

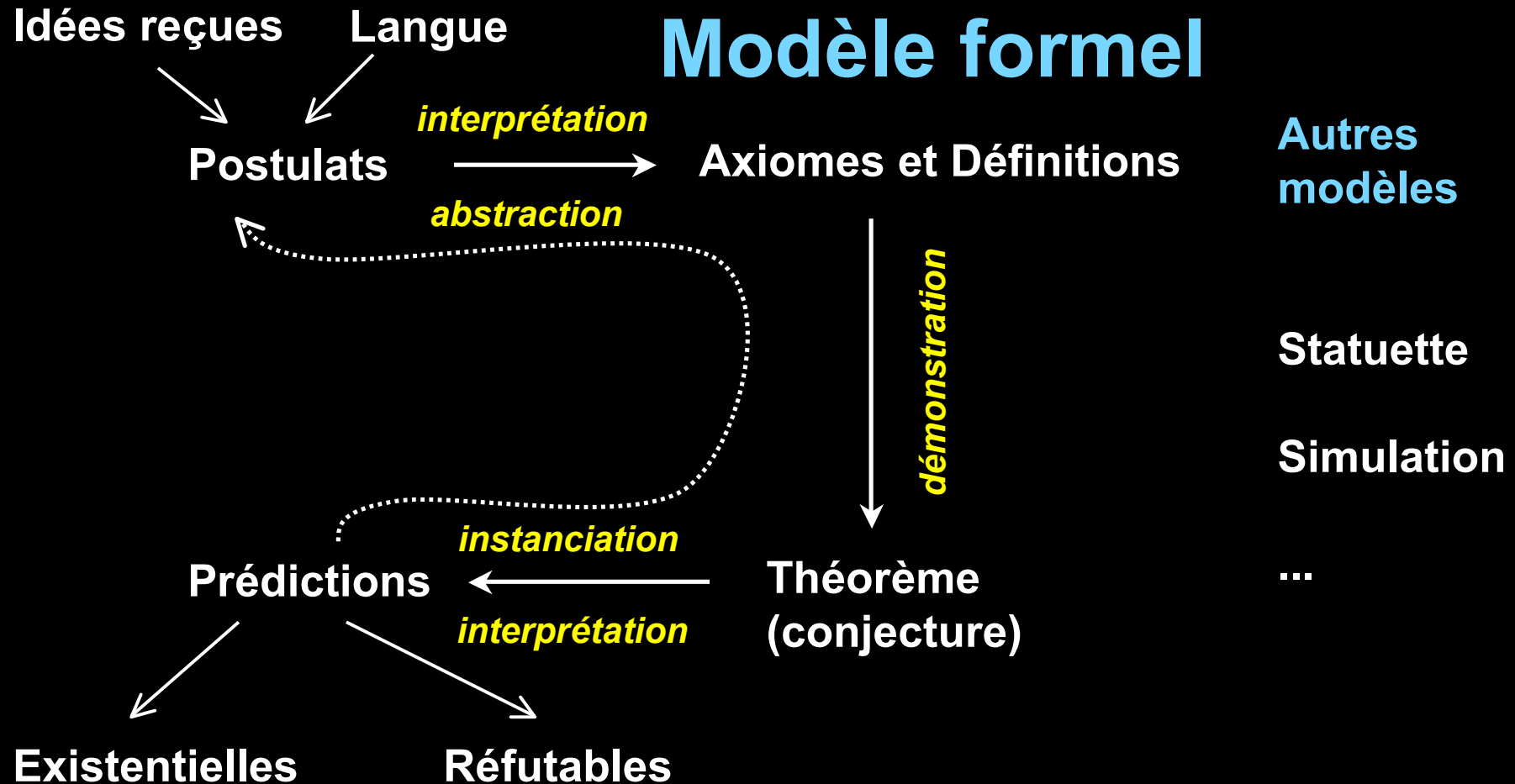
ARCHIVES OU PALIMPSESTES ?

LES GÉNOMES BACTÉRIENS NOUS PARLENT DE L'ORIGINE DE LA VIE

Cours de Mastère I, Ecole Normale Supérieure

9 janvier 2007

La Méthode Critique Générative



--- T H É O R I E ---

- ➔ **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- ➔ DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES
- ➔ LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE
- ➔ DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES
- ➔ LE MONDE DES ARN
- ➔ UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES
- ➔ LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE
- ➔ EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME
- ➔ VIE ET CALCUL
- ➔ LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME



Ce qu'est la vie



Deux entités sont nécessaires à la vie :

→ **Un programme (un “livre de recettes”)**

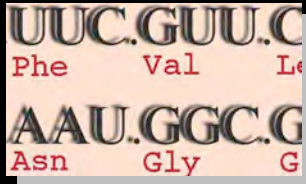
- 1. **Transfert d'information** => l'objet de la génomique est de déchiffrer le programme associé à la cellule et de comprendre sa signification; ce transfert gère la conservation d'une mémoire, et sa mise en œuvre

Forces couplant la structure du génome à celle de la cellule (**l'usine cellulaire**) :

→ **Une machine permettant au programme d'agir**

- 2. **Métabolisme** (une dynamique)
→ 3. **Compartmentation** (la définition d'un intérieur et d'un extérieur)

La cellule est l'atome de vie, avec deux stratégies de compartimentation : une simple enveloppe (procaryotes), ou la multiplication des membranes et des peaux (eucaryotes)

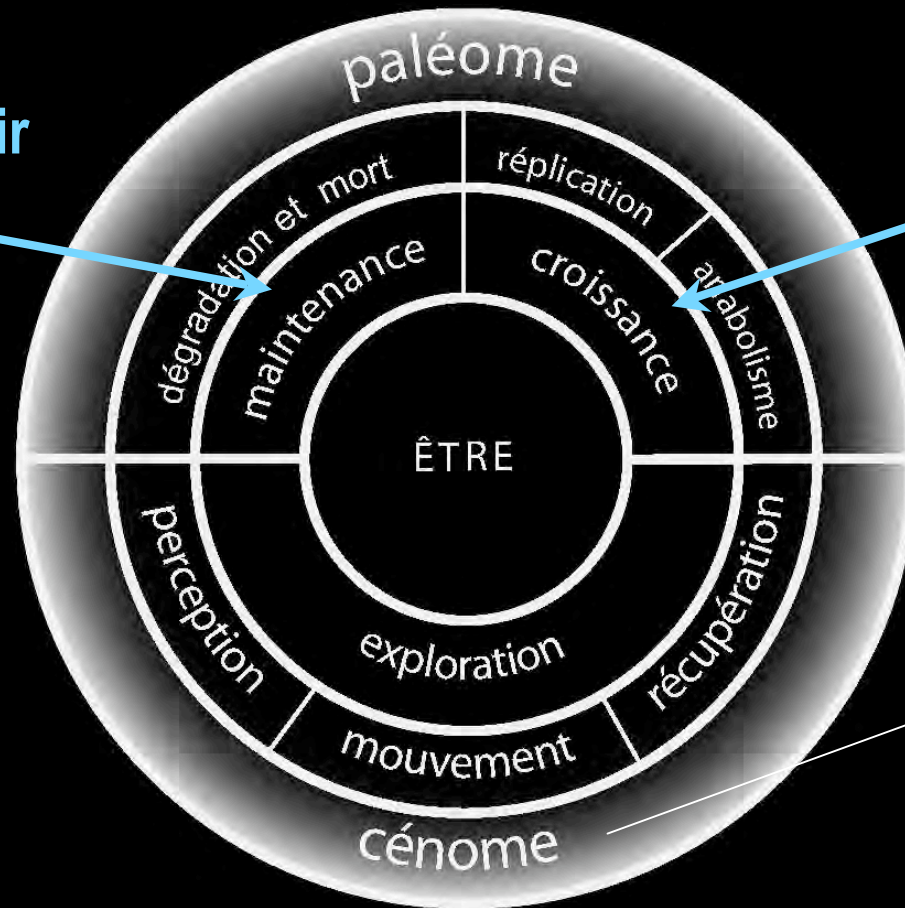


FONCTIONS PREMIÈRES



éviter de mourir

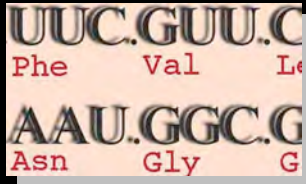
vivre



Du grec κοινος,
commun, cf
« biocénose »

occuper le milieu environnant





Contexte : le “programme génétique”



- **Physique** : *matière, énergie, temps*
- **Physique statistique** : *Physique + information*
- **Biologie** : *Physique + information, codage, contrôle...*
- **Arithmétique** : *suites d'entiers, récursivité, codage...*
- **Calcul** : *Arithmétique + programmes + machine...*

La métaphore du « programme génétique » rend explicite un certain nombre de points communs entre le calcul et le fonctionnement cellulaire : **pouvons-nous pousser la métaphore jusqu'à ses conséquences ultimes ?**



QU'EST-CE QUE LA VIE ?

LA VIE NE PEUT ÊTRE SÉPARÉE DE QUATRE PROCESSUS FONDAMENTAUX

MÉTABOLISME
COMPARTIMENTATION

MÉMOIRE
MANIPULATION

LES DEUX PREMIERS ONT L'ÉCHELLE DES PETITES MOLÉCULES, LES AUTRES CORRESPONDENT AUX MACROMOLÉCULES

MÉMOIRE ET MANIPULATION SONT LIÉES PAR UNE LOI FONDAMENTALE QUI DONNE UN CARACTÈRE RÉCURSIF À LA TRANSMISSION DE LA VIE
CETTE LOI EST LE CODE GÉNÉTIQUE

LA VIE CONCERNE PLUS LES RELATIONS ENTRE OBJETS QUE LES OBJETS (LA BARQUE DE DELPHES)

Origine



■ MICROSCOPIQUE
■ MÉSOLOGIQUE

UNE THÉORIE DE L'ORIGINE DE LA VIE DOIT EXPLIQUER :

- **COMMENT SE SONT FAITS LES COMPARTIMENTS**
- **COMMENT SE SONT CONSTRUITES LES PREMIÈRES MOLÉCULES RÉPLICATIVES**
- **COMMENT S'EST CRÉÉE LA CORRESPONDANCE ENTRE MÉMOIRE ET MANIPULATION**

**UN MÉTABOLISME PRIMITIF SUR DES SURFACES SOLIDES
DONNE UNE SOLUTION**

Origine



II N'Y A PAS DE GÉNÉRATION SPONTANÉE

J'AI LA PRÉTENTION DE DÉMONTRER AVEC RIGUEUR QUE DANS TOUTES LES EXPÉRIENCES OU L'ON A CRU RECONNAÎTRE L'EXISTENCE DE GÉNÉRATIONS SPONTANÉES, CHEZ LES ÊTRES LES PLUS INFÉRIEURS, OU LE DÉBAT SE TROUVE AUJOURD'HUI RELÉGUÉ, L'OBSERVATEUR A ÉTÉ VICTIME D'ILLUSIONS OU DE CAUSES D'ERREUR QU'IL N'A PAS APERÇUES OU QU'IL N'A PAS SU ÉVITER.

LOUIS PASTEUR



- **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES
- LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE
- DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES
- LE MONDE DES ARN
- UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES
- LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE
- EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME
- VIE ET CALCUL
- LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME

LE MODÈLE DE LA SOUPE PRÉBIOTIQUE IMPLIQUE LA PRODUCTION D'UN NOMBRE ÉLEVÉ DE VARIANTS D'UN PETIT ENSEMBLE DE MOLÉCULES. CE FAIT, LOIN D'ÊTRE UN ÉLÉMENT FAVORABLE À LA THÉORIE, VA CONTRE LA GENÈSE D'UN ENSEMBLE COHÉRENT. IL EST NÉCESSAIRE DE METTRE EN PLACE D'ABORD UN MÉCANISME SÉLECTIF POUR COMPRENDRE LES PHÉNOMÈNES À L'ORIGINE DE LA CHIMIE DU VIVANT. MIEUX, LA PRÉSENCE DE TROP DE MOLÉCULES STRUCTURELLEMENT VOISINES AGIT COMME LE FONT LES POISONS, EN INACTIVANT LES PROCESSUS CATALYTIQUES SÉLECTIONNÉS DANS UN PREMIER TEMPS ET EN BLOQUANT L'ÉVOLUTION.

CELA IMPLIQUE :

- UNE CONCENTRATION SUFFISANTE DES MOLÉCULES EN CAUSE
- L'EXISTENCE D'UNE LIMITE À LA VARIÉTÉ DES MOLÉCULES PRODUITES À UN INSTANT DONNÉ
- POUR CHAQUE TYPE, UNE MESURE DE SON ADÉQUATION
- QUE LA DESCENDANCE DES TYPES LES PLUS ADÉQUATS S'ACCROISSE AVEC LE TEMPS
- QUE TANT QU'UN TYPE N'EST PAS SUR LE POINT DE DISPARAÎTRE IL PRODUISE DES DESCENDANTS DONT CERTAINS SONT LÉGÈREMENT MIEUX ADAPTÉS QUE LEURS PARENTS.

UNE EXPÉRIENCE DE MILLER

MOLÉCULES À SQUELETTE CARBONÉ

RENDEMENT

<i>Glycine</i>	2,1
Acide glycolique	1,9
Sarcosine	0,25
<i>Alanine</i>	1,7
Acide lactique	1,6
N-méthylalanine	0,07
Acide alpha-aminobutyrique	0,34
Acide alpha-aminoisobutyrique	0,007
Acide alpha-hydroxybutyrique	0,34
Beta-alanine	0,76
Acide succinique	0,27
<i>Acide aspartique</i>	0,024
<i>Acide glutamique</i>	0,051
Acide iminodiacétique	0,37
Acide iminoacétique-propionique	0,13
Acide formique	4,00
Acide acétique	0,51
Acide propionique	0,66
Urée	0,034
N-méthylurée	0,051

Origine



Génétique des Génomes Bactériens

<http://www.pasteur.fr/recherche/unites/REG/>

**ARGUMENTS THAT ATTEMPT TO EXTRAPOLATE FROM
MODERN BIOCHEMISTRY BACK TO THE ORIGIN OF LIFE
ARE FUTILE**

S. BENNER

**THE METHOD USED IS THAT OF A RECONSTRUCTION OF
PRECURSOR PATHWAYS BY RETRODICTION FROM EXTANT
PATHWAYS**

G. WÄCHTERSCHÄUSER



OUTRE LA NÉCESSITÉ D'AVOIR UNE CONCENTRATION SUFFISANTE DES MOLÉCULES EN CAUSE, UN AUTRE ASPECT DU MÉTABOLISME DOIT ÊTRE PRIS EN CONSIDÉRATION : IL DOIT FAVORISER LA SYNTHÈSE DES MACROMOLÉCULES DANS L'EAU.

À 3-DIMENSIONS, L'AUGMENTATION DE L'ENTROPIE VA CONTRE LA POLYMÉRISATION, MAIS À 2-DIMENSIONS, SI UNE MOLÉCULE D'EAU EST LIBÉRÉE PENDANT LA POLYMÉRISATION, LA FORMATION DE MACROMOLÉCULES EST FAVORISÉE SYSTÉMATIQUEMENT.

Origine



**DES MOLÉCULES CHARGÉES INTERAGISSANT AVEC DES SURFACES
PEUVENT PERMETTRE LA MISE EN PLACE D'UN PROCESSUS
SÉLECTIF.**

**DE NOMBREUX AUTEURS PAR LE PASSÉ ONT PROPOSÉ DES
HYPOTHÈSES POUR PRENDRE EN COMPTE CE FAIT :**

• 1951	BERNAL	ARGILES
• 1957	GRANICK	Fe₂O₃ + FeO + S
• 1975	CAIRNS-SMITH & HARTMAN	ARGILES
• 1988	WÄCHTERSHÄUSER	FeS (PYRITE)

Origine



PREMIÈRE ÉTAPE

MÉTABOLISME DE SURFACE PERMETTANT LA CONCENTRATION LOCALE DE
MOLÉCULES À SQUELETTE CARBONÉ, LEUR MODIFICATION ET LEUR
POLYMÉRISATION

QUELLES PROPRIÉTÉS CES MOLÉCULES DOIVENT-ELLE AVOIR ?

QUELQUES RÉFÉRENCES

GRAHAM CAIRNS-SMITH

ORIGIN OF LIFE CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS 1982

ANTOINE DANCHIN

CHRISTIAN DE DUVE

FREEMAN DYSON

PRESS 1985

GUNTER WACHTHERSHAUSER

THEORY OF SURFACE METABOLISM. *MICROBIOL REV* 1988, 52:452-484

GENETIC TAKEOVER AND THE MINERAL

UNE AURORE DE PIERRES LE SEUIL 1990

BLUEPRINT FOR A CELL PATTERSON 1990

ORIGINS OF LIFE CAMBRIDGE UNIVERSITY

BEFORE ENZYMES AND TEMPLATES:

**AVANT DE CONSIDÉRER LE CODE GÉNÉTIQUE ET L'ADN
IL FAUT RENDRE COMPTE DES SYNTHÈSES CORRESPONDANTES
À L'INTÉRIEUR D'UN ORGANITE COMPARTIMENTÉ.**



SYNTHÈSE DES LIPIDES

SYNTHÈSE DES COENZYMES

SYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES

Origine



- **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- **DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES**
- **LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE**
- **DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES**
- **LE MONDE DES ARN**
- **UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES**
- **LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE**
- **EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME**
- **VIE ET CALCUL**
- **LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME**



ANABOLISME ET CATABOLISME



L'ANALYSE DU TABLEAU MÉTABOLIQUE ACTUEL MONTRE UNE CHIMIE TRÈS DIFFÉRENTE POUR L'ANABOLISME ET LE CATABOLISME. CE DERNIER EST SOUVENT FACILE À COMPRENDRE ALORS QUE L'ANABOLISME MET EN JEU DES GROUPEMENTS CHIMIQUES « INUTILES »

A COURS DE LEUR CONSTRUCTION, LA PLUPART DES MÉTABOLITES QUI SERVENT À LA CONSTRUCTION DES CELLULES (ANABOLISME) SONT CHARGÉS NÉGATIVEMENT, SOUVENT EN APPARENCE « INUTILEMENT »



CE QUI EST AISÉ :

**SYNTHÈSE DE QUELQUES ACIDES AMINÉS
(À CONDITION QUE L'AZOTE PUISSE ÊTRE RÉDUIT)**

**SYNTHÈSE DE MOLÉCULES À BASE D'UN SQUELETTE
DE TROIS ATOMES DE CARBONE**

Origine



CE QUI EST DIFFICILE :

SYNTHÈSE DES ACIDES AMINÉS BASIQUES

SYNTHÈSE DES COENZYMES

SYNTHÈSE DES LIPIDES

**SYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES (PARTICULIÈREMENT
DES PYRIMIDINES)**

Origine



CHEMINS UTILISANT DES RÉSIDUS PHOSPHATE SANS “RAISON” :

**SÉRINE (SÉRINE~PHOSPHATE)
PYRIDOXAL PHOSPHATE
ISOPRÉNYL ~ PYROPHOSPHATE
4-PHOSPHOPANTÉTHÉINE
THIAMINE ~ PYROPHOSPHATE**

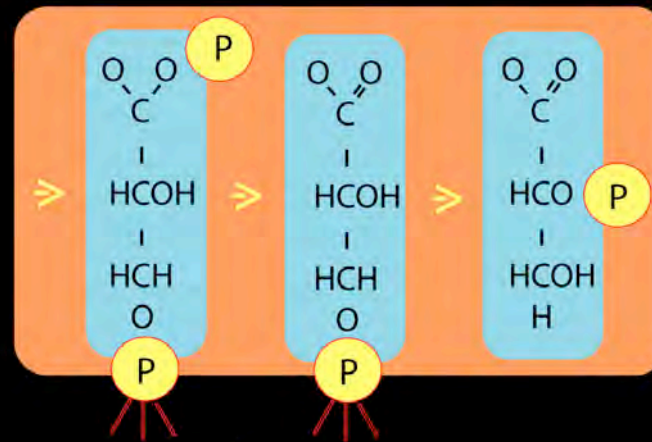
CONTENANT DES NUCLÉOTIDES :

**CYTIDYLATE (LIPIDES)
ADENYLATE, GUANYLATE, URIDYLATE (SUCRES)
COENZYMES (NAD, CoA...)**

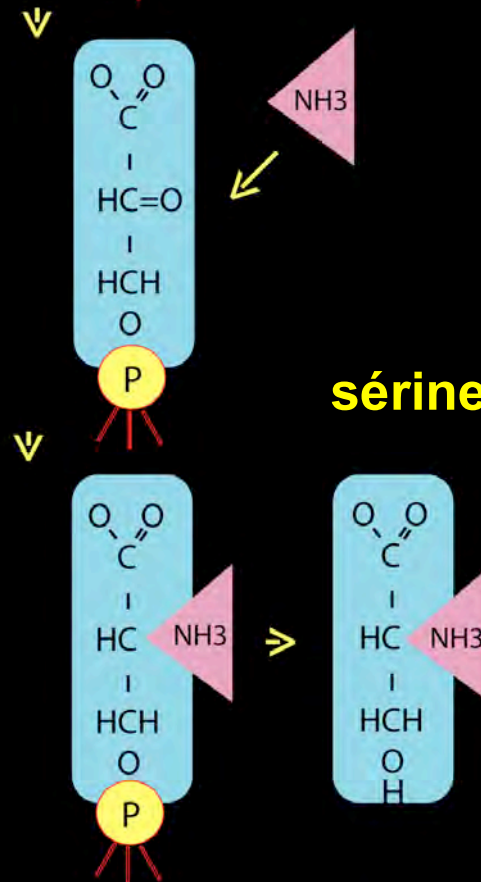


UUC.GUU.C
Phe Val Le
AAU.GGC.G
Asn Gly G

GLYCOLYSE



SYNTHÈSE DE LA SÉRINE



gâchis apparent !

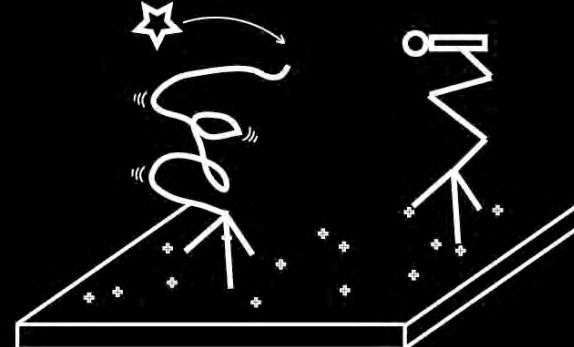
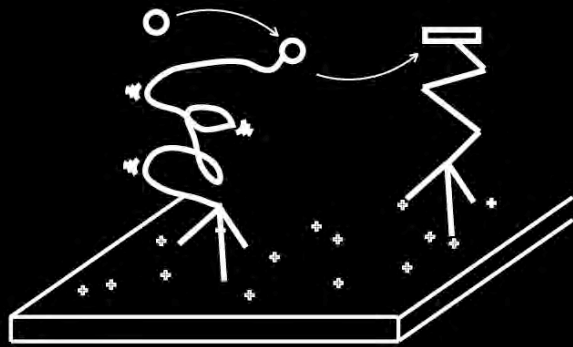


LES MOLÉCULES À TROIS ATOMES DE CARBONE ET LES ACIDES AMINÉS SONT TRÈS FACILES À OBTENIR.

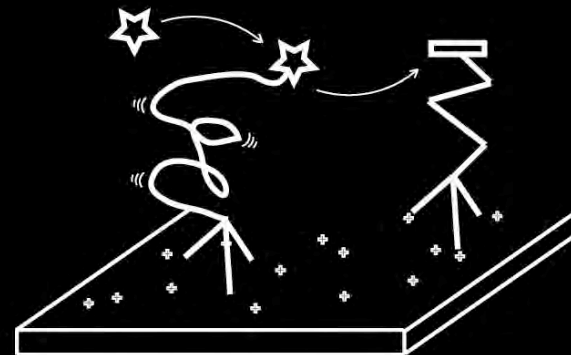
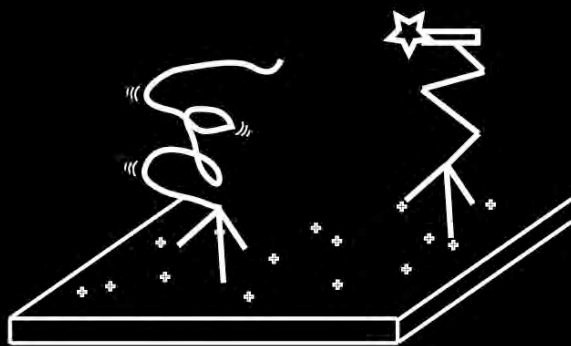
ON PEUT DONC IMAGINER LA SYNTHÈSE SYSTÉMATIQUE DE PEPTIDES ET D'ISOPEPTIDES.

LE MÉTABOLISME ACTUEL DE LA SYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES ET DES COENZYMES UTILISE DES ACIDES AMINÉS, ET IL S'AGIT DONC PEUT-ÊTRE DE LA TRACE DE CE PASSÉ PRIMITIF.

DANS DE NOMBREUX CAS ON TROUVE UNE « VARIATION SUR UN THÈME » C'EST À DIRE QU'UN SOCLE COMMUN RECOIT DES ACCEPTEURS DIVERS : IL S'AGIT LÀ DE « TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE. »



LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE



Origine



PREMIÈRE ÉTAPE

ON ATTEND PAR CONSÉQUENT UN MÉTABOLISME DE SURFACE UTILISANT DES MOLÉCULES À SQUELETTE CARBONÉ ET PORTEUSES DE GROUPEMENTS CHARGÉS NÉGATIVEMENT

CES MOLÉCULES COMPRENENT UN CERTAIN NOMBRE D'ACIDES AMINÉS « SIMPLES » (GLYCINE, ALANINE, SÉRINE, CYSTÉINE, ASPARTATE, GLUTAMATE...) ET LE CŒUR DE CE QUI CONSTITUE AUJOURD'HUI LA GLYCOLYSE

- **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- **DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES**
- **LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE**
- **DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES**
- **LE MONDE DES ARN**
- **UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES**
- **LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE**
- **EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME**
- **VIE ET CALCUL**
- **LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME**

ACIDES AMINÉS DANS LA SYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES ET DES COENZYMES

PURINES Q G (S) Q D (S)

PYRIMIDINES D

GLUTATHION E C G (ISO)PEPTIDE

4-PHOSPHOPANTÉTHÉINE V A C (ISO)PEPTIDE

NICOTINAMIDE D (Q)

PYRIDOXAMINE S (Q)

PYROLLOQUINOLONE QUINONE E Y (PEPTIDE)

ETC...

Origine



**GRANICK (1957), YCAS (1974) ET JENSEN (1976) ONT PROPOSÉ
QUE LA SPÉCIFICITÉ DES ENZYMES A ÉVOLUÉ À PARTIR DU
RECRUTEMENT DE PROTÉINES PREEXISTANTES QUI CATALYSENT
DES RÉACTIONS SEMBLABLES**

CELA A ÉTÉ SOUVENT CONSTATÉ

**pabB trpE
pabA trpG guaA**

**GONCHAROFF & NICHOLS 1984
KAPLAN & NICHOLS 1983
ZALKIN et al. 1985**

**thrC dsdA ilvA trpB
metB metC
cysK trpB**

**PARSOT 1986, 1987
PARSOT et al. 1988
LÉVY & DANCHIN 1988**

**pdxB serA
pyrH thrA lysC gltK carK**

**SCHOENLEIN et al. 1989
SERINA et al. 1995**

Origine



UNE ILLUSTRATION CONTEMPORAINE D'HOMÉOTOPIE RÉCURSIVE EST DONNÉE PAR LA SYNTHÈSE DES ANTIBIOTIQUES PEPTIDIQUES OU PAR LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS.

IL EST FASCINANT DE REMARQUER QUE LES GÈNES NÉCESSAIRES POUR CES DEUX TYPES DE SYNTHÈSES CODENT DES ENZYMES TRÈS SEMBLABLES ET DONC PROVIENNENT D'UN ANCÊTRE COMMUN.

UN AUTRE CARACTÈRE REMARQUABLE EST QUE LA FORMATION DE PEPTIDES EST CATALYSÉE PAR UN PEPTIDE PHOSPHORYLÉ (PHOSPHOPANTHÉINE) ET SUIT UN PROCESSUS INDÉPENDANT DE LA TRADUCTION.

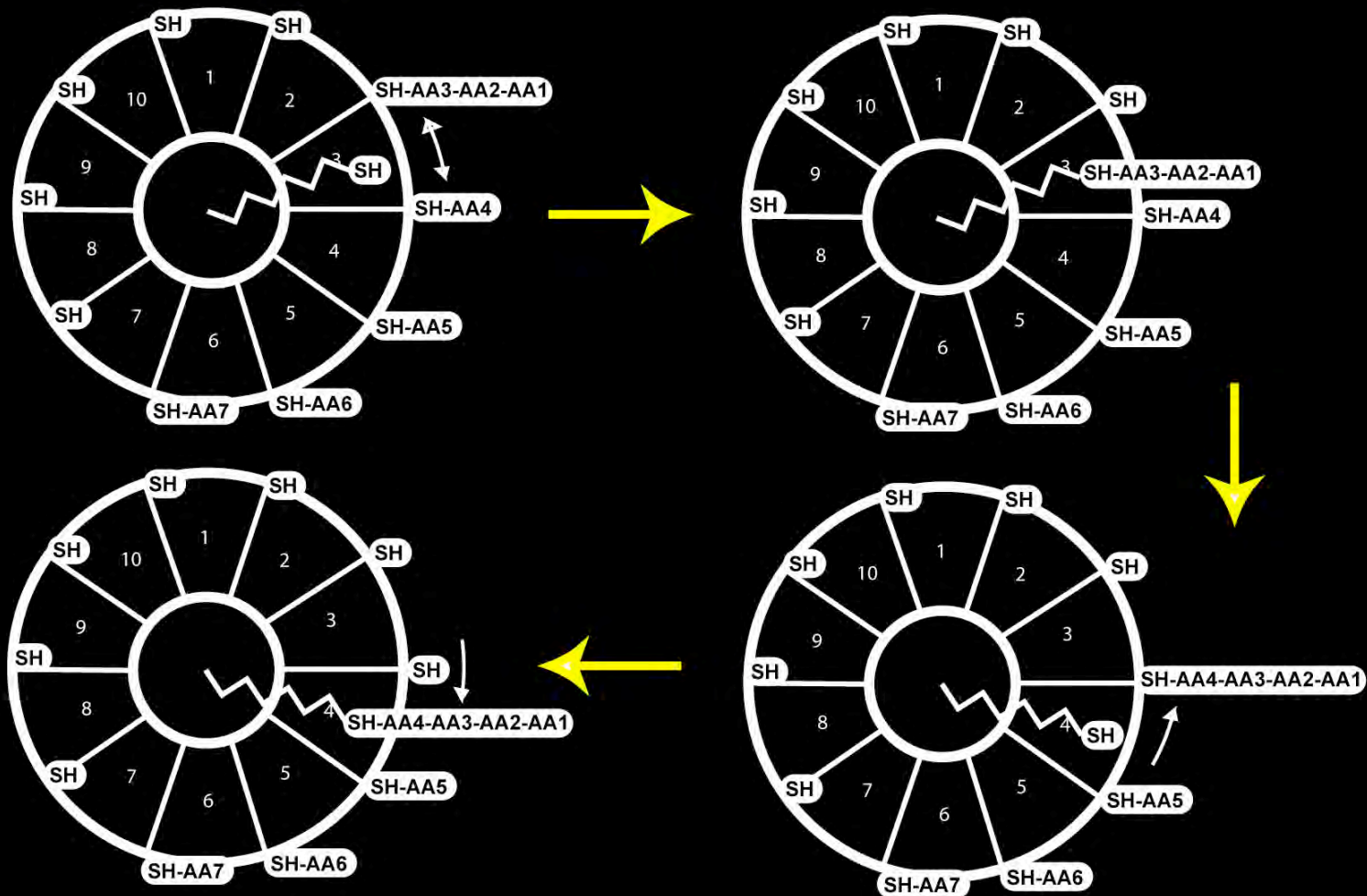
EN CONSÉQUENCE, IL FAUT PRENDRE EN CONSIDÉRATION DES PEPTIDES OU DES RÉACTIONS UTILISANT DES PEPTIDES POUR LA SYNTHÈSE DES COENZYMES AUSSI BIEN QUE DES NUCLÉOTIDES (CE QU'ON OBSERVE D'AILLEURS DANS LE MÉTABOLISME ACTUEL).

PAR EXEMPLE, ON PEUT CONSIDÉRER LES PEPTIDES QUI CONDUISENT À DES RÉARRANGEMENTS INTRAMOLÉCULAIRES, COMME LES BACTÉRIOCINES QUI PRODUISENT LA LANTHIONINE ET SES ANALOGUES À PARTIR D'ACIDES AMINÉS COMME LA SÉRINE OU LA CYSTÉINE.

Origine



SYNTHÈSE PEPTIDIQUE NON RIBOSOMIQUE



LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS ET DES PEPTIDES (NE COMPRENANT PAS NÉCESSAIREMENT DES ACIDES AMINÉS L) SE DÉROULE EN PARALLÈLE AVEC LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS.

IL EN RÉSULTE LA SYNTHÈSE DE MEMBRANES LIPIDIQUES, DE COENZYMES ET DE NUCLÉOTIDES. LA POLYMÉRISATION DE CES DERNIERS, EN PRÉSENCE DE PEPTIDES, CONDUIT À DES ARN (ENCHAÎNEMENT 5'-3') ET AU MONDE ARN OU L'ANCÊTRE DE L'ARN DE TRANSFERT SE SUBSTITUE AUX SURFACES SOLIDES, EN PARTICULIER VIA LA PRÉSENCE D'ATOMES DE SOUFRE.

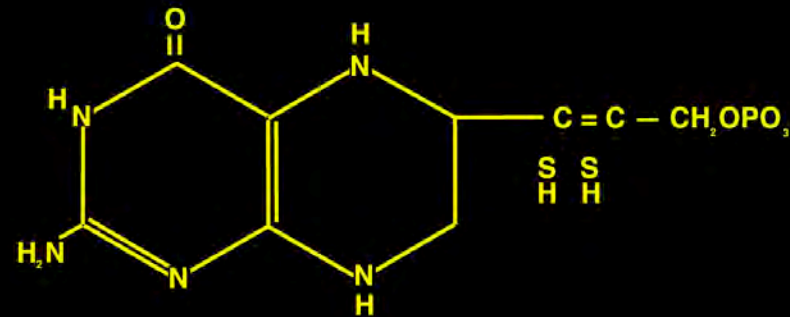
LA DÉCOUVERTE DU RÔLE POSSIBLE DE MATRICE VA DONNER LIEU À L'INVENTION DU CODE GÉNÉTIQUE.

DANS TOUS LES CAS SE POSE LA QUESTION DE L'ORIGINE DES NUCLÉOTIDES, CAR CES MOLÉCULES À BASE DE RIBOSE SONT TRÈS INSTABLES, CE QUI SUPPOSE UNE PRODUCTION CONTINUE.

UN COENZYME SOUFRÉ (QUI SE LIE DONC FACILEMENT À DES SURFACES FER-SOUFRE), LA MOLYBOPTÉRINE, POURRAIT DONNER UNE IDÉE D'UN SCÉNARIO D'ORIGINE, EN INVERSANT LE MÉTABOLISME ACTUEL QUI À PARTIR DU GTP DONNE LES PTÉRIDINES.

L'IDÉE EST ALORS QUE LES PTÉRIDINES ÉTAIENT OBTENUES AU COURS D'UN PROCESSUS PRIMITIF DE FIXATION DE L'AZOTE, ET QUE LA CYCLISATION SOUS FORME DE GMP ÉTAIT UNE « FUITE » ACCIDENTELLE DE CE PROCESSUS.

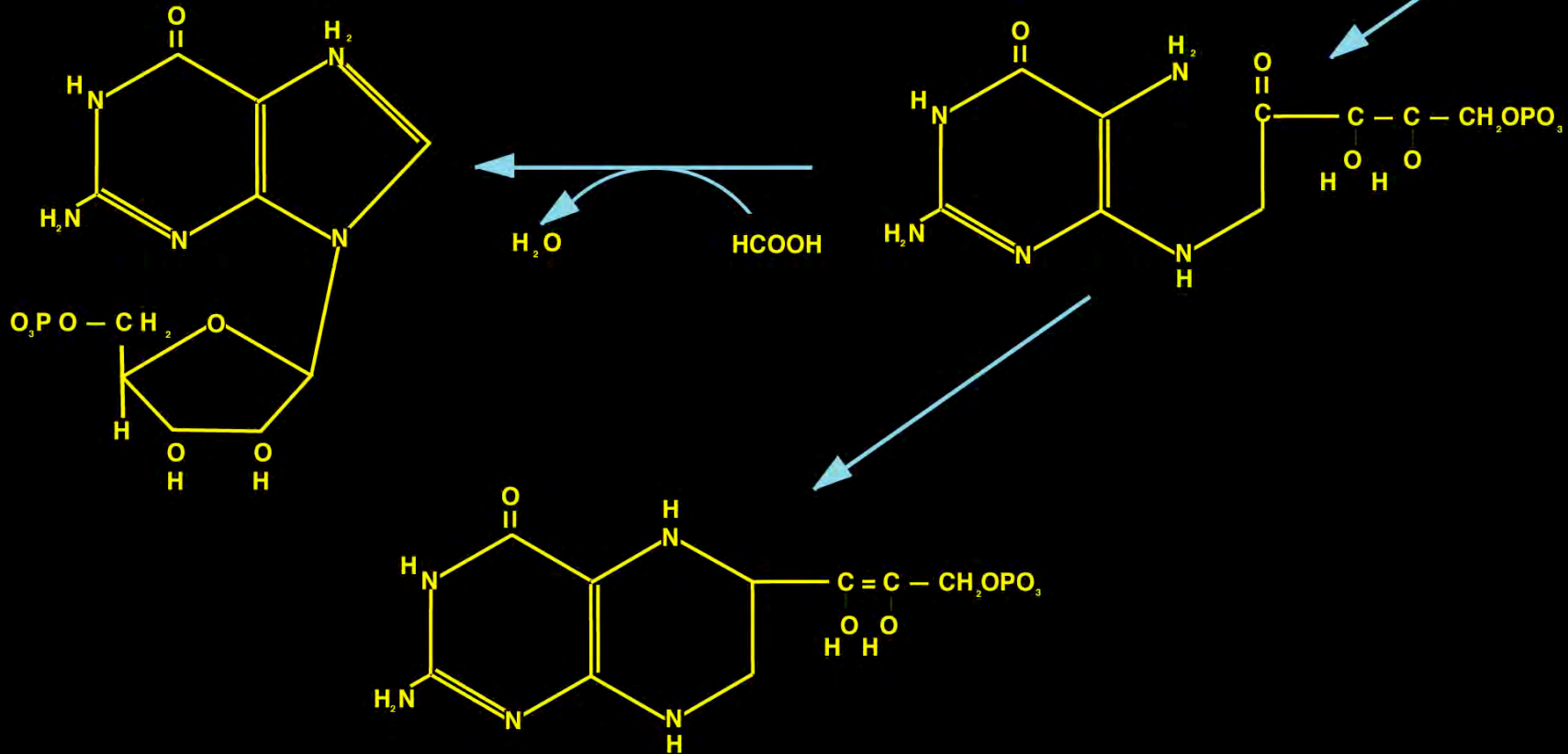
Molybdoptérine



Molybdoptérine



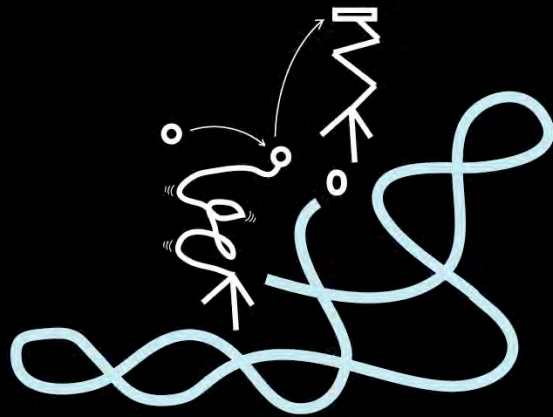
FIXATION DE L'AZOTE ?



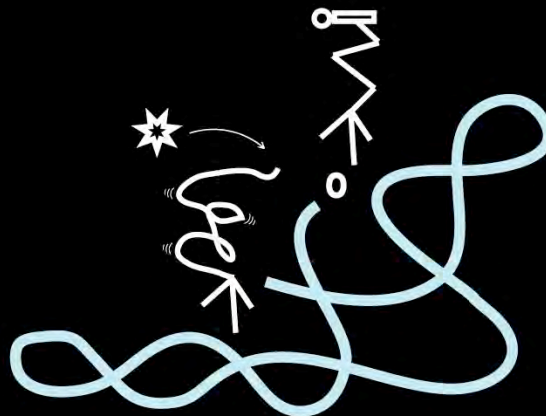
Origine



- **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- **DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES**
- **LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE**
- **DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES**
- **LE MONDE DES ARN**
- **UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES**
- **LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE**
- **EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME**
- **VIE ET CALCUL**
- **LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME**



**L'ARN DE TRANSFERT SE SUBSTITUE
AUX SURFACES**



tRNA HORS TRADUCTION

FORMATION D'UN LIEN PEPTIDIQUE

Gly~ARNtGly muréine

Phe~ARNtPhe N-terminal

Leu~ARNtLeu N-terminal

Arg~ARNtArg Ubiquitine

HOMÉOTOPIE

Met~ARNt^{FMet} → FMet~ARNt^{FMet}

Glu~ARNt^{Gln} → GlnARNt^{Gln}

Ser~ARNt^{SeCys} → SeCys~ARNt^{SeCys}

DIVERS

Lys~ARNtLys Lipides

Glu~ARNtGlu Aminolévulinate

AUTRES MODIFICATIONS

Modification des bases

Origine



ORIGINE DES ARNt SYNTHÉTASES

SI LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE EST À LA BASE DU MÉTABOLISME SUR LES MOLÉCULES D'ARNt, LES ARNt SYNTHÉTASES DOIVENT PROVENIR DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES AMINÉS :

GATTI & TZAGOLOFF ONT TROUVÉ QUE L'ASPARTYL-ARNt SYNTHÉTASE EST VOISINE DE L'ASPARAGINE SYNTHÉTASE, ET DI GIULIO (1993) A MONTRÉ QUE LA GLUTAMINE ARNt SYNTHÉTASE EST VOISINE DES GLUTAMINE AMIDO-TRANSFÉRASES

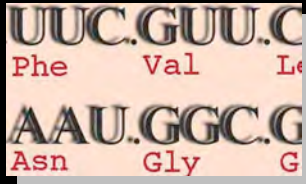
Origine



LE MONDE DES ARN

LES ARN PEUVENT AVOIR UNE ACTIVITÉ ENZYMATIQUE AUTONOME, ILS PEUVENT AUSSI LIER SPÉCIFIQUEMENT DES PETITES MOLÉCULES (APTAMÈRES), ILS PEUVENT ENFIN JOUER LE RÔLE DE MATRICE POUR L'ADAPTATION D'ARN COMPLÉMENTAIRES.

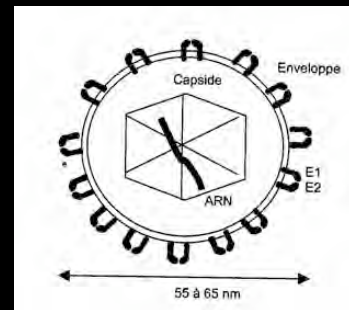
LES « INTRONS » ILLUSTRENT, AUJOURD'HUI ENCORE, LA CAPACITÉ DES ARN À CATALYSER LEUR PROPRE EXCISION, AVEC L'ÉPISSAGE DE FRAGMENTS ADJACENTS



REPROGRAMMER

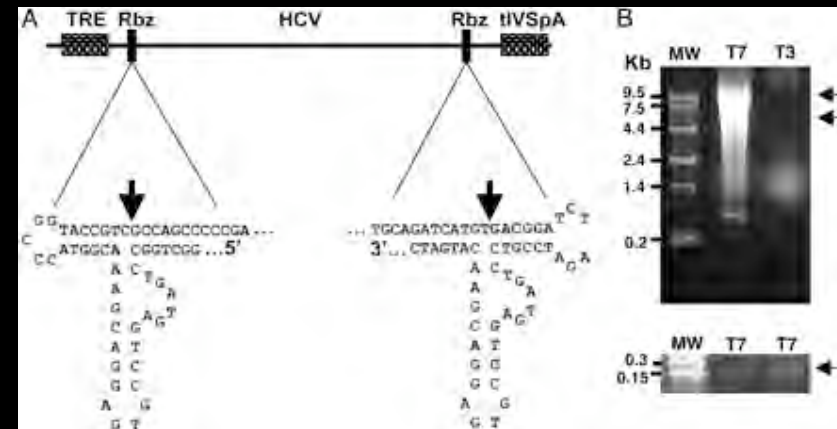


→ Le virus de l'hépatite C comporte un **ARN** à brin unique de 9600 nucléotides, codant directement une protéine multifonctionnelle de 3010 acides aminés qui est secondairement scindée en au moins 10 protéines tardives de maturation virale. **Fragile, il se réplique mal**



Pr. Amine SLIM Laboratoire de Microbiologie - CHU Charles Nicolle Tunis

→ Par génie génétique Liang et collègues ont construit un **ADN** autorépliquatif codant l'ARN du virus, entouré de deux régions capables sous forme d'ARN de se cliver spontanément en libérant l'ARN viral. **Cette protection/déprotection, entièrement artificielle, donne lieu à la production continue de virus normalement infectieux**



Heller T et al. An in vitro model of hepatitis C virion production. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 102:2579-2583.

L'INVENTION DE L'ADN

LES ARN SONT TRÈS INSTABLES, EN RAISON EN PARTICULIER DE LA NATURE FRAGILE DU RIBOSE.

LA POSITION 2'OH DU RIBOSE REND DIFFICILE LA POLYMÉRISATION CORRECTE (5'-3') DES ARN (EN FAIT IL FAUT L'ÉCRANTAGE DE PROTÉINES POUR QUE CE SOIT POSSIBLE).

LA DÉCOUVERTE DE LA RÉDUCTION DE CETTE POSITION, SOUS LA FORME DE DÉSOXYRIBONUCLÉOTIDES, A PERMIS DE FIGER LA MÉMOIRE HÉRÉDITAIRE. LES ENZYMES CORRESPONDANTES (3 CLASSES, D'UNE MÊME ORIGINE) SUPPOSENT L'ABSENCE D'OXYGÈNE ET LA PRÉSENCE INITIALE D'UN NOYAU FER-SOUFRE.

UN SCENARIO DE L'ORIGINE DE LA VIE

- ➔ LA SURFACE DE SOLIDES CHARGÉS COMME LA PYRITE DE FER (FE-S) PERMET LA SÉLECTION ET UNE COMPARTIMENTATION PRIMITIVE DE MOLÉCULES CHARGÉES ; LA POLYMÉRISATION AVEC ÉLIMINATION D'EAU EST FAVORISÉE PAR EFFET ENTROPIQUE; CETTE PREMIÈRE ÉTAPE FORME CERTAINS ACIDES AMINÉS, LES PRINCIPAUX COENZYMES, LES ACIDES GRAS ET LES RIBONUCLÉOTIDES
- ➔ UNE FOIS COMPARTIMENTÉ, LE MÉTABOLISME CRÉE DES SUBSTITUTS DES SURFACES (LE MONDE ARN) PAR POLYMÉRISATION DES RIBONUCLÉOTIDES EN PRÉSENCE DE PEPTIDES ; LES ARN DÉCOUVRENT LA LOI DE COMPLÉMENTARITÉ, ET LE CODE GÉNÉTIQUE EST INVENTÉ
- ➔ LES ACIDES NUCLÉIQUES SONT STABILISÉS PAR L'INVENTION DES DÉSOXYRIBONUCLÉOTIDES, AU MOMENT OU S'ÉTABLIT L'ENSEMBLE DES RÈGLES DES TRANSFERTS D'INFORMATION, D'ABORD AU SEIN D'UN MONDE ARN OU DES VÉSICULES PORTEUSES DES ANCÊTRES DES GÈNES SE SCINDENT ET FUSIONNENT TOUR À TOUR, AVANT QUE SE FORMENT LES PREMIERS GÉNOMES

A Danchin_ Une Aurore de Pierres. Aux origines de la vie, Le Seuil 1990

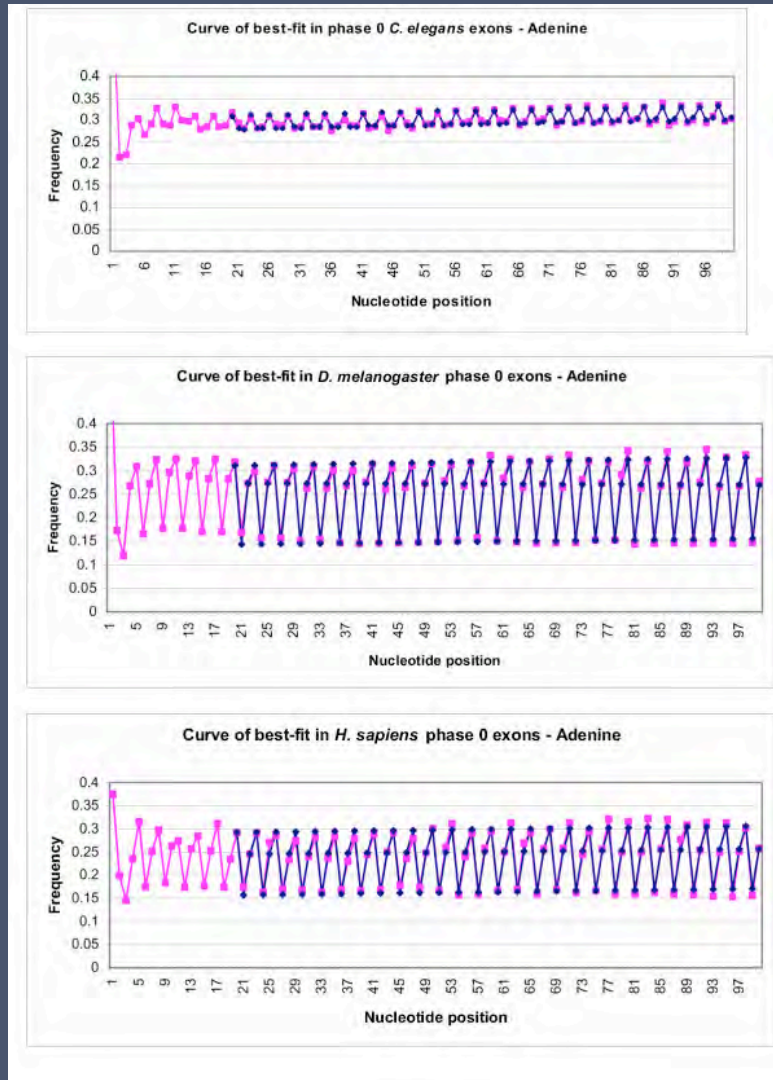
- **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- **DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES**
- **LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE**
- **DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES**
- **LE MONDE DES ARN**
- **UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES**
- **LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE**
- **EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME**
- **VIE ET CALCUL**
- **LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME**

PÉRIODICITÉ DANS LES GÉNOMES

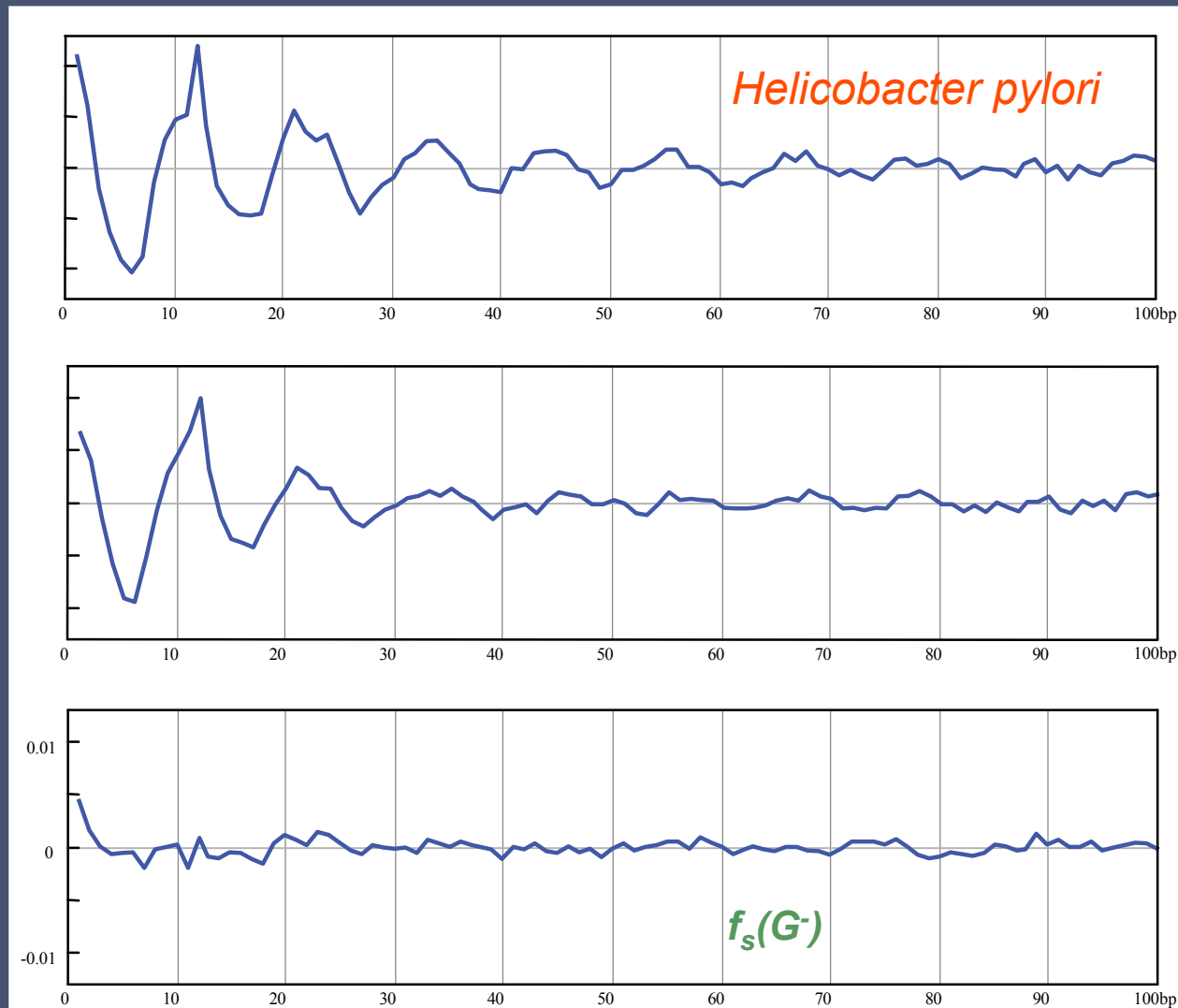
ON OBSERVE UNE
CORRÉLATION ENTRE LES
PAIRES DE BASES
RÉPARTIES SELON UNE
PÉRIODE DE TROIS.

SI L'ON DÉCONVOLUE
CETTE PÉRIODE, DUE AUX
CONTRAINTES DU CODE
GÉNÉTIQUE (MAIS MAL
IDENTIFIÉES DE FACON
EXPLICITE) IL RESTE UNE
PÉRIODE FLOUE DE 10 À
11,5 PAIRES DE BASES

Eskesen et coll. [BMC Molecular Biology Volume 5, 12, 2004](#)



Un caractère universel du texte du programme : la période 10-11,5



réel

modèle

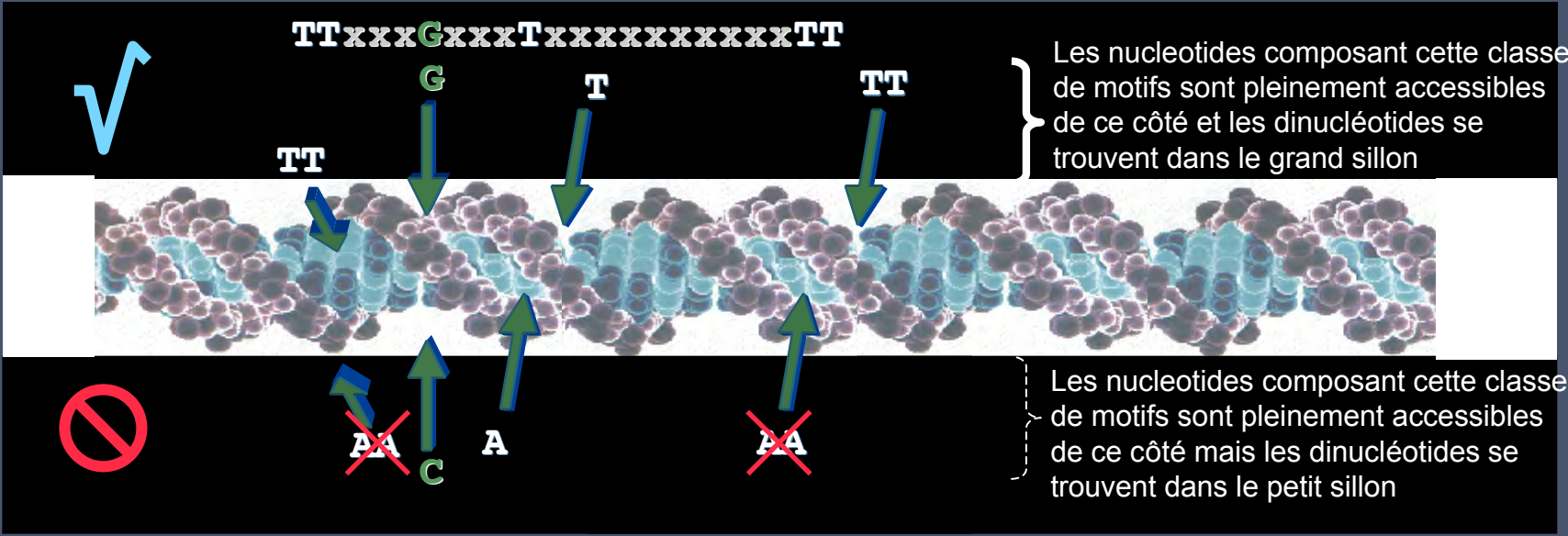
différence

Génétique des Génomes Bactériens

<http://www.pasteur.fr/recherche/unites/REG/>

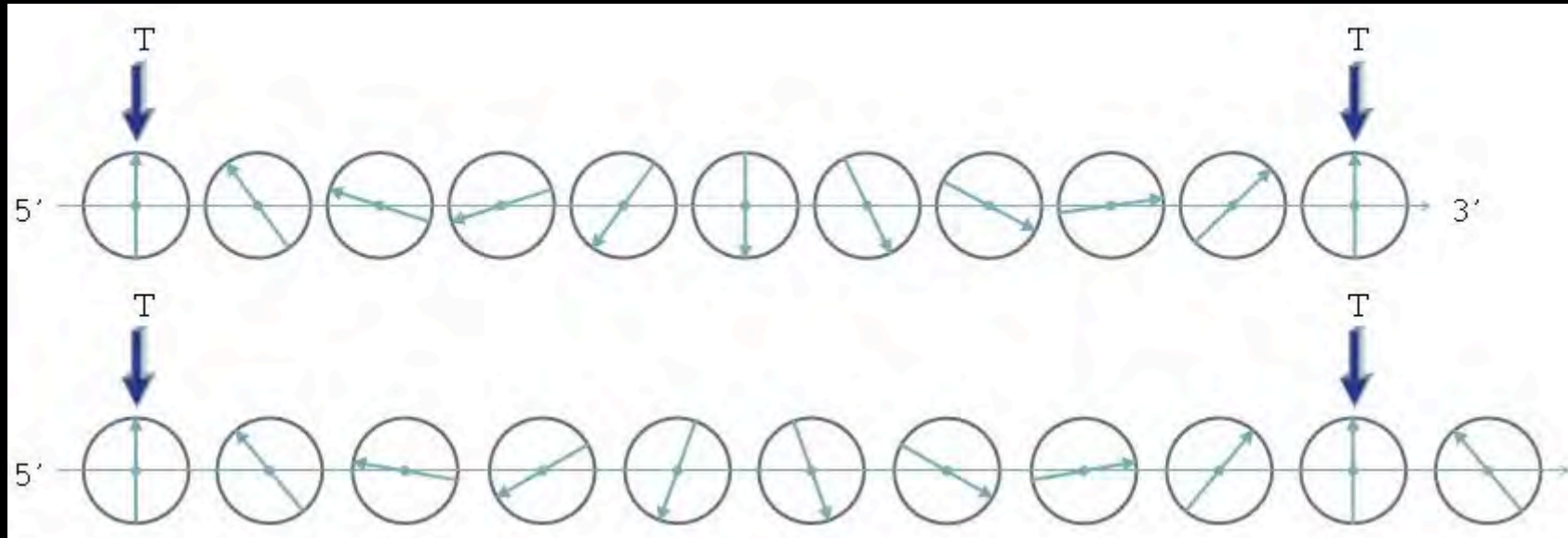
Motifs flexibles de type A

$\longleftrightarrow \longleftrightarrow \longleftrightarrow \longleftrightarrow \longleftrightarrow \longleftrightarrow \longleftrightarrow$
 1-xAxxxxTxxxxAxxxxTTxxxxxAxxxxTxxxxAxxx: Tous règnes
 2-xxxxxxxxxxxxGxxxxTTxxxGxxxxTxxxxxxxx: Proteobacteria
 4-xxxxxTxxxxAGxxxTTxxxxxxxxTxxxxxxxx: Archaea
 5'-xxx-10xxxxxxxx0xxxxxxxx10xxxxxbp-3'



UUC.GUU.C
Phe Val Le
AAU.GGC.G
Asn Gly G

Une règle universelle : les motifs flexibles de type A



La flexibilité de ces motifs permet à l'ADN de prendre en compte les supertours et les courbures locales

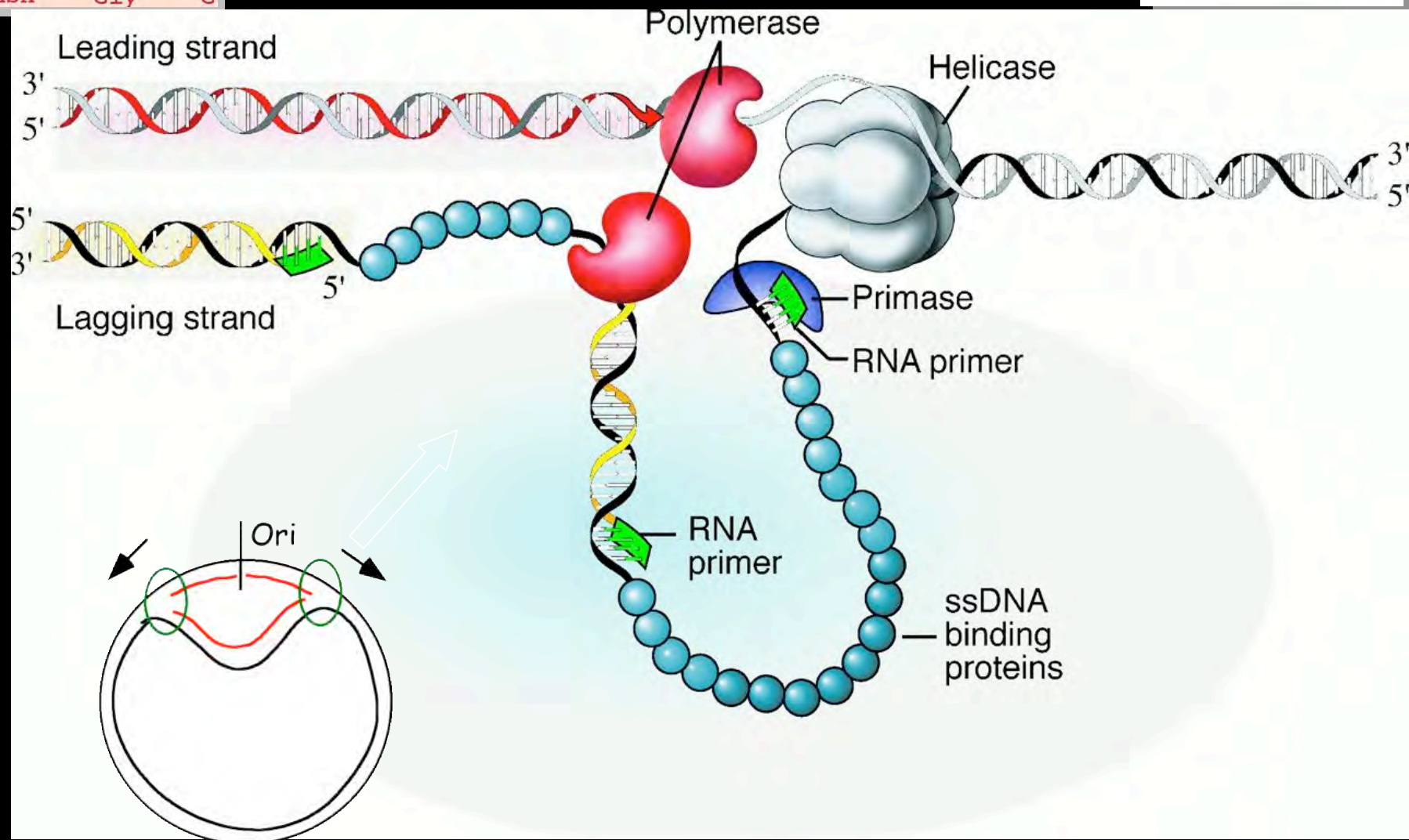
[Larsabal E, Danchin A.](#)

Genomes are covered with ubiquitous 11 bp periodic patterns, the "class A flexible patterns »
BMC Bioinformatics. 2005 6:206

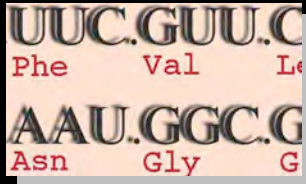


EXISTE-T-IL DES BIAIS DUS À LA RÉPLICATION ?

UUC.GUU.C
Phe Val Le
AAU.GGC.G
Asn Gly G

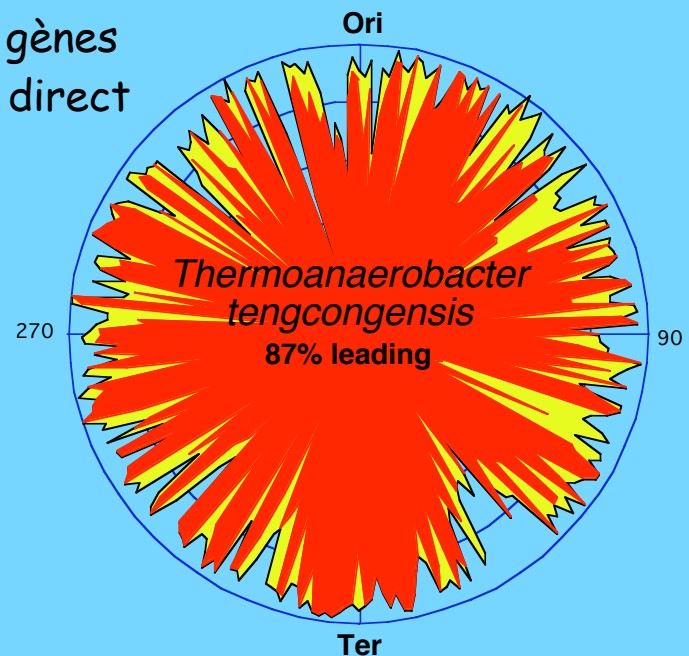
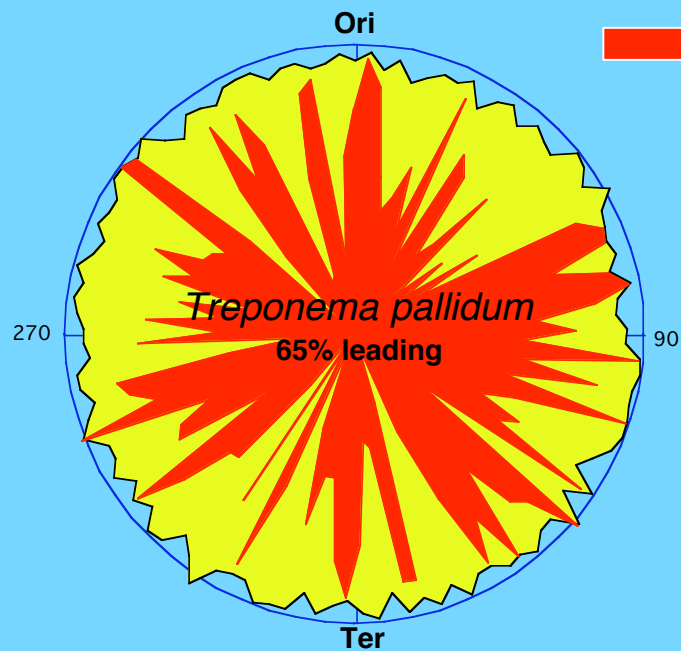
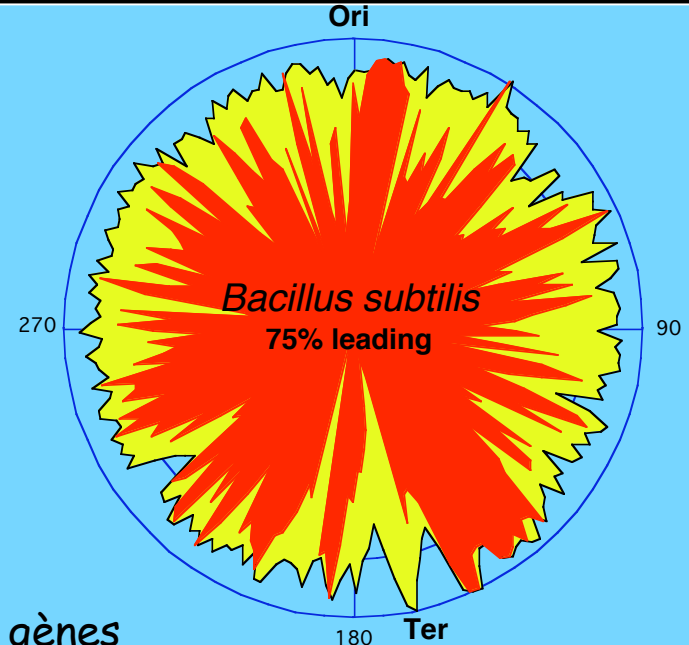
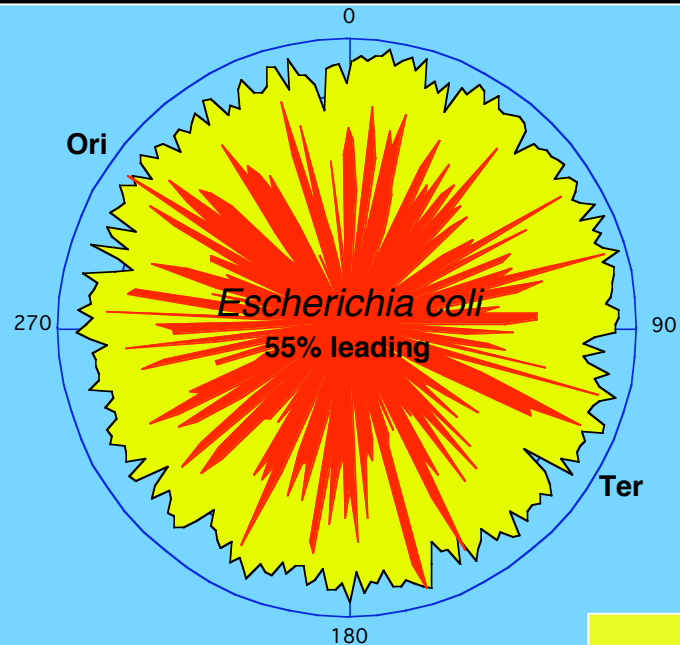




Ter

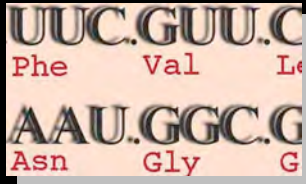


Les gènes ont tendance à préférer le brin précoce de la réplication chez les Bactéries. On observe cependant une très grande variation, qui dépend de l'organisme : les bactéries à coloration de Gram positive et dont l'ADN est riche en A+T ont un biais particulièrement important





 densité des gènes
 densité des gènes dans le brin direct (précoce)

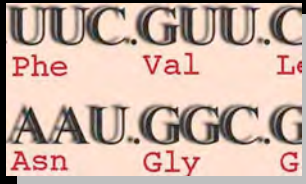


Tôt ou tard...



Est-il possible de voir s'il y a une différence dans la composition en nucléotides, entre le brin précoce et le brin retardé ? Est-ce que cela influence le biais d'usage du code ? Est-ce que cela a une influence sur la composition en acides aminés des protéines ?



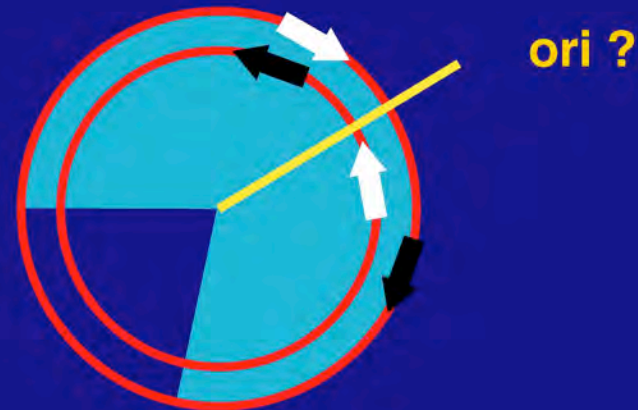


Tôt ou tard ...



Prenant une origine arbitraire pour la réplication et une propriété du brin (composition en bases, en codons, composition en acides aminés de la protéine codée...) l'analyse discriminante linéaire permet de découvrir s'il y a une origine, et s'il y a un biais entre les brins

REPLICATION BIASES IN BACTERIA



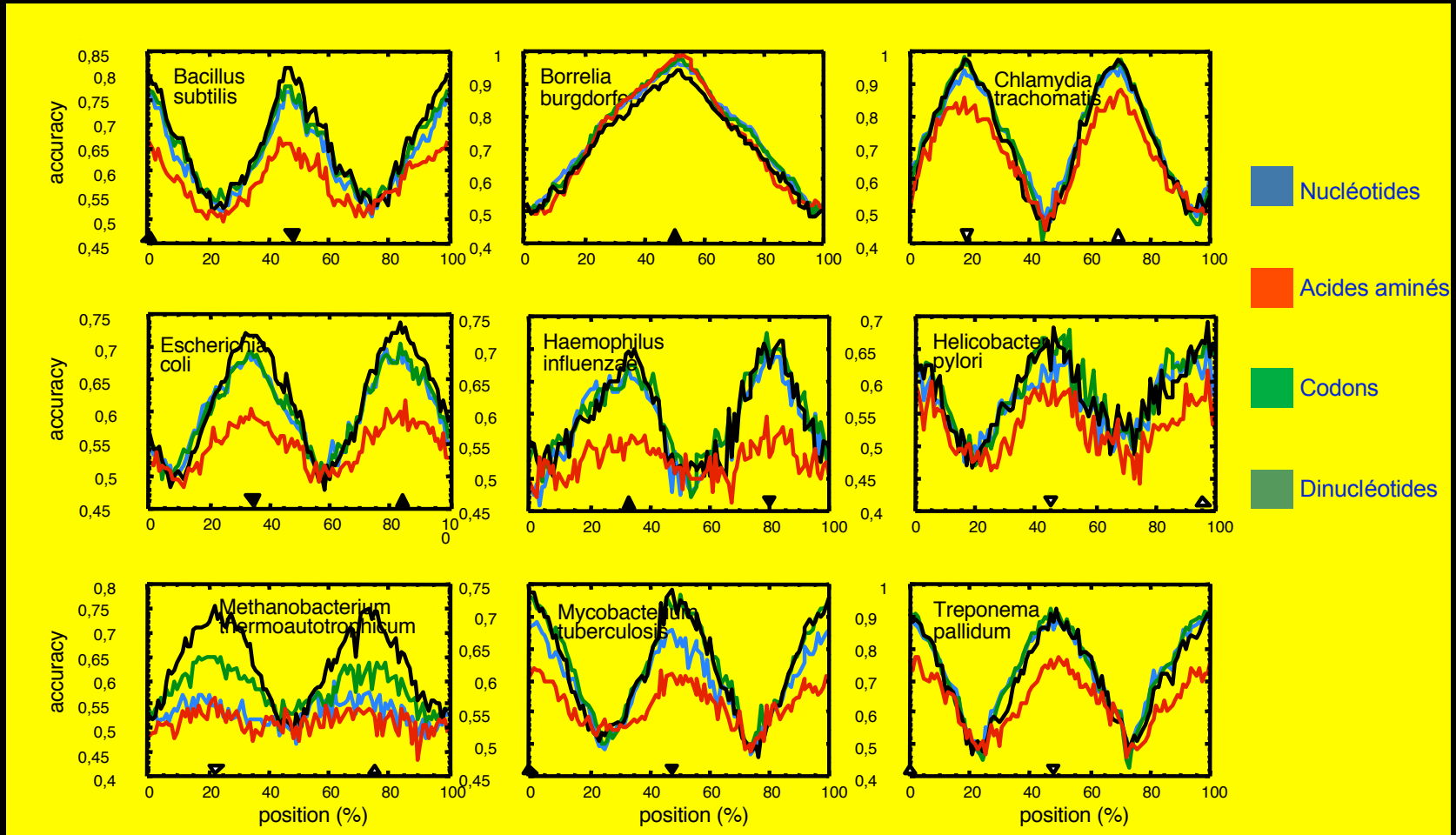
Genomes in silico



E. Rocha, A. Danchin & A. Viari Universal replication biases in bacteria. Mol. Microbiol. (1999) 32: 11-16

UUC.GUU.C
Phe Val Le
AAU.GGC.G
Asn Gly G

C'est la question...

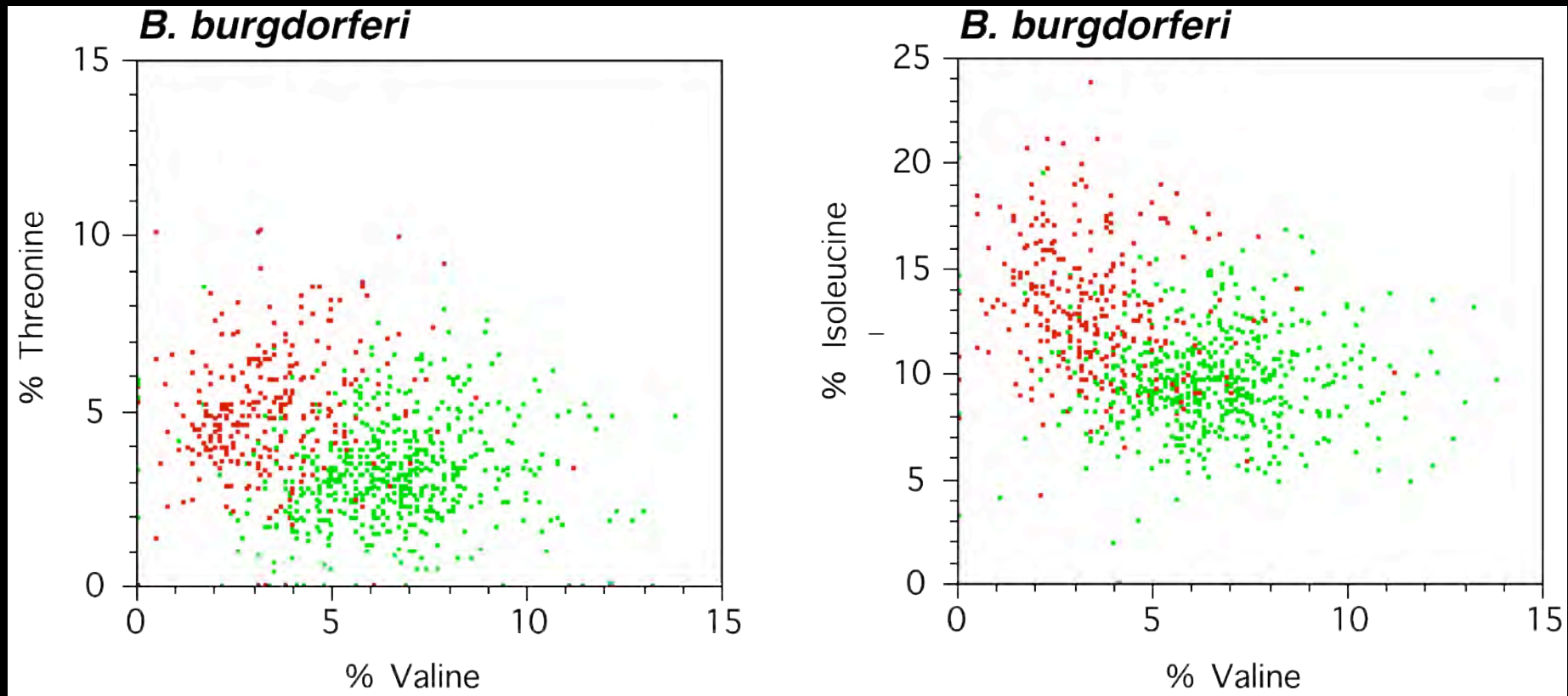




Visible dans les protéines...

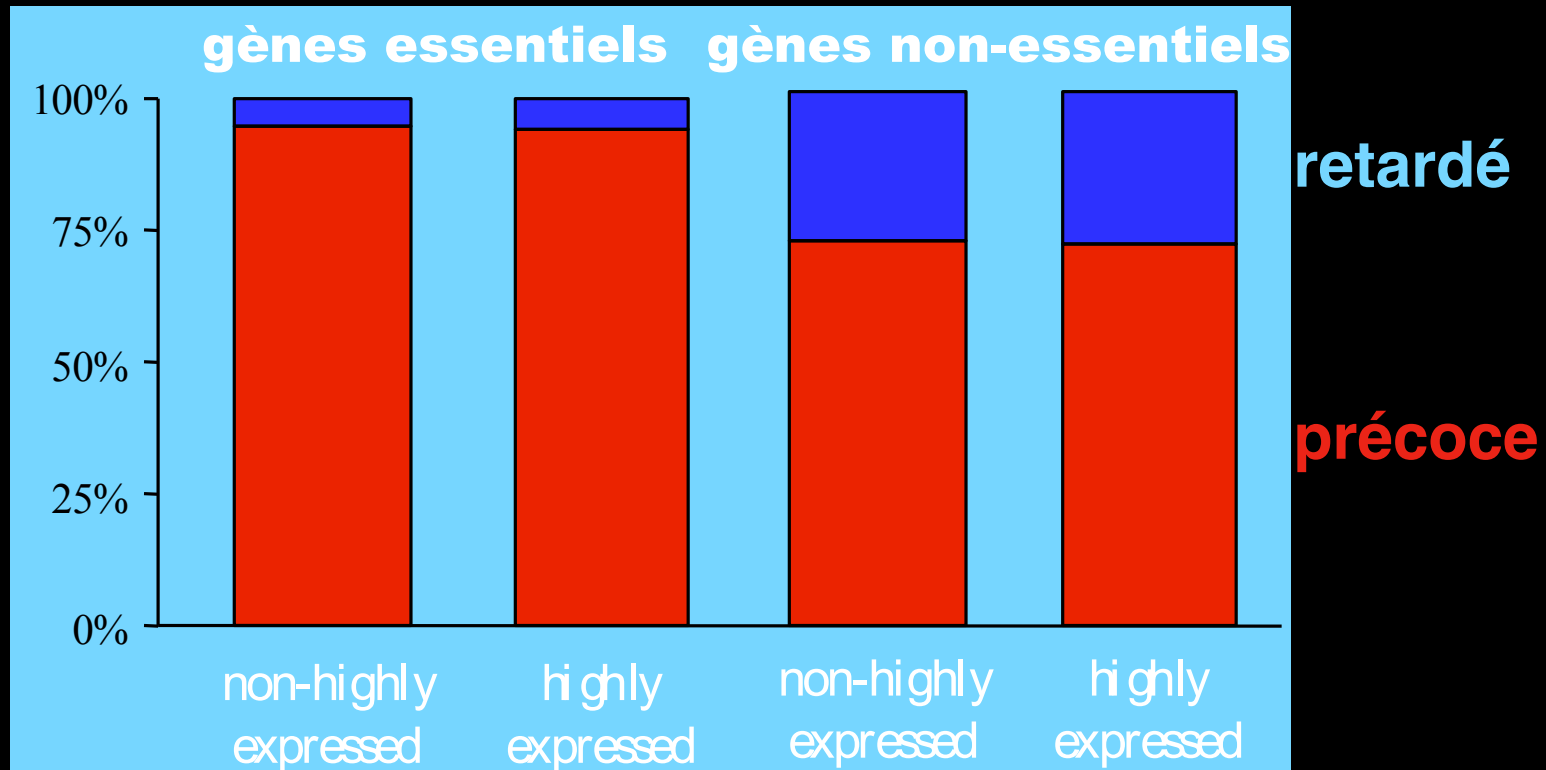


GT dans le brin précoce, CA dans le brin retardé...





Les gènes essentiels sont dans le brin précoce



Rocha EP, Danchin A.
Essentiality, not expressiveness, drives gene-strand bias in bacteria
Nature Genetique. 2003 34:377-378.

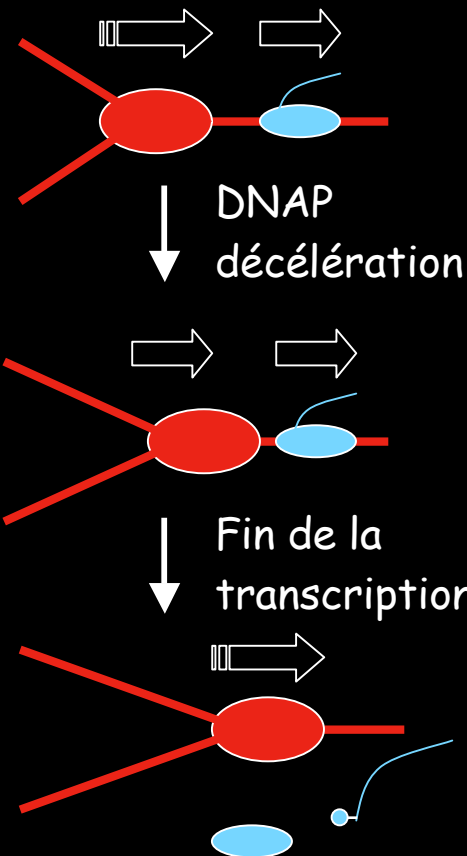




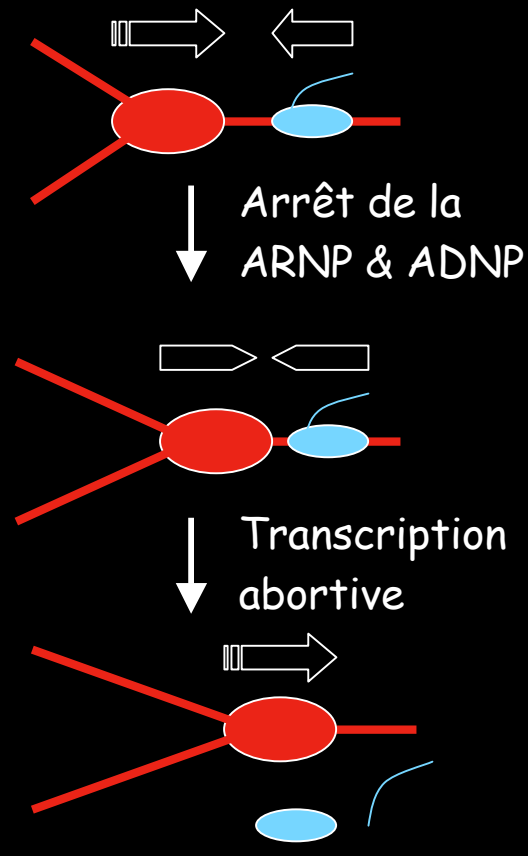
Collision des polymérase



Co-orientées



Frontale



Conséquences:

1. Ralentissement de la réplication
2. Perte des transcrits

Conséquences:

1. Transcrits interrompus
2. Protéines essentielles tronquées

- **CE QU'IL FAUT EXPLIQUER**
- **DE LA SOUPE À LA SURFACE DES PIERRES**
- **LA TRANSFORMATION HOMÉOTOPIQUE**
- **DES ACIDES AMINÉS AUX NUCLÉOTIDES**
- **LE MONDE DES ARN**
- **UNIVERSAUX DANS LES GÉNOMES**
- **LE CŒUR DU GÉNOME : CE QUI PERSISTE**
- **EXPLORATION DE L'ENVIRONNEMENT : LE CÉNOME**
- **VIE ET CALCUL**
- **LE PLAN DE LA CELLULE EST DANS LE CHROMOSOME**



UNE CONTRAINTE UNIVERSELLE, L'ÉVOLUTION



VARIATION / SÉLECTION / AMPLIFICATION
 ↪ STABILISATION ↩

ÉVOLUTION



CRÉE

FONCTION



CAPTURE (RECRUTE)

STRUCTURE



CODE

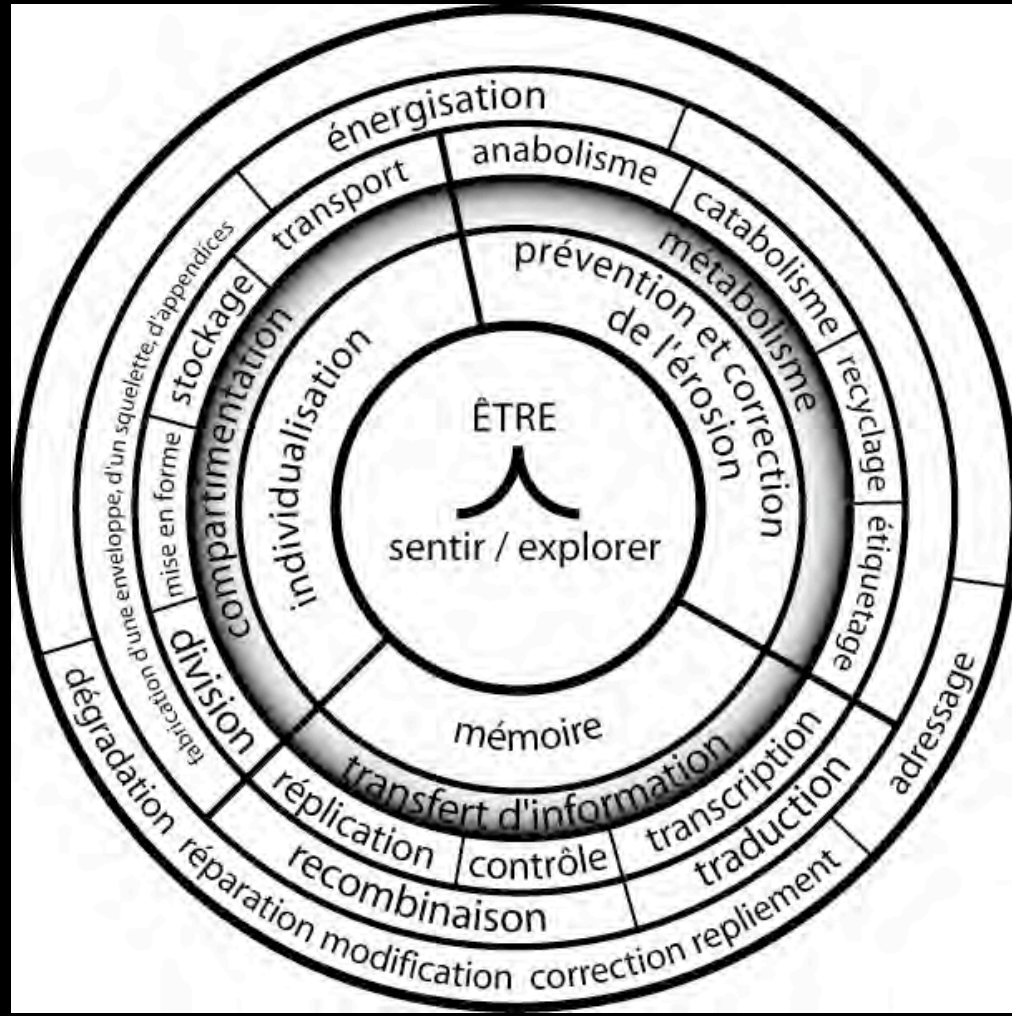
SÉQUENCE

LE LIVRE « PRESSE-PAPIERS » cf A DANCHIN La Barque de Delphes, Odile Jacob 1998



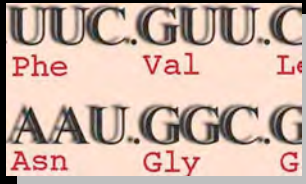
UUC.GUU.C
Phe Val Le
AAU.GGC.G
Asn Gly G

FONCTIONS POUR LA VIE



**SONT- ELLES
VISIBLES
DANS LES
GÉNOMES ?**





GÈNES PERSISTANTS



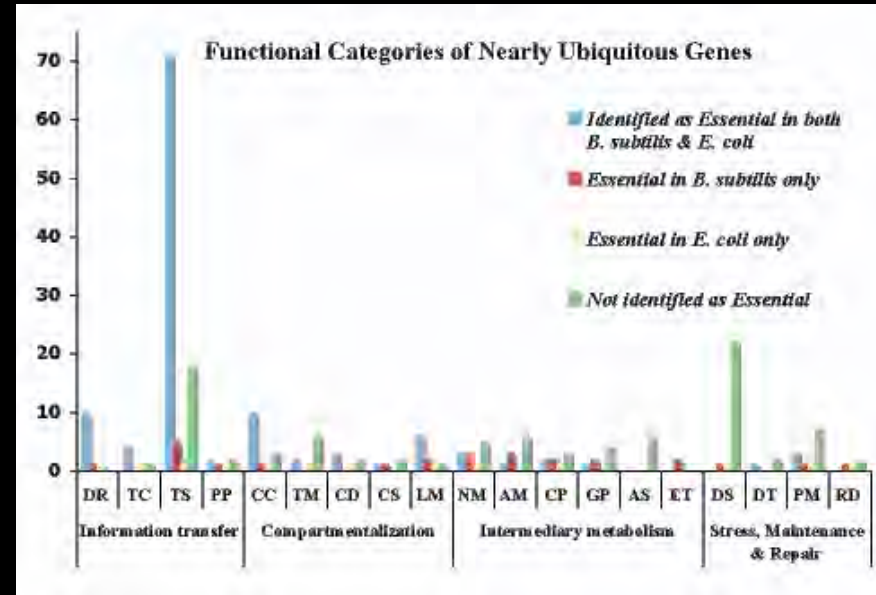
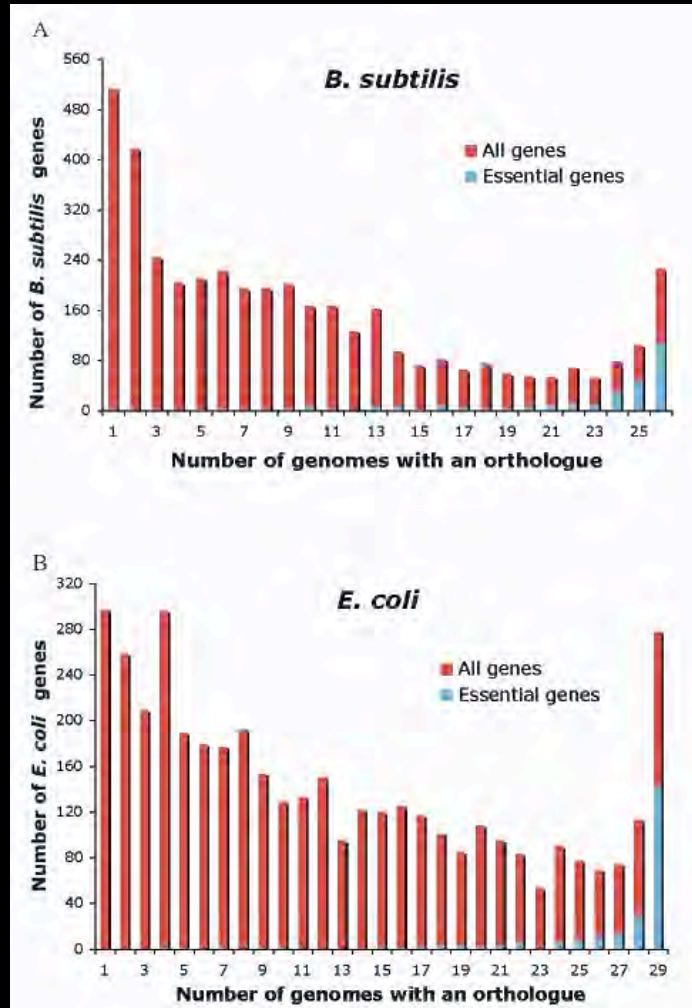
Les gènes essentiels en laboratoire sont situés dans le brin précoce. Ils sont aussi conservés dans une majorité de génomes. A l'inverse les gènes qui sont conservés et se trouvent dans le brin précoce forment une catégorie supplémentaire, qui double pratiquement celle des gènes essentiels

Ces gènes forment des **universaux** ; 400-500 gènes persistent dans un grand nombre de génomes ; ils sont impliqués non seulement dans les trois processus nécessaires à la vie, mais dans la **maintenance** et dans l'**adaptation aux phénomènes transitoires** ; une fraction gère l'**évolution** de l'organisme





Persistance des gènes



- Transfert de l'Information
- Compartimentation
- Métabolisme intermédiaire
- Stress, Maintenance et Réparation



Phylogénie de la persistance

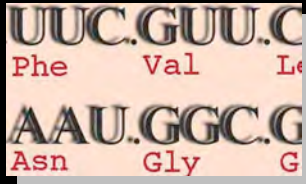


Quelques uns des gènes essentiels absents de la liste ont évolué particulièrement rapidement

Pour mesurer la contribution de cet effet, on la met en parallèle avec l'évolution de l'ARN ribosomique 16S

Deux scénarios distincts apparaissent : dans 85% des cas une évolution linéaire, et dans 15% des cas une évolution erratique





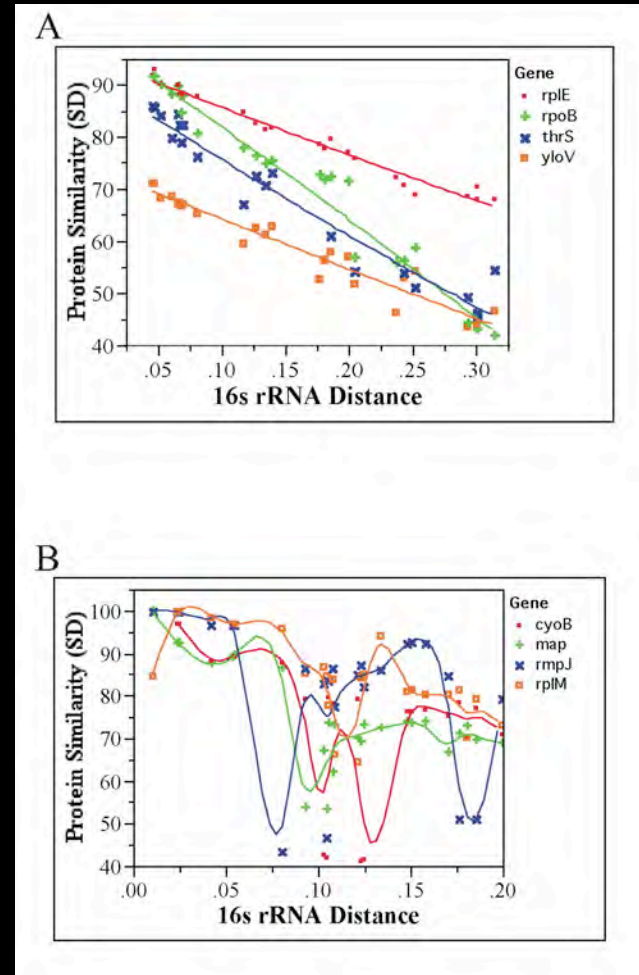
Persistance des gènes



Par exemple (A), 38% (resp. 48%) des gènes persistants de *B. subtilis* (resp. *E. coli*) ont un coefficient de corrélation >0.9 entre la similitude de séquence des paires d'orthologues et l'ARN 16S.

Au contraire, certains gènes (B) évoluent de façon erratique. Ce peut être dû au transfert génétique horizontal, à des adaptations particulières, ou tout simplement à des erreurs dans l'attribution de l'orthologie. Ce dernier problème est important dans les grandes familles de gènes apparentés. Cependant les gènes ayant cette propriété sont une minorité (un sixième) des gènes persistants.

G Fang, EPC Rocha, A Danchin
How essential are non-essential genes?
Mol Biol Evol (2005) 22: 2147-2156

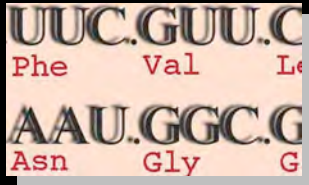


QUELLES FONCTIONS POUR LA VIE ?

UN SCENARIO DE L'ORIGINE DE LA VIE

- LA SURFACE DE SOLIDES CHARGÉS COMME LA PYRITE DE FER (FE-S) PERMET LA SÉLECTION ET UNE COMPARTIMENTATION PRIMITIVE DE MOLÉCULES CHARGÉES ; LA POLYMÉRISATION AVEC ÉLIMINATION D'EAU EST FAVORISÉE PAR EFFET ENTROPIQUE
- UNE FOIS COMPARTIMENTÉ, LE MÉTABOLISME CRÉE DES SUBSTITUTS DES SURFACES (LE MONDE ARN)
- LES ACIDES NUCLÉIQUES SONT STABILISÉS PAR L'INVENTION DES DÉSOXYRIBONUCLÉOTIDES, AU MOMENT OU S'ÉTABLIT L'ENSEMBLE DES RÈGLES DES TRANSFERTS D'INFORMATION, D'ABORD AU SEIN D'UN MONDE ARN OU DES VÉSICULES PORTEUSES DES ANCÊTRES DES GÈNES SE SCINDENT ET FUSIONNENT TOUR À TOUR, AVANT QUE SE FORMENT LES PREMIERS GÉNOMES

A Danchin_ Une Aurore de Pierres. Aux origines de la vie, Le Seuil 1990

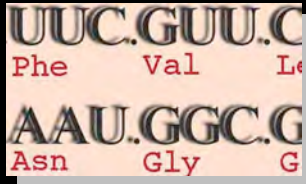


Les gènes persistants sont regroupés



Avec l'analyse de 228 génomes codant chacun plus de 1500 gènes et des annotations « correctes », on peut identifier les gènes persistants qui tendent à rester à proximité les uns des autres ; cette « attraction mutuelle » constitue un réseau remarquable fait de trois cercles concentriques qui regroupent les fonctions identifiées dans ce scénario de l'origine de la vie : un métabolisme compartimenté (à la surface des pierres) suivi de l'invention d'un substitut des surfaces, l'ARN, puis de l'usage des acides nucléiques pour gérer **les interactions avec l'environnement au travers de l'information correspondante**



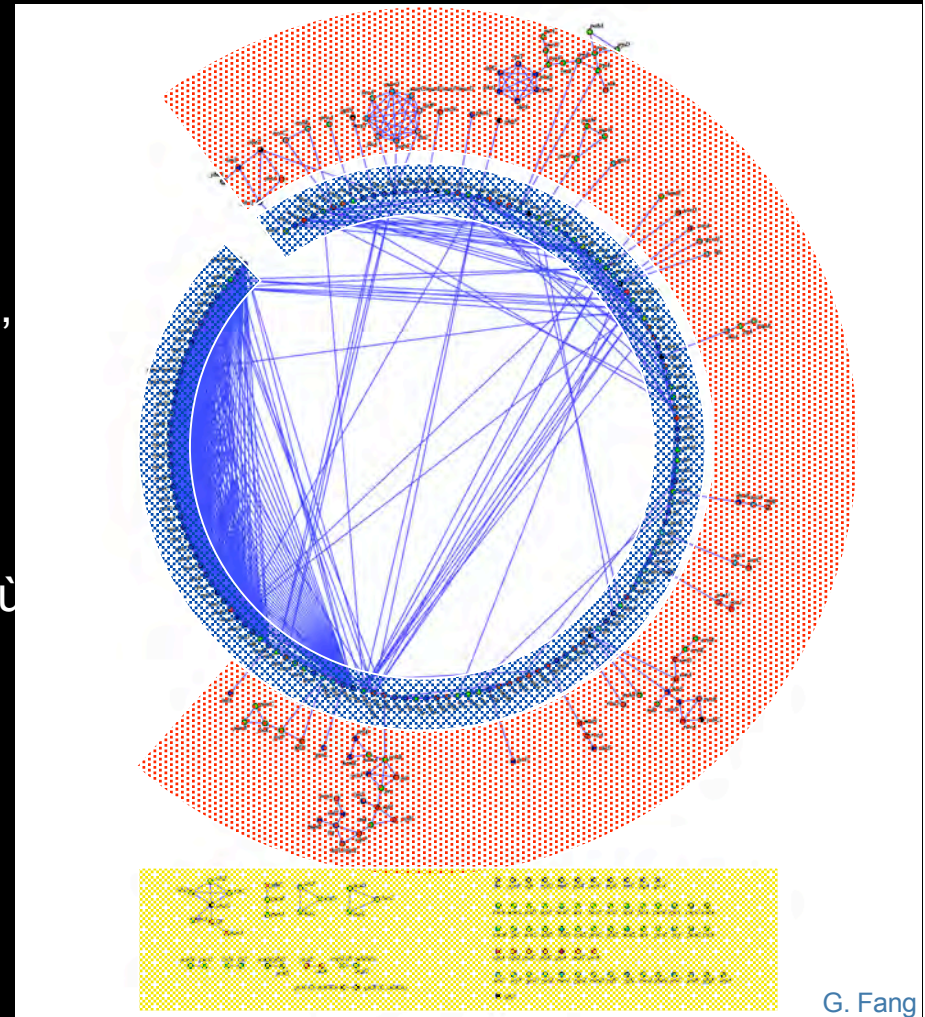


Les gènes persistants récapitulent l'origine de la vie

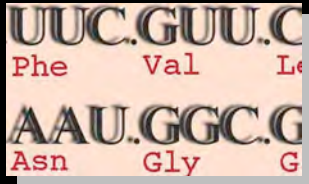


Le **réseau externe**, fait de gènes du métabolisme intermédiaire (nucléotides et coenzymes, lipides), est très fragmenté ; le **réseau médian** est formé autour des ARNt synthétases de classe I, et le **réseau intérieur**, presque continu, est organisé autour du ribosome, de la transcription et de la réplication gère les transferts d'information

Ce réseau est compatible avec un scénario où les coenzymes et les maillons élémentaires des acides nucléiques et des protéines ont conduit à un métabolisme dont le support était l'ancêtre des ARN de transfert, suivi par un monde ARN où apparaît la loi de complémentarité et le concept de matrice, puis le code génétique



G. Fang

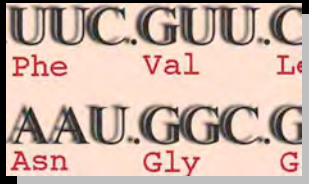


« Etre » implique le regroupement



Pourquoi les gènes persistants sont-ils regroupés ? Un modèle très simple montre que si, pour compenser le transfert horizontal des gènes, les gènes tendent à disparaître en groupes, alors tout gène contribuant à l'adéquation de l'organisme à son environnement assez fréquemment tendra à se regrouper avec les gènes ayant la même propriété. Cela explique le regroupement des gènes essentiels, mais peut-être aussi celui des gènes de résistance aux antibiotiques....

En conséquence le regroupement **précède et ne résulte pas de la** co-transcription ou des interactions protéine-protéine !



L'existence implique le regroupement

