

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

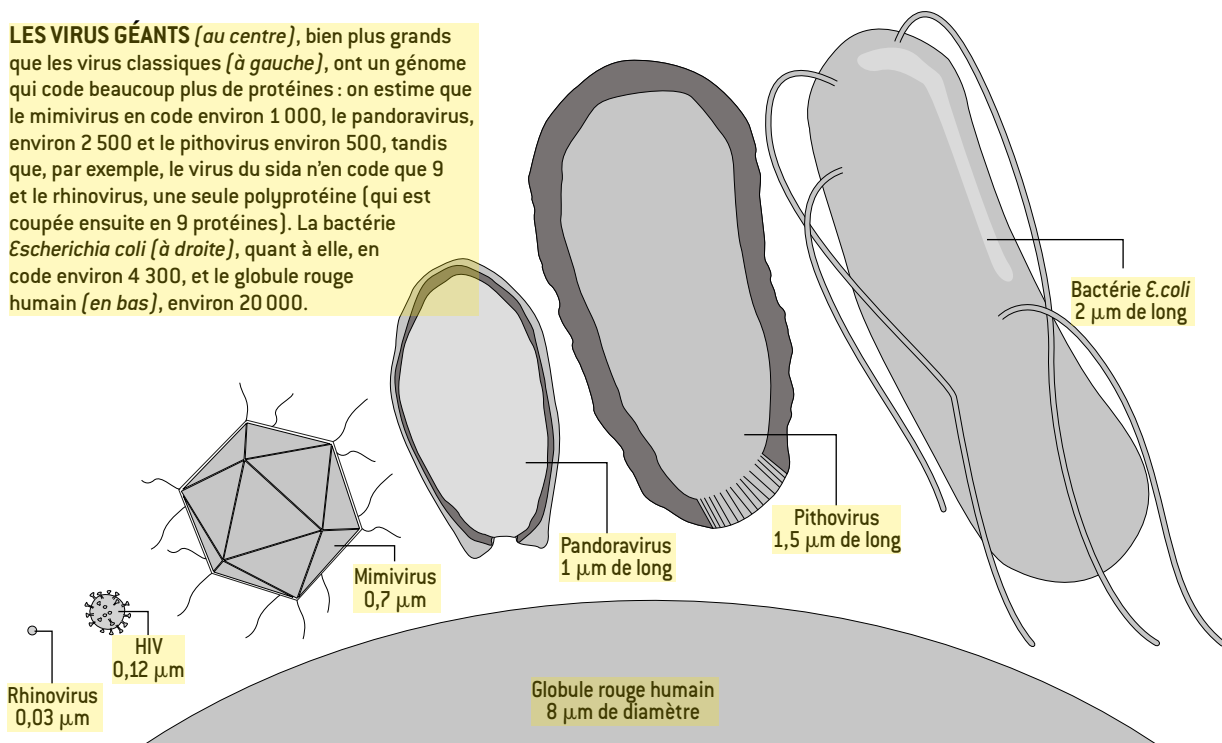
Les virus apparaissaient donc bien comme des sous-produits de l'activité cellulaire. Et les « prophages » et « provirus » semblaient récapituler l'origine des phages et des virus (ce que traduit le préfixe pro) : ces fragments génétiques intégrés dans les génomes de bactéries et d'eucaryotes ont la capacité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