

Évolution virale lors de changements d'environnement ou d'hôte : points clés du symposium « *Evolution virale* »

Stéphanie Jacquet^{1,2,a}

Brice Jegado^{1,3,a}

Léa Picard^{1,2,a}

Gonzalo Moratorio^{4,5}

Lucie Etienne¹

¹ CIRI, Centre international de recherche en infectiologie, Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, École normale supérieure de Lyon, Univ Lyon, F-69007, Lyon, France < lucie.etienne@ens-lyon.fr >

² Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de biométrie et biologie évolutive UMR 5558, F-69622, Villeurbanne, France

³ Équipe oncogénèse rétrovirale, labellisée « Ligue nationale contre le cancer » et Labex Ecofect, Lyon, France

⁴ Viral Populations and Pathogenesis Unit, Institut Pasteur, CNRS UMR 3569, Paris, France

⁵ Molecular Virology Laboratory, CIN, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^a Contribution égale des auteurs

Les virus évoluent dans un environnement en perpétuel changement. Ils circulent d'un hôte à un autre, font face à différents types de tissus ou de cellules chez l'hôte qu'ils infectent et sont constamment défiés par des réponses immunitaires diverses. Ils sont donc continuellement soumis à des pressions de sélection pour « survivre » et exploiter les ressources cellulaires de leurs hôtes. De manière générale, leur réplication souvent rapide combinée à la grande taille de leurs populations et à un taux de mutation parfois élevé confèrent à certains virus un degré de variabilité important, qui leur permet, en retour, une adaptation à ces nouveaux environnements. Ceci représente un problème majeur pour notre société, tant les dernières avancées préventives et thérapeutiques sont mises à l'épreuve par les virus (ré)-émergents (ex. Ebola, SARS, grippe) ou résistants aux traitements. Dans le contexte d'émergence de maladies infectieuses, la caractérisation des changements génomiques ayant permis une adaptation virale à un nouvel environnement/hôte est primordiale pour comprendre les mécanismes et facteurs sous-jacents de l'émergence de nouveaux virus. L'obtention de données conséquentes sur les génomes viraux, notamment via le développement de techniques de séquençage haut débit, ainsi que les récentes expériences d'évolution virale expérimentale, ont permis de mettre en lumière les différents processus évolutifs impliqués. Ces processus incluent, notamment, l'apparition de mutations ponctuelles maintenues par une sélection positive, l'acquisition de nouveaux gènes au cours de transferts horizontaux entre hôte et virus, et la variation du nombre de copies des gènes viraux. Ces trois mécanismes (*figure 1*) ont notamment été discutés au Symposium S72 « *Evolution virale* » lors de la conférence internationale « *Evolution* » qui s'est tenue à Montpellier au mois d'août 2018. Les présentations sur ces processus évolutifs sont résumées ici.

Adaptation par l'apparition de mutations ponctuelles

La confrontation des virus à des pressions de sélection induites par des environnements variables va impacter la diversité génétique des populations virales par l'apparition de mutations ponctuelles au sein du génome viral. Ce type d'évolution virale a été discuté lors du symposium dans différents contextes. Les mutations ponctuelles correspondent à des altérations nucléotidiques dans la séquence virale après un cycle de réplication. Ainsi, le génome présent dans les particules virales néoformées diffère du génome initial. Les variants conférant un avantage sélectif peuvent ensuite augmenter en fréquence dans la population et être fixés par sélection positive.

*Ce symposium s'est tenu lors de la conférence internationale « *Evolution* », Montpellier, août 2018.

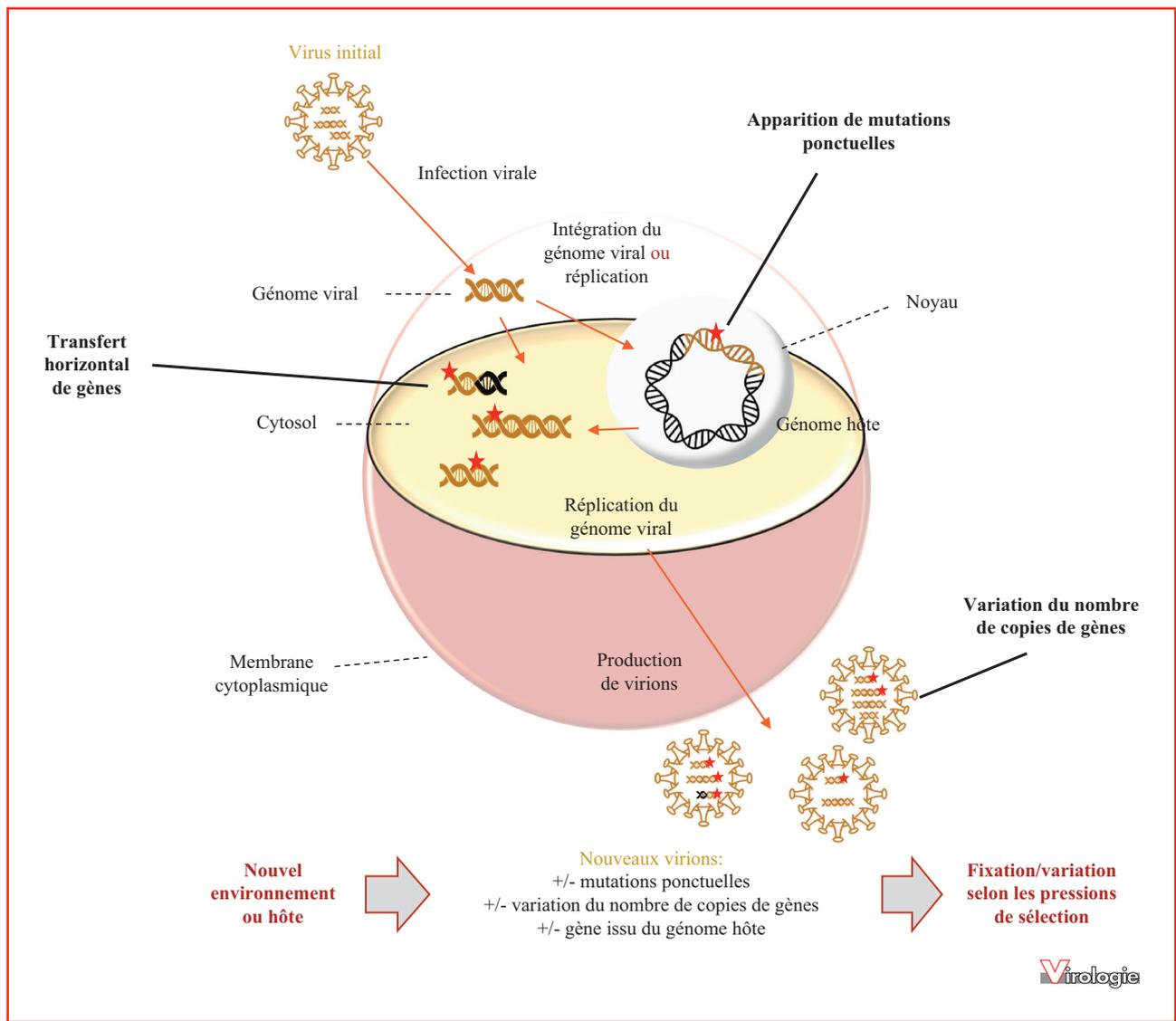


Figure 1. Exemples de mécanismes d'évolution virale liés aux changements d'environnement ou d'hôte qui ont été discutés lors du symposium « Evolution virale » au congrès international « Evolution » se tenant à Montpellier (2018) : acquisition de mutations ponctuelles, transfert horizontal de gènes et variation du nombre de copies de gènes. Une cellule eucaryote est schématisée mais le processus peut également être appliqué aux procaryotes et archées.

Si l'on compare le génome d'une population virale ancestrale (ou de référence) à celui d'une population virale adaptée à un hôte spécifique ou à des hôtes multiples, la diversité génétique sera plus importante pour une population ayant la capacité de se répliquer chez plusieurs hôtes. En outre, en utilisant les baculovirus comme modèles, Herniou *et al.* (2018) [1] montrent que plus un hôte est sensible à une infection virale plus la diversité génétique virale sera faible.

Par ailleurs, il apparaît que certains virus développent un ensemble de mutations spécifiques, leur permettant de se

répliquer chez un ou plusieurs hôtes susceptibles. Ceci a, par exemple, été montré par Ayansola *et al.* (2018) [2] pour le bactériophage θ X174 lors de passages successifs chez *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*. L'analyse du génome du bactériophage après séquençage haut débit a permis de caractériser des mutations ponctuelles et spécifiques d'un hôte donné, mais aussi des mutations partagées et retrouvées après des passages successifs entre ces deux hôtes.

La diversité au sein du génome viral peut être favorisée lors de multiples infections virales au sein d'un même hôte.

Dans certains cas, la présence de différents génomes viraux au sein de cellules hôtes infectées conduit à une potentialisation de la production de virions. Des modèles d'analyses et des simulations informatiques ont montré que cette diversité est dépendante de la synergie de production de virions, de la fréquence d'apparition d'une co-infection, de l'influence des pressions de sélection et aussi de la compétition entre les virus pour les ressources cellulaires (Leeks *et al.*, 2018) [3].

Adaptation par transfert horizontal de gènes

Le transfert horizontal de gènes – processus dans lequel une espèce acquiert du matériel génétique provenant d'une autre espèce par des moyens asexués – est un deuxième puissant mécanisme évolutif permettant aux virus de s'adapter à un nouvel environnement/hôte. En intégrant l'information génétique d'un hôte, un virus augmente son répertoire génétique et peut acquérir *de novo* des fonctions ou des propriétés métaboliques ; un mécanisme pour s'adapter rapidement à de nouveaux environnements. L'intégration puis le maintien d'un gène ou d'un élément transposable de l'hôte dans le génome viral semble relativement fréquent chez plusieurs familles virales.

Par exemple, Loiseau *et al.* (2018) [4] ont mis en évidence pas moins de 68 000 gènes provenant d'hôtes lépidoptères au sein d'une population de baculovirus AcMNPV (*Autographa californica multicapsid nucleopolyhedrovirus*). La moitié de ces gènes représente des éléments transposables. Si cela témoigne de la fréquence des transferts horizontaux, le rôle potentiel des virus en tant que transporteurs de gènes entre différentes espèces hôtes est aussi mis en exergue.

De même, il a été montré qu'une grande fraction des gènes codés par les grands virus nucléocytoplasmiques à ADN, comme les *Poxviridae*, est d'origine eucaryote. De manière intéressante, la plupart de ces gènes sont des modulateurs du système immunitaire de l'hôte. Les transferts horizontaux de gènes chez ces virus apparaissent donc comme une véritable stratégie d'adaptation pour contrer les défenses immunitaires. Néanmoins, les mécanismes régissant ces transferts sont peu connus. Elde *et al.* (2018) [5] se sont intéressés à la question en utilisant le virus *Vaccinia* (*Poxviridae*). Via une démarche intégrative combinant des analyses évolutives expérimentales à des approches de génomique, les auteurs ont mis en évidence l'action d'éléments transposables (LINE-1 en particulier) dans l'acquisition de gènes d'hôtes par le virus *Vaccinia*. D'autre part, l'insertion de ces nouveaux gènes dans le

génome viral se ferait préférentiellement dans les régions flanquantes, et non dans la région des gènes « core », n'altérant donc pas les fonctions virales essentielles.

Adaptation par variation du nombre de copies de gènes

Un autre mécanisme d'adaptation virale discutée lors du symposium repose sur une base quantitative au cours de laquelle le nombre de copies de chacun des gènes viraux varie. Les virus à génome segmenté exploitent particulièrement ce mécanisme, en variant le nombre de copies des segments (et donc *in fine* des gènes) et en échangeant en outre du matériel génétique entre eux. Les profils et niveaux d'expression des gènes sont variables entre différents hôtes, impactant ainsi les phénotypes. Par exemple, chez l'arbovirus de la fièvre catarrhale ovine (FCO), les résultats préliminaires de Moreau et collègues (2018) [6] suggèrent que les proportions des segments pourraient être un élément clé à l'alternance entre deux hôtes très dissemblables. Ce mécanisme serait donc majeur pour l'adaptabilité des virus à des environnements différents.

Les pressions de sélection seraient également variables entre segments, selon les gènes qu'ils portent et leurs rôles au cours de l'infection. Dans le cas du virus de la FCO, Jacquot et collègues (2018) [7] observent que les gènes relatifs à l'immunité ont été particulièrement soumis à une sélection diversifiante, *i.e.* sélection naturelle qui favorise plusieurs allèles/variants dans la population. Des événements de balayage sélectif, qui correspondent à la fixation d'une mutation avantageuse au détriment de tout autre type de mutation, peuvent notamment permettre à des gènes de s'imposer dans tous les fonds génétiques des souches circulantes.

Alors que de nombreux virus présentent des génomes segmentés, certains vont également encapsider les segments de manière indépendante, ce que nous pourrions considérer instinctivement comme pouvant provoquer une perte importante de fitness. Toutefois, cette organisation, appelée « multipartite », est très fréquente chez les virus de plantes (40 % du genre). Récemment, il a également été identifié chez les moustiques le premier virus animal multipartite, le virus Guaico *Culex* (GCXV) (Ladner *et al.*, 2016) [8]. Ainsi, deux questions majeures se posent : quel est le coût de ce phénomène pour le virus ? Pour quelles raisons une caractéristique apparemment aussi coûteuse existe-t-elle ? En utilisant un système expérimental, Zwart et collègues [9] montrent qu'une relation proportionnelle entre le niveau d'expression d'un gène et le nombre de copies apparaît tout particulièrement quand le

nombre de segments viraux indépendants augmente (Zwart *et al.*, 2018). Toutefois, la fréquence de chaque segment est variable et la perturbation d'une des fréquences conduit à un nouvel équilibre entre ces fréquences. Cet équilibre des fréquences est extrêmement dépendant du système hôte-virus. Ceci suggère que la fréquence de chaque segment empaqueté est un facteur important pour l'adaptabilité des virus multipartites à des environnements variables. En effet, les virus multipartites peuvent s'adapter rapidement et sans mutation à de nouveaux environnements, par des changements de proportions de chaque segment quand ils sont confrontés à un goulot d'étranglement. Ceci semble leur conférer un avantage compétitif dans des environnements extrêmement hétérogènes, par rapport aux virus monopartites qui seraient adaptés à l'ensemble de ces environnements.

Les différentes études présentées lors de ce symposium permettent de se rendre compte de la diversité des processus d'évolution virale, en particulier en contexte d'environnement/hôte changeant. Ces études, utilisant des approches expérimentales et des analyses variées, soutiennent qu'en dépit des contraintes (fonctions virales essentielles, taille de génome, taux d'erreur, etc.), les virus sont capables d'accumuler de la variabilité, de manière qualitative et quantitative (*i.e.*, mutations nucléotidiques et/ou augmentation du répertoire génomique) pour répondre avec efficacité aux pressions de sélection auxquelles ils font continuellement face.

Remerciements. Le symposium S72 « *Virus Evolution* » de la conférence internationale *Evolution Montpellier 2018* a reçu le soutien financier de la Société Française de Virologie, du Journal of General Virology, et de l'ANR LabEx Ecofect (ANR-11-LABX-0048 de l'Université de Lyon, programme « Investissements d'Avenir » (ANR-11-

IDEX-0007) opéré par l'Agence nationale de la recherche française). Nous remercions Renaud Mahieux pour ses retours sur le manuscrit.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet éditorial.

Références

1. Herniou E, Chateigner A, Moreau Y. *Baculovirus adaptation in varying environment. Oral communication.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
2. Ayansola O, Dickins B. *Viral host adaptation: allelic and fitness variation during host switching. Oral communication.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
3. Leeks A, West S. *Synergistic coinfection and the diversity of viral infections. Poster.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
4. Loiseau V, Moreau Y, Labrousse C, Herniou E, Cordaux R, Gilbert C. *Long-read sequencing reveals the full diversity and structure of host sequences integrated into AcMNPV baculovirus genomes during infection. Oral communication.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
5. Elde N, Fixsen S, Cone K. *Evolution of large DNA viruses : The secrets of gene thieves. Oral communication.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
6. Moreau Y, Bréard E, Gil P, Loire E, Gutiérrez S. *Variations of genes copy number in populations of Bluetongue-virus. Poster.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
7. Jacquot M, Yadav S, Nomikou K, Palmarini M, Rao PP, Biek R. *Contrasting selective patterns across the genome of a segmented vector-borne virus in a reassortment hotspot. Poster.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.
8. Ladner JT, Wiley MR, Beitzel B, *et al.* A Multicomponent Animal Virus Isolated from Mosquitoes. *Cell Host & Microbe* 2016 ; 20 : 357-67.
9. Zwart M, Elena S. *On the evolution of multipartite viruses : genome segmentation as a mechanism for rapid adaptation to heterogeneous environments. Oral communication.* Montpellier : Symposium Virus Evolution S72, II Joint Congress in Evolutionary Biology, 2018.