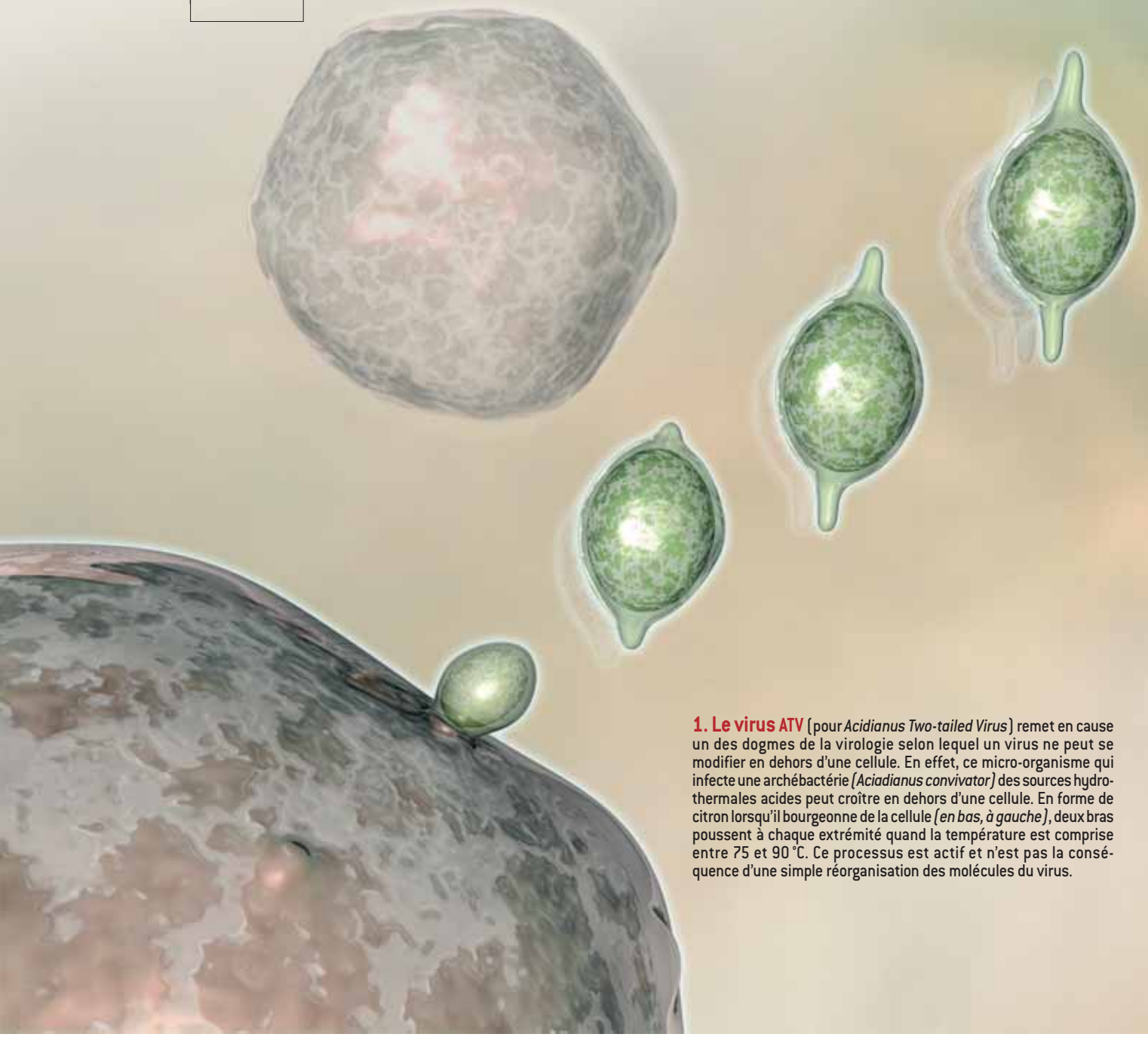


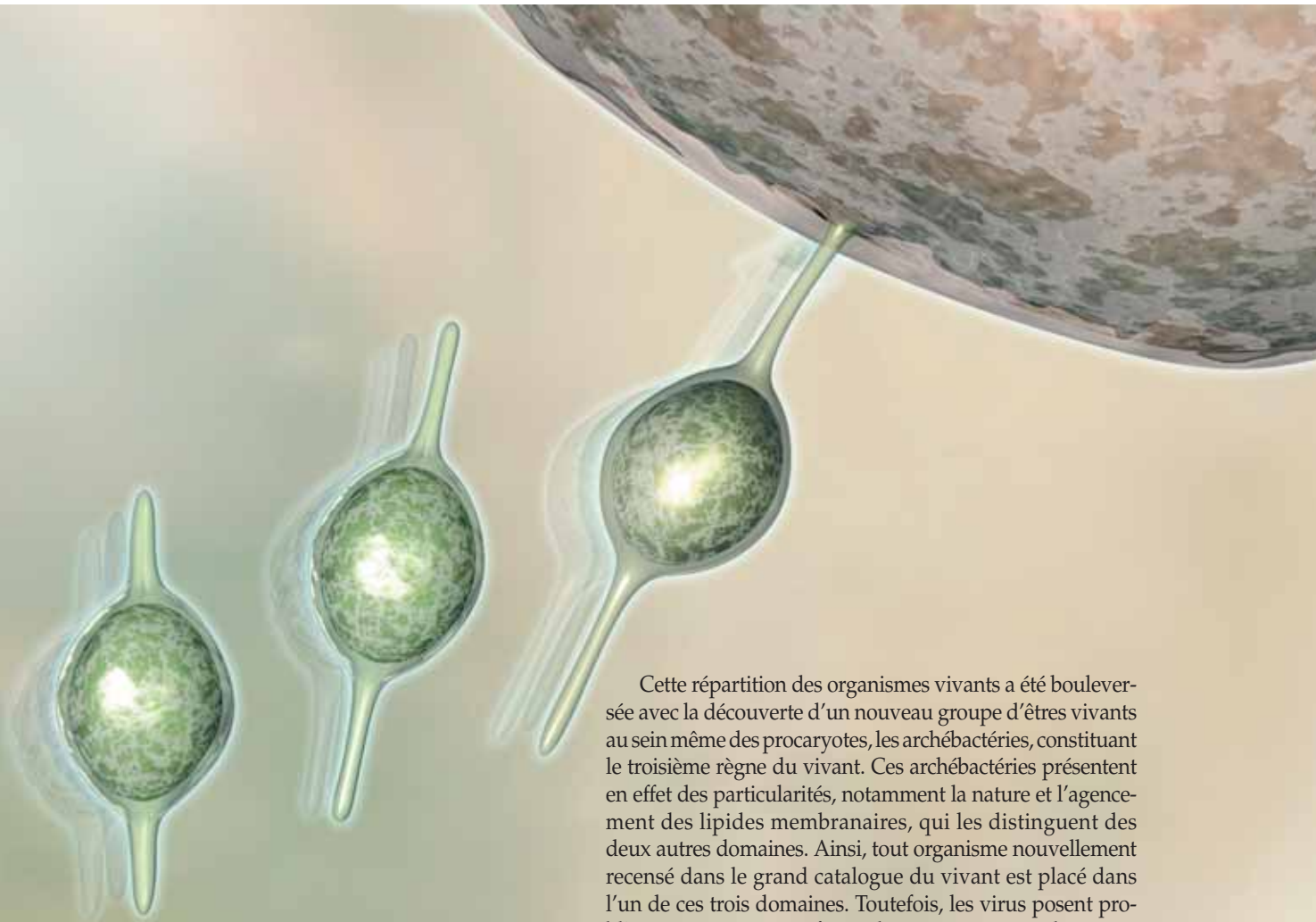
Les virus, inertes ou vivants ?

*Plus qu'elles ne répondent à cette interrogation,
les découvertes récentes replacent
les virus dans une position d'arbitre : ne sont vivants
que les organismes qui sont infectés par un virus !*

Ali Saïb



1. Le virus ATV (pour *Acidianus Two-tailed Virus*) remet en cause un des dogmes de la virologie selon lequel un virus ne peut se modifier en dehors d'une cellule. En effet, ce micro-organisme qui infecte une archéobactérie (*Acidianus convivator*) des sources hydrothermales acides peut croître en dehors d'une cellule. En forme de citron lorsqu'il bourgeonne de la cellule (*en bas, à gauche*), deux bras poussent à chaque extrémité quand la température est comprise entre 75 et 90 °C. Ce processus est actif et n'est pas la conséquence d'une simple réorganisation des molécules du virus.



La biologie, ou science de la vie, est l'étude des êtres vivants et des interactions qu'ils établissent avec d'autres ou avec l'environnement. Partant, le biologiste se doit de distinguer ce qui est vivant de ce qui ne l'est pas. Cette frontière entre la matière inerte et le vivant est également l'objet d'études d'autres disciplines scientifiques, telles la chimie ou la physique, et reste un sujet de réflexion pour philosophes et religieux. Intuitivement, nous savons distinguer ce qui est vivant de ce qui ne l'est pas : un arbre, un animal sont vivants, un caillou, un livre ne le sont pas. Cette dichotomie qui semble aisée au niveau macroscopique se complique à l'échelle microscopique. Pour nous aider, rappelons les caractéristiques généralement admises pour qualifier un organisme de vivant. Aujourd'hui, plusieurs définitions coexistent, toutes évoluant au gré des progrès des connaissances. Sans tendre à l'exhaustivité, dressons la liste des dénominateurs communs à la plupart des écoles. Ainsi, une entité serait vivante si elle peut utiliser ou créer de l'énergie, si elle se reproduit, si elle échange avec le milieu extérieur, si elle répond à des stimulus, si elle croît, s'il peut exister une variabilité génétique distinguant la génération parentale des descendants. Sur ces critères, les bactéries sont des organismes vivants.

Jusqu'à la fin des années 1970, les organismes vivants étaient classés en deux règnes, les eucaryotes et les procaryotes. Schématiquement, les premiers sont caractérisés par une structure intracellulaire complexe, le noyau, séparant le cytoplasme du nucléoplasme où baigne le patrimoine génétique, l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cette structure est absente chez les procaryotes, c'est-à-dire les bactéries.

Cette répartition des organismes vivants a été bouleversée avec la découverte d'un nouveau groupe d'êtres vivants au sein même des procaryotes, les archéobactéries, constituant le troisième règne du vivant. Ces archéobactéries présentent en effet des particularités, notamment la nature et l'agencement des lipides membranaires, qui les distinguent des deux autres domaines. Ainsi, tout organisme nouvellement recensé dans le grand catalogue du vivant est placé dans l'un de ces trois domaines. Toutefois, les virus posent problème : certains scientifiques les voient comme des structures complexes constituées certes de molécules organiques, mais totalement dénuées de vie ; d'autres ont une position opposée, affirmant que les virus sont des organismes vivants. De fait, les virus sont classés en ordres, familles, sous-familles, genres et espèces, à la façon des organismes vivants. Quelle est la raison de cet apparent paradoxe ? Nous verrons que des découvertes récentes remettent en question le caractère inerte des virus et rendent floue la frontière entre le vivant et l'inanimé : le parasitisme obligatoire que l'on croyait être l'apanage des virus existe aussi chez les bactéries, des organismes indéniablement vivants ; des virus contiennent de l'ARN et de l'ADN, alors que l'on pensait caractériser ces micro-organismes par la présence d'un seul acide nucléique ; enfin, certains virus changent de forme en dehors de tout contexte cellulaire (voir la figure 1), ce que l'on tenait pour impossible. Ces découvertes confèrent aux virus un rôle inédit, celui de précurseurs de la vie, et en font même un moyen de définir ce qu'est la vie.

La complexité du monde viral

Les virus ont été découverts à la fin du XIX^e siècle chez les plantes, puis chez les animaux et l'homme au début du XX^e siècle. Pour beaucoup, virus et bactéries sont synonymes, tous deux regroupés sous le terme générique de microbes. Pourtant, ces deux types de micro-organismes n'ont quasiment rien en commun. Au début du siècle dernier, admettre l'existence des virus n'a pas été chose facile et la virologie a difficilement trouvé sa place dans les manuels de biologie ou de médecine.

Alors que la bactériologie connaissait un développement spectaculaire, l'arrivée des virus comme « nouveaux » microbes laissait sceptique et il a fallu attendre la mise au point du

microscope électronique dans les années 1930 pour ne plus douter de l'existence de ces agents. Dès lors, des virus ont été retrouvés dans les organismes des trois domaines du vivant, chez la plupart des espèces animales et végétales et chez les bactéries. On sait aujourd'hui que les virus existent sous toutes les latitudes, dans tous les milieux.

Environ 1 000 fois plus petits que les bactéries (nous verrons que ce n'est pas toujours le cas), les virus sont constitués d'un acide nucléique (ADN ou ARN), support de l'information génétique virale, protégé par une structure protéique, nommée capsid, et parfois une enveloppe lipidique.

Malgré ces constituants de base communs, le monde des virus est extraordinairement hétérogène. Les virus présentent une multitude de tailles, de génomes, de cycles réplcatifs différents. À l'inverse de la plupart des bactéries, les virus sont des parasites obligatoires : ils ne se multiplient qu'au sein d'une cellule hôte. Pour ce faire, un virus pénètre dans une cellule grâce à une porte d'entrée, un récepteur situé à la surface de l'hôte. Une fois à l'intérieur, le génome viral impose à la cellule une série de tâches qui la condamne à fabriquer des virus, en des milliers d'exemplaires (voir la figure 2). De plus, certains ADN viraux s'insèrent dans le patrimoine génétique de l'hôte et sont transmis à chaque génération comme tout gène cellulaire : ce sont des virus endogènes.

Vus depuis leur découverte comme de simples assemblages de molécules organiques, les virus sont certes capables de parasiter un organisme vivant, mais semblent dénués de vie lorsqu'ils sont à l'extérieur d'une cellule. Les virus furent mêmes assimilés à de simples « états virulents des corps organisés ». En effet, on avait montré que les virus sont incapables de synthèse protéique, leur petite taille les empêchant de contenir la machinerie nécessaire, et leur patrimoine géné-

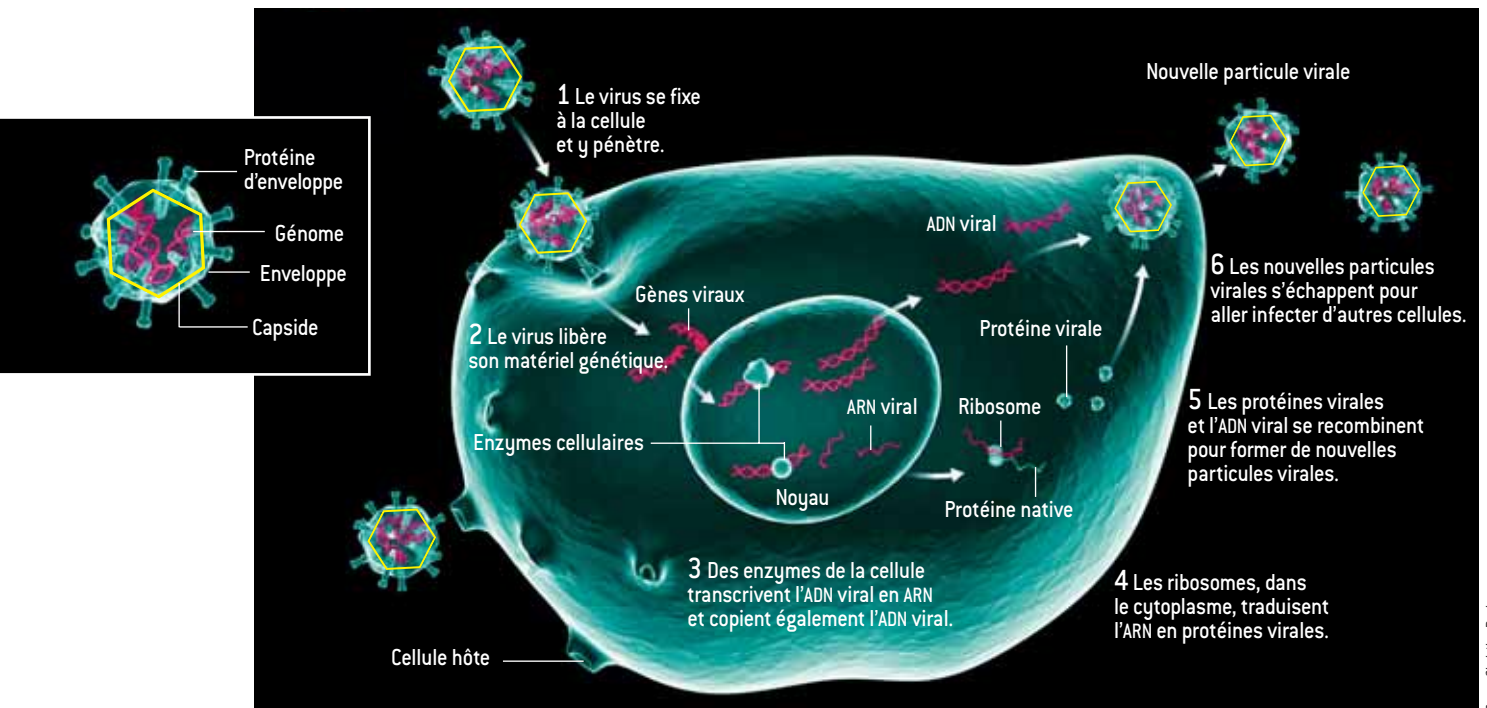
tique ne codant pas les enzymes requises par ce processus. De plus, ils ne peuvent croître hors contexte cellulaire. Ils ne contiennent qu'un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN), alors que les deux types coexistent dans tout organisme vivant. Enfin, ils n'ont aucun métabolisme propre, l'énergie nécessaire à leur multiplication étant fournie par l'hôte.

Cependant, les virus sont susceptibles de variabilité génétique (c'est pourquoi certains médicaments deviennent inefficaces) et par conséquent peuvent évoluer. Ainsi, les virus seraient porteurs de potentialités qui s'expriment seulement lorsque les conditions sont favorables, à la façon d'une graine qui peut suspendre son métabolisme pendant des milliers d'années, pour reprendre vie quand les conditions s'y prêtent.

Du nouveau chez les virus

Le parasitisme obligatoire serait-il un argument recevable pour placer le monde viral hors du vivant ? Non, puisque nous savons aujourd'hui que de nombreuses bactéries, telles les rickettsies, sont totalement dépendantes de leur cellule hôte. Pour ces raisons, les biologistes sont partagés entre placer les virus dans le vivant ou n'y voir qu'un assemblage chimique complexe, mais sans vie. La récente synthèse chimique du génome d'un bactériophage (un virus de bactérie), capable de se multiplier après son introduction dans une bactérie, a ravivé le débat ; les uns, menés par Craig Venter, l'auteur de ce virus « artificiel », affirment qu'il a été possible de créer la vie en laboratoire, les autres arguent que les virus ne sont pas vivants et que ce n'est donc pas un scoop !

Dotés à la fois des caractéristiques du vivant et du non-vivant, les virus ont été placés à la frontière entre ces deux mondes, dans une sorte de *no man's land* qui contente



2. Un virus est un parasite obligatoire. Il pénètre dans une cellule grâce à un ou plusieurs récepteurs à la surface (1). Dès son entrée, il détourne de nombreux acteurs cellulaires pour se multiplier en des milliers d'exemplaires. Certains virus pénètrent dans le noyau (2) et insèrent leur maté-

riel génétique dans celui de la cellule (on parle alors de rétrovirus), obligeant celle-ci à fabriquer des constituants viraux (de 3 à 5). Ces derniers s'assemblent en nouveaux virus (des milliers d'exemplaires) et quittent la cellule par bourgeonnement (6) ou par destruction de la cellule.

tous les belligérants. Toutefois, des découvertes récentes bousculent ce *statu quo*.

Chaque année, de nouveaux virus sont identifiés dans les organismes des trois domaines du vivant. C'est justement l'étude de deux virus « inédits » qui a conduit à repenser la place des virus dans le règne du vivant.

En 2003, la découverte d'un virus infectant une amibe et baptisé *Mimivirus* (pour *Mimicking Microbe Virus*, ou Virus imitant les microbes) a fait l'effet d'un coup de tonnerre (voir la figure 4). D'une taille supérieure à certaines bactéries, ce virus géant de 400 nanomètres de diamètre est le seul virus visible au microscope optique. Par ailleurs, son génome, comptant environ 1 200 gènes, est plus grand et plus complexe que celui de certaines bactéries. Pour comparaison, le génome (en ADN) de ce *Mimivirus* est constitué de près de 1,2 million de bases, alors que celui de *Nanoarchaeum equitans*, une archéobactérie, en a trois fois moins. Plus étonnant encore, parmi les gènes de *Mimivirus*, plusieurs participeraient à la synthèse protéique et à la réparation de son propre patrimoine génétique ! Enfin, côtoyant l'ADN du virus, des ARN ont été détectés dans les virus extracellulaires de *Mimivirus*. Les virologistes n'étaient pas au bout de leurs surprises.

Jusqu'ici, ils pensaient que les gènes viraux avaient une origine cellulaire et qu'ils résultaient d'une sorte de rapt génétique effectué par les virus au cours de l'évolution. L'analyse du génome de *Mimivirus* a prouvé le contraire : de nombreux gènes de ce virus n'ont aucun homologue chez les organismes des trois domaines du vivant, ce qui indique une origine indépendante. Ce virus – une réelle énigme – serait le chef de file d'une nouvelle famille de virus géants, des virus qui semblent être apparus sur Terre en même temps que la vie elle-même, il y a quatre milliards d'années. Ces observations ont conduit plusieurs biologistes à proposer la création d'une quatrième branche dans l'arbre du vivant (voir la figure 3), celle des *Girus* (pour *Giant Virus*). Le débat est ouvert.

Un virus autonome

Plus récemment, l'étude des virus d'archéobactéries a révélé que certains d'entre eux changent de forme, selon un processus actif, en dehors de tout contexte cellulaire (voir la figure 1). C'est le cas du virus ATV (pour *Acidianus Two-tailed Virus*) : il a une forme de citron, qui s'allonge à chaque extrémité quand la température atteint environ 80 °C. Ces modifications morphologiques faciliteraient l'infection de son hôte qui vit à proximité des sources hydrothermales où les températures sont de l'ordre de 80 °C. Ces deux exemples non seulement montrent à quel point le monde viral est plus complexe qu'on ne le pensait, mais ils remettent également en cause certains dogmes en biologie.

On estime qu'environ 10³¹ virus différents existent sur notre planète, une diversité infiniment supérieure à celle cumulée des organismes des trois (autres) règnes du vivant. Aujourd'hui, nous en connaissons quelque 10 000 différents, c'est dire notre ignorance. La caractérisation de nouveaux virus, mais aussi la mise au point de nouvelles techniques toujours plus sensibles, élargiront les limites que nous avons initialement assignées au monde viral et nous conduiront probablement à admettre que les virus sont autre chose que de simples boîtes à génome inertes.



« Chercher, Soigner, Défendre »

La Fondation Jérôme Lejeune, reconnue d'utilité publique, a pour objectif la recherche sur les maladies génétiques de l'intelligence (déficiences intellectuelles).

SUBVENTIONS

La Fondation Jérôme Lejeune appelle les équipes et chercheurs intéressés à soumettre à son Conseil scientifique des projets de recherche fondamentale ou clinique (neurosciences, comportement, génétique, biologie moléculaire, thérapeutique, cellules souches adultes ou du cordon, etc.), destinés à conduire à la découverte de traitements diminuant les symptômes des maladies génétiques de l'intelligence, spécialement la trisomie 21. L'organisation de congrès ou d'enseignements est aussi subventionnée.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

Formulaire à remplir « en ligne » sur www.fondationlejeune.org

(à valider avant le 30 Mars 2007 à minuit)

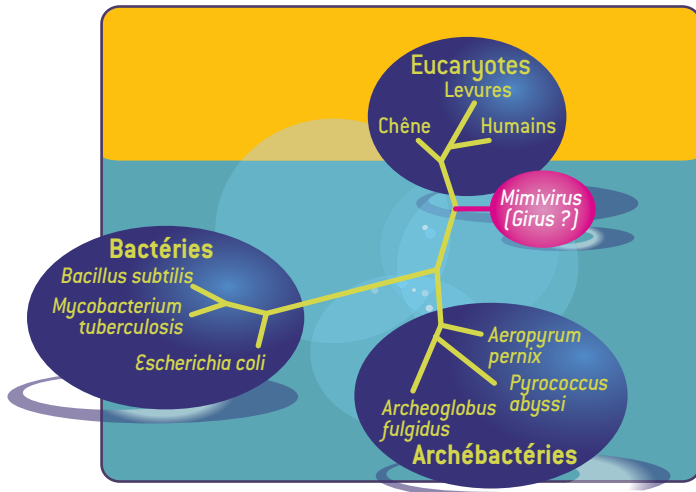
Pour toute information complémentaire, veuillez contacter :

Conseil Scientifique-Fondation Jérôme Lejeune

48, rue Galande – 75005 PARIS - France

Tél : +33 (0)1 53 10 08 30

Fax : +33 (0)1 53 10 85 98



3. Le vivant (en vert) était, jusqu'à aujourd'hui, divisé en trois domaines : les eucaryotes, les archéobactéries et les bactéries. Depuis la découverte de *Mimivirus*, certains biologistes ont proposé d'ajouter une quatrième branche (en rose), celle des *Girus*.

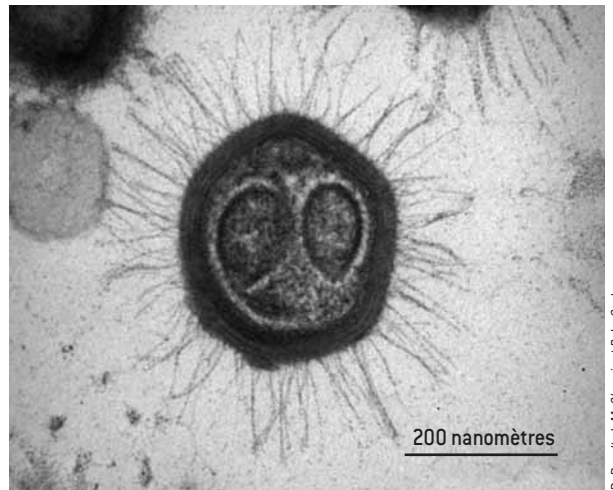
Le concept du vivant a toujours été exclusif. Une entité est vivante ou ne l'est pas. Cependant, la biologie nous apprend tous les jours que les conceptions purement dualistes ne sont plus tenables, des « zones grises » étant de plus en plus mises en évidence. Cette vision simpliste nous a déjà conduits à commettre des erreurs. L'exemple du feu est révélateur.

Il n'y a pas si longtemps, le feu était considéré comme une entité vivante puisque celui-ci répondait aux principaux critères du vivant. Il naît, croît et meurt comme tout organisme vivant. Il se propage et se reproduit grâce à des étincelles, il répond à des stimulus externes comme le vent. Il est doué d'un métabolisme, consommant de l'oxygène et produisant des déchets. Le mot « phlogistique » avait même été créé par les physiciens au XVII^e siècle pour décrire le principe vital qui l'animaient. C'est en comprenant les mécanismes de la combustion que cette conception fut abandonnée, à l'image des travaux de Pasteur, initiés par ceux de Francesco Redi dans les années 1660, qui discréditèrent la génération spontanée. De même, un cristal croît, mais n'est pas vivant, alors qu'une mule incapable de se reproduire est un organisme vivant. Aussi, définir la vie par une liste de propriétés est une entreprise vaine, puisque ces critères, en constante évolution, sont sujets de discorde.

Une frontière en pointillés

Parce qu'objets inertes, on pensait que les virus ne jouaient aucun rôle dans l'évolution. Cette vision est révolue, et certains, comme le virologue Patrick Forterre, de l'Institut de génétique et microbiologie, à Orsay, affirment que les virus seraient les « inventeurs » de l'ADN. En effet, les capacités remarquables qu'ont les virus à modifier leur patrimoine génétique en réponse à l'environnement, en particulier pour échapper aux défenses cellulaires, semblent les avoir conduits à « créer » cette nouvelle forme de matériel génétique dans un monde dominé à l'époque par l'ARN.

Les virus inventent à tout moment de nouveaux gènes et de nouvelles fonctions dont nous n'avons pas la moindre



4. Mimivirus est le plus gros des virus connus : il est plus gros que certaines bactéries ! Outre sa taille, il se distingue par le fait qu'il contient deux types d'acides nucléiques (ADN et ARN) alors que les autres virus n'en ont qu'un.

idée, mais qui constituent une source d'innovation génétique extraordinaire. À l'image de ces rétrovirus endogènes qui représentent dix pour cent de notre patrimoine génétique, ces gènes viraux constitueraient une réserve de gènes susceptibles d'enrichir, par échanges horizontaux, les génomes des organismes des trois règnes du vivant, alimentant leur propre évolution.

Alors, pourquoi ne pas voir dans les virus les « révélateurs » du vivant et qualifier un organisme de vivant si et seulement s'il peut être infecté par un virus ? Dans ce cas, se demander si les virus sont vivants équivaldrait à se demander si les constituants d'une cellule sont vivants.

La notion du vivant est une notion dynamique, évoluant en fonction de nos connaissances. En conséquence, la frontière entre la matière inerte et le vivant est tout aussi instable. Fondamentalement, la vie est une manifestation de la matière, une propriété émergente issue d'interactions complexes de molécules. On peut imaginer un continuum entre matière et vivant plutôt que d'affirmer que ces deux mondes coexistent avec une frontière bien délimitée. Sur cette échelle de vie, les virus exprimeraient des propriétés tantôt proches de l'inerte, tantôt proches du vivant. Dans ce cadre, le concept de vie serait envisagé à l'image de celui de l'énergie, avec des échanges constants entre différents « états du vivant ». Chaque entité localisée sur ce continuum aurait la possibilité de s'y déplacer au cours de son existence.

Ali SAÏB est professeur des Universités et travaille à l'Institut universitaire d'hématologie à l'Hôpital Saint-Louis, à Paris.

P. FORTERRE, *Three RNA cells for ribosomal lineages and three DNA viruses to replicate their genomes: a hypothesis for the origin of cellular domain*, in *PNAS*, vol. 103 (10), pp. 3669-3674, 2006.

G. HAMILTON, *Virology: the gene weavers*, in *Nature*, vol. 441, pp. 683-685, 2006.

M. HARING et al., *Independent virus development outside a host*, in *Nature*, vol. 436, pp. 1101-1102, 2005.