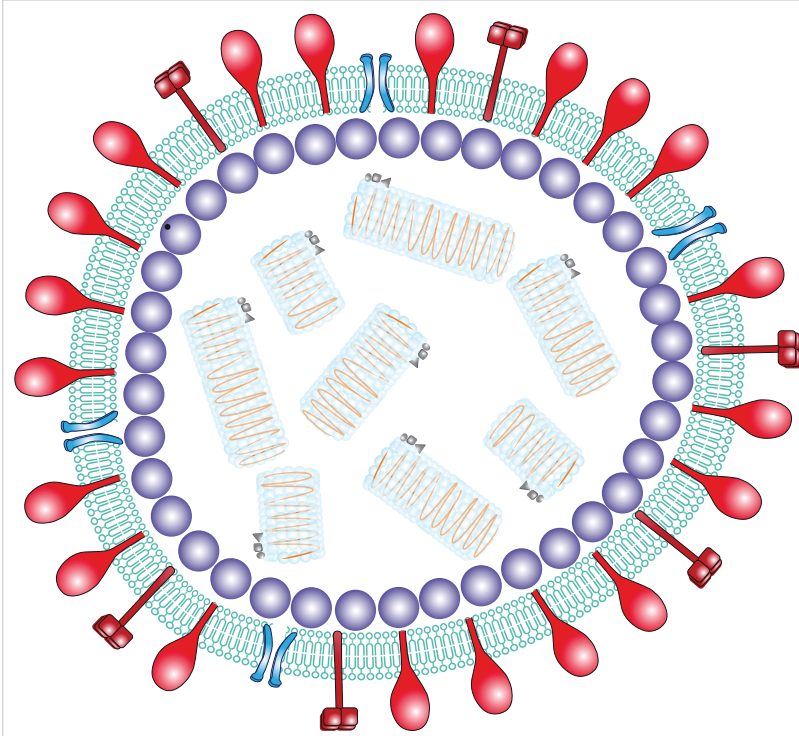
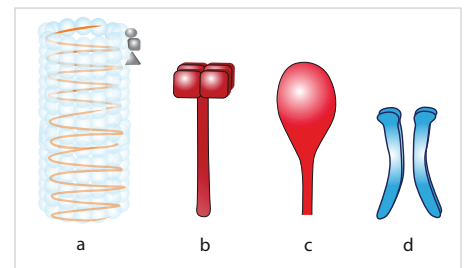


Schéma de la particule virale



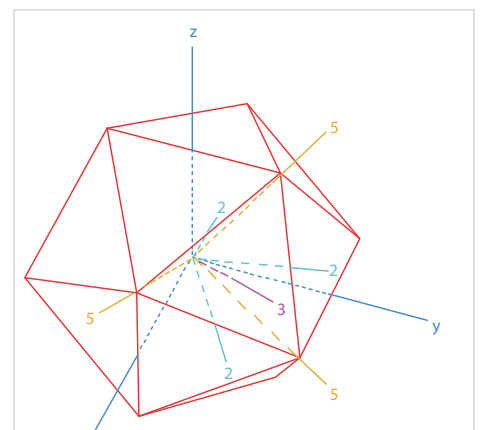
I.3.16. a. Schéma d'une nucléocapside du virus de la grippe
b. Représentation simplifiée de la neuraminidase
c. Représentation simplifiée de l'hémagglutinine
d. Représentation simplifiée de la protéine M2

3. Virus à symétrie icosaédrique

L'architecture des petits virus de forme sphérique a longtemps intrigué les scientifiques, car elle pose une série de questions intéressantes : comment un virus dont le génome est parfois limité à quelques milliers de bases nucléotidiques est-il capable de produire une capsid de nature complexe, composée de plusieurs centaines de protéines ? Comment les sous-unités protéiques sont-elles capables d'interagir entre-elles ? Quelle est la taille de l'acide nucléique qui peut être encapsidé dans ce type de structure ?

Il est possible d'arranger des sous-unités protéiques symétriquement identiques pour créer une structure quasi-sphérique. En théorie, il est possible de construire ainsi un tétraèdre (quatre faces triangulaires), un cube (six faces carrées), un octaèdre (huit faces triangulaires), un dodécaèdre (12 faces pentagonales) et un icosaèdre, une forme quasi-sphérique qui comporte 20 faces triangulaires (Figure I.3.17).

Cette structure correspond aux données obtenues début des années soixante pour une série de petits virus d'apparence sphérique. Il est plus économique pour le virus d'encapsider son génome dans une capsid formée de plusieurs sous-unités identiques répétées, qu'en utilisant moins de sous-unités différentes mais plus larges. Il est d'ailleurs improbable qu'un tétraèdre puisse contenir le génome d'un virus entier, et si même un virus réussissait un tel tour de force, il est probable que la capsid ainsi créée ne remplirait pas son rôle premier : protéger le génome viral ! Il est aussi important de souligner que la taille du génome qui peut



I.3.17. Icosaèdre, forme géométrique formée de 20 triangles équilatéraux. Notez les axes de symétrie d'ordre 2, 3 et 5

être encapsidé dans un virus de type icosaédrique est limitée par rapport aux virus à capsides hélicoïdales, en principe de longueur illimitée...

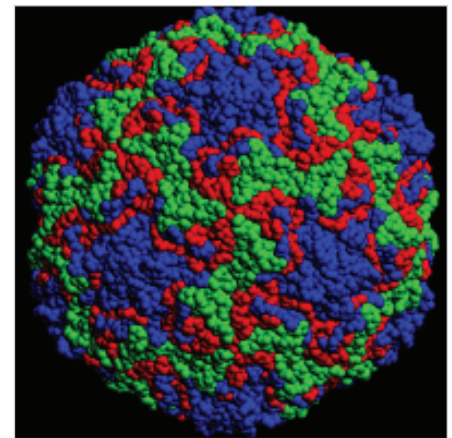
L'**icosaèdre** est un **polyèdre régulier** ayant **trois axes de symétrie**, **12 sommets**, **20 faces** qui sont des triangles équilatéraux et 30 arêtes (Figure I.3.17).

Pour un virus donné, le nombre de protéines nécessaires à l'assemblage d'une capside icosaédrique est indiqué par le **nombre de triangulation T** il faut $T \times 60$ protéines pour construire la capside.

Dans le cas des plus petits virus connus, comme le phage $\phi 174$ (Microviridae), le nombre T est égal à 1 (Figure I.3.18).



I.3.18. Représentation schématique d'un virus T=1



I.3.19. Structure 3D de la capside du Rhinovirus humain 14. Trois protéines sont visibles en surface de la capside: VP1 en bleu, VP2 en rouge et VP3 en vert.

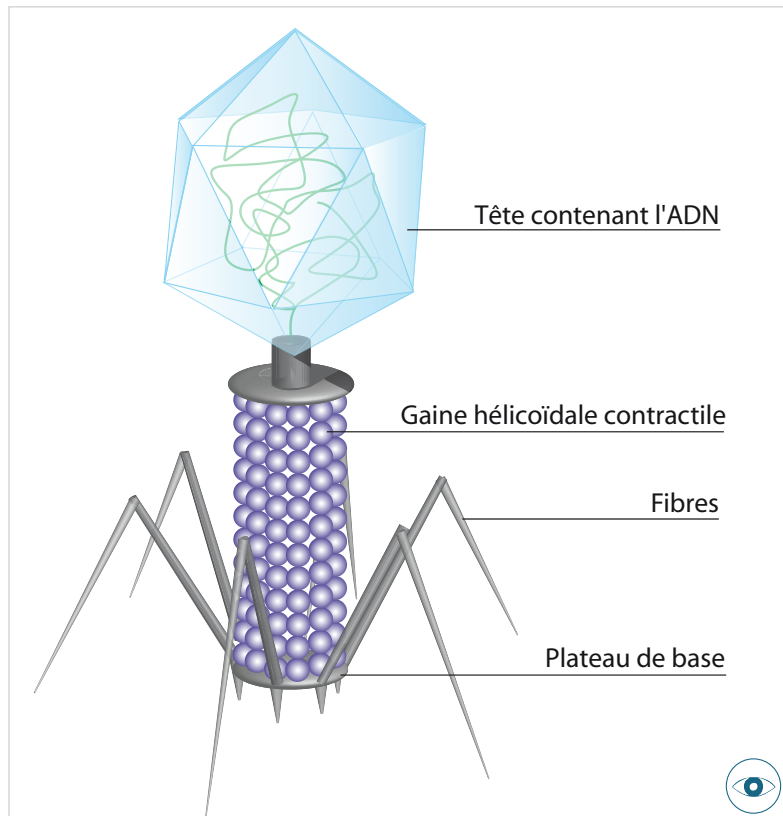
Le nombre de triangulation T et la théorie de quasi-équivalence  Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

Un examen attentif des micrographies électroniques montre que le nombre et la quantité de structures apparentes en surface des **virions** souvent ne correspond pas à un multiple de 60. On s'aperçoit ainsi que les protéines à la surface de la capside ne sont pas nécessairement regroupées au niveau des triangles équilatéraux qui forment le pseudo-icosaèdre, mais peuvent être distribuées d'une manière différente. On nomme ces groupes de protéines des capsomères.

Illustration fournie par Jean-Yves Sgro, d'après la structure déterminée par Arnold, E., Rossmann, M.G. (1988) *Acta Crystallogr., Sect. A* 44: 270-282. Données de la banque PDB: 4RHV
Voir aussi le site web sur la structure des virus:
<http://www.virology.wisc.edu/virusworld/viruslist.php>

4. Virus à architecture complexe

Un certain nombre de virus élaborent leur capside d'une manière qui ne correspond pas aux standards hélicoïdaux ou icosaédriques. Par exemple, les phages de la série T montrent une structure de nature binaire, impliquant à la fois des éléments de nature hélicoïdale et icosaédrique (Figure I.3.20).



I.3.20. Représentation du bactériophage T4

4. Taxonomie

Résumé

Quels critères utiliser pour distinguer les virus ? Essentiellement basée sur le type de génome viral, la stratégie répliquative ou la structure de la particule, la taxonomie des virus occupe une place particulière. Le concept d'espèce virale, en l'absence de reproduction sexuée, est tout à fait spécifique. Cette partie donne aussi accès aux ressources qui permettent de connaître le nom d'un virus donné, comme la base de données de l'International Committee for Taxonomy of Viruses (ICTV).

La **systematique** est l'étude des types et de la diversité des organismes et des relations qui existent entre ceux-ci. Cette discipline fondamentale brasse à la fois la classification des organismes ou **taxonomie**, la nomenclature utilisée pour leur dénomination et les analyses liées à l'étude de l'évolution des organismes et leur phylogénie. Il est toutefois communément admis que l'origine des virus est probablement multiple, et qu'en outre, les multiples **recombinaisons** et **réassortiments** entre génomes viraux impliquent l'existence d'**organismes chimériques** et de **génomés polyphylétiques**...

1. Pourquoi utiliser la taxonomie ?

Sur un plan scientifique, il est capital de bien s'entendre sur la dénomination des virus. La classification des virus est néanmoins originale par rapport à la nomenclature binomiale latine utilisée habituellement pour les organismes vivants.

Pratiquement, la nécessité de diviser le monde des virus en entités facilement identifiables et acceptées universellement est la justification pour le développement d'un système de classification. Initié en 1966 lors d'un congrès à Moscou, un comité a ainsi été mis en place au sein de la division virologie de l'Union Internationale des Sociétés de Microbiologie (ICTV, International Committee for Taxonomy of Viruses) dont la tâche est de proposer un schéma taxonomique pour tous les virus, aussi bien d'animaux (vertébrés, invertébrés, protozoaires), plantes, algues, champignons, bactéries...

2. Quels critères utiliser pour distinguer les virus ?

Les premiers critères pour distinguer les virus ont d'abord été des critères cliniques ou pathologiques (par exemple, virus de la mosaïque du tabac dénommé en fonction de la maladie produite), ainsi que des éléments de nature écologique ou liés au mode de transmission et au vecteur. Ces éléments sont bien entendus toujours utilisés, mais ces regroupements fonctionnels que l'on peut utiliser pour des raisons pratiques ne sont pas pris en compte dans la taxonomie proprement dite des virus (exemple : les hépatites, dues à des virus fort différents les uns des autres).

Avec l'essor de la **microscopie électronique**, la **morphologie des particules virales** s'est ensuite implantée comme le premier critère utilisé.

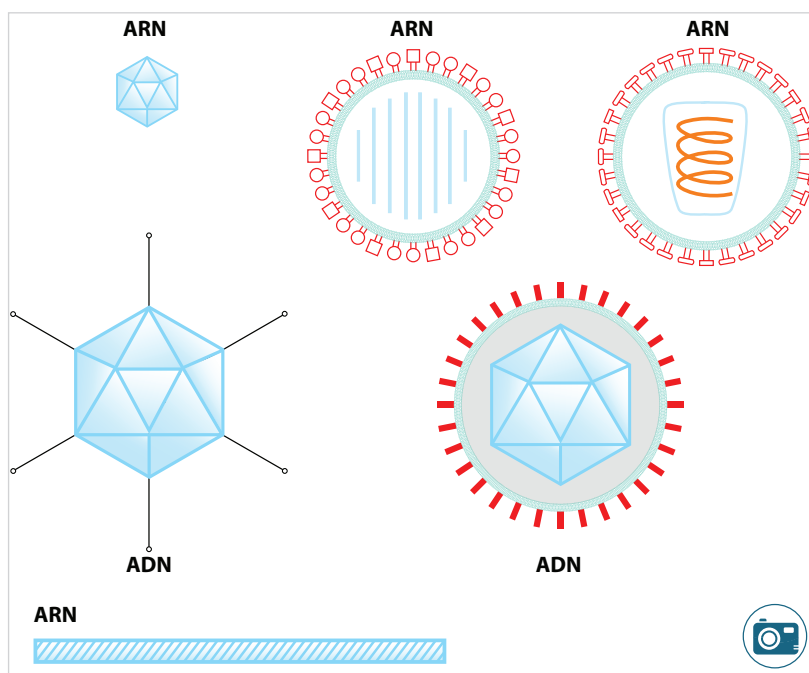
Bien que la plupart des virus aient pu être observés en microscopie, d'autres éléments ont vite été pris en compte, comme la stabilité (à différents pH, détergents, températures,...) ou encore l'**antigénicité**.



I.4.1. Microscopie électronique

Mais aujourd'hui, les critères essentiels utilisés en taxonomie sont :

- Le **type de génome viral** et son organisation
- La stratégie de **réplication virale** (voir tableau ci-dessous)
- La **structure** de la particule virale



I.4.2. Exemples schématisés de particules virales

La plus pratique des classifications est probablement celle basée sur le type d'acide nucléique (ADN ou ARN) et son mode d'expression.

3. La classification de Baltimore

Cette classification, utilisée aujourd'hui comme base par l'ICTV, a été proposée initialement par **David Baltimore, lauréat du prix Nobel de médecine en 1975.**

Tableau I.4.3 : Classification par type de génome

Virus à ADN

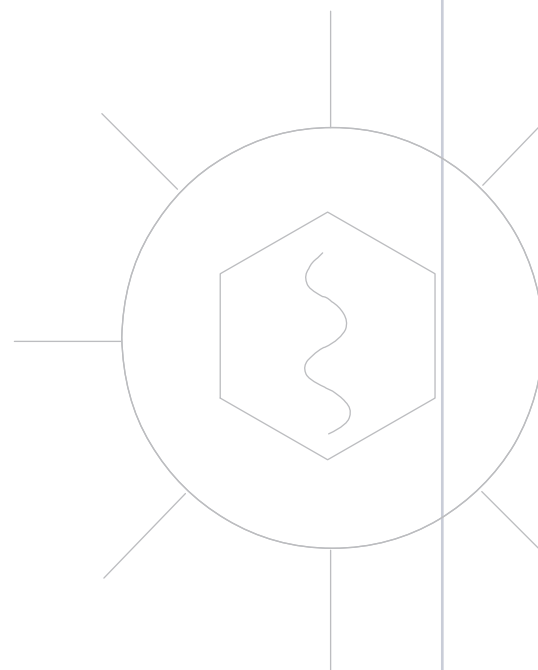
- Groupe I - Virus à ADN à double brin
- Groupe II - Virus à ADN à simple brin

Virus à ARN

- Groupe III - Virus à ARN à double brin
- Groupe IV - virus à ARN simple brin à polarité positive (Virus (+)ssARN ou de type ARN messenger)
- Groupe V - virus à ARN simple brin à polarité négative

Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse

- Groupe VI - rétrovirus à ARN simple brin
- Groupe VII - rétrovirus à ADN double brin



I.4.3. Présente la classification proposée par Baltimore

4. Le concept d'espèce virale

Il existe bien sûr des différences fondamentales entre les virus et d'autres organismes, qui expliquent la spécificité de la nomenclature adoptée pour ceux-ci, notamment le parasitisme et l'absence de reproduction sexuée. Le concept d'**espèce virale** est donc particulier !

L'espèce virale est ainsi considérée comme une entité biologique qui forme une classe **polythétique** de virus, constituée par la descendance de ceux-ci et délimitée par l'occupation d'une niche écologique particulière.

Cela signifie que l'**espèce virale** est définie sur base d'un certain nombre de critères, parfois d'ordre différent. Tous les critères ne doivent toutefois pas nécessairement être respectés pour associer un virus donné à l'espèce.

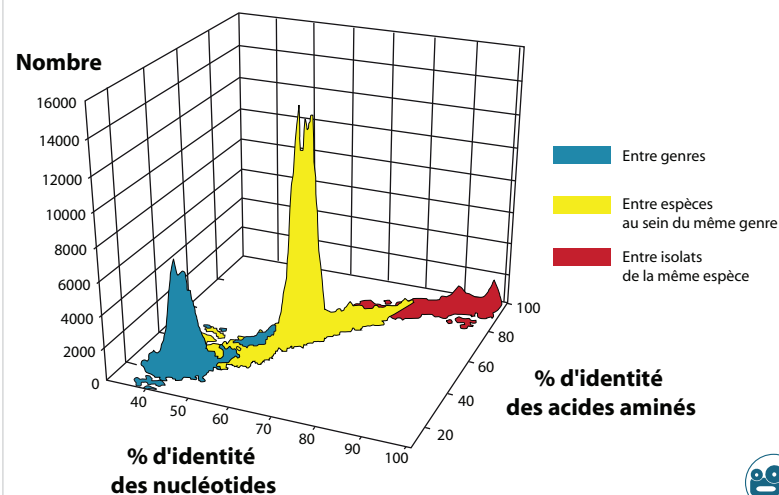
Cela signifie aussi qu'une espèce de virus peut être définie sur base de critères d'ordre physique comme la nature d'un ARN ou la présence d'une enveloppe lipidique, mais aussi d'ordre biologique et relationnel, comme le spectre d'hôte d'un virus ou encore la nécessité d'un insecte vecteur.

Plusieurs critères ont ainsi été proposés pour délimiter une espèce virale :

- La proximité des **séquences** du génome viral

Exemple : voir Arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae (Fig. V.5.1)

Comparaisons de la protéine de capsid des Potyviridae (1220 séquences)



I.4.4. Répartition graphique des isolats, espèces et genres de la famille Potyviridae, en fonction du pourcentage d'identité des séquences nucléotidiques ou des séquences en acides aminés de la protéine de capsid

I.4.5. Explication du schéma 1.4.4. en vidéo

- Les **propriétés physico-chimiques** du virion
- Les **propriétés antigéniques** des protéines virales
- Le **spectre d'hôte** « naturel »
- Le **tropisme** cellulaire et tissulaire
- La **pathogénicité** et la cytopathologie
- Le mode de **transmission**

5. Spécificité de la taxonomie virale

Il existe bien sûr des différences fondamentales entre les virus et les organismes cellulaires, qui expliquent la spécificité de la nomenclature adoptée pour ceux-ci. Les noms utilisés pour déterminer les **ordres** (suffixe **-viraes**, p.ex. *Mononegavirales*), les **familles** (**-viridae**, *Luteoviridae*), les sous-familles (**-virinae**, *Paramyxovirinae*) et les **genres** (**-virus**, *Retrovirus*) sont présentés sous forme latine et en italique, comme pour d'autres organismes. Par contre, pour les noms des espèces virales, la nomenclature officielle est **anglophone** et comporte une désignation du virus de type vernaculaire comme [maladie] suivi de [virus]. Le nom d'espèce virale est écrit avec une majuscule pour le premier terme et pour les noms propres compris dans la dénomination et est aussi écrit en italique (*Tobacco mosaic virus*, *East African cassava mosaic virus*).

Le huitième rapport de l'ICTV consacre ainsi l'existence de trois ordres, 73 familles, 9 sous-familles, 287 genres et plus de 5450 virus regroupés dans 1950 espèces. Sont inclus (par tradition) la description d'autres agents comme des **virus satellites**, **viroïdes** et agents d'encéphalopathies spongiformes ou **prions**.

Des bases de données accessibles via le web

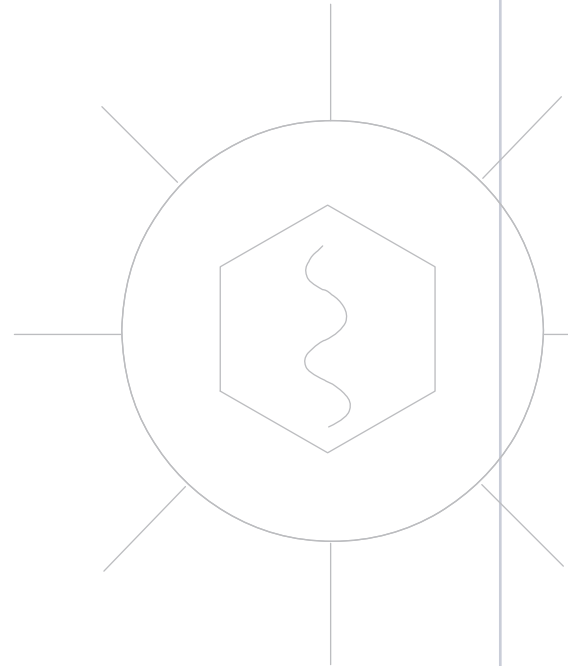
Les nouvelles technologies de l'information permettent aujourd'hui de rendre accessible une grande quantité d'information et d'une manière très rapide. L' **ICTV** a ainsi développé une base de données qui intègre le nom et la description des virus connus, ainsi que des outils informatiques liés à l'identification de ceux-ci...

D'autres sites web présentent un intérêt pour la valeur de l'information qu'ils comportent, comme par exemple les sites de banques de séquences (**International Nucleotide Sequence Database Collaboration** qui regroupe notamment les sites de **GenBank** et **EMBL**), pour les virus de plantes, la base de données **VIDE** ou encore **DPV**.

Collections et conservation de virus

Il est impossible, comme pour les plantes, de conserver un exemplaire type de virus. Pourtant, chaque espèce virale dispose d'un type (appelé type species), qui est en quelque sorte la référence choisie pour cette espèce. Toutefois, s'il est impossible de conserver un virus sous forme d'herbier, plusieurs modes de conservation ont été développés. Il existe ainsi plusieurs collections dont le but est de conserver et mettre à disposition des souches de virus

<http://www.phage.ulaval.ca/>
<http://www.lgcpromochem-atcc.com/>
<http://www.dsmz.de/>



5. Cycle viral

Résumé

L'interaction spécifique entre une protéine virale et un récepteur cellulaire permet au virus de s'attacher à la cellule et d'y introduire son génome. Celui-ci joue deux rôles essentiels dans la cellule infectée: d'une part, il assure l'expression des protéines virales; d'autre part, il est répliqué puis encapsidé pour générer de nouveaux virions infectieux. Ces derniers sont libérés par la cellule infectée et peuvent alors propager l'infection. Etant donné que la réplication du génome viral et l'expression des protéines du virus dépendent en bonne partie de la machinerie cellulaire qui est compartimentalisée, le cycle de réplication des virus dans une cellule varie fortement selon la nature du virus et de son génome.

Le cycle d'infection d'une cellule par un virus peut être décomposé en trois grandes étapes:

1. **L'attachement, la pénétration, et la décapsidation** qui conduisent à l'internalisation du génome viral dans la cellule cible.
2. **L'expression des gènes et la réplication** qui vont, respectivement, assurer la synthèse des protéines codées par le génome viral et permettre la multiplication de ce génome.
3. **L'assemblage et la sortie** qui vont mener à la production et la libération de particules virales infectieuses, capables de propager l'infection à d'autres cellules.

1. Attachement, pénétration (entrée) et décapsidation du virus

Le cas particulier des **virus de plantes** est envisagé au point 1.3.

1.1. Attachement

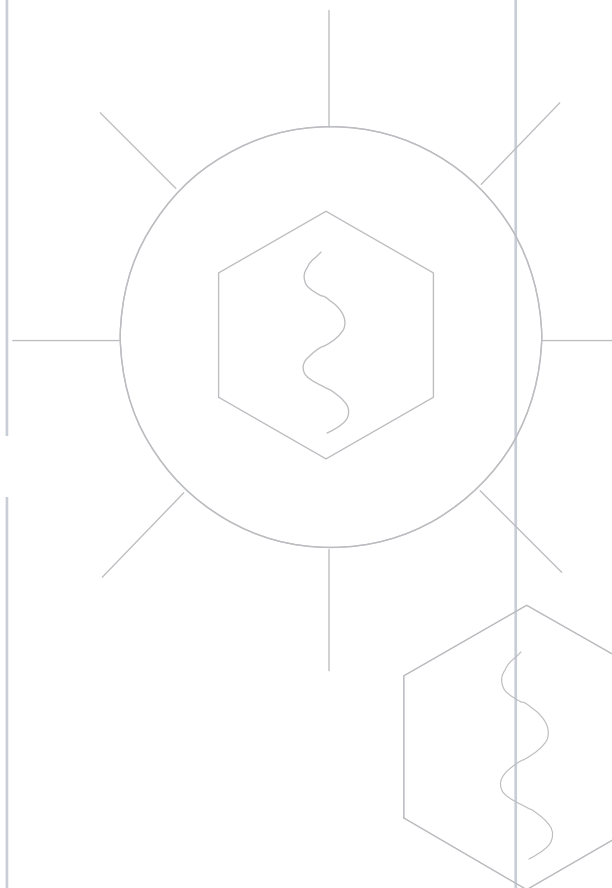
Adsorption du virus à la cellule cible ► Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

- Le premier stade de l'infection est la rencontre du virus et de la cellule cible (adsorption). L'attachement du virus à la cellule survient alors, suite à la reconnaissance d'un **récepteur** qui est spécifique pour le virus et correspond classiquement à une protéine de surface de la cellule cible. L'expression de ce récepteur est souvent limitée à certains types de cellules ou de tissus. Le récepteur est donc généralement un déterminant crucial du tropisme d'un virus.

- Côté virus, la reconnaissance du récepteur cellulaire s'exerce par un composant externe du **virion**. Dans le cas des virus enveloppés, ce sont des glycoprotéines de l'enveloppe virale qui assurent la reconnaissance d'un récepteur sur la cellule à infecter. Dans le cas des virus nus, cette interaction se fait par les protéines de la capsid.

"Récepteur viral et interaction virus-récepteur"

- Le récepteur utilisé par les virus pour se fixer sur la cellule hôte est une molécule de surface de cette cellule. Celle-ci peut-être une protéine membranaire (le plus souvent), un sucre (souvent attaché lui-même à une protéine), des protéoglycanes, un glycosaminoglycane comme l'héparan sulfate...



- Ce récepteur n'est pas exprimé par la cellule dans le but de favoriser l'infection par les virus. Il joue généralement un rôle physiologique important pour la cellule en question: interaction avec les cellules voisines, capture et transport de composés extracellulaires....

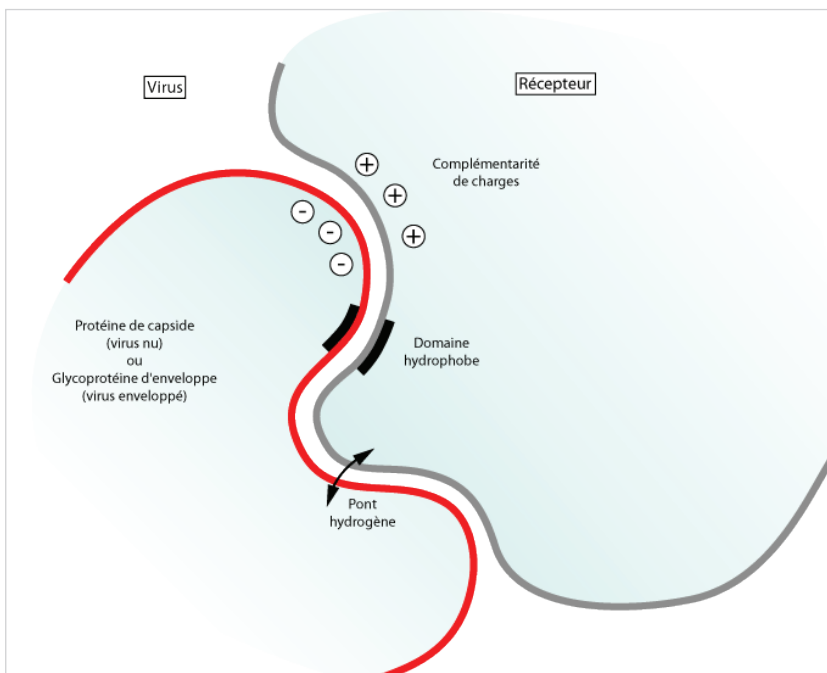
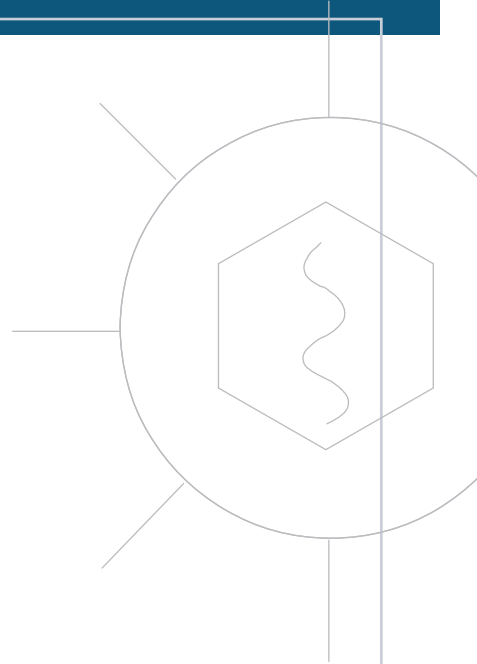
Par exemple, le **virus du sida** utilise comme récepteur la molécule CD4, exprimée par certains lymphocytes T et par les macrophages. Cette molécule est essentielle au fonctionnement des lymphocytes T CD4+, en leur permettant d'interagir avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II exprimées par les cellules présentatrices de l'antigène.

- L'interaction entre le virus et le récepteur est spécifique. Chaque espèce de virus a évolué pour reconnaître un récepteur donné. Il existe néanmoins quelques cas de virus d'espèces différentes qui utilisent un récepteur commun.

- "Co-récepteur": Parfois, l'infection d'une cellule fait intervenir la reconnaissance de plus d'une molécule cellulaire. On parle alors de récepteur et de co-récepteur.

Interaction virion - récepteur

L'interaction entre le virion et le récepteur est une interaction physique qui met en jeu des liaisons de même type que les liaisons qui se font classiquement entre molécules biologiques: formation de ponts hydrogènes, liaisons électrostatiques (complémentarité de charges), interaction de domaines hydrophobes... La complémentarité des domaines qui interagissent est très précise et l'affinité du virion pour le récepteur peut donc être importante.



I.5.1. Illustration de l'interaction virus (gauche) - récepteur (droite) montrant la complémentarité de structure et les interactions entre une protéine de surface du virus et le récepteur cellulaire

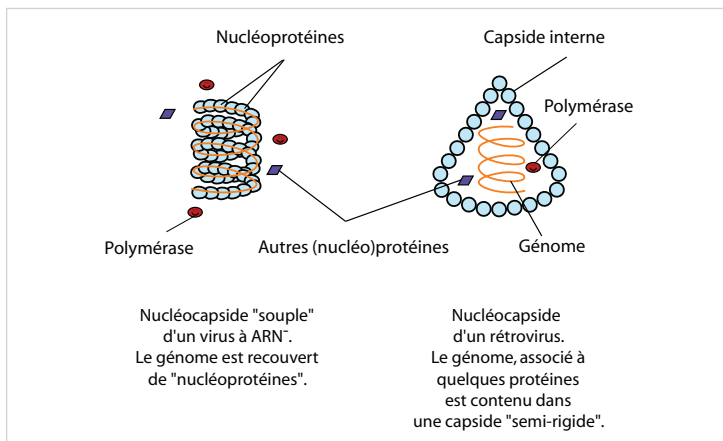
Capside : coffret rigide ou structure dynamique ?

► Pour en savoir +

[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

1.2. Pénétration (entrée) et décapsidation

Les étapes de pénétration et de décapsidation aboutissent à la libération du génome viral dans la cellule cible. Au cours de la pénétration du génome viral dans la cellule, celui-ci est partiellement ou totalement débarrassé des protéines qui le protégeaient dans le virion: ce processus de déshabillage est appelé "**décapsidation**". Le génome qui aboutit dans le cytoplasme de la cellule peut être "libre" (en général, cas des virus à ARN+ ou des virus à ADN), ou rester associé à des nucléoprotéines sous forme de "**nucléocapside**" (cas des virus à ARN- ou, transitoirement, des rétrovirus). L'entrée et la décapsidation sont des phénomènes dynamiques, donc difficiles à étudier et relativement mal connus. Selon la nature du virus, ces étapes varient sensiblement.



*1.5.2. Schémas de nucléocapsides
La nucléocapside est le complexe formé entre le génome viral et les protéines qui le recouvrent.*

1.2.1. Virus nus

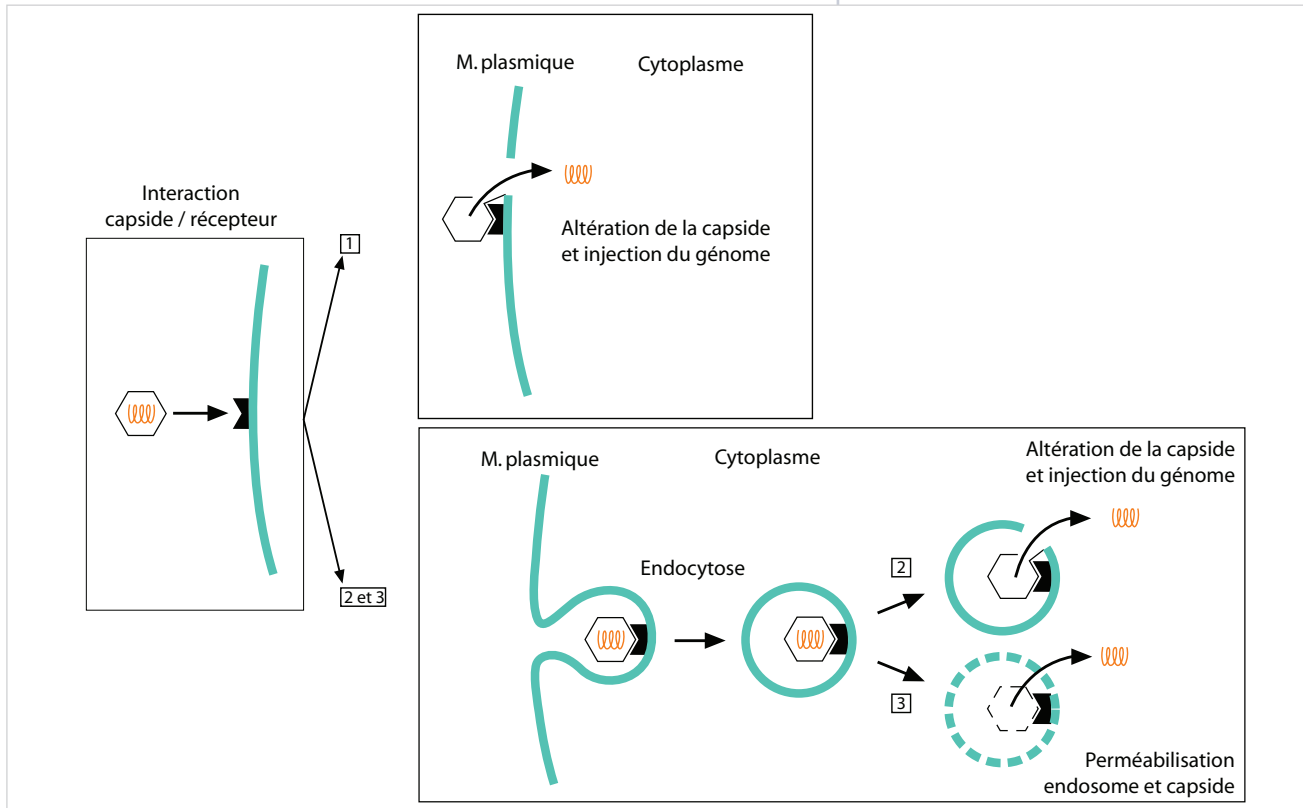
Les virus nus (non-enveloppés) "injectent" leur génome dans le cytoplasme de la cellule. Cette étape peut se faire au niveau de la membrane plasmique, suite à l'interaction de la capsid avec le récepteur. Elle peut aussi s'opérer après endocytose. Le génome est alors "injecté" à travers la paroi de l'endosome. On pense que, dans certains cas, la capsid et l'endosome subissent des altérations qui les rendent perméables au passage du génome viral.

1.2.2. Virus enveloppés

Les virus enveloppés ont en commun le fait que l'entrée de leur génome dans le cytoplasme de la cellule hôte fait intervenir une étape de **fusion de deux membranes**: l'enveloppe virale et une membrane de la cellule hôte. Cette fusion est assurée par certaines glycoprotéines de l'enveloppe du virus.

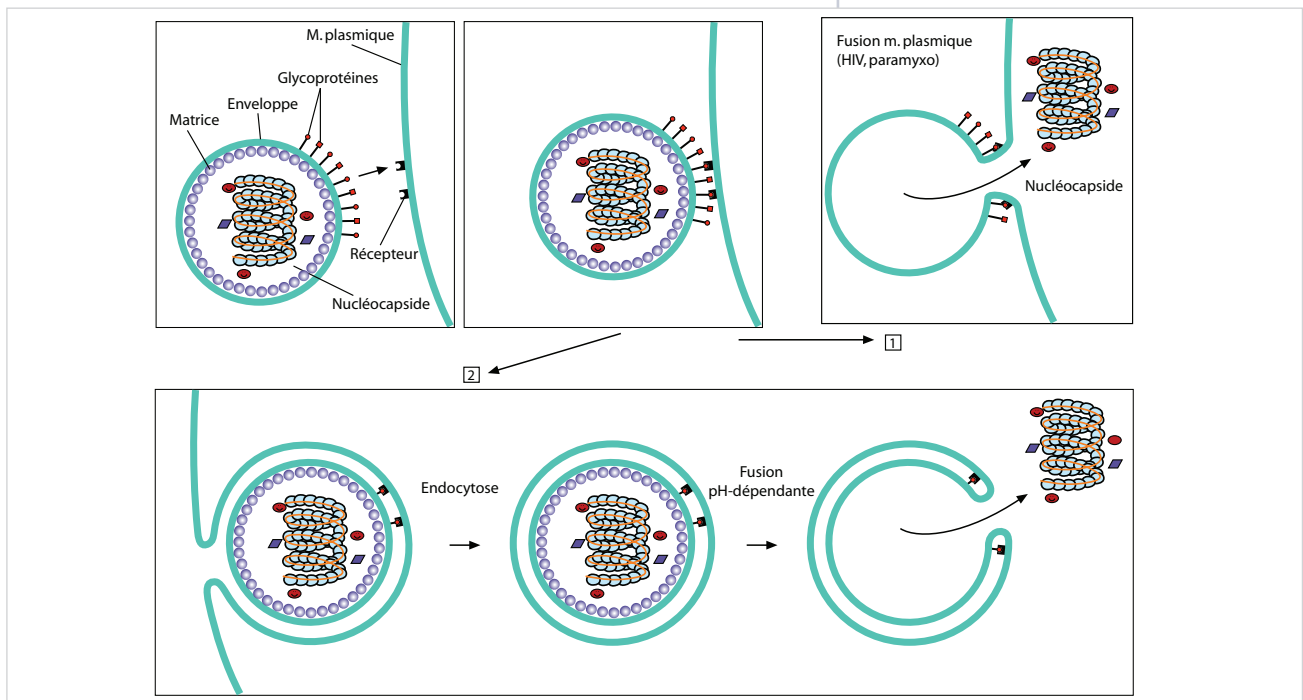
- Pour certains de ces virus, la liaison au récepteur qui est exprimé en surface de la cellule permet directement la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane plasmique cellulaire.

- Pour les autres virus enveloppés, l'interaction avec le récepteur en surface de la cellule induit l'endocytose du complexe virus-récepteur. La fusion survient alors entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome.



I.5.3. Modalités d'entrée des virus nus (non-enveloppés).

Les protéines de la capsid virale interagissent avec le récepteur de la cellule cible. Pour certains virus (1), cela déclenche un phénomène "d'altération" de la capsid qui "injecte" le génome à travers la membrane plasmique. Pour d'autres (2 et 3), l'altération se produit après endocytose du complexe virus-récepteur. L'altération de la capsid conduit soit à l'injection du génome du virus à travers la membrane de l'endosome (2), soit à une perméabilisation de la capsid virale et de l'endosome (3) (les Rhinovirus semblent utiliser ces 2 dernières stratégies).

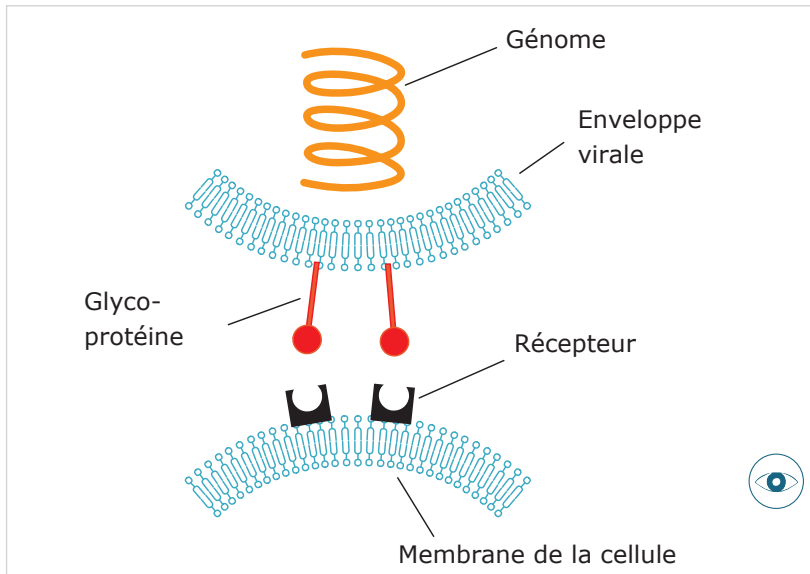


I.5.4. Modalités d'entrée des virus enveloppés.

L'entrée des virus enveloppés fait intervenir une étape de fusion entre l'enveloppe du virus et une membrane cellulaire. Chez les premiers (1), comme le virus du sida ou les paramyxovirus, l'étape de fusion survient directement au niveau de la membrane plasmique de la cellule.

Les autres virus (2) utilisent la voie de l'endocytose, via les **vésicules à clathrine** (coated pits), type de vésicules d'endocytose, ou via la voie des **cavéosomes**. En général, la baisse de pH des endosomes engendre une modification de la conformation de la glycoprotéine virale qui déclenche alors la fusion de la membrane du virus (enveloppe) et de celle de la vésicule d'endocytose. Suite à la fusion des membranes, la nucléocapside se retrouve libérée dans le cytoplasme de la cellule.

Fusion de membranes



I.5.5. Etapes de la fusion de l'enveloppe virale et d'une membrane cellulaire.

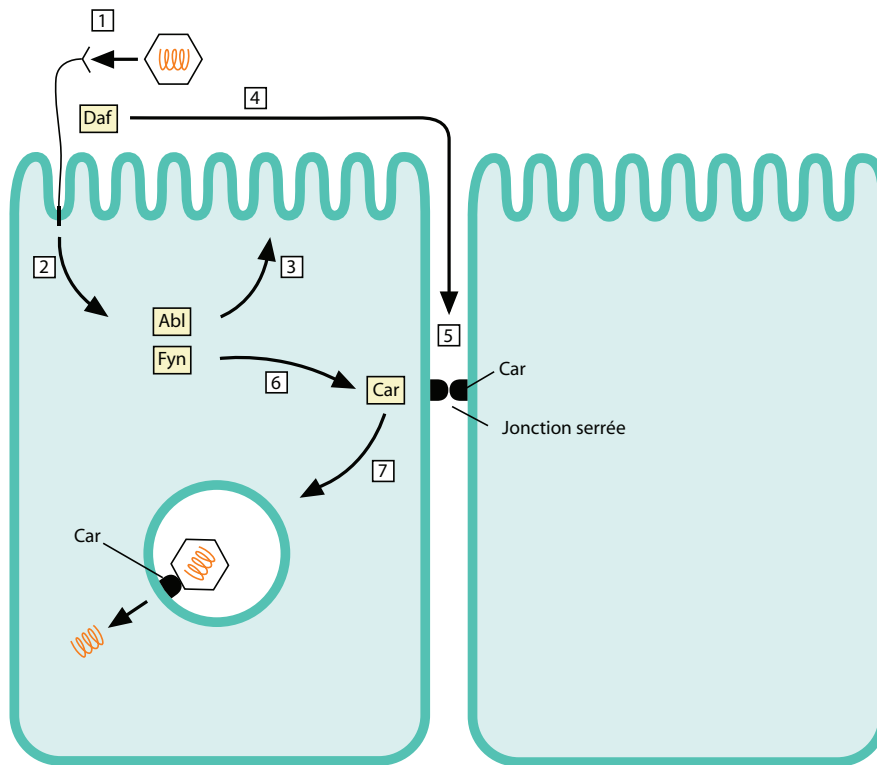
- 1. Interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe et le récepteur / co-récepteur.*
- 2. Modification de conformation de la glycoprotéine qui rapproche les 2 membranes (enveloppe virale et membrane cellulaire).*
- 3. Réarrangement des phospholipides membranaires.*
- 4. Passage du génome dans le cytoplasme de la cellule.*

Propriétés des virus qui fusionnent avec la membrane plasmique

► Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

Que ce soit dans le cas des virus nus ou dans le cas des virus enveloppés, il faut souvent deux signaux distincts et l'intervention de plusieurs protéines virales et cellulaires pour assurer l'entrée et la décapsidation du génome. Le premier signal est l'interaction du virus avec le récepteur. Le deuxième signal peut être la baisse de pH, la température, ou encore l'interaction avec un co-récepteur secondaire nécessaire pour l'entrée d'un virus. Certains virus se fixent séquentiellement, d'abord sur un récepteur puis sur un **co-récepteur**.

Entrée du virus coxsackie dans les cellules épithéliales



I.5.6. Schéma de l'entrée du virus coxsackie dans les cellules épithéliales

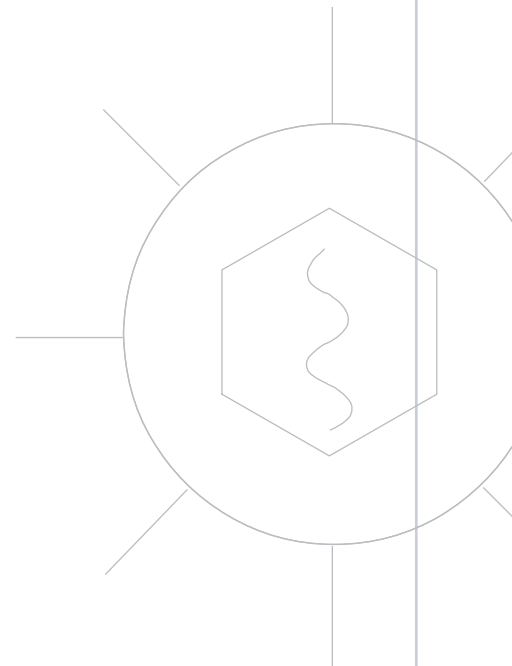
1. Attachement du virus au récepteur DAF.
2. Activation des kinases Abl et Fyn.
3. La kinase Abl induit la migration du complexe virus-récepteur.
4. Migration du complexe virus-récepteur vers la face latérale de la cellule.
5. Interaction du virus avec le récepteur CAR.
6. La kinase Fyn induit l'endocytose du complexe.
7. Endocytose et décapsidation du virus.

Propriétés du virion et tropisme du virus ➡ Pour en savoir +
[\[http://www.virologie-uclouvain.be\]](http://www.virologie-uclouvain.be)

1.3. Cas particulier des virus de plantes

- Les plantes se distinguent de la plupart des autres organismes par l'épaisse paroi de leurs cellules, constituée entre autres de cellulose. Il n'y a pas de phénomène d'endocytose et les processus de fusion de membranes ne sont pas de mise. Il en résulte que l'entrée des virus de plantes se produit le plus souvent par effraction: soit par l'intermédiaire d'insectes, de nématodes ou de protozoaires parasitant les plantes, soit par inoculation mécanique. Certains virus de plantes sont transmis efficacement par la voie végétative (boutures, tubercules, ...) ou via le pollen et la semence.

- Par ailleurs, le mode de propagation des virus de plantes au sein de l'organisme varie également de manière importante par rapport à celui des virus animaux ou des bactéri-

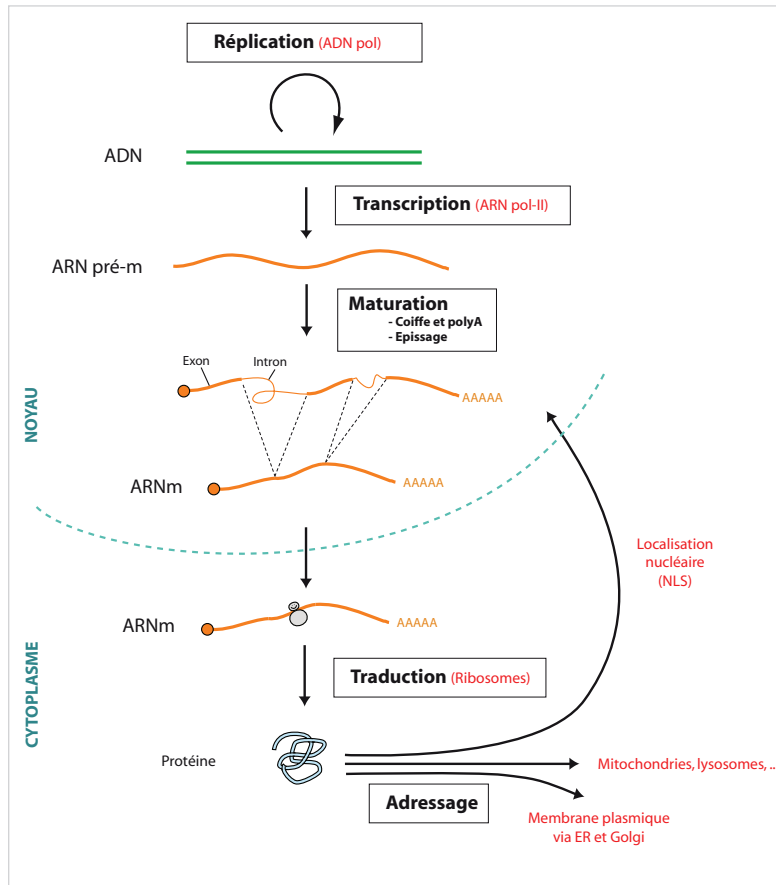


phages. Les cellules végétales sont connectées entre elles par les **plasmodesmes**, pores dont le diamètre (proche de 20 nm) est modulable. Le virus peut donc se propager d'une cellule à une autre sans passer par un stade de "virion extracellulaire". Il court-circuite ainsi les étapes de libération et puis d'entrée. Pour transmettre leur génome ou leur nucléocapside d'une cellule à une autre, les virus des plantes expriment en général une ou plusieurs protéines de mouvement qui modulent notamment le fonctionnement des plasmodesmes. Par ailleurs, ils peuvent mettre en oeuvre des mécanismes complexes qui favorisent leur transmission de plante à plante par leur vecteur.

2. Expression des gènes viraux et réplication

- Au sein de la cellule, le génome viral joue deux rôles distincts. D'une part, il est utilisé pour assurer l'**expression** des protéines virales, nécessaires à la réplication du virus et ensuite à la formation de nouvelles particules virales. D'autre part, il est multiplié ("**réplication**") avant d'être encapsidé pour former de nouvelles particules virales.

- La nature du génome viral détermine en bonne partie la stratégie qui sera suivie par chaque virus pour exploiter au mieux la machinerie cellulaire, en vue d'assurer l'expression des gènes viraux et la réplication du génome. Il faut noter que la cellule est un espace compartimenté dans lequel différentes étapes de la réplication, de l'expression des gènes ou de l'adressage des protéines peuvent survenir dans des compartiments distincts.



1.5.7. Compartimentalisation de la cellule eucaryote

Dans une cellule eucaryote, les étapes de réplication, de transcription et de maturation des ARNs messagers (ARNm) se déroulent dans le noyau. La traduction des ARNm en protéines se déroule dans le cytoplasme.

Les protéines produites sont ensuite adressées vers le compartiment où elles doivent exercer leur action : noyau, cytoplasme, réticulum endoplasmique, lysosomes, mitochondries, membrane...

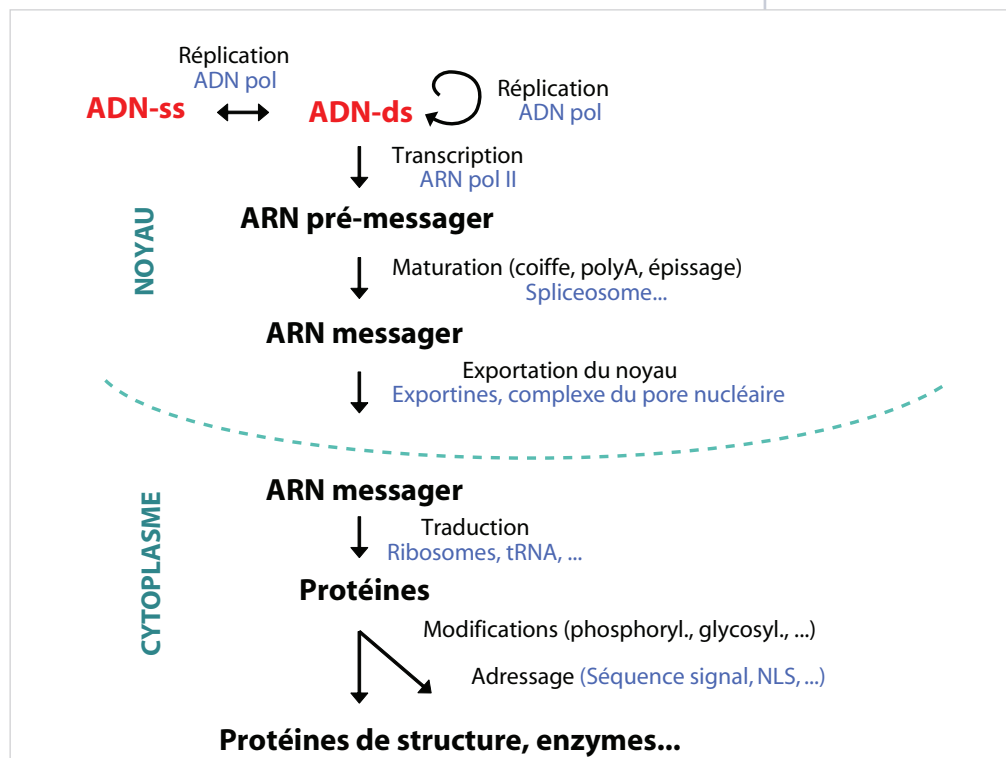
2.1 Les virus à ADN

Les virus à ADN double brin (Groupe I selon Baltimore) utilisent généralement la machinerie cellulaire, tant pour leur réplication que pour la transcription de leurs gènes en ARNm et ensuite pour la maturation de ces ARNm. Leur cycle est donc nucléaire.

Malgré leur cycle nucléaire (et donc malgré la présence des enzymes cellulaires requises pour la réplication et la transcription), les virus herpès codent pour leur propre ADN-polymérase, ce qui leur assure une certaine indépendance vis-à-vis du cycle cellulaire pour leur réplication. Les virus de la famille des Poxviridae comme le virus de la vaccine constituent une exception notable. Ils ont un cycle de réplication cytoplasmique. Ces virus codent donc pour toutes les enzymes responsables de la réplication de l'ADN viral et pour les enzymes nécessaires à la production des ARNm.

Il existe, pour les virus à ADN, une régulation dans le temps de l'expression des gènes. On distingue, selon les cas, les ARNm immédiats, précoces et tardifs.

- Certains virus, comme les parvovirus, ont un génome monocaténaire (ADN simple brin) (Groupe II selon Baltimore). Ces virus utilisent néanmoins les ADN polymérases cellulaires pour leur réplication (qui passe transitoirement par une forme double brin), et l'ARN-polymérase II cellulaire pour la transcription du génome en ARNm.
- La dépendance de la réplication virale aux enzymes cellulaires nécessite que les cellules soient elles-mêmes en phase de réplication. Par exemple, les parvovirus infectent préférentiellement, voire exclusivement, les cellules en mitose.



I.5.8. Réplication des virus à ADN.

Le génome des virus à ADN (à l'exception de celui des Poxvirus) est répliqué dans le noyau. Il est généralement répliqué et transcrit par les polymérases cellulaires (en bleu sur le schéma). Le génome des virus à ADN simple brin (ADN-ss) est converti en ADN double brin (ADN-ds) par la polymérase cellulaire. La maturation des ARNm et leur traduction sont assurées par la machinerie cellulaire.

Virus oncolytiques ➤ Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

2.2. Les virus à ARN

Polarité des virus à ARN : ARN+, ARN- et ARN ambisens
➤ Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

Les virus à ARN ont un cycle de réplication cytoplasmique. Aucune enzyme nucléaire de la cellule ne peut leur être utile pour la réplication ou la transcription étant donné qu'à ce jour, aucune **ARN-polymérase ARN-dépendante** capable de retranscrire de longs segments d'ARN n'a été décelée dans les cellules de mammifères. Les virus à ARN codent donc leur propre polymérase. La polymérase virale est généralement une enzyme multifonctionnelle qui assure les fonctions de réplication du génome, de transcription en ARNm et parfois d'addition de coiffe et de queue de poly A sur les ARNs messagers. En se répliquant dans le cytoplasme des cellules, ils peuvent exploiter la présence des ribosomes cellulaires pour assurer la traduction de leurs ARNm.

- Certains virus à ARN, dont le virus de la grippe (orthomyxovirus) ou le virus de Borna (famille des Bornaviridae, apparenté aux Rhabdoviridae), font exception à cette règle en se répliquant dans le noyau de la cellule. Ces virus exploitent la machinerie d'épissage de la cellule (nucléaire) pour augmenter leur capacité codante, grâce à l'**épissage différentiel**.

L'exception des viroïdes et du virus de l'hépatite delta
➤ Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

2.2.1. Les virus à ARN positif (ARN+) (groupe IV selon Baltimore)

On appelle "ARN de **polarité positive**" ou "ARN+" les ARNs qui ont la même **polarité** que l'ARN messager codant pour les protéines. La plupart des virus à ARN+ (si pas tous) ont un génome qui possède les signaux requis pour être traduit directement par les ribosomes de la cellule hôte.

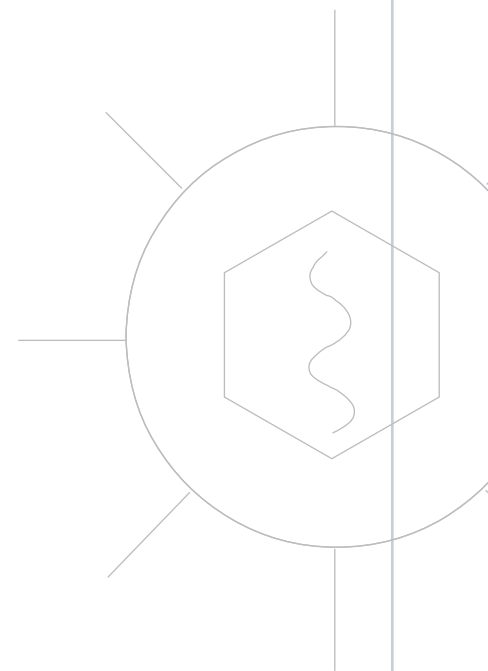
Chez certains virus, comme les picornavirus ou les flavivirus, la totalité des protéines virales peuvent être synthétisées à partir de l'ARN génomique. Chez ces virus, un seul cadre de lecture ouvert (ORF pour "open reading frame") assure la synthèse d'une **polyprotéine** qui est clivée par un processus autocatalytique (protéases virales contenues dans la polyprotéine) pour fournir l'ensemble des protéines virales.

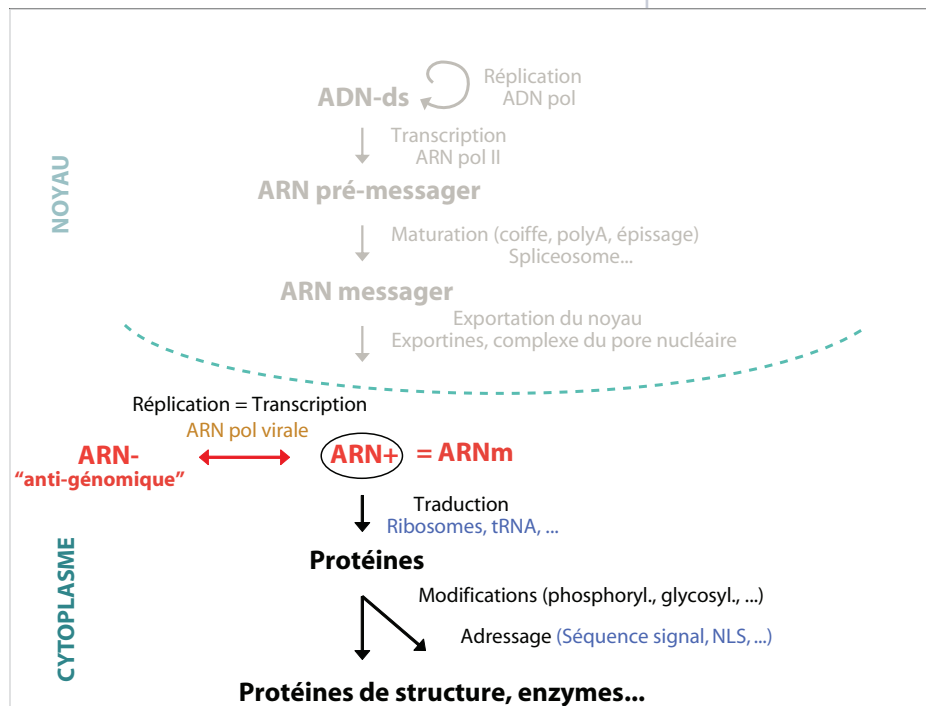
Chez d'autres virus comme les togavirus ou les coronavirus, seule une partie des protéines peut être produite en utilisant le génome comme ARNm. Parmi ces protéines, on trouve la polymérase virale. Cette polymérase assurera la synthèse d'un brin complémentaire au génome (antigénome) puis la synthèse d'ARNm génomiques ou sub-génomiques, ces derniers permettant la traduction des autres protéines virales (souvent les **protéines structurales**).

Activités des ARN-polymérases ARN-dépendantes

- Ces polymérases synthétisent des molécules d'ARN qui sont complémentaires d'une matrice d'ARN. Elles peuvent synthétiser des brins d'ARN+ ou d'ARN- qui correspondent à des génomes ou des "antigénomes", en recopiant l'intégralité de la matrice. Le signal d'initiation reconnu est alors un "promoteur" situé à l'extrémité de la molécule matrice.

- Ces polymérases peuvent également reconnaître des promoteurs et signaux de fin de transcription internes à la molécule matrice, notamment pour synthétiser des ARNm sub-génomiques. Certaines de ces enzymes sont capables de former une coiffe à l'extrémité 5' et une queue de polyA à l'extrémité 3' des molécules d'ARNm transcrites.





I.5.9. Réplication des virus à ARN+ (sans ARNm sub-génomique)

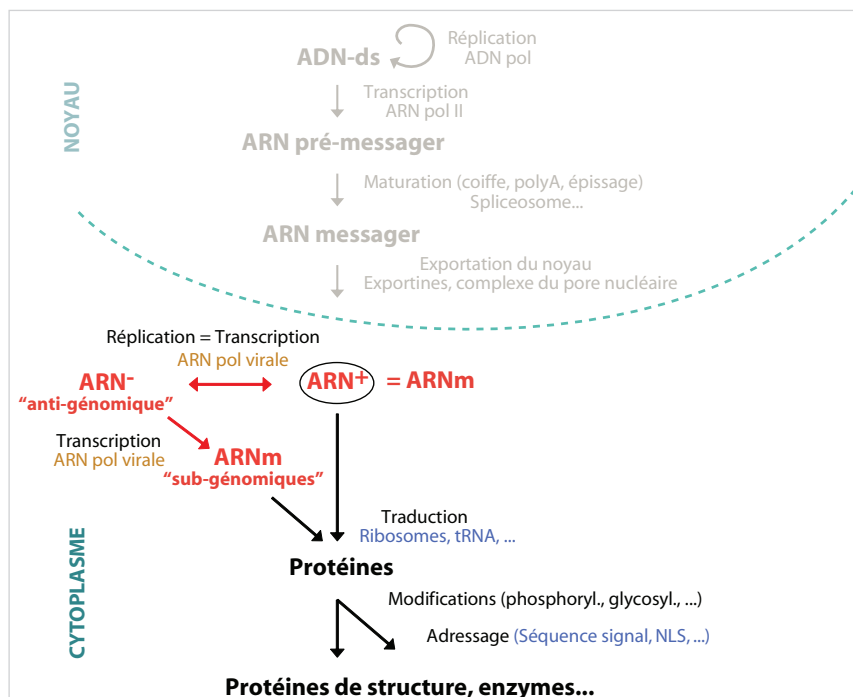
Le génome de certains virus à ARN+ code pour une polyprotéine unique qui subit un clivage par une ou plusieurs protéase(s) virale(s) pour donner l'ensemble des protéines nécessaires au cycle viral. Dans ce cas, toutes les protéines du virus sont donc traduites à partir de l'ARN génomique.

La réplication du génome est assurée par une polymérase virale qui recopie l'ARN génomique (+) en ARN anti-génomique (-) et ensuite recopie cet ARN anti-génomique en ARN génomique.

Le cycle de réplication des virus à ARN+ est cytoplasmique.

La réplication et la transcription sont dues à une polymérase virale.

La traduction est assurée par la machinerie cellulaire.



I.5.10. Réplication des virus à ARN+ (avec ARNm sub-génomique)

Chez certains virus à ARN+, la traduction du génome fournit une partie des protéines virales. Les ARNm codant pour les autres protéines sont transcrits par la polymérase virale à partir de l'ARN anti-génomique.

Ces ARNm ne correspondent qu'à une portion du génome et sont donc appelés ARNm sub-génomiques.

Le cycle de réplication des virus à ARN+ est cytoplasmique.

La réplication et la transcription sont dues à une polymérase virale.

La traduction est assurée par la machinerie cellulaire.

Du fait que le génome des virus ARN+ est généralement reconnu comme ARNm par la machinerie cellulaire, il est aisé d'obtenir des clones infectieux de ces virus

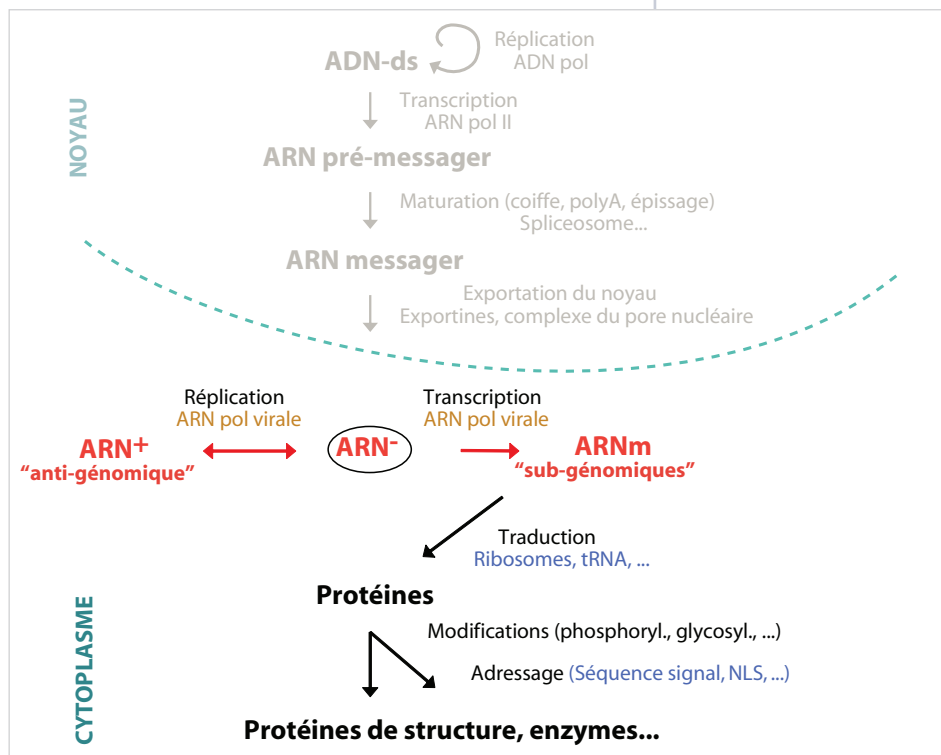
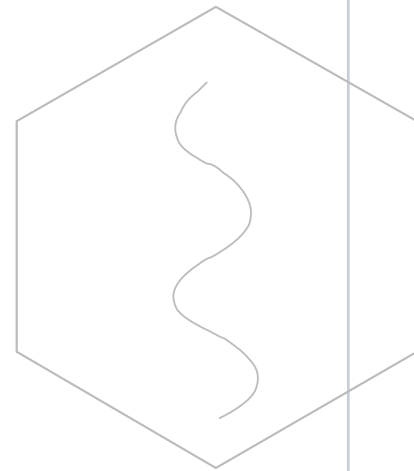
► Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

2.2.2. Les virus à ARN négatif (ARN-) (Groupe V selon Baltimore)

- Les virus à ARN négatif "ARN-" (rhabdovirus, paramyxovirus, orthomyxovirus) ont un génome dont la polarité est complémentaire à celle des ARNs messagers. Les génomes de ces virus ne peuvent donc en aucun cas être utilisés directement par les ribosomes cellulaires pour assurer la traduction.

- Comme dans le cas des virus à ARN+, la polymérase utilisée par ces virus est codée par le génome viral. Il s'agit d'une ARN-polymérase ARN-dépendante qui assure les fonctions de transcription et de réplication du génome.

- Pour la transcription, la polymérase codée par le virus forme, à partir du génome à ARN-, des ARNm sub-génomiques correspondant à chaque "gène". Ces ARNm sont alors pris en charge par les ribosomes cellulaires pour être traduits. Pour la réplication, la même polymérase synthétise un antigénome (copie complémentaire de la totalité du génome) qui sert ensuite de matrice pour la production de nouveaux génomes à ARN-.



I.5.11. Réplication des virus à ARN-

Le génome des virus à ARN- est transcrit en ARNm sub-génomiques par l'ARN-polymérase virale. Cette même ARN-polymérase assure aussi la réplication du génome viral (ARN- > ARN+ > ARN-). La traduction des ARNm est assurée par les ribosomes cellulaires

Il existe des virus appelés virus à **ARN ambisens** (cas de certains arbovirus comme les bunyavirus, tospovirus ou les arenavirus) parce que l'on ne peut attribuer à leur génome aucune polarité. En effet, leur génome est apparenté à celui de certains virus à ARN-. Cependant, si la majorité des ARNs messagers sont bien complémentaires au génome, certaines protéines sont produites par des ARNm qui ont la même polarité que le génome. On ne peut donc pas définir stricto sensu un brin + et un brin-, d'où leur appellation de "virus à ARN ambisens".

2.2.3. Les virus à ARN double brin (ARNds) (Groupe III selon Baltimore)

Certains virus comme les réovirus, les rotavirus, et les birnavirus ont un génome segmenté constitué d'ARN bicaténaire. Le brin d'ARN- sert de matrice pour la production des différents ARNs messagers. Comme pour les autres virus à ARN, une polymérase codée par le virus est responsable de la transcription et de la réplication du génome.

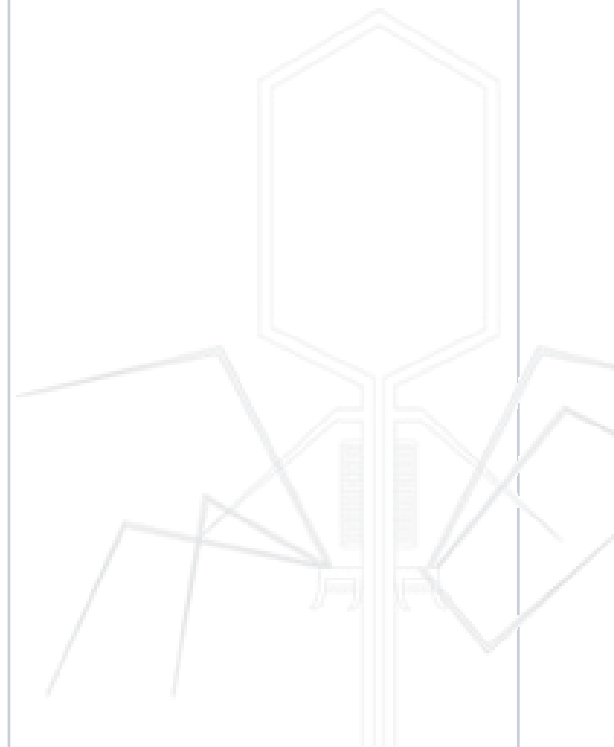
2.3. Les virus utilisant une transcriptase inverse

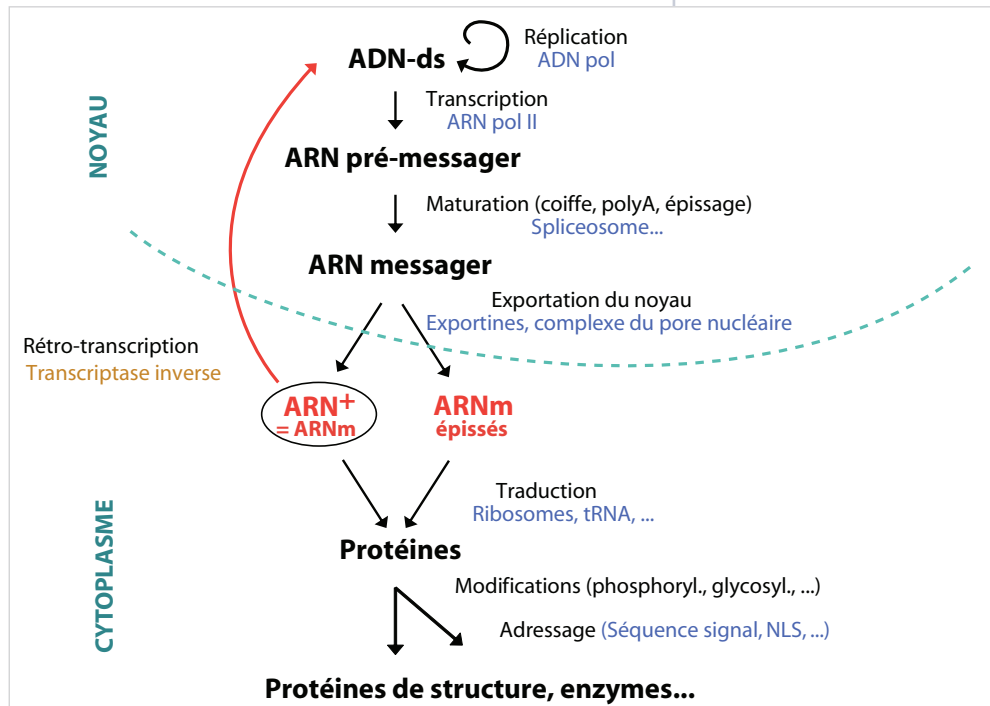
Les **rétrovirus** (virus HIV, HTLV...), les hépadnavirus (virus de l'hépatite B) et les caulimovirus (virus de la mosaïque du chou-fleur) ont la particularité de coder pour une **transcriptase inverse (reverse transcriptase/RT)** qui, au cours de leur cycle de réplication, convertit un ARN+ viral en ADN double brin (rétrotranscription).

Dans le cas des rétrovirus, c'est la molécule d'ARN qui est encapsidée pour former le virion et la rétrotranscription s'effectue au moment où la nucléocapside virale pénètre dans le cytoplasme de la cellule infectée (**groupe VI selon Baltimore**).

Dans les deux autres cas (hepadnavirus et caulimovirus), la rétrotranscription s'effectue au moment où le virus quitte le cytoplasme de la cellule infectée. C'est donc un génome à ADN qui est encapsidé pour former les virions (**groupe VII selon Baltimore**).

On note qu'une étape de transcription est nécessaire pour produire les ARNm viraux à partir du génome à ARN-. L'ARN-polymérase virale ne peut donc être produite par les cellules infectées sans transcription préalable du génome en ARNm (par l'ARN-polymérase virale). Les virus à ARN- sont donc obligés de transporter quelques copies de la polymérase virale dans leur virion pour pouvoir initier leur cycle de réplication dans la cellule hôte.





I.5.12. Réplication des rétrovirus

Le génome des rétrovirus est un ARNm transcrit initialement par l'ARN-polymérase II cellulaire. La transcriptase inverse recopie cet ARN en ADN double-brin qui migre dans le noyau et est intégré dans le génome de la cellule. L'ARNm viral transcrit par l'ARN-polymérase II cellulaire peut soit subir un épissage soit rester non-épissé, et est exporté vers le cytoplasme où il est traduit par les ribosomes cellulaires.

3. Assemblage et sortie

Après la réplication du génome viral et la synthèse des protéines structurales, les virions sont assemblés et libérés par la cellule hôte, de manière à pouvoir se propager à d'autres cellules ou d'autres organismes.

3.1. Virus non-enveloppés

Il semble que l'**assemblage** des **virus non-enveloppés** résulte d'un processus très efficace d'auto-assemblage associant le génome viral et les protéines de capsid. Les virus matures s'accumulent dans le noyau ou le cytoplasme de la cellule infectée puis sont libérés par **lyse cellulaire**.

Cette lyse survient suite à la désorganisation structurale et métabolique de la cellule infectée causée par la production massive des éléments viraux au détriment des protéines cellulaires.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune démonstration claire de libération des virus nus en absence de lyse cellulaire. Cependant, ce type d'événement est parfois suspecté.



I.5.13. Sortie des virus nus : assemblage des virions, lyse de la cellule et dispersion des virions



I.5.14. Schéma récapitulatif de la réplication des virus

1. Virus à ADN
2. Virus à ARN+
3. Virus à ARN + (avec ARNm s-g)
4. Virus à ARN-
5. Retrovirus

Pour voir le schéma animé et une comparaison de la réplication des virus:

[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

Auto-assemblage des capsides et formation de "VLPs"

► Pour en savoir +

[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

3.2. Virus enveloppés

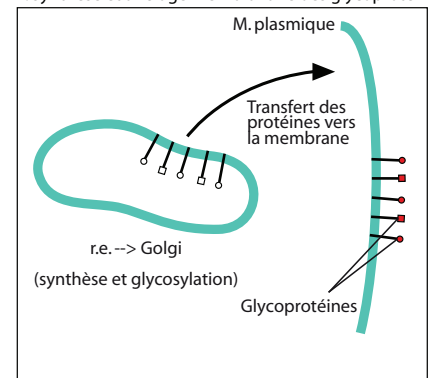
Les virus **enveloppés** sont libérés des cellules infectées par **bourgeonnement**. Les glycoprotéines codées par ces virus sont insérées dans la membrane plasmique cellulaire.

Les nucléocapsides assemblés dans le noyau ou le cytoplasme vont aller interagir avec les régions de membrane hérissées de glycoprotéines. Cette interaction se fait le plus souvent par l'entremise d'une protéine de matrice, localisée à la surface interne de la membrane plasmique.

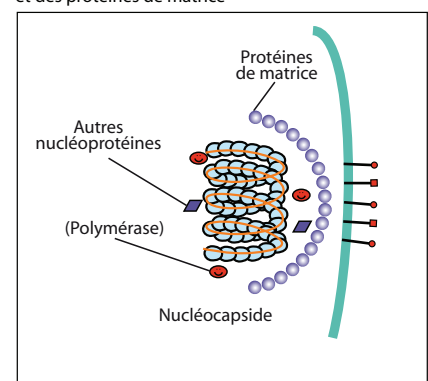
Le bourgeonnement s'initie alors et aboutit à la libération de nucléocapsides entourées d'une enveloppe correspondant à la membrane plasmique de la cellule productrice, dans laquelle sont insérées les glycoprotéines virales.

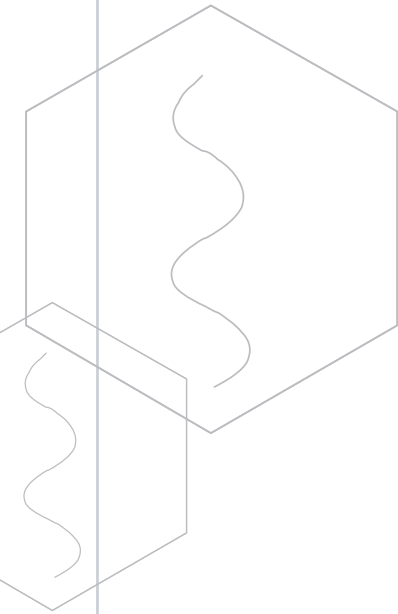
A l'inverse de la libération par lyse cellulaire, la production de virus enveloppés par bourgeonnement ne s'accompagne pas forcément de la mort de la cellule productrice

1. Synthèse et ancrage membranaire des glycoprotéines



2. Assemblage et migration des nucléocapsides et des protéines de matrice





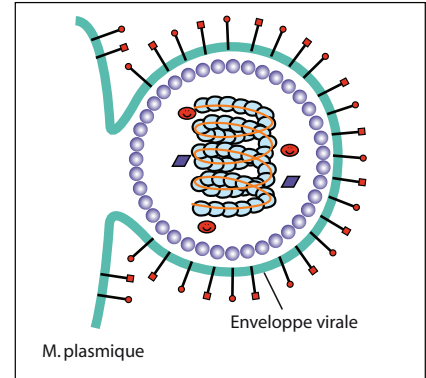
Bourgeonnement ► Pour en savoir +
[<http://www.virologie-uclouvain.be>]

3.3. Virus de plantes

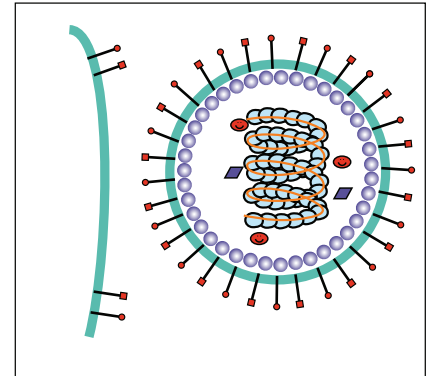
Les **virus de plantes** constituent à nouveau une **exception**. Pour assurer leur sortie de la cellule végétale, entourée d'une paroi, ils sont dépendants de leur vecteur ou d'une intrusion mécanique (machines agricoles...).



3. Bourgeonnement de la m. plasmique cellulaire



4. Détachement du virion



I.5.15. Sortie des virus enveloppés

"Particules virales et particules infectieuses"

Les virions produits par les cellules infectées ne sont pas tous fonctionnels. En effet, suite aux erreurs de la polymérase, il est possible que le génome encapsidé dans le virion ne soit pas fonctionnel. Il est possible aussi que la capsid n'ait pas été formée correctement ou que toute autre altération accidentelle rende le virus non infectieux. On distingue ainsi les termes de "**particule virale**" qui correspond à un virion complet mais pas forcément fonctionnel) et de "**particule infectieuse**" qui correspond à un virion effectivement capable d'infecter une autre cellule. Le rapport particule infectieuse/particule virale est parfois très faible (souvent 1/100 voire 1/1000).

6. Variation génétique

Résumé

Lorsque nous considérons une population de virus, nous avons généralement à faire à un groupe de virus avec une certaine hétérogénéité. Il s'agit en effet de milliards d'individus qui peuvent avoir évolué de façon différente. Tous ne seront pas identiques du point de vue génétique, même à l'intérieur d'un même hôte. Les mécanismes principaux qui entraînent des modifications génétiques chez les virus sont la **mutation**, la **recombinaison** et une variante de celle-ci, le **réassortiment**. Par ailleurs, au cours de leur évolution, des virus peuvent perdre certains éléments génétiques (délétion) ou au contraire en acquérir, par exemple à partir d'une cellule (insertion). Des phénomènes d'inversion et de répétition de certains fragments génomiques participent également à l'évolution des virus.

1. Mutations

Dans toute chaîne d'acides nucléiques, des erreurs peuvent survenir lors de la transcription, entraînant un changement de l'information génétique (**mutation**). Ce phénomène ne survient donc que chez des virus en réplication.

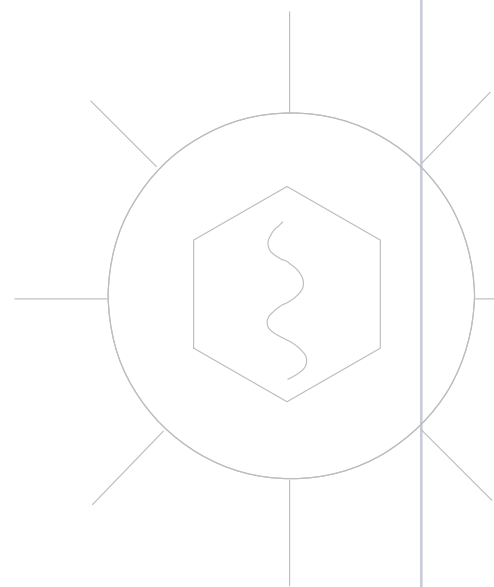
De façon générale, la survenue de ces mutations est plus fréquente chez les virus à ARN. Les polymérases auxquelles ils font appel (polymérases ARN dépendantes) n'ont en effet pas de mécanismes correcteurs (activité exonucléase 3'-5') à la différence des polymérases ADN-dépendantes qui doivent assurer la pérennité du code génétique.

Si une mutation est neutre ou même favorable, elle peut persister. Lorsqu'un nucléotide est substitué par un autre, on parle d'une **mutation ponctuelle**. Celle-ci peut être silencieuse lorsqu'elle n'entraîne pas de modifications au niveau de la chaîne d'acides aminés et n'affecte pas une séquence ou une structure des acides nucléiques importante à la réplication.

Lorsqu'une mutation d'une région codante se traduit par un changement d'acide aminé, celui-ci peut être délétère, conférer un avantage au virus ou encore ne pas avoir d'incidence. Si la mutation favorise le virus parce qu'il est mieux adapté aux circonstances extérieures, le mutant va progressivement prendre le dessus sur le virus d'origine. Les facteurs externes qui entraînent une sélection peuvent être le système immunitaire, le changement de milieu qu'engendre un nouvel hôte ou des médicaments antiviraux. Lorsqu'à l'intérieur d'un même hôte se développe une population variée de différents virus mutants, on parle de «**quasi-espèce**».

Pour distinguer les différents mutants, on peut avoir recours au clonage, qui permet de les individualiser. Si on fait un séquençage nucléotidique global, on obtiendra une séquence consensus, qui est constituée d'un mélange des différentes séquences dominantes dans la population virale. Le phénomène de quasi-espèce permet au virus de s'adapter rapidement à des circonstances changeantes. C'est ainsi que dans l'infection par le virus du **SIDA (HIV/VIH)** ou le virus de l'hépatite C, le virus parviendra à échapper continuellement au système immunitaire et à établir une infection chronique. L'existence de quasi-espèce dans le cas du **VIH** entraîne une grande plasticité du virus, qui échappe rapidement au traitement lorsque celui-ci présente des défaillances.

Au niveau de la population mondiale, on voit que ces évolutions progressives entraînent des ensembles de virus qu'on peut différencier du point de vue génétique sous forme de différents **génotypes**, éventuellement regroupés en **génogroupes**.



Un phénomène particulier est celui observé **avec le virus de la grippe chez l'homme (influenza)**. Sous la pression immunitaire de la population humaine mondiale, le virus évolue en accumulant progressivement des mutations, ce qui entraîne un glissement antigénique ou « drift ». Cela lui permettra de retrouver périodiquement une population humaine non immunisée contre le virus mutant présent. C'est la raison pour laquelle les vaccins contre le virus de la grippe doivent être adaptés chaque année.

1.1. Mutation de substitution

La mutation de substitution est le remplacement d'un nucléotide par un autre. Ces mutations peuvent être 1) des transitions, où une purine remplace une purine (A ou G) ou une pyrimidine une pyrimidine (C ou T/U), ou 2) des transversions où l'échange se passe entre purine et pyrimidine. Ces dernières surviennent moins souvent.

1.2. Acide aminé

Lorsqu'une mutation se produit dans une partie codante du génome, il n'y a pas toujours un changement correspondant d'acide aminé. Le code génétique donne des combinaisons de trois nucléotides (= codon) codant pour un acide aminé (voir tableau). Comme il y a 4 nucléotides différents, cela offre 64 combinaisons possibles, mais il n'y a que 20 acides aminés naturels. Pour le même acide aminé il y a donc différents codons possibles (jusqu'à 6). Lors d'un changement du troisième nucléotide dans un triplet, il y a peu de chances de changement d'acide aminé, alors que les changements du premier ou deuxième nucléotide entraînent presque toujours une modification.

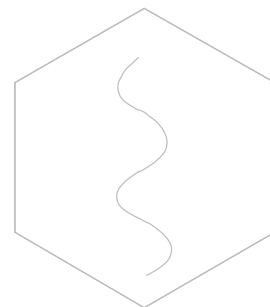
1.3. Séquençage viral d'un mélange

Lorsque nous avons à faire à une quasi-espèce, nous sommes en présence d'un nuage de mutants, c.à.d. composé de virus aux codes génétiques différents. Un séquençage (la définition de la séquence des nucléotides) global nous donnera une idée fautive des mutants présents ou ne nous permettra pas de conclure. Soit les différents variants sont présents en quantité trop faible (moins de 20%) et nous ne les détecterons pas, soit il y aura confusion sur les codons.

Supposons qu'un séquençage global nous indique qu'il y a un mélange, par exemple: T, T ou G, T ou G. Les codons possibles sont TTT (codant pour la phénylalanine), TGG (tryptophane), TTG (leucine), TGT (cystéine), sans que nous puissions savoir ce qui est réellement présent.

Pour définir clairement la population on analysera séparément les différents mutants en les clonant (en introduisant les gènes viraux dans des bactéries, par l'intermédiaire de phages ou de plasmides, on parvient à séparer les génomes en séparant les bactéries qui les contiennent).

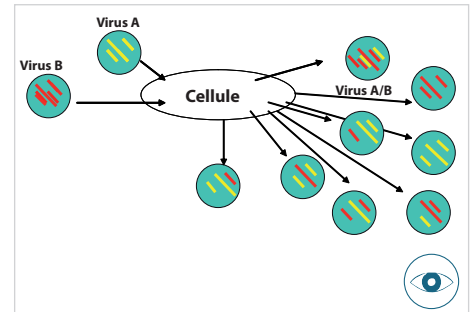
I.6.1. Code génétique



2. Recombinaison et réassortiment

Des virus semblables peuvent échanger des régions génétiques homologues (et parfois non homologues) lors de l'infection d'une même cellule. La polymérase passera d'un brin à l'autre au cours de la réplication. Cela peut être favorisé, par exemple par la présence simultanée de deux exemplaires du génome comme on l'observe dans le **VIH** (virus diploïde). Ce phénomène permet au virus de se modifier rapidement. Le **VIH** a au cours de son évolution donné lieu à de nombreux sous-types. Dans les populations humaines où il y a une forte transmission de ce virus, les infections mixtes avec plusieurs sous-types ne sont pas rares et des formes recombinantes avec des caractéristiques de deux virus « parents » ont émergé.

Une forme particulière est le réassortiment, qui peut survenir lorsque le génome du virus est segmenté, comme cela est le cas dans le virus de la grippe, influenza. Le virus influenza A est à l'origine un virus d'oiseaux aquatiques et dans ces espèces de nombreux types différents de ce virus sont présents. Dans de rares cas, des infections mixtes peuvent survenir en impliquant par exemple un virus d'oiseau et un virus humain. Lorsque cela survient, les segments des virus, qui sont au nombre de huit, peuvent se mélanger et donner lieu à de nombreux variants. Les virus issus de ces infections mixtes présentent des combinaisons variées de segments provenant des deux virus d'origine (voir figure) (théoriquement $2^8 = 256$ possibilités de combinaisons). Il est possible qu'un de ces nouveaux virus soit particulièrement adapté à l'hôte humain et donne lieu à ce qu'on appelle une **pandémie grippale**, c.à.d. une expansion rapide du virus dans la population humaine non immune à ce nouveau virus. Des réassortiments avec des conséquences moins importantes existent également : récemment on a décrit un **virus influenza A H1N2** (hémagglutinine 1, neuraminidase 2) qui est un virus réassorti à partir des deux types circulant **d'influenza A, H1N1 et H3N2**.



I.6.2. Réassortiment génétique des virus

7. Quiz et tests

Plusieurs possibilités s'offrent à vous :

- Tableau d'évaluation des connaissances
- Questions fermées et questions ouvertes à réponse brève et unique
- Jeux
- Questions ouvertes

► Pour accéder aux quiz et tests : [<http://www.virologie-uclouvain.be>]

8. Bibliographie

Références générales

David M. Knipe, Peter M. Howley, Wolters Kluwer, **Fields Virology**, Fifth edition (2 volumes), - Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Nigel J. Dimmock, Abdrew J. Easton, Keith N. Leppard, **Introduction to Modern Virology**, Sixth Edition, Blackwell Publishing, 2007.

Huraux J.-M., Nicolas J.-C., Agut H., Peigue-Lafeuille H. (ed) 2003, **Traité de Virologie Médicale**, Estem De Boeck Diffusion, Paris, France. (UCL-bibliothèque de Médecine).

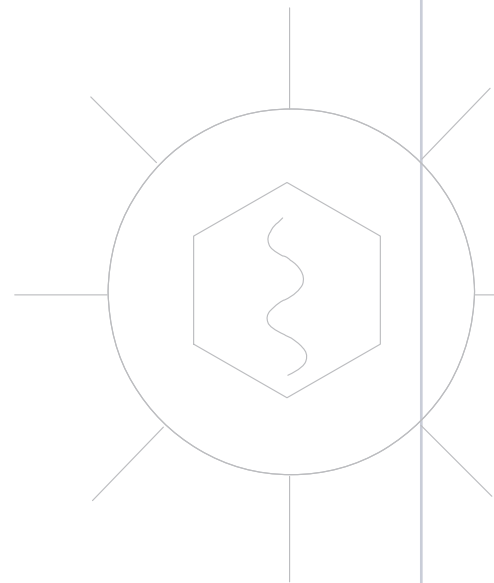
Références " Historique "

Fenner F, Henderson DA, Arita I, Ježek Z, Ladnyi ID. **Small-pox and its eradication**, World Health Organization, Geneva, 1988, pp 1460. (référence UCL : 10066479, localisation : bibliothèque de médecine)

Pasteur L, Chamberland C, Roux E. (1884). **Physiologie expérimentale : nouvelle communication sur la rage**. C. R. Acad. Sci. 98 : 457-63.

Rous P. (1911). **A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from tumor cells**. J Exp Med, 13: 397-9.

Watson JD. **The double helix**. A personal account of the discovery of the structure of DNA, New American Library, New-York, 1968 (référence UCL: 500087107, localisation: bibliothèque des sciences exactes)



Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. (1985). **Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia.** *Science*, 230 :1350-4.
(bibliothèques UCL: bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes et bibliothèque de Hemptinne)

Temin HM, Mizutani S. (1970). **RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus.** *Nature*, 226 : 1211-1213.(bibliothèques UCL : bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes)

Baltimore D. (1970). **RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses.** *Nature*, 226 :1209-11.
(bibliothèques UCL : bibliothèque de médecine et bibliothèque des sciences exactes)

Références " Taxonomie "

Fauquet C.M., Mayo, M.A., Maniloff, J., Desselberger, U., Ball, L.A. 2005. **Virus taxonomy.** 8th Report of the International committee on Taxonomy of viruses, Elsevier Academic Press, Oxford, UK, 1259 pp.

Büchen-Osmond C. (2003). **The Universal Virus Database ICTVdB.** *Computing in Science and Engineering* 5 (3), 16-25.

Site ICTV :

<http://www.iums.org/comcofs/comcofs-virology.html>,
<http://www.mcb.uct.ac.za/ictv/ICTV.html>,
http://www.danforthcenter.org/iltab/ictvnet/asp/_MainPage.asp

Site ICTV-DB :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/>

Références " Cycle viral "

Principles of Molecular Virology. Third Edition, Alan J. Cann, Academic Press

