

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur RAJON ETIENNE**

Titre des travaux : « *Apparition et évolution du métabolisme* »



### Résumé

L'exploitation des ressources extraites de l'environnement constitue une activité essentielle des êtres vivants. Une fois transformées en briques de construction (e.g. nucléotides, acides aminés) et en molécules de transfert d'énergie (e.g. ATP), ces ressources servent à la croissance des organismes cellulaires, à leur survie et à leur reproduction. Ces transformations reposent sur un ensemble de réactions biochimiques, qui seraient trop lentes pour soutenir les cycles de vie contemporains sans l'intervention de protéines capables de catalyser ces réactions, les enzymes. Ce contrôle de la présence ou de l'absence de réactions biochimiques permet une structuration génétique des réseaux métaboliques. Néanmoins, l'évolution de ces réseaux – et de façon générale des caractéristiques des enzymes – reste énigmatique. Leur rôle crucial dans l'acquisition et la transformation des ressources suggère une forte sélection directionnelle en faveur d'enzymes aux constantes cinétiques élevées ; on s'attendrait dans ce contexte à ce qu'évoluent des enzymes proches des limites physiques possibles. Cependant les observations décrivent des efficacités cinétiques modérées en moyenne et très diverses entre enzymes. D'autre part, de nombreuses relations écologiques au sein d'écosystèmes reposent sur des échanges de métabolites, dont la mise en place au cours de l'évolution reste inexplicée.

Dans une partie de ce manuscrit, je pose quelques briques d'une théorie permettant d'expliquer comment l'évolution a façonné, et façonne encore aujourd'hui, les réseaux métaboliques. Une telle théorie repose sur une relation génotype-phénotype bien décrite et très simple *a priori* – probablement la plus simple et directe qui soit : un gène codant pour une enzyme contrôle l'efficacité d'une réaction – et fait intervenir des contraintes cellulaires et des facteurs non sélectifs. Elle permet de comprendre certains aspects structurants de la diversité du monde vivant actuel, à travers le prisme mécanistique du métabolisme.

L'inverse est seulement partiellement vrai : la diversité du monde vivant offre un regard limité sur l'histoire évolutive du métabolisme. Certaines voies sont extrêmement conservées à travers l'arbre du vivant, suggérant que le dernier ancêtre commun à tous les êtres vivants actuels possédait déjà un réseau métabolique avancé. Notre capacité à comprendre comment ce réseau métabolique s'est mis en place, et donc à nous rapprocher des origines de la vie, se heurte ainsi à un horizon phylogénétique fini. Une approche alternative pour explorer les étapes antérieures consiste à envisager ce qui a pu se produire dans une « soupe » pré-biotique dans laquelle seuls des processus physico-chimiques simples se produisaient.

J'aborde cette question à travers une approche de modélisation minimaliste, intégrant uniquement des processus d'association et de dissociation respectant les lois physiques connues. De façon surprenante, on observe dans ces dynamiques des processus complexes tels que la catalyse et l'autocatalyse ; on peut y reconnaître certaines propriétés que l'on attribuerait au vivant à travers des concepts d'écologie (e.g. compétition, inhibition), et *in fine* une forme d'hérédité analogique, reposant sur la transmission d'un état stationnaire plutôt que sur la répllication d'une séquence (hérédité numérique). Je discute de la possibilité que ces proto-métabolismes aient joué un rôle important aux origines de la vie, des étapes qui ont pu suivre et qui sont loin d'être élucidées, et de la coexistence encore actuelle de diverses formes d'hérédité.