
Chapitre II : Réplication virale

Le processus d'infection d'une cellule par un virus comprend trois grandes étapes. D'abord, l'attachement, la pénétration et la décapsidation permettent l'entrée du virus et la libération de son matériel génétique à l'intérieur de la cellule hôte. Ensuite, la phase d'expression des gènes et de réplication assure la production des protéines virales nécessaires et la multiplication du génome viral. Enfin, l'assemblage et la libération aboutissent à la formation de nouvelles particules virales matures, capables d'infecter d'autres cellules et de propager l'infection.

I. L'attachement du virus à la cellule hôte

L'attachement est la première étape essentielle du cycle de réplication virale. Il consiste en la reconnaissance et la liaison spécifique entre une protéine virale d'attachement (souvent à la surface du virion) et un ou plusieurs récepteurs cellulaires présents sur la membrane plasmique de la cellule cible. Cette étape conditionne le tropisme cellulaire et tissulaire du virus, c'est-à-dire sa capacité à infecter un type cellulaire particulier ou un organisme.

Nature des protéines d'attachement et des récepteurs

- Protéines virales d'attachement : Chez les virus enveloppés, il s'agit généralement des glycoprotéines portées par l'enveloppe (ex. : gp120 du VIH, hémagglutinine de la grippe). Pour les virus non enveloppés, ce sont les protéines de la capsid, agencées en structures capables d'interagir avec la membrane cellulaire (ex. : VP1 du rhinovirus).
- Récepteurs cellulaires : Ce sont souvent des glycoprotéines, des résidus glycanes ou des polypeptides à la surface de la membrane. Exemples : Rhinovirus : ICAM-1, Influenza : acide sialique, Poliovirus : CD155

Ces molécules cellulaires n'ont pas été sélectionnées pour le virus, mais sont détournées de leur fonction physiologique (adhésion cellulaire, transduction de signal...) par les virus pour pénétrer la cellule.

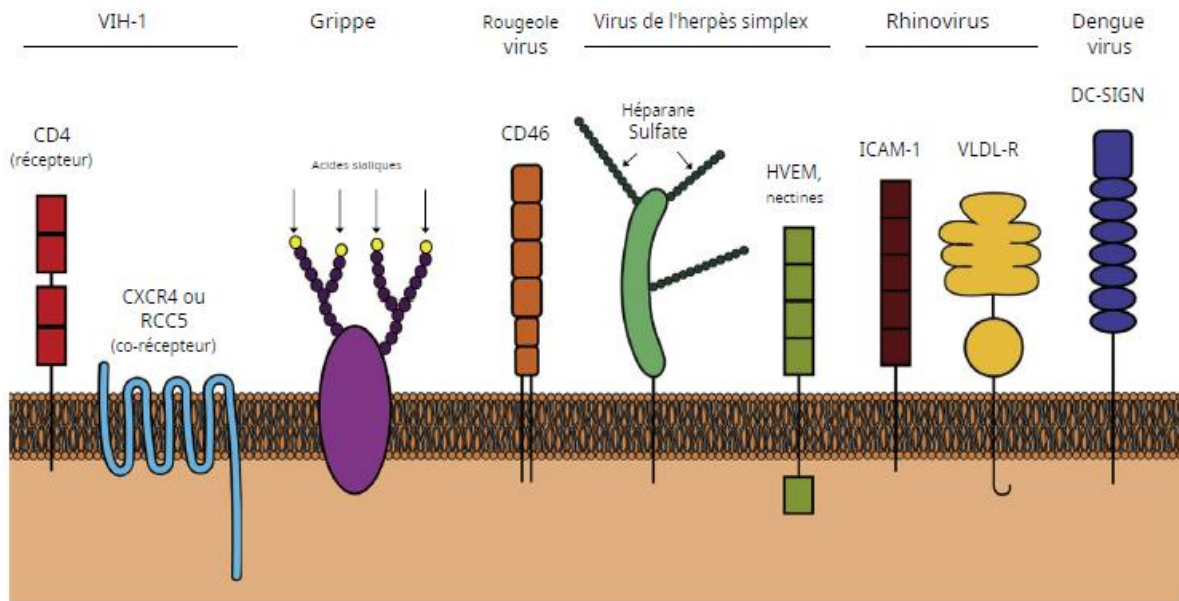


Fig 1. Exemples des récepteurs de surface cellulaire utilisés par les virus

Schéma général du processus d'attachement

1. Rencontre entre le virus et la cellule (souvent aléatoire, mais favorisée par la proximité tissulaire).
2. Interaction faible et spécifique entre la protéine virale d'attachement et un récepteur cellulaire.
3. Renforcement des interactions, engagement éventuel de co-récepteurs.
4. Déclenchement du processus de pénétration (endocytose, fusion, etc.).

II. Pénétration des virus dans la cellule hôte

1. Fusion de membrane (spécifique aux virus enveloppés)

Le virus, grâce à ses protéines de fusion (ex : gp41 pour VIH, F pour virus respiratoire syncytial, hémagglutinine pour influenza), fusionne immédiatement l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire lors de l'attachement, libérant ainsi immédiatement la nucléocapside dans le cytoplasme.

2. Endocytose médiée par récepteur

Mécanisme principal utilisé par de nombreux virus enveloppés et non enveloppés. Après la fixation de la particule virale à son récepteur, la membrane cellulaire s'invagine pour former une vésicule (endosome) contenant le virus.

Types d'endocytose :

- **Endocytose via les puits à clathrine** : la majorité des virus (ex : dengue, hépatite C, réovirus) utilisent cette voie. Après internalisation, l'acidification de l'endosome déclenche un changement de conformation des protéines virales qui permet l'échappement du génome dans le cytoplasme.
- **Endocytose via les caveoles** : certaines familles (ex : papillomavirus humain, SV40, hépatite B) exploitent ces structures enrichies en cholestérol et en caveoline.
- **Endocytose indépendante de la clathrine/caveoline** : d'autres virus exploitent encore des mécanismes alternatifs.
- **Endocytose en masse (bulk-phase)** : la cellule englobe une portion de milieu extracellulaire contenant le virus.

Lors de l'acidification de l'endosome, des protéines de fusion virale favorisent la fusion de membranes (ex : l'hémagglutinine de l'influenza) et la libération du matériel génétique dans la cellule.

3. Formation de pores ou injection de génome (virus non enveloppés)

Certains virus non enveloppés (ex : poliovirus, parvovirus) forment directement des pores dans la membrane cellulaire ou la membrane de l'endosome pour injecter leur génome dans le cytoplasme. Cette étape s'accompagne souvent d'un changement de conformation de la capsid.

- Pour le poliovirus, la liaison au récepteur cellulaire entraîne une ouverture ou une perforation de la membrane permettant à l'ARN viral de pénétrer.
- Les rhinovirus, après internalisation, subissent une expansion dans l'endosome, créant des pores à travers lesquels l'ARN sort.

4. Phagocytose-like (virus volumineux)

Pour les virus de grande taille (ex : mimivirus), un processus analogue à la phagocytose est utilisé : la cellule englobe le virus entier, qui est ensuite libéré du phagosome.

5. Mécanismes spécifiques

Injection directe (rare) : certains bactériophages (virus de bactéries) injectent le génome dans la bactérie grâce à une structure de type seringue.

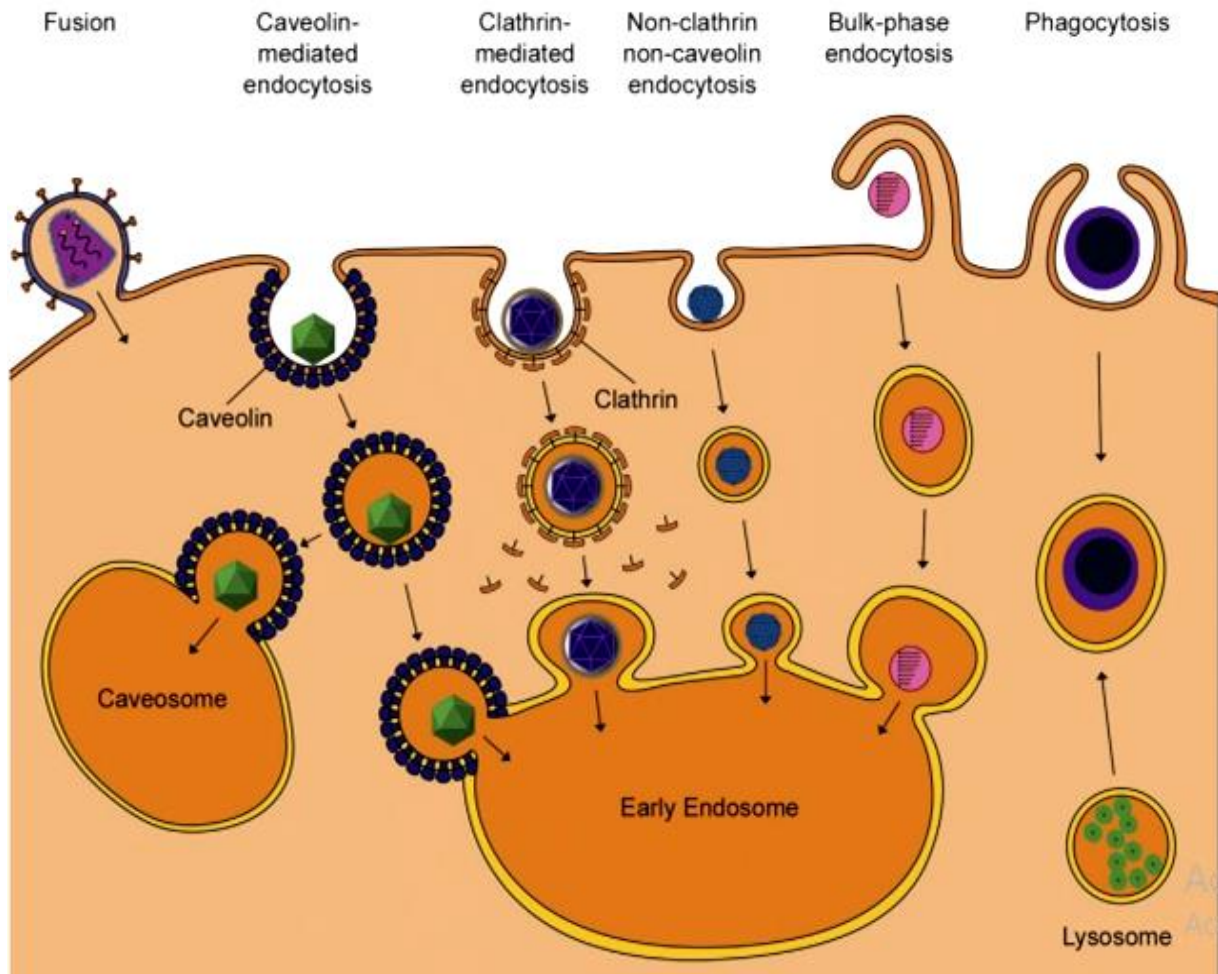


Fig 2. Mécanismes de pénétration des différents virus

III. Décapsidation

La décapsidation (uncoating) est l'étape du cycle viral où le génome du virus est libéré de sa capsidie et rendu disponible dans la cellule hôte, afin de commencer la réplication et l'expression génétique virale. Cette étape est cruciale: elle conditionne la capacité du virus à s'approprier la machinerie cellulaire pour le cycle infectieux. Les modalités de la décapsidation diffèrent selon la structure du virus et sa voie d'entrée :

A. Décapsidation dans les endosomes (virus entrant par endocytose)

- Après internalisation du virion dans un endosome (via clathrine, caveoline, ou autres), l'acidification du compartiment entraîne des changements conformationnels de la capsidie ou des protéines virales.
- Pour les rhinovirus, par exemple, la capsidie s'étend sous l'effet du pH acide, ce qui permet à la protéine VP1 de former des pores dans la membrane endosomale et de libérer l'ARN viral.

- Les virus enveloppés (grippe, flavivirus...) fusionnent leur enveloppe avec la membrane endosomale après activation d'un peptide de fusion : le génome est alors libéré dans le cytoplasme.

B. Décapsidation à la membrane plasmique (fusion directe)

Certains virus enveloppés, comme le VIH, fusionnent leur enveloppe avec la membrane plasmique de la cellule hôte, libérant directement la nucléocapside dans le cytoplasme, suivie rapidement de la décapsidation.

C. Formation de pores et injection de génome (virus non enveloppés)

Pour certains virus non enveloppés : la liaison au récepteur cellulaire induit un changement de conformation de la capsid, qui forme un pore dans la membrane plasmique par lequel le génome est injecté dans le cytosol (ex : poliovirus).

D. Décapsidation partielle et transport intracellulaire

- Certains virus, notamment les herpesvirus, gardent leur capsid intacte après la pénétration pour assurer le transport vers le noyau, où le génome est libéré à la surface du pore nucléaire.
- D'autres virus, comme le rotavirus (dsRNA), ne décapsident pas totalement dans le cytosol, offrant une "base" pour la réplication, et leur polymérase reste associée à la capsid.

E. Décapsidation nucléaire

Pour les virus de petite taille, comme l'hépatite B (capsid ~30 nm), la capsid entière peut pénétrer dans le noyau et y subir la décapsidation.

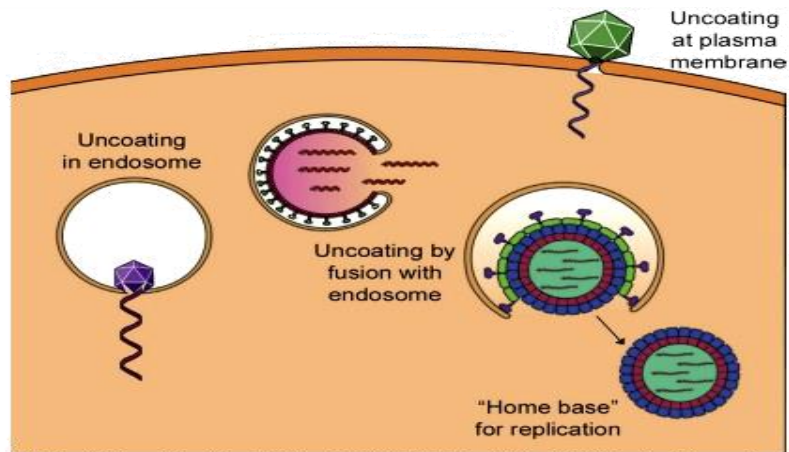


Fig 3. Mécanismes de désenveloppement – décapsidation

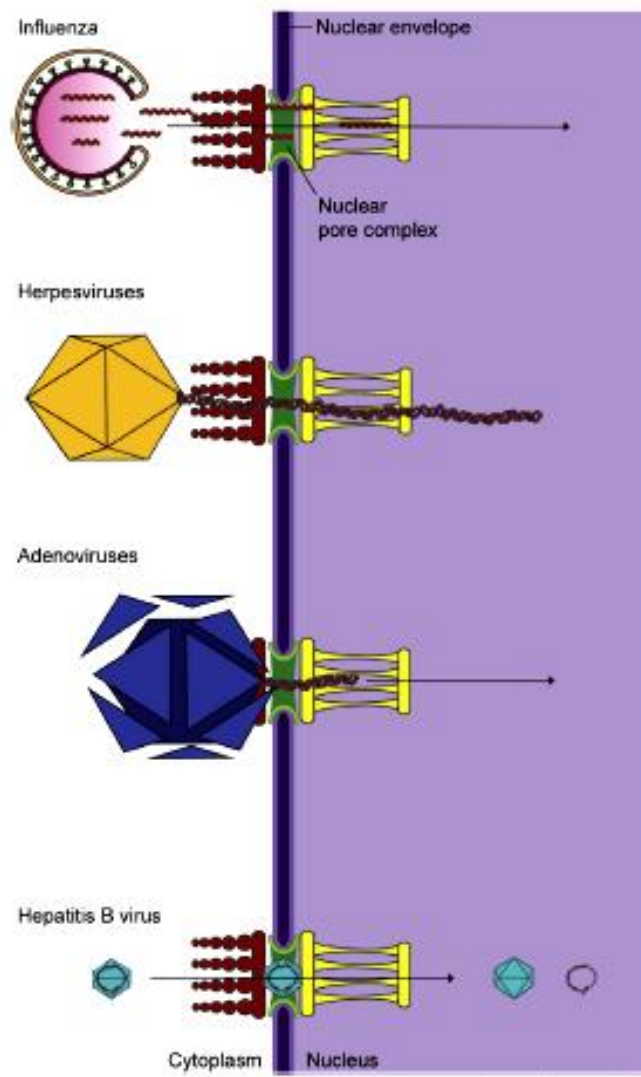


Fig 4. Exemples d'entrée du génome viral de quelques virus dans le noyau cellulaire

IV. Transport cellulaire :

Après l'entrée dans la cellule, de nombreux virus doivent se déplacer efficacement à l'intérieur du cytoplasme, soit pour atteindre le noyau (où commence la réplication pour beaucoup de virus à ADN), soit pour progresser jusqu'à la membrane plasmique dans le cadre de la libération. Les virus exploitent alors les réseaux du cytosquelette, principalement les microtubules, grâce à l'utilisation de protéines motrices spécifiques.

IV.1. Transport rétrograde (moteur : dynéine)

Le transport rétrograde désigne le déplacement des particules virales depuis la périphérie cellulaire vers la région péri-nucléaire. Ce déplacement est assuré par la dynéine, une protéine motrice qui se déplace vers l'extrémité « moins » des microtubules, généralement localisée près du centrosome.

La dynéine travaille en association avec le complexe dynactine, un co-facteur indispensable pour la stabilisation de l'interaction entre la dynéine et la cargaison virale, ainsi que pour son ancrage aux microtubules. Après l'entrée (par endocytose ou libération dans le cytosol), la particule virale doit également traverser le cortex d'actine sous-membranaire avant de rejoindre les microtubules. Une fois arrimé au complexe dynéine/dynactine, le complexe viral est transporté activement vers le centre organisateur des microtubules (MTOC) situé près du noyau. Ce mode de transport est essentiel notamment pour les virus nécessitant une importation nucléaire tels que les herpesvirus, certains adénovirus et de nombreux virus à ADN.

IV.2. Transport antérograde (moteur : kinésine)

À l'opposé, le transport antérograde concerne le déplacement des complexes viraux de la région centrale de la cellule vers la périphérie, typiquement vers la membrane plasmique où s'effectuera le bourgeonnement et la libération du virus. Ce processus fait intervenir la famille des kinésines, des protéines motrices qui utilisent l'énergie de l'ATP pour se déplacer vers l'extrémité « plus » des microtubules, orientée vers la membrane cellulaire.

Des virus enveloppés comme le VIH et le SIV présentent des interactions spécifiques : la protéine structurale Gag s'associe directement aux moteurs kinésines pour diriger efficacement les ribonucléoprotéines ou les précurseurs des virions vers la membrane, en vue de la formation et l'émission des nouvelles particules virales. Ce mécanisme garantit l'efficacité de l'assemblage et de la dissémination virale.

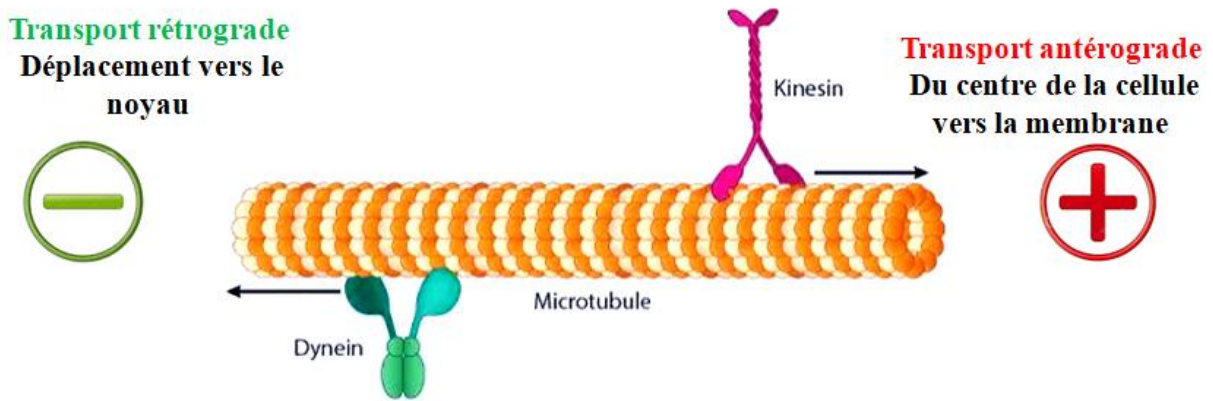


Fig 5. Transport antérograde/rétrograde et protéines motrices

V. La réplication virale : mécanismes et stratégies

Une fois le virus entré dans la cellule, son génome (ADN ou ARN) est libéré et dirige la synthèse des composants viraux : génomes et protéines.

- Le détournement de la machinerie cellulaire se traduit par la mise au service du virus des enzymes et ribosomes. Souvent, cela conduit à l'inhibition des synthèses d'ARN ou d'ADN cellulaires, altérant les fonctions normales de la cellule.
- La cellule synthétise alors des copies du génome viral (réplication), des protéines de structure (capsides, glycoprotéines d'enveloppe), et des enzymes virales nécessaires à l'assemblage des nouveaux virions.

La stratégie de répliquative dépend du type de génome viral, et chaque configuration impose une stratégie enzymatique propre.

a. La multiplication des virus à ADN

Les virus à ADN se multiplient essentiellement dans le noyau, excepté les Poxviridae qui se multiplient dans le cytoplasme car ils apportent leur propre ensemble enzymatique.

Virus à ADN double brin : Leur multiplication ressemble à celle des gènes cellulaires. Le cycle viral comporte généralement deux phases :

- Phase précoce : transcription partielle du génome par une ADN polymérase cellulaire. Les ARN messagers précoces sont traduits en protéines régulatrices et enzymes virales participant à la réplication de l'ADN.
- Phase tardive : les génomes nouvellement synthétisés servent de matrice à la production de protéines structurales (capside, enveloppe).

Exemples : Papillomaviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae, Herpesviridae se multiplient dans le noyau, exploitant les enzymes cellulaires pour la transcription.

b. La multiplication des virus à ARN

Le génome ARN existe sous plusieurs formes :

- Brin (+) : sert directement de messager
- Brin (-) : nécessite une transcription préalable sous forme d'ARNm
- Segmenté/non segmenté, bicaténaire/monocaténaire

Virus à ARN simple brin de polarité positive (+)

Leur génome est directement traduit par les ribosomes cellulaires en une polyprotéine.

Exemple : Poliovirus : Cette polyprotéine est clivée en protéines structurales (capside) et enzymes non structurales (dont la répliqueuse ARN polymérase ARN-dépendante), qui synthétise finalement le brin complémentaire (-), puis de nouveaux brins (+) encapsidés pour former les virions.

Virus à ARN simple brin de polarité négative (-)

- Leur génome n'est pas infectieux seul ; l'infection nécessite une ARN polymérase virale associée au virion pour transcrire le génome (-) en ARN messager (+).
- Exemple : Rhabdovirus, Grippe (Orthomyxovirus) : La polymérase virale transcrit les gènes puis les ARNm sont traduits en protéines. L'encapsidation du génome (-) s'effectue après l'atteinte d'un seuil de nucléoprotéines.

c. Les virus à transcriptase inverse (reverse transcriptase, RT)

- Rétrovirus (ex : VIH) : Leur génome ARN + est converti en ADN complémentaire (ADNc) via la transcriptase inverse virale. Ce nouvel ADN s'intègre dans le génome de la cellule hôte et dirige la production de nouveaux ARN viraux et protéines virales.
- Hepadnavirus (hépatite B) : Utilisent aussi une transcriptase inverse pour convertir un ARN intermédiaire en ADN circulaire.

VI. Assemblage des virions

L'assemblage viral correspond à la mise en place de tous les composants nécessaires pour former une nouvelle particule virale (virion). Les sites d'assemblage varient selon les familles virales :

- Dans le noyau : La plupart des virus à ADN non enveloppés (herpèsvirus, adénovirus, polyomavirus) assemblent leur capsid autour du génome dans le noyau. Les protéines virales sont importées via les pores nucléaires.
- Dans le cytoplasme : Les virus à ARN (ex : poliovirus, rotavirus) procèdent souvent à l'assemblage directement dans le cytoplasme ou sur des membranes intracellulaires (RE rugueux, Golgi, vésicules).
- À la membrane plasmique : Les virus enveloppés (VIH, influenza, virus rabique, coronavirus...) assemblent la nucléocapside juste sous la membrane, où s'agrègent aussi les protéines d'enveloppe.

VII. Maturation

La maturation est l'étape qui transforme un virion nouvellement assemblé en une particule infectieuse. Ce processus implique :

Modifications protéolytiques : Clivage de polyprotéines virales ou de protéines de la capsid/structure par des protéases virales ou cellulaires.

- Exemple : La protéine Gag du VIH est clivée par la protéase virale après le bourgeonnement, permettant la formation du core mature.
- Exemple : La glycoprotéine HA de l'influenza doit être clivée en HA1 et HA2 pour que le virus soit capable d'initier la fusion lors de la prochaine infection.

Modifications post-traductionnelles : Glycosylation, phosphorylation ou autres modifications qui impactent la fonctionnalité des protéines virales.

Parfois, la maturation survient après la libération du virion (ex : VIH), ou avant ou pendant le processus de bourgeonnement.

VIII. Libération des virions

La libération désigne la sortie des virions hors de la cellule hôte afin d'infecter de nouvelles cellules.

Trois grands mécanismes :

a. Bourgeonnement (budding)

- Typique des virus enveloppés.
- La nucléocapsid s'associe à la membrane plasmique (ou parfois à une membrane cellulaire intracellulaire, ex : RE, Golgi, enveloppe nucléaire) où les protéines d'enveloppe ont été insérées.

- La membrane se courbe et entoure le noyau viral, qui acquiert alors son enveloppe. Le virion bourgeonne, quitte la cellule par exocytose.
- Exemple : Virus de la grippe, VIH, Ebola, rabies.

b. Lytique (lyse cellulaire)

- Majoritaire chez les virus non enveloppés.
- Accumulation de virions entraîne rupture ou apoptose de la membrane plasmique, relâchant les virions dans le milieu.
- Exemple : Poliovirus, adénovirus.

c. Exocytose

Les virions (enveloppés ou non) peuvent traverser le réseau de sécrétion et être relâchés par exocytose des vésicules.

Exemple d'un cycle de réplication : virus de la rage

Rabies virus, famille Rhabdoviridae, genre Lyssavirus :

1. Structure et génome du virus de la rage

- Morphologie : Virion en forme de balle (« bullet-shaped »), enveloppé, capsidie hélicoïdale.
- Génome : ARN simple brin, polarité négative ((-)ssRNA), non segmenté, ≈12 kb.
- Protéines virales majeures
 - N (nucléoprotéine) : encapside le génome
 - P (protéine phospho) : cofacteur pour la polymérase
 - M (protéine matricielle) : stabilité et bourgeonnement
 - G (glycoprotéine d'enveloppe) : attachement, induction immunitaire, antigène vaccinal
 - L (ARN polymérase virale) : transcription et réplication

Le génome viral est enveloppé par la capsidie hélicoïdale, entourée d'une matrice et d'une enveloppe virale issue de la cellule hôte, où s'insère la G-glycoprotéine (cible vaccinale, port d'entrée viral).

2. Cycle de réplication virale

Transmission : Principalement par morsure d'un animal infecté (chiens dans 99 % des cas humains), parfois griffure, léchage, plus rarement greffe ou exposition accidentelle en laboratoire. Au site d'inoculation, le virus est présent dans la salive et pénètre les tissus musculaires.

Attachement et internalisation

- La glycoprotéine G se lie à des récepteurs (nicotinic acetylcholine receptor, NCAM, p75NTR) présents sur les cellules musculaires et sur les neurones.
- Internalisation par endocytose médiée par récepteur.

Réplication initiale locale

Jusqu'à l'invasion du système nerveux, le virus se réplique localement dans les cellules musculaires, ce qui explique l'incubation prolongée.

Transport intra-axonal et invasion du système nerveux : Entrée dans les neurones

- Le virus pénètre dans les terminaisons nerveuses autour du site de morsure.
- Il utilise le transport axonal rétrograde (mouvements sur microtubules, dépendant des dynéines) pour migrer vers la moelle épinière, puis le cerveau.

Réplication dans le système nerveux central

- Dans les neurones, le virion libère son génome ARN négatif.
- La polymérase virale (protéine L + P) transcrit l'ARN viral en ARNm individuels (un pour chaque gène).
- Les ARNm sont traduits par les ribosomes cellulaires : synthèse des protéines virales.
- La réplication du génome nécessite la synthèse d'un ARN complémentaire (+) qui sert de matrice pour produire de nouveaux ARN (-).

Assemblage, Bourgeoisement et dissémination

- Les protéines N encapsident l'ARN nouvellement synthétisé, formant la nucléocapside.
- La protéine M stabilise la forme du virion et facilite le bourgeoisement.
- La glycoprotéine G est insérée dans la membrane plasmique et permet l'acquisition de l'enveloppe lors du bourgeoisement.

Excrétion et transmission

- Le virus migre du système nerveux central vers les organes périphériques (glandes salivaires, cornée, peau, etc).
- Excrétion dans la salive → nouvelle transmission par morsure.

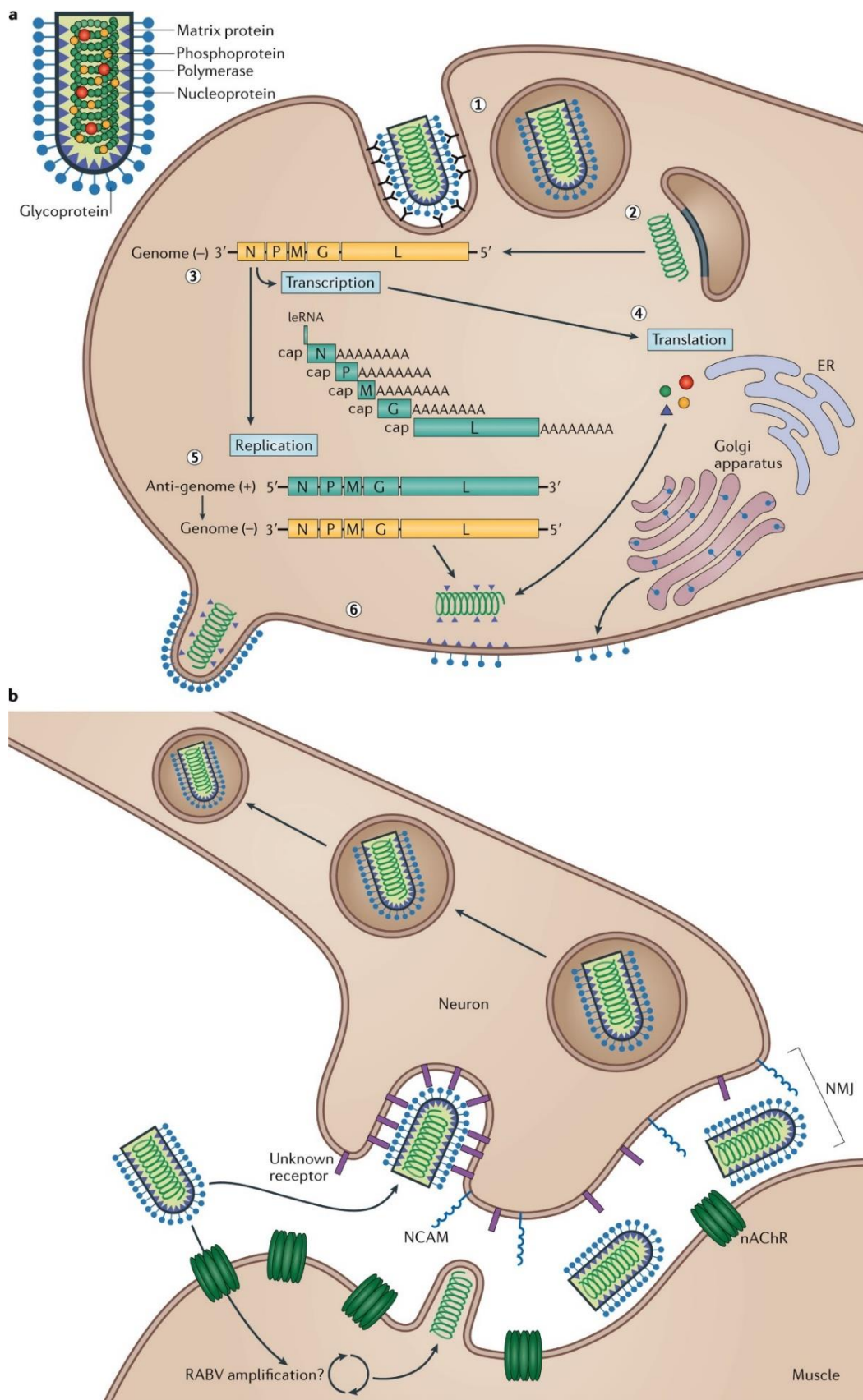


Fig 7. Cycle d'infection et de réplication du virus de la rage