

Multiplication Virale

INTRODUCTION

- **Les virus sont des parasites intracellulaires stricts**=> ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte en utilisant les éléments de celles-ci qu'ils ne possèdent pas.
- La multiplication virale est un phénomène complexe au cours duquel **le virus va détourner la machinerie cellulaire à son profit.**

INTRODUCTION

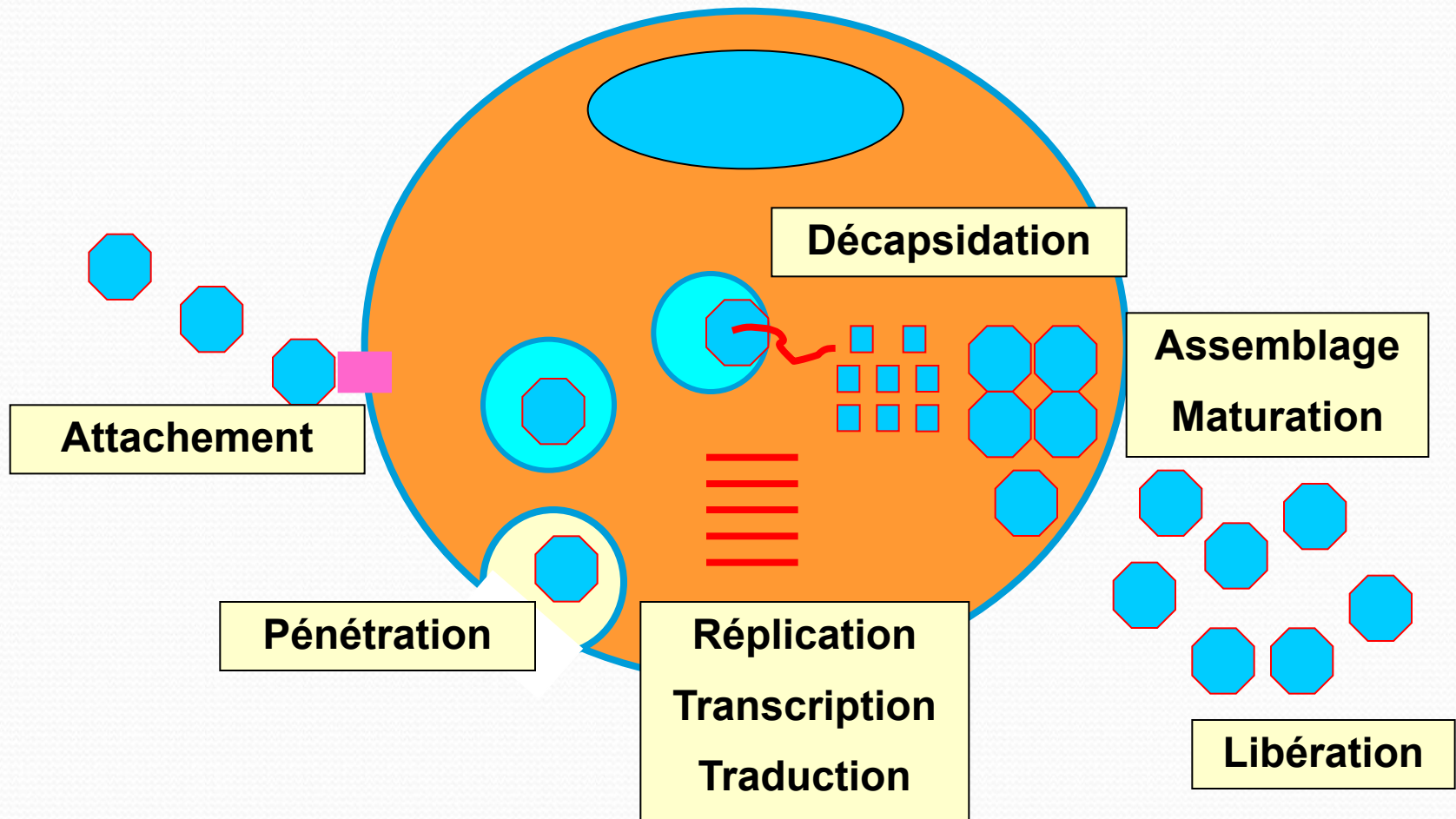
- La multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans **une cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus** selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle **réplication**.
- Le temps du cycle viral peut varier d'un virus à l'autre en fonction de la taille du génome et de la complexité du cycle viral => **4 à 8 h pour le poliovirus, plus de 40 h pour les Herpesviridae**

INTRODUCTION

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

- ❖ comprendre la **pathogenèse** des infections virales
- ❖ mettre au point de nouveaux médicaments **antiviraux**
Certaines étapes sont spécifiques du virus et constituent une cible idéale pour une molécule antivirale .
- ❖ Intérêt en sciences fondamentales

Les différentes étapes du cycle de réplication



1ERE ETAPE : L'ATTACHEMENT

- Nécessite l'interaction entre : un **ligand viral** et un **récepteur spécifique de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte**:

- ✓ **Protéines de la capside pour les virus nus;**
- ✓ **Glycoprotéines d'enveloppe pour les virus enveloppés.**
 - Phénomène passif.

L'ATTACHEMENT

- Ce besoin de récepteurs cellulaires pour les virus explique qu'un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint d'espèces animales : **tropisme d'hôte**, avec des tropismes tissulaires et cellulaires précis.
- La sensibilité d'une cellule pour un virus définit sa capacité à pouvoir être infectée par un virus donné.

Exemples de récepteurs cellulaires

Virus	Cellule/Tissu cible	Récepteur cellulaire (+ corécepteur)
HIV	Lymphocytes T Macrophages	CD4 (+ CXCR4) ⁽¹⁾ CD4 (+ CCR5) ⁽¹⁾
EBV	Lymphocytes B	CD21 ⁽²⁾
Influenzavirus	Epithélium respiratoire	Acides sialiques
HSV-1	Nombreux tissus cibles	Héparane-sulfate

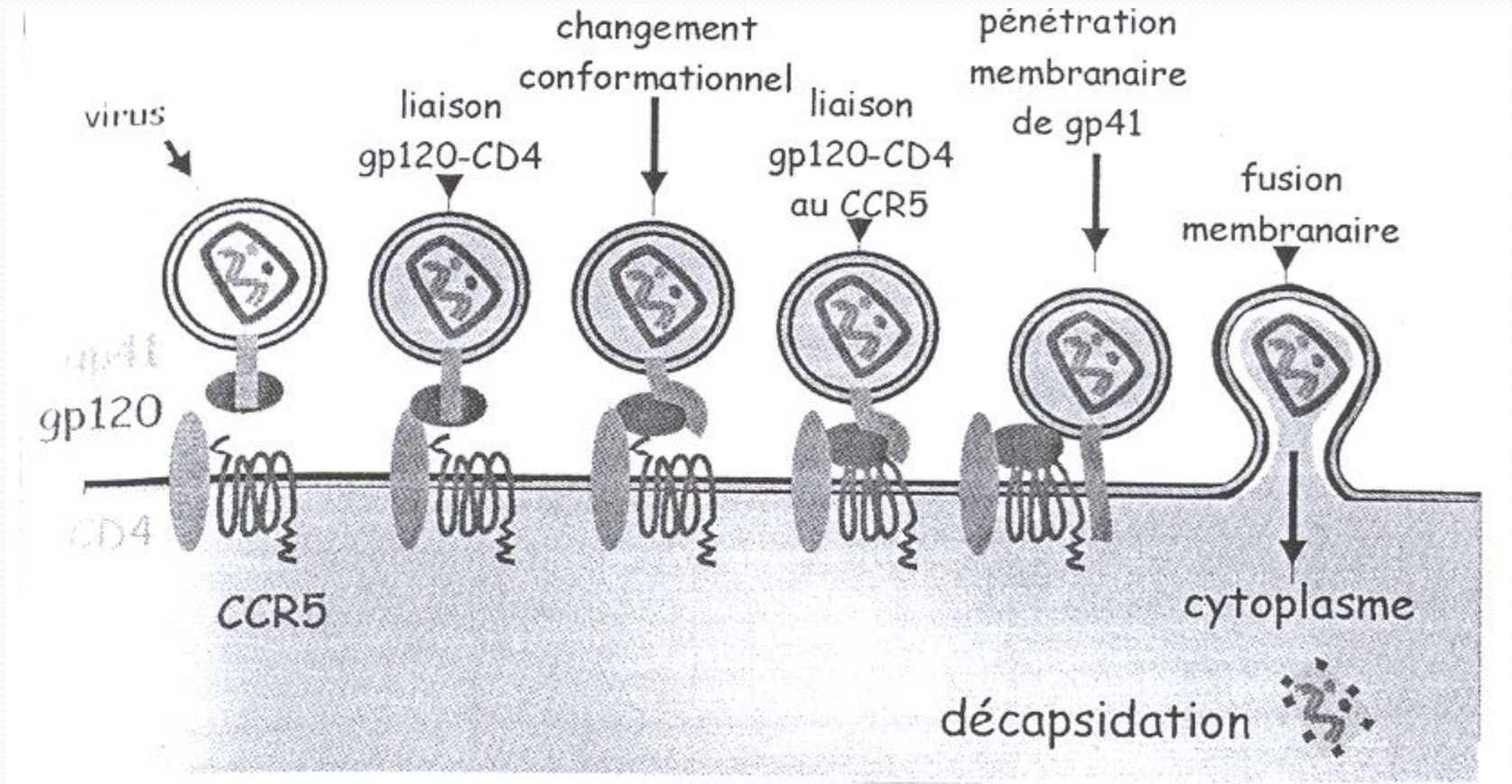
(1) Récepteur de chimiokine

(2) Récepteur pour le complément

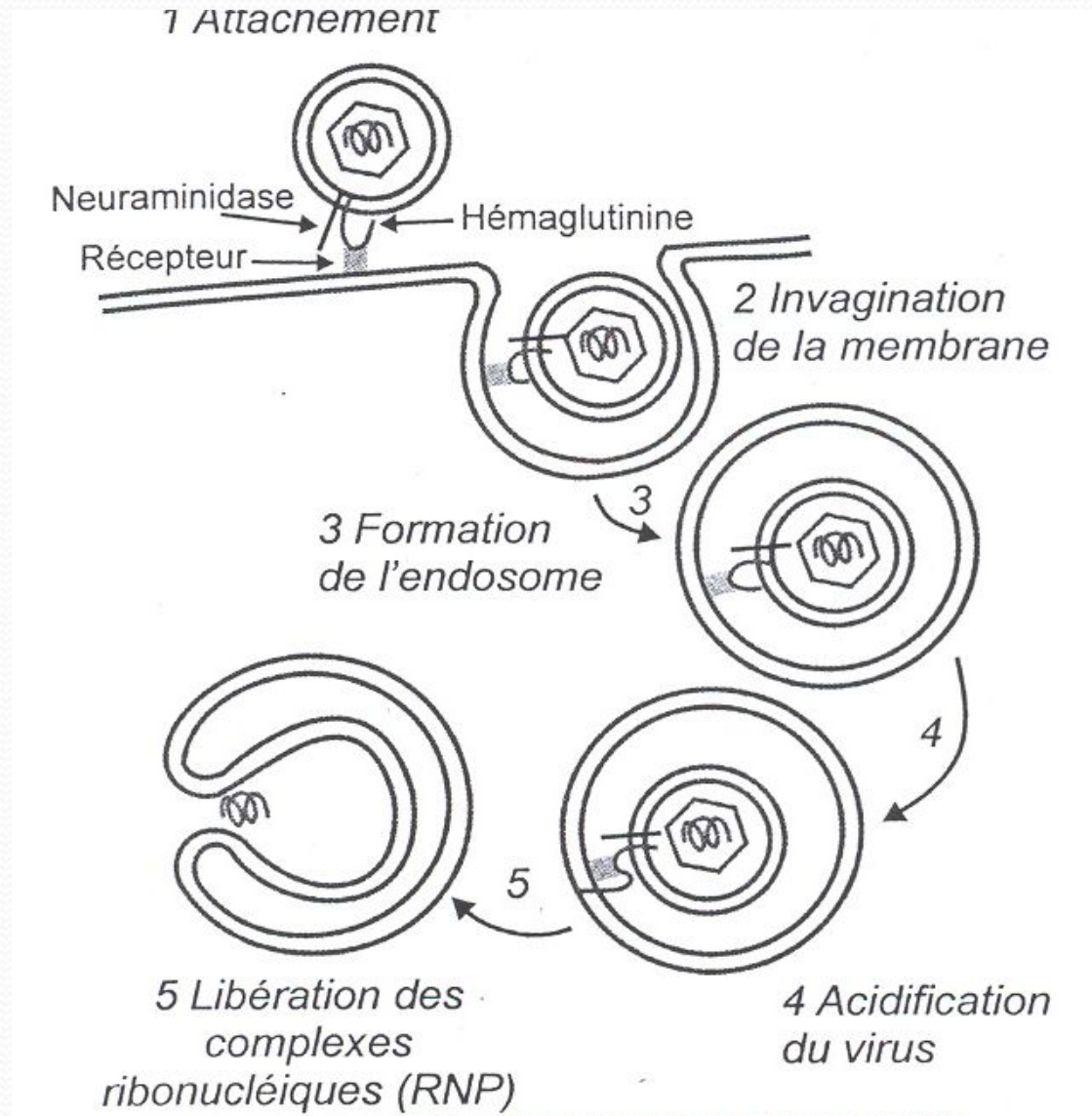
2EME ETAPE : LA PÉNÉTRATION

- Phénomène actif .
- Plusieurs mécanismes :
- ✓ **Virus non enveloppés** : **endocytose dans des vésicules ++**, puis relargage dans le cytoplasme. **Exp : poliovirus**
- ✓ **Virus enveloppés**:
 - 1- **Fusion** de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique en une membrane unique, **suivie de lyse**, le virus pénètre alors sous forme de nucléocapside.
Exp : virus VIH , herpesvirus.
 - 2- mécanisme **associant endocytose puis fusion/lyse des membranes**
Exp : influenzae virus, adenovirus.

Pénétration : fusion (ex HIV)



Pénétration : endocytose (virus grippal)



3EME ETAPE :LA DÉCAPSIDATION

- Généralement cytoplasmique.
- Désagrégation de la capside virale (totale ou partielle) grâce à des **enzymes cellulaires ou virales** => Libération de l'acide nucléique dans le cytoplasme.

4EME ETAPE: LA RÉPLICATION

- Le virus doit:
 - Transcrire : fabriquer un ARN m 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.

Transcription

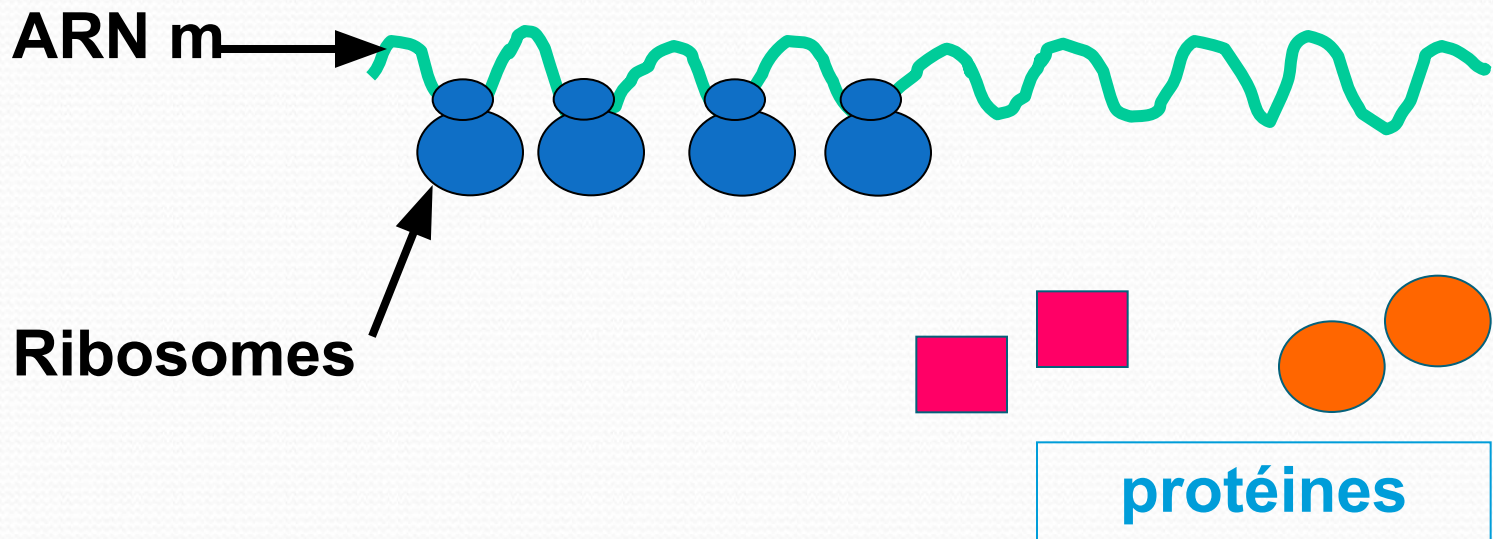
ADN génomique



Transcriptase

ARNm

Traduction



LA RÉPLICATION

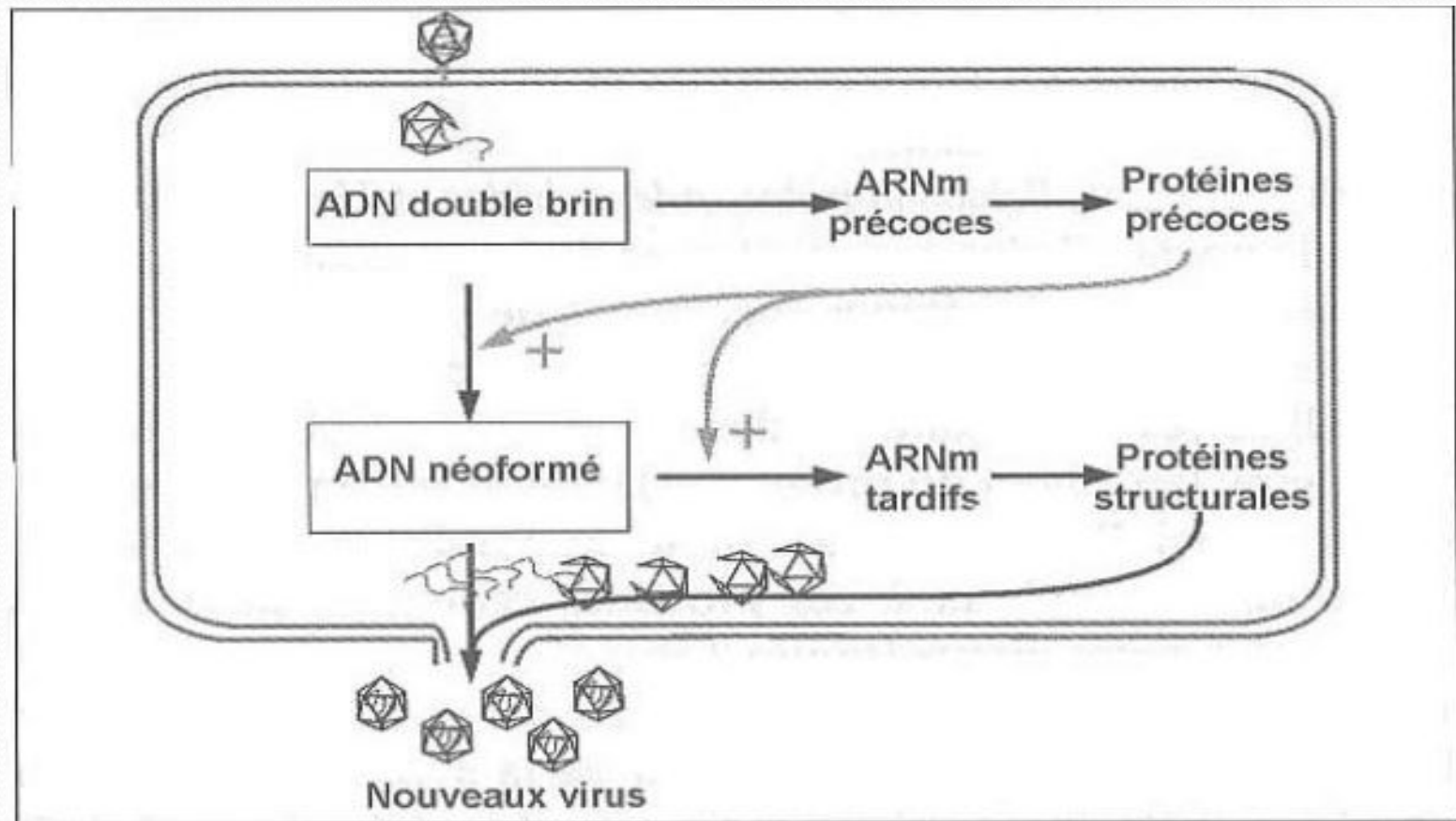
- Le mécanisme de la réplication varie selon qu'il s'agit d'un virus à ADN ou ARN.
- Seuls les virus à ADN dont la réplication est intranucléaire peuvent utiliser les enzymes cellulaires pour la transcription.
- Les autres virus doivent posséder leurs propres enzymes (Exp : poxvirus qui ont une réplication cytoplasmique, virus à ARN).

A- Multiplication des virus à ADN

- Les virus à ADN double brin suivent des **mécanismes de multiplication qui se rapprochent de ceux observés pour les gènes cellulaires.**
- Le cycle viral peut être divisé en **2 phases** (sauf pour les Herpesviridae) : Précoce et tardive.

Exp : Papillomavirus, Polyomavirus, Adénovirus .

Multiplication des virus à ADN: 2phases



Multiplication des virus à ADN

1- Une phase précoce :

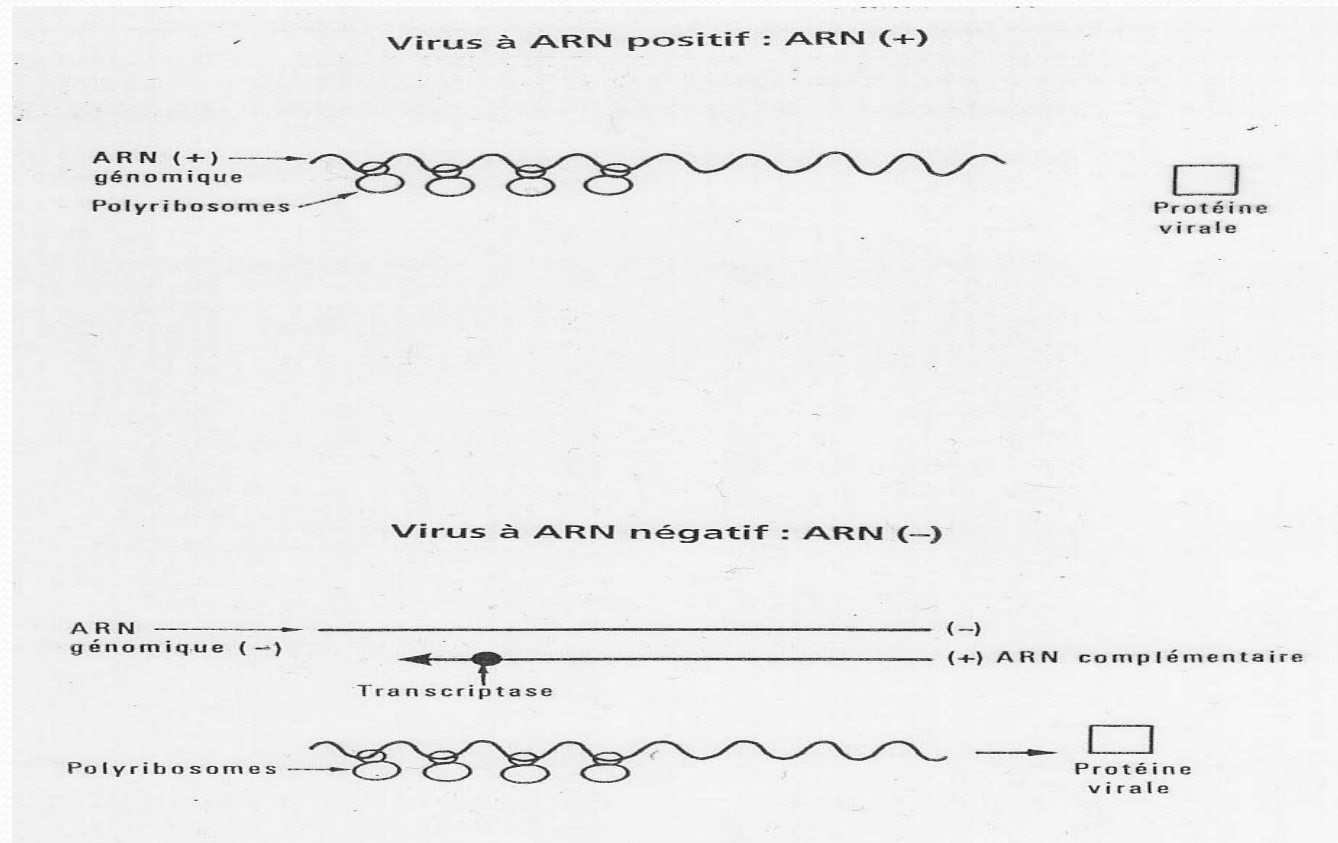
- Une petite partie du génome est transcrite grâce à une ARN polymérase-ADN dépendante cellulaire.
- Les ARN messagers précoces migrent dans le cytoplasme cellulaire pour être traduits par les ribosomes de la cellule en protéines régulatrices non structurales ou en enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN.
- Il y a ensuite répllication de l'ADN viral par l'ADN polymérase cellulaire ou virale aboutissant à un grand nombre de copies d'ADN viral.

Multiplication des virus à ADN

2-Une phase tardive:

Les ADN néoformés vont servir de matrices pour une deuxième transcription aboutissant à la formation d'ARN messagers tardifs qui après traduction vont former des protéines de structure : **capside, enveloppe**.

Réplication et Transcription des virus à ARN



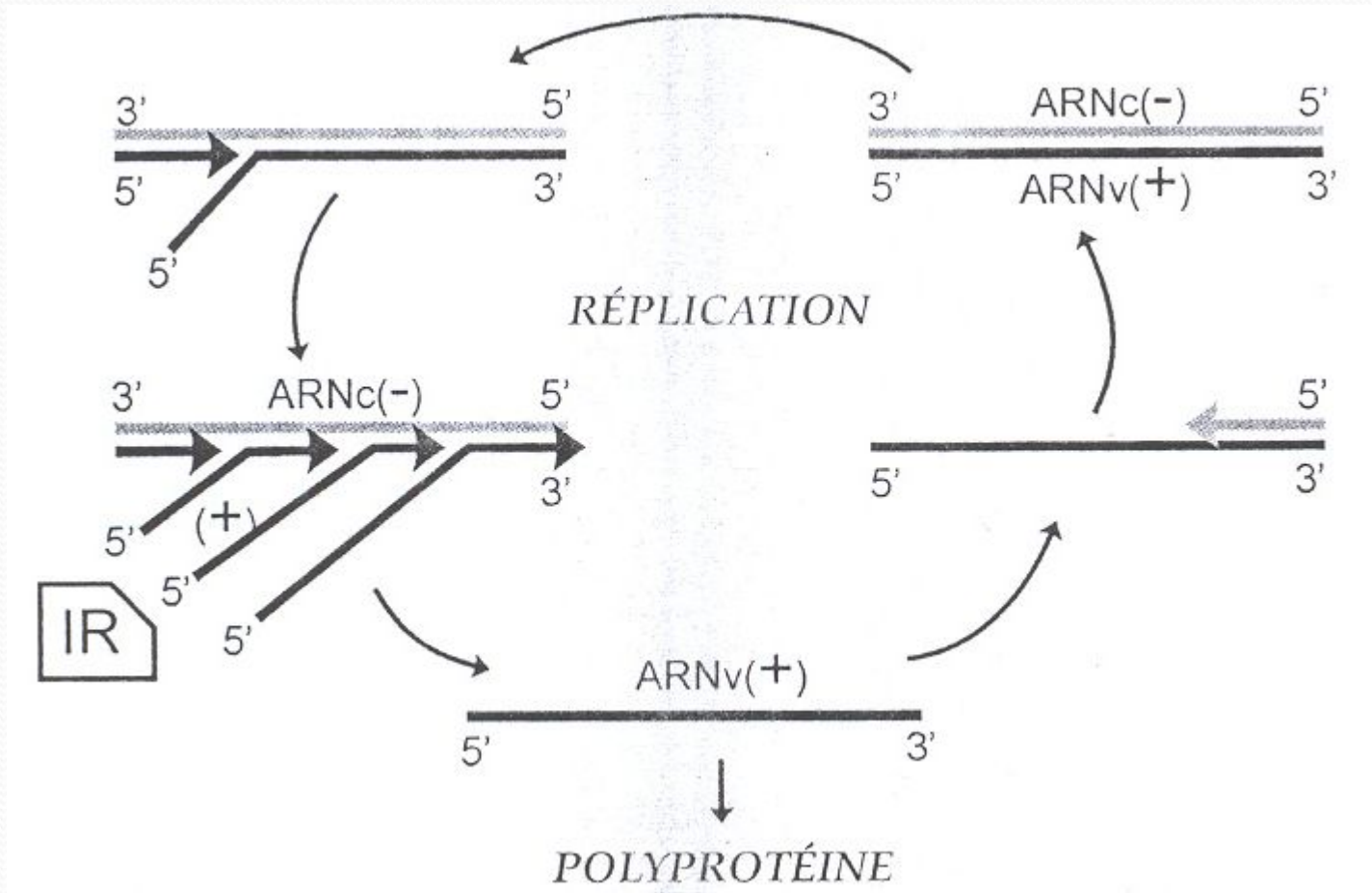
B- Multiplication des virus à ARN

- La réplication a lieu dans le cytoplasme.
- 3 groupes :
- **Virus dont l'ARN viral est de polarité (+)**
(5'-3'): même sens que l'ARNm => peut être lu directement par les ribosomes cellulaires ARN (+)
=> **Traduction.**

RNA directement infectieux.

Exp: Virus de la poliomyélite

poliovirus



B- Multiplication des virus à ARN

□ Virus à ARN de polarité (-) :

Ces génomes de polarité négative ne sont directement infectieux => L'infection nécessite une **RNA polymérase RNA dépendante** ou **transcriptase associée au virion** pour la transcription en **ARN (+)** , seul capable d'être lu par la cellule.

Exp : Orthomyxovirus ou Rhabdovirus

Virus utilisant la transcriptase inverse pour leur réplication

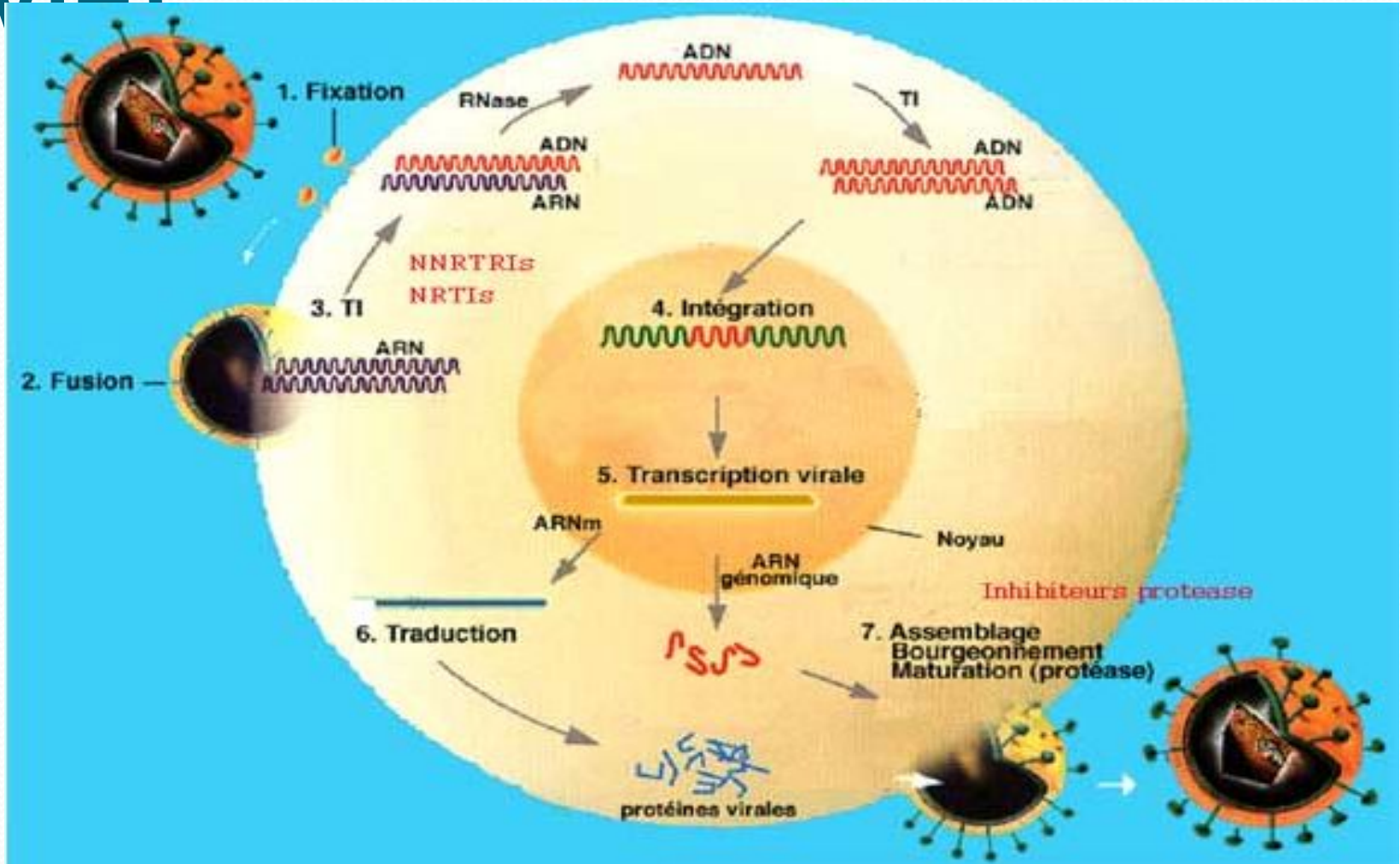
- Une autre propriété spécifique de certains virus est la capacité de reproduire une molécule d'ADN à partir d'ARN (+) qu'il s'agisse d'ARN génomique pour les **Retroviridae** ou d'un produit de transcription pour **le virus de l'hépatite B**.
- Cette étape indispensable est rendue possible par la présence d'une enzyme virale, **la transcriptase inverse = reverse transcriptase : RT**

B- Multiplication des virus à ARN

- ❑ **Virus à ARN doit être préalablement transcrit en une copie d'ADN proviral** grâce à une **transcriptase inverse** ou **rétro transcriptase**, pour se répliquer.
- **ARN (TI) => ADN Proviral => ARN(+)**
=> Traduction.

Exp : VIH

multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)



Multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

- Dans la cellule, 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 passe dans le noyau de la cellule.
- Grâce à l'intégrase virale, l'ADN chromosomique est clivé et l'ADN viral s'intègre dans cet ADN chromosomique au sein du noyau de la cellule infectée, sous le nom d'ADN proviral.

Multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

- Une fois intégré et si 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'ARN messagers donne naissance à des polyprotéines virales correspondant d'une part aux gènes *gag* et *pol* et d'autre part au gène *env*.
- La polyprotéine *env* va être clivée par une protéase cellulaire en deux protéines d'enveloppe qui seront glycosylées par les enzymes de la cellule.

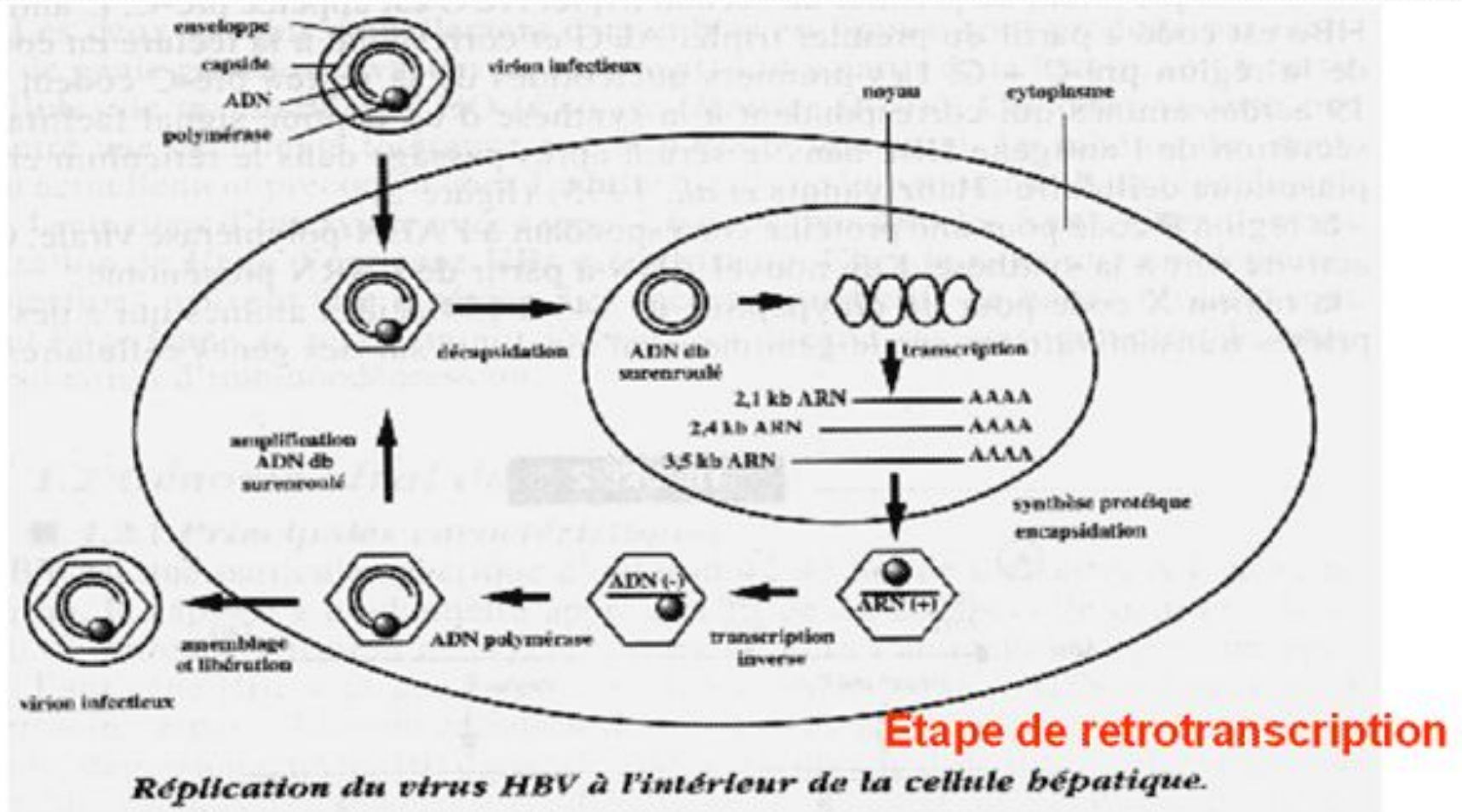
Multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

- L'assemblage des protéines virales et de 2 molécules d'ARN viral se fait au niveau de la membrane cellulaire.
- Quant à la polyprotéine Gag-Pol, c'est au moment du bourgeonnement du virus hors de la cellule qu'elle va être clivée par la protéase virale pour donner les protéines constitutives internes du virus et ses 3 enzymes \Leftrightarrow **Maturation = dernière étape indispensable à la production de virus infectieux capables d'infecter d'autres cellules.**

Multiplication du virus de l'hépatite B

- Contrairement aux autres virus à ADN infectant l'homme, le HBV se caractérise par un intermédiaire de réplication qui est une molécule d'**ARN pré-génomique**.
- C'est donc un virus à ADN partiellement double brin : un brin négatif long, 1 brin positif court , qui se rapproche des rétrovirus par sa **polymérase qui possède une activité de transcription inverse**.

Multiplication du virus de l'hépatite B



ASSEMBLAGE ET MATURATION

Correspond à l'assemblage des protéines de structure, l'incorporation du génome dans la pro-capside, 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.

LIBERATION

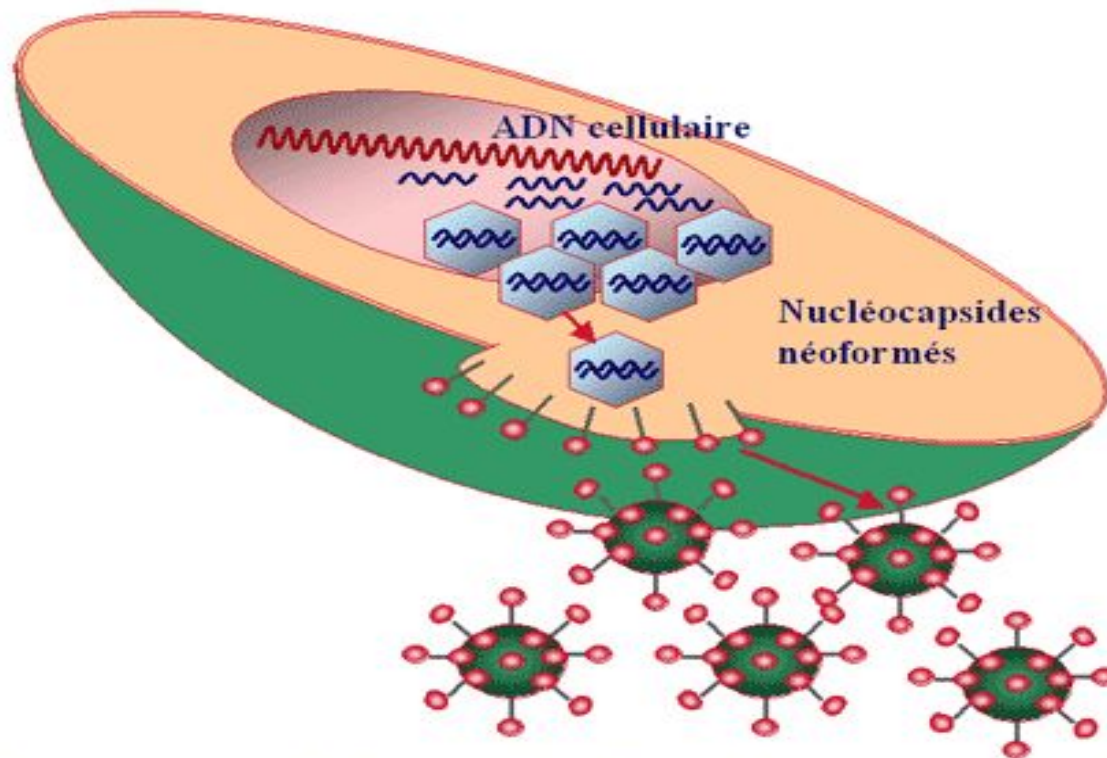
1. Bourgeonnement pour virus enveloppés à partir:

- 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,..*)

2. Lyse cellulaire (éclatement cellulaire) : **virus nus.**

Une cellule produit de l'ordre de 100 à 1000 virus.

ASSEMBLAGE ET LIBERATION



Les protéines virales, qui sont revenues dans le noyau, s'assemblent avec les génomes viraux en nucléocapsides. Les nouveaux virions sont libérés hors de la cellule.

Cellules hôtes

- Les cellules hôtes peuvent être :
- ✓ **Résistantes** => Cellule dépourvue de récepteurs nécessaires à la fixation du virus ou d'un facteur nécessaire pour l'expression d'un gène viral => **pas d'infection**.
- ✓ **Permissives** => Cycle complet => production de nouveaux virus = **cycle productif** => **Infections aiguës , latentes** (Exp : *Herpesvirus*) , transformantes (Exp: HBV, HBC).
- ✓ **Non permissives** => expression de qq gènes viraux seulement sans aboutir à un cycle de multiplication complet = **infection abortive**.

Types d'infections de la cellule

Infection	Expression du génome viral	Devenir de la cellule	Production de virions
Productive	Expression de tous les gènes viraux	Lyse	+
Abortive	Expression interrompue (virus défectif ou cellule non permissive)	Retour à la normale	-
Persistante ou latente	Persistance du génome dans la cellule avec expression de quelques gènes viraux	Survie avec modifications (ex. transformation maligne)	-

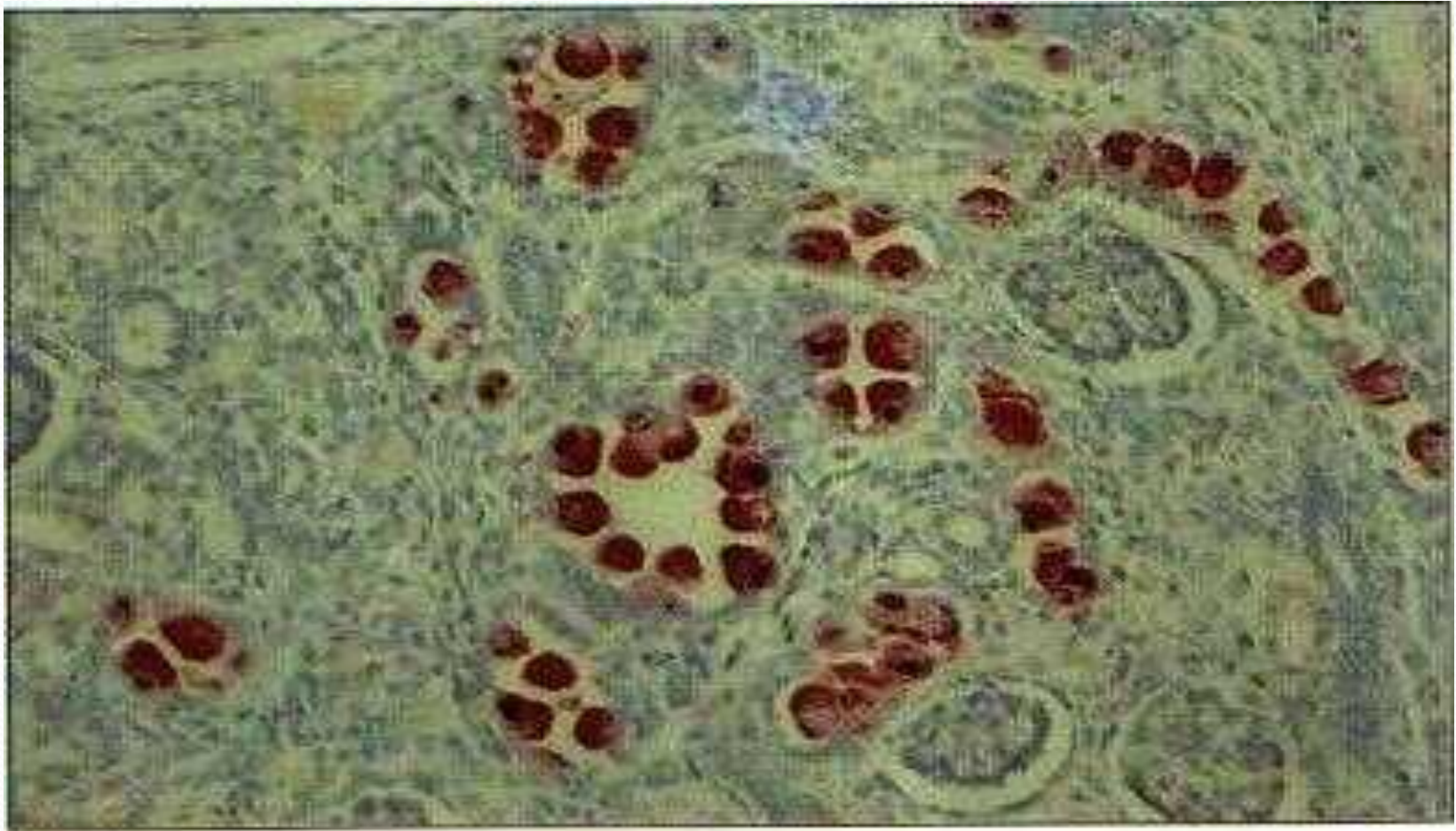
Conséquences de la multiplication virale pour la cellule infectée

- Trois conséquences sont possibles:

1- Infection lytique productive:

- La multiplication virale dans la cellule entraîne une perturbation des synthèses cellulaires ce qui aboutit à la **sa mort ou à une altération morphologiques de ses structures : effet cytopathique ou ECP :**
Observable au laboratoire sur des cultures cellulaires.
- C'est ce que donnent la plupart des virus humains dans les cellules.

Effet Cytopatique = SYNCYCIUM



ECP du virus de la poliomyélite

Inclusion éosinophile
intracytoplasmique

Noyau repoussé
en périphérie

Effet cytopathogène (ECP) en microscopie photonique.

Conséquences de la multiplication virale pour la cellule infectée

2- Infection abortive:

Virus défectif ou cellule non permissive = Interruption de l'expression

3- Infection transformante:

- Intégration du génome viral dans génome de cellule parasitée.
- Modification de la cellule peut se transformer en cellule maligne.

□ Exps :

Papillomavirus et cancer du col utérin.

Epstein-Barr virus et Lymphome africain de Burkitt.