



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LABOUREL Florian**

Titre de la thèse : « *Une perspective mécanistique sur l'Evolution de la diversité cellulaire* »

Résumé



Depuis la naissance de la vie, son évolution a créé une diversité exceptionnelle d'entités couvrant une gamme extravagante de tailles, depuis les minuscules molécules microscopiques, découvertes grâce à l'invention du microscope, jusqu'aux organismes géants incarnés par la mégafaune. Cette grande variabilité du monde vivant, présente à la fois entre classes d'entités biologiques et au sein de ces classes (par exemple, les protéines), a souvent été expliquée théoriquement en supposant l'existence de compromis (les trade-offs) biologiques – impossibilité d'optimiser plusieurs traits à la fois – et/ou de niches spécifiques, telles que produites par la co-occurrence de plusieurs nutriments. Cependant, la manière dont ces compromis émergent au niveau cellulaire est restée, en général, insaisissable notamment du fait que les modèles d'évolution négligent le plus souvent les fondements mécanistiques et le fonctionnement réel des cellules. Dans cette thèse, je tente de construire des modèles évolutifs mécanistiques en étudiant la propriété la plus fondamentale du vivant: comment produire de l'énergie, et croître, plus vite que les autres? Cette propriété repose au niveau cellulaire sur la structure et l'expression des enzymes. Or contrairement à l'optimisation extrême que ce rôle laisse imaginer, les enzymes ont des caractéristiques extrêmement diverses – certaines sont proches des limites physiques atteignables quand d'autres en sont très éloignées – qu'il convient d'expliquer. Par une approche de modélisation des processus cinétiques impliqués, j'ai montré que ces différences peuvent s'expliquer par des contextes sélectifs différents, caractérisant notamment les réactions dans lesquelles ces enzymes sont impliquées. Par ailleurs, l'expression d'une enzyme est le résultat d'un processus sélectif complexe faisant intervenir l'intérêt évident de catalyser la réaction concernée mais aussi des coûts globaux pour la cellule, tant en terme de production de l'enzyme que d'encombrement du cytoplasme. Ces contraintes peuvent favoriser l'évolution d'une expression partielle d'une voie métabolique, conduisant à relarguer dans le milieu des métabolites utilisables pour générer de l'énergie et pouvant donner lieu à l'évolution de spécialistes de ces métabolites dans un processus appelé alimentation croisée ou *cross-feeding*. La prise en compte de ces processus dans un modèle de dynamique adaptative intégrant également une dimension écologique m'a permis d'établir les conditions restreintes dans lesquelles le *cross-feeding* peut évoluer, faisant la lumière sur l'implication prépondérante de certains métabolites (acétate, glycérol). Dans une dernière partie, sortant du cadre strictement mécanistique de la thèse, je développe un

modèle de génétique quantitative destiné à expliciter les ressorts de l'épistasie métabolique et ses conséquences sur la fitness atteinte à l'équilibre mutation-sélection-dérive. Enfin, je discute des perspectives ouvertes par ce travail dont la vocation serait de combiner ces approches afin de nourrir les approches de génétique des populations par des mécanismes observés décrits par la biologie des systèmes.