

Les virus: Ces trafiquants de gènes qui franchissent les frontières des espèces

Jean-Nicolas Volff

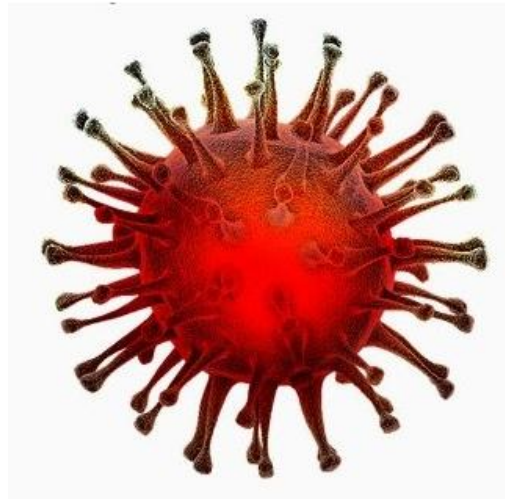
Ecole Normale Supérieure de Lyon

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon

Jean-Nicolas.Volff@ens-lyon.fr

Les virus:

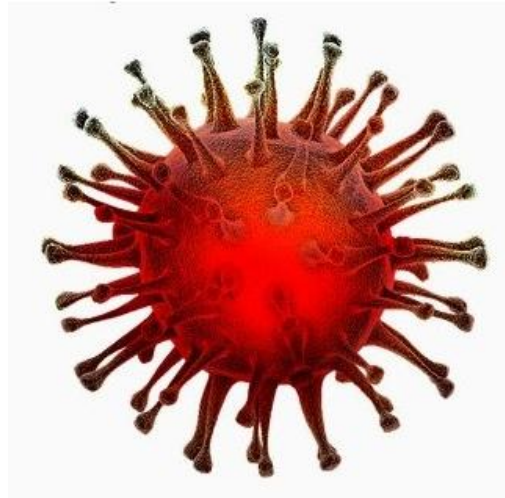
Agents infectieux



Virus: **particule microscopique infectieuse** possédant un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN) qui ne peut se répliquer **qu'en pénétrant dans une cellule** et en utilisant sa machinerie cellulaire. Les virus sont en général des germes **pathogènes**.

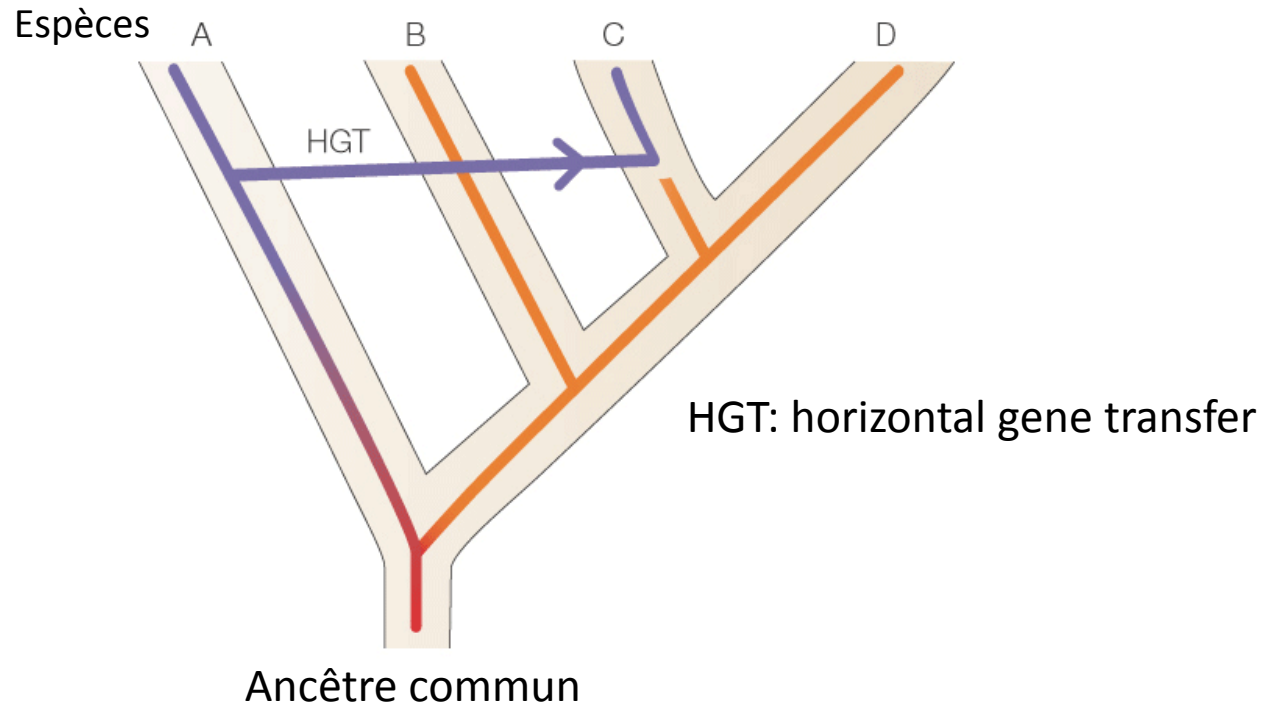
<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-virus-291/>

Les virus: Agents évolutifs



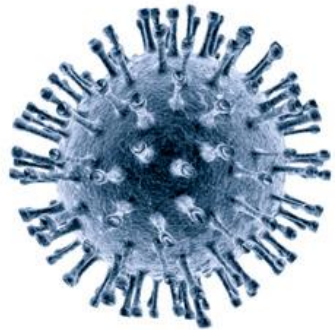
- **Trafiquants (ou passeurs) de gènes.**
Vecteurs de transfert horizontal (latéral) de gènes et d'autres séquences d'ADN.

Transfert horizontal de gènes

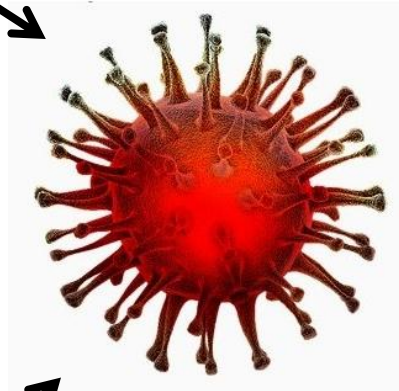
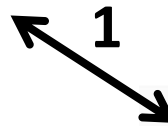


- Processus dans lequel un organisme intègre du matériel génétique provenant d'un autre organisme **sans en être le descendant**.
- **Très fréquent chez les procaryotes**, moins chez les eucaryotes.
- Permet l'acquisition de nouveaux gènes **avec de nouvelles fonctions**.

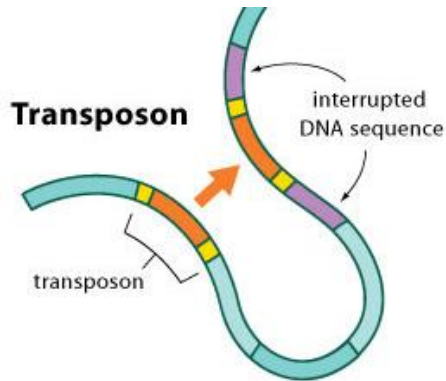
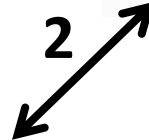
Les virus: interactions évolutives



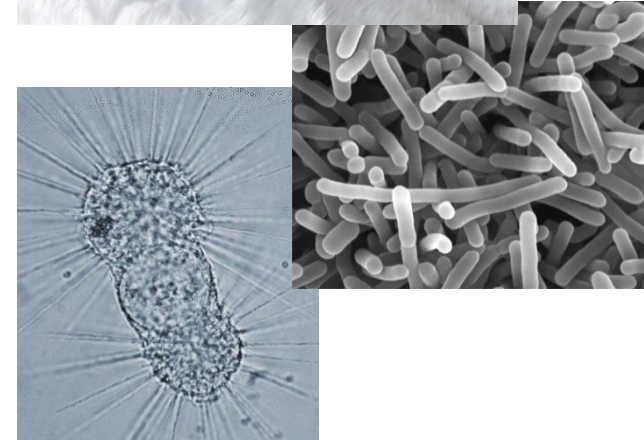
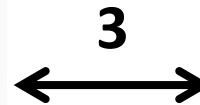
Autres virus



Virus

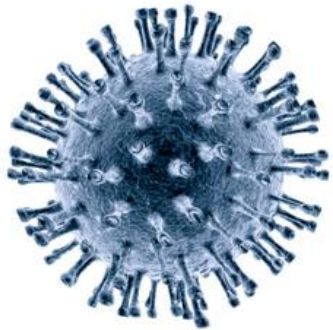


Éléments transposables

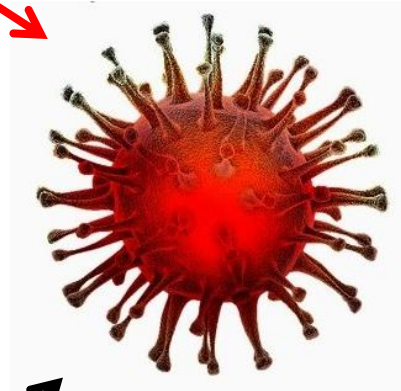
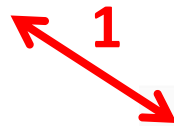


Hôtes et leurs gènes

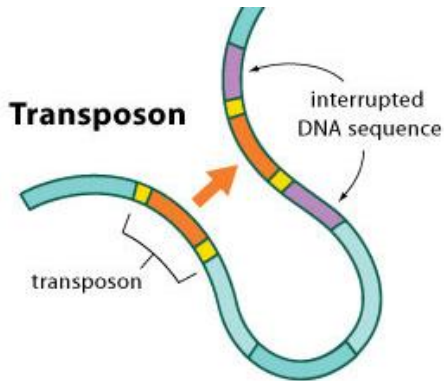
Transferts de gènes entre virus



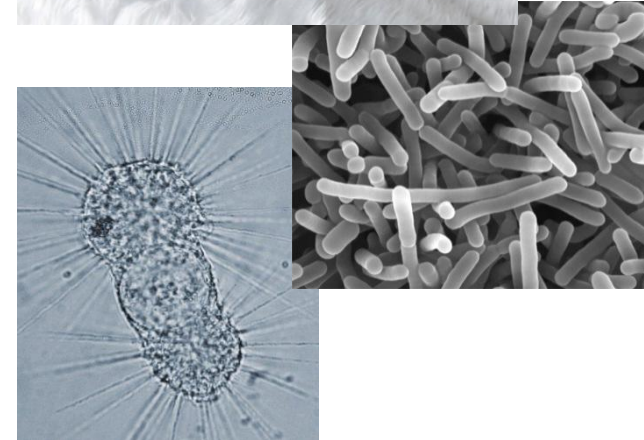
Autres virus



Virus



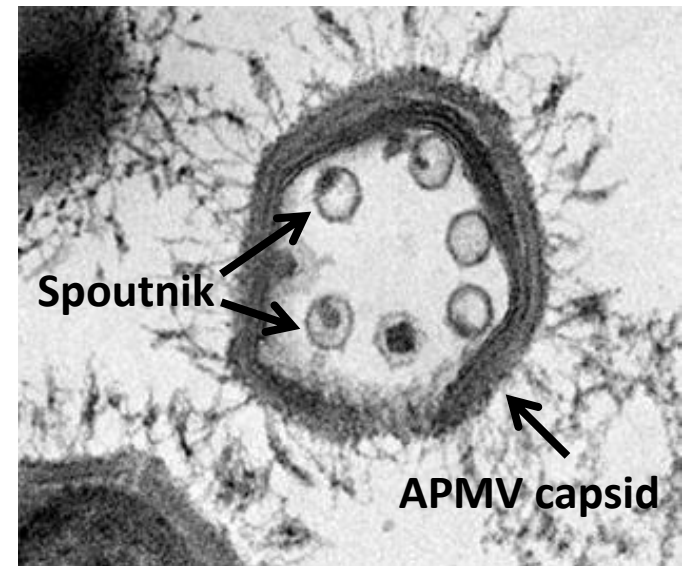
Eléments transposables



Hôtes et leurs gènes

Le mimivirus et son virophage

- **Mimivirus** (microbe-mimicking virus) APMV chez l'amibe *Acanthamoeba polyphaga*: **un virus géant**.
- Le chromosome de l'APMV est linéaire (ADNdb), de grande taille (1185 kb) et contient **plus de 1000 gènes**, avec une densité génique importante. Contient des gènes d'aminoacyl-tRNA synthétases (traduction des protéines) et d'autres gènes détectés jusqu'alors seulement chez des organismes cellulaires.
- Découverte de **Spoutnik**, un petit virus associé à certaines souches de APMV.
- **Nécessite APMV** pour se multiplier chez l'amibe, effet délétère pour APMV.
- **Génome circulaire** ADNdb de 18,3 kb
Contient 21 gènes, trouvés dans virus de bactéries, archées et eucaryotes.



Le virophage: un virus de virus

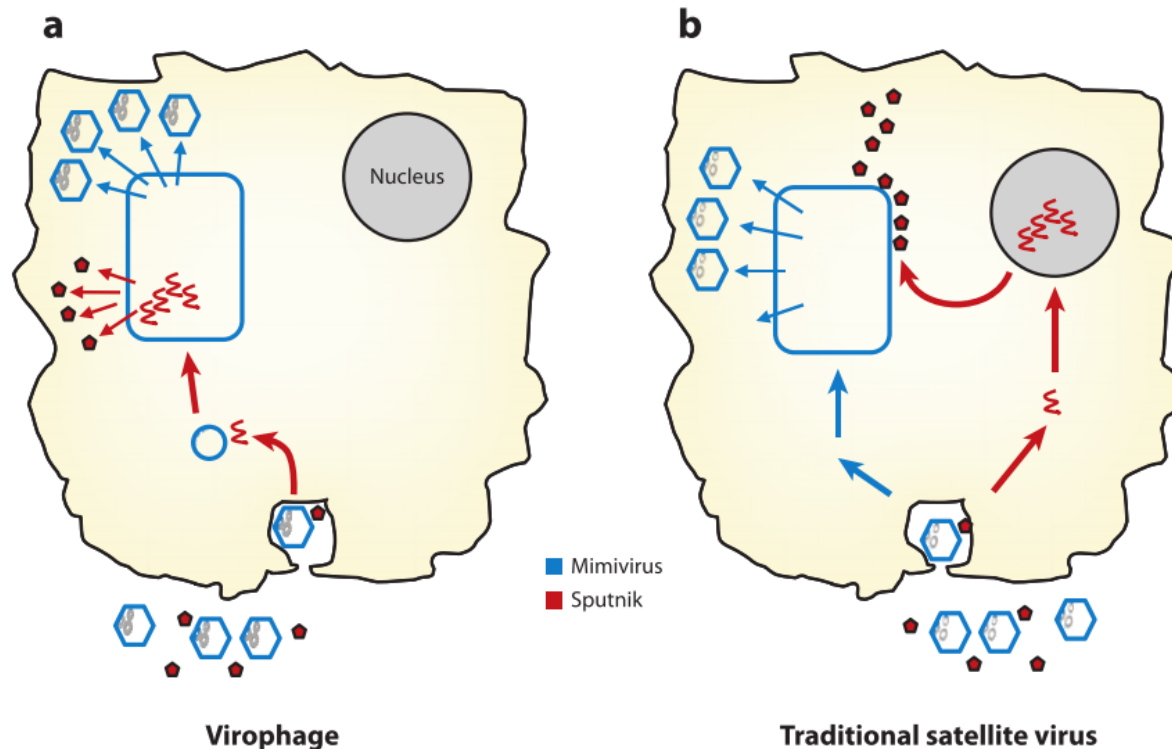


Figure 6

Virophage vs satellite virus. (a) The replication scheme corresponding to the virophage concept. Here, Sputnik DNA replication and transcription takes place entirely in Mimivirus factories and does not depend on the host nucleus. (b) The replication scheme of a traditional satellite virus. Following entry within the host cytoplasm, Mimivirus and Sputnik follow separate courses. Although Mimivirus generates the intracytoplasmic factories where its replication takes place, Sputnik is taking advantage of the host nucleus for the replication of its genome and generating its transcripts. It is only at the particle assembly stage that Sputnik requires the help of Mimivirus.

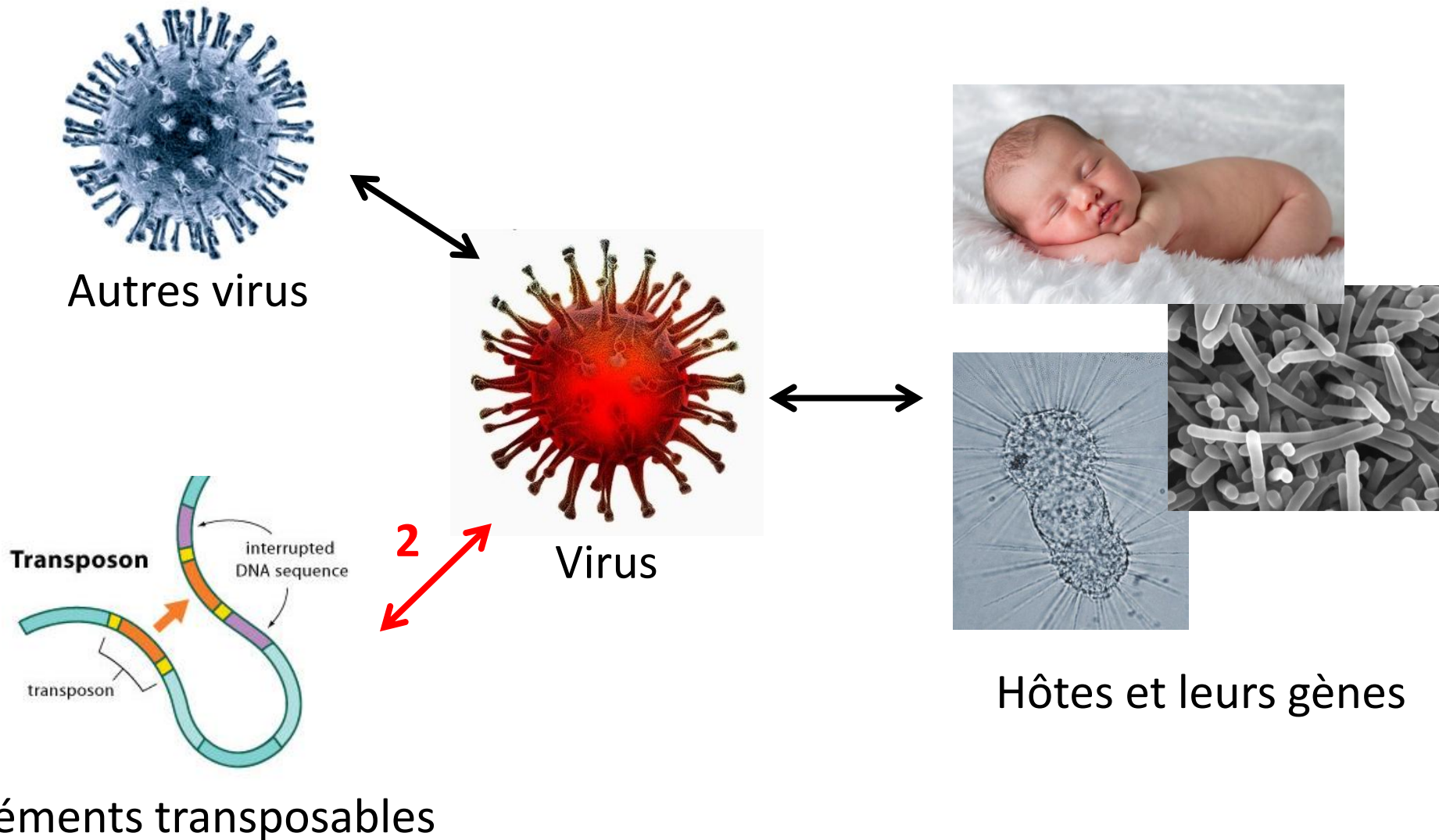
Le virophage Spoutnik contient des gènes venant des mimivirus qu'il infecte

Table 1 | Homologies and predicted functions of the Spoutnik protein coding sequences

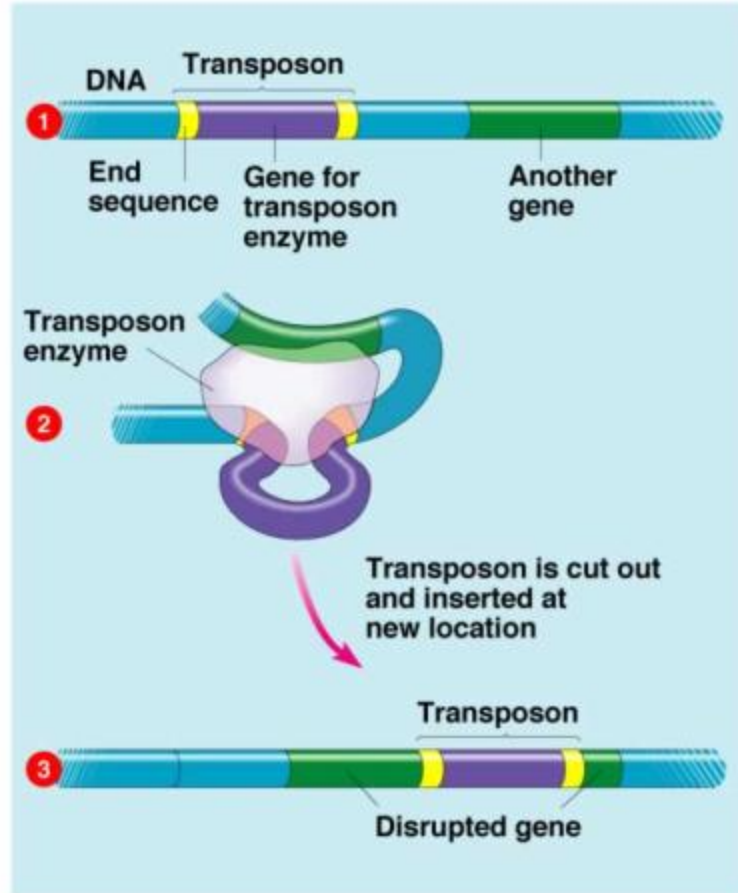
Gene (size, amino-acid residues)	Closest homologue in GenBank nr (accession no., percentage identity/alignment length/E-value)	Closest homologue in the GOS data set (percentage identity/alignment length/E-value)	Domain architecture/protein family/predicted activity	Predicted function in virophage replication
ORF 1 (144)	-	-	Unknown	Unknown
ORF 2 (114)	-	-	Unknown	Unknown
ORF 3 (245)	RecA-superfamily ATPases (<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serovar 1 str. 4074) (ZP_00134596.2, 54%/35/0.01) MIMI L712	GOS_6857935 (48%/205/10 ⁻³⁷)	FtsK-HerA superfamily ATPase	DNA packaging
ORF 4 (139)	Limited similarity to diverse Zn-ribbon proteins	-	Zn-ribbon-containing protein	Transcription regulation?
→ ORF 5 (119)	-	-	Unknown	Unknown
ORF 6 (310)	MIMI R196 (YP_142550.1, 53%/128/4 × 10 ⁻¹⁹)	GOS_3129237 (59%/130/10 ⁻²³)	Collagen triple-helix-repeat-containing protein	Protein-protein interactions in factories
ORF 7 (236)	C1q and tumour necrosis factor related protein 5, mouse (NP_663588, 27%/156/0.001) MIMI R239	GOS_8448924 (57%/40/0.002)	Collagen triple-helix-repeat-containing protein	Protein-protein interactions in factories
ORF 8 (184)	-	-	Unknown	Minor virion protein
ORF 9 (175)	-	-	Unknown	Unknown
ORF 10 (226)	Phage integrase family protein (<i>Methanococcus aeolicus</i> Nankai-3) (YP_001324883, 32%/166/6 × 10 ⁻¹³)	-	Tyr recombinase family integrase	Integration of virophage into APMV genome?
⇒ ORF 11 (162)	-	-	Unknown	Unknown
ORF 12 (152)	MIMI R546 (Q5UR26, 64%/122/5 × 10 ⁻⁴²)	-	Unknown	Unknown
ORF 13 (779)	Putative DNA-polymerase or DNA-primase (<i>Lactobacillus phage phiadh</i>) (NP_050131.1, 29%/171/4 × 10 ⁻¹²) MIMI L207/206	Putative highly derived N-terminal primase domain, GOS_5022207 (32%/200/8 × 10 ⁻¹⁸) C-terminal SF3 helicase domain GOS_2645573 (32%/409/4 × 10 ⁻⁴⁶)	Primase-helicase	DNA replication
ORF 14 (114)	-	GOS_3284690 (45%/48/0.02)	Zn-ribbon-containing protein	Transcription regulation?
ORF 15 (109)	-	-	Membrane protein	Modification of APMV membrane?
ORF 16 (130)	-	-	Unknown	Unknown
ORF 17 (88)	-	GOS_9512229 (27%/80/0.03)	IS3 family transposase	DNA-binding protein
ORF 18 (167)	-	-	A protein	Unknown
ORF 19 (218)	-	-	Unknown	Minor virion protein
ORF 20 (595)	-	-	Unknown	Major capsid protein
ORF 21 (438)	-	-	Unknown	Unknown

- **Trois des 21 gènes** portés par Spoutnik sont dérivés de gènes des mimivirus.
- **Rôle de Spoutnik dans le transfert horizontal de gènes entre virus géants?**

Transferts de gènes entre virus et éléments transposables



Les éléments transposables sont des agents mutagènes endogènes non-infectieux



© Addison Wesley Longman, Inc.

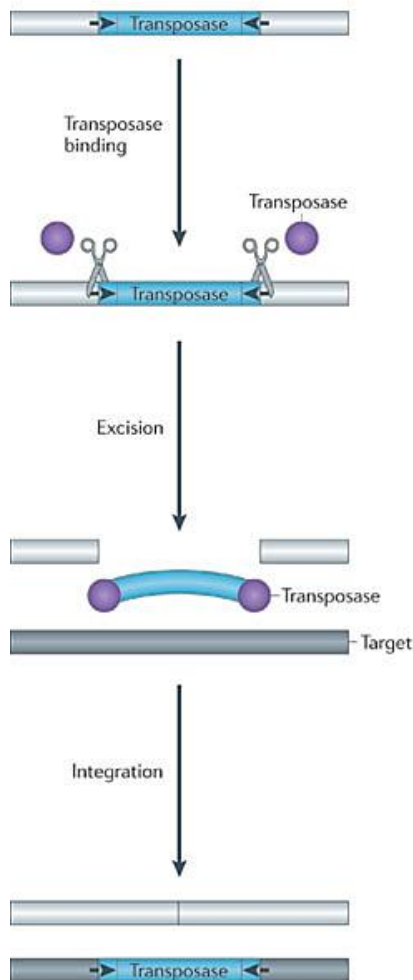


Barbara McClintock
1902-1992

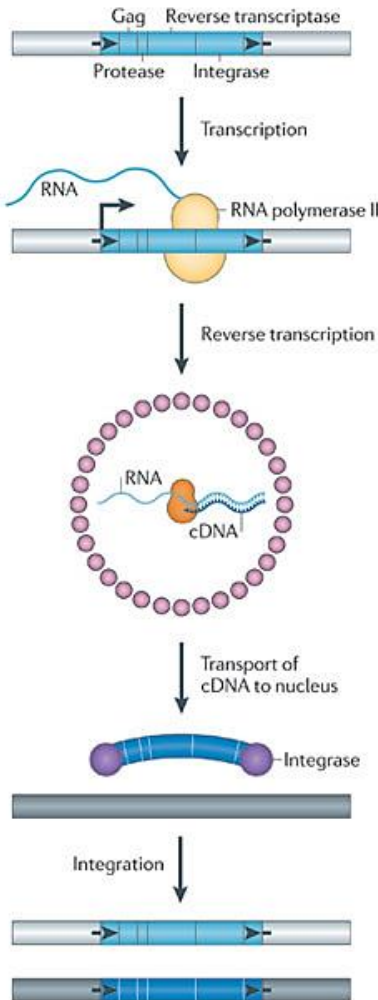
Prix Nobel en Physiologie ou
Medicine (1983)

Transposons à ADN et rétrotransposons

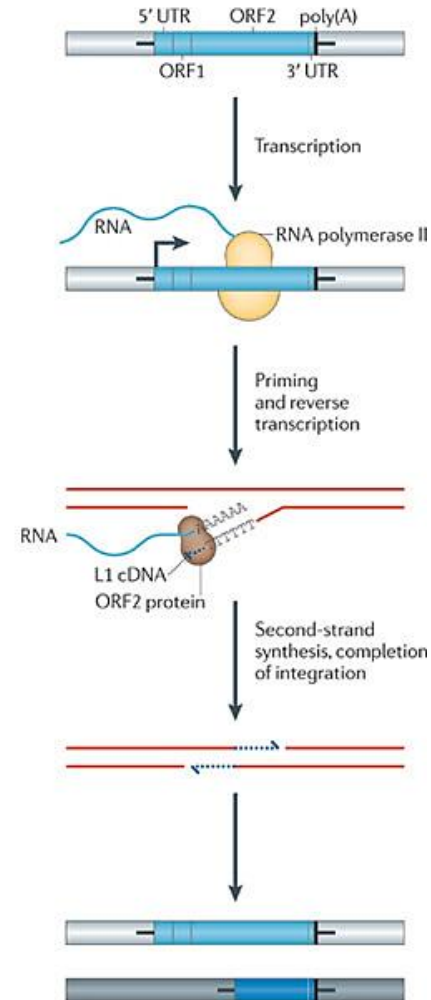
a DNA transposon
'Cut and paste' TE



b LTR retrotransposon
Replicative retrotransposition

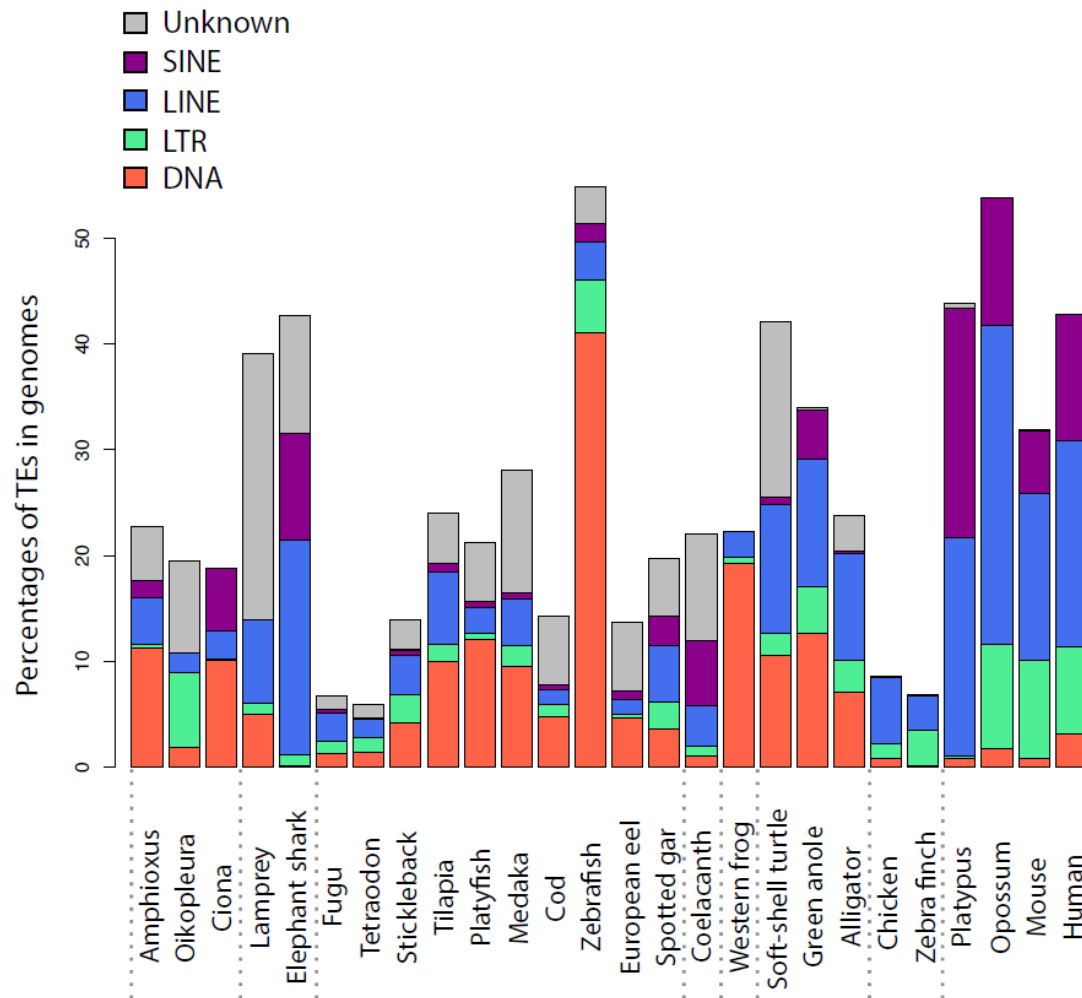


c Non-LTR retrotransposon
Target-site primed reverse transcription

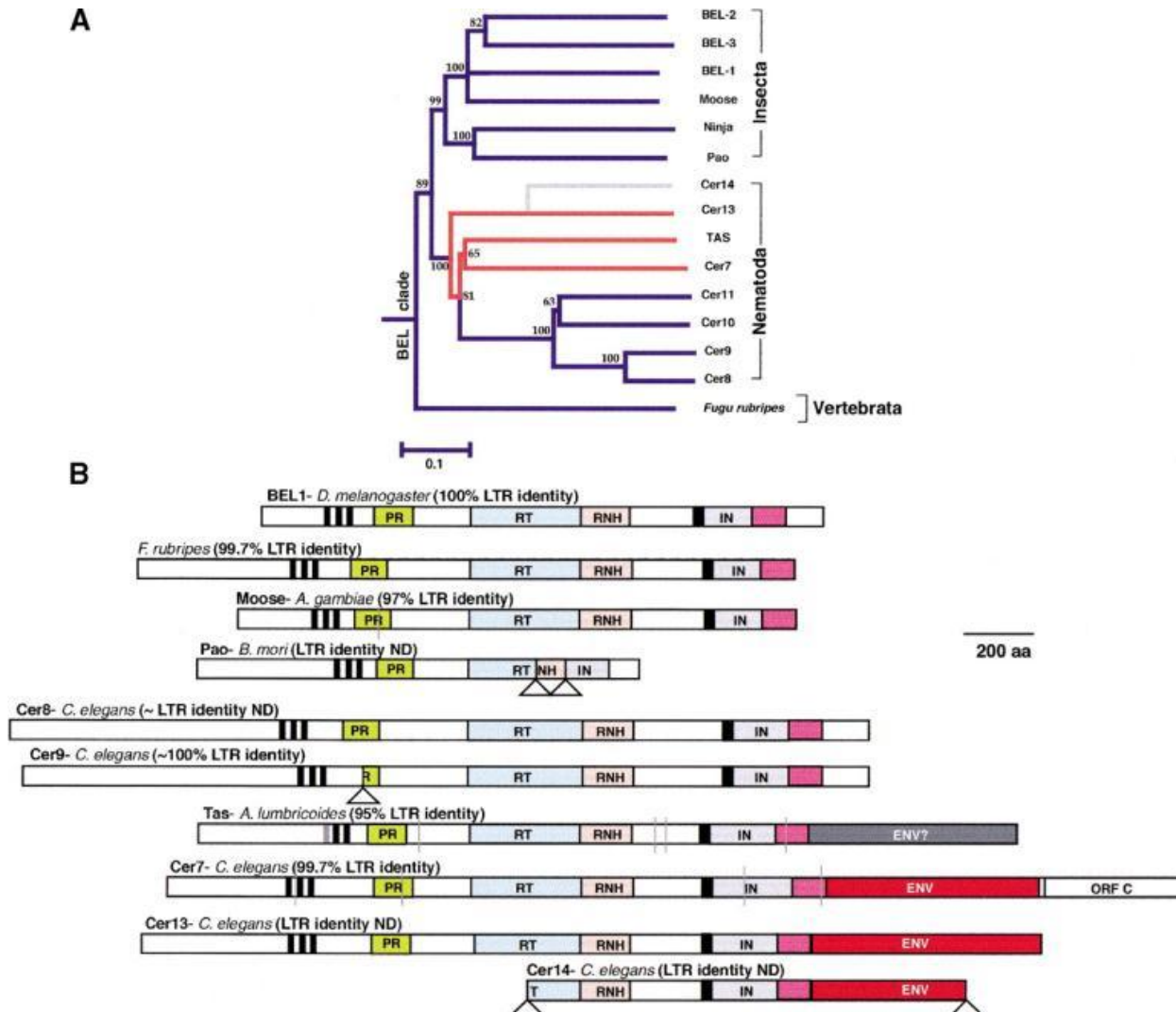


LTR: Long Terminal Repeat

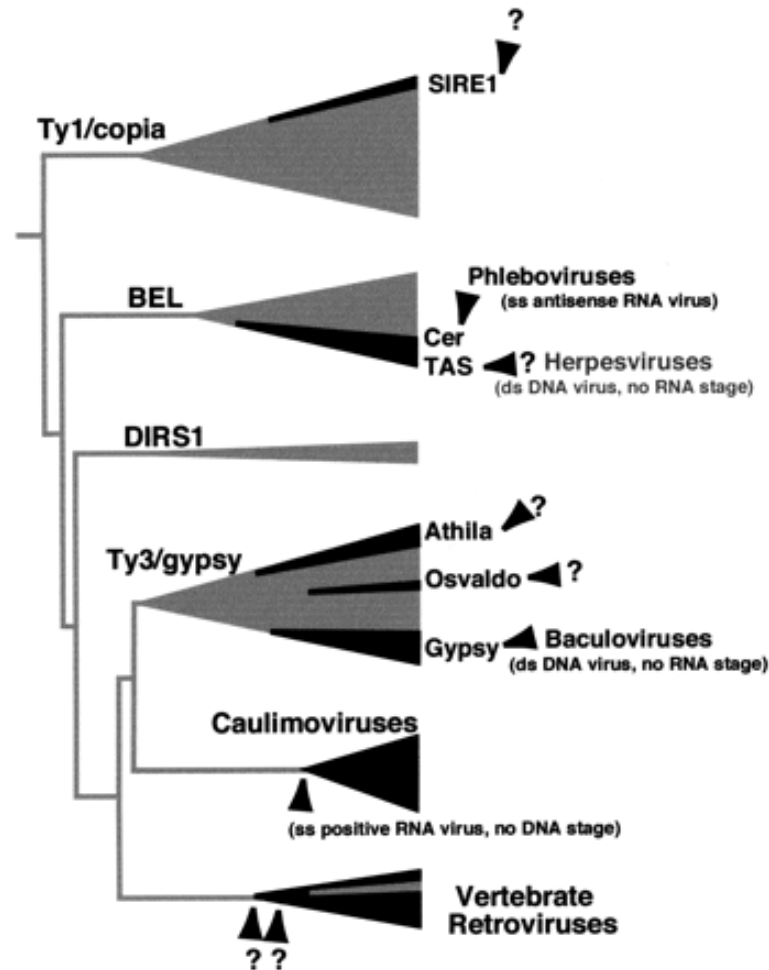
Composition en éléments transposables des génomes de vertébrés



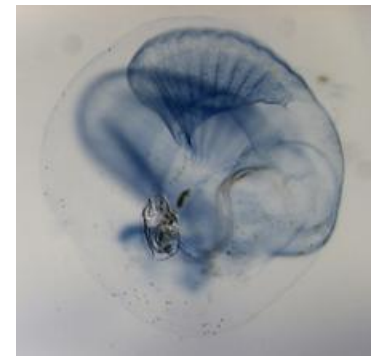
Grâce à l'acquisition de gènes d'enveloppe, les éléments transposables peuvent devenir infectieux



Les virus peuvent transmettre leur enveloppe à des éléments transposables et former de nouveaux agents infectieux

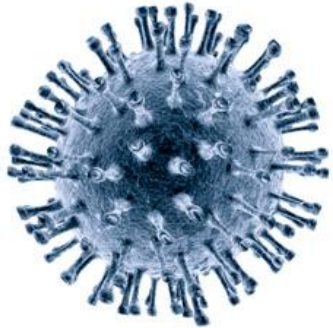


Malik et al. 2000

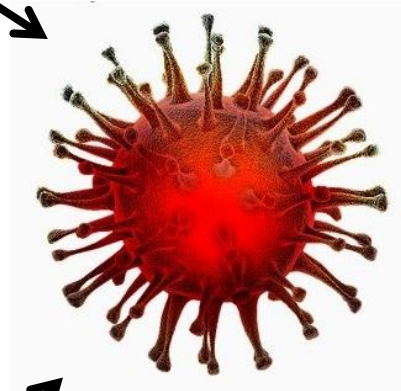


- Autre exemple: les rétrovirus Tor chez le tunicier *Oikopleura dioica* (Volff et al. 2004).
- L'acquisition d'une enveloppe peut-être réversible.

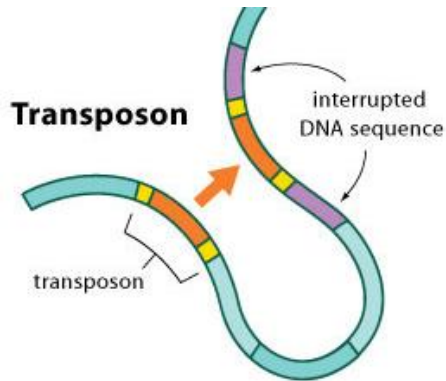
Transferts de gènes entre virus et hôtes



Autres virus



Virus

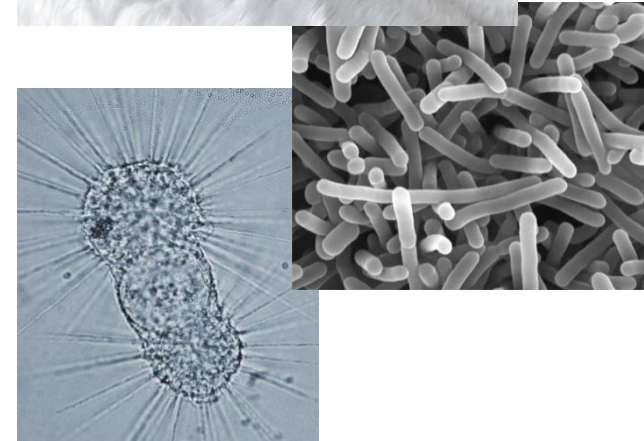


Transposon

interrupted
DNA sequence

transposon

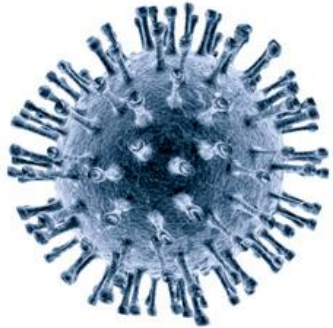
3



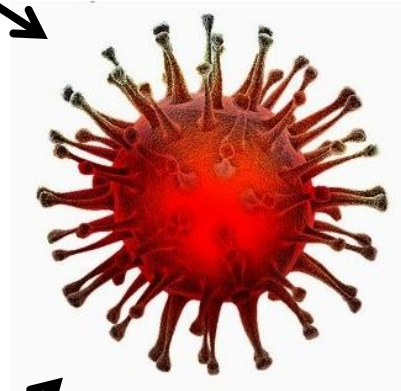
Hôtes et leurs gènes

Éléments transposables

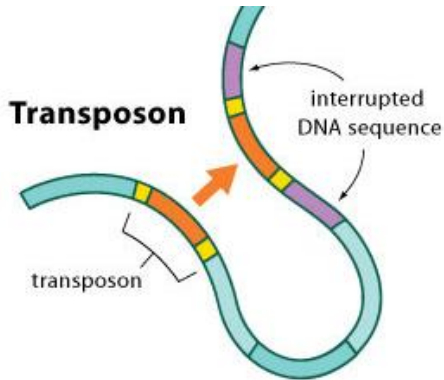
Transferts de gènes de l'hôte vers le virus



Autres virus



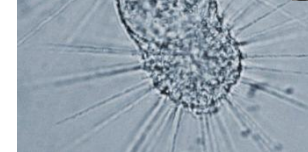
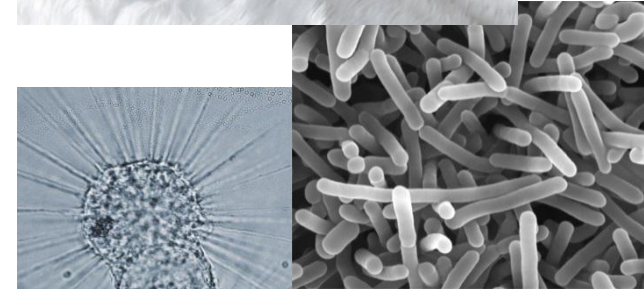
Virus



Transposon

interrupted
DNA sequence

transposon



Hôtes et leurs gènes

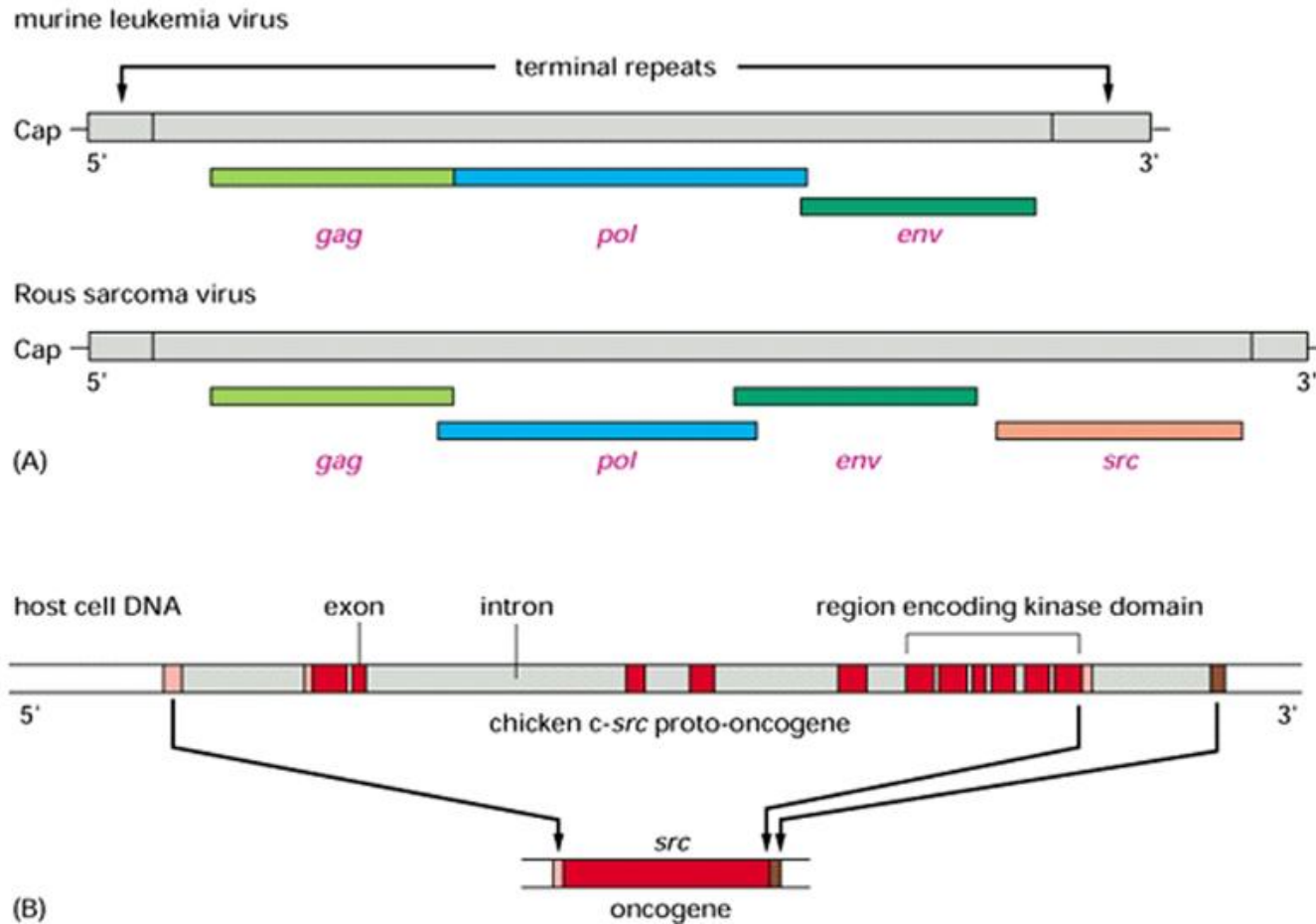
Éléments transposables

Capture de gènes de l'hôte par les virus:

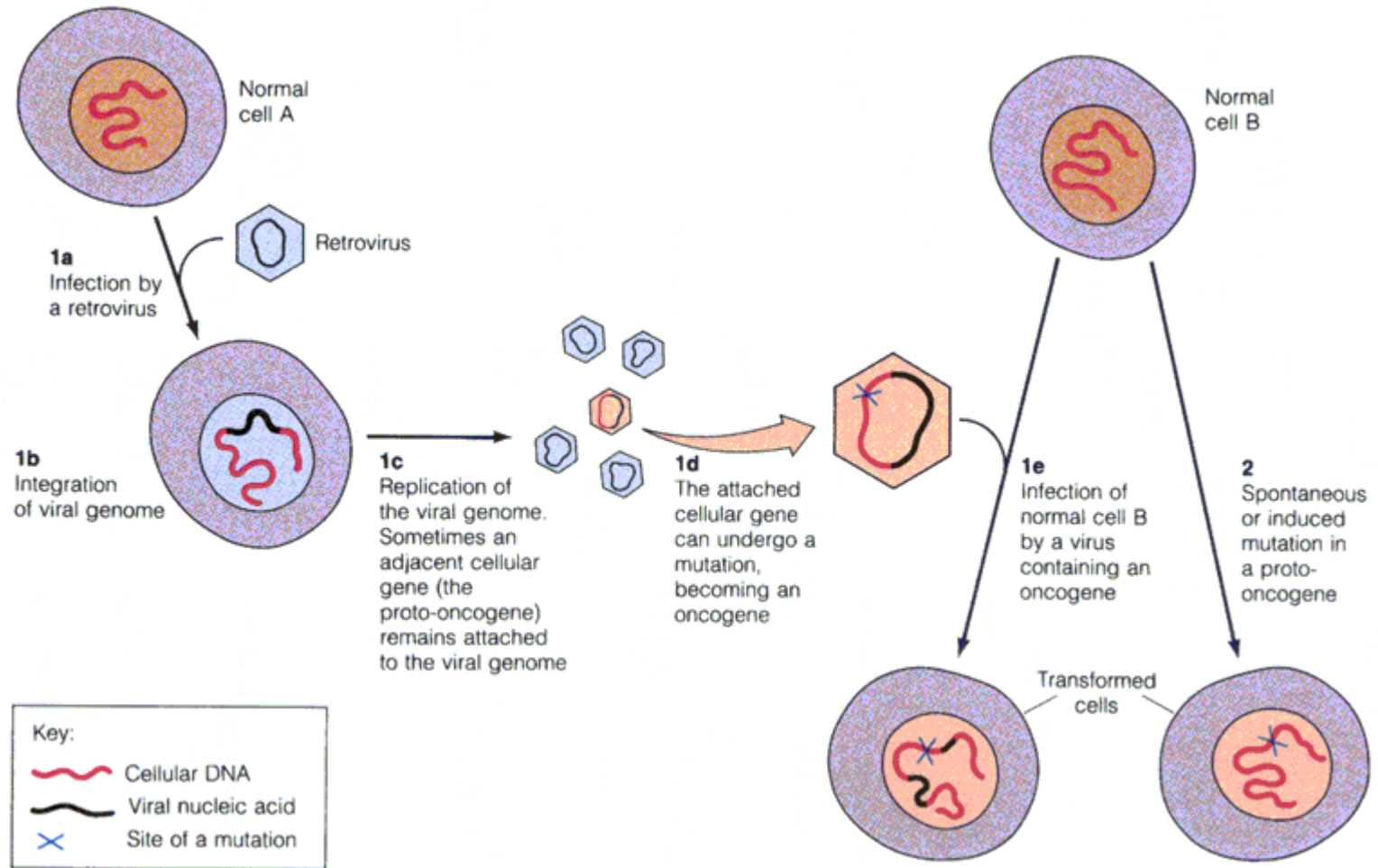
Le Virus du Sarcome de Rous (RSV)

- **Le virus du sarcome de Rous** a été découvert 1911 par Peyton Rous (prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1966). Ce virus induit **des sarcomes chez le poulet**.
- La capacité à induire des tumeurs est associée à la présence **de l'oncogène *v-src***, qui code pour une **tyrosine kinase**.
- V-Src **stimule la prolifération cellulaire** des cellules infectées, générant des nouvelles cellules pouvant être infectées par le virus.
- V-Src n'est pas essentiel pour la prolifération du virus, mais **il augmente fortement sa virulence**.
- **V-src est dérivé du gène cellulaire *c-src***, qui code une tyrosine kinase impliquée dans la croissance et la différenciation cellulaire.

Capture de gènes de l'hôte par les virus: Le Virus du Sarcome de Rous



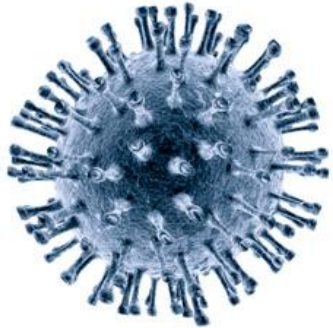
Capture de gènes de l'hôte par les virus: mécanisme



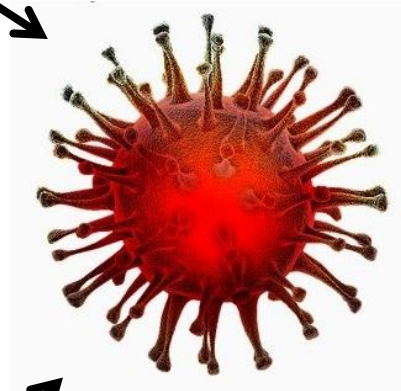
Autres exemples d'oncogènes viraux dérivés de gènes cellulaires

Virus	Name	Species	Tumor	Oncogene
Rous sarcoma	RSV	chicken	sarcoma	<i>src</i>
Harvey murine sarcoma	Ha-MuSV	rat	sarcoma & erythroleukemia	<i>H-ras</i>
Kirsten murine sarcoma	Ki-MuSV	rat	sarcoma & erythroleukemia	<i>K-ras</i>
Moloney murine sarcoma	Mo-MuSV	mouse	sarcoma	<i>mos</i>
FBJ murine osteosarcoma	FBJ-MuSV	mouse	chondrosarcoma	<i>fos</i>
Simian sarcoma	SSV	monkey	sarcoma	<i>sis</i>
Feline sarcoma	PI-FeSV	cat	sarcoma	<i>sis</i>
Feline sarcoma	SM-FeSV	cat	fibrosarcoma	<i>fms</i>
Feline sarcoma	ST-FeSV	cat	fibrosarcoma	<i>fes</i>
Avian sarcoma	ASV-17	chicken	fibrosarcoma	<i>jun</i>
Fujinami sarcoma	FuSV	chicken	sarcoma	<i>fps</i>
Avian myelocytomatosis	MC29	chicken	carcinoma, sarcoma, & myelocytoma	<i>myc</i>
Abelson leukemia	MuLV	mouse	B cell lymphoma	<i>abl</i>
Reticuloendotheliosis	REV-T	turkey	lymphatic leukemia	<i>rel</i>
Avian erythroblastosis	AEV	chicken	erythroleukemia & fibrosarcoma	<i>erbB, erbA</i>
Avian myeloblastosis	AMV	chicken	myeloblastic leukemia	<i>myb</i>

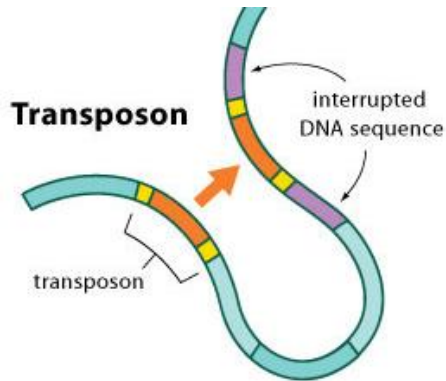
Transferts de gènes de l'hôte vers le virus



Autres virus



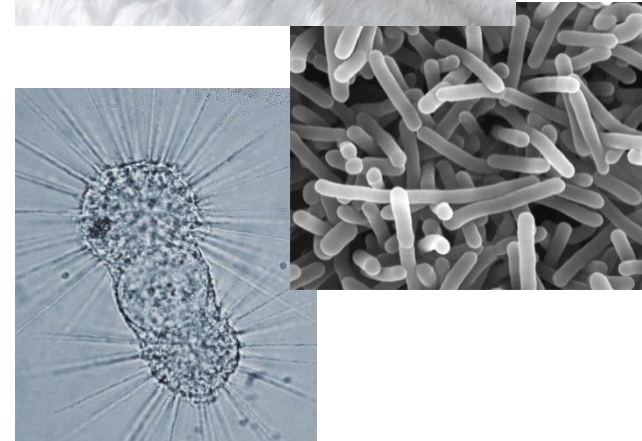
Virus



Transposon

interrupted
DNA sequence

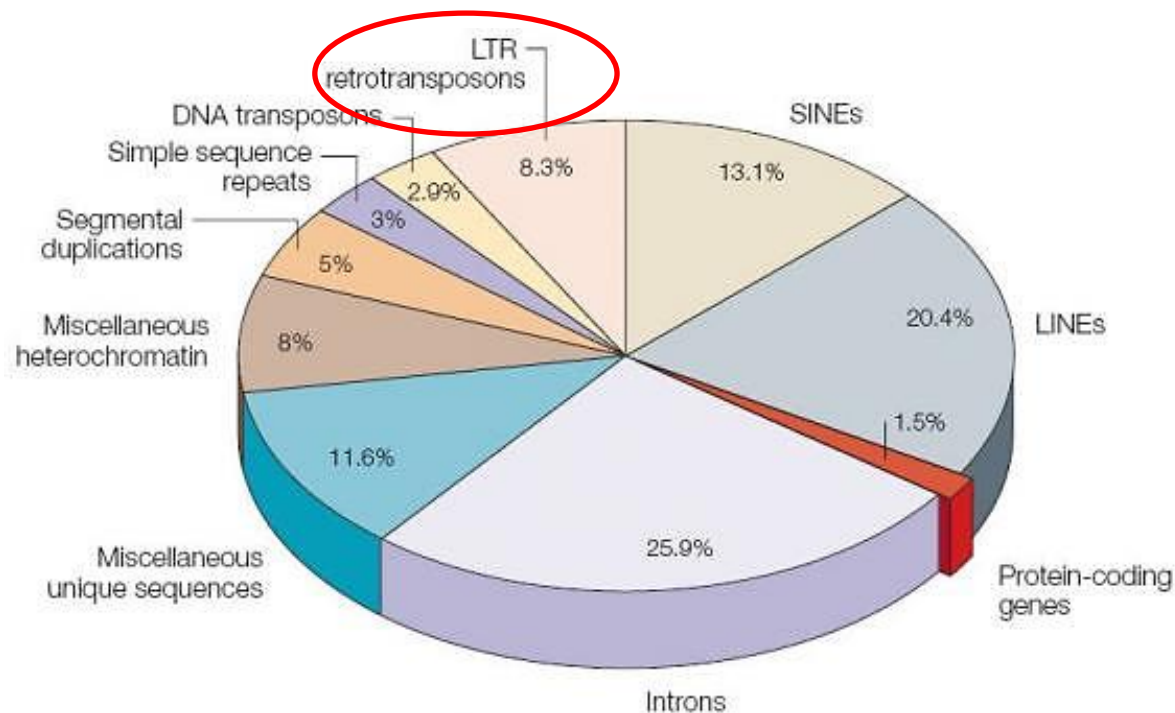
transposon



Hôtes et leurs gènes

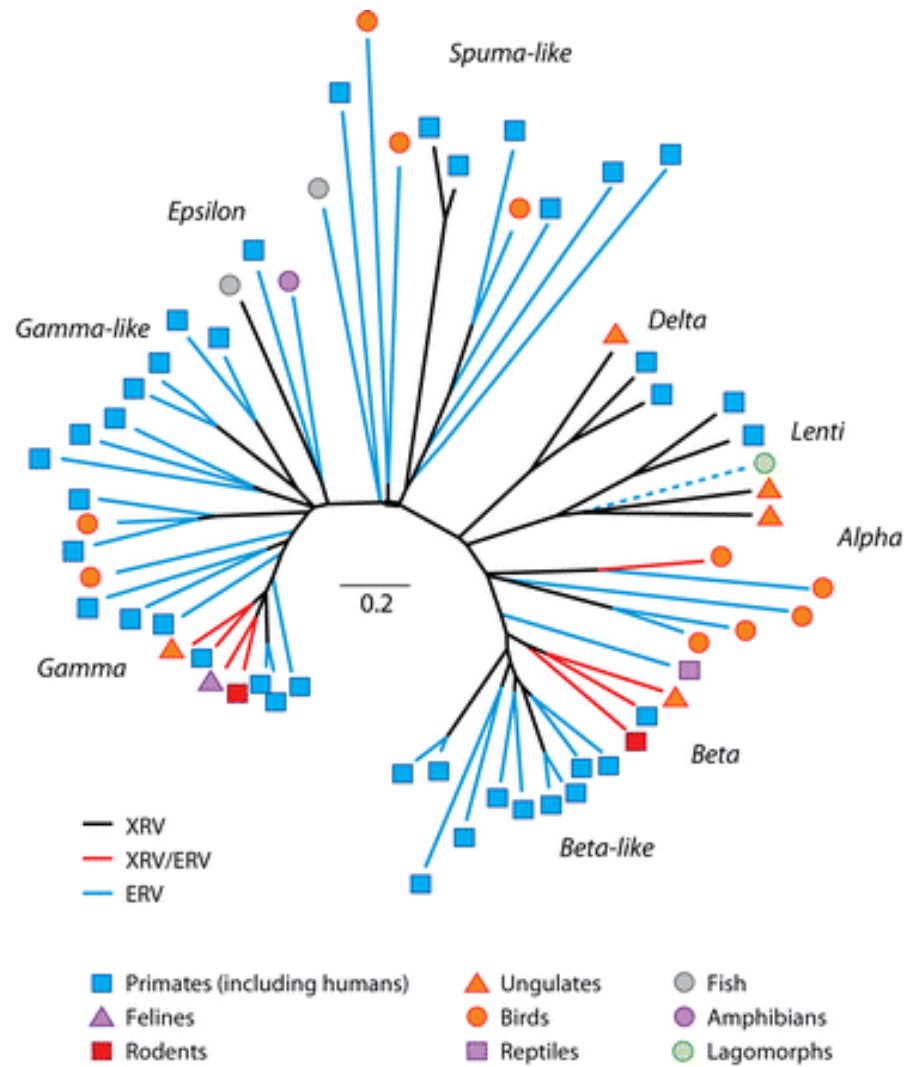
Éléments transposables

Le génome humain est rempli de rétrovirus endogènes et d'autres éléments répétés



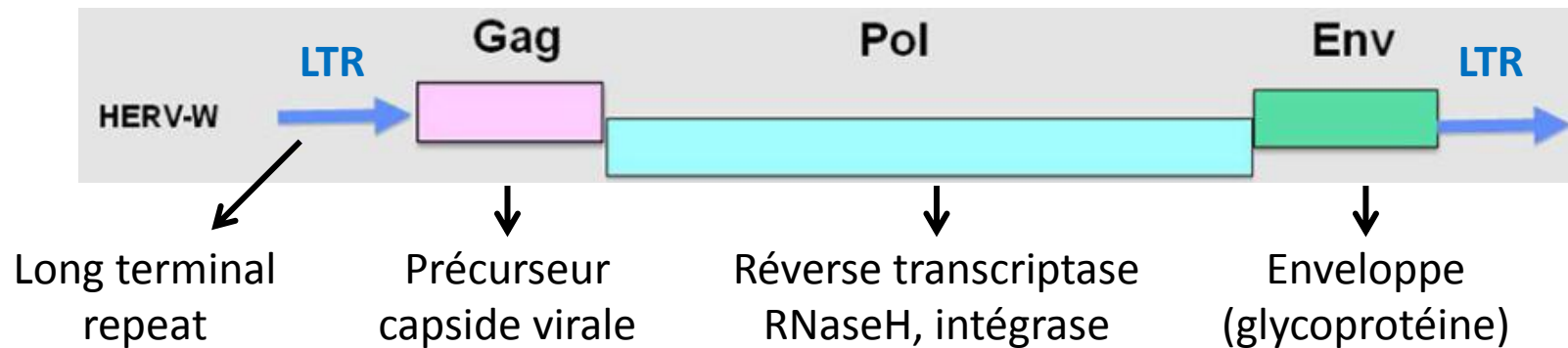
Les rétrovirus endogènes occupent **8% du génome humain** (98.000 fragments) et **10% du génome de la souris**.

Les sept genres de rétrovirus chez les vertébrés



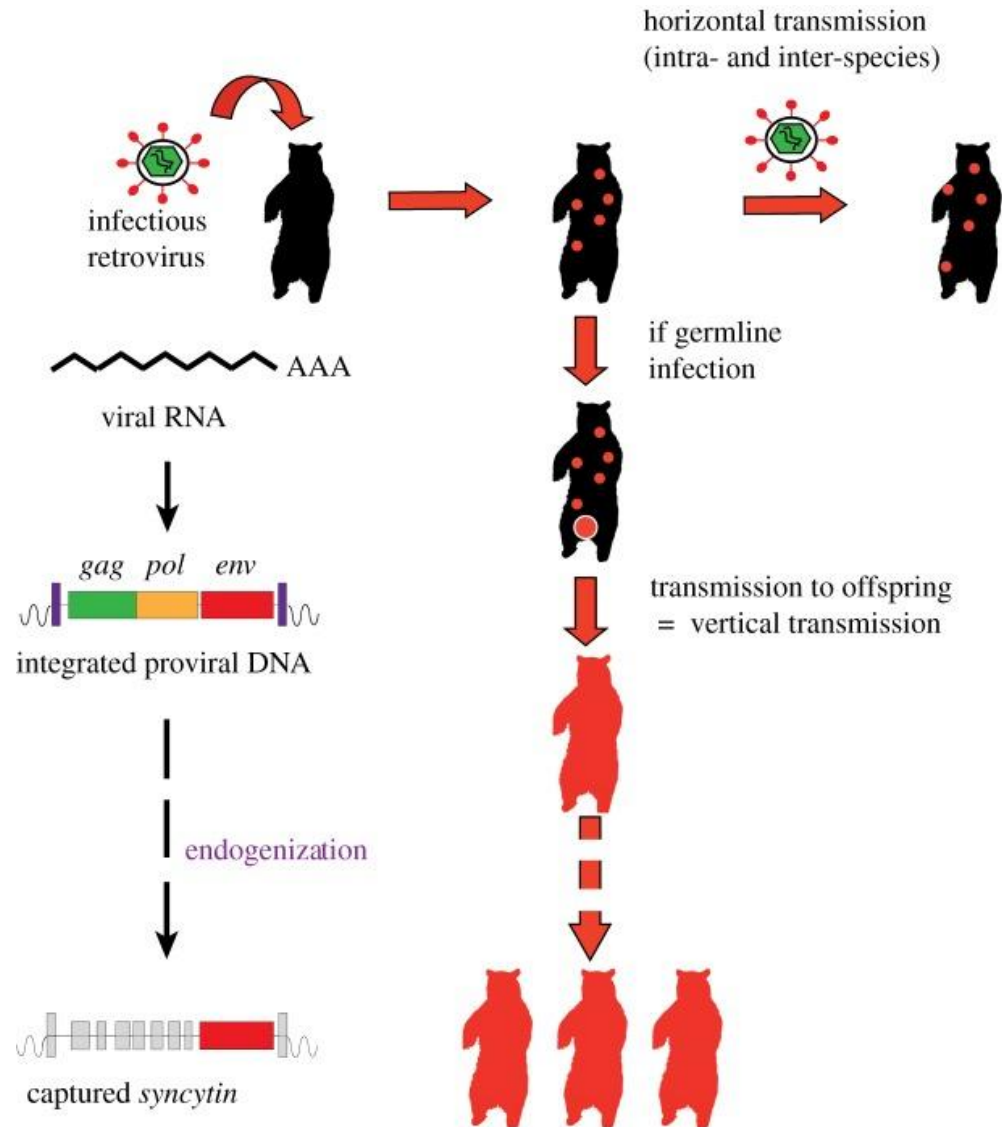
Les rétrovirus endogènes

- Copies de rétrovirus intégrées dans le génome de l'hôte (**provirus**) après réverse transcription de molécules d'ARN viral (ADN complémentaire). Expression et formation de nouvelles particules infectieuses.



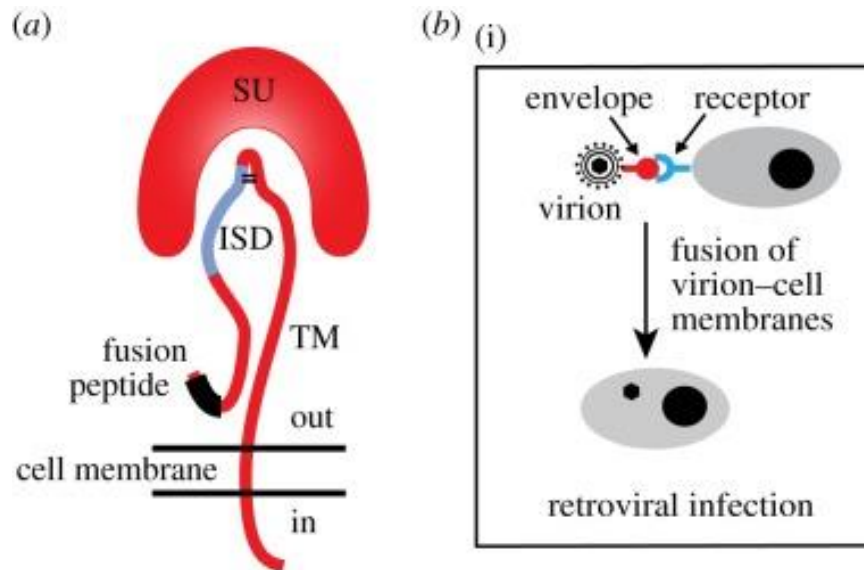
- **Si infection de la lignée germinale**, transmission verticale mendélienne à la descendance.
- Dans certains cas, transmission de **provirus fonctionnels** à la descendance (mouse leukemia virus MLVs, mouse mammary tumor virus MMTV, endogenous Jaagsiekte sheep virus (enJSRVs), kola retrovirus (KoRV) (spreading, leukaemia and lymphomes).
- Dans la majorité des cas, **copies défectueuses** (dont « solo LTR »).
- Autres cas: **certaines gènes conservés**, mais reste du virus dégénéré. Observé pour **Env**, « domestication moléculaire ».

Domestication moléculaire de rétrovirus et formation des gènes de syncytines chez les mammifères



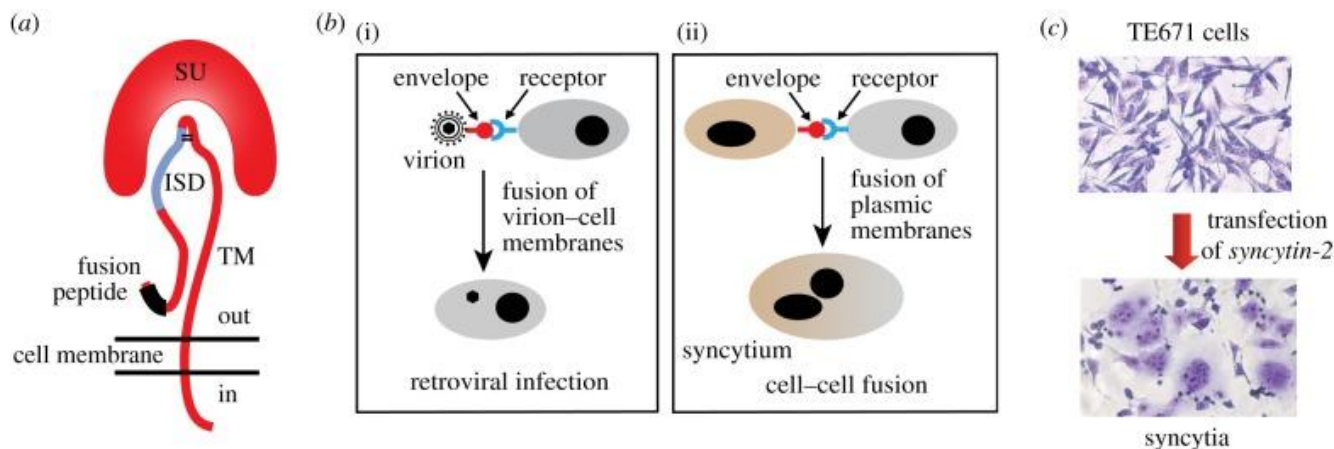
Enveloppes rétrovirales infectieuses

- Nécessaire pour **entrée du virus**, reconnaît les cellules susceptibles.
- Induit **fusion** de l'enveloppe du virion avec la membrane cytoplasmique, permettant entrée de capside dans cytoplasme.
- Deux sous-unités:
 - SU (Surface)**: interaction avec récepteur cellulaire.
 - TM (Transmembrane)**: fusion des membranes. Contient aussi a domaine transmembranaire et **un domaine immunosuppresseif** (IDS, 20 aa).



Enveloppe rétrovirales domestiquées: les Syncytines (*Homo sapiens*)

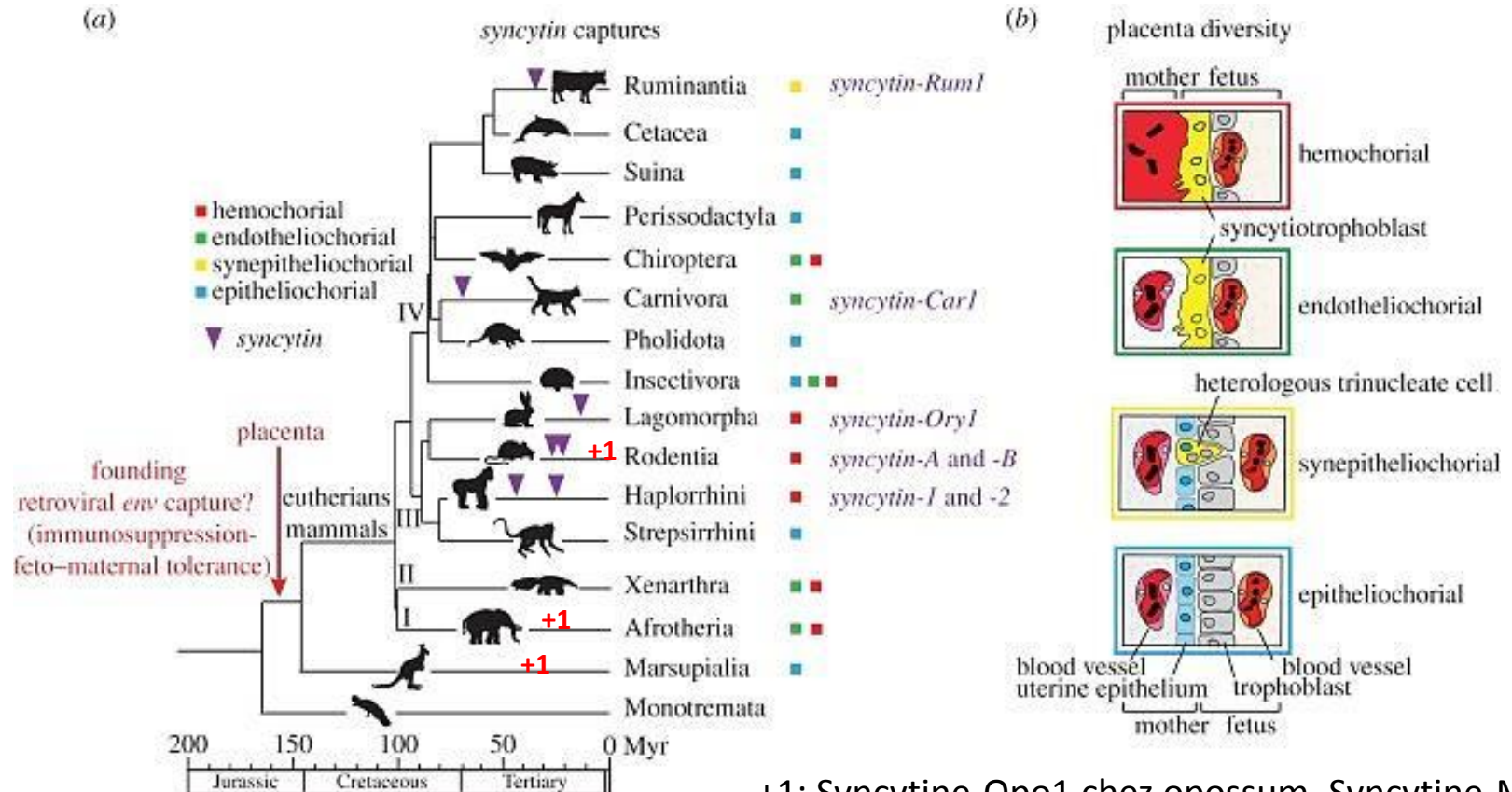
- Chez l'Homme, **18 gènes intacts d'enveloppe** issus d'infections différentes par des rétrovirus endogènes.
Deux sont exprimés **de manière spécifique dans le placenta** (organe d'origine embryonnaire qui connecte physiquement et biologiquement l'embryon en développement à la paroi utérine). Ce sont les **Syncytines**.
 - **Syncytin-1**: récepteur ASCT2; 30 millions d'années.
 - **Syncytin-2**: récepteur MFSD2; 45 millions d'années.
- Comme les protéines ancestrales de rétrovirus, les Syncytines:
 - Reconnaissent **un récepteur cellulaire spécifique**.
 - Sont capables de promouvoir **la fusion cellulaire** (fusion des cytotrophoblastes pour former le syncytiotrophoblaste, nécessaire à l'adhésion de l'embryon à la paroi utérine), et/ou
 - Ont une **activité immunosuppressive** (immunotolérance à l'expression des antigènes paternels).



Des Syncytines d'origines indépendantes sont trouvées chez de nombreux mammifères placentaires

- **Chez la souris, deux Syncytines**, chacune exprimée dans l'une des deux couches de syncytiotrophoblastes (ST):
 - **Syncytine-A** (exprimée dans ST-1), KO du gène mort embryonnaire à mi-gestation.
 - **Syncytine-B** (exprimée dans ST-2), KO du gène effets moins sévères mais double KO effets plus sévères que le simple KO de la Syncytine-A.
- **Chez l'écureuil (rongeur): Syncytine-Mar1.**
Chez le lapin: Syncytine-Ory1 (récepteur ASCT comme Syncytine1 chez l'Homme).
Chez les carnivores: Syncytine-Car1 (la plus ancienne, 80 millions d'années).
Chez les ruminants: Syncytine-Rum1 (30 millions d'années).
Chez tenrec (afrothériens): Syncytine-Ten1 chez Tenrec.
Chez les marsupiaux (opossum): Syncytine-Opo1.
Chez le cochon d'Inde (rongeur): Env-Cav1 (mais pas d'activité de fusion).
Chez les caprins, le gène Env du rétrovirus endogène enJSRV est impliqué dans la formation du placenta (mais pas d'activité de fusion).
- Tous ces gènes sont issus **d'infections indépendantes, convergence évolutive**.
- Le placenta est l'organe le plus variable chez les mammifères, les syncytines pourraient être **des agents majeurs de la diversification** de la morphologie et de l'organisation de l'interface utéroplacentaire.

Origines évolutives multiples des Syncytines chez les mammifères placentaires

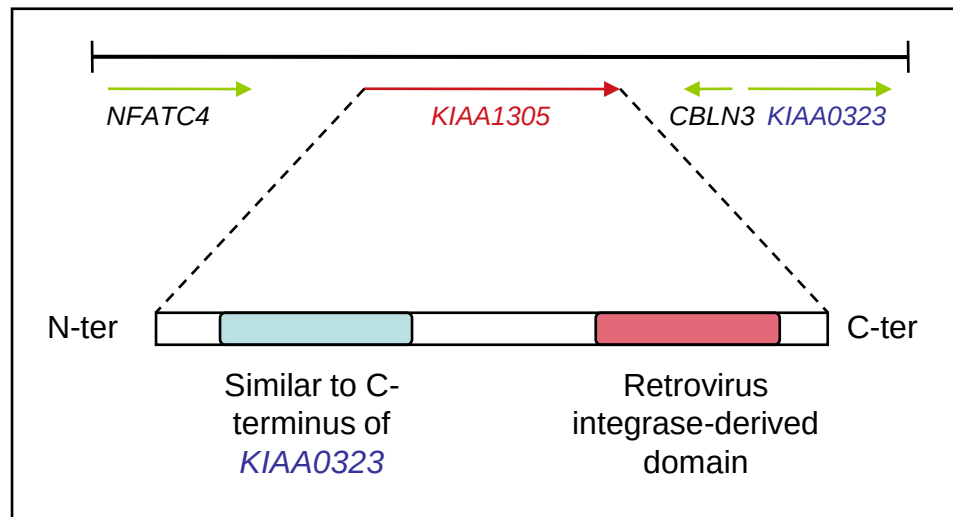


+1: Syncytine-Opo1 chez opossum, Syncytine-Mar1 chez écureuil et Syncytien-Ten1 chez Tenrec.

Rôle d'une Syncytine dans la transition évolutive entre les animaux pondant des œufs et les animaux placentaires?

Un nouveau gène formé par fusion entre un gène de l'hôte et un rétrovirus

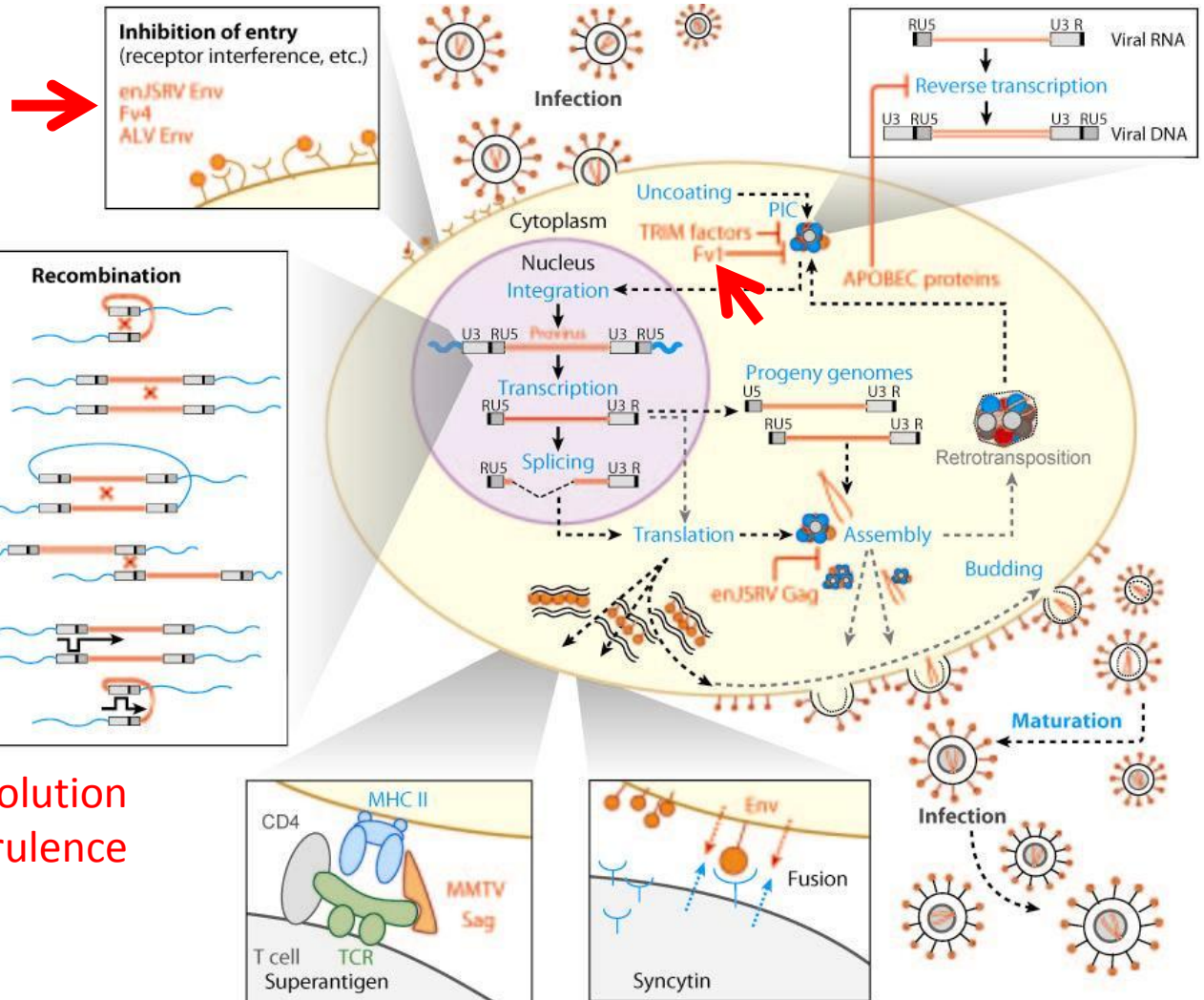
Nynrin (KIAA1305, fonction inconnue)



Autres effets des rétrovirus endogènes



Pigmentation blanche chez le chat:
Insertion du rétrovirus endogène FERV1 dans *c-Kit*.
(David et al. 2014).

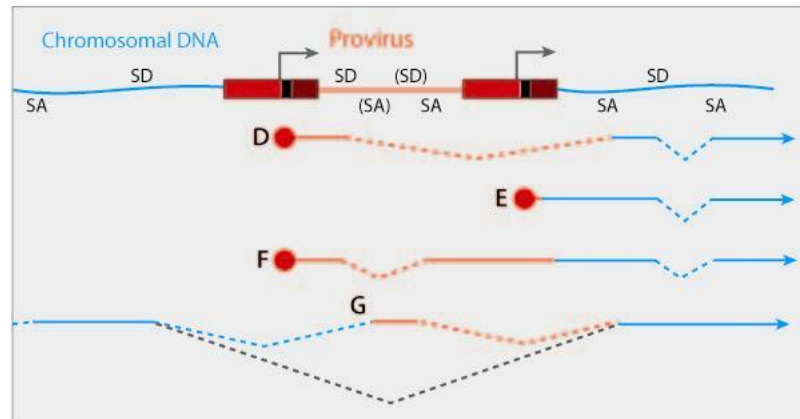
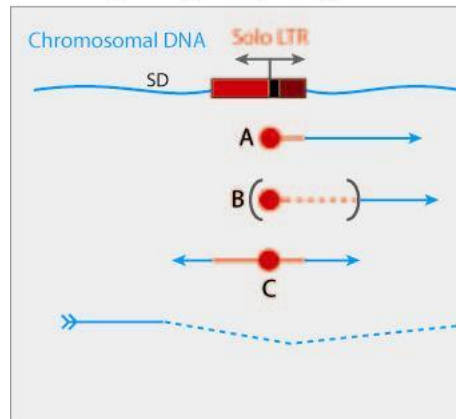


Jern P, Coffin JM. 2008.
Annu. Rev. Genet. 42:709–32

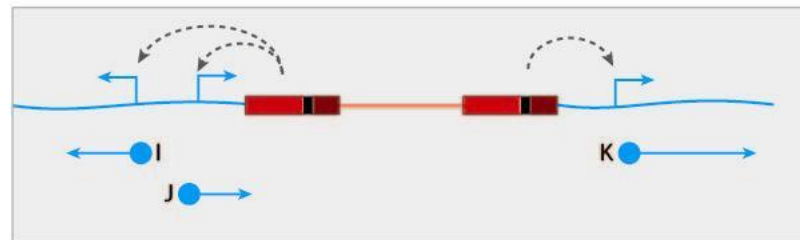
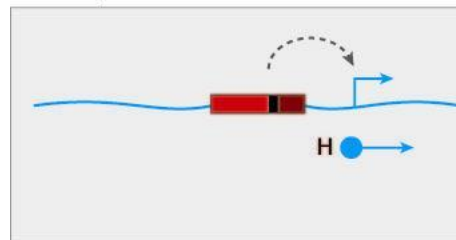
➔ Gènes dérivés de rétrovirus qui confèrent une résistance à l'infection

Effets des provirus et des solo-LTRs sur le transcriptome de l'hôte

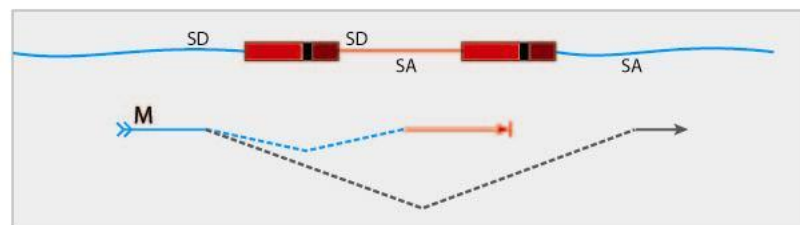
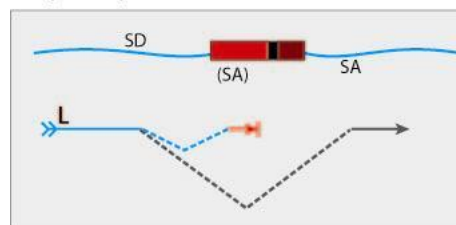
Initiation, intergenic splicing, and exonization



Transcription enhancement



Polyadenylation



AR Jern P, Coffin JM. 2008.
Annu. Rev. Genet. 42:709–32

SD, splice donor site; SA, splice acceptor site.

Exemples d'effets de virus sur la transcription des gènes de l'hôte

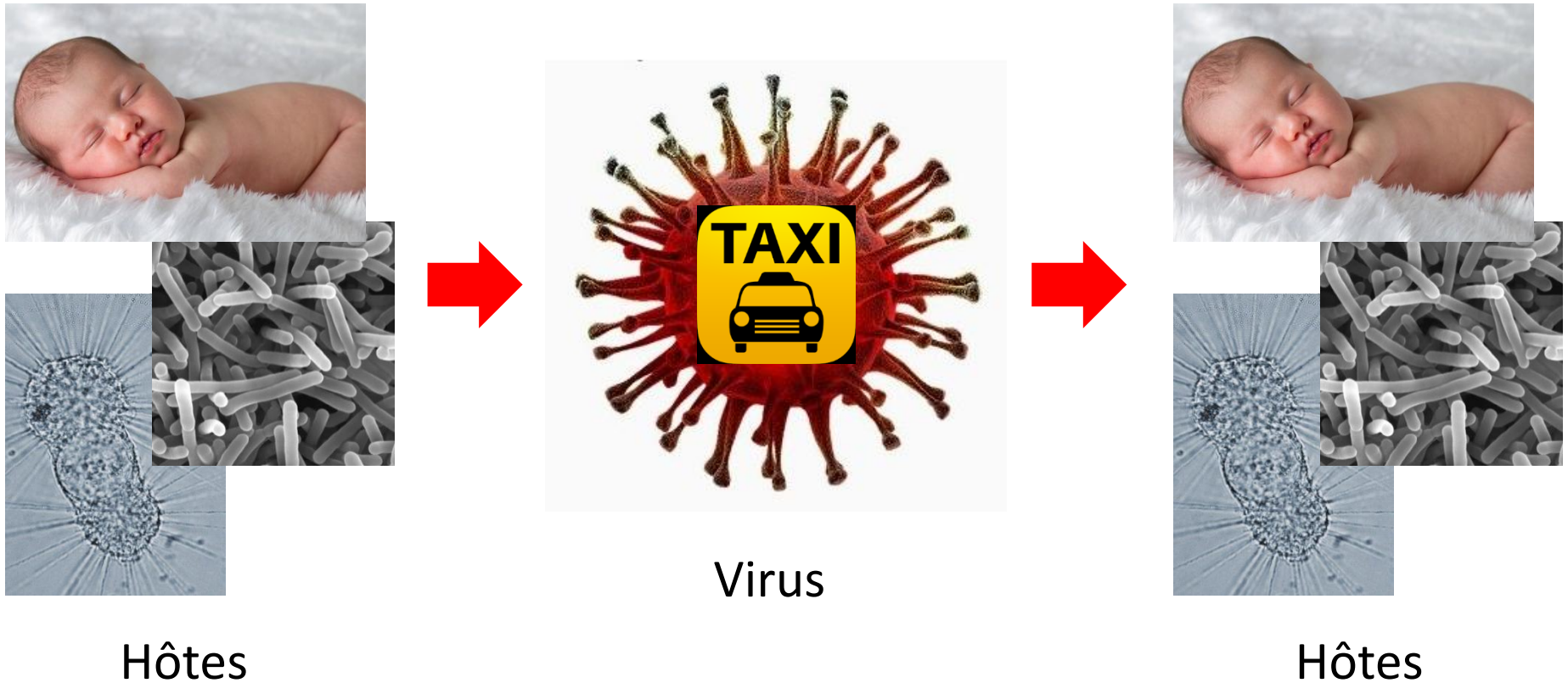
Table 1 Examples of mammalian ERV and XRV effects on the transcriptome

Effect ¹	Function	Provirus/solo LTR	Examples
A	Promoter	ERV9 LTR	ZNF80 (zinc finger protein)
B	Alternate promoter	HERV-E	APOCI (apolipoprotein CI)
C	Bidirectional promoter	HERV-L	DSCR4 and DSCR8 (Down syndrome critical region)
D	Promoter, intergenic splicing	HERV-H	PLA2L (phospholipase A2-like)
E	Tissue-specific alternate promoter	HERV-P	NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein)
F	Promoter	ERV3/HERV-R	H-PLK (human provirus linked Krüppel gene)
G	Exonization	MLV	Dilute (d) coat color
H	Promoter, enhancer	ERV9 LTR	β -globin locus
I	Tissue-specific enhancer	HERV-E	Amy1 (salivary amylase)
J	Tissue-specific regulation	HERV-E	PTN (pleiotropin)
K	Promoter, enhancer	MLV	<i>Evi-1</i> proto-oncogene
L	Poly-A	HERV-K(HML2) LTR	LEPR (leptin receptor)
M	Alternative splicing, Poly-A	MLV	Hr (hairless)

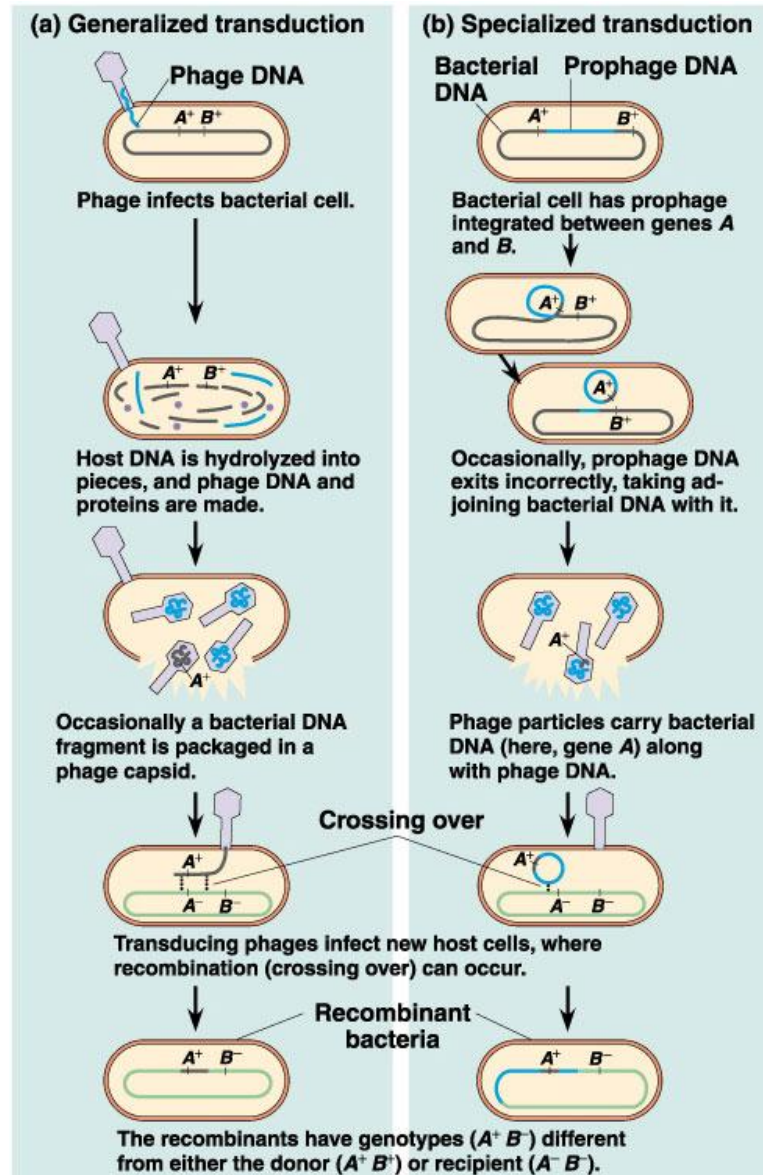
Evolution des réseaux de régulation génique de l'hôte par les rétrovirus

- Des séquences régulatrices activatrices portées par des rétrovirus endogènes ont été recrutées pour **la diversification du développement du placenta** (comparaison rat-souris). De nombreuses séquences régulatrices espèce-spécifiques des **cellules souches de trophoblastes** correspondent à des rétrovirus endogènes (sites de fixation de facteurs de transcription importants pour ces cellules) (Chuong et al. 2013).
- Les rétrovirus endogènes façonnent de manière espèce-spécifique le réseau de régulation transcriptionnelle **du suppresseur de tumeur p53 chez l'Homme**. Plus d'un tiers des sites de fixation de p53 sont localisés dans une copie de rétrovirus endogène (Wang et al. 2013).
- Les rétrovirus endogènes spécifiques des primates régulent l'expression génique **dans les cellules souches embryonnaires humaines**. Ces cellules présentent un haut niveau d'expression du rétrovirus HERVH, qui fournissent des sites de fixation pour des facteurs de transcription impliqués dans la pluripotence (LP9 et autres). Expression de transcrits alternatifs et chimériques spécifiques, incluant des longs ARNs non-codants qui modulent la pluripotence. **L'inactivation de HERVH compromet l'autorenouveau** des cellules souches (Wang et al. 2014).

Les virus sont des vecteurs de transfert horizontal de séquences entre leurs hôtes



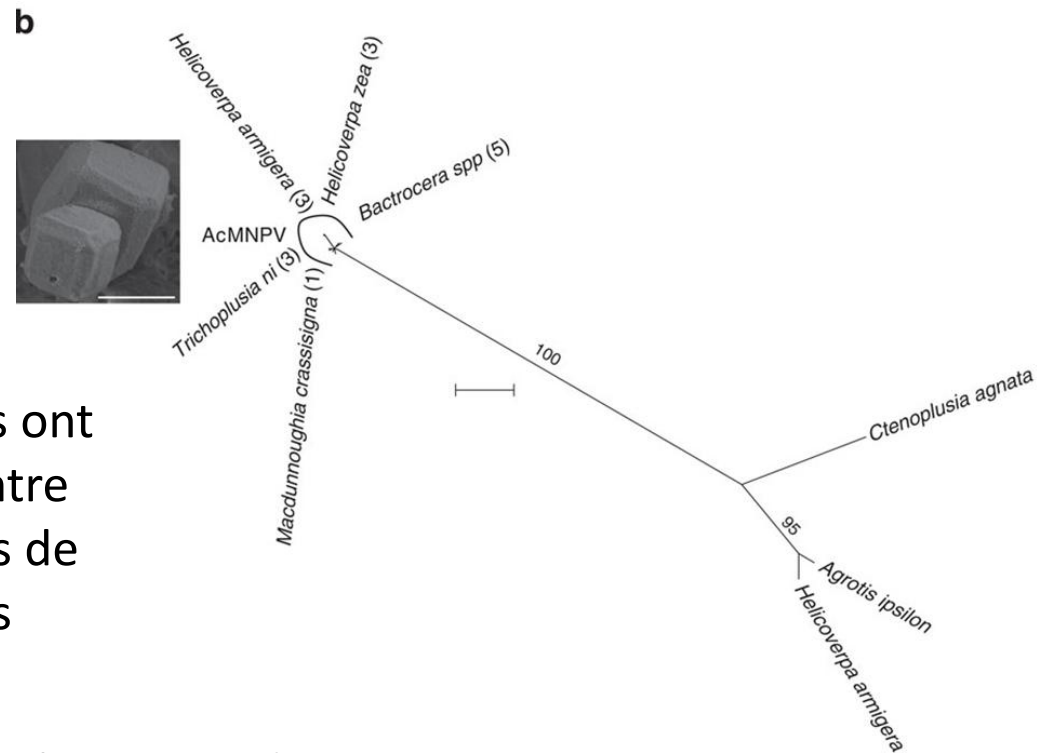
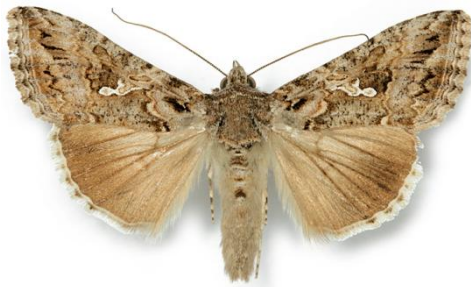
Transduction généralisée et spécialisée



Bactériophages

Transfert interspécifique de transposons par des virus chez les insectes

- **Transposition de deux transposons** venant de l'arpenreuse du chou *Trichoplusia ni* dans le **baculovirus** *Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus* (AcMNPV).



- Ces deux éléments transposables ont été **transmis horizontalement** entre différentes espèces sympatriques de mites infectées par le baculovirus AcMNPV.
- Des virus peuvent également s'insérer dans d'autres virus (rétrovirus dans virus à ADN chez le poulet).

Conclusions

- Les virus sont capables d'échanger des gènes entre eux.
- Les virus sont capables de transmettre leurs gènes aux éléments transposables (formation de nouveaux agents infectieux).
- Les virus peuvent capturer des gènes de leur hôte pour faire évoluer leur propre virulence.
- Les virus servent de réservoir de nouveaux gènes pour leurs hôtes.
- Les virus servent de réservoir de nouvelles séquences régulatrices et de nouveaux exons.
- Les virus peuvent refaçonner les réseaux de régulation de leur hôte.
- Les virus peuvent véhiculer des gènes, des éléments transposables (et des virus) entre leurs hôtes.

Les virus sont des agents évolutifs puissants.

Références utiles

Lavialle C, Cornelis G, Dupressoir A, Esnault C, Heidmann O, Vernochet C, Heidmann T.
Paleovirology of 'syncytins', retroviral env genes exapted for a role in placentation.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 Aug 12;368(1626):20120507.

Claverie JM, Abergel C.
Mimivirus and its virophage.
Annu Rev Genet. 2009;43:49-66.

Jern P, Coffin JM.
Effects of retroviruses on host genome function.
Annu Rev Genet. 2008;42:709-32.

Volff JN.
Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes.
Bioessays. 2006 Sep;28(9):913-22.