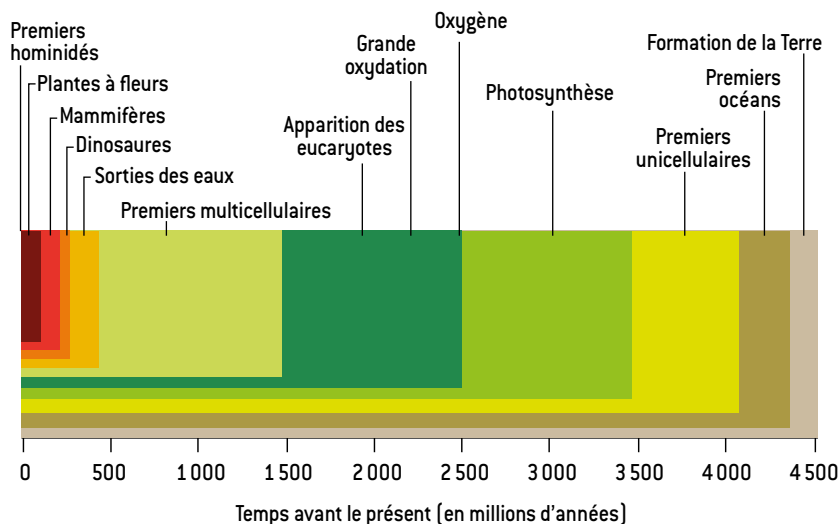




LES HISTOIRES DE LA TERRE ET DE LA VIE sont résumées ci-dessus par quelques étapes essentielles : soit des événements géologiques fondateurs pour le milieu de vie qu'est la Terre, soit des innovations majeures apparues dans le monde vivant. Il apparaît que la vie a été très longtemps uniquement bactérienne et qu'elle est presque aussi ancienne que la Terre.

ancestrale à environ 67 dans la mitochondrie moderne. Conséquence : l'asservissement de l'alpha-protéobactérie et son incorporation comme organite dans la cellule eucaryote.

Le transfert des gènes bactériens vers le génome du noyau eucaryote s'explique par un taux de mutations supérieur dans le génome bactérien, comparé au génome nucléaire, dont la stabilité dans le temps est essentielle pour l'héritage de l'information génétique. Cette stabilité a rendu avantageux le transfert de la plupart des gènes mitochondriaux vers le génome nucléaire. Ce type de transfert horizontal de gènes s'est probablement produit plusieurs fois au cours de l'évolution des eucaryotes.

Même si les transferts de gènes horizontaux chez les eucaryotes sont rares, ils jouent un rôle évolutif significatif. Même si chez les bactéries, environ 80 % des gènes ont été acquis par transfert horizontal, chez les eucaryotes les transferts de ce type restent des événements très anciens et dont l'ampleur est difficile à estimer. On trouve cependant des exceptions chez des espèces dont les œufs sont exposés à des microorganismes, ce qui est le cas de différents insectes, vers, poissons ou plantes. Toutefois, chez ces eucaryotes, les transferts horizontaux de gènes se limitent à un ou deux gènes par espèce, qui apportent un avantage bien spécifique.

L'observation que des gènes provenant de différentes branches de l'arbre de la vie font partie des génomes eucaryotes a bouleversé l'idée reçue suivant laquelle l'évolution des eucaryotes, et en particulier

celle des animaux, procède exclusivement par transmission verticale des mutations et par des remaniements génétiques au cours de la reproduction. Or c'est cette idée reçue qui est compatible avec l'arbre de la vie tel que l'a imaginé Darwin, où les diverses branches proviennent d'un seul tronc commun. En réalité, l'arbre phylogénétique des plantes et des animaux ressemble, surtout à sa base, plutôt à une sorte de vigne buissonnante imbriquant et reliant les trois grandes branches du vivant (voir la figure pages 32-33). Les mécanismes de ces transferts génétiques latéraux restent à préciser.

D'autres voies de transfert horizontal ?

Lors de l'évolution des plantes et des animaux, certains compartiments de ces organismes, tels que les systèmes digestif et reproductif, ont été colonisés par des communautés étendues de bactéries et de champignons (entre autres). Les plantes et les animaux vivent en symbiose avec ces microbiotes, qui leur donnent plusieurs avantages, notamment sur le plan immunitaire et digestif. Le transfert horizontal des gènes est particulièrement important au sein des microbiotes, qui évoluent ainsi en réponse aux conditions environnementales offertes par l'organisme hôte.

Réciproquement, le transfert de gènes au sein des microbiotes peut aussi faciliter l'adaptation de l'organisme hôte à un environnement incertain et fluctuant. Ainsi, un transfert des gènes entre un parasite microbien des algues et une bactérie du microbiote intestinal caractéristique de la population japonaise a favorisé la digestion des algues par les Japonais. Le transfert des gènes et son rôle dans l'évolution des eucaryotes existent donc à deux échelles : au niveau cellulaire par l'endosymbiose et au niveau du microbiote par la symbiose entre l'organisme et les microbes qu'il héberge.

Tout ce que nous venons d'évoquer montre que, désormais, l'évolution des espèces doit être envisagée en tenant compte de la proximité dans laquelle les formes vivantes ont toujours évolué et continuent à le faire. Cette proximité est particulièrement forte avec les microorganismes, dont nous commençons à peine à connaître l'immense diversité. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

L. A. Hug *et al.*, A new view of the tree of life, *Nature Microbiology*, vol. 1, pp. 1-6, 2016.

A. Spang *et al.*, Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes, *Nature*, vol. 521, pp. 173-179, 2015.

N. Shterzer et I. Mizrahi, The animal gut as a melting pot for horizontal gene transfer, *Can. J. Microbiol.*, vol. 61, pp. 603-605, 2015.

S. M. Soucy *et al.*, Horizontal gene transfer: building the web of life, *Nature Reviews Genetics*, vol. 16, pp. 472-482, 2015.

Complétez votre collection!



Retrouvez tous les numéros depuis 1996 !

Commandez vos numéros sur
www.pourlascience.fr

POUR LA
SCIENCE | **ARCHIVES**



La cellule virale rouage de la vie

Patrick Forterre

Les virus ne se résument pas aux particules virales que l'on détecte au microscope. Lorsqu'ils infectent une cellule, ils la détournent et en font transitoirement une chimère, qui joue sans doute un rôle clé dans l'évolution.

Les virus ont longtemps tenu une place à part en biologie. Si les virologistes étudiaient leur pouvoir infectieux, si les biologistes moléculaires les utilisaient comme outils pour déchiffrer les grands mécanismes du vivant, les évolutionnistes, eux, les laissaient de côté. Longtemps, ils ont considéré les virus comme de simples sous-produits de l'évolution cellulaire, utiles pour modéliser les processus évolutifs, mais négligeables pour ceux qui cherchent à reconstituer l'arbre de la vie. Si le « cycle de vie » des virus était entré dans le vocabulaire des virologistes, la plupart des biologistes portés sur la philosophie de leur discipline ou la recherche de la vie dans l'Univers s'appuyaient sur l'idée que les virus ne sont pas vivants.

Indépendamment de la réponse que l'on peut donner à cette question, difficile comme nous allons le voir, la décision de placer les virus à l'intérieur ou à l'extérieur du monde vivant a toujours eu des implications pratiques importantes. Généralement, les chercheurs partisans des virus « non vivants » ont tendance à se désintéresser de ces derniers dans leurs travaux et à les oublier dans leurs scénarios évolutifs lorsqu'ils retracent l'histoire de la vie sur notre planète. Un certain nombre d'ouvrages universitaires sur l'évolution et sur les origines

de la vie font ainsi totalement l'impasse sur les virus. À l'inverse, les chercheurs travaillant sur les virus, particulièrement ceux qui s'intéressent à leur description et à leur rôle dans les écosystèmes, ont tendance à les considérer comme vivants.

Aujourd'hui, cependant, avec l'avènement de l'écologie virale et la découverte des virus géants, on s'aperçoit que les virus sont beaucoup plus abondants et divers qu'on ne le pensait et qu'on ne peut plus les ignorer. La question de leur appartenance au monde vivant se pose avec d'autant plus d'insistance et fait plus que jamais l'objet de débats passionnants.

Vivants ou non ?

À la fin du siècle dernier, l'idée selon laquelle les virus ne sont pas vivants semblait avoir gagné la partie. Le comité international pour l'étude de la taxonomie virale et son président de l'époque, Marc Van Regenmortel, avaient même officiellement décrété le caractère non vivant des virus. L'argument principal était l'absence de métabolisme spécifiquement viral. Le virus était considéré comme un objet inerte, le rôle actif étant dévolu à la cellule : les virus n'évoluent pas par eux-mêmes, ce sont les cellules qui les font évoluer.

© Getty/Science Photo Library - Steve Gschmeissner



LES VIRIONS SONT les particules qui transportent le matériel génétique des virus, telles celles du virus de la grippe (en marron), qui sortent ici d'une cellule animale observée en microscopie électronique à transmission. Le temps de leur production, la cellule infectée devient une « cellule virale », une cellule hybride commandée par le matériel génétique viral.

L'ESSENTIEL

- On a longtemps pensé que les virus étaient des objets inertes.
- Les découvertes des virus géants et de l'abondance des virus sur Terre ont remis cette idée en question.
- Des études suggèrent aussi que les virus sont apparus avant les bactéries, les archées et les eucaryotes.
- Et que non seulement ils évoluent *via* les cellules qu'ils infectent, mais aussi qu'ils ont pu être à l'origine de l'ADN.

■ L'AUTEUR



Patrick FORTERRE
dirige le laboratoire
Biologie
moléculaire
du gène chez
les extrémophiles
à l'institut Pasteur, à Paris.

La plus grande partie de
l'information
génétique
présente sur notre planète
provient des
virus

Une vision que l'on pourrait qualifier de cellulocentrisme s'était mise en place, ne reconnaissant les virus qu'au travers de leurs interactions avec les organismes cellulaires : interaction négative lorsque le virus nous rend malade, interaction positive lorsqu'il sert, par exemple, de véhicule pour transférer des gènes entre cellules. Un chauvinisme cellulaire en quelque sorte. Le grand virologiste André Lwoff ayant déclaré que seul un organisme cellulaire pouvait être vivant, nombre de chercheurs avaient relégué les virus à la marge de la biologie, simples complexes de macromolécules plus proches d'un organisme cellulaire que d'un quelconque être vivant.

Le débat sur la nature des virus – vivant ou non – a rebondi brutalement au début de ce siècle avec la découverte des virus géants (voir l'article de Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie pages 50 à 53). Il semblait difficile *a priori* de continuer à considérer comme non vivants des « organismes » dont les génomes codent un nombre de protéines bien plus grand que celui codé par certaines petites bactéries ! Les virus géants pouvaient même tomber malades, infectés par d'autres virus, petits ceux-là, les « virophages » ou mangeurs de virus : comment être malade sans être vivant ?

Cependant, les virus géants restaient des virus, complètement dépendants d'un hôte cellulaire pour leur reproduction, incapables de synthétiser leurs propres protéines – des parasites obligatoires absolus. Pour certains chercheurs, la découverte des virus géants ne changeait donc rien à la définition des virus. Ils n'étaient toujours pas des organismes à part entière. Pour d'autres, c'était une révolution conceptuelle qui posait de nouvelles questions. Si les petits virus n'étaient pas vivants alors que les gros le devenaient, où se situait la limite ? Fallait-il distinguer deux catégories de virus ? Cela s'avérait illusoire, car on observe en fait une continuité dans le monde viral, des plus petits virus connus qui ne présentent que deux gènes jusqu'aux plus gros, les Pandoraviridae, qui en comptent plus de 2000. Le débat avait été relancé, mais il était loin d'être clos.

Si les virus géants ont fait sensation et la couverture des magazines, d'autres découvertes majeures réalisées entre 1990 et 2010 ont remis en avant les virus de façon complètement indépendante. Tout d'abord,

les écologues moléculaires se sont rendu compte de la présence massive des virus (ou plutôt de leurs particules, les virions, je reviendrai sur ce point) dans tous les environnements possibles et imaginables. Il est maintenant avéré que les particules virales sont partout beaucoup plus abondantes que les cellules (d'un facteur pouvant aller de 10 à 100) aussi bien dans les milieux liquides (océans, lacs, fleuves) que dans les biotopes terrestres, des plus chauds aux plus froids. Nous sommes nous-mêmes couverts et remplis de particules virales, qu'il s'agisse de celles produites par les virus parasitant nos cellules, comme les papillomavirus qui recouvrent nos muqueuses, ou de celles que produisent les virus infectant les bactéries de notre microbiote.

Une planète de virus

Au début du XXI^e siècle, une conséquence de cette abondance virale dans la nature est devenue évidente lorsque les microbiologistes de terrain ont commencé à séquencer massivement l'ADN de l'environnement. La majorité de cet ADN est d'origine virale. De ce fait, on peut considérer que la plus grande partie de l'information génétique présente sur notre planète provient des virus. On peut même extrapoler en concluant que, de tout temps, du moins depuis qu'ils existent, les virus ont été les principaux responsables de l'apparition et de la dissémination d'information génétique. Comment imaginer dans ces conditions que la majeure partie de l'information génétique, si caractéristique du vivant, soit produite par des organismes non vivants ? Cela semble *a priori* inconcevable. Pour les partisans du cellulocentrisme, il suffit en fait de considérer que ce sont les cellules infectées, et non les virus, qui ont créé toute cette information. Est-ce une position raisonnable ? J'y reviendrai.

Une autre découverte majeure réalisée à la fin des années 1990 a relancé de son côté un autre débat : celui portant sur l'ancienneté des virus et sur leurs liens de parenté avec les cellules. Dans les années 1960-1970, les biologistes moléculaires, qui venaient de révolutionner la biologie, avaient imposé à toute cette discipline la division du monde vivant en deux grands groupes : les eucaryotes (organismes composés de cellules à noyau) et les procaryotes (correspondant à l'époque aux bactéries sur lesquelles ils travaillaient). Cette dichotomie avait

déteint sur la conception du monde viral. Les virus eux-mêmes avaient été divisés en deux grandes catégories, les « vrais » virus, qui infectaient les eucaryotes, et les « bactériophages » mangeurs de bactéries, que tous les biologistes nomment encore phages et non virus. À tel point qu'en tant qu'enseignant, j'ai dû répondre plus d'une fois à cette question récurrente des étudiants : « Mais alors, les phages, ce sont des virus, oui ou non ? »

Dès les années 1980-1990, la dichotomie procaryote/eucaryote avait pourtant été mise à mal avec la découverte, par Carl Woese, Wolfram Zillig, David Prangishvili et leurs collaborateurs, des archées, le troisième domaine du monde vivant, et de leurs virus, dont certains se sont révélés spécifiques de ce domaine, produisant des particules en forme de citron, de bouteille ou de filament se terminant par des pinces de crabe, morphologies jusque-là inconnues chez les virus. La majorité des biologistes s'accrochait toutefois toujours à la dichotomie procaryote/eucaryote. Les archées étant des procaryotes (même si elles sont plus proches des eucaryotes que des bactéries), les virologistes « classiques » affublaient souvent ces nouveaux virus du nom de bactériophage, au grand dam des spécialistes des archées.

La dichotomie entre phages et virus s'était imposée d'autant mieux qu'elle

semblait reposer sur une base scientifique solide. *A priori*, ces deux groupes de virus n'étaient pas apparentés, ils n'avaient pas d'origine commune. Selon la théorie sur l'origine des virus qui s'était imposée dans la seconde moitié du XX^e siècle, les phages provenaient de fragments de chromosomes d'anciennes bactéries qui étaient devenus autonomes en acquérant une coque protéique, formant ainsi une particule virale, tandis que, de la même façon, les virus des eucaryotes provenaient de fragments de chromosomes eucaryotes qui s'étaient « rebellés » en quelque sorte contre leurs « maîtres » cellulaires.

Les phages, des virus comme les autres

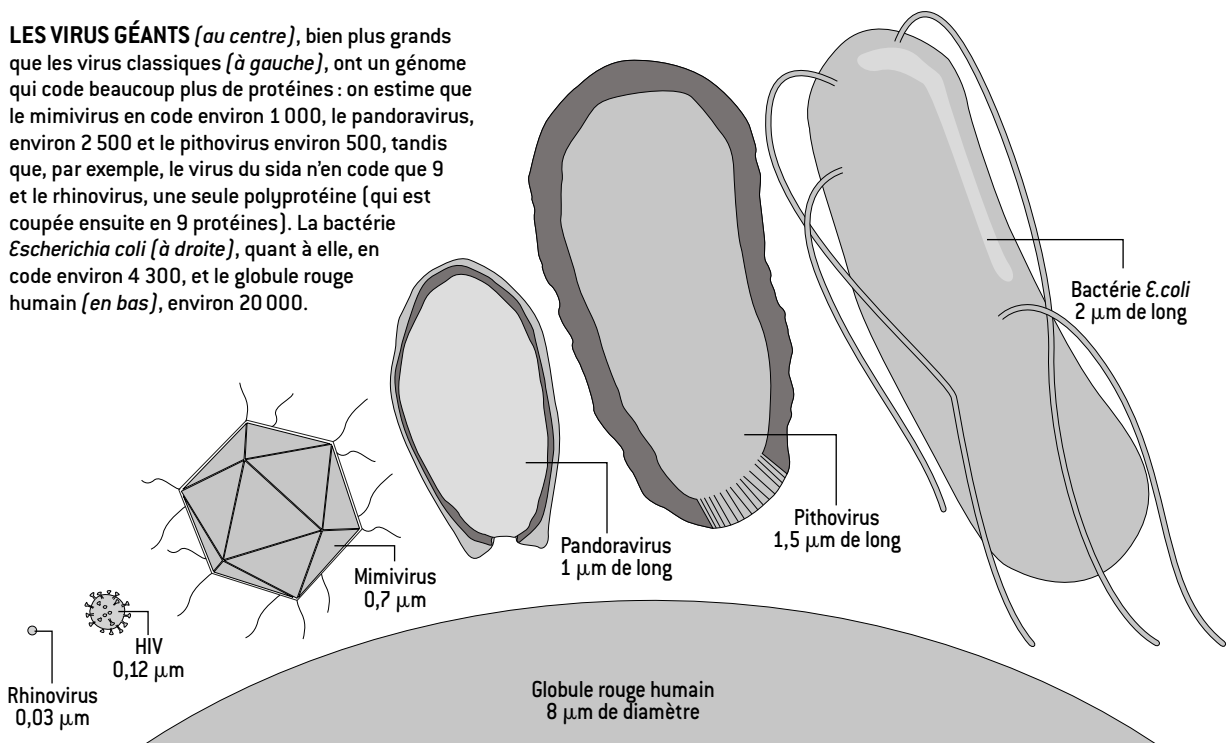
Les virus apparaissaient donc bien comme des sous-produits de l'activité cellulaire. Et les « prophages » et « provirus » semblaient récapituler l'origine des phages et des virus (ce que traduit le préfixe pro) : ces fragments génétiques intégrés dans les génomes de bactéries et d'eucaryotes ont la capacité de se transformer en virus infectieux à la suite d'un stress.

Cette construction théorique s'est brutalement effondrée en 1999 lorsque les équipes de Dennis Bamford, de l'université d'Helsinki, et Roger Burnett, de l'institut Wistar, à Philadelphie, ont montré que les

adénovirus, de gros virus responsables d'infections respiratoires chez l'homme, étaient apparentés à un petit bactériophage nommé PRD1. La coque (ou capsid) des particules de ces deux virus à ADN est constituée de protéines homologues, c'est-à-dire qui dérivent d'un ancêtre commun. C'est la résolution par cristallographie de la structure atomique de ces protéines qui a révélé cette homologie inattendue : les chaînes de peptides qui les composent se replient sur elles-mêmes en une structure complexe nommée DJR (*Double jelly roll* ou double gâteau roulé). Cette complexité était telle qu'elle ne pouvait être due à une convergence évolutive. De plus, ces virus utilisent des protéines « pompes » pour emballer leur ADN – et seulement lui – à l'intérieur du virion, et ces protéines sont elles-mêmes homologues.

Il fallait se rendre à l'évidence : soit un ancêtre des virus à protéines de type DJR avait été transféré des bactéries aux eucaryotes (ou *vice versa*), soit les adénovirus et le bactériophage PRD1 dérivait d'un ancêtre viral commun qui était déjà présent sur Terre à l'époque de LUCA (*the Last universal common ancestor*), le dernier ancêtre commun à tous les organismes vivants actuels. La première hypothèse était difficile à imaginer, car on ne connaît pas d'exemple de passage d'un virus d'un domaine à l'autre. Par ailleurs, les séquences

LES VIRUS GÉANTS (*au centre*), bien plus grands que les virus classiques (*à gauche*), ont un génome qui code beaucoup plus de protéines : on estime que le mimivirus en code environ 1 000, le pandoravirus, environ 2 500 et le pithovirus environ 500, tandis que, par exemple, le virus du sida n'en code que 9 et le rhinovirus, une seule polyprotéine (qui est coupée ensuite en 9 protéines). La bactérie *Escherichia coli* (*à droite*), quant à elle, en code environ 4 300, et le globule rouge humain (*en bas*), environ 20 000.



d'acides aminés qui composent les principales protéines des capsides des deux sortes de virus ne se ressemblent pas du tout, ce qui sous-entend que ces protéines ont divergé il y a très longtemps, ne conservant de leur origine commune que leur structure spatiale et leur capacité à s'associer pour former des icosaèdres.

Apparus avant les bactéries, archées et eucaryotes ?

Par la suite, des protéines de type DJR ont été découvertes dans les capsides de virus infectant des archées présentes dans les sources chaudes de Yellowstone et dans celles d'autres virus d'archées des lacs salés. Des protéines de type DJR forment aussi la capsid de la plupart des virus

géants icosaédriques qui infectent des eucaryotes, et même celle de leurs virophages. La présence de ces protéines et des pompes d'emballage correspondantes définit donc aujourd'hui une grande lignée évolutive virale commune aux trois domaines du vivant. Ce n'est pas la seule.

Dans les années 2000, les virologistes se sont aperçus avec encore plus de surprise que les protéines de capsid de bactériophages de type tête-queue, ceux dont les virions ressemblent à de petits domaines lunaires (voir l'article de Laurent Debarbieux pages 92 à 97), sont apparentées à celles du virus de l'herpès. Bien que ces protéines s'assemblent en une capsid icosaédrique qui ressemble à celles de PRD1 et des adénovirus, leur repliement, dit de Hong Kong (ville où on l'a mis en évidence) n'a rien à voir avec celui des protéines de type DJR. Les virus de type Hong Kong forment

donc une seconde lignée universelle de virus qui étaient déjà présents, eux aussi, à l'époque de LUCA.

Le fait que plusieurs grandes lignées puissent d'ores et déjà être identifiées sur la base de protéines homologues au sein d'une même lignée nous apprend déjà une chose importante : les virus sont polyphylétiques, c'est-à-dire qu'ils ne descendent pas tous d'un même ancêtre. Il n'existe donc pas de LUCA viral ou plutôt il en existe plusieurs, un à l'origine de chacune des grandes lignées virales, et la plupart de ces LUCA viraux sont certainement apparus avant notre LUCA cellulaire.

Cela ne signifie pas pour autant que les virus sont les plus anciennes formes de vie apparues sur Terre. De mon point de vue, c'est tout à fait impossible puisque les virus ne peuvent exister sans parasiter une cellule et ses ribosomes, les unités

Les virus ont-ils joué un rôle dans l'apparition du noyau ?

L'usine que les virus à ADN déploient dans les cellules eucaryotes qu'ils infectent n'est pas sans rappeler le noyau cellulaire. Ce microorganisme transitoire qui se développe à l'intérieur de la cellule – le virus proprement dit – produit aux dépens de celle-ci des particules virales – ou virions –, lesquelles se propagent dans le milieu extracellulaire à la recherche d'un nouvel hôte.

Si tous les virus dépendent de la machinerie de traduction cellulaire, les ribosomes, parmi les virus à ADN infectant les eucaryotes, il existe différents types de cycles infectieux correspondant à des niveaux de dépendance au noyau cellulaire allant d'un simple recrutement de protéines vers l'usine virale à l'utilisation de toutes les fonctions nucléaires (transcription des gènes pour la synthèse des protéines virales, réplication de l'ADN). C'est le cas de tous les virus qui ne chargent pas leurs virions d'une machinerie de transcription fonctionnelle.

Ils doivent acheminer leur ADN au noyau cellulaire, où la transcription des gènes nécessaires à l'initiation du cycle infectieux est réalisée grâce à la machinerie nucléaire. Certains vont même s'installer dans le noyau, laissant à la cellule le

soin de répliquer leur ADN. Dans tous les cas, les ARN produits sont exportés vers le cytoplasme où ils sont traduits, et un ensemble de protéines virales parfois très restreint orchestre alors l'assemblage de nouveaux virions et leur chargement en ADN viral avant leur exportation hors de la cellule.

Les virus les moins dépendants (comme le mimivirus) sont ceux qui chargent dans leurs virions toute la machinerie nécessaire pour réaliser les fonctions nucléaires ou qui sont capables de recruter les quelques protéines qui pourraient leur manquer en soutien des protéines qu'ils possèdent déjà, comme cela semble être le cas pour les Marseilleviridae.

Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus enclenche le développement d'une « usine virale » au sein de laquelle il fabrique les

composants nécessaires à sa reproduction. Ce microorganisme transitoire est un véritable compartiment, excluant tous les organites de la cellule tels les mitochondries et les ribosomes. Il est parfois délimité par une membrane lipidique, comme dans le cas des poxvirus, ou par une frontière de nature encore inconnue comme chez les Mimiviridae et les pithovirus.

Que fait un noyau au cours de la vie d'une cellule ? Il exprime et multiplie l'ADN qu'il contient (« son » génome) en utilisant les ressources (métabolites, énergie, ribosomes) du cytoplasme qui l'entoure. L'usine virale et le noyau ont ainsi en commun de confiner la transcription et la réplication dans un compartiment bien défini duquel les organites produisant de l'énergie sont exclus.

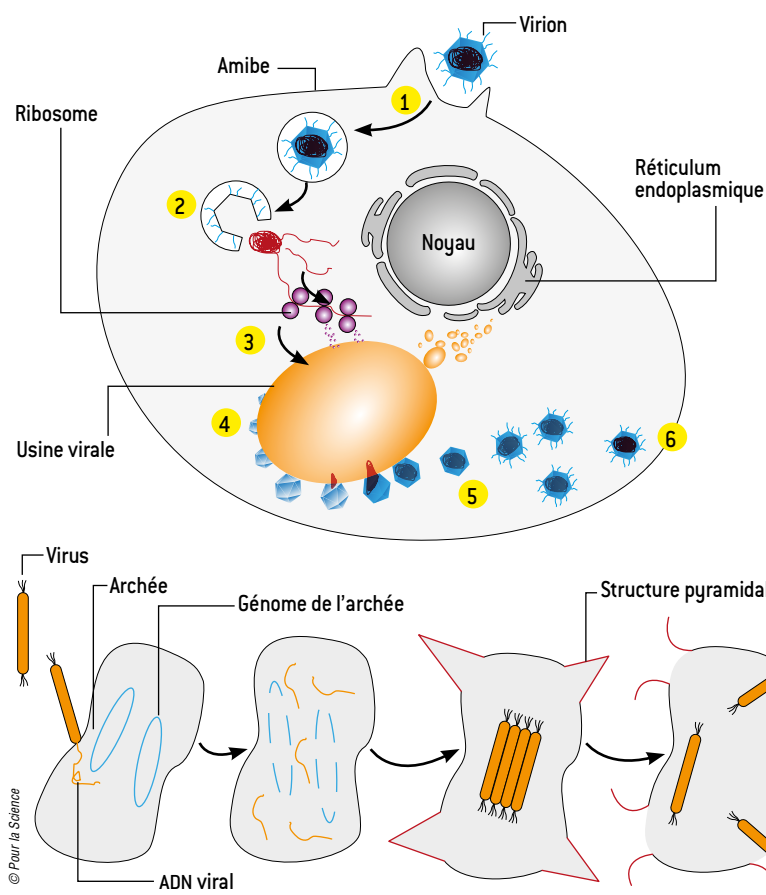
On peut les voir tous deux comme des parasites du cytoplasme, dont ils ont besoin pour produire les protéines codées dans leur matériel génétique. Dans l'usine virale comme dans le noyau s'effectuent les transcriptions précoce, intermédiaire et tardive nécessaires au cycle

réplicatif. De même, seules des enzymes virales ayant des spécificités bien différentes des enzymes cellulaires (promoteurs, arrêt de transcription, polyadénylation) reconnaissent les signaux viraux de régulation, tout comme les enzymes nucléaires ne répondent qu'à certains signaux spécifiques.

La façon dont les messagers matures s'exportent de l'usine virale vers le cytoplasme doit encore être élucidée. Une chose est sûre : ces transcrits sont optimisés pour une traduction préférentielle des messagers viraux au détriment des messagers cellulaires.

Ces similitudes entre l'usine virale et le noyau suggèrent que le noyau pourrait être le vestige d'un virus ancestral qui, comme la bactérie qui a donné les mitochondries des cellules, aurait été capturé par une cellule ancestrale et y serait resté pour leur bénéfice réciproque.

**- Chantal Abergel
et Jean-Michel Claverie,**
Laboratoire IGS,
institut de microbiologie
de la Méditerranée
(CNRS et Aix-Marseille université)



TOUT VIRUS DÉTOURNE LA CELLULE qu'il infecte pour produire de nouvelles particules virales. Dans les cellules eucaryotes infectées par le mimivirus, tout se passe dans une usine virale (*en haut*) : le virion de mimivirus pénètre dans la cellule en s'enveloppant dans sa membrane (1) et se retrouve au sein d'une vésicule. Son enveloppe fusionne avec celle de la vésicule et sa coque [capside] s'ouvre, laissant sortir le matériel génétique viral (2). Une première transcription a lieu et l'usine virale se forme en recrutant du matériel cellulaire (3). L'usine fabrique des capsides (4), y injecte le génome viral et achève les virions (5), qui lysent la cellule et s'en échappent (6). Dans les cellules procaryotes, l'usine virale est la cellule entière, comme ici avec l'infection d'une archée *Sulfolobus* par un virus SIRV2 (*en bas*) : le virus insère son génome dans la cellule. Le génome de l'archée est détruit et celui du virus, dupliqué. De nouveaux virus sont produits, ainsi que des structures pyramidales à la membrane de la cellule. Ces pyramides s'ouvrent alors et laissent sortir les nouveaux virus.

qui synthétisent les protéines (mais nous verrons que tout le monde n'est pas d'accord). En 2008, Didier Raoult et moi-même avons proposé de définir les virus comme des organismes codant des capsides. Une capside étant formée par définition d'au moins une protéine, les virus tels que nous les connaissons aujourd'hui n'ont donc pas pu apparaître avant les protéines modernes, donc avant les ribosomes. Or les ribosomes sont des organites cellulaires d'une grande complexité qui n'ont pu eux-mêmes apparaître qu'après une longue période d'évolution de cellules ancestrales.

L'ADN : « out of viruses » ?

J'ai accueilli avec enthousiasme les découvertes de Dennis Bamford et des autres virologistes travaillant sur la structure des capsides virales, car j'étais déjà moi-même convaincu depuis longtemps de l'ancienneté des virus à partir d'observations tout à fait différentes. Je travaillais au début des années 1980 sur la répllication de l'ADN à l'institut Jacques Monod, à Paris, et je m'intéressais à une classe d'enzymes particulières, les ADN topo-isomérases,

connues pour leur extraordinaire capacité à manipuler la molécule d'ADN dans l'espace.

Or une équipe de l'université de Californie, à San Francisco, dirigée par Bruce Alberts, avait montré, en 1979, que le virus T4, un bactériophage tête-queue qui infecte les colibacilles, code une ADN topo-isomérase très différente de celle de son hôte bactérien. En fait, l'enzyme ressemblait plus à celle des eucaryotes qu'à celle des bactéries. Cette observation, qui allait à l'encontre de l'hypothèse d'une origine bactérienne des bactériophages, me conduisit en 1991 à proposer l'idée que les virus provenaient de domaines cellulaires aujourd'hui disparus. L'idée n'a eu aucun retentissement à l'époque, mais a été reprise au moment de la découverte des virus géants.

Aujourd'hui, je pense plutôt que la découverte chez les virus d'un grand nombre d'enzymes manipulant l'ADN (ADN polymérase, ADN hélicases, etc.), très différentes de celles codées par leurs hôtes, traduirait une diversification très ancienne de ces enzymes dans un ancien monde viral à ADN et pourrait même témoigner de l'origine virale de l'ADN,

un peu comme la diversité génétique des Africains modernes traduit l'origine africaine d'*Homo sapiens*. C'est l'hypothèse « out of viruses » pour l'origine de l'ADN.

Pour la comprendre, il faut se rappeler que l'ADN est une forme modifiée de l'ARN. Supposons que, dans un ancien monde viral à ARN, une telle modification du génome se soit produite de façon spontanée chez certains virus. Elle leur aurait apporté un avantage évolutif certain, puisqu'elle aurait suffi à rendre ces virus résistants aux enzymes que les cellules hôtes produisent pour détruire les génomes viraux.

Cette modification est même tout à fait plausible : on observe que l'ADN de nombreux virus infectant les bactéries est modifié de telle façon qu'ils résistent aux enzymes de restriction des bactéries (par exemple, les cytosines de l'ADN du virus T4 sont remplacées par de l'hydroxyméthylcytosine). La modification en ADN du génome d'un virus ancestral à ARN a donc pu se produire. Par la suite, de nombreuses machineries de répllication de plus en plus complexes et diversifiées se seraient formées dans le monde viral à ADN avant d'être transférées aux cellules.

Cette hypothèse expliquerait même une observation surprenante des biologistes moléculaires qui étudient la réplication de l'ADN. Alors que les ribosomes et les enzymes qui synthétisent les molécules d'ARN, les ARN polymérases, se ressemblent dans les trois domaines du vivant, si bien que l'on peut en retracer l'origine chez LUCA, la machinerie de réplication de l'ADN des bactéries d'un côté et celles des archées et eucaryotes de l'autre ne sont pas homologues, c'est-à-dire qu'elles ne dérivent pas d'une machinerie ancestrale commune.

Comment expliquer cette observation, qui a même conduit certains auteurs à penser que le génome de LUCA était peut-être encore constitué d'ARN ? Dans l'hypothèse « out of viruses », il suffit d'imaginer que deux machineries différentes de réplication virale ont été transférées indépendamment aux cellules, l'une à un ancêtre des bactéries, l'autre à un ancêtre des archées et des eucaryotes. Les cellules auraient donc mis à profit une invention virale à l'origine utilisée contre elles, tactique classique de la course aux armements !

Des virions à l'usine virale

Si certains collègues ont assez bien accueilli l'hypothèse « out of viruses », d'autres l'ont violemment rejetée. Comment les virus auraient-ils pu « inventer » l'ADN, alors qu'ils ne sont que des objets passifs, des sous-produits de l'évolution cellulaire ? En réfléchissant à la virulence de certaines attaques, j'ai compris que cette vision passive des virus, leur interdisant toute créativité, était liée à une confusion entretenue depuis l'origine de la virologie entre le virus et le virion.

En effet, les virus ont d'abord été identifiés aux agents infectieux (les virions) capables de traverser un filtre de porcelaine qui retenait les bactéries. Depuis lors, on les visualise toujours sous la forme de leurs virions, généralement représentés comme de petites boules épineuses bien inquiétantes. Un article important de Jean-Michel Claverie publié en 2006 m'a aidé dans ma réflexion : il y critiquait la confusion entre virus et virions et proposait, dans le cas du virus géant mimivirus, de l'assimiler à l'usine virale qui se forme dans les cellules infectées et qui sert de fabrique à virions.

Assimiler le virus à l'usine virale me posait toutefois un problème : les virus

Inventeurs de gènes

Le concept de cellule virale focalise l'attention sur l'étape où le virus exprime et réplique son génome. Il permet ainsi de comprendre pourquoi les virus sont de grands « inventeurs » de gènes. Depuis quelques années, grâce à la génomique comparée, on sait comment la plupart des nouveaux gènes apparaissent dans les génomes. Cela commence par la formation aléatoire, entre les gènes, de protogènes codant de petits peptides *a priori* sans intérêt. Si toutefois un peptide confère un avantage à la cellule, le protogène devient un gène codant une protéine fonctionnelle. Mis en évidence chez la levure et la drosophile, ce mécanisme existe probablement aussi chez les bactéries, les archées et les cellules virales, donc les virus. Cela expliquerait pourquoi la plupart des gènes viraux n'ont pas d'homologues cellulaires : parce qu'ils sont apparus chez les virus.

■ BIBLIOGRAPHIE

P. Forterre, *Microbes from Hell*, The University of Chicago Press, 2016.

P. Forterre, *To be or not to be alive : How recent discoveries challenge the traditional definitions of viruses and life*, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 100-108, 2016.

P. Forterre et M. Gaïa, *Giant viruses and the origin of modern eukaryotes*, *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 31, pp. 44-49, 2016.

C. Zimmer, *Planète de virus*, Belin, 2016.

infectant les bactéries ou les archées ne produisent pas d'usine virale visible au microscope. Ils occupent tout l'espace cellulaire pour produire leurs virions. On ne pouvait donc pas généraliser *a priori* la proposition de Jean-Michel Claverie.

J'ai trouvé la solution dans un article d'André Lwoff de 1953 : il y écrivait que les « bactériophages » infectant une bactérie la transforment en « usine virale » produisant des virions – c'est-à-dire en virus si l'on assimilait virus et usines virales ! Je proposai alors de donner un nouveau nom à la cellule infectée – cellule virale (*virocell* en anglais) – pour mettre en avant le fait que l'infection transforme la cellule attaquée en un autre organisme qui n'est plus une archée, une bactérie ou un eucaryote mais... un virus sous forme d'organisme cellulaire.

Cellule + virus = cellule virale

Le concept de cellule virale permet *a priori* de répondre aux objections majeures mises en avant pour affirmer le caractère non vivant des virus. Non, ce ne sont pas les cellules (bactéries, archées ou eucaryotes) qui font évoluer les virus, car dans la cellule virale – une bactérie infectée, par exemple – la bactérie est parfois tout à fait morte (en particulier si son génome a été détruit). Comment imaginer que des organismes morts fassent évoluer quelque chose ? Ce sont bien les virus eux-mêmes qui évoluent (selon les mécanismes darwiniens de variation et de sélection), grâce à leurs cellules virales.

De plus, le concept de cellule virale rappelle que les virus ont bien un métabolisme : ils détournent celui de la cellule infectée et, avec, se bricolent un métabolisme spécifique entièrement orienté vers la production de virions par la cellule virale (voir la figure page 47). Certains virus se contentent d'utiliser les enzymes de la cellule infectée, de nombreux autres codent leurs propres enzymes métaboliques, parfois en très grand nombre. Alors, les virus sont-ils vivants ? Je suis bien sûr tenté de répondre oui, tout en sachant que cela n'est pas sans soulever d'autres problèmes difficiles, par exemple : les plasmides sont-ils vivants ? Les gènes sont-ils vivants ?...

Quant au virus, qu'est-il finalement ? S'il ne doit pas être confondu avec son virion, doit-on l'assimiler à son usine virale ? Non, certainement pas : l'usine virale, tout comme le virion ou un génome viral intégré dans le

génom d'une cellule, font partie du «virus». Des philosophes qui se sont récemment penchés sur la question, dont John Dupré à l'université d'Exeter, en Grande Bretagne, ou encore Thomas Pradeu, à l'université de Bordeaux, pensent que les virus ne doivent pas être assimilés à des objets physiques bien distincts, comme le virion ou la cellule virale, mais à un processus en développement qui englobe toutes les phases du cycle viral.

Dans cette conception philosophique, tous les organismes sont, en général, assimilables à des processus. Cette idée est donc en accord avec la définition des virus que nous avons proposée en 2008 avec Didier Raoult: des organismes codant des capsides – ou des organismes producteurs de virions (je préfère cette formule aujourd'hui, l'utilisation de virions pour leur propagation étant la marque de fabrique des virus).

Si l'on définit les virus par leur capacité à produire des virions protéiques pour se reproduire, comprendre leur origine revient à comprendre celle de cette production. À mon avis, différents types de virions ont pu apparaître à l'époque des cellules à ARN, bien avant LUCA, permettant à certains

groupes de gènes de se reproduire et de se multiplier en court-circuitant les mécanismes de division cellulaire, qui devaient être très imparfaits à l'époque.

Dans ce scénario, les virus géants ont pu apparaître à partir de virus de type DJR qui infectaient l'ancêtre commun aux archées et aux eucaryotes et qui ont grossi en créant eux-mêmes de nouveaux gènes au fur et à mesure qu'ils infectaient des cellules eucaryotes de plus en plus grosses. En transférant certains de ces gènes aux ancêtres des eucaryotes, ils ont pu jouer un rôle important dans la formation de la cellule eucaryote moderne. En particulier, vu les ressemblances entre les usines des virus géants et le noyau des cellules eucaryotes, il est possible que ces virus aient joué un rôle dans l'origine du noyau de nos cellules (voir l'encadré page 46).

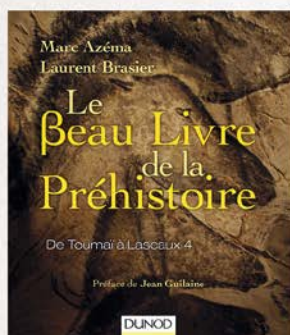
Les virus seraient donc des processus en développement. Soit. La vie elle-même est un processus historique qui se déploie depuis plus de trois milliards et demi d'années sur notre planète et qui produit en permanence d'autres processus emboîtés les uns dans les autres comme des poupées

russe. Lesquels d'entre eux sont vivants? Difficile de répondre, comme l'illustre le cas de la mitochondrie.

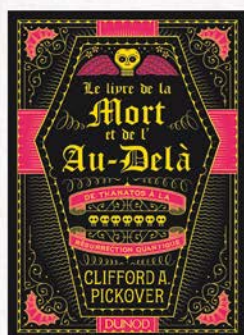
Il y a quelques milliards d'années, une bactérie intracellulaire est peu à peu devenue une mitochondrie, un organite cellulaire présent aujourd'hui chez toutes les cellules eucaryotes et qui leur fournit de l'énergie. Tous les biologistes vous diront qu'une bactérie intracellulaire est bien vivante et les mêmes probablement vous expliqueront qu'une mitochondrie ne l'est pas. Or il est impossible de dire à quel moment, au cours de l'évolution qui l'a conduite à devenir une mitochondrie, cette bactérie a perdu son caractère vivant!

J'ai tendance à penser que le débat sur le caractère vivant ou non de tel ou tel objet biologique traduit en fait des relents de vitalisme, le caractère sacré de la vie ne pouvant être distribué à la légère. Si l'on doit absolument parler de «vivant», je pense qu'il faut attribuer ce caractère à tous les processus «secondaires» qui font partie du processus historique que nous appelons «la vie». Reste à définir ce qui caractérise un processus en biologie... ■

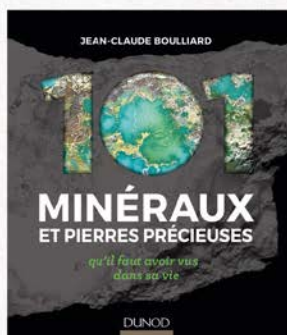
De belles lectures pour la fin d'année



M. AZÉMA, L. BRASIER
9782100730797
420 pages - 27 €
Suivez la passionnante
odyssée de l'évolution
humaine.



C. A. PICKOVER
9782100749942
224 pages - 22 €
Une quête en terre
macabre pour élargir
notre connaissance
de la mort.



J.-C. BOULLIARD
9782100742271
240 pages - 22 €
Découvrez de magnifiques
curiosités minérales.



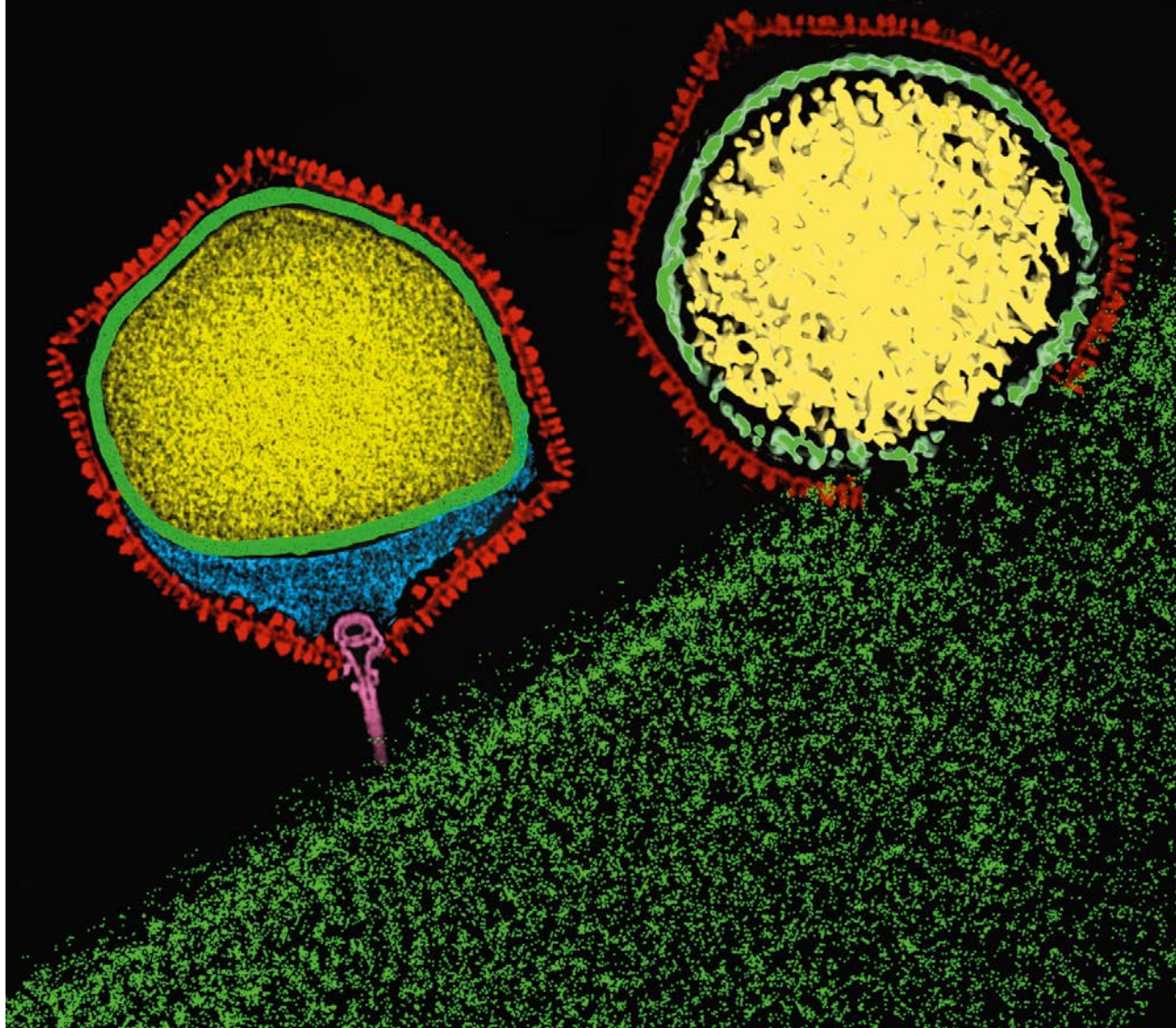
P. BAUD, C. FRANKEL
9782100742257
224 pages - 25 €
Contemplez cent lieux
à la beauté insolite.

Tout le catalogue sur dunod.com



Les **virus géants**

Des fossiles vivants
de cellules primitives ?



Inconnus il y a quinze ans, les virus géants intriguent. Ils ont des caractéristiques de virus, mais aussi de cellules complexes. Et s'il fallait remonter 3,7 milliards d'années pour comprendre leurs particularités ?

Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie

En 1992, alors qu'ils étudiaient l'origine d'une épidémie de légionellose, cause de pneumonies, des chercheurs britanniques isolèrent un microorganisme inconnu qui infectait des amibes prélevées dans une tour aérofrigorifère, à Bradford. Il s'agissait apparemment d'une bactérie parasite, qu'ils baptisèrent *Bradfordcoccus*. Mais en 2003, à la surprise générale, elle fut reclassée parmi les virus par l'équipe de Didier Raoult et la nôtre, toutes deux à Marseille, et renommée mimivirus (*Microbe Mimicking Virus*). Nous avons proposé d'en faire le premier « virus géant », au sein du groupe des « grands virus à ADN ».

Par la suite, son étude approfondie a révélé qu'il s'agissait d'un microorganisme d'une complexité comparable à celle des bactéries parasites, mais sans commune mesure avec celle des virus « classiques ». En particulier, son ADN code un millier de protéines différentes alors que les génomes des virus n'en codent généralement que quelques-unes – celles juste nécessaires à la production de particules virales infectantes, les virions –, au plus quelques centaines chez les virus de bactéries, les bactériophages.

Depuis, une bonne vingtaine d'autres virus géants ont été découverts. Ils intriguent énormément les chercheurs. Pourquoi sont-ils « géants » ? Quelle est leur parenté avec les autres organismes et les autres virus ? Constituent-ils une branche à part dans l'arbre de la vie ? Pourraient-ils être infectieux pour l'homme ? Et d'abord, d'où viennent-ils ? Comment ont-ils évolué ? Le scénario que nous proposons est peu banal : dans la compétition évolutive, les virus géants seraient des « perdants qui ont réussi », les descendants d'anciennes cellules primitives qui sont parvenues à survivre comme parasites de la lignée

cellulaire ancestrale dont le monde vivant actuel est issu.

À quoi ressemblent-ils précisément, ces « géants » ? Aujourd'hui, nous n'en sommes pas encore au jeu des sept familles, mais presque : sur la base de leur parenté génétique et de leur taille, on dénombre quatre grands types de « mégavirus », qui se multiplient tous dans les amibes du genre *Acanthamoeba*. Leurs « chefs de file » sont le mimivirus (famille des Mimiviridae ou des Megaviridae), *Pandoravirus salinus* (famille des Pandoraviridae), *Pithovirus sibericum* (famille des Pithoviridae) et *Mollivirus sibericum* (famille des Molliviridae).

Deux autres types viraux complètent la liste des grands virus infectant des amibes, mais leurs particules plus petites (0,20-0,25 micromètre) ne sont pas visibles au microscope optique, ce qui conduit, selon ce simple critère de taille, à les classer en dehors des virus véritablement « géants » : le marseillevirus, qui infecte également *Acanthamoeba* et dont une dizaine de souches ont été découvertes, et faustovirus, qui infecte une amibe du genre *Vermamoeba*. Ces virus ont néanmoins des génomes d'une taille suffisante (supérieure à 300 kilobases) pour être classés parmi les « géants » par d'autres auteurs.

Mimi, Mama, Moumou et les autres

Chez les Mimiviridae ont été décrits entre autres le mamavirus, un peu plus grand que le mimivirus, *Megavirus chilensis*, plus imposant, découvert dans le Pacifique sur les côtes chiliennes, le moumouvirus, isolé dans des amibes d'une tour de refroidissement dans le sud de la France, Terra 1 et 2, isolés dans des prélèvements de sols,

L'ESSENTIEL

- Le premier virus géant, Mimivirus, a été identifié en 2003 à Marseille.
- Depuis, on a découvert une vingtaine d'organismes comparables, classés au sein de quatre ou six familles selon les auteurs.
- Les virus géants sont caractérisés notamment par la présence d'un grand génome, doté de plusieurs centaines ou milliers de gènes aux fonctions pour la plupart inconnues.
- Selon une hypothèse, ils proviendraient de lignées cellulaires primitives ayant survécu comme parasites de cellules ancestrales dont le monde vivant actuel dérive.

Avec l'aimable autorisation de Xincheng Zhang et Michael RossmannX. Zhang et al., PNAS, vol. 108(36), pp. 14837-14842, 2011

AVANT LE MIMIVIRUS, le virus PBCV-1 (ci-contre sur une compilation de vues réalisées en cryomicroscopie électronique), qui infecte des algues unicellulaires du genre *Chlorella*, était le plus grand virus connu. Il compte plus de 400 gènes et mesure environ 0,2 micromètre.

le virus samba, collecté dans une rivière brésilienne. Au microscope électronique, tous montrent la même structure caractéristique : un matériau fibrillaire externe entoure la « coque » virale, ou capsid, d'environ 0,5 micromètre de diamètre. Dans celle-ci, une structure opaque, une sorte de noyau entouré de deux membranes, renferme un filament d'ADN linéaire.

Le point étonnant est la capacité de ce génome à coder un grand nombre de protéines – jusqu'à 1 123 chez *M. chilensis* – et à les faire produire sans l'assistance des enzymes présentes dans le noyau de l'hôte, grâce à sa propre « machinerie » de répllication, de transcription et de réparation de l'ADN. Autre point d'étonnement, le génome mimiviral code certaines enzymes, les ARNt synthétases, éléments centraux dans le processus de synthèse des protéines, la traduction. La famille des Mimiviridae inclut aussi des cousins plus éloignés, des virus marins de plus petite taille, les virus PgV-16T et CroV, qui semblent jouer un rôle majeur dans la régulation des populations de plancton.

L'amphore de Pandore

Moins peuplées pour l'instant, les autres familles de virus géants commencent à se dévoiler. Dans la famille des Pandoraviridae, nous pouvons désormais nommer « le père » et « la mère » – les deux premiers membres –, découverts par notre équipe en 2013 : *Pandoravirus salinus*, isolé dans l'océan Pacifique des côtes chiliennes, et *Pandoravirus dulcis*, trouvé dans un étang de l'université La Trobe, près de Melbourne. Mais la famille compte au moins six autres membres en cours de caractérisation.

Au microscope électronique, les Pandoraviridae se distinguent des Mimiviridae par des particules en forme d'amphore (dans la mythologie grecque, la « boîte » qu'ouvre la jeune Pandore, libérant ainsi les maux de l'humanité, était en fait une grande amphore, ou *pithos*) de plus d'un micromètre de long pour un demi-micromètre de diamètre. Une sorte de tégument épais entoure la particule. À l'une de ses extrémités, un pore permet au contenu génétique du virus géant de passer dans la cellule hôte.

En revanche, aucune structure de type « noyau » abritant le matériel génétique n'a été identifiée jusqu'à présent. Pourtant, *Pandoravirus salinus* peut coder plus de

2 550 protéines, dont plus de 90 % ne sont pas répertoriées dans les bases de données. Malgré ce génome monumental et original, les Pandoraviridae sont, comme les virus à ADN classiques, tributaires du noyau de leur hôte pour répliquer et transcrire leur génome.

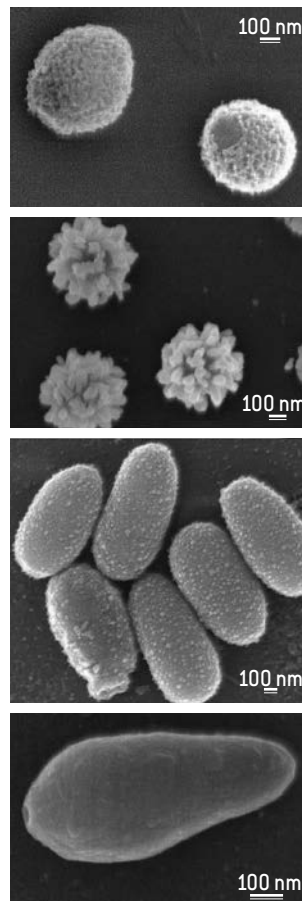
Mais ce n'est pas tout. En 2012, nous avons entamé une collaboration avec l'équipe de David Gilichinsky (décédé peu après), l'un des pionniers de l'étude de la microbiologie des sols arctiques en Russie. Comme les amibes *Acanthamoeba* survivent dans le pergélisol, nous nous demandions si des virus géants les infectant pouvaient aussi y être retrouvés. En cultivant *in vitro*, avec des amibes, quelques grammes d'échantillons de sol gelé depuis environ 30 000 ans, nous avons vite compris que c'était bien le cas : les amibes mouraient en masse tandis que des microparticules en amphore se multipliaient.

Étaient-ce des Pandoraviridae ? Au microscope électronique, les particules apparaissaient de plus grande taille (1,2 × 0,5 micromètre), constituées d'une enveloppe à bandes délimitant un compartiment interne et une petite sphère opaque abritant un matériel génétique circulaire. Il s'agissait donc d'un nouveau virus géant, que nous avons baptisé *Pithovirus sibericum*. Effectivement, l'analyse de son génome a montré qu'il diffère totalement de celui des Pandoraviridae et des Mimiviridae.

Deux virus géants trouvés dans le pergélisol

En dépit de sa grande taille, ce virus ne peut produire « que » 467 protéines ; il dispose toutefois de la totalité des fonctions nécessaires à la reproduction et à l'expression de son génome sans avoir à faire appel aux enzymes du noyau de l'hôte, au contraire des Pandoraviridae (même s'il a toujours besoin de la machinerie de l'hôte traduisant les gènes en protéines, située hors du noyau). Il s'agit du premier membre d'une nouvelle famille de virus géants, les Pithoviridae. En 2016, l'équipe de Didier Raoult en a décrit un deuxième, *Pithovirus massiliensis*.

Une fois *Pithovirus sibericum* caractérisé, nous avons isolé en 2015, dans le même échantillon de pergélisol, un autre virus géant, de forme sphérique mais plus



LES QUATRE FAMILLES de virus géants connus à ce jour, vues à travers un représentant : de haut en bas *Mollivirus sibericum*, le mimivirus, *Pithovirus sibericum* et *Pandoravirus salinus*.

petit (0,5 à 0,6 micromètre de diamètre). Nous l'avons nommé *Mollivirus sibericum* en référence aux formes « molles » que ses particules semblent adopter lors de l'infection des amibes. Ce nouveau virus géant, bien que très différent, a une parenté lointaine avec les Pandoraviridae : 83 de ses protéines (sur les 523 que code son génome) ont des équivalents parmi celles de cette famille.

Existe-t-il d'autres virus géants ? Oui, certainement. Les quelques représentants connus de ces quatre (ou six) familles ne sont sans doute que la partie visible d'une diversité encore inexplorée de virus géants. En explorant tous leurs hôtes potentiels, tels les protistes (eucaryotes unicellulaires) du monde marin, les chercheurs en trouveront à coup sûr de nouveaux, de taille intermédiaire ou encore plus grands.

Sans doute existe-t-il un continuum entre les virus classiques, petits et dépourvus de capacité propre de transcription de leurs gènes, et les virus géants, plus complexes et plus autonomes vis-à-vis des cellules hôtes, sans l'être toutefois totalement. Tous se caractérisent par la même stratégie de survie : le parasitisme obligatoire de cellules bactériennes ou eucaryotes. Mais attention, stratégie identique ne signifie pas même origine et même évolution : la grande diversité des virus suggère plutôt des origines et des évolutions multiples.

Justement, d'où viennent-ils, ces virus géants ? La seule façon de le savoir est de remonter le temps en reconstruisant des arbres phylogénétiques : on établit des parentés entre les entités biologiques d'après les séquences génétiques qui leur sont communes. Il en ressort que l'ancêtre des Mimiviridae était contemporain des premières cellules à noyau, ancêtres des eucaryotes. Du côté des Pithoviridae, Pandoraviridae et Molliviridae, on trouve autant de branches ancestrales différentes dont l'origine pourrait même se situer en amont de l'apparition des Mimiviridae. Les virus géants d'amibes auraient donc des ancêtres plus anciens que celui des premières cellules à noyau.

Quelle était la nature de cet ancêtre ? Malgré quelques gènes communs, les deux tiers des gènes des virus géants n'ont pas la moindre similarité avec ceux des bactéries, des archées et des eucaryotes actuels, ni avec ceux des virus classiques – on parle de gènes « orphelins ». D'où proviennent-ils alors ? Si c'est d'un organisme simple qui aurait évolué par transferts de gènes issus

d'autres organismes (hypothèse « inflationniste » de l'accrétion de gènes), on ne devrait pas trouver autant de séquences orphelines. D'autant que le mode de vie parasitique réduit inéluctablement le nombre de gènes – ce qui fonde, en biologie, la règle « parasite tu es, parasite tu restes ».

Plus probable est l'hypothèse « réductionniste » d'un organisme ancestral comptant déjà un très grand nombre de gènes et dont les descendants auraient évolué par réduction génétique sous la pression du parasitisme, mais en conservant un bon nombre de gènes fonctionnels – d'où le fait que l'on en identifie encore aujourd'hui plusieurs milliers. Ce qui repose la question... de la nature de ces ancêtres.

Des perdants qui ont survécu ?

Pour notre part, nous pensons que les virus géants sont les descendants de lignées précellulaires qui évoluaient il y a plus de 3,7 milliards d'années. En effet, la vie a pu se développer sous la forme initialement anarchique de protocellules ayant des organisations et des « stratégies » (de compétition ou de collaboration) différentes. Ces lignées cellulaires coexistaient donc tantôt en se combattant, tantôt en s'entraînant. En combinant les bénéfices de certaines alliances, une lignée nouvelle a pu émerger dans une position dominante et se multiplier pour aboutir à une lignée « conquérante », l'ancêtre commun de toutes les cellules actuelles, LUCA (*Last Universal Cellular Ancestor*). À l'inverse, dans la compétition entre organismes pour les ressources nutritives, certaines lignées « perdantes » ont totalement disparu tandis que d'autres ont pu partiellement survivre en s'abritant au sein du vainqueur, LUCA, en le parasitant.

Selon ce scénario, les virus géants actuels seraient donc des « fossiles vivants » de lignées précellulaires (et pré-LUCA) avortées il y a 3,7 milliards d'années, mais dont l'adaptation parasitique aurait permis la pérennité. Les quelques enzymes impliquées dans la synthèse de protéines que l'on trouve chez certains mégavirus en seraient les descendantes moléculaires. Si ce récit est exact, peut-être trouverons-nous la trace de voies métaboliques originales, et absentes du monde cellulaire actuel, dans les génomes et les protéines des virus géants... ■

■ LES AUTEURS

Chantal ABERGEL est directrice de recherche CNRS et directrice adjointe du laboratoire Information génomique et structurale (IGS), à l'institut de microbiologie de la Méditerranée (CNRS et Aix-Marseille université).

Jean-Michel CLAVERIE est professeur à l'université Aix-Marseille et praticien hospitalier (APHM). Il dirige le laboratoire IGS.

Les auteurs remercient Jean-Jacques Perrier pour son aide à la rédaction de cet article.

■ BIBLIOGRAPHIE

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants : État des connaissances, énigmes, controverse et perspectives*, Médecine/Sciences, sous presse, 2016.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Giant viruses : The difficult breaking of multiple epistemological barriers*, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 89-99, 2016.

C. Abergel et al., *The rapidly expanding universe of giant viruses : Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus*, *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 39, pp. 779-796, 2015.

J. Van Etten, *Les virus géants*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants, vestiges d'organismes cellulaires ?*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

■ SUR LE WEB

Le site des virus géants, rassemblant les découvertes jusqu'en 2005 : <http://www.giantvirus.org/>

Microbiote intestinal les bienfaits de la diversité

Joël Doré, Karine Clément, Stanislav Ehrlich et Hervé Blottière

La nature et la diversité des microorganismes vivant dans l'intestin sont autant de facteurs influant sur la santé de l'hôte. La modulation de ce microbiote ouvre des pistes de traitement dans certains cas de diabète et d'obésité.

L'homme est une symbiose intime qui associe quelque 50 000 milliards de cellules et au moins autant de bactéries. Ces microorganismes constituent une partie du microbiote (qui contient aussi des champignons, des virus, etc.), dont la plus grande communauté est hébergée dans l'intestin. Ils ont un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. En effet, le microbiote intestinal contribue, par exemple, à la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, à la protection de l'organisme contre des microorganismes pathogènes, ou à la synthèse de vitamines.

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs ont montré, en particulier grâce à des expériences chez l'animal, que les perturbations du microbiote, ou dysbioses, entraînent un déséquilibre de la symbiose hôte-microbiote avec l'émergence de maladies chroniques, telles que le diabète ou l'obésité. Or ces pathologies deviennent d'importants enjeux de santé dans nos sociétés où leur incidence n'a cessé de croître depuis plus de 50 ans. En France, en 2012, l'enquête ObÉpi a révélé que la population obèse a doublé depuis 1997 touchant 15% de la population.

L'ESSENTIEL

- Chaque individu a un microbiote unique.
- La composition en bactéries et la diversité génique du microbiote sont des indicateurs de santé.
- Les microbiotes appauvris sont souvent associés à des maladies, telle l'obésité.
- Le microbiote est modifiable en adaptant son alimentation, par exemple en augmentant la part de fibres végétales.
- La transplantation fécale est une technique radicale et efficace pour rétablir un microbiote sain.

© anatoma/shutterstock.com

Divers travaux dans les années 2000 ont montré que les souris obèses ont un microbiote différent de celui des souris minces. Une étude pionnière du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme a été réalisée en 2006 par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis.

Comme le microbiote se met en place dès la naissance et continue d'évoluer en fonction de l'alimentation de l'hôte, l'idée a alors émergé que le régime alimentaire pouvait moduler le microbiote intestinal et agir tel un levier de prévention contre les dysbioses.

Le second génome de l'homme

Pour agir efficacement sur le microbiote, il fallait d'abord comprendre son fonctionnement et recenser les microorganismes qui y vivent. Jusque dans les années 1980, les techniques de culture utilisées ne permettaient pas d'effectuer un recensement exhaustif. Le développement d'outils donnant l'accès direct aux gènes et aux génomes