

Arsène Lupin n'a qu'à bien se tenir : Un Herpesvirus fabrique son enveloppe virale en volant les vésicules de la machinerie autophagique !

Titre l'article : Human cytomegalovirus hijacks the autophagic machinery and LC3 homologs in order to optimize cytoplasmic envelopment of mature infectious particles.

Clémence Taisne¹, Marion Lussignol¹, Eva Hernandez¹, Arnaud Moris^{1,2}, Lina Mouna^{1,3} and Audrey Esclatine⁴

¹ Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC), CEA, CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 91198, Gif-sur-Yvette cedex, France.

² Sorbonne Université, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), INSERM U1135, CNRS ERL 8255, Paris, France. ³ Université de Bordeaux, IBGC, 1, rue Camille Saint-Saens, F-33000 Bordeaux, France

³ Virologie, APHP, Hôpital Paul Brousse, 94800, Villejuif, France.

⁴ Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC), CEA, CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 91198, Gif-sur-Yvette cedex, France.

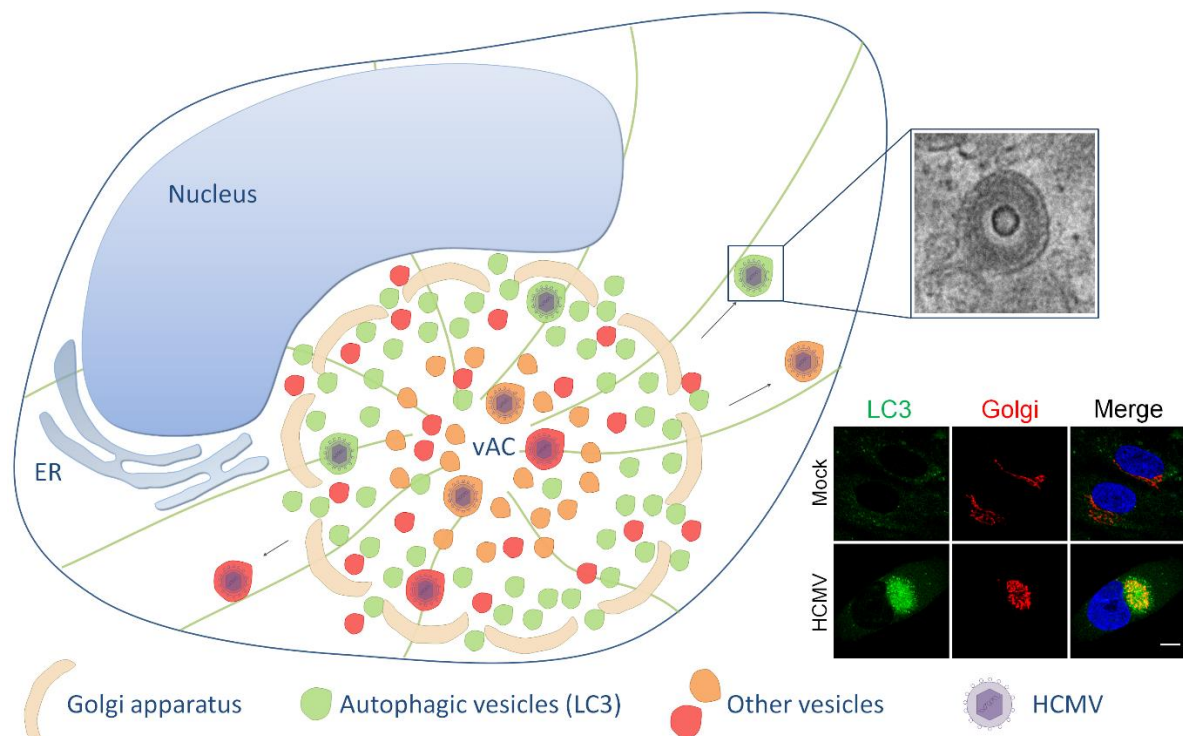
Sci Rep. 2019 Mar 14;9(1):4560. DOI: 10.1038/s41598-019-41029-z.

PMID: 30872707

Contact:

audrey.esclatine[at]u-psud.fr

clemence.taisne[at]u-psud.fr



**Implication de la machinerie autophagique, comme la protéine LC3, dans le compartiment d'assemblage
du cytomegalovirus humain**

Résumé:

L'infection par le cytomégalovirus Humain (HCMV), un virus enveloppé appartenant à la famille des Herpesvirus, est le plus souvent bénigne mais peut engendrer des pathologies graves chez les personnes immunodéprimées ainsi que des malformations majeures chez le fœtus.

Dans l'article publié dans Scientific Reports, l'équipe d'Audrey Esclatine (Faculté de Pharmacie Université Paris-Sud et département de Virologie à l'Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC), Gif-sur-Yvette) a montré, en mettant au point différentes lignées cellulaires déficientes en autophagie, que le HCMV utilise la machinerie autophagique à son profit, pour améliorer sa multiplication. L'autophagie est un processus vésiculaire permettant la dégradation et le recyclage de composés cellulaires. La particule virale du HCMV, et notamment son enveloppe, se forme dans une structure spécifique localisée dans le cytoplasme de la cellule et appelée le compartiment d'assemblage viral (vAC). Le vAC est situé proche du noyau, lui-même déformé par l'infection. Il adopte une forme en anneaux concentriques et comporte des fragments de différents organites cellulaires, comme l'appareil de Golgi. Dans cet article, les auteurs ont montré que des vésicules contenant différentes protéines de l'autophagie, comme LC3 ou GABARAP sous leurs formes lipidées, s'accumulent au niveau du vAC et participent à l'enveloppement du virus. Ces protéines cellulaires sont ainsi retrouvées en grande quantité dans les particules virales extracellulaires purifiées, comme une preuve de ce larcin !

Ce travail montre donc que la machinerie autophagique participe à l'enveloppement cytoplasmique des particules virales du HCMV au niveau du vAC.

Abstract

During its life cycle, Human cytomegalovirus (HCMV) tightly modulates autophagy, a vesicular pathway allowing degradation and recycling of cellular components. To study the interplay between autophagy and the viral life cycle, we established various autophagy-deficient human fibroblastic cell lines. By knocking down the expression or activity of five autophagy-related proteins, we confirmed the proviral function that the autophagic machinery exerts on HCMV production. Using 3D reconstruction from confocal microscopy and electron microscopy, we demonstrated that lipidated LC3-positive vesicles accumulated at the viral assembly compartment (vAC). The vAC is a juxtannuclear ring-shaped structure containing several organelles and membranes, where assembly and final envelopment of HCMV particles occur. Two LC3 homologs, GABARAPL1 and GATE16, also accumulated during HCMV infection and were associated with the vAC, in proximity with fragmented Golgi stacks. Additionally, we observed the formation of a pre-assembly compartment (PrAC) in infected cells, which consists of a juxtannuclear structure containing both fragmented Golgi and LC3-positive vesicles. Finally, we showed that highly purified extracellular viral particles were associated with various autophagy proteins. Our results thus suggest that autophagy machinery participates to the final cytoplasmic envelopment of HCMV viral particles into the vAC and that autophagy-related proteins can be spotted in the virions.