

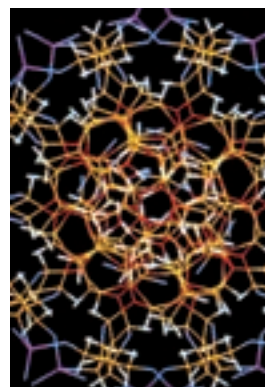
Stœchiométrie, mon cher Watson !

Peggy Baudouin-Cornu

► En étudiant les flux d'énergie et de matière circulant dans un écosystème, l'écologie permet de comprendre le peuplement de biotopes. Elle peut aussi apporter un nouvel éclairage sur des observations faites au niveau biomoléculaire ou « bioatomique ». Je veux montrer ici comment (1) le fait de considérer les compositions élémentaires de bio-polymères, et (2) l'utilisation d'une démarche d'écologue, et en particulier l'utilisation du concept de stœchiométrie biologique, peuvent enrichir la biologie moléculaire, tant pour l'étude de micro-organismes que pour l'étude d'organismes multicellulaires, et inspirer la recherche biomédicale dans la mise au point de traitements anticancéreux. ◀

Pour croître et se reproduire, un organisme trouve les constituants élémentaires (atomes) de ses bio-polymères dans son environnement. Or, l'environnement naturel des organismes n'est pas figé. Ainsi, les constituants élémentaires du vivant, principalement le carbone (C), l'hydrogène (H), l'azote (N), l'oxygène (O), le phosphore (P) et le soufre (S), sont soumis à des cycles géochimiques et sont amenés à varier, spatialement et temporellement, dans leur forme et dans leur abondance. C'est pourquoi les organismes doivent développer des mécanismes pour s'adapter à leur environnement et pour survivre à des changements transitoires de cet environnement. De tels mécanismes peuvent influencer directement sur la composition élémentaire de bio-polymères (protéines, ARN, ADN). Pour les identifier, il est alors opportun de combiner à la fois une démarche d'écologue et une démarche de biologiste moléculaire.

L'écologie étudie les relations entre les êtres vivants et leur milieu. En particulier, elle analyse les flux d'énergie et de matière circulant dans un écosystème. Comme les interactions au sein de l'écosystème impliquent fondamentalement un ensemble de réactions chimiques, on peut concevoir les organismes comme des substances chimiques complexes qui interagissent entre elles et avec le monde abiotique selon une réaction chimique



CEA, iBiTecS, SBIGeM, LBI,
Bâtiment 142, CEA Saclay,
91191 Gif-sur-Yvette, France.
peggy.baudouin@cea.fr

tout aussi complexe [1]. Les règles de la stœchiométrie doivent alors s'y appliquer : la masse est conservée et les éléments ne sont ni créés ni détruits (on ne tient pas compte ici de la chimie nucléaire). Ce cadre de pensée, proposé en 1986 par William A. Reiners [2], a été popularisé par James J. Elser *et al.* qui l'ont appelé « stœchiométrie écologique » [1-3], puis « stœchiométrie biologique » [4]. La stœchiométrie biologique est une approche qui combine : (1) le premier principe de la thermodynamique ; (2) le principe d'évolution par sélection naturelle ; et (3) le dogme central de la biologie moléculaire [4] (*Encadré 1*).

Pour les biologistes moléculaires, le premier apport de la stœchiométrie biologique est de souligner l'importance de considérer les bio-polymères à une échelle encore peu explorée, l'échelle atomique, et de proposer que des pressions sélectives puissent s'exercer à cette échelle. Ainsi, nous allons voir comment plusieurs travaux, motivés par ce cadre de pensée, ont mis en évidence des biais de compositions élémentaires dans des populations de bio-polymères, et ont ainsi porté un éclairage nouveau sur l'histoire évolutive des organismes. Je tenterai ensuite de mettre en évidence un autre apport de la biologie stœchiométrique en montrant comment elle peut accompagner la recherche de traitements anticancéreux [5].

Modifications transitoires de l'environnement : sélection de biais de compositions élémentaires dans des sous-populations de protéines

Philippe Marlière et Didier Mazel ont été les premiers à mettre en évidence un biais de composition élémentaire

LA STÆCHIOMÉTRIE BIOLOGIQUE

La stæchiométrie biologique est un cadre de pensée qui trouve ses racines dans les travaux de Alfred J. Lotka, un des pères du modèle proie-prédateur dit de Lotka-Volterra [26-28]. Elle s'appuie sur trois grands principes : (1) le premier principe de la thermodynamique, (2) le principe d'évolution par sélection naturelle et (3) le dogme central de la biologie moléculaire [4].

Le premier principe de la thermodynamique

C'est le principe de conservation de l'énergie : l'énergie ne se crée pas et ne disparaît pas, mais peut se transformer. Ainsi, un organisme vivant doit trouver l'énergie nécessaire à ses fonctions vitales dans son environnement. Pour la stæchiométrie biologique, il est essentiel de prendre en compte les échanges d'énergie, ainsi que de nutriments élémentaires, entre l'organisme et son environnement.

La théorie de l'évolution par sélection naturelle

Cette théorie a été présentée en détail par Charles Darwin en 1859 dans *L'origine des espèces* [29]. Elle a depuis été affinée et constitue un des fondements de la biologie moderne. Elle explique comment l'environnement influe sur l'évolution des populations en sélectionnant les individus les mieux adaptés.

Selon cette théorie, et en résumant de façon très schématique, un individu portant un caractère héréditaire différent de ses parents peut apparaître spontanément. Si cette différence lui procure un « avantage sélectif », par exemple en améliorant sa capacité de survivre à son environnement, et si la malchance ne tue pas cet individu et tous ses descendants, ce caractère héréditaire

se répandra dans la population. À l'inverse, un caractère héréditaire procurant un « désavantage sélectif » disparaîtra assez rapidement.

Il est important de remarquer que les caractères héréditaires que portent les individus sont donc plus le reflet de leur histoire évolutive qu'une adaptation « optimale » aux conditions environnementales présentes ; les caractères retenus ayant d'autant plus de chances d'être proches d'une adaptation optimale que les conditions environnementales auront été stables depuis longtemps.

Le dogme central de la biologie moléculaire

Ce dogme a été énoncé en 1958 par Francis Crick, qui l'a explicité en 1970 [30]. Il a depuis été souligné que le terme de « dogme » était mal choisi, car désignant une vérité indiscutable, et que l'expression « théorie fondamentale » serait sans doute plus appropriée.

Le dogme central décrit les transcodages entre trois classes de biopolymères, ADN, ARN et protéines ; chacun de ces bio-polymères disposant d'un alphabet spécifique constitué de bases (ADN et ARN) ou d'acides aminés (protéines) [30]. Selon cette théorie, les seuls transcodages impossibles sont ceux partant des protéines : les protéines ne peuvent pas servir de matrice pour la synthèse d'ARN ou d'ADN, ni d'ailleurs de protéines.

Ainsi, si à la suite d'une erreur de traduction (transcodage de l'ARN vers la protéine) une protéine plus efficace est synthétisée, quelque soit l'avantage sélectif procuré par cette protéine, cette amélioration de séquence ne pourra pas être transmise à d'autres protéines, et ne pourra pas revenir vers l'ADN ou l'ARN. Le préalable à toute optimisation de séquence d'une protéine par la sélection naturelle est donc l'apparition d'une mutation de l'ADN (ou de l'ARN, dans le cas par exemple d'un rétrovirus) codant cette protéine.

lié à une adaptation spécifique à des carences nutritionnelles transitoires. Ils ont fait cette observation chez la cyanobactérie *Calothrix sp.* PCC 7601 [6]. Chez cette bactérie photosynthétique, le centre récepteur de la lumière, le phycobilisome, représente jusqu'à 60 % des protéines solubles, et mobilise donc une part importante des éléments dédiés à la synthèse protéique. Lorsque le milieu de croissance est carencé en sulfate, *Calothrix* synthétise un phycobilisome appauvri en S grâce à l'expression spécifique d'un opéron codant pour des phycocyanines dépourvues de résidus méthionine et ne contenant qu'une seule cystéine [6]. Ce premier résultat suggérait que des contraintes nutritionnelles transitoires et répétées peuvent jouer un rôle dans l'évolution de la composition élémentaire de biopolymères [6]. Plus récemment, un mécanisme comparable a été observé chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* [7]. *S. cerevisiae* répond à l'exposition au cadmium, un métal lourd, en induisant fortement la biosynthèse de glutathion, un thiol tripeptidique qui le « piège » [8]. Fauchon *et al.* ont montré que les protéines fortement exprimées en présence de cadmium contiennent moins de S que les protéines fortement exprimées en conditions normales [7]. Cela permet aux cellules de consacrer moins de S à la synthèse protéique, et donc d'en libérer pour la synthèse accrue de glutathion.

Les deux exemples ci-dessus illustrent bien la stæchiométrie biologique : un mécanisme affectant la composition élémentaire d'un sous-ensemble de protéines a été sélectionné pour atténuer un déséquilibre entre l'apport d'un élément par l'environnement et les besoins d'un organisme en cet élément.

D'autres travaux portant sur la composition élémentaire de sous-populations de protéines ont, eux aussi, mis en évidence des biais de composition, mais ne s'inscrivent pas exactement dans ce cadre car ces biais ne permettent pas de contrebalancer des déséquilibres nutritionnels. Ainsi, il a été montré que les enzymes responsables de l'assimilation du S et du C chez *S. cerevisiae* et chez *E. coli*, et du N chez *S. cerevisiae*, contiennent respectivement moins de S, C ou de N que les autres protéines de ces organismes [9]. Si ce sont bien des contraintes nutritionnelles qui semblent avoir favorisé ces biais de composition (on n'observe pas de biais en S dans des enzymes de mammifères, qui ne sont pas soumis à des carences spécifique en S du fait de leur régime alimentaire [9]), ces biais n'entraînent pas d'économies

substantielles en un élément, mais permettent surtout à la cellule de maintenir fonctionnelles les voies d'assimilation en cet élément en cas de carences [9].

Un autre exemple de biais élémentaire n'ayant pas pour effet de contrebalancer des déséquilibres nutritionnels a récemment été présenté par Acquisti *et al.* [10]. L'analyse de ces biais a amené les auteurs à formuler une nouvelle hypothèse sur le rôle joué par l'oxygène atmosphérique dans l'apparition d'architectures cellulaires complexes. Nous avons récemment commenté ces données dans *Médecine/Sciences* [11].

Adaptation à l'environnement : compositions élémentaires de génomes, protéomes, et ARNomes

Nous avons vu comment des biais de compositions élémentaires de sous-populations de protéines pouvaient être sélectionnés pour permettre l'adaptation à des changements transitoires de l'environnement [6, 7, 9]. Les compositions élémentaires de l'ensemble des protéomes, génomes, ou « ARNomes » (la totalité des ARN de la cellule) pourraient, quant à elles, être optimisées pour faire face à des traits persistants de l'environnement. Ainsi, les compositions en S des protéomes de 141 procaryotes séquencés montrent à la fois de larges variations inter-spécifiques et de faibles variations intra-spécifiques. Ces deux caractéristiques suggèrent que des pressions de sélection s'appliquent de façon homogène sur les contenus en S de chaque protéome [12].

Bragg *et al.* proposent qu'une telle pression soit exercée par la température de croissance des organismes : les protéomes des procaryotes thermophiles¹ contiennent significativement moins de S que les protéomes des autres procaryotes et, chez les thermophiles, le contenu moyen en S des protéomes est inversement corrélé à la température optimale de croissance [12]. Comme les résidus méthionine et cystéine sont thermolabiles à des températures élevées [13], leur remplacement par d'autres acides aminés, à une fréquence d'autant plus accrue que la température optimale de croissance est élevée, aurait été favorisé [12]. Ce résultat met pour la première fois en évidence un lien entre un trait environnemental simple et la composition élémentaire de « bio-polymères ».

Il reste à trouver quelles contraintes s'exercent sur les contenus en S des protéomes d'organismes mésophiles. Un faible lien entre le contenu en guanine et cytosine

des génomes et les contenus en S des protéomes a été mis en évidence, mais il ne semble pas suffisant pour expliquer les importantes variations interspécifiques observées [12].

De façon remarquable, il existe plusieurs corrélations fortes entre le contenu en paires guanine/cytosine d'un génome et les contenus en N et C des bio-polymères correspondant. Ainsi, un génome ayant un contenu en paires guanine/cytosine élevé est construit avec plus de N et moins de C par paire de bases qu'un génome ayant un contenu en paires guanine/cytosine faible (du fait de la composition des quatre bases de l'ADN), et a tendance à coder un protéome lui aussi plus riche en N et moins riche en C (du fait de la structure du code génétique) (Figure 1) [14, 15].

Contrairement à l'ADN génomique, les ARN sont en général monobrin. Cependant, si un ARNome contient approximativement le même nombre de bases adénine et uracile, et le même nombre de bases guanine et cytosine (ce qui serait en accord avec la deuxième règle de parité de Chargaff² [16]), un génome ayant un contenu en paires guanine/cytosine élevé aura tendance à coder pour un ARNome ayant un contenu en N élevé [17] (Figure 1, le code présentant le contenu en N pour les ARN prend alors la forme du code présentant le contenu en N pour l'ADN, l'uracile ayant le même nombre de N que la thymine). Il y a donc une tendance pour les trois grandes classes de bio-polymères à avoir les mêmes biais de compositions en N : un génome ayant un contenu en paires guanine/cytosine élevé est riche en N, et code plutôt des ARN, puis des protéines, riches en N [15, 17].

C'est en remarquant le lien théorique entre le contenu en paires guanine/cytosine de l'ADN et les contenus en N des génomes et des ARNomes, que McEwan *et al.* ont décidé de tester l'association entre le contenu en paires guanine/cytosine de l'ADN et leur capacité à fixer le N atmosphérique [17]. Ils ont ainsi montré que chez les espèces aérobies, les bactéries incapables de fixer le N atmosphérique avaient un contenu en paires guanine/cytosine plus faible. Ces bactéries, probablement plus sujettes à des carences nutritionnelles en N, construisent donc leurs bio-polymères, ADN et ARN, avec moins de N. Deux mécanismes sélectifs peuvent expliquer cette corrélation. Soit la composition en paires guanine/cytosine de l'ADN a directement été soumise à une pression de sélection, les mutations spontanées d'une paire adénine/thymine vers une paire guanine/cytosine étant contre-sélectionnées chez les bactéries aérobies incapables de fixer l'azote [17]. Soit la composition en paires guanine/cytosine de l'ADN est le résultat d'autres contraintes (voir par exemple [18, 19]) et la sélection s'est exercée sur la capacité des bactéries aérobies à fixer ou non le N.

Nous pouvons remarquer ici que la connaissance des contenus élémentaires moyens de protéomes ou d'ARNomes ne permet d'avoir qu'une information grossière sur la quantité d'éléments réellement nécessaire à leur synthèse, les protéines et les ARN étant exprimés en quantités variables. Il faut donc affiner ces analyses. Par exemple, l'étude, pour chaque protéome d'intérêt, des compositions en C ou en S de chaque

¹ Certaines espèces procaryotes actuelles, dites thermophiles, vivent dans des milieux extrêmement chauds, où la température peut atteindre ou dépasser les 100°C. Les bactéries mésophiles occupent des niches tempérées.

² En 1945, Erwin Chargaff, professeur à l'université de Columbia, établit que dans l'ADN, la somme des purines était égale à celle des pyrimidines, qu'il y avait un nombre égal d'adénine et de thymine dans une molécule d'ADN donnée, et que le nombre de molécules de guanine et de cytosine était identique dans cette même molécule. Toutefois la signification de ces règles resta inexplicée à l'époque.

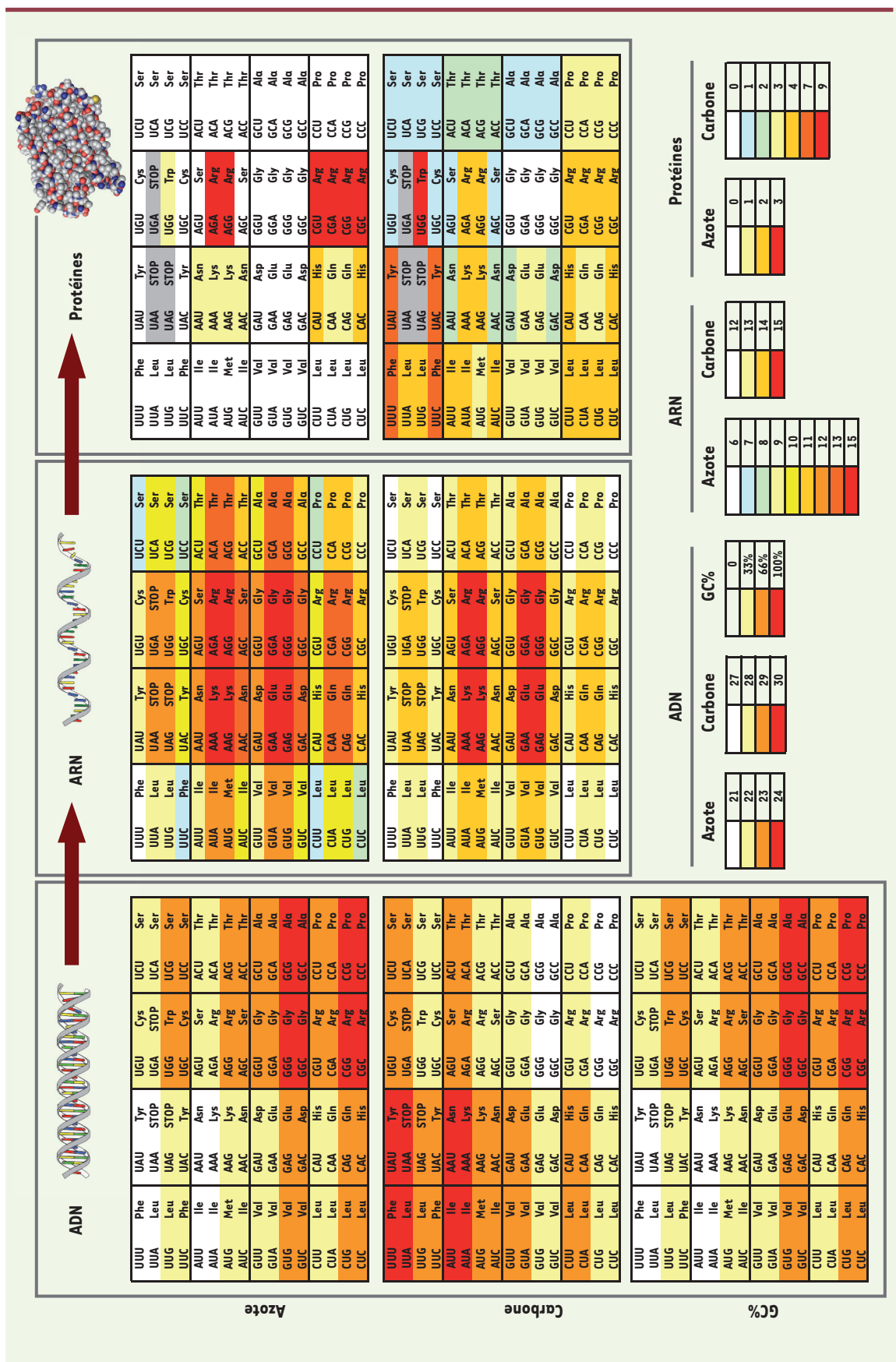


Figure 1. Code génétique standard. Le code est coloré en fonction du nombre d'atomes N (haut) ou C (milieu) dans les paires de bases de l'ARN correspondant (gauche), les bases de l'ARN correspondant (centre) et les chaînes latérales des acides aminés (droite). En bas à gauche, code génétique coloré en fonction de la composition en paires guanine/cytosine de l'ADN (GC %). En bas, à droite, légende. Il existe une corrélation entre les contenus en N des ADN, ARN et acides aminés correspondant, et une corrélation entre les contenus en C des ADN et acides aminés correspondant. Ainsi, un génome ayant un GC % élevé, donc riche en N, a tendance à coder pour un ARNome et un protéome riches en N (voir texte).

protéine codée a montré qu'au sein d'un même protéome ces compositions étaient homogènes [12, 14]. Dans des conditions normales de croissance, les compositions moyennes en C et S de ces protéomes sont donc de bons indicateurs des quantités de C et S réellement dédiées à la synthèse protéique [12, 14]. En revanche, les compositions en N n'ayant pas cette caractéristique, leur étude nécessite la prise en compte des niveaux d'expression des protéines [14].

Une telle approche a permis la première mise en évidence de biais compositionnels liés à des contraintes nutritionnelles chez des organismes multicellulaires [20]. Au cours de travaux antérieurs, Elser *et al.* avaient observé que la biomasse des plantes contenait moins de N que la biomasse des animaux [21]. Le même biais est observable au niveau des compositions élémentaires des protéomes. Ainsi, les plantes semblent exprimer des protéines contenant moins de N que les animaux. De plus, le contenu en N des protéines des plantes décroît quand le niveau d'expression des gènes correspondants augmente, alors que le contenu en N des protéines animales n'est pas lié à leur niveau d'expression [20]. Elser *et al.* proposent qu'il n'y ait pas de pression nutritionnelle visant à minimiser le contenu en N des protéines chez les animaux car, contrairement aux plantes, ils obtiennent directement leurs acides aminés de leur régime alimentaire [20].

À ma connaissance, aucune étude précise n'a porté sur les quantités de N et C dédiées à la synthèse des ARN. Les travaux sur les compositions élémentaires des ARNomes se sont principalement intéressés au P mobilisé par la construction du squelette des ARN. Ils ont permis l'énonciation de « l'hypothèse du taux de croissance » (HTC) [3, 4, 22] (Encadré 2).

Hypothèse du taux de croissance et dynamique de prolifération d'une tumeur

Beaucoup de cellules cancéreuses se caractérisent par une croissance rapide. Elles sont donc potentiellement soumises à l'HTC [22]. Elser, Kuang et Nagy ont proposé de porter un regard d'écologue sur la relation entre une tumeur et son hôte, en considérant que les 2 protagonistes constituent un système écologique couplé et qu'ils sont en compétition pour la ressource en P [5, 22]. L'objectif de traitements anticancéreux est alors de faire gagner cette compétition à l'hôte ou, à défaut, d'établir un équilibre stable entre l'hôte et la tumeur. Kuang *et al.* ont étudié la dynamique de cet écosystème en utilisant plusieurs modèles mathématiques [5]. Ces modèles consistent en des équations différentielles avec délai qui suivent la dynamique de crois-

sance de trois populations de cellules situées dans un organe : les cellules saines, les cellules tumorales (éventuellement hétérogènes) et les vaisseaux sanguins, qui permettent la vascularisation des cellules tumorales (Figure 2). Dans ces modèles, le contenu en P de l'organe est fixe (certains modèles plus élaborés font évoluer cette valeur au cours du temps), et est l'objet d'une compétition entre les différentes populations de cellules. Comme la construction des cellules tumorales nécessite plus de P que celle des cellules saines (Figure 2, flèches rouges), la croissance de la tumeur diminue la quantité de P utilisable pour la croissance des cellules saines. Les modèles prennent donc en compte différents modes de croissance, selon que les cellules sont dans des conditions d'apport optimal en P ou non. D'autre part, les cellules saines cessent de croître quand l'organe atteint ou dépasse son poids sain. Ainsi, la croissance de la tumeur et de la vascularisation affecte directement la croissance des cellules saines (Figure 2, flèches bleues, signe -). Enfin, la croissance des cellules tumorales est sensible au degré de vascularisation de la tumeur (Figure 2, flèche verte, signe +), vascularisation qu'elle induit avec un délai (Figure 2, flèche bordeaux, signe +) [5].

Les simulations de Kuang *et al.* montrent qu'une réduction de l'apport total en P affecte presque autant l'organe sain que la tumeur. Soumettre le patient à un régime pauvre en P ne semble donc pas être une piste thérapeutique prometteuse. En revanche, modifier spécifiquement la capacité des cellules tumorales à consommer le P serait efficace [5]. Enfin, s'il y a deux populations de cellules tumorales, la population la moins agressive aura tendance à envahir toute la tumeur, étant moins affectée par la déplétion en P du fait de l'HTC. Kuang *et al.* suggèrent la mise au point d'un traitement mettant en jeu une telle compétition.

2

L'HYPOTHÈSE DU TAUX DE CROISSANCE

L'hypothèse du taux de croissance (HTC) postule que chez des organismes n'ayant pas de vastes réservoirs de minéraux, tel que la vacuole ou les os, les rapports de composition en C, N et P de leur biomasse sont fortement associés à leur vitesse de croissance ; ce lien étant dû au besoin accru en ARN ribosomiques (ARNr), riches en P, des cellules qui croissent rapidement [4].

À l'origine de cette hypothèse se trouve l'observation que les organismes qui poussent rapidement ont des biomasses avec des ratios C:P et N:P faibles, c'est-à-dire des contenus en P élevés (pour revues, voir [3, 4]). En remarquant la part importante de P consacrée par la cellule à la synthèse des ARNr [3] et en liant ceci aux résultats de plusieurs travaux montrant une corrélation entre vitesse de croissance et quantité d'ARNr (une cellule qui croît rapidement a besoin de synthétiser un grand nombre de ribosomes, nécessaires à la synthèse protéique), Elser *et al.* ont énoncé l'HTC. Cette hypothèse a depuis été validée chez des zooplanctons et des insectes [31-34].

Un corollaire essentiel de l'HTC est que les organismes qui poussent rapidement sont *a priori* plus sensibles à des contraintes écologiques portant sur l'approvisionnement en P [1].

Une des difficultés d'un tel traitement provient de l'évolution de formes agressives de cancer vers la capacité de métastaser, donc d'avoir accès à de nouvelles sources de nutriments [5].

Depuis la publication de ce modèle, Elser *et al.* ont comparé les compositions élémentaires (en P, C et N) et les compositions en ARN et ADN de tissus tumoraux et sains. Leurs résultats suggèrent que les tumeurs extraites du poumon et du côlon seraient effectivement soumises à l'HTC, tandis que celles extraites du foie et du rein ne le seraient pas [23]. Ils proposent que ces différences reflètent deux stratégies connues de colonisation d'un écosystème : soit une augmentation du taux de reproduction (l'HTC s'applique alors), soit une diminution de la mortalité [23]. Il serait intéressant de poursuivre l'étude de ces écosystèmes, en ajoutant par exemple des compétitions pour d'autres

nutriments, tel que la méthionine [24], et en prenant en compte la possibilité de métastases.

Conclusions

Un nombre croissant de travaux indique que la composition élémentaire des bio-polymères peut faire l'objet de pressions sélectives spécifiques. La structure même des bio-polymères est d'ailleurs favorable à des optimisations de compositions, les contenus en N et C des génomes, protéomes et, pour le N, ARNomes, ayant tendance à montrer les mêmes biais du fait du code génétique [14, 15] (Figure 1).

L'analyse des compositions élémentaires des bio-polymères, combinée à l'utilisation d'un raisonnement stœchiométrique issu de l'écologie, offre une exploration originale et fructueuse de problématiques traditionnelles de la biologie. Ainsi, cette double approche nous instruit sur l'histoire évolutive des organismes en dévoilant des stratégies de survie à des carences transitoires et répétées en nutriments [6, 9], explique certains traits génomiques, tel que le contenu en paires guanine/cytosine de l'ADN de procaryotes [17] ou la duplication de gènes [6, 7, 25], et permet d'interpréter des profils transcriptionnels par leur capacité à favoriser des économies en un élément à un moment où son utilisation optimale est critique pour l'organisme [7]. Enfin, elle peut aussi modifier notre compréhension d'un phénomène biologique, tel que le développement d'une tumeur [5, 22]. À l'heure où l'interdisciplinarité s'avère de plus en plus nécessaire, les apports de la stœchiométrie biologique sont une invitation pressante à ne pas oublier nos collègues écologues. ♦

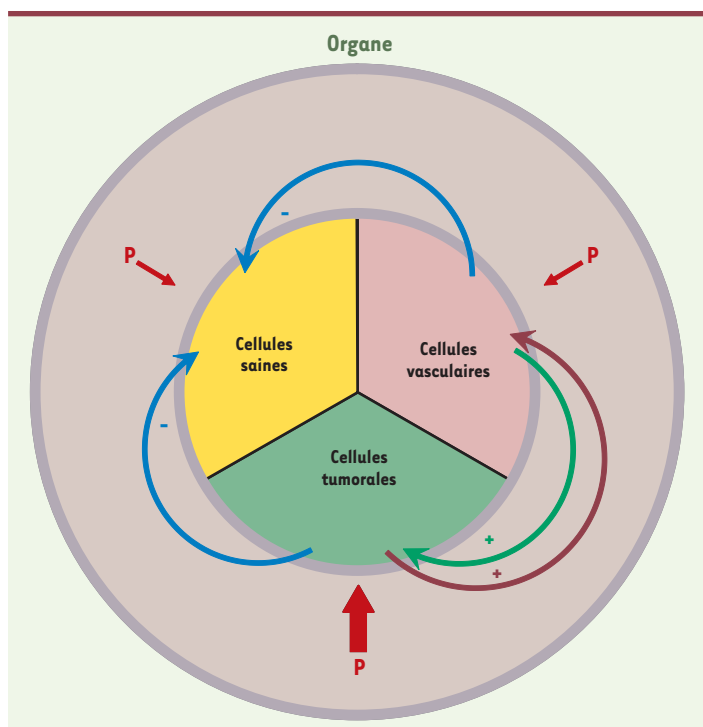


Figure 2. Représentation simplifiée des modèles considérés par Kuang *et al.* pour étudier la prolifération d'une tumeur [5]. L'organe, siège de la tumeur, contient deux compartiments, appelés « milieu extracellulaire » (anneau grisé) et « milieu intracellulaire » (disque central). Le « milieu intracellulaire » est constitué de 3 populations de cellules : les cellules saines, tumorales et vasculaires. Ces trois populations de cellules sont en compétition pour l'accès au P disponible dans le « milieu extracellulaire ». Alors que la construction des cellules saines et des cellules vasculaires nécessitent la même quantité de P par unité de masse cellulaire (flèches rouges fines), les cellules tumorales, en raison de l'HTC, nécessitent plus de P par unité de masse cellulaire (flèche rouge épaisse). Les cellules tumorales induisent la croissance des cellules vasculaires avec un délai entre leur activation et leur maturation (flèche bordeaux, signe +). La croissance des cellules tumorales dépend de leur vascularisation (flèche verte, signe +). Comme les cellules saines cessent de croître si l'organe atteint sa masse initiale saine, la croissance des cellules vasculaires et tumorales affecte la croissance des cellules saines (flèches bleues, signe -). Pour une présentation détaillée des modèles voir [5].

GLOSSAIRE

- C** : carbone
- H** : hydrogène
- N** : azote
- O** : oxygène
- P** : phosphore
- S** : soufre
- GC %** : contenu en paires guanine/cytosine
- HTC** : hypothèse du taux de croissance
- ARNr** : ARN ribosomiques
- X:P** : rapport de masse entre la composition en X (C ou N) et la composition en P

SUMMARY

Stoichiometric, my dear Watson!

Living organisms can be seen as complex chemicals interacting with their environment through chemical reactions. As such, they are subjected to the laws of

stoichiometry: their constitutive elements (atoms) cannot be created (they must be found in their environment) nor destroyed. Acknowledging these rules led ecologists to the concept of "biological stoichiometry". In this review, I want to show that combining (1) the study of the elemental composition of biopolymers and (2) the ecologist's point of view, particularly the concept of biological stoichiometry, benefits molecular biology. In particular, this coupled approach unveils parts of the history of organisms, helps interpreting transcriptional profiles and sheds a different light on the growth of carcinogenic tumors. ♦

REMERCIEMENTS

L'Auteure remercie chaleureusement Dominique Thomas pour les nombreuses idées et suggestions ; Jean-Yves Thuret, Jean Labarre et Stéphane Chédin, pour leurs relectures critiques et approfondies, et l'ensemble de l'équipe de Jean Labarre. Les travaux de P. Baudouin-Cornu bénéficient d'un financement de l'Agence Nationale de la Recherche.

RÉFÉRENCES

1. Sterner RW, Elser JJ. *Ecological stoichiometry: the biology of elements from molecules to the biosphere*. Princeton NJ : Princeton University Press. 2002.
2. Reiners WA. Complementary models for ecosystems. *The American Naturalist* 1986 ; 127 : 59-73.
3. Elser JJ, Dobberfuhl DR, MacKay NA, Schampel JH. Organism size, life history, and N:P stoichiometry: toward a unified view of cellular and ecosystem processes. *BioScience* 1996 ; 46 : 674-84.
4. Elser JJ, Sterner RW, Gorokhova E, et al. Biological stoichiometry from genes to ecosystems. *Ecology Letters* 2000 ; 3 : 540-50.
5. Kuang Y, Nagy JD, Elser JJ. Biological stoichiometry of tumor dynamics: mathematical models and analysis. *Discrete Continuous Dynamical Systems Series B* 2004 ; 4 : 221-40.
6. Mazel D, Marliere P. Adaptive eradication of methionine and cysteine from cyanobacterial light-harvesting proteins. *Nature* 1989 ; 341 : 245-8.
7. Fauchon M, Lagniel G, Aude JC, et al. Sulfur sparing in the yeast proteome in response to sulfur demand. *Mol Cell* 2002 ; 9 : 713-23.
8. Li ZS, Lu YP, Zhen RG, et al. A new pathway for vacuolar cadmium sequestration in *Saccharomyces cerevisiae*: YCF1-catalyzed transport of bis(glutathionato)cadmium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 42-7.
9. Baudouin-Cornu P, Saurdin-Kerjan Y, Marliere P, Thomas D. Molecular evolution of protein atomic composition. *Science* 2001 ; 293 : 297-300.
10. Acquisti C, Kleffe J, Collins S. Oxygen content of transmembrane proteins over macroevolutionary time scales. *Nature* 2007 ; 445 : 47-52.
11. Baudouin-Cornu P, Thomas D. Du rôle de l'oxygène dans l'évolution. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 255-7.
12. Bragg JG, Thomas D, Baudouin-Cornu P. Variation among species in proteomic sulphur content is related to environmental conditions. *Proc Biol Sci* 2006 ; 273 : 1293-300.
13. Russell RJ, Ferguson JM, Hough DW, et al. The crystal structure of citrate synthase from the hyperthermophilic archaeon *pyrococcus furiosus* at 1.9 Å resolution. *Biochemistry* 1997 ; 36 : 9983-94.
14. Baudouin-Cornu P, Schuerer K, Marliere P, Thomas D. Intimate evolution of proteins. Proteome atomic content correlates with genome base composition. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 5421-8.
15. Bragg JG, Hyder CL. Nitrogen versus carbon use in prokaryotic genomes and proteomes. *Proc Biol Sci* 2004 ; 271 (suppl 5) : S374-7.
16. Forsdyke DR, Mortimer JR. Chargaff's legacy. *Gene* 2000 ; 261 : 127-37.
17. McEwan CE, Gatherer D, McEwan NR. Nitrogen-fixing aerobic bacteria have higher genomic GC content than non-fixing species within the same genus. *Hereditas* 1998 ; 128 : 173-8.
18. Singer CE, Ames BN. Sunlight ultraviolet and bacterial DNA base ratios. *Science* 1970 ; 170 : 822-5.
19. Sueoka N. Directional mutation pressure and neutral molecular evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 2653-7.
20. Elser JJ, Fagan WF, Subramanian S, Kumar S. Signatures of ecological resource availability in the animal and plant proteomes. *Mol Biol Evol* 2006 ; 23 : 1946-51.
21. Elser JJ, Fagan WF, Denno RF, et al. Nutritional constraints in terrestrial and freshwater food webs. *Nature* 2000 ; 408 : 578-80.
22. Elser JJ, Nagy JD, Kuang Y. Biological stoichiometry: an ecological perspective on tumor dynamics. *BioScience* 2003 ; 53 : 1112-20.
23. Elser JJ, Kyle MM, Smith MS, Nagy JD. Biological stoichiometry in human cancer. *PLoS One* 2007 ; 2 : e1028.
24. Cellarier E, Durando X, Vasson MP, et al. Methionine dependency and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2003 ; 29 : 489-99.
25. Bragg JG, Wagner A. Protein carbon content evolves in response to carbon availability and may influence the fate of duplicated genes. *Proc Biol Sci* 2007 ; 274 : 1063-70.
26. Lotka AJ. Contribution to the energetics of evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1922 ; 8 : 147-51.
27. Lotka AJ. Natural selection as a physical principle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1922 ; 8 : 151-4.
28. Andersen T, Elser JJ, Hessen DO. Stoichiometry and population dynamics. *Ecology Letters* 2004 ; 7 : 884-900.
29. Darwin CR. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. London : John Murray, 1859.
30. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970 ; 227 : 561-3.
31. Main T, Dobberfuhl DR, Elser JJ. N:P stoichiometry and ontogeny of crustacean zooplankton: a test of the growth rate hypothesis. *Limnol Oceanogr* 1997 ; 42 : 1474-8.
32. Vrede T, Andersen T, Hessen DO. Phosphorus distribution in three crustacean zooplankton species. *Limnol Oceanogr* 1998 ; 44 : 225-9.
33. Gorokhova E, Dowling TE, Weider LJ, et al. Functional and ecological significance of rDNA intergenic spacer variation in a clonal organism under divergent selection for production rate. *Proc Biol Sci* 2002 ; 269 : 2373-9.
34. Elser JJ, Watts T, Bitler B, Markow TA. Ontogenetic coupling of growth rate with RNA and P contents in five species of *Drosophila*. *Functional Ecology* 2006 ; 20 : 846-56.

TIRÉS À PART

P. Baudouin-Cornu



Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct
les progrès des sciences biologiques
et médicales

Bulletin d'abonnement
page 554 dans ce numéro de m/s



Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 188

Défauts de transport axonal et maladies neurodégénératives : stratégies pour comprendre et traiter ces pathologies

Organisateurs : Thierry Galli (Inserm/Institut Jacques Monod, Paris), Frédéric Saudou (Institut Curie, Orsay)

Phase I • Le point sur...

18-19 septembre 2008 • Saint-Raphaël

Objectifs • L'atelier a pour objectif de faire le point sur les mécanismes moléculaires et cellulaires du transport axonal et sur les maladies neurodégénératives impliquant des défauts de transport axonal. A travers l'exemple de pathologies comme la sclérose latérale amyotrophique, les maladies de Huntington et d'Alzheimer, les paraplégies spastiques, la maladie de Charcot Marie, pour lesquelles des gènes ou mutations responsables sont connues, et pour lesquelles des défauts de transport sont suspectés ou établis, nous aborderons les techniques actuelles pour analyser et quantifier ces altérations. Nous aborderons les questions suivantes : quelles sont les stratégies pour modéliser ces pathologies axonales *in vitro* et *in vivo* ? Comment quantifier ces altérations ? Quels sont les outils d'imagerie disponibles ? Quels sont les modèles animaux permettant d'évaluer ces altérations ? Peut-on corréler les altérations du transport axonal avec la dégénérescence axonale, les phénotypes dans les modèles animaux et les symptômes cliniques chez les patients ?

Public • Chercheurs, cliniciens, postdoctorants, doctorants, ingénieurs du milieu académique et du secteur pharmaceutique intéressés par la problématique du transport axonal et des maladies neurodégénératives et/ou par l'imagerie du transport axonal.

Les conférences seront données en anglais.

Nombre maximum de participants : 80.

Programme •

- Neuropathologie et clinique des maladies associées à des défauts de transport axonal
- Aspect physique, moléculaire et cellulaire du transport axonal
- Étude des acteurs moléculaires et contrôle du transport axonal : moteurs moléculaires et organelles
- Techniques microscopiques, analyse et quantification du transport axonal
- Modèles d'études du transport axonal dans les pathologies neurodégénératives : de la cellule à l'animal

Phase II • Maîtrise technique

13-15 octobre 2008 • Orsay/Paris

Programme • Introduction à la pratique de techniques d'imagerie, microscopie confocale, vidéomicroscopie ; présentation et/ou développement d'outils de mesure et d'analyse appropriés à la question posée. Présentation et analyse pratique de modèles expérimentaux de choix pour étudier la dynamique de protéines responsables ou associées à des maladies neurodégénératives et/ou leur rôle dans le transport axonal.

Sélection • 10 participants seront sélectionnés parmi les participants de la phase I.

Avec la participation de • Fabrice Cordelières (Orsay, France), Stefan Diez (Dresden, Germany), Carlos Dotti (Leuven, Belgium), Alexandra Dürr (Paris, France), Thierry Galli (Paris, France), Sandrine Humbert (Orsay, France), Erika Holzbaur (Philadelphia, USA), John Kendrick-Jones (Cambridge, UK), Judith Melki (Jérusalem, Israel), Chris Miller (London, UK), Frédéric Saudou (Orsay, France), Giampietro Schiavo (London, UK), Tom Schwarz (Boston, USA), Michael Sendner (Wuerzburg, Germany), Kristen Verhey (Ann Arbor, USA), François Waharte (Paris, France).

Date limite d'inscription : 18 juillet 2008