



# Vous avez dit virus ?

Par Frédéric Jacquemart

Les échanges que nous avons avec nos adhérents en ces temps de pandémie nous montrent que le monde des virus n'est pas familier du public. Le confinement étant une occasion pour passer un peu de temps à ce qui n'est pas de la routine, la FRAPNA propose un petit voyage dans cet univers étonnant et fondamental.

## Les viroïdes

---

Salut l'ancêtre ! Car oui, selon de nombreux spécialistes, nous serions-là devant la plus primitive forme de vie<sup>1</sup>. J'allais dire sur terre, mais c'est plutôt en milieu marin que toute notre histoire a commencée. Nous sommes maintenant dans un monde dominé par l'ADN et les protéines. Mais il n'en a pas toujours été ainsi et l'ARN a (ou aurait...) régné en maître durant de longues, longues périodes, il y a bien, bien, bien longtemps. Les viroïdes, oui, sont constitués d'ARN et ces viroïdes ancestraux se répliquent tout seuls, sans l'aide de protéines. L'autoréplication<sup>2</sup> constituant la base de la vie, il est logique de dater l'origine de celle-ci à l'apparition de ces curieuses molécules.

Mais d'abord une petite digression : ADN, ARN, il semble que la distinction ne soit pas toujours bien claire chez celles et ceux qui préféreraient draguer plutôt que d'écouter le prof de SVT.

---

1 - D'autres défendent l'idée d'un monde primordial fait de protéines auto-répliquantes et d'autres articulent les deux conceptions.

2 - Cette autoréplication est imparfaite néanmoins et cette imperfection est une des clefs de la vie.

Ces deux types de molécules sont porteuses d'information génétique. L'ADN, acide désoxyribonucléique, est une grande molécule très stable qui forme l'essentiel des chromosomes et constitue une sorte de base de données transmissible de génération en génération (via quelques mélanges !). Sa synthèse est très coûteuse en énergie pour la cellule, c'est pourquoi les nombreuses transcriptions qui en sont faites pour assurer le fonctionnement de la cellule utilisent l'ARN, acide ribonucléique, moins stable et beaucoup plus économique à synthétiser. Ces ARN permettent de déterminer l'ordre d'assemblage des acides aminés qui formeront ensuite une protéine, mais ils font aussi tout un tas d'autres choses. Les ARN, de tailles très variées dans la cellule, semblent donc être les serviteurs de l'ADN et ils ont besoin, dans les cellules, de l'ADN et d'enzymes pour être produits.

Nos viroïdes sont donc des ARN, mais ils diffèrent de ceux des cellules actuelles par le fait qu'ils se répliquaient tout seuls<sup>1</sup> et qu'ils étaient très résistants aux dures conditions qui régnaient au début de la vie. Notamment, ils résistaient à de hautes températures. Eh puis ? Eh puis rien... Ils se reproduisaient, c'est tout, sans produire de protéine ni rien d'autre. Ils se diversifiaient aussi, car ces viroïdes ont un taux de mutation qui bat tous les records, même par rapport aux viroïdes actuels. Car il y a des viroïdes encore actuellement. On pense en effet (avec tout de même de très forts arguments à l'appui !) qu'il y a bien bien longtemps, des viroïdes ont été ingérés par des cyanobactéries et qu'au lieu d'être digérés, ils sont restés dans la bactérie. Ensuite, il y aurait quelques 500 millions d'années (nous sommes toujours en milieu marin), une cellule aurait à son tour avalé une de ces cyanobactéries, mais, là encore, elle ne l'aurait pas digérée. Les cyanobactéries sont capables de photosynthèse et donc peuvent produire des sucres à partir du CO<sub>2</sub> et de la lumière et donc de l'énergie utilisable par les êtres vivants. Voilà notre cellule transformée en proto-plante, en récompense d'avoir épargné la vie de cette pauvre cyanobactérie. Cette symbiose hautement bénéfique perdure encore à l'heure actuelle, puisque les plantes sont aptes à la photosynthèse grâce à des organites du cytoplasme nommés chloroplastes, qui sont les restes de la cyanobactérie initiale.

---

1 - Mais alors, d'où vient l'énergie nécessaire à leur répllication ? Si quelqu'un connaît la réponse, nous sommes preneurs !

Notre « protiste » ainsi gonflé d'énergie et transformé en algue est un jour pris d'envie de visiter le vaste monde... terrestre. Il échoue donc sur une plage. Mais s'il peut subvenir largement à ses besoins énergétiques grâce à la photosynthèse, la quête d'éléments minéraux (azote, phosphore, etc.) est bien difficile à une proto-plante sans racines ! Là encore, la fée symbiose apparaît et organise la rencontre entre notre algue verte et un champignon (lui aussi originaire des océans), qui est expert en captage des minéraux mais manque cruellement de sucres. Le monde des plantes est né et l'apparition des racines rendra ensuite la plante indépendante<sup>2</sup>. Mais ce monde a aussi embarqué les viroïdes présents dans la cyanobactérie et ces viroïdes se sont diversifiés.

Actuellement, donc, on retrouve ces viroïdes, petits ARN nus, circulaires, dans certaines plantes et ils sont infectants par le pollen, les graines, les blessures d'insectes ou, par exemple, le greffage et l'élagage. Ils peuvent causer des maladies (la première identification de ces viroïdes modernes a été faite par Theodor Diener en 1971 à propos de la maladie des tubercules en fuseau des pommes de terre, viroïde qui touche aussi les tomates et le tabac), mais ils peuvent aussi être neutres ou bien bénéfiques pour leur hôte<sup>3</sup>.

---

2 - Sur ces histoires passionnantes, on ne peut que recommander le livre de Marc-André Selosse : « Jamais seul » (2017) éditions Acte Sud.

3 - On peut aller plus loin sur les viroïdes avec un très bon article de vulgarisation : <https://frontierebiologie.wordpress.com/article/les-viroïdes-3vj6j5b5omxnq-2/>

## Les virus

---

Autrefois, le terme désignait tout élément capable de transmettre une maladie. La définition actuelle est plus précise : c'est une particule qui possède un seul des deux acides nucléiques, donc soit ARN soit ADN, mais jamais les deux en même temps, entouré d'au moins par des protéines (il peut y avoir aussi une membrane lipidique, comme chez le coronavirus) et qui ne peut pas se reproduire seul. Sa reproduction doit être effectuée par la cellule infectée.

Si, en terme de biomasse, notre monde est un monde plantes (450 gigatonnes !)<sup>1</sup>, en terme de nombre d'éléments, les virus écrasent tout le reste, et de loin ! On estime en effet le nombre de particules virales dans le monde actuel à  $10^{31}$ , soit 1 suivi de 31 zéros. À titre de comparaison, car ces chiffres ne parlent guère, l'âge de l'univers mesuré en secondes est de l'ordre de  $10^{17}$ ... En biomasse, ça fait beaucoup moins que les plantes, car les virus sont très très petits, mais vu leur nombre, ils représentent tout de même 0,2 gigatonnes, largement trois fois plus que l'humanité toute entière. Cette notion quantitative est fondamentale, car il est bien évident face à un tel gigantisme et quand en plus on connaît la capacité de variation que possèdent ces virus, on est conduit à penser que ceux qui prétendent maîtriser ce monde-là et évaluer les conséquences de nos inventions sur la nature sont juste des comiques troupiers, c'est à dire des comiques pas drôles.

Il existe sept classes de génomes de virus, selon que ce génome est à ADN, à ARN (la majorité), que cet acide nucléique est simple ou double brin etc. Ce qui nous importe ici, c'est surtout le fait que les virus à ARN mutent beaucoup plus<sup>2</sup> que ceux à ADN, qui mutent déjà pas mal !

---

1 - Soit 450 milliards de tonnes.

2 - Environ une mutation par  $10^4$  nucléotide par cycle soit 10 000 fois plus qu'un virus à ADN classique.

Pour donner une idée de ce que ça veut dire : il existe actuellement en circulation  $10^{16}$  génomes différents du virus HIV (virus du SIDA).

Évidemment, tous les mutants produits par les virus à ARN, heureusement, ne sont pas fonctionnels. Mais tout de même, il est clair que cette caractéristique peut poser des problèmes très particuliers, en thérapeutique notamment s'il s'agit d'un virus pathogène. En effet, le nombre colossal de virus produit par un malade combiné aux taux de mutation du virus fait que les résistances aux médicaments et aux vaccins apparaissent très rapidement. C'est la raison pour laquelle le vaccin contre la grippe (autre virus à ARN) change tous les ans et n'est que partiellement actif et que pour le SIDA, on utilise une trithérapie, la probabilité pour que trois résistances apparaissent simultanément pour un seul virus étant très faible. Ceci dit, la loi des nombres jouant nettement en faveur des virus, même la trithérapie n'est pas à l'abri d'un échec futur. Le problème se posera donc très probablement très vite pour le coronavirus actuel. Lorsqu'on entend dans les médias demander si le virus du Covid19 va muter, la réponse est oui, et même, il n'arrête pas de le faire depuis le début !

Ce qui va caractériser les virus par rapport à tout le reste du monde vivant est que ces particules ne se reproduisent pas elles-mêmes. Si nous prenons une bactérie ou une cellule eucaryote, à un moment donné, le génome se divise en deux (c'est à dire se réplique, car en biologie, multiplier et diviser veut dire la même chose...) et la cellule se scinde en deux cellules et ainsi de suite. Un virus n'a pas la possibilité de faire cela et doit utiliser l'équipement de la cellule qu'il infeste, le détourner en quelque sorte, pour qu'il fabrique les éléments du virus au lieu des éléments de la cellule. Ensuite, ces éléments sont assemblés de manière spécifique (mais il peut y avoir des erreurs) pour former de nouvelles particules virales (virions).

Cette façon de pirater la « machinerie » cellulaire pour lui faire fabriquer du virus est fascinante, mais un peu complexe pour être décrite ici.

Ceci dit, il existe, pour les virus, d'autres manières de se comporter, par exemple, s'ils sont à ADN ou si ce sont des rétrovirus<sup>1</sup>, ils peuvent parfois s'intégrer au chromosome de la cellule infectée. Ainsi, notre génome et celui des autres mammifères d'ailleurs, comporte des restes de génomes de rétrovirus qui ont infecté nos lointains ancêtres<sup>2</sup> et qui jouent un rôle dans notre physiologie. De même, le génome du bactériophage CTX peut s'intégrer au chromosome d'un vibron, bactérie inoffensive, le transformant ainsi en *Vibrio cholerae*, le bacille du choléra en lui conférant ainsi la possibilité de produire une violente toxine.

On retient surtout les cas où la symbiose tourne mal pour nous, mais ce n'est pas la règle. Un cas souvent cité est celui d'une plante qui pousse dans des zones géothermiques du parc américain de Yellowstone. Cette plante résiste à des températures de 65°C ! Mais cette propriété lui est conférée par un champignon qui la colonise. Mais ce champignon lui-même ne confère cette thermorésistance que parce qu'il est infecté par un virus, le CThTV !

Dans ce monde gigantesque des virus, il n'est pas étonnant de rencontrer une immense diversité. Cette « viriosphère » est aussi un immense réservoir génétique, qui joue un rôle crucial comme source de diversité génétique du monde vivant (en principe, les virus ne sont pas classés dans le monde vivant, mais ces deux mondes sont très étroitement liés bien sûr). À l'origine du vivant, indispensables au fonctionnement des écosystèmes, dominant l'écosphère, les virus et les bactéries forment un monde dans lequel nous sommes des touristes.

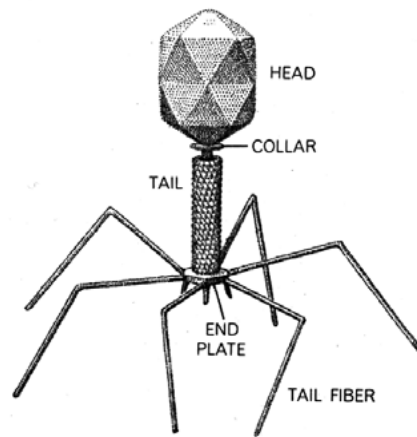
Tous les êtres vivants, sans exception connue, sont ou peuvent être infectés par des virus. Le principal hôte est évidemment le monde bactérien. En effet, les bactéries représentent les êtres vivants les plus nombreux sur terre et de très loin (moins que les virus, mais qui ne sont pas des êtres vivants).

---

1 - Un rétrovirus est un virus à ARN qui code une transcriptase réverse produisant une transcription de son ARN en ADN. Le virus du SIDA est un rétrovirus.

2 - On a, par exemple, isolé un rétrovirus présent dans les génomes de l'Homme de Néandertal, des Denisoviens et de l'Homme moderne, qui provient donc d'un ancêtre commun aux trois lignées.

Les virus des bactéries se nomment « bactériophages » (ou « phages » pour faire court). Dans l'immense majorité des cas, ils sont à ADN. Un phage typique est représenté dans la figure suivante<sup>3</sup> et le même en microscopie électronique<sup>4</sup>. La tête renferme le génome, la queue est souvent rétractile, le virus se comporte alors comme une minuscule seringue et injecte son génome dans la bactérie. Les spicules et la plaque terminale servent à l'accrochage spécifique sur le « récepteur » de surface de la bactérie. On peut voir une animation de l'infection d'une bactérie par un phage à : <https://www.youtube.com/watch?v=uFXuxGuT7H8>. Normalement, le génome d'un phage est très petit, mais on a récemment découvert des phages dont le génome fait jusqu'à 735 kilobases<sup>5</sup> (à titre de comparaison : 30 pour notre coronavirus actuel !).



| *Illustrations 10 & 11 : des virus bactériophages*

---

3 - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:T4VirusSA.gif>

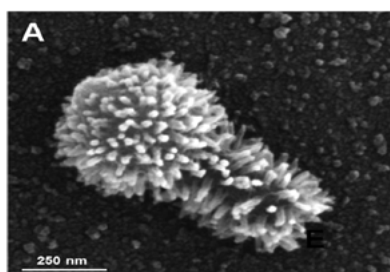
4 - <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bacteriophage.jpg>

5 - Les « bases » dont il est question sont les « lettres » du code génétique : Adénine, Cytosine, Guanine et Thymine pour l'ADN ou Uracile pour l'ARN.

D'une manière générale, la notion de virus de taille inférieure à 0,2 microns et pourvus de génomes de quelques dizaines de bases s'est vue battue en brèche par différentes découvertes modernes. La première a été la découverte, par hasard, d'un virus géant, de la taille d'une petite bactérie (400 microns).

Ce Mimivirus (Mimi car il mime les bactéries), qui infeste des amibes, a donné l'occasion de décrire une autre curiosité : un petit virus incapable de se faire reproduire par une cellule. Ce virus satellite qui a été nommé en conséquence Sputnik, est présent chez la même amibe et vient parasiter la reproduction du Mimivirus ! Ce faisant, il protège l'amibe, dont le taux de mortalité est trois fois moindre en cas de co-infestation par Sputnik. Depuis, des virus d'amibes encore plus gros ont été découverts, la palme de la taille revenant actuellement au Pandora salinus. Les Pandoravirus ont d'autres particularités, comme celle de produire des protéines qui ne sont retrouvées nulle part ailleurs et différent d'un virus à l'autre, sans raison connue, générant une incroyable diversité, tant génétique que protéique<sup>1</sup>. D'autres Mimiviridés ont été isolés depuis, qui ont apporté leur lot de surprises. Les Tupanvirus, par exemple, comportent pas moins de 1,5 millions de bases, codant 1425 protéines (contre 30 000 bases et 16 protéines identifiées pour le coronavirus du Covid19) !

On l'a dit : la viriosphère est monstrueusement vaste. Il est donc évident qu'on n'a pas fini d'être étonné par ce qu'elle renferme et par son fonctionnement, largement encore inconnu.



| *Illustration : Tupanvirus au microscope électronique*<sup>2</sup>

---

1 - Cette diversité associée à la forme en amphore de ces virus explique le nom de Pandora qu'on leur a donné, en référence à la boîte de Pandore.

2 - (Rodrigues, R.A. Et al. (2019) « Tupanvirus, a new genus in the family Mimiviridae » Arch Virol 164:325-331 <https://doi.org/10.1007/s00705-018-4067-4>



On peut, finalement, résumer le fonctionnement typique des virus lytiques<sup>2</sup> (hors virus géants, un peu spéciaux) de la manière suivante : le virus arrive par hasard aux abords d'une cellule qui expose à sa surface une protéine, qui peut, comme pour le SARS-CoV-2 être une enzyme<sup>163</sup>, sur laquelle le virus est capable de se coller spécifiquement. Le site sur lequel le virus peut adhérer est nommé « récepteur ». Il va de soi que ce terme est abusif, car la protéine n'a pas pour fonction de recevoir le virus, simplement, le virus a en surface des molécules qui peuvent adhérer à cette partie de la molécule exposée en surface par la cellule. Une fois le virus collé sur le récepteur, l'ensemble est activement internalisé, c'est à dire qu'il passe dans le cytoplasme de la cellule.

Ensuite, des mécanismes complexes entrent en jeu, qui aboutissent à ce que les gènes du virus soient transcrits en ARN messagers dans la cellule, qui synthétise alors les protéines virales et les copies du génome du virus. En règle, une structure (viroplasme ou usine virale) est créée dans la cellule où sont emmagasinés les éléments nouvellement synthétisés du virus et où ces éléments s'assemblent pour former de nouvelles particules virales (virions). Ensuite, soit la cellule meurt en libérant les virions, soit les virions sont expulsés de la cellule via des vésicules.

---

3 - On a vu qu'il existe des cas (lysogénie) où le virus ne tue pas la cellule mais où son génome s'intègre au génome de la cellule.

4 - Une enzyme est une protéine capable de catalyser une réaction biochimique.