

# Virus géants, changement climatique, et virus « zombies »

Jean-Michel CLAVERIE

Information Génomique & Structurale  
Institut de Microbiologie de la Méditerranée

JeanMichelClaverieFR@gmail.com



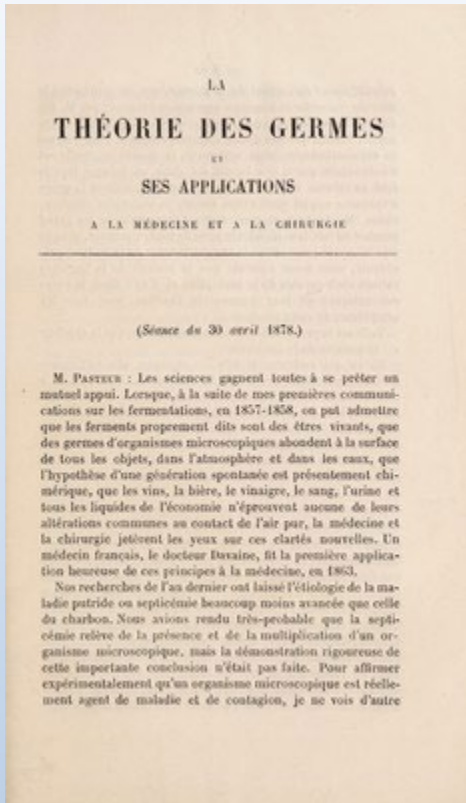
conférences du CPPM 16/11/2024



# Plan de la conférence

- Qu'est-ce qu'un virus ?
- Découverte des virus géants
- Arctique, pergélisol, et son réchauffement
- Des virus venus du froid
- Quels risques, quoi faire?

# La théorie des germes (Pasteur 1878)



Maladie, fermentation, pourriture

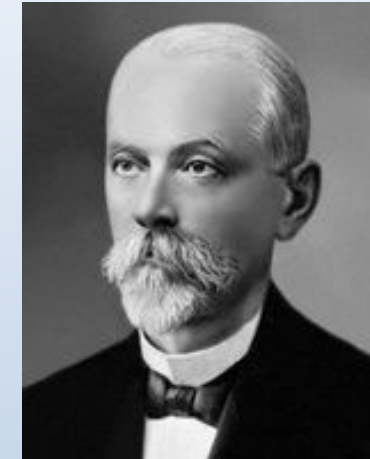
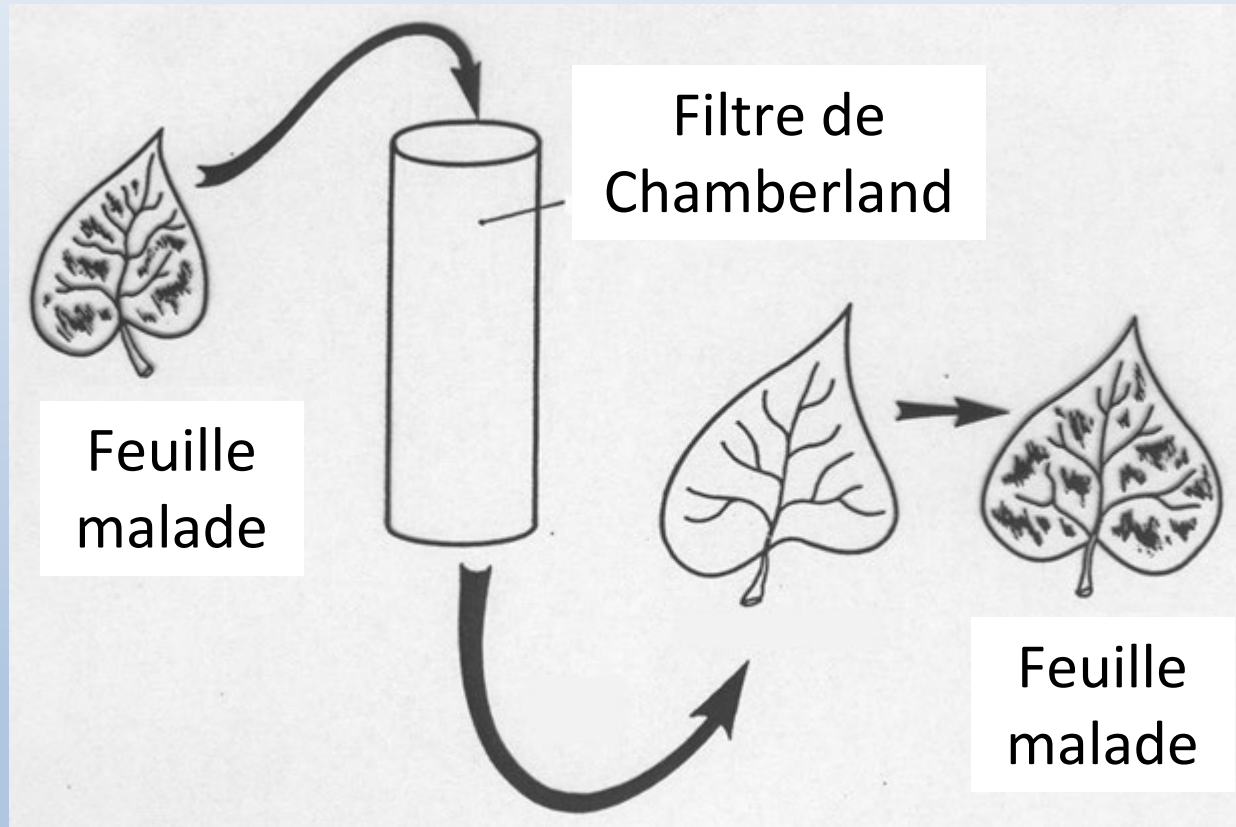
Responsables: des microbes

- visibles au microscope
- « cultivables »



Disparition du phénomène

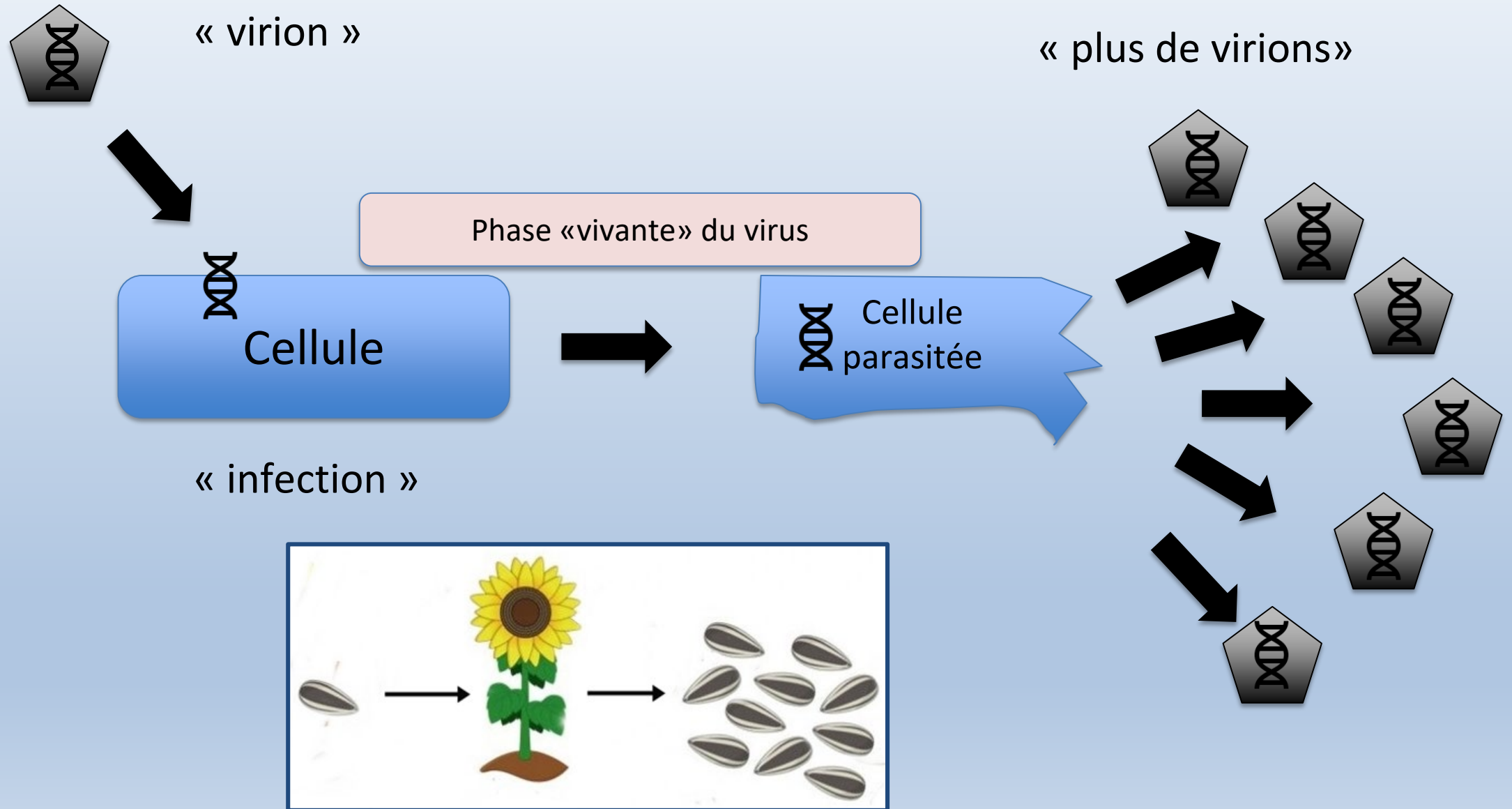
# La découverte du virus de la Mosaïque du tabac (1892)



Dmitri Ivanovski  
(Дмитрий Иванович)

Une réfutation de la  
théorie des germes !

# Virus: un processus en deux phases



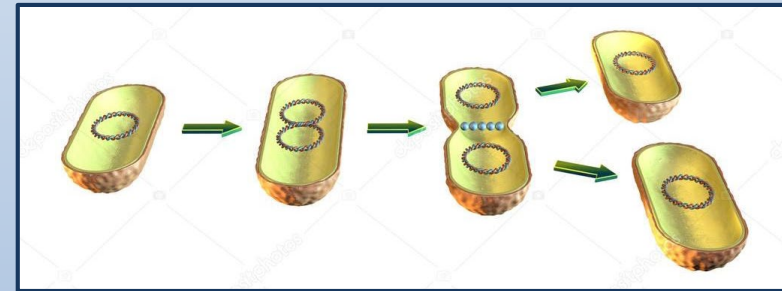
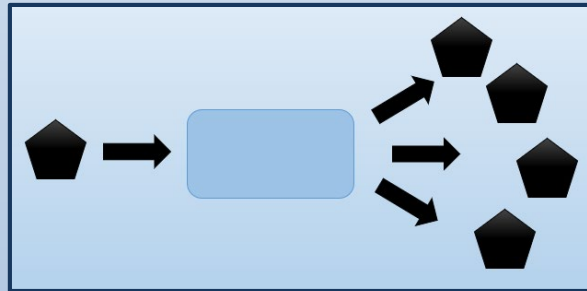
# Après un siècle de virologie

- Les virus (virions) sont très petits ( $>0.2\mu\text{m}$  in  $\emptyset$  )
- Donc invisibles par microscopie classique
- Seulement visualisables par microscopie électronique (en 1939)
- Beaucoup infectent les bactéries (phages, Twort, 1915; d'Hérelle, 1917)
- Certains peuvent être cristallisés (TMV, W. Stanley, 1935)
- Les virus sont bien moins complexes que les cellules

# Formalisation de la discrimination cellule/virus

(Lwoff, 1957, & Tournier 1966)

- Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires
- Ils n'ont pas de métabolisme énergétique
- Ils n'ont pas de machinerie de synthèse des protéines
- Ils ne se divisent pas



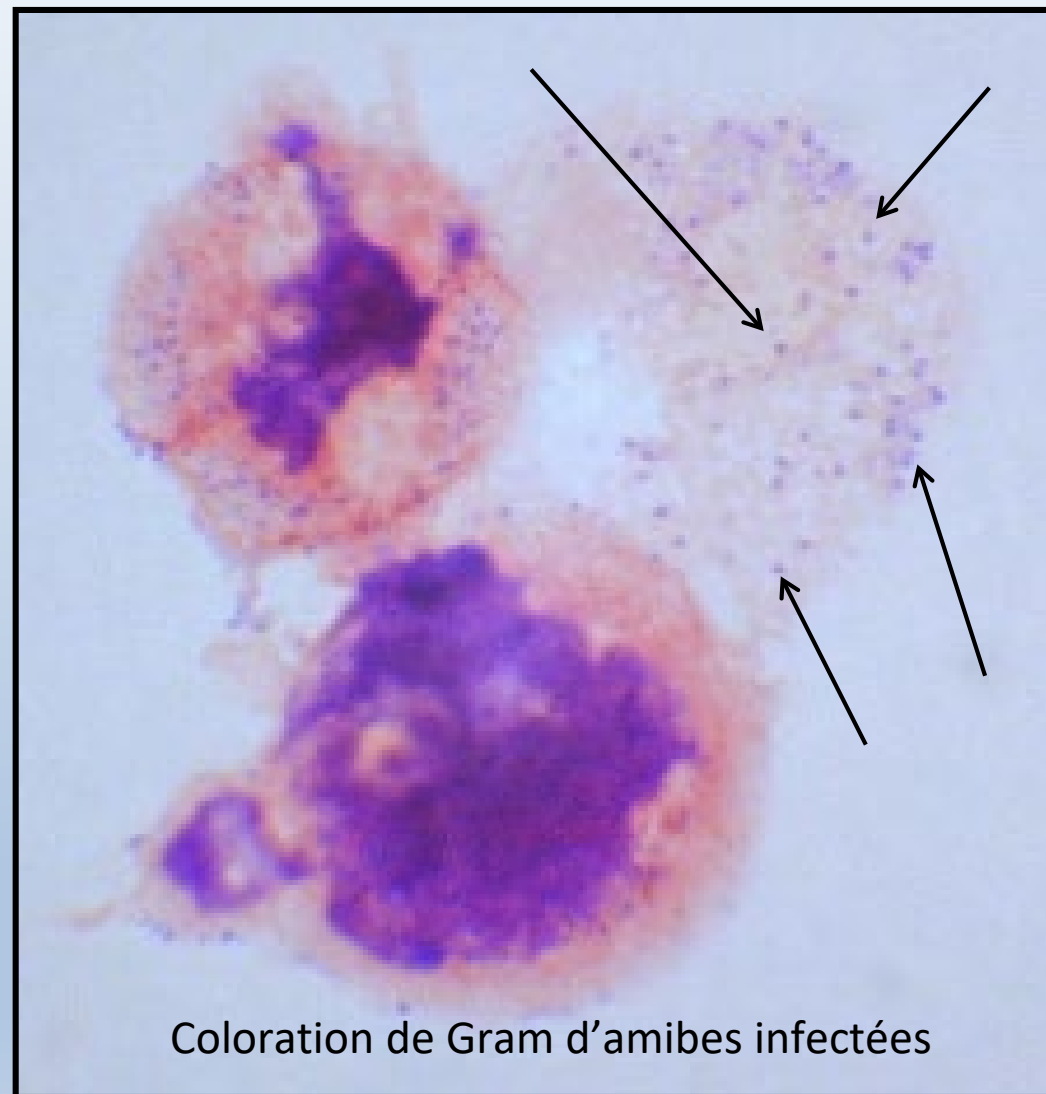
- Un microbe est soit un virus, soit une cellule

# La découverte de "bradfordcoccus" (1992)

En cherchant l'agent responsable d'une épidémie de pneumonie à Bradford, UK



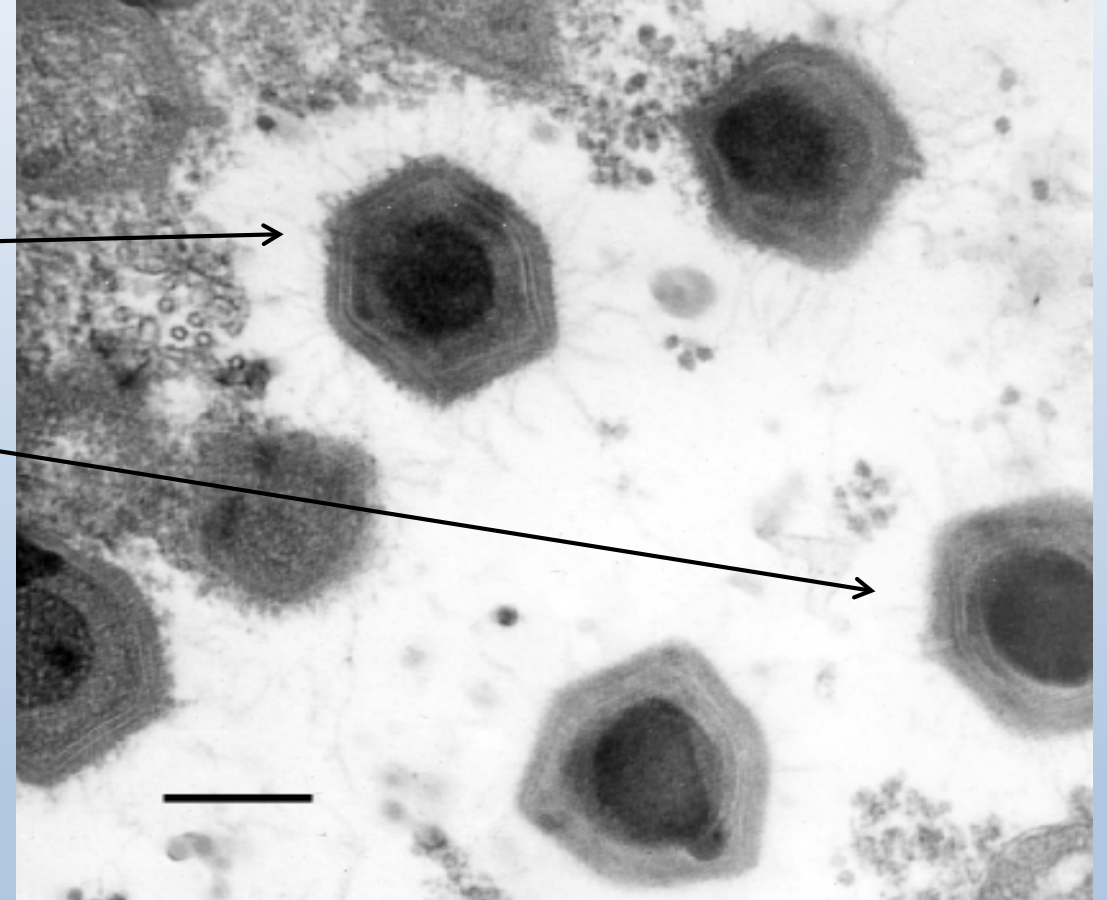
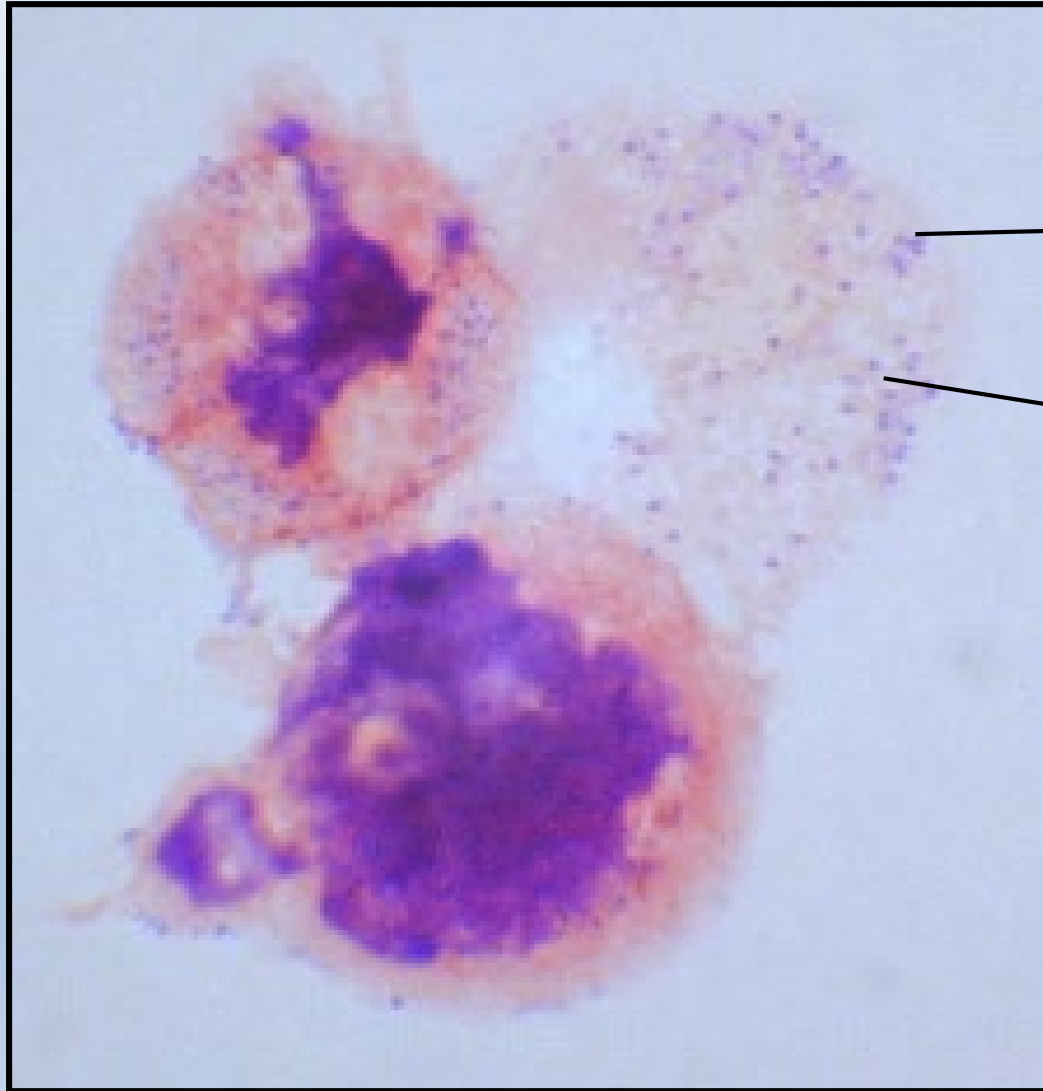
Dr. Timothy Robotham (retraité)



Coloration de Gram d'amibes infectées

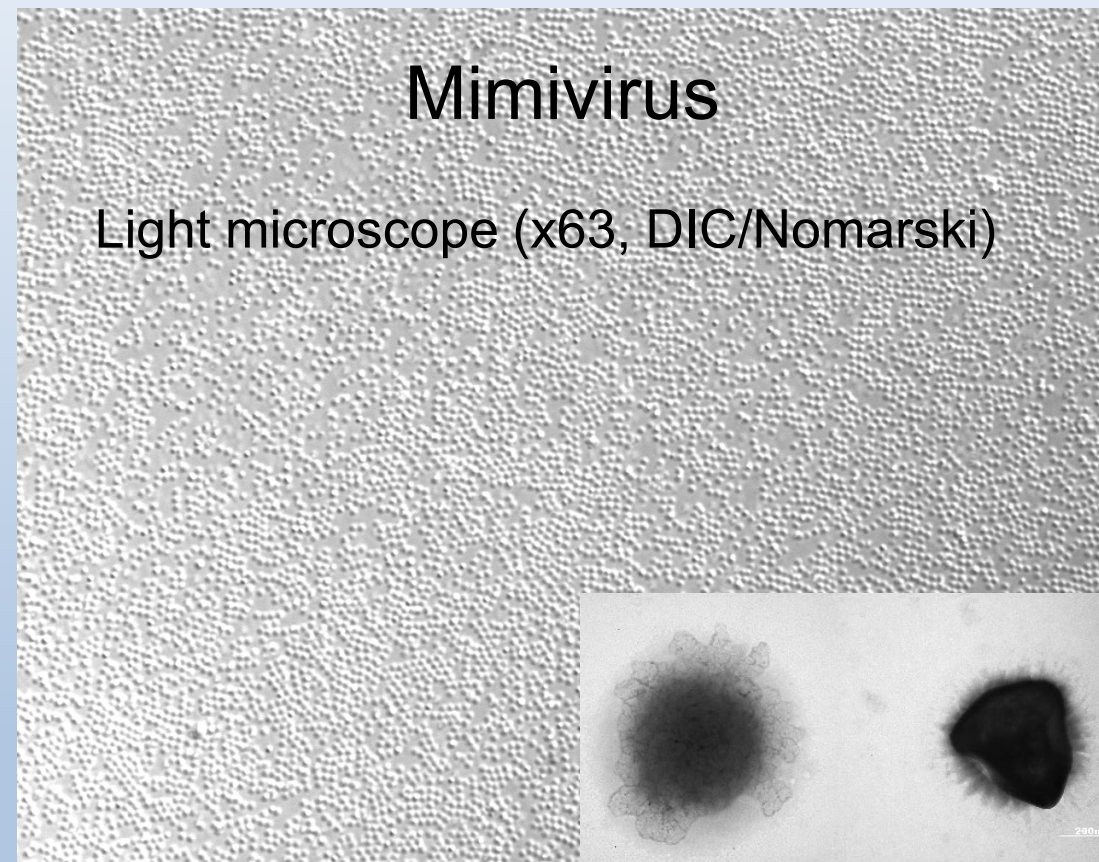


# Réexamen de Bradfordcoccus à Marseille (2002)



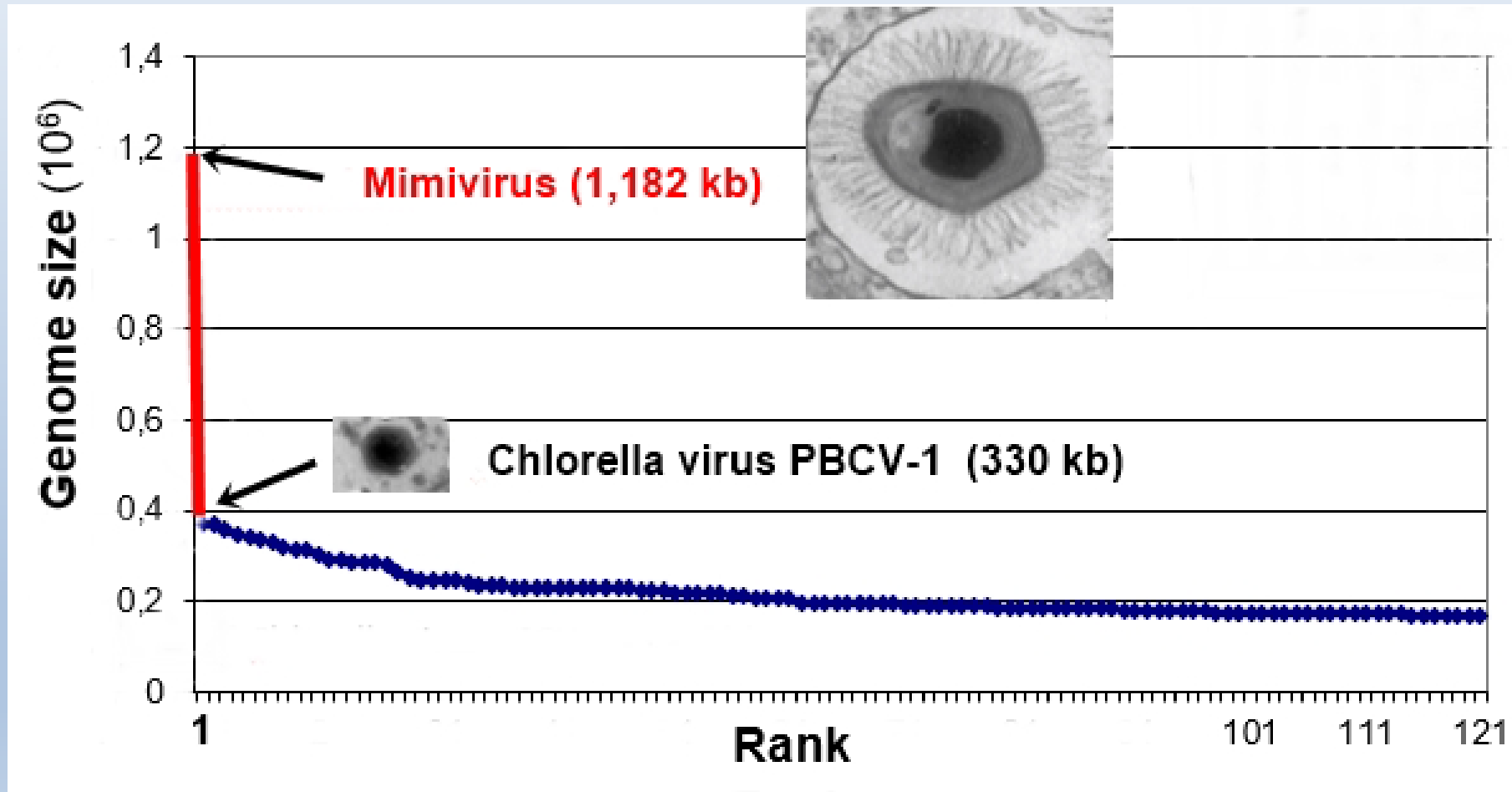
Mimivirus !

# Mimivirus: le premier virus « géant » (2002)

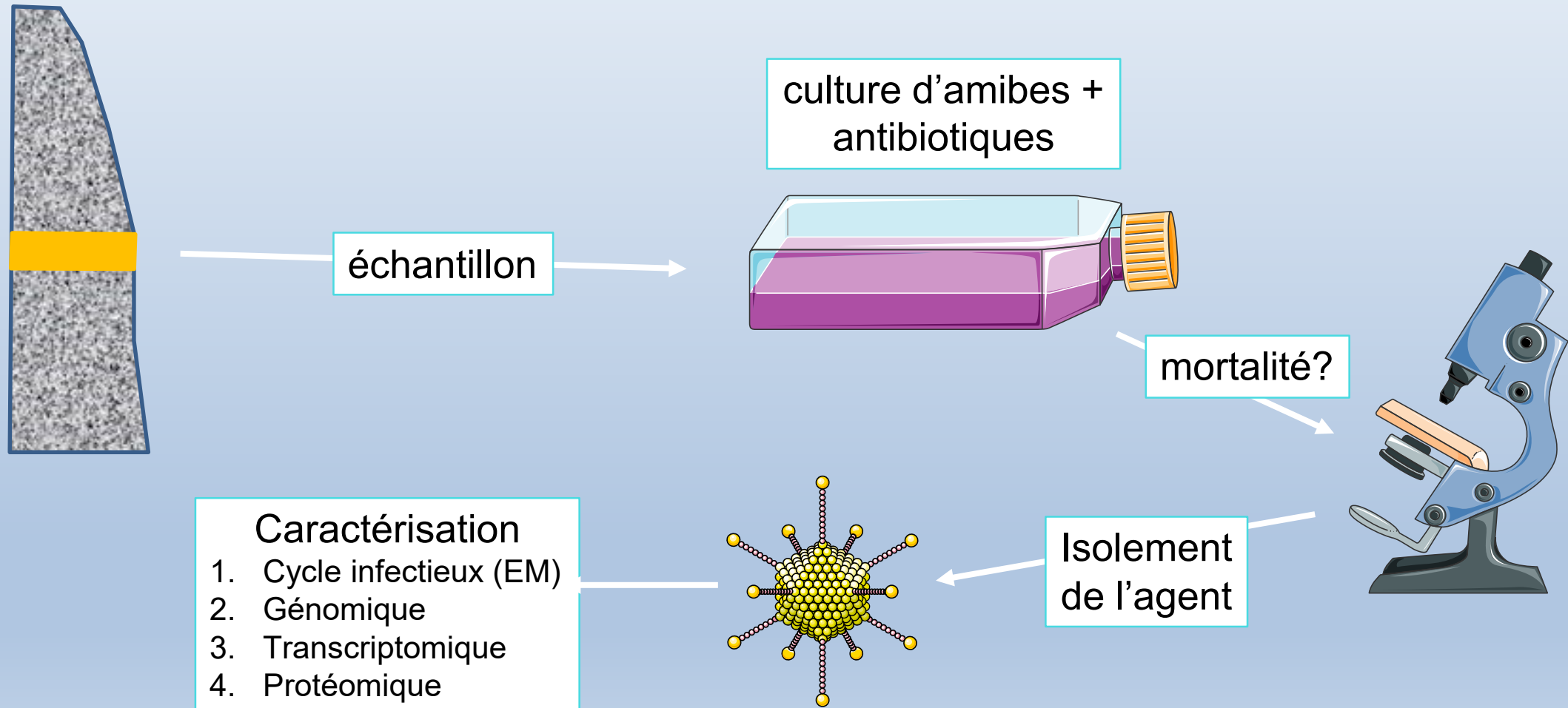


La Scola, *et al.* Science 2003  
Raoult, *et al.*, Claverie. Science 2004

Mimivirus:  $\approx 1000$  gènes, plus que certaines bactéries



# Recherche systématique de virus tueurs d'amibes dans l'environnement (2003 -> )



# Des virus (sans danger) faciles à manipuler



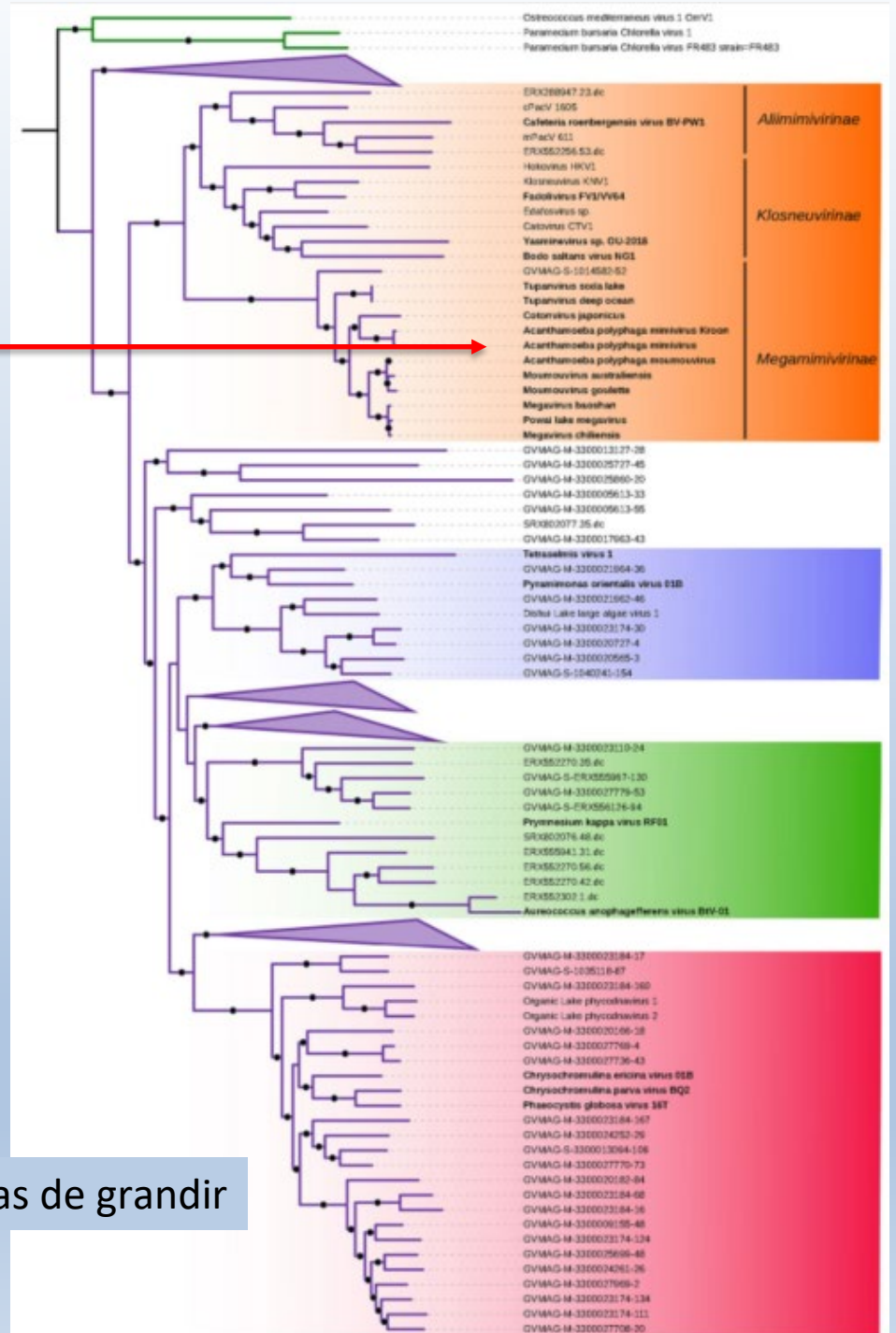
Un nouveau virus!

2003 -> 2024: Les cousins de Mimivirus forment une des familles les plus abondantes et diverses dans les océans

Expédition Tara-Océan

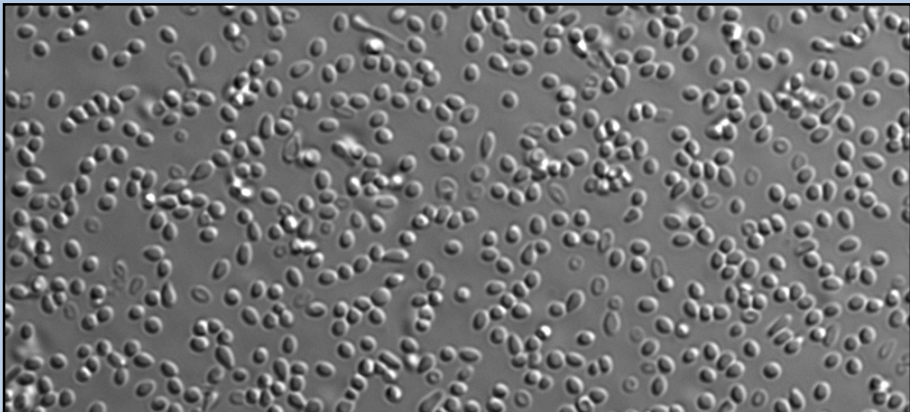


Mimivirus

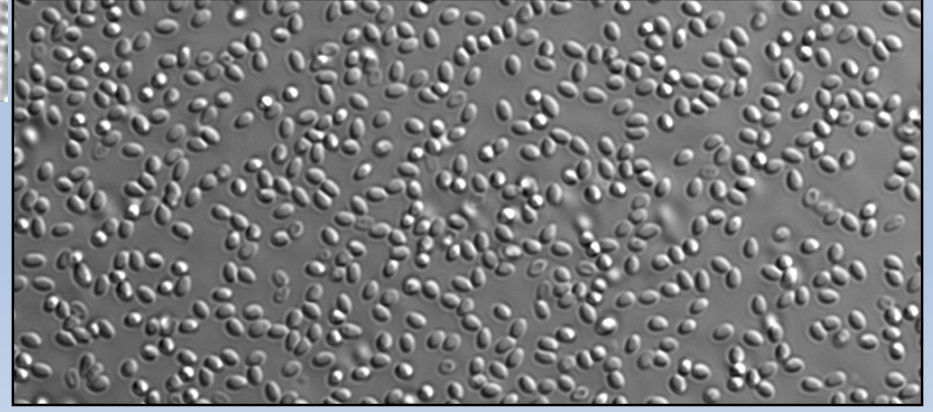


Une arborescence qui n'arrête pas de grandir

# 2013: une nouvelle forme de vie?



Microscopie optique  
(x63, DIC/Nomarski)

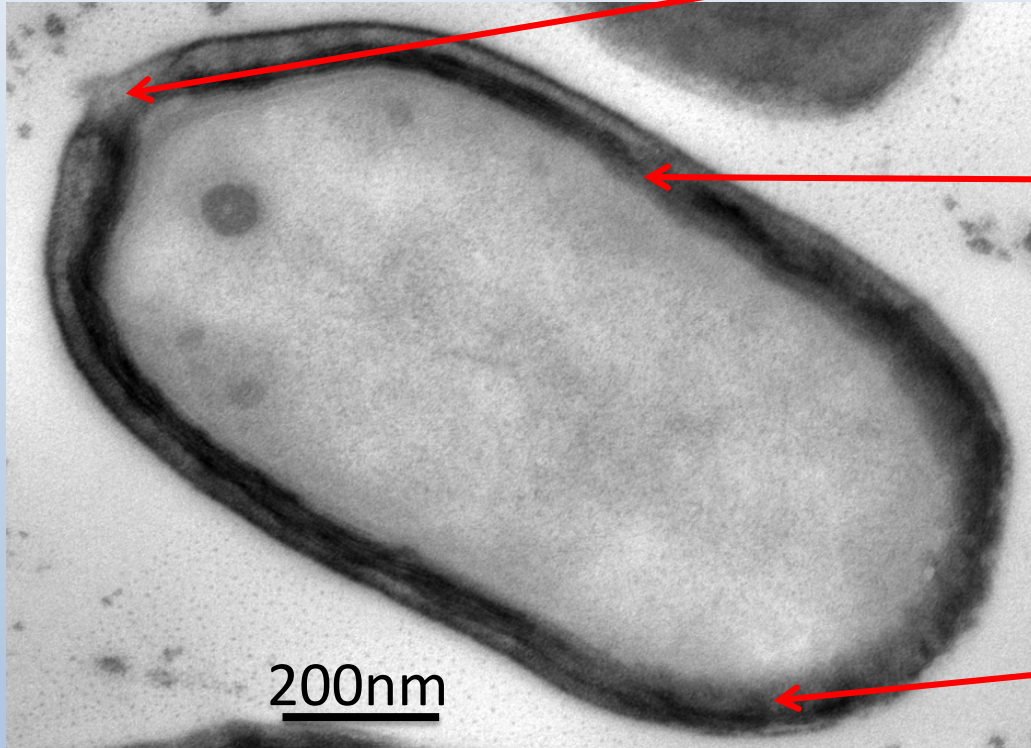


# 2013: les pandoravirus

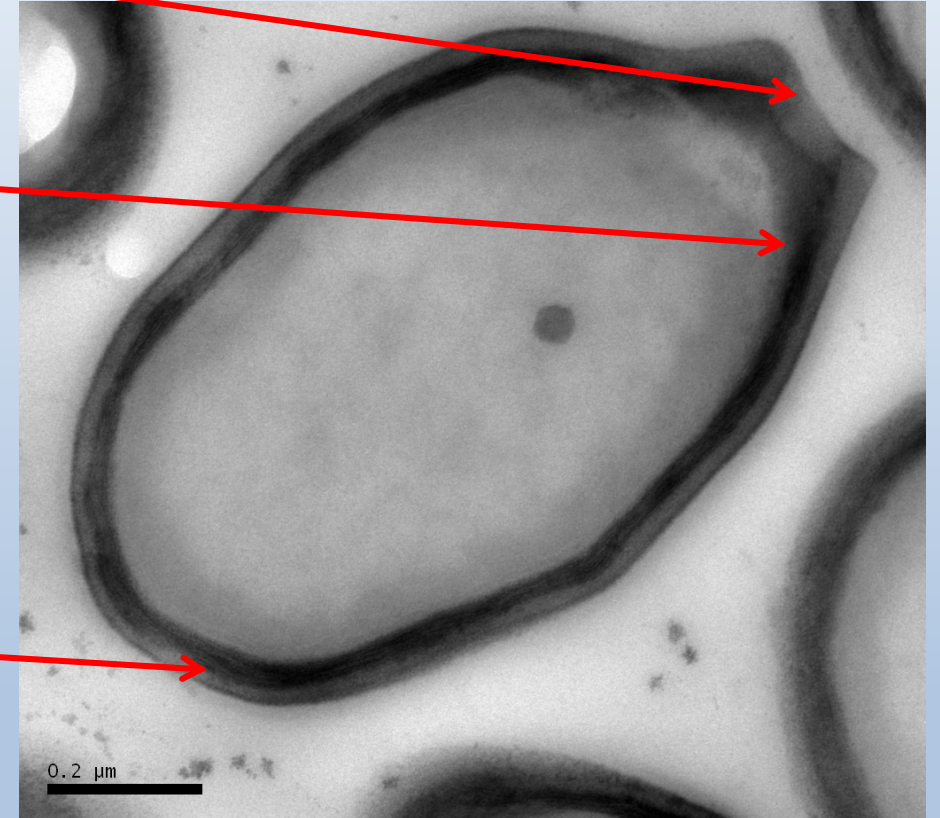
bouche

Membrane

Tegument



Pandoravirus salinus  
(Chili)



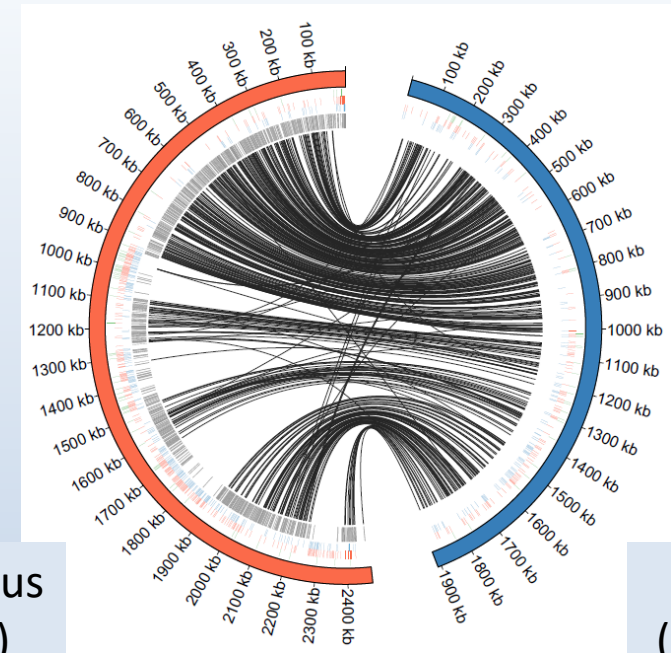
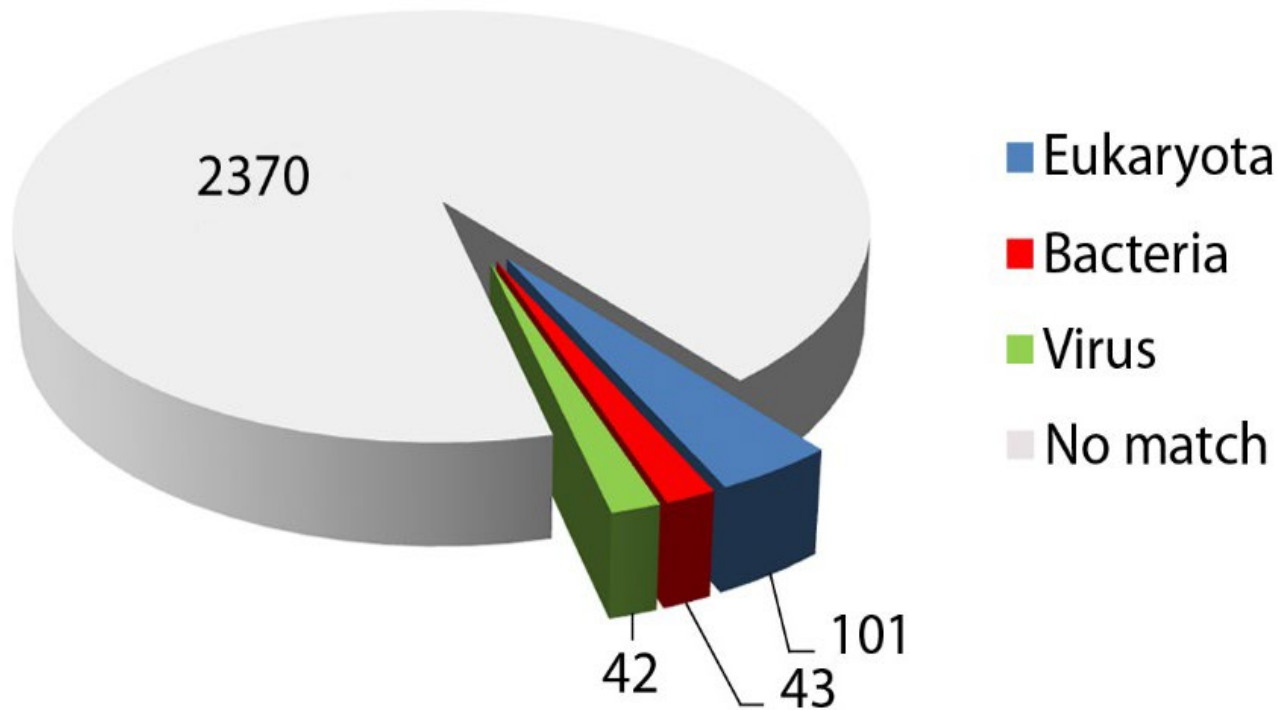
Pandoravirus dulcis  
(Australie)



# *Pandoravirus salinus*: la nouvelle frontière

1  $\mu\text{m}$  de long  
2.8 Mb d'ADN  
2556 gènes

94% des gènes sont  
des orphelins



*P. salinus*  
(Chili)

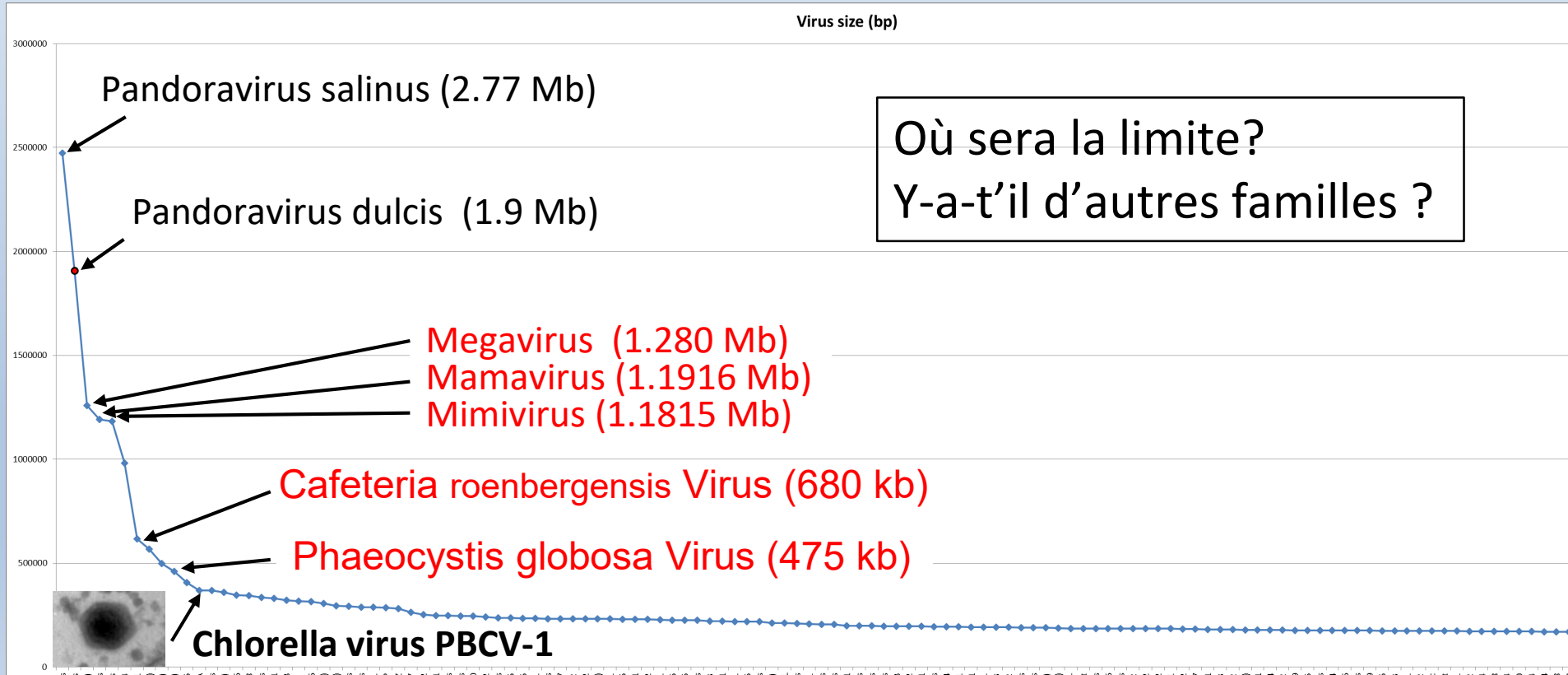
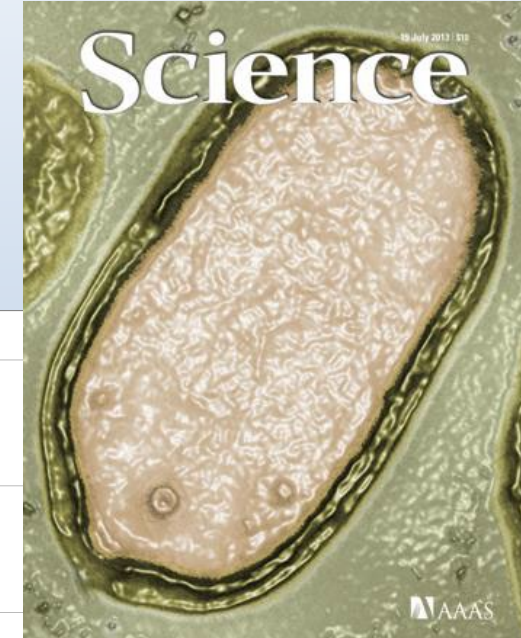
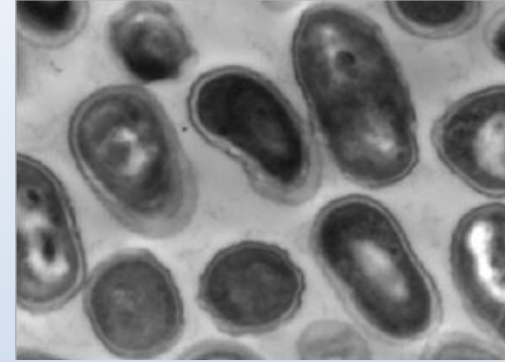
*P. dulcis*  
(Australie)

- Pas de synthèse de protéine
  - Pas de division
  - Pas de production d'énergie
- ☐ critère de Lwoff:  
ce sont des VIRUS !

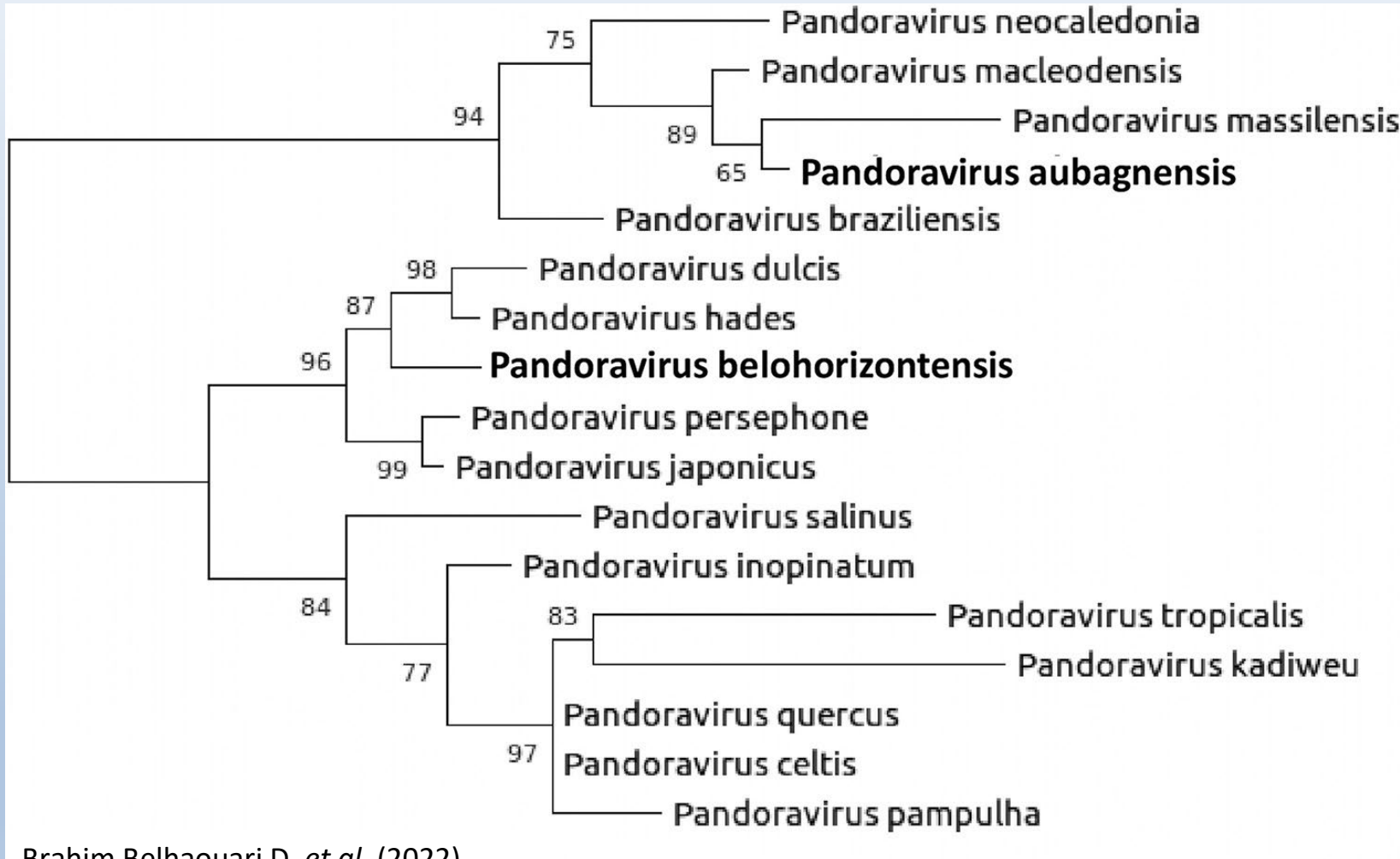
# Pandoravirus salinus: la nouvelle frontière

## Microsporidies:

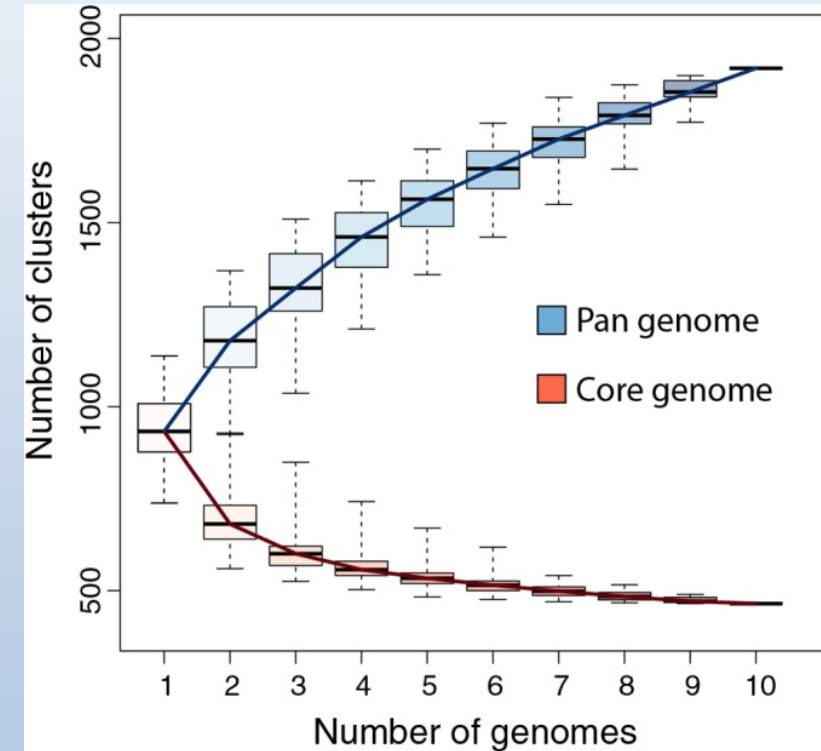
<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	2.5 Mb	1,996 protéines
<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	2.22 Mb	1,833 protéines
<i>Encephalitozoon romaleae</i>	2.19 Mb	1,831 protéines



# 2023: l'expansion de la famille pandoravirus



Brahim Belhaouari D, *et al.* (2022)  
Microbiol. Resour. Announc. e0013122.



- Pan genome « ouvert »
- Création de gènes de novo

Legendre M, *et al.* (2019)  
Front Microbiol. 10:430.

Echantillonnage du passé:

Les virus « zombies » du pergélisol

# La motivation

## Regeneration of whole fertile plants from 30,000-y-old fruit tissue buried in Siberian permafrost

Svetlana Yashina<sup>a,1</sup>, Stanislav Gubin<sup>b</sup>, Stanislav Maksimovich<sup>b</sup>, Alexandra Yashina<sup>a</sup>, Edith Gakhova<sup>a</sup>, and David Gilichinsky<sup>b,2</sup>

Institutes of <sup>a</sup>Cell Biophysics and <sup>b</sup>Physicochemical and Biological Problems in Soil Science, Russian Academy of Sciences, Pushchino 142290, Russia

Edited\* by P. Buford Price, University of California, Berkeley, CA, and approved January 25, 2012 (received for review November 8, 2011)

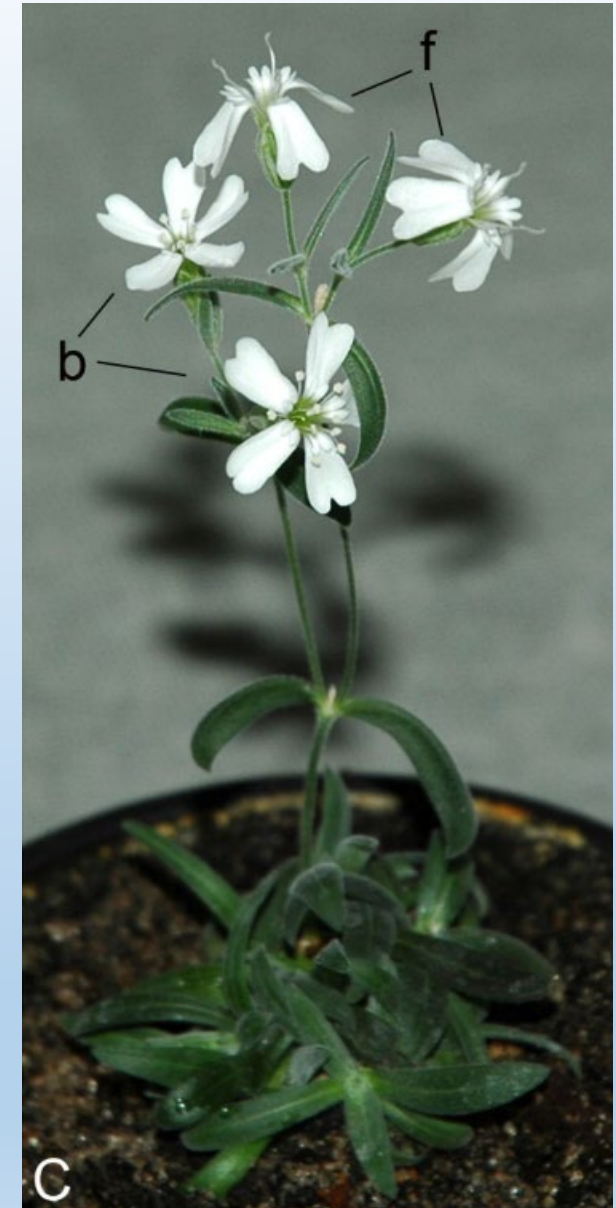
PNAS



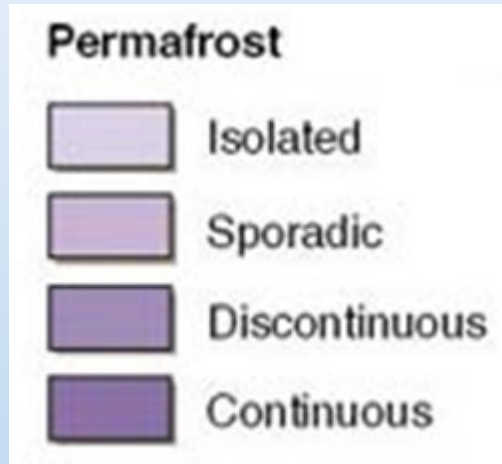
Dr. David Gilichinsky  
(1948 – 2012)

Fondateur du laboratoire de géocryologie à Puschino (Russie).  
Il a étudié les bactéries du pergélisol depuis 1985.

Lyubov Shmakova, Elizaveta Rivkina  
Institute of Physicochemical & Biological Problems in  
Soil Science, Pushchino, Russia.



# Pergélisol: où ça?



- 24 % de l'hémisphère Nord.
- jusqu'à 1 km de profondeur
- Vieux jusqu'à 1 million d'années

# Le pergélisol sibérien: un étonnant milieu de conservation



« Dima », bébé mammoth vieux de 6 mois + 39.000 ans



Diverses reliques d'animaux exhumées du pergélisol (chambre froide du « mammoth museum », Yakutsk)

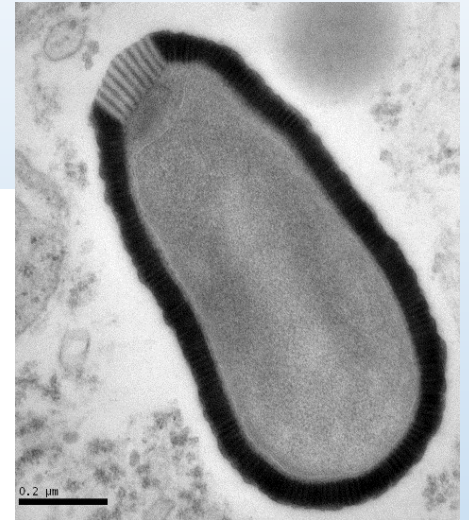
# Les premiers virus ressuscités de pergélisol vieux de 30,000 ans

PNAS

## Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a pandoravirus morphology

Mars 3<sup>rd</sup>, 2014

Matthieu Legendre<sup>a,1</sup>, Julia Bartoli<sup>a,1</sup>, Lyubov Shmakova<sup>b</sup>, Sandra Jeudy<sup>a</sup>, Karine Labadie<sup>c</sup>, Annie Adrait<sup>d</sup>, Magali Lescot<sup>a</sup>, Olivier Poirot<sup>a</sup>, Lionel Bertaux<sup>a</sup>, Christophe Bruley<sup>d</sup>, Yohann Couté<sup>d</sup>, Elizaveta Rivkina<sup>b</sup>, Chantal Abergel<sup>a,2</sup>, and Jean-Michel Claverie<sup>a,e,2</sup>

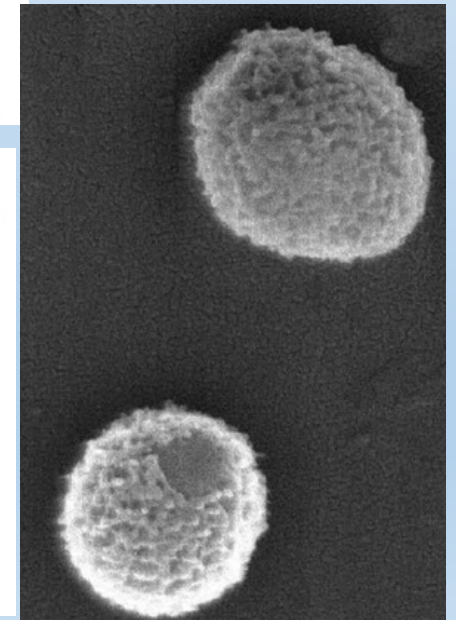


PNAS

## In-depth study of *Mollivirus sibericum*, a new 30,000-year-old giant virus infecting *Acanthamoeba*

Matthieu Legendre<sup>a,1</sup>, Audrey Lartigue<sup>a,1</sup>, Lionel Bertaux<sup>a</sup>, Sandra Jeudy<sup>a</sup>, Julia Bartoli<sup>a,2</sup>, Magali Lescot<sup>a</sup>, Jean-Marie Alempic<sup>a</sup>, Claire Ramus<sup>b,c,d</sup>, Christophe Bruley<sup>b,c,d</sup>, Karine Labadie<sup>e</sup>, Lyubov Shmakova<sup>f</sup>, Elizaveta Rivkina<sup>f</sup>, Yohann Couté<sup>b,c,d</sup>, Chantal Abergel<sup>a,3</sup>, and Jean-Michel Claverie<sup>a,g,3</sup>

Sept. 22<sup>nd</sup>, 2015





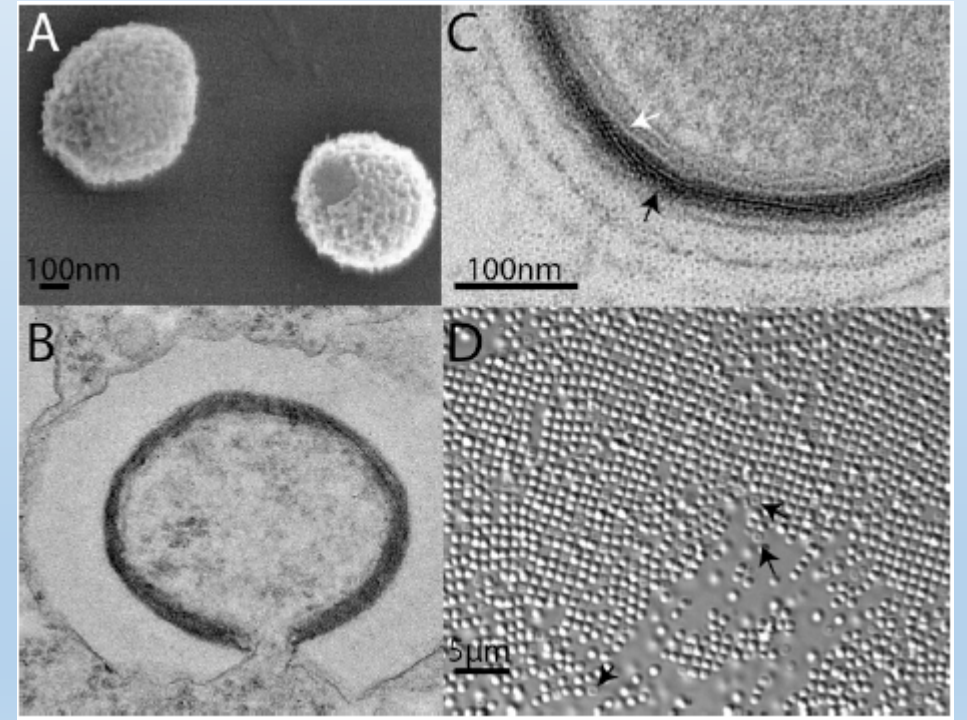
# *Pithovirus sibericum*

610 kb (AT>GC) ADN circulaire  
[1.5 -2  $\mu\text{m}$ ] particule oblongue  
réplication cytoplasmique



# *Mollivirus sibericum*

651-kb (GC>AT) ADN linéaire  
Virion sphérique ( $\varnothing=0.6\text{-}\mu\text{m}$ )  
réplication nucléaire

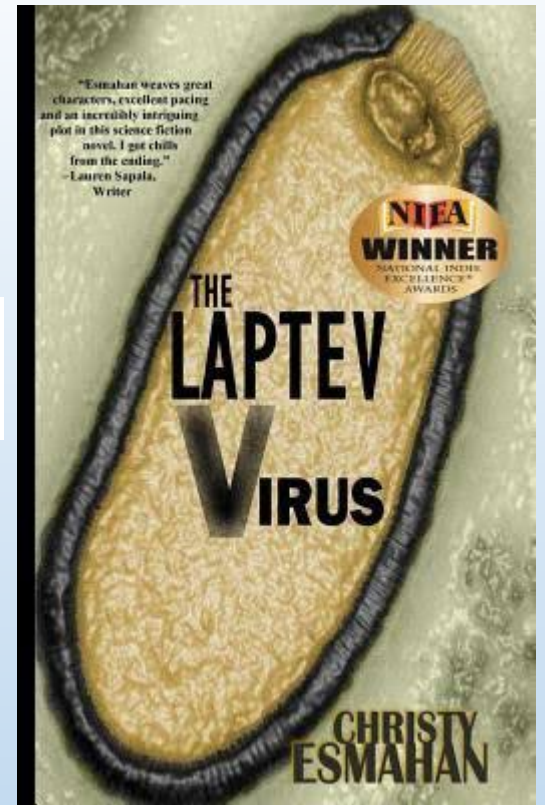


# Ancient "Giant Virus" Revived From Siberian Permafrost

Climate change could release more ancient viruses. Is there a risk to humans?

## Are There Zombie Viruses In The Thawing Permafrost?

NPR - 24 janv. 2018



### Permafrost: a climate time bomb?

Phys.Org - 5 déc. 2018

**Permafrost**—soil that is frozen, although not necessarily permanently ... scientists revived a **giant** but harmless **virus**, dubbed Pithovirus ...

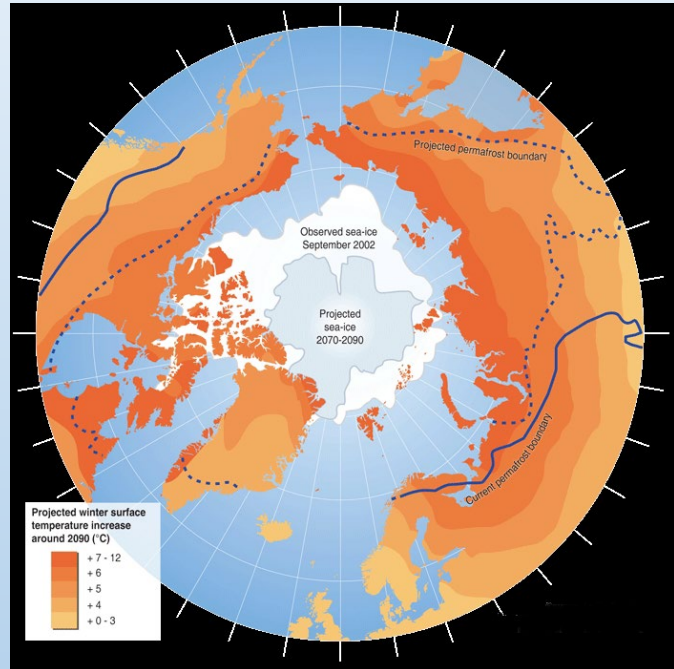
### Global warming could unleash viruses that have lain dormant for ...

The Independent - 5 mai 2017

"**Permafrost** is a very good preserver of microbes and viruses, because it is ... when exposed to light, certain "**giant**" **viruses** could signal danger.

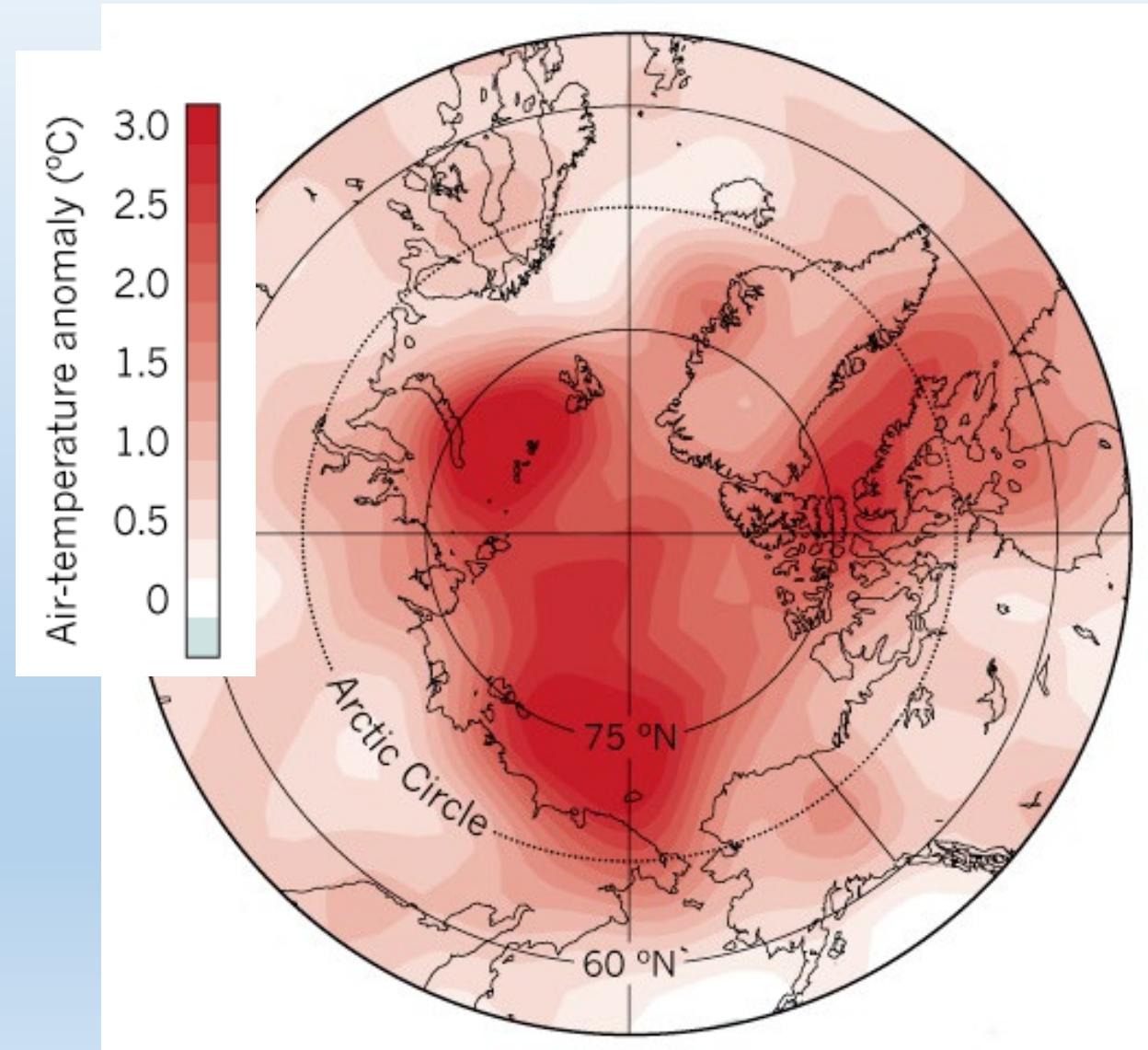


# L'arctique se réchauffe 2 fois plus vite que le reste de l'hémisphère Nord



T moyen est 3°C plus chaud depuis 1971

Nature (2017): doi:10.1038/nature.2017.21911



# Les conséquences visibles



- Explosions spontanées de méthane
- « Cratère », effondrements du terrain
- Des milliards de microbes réactivés et remis en circulation

# Une coïncidence: l'épidémie de maladie du charbon (2016)

## Anthrax Outbreak In Russia Thought To Be Result Of Thawing Permafrost

August 3, 2016 · 8:32 PM ET



Bilan: plusieurs milliers de rennes, une douzaines de personnes (éleveurs Nénets) hospitalisées

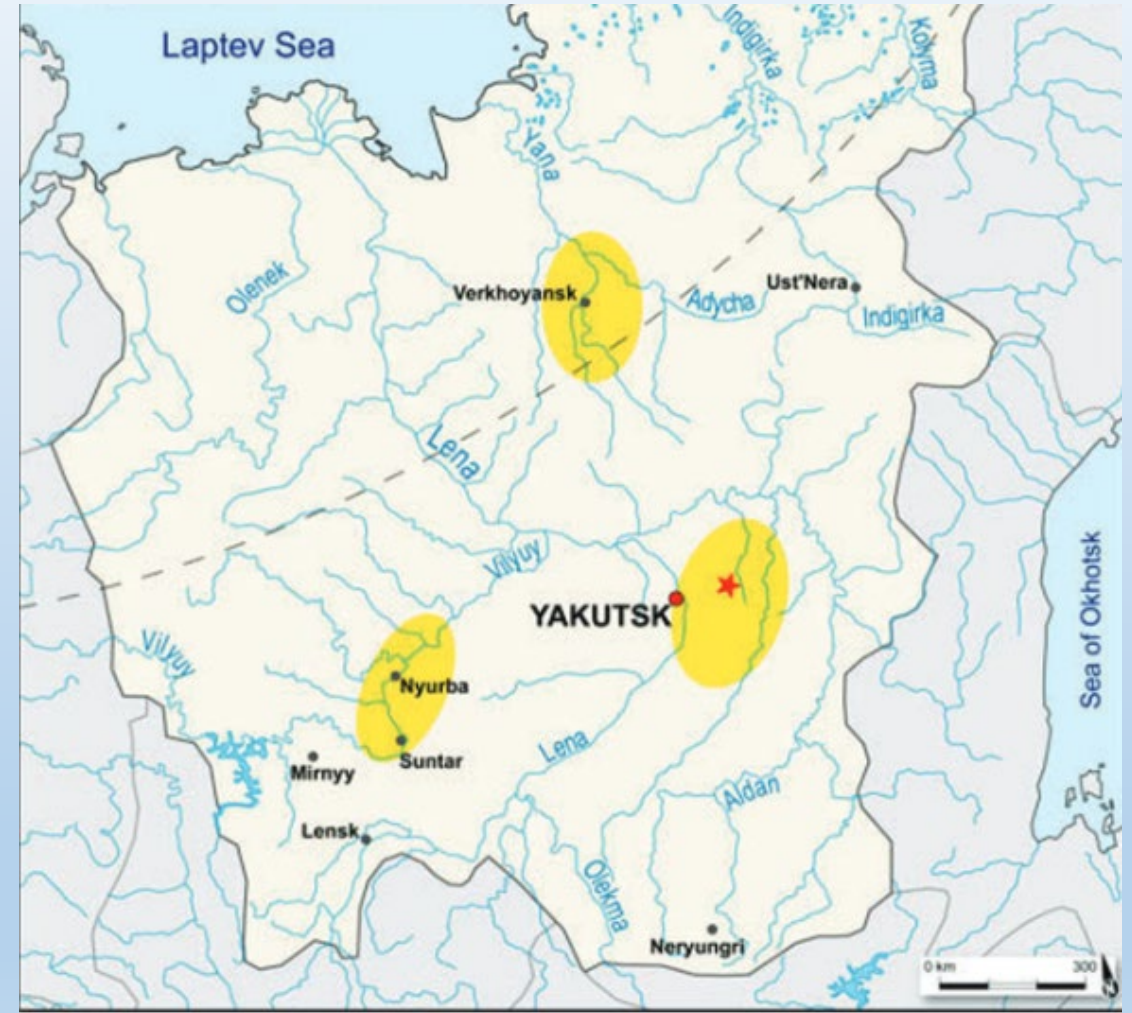
# Traces du virus de la variole



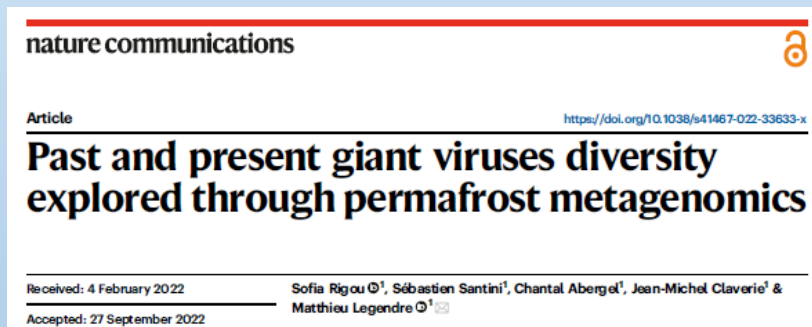
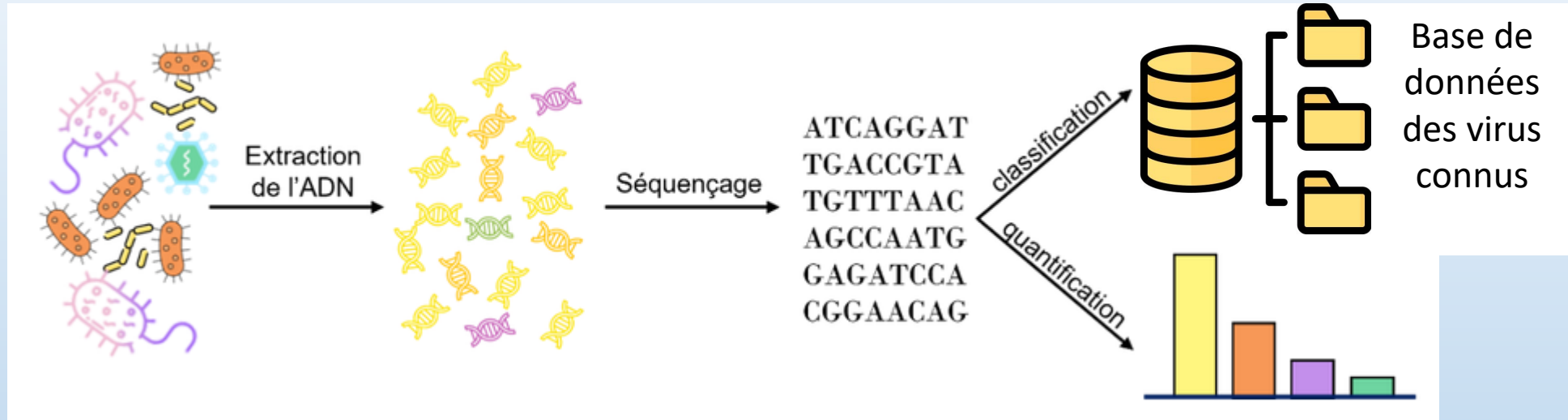
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Variola Virus in a 300-Year-Old Siberian Mummy

P. Biagini et al. (2012), N. Engl. J. Med 2012, 367: 2057

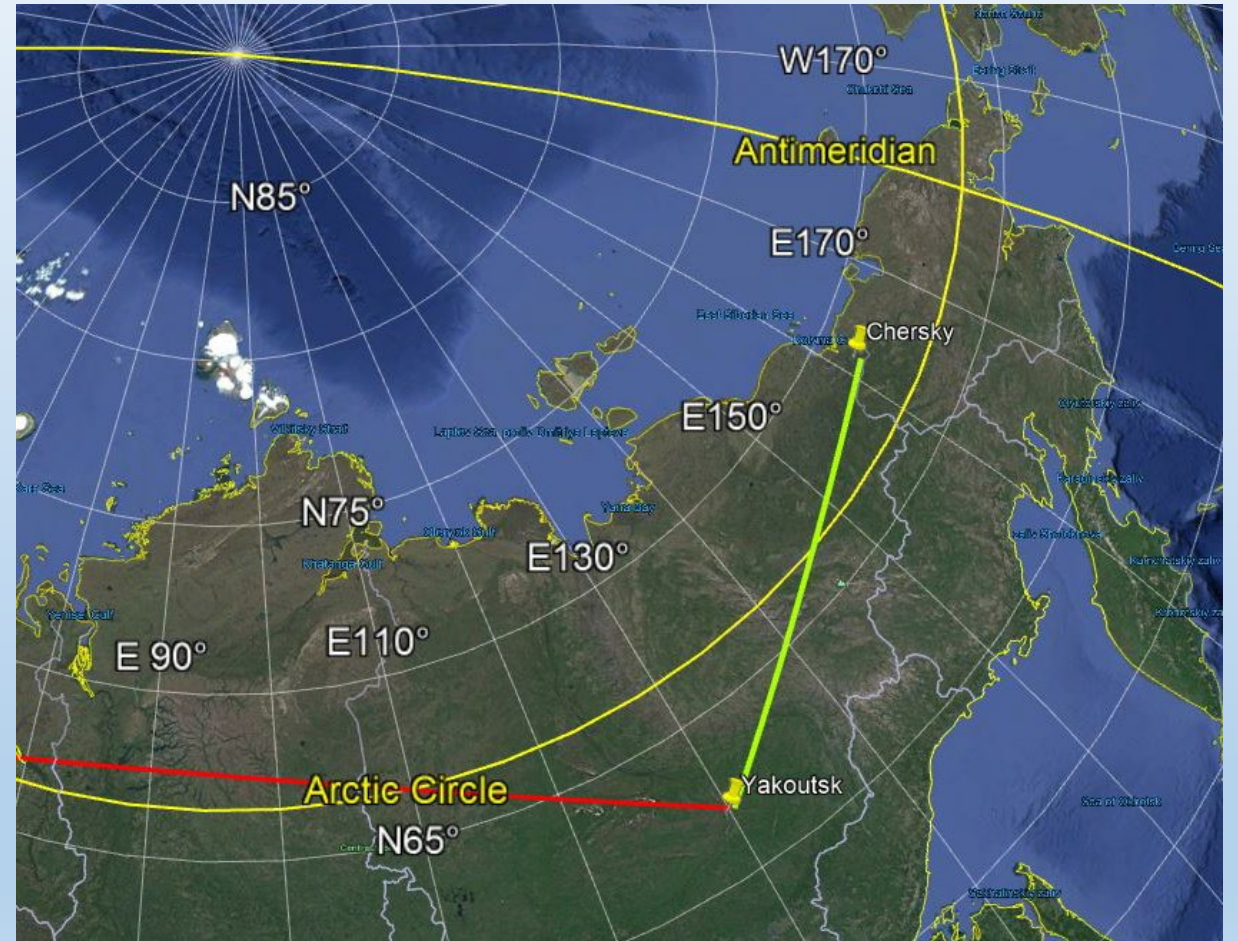
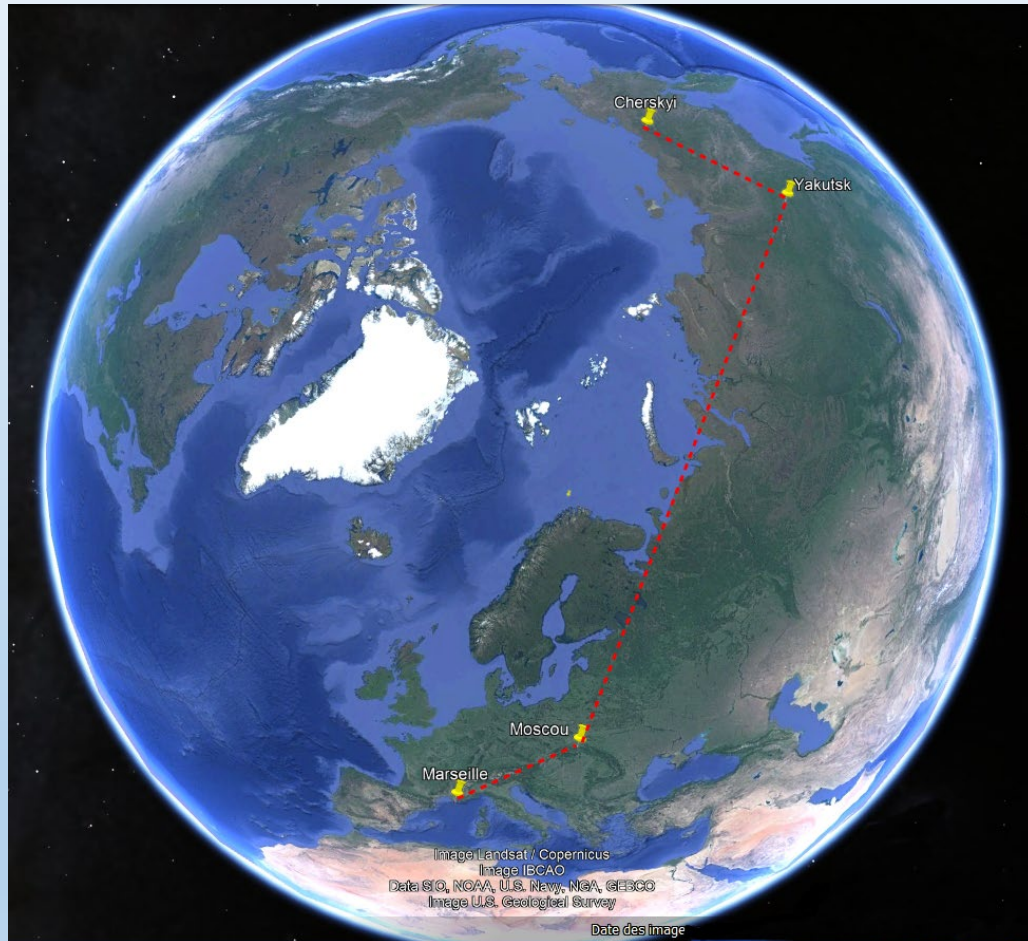


# Une méthode d'exploration sans risque des virus: la métagénomique



Nombreuses familles de virus, dont certaines associées à des pathologies animales ou humaines

# Notre dernière mission à Cherskyi (Aout 2019)





# Yakutsk (Якутск): la ville la plus froide du monde (T moyen: $-7.5^{\circ}\text{C}$ )



Capitale de la république  
de Sakha (Iakoutie)

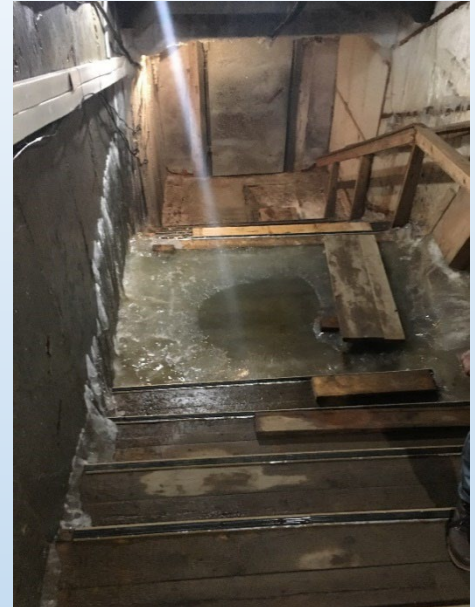
≈ 360.000 habitants  
8500 km de Moscou



# Yakutsk



# Melnikov permafrost Institute (RAS)



# Tcherski



- Sur le fleuve Kolyma, 1920 km de Yakutsk
- $68^{\circ} 45' 06''$  Nord,  $161^{\circ} 19' 47''$  Est
- Fondée in 1931 (Goulag), population: 2700

# The North-East science station (chez Zimov)



La dernière étape en hord bord



Duvanny Yar

Cherskyi

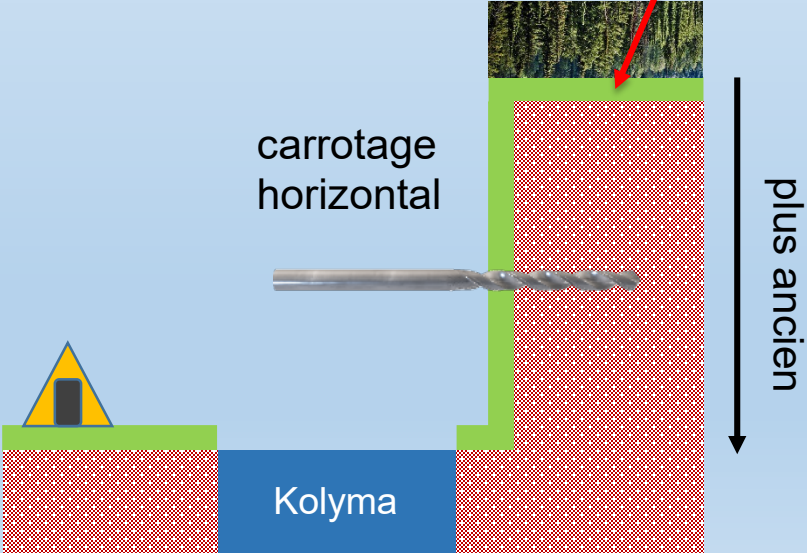
Kolyma



# Le site: deux rives contrastées de la rivière Kolyma



Couche active



# Une journée au travail

Le labo



Au boulot!

Ours brun de Sibérie



# Restes d'une faune abondante au pléistocène

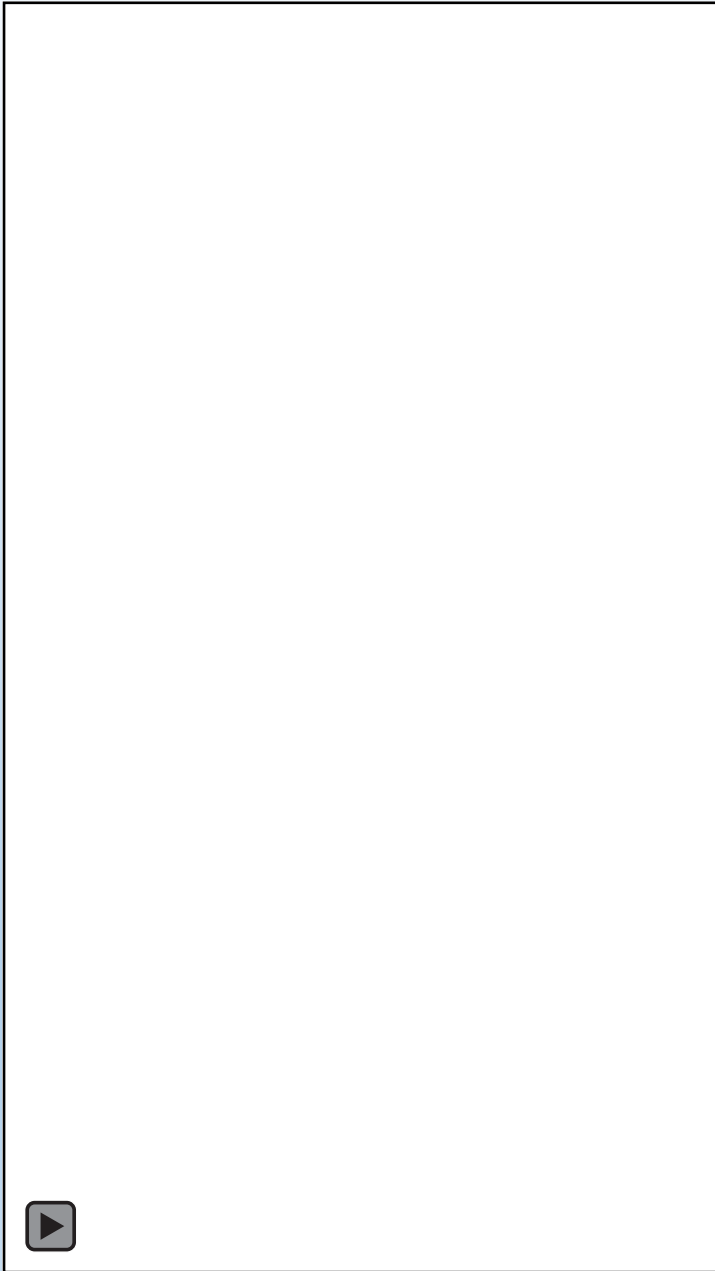


Os de rhinocéros laineux et de mammoth



Eugène fier de sa trouvaille

Dr. Eugène Christo-Foroux











Dr. Stas Malavin





Article

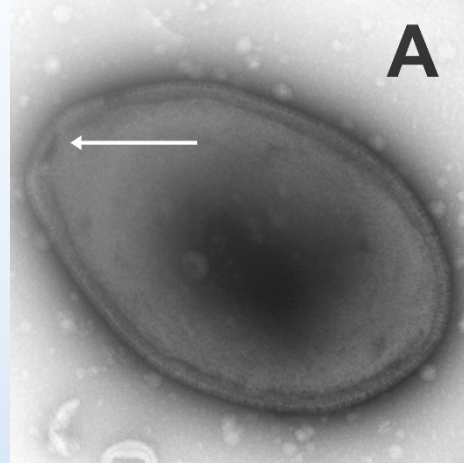
## An Update on Eukaryotic Viruses Revived from Ancient Permafrost

Jean-Marie Alempic <sup>1,†</sup>, Audrey Lartigue <sup>1,†</sup>, Artemiy E. Goncharov <sup>2</sup>, Guido Grosse <sup>3,4</sup>, Jens Strauss <sup>3</sup>, Alexey N. Tikhonov <sup>5</sup>, Alexander N. Fedorov <sup>6</sup>, Olivier Poirot <sup>1</sup>, Matthieu Legendre <sup>1</sup>, Sébastien Santini <sup>1</sup>, Chantal Abergel <sup>1</sup> and Jean-Michel Claverie <sup>1,\*</sup>

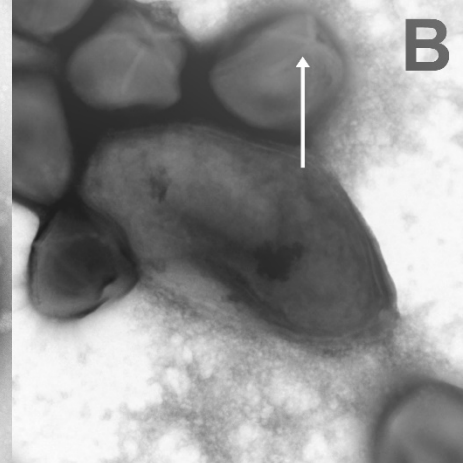
<p>N 61° 45' 39" E 130° 28' 29"</p>	<p>-16 m below a lake, Yukechi Alas <b>Isolation: &gt;48,500 y BP</b></p>	<p>Pandoravirus yedoma (strain Y2)</p>
<p>N 74°13'00" E 141°03'48"</p>	<p>Woolly mammoth stomach content Maly Lyakhovsky Island Isolation: &gt;28,600 y BP</p>	<p>Pandoravirus mammoth (strain Mm38)</p>
<p>N 70°43'25" E 135°25'47"</p>	<p>Soil with mammoth wool RHS paleolithic site, Yana river left bank Isolation: &gt;27,000 BP</p>	<p>Megavirus mammoth (strain Yana14) Pithovirus mammoth (strain Yana14) Pandoravirus mammoth (strain Yana14)</p>
<p>N 70°43'25" E 135°25'47"</p>	<p>Fossil wolf (<i>Canis lupus</i>) intestinal content, RHS paleolithic site Isolation: &gt;27,000 y BP</p>	<p>Pandoravirus lupus (strain Tums1) Pacmanvirus lupus (strain Tums2)</p>



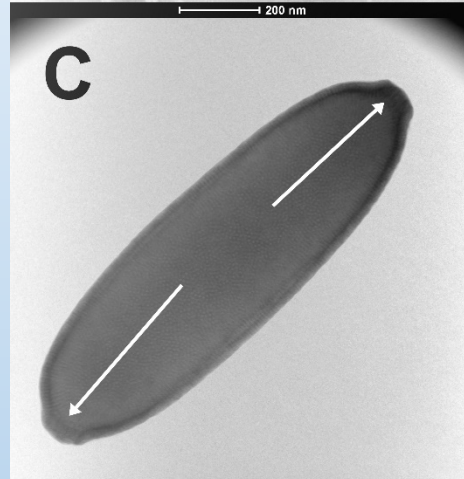
Pandoravirus



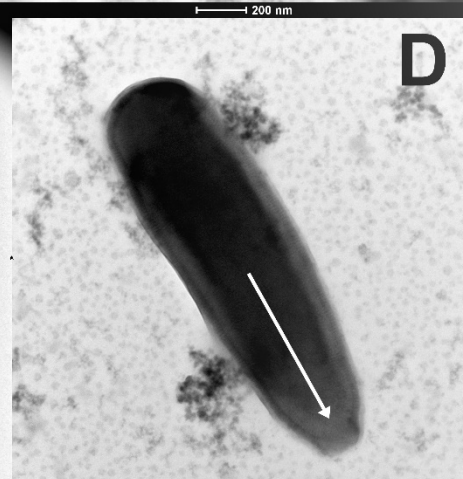
Pandoravirus + Megavirus



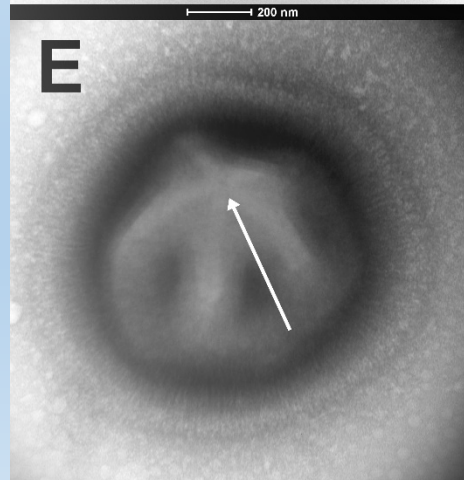
Cedratvirus



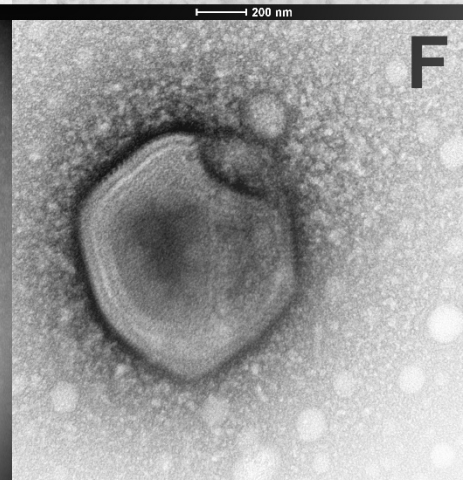
Pithovirus



Megavirus

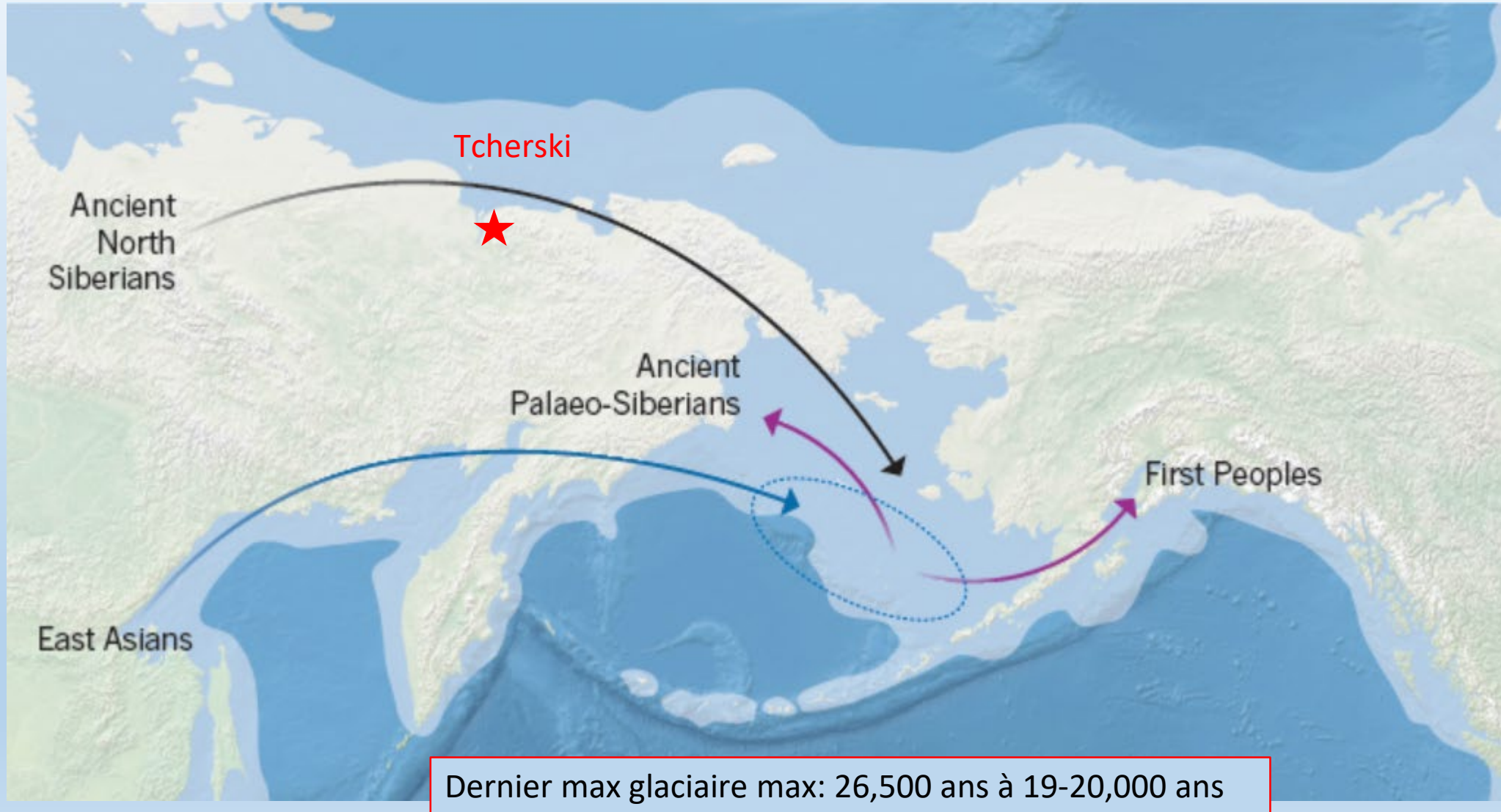


Pacmanvirus (Fausto/Asfarviridae)

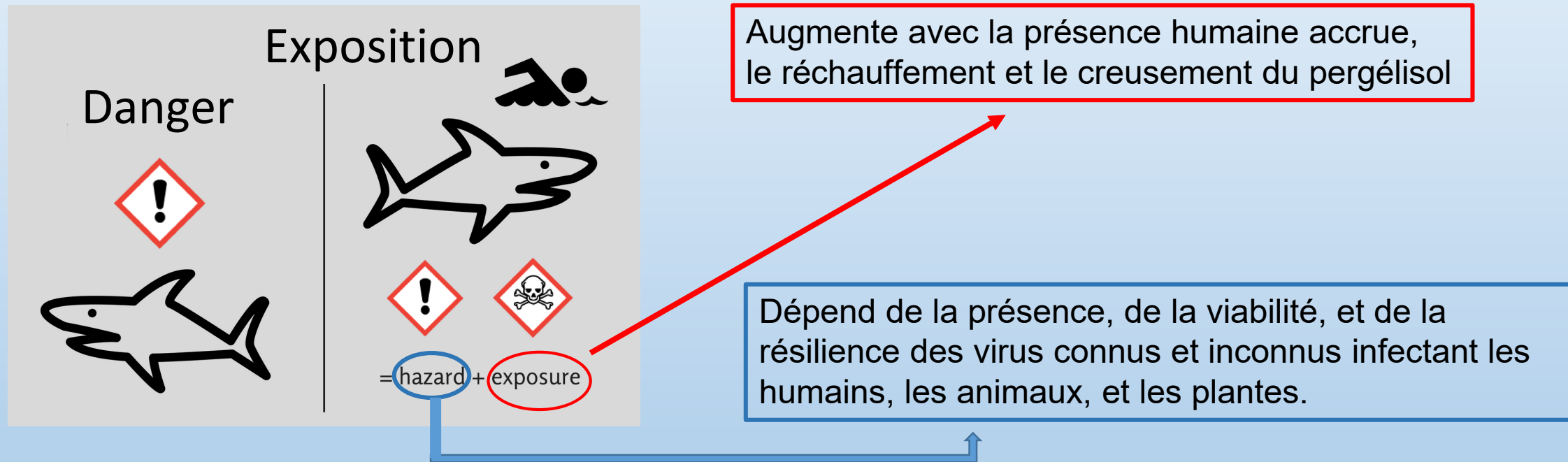


Les virus « Zombie »:  
quel risque dans un contexte de réchauffement climatique?

# Des humains et de nombreux animaux (et leurs virus) ont fréquenté la « Beringie »



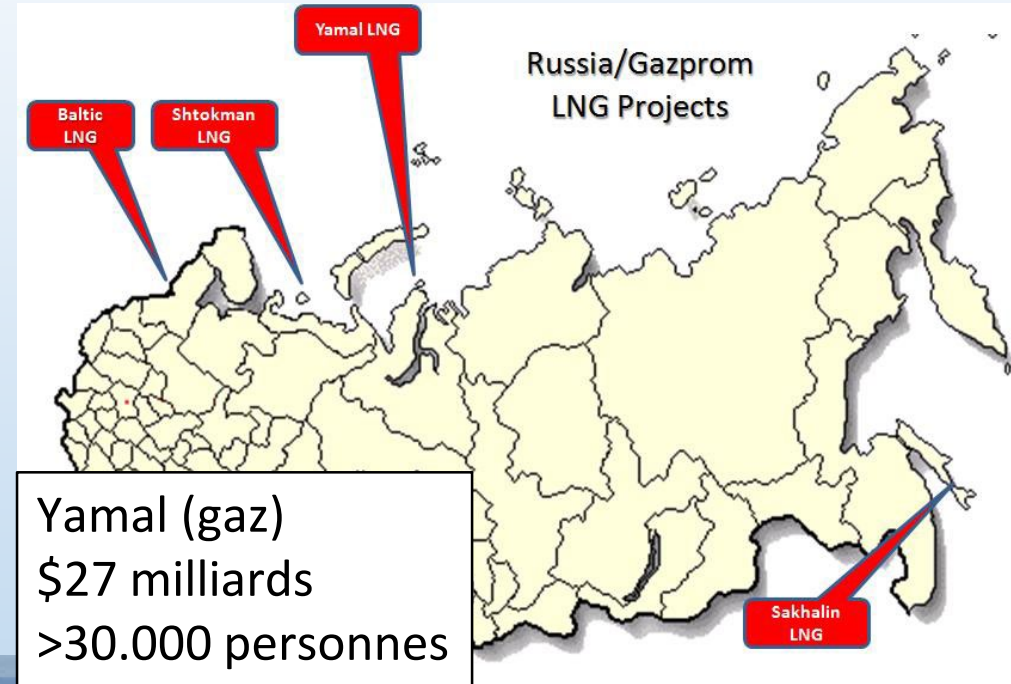
# Le risque viral associé à la fonte du pergélisol





# Des exploitations industrielles gigantesques

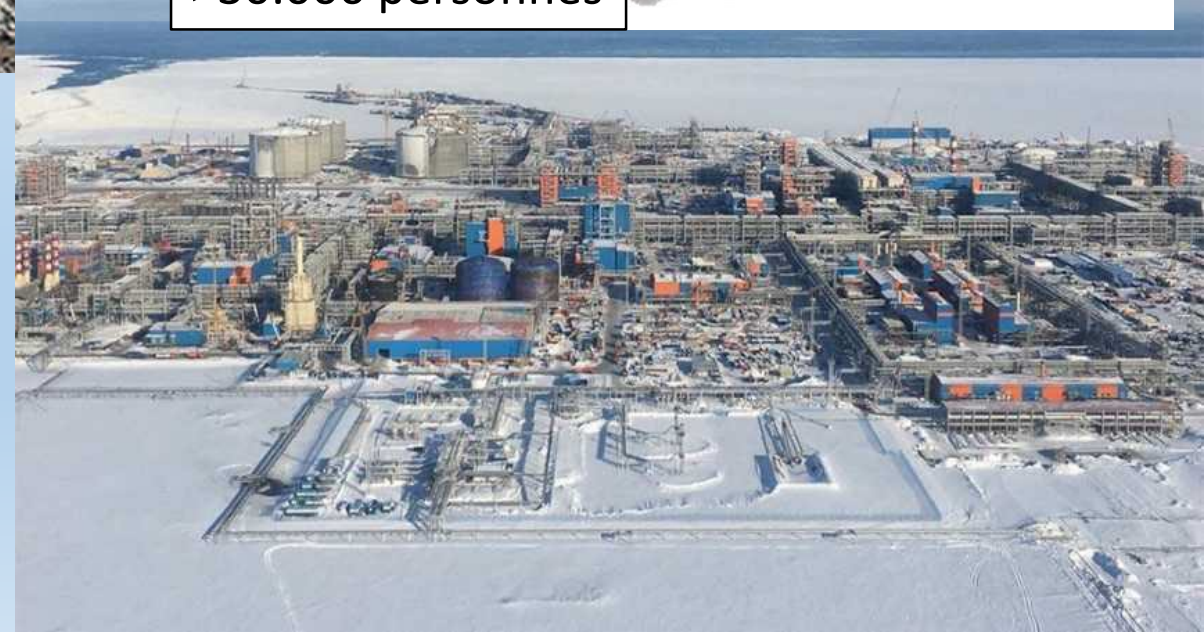
Mirny, Yakoutie  
H= 305 m,  $\varnothing=805$   
V= 52  $10^6$  m<sup>3</sup>  
**52  $10^{20}$  bacteria**



Yamal (gaz)  
\$27 milliards  
>30.000 personnes



Réacteur nucléaire "portable"  
suffisant pour 100,000 h



## Les virus sont une menace particulière, car

- Ils sont très différents les uns des autres: pas d'approche thérapeutique commune
- En particulier: pas d'antiviral à large spectre (comme pour les antibiotiques)
- A chaque nouveau virus, sa stratégie médicale (vaccin, antiviral, ou rien ...)
- Un très grand nombre nous sont totalement inconnus
- Ils ont pu causer l'extinction d'espèces animales (mammouth?)
- Ils ont pu infecter les néandertaliens (éteints il y a env. 30.000 ans)
- Homo sapiens n'a jamais été en contact avec les plus anciens (possiblement >600.000 ans)
- Ils peuvent être très contagieux (notamment les virus respiratoires)



# Comment se prémunir d'une pandémie venue du froid?

- Etablir un réseau d'alerte circumpolaire, comme un projet de « science participative »
- Basée sur une veille de maladie inédite effectuée par les populations autochtones
- Avec une emphase sur les personnes en contact avec la faune (chasseurs/éleveurs)
- Essayer de détecter les virus à partir des premiers patients
- En particulier, avant l'acquisition de la contagion inter-humaine
- Avec le soutien d'un réseau académique spécialisé, déjà en place: Uarctic
- Par une implication des acteurs industriels perturbateurs du pergélisol profond
- Par la mise en place de dispositifs locaux de mise en quarantaine



Audrey Lartigue



J-M Alempic

Chantal Abergel



Fondation Bettencourt Schueller  
Reconnue d'utilité publique depuis 1987

