

Chapitre II : Réplication virale

Le processus d'infection d'une cellule par un virus peut être subdivisé en trois grandes étapes distinctes :

- **L'attachement, la pénétration et la décapsidation** qui mènent à l'internalisation du matériel génétique viral dans la cellule hôte.
- **L'expression des gènes et la réplication** qui engendrent respectivement la synthèse des protéines codées par le génome viral et la multiplication de ce dernier.
- **L'assemblage et la libération** qui aboutissent à la production et à la libération de particules virales infectieuses, prêtes à propager l'infection vers d'autres cellules.

I. L'attachement

Le début du processus d'infection commence par la rencontre entre le virus et la cellule cible, ce qui est appelé **l'adsorption**. Cela se produit lorsque le virus se lie à un récepteur spécifique situé à la surface de la cellule cible.

Cette reconnaissance est généralement effectuée par une protéine de surface de la cellule hôte, dont l'expression est souvent restreinte à certains types de cellules ou de tissus. Il peut s'agir d'une protéine membranaire (le plus souvent), d'un glucide (souvent lié à une protéine), de protéoglycanes ou d'un glycosaminoglycane „,

La reconnaissance du récepteur cellulaire est effectuée par un composant externe du virion. Pour les virus enveloppés, ce sont les glycoprotéines de l'enveloppe virale qui assurent cette reconnaissance du récepteur sur la cellule à infecter. Pour les virus nus, cette interaction se produit par l'intermédiaire des protéines de la capsid.

L'interaction entre le virion et le récepteur constitue une liaison physique dont la formation de ponts hydrogènes, des liaisons électrostatiques et l'interaction de domaines hydrophobes.

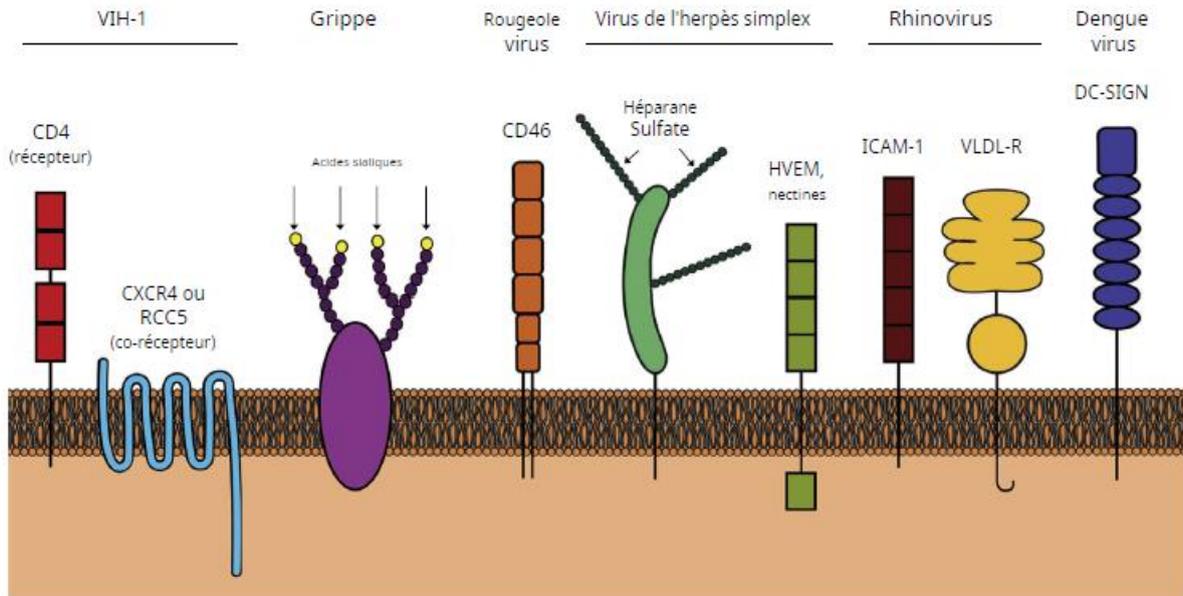


Fig 1. Exemples des récepteurs de surface cellulaire utilisés par des virus

II. Entrée virale dans la cellule hôte

L'attachement est suivi d'une pénétration rapide dans la cellule, pour éviter tous type de stress extracellulaire pouvant affecter le virion (exemple : flux de mucus), cette étape nécessite de l'énergie ; elle peut se faire selon plusieurs mécanismes (Figure 2):

- a. **Fusion** : utilisée exclusivement par les virus enveloppés : La fusion de l'enveloppe virale peut se produire au niveau de la membrane cellulaire ou dans des vésicules endocytosées.
- b. **Endocytose médiée par les récepteurs de surface** : les virus qui se lient par des ligands sont introduits dans des cavéoles recouvertes de clathrine ou bien de cavéoline et deviennent des vésicules endocytaires. Ces vésicules endocytaires vont par la suite perdre leur revêtement clathrine ou bien de cavéoline et fusionnent avec des « endosomes précoces » (vésicules acides de pH 6-6.5) et qui deviennent ensuite des « endosomes tardifs » (pH : 5-6). Ces dernières fournissent les matériaux aux lysosomes (riches en enzymes digestives).
- c. **Endocytose médiée par les récepteurs de surface** indépendante de clathrine-cavéoline.
- d. **Endocytose en masse massive** : il y a une formation d'une vésicule qui englutit toutes les molécules présentes dans le liquide extracellulaire y compris le virus

- e. **Phagocytose** : c'est une forme d'endocytose médiée par les récepteurs qui est utilisée par quelques cellules spécialisées pour englober des cellules entières (exemple du mimivirus).

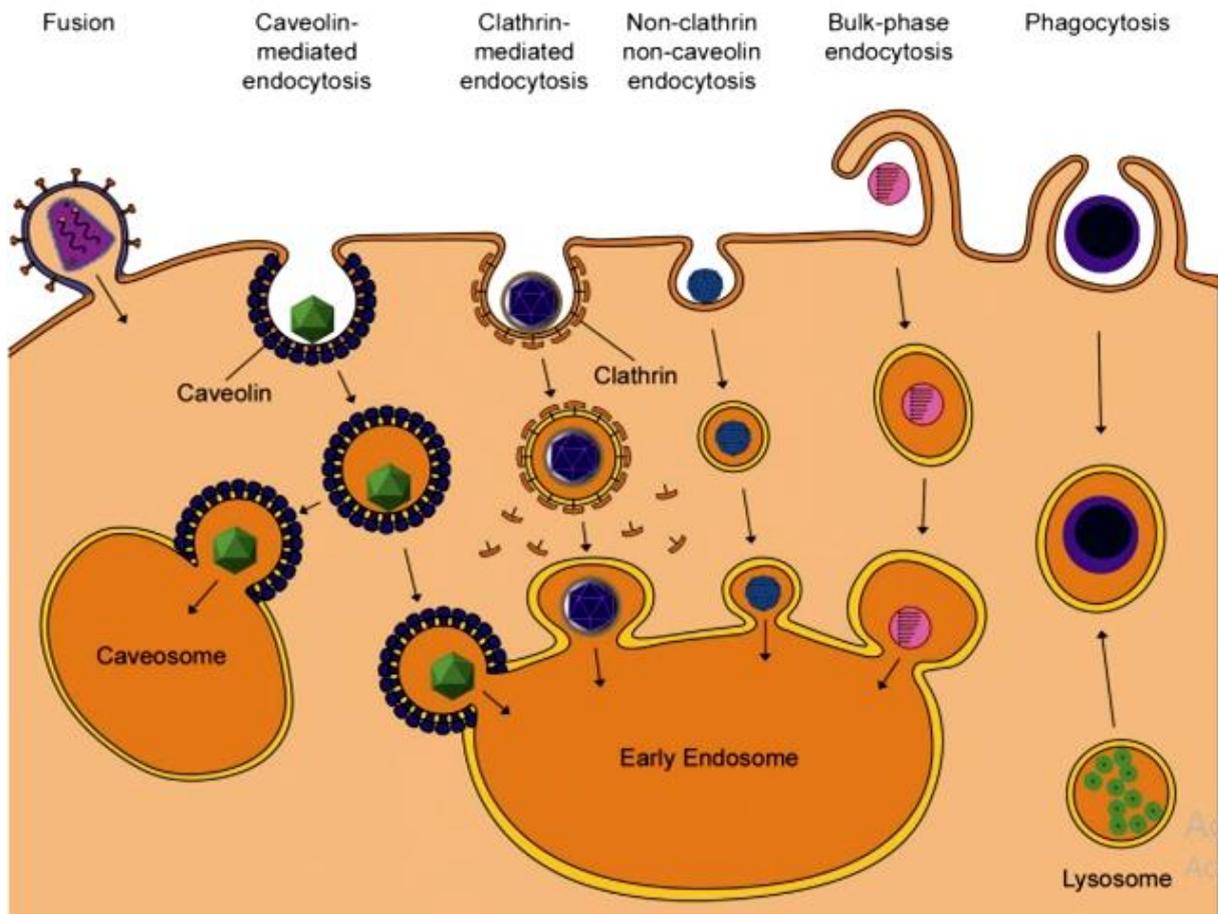


Fig 2. Mécanismes de pénétration des différents virus

III. Désenveloppement - décapsidation

Cette étape assure, après l'entrée du virus dans la cellule, la libération du génome viral par la perte de l'enveloppe (pour les virus enveloppés) et la dégradation de la capsid. Voici quelques exemples (Figure 3) :

Le rhinovirus entre par endocytose médiée par des récepteurs dans des vésicules recouvertes de clathrine, dans l'endosome acide, une protéine virale VP1 forme des pores dans l'endosome, ce qui mène à la libération du génome.

Le virus de la grippe possède une protéine virale HA (hémagglutinine) qui est intégrée dans l'enveloppe du virus, la HA se lie aux résidus d'acide sialique à la surface des cellules épithéliales respiratoires. L'entrée se fait par endocytose, le pH faible de l'endosome provoque un changement de conformation du HA, ce qui révèle un peptide de fusion. Ce peptide rapproche et fusionne l'enveloppe virale et celle de la membrane endosomale, le génome est alors libéré.

Un autre exemple est le *Poliovirus* qui ne pénètre pas dans la cellule, la liaison de la capsidite au récepteur de surface provoque un changement conformationnel et est suivie par la création de pores dans la membrane cellulaire et la libération du génome (ARN).

Pour les réovirus, après pénétration, le virus reste intact et ne se détache pas complètement du cytoplasme formant une base pour la réplication « Home base replication ».

D'autres virus (exemple *Parovirus*) fusionnent leur enveloppe virale avec la membrane plasmique, ensuite, les nucléocapsides intactes sont transportées le long des microtubules jusqu'au noyau.

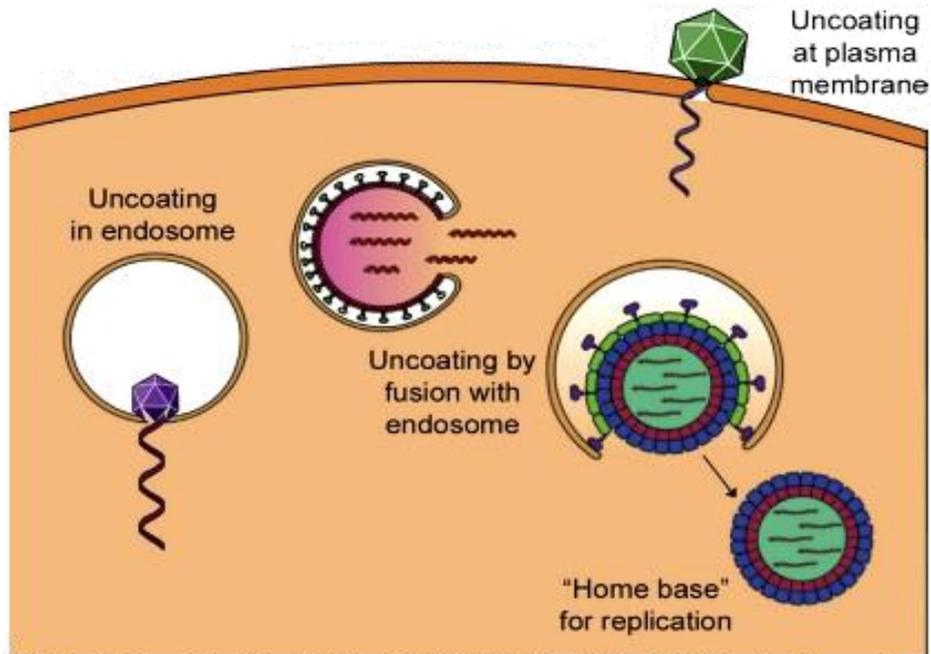


Fig 3. Mécanismes de désenveloppement - décapsidation

IV. Transport viral dans la cellule hôte

Le transport des virus à l'intérieur de la cellule hôte dépend de deux types de filaments protéiques du cytosquelette : les microfilaments d'actine et les microtubules (Figure 5). En effet, il existe une certaine polarité au sein de la cellule. Le pôle positif du cytosquelette est situé à la périphérie cellulaire, tandis que le pôle négatif est localisé au centrosome.

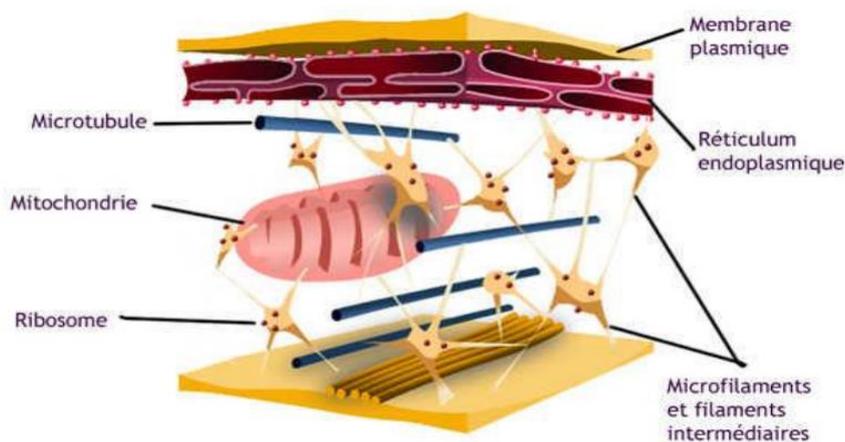


Fig 4. Structure du cytosquelette

Le transport viral est assuré par des protéines motrices spécifiques qui sont associées aux microtubules : les kinésines qui sont responsables du transport antérograde, et les dynéines qui prennent en charge le transport rétrograde (vers le centrosome). Les dynéines nécessitent la présence de la dynactine comme co-facteur (Figure 5).

IV.1. Transport viral rétrograde: le virus introduit à la cellule (dans des vésicules endocytaires ou en tant que virus libre) traverse le cortex d'actine pour être transportés par la dynéine/dynactine le long des microtubules vers le centre organisateur microtubulaire de la cellule, puis les virus peuvent être acheminés vers le noyau.

IV.2. Transport viral antérograde: Dans le cas du bourgeonnement viral à la membrane plasmique, le réseau microtubulaire reliant le centrosome à la périphérie est utilisé, grâce aux moteurs du transport antérograde de la famille des kinésines. Le HIV et le SIV, utilisent la protéine structurale Gag pour se lier à des moteurs de type kinésine, permettant le transport le long des microtubules.

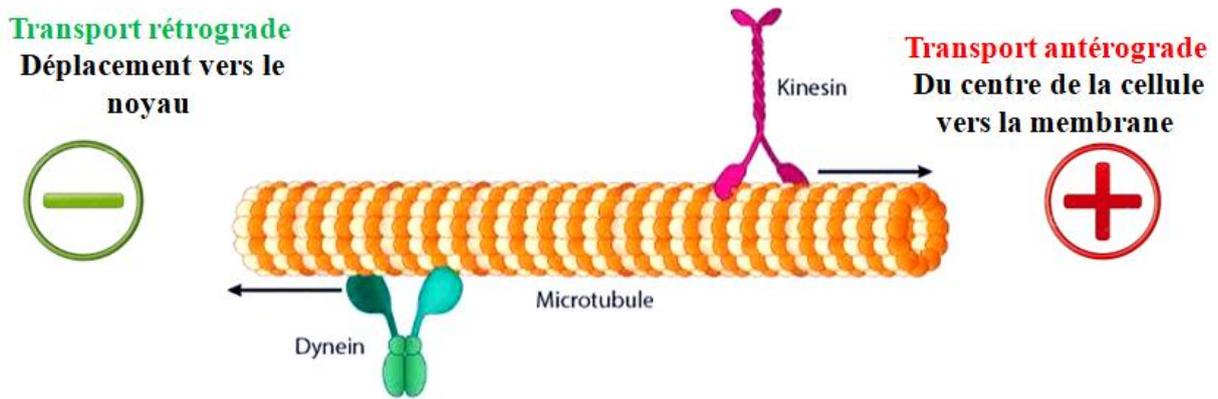


Fig 5. Transport antérograde/rétrograde et protéines motrices

V. Entrée dans le noyau

L'entrée du génome viral dans le noyau cellulaire est un processus complexe et hautement régulé qui varie en fonction du type de virus, voici quelques exemples (Figure 6) :

- **Adénovirus** : la capside de l'adénovirus se fixe au complexe de pores nucléaires, les moteurs moléculaires perturbent la capside, libérant ainsi l'ADN viral dans le noyau.
- **Herpesvirus** : la capside atteint le complexe du pore nucléaire, après un changement de conformation et ouverture de l'anneau "portail" au sommet de la capside, l'ADN est éjecté dans le noyau.
- **Hépadnavirus** : Les capsides pénètrent dans les pores nucléaires, mais en raison de leur taille volumineuse, elles ne peuvent traverser les filaments disposés en panier. Par conséquent, les capsides matures, contenant l'ADN, subissent un désassemblage dans le panier, libérant ainsi le génome viral circulaire dans le nucléoplasme.
- **Orthomyxovirus** : Les ribonucléoprotéines sont libérées de l'endosome dans le cytoplasme suite à la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de l'endosome. Ces ribonucléoprotéines se dispersent en direction du complexe de pores nucléaires, pénétrant dans le noyau via un mécanisme de transport actif.

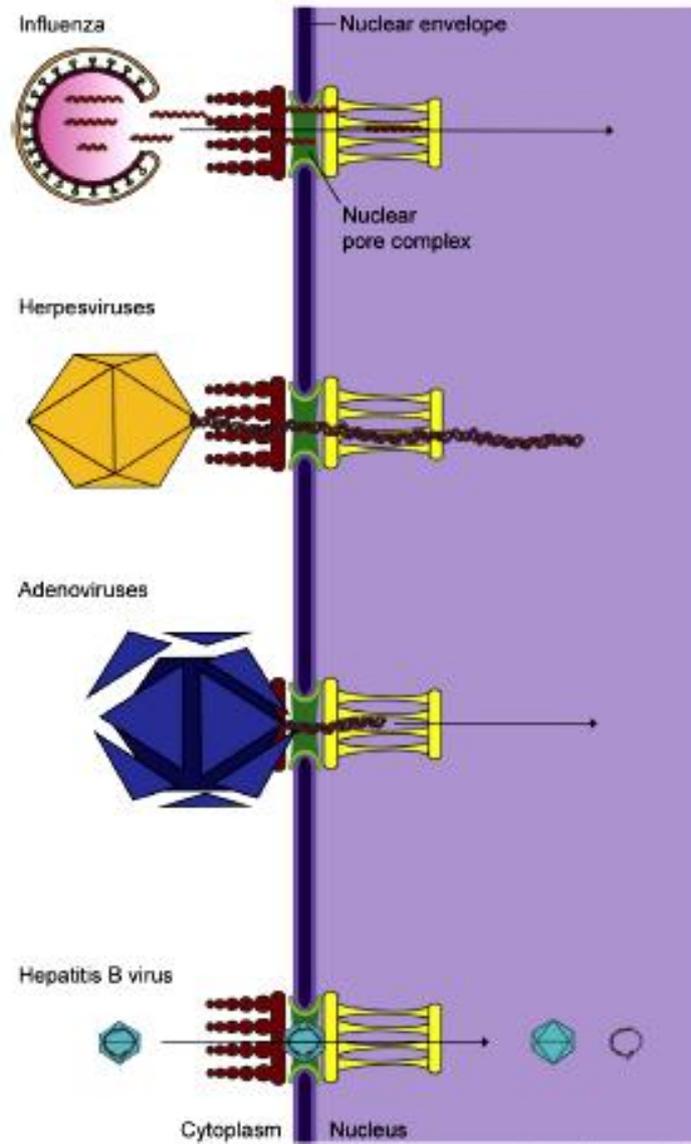


Fig 6. Exemples d'entrée du génome viral de quelques virus dans le noyau cellulaire

Bibliographie

- Louten. J, (2016): Chapter 4 - Virus Replication. Essential Human Virology, Academic Press, Pages 49-70,
- Prescott, L. M., J. P. Harley, and D. A. Klein. (2022). Microbiology, Fifth Edition. Chapter 16. The viruses: introduction and general characteristics, pp. 362-396.