



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **31 mai 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **DENOLLY Solène**

Titre de la thèse : « L'assemblage du virus de l'hépatite C: du clustering des composants viraux à l'enveloppement et la lipidation des particules ».



## Résumé

Le virus de l'hépatite C (VHC) est détecté dans les sérums de patients infectés sous forme de particules infectieuses lipidées de très faibles densités. Le VHC est un virus enveloppé dont l'assemblage de particules virales se produit à la membrane du réticulum endoplasmique consécutivement au clivage séquentiel de sa polyprotéine et à sa maturation en protéines structurales et non structurales. Dans ce travail, nous avons cherché à mieux comprendre les mécanismes d'assemblage, d'enveloppement et de sécrétion des particules infectieuses. Dans une première étude, nous avons montré la connexion fonctionnelle entre les complexes de réplication et les sites d'assemblage. Dans une seconde étude, nous avons montré que p7 ralentissait de manière dose-dépendante le trafic ER-Golgi, conduisant à une rétention intracellulaire de la glycoprotéine virale E2. En outre, nous avons montré que le clivage du précurseur protéique E2p7 contrôle l'expression intracellulaire E2 et les niveaux de sécrétion des particules subvirales et des virions infectieux. Enfin, nous avons également mis en évidence que l'extrémité N-terminale de p7 gouverne l'infectivité spécifique des particules en coordonnant la rencontre des composants de la nucléocapside avec les glycoprotéines, mais aussi l'enveloppement de la nucléocapside. Dans une troisième étude, nous avons découvert des fonctions et des facteurs spécifiques du sérum, des cellules productrices et des séquences du VHC qui modulent la lipidation des particules virales au cours de leur assemblage et de leur sécrétion. Au total, ces différents travaux ont contribué à mieux comprendre les étapes de l'assemblage du VHC et les mécanismes modulant i) le transfert des ARN viraux des complexes de réplication vers les sites d'assemblage, ii) la rencontre des nucléocapsides et des glycoprotéines, et enfin, iii) l'acquisition de lipides par des particules virales.

**Mots-Clés:** *Virus de l'Hépatite C, Assemblage Viral, Viroporine, Lipidation*