

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

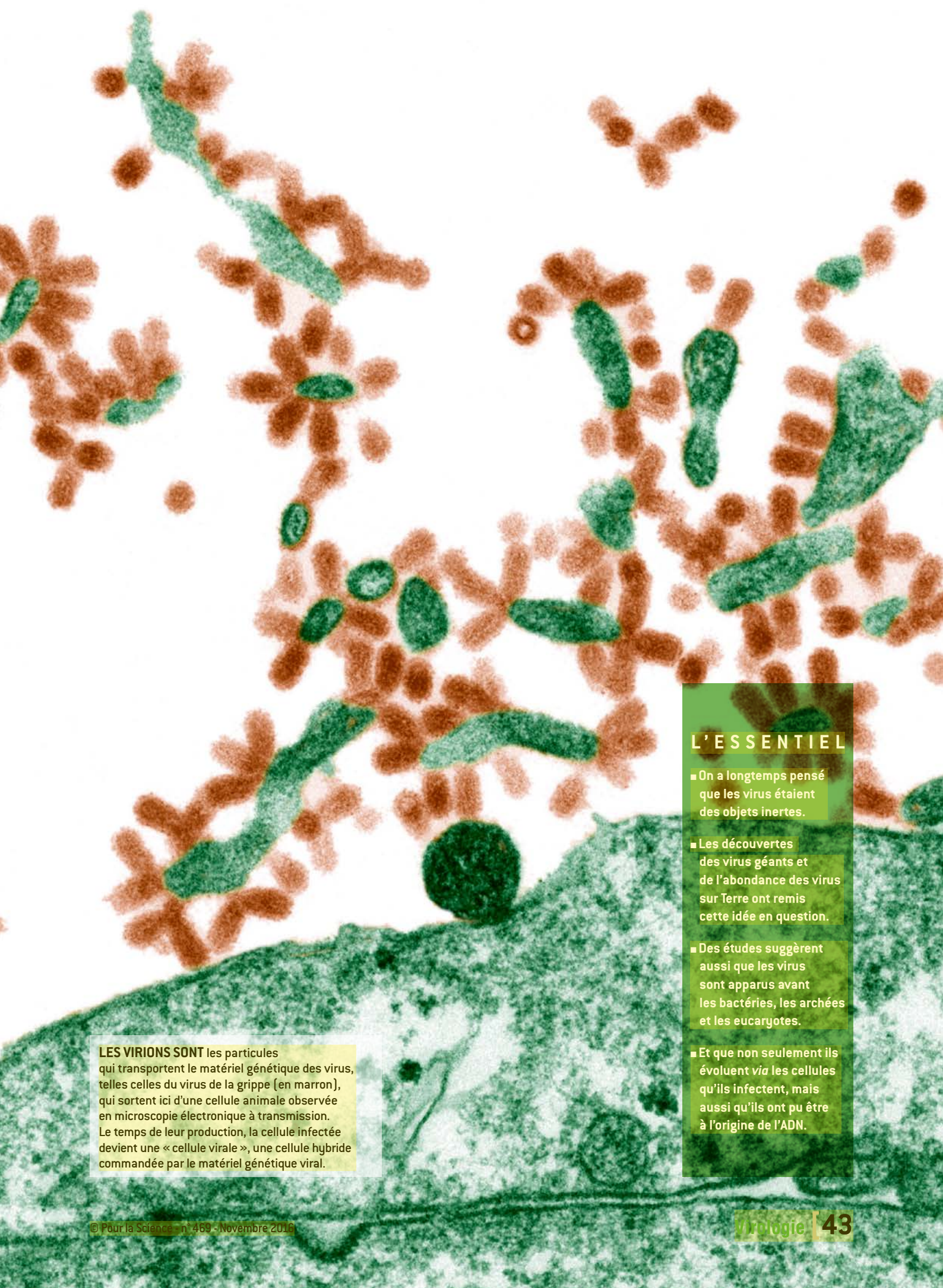
de la vie font ainsi totalement l'impasse sur les virus. À l'inverse, les chercheurs travaillant sur les virus, particulièrement ceux qui s'intéressent à leur description et à leur rôle dans les écosystèmes, ont tendance à les considérer comme vivants.

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 organite 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.

