

Pandoravirus, minuscule géant

Un virus cacherait dans son patrimoine génétique hors du commun la trace d'un monde disparu depuis au moins 2 milliards d'années.

Par **SYLVESTRE HUET**
Envoyé spécial à Marseille

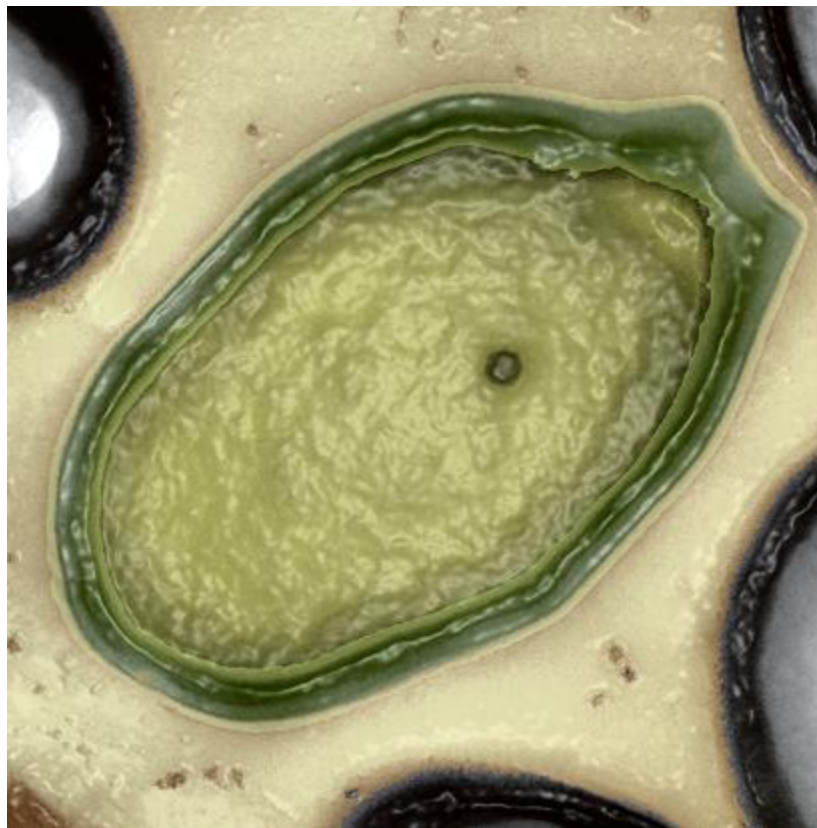
« **U**ne fenêtre ouverte sur un monde totalement disparu il y a peut-être plus de 2 milliards d'années: c'est ce que nous avons trouvé dans ce virus géant que nous

avons baptisé Pandoravirus. » Le biologiste Jean-Michel Claverie lance cette proposition à la tête de sa communauté scientifique depuis son laboratoire (CNRS, université d'Aix-Marseille), niché sur le campus de Luminy.

« Cela bouscule tout. Donc, c'est difficile de convaincre », admet-il. Difficile, mais bien parti. En juillet, *Pandoravirus salinus*, le virus géant que son équipe a découvert dans de la vase récoltée sur la côte chilienne, fait la une de *Science* (1). La boîte de Pandore trouvée par l'équipe de Claverie va-t-elle justifier son nom ?

Pas mimi comme mignon

Un virus géant. Accoler les deux mots secoue la boutique. Un virus est-ce vraiment vivant ? se demande-t-on, au point de saluer par un Nobel de chimie la preuve qu'ils sont constitués de protéines et d'ADN (Wendell M. Stanley en 1948). Selon les canons édictés par les pères de la virologie – dont le prix Nobel André Lwoff –, un virus, c'est minuscule, moins de 0,3 micron (millionième de millimètre). Et son matériel génétique itou, avent entre deux et quelques dizaines de gènes, le bagage minimal pour que le virion – la particule libre – « pénètre, puis parasite une cellule, y prenne les commandes et la force à fabriquer des centaines ou des milliers de copies du virus. C'est ce que les biologistes ont cru et enseigné jusqu'en 2003 », raconte Chantal Abergel (CNRS) co-auteur principale de l'article. En 2003, Didier Raoult (CNRS, Mar-



Coupe de *Pandoravirus salinus* vue au microscope électronique. PHOTO DR

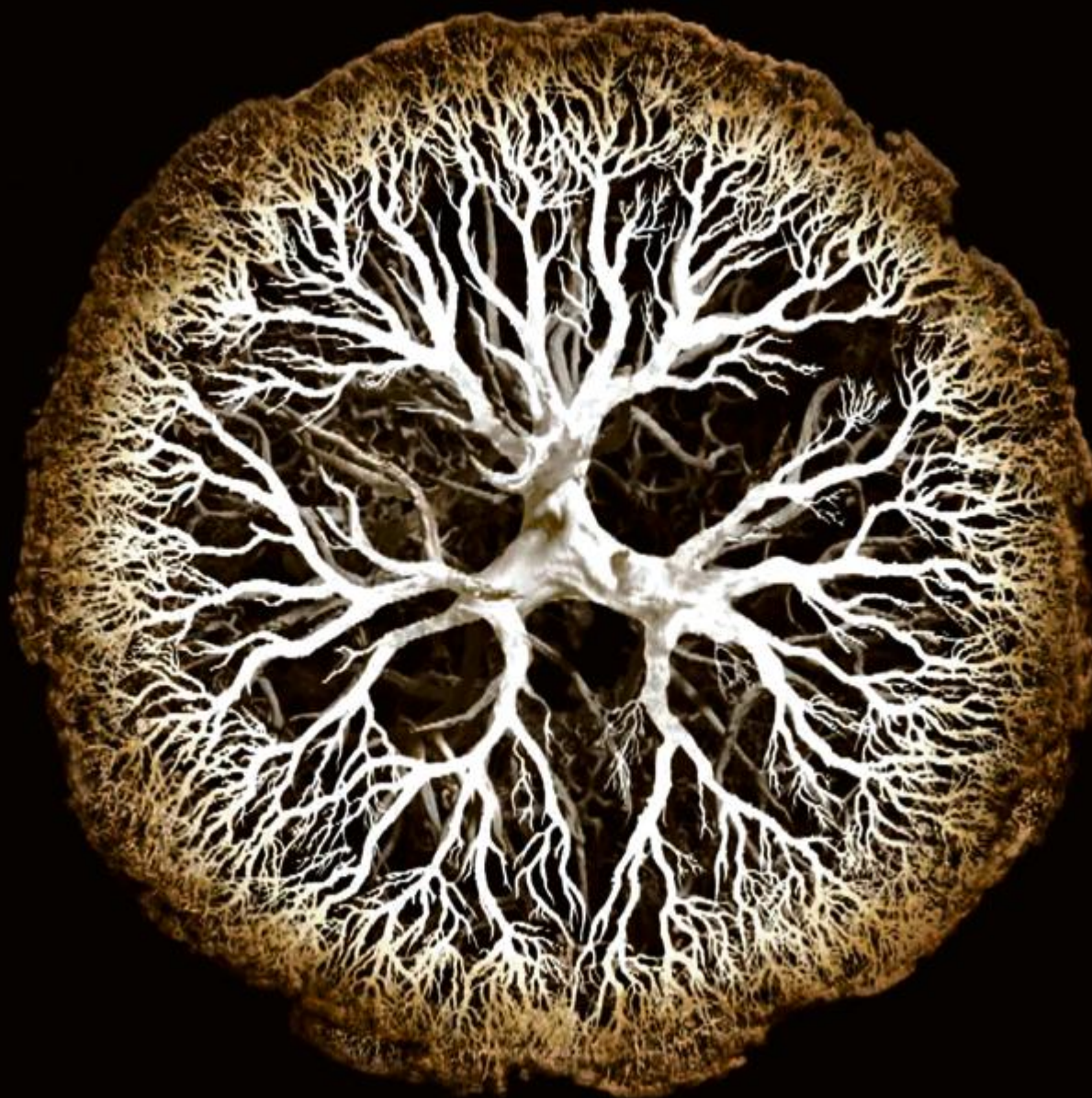
seille) et Jean-Michel Claverie découvrent *Mimivirus* (1). Pas mimi comme mini ou mignon, mais comme mime, le virus mimant les microbes. Un chercheur britannique avait apporté dans le labo de Raoult une boîte contenant des amibes tirées de la climatisation d'un hôpital où, dix ans auparavant, de mystérieux cas de pneumonies survenaient. Décision est prise d'observer les bestioles au microscope électronique, plus puissant que le microscope optique. Apparaissent alors, nichées dans les amibes, des virus de près d'un micron, la taille d'une bactérie standard. Un an après, l'équipe publie son génome: avec plus de 1000 gènes, il déchire le dogme. Resurprise, le virus possède deux des

sept enzymes de la machinerie cellulaire, le ribosome, qui fabrique les protéines en suivant les « plans » de l'ADN. Or, selon la définition canonique des virus, ils n'ont pas de ribosome. Deux questions surgissent, explique Chantal Abergel. S'agit-il d'un cas unique, un phénomène de foire, ou a-t-on découvert un pan entier du vivant ? Ces virus géants vont-ils permettre de s'approcher du mythique LUCA, *Last Universal Common Ancestor*, le « dernier ancêtre universel commun » aux trois branches du vivant: bactéries, archées et eucaryotes (tous les êtres à noyau cellulaire, de l'amibe à l'éléphant) ? Pour élucider cette double énigme, Jean-Michel Claverie lance son équipe

à la traque des virus géants. Où ? « Dans la mer. Plus exactement chez les protistes [unicellulaires eucaryotes, ndlr] marins », explique Claverie. Piste prometteuse puisqu'un millilitre d'eau de mer peut contenir plus de 10 millions de particules virales. La bio-informatique – la plongée dans les banques de séquences d'ADN isolées dans des milieux marins et récoltées par l'expédition de Craig Venter entre 2004 et 2006 – montre qu'y existent d'innombrables virus géants proches de *Mimivirus*.

Bonus de la découverte

En 2009, l'équipe de Claverie découvre (2) un virus un peu moins géant – près de 500 gènes tout de même – mais qui infecte un nouvel hôte, l'algue unicellulaire *Phaeocystis globosa*, un composant commun du phytoplancton marin. Elle domine sur les côtes de l'Atlantique ou de la mer du Nord. Le virus provoque la fin de la prolifération brutale de ces algues qui couvrent les plages de mousse blanchâtre. Les virus géants, dont la famille est baptisée *Megaviridae*, seraient donc (comme les virus de petite taille) liés aux grands équilibres des écosystèmes marins (3). Bonus de la découverte, le virus géant est parasité par un minivirus de 16 protéines, qui a perdu sa « carapace » et ne peut plus vivre qu'à l'intérieur du géant. L'équipe de Claverie commence à analyser des sédiments récoltés lors des missions océanographiques près des côtes chiliennes et australiennes. Double bingo. Avec la nouvelle famille de virus géants, les *Pandoravirus*, « les compteurs explosent », raconte Chantal Abergel, tandis que sa morphologie efface un autre dogme de la virologie. A la place d'une « capsid » (une carapace solide aux formes géométriques régulières), *Pandoravirus* ressemble à un long ballon de rugby, doté d'une « bouche », une porte dans sa paroi, qu'il utilise pour pénétrer sa victime. L'analyse conduite par Matthieu Legen-



Cette représentation de la généalogie des espèces place à son origine le dernier ancêtre commun universel (LUCA) des trois règnes du vivant. PHOTO

EXTRAITÉ DU FILM «ESPÈCE D'ESPÈCES» DE DENIS VAN WAEREBEKE AVEC VINCENT GAULLIER, EX NIHILO, ARTE FRANCE ET CNRS IMAGES.

dre (CNRS) de *Pandoravirus salinus* révèle surtout un génome de 2500 gènes, soit plus de 10% du nombre des gènes humains ! Or, explique Claverie, «les trois quarts ne ressemblent à rien de connu dans les trois règnes du vivant. L'idée qu'avec les virus géants on va s'approcher de LUCA s'écroule».

Pour Claverie, cette déconvenue est une aubaine. Si *Pandoravirus salinus*, trouvé comme *Pandoravirus dulcis* dans une mare d'eau douce australienne, ne nous dit rien de LUCA, c'est que ses gènes inconnus remontent plus loin encore dans l'histoire de la vie.

A cette période, probablement avant 2 milliards d'années, les océans abritaient une vie diversifiée puisque les traces de vie les plus anciennes remontent à 3,5 milliards d'années. Mais que s'est-il passé durant cette longue phase ? Pour l'équipe de Claverie, le matériel génétique des *Pandoravirus*, conservé en raison d'une très faible pression de sélection, pourrait témoigner d'un «monde disparu, pré-LUCA» ou même d'un autre arbre du vivant, des «losers» qui n'ont pu survivre que comme parasites des «winners» issus de LUCA, renchérit Chantal Abergel. La différence entre virus de petites

tailles et géants proviendrait de leur histoire évolutive. Les petits auraient été engagés dans une évolution «réductive», explique Claverie. Parasites spécialisés, ils auraient vu leur génome de plus en plus limité à ce qui leur permet d'infecter et d'utiliser la cellule hôte pour se multiplier. La sélection naturelle lors de la lutte contre les défenses de l'hôte les aurait conduits vers une stratégie évolutionniste de type commando : voyager léger.

Pandoravirus salinus révèle un génome de 2500 gènes, soit plus de 10% du nombre des gènes humains.

Les virus géants se seraient adaptés par une logique inverse, conservant de nombreuses fonctions, en jeu dans l'assemblage des macromolécules constituant le virus. «Lorsque l'on cultive *Pandoravirus salinus*, explique Chantal Abergel, et qu'on observe les différentes phases de sa construction au microscope électronique, on voit qu'il se construit en partie lui-même, il s'autotricote, dénotant ainsi une certaine autonomie relativement à son hôte.» Cette vision soulève toutefois de vives

oppositions. Patrick Forterre, un microbiologiste (CNRS et Pasteur) aux idées souvent iconoclastes sur l'évolution (5), est persuadé que la biologie sous-estime encore le rôle des virus. Mais il n'est pas totalement convaincu par Claverie. Il pousse certes, comme lui, l'idée d'un virus «être vivant» dont témoigne sa phase de reproduction à l'intérieur d'une cellule. Et il s'enthousiasme facilement pour «la découverte extraordinaire des *Pandoravirus*». Mais il affirme que sa boîte de Pandore contient autre chose que du génome pré-LUCA. Il partage la vision (6) d'une évolution des virus «en accordéon». Suscep-

tibles «de perdre mais aussi de gagner des gènes», les virus pourraient osciller entre des états «petits» et «géants» et présenter tous les états possibles entre ces deux extrêmes. Tout en restant ce qu'est un virus, c'est-à-dire un «parasite obligatoire».

Pour Forterre, «les gènes qui ne ressemblent à rien» ne sont pas une exclusivité des virus géants. «On a séquencé récemment un virus d'archée dont le génome aussi présente des gènes qui ne ressemblent à rien de connu. En fait, c'est général

chez les virus. Ils peuvent générer des gènes de novo lors de la réplication de leur génome.» Pour lui, «les *Pandora* sont certainement une lignée très ancienne, un ou deux milliards d'années comme les eucaryotes, mais je mettrais l'apparition de ses gènes inconnus après LUCA.»

Pour trancher cette controverse courtoise, l'analyse plus complète du génome de *Pandoravirus*, de la fonction de ses gènes, sera nécessaire pour confirmer ou infirmer les hypothèses de Claverie. Ce dernier réfute vigoureusement la création de novo de gènes qu'il qualifie de «création miraculeuse».

Les macrofossiles du Gabon

Ce débat rejaillit sur d'autres questions. L'éventuel patrimoine génétique ancien de ces virus géants a-t-il un rapport avec le monde disparu d'êtres macroscopiques découverts par l'équipe d'Abderrazak el-Albani (Université de Poitiers) au Gabon. En 2010, elle faisait la couverture de *Nature* avec des fossiles de formes complexes, allant jusqu'à 12 centimètres, datés de 2 milliards d'années.

Depuis, aucune réfutation n'est venue assourdir ce coup de tonnerre. L'équipe vient de publier (7) une histoire de la concentration en oxygène de l'atmosphère terrestre. Elle a connu une augmentation durant 200 millions d'années, il y a 2 milliards d'années, suivie d'une chute, puis d'un deuxième pulse moins fort, il y a 1,8 milliard d'années, suivi du «milliard d'années ennuyées», où la très faible teneur en oxygène pourrait expliquer la longue stagnation de la vie à l'état microscopique.

Une autre étude (8) vient de détecter une légère augmentation de la teneur de l'air en oxygène encore plus ancienne, il y a 3 milliards d'années. Pour l'équipe internationale – dont Donald Canfield, un géochimiste qui cosigne les travaux d'El-Albani – c'est l'indice que la photosynthèse était, timidement certes, mais déjà à l'œuvre à cette époque.

Jusqu'à quand, du coup, faut-il remonter dans le temps pour trouver le monde pré-LUCA, où des virus parasitaient déjà des cellules ? Plus de 2 milliards, manifestement, mais combien encore ? LUCA serait-il non un être unique, mais le témoin d'un goulet d'étranglement, une phase de brutale réduction de la biodiversité, moléculaire comme des organismes ? Les questions posées par les virus géants et les macrofossiles gabonais montrent que la très longue évolution biologique avant l'explosion des formes complexes il y a 700 millions d'années demeure un mystère profond. ◆

(1) Nadège Philippe et al, «Science» du 19 juillet.

(2) Scola et al, «Science», mars 2009.

(3) Santini et al, PNAS du 1^{er} octobre.

(4) «Libération» du 23 octobre 2008.

(5) «De l'inerte au vivant, la ville brûle», 2013; colloque de l'Académie des sciences les 16 et 17 septembre à Paris.

(6) J. Filée. «Current Opinion in Virology», 2013.

(7) Donald Canfield et al. PNAS du 30 septembre 2013.

(8) S. Crowe et al, «Nature» du 26 septembre.