

Inconnus il y a quinze ans, les virus géants intriguent. Ils ont des caractéristiques de virus, mais aussi de cellules complexes. Et s'il fallait remonter 3,7 milliards d'années pour comprendre leurs particularités ?

Chantal Abergel et Jean-Michel Claverie

En 1992, alors qu'ils étudiaient l'origine d'une épidémie de légionellose, cause de pneumonies, des chercheurs britanniques isolèrent un microorganisme inconnu qui infectait des amibes prélevées dans une tour aérofrigorifère, à Bradford. Il s'agissait apparemment d'une bactérie parasite, qu'ils baptisèrent *Bradfordcoccus*. Mais en 2003, à la surprise générale, elle fut reclassée parmi les virus par l'équipe de Didier Raoult et la nôtre, toutes deux à Marseille, et renommée mimivirus (*Microbe Mimicking Virus*). Nous avons proposé d'en faire le premier « virus géant », au sein du groupe des « grands virus à ADN ».

Par la suite, son étude approfondie a révélé qu'il s'agissait d'un microorganisme d'une complexité comparable à celle des bactéries parasites, mais sans commune mesure avec celle des virus « classiques ». En particulier, son ADN code un millier de protéines différentes alors que les génomes des virus n'en codent généralement que quelques-unes – celles juste nécessaires à la production de particules virales infectantes, les virions –, au plus quelques centaines chez les virus de bactéries, les bactériophages.

Depuis, une bonne vingtaine d'autres virus géants ont été découverts. Ils intriguent énormément les chercheurs. Pourquoi sont-ils « géants » ? Quelle est leur parenté avec les autres organismes et les autres virus ? Constituent-ils une branche à part dans l'arbre de la vie ? Pourraient-ils être infectieux pour l'homme ? Et d'abord, d'où viennent-ils ? Comment ont-ils évolué ? Le scénario que nous proposons est peu banal : dans la compétition évolutive, les virus géants seraient des « perdants qui ont réussi », les descendants d'anciennes cellules primitives qui sont parvenues à survivre comme parasites de la lignée

cellulaire ancestrale dont le monde vivant actuel est issu.

À quoi ressemblent-ils précisément, ces « géants » ? Aujourd'hui, nous n'en sommes pas encore au jeu des sept familles, mais presque : sur la base de leur parenté génétique et de leur taille, on dénombre quatre grands types de « mégavirus », qui se multiplient tous dans les amibes du genre *Acanthamoeba*. Leurs « chefs de file » sont le mimivirus (famille des Mimiviridae ou des Megaviridae), *Pandoravirus salinus* (famille des Pandoraviridae), *Pithovirus sibericum* (famille des Pithoviridae) et *Mollivirus sibericum* (famille des Molliviridae).

Deux autres types viraux complètent la liste des grands virus infectant des amibes, mais leurs particules plus petites (0,20-0,25 micromètre) ne sont pas visibles au microscope optique, ce qui conduit, selon ce simple critère de taille, à les classer en dehors des virus véritablement « géants » : le marseillevirus, qui infecte également *Acanthamoeba* et dont une dizaine de souches ont été découvertes, et faustovirus, qui infecte une amibe du genre *Vermamoeba*. Ces virus ont néanmoins des génomes d'une taille suffisante (supérieure à 300 kilobases) pour être classés parmi les « géants » par d'autres auteurs.

Mimi, Mama, Moumou et les autres

Chez les Mimiviridae ont été décrits entre autres le mamavirus, un peu plus grand que le mimivirus, *Megavirus chilensis*, plus imposant, découvert dans le Pacifique sur les côtes chiliennes, le moumouvirus, isolé dans des amibes d'une tour de refroidissement dans le sud de la France, Terra 1 et 2, isolés dans des prélèvements de sols,

L'ESSENTIEL

■ Le premier virus géant, Mimivirus, a été identifié en 2003 à Marseille.

■ Depuis, on a découvert une vingtaine d'organismes comparables, classés au sein de quatre ou six familles selon les auteurs.

■ Les virus géants sont caractérisés notamment par la présence d'un grand génome, doté de plusieurs centaines ou milliers de gènes aux fonctions pour la plupart inconnues.

■ Selon une hypothèse, ils proviendraient de lignées cellulaires primitives ayant survécu comme parasites de cellules ancestrales dont le monde vivant actuel dérive.

Avec l'aimable autorisation de Xinzheng Zhang et Michael RossmannX. Zhang et al., PNAS, vol. 108(36), pp. 14537-14542, 2011

AVANT LE MIMIVIRUS, le virus PBCV-1 (ci-contre sur une compilation de vues réalisées en cryomicroscopie électronique), qui infecte des algues unicellulaires du genre *Chlorella*, était le plus grand virus connu. Il compte plus de 400 gènes et mesure environ 0,2 micromètre.

le virus samba, collecté dans une rivière brésilienne. Au microscope électronique, tous montrent la même structure caractéristique : un matériau fibrillaire externe entoure la « coque » virale, ou capsid, d'environ 0,5 micromètre de diamètre. Dans celle-ci, une structure opaque, une sorte de noyau entouré de deux membranes, renferme un filament d'ADN linéaire.

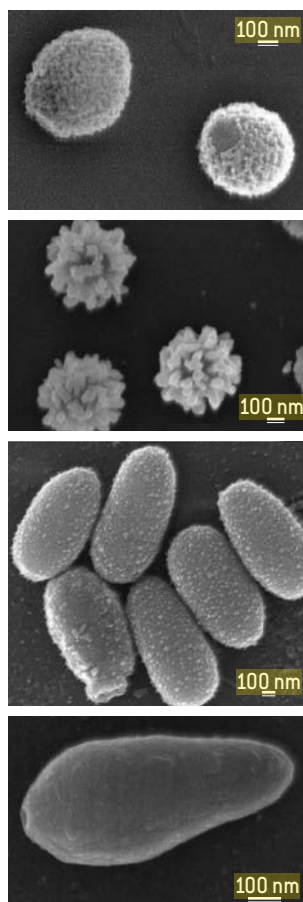
Le point étonnant est la capacité de ce génome à coder un grand nombre de protéines – jusqu'à 1 123 chez *M. chilensis* – et à les faire produire sans l'assistance des enzymes présentes dans le noyau de l'hôte, grâce à sa propre « machinerie » de répllication, de transcription et de réparation de l'ADN. Autre point d'étonnement, le génome mimiviral code certaines enzymes, les ARNt synthétases, éléments centraux dans le processus de synthèse des protéines, la traduction. La famille des Mimiviridae inclut aussi des cousins plus éloignés, des virus marins de plus petite taille, les virus PgV-16T et CroV, qui semblent jouer un rôle majeur dans la régulation des populations de plancton.

L'amphore de Pandore

Moins peuplées pour l'instant, les autres familles de virus géants commencent à se dévoiler. Dans la famille des Pandoraviridae, nous pouvons désormais nommer « le père » et « la mère » – les deux premiers membres –, découverts par notre équipe en 2013 : *Pandoravirus salinus*, isolé dans l'océan Pacifique des côtes chiliennes, et *Pandoravirus dulcis*, trouvé dans un étang de l'université La Trobe, près de Melbourne. Mais la famille compte au moins six autres membres en cours de caractérisation.

Au microscope électronique, les Pandoraviridae se distinguent des Mimiviridae par des particules en forme d'amphore (dans la mythologie grecque, la « boîte » qu'ouvre la jeune Pandore, libérant ainsi les maux de l'humanité, était en fait une grande amphore, ou *pithos*) de plus d'un micromètre de long pour un demi-micromètre de diamètre. Une sorte de tégument épais entoure la particule. À l'une de ses extrémités, un pore permet au contenu génétique du virus géant de passer dans la cellule hôte.

En revanche, aucune structure de type « noyau » abritant le matériel génétique n'a été identifiée jusqu'à présent. Pourtant, *Pandoravirus salinus* peut coder plus de



LES QUATRE FAMILLES de virus géants connus à ce jour, vues à travers un représentant : de haut en bas *Mollivirus sibericum*, le mimivirus, *Pithovirus sibericum* et *Pandoravirus salinus*.

2 550 protéines, dont plus de 90 % ne sont pas répertoriées dans les bases de données. Malgré ce génome monumental et original, les Pandoraviridae sont, comme les virus à ADN classiques, tributaires du noyau de leur hôte pour répliquer et transcrire leur génome.

Mais ce n'est pas tout. En 2012, nous avons entamé une collaboration avec l'équipe de David Gilichinsky (décédé peu après), l'un des pionniers de l'étude de la microbiologie des sols arctiques en Russie. Comme les amibes *Acanthamoeba* survivent dans le pergélisol, nous nous demandions si des virus géants les infectant pouvaient aussi y être retrouvés. En cultivant *in vitro*, avec des amibes, quelques grammes d'échantillons de sol gelé depuis environ 30 000 ans, nous avons vite compris que c'était bien le cas : les amibes mouraient en masse tandis que des microparticules en amphore se multipliaient.

Étaient-ce des Pandoraviridae ? Au microscope électronique, les particules apparaissaient de plus grande taille ($1,2 \times 0,5$ micromètre), constituées d'une enveloppe à bandes délimitant un compartiment interne et une petite sphère opaque abritant un matériel génétique circulaire. Il s'agissait donc d'un nouveau virus géant, que nous avons baptisé *Pithovirus sibericum*. Effectivement, l'analyse de son génome a montré qu'il diffère totalement de celui des Pandoraviridae et des Mimiviridae.

Deux virus géants trouvés dans le pergélisol

En dépit de sa grande taille, ce virus ne peut produire « que » 467 protéines ; il dispose toutefois de la totalité des fonctions nécessaires à la reproduction et à l'expression de son génome sans avoir à faire appel aux enzymes du noyau de l'hôte, au contraire des Pandoraviridae (même s'il a toujours besoin de la machinerie de l'hôte traduisant les gènes en protéines, située hors du noyau). Il s'agit du premier membre d'une nouvelle famille de virus géants, les Pithoviridae. En 2016, l'équipe de Didier Raoult en a décrit un deuxième, *Pithovirus massiliensis*.

Une fois *Pithovirus sibericum* caractérisé, nous avons isolé en 2015, dans le même échantillon de pergélisol, un autre virus géant, de forme sphérique mais plus

petit (0,5 à 0,6 micromètre de diamètre). Nous l'avons nommé *Mollivirus sibericum* en référence aux formes « molles » que ses particules semblent adopter lors de l'infection des amibes. Ce nouveau virus géant, bien que très différent, a une parenté lointaine avec les Pandoraviridae : 83 de ses protéines (sur les 523 que code son génome) ont des équivalents parmi celles de cette famille.

Existe-t-il d'autres virus géants ? Oui, certainement. Les quelques représentants connus de ces quatre (ou six) familles ne sont sans doute que la partie visible d'une diversité encore inexplorée de virus géants. En explorant tous leurs hôtes potentiels, tels les protistes (eucaryotes unicellulaires) du monde marin, les chercheurs en trouveront à coup sûr de nouveaux, de taille intermédiaire ou encore plus grands.

Sans doute existe-t-il un continuum entre les virus classiques, petits et dépourvus de capacité propre de transcription de leurs gènes, et les virus géants, plus complexes et plus autonomes vis-à-vis des cellules hôtes, sans l'être toutefois totalement. Tous se caractérisent par la même stratégie de survie : le parasitisme obligatoire de cellules bactériennes ou eucaryotes. Mais attention, stratégie identique ne signifie pas même origine et même évolution : la grande diversité des virus suggère plutôt des origines et des évolutions multiples.

Justement, d'où viennent-ils, ces virus géants ? La seule façon de le savoir est de remonter le temps en reconstruisant des arbres phylogénétiques : on établit des parentés entre les entités biologiques d'après les séquences génétiques qui leur sont communes. Il en ressort que l'ancêtre des Mimiviridae était contemporain des premières cellules à noyau, ancêtres des eucaryotes. Du côté des Pithoviridae, Pandoraviridae et Molliviridae, on trouve autant de branches ancestrales différentes dont l'origine pourrait même se situer en amont de l'apparition des Mimiviridae. Les virus géants d'amibes auraient donc des ancêtres plus anciens que celui des premières cellules à noyau.

Quelle était la nature de cet ancêtre ? Malgré quelques gènes communs, les deux tiers des gènes des virus géants n'ont pas la moindre similarité avec ceux des bactéries, des archées et des eucaryotes actuels, ni avec ceux des virus classiques – on parle de gènes « orphelins ». D'où proviennent-ils alors ? Si c'est d'un organisme simple qui aurait évolué par transferts de gènes issus

d'autres organismes (hypothèse « inflationniste » de l'accrétion de gènes), on ne devrait pas trouver autant de séquences orphelines. D'autant que le mode de vie parasitique réduit inéluctablement le nombre de gènes – ce qui fonde, en biologie, la règle « parasite tu es, parasite tu restes ».

Plus probable est l'hypothèse « réductionniste » d'un organisme ancestral comptant déjà un très grand nombre de gènes et dont les descendants auraient évolué par réduction génétique sous la pression du parasitisme, mais en conservant un bon nombre de gènes fonctionnels – d'où le fait que l'on en identifie encore aujourd'hui plusieurs milliers. Ce qui repose la question... de la nature de ces ancêtres.

Des perdants qui ont survécu ?

Pour notre part, nous pensons que les virus géants sont les descendants de lignées précellulaires qui évoluaient il y a plus de 3,7 milliards d'années. En effet, la vie a pu se développer sous la forme initialement anarchique de protocellules ayant des organisations et des « stratégies » (de compétition ou de collaboration) différentes. Ces lignées cellulaires coexistaient donc tantôt en se combattant, tantôt en s'entraînant. En combinant les bénéfices de certaines alliances, une lignée nouvelle a pu émerger dans une position dominante et se multiplier pour aboutir à une lignée « conquérante », l'ancêtre commun de toutes les cellules actuelles, LUCA (*Last Universal Cellular Ancestor*). À l'inverse, dans la compétition entre organismes pour les ressources nutritives, certaines lignées « perdantes » ont totalement disparu tandis que d'autres ont pu partiellement survivre en s'abritant au sein du vainqueur, LUCA, en le parasitant.

Selon ce scénario, les virus géants actuels seraient donc des « fossiles vivants » de lignées précellulaires (et pré-LUCA) avortées il y a 3,7 milliards d'années, mais dont l'adaptation parasitique aurait permis la pérennité. Les quelques enzymes impliquées dans la synthèse de protéines que l'on trouve chez certains mégavirus en seraient les descendantes moléculaires. Si ce récit est exact, peut-être trouverons-nous la trace de voies métaboliques originales, et absentes du monde cellulaire actuel, dans les génomes et les protéines des virus géants... ■

LES AUTEURS

Chantal ABERGEL est directrice de recherche CNRS et directrice adjointe du laboratoire Information génomique et structurale (IGS), à l'institut de microbiologie de la Méditerranée (CNRS et Aix-Marseille université).

Jean-Michel CLAVERIE est professeur à l'université Aix-Marseille et praticien hospitalier (APHM). Il dirige le laboratoire IGS.

Les auteurs remercient Jean-Jacques Perrier pour son aide à la rédaction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants : État des connaissances, énigmes, controverse et perspectives*, Médecine/Sciences, sous presse, 2016.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Giant viruses : The difficult breaking of multiple epistemological barriers*, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 89-99, 2016.

C. Abergel et al., *The rapidly expanding universe of giant viruses : Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus*, *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 39, pp. 779-796, 2015.

J. Van Etten, *Les virus géants*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants, vestiges d'organismes cellulaires ?*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

SUR LE WEB

Le site des virus géants, rassemblant les découvertes jusqu'en 2005 : <http://www.giantvirus.org/>