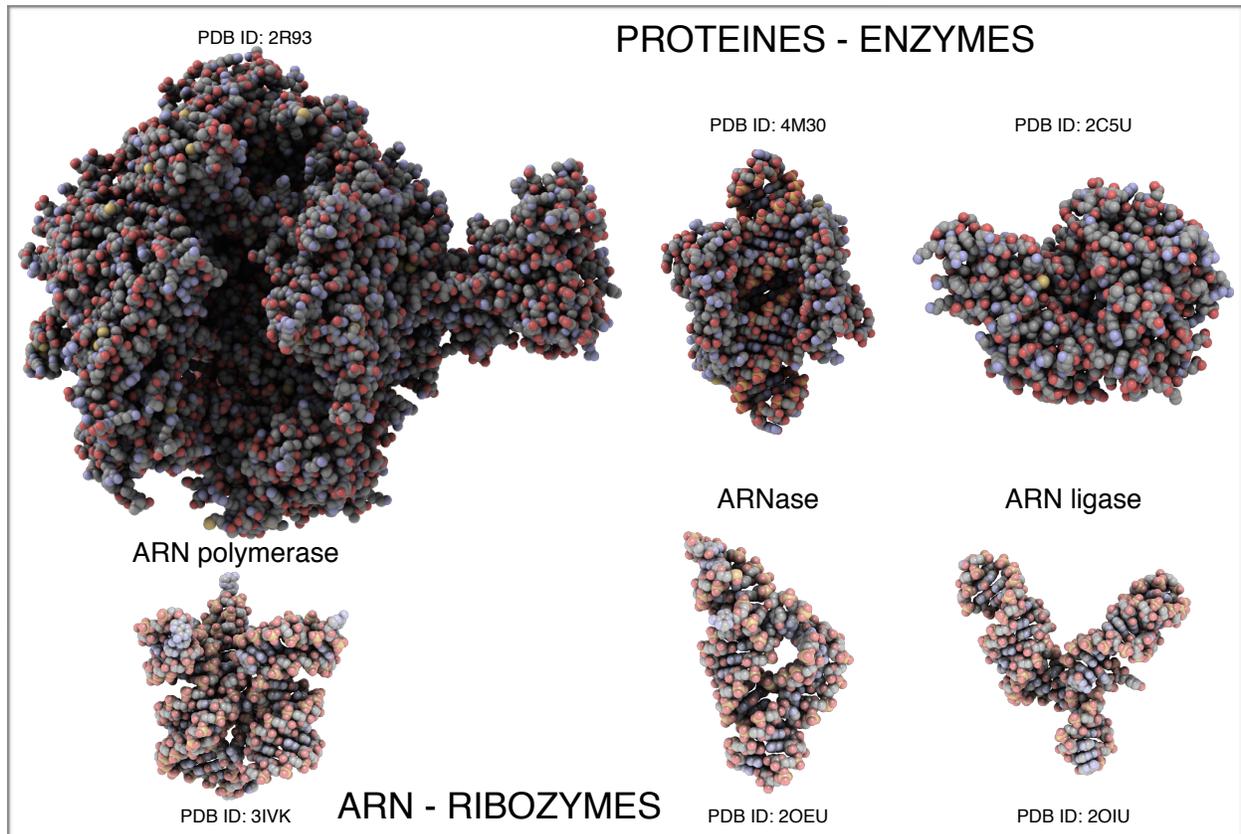


L'histoire du vivant

Des viroïdes et virus à l'homme, dans les traces du « RNA World »



Activités enzymatiques requises pour la réplication des viroïdes. De gauche à droite: ARN polymerase (RNA polymerase II/ RNA polymerase ribozyme), ARNase (RNase III/Hammerhead ribozyme), ARN ligase (T4 RNA ligase/RNA ligase I).

pour la section 20 du CoNRS
Fabrice Leclerc & Carine Tisné

Les viroïdes et virus occupent une place particulière en sciences de la vie à la frontière entre vivant et non-vivant, à la fois parasites redoutés et témoins de notre évolution faisant désormais partie intégrante de notre génome (8% du génome humain: [Wildschuttle et al., 2016](#)) et participant au bon fonctionnement de notre système immunitaire ([Chuong et al., 2016](#)).

Les viroïdes sont définis comme les plus petits agents infectieux connus: composés d'une molécule d'ARN « nu » ne dépassant pas 400 nucléotides. Ils sont considérés comme des reliques du « **RNA World** » ([Flores et al., 2013](#)) aux origines de la vie avec l'apparition des premières molécules d'ARN capables de stocker une information génétique, de la reproduire mais aussi de catalyser des réactions chimiques (ribozymes). Pour sa multiplication et sa propagation dans son hôte végétale, le viroïde actuel a besoin de 3 activités catalytiques pour: (1) la polymérisation de son génome ARN, (2) la coupure de l'ARN synthétisé sous la forme de *n* copies concaténées, (3) la ligation de l'ARN sous une forme circulaire. Les viroïdes utilisent les enzymes de l'hôte pour ces 3 activités. Certains viroïdes utilisent un ribozyme dit « à tête de marteau » ou HHR pour l'activité **ARNase**. Des méthodes d'évolution artificielle *in vitro* ont montré que les deux autres activités **ARN polymérase** et **ARN ligase** peuvent aussi être portées par des ribozymes ([Attwater et al., 2013](#); [Shechner et al., 2009](#)). Deux ribozymes naturels ayant une activité de type ARNase: HHR et « twister » sont rencontrés dans tout le règne vivant ([Perreault et al., 2011](#); [Roth et al., 2014](#)); le ribozyme HHR est aussi présent dans le génome humain. Une particularité des viroïdes est leur forme circulaire. Certains virus comme celui de l'hépatite D (HDV) existent également sous forme circulaire; HDV se réplique de la même façon que les viroïdes ([Flores et al., 2016](#)). Depuis quelques années de nombreux **ARN circulaires** ont été identifiés dans l'ensemble du règne vivant ([Lasda & Parker, 2014](#)); ils sont considérés comme une forme biologiquement active associée, par exemple, au cancer chez l'homme ([Guarnerio et al., 2016](#)). La pathogénicité des viroïdes est reliée à la production de fragments d'ARN ayant une activité d'ARN interférence. Un mécanisme similaire semble opérer chez les adenovirus où interviennent des fragments ARN issus de transcrits du génome ADN ([Vachon & Conn, 2016](#)). Il est maintenant connu que de nombreux **fragments d'ARN** (ARNt, ARNm, etc) peuvent avoir des rôles régulateurs y compris chez l'homme ([De Lay & Garsin, 2016](#)). Beaucoup d'ARN cellulaires non-codant (ARNt, snARN, snoARN, etc) sont modifiés chimiquement. Ces modifications touchent également les ARNm permettant une régulation fine du décodage ou de l'expression de l'information génétique. L'infection par le VIH-1 est associée, par exemple, à une augmentation importante du taux de **modification d'ARN**: à la fois des ARNm viraux et de l'hôte ([Lichinchi et al., 2016](#)).

Les virus à ARN et viroïdes nous révèlent des caractéristiques et propriétés intéressantes issues probablement du « RNA World »: la **circularisation des ARN**, la production de **fragments d'ARN**, la **modification des ARN** qui sont autant de mécanismes qui interviennent dans le fonctionnement de nos cellules et qui ouvrent des perspectives nouvelles pour la recherche.

Références

1. Wildschutte JH, Williams ZH, Montesion M, Subramanian RP, Kidd JM, Coffin JM. Discovery of unfixed endogenous retrovirus insertions in diverse human populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences; 2016;: 201602336. doi:[10.1073/pnas.1602336113](https://doi.org/10.1073/pnas.1602336113)
2. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2016;351: 1083–1087. doi:[10.1126/science.aad5497](https://doi.org/10.1126/science.aad5497)
3. Flores R, Gago-Zachert S, Serra P, Sanjuán R, Elena SF. Viroids: survivors from the RNA world? *Annu Rev Microbiol*. 2013;68: 395–414. doi:[10.1146/annurev-micro-091313-103416](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091313-103416)
4. Attwater J, Wochner A, Holliger P. In-ice evolution of RNA polymerase ribozyme activity. *Nat Chem*. 2013;5: 1011–1018. doi:[10.1038/nchem.1781](https://doi.org/10.1038/nchem.1781)
5. Shechner DM, Grant RA, Bagby SC, Koldobskaya Y, Piccirilli JA, Bartel DP. Crystal Structure of the Catalytic Core of an RNA-Polymerase Ribozyme. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2009;326: 1271–1275. doi:[10.1126/science.1174676](https://doi.org/10.1126/science.1174676)
6. Perreault J, Weinberg Z, Roth A, Popescu O, Chartrand P, Ferbeyre G, et al. Identification of hammerhead ribozymes in all domains of life reveals novel structural variations. Wasserman WW, editor. *PLoS Comput Biol*. 2011;7: e1002031. doi:[10.1371/journal.pcbi.1002031](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002031)
7. Roth A, Weinberg Z, Chen AGY, Kim PB, Ames TD, Breaker RR. A widespread self-cleaving ribozyme class is revealed by bioinformatics. *Nat Chem Biol*. 2014;10: 56–60. doi:[10.1038/nchembio.1386](https://doi.org/10.1038/nchembio.1386)
8. Flores R, Owens RA, Taylor J. Pathogenesis by subviral agents: viroids and hepatitis delta virus. *Curr Opin Virol*. 2016;17: 87–94. doi:[10.1016/j.coviro.2016.01.022](https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.01.022)
9. Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function. *RNA*. 2014;20: 1829–1842. doi:[10.1261/rna.047126.114](https://doi.org/10.1261/rna.047126.114)
10. Guarnerio J, Bezzi M, Jeong JC, Paffenholz SV, Berry K, Naldini MM, et al. Oncogenic Role of Fusion-circRNAs Derived from Cancer-Associated Chromosomal Translocations. *Cell*. 2016;165: 289–302. doi:[10.1016/j.cell.2016.03.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.020)
11. Vachon VK, Conn GL. Adenovirus VA RNA: An essential pro-viral non-coding RNA. *Virus Res*. 2016;212: 39–52. doi:[10.1016/j.virusres.2015.06.018](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.06.018)
12. De Lay NR, Garsin DA. The unmasking of “junk” RNA reveals novel sRNAs: from processed RNA fragments to marooned riboswitches. *Curr Opin Microbiol*. 2016;30: 16–21. doi:[10.1016/j.mib.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.12.006)
13. Lichinchi G, Gao S, Saletore Y, Gonzalez GM, Bansal V, Wang Y, et al. Dynamics of the human and viral m6A RNA methylomes during HIV-1 infection of T cells. *Nat Microbiol*. 2016;1: 16011. doi:[10.1038/nmicrobiol.2016.11](https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.11)