

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur XIN Qilin**

Titre de la thèse : « *Lien entre la composition moléculaire, l'ultrastructure et l'infectivité des virus Germiston (GERV) dérivés de lignées cellulaires de mammifères et de moustiques* »



Résumé

Le genre *Orthobunyavirus* de la famille des *Peribunyaviridae*, de l'ordre des *Bunyavirales*, est un grand groupe de virus transmis par les arthropodes (arbovirus) qui compte plus de 100 membres dans le monde, notamment en Europe occidentale, en Amérique du Nord et du Sud et en Asie. Nombre d'entre eux sont des agents pathogènes émergents qui provoquent des maladies graves, parfois mortelles, chez l'homme et les grands ruminants. Le fait que les orthobunyavirus (OBV), comme d'autres arbovirus, aient un double cycle de vie complexe chez les arthropodes et les vertébrés, implique des différences fondamentales dans la composition moléculaire des particules virales, qu'elles soient produites à partir de cellules d'arthropodes ou de mammifères. La manière dont les caractéristiques moléculaires acquises par les OBV chez les arthropodes influencent l'infection des hôtes mammifères reste largement à découvrir.

Dans cette étude, nous avons utilisé le virus Germiston (GERV), un OBV neurotrope transmis par les moustiques, comme système modèle de virus pour étudier le changement d'hôte de l'OBV et les premières étapes de l'infection. Nous avons établi un protocole pour produire de grandes quantités de GERV purifié à partir de cellules de moustiques et de mammifères. En utilisant ces virus, j'ai découvert que les GERV dérivés de cellules de moustiques (mosGERV) sont plus infectieux que ceux produits dans des cellules de mammifères (mamGERV) lorsqu'ils infectent des cellules de mammifères. En détail, les deux GERV s'appuient sur des compartiments endosomaux tardifs intacts pour l'entrée infectieuse, mais la liaison virale semble toutefois plus efficace et la fusion virale plus rapide lorsque le GERV est dérivé de cellules de moustiques plutôt que de cellules de mammifères. L'état de l'organisation structurale des glycoprotéines virales a été analysé par SDS-PAGE et WB. Les résultats indiquent que les mosGERV ont un niveau plus élevé d'oligomérisation de Gc (trimère) au pH neutre. Nous avons également examiné la

composition moléculaire des particules de GERV par des approches OMICS. Les méthodes comparatives de lipidomique et de protéomique ont révélé une composition moléculaire distincte, que le GERV soit produit à partir de cellules de moustiques ou de mammifères.

Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que le mosGERV présente une plus grande infectivité dans les cellules de mammifères que le mamGERV, au moins pendant le processus d'entrée. Notre comparaison moléculaire et fonctionnelle systématique entre les particules virales issues de moustiques et de cellules de mammifères ouvrira de nouveaux horizons dans le domaine des maladies transmises par les arthropodes et ouvrira la voie, non seulement pour répondre à des questions générales en biologie cellulaire, en immunologie et en virologie, mais aussi pour développer des stratégies préventives et antivirales contre les OBV et les virus apparentés.

Mots clés: *Bunyavirus*, *Orthobunyavirus*, virus Germiston, virus Schmallerberg, virus La Crosse, entrée virale, marquage viral, AlphaFold2, glycoprotéine, traitement au pH, essai protéolytique, lipidomique et protéomique.