



2. Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-35.
3. Burridge K, Wennerberg K. Rho and Rac take center stage. *Cell* 2004; 116: 167-79.
4. West MA, Wallin RP, Matthews SP, et al. Enhanced dendritic cell antigen capture via toll-like receptor-induced actin remodeling. *Science* 2004; 305: 1153-7.

5. Benvenuti F, Hugues S, Walmsley M, et al. Requirement of Rac1 and Rac2 expression by mature dendritic cells for T cell priming. *Science* 2004; 305: 1150-3.
6. West MA, Antoniou AN, Prescott AR, et al. Membrane ruffling, macropinocytosis and antigen presentation in the absence of gelsolin in murine dendritic cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3450-5.

7. Burns S, Thrasher AJ, Blundell MP, et al. Configuration of human dendritic cell cytoskeleton by Rho GTPases, the WAS protein, and differentiation. *Blood* 2001; 98: 1142-9.

## NOUVELLE

## Un virus encore plus géant que les autres

Jean-Michel Claverie

> Un vent nouveau souffle sur la génomique virale, en particulier celle des grands virus à ADN. Depuis l'exploit de l'équipe de Barrell [1], déterminant la séquence complète du cytomégalovirus humain dès 1990, la séquence de nombreux génomes viraux de taille supérieure à 200 kb a été publiée sans provoquer d'émotion particulière, ni remettre en cause la notion de virus dans notre inconscient collectif. À l'exception de quelques spécialistes éclairés, nous voyons toujours les virus comme de très petits sacs de gènes à l'origine douteuse, seulement porteurs de fonctions liées à l'infection et à la réplication de leur génome, et ne méritant pas d'être considéré comme véritablement «vivants». Les plus grands de ces virus (Tableau 1) contenaient pourtant plus de 300 gènes propagés par une particule virale à la structure complexe.

Les choses vont peut-être changer avec la publication [2], par notre laboratoire et celui de D. Raoult, de la séquence complète du génome du Mimivirus dont la taille (1,2 million de nucléotides) et la complexité (plus de 1000 gènes) dépassent largement celles d'une vingtaine d'organismes cellulaires (bactéries et archéobactéries) (Tableau 1).

Découvert par Rowbotham il y a plus de 10 ans au sein d'amibes colonisant le système de climatisation de l'hôpital de Bradford (Angleterre), la nature virale de *Bradfordcoccus*, maintenant rebaptisé Mimivirus (*microbe mimicking virus*), avait été révélée par les deux

mêmes équipes marseillaises en 2002, au terme d'une analyse préliminaire qui laissait déjà présager un génome d'une taille record [3]. Cette fois, la surprise ne tient plus seulement à la taille exceptionnelle du génome de Mimivirus, mais à la nature même des gènes qu'il contient. Les résultats apportés par l'analyse du génome de Mimivirus sont de trois types. Tout d'abord, la présence de gènes formant l'ossature conservée du génome de toutes les familles de grands virus nucléocytoplasmiques (NCLDV, *nucleocytoplasmic large DNA virus*) a été vérifiée. Par ce critère, Mimivirus apparaît donc comme un virus «normal», membre du groupe des NCLDV. Nous avons ensuite étudié d'une manière détaillée la similarité des gènes de Mimivirus avec leurs homologues dans les différentes familles de NCLDV: *pox-*, *irido-*, *asfar-* et *phycodnaviridae*. Cette étude a montré que Mimivirus, s'il est bien ancré au sein des NCLDV, n'a pas d'affinité particulière avec aucune de ces familles préétablies. Mimivirus est donc le prototype d'une nouvelle famille, les *Mimiviridae*. Mais la plus grande surprise que nous réservait le génome de Mimivirus était la présence d'une trentaine de gènes dont les fonctions n'avaient encore jamais été rencontrées chez un virus. En particulier, nous avons pu formellement identifier huit gènes codant pour des composants essentiels de l'appareil de traduction protéique: quatre *aminoacyl tRNA syn-*

Information génomique et structurale, CNRS UPR 2589, Institut de Biologie structurale et microbiologie, 13402 Marseille Cedex 20, France.

[Jean-Michel.Claverie@igs.cnrs-mrs.fr](mailto:Jean-Michel.Claverie@igs.cnrs-mrs.fr)

*thetases*, à côté de quatre facteurs contrôlant l'initiation, l'élongation et la terminaison de la traduction. Mimivirus possédant par ailleurs six gènes d'ARNt, il apparaît donc comme très significativement impliqué dans la synthèse protéique. L'activité biologique de la *tyrosyl tRNA synthetase* de Mimivirus a été vérifiée expérimentalement. Rappelons-le, cette intrusion de la synthèse des protéines dans le monde viral viole un dogme bien établi: ne possédant pas de ribosomes, les virus n'ont pas vocation à intervenir dans la synthèse de leurs protéines, fabrication qu'ils délèguent à l'organisme cellulaire qu'ils infectent. Déjà écorné par la présence de nombreux ARNt dans des phycodnavirus [4], ce principe est définitivement battu en brèche par la présence d'enzymes-clés de la traduction chez Mimivirus. Les *aminoacyl tRNA synthetases* sont en effet un maillon essentiel dans le respect du code génétique: ce sont elles qui assurent le chargement du bon acide aminé en face des bons codons. La découverte, dans Mimivirus, des premiers homologues viraux de ces enzymes a également une conséquence pratique importante. En effet, à côté des polymérases de l'ADN et de l'ARN, ces enzymes sont parmi les rares protéines communes à

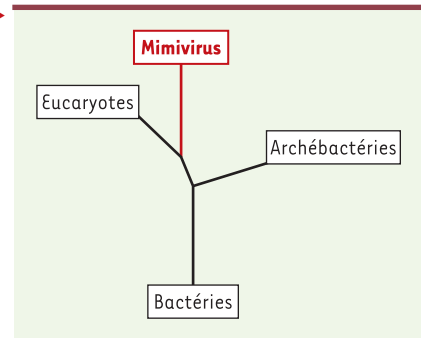
tous les organismes vivants. Elles ont des homologues dans les trois domaines du vivant: archéobactéries, bactéries et eucaryotes. Leur analyse phylogénétique permet donc de brancher l'organisme dont elles proviennent au sein d'un arbre fondamental dont la racine est le dernier ancêtre commun, LUCA (*last universal common ancestor*) pour les initiés. Cette méthode a été utilisée pour y connecter Mimivirus et, par extension, le reste des NCLDV. Et là, la surprise est de taille, car la branche qui mène à ces virus géants diverge très vite des trois grands domaines du vivant déjà définis (Figure 1). Cette position phylogénétique remarquable indique que les organismes qui ont fourni le noyau dur des gènes de Mimivirus existaient déjà à une époque précédant l'émergence des premières cellules eucaryotes. Cet hypothétique quatrième domaine de la vie n'a peut-être survécu qu'à travers le groupe des virus à ADN géants, comme parasite des organismes cellulaires actuels. Même si personne ne croit plus vraiment qu'une simple structure en arbre soit le meilleur modèle pour représenter l'origine de la vie, l'ancre de Mimivirus à une position très ancestrale (3 milliards d'années) est compatible avec plusieurs hypothèses élégantes (mais jusqu'ici sans fondement expérimental) qui établissent un lien direct entre les virus à ADN et l'émergence du noyau cellulaire [5] des eucaryotes. D'objets inanimés, les virus - du moins les grands virus à ADN - pourraient donc passer au statut beaucoup plus respectable d'ancêtre de nos cellules ! Il est clair, en tous les cas, que ces virus géants, dont la taille et la complexité génétique approchent ou dépassent celles d'organismes cellulaires, n'ont plus rien à voir avec le concept de virus «petit sac d'acides nucléiques» sans généalogie propre, enseigné dans les écoles. Une nouvelle appellation (*Archevirus*, *Girus*?) serait la meilleure façon de nous préparer aux futures découvertes de NCLDV encore plus complexes (à suivre dans [www.giantvirus.org](http://www.giantvirus.org)), qui semblent établir une continuité entre le monde des virus proprement dit et les organismes cellulaires parasites aux génomes les plus réduits. ♦

### An extra large giant virus

### RÉFÉRENCES

1. Chee MS, Bankier AT, Beck S, et al. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 154: 125-69.
2. Raoult D, Audic S, Robert C, et al. The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus. *Science Express* 14 octobre 2004.
3. La Scola B, Audic S, Robert C, et al. A giant virus in *Amoebae*. *Science* 2003; 299: 233.
4. Van Etten JL, Graves MV, Müller DG, et al. *Phycodnaviridae*: large DNA algal viruses. *Arch Virol* 2002; 147: 1479-516.
5. Pennisi E. The birth of the nucleus. *Science* 2004; 305: 766.
6. Espagne E, Dupuy C, Huguet E, et al. Genome sequence of a polydnavirus: insights into symbiotic virus evolution. *Science* 2004; 306: 286-9.

**Figure 1. Mimivirus dans l'arbre de la vie.** La position phylogénétique de Mimivirus est calculée sur la base d'une concaténation des gènes universels identifiés dans son génome. Aucun de ces gènes ne montre des signes d'acquisition par transfert latéral.



Organisme	Code	Taille (pb)	Date de publication de la séquence
Mimivirus	Y653733	1 181 404	Novembre 2004
<i>Treponema pallidum</i>	NC_000919	1 138 011	Septembre 2001
<i>Rickettsia prowazekii</i>	NC_000963	1 111 523	Septembre 2001
<i>Chlamydia muridarum</i>	NC_002620	1 072 950	Octobre 2001
<i>Chlamydia trachomatis</i>	NC_000117	1 042 519	Septembre 2001
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	NC_002771	963 879	Octobre 2001
<i>Tropheryma whippelii</i>	NC_004572	927 303	Février 2003
<i>Onion yellows phytoplasma</i>	NC_005303	860 631	Décembre 2003
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	NC_000912	816 394	Avril 2001
<i>Mycoplasma mobile</i>	NC_006908	777 079	Mai 2004
<i>Ureaplasma parvum</i>	NC_002162	751 719	Janvier 2000
<i>Wigglesworthia glossinidia</i>	NC_004344	697 724	Juillet 2003
<i>Buchnera aphidicola</i>	NC_004545	615 980	Janvier 2003
<i>Mycoplasma genitalium</i>	NC_000908	580 074	Janvier 2001
<i>Nanoarchaeum equitans</i>	NC_005213	490 885	Février 2004
<i>Canarypox virus</i>	NC_005309	359 853	Janvier 2004
<i>Ectocarpus siliculosus virus</i>	NC_002687	335 593	Février 2001
<i>Paramecium bursaria</i>	NC_000852	330 743	Février 1996
<i>Chlorella virus 1</i>			
<i>Shrimp white spot syndrome virus</i>	NC_003225	305 107	Novembre 2001
<i>Human herpesvirus 5</i>	NC_001347	230 287	Mars 1990

**Tableau 1. Les plus grands génomes viraux comparés aux plus petits génomes procaryotes.** La liste (non exhaustive) des organismes cellulaires dont la complexité génomique est plus faible que celle de Mimivirus est en rouge. Polydnavirus n'est pas indiqué car son génome (0,56 Mb), atypique, ne code pour 156 gènes [6]. Pour les autres organismes, compter un gène pour 1 000 pb. Une séquence partielle (498 kb) du génome du bactériophage G (estimé à 670 kb) est disponible sur le site du *Pittsburgh Bacteriophage Institute* (<http://pbi.bio.pitt.edu/>). Consulter [www.giantvirus.org](http://www.giantvirus.org) pour suivre l'actualité des virus géants.