

Sélection naturelle et immortalité¹

Antoine DANCHIN²

Tous les organismes – bactéries incluses – vieillissent et meurent. En raison de l'incroyable diversité de ce processus (les plantes vieillissent lentement, par exemple), c'est un lieu commun des études sur le vieillissement que de considérer qu'il s'agit d'un paradoxe, qui requiert par conséquent une explication en profondeur. Cette observation a suscité une profusion d'études fascinantes (et de discussions enflammées) destinées à mettre au jour la variété des causes et des mécanismes impliqués dans le vieillissement. Dans ce contexte, l'« immortalité » est considérée comme la norme. Pourquoi et comment vieillissons-nous ? Ce n'est pas cette question que je traiterai ici (Kirkwood 2005), je vais prendre le chemin exactement opposé. Considérant que le vieillissement est une conséquence directe de la physique – et c'est en effet l'une des conclusions majeures à laquelle parviennent ceux qui analysent le vieillissement en profondeur quand il repensent les théories de l'« avalanche d'erreurs³ » d'Orgel (1963) ou le « cliquet de Muller⁴ » (Muller 1932) –, j'observe au contraire que c'est l'immortalité (que nous observons dans le cancer) qui soulève un paradoxe. Ce paradoxe ne dérive pas d'une difficulté conceptuelle à trouver un compromis entre les inévitables erreurs et la fidélité des processus biologiques. Il est

1. Texte traduit de l'anglais par **Thomas Heams**, maître de conférences en génomique fonctionnelle animale à AgroParisTech. Ce chapitre est une version modifiée et adaptée d'un article paru dans *Biogerontology*, 2009, 10(4) : 503-516.

2. Biologiste moléculaire. Directeur de l'unité « Génétique des génomes bactériens » (CNRS URA2171, Institut Pasteur). <antoine.danchin@normalesup.org>. <www.normalesup.org/~adanchin/>.

3. Comme la machinerie de réplication est composée de protéines codées par l'ADN qui est lui-même répliqué, des erreurs dans l'ADN vont conduire à des erreurs dans la machinerie d'expression des protéines, et donc de réplication, qui va faire de plus en plus d'erreurs, les accumulant à la manière dont se forme une avalanche.

4. Au cours du temps, des mutations délétères apparaissent inexorablement. Un organisme se reproduisant de façon asexuée ne peut donc que cumuler ces mutations. Sur le long terme, la reproduction asexuée est désavantageuse. On appelle cliquet de Muller cette situation de cumul irréversible de mutations. (NdÉ.)

concevable en effet qu'un nombre suffisant de structures fonctionnelles puissent être transmises au cours du temps. Orgel (1970) et d'autres (Kirkwood 1977) ont par exemple donné des pistes pour comprendre comment cela pourrait se dérouler. Mais, en raison des fluctuations thermiques, l'étroitesse de la fenêtre des températures moyennes de la vie (autour des 300 kelvins) donne peu de solutions convaincantes. Non, le paradoxe que j'évoque ici provient de l'observation simple, universelle, remarquable et pourtant peu relevée, que « les bébés naissent très jeunes ». Or les nouveau-nés proviennent d'organismes âgés, et cela mérite donc une explication qui ne peut pas être banale.

Pour suivre une saine attitude tombée en désuétude⁵, je vais procéder d'une manière un peu inhabituelle dans le contexte contemporain de la recherche en biologie, et placer explicitement les processus du vivant dans le champ de la physique. Je creuse le sillon des derniers développements de la physique, qui aboutissent à proposer l'*information* comme cinquième catégorie du réel, se superposant aux quatre catégories traditionnelles : matière, énergie, espace et temps (Steane 1988), et non pas seulement la résultante des propriétés des quatre autres. Si l'on explore le modèle de la cellule comme « ordinateur fabricant des ordinateurs », cette conjecture rend bien compte de la séparation entre le programme génétique, qui se réplique, et la machine qui lit le programme, qui se reproduit (Danchin 2009a). De fait, alors que le génome d'une cellule-fille tend à être la réplique de celui de sa parente, les cellules-filles ne sont pas des répliques des cellules-mères (Rocha *et al.* 2003, Lindner *et al.* 2008), y compris dans le cas des cellules eucaryotes après la mitose (Fuentelba *et al.* 2008). Je montrerai essentiellement, en analysant le fonctionnement génétique d'organismes unicellulaires, les bactéries, combien l'information peut se relier en termes explicites aux quatre catégories standard. Pour cela, j'identifierai un certain nombre de fonctions (et leurs gènes associés) et des processus qui pourraient être à l'œuvre dans tous les organismes vivants, permettant à certains d'exploiter l'information de sorte que la *création et l'accumulation d'information* devienne un processus central de la formation d'une succession temporelle pérenne des organismes vivants.

1 – Bref survol des idées sur le vieillissement

Il y a plusieurs définitions du vieillissement, principalement associées au type d'organisme considéré. Historiquement, cette question a été essentiellement restreinte au contexte des organismes multicellulaires où il est facile de distinguer l'organisme et sa lignée germinale, comme cela avait été proposé par August Weismann il y a de nombreuses décennies. Par exemple, la théo-

5. Cf. le rôle du livre de Schrödinger (1945) dans l'origine de la biologie moléculaire.

rie du « soma jetable⁶ » propose que la longévité est principalement un effet secondaire : la reproduction d'organismes jeunes permet à l'espèce d'échapper à la mort, et le *soma* devient rapidement un vestige jetable, mais qui peut, dans des circonstances favorables, atteindre une longévité significative (Kirkwood & Holiday 1979). Du fait de l'accent mis sur les cellules compartimentées (à noyau), les théories les plus populaires dépendent beaucoup de l'importance accordée à des entités spécifiques de la cellule⁷. Ici, une remarque : c'est notre vision anthropocentrique du réel (Koyré 1961) qui nous conduit à étudier le vieillissement principalement chez les organismes multicellulaires, et plus particulièrement chez ceux où certains individus possèdent une lignée germinale et propagent l'espèce, alors qu'en tant qu'individus ils vieillissent et meurent. J'essaie de rendre compte ici de ce phénomène de manière beaucoup plus générale (rappelons qu'au moins 50 % de la biomasse sur Terre est constituée de micro-organismes), et je recherche les relations qu'entretient le vieillissement avec les contraintes générales qui opèrent sur tous les être vivants, et que nous connaissons sous le nom de sélection naturelle. C'est avec cet objectif que je commence mon étude au niveau le plus élémentaire du vivant : l'échelle moléculaire.

Le noyau de la réflexion sur la nature du vieillissement est généralement fondé sur une analyse en profondeur des propriétés physico-chimiques de la réplication. Comme je viens de l'évoquer, cela vient de l'idée que, sans systèmes de réparation et de maintenance organisés de façon très élaborée, la réplication aboutit inévitablement à des erreurs qui s'accumulent jusqu'à ce que les erreurs fassent boule de neige (Orgel 1963, Kirkwood 1977). La vision largement acceptée du vieillissement est ainsi résumée par Kirkwood : « Des considérations évolutives suggèrent que le vieillissement n'est pas causé par un programme génétique actif mais par des limites évolutives dans la maintenance somatique, qui débouchent sur un dysfonctionnement accru. » Il s'ensuit que la question centrale des théories du vieillissement est de comprendre la multiplicité des processus qui accumulent des dommages dans les cellules et les organismes (Kirkwood 2005, Terman *et al.* 2007). Cette vision générale, qui fait systématiquement référence à un concept assez vague d'information⁸, conduit à postuler que dans l'équilibre entre propagation de la vie et mainte-

6. Weismann séparait le corps de l'organisme (*soma*, en grec) de ce qui lui permet de transmettre ses propriétés au cours des générations successives, le *germen*. C'est ce dernier qui est pérenne, et il est donc imaginable de considérer le *soma* comme un hôte temporaire (et donc « jetable ») d'une entité éternelle, le *germen*.

7. Le rôle d'organites comme les mitochondries, par exemple, est particulièrement souligné dans les modèles les plus récents (Brunk & Terman 2002, Terman *et al.* 2007).

8. Avec des liens encore plus confus ou naïfs avec l'entropie, sujet qu'on ne peut discuter ici (Danchin 2003).

nance, une stratégie de régulation des erreurs, économe en énergie, conduira au vieillissement des cellules somatiques. Dans ce contexte, le vieillissement est considéré par beaucoup comme une question qui ne relève pas tant du problème de la perpétuation de l'espèce, que d'un problème essentiellement subi par l'organisme individuel, qu'il se reproduise ou non. Cette réflexion est particulièrement adaptée au cas d'organismes individuels qui ont un rôle dans le groupe mais qui ne se reproduisent pas, comme dans le cas des insectes sociaux. Elle est naturellement centrale quand on touche aux individus de l'espèce humaine, qui sont voués à porter le fardeau inévitable du vieillissement. Les processus moléculaires à l'œuvre demeurent bien sûr à découvrir, et beaucoup de travaux y ont été consacrés⁹. Une des manières les plus en vogue de considérer le vieillissement est de le lier à l'approvisionnement en nourriture, puisque la plus grande longévité de nombreux organismes (mais assurément pas tous) semble être liée à une pénurie de nourriture et ou à des processus liés¹⁰.

De manière surprenante, alors qu'on envisage fréquemment la sénescence comme un processus plutôt lent, l'analyse chimique des protéines montre que beaucoup d'entre elles vieillissent très vite, même en l'absence des stress les plus couramment supposés intervenir dans le vieillissement, comme ceux qui sont causés par les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)¹¹. De fait, une des raisons majeures du vieillissement des protéines est l'isomérisation spontanée de deux acides aminés, l'aspartate et l'asparagine, qui conduit à la présence de résidus isoaspartate (avec une déamidation concomitante dans le cas du deuxième acide aminé) dans le squelette des protéines, ce qui le déforme (Shimizu *et al.* 2005, Galetti *et al.* 2007). Chez de nombreux organismes, notamment l'homme, ce processus est contrecarré par un système de réparation très énergivore qui implique la méthylation de l'isoaspartate par la S-adénosylméthionine et sa réversion en aspartate (Clarke 2003). Le rôle de ce système de réparation est si crucial que son absence entraîne des maladies mortelles chez les mammifères, comme une épilepsie progressive fatale (Yamamoto *et al.* 1998). On remarque le point suivant : comme le phénotype correspondant est lié au système nerveux central, alors que les neurones vieillissent principalement sans se reproduire, cela indique que le processus de réparation n'a en soi que peu à voir avec la reproduction, la création d'information et l'immortalité. Malgré l'importance extrême de ce processus particulier de vieillissement et de correction, peu d'études ont été menées sur sa portée et son influence globale sur les autres

9. Pour des synthèses récentes, cf. Kirkwood (2005), Holliday (2006), Nyström (2007), Partridge (2007), Terman *et al.* (2007), Rattan (2008).

10. Cf. Kirkwood & Shanley (2005) pour une revue détaillée des hypothèses sous-jacentes.

11. Cf. Brunk & Terman (2002), Stroikin *et al.* (2005), Rattan (2008).

processus biologiques généraux. Chez les bactéries comme *Escherichia coli*, l'isomérisation de l'aspartate est extrêmement rapide dans certaines protéines. La protéine ribosomique S11, par exemple, voit un résidu aspartate converti en isoaspartate en quelques minutes, suggérant (mais ne prouvant aucunement) que cette isomérisation pourrait appartenir à la fonction normale de la protéine (David *et al.* 1999). Chez certaines protéines, cette cyclisation conduit à une étape d'autoclivage essentielle à la fonction de la protéine (Zarivach *et al.* 2008). Durant la phase stationnaire, les résidus d'isoaspartate s'accumulent en nombre considérable, et une grande proportion des protéines est affectée dès 24 heures de croissance.

La rapidité et l'ubiquité de ce processus sont en accord avec des expériences récentes qui montrent que contrairement à l'idée commune, les bactéries, comme tous les organismes vivants, peuvent vieillir même quand d'autres modifications complexes, comme les modifications dues aux DRO ou à la glycation des protéines, ne sont pas prises en compte¹². Une indication supplémentaire de l'importance de ce processus moléculaire a été trouvée dans les organismes vivant dans des environnements extrêmes. Comme le processus d'isomérisation dépend de la température, il était intéressant d'explorer son importance chez des bactéries vivant en milieu froid. De fait, les résidus asparagine sont significativement enrichis chez les psychrophiles comme *Pseudoalteromonas haloplanktis* – qui peut croître rapidement à 0 °C (Médigue *et al.* 2005) – et *Psychromonas ingrahamii* – qui peut pousser à des températures aussi basses que -12 °C (Riley *et al.* 2008). Cela indique que cet acide aminé doit avoir des propriétés physico-chimiques importantes pour la structure de la protéine (comme par exemple la formation des échelles d'asparagine – Jenkins & Pickersgill 2001), mais qu'elles sont contrebalancées par sa tendance à vieillir rapidement.

Or l'idée reçue est que les bactéries, qui se divisent par scission en leur milieu, ne vieillissent pas, du moins durant leur phase de croissance exponentielle. C'est un truisme présent dans la plupart des manuels scolaires. Cependant, les bactéries vieillissent bel et bien, même lorsque la division semble symétrique (Stewart *et al.* 2005)¹³. Il s'ensuit que tous les organismes vivants sont composés de structures plus vieilles que d'autres. Cela a pour conséquence remarquable, mais peu remarquée, que dans la filiation les organismes nouveaux naissent toujours d'organismes vieillissants, parfois comme patchwork de structures jeunes et anciennes. Ce vieillissement a plusieurs

12. Nyström (2003, 2007), Lindner *et al.* (2008); cf. aussi Holliday (2006), Partridge (2007), Terman *et al.* (2007) pour une discussion plus générale sur le vieillissement chez les organismes unicellulaires ou multicellulaires.

13. Cf. aussi la discussion animée de Stewart & Taddei (2005).

types de conséquences structurales, soit dans la formation de cellules-filles plus ou moins identiques, particulièrement quand la division semble superficiellement symétrique – ce qu'elle n'est, de fait, pas¹⁴ –, soit dans la formation d'une cellule-mère portant l'essentiel sinon l'ensemble des vieilles structures (Anguilaniu *et al.* 2003). Ce processus inévitable mène à l'apparent paradoxe que des structures biochimiques âgées (les protéines ribosomiques) vieillissent, comme je l'ai dit plus haut, et cela pourrait avoir d'énormes conséquences puisque les ribosomes sont les usines centrales de fabrication de protéines (Orgel 1963, Rattan 1996) dirigeant la synthèse des jeunes protéines.

2 – Reproduction ou répllication ?

Dans presque toutes ces réflexions, les concepts de *reproduction* et de *répllication* sont utilisés de façon interchangeable. Cela explique que la contrainte centrale proposée comme pierre angulaire du processus de vieillissement soit l'avalanche d'erreurs d'Orgel (appelée cliquet de Muller dans le contexte de l'évolution). Ce concept central implique que, parce que les objets matériels et les processus physico-chimiques ne peuvent conserver indéfiniment leurs qualités initiales, il doivent être entretenus, réparés ou répliqués en entités identiques pour remplacer ceux qui ont vieilli. La question devient alors de savoir quelle est la contribution relative des processus générateurs d'erreurs et les mécanismes de réparation et de maintenance correspondants, de sorte qu'on puisse évaluer la fenêtre d'opportunité pendant laquelle l'immortalité contrebalance les processus de dégradation (Orgel 1970, Kirkwood & Holliday 1975, 1979). La possibilité qu'une amélioration puisse se manifester au cours du temps, plutôt qu'une dégradation ou une stabilisation comme on peut le constater avec la reproduction, n'est pas prise en compte.

Dans une riche réflexion sur les contraintes qui ont dû régir les origines de la vie, à un moment où les processus chimiques ne pouvaient pas être aussi précis qu'aujourd'hui, Dyson a montré qu'alors que la répllication mène inévitablement à l'accumulation d'erreurs et à l'avalanche catastrophique de ces erreurs, la reproduction, quant à elle, n'est pas condamnée à mener progressivement à des processus de moins en moins efficaces, mais peut au contraire progressivement améliorer son efficacité (Dyson 1985). Cela l'a conduit à montrer que la reproduction doit nécessairement *précéder* la répllication. En bref, la vie ne peut avoir *une seule* origine¹⁵, et l'ordre des événements n'est pas quelconque.

14. Cf. Rocha *et al.* (2003), Stewart *et al.* (2005), Lam *et al.* (2006), Watt *et al.* (2007), Fuentealba *et al.* (2008), Lindner *et al.* (2008).

15. Une distinction semblable a été formulée au cours d'une réflexion générale sur l'existence et le rôle du vieillissement dans les scénarios qui rendent compte de l'histoire d'un domaine particulier de la vie, celui des organismes multicellulaires (Stein 1992). Malgré la pertinence de ces derniers, je ne vais pas les explorer pour ne pas compliquer le discours, et

Le cœur du modèle construit par Dyson montre mathématiquement comment des systèmes métaboliques prébiotiques peuvent devenir progressivement de plus en plus précis, avant de découvrir la réplication. Je vais analyser ici comment les composants de la cellule (ici les bactéries) vieillissent, pour voir si, et comment, cela peut se relier à l'organisation même des génomes. Je vais explorer le dialogue entre reproduction et réplication, en fondant ma réflexion sur la structure des génomes bactériens et observer comment se fait au niveau moléculaire le lien de cette dernière avec le processus de vieillissement. On peut noter que cette approche a quelque similitude conceptuelle avec celle de la théorie du *soma* jetable, dans un contexte et avec un objectif entièrement différents. L'argument que je souhaite développer ici est de montrer combien la création d'un lien entre ces réflexions et la théorie de l'information peut mener à des hypothèses très concrètes, expérimentalement testables.

Faire de jeunes entités à partir de vieilles implique la création ou la récupération d'information. Bien que la physique et la biologie soient des domaines séparés par des habitudes qui relèvent de la sociologie, la seconde repose sur les contraintes imposée par la première. Il est donc naturel de placer la biologie dans le contexte des développements les plus récents de la physique pour explorer si cela nous permettrait d'obtenir des vues approfondies de la biologie, et nous proposerait des expériences qui nous conduiraient à comprendre en profondeur les questions les plus importantes posées par la biologie. Avant d'entrer dans le vif du sujet, nous allons donc revisiter certains concepts de la théorie de l'information. C'est particulièrement pertinent si l'on considère les génomes du point de vue algorithmique, qui souligne la nature profonde de ce que représente le programme génétique (Danchin 2009a).

3 – La création d'information est réversible

L'« information » est un concept difficile, typique de ce que le mathématicien John Myhill (1952) avait appelé « caractère prospectif », c'est-à-dire un concept qui s'approfondit au fur et à mesure de sa discussion, sans jamais atteindre un état définitif¹⁶. Depuis sa première formalisation sous la forme de la théorie de la communication établie par Shannon (Shannon & Weaver 1949), ce concept a progressivement gagné en profondeur dans le cas des séquences de symboles, typiques de ce que nous trouvons dans les génomes¹⁷. Cette information était développée au sein même des catégories habituelles du réel, via la physique statistique. Et longtemps, on a postulé que la création

je m'en tiens à explorer en détail l'histoire des organismes unicellulaires (avec cependant quelques commentaires sur les organismes multicellulaires à la fin de ce chapitre).

16. Sur Myhill, cf. la préface d'Antoine Danchin à Segal (2003). (NdÉ.)

17. Cover & Thomas (1991), Yockey (1992), Danchin (1996), Danchin (2003).

d'information nécessitait de l'énergie¹⁸. Cette intuition était évidemment centrale pour l'implémentation concrète du calcul automatique. Une conséquence directe de l'intuition d'une implication forte de l'énergie dans le processus même du calcul était que le déroulement du processus devait conduire, via les transferts d'information, à une augmentation insupportable de la chaleur dans les machines informatiques. C'était d'autant plus à craindre que l'on cherchait, avec des prouesses technologiques en constante amélioration, à rendre de plus en plus petites les structures physiques du calcul, pour un calcul dont on souhaitait qu'il soit de plus en plus rapide.

On ne s'étonnera donc pas de trouver l'ingénieur Rolf Landauer¹⁹, qui travaillait chez IBM à l'intégration de portes logiques dans ce qui deviendra le microprocesseur (il est le père de la technologie C-MOS), comme acteur central de cette réflexion. Dans un article très fécond, curieusement négligé par beaucoup et encore largement ignoré même des informaticiens, Landauer montra que la création d'information, contrairement à ce qu'on pensait à l'époque, était *réversible* et n'impliquait donc pas de consommation d'énergie (Landauer 1961). Avec Charles Bennett²⁰, il complétera plus tard sa théorie. Il en résultait que si la création d'information était réversible, son accumulation était difficile et demandait l'effacement d'une mémoire où toutes les étapes intermédiaires sont recueillies. Cet effacement nécessitait de l'énergie, d'un montant semblable à celui qu'avait prévu Szilard pour ce qu'il pensait devoir être la création de l'information (Bennett 1988). En bref, la création d'information peut parfaitement avoir lieu dans les systèmes physiques et ne contredit aucun principe de la physique²¹. Mais ce que Landauer et plus tard Bennett avaient bien remarqué est que l'information est créée au travers d'un grand nombre d'étapes qui occupent une grande part de l'espace ou d'états d'énergie, ou encore qui sont très lents. Quand on s'intéresse à la production d'information, la question n'est donc pas si elle est possible mais comment elle peut être retrouvée dans un océan d'états non informatifs. Effacer au hasard la mémoire risquerait en effet d'effacer aussi bien ce qui est informatif que ce qui ne l'est pas. Il faut donc un processus spécifique qui sache mesurer la

18. Léo Szilard énonce par exemple que la création d'un bit d'information nécessite la dépense de $\frac{1}{2} kT$ d'énergie (Szilard 1929).

19. Au sujet de ce dernier, cf. notamment le chap. 9 (« La théorie de l'information comme théorie mathématique ») de Segal (2003). (NdÉ.)

20. Sur Bennett, cf. note 17. (NdÉ.)

21. On remarquera que cela signifie non seulement que la « création » est une propriété du réel, mais qu'il n'y a aucune contrainte temporelle dans sa mise en œuvre. La création a eu lieu hier, aujourd'hui, et elle aura lieu demain. Il est possible que cette vue révolutionnaire pour une grande famille de religions explique l'obscurité surprenante qui entoure le travail de Landauer.

valeur d'une information, concept non classique de la théorie courante de l'information.

Si l'on accepte ce raisonnement, l'évolution des organismes vivants (et de tout processus physico-chimique qui accumule de l'information) peut se reformuler par la question suivante : que doit-on retenir pour l'évolution subséquente parmi la variété des éléments présents à un instant donné ? Dit autrement : si l'on considère la création d'information comme un authentique principe de la physique, quel est le principe associé qui fait émerger les entités qui ont accumulé de l'information ? Comme ce processus nécessite que l'on distingue quelques entités au sein de l'ensemble des entités, c'est un processus de criblage. Comme ce processus nécessite que de la place soit faite pour que ces entités s'accumulent, c'est un processus sélectif. Ainsi, la physique de n'importe quel système produisant de l'information ne peut fonctionner sans un processus de sélection. En résumé, présentée ainsi, *la sélection naturelle est un authentique principe de la physique*. Elle doit cependant obéir à des règles spécifiques qui doivent être formalisées.

4 – La sélection naturelle est un principe nouveau mais directement issu de la physique

Cela dit – et cela repose sur la démonstration de Landauer et Bennett que la création d'information est réversible –, il devient indispensable de comprendre comment la sélection naturelle – concept biologique – fonctionne en termes de physique. On peut mettre quelques idées en avant. Je développe ici les principales directions pour lesquelles il existe au moins une solution expérimentalement testable, et qui semblent opérer à plusieurs niveaux dans les systèmes biologiques. Je l'illustre dans le cas des bactéries. L'idée de base est de suivre la deuxième partie du théorème de Landauer-Bennett, qui veut que l'effacement d'une mémoire (ici, à leur théorie, j'ajoute « sans valeur » pour indiquer que ce qui doit être effacé doit être soigneusement choisi, afin d'éviter de détruire toute information qui a une « valeur²² ») nécessite de l'énergie, et d'identifier en parallèle des processus physico-chimiques dans la cellule qui nécessitent de l'énergie d'une manière que l'intuition n'attendrait pas, afin de faire émerger ceux qui sont pertinents.

La création d'information nécessite de nombreuses étapes, en partant d'un complexe donné d'entités en interaction dynamique, qui se transforment progressivement en variants, au sein desquels quelques-uns ont un plus grand contenu en information que le complexe initial. Celles de ces entités (qui peuvent être des objets physiques, mais aussi des entités abstraites, comme

22. Bennett montre comment on peut construire un algorithme réversible réalisant une division. L'information qui a une valeur est le reste de la division, qu'il faut donc éviter d'effacer. Bennett n'indique pas comment cela serait possible.

des processus, ou des flux métaboliques) qui ne sont pas pertinents en terme d'accroissement d'information doivent être détruits pour *faire de la place* à ceux qui portent plus d'information. Dans ce cadre conceptuel, le processus de destruction – la sélection naturelle – ne peut pas être simplement identifié au vieillissement, ou quelque autre altération suivie d'une fragilisation et d'une dégradation. Il doit, au moins de temps en temps, pouvoir *discriminer activement* les entités qui sont fonctionnelles dans une certaine mesure de celles qui ne le sont pas, en quelque sorte *mesurer leur valeur*. Cela parce que le processus doit éviter de détruire les éléments qui portent plus d'information. Et c'est là que l'énergie entre en jeu. L'énergie doit être consommée de sorte que les innovations sortent du lot, dans un processus discriminant : *l'énergie est utilisée pour empêcher la dégradation des entités fonctionnelles et permettre la destruction de celles qui ne le sont pas* (voir plus bas).

Notons qu'avec cette vision, on ne peut aisément accepter que, dans un système fini, la sélection naturelle soit purement aléatoire ou neutre (Kimura & Ota 1974). En d'autres termes, de simples systèmes dégradatifs ne seront pas suffisant pour avoir le rôle attendu pour l'accumulation d'information. Parce qu'elle nécessite de l'énergie pour fonctionner, la sélection naturelle peut retenir ou recruter des entités fonctionnelles : cette observation explique en partie la controverse qui entoure cette notion, usuellement considérée comme purement passive²³. Les implications profondes de la conjecture qui vient d'être exposée ne peuvent pas être discutées dans ce court essai. On peut noter cependant que Kimura lui-même est au fait des difficultés inhérentes à un processus de sélection purement neutre (cf. Azencott & Ruget 1977), puisqu'il introduit lui-même un paramètre *sélectif actif* pour prendre en compte cette nécessité (Kimura 1979). De fait, on peut montrer qu'une destruction entièrement aveugle ne fonctionnerait pas à long terme dans une population finie, parce qu'elle conduirait à détruire indifféremment les processus et objets informatifs et non informatifs. La conséquence à long terme serait l'inévitable dérive vers l'inefficacité fonctionnelle. Pour comprendre la sélection naturelle, nous devons donc considérer spécifiquement les étapes destructives (sélectives !) qui sont associées à de la consommation d'énergie et identifier parmi elles celles qui sont ont à voir avec l'information.

En accord avec ce raisonnement, on trouve dans les processus centraux qui règlent le cœur de la biologie moléculaire l'expression des gènes, plusieurs processus qui posent de façon très directe la question de l'amélioration de la qualité d'une information transmise ou exprimée. Notant qu'une conséquence

23. Voir cependant la très répandue « sélection du plus apte » spencérienne (Spencer 1864) qui postule implicitement des mécanismes permettant la comparaison entre organismes aptes et non aptes.

nécessaire de l'inévitable bruit créé par les fluctuations thermiques serait l'apparition d'un taux d'erreurs insupportable dans la synthèse des protéines, Hopfield (1974) et Ninio (1975) ont analysé les étapes essentielles de la traduction des ARN messagers en protéines en suivant un schéma conceptuel très voisin de ce que nous venons de voir. Ils proposent en effet l'idée suivante pour tenir compte de la remarquable précision du processus de traduction, où déchiffrer le code génétique sans une étape sélective consommatrice d'énergie conduirait à un taux d'erreur résultant en la synthèse de protéines principalement non fonctionnelles. Le processus de décodage proprement dit (à chaque codon correspond un acide aminé spécifique) nécessite une implémentation matérielle. Le processus en cause, concret, ne peut éviter les erreurs (en gros, à la température de 300 kelvins, une erreur pour mille succès). Ce serait insupportable pour le bon déroulement des processus en question, et cela ne correspond pas à l'observation, qui montre peu d'erreurs. Il existe donc au cours de la traduction (mais c'est vrai aussi de toutes les étapes de l'expression des gènes, avec des mécanismes différentes, mais engageant tous une consommation d'énergie) des étapes de correction qui disent si oui ou non un acide aminé correct est chargé sur l'ARN de transfert et si un codon correct est déchiffré. Ces mécanismes essentiels rejettent l'objet erroné des interactions cibles et consomment de l'énergie, via l'hydrolyse de l'ATP et du GTP. L'idée de base proposée par Hopfield et Ninio est simple, comme le montre une expérience de pensée (Guéron 1978). Dans un bassin où se trouvent des poissons rouges et noirs nageant ensemble, nous souhaitons attraper (presque) exclusivement des poissons rouges, sachant que, quand ils sont emprisonnés dans un filet dont les trous ont la forme de la taille d'un poisson, mais qui demandent certains efforts pour passer à travers, les poissons noirs réagissent rapidement et réussissent à sortir, alors que les poissons rouges sont beaucoup plus lents à s'échapper. L'idée est d'utiliser un filet, d'attraper les poissons (autant de rouges que de noirs) et d'attendre avec le filet en suspension au dessus du bassin (ni trop, ni trop peu) et de le placer ensuite sur le rebord, en récupérant les poissons : la plupart seront rouges. C'est clairement une procédure sélective consommatrice d'énergie, et de gain d'information.

On peut généraliser cette idée de la manière suivante. Un système biologique synthétise des objets particuliers (ARN, protéines, métabolites) et des processus (voies métaboliques) dont certains sont précis, d'autres sont des variants, notamment quand ils vieillissent. Malgré ce manque d'exactitude, un système vieilli va généralement continuer à exprimer des voies métaboliques et engendrer des nouveaux systèmes, de sorte que de vieux objets en donnent de nouveaux (Aguilaniu *et al.* 2003). Une partie des objets âgés peut être rejetée par une série de processus de dégradation (Terman *et al.* 2007) ou déposés dans des structures «poubelles» (Aguilaniu *et al.* 2003, Stroikin *et al.* 2005), mais le

système a besoin d'être capable de trier ces objets ou processus et de conserver ceux qui fonctionnent. Nous faisons l'hypothèse que ce type particulier de sélection requiert de l'énergie, pour éviter de détruire ce qui fonctionne, et nous notons que si cette hypothèse est correcte, nous devons alors identifier les gènes codant les objets correspondants. En résumé, comme le reconnaît Dyson (1985) quand il modélise les origines de la vie, la reproduction peut augmenter l'information portée par le système. Cet accroissement est progressif, il résulte de plusieurs étapes. L'accumulation d'information procède par un « effet de cliquet » qui va progressivement accumuler des objets informatifs (fonctionnels) au sein d'un groupe d'objets qui, dans ce contexte particulier, peuvent peut-être être considérés comme du rebut, mais ne sont certainement pas du gaspillage²⁴. Accumuler les objets pertinents nécessite que de la place soit faite. Faire de la place nécessite la destruction de certains des objets en place, mais pas de manière strictement aléatoire, car les objets fonctionnels (*quels qu'ils soient*) doivent être préservés de la destruction. Là encore, une destruction aléatoire détruirait aussi bien les objets fonctionnels et non fonctionnels, et ne résulterait pas au final en une accumulation d'objets fonctionnels.

En conséquence, et c'est la caractéristique la plus importante de la présente conjecture, qui diffère des modèles habituellement destinés à proposer des scénarios pour l'origine de la vie, il nous faut un processus qui, en utilisant de l'énergie, sélectionne dans le mélange celles des entités qui doivent préférentiellement ne pas être détruites. La différence entre une entité fonctionnelle et une entité qui ne l'est pas, est que la première peut être engagée dans des complexes ou dans des processus métaboliques²⁵. Nous postulons que lorsque cela a lieu, l'entité (objet ou processus) a des caractéristiques – par exemple un flux métabolique particulier, de la rigidité, une conformation spécifique comme un isomère de proline, l'absence d'isoaspartate dans les protéines, etc. – qui peuvent être identifiées par la machinerie de dégradation. En utilisant une source d'énergie, ces entités pourraient être rejetées par la machinerie, et donc demeurer intactes. À l'opposé, les entités qui ne sont pas engagées dans un complexe ou dans un processus métabolique seraient dégradées.

Ce scénario est l'exact équivalent du processus de correction cinétique des erreurs (« *kinetic proof-reading* ») de Hopfield-Ninio dans les biosynthèses de

24. Cela implique en particulier qu'il ne saurait exister, dans ce contexte, d'ADN « poubelle » (*junk DNA*).

25. On peut aussi imaginer bien d'autres processus, comme la mesure du temps : la durée de vie d'un objet biologique peut parfaitement, à l'instar de la durée de vie d'un atome radioactif, être associée à une horloge. C'est le cas, par exemple, du processus d'isomérisation de l'aspartate et de l'asparagine que nous avons mentionnés plus haut. Il est même possible d'imaginer que le rôle de certains acides aminés (pourquoi vingt, après tout ?) serait de fournir une mesure du temps...

macromolécules. Il nous faut aussi noter que cela signifie que les systèmes de dégradation sont de deux sortes. Certains ne nécessitent pas d'énergie pour fonctionner, et certains oui. Seuls ces derniers sont utilisés directement dans le processus de création de l'information, le seul processus qui peut conduire à l'immortalité d'une filiation. Cela est compatible avec le rôle de la mitose dans les divisions cellulaires somatiques et convient à l'idée que la multiplication cellulaire dilue les objets endommagés (Brunk & Terman 2002) avec une réserve : la dilution, en tant que telle, ne serait pas suffisante pour permettre l'immortalisation en raison des fluctuations thermiques inévitables qui conduiraient à de larges déviations par rapport à la moyenne (Azencott & Ruget 1977).

5 – Organisation comparée des génomes bactériens

La vision que je propose fait l'hypothèse que la séparation entre la reproduction et la réplication permet à l'information d'être accumulée avec effet de cliquet. Jusqu'à maintenant, j'ai proposé ce modèle de manière abstraite. Il est donc essentiel de voir si nous pouvons identifier dans les génomes bactériens des fonctions qui seraient explicitement reliées à ces processus hypothétiques mais surtout abstraits. S'il y a gestion d'information, cela doit être articulé avec les catégories usuelles du réel, la matière en particulier. Plus précisément, il nous faut identifier, parmi ces fonctions, celles qui coderaient les processus consommateurs d'énergie dont nous avons postulé l'existence. En vue de cet objectif, nous bénéficions de la masse considérable des séquences génomiques qui sont désormais disponibles. Cependant, une difficulté pratique empêche la comparaison évidente directe entre tous les génomes, à la recherche de celles qui sont ubiquistes. En effet, une même fonction peut être remplie par différents objets, et les fonctions ubiquistes sont souvent exprimées par des produits de gènes d'origines différentes : l'évolution thésaurisante²⁶ est une propriété générale de la biologie (Thompson & Krawiec 1983, Ashida *et al.* 2005). Par conséquent, même si nous nous attendons à ce que certaines fonctions soient ubiquistes, nous ne nous attendons pas à ce que les gènes qui nous intéressent ici le soient strictement. Heureusement, puisque que les organismes dérivent les uns des autres via une filiation, un objet qui a été sélectionné parce qu'il accomplit une fonction va avoir tendance à persister au fil des générations. Cela nous permet d'identifier des gènes *persistants*, c'est-à-dire des gènes qui sont présents dans un ensemble de génomes mais non nécessairement dans tous (Fang *et al.* 2005). Connaître ces gènes nous permet d'identifier les (ou la plupart des) fonctions ubiquistes qu'il nous faut prendre en considération

26. Je traduis ainsi l'anglais « *acquisitive* », pour indiquer qu'il s'agit d'une accumulation de richesse (en information). (NdT.)

comme essentielles à la vie et pour identifier les gènes correspondants quand ils n'appartiennent pas au lot qui est persistant²⁷.

L'analyse d'un grand nombre de génomes bactériens nous conduit à construire un groupe de gènes persistants et de leurs synténies²⁸. L'analyse détaillée de la conservation des synténies dans les génomes révèle un caractère remarquable de leur organisation : les gènes rares, d'une part, et les gènes persistants, d'autre part, tendent à rester groupés (Danchin *et al.* 2007), donnant deux familles très cohérentes de gènes, séparées par une large zone floue.

De plus, il est remarquable que le réseau de connexion des gènes persistants nous rappelle un scénario des origines de la vie, ce qui nous a conduit à le nommer *paléome*. Ce scénario récapitule les trois phases d'une séquence d'événements fondée sur un métabolisme de surface (Danchin *et al.* 2007) : synthèse de petites molécules (incluant les ribonucléotides et les coenzymes) sur des surfaces solides, substitution de la surface d'une particule solide par un monde à ARN où l'ARN de transfert jouait un rôle central, et invention du transfert d'information via la découverte que les ARN, de *substrats* de réactions du métabolisme, pouvaient passer au rôle de *matrice*, porteuse d'une information, via l'ordre d'enchaînement de leurs nucléotides et leur complémentarité (Danchin 1989). Ce paléome est constitué d'environ 500 gènes, qui tendent à la fois à persister dans les génomes et dans la manière dont ils se groupent à l'intérieur des génomes.

Ce lot de gènes est fait de deux sous-ensembles de taille approximativement équivalente qui diffèrent par la manière dont ils peuvent être inactivés avec ou sans perte de capacité à permettre la formation d'une colonie bactérienne viable. Les gènes *essentiels* (qui ne peuvent être inactivés sans perte de la capacité à vivre) contribuent à la construction de la cellule et à la réplication du génome (Kobayashi *et al.* 2003, Baba *et al.* 2006). Ils constituent approximativement la moitié du paléome. Le reste est constitué de gènes non essentiels, mais persistants. Ces gènes ne sont pas strictement essentiels, puisqu'ils peuvent être inactivés sans perte totale de viabilité (du moins à l'échelle du laboratoire). Ils codent des fonctions généralement annotées comme nécessaires à la maintenance et à la réparation, aussi bien que des voies métaboliques spécifiques (Fang *et al.* 2005). L'analyse du paléome suggère donc que nous devrions distinguer deux processus différents, tous essentiels à long terme mais avec des contributions différentes à court terme : la dernière catégorie de gènes semble contribuer à la perpétuation de la vie plus qu'à la permettre en tant que telle. Des expériences préliminaires sont en adéquation avec cette

27. Pour un exemple, cf. Mechold *et al.* (2007).

28. Conservation de l'ordre des gènes, sur des segments chromosomiques, entre deux espèces. (NdÉ.)

manière de voir : la capacité de croissance des souches où des gènes de la seconde catégorie ont été inactivés diminue rapidement avec le temps.

À l'opposé, le lot des gènes acquis par transfert génétique horizontal correspond à des gènes importants pour la survie de la cellule *dans une niche écologique particulière*, pas pour fournir les fonctions essentielles à la vie. Cette très nombreuse classe, que nous ne décrirons pas plus avant ici, s'étend à tous les membres des différentes souches formant une même espèce. Il a donc été nommé le *cénome*²⁹ (Danchin 2007) en référence à son rôle dans la possibilité pour un organisme de vivre dans une niche particulière.

6 – Produire de l'information via un processus de dégradation qui utilise de l'énergie

Le processus d'accumulation d'information que je décris ici doit être très efficace, et produire un résultat riche en information dans un grand nombre de situations. Pour comprendre la stabilisation sélective de l'information nouvelle au cours de la reproduction, nous devons donc identifier des étapes spécifiques de destruction, associées à une étape consommatrice d'énergie et identifier, parmi celles-ci, celles qui sont pertinentes. Cela implique que des processus spécifiques mettent en action la capacité métabolique de l'organisme. Une question centrale à laquelle il nous faut répondre vise à identifier le noyau des processus métaboliques qui sont utilisés pour permettre la sélection de structures jeunes dans un organisme âgé. Peut-on les découvrir dans la composante non essentielle du paléome ?

À ce stade de notre raisonnement, nous remarquons que deux facettes de notre hypothèse pourraient être liées l'une à l'autre et nous permettre d'identifier les éléments que nous cherchons à identifier. D'une part, nous devons trouver les gènes qui correspondent au processus énergivore nécessaire pour accumuler l'information pendant la phase de reproduction de l'organisme. D'autre part, nous avons un lot de gènes persistants, qui correspondent par conséquent à des fonctions ubiquistes³⁰, auxquels nous pourrions assigner un rôle majeur dans la cellule.

L'analyse de cette dernière classe de gènes nous montre que, de fait, plusieurs de leur fonctions impliquent la consommation d'énergie. En particulier, nous trouvons que nombre d'enzymes du « dégradosome³¹ », essentielles à la dégradation de l'ARN, appartiennent à cette catégorie des gènes du paléome.

29. De κοινός, « communauté » en grec, la biocénose est un concept courant en écologie, créé par Karl Möbius en 1877, cf. par exemple Movila *et al.* (2006).

30. Alors que ces gènes ne sont que persistants : c'est par exemple le cas de la dégradation des ARN très courts, une étape essentielle codée par différentes protéines dans différents clades bactériens (Mechold *et al.* 2007).

31. Le dégradosome est un complexe de protéines dont le rôle est de dégrader les ARN.

C'est le cas par exemple d'une enzyme du cœur du dégradosome, la polynucléotide phosphorylase, qui utilise une phosphorylation (et non une hydrolyse) pour produire des nucléoside diphosphates – composés riches en énergie – qui est bien persistante, mais non essentielle (Portier 1980). Alors que cette structure compliquée a été explicitement identifiée chez *E. coli*, où elle comprend la polynucléotide phosphorylase et l'énolase, deux fonctions associées à la gestion de l'énergie (Carpousis 2007), son équivalent n'a pas encore été identifié ni dans la classe bactérienne des Firmicutes ni chez les eucaryotes, par exemple. Cependant, une analyse détaillée de la littérature, associée à une analyse générale de la coévolution des gènes chez *Bacillus subtilis* (modèle des Firmicutes), suggère qu'au moins dans le premier cas une structure similaire au dégradosome, directement associée à des enzymes de la glycolyse producteurs d'énergie, existe bien chez les Firmicutes, mais avec plusieurs éléments qui diffèrent de ceux qu'on trouve chez les gamma-protéobactéries³² (Danchin 2009b). Dans le cas des eucaryotes, finalement, l'exosome³³ est aussi étroitement lié non pas à l'hydrolyse, mais à la phosphorylation de l'ARN, qui est un processus d'économie d'énergie (Lin-Chao *et al.* 2007). En parallèle, les gènes codant des protéases nécessitant l'ATP autant que pour des ARN hélicases nécessitant l'ATP appartiennent au paléome. Prises ensemble, ces associations fonctionnelles sont en cohérence notable avec notre conjecture.

Une question centrale demeure néanmoins. Celle de l'origine de la source d'énergie qui sera utilisée pour les processus d'accumulation de l'information. Ici encore, l'analyse du paléome nous fournit une hypothèse très intéressante et vraiment inattendue. En effet, parmi les gènes non essentiels du paléome se trouvent les gènes qui métabolisent le polyphosphate (Poly(P)). Généralement supposé jouer le rôle de stockage du phosphate, le poly(P) est une source d'énergie potentielle ubiquiste systématiquement associée à la dégradation de l'ARN³⁴. Le poly(P) a été détecté en quantités variables dans tous les organismes testés à ce jour (Brown & Kornberg 2004). Les voies détaillées de son métabolisme sont très mal connues, malgré le travail important d'Arthur Kornberg et de ses collaborateurs qui ont révélé un grand nombre de caractéristiques des

32. Les protéobactéries sont des bactéries entourées d'une enveloppe compliquée, comprenant deux membranes. Elles sont elles-mêmes divisées en cinq groupes particuliers en fonction de l'arbre d'évolution de leurs ribosomes, les nanomachines qui déchiffrent les ARN messagers en protéines. La bactérie la mieux connue au monde, *Escherichia coli*, appartient à la classe gamma.

33. Complexe formé d'ARN et de protéines, et dégradant les rognures (il s'agit des morceaux « en trop » des ARN, au début, à la fin, ou au milieu [introns]) des précurseurs des ARN fonctionnels chez les eucaryotes.

34. En particulier au dégradosome d'*E. coli* (Blum *et al.* 1997), aussi bien qu'à des structures homologues prédites, trouvées chez les Firmicutes (Danchin 2009b).

souche déficientes en poly(P) (Fraley *et al.* 2007). Trois voies biosynthétiques du poly(P) sont connues, mais elles ne suffisent pas à expliquer son accumulation. L'enzyme majeure du métabolisme du poly(P), la pyrophosphate kinase (PPK), catalyse de manière réversible et processive³⁵ le transfert de phosphate entre l'ATP et le poly(P). Une autre classe de polyphosphate kinases, les PPK2, préfère le GTP. Elle est largement conservée chez les bactéries (Zhang *et al.* 2002). De nombreux organismes ont à la fois PPK et PPK2, quelques-uns ont seulement PPK2, d'autres seulement PPK, et beaucoup n'ont ni l'un ni l'autre. Dans ce cas, cependant, on trouve des enzymes, notamment PpnKA (YjbN) et PpnKB (YtdI) qui sont impliquées dans la biosynthèse du NADP en présence de poly(P)³⁶. Ces enzymes pourraient coder la polyphosphate kinase manquante (ou une sous-unité de celle-ci). Chez *B. subtilis*, ppnKA est un gène essentiel en synténie avec d'autres gènes impliqués dans le métabolisme de l'ARN ou des activités reliées (Danchin 2009b).

Quand les cellules vieillissent, dans des circonstances où les ressources en nutriments sont limitantes par exemple, les ressources en énergie de la cellule seront épuisées. En particulier, on ne peut attendre que l'ATP soit suffisamment stable pour que sa concentration soit maintenue pendant une longue période. Dans ces circonstances, un *minéral* serait une ressource particulièrement stable, et c'est exactement ce qui pourrait expliquer l'omniprésence du poly(P). Le rôle de ce minéral n'a pas encore été exploré sous ce rapport, même si Brown et Kornberg ont proposé qu'il pourrait avoir un rôle important à l'origine de la vie (Brown & Kornberg 2004). Il semble remarquable que certaines de ses propriétés s'appliqueraient particulièrement bien à la conjecture présentée ici. Par exemple, certains dosages biochimiques d'adénylate kinase peuvent utiliser le poly(P) comme donneur de liaison phosphate riche en énergie à la place de l'ATP (Ishige & Nouchi 2001). De la même manière, la deuxième étape de la formation des nucléoside triphosphates implique la nucléotidodiphosphokinase : elle peut aussi utiliser le poly(P) comme donneur de phosphate riche en énergie, ce qui restaure facilement les stocks d'ATP et de GTP (Ishige *et al.* 2002). En complément de la phosphorolyse de l'ARN (Danchin 2009b), il semble donc assez probable qu'une cellule âgée sera capable de restaurer ses ressources en énergie bien avant qu'elle puisse faire fonctionner le mécanisme central de production d'énergie, fondé sur les transferts d'électrons. Dans cette perspective, il est sans doute significatif que la NAD kinase sait utiliser le poly(P) comme donneur de phosphate (Raffaelli

35. Lorsque le processus commence, il continue jusqu'à avoir entièrement épuisé le substrat, sans le libérer ; ici l'enzyme se lie à une molécule d'ARN et la dégrade complètement en enlevant les nucléotides un à un, jusqu'à n'en laisser qu'un seul ou un petit résidu.

36. L'activité a été biochimiquement établie chez *Mycobacterium tuberculosis* (Raffaelli *et al.* 2004).

et al. 2004), puisque le NADP est le coenzyme principal du transfert d'électron associé à l'*anabolisme*, c'est-à-dire la construction de la cellule. On a enfin montré que le poly(P) pouvait se substituer à l'ATP comme source d'énergie pour la protéase Lon chez *E. coli* (Nomura *et al.* 2004). Un des objectifs de ce chapitre est de convaincre les chercheurs qu'il pourrait être important et certainement intéressant d'explorer plus avant ce rôle potentiel du poly(P).

Enfin, je me hasarde à proposer une hypothèse exploratoire complémentaire. Le poly(P), par sa structure propre, est un minéral qui lie fortement le calcium. Il est présent dans toutes les cellules, et s'il a bien le rôle que nous lui attribuons, il pourrait aussi avoir été appelé à d'autres fonctions, comme on le constate très fréquemment au cours de l'évolution. Une fonction évidente, parce que c'est un minéral, est qu'il pourrait être impliqué dans l'architecture structurale, le squelette ou l'enveloppe des organismes. Le poly(P) est une origine plausible des os chez les vertébrés. Pourquoi ne pas penser alors que les os pourraient avoir conservé un peu des fonctions initiales du poly(P) comme source d'énergie utilisée pour lutter contre les processus associés au vieillissement? Cela pourrait être à l'origine de l'ostéoporose, liant la conjecture présente à propos du vieillissement chez les bactéries à celui des vertébrés. Seules des études épidémiologiques poussées, associées à des études génétiques pourraient dire si c'est une hypothèse valide ou un non-sens (Livshits 2005).

7 – Conclusion provisoire

Beaucoup de réflexions générales sur la vie ou le vieillissement ont accordé plus d'importance à la réplication qu'à la reproduction dans le déroulement de la multiplication cellulaire, et ont considéré ces processus comme interchangeables (et en utilisant les deux mots comme équivalents)³⁷. Cela a conduit à une interprétation des processus de maintenance et de réparation comme étant essentiels pour la prolongation de la vie des individus, parce qu'ils préservent aussi longtemps que possible leur intégrité. Mais cela n'a aucunement impliqué ces processus dans la perpétuation de la vie. D'autres réflexions, dans le cas des organismes les plus complexes, comme la théorie du *soma* jetable (Kirkwood & Holliday 1979), l'implication d'un axe fonctionnel mitochondrie/lysosome, où la dégradation est centrale (Brunk & Terman 2002), ou un scénario de l'évolution de la vie (Steams 1992), ont cependant séparé le rôle de la reproduction de celui de la réplication, et ont montré que les fonctions de maintenance et de réparation devaient être conceptuellement séparées de celles qui sont impliquées dans la reproduction. Les vues les plus communes

37. Cf. Kirkwood (1977), Szathmary (2000, 2006), Brosh & Bohr (2007), Burhans & Weinberger (2007).

sont fondées sur l'interprétation spencérienne du darwinisme comme «sélection du plus apte», où la maintenance et la réparation sont systématiquement associées à des processus compétitifs permettant le prolongement de la vie aux dépens de la fertilité. Dans ce cas, le montant limité des ressources qui peuvent être consacrées à contrebalancer le vieillissement va compromettre les ressources qui peuvent être consacrées à la fertilité, puisque ce sont les mêmes (Kirkwood 1977, Holliday 2006). J'ai tenté ici de montrer qu'il fallait aller plus loin, et que le rôle de l'utilisation de l'énergie au cours de certains processus dégradatifs n'était pas anecdotique, mais était associé à un mécanisme efficace d'accumulation d'information, spécifique de la reproduction.

En dehors des quelques travaux qui explorent les questions liées à l'origine de la vie ou aux processus cumulatifs conduisant à l'effet boule de neige de l'avalanche d'erreurs, la plupart des réflexions publiées sont fondées sur l'analyse du vieillissement chez les organismes multicellulaires. J'ai essayé ici, à la lumière de la démonstration récente que les bactéries vieillissent et que des entités âgées doivent produire des entités jeunes, d'explorer la dualité reproduction/réplication en la reliant à notre connaissance en croissance très rapide de l'organisation des génomes bactériens, à partir de la génomique comparée. Cette approche nous permet d'aller bien au delà de la simple identification des processus moléculaires permettant la maintenance et la réparation. Elle capte dans son essence le fait que les processus que nous avons interprétés comme tels servent à récupérer, et même créer puis accumuler un contenu en information neuf chez des entités (objets physiques ou processus dynamiques) qui sont généralement interprétés simplement comme étant réparés. J'ai tenté de montrer qu'en considérant les propriétés remarquables de la gestion de l'information dans les systèmes matériels, il devenait possible de considérer les organismes vivants comme aptes à accumuler de l'information. En accord avec l'observation que la *réplication* ne pourrait pas exister à l'origine même de la vie puisque cela aurait nécessité une intervention extérieure (Dyson 1985, Szathmari 2006), j'ai exploré ici, dans le cas des bactéries, les conséquences d'un processus de *reproduction* qui serait capable de créer et retenir de l'information nouvellement créée ; en particulier, j'ai établi qu'un système soumis au trio variation-sélection-amplification peut accumuler de l'information (au sein d'objets matériels ou de processus dynamiques) quand le processus de sélection consomme de l'énergie dans une étape qui discrimine entre des interactions stables et instables. Cette façon de voir considère les organismes vivants comme des pièges à information. À l'instar du résultat prévu par la théorie du *soma* jetable, le résultat ultime de ce processus est bien d'échapper à un vieillissement inévitable, mais d'une façon très particulière. Il ne s'agit plus de rendre l'individu plus pérenne, mais de créer systématiquement une descendance faite d'organismes jeunes. S'il y a immortalité c'est l'immortalité

de la lignée, pas de l'individu. Dans certains cas, cela passe par un processus qui accumule les composants âgés dans la cellule mère comme chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* (Aguilaniu *et al.* 2003). Dans d'autres cas, comme chez les bactéries à division rapide, les structures âgées se concentrent aux pôles, conduisant progressivement à des cellules âgées qui meurent, alors que les jeunes cellules continueront à se multiplier (Lindner *et al.* 2008). Et même chez les organismes multicellulaires où l'on pensait que la mitose donnait deux cellules-filles identiques, il est maintenant établi que des protéines spécifiquement ciblées pour la dégradation protéasomiale sont héritées préférentiellement dans une des cellules-filles pendant la division cellulaire somatique (Fuentelba *et al.* 2008).

Un remarque vient ici compléter cette réflexion, où l'on souligne la « myopie » du processus sélectif proposé (qui ne voit que ce qui le concerne directement, et n'a donc aucune vision d'ensemble). Ce processus, qui accumule de l'information dans au moins un des membres de la descendance cellulaire, a l'avantage considérable de créer les conditions de l'accumulation de *n'importe quel type d'information* qui pourrait avoir été recrutée ou récupérée (par exemple par un transfert génétique horizontal, ou l'expression d'un gène) ou même créée *de novo*. Puisqu'elle est fondée sur la « mesure » de la qualité d'une interaction (via sa stabilité, locale), ce processus va construire progressivement des systèmes qui accumulent de l'information, typiques de ce qu'on observe dans l'évolution des êtres vivants. Une conséquence notable est qu'il n'est pas paradoxal que certaines branches évoluent, sans direction prévisible, vers des formes progressivement plus élaborées (la découverte de la multicellularité est un de ces événements remarquables). Il conduit aussi, en raison de sa myopie, à ne pas distinguer la qualité d'ensemble de ce qui est retenu : pourvu qu'une entité soit fonctionnelle localement, elle est retenue, et c'est ce qui rend compte de l'aspect « bricolé » de bien des entités biologiques.

Plutôt que de dériver simplement une justification conceptuelle de la conjecture proposée, comme on l'a fait à plusieurs reprises via une panoplie de postulats philosophiques³⁸, je propose une validation concrète qui peut être soumise à la rigueur de la réfutation expérimentale. Il devient en effet intéressant de réévaluer entièrement la découverte des mutations adaptatives, qui ont tant causé de polémiques il y a vingt ans quand elles ont été interprétées (à tort) comme suggérant une évolution lamarckienne (Cairns *et al.* 1988, Danchin 1988) et de s'en servir comme dispositif expérimental. Ces mutations ont la propriété de faire apparaître *a posteriori* dans la descendance d'un organisme des propriétés nouvelles qui sont absentes de la population initiale, mais qui apparaissent de façon aléatoire après un certain temps chez un petit nombre

38. Cf. un exemple de discussions récentes dans Sterelny (2001).

de descendants et permettent leur développement adapté dans des conditions où leurs ancêtres ne le pouvaient pas. C'est ce qui donne l'impression d'une orientation par le milieu des mutations observées. L'implémentation du processus sélectif que nous conjecturons comme nécessaire à l'accumulation d'information requiert un ensemble intégré d'objets, typiquement de ceux qui sont codés par le lot des gènes persistants des génomes bactériens, le paléome. J'ai identifié certains des gènes pertinents du paléome et fait l'hypothèse qu'une source majeure d'énergie impliquée dans le système d'accumulation de l'information pourrait être le polyphosphate, minéral ubiquiste dans les cellules. Nous comprenons comment une vieille cellule, utilisant de l'énergie de façon à éviter de dégrader ce qui est fonctionnel, peut renouveler sa machinerie en faisant de la place, pour remplacer les entités usagées par de nouvelles entités. Le génome, qui lui aussi a vieilli durant la période considérée, est sollicité pour de nouvelles synthèses. Si, parmi les objets maintenant codés de façon erronée (en raison du vieillissement du génome), et destinés à remplacer les objets dégradés, se trouve un objet fonctionnel, la cellule va utiliser son stock d'énergie et éviter de le détruire. Cette nouvelle fonction lui permettra alors de produire une descendance. Nous avons construit une souche particulière d'*E. coli* qui produit des mutations adaptatives aisément identifiables (Danchin 1993) et nous sommes en train de chercher à observer si l'inactivation de certains des gènes, dont nous conjecturons l'implication dans le processus d'accumulation d'information, empêcherait leur création. Si nous y parvenons (et un certain nombre de résultats préliminaires va dans le sens attendu), nous aurons une justification expérimentale de la conjecture proposée ici, où vivre et perpétuer la vie sont des processus séparés, qui donnent aux organismes vivants la propriété originale de se comporter comme des pièges à information.

Une autre prédiction forte du modèle est que le démarrage du processus de réplication devrait être retardé pendant cette étape de rénovation. Une conséquence remarquable de ce scénario est qu'il est très semblable à celui de l'initiation du processus cancéreux : un phénomène similaire à celui des mutations adaptatives pourrait permettre à des cellules souches de découvrir des voies conduisant à leur immortalisation. Il sera intéressant d'identifier les équivalents des gènes du paléome chez les eucaryotes, et de voir comment leur rôle (incluant le métabolisme du polyphosphate) pourrait être impliqué dans le démarrage du cancer. On pourra noter de plus que ce processus s'étend aux domaines de la physique et de la chimie, pas seulement au simple domaine des organismes vivants, et que cela pourrait s'appliquer, avec les aménagements appropriés, à la question de l'origine de la vie dans une perspective complémentaire et qui rénove celle de Dyson.

À partir d'un raisonnement fondé sur le renouvellement de la théorie de l'information, je propose de considérer ce que nous nommons «sélection naturelle» comme étant précisément ce processus de piégeage de l'information, processus qui devient alors un authentique principe de la physique. À mon sens, il est remarquable, mais non inattendu, que cette vue vienne au jour au moment où la physique classique et la physique quantique se sont réconciliées grâce à une vision renouvelée de la théorie de l'information. Cela ne doit pas être une coïncidence (historiquement, des idées liées tendent à apparaître simultanément partout). Comme le notait Steane : «Historiquement, une bonne partie de la physique fondamentale a été concernée par la découverte de particules fondamentales de la nature et des équations qui décrivent leurs mouvements et leurs interactions. Il apparaît désormais qu'un programme différent pourrait être tout aussi important : découvrir comment la nature permet ou interdit à l'information d'être exprimée ou manipulée, plus que comment les particules se meuvent» (Steane 1998). J'espère avoir incité le lecteur à étendre cette façon de voir au champ de la biologie³⁹.

Références bibliographiques

- AGUILANIU H., GUSTAFSSON L., RIGOLET M. *et al.* (2003), "Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis", *Science*, 299: 1751-1753.
- ASHIDA H., DANCHIN A. & YOKOTA A. (2005), "Was photosynthetic RuBisCO recruited by acquisitive evolution from RuBisCO-like proteins involved in sulfur metabolism?", *Res. Microbiol.*, 156: 611-618.
- AZENCOTT R. & RUGET G. (1977), «Mélanges d'équations différentielles et grands écarts à la loi des grands nombres», *Zeitung Wahrscheinlichkeitstheorie verw. Gebiete*, 38 : 1-54.
- BABA T., ARA T., HASEGAWA M. *et al.* (2006), "Construction of *Escherichia coli* K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection", *Mol. Syst. Biol.*, 2: 2006-2008.
- BENNETT C. (1988), "Notes on the history of reversible computation", *IBM Journal of research and development*, 44 : 270-277.
- BLUM E., PY B., CARPOUSIS A.J. *et al.* (1997), "Polyphosphate kinase is a component of the *Escherichia coli* RNA degradosome", *Mol. Microbiol.*, 26 : 387-398.
- BROSH R.M. JR. & BOHR V.A. (2007), "Human premature aging, DNA repair et RecQ helicases", *Nucleic Acids Res.*, 35 : 7527-7544.

39. Remerciements de l'auteur. Je souhaite dédier ce travail à la mémoire de Rolf Landauer (1927-1999). Je remercie Moshe Yaniv et plusieurs relecteurs anonymes pour leurs commentaires constructifs, ainsi qu'Éric Fourmentin pour son intérêt continu et son soutien. Ce travail a été financé par le programme PROBACTYS, contrat CT – 2006-029104 dans un effort de définir les gènes essentiels à la construction d'une cellule synthétique et le programme BioSapiens, contrat LSHG CT-2003-503265.

Remerciements des directeurs du volume. Nous souhaitons remercier Jérôme Segal, maître de conférences en histoire des sciences, auteur notamment de *Le zéro et le un. Histoire de la notion scientifique d'information au 20^e siècle* (préface d'Antoine Danchin, Syllepse, 2003), qui a porté ce texte à notre connaissance.

- BROWN M.R. & KORNBERG A. (2004), "Inorganic polyphosphate in the origin et survival of species", *PNAS USA*, 101 : 16085-16087.
- BRUNK U.T. & TERMAN A. (2002), "The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging : accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis", *Eur. J. Biochem.*, 269 : 1996-2002.
- BURHANS W.C. & WEINBERGER M. (2007), "DNA replication stress, genome instability et aging", *Nucleic Acids Res.*, 35 : 7545-7556.
- CAIRNS J., OVERBAUGH J. & MILLER S. (1988), "The origin of mutants", *Nature*, 335 : 142-145.
- CARPOUSIS A.J. (2007), "The RNA degradosome of *Escherichia coli* : an mRNA-degrading machine assembled on RNase E", *Annu Rev. Microbiol.*, 61 : 71-87.
- CLARKE S. (2003), "Aging as war between chemical et biochemical processes : protein methylation et the recognition of age-damaged proteins for repair", *Ageing Res. Rev.*, 2 : 263-285.
- COVER T. & THOMAS J. (1991), *Elements of information theory*, New York, Wiley.
- DANCHIN A. (1988), "Origin of mutants disputed", *Nature*, 336 : 527.
- DANCHIN A. (1989), "Homeotopic transformation et the origin of translation", *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 54 : 81-86.
- DANCHIN A. (1993), "Bacteria are not lamarckian", HAL arXiv : qbio. GN/0702032 : hal-00130797.
- DANCHIN A. (1996), "On genomes et cosmologies", in J. Collado-Vides, B. Magasanik & T. Smith (eds.), *Integrative Approaches to Molecular Biology*. The MIT Press : 91-111.
- DANCHIN A. (2003), *The Delphic boat. What genomes tell us*, Harvard UP.
- DANCHIN A. (2007), "Archives or palimpsests ? Bacterial genomes unveil a scenario for the origin of life", *Biological Theory*, 2 : 52-61.
- DANCHIN A. (2009a), "Bacteria as computers making computers", *FEMS Microbiology Reviews*, 33 : 3-26.
- DANCHIN A. (2009b), "A phylogenetic view of bacterial ribonucleases", *Progress in Nucleic acids Research and Molecular Biology*, 85 : 1-41.
- DANCHIN A. FANG G. & NORIA S. (2007), "The extant core bacterial proteome is an archive of the origin of life", *Proteomics*, 7 : 875-889.
- DAVID C.L., KEENER J. & ASWAD D.W. (1999), "Isoaspartate in ribosomal protein S11 of *Escherichia coli*", *J. Bacteriol.*, 181 : 2872-2877.
- DYSON F.J. (1985), *Origins of life*, Cambridge, Cambridge UP.
- FANG G., ROCHA E. & DANCHIN A. (2005), "How essential are nonessential genes ?", *Mol. Biol. Evol.*, 22 : 2147-2156.
- FRALEY C.D., RASHID M.H., LEE S.S. *et al.* (2007), "A polyphosphate kinase 1 (*ppk1*) mutant of *Pseudomonas aeruginosa* exhibits multiple ultrastructural et functional defects", *PNAS USA*, 104 : 3526-3531.
- FUENTEALBA L.C., EIVERS E., GEISSERT D. *et al.* (2008), "Asymmetric mitosis : Unequal segregation of proteins destined for degradation", *PNAS USA*, 105 : 7732-7737.
- GALLETTI P., DE BONIS M.L., SORRENTINO A. *et al.* (2007), "Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte proteins from patients with Down's syndrome", *FEBS J.*, 274 : 5263-5277.
- Guéron M (1978) Enhanced selectivity of enzymes by kinetic proofreading. *Am Sci* 66 : 202-208.
- HOLLIDAY R. (2006), "Aging is no longer an unsolved problem in biology", *Ann. NY Acad. Sci.*, 1067 : 1-9.
- HOPFIELD J.J. (1974), "Kinetic proofreading : a new mechanism for reducing errors in biosynthetic processes requiring high specificity", *PNAS USA*, 71 : 4135-4139.
- ISHIGE K. & NOGUCHI T. (2001), "Polyphosphate : AMP phosphotransferase et polyphosphate : ADP phosphotransferase activities of *Pseudomonas aeruginosa*", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 281 : 821-826.
- ISHIGE K., ZHANG H. & KORNBERG A. (2002), "Polyphosphate kinase (PPK2), a potent, polyphosphate-driven generator of GTP", *PNAS USA*, 99 : 16684-16688.
- JENKINS J. & PICKERSGILL R. (2001), "The architecture of parallel beta-helices et related folds", *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 77 : 111-175.
- KIMURA M. (1979), "Model of effectively neutral mutations in which selective constraint is incorporated", *PNAS USA*, 76 : 3440-3444.

- KIMURA M. & OTA T. (1974), "On some principles governing molecular evolution", *PNAS USA*, 71 : 2848-2852.
- KIRKWOOD T.B.L. (1977), "Evolution of ageing", *Nature*, 270 : 301-304.
- KIRKWOOD T.B.L. (2005), "Understanding the odd science of ageing", *Cell*, 120 : 437-447.
- KIRKWOOD T.B.L. & HOLLIDAY R. (1975), "Commitment to senescence : a model for the finite et infinite growth of diploid et transformed human fibroblasts in culture", *J. Theor. Biol.*, 53 : 481-496.
- KIRKWOOD T.B.L. & HOLLIDAY R. (1979), "The evolution of ageing et longevity", *Proc. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.*, 205 : 531-546.
- KIRKWOOD T.B.L. & SHANLEY D.P. (2005), "Food restriction, evolution et ageing", *Mech. Ageing Dev.*, 126 : 1011-1016.
- KOBAYASHI K., EHRlich S.D., ALBERTINI A. *et al.* (2003), "Essential *Bacillus subtilis* genes", *PNAS USA*, 100 : 4678-4683.
- KOYRE A. (1961), *La révolution astronomique : Copernic, Kepler, Borelli*, Paris, Hermann.
- LAM H., SCHOFIELD W.B. & JACOBS-WAGNER C. (2006), "A landmark protein essential for establishing et perpetuating the polarity of a bacterial cell", *Cell*, 124 : 1011-1023.
- LANDAUER R. (1961), "Irreversibility et heat generation in the computing process", *IBM Journal of research and development*, 3 : 184-191.
- LIN-CHAO S., CHIOU N.T. & SCHUSTER G. (2007), "The PNPase, exosome et RNA helicases as the building components of evolutionarily-conserved RNA degradation machines", *J. Biomed. Sci.*, 14 : 523-532.
- LINDNER A.B., MADDEN R., DEMAREZ A. *et al.* (2008), "Asymmetric segregation of protein aggregates is associated with cellular aging et rejuvenation", *PNAS USA*, 105 : 3076-3081.
- LIVSHITS G. (2005), "Genetic epidemiology of skeletal system aging in apparently healthy human population", *Mech. Ageing Dev.*, 126 : 269-279.
- MECHOLD U., FANG G., NGO S. *et al.* (2007), "YtqI from *Bacillus subtilis* has both oligoribonuclease et pAp-phosphatase activity", *Nucleic Acids Res.*, 35 : 4552-4561.
- MÉDIGE C., KRIN E., PASCAL G. *et al.* (2005), "Coping with cold : the genome of the versatile marine Antarctic bacterium *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125", *Genome Res.*, 15 : 1325-1335.
- MOVILA A., USPENSKAIA I., TODERAS I. *et al.* (2006), "Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato et *Coxiella burnetii* in ticks collected in different biocenoses in the Republic of Moldova", *International Journal of Medical Microbiology*, 296 : 172-176.
- MULLER H. (1932), "Some genetic aspects of sex", *The American Naturalist*, 66 : 118-128.
- MYHILL J. (1952), "Some philosophical implications of mathematical logic. I. Three classes of ideas", *The Review of Metaphysics*, 6 : 165-198.
- NINIO J. (1975), "Kinetic amplification of enzyme discrimination", *Biochimie*, 57 : 587-595.
- NOMURA K., KATO J., TAKIGUCHI N. *et al.* (2004), "Effects of inorganic polyphosphate on the proteolytic et DNA-binding activities of Lon in *Escherichia coli*", *J. Biol. Chem.*, 279 : 34406-34410.
- NYSTRÖM T. (2003), "Conditional senescence in bacteria : death of the immortals", *Mol. Microbiol.*, 48 : 17-23.
- NYSTRÖM T. (2007), "A Bacterial Kind of Aging", *PLoS Genet.*, 3 : e224.
- ORGEL L.E. (1963), "The maintenance of the accuracy of protein synthesis et its relevance to ageing", *PNAS USA*, 49 : 517-521.
- ORGEL L.E. (1970), "The maintenance of the accuracy of protein synthesis et its relevance to ageing : a correction", *PNAS USA*, 67 : 1476.
- PARTRIDGE L. (2007), "Some highlights of research on aging with invertebrates, 2006-2007", *Ageing Cell*, 6 : 595-598.
- PORTIER C. (1980), "Isolation of a polynucleotide phosphorylase mutant using a kanamycin resistant determinant", *Mol. Gen. Genet.*, 178 : 343-349.
- RAFFAELLI N., FINAURINI L., MAZZOLA F. *et al.* (2004), "Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* NAD kinase : functional analysis of the full-length enzyme by sitedirected mutagenesis", *Biochemistry*, 43 : 7610-7617.
- RATTAN S.I. (1996), "Synthesis, modifications, et turnover of proteins during aging", *Exp. Gerontol.*, 31 : 33-47.

- RATTAN S.I. (2008), "Increased molecular damage et heterogeneity as the basis of aging", *Biol. Chem.*, 389: 267-272.
- RILEY M., STALEY J.T., DANCHIN A. *et al.* (2008), "Genomics of an extreme psychrophile, *Psychromonas ingrahamii*", *BMC Genomics*, 9: 210.
- ROCHA E., FRALICK J., VEDIYAPPAN G. *et al.* (2003), "A strand-specific model for chromosome segregation in bacteria", *Mol. Microbiol.*, 49: 895-903.
- SCHRÖDINGER E. (1945), *What is life? The physical aspect of the living cell*, New York, The Macmillan Company.
- SEGAL J. (2003), *Le zéro et le un. Histoire de la notion scientifique d'information au 20^e siècle*, Paris, Syllepse.
- SHANNON C. & WEAVER W. (1949), *The Mathematical Theory of Communication*, Urbana, The University of Illinois Press.
- SHIMIZU T.; MATSUOKA Y. & SHIRASAWA T. (2005), "Biological significance of isoaspartate et its repair system", *Biol. Pharm. Bull.*, 28: 1590-1596.
- SPENCER H. (1864), *Principles of Biology*, London, Williams & Norgate.
- STEANE A. (1998), "Quantum Computing", *Reports on Progress in Physics*, 61: 117-173.
- STEARNS S. (1992), *The Evolution of Life Histories*, Oxford, Oxford UP.
- STERELNY K. (2001), *Dawkins vs. Gould: Survival of the fittest*, Cambridge (UK), Icon Books.
- STEWART E. & TADDEI F. (2005), "Aging in *Escherichia coli*: signals in the noise", *BioEssays*, 27: 983.
- STEWART E.J., MADDEN R., PAUL G. *et al.* (2005), "Aging et death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division", *PLoS Biol.*, 3: e45.
- STROIKIN Y., DALEN H., BRUNK U.T. *et al.* (2005), "Testing the 'garbage' accumulation theory of ageing: mitotic activity protects cells from death induced by inhibition of autophagy", *Biogerontology*, 6: 39-47.
- SZATHMARY E. (2000), "The evolution of replicators", *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.*, 355: 1669-1676.
- SZATHMARY E. (2006), "The origin of replicators et reproducers", *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.*, 361: 1761-1776.
- SZILARD L. (1929), "Über die Entropieverminderung in einem thermodynamischen System bei eingriffen intelligenter Wesen", *Zeitschrift für Physik*, 53: 840-856.
- TERMAN A., GUSTAFSSON B. & BRUNK U.T. (2007), "Autophagy, organelles et ageing", *J. Pathol.*, 211: 134-143.
- THOMPSON L.W. & KRAWIEC S. (1983), "Acquisitive evolution of ribitol dehydrogenase in *Klebsiella pneumoniae*", *J. Bacteriol.*, 154: 1027-1031.
- WATT R.M., WANG J., LEONG M. *et al.* (2007), "Visualizing the proteome of *Escherichia coli*: an efficient et versatile method for labeling chromosomal coding DNA sequences (CDSs) with fluorescent protein genes", *Nucleic Acids Res.*, 35: e37.
- YAMAMOTO A., TAKAGI H., KITAMURA D. *et al.* (1998), "Deficiency in protein L-isoaspartyl methyltransferase results in a fatal progressive epilepsy", *J. Neurosci.*, 18: 2063-2074.
- YOCKEY H.P. (1992), *Information theory et molecular biology*, Cambridge, Cambridge UP.
- ZARIVACH R., DENG W., VUCKOVIC M. *et al.* (2008), "Structural analysis of the essential self-cleaving type III secretion proteins EscU et SpaS", *Nature*, 453: 124-127.
- ZHANG H., ISHIGE K. & KORNBERG A. (2002), "A polyphosphate kinase (PPK2) widely conserved in bacteria", *PNAS USA*, 99: 16678-16683.

