

Multiplication des virus

DR. L .BECHIR

INTRODUCTION

L'étude des étapes de la multiplication virale est indispensable pour :

- comprendre la pathogénèse des infections virales
- mettre au point de nouveaux médicaments antiviraux

L'étude de la X virale → intérêt en sciences fondamentales

1. CONDITIONS NÉCESSAIRES À LA MULTIPLICATION D'UN VIRUS :

Leur simplicité extrême empêche les virus de se multiplier, du moins par eux-mêmes. Se multiplier pour un être vivant est reproduire un édifice fait d'un enchevêtrement de macromolécules qui est à la fois très complexe et très précis, très organisé. Pour réussir un tel édifice, il faut quatre sortes d'éléments.

1) Un plan de travail : c'est l'information génétique. Le virus a cette information dans son génome : c'est la séquence des bases de son génome, DNA ou RNA.

2) La matière première : en biologie, de petites molécules, acides aminés, acides gras, molécules organiques simples, sels minéraux. Le virus qui doit se multiplier n'a pas de réserves de petites molécules. Pas de vacuoles, pas de système digestif, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur

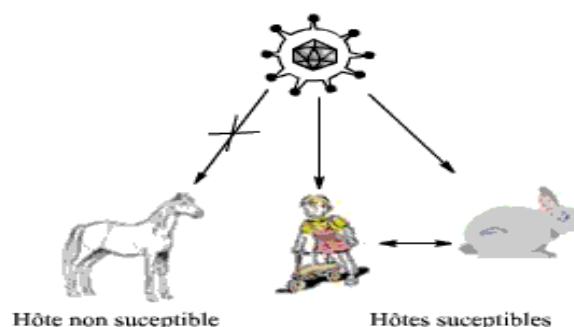
3) Autre élément manquant au virus : des sources d'énergie. Toute édification consomme de l'énergie. En biologie, c'est très souvent l'énergie libérée par hydrolyse de composés tels que l'ATP. Le virus n'a pas de réserve d'ATP ni les moyens d'en constituer ; il n'a aucune source d'énergie propre.

4) Enfin, un élément manque encore au virus : l'assemblage des petites molécules en macromolécules exige des enzymes. Sans enzymes, les assemblages ne se feraient pas. Donc, la multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle répliation.

Le virus apporte seulement l'information génétique nécessaire à la fabrication de nouveaux virus et détourne les voies métaboliques de la cellule à son profit.

Pour qu'il se multiplie le virus doit infecter une cellule (Le spectre d'hôte est défini par l'espèce et le tissu cellulaire infecté)

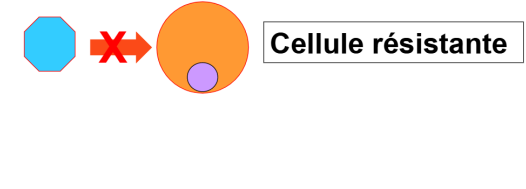
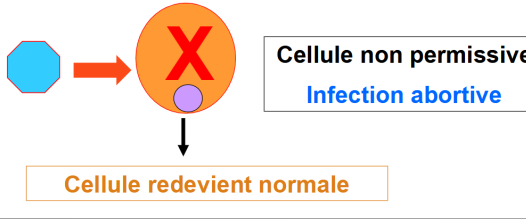
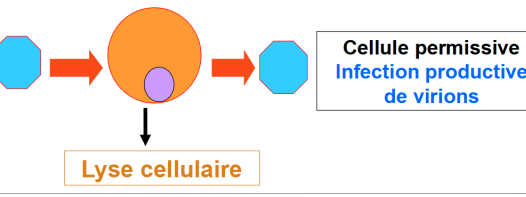
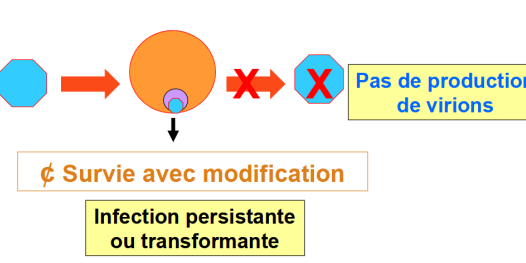
Le spectre d'hôte



2. INTERACTIONS VIRUS/ CELLULES

A. Définitions : Les cellules peuvent être:

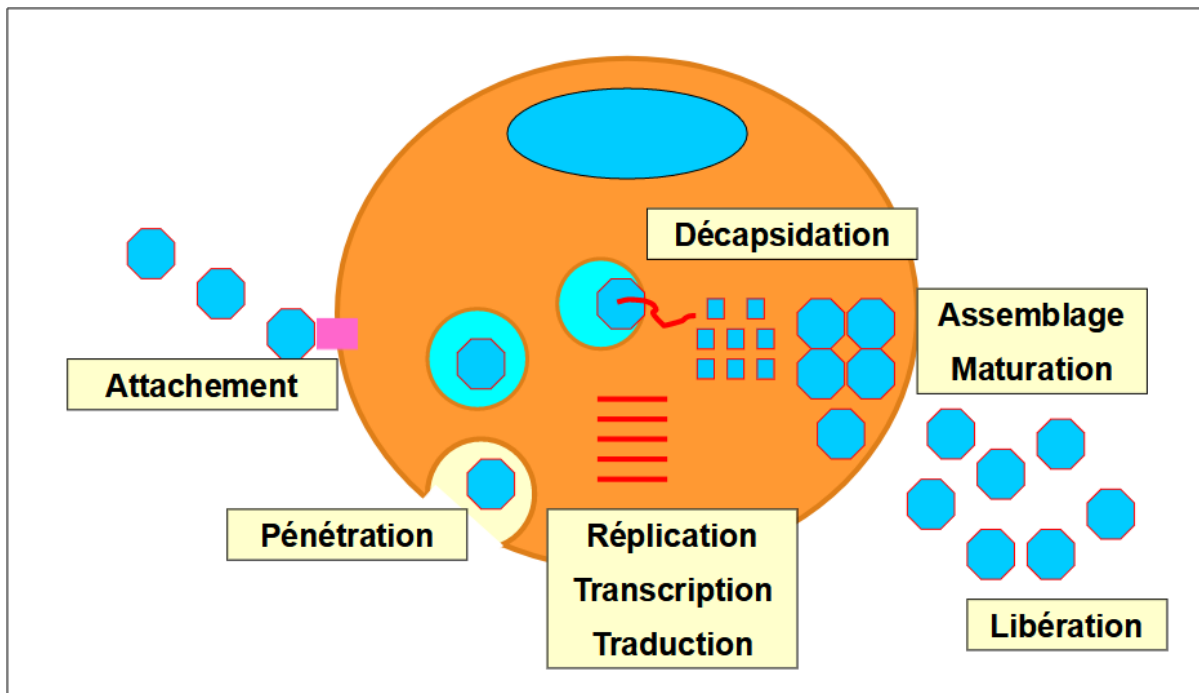
- Résistantes.
- Non permissive.
- Permissives: Infection aiguë, latente, persistante ou transformante.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Cellules résistantes: Cellule dépourvue de récepteurs nécessaires à la fixation du virus ou d'un facteur nécessaire pour l'expression d'un gène viral.</p> |  <p>Cellule résistante</p> |
| <p>Cellules non permissives : Le virus pénètre dans la cellule mais quelques gènes seulement s'expriment sans aboutir à un cycle complet (infection abortive) La cellule peut:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit survivre à l'infection sans montrer de trace d'infection. - Soit mourir sans produire de virions |  <p>Cellule non permissive Infection abortive</p> <p>Cellule redevient normale</p> |
| <p>Cellule permissive : L'infection cellulaire aboutit à la formation de nouveaux virus. dans ce cas on peut avoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Une infection aiguë: ❖ Des infections latentes : La primo-infection guérit et le virus reste caché, il se réactive lors d'un stimulus. Exp: Herpes virus ❖ Des infection persistante ou transformantes: Lorsque la cellule n'est que transitoirement permissive, ceci aboutit à une persistance virale: présence continue du génome viral, avec expression de quelques gènes viraux. Exp: HBV, HBC. | <p>❖ Une infection aiguë:</p>  <p>Cellule permissive Infection productive de virions</p> <p>Lyse cellulaire</p> <p>❖ Des infection persistante ou transformantes:</p>  <p>Pas de production de virions</p> <p>Survie avec modification</p> <p>Infection persistante ou transformante</p> |

B. Cycle de multiplication: Le cycle de réplication virale se décompose en 6 étapes:

1. **Attachement:** du virus sur des récepteurs de la membrane cellulaire
2. **pénétration:** endocytose, fusion
3. **Décapsidation:** et libération du génome viral
4. **réplication:** transcription et traduction des protéines précoces de régulation; synthèse des acides nucléiques viraux; production des protéines virales tardives structurales
5. **assemblage et maturation des nouveaux virus**
6. **Libération:** des virions néoformés

Les différentes étapes du cycle de réplication



A) **ATTACHEMENT**: Adsorption \emptyset passif (énergie non nécessaire)

- Nécessite l'interaction entre **Un ligand viral** et **un récepteur spécifique** de la membrane cellulaire.
- Si récepteur absent \rightarrow cellule résistante à l'infection.
- Le ligand **des virus nu** : conformation particulière des protéines de capsid.
- Pour **les virus enveloppés** : Glycoprotéines d'enveloppe.
- Les structures d'attachement de certains virus sont bien caractérisées:

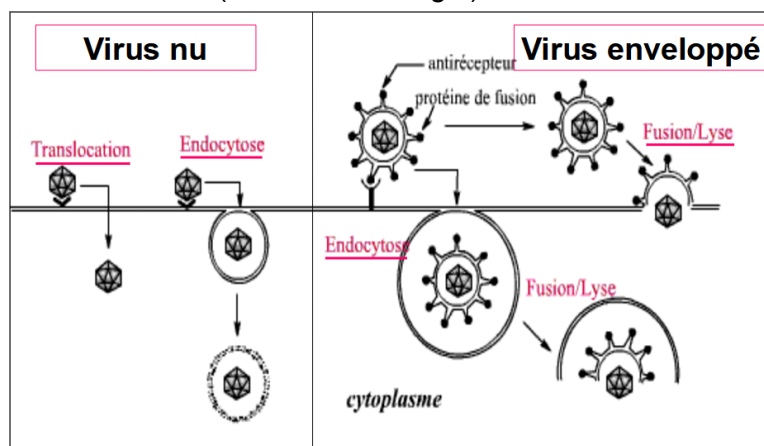
Hémagglutinine du virus grippal.

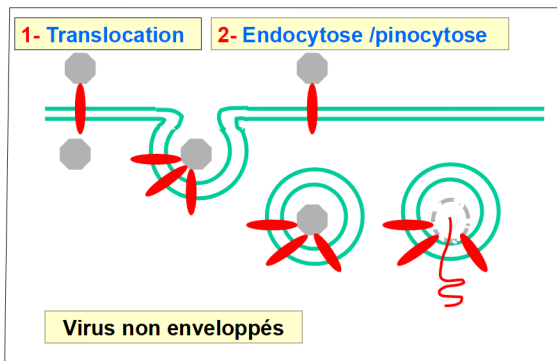
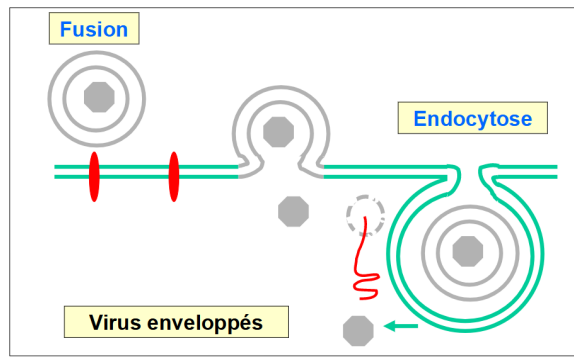
- **Récepteurs de virus spécifiques**:

- molécules CD4 lymphocytes T/gp120 (HIV)
- acide sialique (virus influenza)

- Attachement réversible au début puis devient irréversible, il est indépendant de la température.

B) **PÉNÉTRATION** : \emptyset actif (nécessite l'énergie). Il diffère selon les virus:

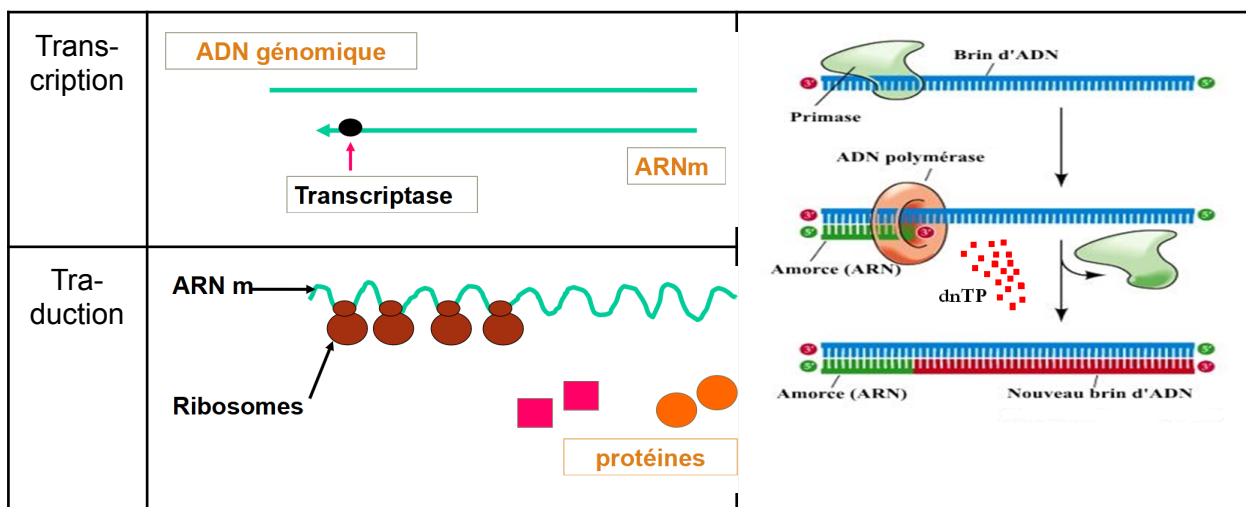


| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>➤ Virus nu:</p> <p>a)- Passage à travers la membrane cellulaire (translocation). ou</p> <p>b)- Endocytose avec accumulation du virus a l'intérieur de vacuoles cytoplasmiques, une libération de la capsid virale dans le cytoplasme de la cellule.</p> | <p>➤ Virus enveloppé :</p> <p>Fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale</p> <p>le virus pénètre sous forme de nucléocapside.</p> <p>Soit par Endocytose. (Une acidification du virus au sein de l'endosome est induite par une pompe à protons (ex : protéine M2 pour le virus influenza type A).</p> |
|  <p>1- Translocation 2- Endocytose / pinocytose</p> <p>Virus non enveloppés</p> |  <p>Fusion</p> <p>Endocytose</p> <p>Virus enveloppés</p> |

C) **LA DÉCAPSIDATION** : généralement cytoplasmique
 Désagrégation de la capsid virale (totale ou partielle) grâce à des enzymes cellulaires ou virales → Libération de l'acide nucléique dans le cytoplasme.

D) **LA RÉPLICATION** : Le virus doit:

- Transcrire (fabriquer un ARNm à partir de son génome).
- Traduire son information génétique (fabriquer des protéines virales par la machinerie cellulaire)
- Répliquer (fabriquer des copies de son génome par la cellule)



Le mécanisme de la réplication varie selon qu'il s'agit d'un virus à ADN ou ARN. Seuls les virus à ADN dont la réplication est intranucléaire peuvent utiliser les enzymes cellulaires pour la transcription.

Les autres virus doivent posséder leurs propres enzymes (ex : poxvirus qui ont une réplication cytoplasmique, virus à ADN).

a) VIRUS À ADN

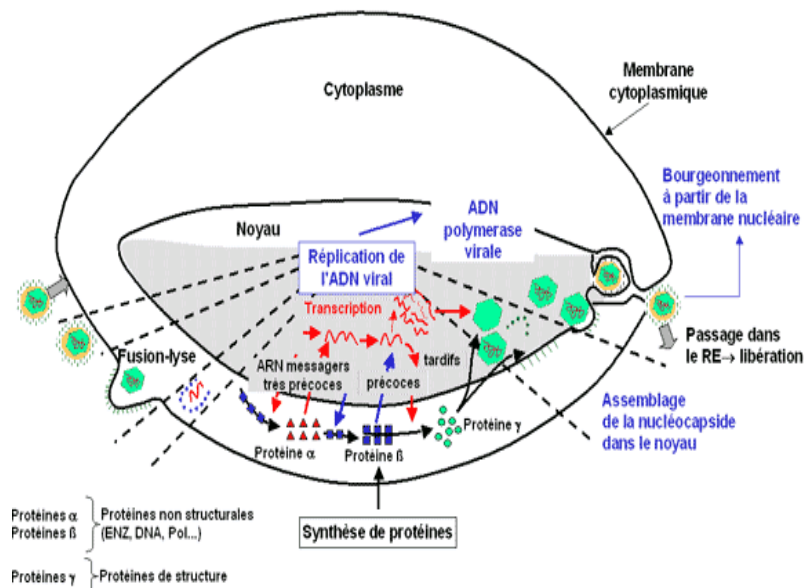
1/ Les virus à ADN double brin suivent des mécanismes de multiplication qui se rapprochent de ceux observés pour les gènes cellulaires (selon un mode semi-conservatif)

HERPES VIRUS: L'ADN viral migre vers le noyau ou la réplication se déroule en 3 phases

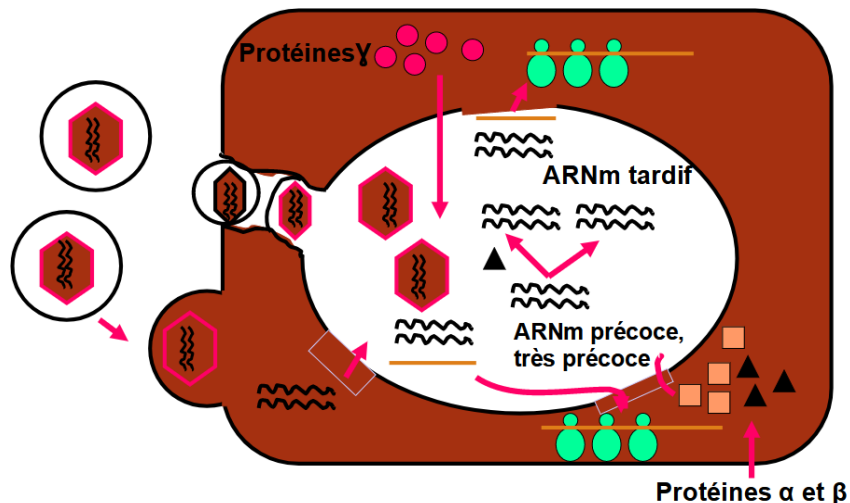
1- Phase précoce: une petite partie du génome est transcrite grâce à une ARN polymérase-ADN dépendante cellulaire en ARNm précoce qui migre dans le cytoplasme pour être traduits en protéines précoces non structurales (régulatrices ou en enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN)

2- Réplication: l'ADN viral est dupliqué grâce a une ADN polymérase en un grand nombre de copies selon un mode semi-conservatif.

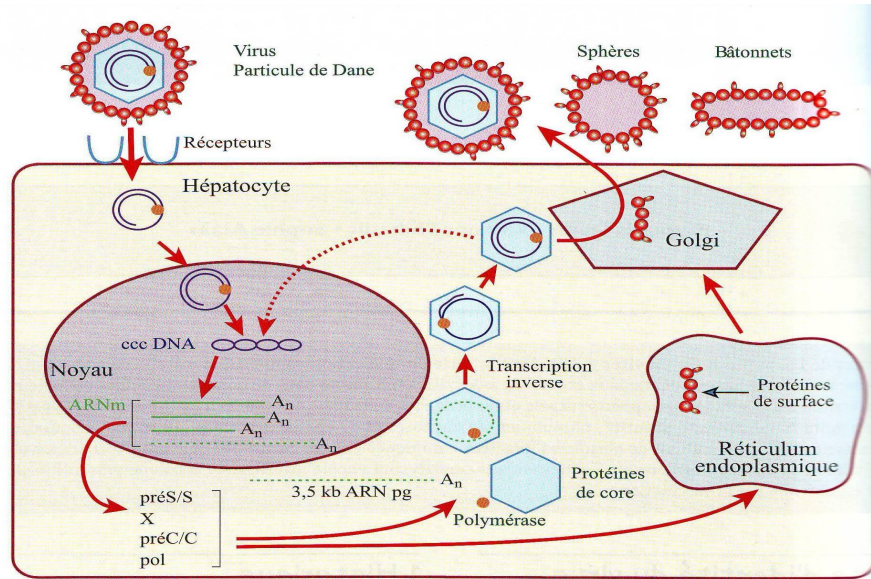
3- Phase tardive: Les ADN néoformés servent de matrice pour une 2ème transcription synthèse d'ARNm tardifs traduits en protéines de structure.



Réplication de l'HSV:



CYCLE RÉPLICATIF DE L'HBV:



b) **VIRUS À ARN:** La réplication a lieu dans le cytoplasme, on a 3 groupes :

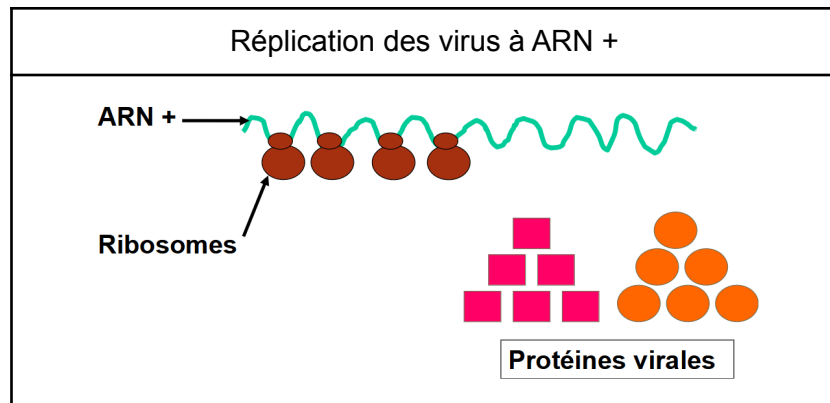
1. **Virus dont l'ARN viral est de polarité (+) (5' - 3'):**

C-à-d même sens que l'ARNm peut être lu directement par les ribosomes cellulaires.

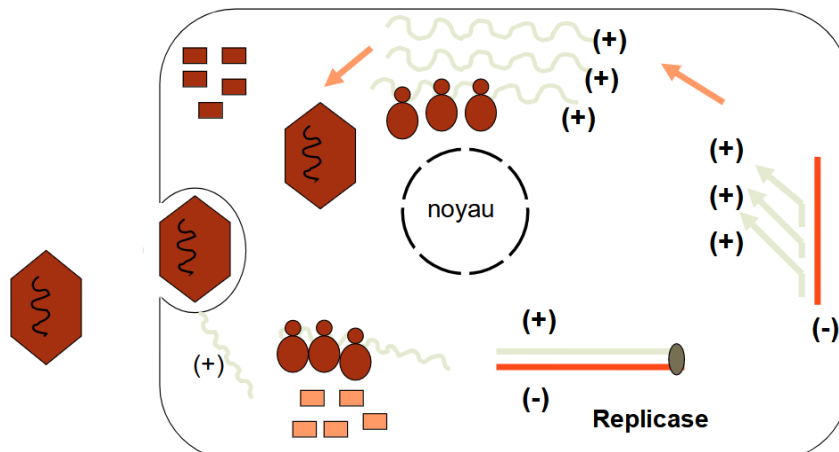
ARN (+) ⇒ Traduction

Le RNA purifié est directement infectieux

Exemples : poliovirus, VHC,...



➤ **Réplication du virus de la poliomyélite**



Le génome de polarité (+) est traduit directement en une grande polyprotéine qui est ensuite clivée pour donner naissance à trois protéines P1, P2 et P3.

Maturation de ces protéines virales.

La protéine P1 (donne les protéines de capsid).

Les régions P2 et P3 (donne les protéines non structurales dont l'ARN polymérase-ARN dépendante ou réplicase).

La réplicase va synthétiser un brin (-).

Le brin (-) va servir à la synthèse de nouveaux brins (+) toujours grâce à la réplicase.

Ces nouveaux brins (+) vont être encapsidés afin de former de nouveaux virions.

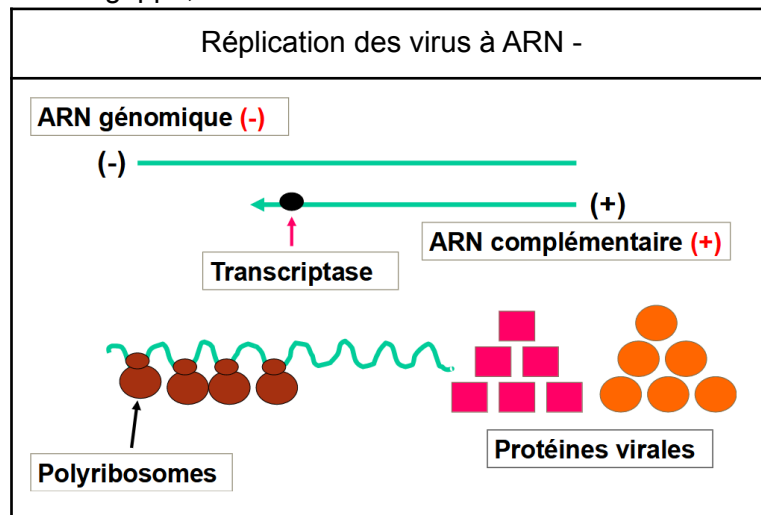
2. **Virus à ARN de polarité (-)** : Le virus possède une transcriptase virale qui permet la synthèse d'un ARN (+) seul capable d'être lu par la cellule.

ARN (-) transcriptase \Rightarrow ARN (+) \Rightarrow Traduction

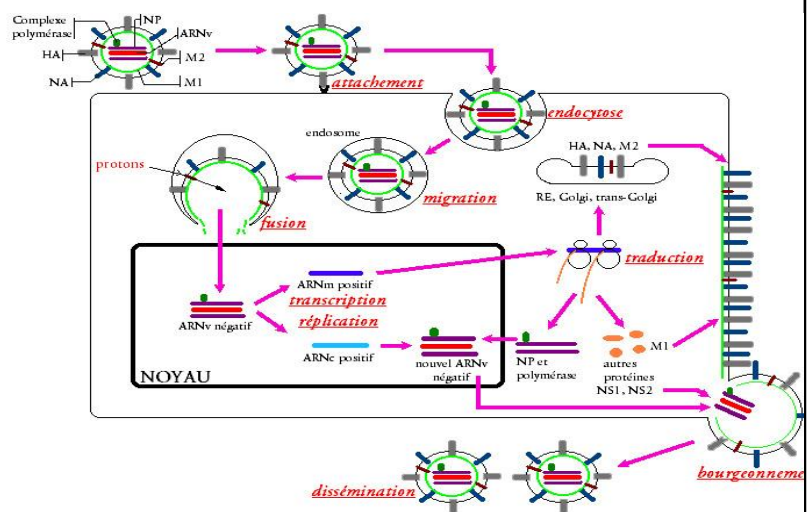
Le RNA purifié est non infectieux

Le virion doit contenir une transcriptase (RNA polymérase RNA dépendante)

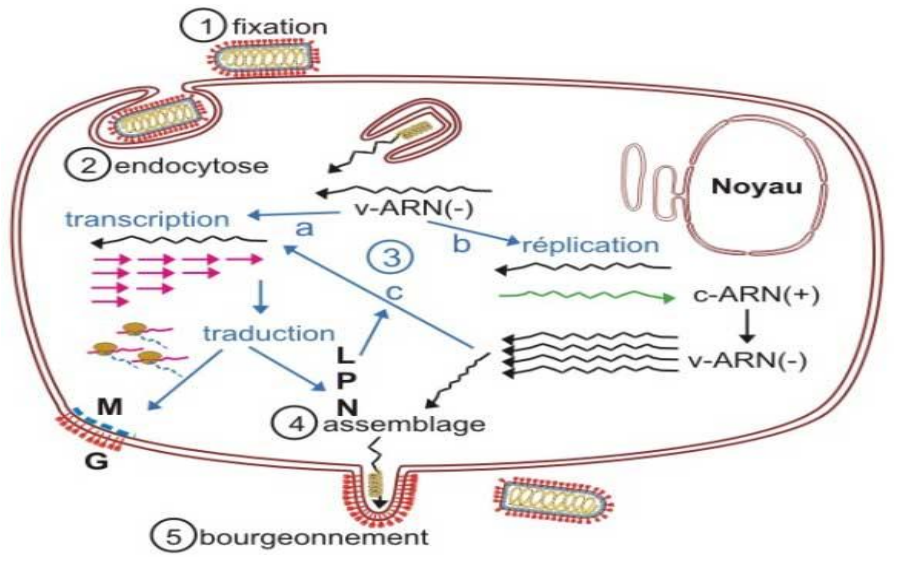
Exemples : virus de la grippe, ..



MULTIPLICATION DE VIRUS DE LA GRIPPE



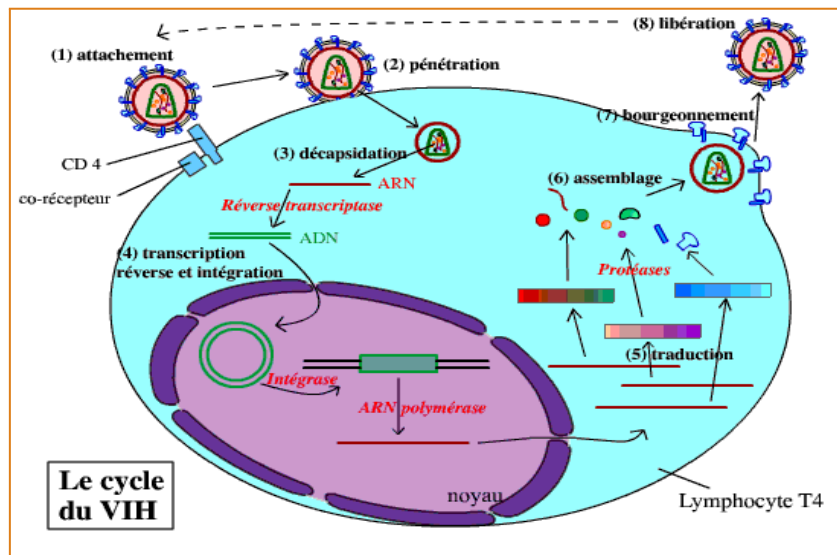
CYCLE DE MULTIPLICATION DES RHABDOVIRIDAE



3. Virus à ARN doit être préalablement transcrit en une copie d'ADN proviral grâce à une transcriptase inverse, pour se répliquer.



➤ **Réplication du VIH**



L'ARN viral est rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN par la transcriptase inverse virale (TI).

- La TI dégrade l'ARN viral puis copie l'ADN viral monocaténaire en ADN double brin qui s'intègre dans le noyau cellulaire, grâce à l'intégrase virale, (ADN proviral)
- S'il y a activation de la cellule, l'ADN proviral est transcrit en ARN messagers et en ARN génomique par l'appareillage de transcription de la cellule.
- La traduction d'ARNm donne naissance à des polyprotéines virales.
- Assemblage des protéines virales et de molécules d'ARN viral

4. VIRUS À ARN BICATÉNAIRE (Riovirus)

La transcription est asymétrique, un seul des ARN génomique est copié.

Il y a production de protéines virales qui vont s'associer en particule et à partir de ce brin est copié le 2e brin.

La réplication du génome des virus à ARN est beaucoup moins fidèle que celle du génome des virus à ADN (les ARN polymérases n'ayant pas les mécanismes de détection et correction d'erreurs qu'ont les ADN polymérases des virus à ADN).

Les virus à ARN sont donc sujets à des variations génétiques (HIV, virus de l'hépatite C).

E) ASSEMBLAGE DES VIRUS

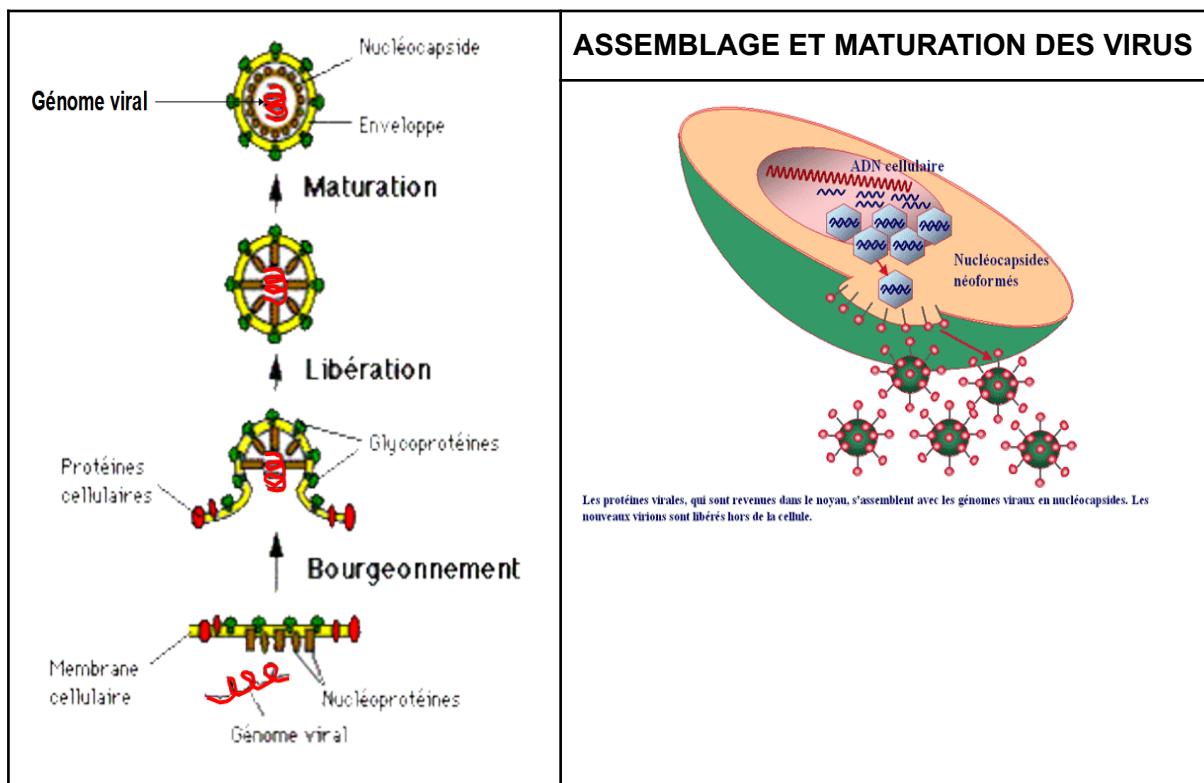
Correspond à l'assemblage des protéines de structure, l'incorporation du génome dans la pro capsid, la maturation des protéines par clivage protéolytique ou modification de conformation, exemples :

- clivage de l'hémagglutinine du virus grippal par protéases cellulaires
- clivage de la poly protéine du poliovirus par des protéases virales ou cellulaires
- clivage des protéines gag et pol du HIV par protéases virales

Auto assemblage des composés fabriqués :

Protéines de capsid + A.nucléique = nucléocapside ⇒ Maturation

- Maturation des protéines gag et pol du HIV
- Les protéases virales sont la cible d'antiviraux = les antiprotéases (ex : Ritonavir,..)
- La protéase du VHC est la cible d'antiviraux: boceprevir, telaprevir,..



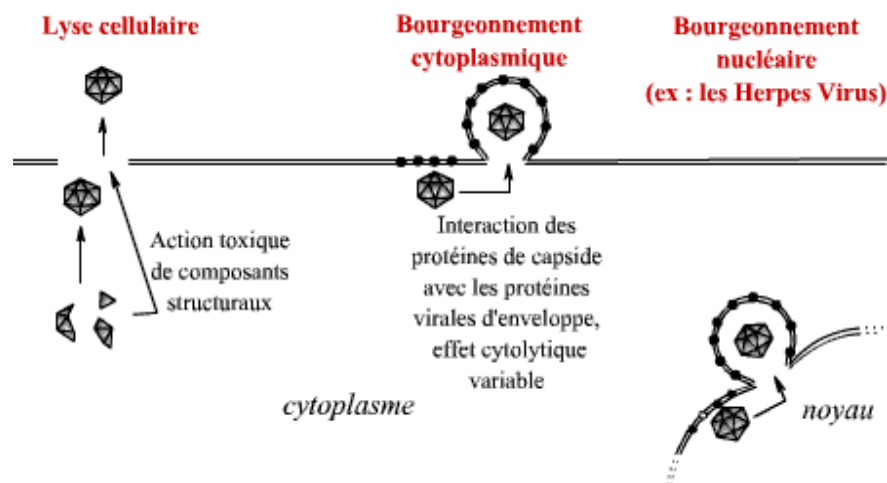
F) LIBÉRATION DES VIRUS :

Virus nu: Par éclatement de la cellule.

Virus enveloppé: Par bourgeonnement à travers la membrane cellulaire.

Certains virus s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane nucléaire de la cellule infectée (Herpesvirus), d'autres s'entourent d'une enveloppe provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule (Rétrovirus)

- Bourgeonnement à partir:
 - de la membrane plasmique (HIV, virus de la grippe)
 - de la membrane de l'appareil de Golgi (coronavirus,..)
 - de la membrane interne du noyau (HSV,..)
- Lyse cellulaire : virus nus
- Libération / v. grippal : Action des antiviraux



Virus complets: Une fois à l'extérieur de la cellule, peuvent à leur tour infecter d'autres cellules. Une cellule produit 100 à 1000 virus.

C. Types des interactions virus-cellule:

1/- Infection lytique productive: La multiplication virale dans la cellule entraîne une perturbation des synthèses cellulaires ce qui aboutit à sa mort ou à une altération de ses structures (effet cytopathique = ECP)

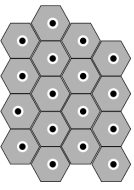
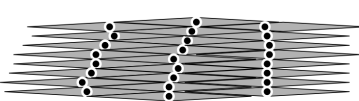
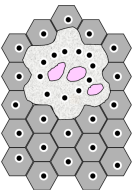
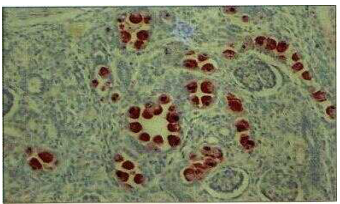
2/- Infection tempérée: La cellule peut tolérer l'infection, le génome viral et celui de la cellule se partagent le potentiel de synthèse.

3/- Infection transformante:

Intégration du génome viral dans le génome de cellule parasitée

Modification de la cellule peut se transformer en cellule maligne.

Le temps du cycle de multiplication varie de: 8 h (poliovirus) à 50 h (herpes virus)

| CULTURES CELLULAIRES | | Effet Cytopathique = SYNCYCIUM (virus de la rougeole) | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| épithéliales | Fibroblastes | | |
|  |  |  |  |