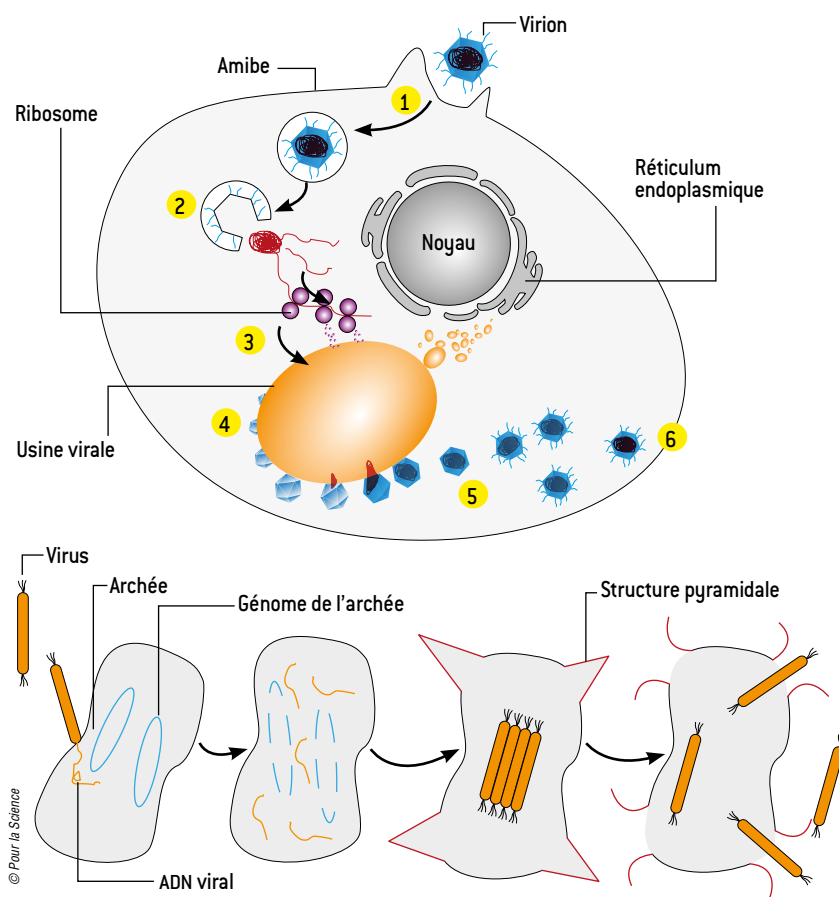




TOUT VIRUS DÉTOURNE LA CELLULE qu'il infecte pour produire de nouvelles particules virales. Dans les cellules eucaryotes infectées par le mimivirus, tout se passe dans une usine virale (*en haut*) : le virion de mimivirus pénètre dans la cellule en s'enveloppant dans sa membrane (1) et se retrouve au 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 réplication 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 réplication 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