

T.D. N° 03 DE CYTOLOGIE
LA MULTIPLICATION VIRALE

Introduction

La multiplication virale commence quand le génome du virus entre dans une cellule. Le mécanisme d'entrée dépend du type de virus. Quel que soit le génome viral considéré, le parasite détourne les ressources de son hôte afin de produire d'autres virus. L'hôte fournit les nucléotides pour la synthèse des acides nucléiques; ses enzymes, ses ribosomes, ses ARNt, ses acides aminés, son ATP et ses autres outils métaboliques servent à fabriquer les protéines virales requises par l'ARNm qui provient de la transcription des gènes du virus. Quand la fabrication est terminée, les molécules d'acides nucléiques virales et les capsomères s'assemblent pour former de nouveaux virus.

Connaître et bien comprendre les différentes étapes du cycle de multiplication virale est un objectif majeur pour le développement de molécules antivirales.

Le cycle de réplication d'un virus comporte six étapes : 1. Attachement 2. Pénétration 3. Décapsidation 4. Réplication 5. Encapsidation 6. Libération

1. Attachement (étape 1)

Elle commence par l'entrée en contact du virus et de la cellule. C'est l'attachement de la surface virale sur la surface cellulaire (figure 1). Il se fait donc par des protéines de la capsid pour les virus nus, et par des glycoprotéines de l'enveloppe pour les virus enveloppés.

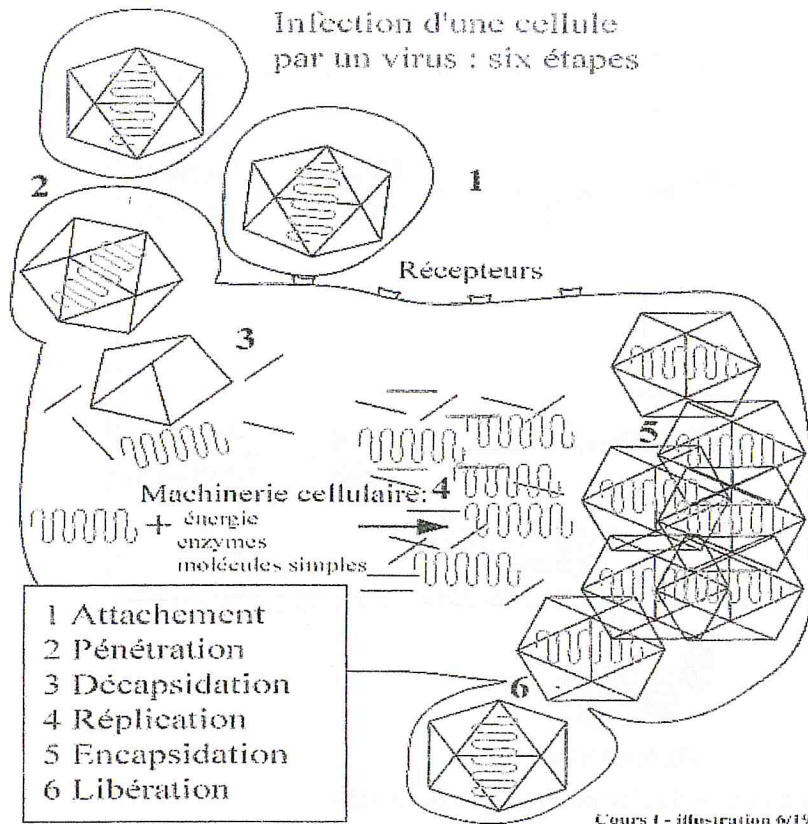


Figure 6. Les étapes de cycle de réplication virale

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 (1,2,3). 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 (4,5). Ces derniers sont libérés par la cellule infectée et peuvent alors propager l'infection (6). Étant donné que la réplication du génome viral et l'expression des protéines du virus dépendent en bonne partie de la machinerie cellulaire, le cycle de réplication des virus dans une cellule varie fortement selon la nature du virus et de son génome.

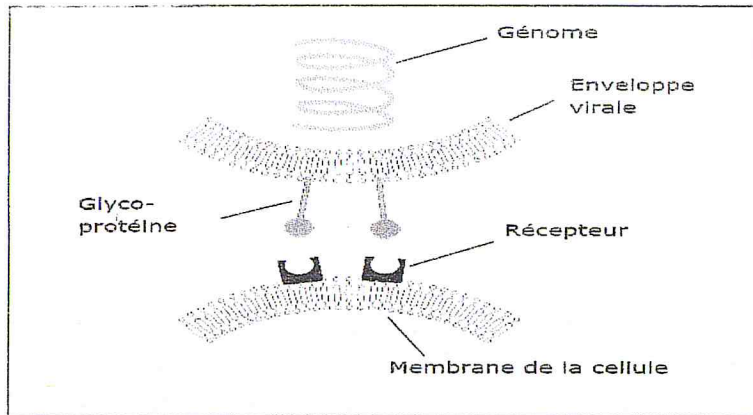


Figure 1 : Récepteur viral et interaction virus-récepteur

Le récepteur utilisé par les virus pour se fixer sur la cellule hôte est une molécule de surface de cette cellule, généralement des glycoprotéines. 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....

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

2. Pénétration (étape 2)

Le virus pénètre à l'intérieur de la cellule, le plus souvent par **endocytose** pour les **virus nus** (figure 2) et par fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique pour les virus enveloppés (figure 3). La fusion des membranes aboutit à une membrane unique, cette fusion suivie de lyse, par formation d'un pore (trou) qui s'élargit et laisse passer la capsidie dans le cytoplasme. Cette fusion-lyse résulte de l'action d'une glycoprotéine de l'enveloppe virale appelée protéines de fusion F. Certains virus enveloppés pénètrent par endocytose, puis fusion de leur enveloppe avec la membrane de la vésicule d'endocytose.

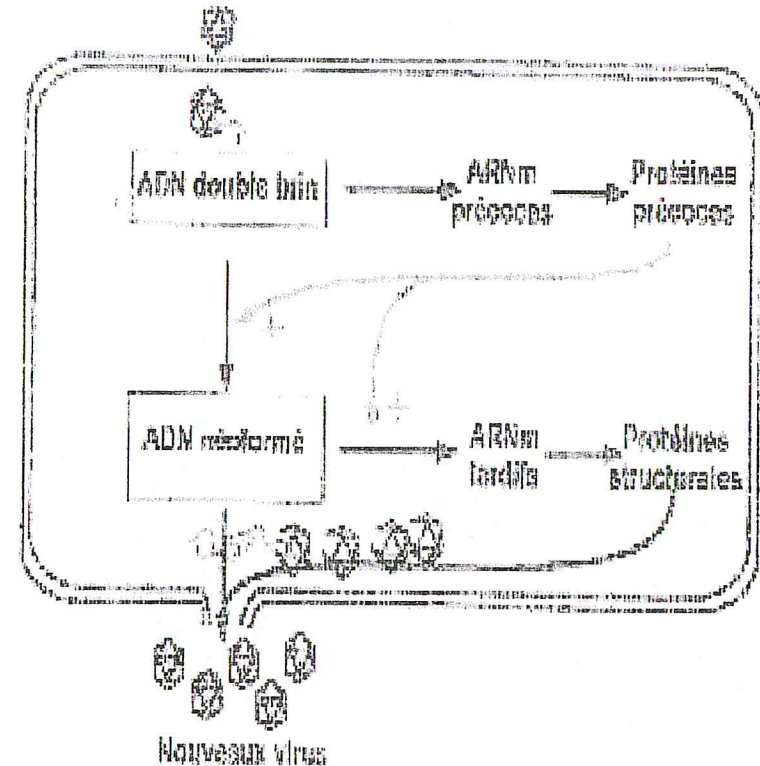


Figure 5 : Cycle de réplication des virus à ADN

Après les étapes d'attachement, de pénétration, de décapsidation, la multiplication virale dans ce cas se déroule en deux étapes :

- une **phase précoce** : elle permet la prise de contrôle de la cellule hôte par le virus, afin que celle-ci entre en division (phase S) et synthétise les enzymes nécessaires à la réplication de l'acide nucléique
- une **phase tardive** : elle permet la synthèse de l'ensemble des constituants viraux.

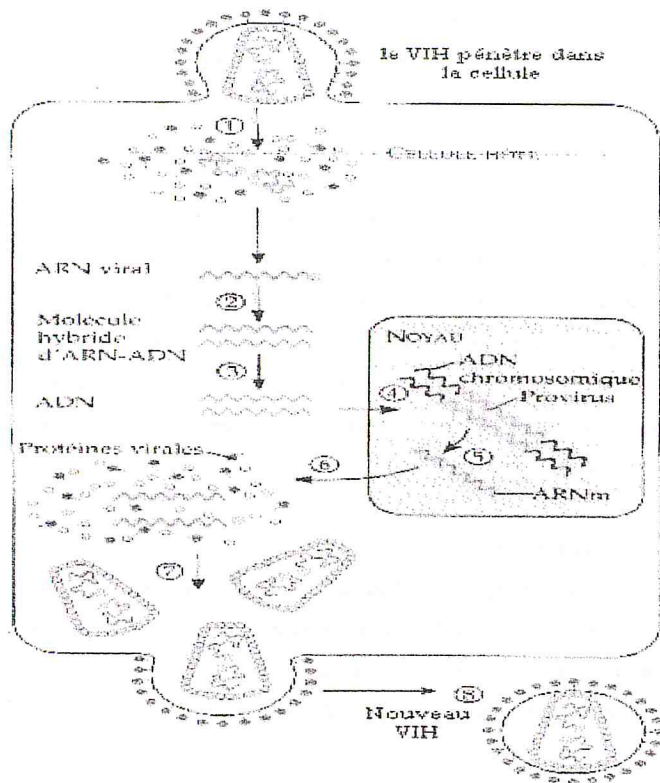


Figure 4 : cycle de réplication d'un virus à ARN exemple (virus du sida HIV)

1: le génome viral pénètre dans la cellule cible après fusion de son enveloppe avec la membrane plasmique de l'hôte. Les protéines de la capsid sont ensuite digérées par la cellule hôte. 2: l'ADN est synthétisé à partir de la matrice virale ARN par la *Transcriptase Inverse*. 3: le brin d'ADN néoformé sert à son tour de matrice pour la synthèse d'un second brin d'ADN viral complémentaire au premier brin. 4: l'ADN bicaténaire s'intègre dans le génome de l'hôte à la manière d'un provirus (grâce à une *intégrase* virale). 5: les gènes proviraux sont alors transcrits. 6: les protéines virales sont synthétisées dans le cytoplasme de la cellule. L'ARN transcrit sert de génome pour les nouvelles copies virales. 7: les capsides se forment. 8: de nouveaux virus sortent de la cellule pour aller infecter d'autres cellules.

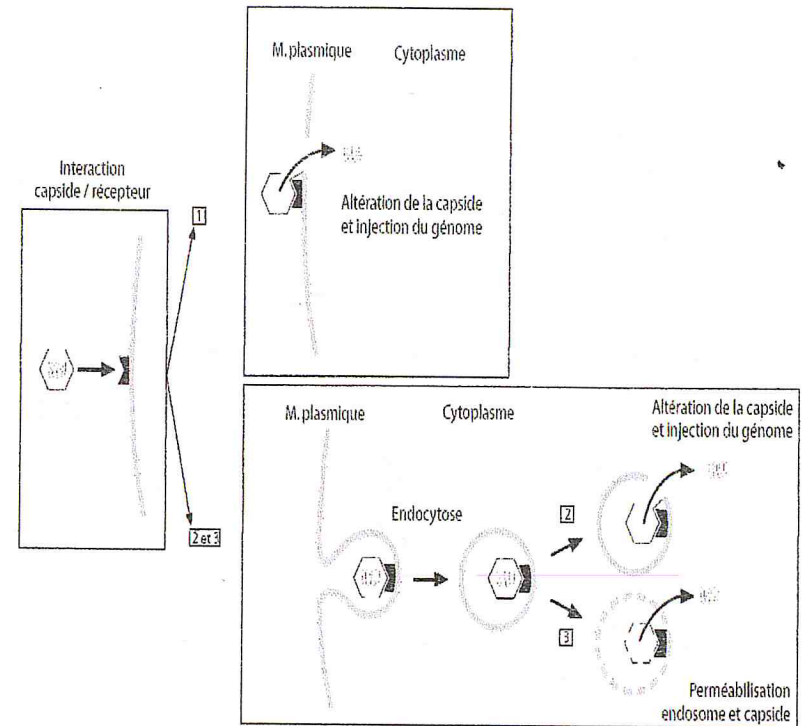


Figure 2. Modalités d'entrée des virus nus (non-enveloppés).

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).

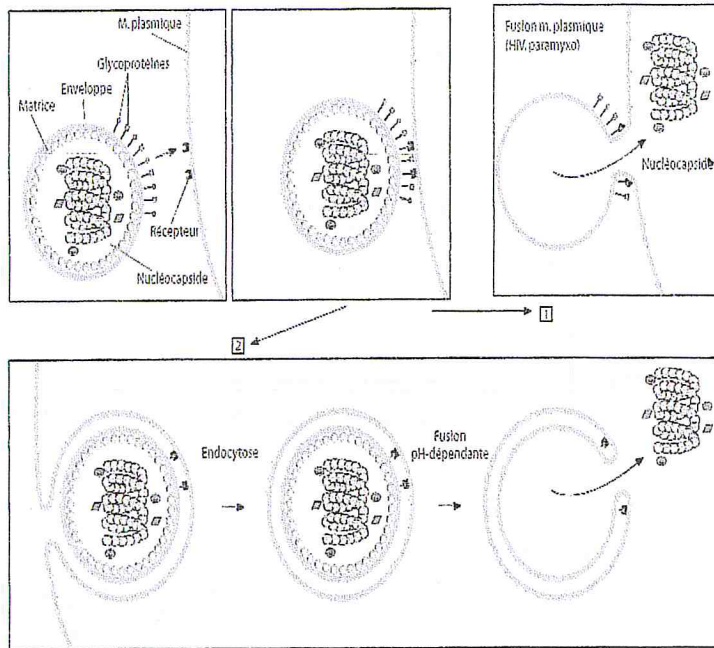


Figure 3. Modalités d'entrée des virus enveloppés.

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 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. 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.

3. Décapsidation (étape 3)

Les structures virales vont ensuite être dégradées, à l'exception du génome qui, débarrassé de la capsid, se trouve libéré. Il est nécessaire que la capsid soit détruite pour que le génome puisse fonctionner, livrer son information génétique à la machinerie cellulaire. En général cette étape se fait généralement à l'aide de

décapsidases cellulaires à l'exception de certains virus qui possèdent leur propres décapsidases. Après ces étapes d'initiation de l'infection, prend place la phase de réplication et d'expression du génome viral.

4. Réplication (étape 4)

Le génome viral doit être répliqué, transcrit et traduit. Pour cela, le génome viral libéré prend la direction des synthèses, dans la cellule. Plus précisément, la cellule va faire des copies, (**répliques**) du génome viral, des répliques de protéines virales, protéines de capsid et glycoprotéines d'enveloppe.

La stratégie de multiplication est dépendante de la nature et de la structure du matériel génétique : ADN ou ARN, génome bicaténaire ou monocaténaire, segmenté ou non, circulaire ou linéaire.

5. L'assemblage et la maturation (étape 5)

Les nouveaux génomes fabriqués par la cellule s'entourent de nouvelles protéines virales fabriquées par la cellule, c'est l'**encapsidation** des génomes qui aboutit à la formation de nouveaux virus. Les mécanismes de l'encapsidation se fait généralement par l'intervention de protéines virales spécifiques.

6. La libération des virus (étape 6)

Ces nouveaux virus sortent de la cellule par **lyse de la membrane (éclatement)** pour les virus nus et par **bourgeonnement** pour les virus enveloppés. C'est lors du bourgeonnement que les virus enveloppés constituent leur enveloppe qui est une bicouche lipidique cellulaire hérissée de spicules glycoprotéiques. Certains virus comme les Herpesvirus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée, d'autres comme les rétrovirus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule. Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virus.