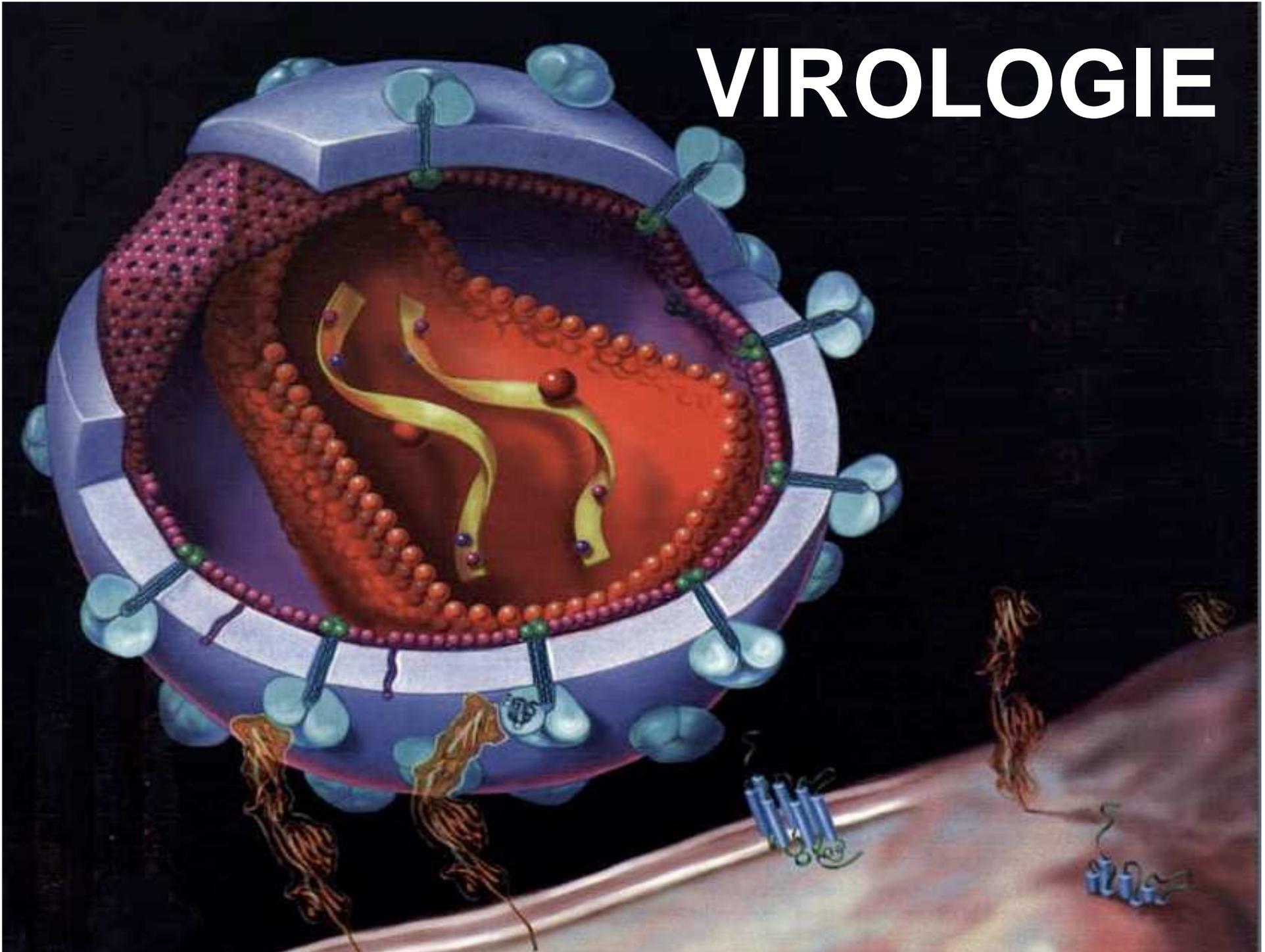
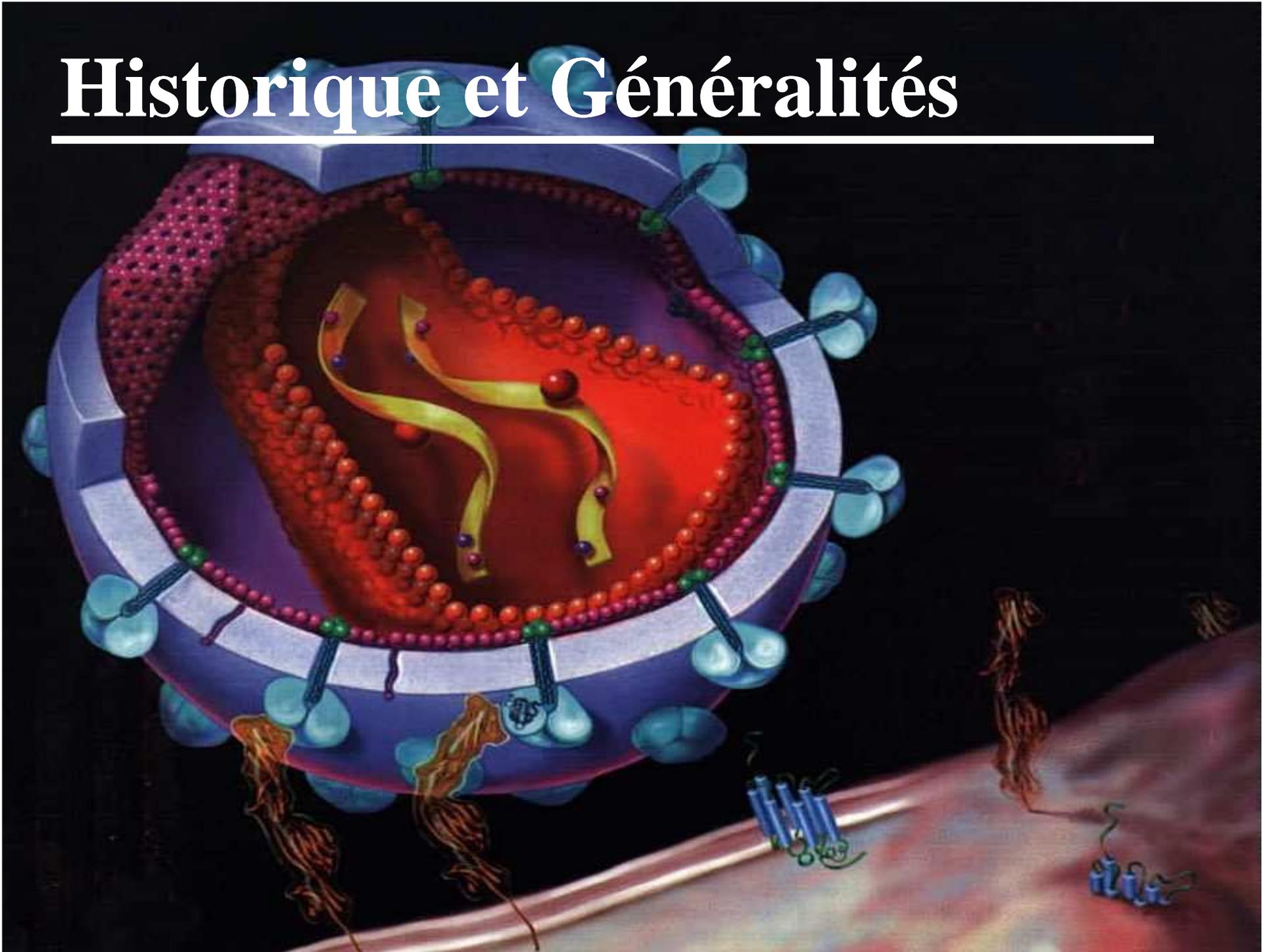


VIROLOGIE



Historique et Généralités



Connaissances millénaires

- **Egypte ancienne**

3700 ans avt JC



Connaissances millénaires

- **Chine**

Notion de Variolisation



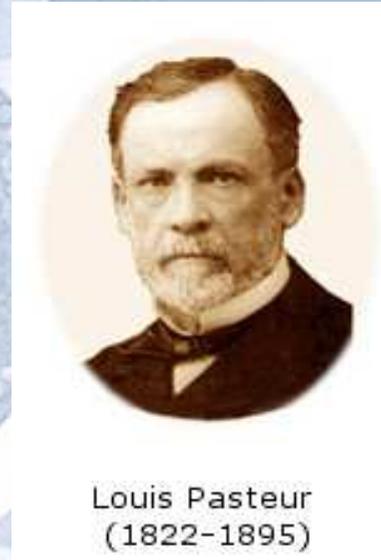
Les précurseurs de la Virologie

- Edward JENNER, Angleterre, 1796. Protection de la variole par inoculation du « cowpox » une maladie voisine bénigne de la vache (cf « *vacca* » virus de la vaccine, vaccination)



Les précurseurs de la Virologie

- **Louis PASTEUR, 1881, montre que la rage traverse la bougie de Chamberland (filtre de porcelaine retenant les bactéries)**

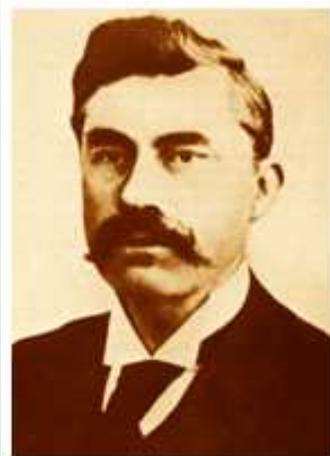


Louis Pasteur
(1822-1895)

- **Vaccination contre la rage en 1885 de Joseph Meister.**
- **Virus et Vaccination (Hommage à Jenner)**
- **L'interrogation de Pasteur**
 - « N'existe-t-il donc pas de microbe de la rage ? »

Les premiers éléments de réponse

- Le botaniste Russe Dimitri IWANOWSKI et chimiste Hollandais Martinus Wilhem BEIJERINK 1898 démontre la transmission de la Mosaïque du tabac par un broyat de plante malade et filtré. (Bougie de Chamberland)



Martinus Beijerinck
(1851-1931)

THE
CHAMBERLAND PASTEUR FILTER
GOLD MEDAL, HEALTH EXHIBITION, 1884.
In the preparation of the celebrated Professor Pasteur and his co-workers Dr. Chamberland originally for the express purpose of eliminating disease germs and absolutely pure water used by them in Dr. Pasteur's experiments.
The method of filtration is through specially prepared porcelain tubes used chiefly under pressure. No impurities enter the filtering tubes; it is, therefore, evident that they never can receive impure water, nor do they admit, as in carbon filters, any amount of material. All that is required is that when treated with impurities these should from time to time be washed with a stream of fresh water. The tubes, from 1 to 100 in number in each variety according to the quantity of water required, will in 24 hours deliver from 1 to 5000 gallons of pure water. The prices are very low, especially taking into account that first cost is for only today.
THE CHAMBERLAND PASTEUR FILTER CO.,
29, QUEEN STREET, CANNON STREET, LONDON, E.C.



Dmitri Iwanowski
(1864-1920)

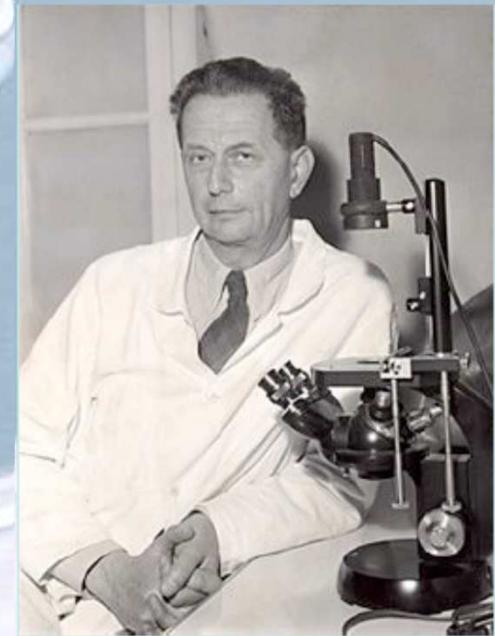
Naissance du mot « virus »

- **Virus = poison, écoulement**
- **Proposé par M. BEIJERINK**
- **Notion de « Contagium vivum fluidum »**
- **Lien entre pathologies infectieuses et virus (Etiologie)**
- **Définition négative des virus:**
 - **Transmissibles**
 - **Invisibles**
 - **Non cultivables**
 - **Non filtrables**



Des décennies d'incertitudes

- **Concept retenu jusqu'au milieu du XX^e siècle**
- **Ere des « virus filtrants »**
 - Nombreuses caractérisations de pathologies virales
 - Fièvre aphteuse, Fièvre jaune...
- **Développement des techniques**
 - Cristallographie
 - Microscopie électronique
 - Biochimie des acides nucléiques et génétique
- **Le concept moderne de virus 1957**



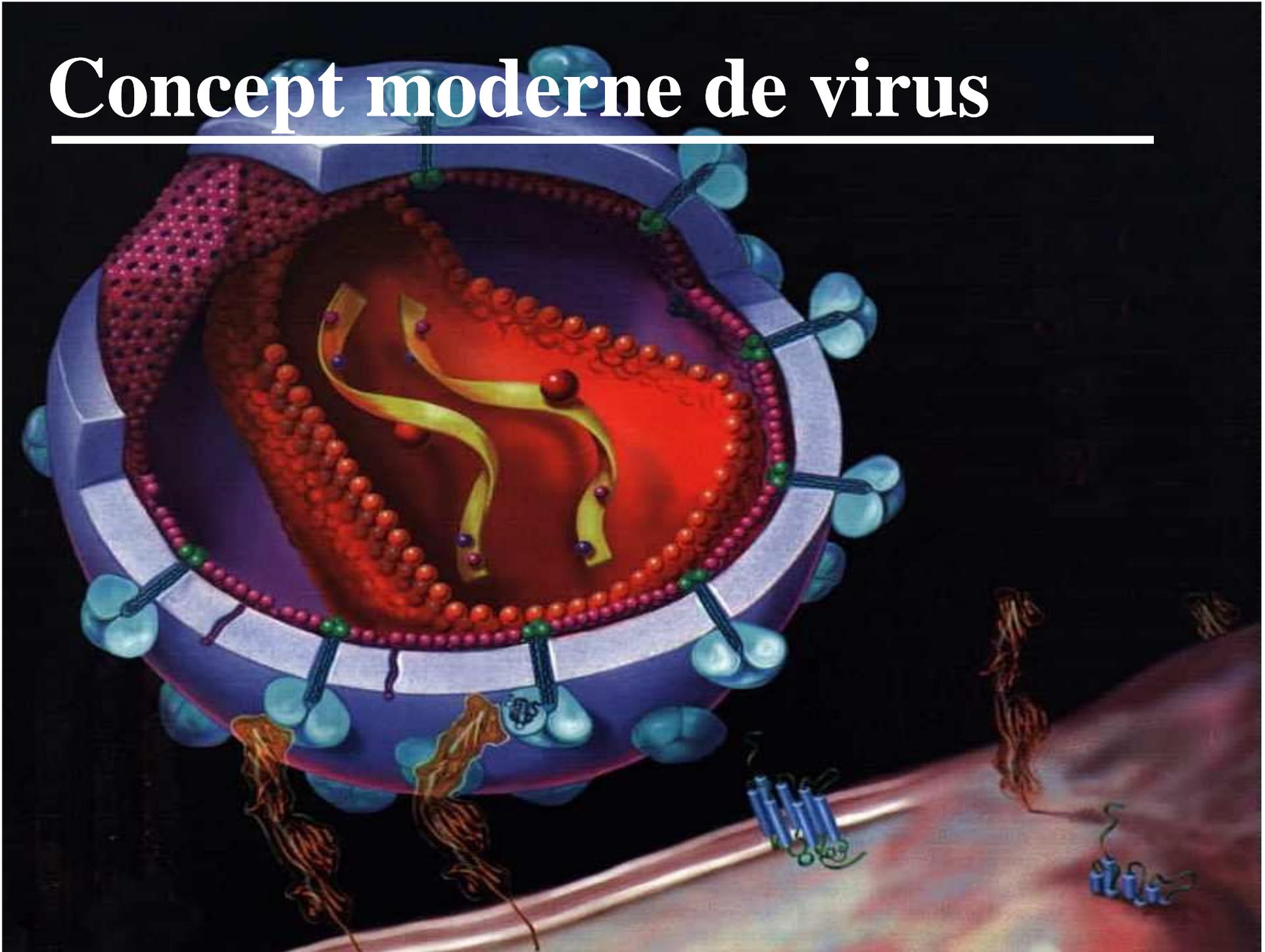
Enfin une définition 1957: André Lwoff

Lwoff, A. The concept of Virus *J. Gen. Microbiol.* 1957. 17:239-253.

« Les virus sont infectieux et potentiellement pathogènes; ce sont des entités nucléo-protéiques possédant un seul type d'acide nucléique (ARN ou ADN); ils sont reproduits (par la cellule) à partir de leur matériel génétique; ils sont incapables de croître et de se diviser »

Entièrement valable de nos jours

Concept moderne de virus



A. Définition

- Un virus ne se « reproduit » pas, **il réplique son génome**
- Un virus est un élément **intracellulaire obligatoire**
- Un virus ne possède **aucun système de biosynthèse ni source d'énergie**
- Il utilise et **détourne la machinerie et le métabolisme de la cellule** pour synthétiser ses constituants et se répliquer

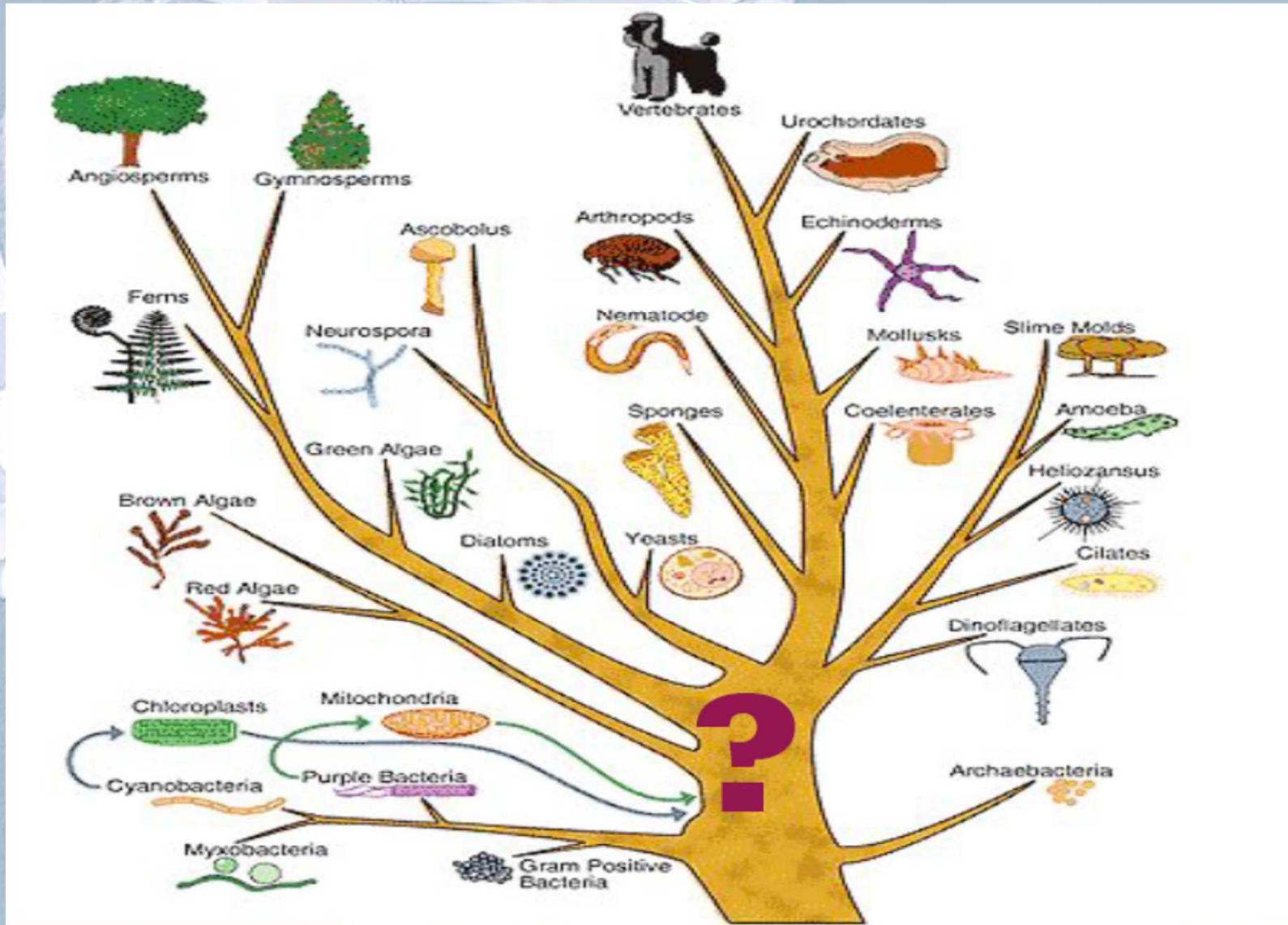
B- Vivant ou Inerte ?

- Ne se divise pas
- Pas de production autonome d'énergie
- Possède 1 seul type d'acide nucléique
- Capable de réplication
- Élément de lignée continue
- Capable d'évolution
- Délimité par une structure codée par son génome

~~Virus = Inerte~~

Virus = Organisme vivant

C- Origine des virus



- 
- **Les virus sont capables d'infecter toutes les cellules (Eucaryotes, bactéries et archéobactéries)**
 - « **Ou il y a de la vie, il y a des virus** »
 - **Longue co-évolution cellules/virus**
 - **Les virus possèdent des spécificités singulières (absentes des autres organismes vivants)**
 - **Certaines enzymes sont uniquement virales**
 - ARN polymérase ARN dépendante
 - ADN polymérase ARN dépendante (reverse transcriptase des retrovirus)

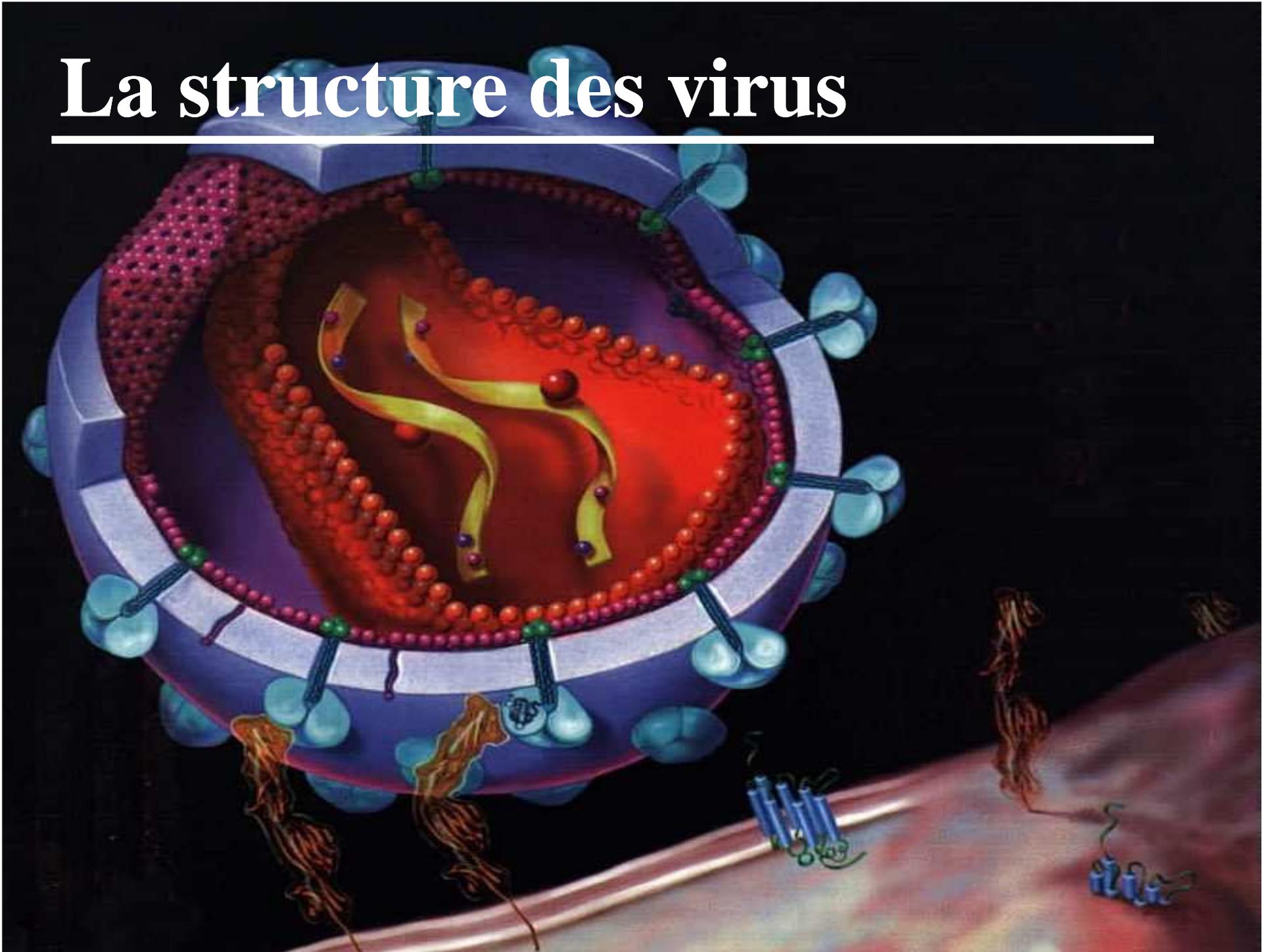
D- Des virus et des Hommes

- Le génome humain porte la trace de nombreuses séquences virales (50%)
- Des millénaires de coévolution
- Spéciation très poussée pour certains virus (Rubéole, Varicelle....)
- Combat continu entre défense de l'hôte et agressions virales
- Equilibre, modus vivendi parfois rompu:
 - Immunosuppression
 - Evolution du virus
 - Emergence de nouveaux virus.....

E- Des virus et des Hommes

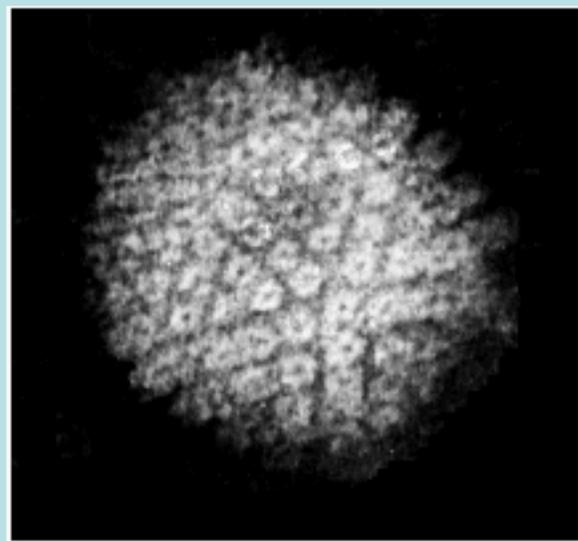
- Virus responsables de nombreuses **pathologies infectieuses et tumorales**
 - Médecine humaine
 - Médecine vétérinaire
 - Agronomie
- La lutte contre les virus
 - Médicaments antiviraux
 - Mesures sanitaires
 - **Vaccination**
- Les virus comme outils
 - Agents de lutte biologique (bio-pesticides)
 - **Vecteurs de thérapie génique**
 - Agents de bio-terrorisme....

La structure des virus

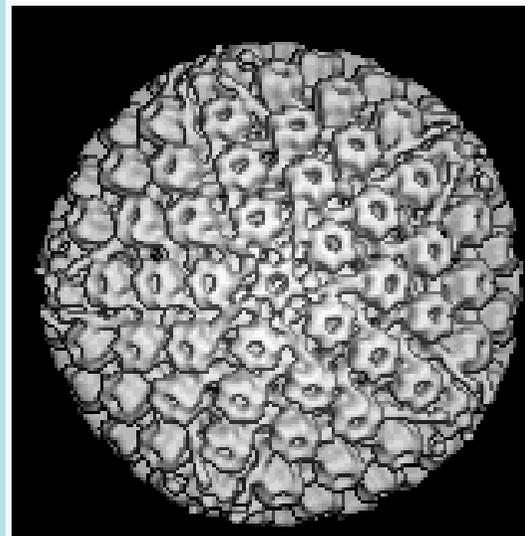


A – Méthodes d'études

➤ Microscopie électronique (depuis 1940)



Ombrage et balayage



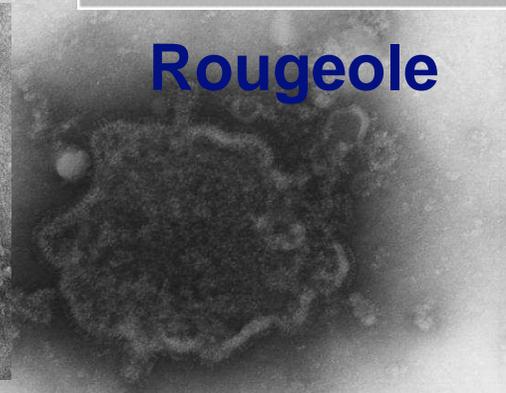
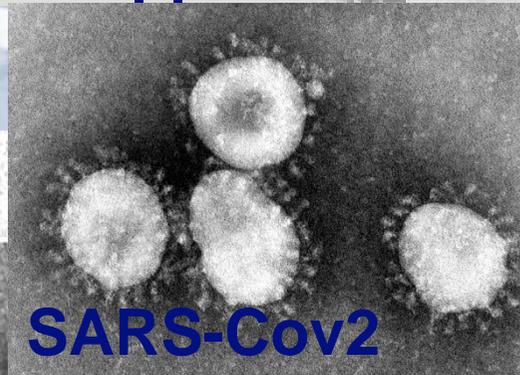
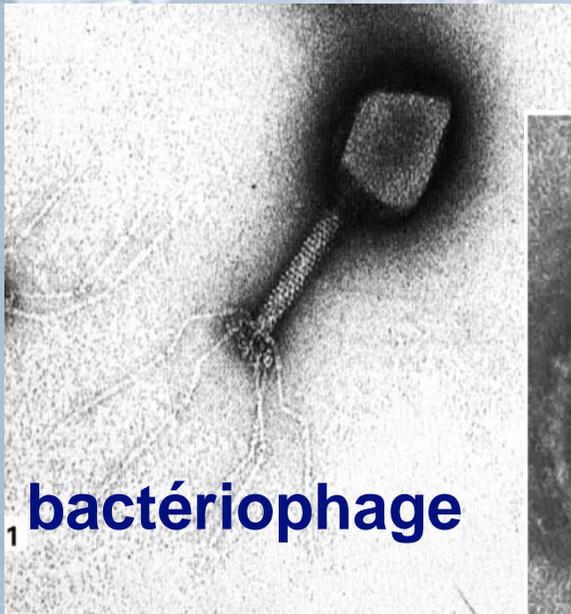
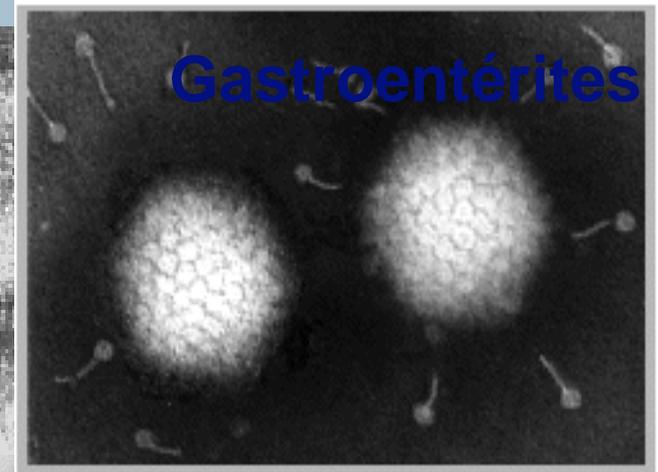
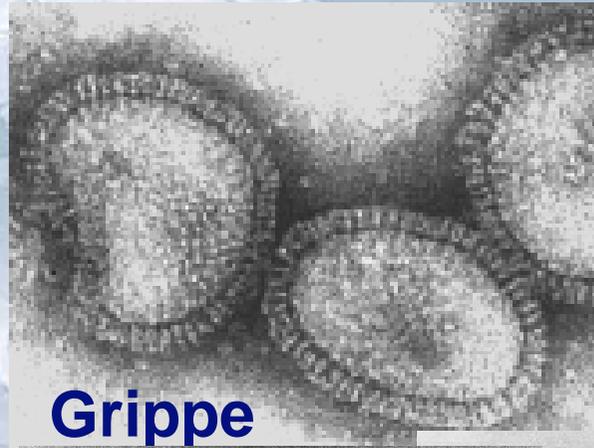
Cryoélectromicroscopie

Taille très variable : de 15 à 450 nm

$$1 \mu\text{m} = 1 / 1000 \text{ mm}$$

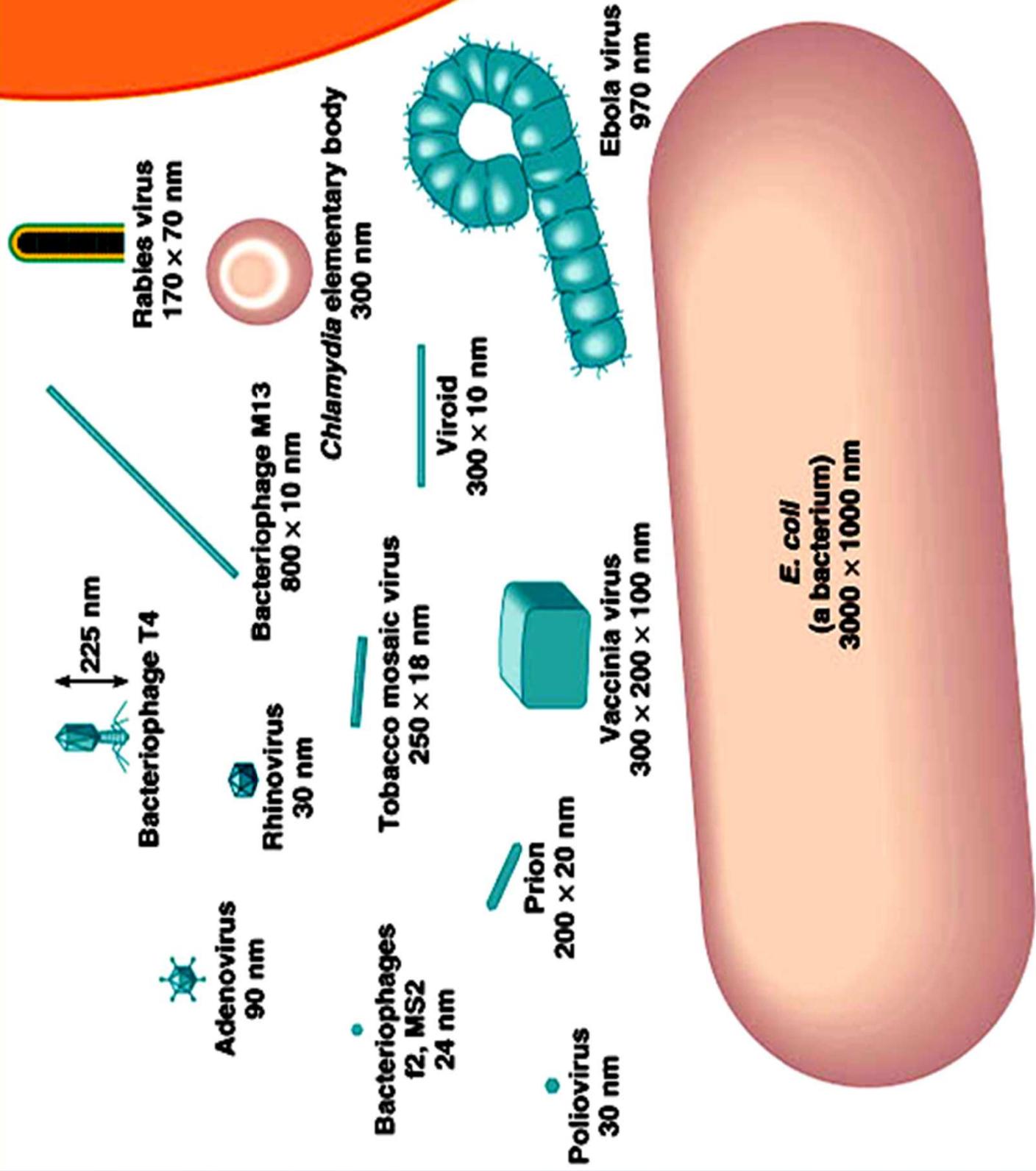
$$1 \text{ nm} = 1 / 1000 \mu\text{m}$$

Photos de famille.....



Human red blood cell
10,000 nm
in diameter

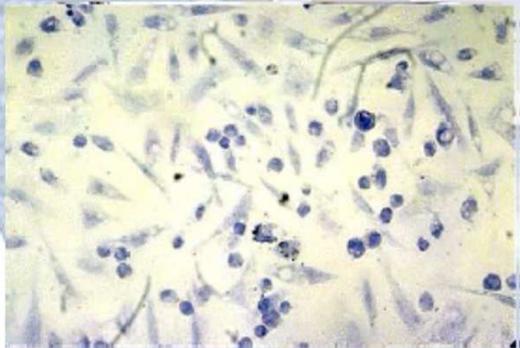
Plasma membrane
of red blood cell
10 nm thick



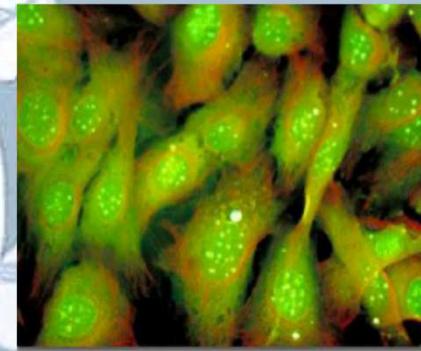
➤ La culture des virus

Les virus ne se multiplient pas sur des milieux artificiels

On utilise des animaux ou des cultures cellulaires pour obtenir des virus en grande quantité et les étudier.



Culture cellulaire
inoculée avec des virus



Visualisation des virus
à l'intérieur des cellules
(microscope à fluorescence)

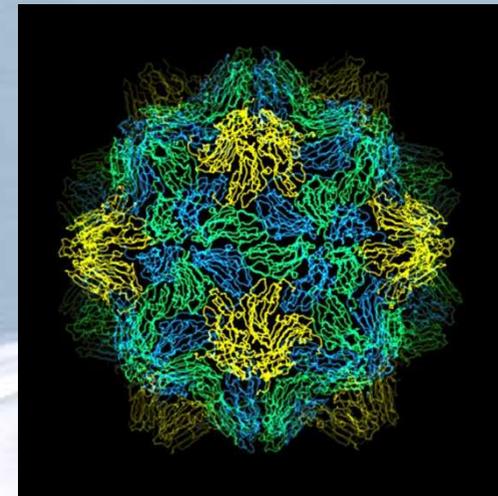
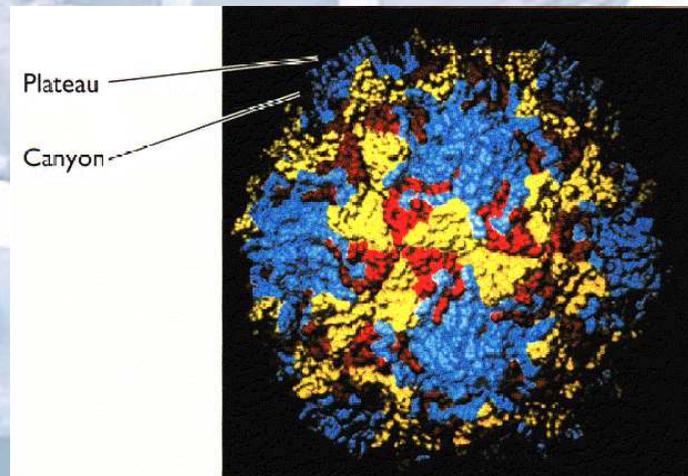
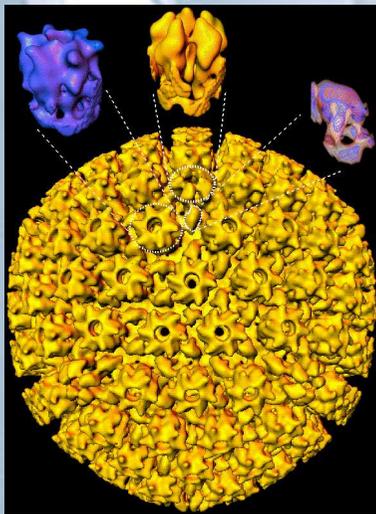
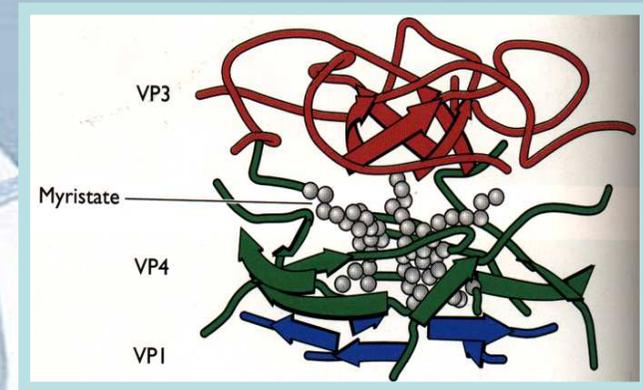


Culture sur animal
Œuf de poule embryonné

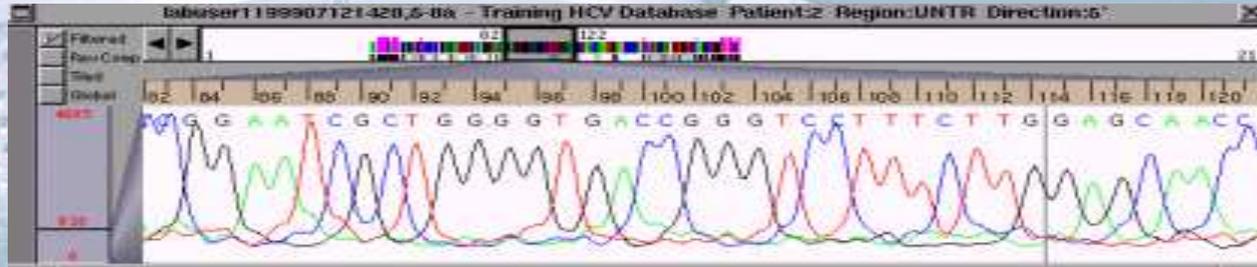
➤ Des méthodes de biochimie structurale

Cristallographie aux RX
ou
Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Modélisation moléculaire



➤ Séquençage des acides nucléiques



AY290767 C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	AA	CG	GG
PGL251214T	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	AA	CG	GG
TL16SRR C	GAC	CT	TG	AG	AG	GG	TG	GN	CG	GG
TA16S C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	GT	CG	GG
CLRRNA16SC	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	TA	CG	GG
AY061974 C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	AC	CG	GG
AY064217 C	GG	TCT	TG	AG	AG	GAC	GAT	CAG		
AY169422 C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	CG	AC	CG	GG
DPU52817 C	GG	ACT	TG	AG	AG	GTT	GAC	CG	GG	
ASP243189C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	TA	CG	GG
AF073521 C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	CG	GAT	CG	GG
AF338413 T	GG	TCT	TG	AG	AG	GAT	GAA	CG	GG	
AJ970316 T	GAG	TT	TG	AG	AG	ACT	GAT	CG	GG	
CAB430587C	GAT	CT	TG	AG	AG	GAT	GAT	CAG		
AF329476 C	GAC	TT	TG	AG	AG	GG	TG	AT	CG	GG
AFU75647 C	GG	TCT	TG	AG	AG	GAC	GAT	CAG		
AB072735 T	GG	TCT	TG	AG	AG	GAT	GG	CC	CAG	
GAG299402C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	GG	CC	GG
GF16SRR C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	GG	CC	GG
AF146526 C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	GG	CC	GG
AY387668 C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	GG	CC	GG
FLXRR16S C	GG	CC	TG	AG	AG	GG	TG	GT	CG	CC

B – constituants structuraux d'un virus

Au minimum deux éléments Constants

- **Acide nucléique**
- **Capside**

Éléments inconstants

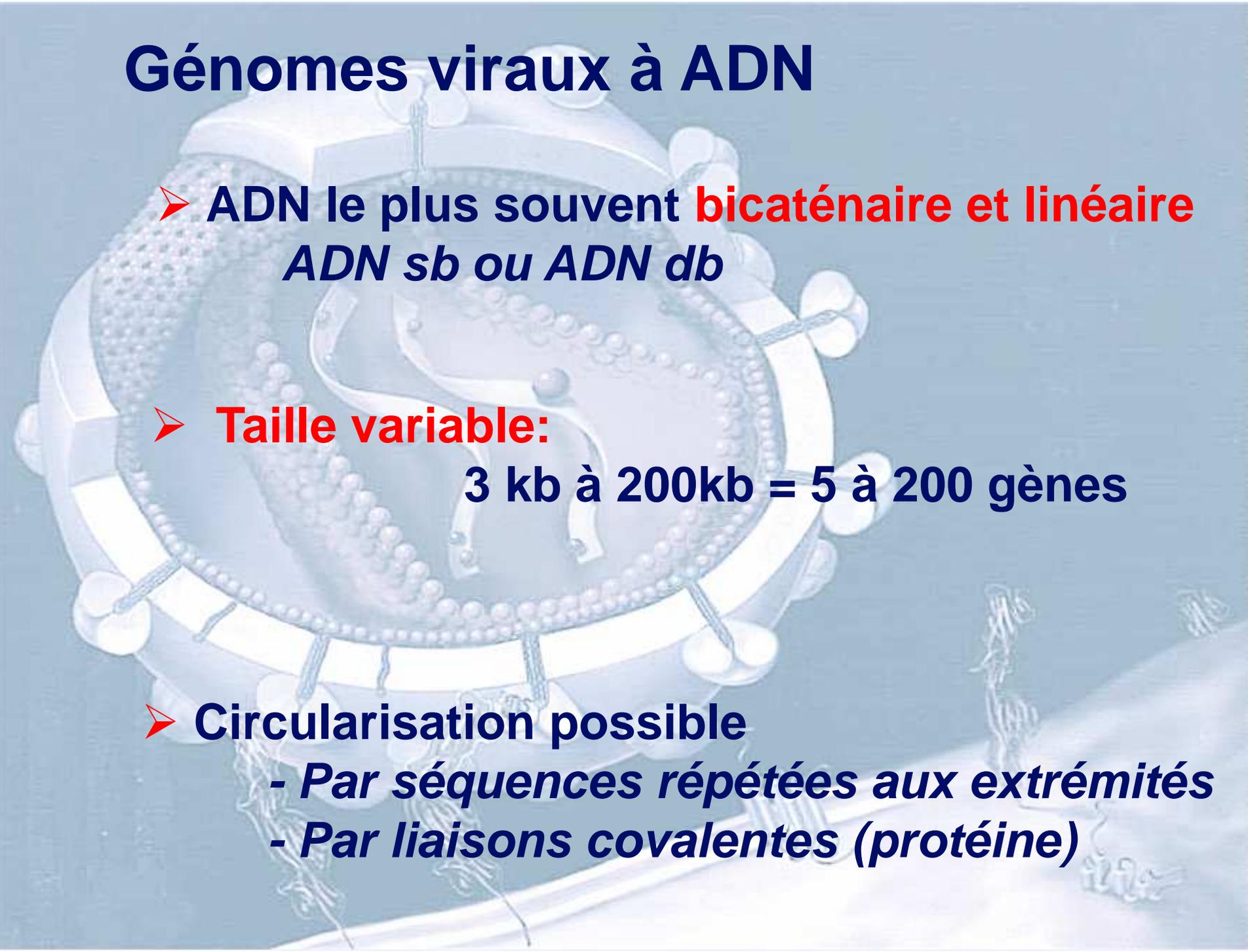
- **Enveloppe**
- **Activités enzymatiques**

1- Les acides nucléiques viraux

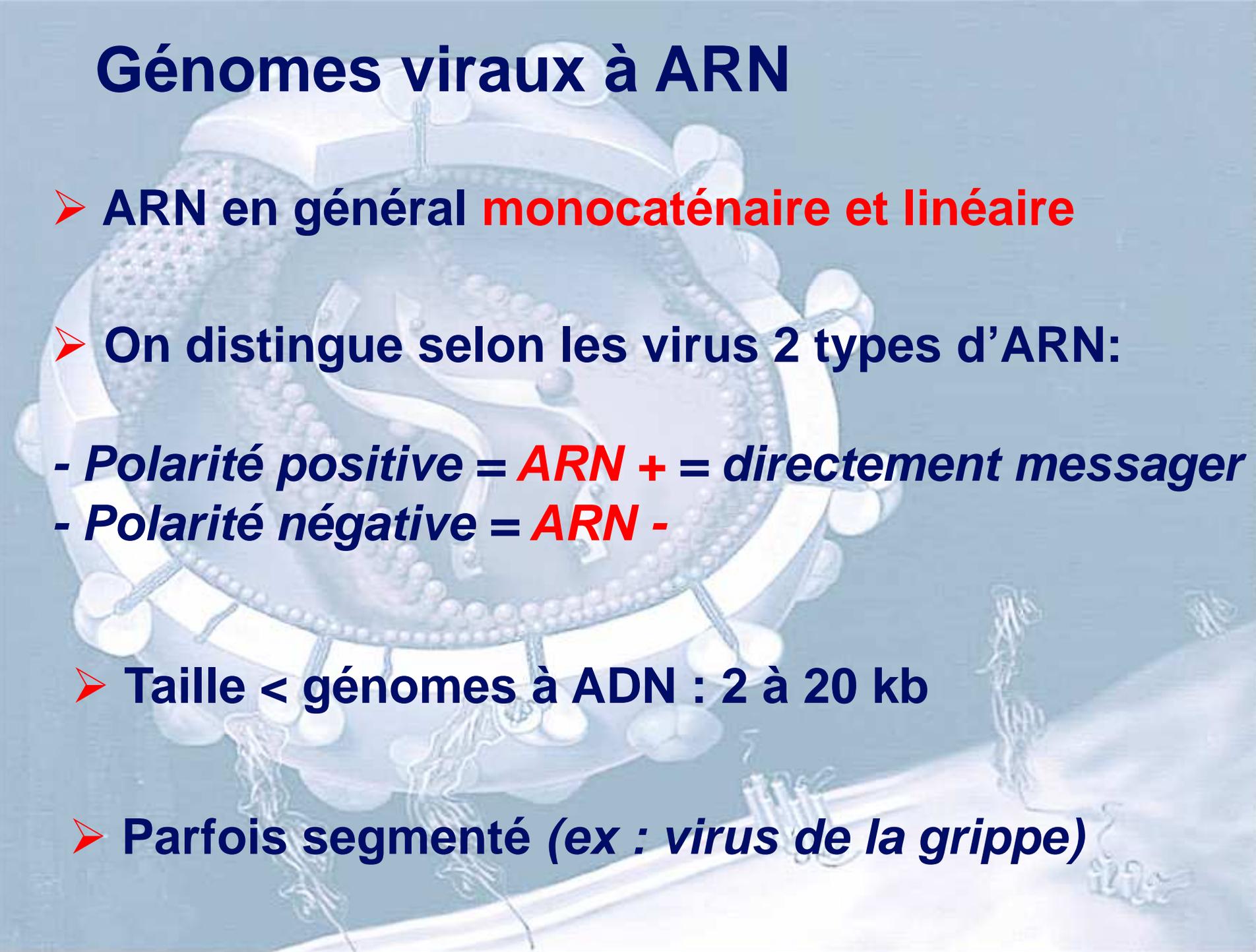
- Soit un **ADN** soit un **ARN**
- C'est le génome viral codant pour toute l'information (**3 à 200 gènes**)
- De petite taille, haploïde
- Peu de séquence non codante



Génomes viraux à ADN

- 
- ADN le plus souvent **bicaténaire et linéaire**
ADN sb ou ADN db
 - **Taille variable:**
3 kb à 200kb = 5 à 200 gènes
 - **Circularisation possible**
 - *Par séquences répétées aux extrémités*
 - *Par liaisons covalentes (protéine)*

Génomes viraux à ARN



- ARN en général **monocaténaire et linéaire**
- On distingue selon les virus 2 types d'ARN:
 - *Polarité positive* = **ARN +** = *directement messenger*
 - *Polarité négative* = **ARN -**
- Taille < génomes à ADN : 2 à 20 kb
- Parfois segmenté (*ex : virus de la grippe*)

2- La capside virale

- Capside = boîte, coque....
- « Coque » de protéines **codées par le génome du virus**
 - Assemblée à partir de multiples copies d'une ou de quelques protéines
 - Associée au génome viral, protection du génome

Nucléocapside (ou core)



➤ **Capside**

➤ Assemblage de sous-unités protéiques (protomères) sous formes de:

Capsomères

➤ Les capsomères sont le plus souvent constitués de:

➤ 3 sous-unités ⇒ **trimères**

➤ 5 sous-unités ⇒ **pentons**

➤ 6 sous-unités ⇒ **hexons**

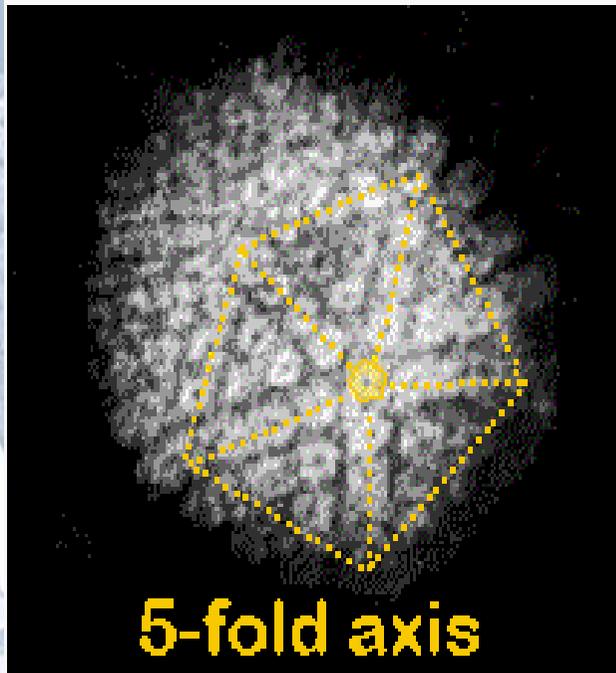
➤ L'assemblage des capsomères entre eux définit la symétrie de la capside

➤ **Symétrie cubique ou icosaédrique**

➤ **Symétrie hélicoïdale**

➤ **Mixte**

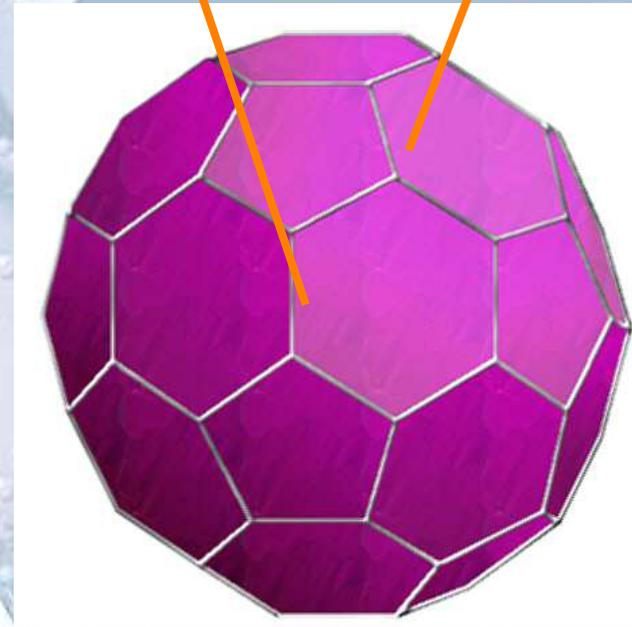
Symétrie icosaédrique



- Icosaèdre :**
- 20 faces triangulaires
 - 12 sommets

Hexons

Pentons

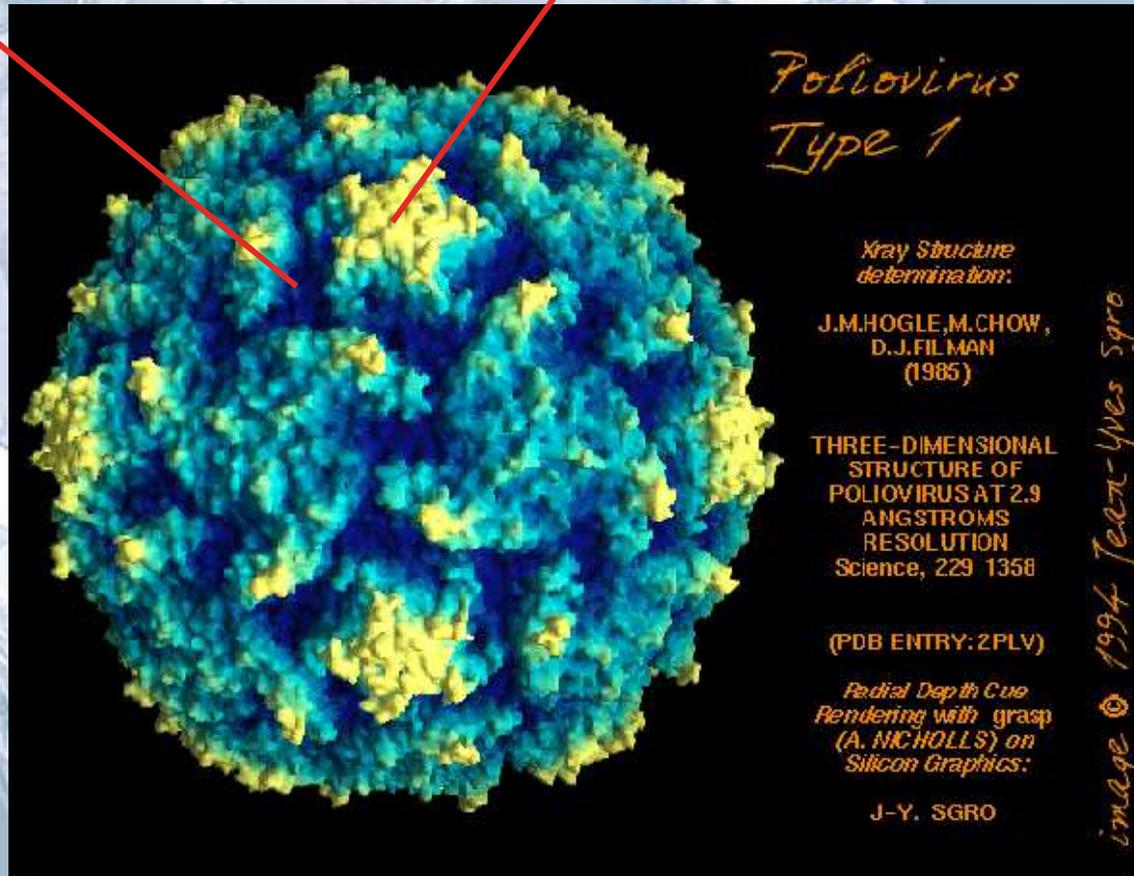


- Icosaèdre tronqué :**
- 12 pentagones
 - 20 hexagones

A très haute résolution les capsides icosaédriques sont **irrégulières**

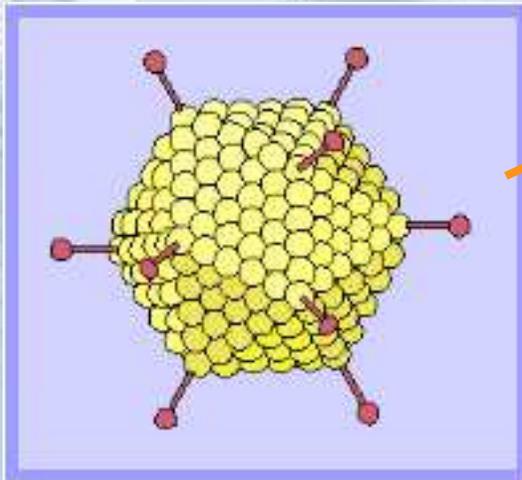
Canyon

Plateau

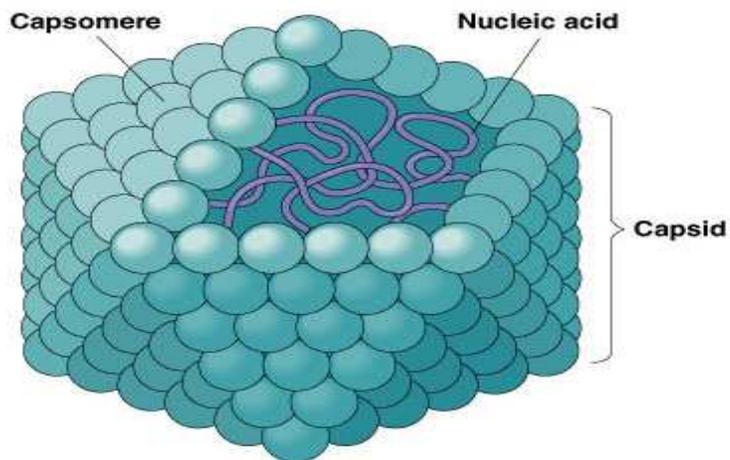
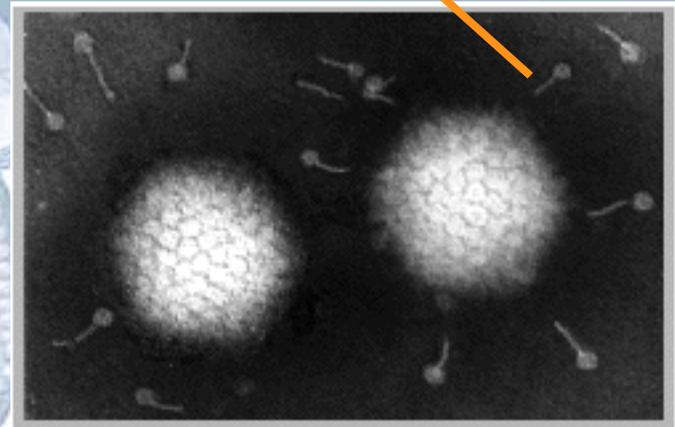


Symétrie icosaédrique complexe

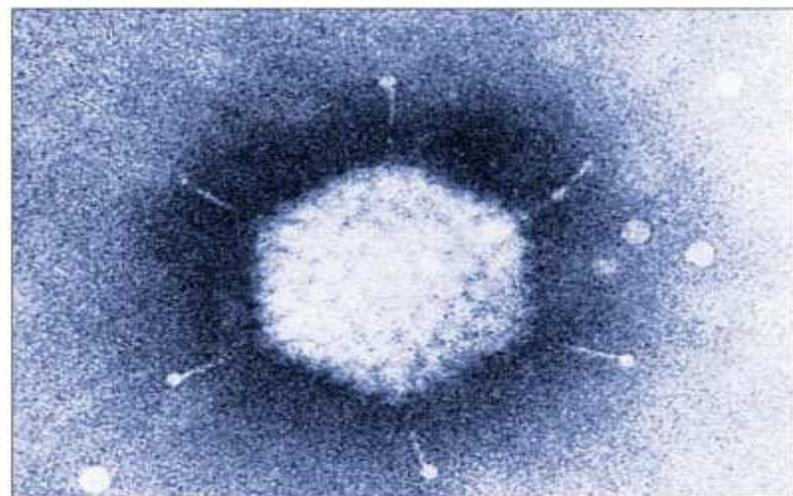
Fibres des pentons



ex : adenovirus



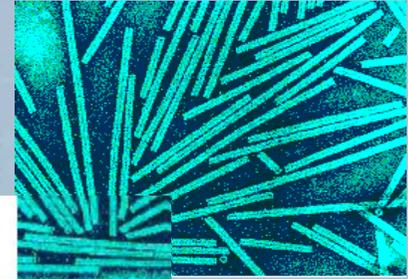
(a) A polyhedral virus



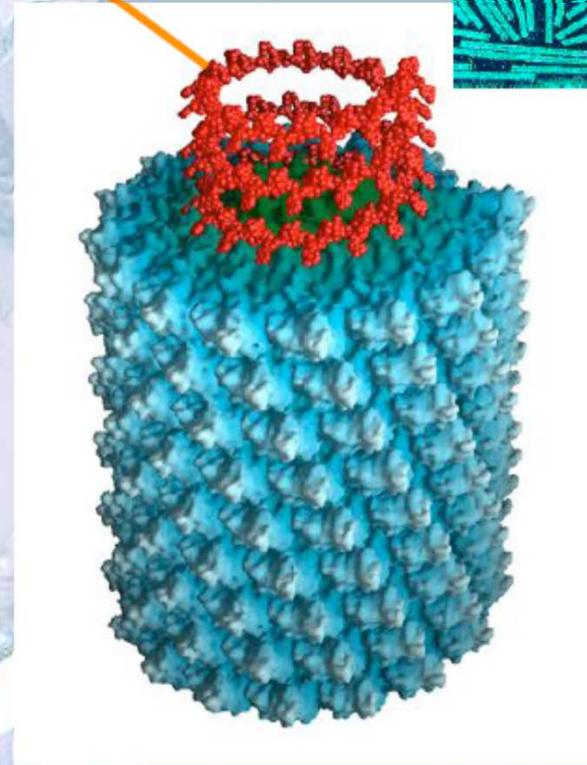
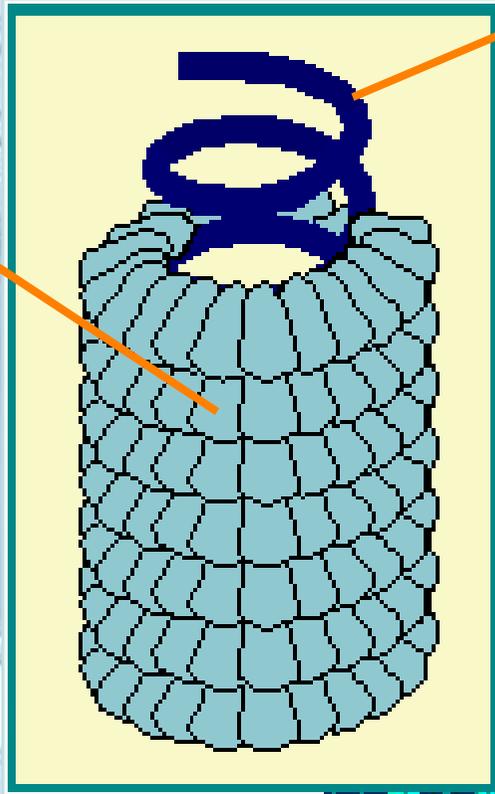
(b) A Mastadenovirus

Symétrie hélicoïdale

Acide nucléique



Capsomère



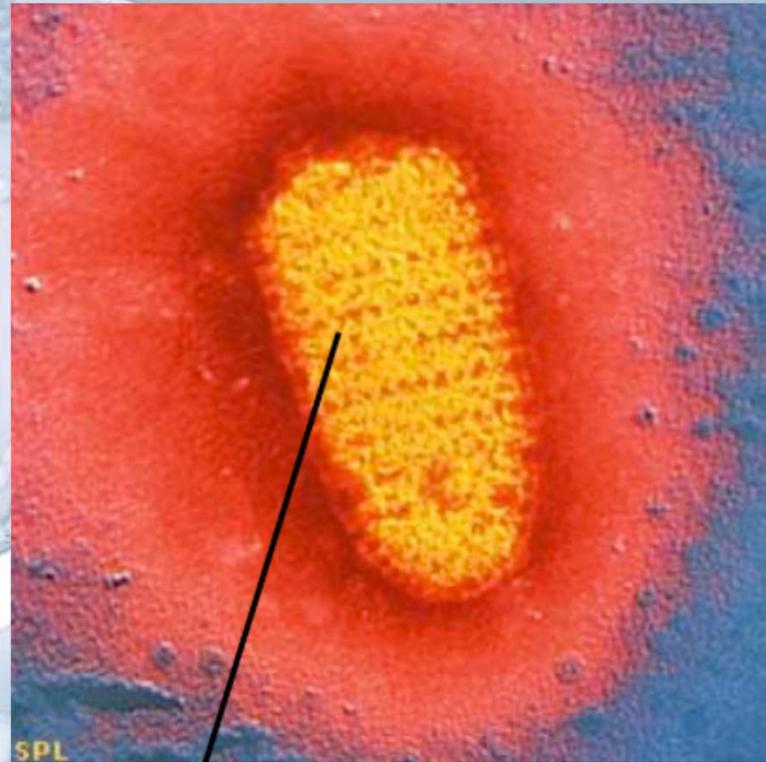
Les capsomères recouvrent directement l'acide nucléique linéaire organisé en hélice.

L'acide nucléique est le plus souvent de l'ARN simple brin.

Symétrie conique

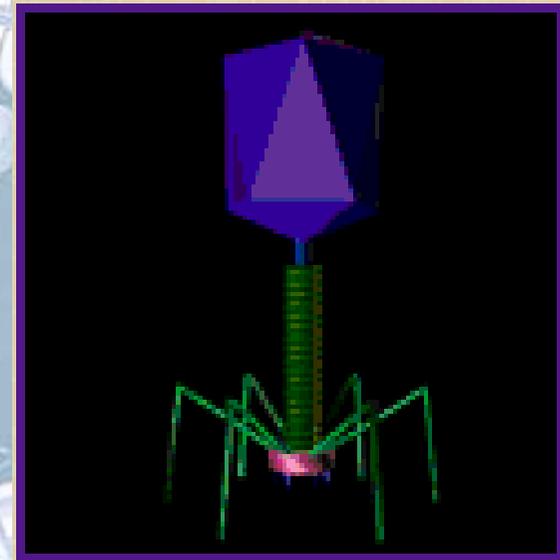
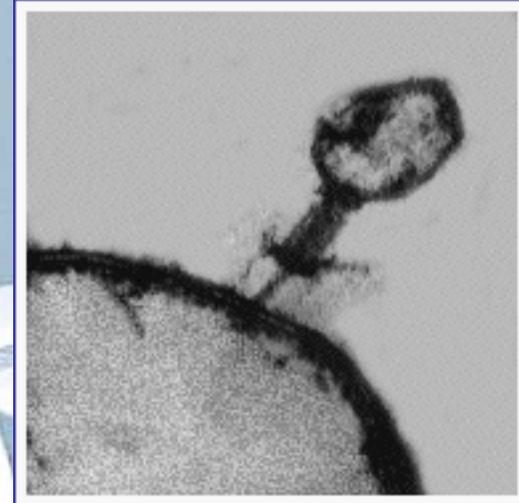
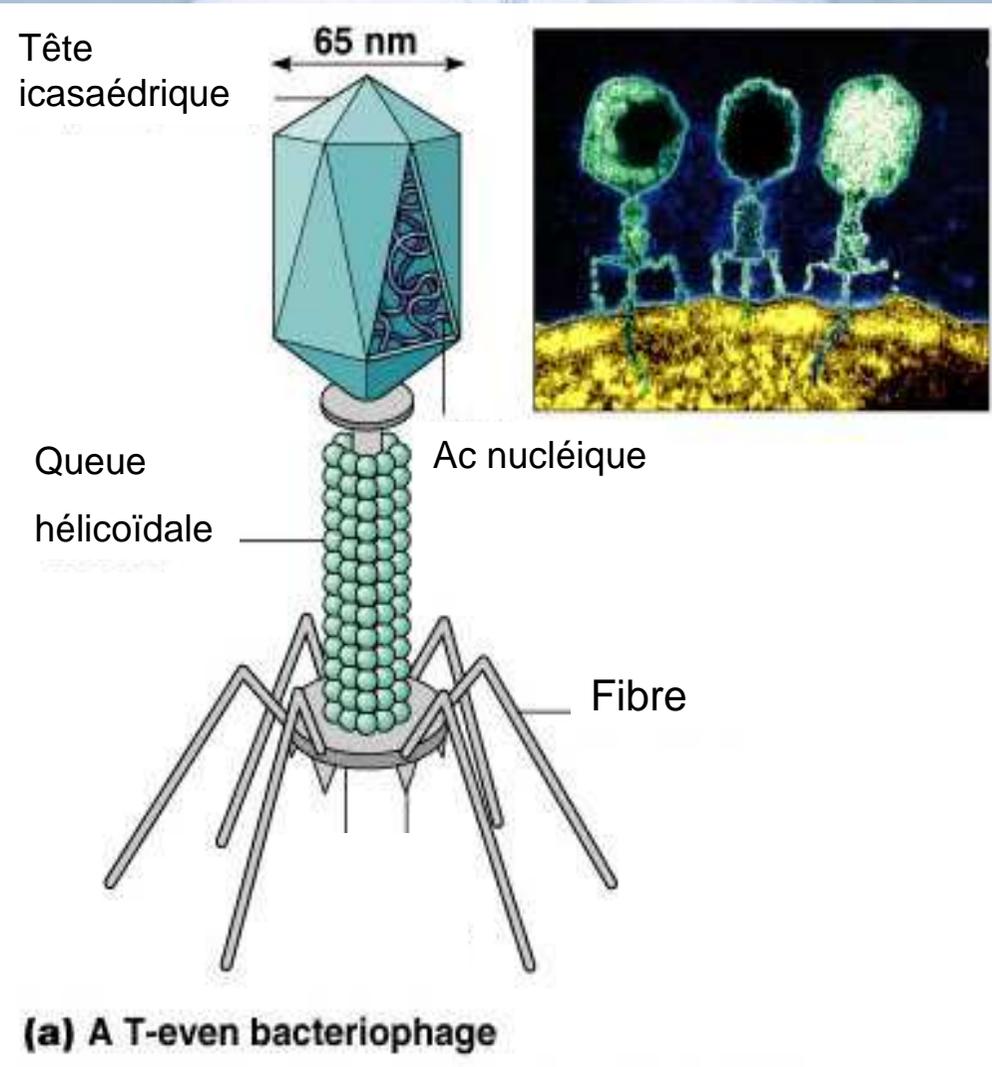


Capside conique du VIH



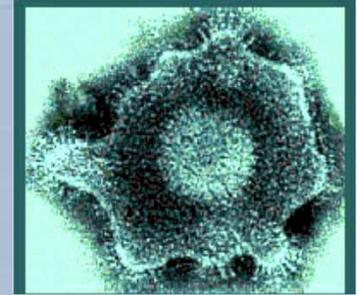
Capside conique du virus de la rage

Symétrie mixte

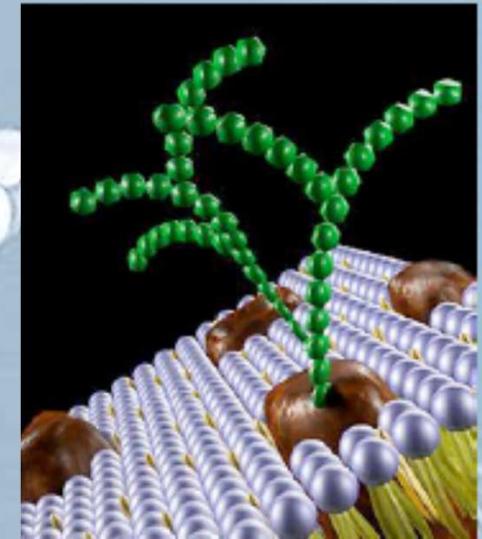


Les bactériophages ont souvent une symétrie mixte

3- L'enveloppe virale

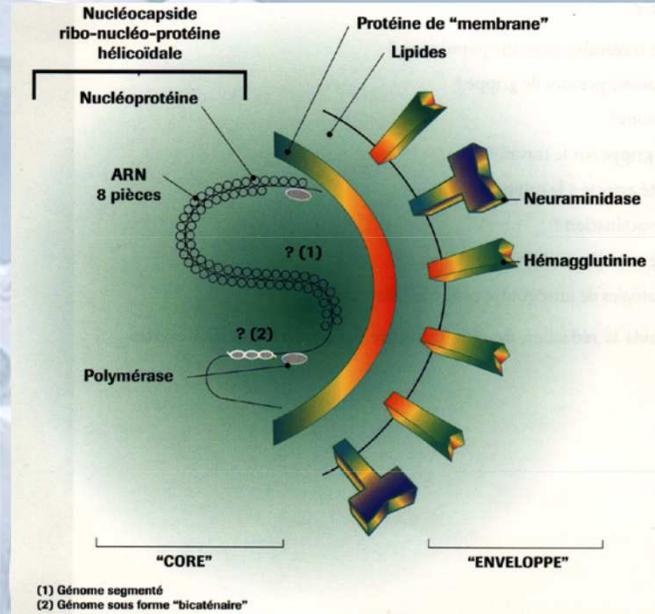
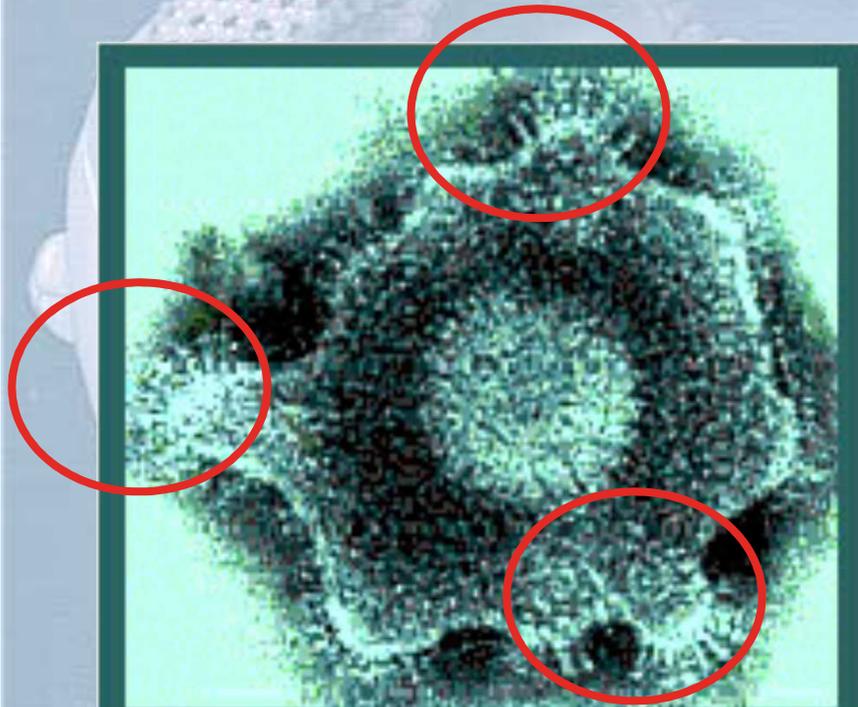


- **Elément inconstant** également appelée **peplos**
- Membrane de type cytoplasmique entourant la capsid virale
 - **Virus enveloppés**
 - **Virus nus**
- **Elle dérive des membranes cellulaires.**
 - Membrane cytoplasmique
 - Membrane nucléaire
 - Membrane Golgi
- Dans la membrane sont enchâssées des **glycoprotéines d'origine virale**



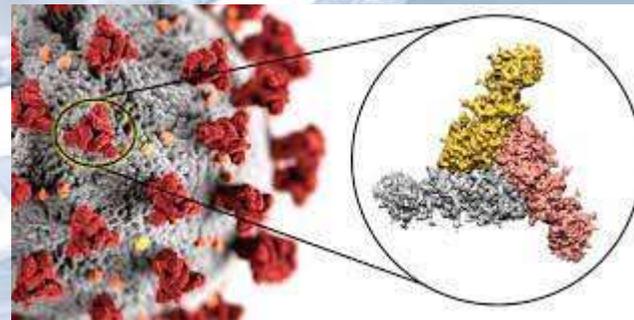
Plusieurs sous-unités de glycoprotéines associées Forment des structures de surface sur enveloppe

= **SPICULES**



Grippe:
Hémagglutinine
Neuraminidase

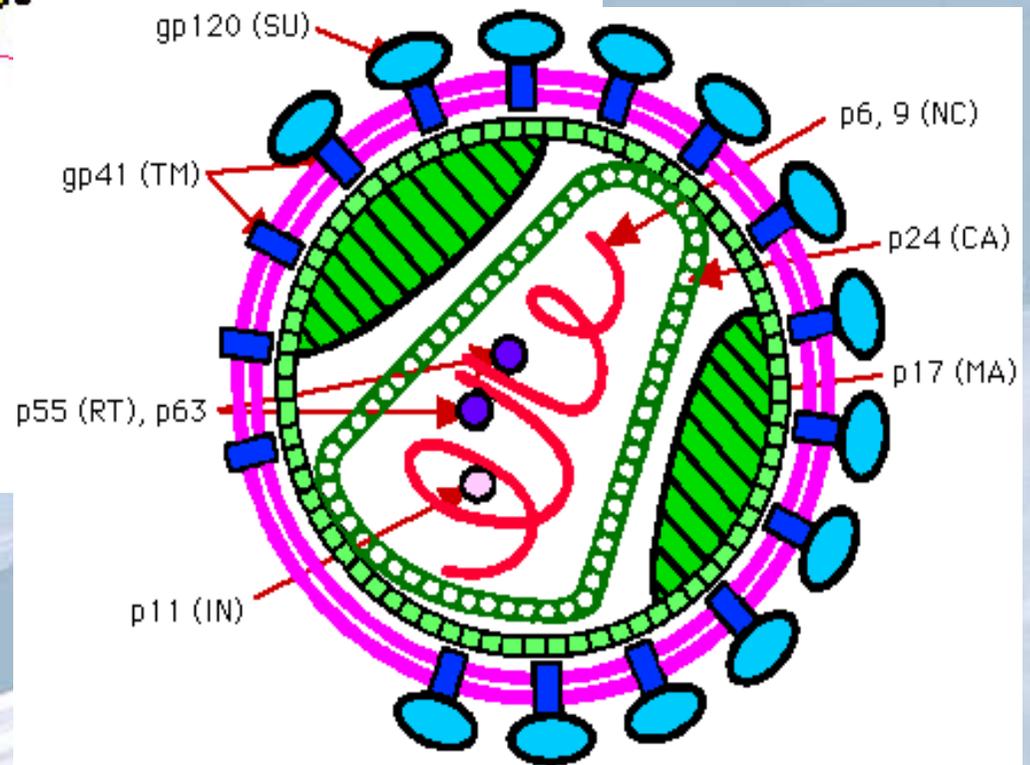
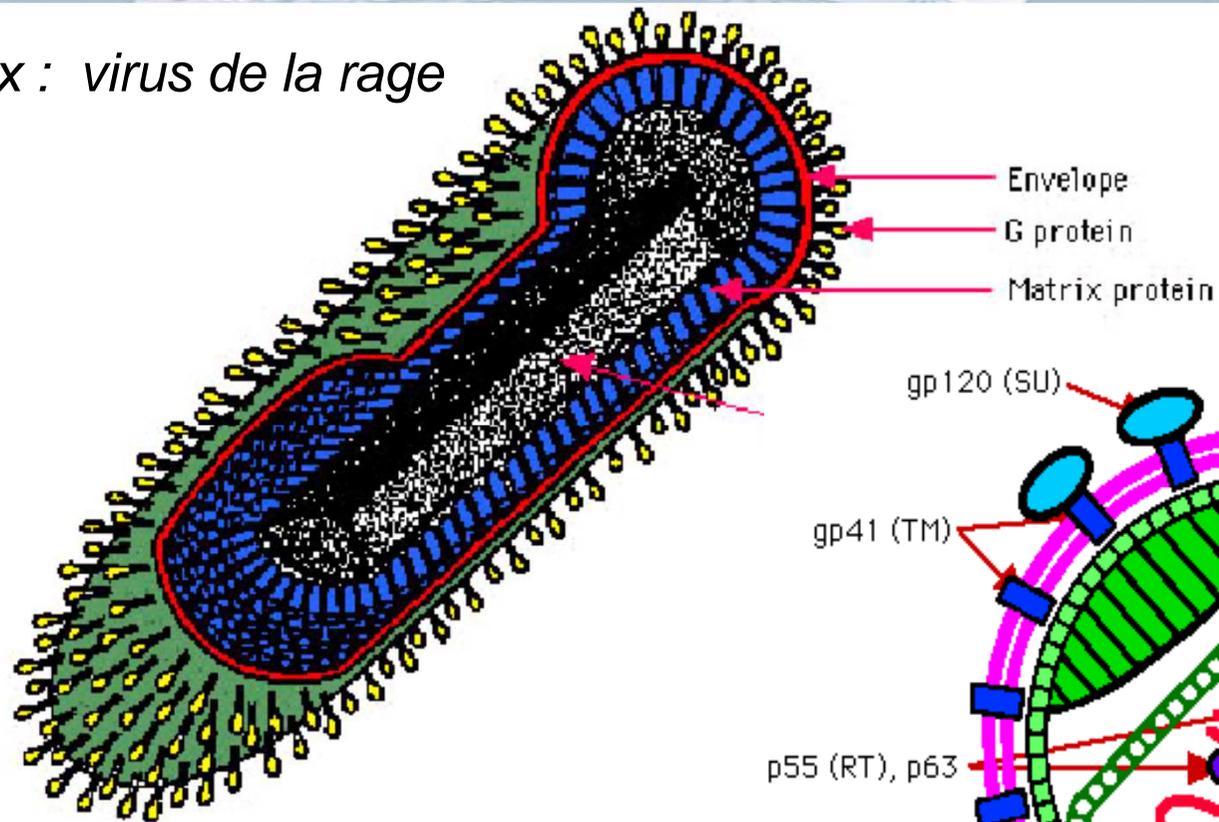
SARS:
Spike



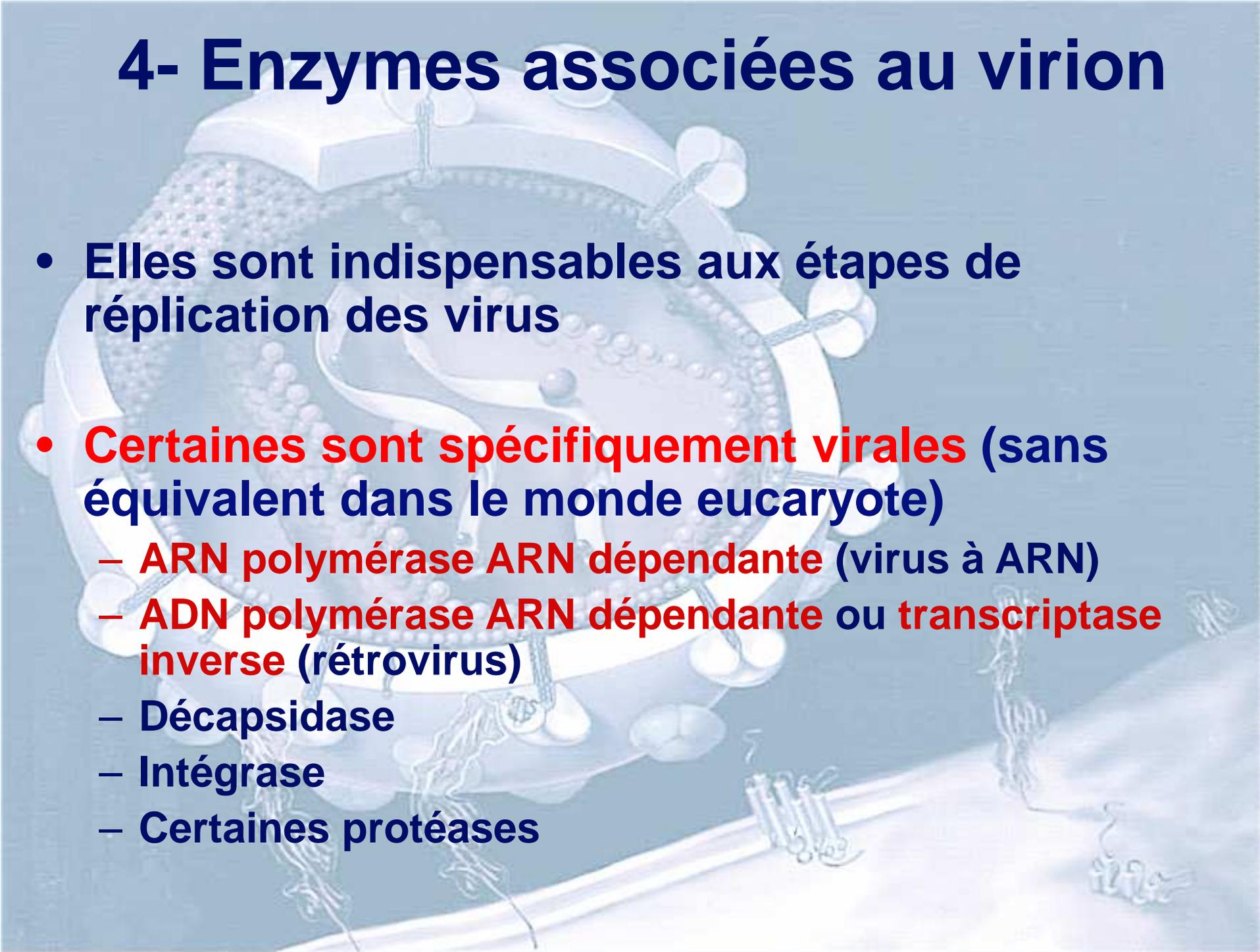
Rôle essentiel pour l'attachement à la cellule hôte

Certains virus ont une enveloppe doublée vers l'intérieur par une couche protéique = **protéines de matrice**

ex : *virus de la rage*



4- Enzymes associées au virion



- Elles sont indispensables aux étapes de répllication des virus
- **Certaines sont spécifiquement virales** (sans équivalent dans le monde eucaryote)
 - **ARN polymérase ARN dépendante** (virus à ARN)
 - **ADN polymérase ARN dépendante ou transcriptase inverse** (rétrovirus)
 - Décapsidase
 - Intégrase
 - Certaines protéases

C- Classification des virus

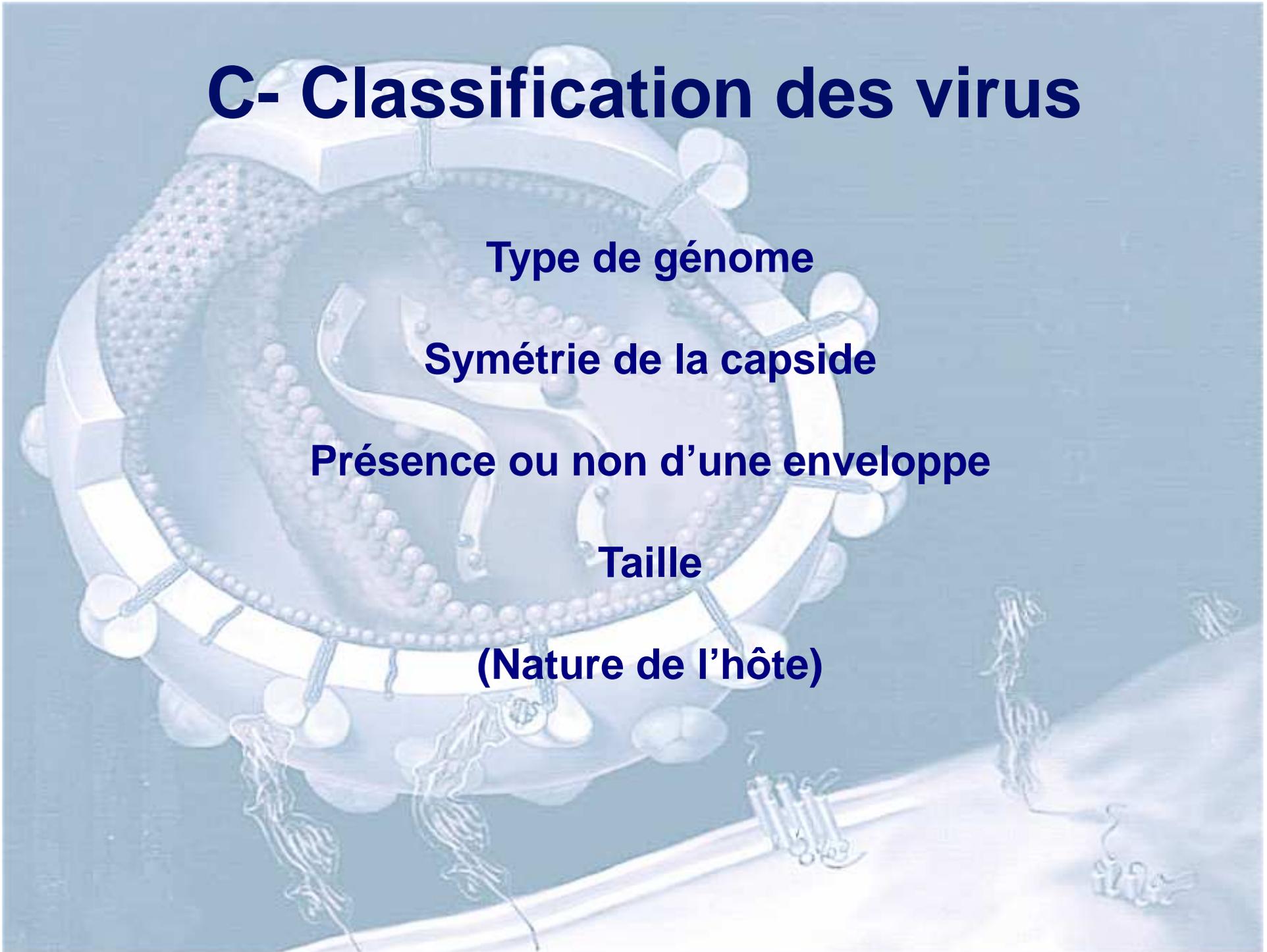
Type de génome

Symétrie de la capside

Présence ou non d'une enveloppe

Taille

(Nature de l'hôte)



Classification en

famille

sous-famille

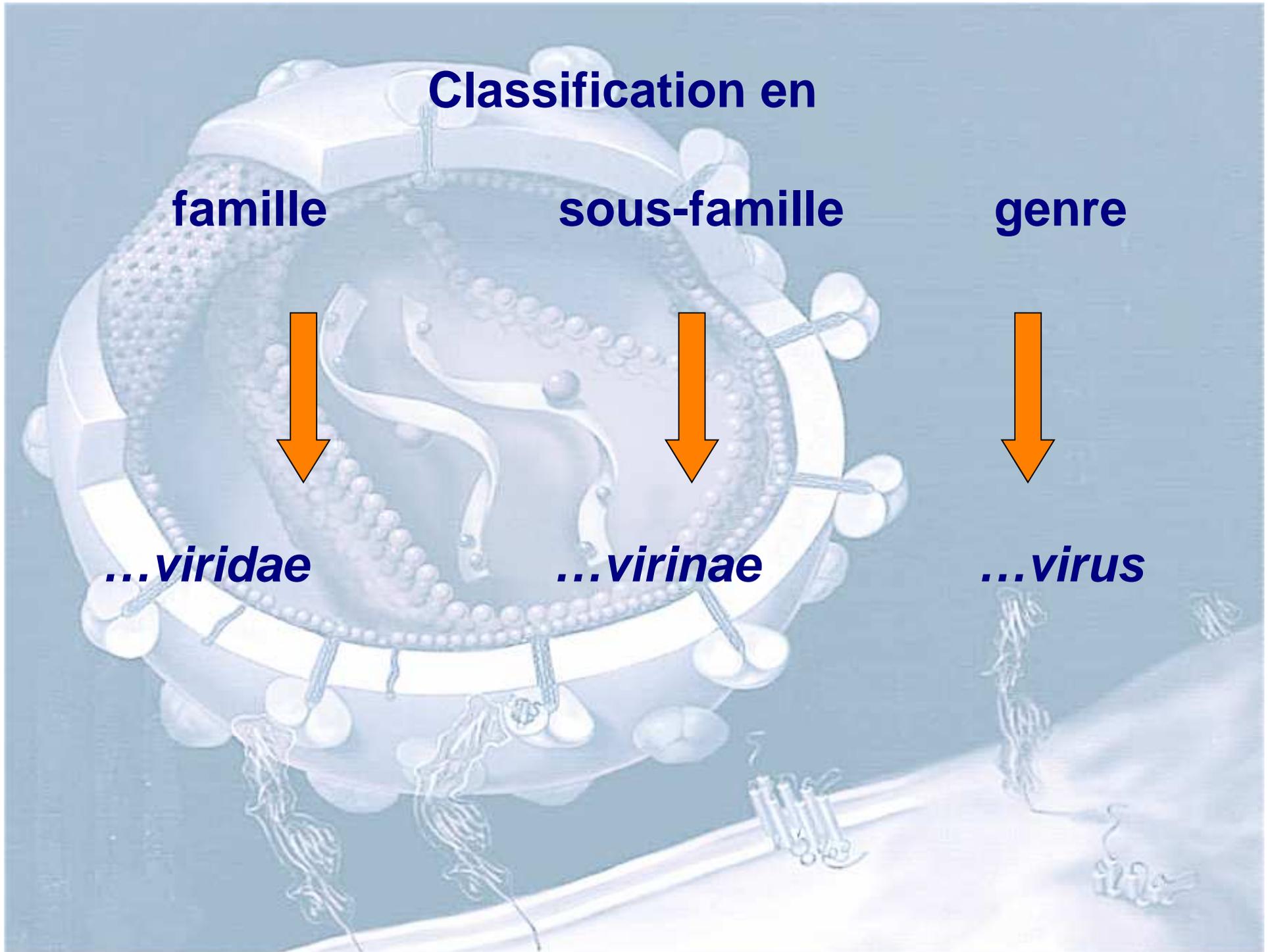
genre



...viridae

...virinae

...virus



Herpesviridae

α -Herpesvirinae

Herpesvirus

**Herpes Simplex Virus-1
Varicelle Zona Virus**

Orthomyxoviridae

Influenzavirus

**Virus Influenza A
(grippe)**

Parvoviridae

Parvovirinae

Parvovirus

Parvovirus B19

Coronaviridae

Orthocoronavirinae

Beta-coronavirus/Sarbecovirus

HCoV-HKU1, HCoV-OC43

SARS-Cov, SARS-Cov2, MERS-Cov

