

mystérieux sont des virus géants, auxquels on donna un nouveau nom, *Acanthamoeba polyphaga Mimivirus*, le terme *Mimivirus* étant la contraction de *Microbe mimicking virus*, c'est-à-dire virus imitant un microbe.

## Un virus qui mesure près d'un micromètre

*Mimivirus* était alors le plus grand virus jamais découvert. On connaissait de gros virus depuis quelques années. La plupart font partie des « grands virus nucléocytoplasmiques à ADN », ou NCLDV (de l'anglais *nucleo-cytoplasmic large DNA viruses*). Ce groupe comprend plusieurs familles. Citons les Poxviridés, qui infectent des vertébrés (tel le virus de la variole) et des invertébrés, les Iridoviridés et Ascoviridés, qui parasitent des insectes et des vertébrés à sang froid, les Phycodnaviridés, des virus aquatiques dont les hôtes sont des algues vertes, et les Asfarviridés, des virus de mammifères.

On considère comme géants les virus dont le génome a plus de 300 000 paires de bases et dont la capsid (l'enveloppe du virus, formée de protéines) mesure environ 0,2 micromètre ou plus. *Mimivirus*, dont le diamètre atteint environ 0,75 micromètre, est un géant parmi les virus géants. Son génome comporte plus de 1,182 million de paires de bases et code 1 018 protéines, des chiffres énormes selon les normes virales. *Mimivirus* a d'ailleurs été détrôné en 2010 par *Megavirus chilensis*, un virus géant

découvert dans les eaux chiliennes par l'équipe de J.-M. Claverie: *Megavirus chilensis* a une taille supérieure de dix pour cent à celle de *Mimivirus*, et son génome est formé de 1,259 million de paires de bases, pour 1 120 protéines codées.

Pour comparaison, la plus petite bactérie vivant à l'état libre, *Mycoplasma genitalium*, ne mesure que 0,45 micromètre, a un génome de taille moitié de celui de *Mimivirus* et ne code que 482 protéines. Et l'organisme cellulaire le plus petit connu, *Hodgkinia cicadicola*, une bactérie parasite de certaines cigales décrite en 2009, a un génome de seulement 140 000 paires de bases, qui ne code que 169 protéines.

## Les virus géants ont une taille supérieure à 0,2 micromètre et leur génome comporte plus de 300 000 paires de bases.

La plupart des virus géants n'ont été découverts et caractérisés que ces toutes dernières années. L'une des principales raisons est que, pour isoler les particules virales, on utilise généralement des filtres dont les pores mesurent 0,2 micromètre. En pratique, les virus sont définis comme des agents qui se répliquent et qui passent à travers de tels filtres. On comprend donc

que l'on n'ait pas détecté de virus plus gros que la porosité des filtres.

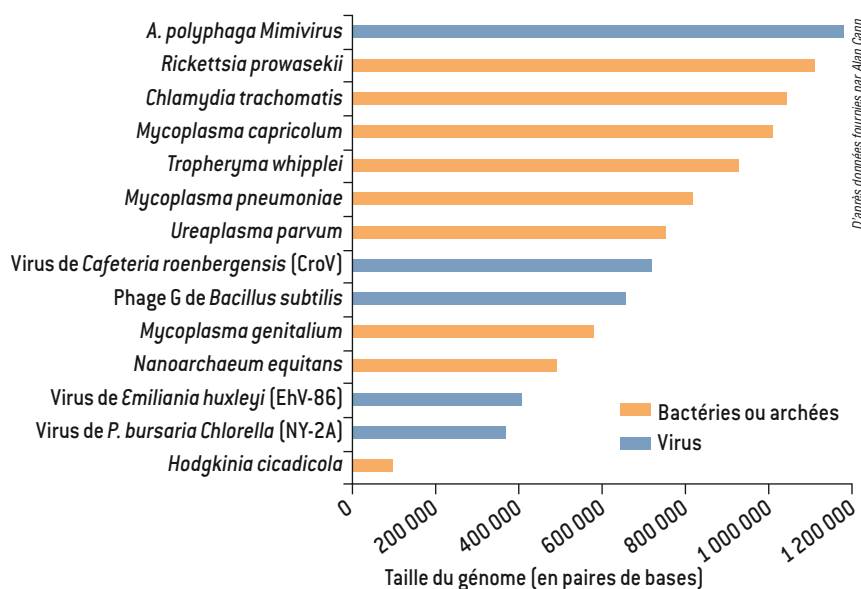
Par ailleurs, les méthodes habituelles de culture ne permettaient pas de mettre en évidence la présence de virus géants, car ces grosses particules s'enfonçaient dans la gélose molle servant de milieu de culture aux bactéries et autres organismes hôtes, ce qui les empêchait de se disséminer et de former des plaques visibles. Une autre explication du caractère insaisissable des plus grands virus est que beaucoup d'entre eux infectent des protistes, organismes unicellulaires qui attirent beaucoup moins l'attention que les végétaux et les animaux.

Les projecteurs étant aujourd'hui enfin braqués sur eux, les virus géants offrent un nouveau terrain d'exploration: quelle est l'origine de ces surprenants agents? Quelle est leur structure? Par quels mécanismes se répliquent-ils? Quelle est leur place dans le monde vivant? Quel rôle y jouent-ils? Les biologistes ne font que commencer à répondre à ces questions.

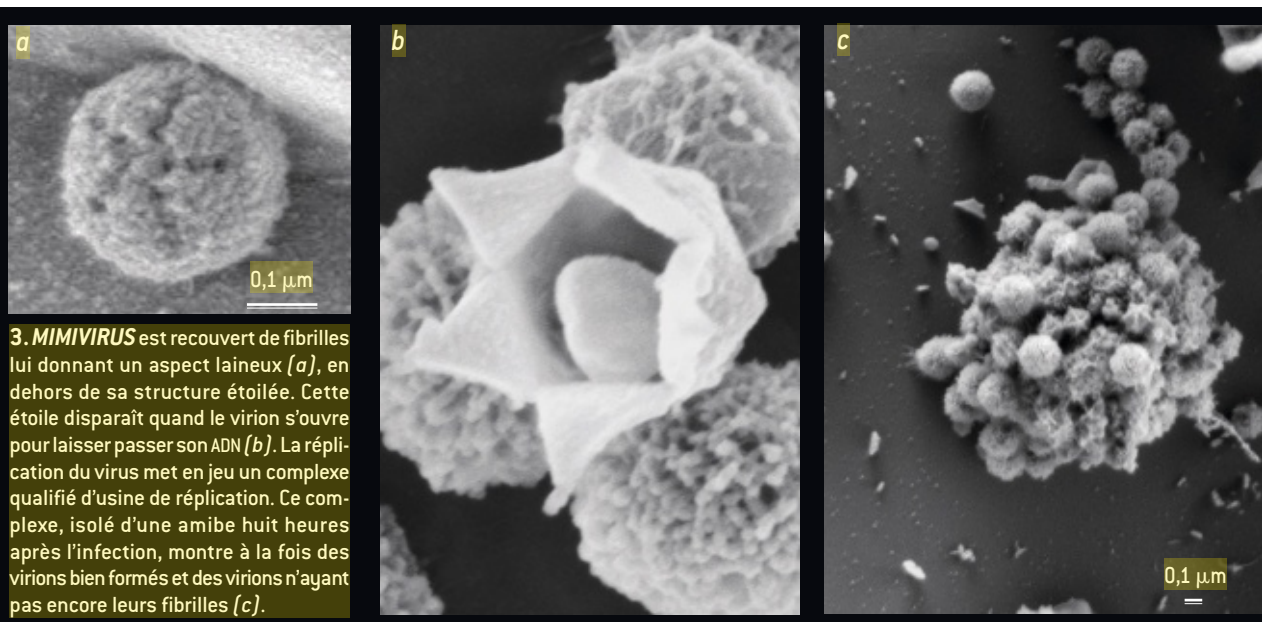
*Mimivirus* est bien représentatif des virus géants. Son virion – la particule qui regroupe les éléments structuraux du virus, en particulier son matériel génétique et la coque de protéines – a un cœur à peu près icosaédrique d'environ 500 nanomètres (un icosaèdre est un polyèdre constitué de 20 faces triangulaires). Ce cœur est chevelu: il est recouvert par un ensemble dense de fibrilles radiales longues d'environ 140 nanomètres. Les scientifiques n'ont pas encore complètement caractérisé les fibrilles, mais la présence dans le génome de *Mimivirus* de gènes semblables à ceux permettant la synthèse des parois bactériennes suggère qu'elles pourraient être de constitution voisine. *Mimivirus* et *Megavirus* sont les seuls NCLDV que l'on connaisse munis de cette enveloppe de fibrilles.

Autre particularité du virion de *Mimivirus*: l'un des sommets de la capsid icosaédrique présente une structure proéminente en forme d'étoile à cinq branches (voir les figures 1, 3 et 4). Cette structure a un rôle central dans le processus d'infection de la cellule.

Quand une amibe ingère un *Mimivirus*, ce dernier pénètre dans la cellule à l'intérieur d'une vacuole, compartiment bordé d'une membrane, qui fusionne avec des lysosomes, des organites digestifs. C'est probablement l'activité des enzymes lysosomales qui provoque l'ouverture de la structure en étoile du virion. Il semble qu'ensuite, une membrane interne au



**2. LES GÉNOMES DES VIRUS GÉANTS** peuvent être plus grands que ceux de certaines bactéries. Ces génomes présentent des nouveautés. Ainsi, dans le cas de *Mimivirus*, 86 pour cent de ses séquences codant des protéines n'ont pas de gènes homologues connus dans les génomes cellulaires.



**3. MIMIVIRUS** est recouvert de fibrilles lui donnant un aspect laineux (a), en dehors de sa structure étoilée. Cette étoile disparaît quand le virion s'ouvre pour laisser passer son ADN (b). La réplication du virus met en jeu un complexe qualifié d'usine de réplication. Ce complexe, isolé d'une amibe huit heures après l'infection, montre à la fois des virions bien formés et des virions n'ayant pas encore leurs fibrilles (c).

*Mimivirus* fusionne avec la membrane de la vacuole qui l'entoure, le génome du virus étant ainsi directement injecté dans le cytoplasme de l'hôte, avec de nombreuses autres protéines contenues dans la capside. Un complexe d'assemblage viral, nommé usine de réplication, se forme alors dans le cytoplasme autour de cette capside virale dénudée. Cette usine de réplication s'agrandit au point que, six heures après le début de l'infection, elle occupe une grande partie du volume cellulaire.

Au sein de l'usine de réplication, des capsides virales vides, partiellement assemblées et dépourvues de fibrilles, sont synthétisées – selon des mécanismes qui restent à élucider – et incorporent en leur sein de l'ADN. Curieusement, cette encapsidation de l'ADN se produit à travers des faces de la capside virale ne faisant pas partie de la structure étoilée. Autrement dit, l'entrée de l'ADN dans le virion et sa sortie hors du virion s'effectuent à travers des portes différentes, ce qui est une première pour un virus. Une fois les virions assemblés, la cellule, pleine d'environ 1 000 virus matures, se désagrége : les particules virales sont désormais libres d'infecter d'autres cellules et de répéter le cycle.

En 2008, les virus géants créèrent une nouvelle surprise. D. Raoult et ses collègues mirent au jour une nouvelle souche de *Mimivirus* en cultivant des amibes dans de l'eau provenant d'une tour de refroidissement parisienne. Dotée d'un génome légèrement plus grand que *Mimivirus*, cette nouvelle souche fut dénommée *Mamavirus*. Mais la véritable surprise était que

*Mamavirus* pouvait lui-même être infecté par un virus parasite, qui a reçu le nom de *Sputnik*. En d'autres termes, on venait de découvrir le premier virus de virus.

Il ne s'agit pas de virus satellites : assez fréquents, ces derniers sont des agents infectieux constitués de petites quantités d'acide nucléique (ADN ou ARN) et dont la réplication nécessite la présence, dans la cellule infectée, du génome d'un autre virus. Dans le cas de *Mamavirus*, le virus compagnon *Sputnik* semble ne pas être juste un satellite, mais un véritable parasite de l'usine de réplication.

## Des virus eux-mêmes infectés par un virus

*Sputnik* modifie en effet le pouvoir infectieux de *Mamavirus* dans les amibes. Il semble provoquer la formation de virions de *Mamavirus* défectueux, ce qui n'est pas le cas pour les virus satellites ordinaires. Cette propriété inédite et d'autres caractéristiques de son mode de vie ont conduit à proposer un nouveau groupe et un nouveau nom, *virophages*, pour désigner les virus qui parasitent des virus géants (par analogie aux bactériophages, terme qui désigne les virus infectant les bactéries).

Eten avril 2011, Mathias Fischer et Curtis Suttle, de l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver, publièrent la découverte d'un nouveau virophage, nommé *Mavirus*, parasite du virus géant CroV qui infecte, lui, un protiste de l'espèce *Cafeteria roenbergensis*.

Quelle est la place des virus géants dans le monde vivant et son évolution ? La présence de nombreuses familles de gènes, inconnues auparavant chez les virus, est au cœur de cette question. Une reconstitution de l'évolution des NCLDV, publiée en 2010 par Eugene Koonin et Natalya Yutin, des Instituts américains de la santé à Bethesda, suggère l'existence d'un ancêtre commun aux virus de ce groupe. Cet ancêtre était vraisemblablement doté d'un petit ensemble de 47 gènes ayant laissé des traces dans les génomes viraux actuels.

À mesure de leur évolution, les NCLDV ont perdu des gènes, en ont dupliqué d'autres et en ont acquis certains de leurs hôtes ou d'autres organismes. Les virus géants, comme les autres virus, sont en quelque sorte des pickpockets génétiques qui subtilisent des gènes de leurs hôtes au fil des âges.

L'interprétation des reconstitutions phylogéniques virales est donc un véritable casse-tête. Une esquisse grossière de l'histoire évolutive se dessine cependant. L'analyse de 45 virus géants a permis d'identifier cinq gènes communs à tous les virus NCLDV et 177 autres gènes qui sont partagés par au moins deux des familles de virus NCLDV. Le signal génétique ancien est toutefois très faible. Par exemple, pour trois virus choisis au sein de la famille des Phycodnaviridés, on a seulement 14 gènes communs indiquant une histoire évolutive partagée, alors que leurs génomes regroupent au total plus d'un millier de gènes.