

Phases tardives du cycle de multiplication virale : Assemblage, maturation et sortie du virus (2024)

1) Assemblage :

Une fois les différents composants du virus synthétisés, génome et protéines virales, ils doivent s'assembler pour former les nouvelles particules virales infectieuses.

Où se passe l'assemblage de la capsid ?

L'endroit (noyau, cytoplasme) où se déroule la morphogénèse dépend du virus.

Il se fait à différents niveaux : Pour les Virus à **ADN** : dans le **noyau** sauf pour les Poxvirus et le virus de l'Hépatite B

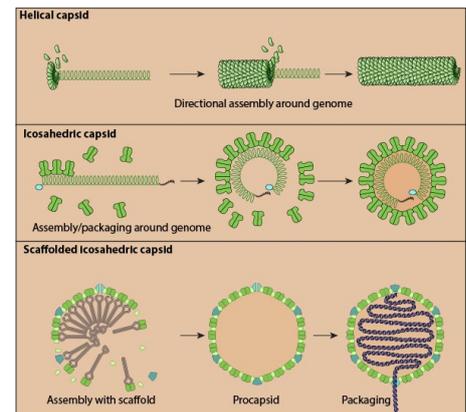
Pour les Virus à **ARN** : dans le **cytoplasme** sauf pour le virus de la grippe

Le **rendement est toujours faible**. Tous les acides nucléiques et protéines ne sont pas assemblés sous forme de particules virales infectieuses. Par exemple, on estime que les Herpesvirus n'encapsident que 10 % de leurs molécules d'ADN. Donc 90% des génomes formés ne sont pas utilisés. Il y a également la **formation de particules défectives** qui ont l'apparence d'un virus mais qui sont **incapables d'aller infecter d'autres cellules** du fait de défauts ou d'une absence de génome.

Comment se passe l'assemblage de la capsid ?

Il est permis grâce à la propriété d'auto-assemblage des protéines de la capsid :

En effet, les protéines de la capsid néosynthétisés peuvent spontanément s'assembler autour des acides nucléiques. Dans le cas de certaines capsides icosaédriques, les protéines de capsid en solution vont spontanément s'associer pour former une pro capsid vide puis l'acide nucléique va rentrer dans la capsid. C'est une propriété intéressante car en industrie elle permet par exemple la fabrication de VLP (*virus-like particle*) dites pseudo particules qui sont à la base des vaccins contre les Papillomavirus.



Il faut aussi noter des modifications post-traductionnelles des protéines virales (clivages, ponts disulfures,...) : Il y a des protéines qui vont être synthétisées sous forme de précurseurs et vont ensuite être clivées. Il va y avoir des associations entre différentes sous unités protéiques par des ponts disulfures et il aura également des glycosylations. Quasiment toutes les protéines d'enveloppe sont glycosylées. Les glycoprotéines d'enveloppe s'associent et forment des oligomères.

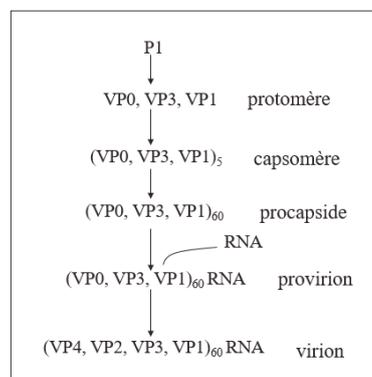
Voyons tout d'abord l'assemblage des virus nus, en prenant l'exemple du **virus de la poliomyélite**

1°En premier lieu il y la synthèse d'une grande polyprotéine qui va être clivée en 3 parties, la partie P1 correspond quant à elle à toutes les protéines structurales.

2°La partie P1 va être clivée en un protomère : VP0, VP3 et VP1.

3°Ce protomère va s'associer par 5 afin de former des capsomères.

4°Ces capsomères vont s'associer pour former la procapside. Une fois que la procapside est assemblée elle



n'est pas verrouillée c'est à dire qu'elle va permettre au génome d'entrer à l'intérieur de la capsid.

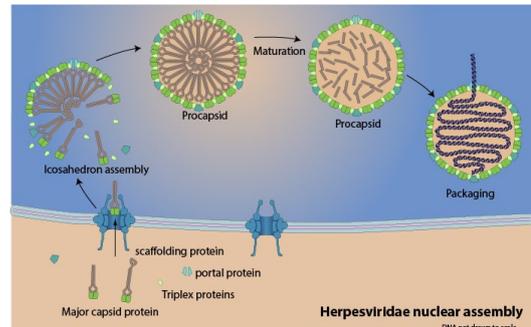
5° Une fois que l'ARN va pénétrer dans la capsid on obtient le provirion.

6° Ce dernier va être détecté, ce qui va cliver la protéine VP0 en VP4 et VP2, permettant ainsi le verrouillage de la capsid et le virus est infectieux à partir de ce stade-là = stade virion.

Un autre exemple avec une capsid de grande taille pour un virus à ADN enveloppé :

Assemblage de la capsid des Herpesvirus

Les protéines de la capsid sont synthétisées dans le cytoplasme et retournent dans le noyau. Elles vont s'assembler grâce à un système d'échafaudage et former une procapsid. Après maturation, elle va permettre l'entrée du génome (packaging) par un sommet de l'icosaèdre qu'on appelle le vertex.



2) Libération

Les mécanismes diffèrent entre virus nus et enveloppés.

Pour la majorité des **virus nus**, la libération se fait par **lyse cellulaire** c'est à dire que le virus va se former et va s'accumuler au niveau du cytosol et au bout d'un moment la cellule va être détruite et libérer les particules virales.

Pour les **virus enveloppés**, c'est plus complexe :

Il va y avoir un **bourgeonnement de la nucléocapside** à travers des membranes cellulaires (nucléaire, RE, appareil de Golgi, membrane plasmique) qui auront été préalablement modifiées par l'insertion de glycoprotéines virales.

La sortie du virus peut se produire soit par **bourgeonnement** (lorsque l'enveloppe dérive de la membrane plasmique) soit par **exocytose** (lorsque l'enveloppe dérive des membranes internes) les vésicules d'exocytose en fusionnant avec la membrane plasmique vont libérer les virus.

Ce stade de **maturation** est nécessaire au pouvoir infectieux du virus : tant que l'enveloppe n'est pas acquise le virus n'est pas infectieux !

La **protéine de matrice** est située entre l'enveloppe et la capsid. Elle va avoir un rôle lors de l'assemblage car elle va structurer l'enveloppe et permettre la formation de cette enveloppe

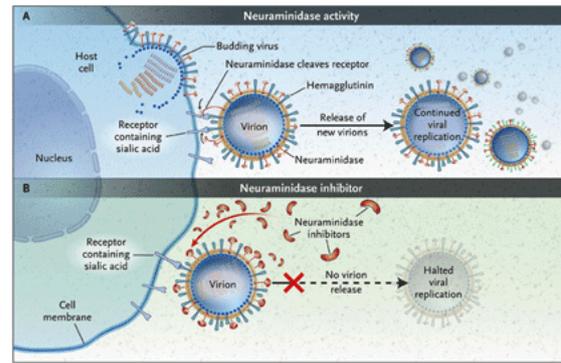
La sortie des virus enveloppés est possible **SANS** lyse cellulaire contrairement aux virus nus. Mais les virus enveloppés peuvent quand même à terme entraîner la destruction des cellules infectées.

1) Exemple du virus de la grippe : acquisition de l'enveloppe par bourgeonnement au niveau de la membrane cytoplasmique :

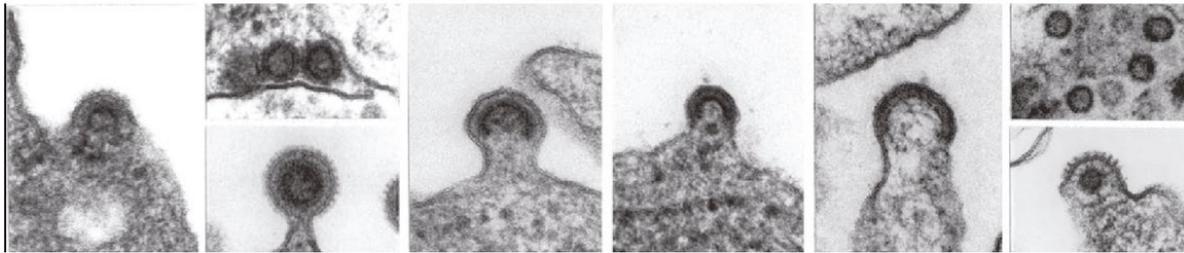
Les **nucléocapsides** sont formées dans le noyau mais elles vont rejoindre le **cytoplasme**. Elles vont se placer sous la membrane plasmique. Au moment du bourgeonnement il y a insertion des protéines virales dans la membrane cellulaire et déplacement des protéines cellulaires de l'hôte. La partie hydrophobe s'insère dans la membrane et la partie hydrophile est orientée à la surface externe de la membrane et forment des projections ou des spicules glycoprotéiques. Les protéines virales de la matrice sont sous-jacentes à ce spicule et la nucléocapside reconnaît la protéine de matrice. Il y a ensuite un bourgeonnement de la membrane cellulaire ainsi modifiée.

Une fois la particule virale libérée, l'hémagglutinine du **virus de la grippe** peut interagir avec la cellule dont sort le virion. La **neuraminidase** va **scinder la liaison** entre les **acides sialiques** présents sur la membrane des cellules et l'hémagglutinine et permettre ainsi au virion d'infecter une autre cellule.

Il existe des antiviraux contre le virus de la grippe qui sont des inhibiteurs de neuraminidase afin de neutraliser cette étape.

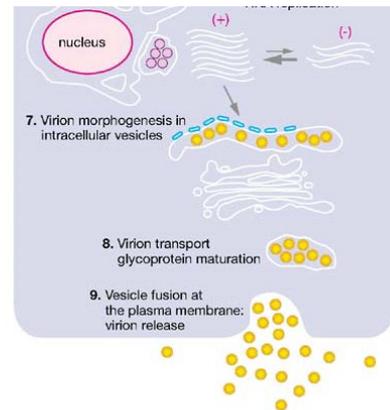


Voici une série de photos de microscopie électronique du bourgeonnement du VIH. Pour le **VIH** et le **virus de la rage** (forme de révolver, capsidе hélicoïdale) on a également acquisition de l'enveloppe à partir de la **membrane cytoplasmique**.



2) Exemple du virus de l'hépatite B : membrane du réticulum endoplasmique :

Les **capsides** sont fabriquées dans le **cytoplasme** et vont acquérir leur enveloppe à partir de la **membrane du réticulum endoplasmique** et vont suivre la voie de sécrétion habituelle afin de finalement sortir par la voie d'**exocytose**.

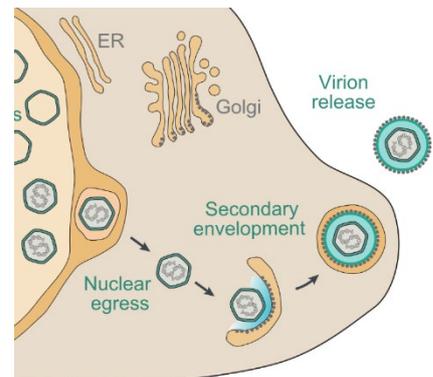


Guidotti LG, Chisari FV. 2006. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 1:23-61

3) Exemple de la famille des herpès : membrane nucléaire :

Les **capsides** sont formées dans le **noyau** et sont trop grosses pour passer au travers des pores nucléaires. La membrane nucléaire est constituée d'une membrane interne et d'une membrane externe. La capsidе va acquérir une enveloppe au niveau de la membrane interne. On retrouve du virus enveloppé dans l'espace périnucléaire mais cette enveloppe va fusionner avec la membrane externe du noyau et libérer la capsidе dans le cytoplasme.

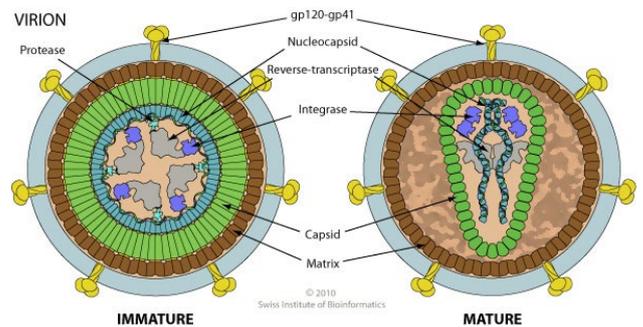
On retrouve ainsi des capsides nues dans le cytoplasme et ces dernières vont de nouveau s'envelopper au niveau de membranes différentes en fonction du virus. Par la suite la particule virale enveloppée va suivre la voie d'exocytose pour sortir de la cellule.



3) Maturation :

Exemple du VIH :

Certains virus vont avoir besoin d'une étape supplémentaire de maturation pour être infectieux. C'est le cas du VIH. Une fois le virus libéré, la **protéase virale** va cliver les précurseurs Gag et Gag-pol. La forme infectieuse du virus est acquise uniquement quand la protéase virale a fait ces clivages. Cette molécule est ciblée par des anti-rétroviraux nommés **anti-protéases** ou **inhibiteurs de protéase (IP)** qui vont intervenir durant l'étape de maturation du virus. Les IP sont utilisées en les associant avec d'autres molécules dans des trithérapies.



En conclusion, la multiplication des virus est complexe et les étapes de la multiplication sont finement régulées. Mieux connaître ces mécanismes, c'est mieux comprendre la pathogénèse des infections et permettre la mise au point de nouveaux antiviraux.

Je vous mets un tableau récapitulatif des sites intracellulaires de multiplication en fonction des virus. Vous voyez qu'il existe des points communs aux virus à ADN et à ARN. *Ce tableau n'est pas à mémoriser.*

Sites intracellulaires de multiplication

Virus	Réplication de l'AN	Assemblage de la capsid	Membrane de bourgeonnement
Virus à ADN			
Adénovirus	noyau	noyau	
Polyomavirus	noyau	noyau	
Herpèsvirus	noyau	noyau	Nucléaire (transitoire)
Papillomavirus	noyau	noyau	
Parvovirus	noyau	noyau	
Hépadnavirus	cytoplasme	cytoplasme	RE
Poxvirus	cytoplasme	cytoplasme	
Virus à ARN			
Coronavirus	cytoplasme	cytoplasme	Golgi et RE
Orthomyxovirus	noyau	noyau	plasmique
Paramyxovirus	cytoplasme	cytoplasme	plasmique
Picornavirus	cytoplasme	cytoplasme	
Réovirus	cytoplasme	cytoplasme	
Rétrovirus	Cytoplasme et noyau	à la membrane plasmique	plasmique
Rhabdovirus	cytoplasme	cytoplasme	plasmique
Togavirus	cytoplasme	cytoplasme	intracytoplasmiques