

## À l'origine de la vie : les premières formes de métabolismes sur Terre

**Résumé** L'origine de la vie sur Terre est un sujet qui fascine une communauté grandissante de chercheurs. Son étude requiert la mobilisation de nombreuses disciplines scientifiques comme la biologie et la chimie, pour comprendre la nature du vivant et ses transformations, ou même la géologie, pour connaître l'environnement à partir duquel la vie est apparue. Il existe ainsi différentes manières d'aborder ce sujet complexe. Ici, nous nous intéresserons aux toutes premières formes de métabolismes en postulant que ces dernières n'étaient pas fondamentalement différentes de celles connues aujourd'hui. Nos travaux ont montré qu'il était possible de reproduire certaines voies métaboliques en utilisant uniquement des conditions expérimentales simples, n'impliquant aucune enzyme et pouvant s'apparenter à celles réellement présentes sur la Terre primitive.

**Mots-clés** **Origine de la vie, chimie prébiotique, Terre primitive, métabolisme, cycle inverse de Krebs, voie de Wood-Ljungdahl, représentativité, ATP, sucres, ribonucléotides.**

**Abstract** **Origin of life: the earliest forms of metabolism on Earth**

The origin of life is a fascinating and fast-growing field of research. Studying it requires many scientific disciplines: biology and chemistry, to explain the nature of life and its transformations, and geology, to understand the environment from which life appeared. Thus, this complex subject can be approached in different ways. Here, we focus on the very first forms of metabolism, assuming that they were not fundamentally different from those we know today. Our work has demonstrated that it is possible to reproduce certain metabolic pathways in the absence of enzymes, under simple experimental conditions which could have been produced on the primitive Earth.

**Keywords** **Origin of life, prebiotic chemistry, primitive Earth, metabolism, reverse Krebs cycle, Wood-Ljungdahl pathway, ATP, sugars, ribonucleotides.**

### Concevoir l'origine de la vie

#### La Terre primitive : le berceau énergétique de la vie

Il y a 4,5 milliards d'années, la Terre venait tout juste d'être formée et n'était encore qu'une boule de matériaux en fusion. Ses constituants les plus denses se sont retrouvés au centre pour former le noyau métallique, une zone électroniquement réduite de notre planète. De plus, l'atmosphère est constamment bombardée par le rayonnement du Soleil qui scinde les molécules d'eau en hydrogène et oxygène. L'hydrogène s'échappe dans l'espace, laissant l'oxygène derrière lui : la surface de notre planète s'oxyde lentement.

Avec une surface oxydée et un noyau réduit, notre planète entière peut être considérée comme une sorte de pile géante. Grâce à l'activité volcanique et aux sources hydrothermales, une partie des matériaux du noyau rentrent en contact avec ceux de la surface. Les électrons initialement stockés dans les métaux sont ainsi transmis à l'oxygène : la pile libère son énergie.

Qu'il s'agisse de l'énergie chimique issue de la pile terrestre, de l'énergie solaire ou de l'énergie nucléaire provenant de la désintégration radioactive de noyaux instables, ces sources ont permis à la vie d'émerger en construisant le réseau de réactions le plus sophistiqué que nous connaissons : le métabolisme.

#### À quoi ressemblerait le métabolisme primitif ?

Le métabolisme est un système extrêmement complexe, et pourtant il construit et décompose la matière d'une manière bien particulière. Mais plusieurs questions demeurent sans réponse : pourquoi le métabolisme ne s'appuie-t-il que sur une petite partie de la chimie organique et n'implique-t-il qu'un nombre limité de molécules, d'intermédiaires réactionnels et de processus physico-chimiques ? Pourquoi certaines

voies métaboliques se sont-elles imposées face à d'autres ? Et surtout, comment toute cette machinerie est-elle apparue ?

Pour approcher ces questions, certains chimistes organiciens ont travaillé sur la synthèse de molécules clés du vivant comme les acides aminés, les sucres ou les ribonucléotides. Cependant, ce sont souvent des synthèses en plusieurs étapes et nécessitant l'intervention humaine. Aussi, ces chimistes se basent sur des matières premières (comme le cyanure d'hydrogène, le cyanoacétylène ou le formaldéhyde) et des réactions chimiques (comme la réaction du formose, la synthèse de Strecker ou la synthèse de Kiliani-Fischer) qui ne sont pas celles que la vie utilise. Même si ces séquences de réactions en plusieurs étapes auraient pu se produire d'une manière ou d'une autre sur la Terre primitive, rien ne prouve que la vie se soit servie de ces voies.

L'évolution a tendance à modifier graduellement un système qui fonctionne déjà plutôt qu'à tout réinventer. Sur de longues périodes, nous pouvons intuitivement penser que les rouages de la biochimie aient été profondément modifiés. Néanmoins, cette hypothèse impliquerait des étapes de transitions dans lesquelles des mécanismes chimiques incompatibles entre eux auraient dû fonctionner simultanément, ce qui semble difficilement concevable. C'est pourquoi il est possible que le métabolisme primitif ne soit en réalité pas si différent de celui que nous connaissons aujourd'hui.

#### Un paradoxe de l'œuf et de la poule

Lorsqu'on observe la vie à l'échelle de l'écosystème et non de l'individu, celle-ci transforme des substances géochimiques simples comme le dioxyde de carbone, le diazote ou le dihydrogène en métabolites. Ces derniers peuvent ensuite s'assembler pour former des molécules fonctionnelles, comme les protéines, ou porteuses de l'information génétique, comme l'ADN. Mais il y a un problème : les

transformations élémentaires du métabolisme sont catalysées par des enzymes, elles-mêmes ne pouvant être produites qu'à partir de l'information génétique stockée dans des biomolécules d'un niveau de complexité encore plus élevé.

Pour résoudre ce paradoxe de l'œuf et de la poule, beaucoup de scientifiques défendent l'idée que la vie serait apparue avec la fabrication de molécules jouant à la fois le rôle de catalyseur et de support de l'information ; le meilleur exemple contemporain que nous connaissons est l'ARN. Cela suggère l'existence d'un monde ancien dans lequel la chimie de la vie serait essentiellement orchestrée par des molécules au double rôle : c'est l'hypothèse du monde ARN.

Cependant, il existe une autre manière de résoudre ce paradoxe. En considérant que les premières formes de métabolisme n'étaient pas fondamentalement différentes de celles que nous connaissons aujourd'hui, le métabolisme actuel aurait pu exister dans une version primitive, où des métaux et des minéraux naturels remplaceraient les enzymes dans leur rôle de catalyseur. De cette manière, de simples composés inorganiques disponibles dans l'environnement auraient rendu possibles des réactions organiques donnant naissance au métabolisme : c'est faire l'hypothèse que le métabolisme est apparu en premier.

Dans la suite de cet article, nous aborderons la question de l'origine de la vie dans le cadre de cette dernière hypothèse.

### Les rouages du métabolisme

Intéressons-nous d'abord aux voies métaboliques les plus fondamentales, à savoir celles qui convertissent le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) en métabolites simples. Parmi les six voies différentes que la vie utilise pour transformer le  $\text{CO}_2$ , l'une d'entre elles est liée à la photosynthèse et serait apparue ultérieurement dans l'évolution, soit environ 2 milliards d'années après l'apparition de la vie. Les cinq autres voies sont plus anciennes ; nous aborderons ici seulement la voie de Wood-Ljungdahl et le cycle inverse de Krebs.

#### • La voie de Wood-Ljungdahl

La voie de Wood-Ljungdahl est la seule voie linéaire et exergonique (c'est-à-dire qui libère de l'énergie). Elle se retrouve dans les deux branches les plus anciennes de l'arbre de la vie : les bactéries et les archées. Des études phylogénétiques suggèrent que cette voie aurait même été présente au sein du dernier ancêtre commun universel. Certaines versions de cette voie n'ont même pas besoin de l'ATP (adénosine triphosphate, la molécule « monnaie d'échange » de l'énergie) pour fonctionner.

Sur le plan chimique, elle utilise des métaux de transition (contenus dans des cofacteurs) pour réduire deux molécules de  $\text{CO}_2$ , l'une en CO et l'autre en groupement méthyle (voir figure 1). Puis, selon un mécanisme d'insertion migratoire, il se crée une liaison carbone-carbone, formant ainsi un groupement acétyle. Ce dernier est lié à un cofacteur thiol connu sous le nom de coenzyme A (CoA). Le tout est appelé l'acétyl-coenzyme A (ou acétyl-CoA), un ester de thiol jouant un rôle essentiel dans de nombreuses transformations biochimiques.

#### • Le cycle inverse de Krebs

Le cycle inverse de Krebs est une voie métabolique comprenant onze étapes impliquant les cinq précurseurs universels de la biochimie que sont l'acétyl-CoA, le pyruvate, l'oxaloacétate, l' $\alpha$ -cétoglutarate et le succinate (voir encadré p. 26). Ces composés sont à l'origine de beaucoup de biomolécules : les

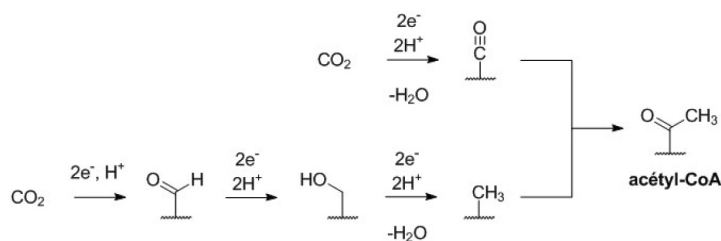


Figure 1 - La voie de Wood-Ljungdahl. À partir de deux molécules de  $\text{CO}_2$  et de l'intervention de plusieurs cofacteurs, il se forme l'acétyl-CoA. Pour des raisons de clarté, les cofacteurs sont représentés par un trait ondulé. Figure adaptée de [11].

lipides sont dérivés de l'acétyl-CoA, tous les sucres proviennent du pyruvate, les acides aminés sont issus du pyruvate, de l'oxaloacétate ou de l' $\alpha$ -cétoglutarate, et certains cofacteurs sont constitués de succinate.

Le cycle inverse de Krebs consiste en l'addition progressive d'atomes de carbone. Pour comprendre son fonctionnement, nous pouvons considérer l'acétyl-CoA comme un point de départ. En effet, en plus d'être un chaînon du cycle inverse de Krebs, l'acétyl-CoA est le produit de la voie de Wood-Ljungdahl : ces deux voies métaboliques sont donc intimement liées.

Le cycle inverse de Krebs transforme donc l'acétyl-CoA (deux atomes de carbone) en oxaloacétate (quatre atomes de carbone), puis en citrate (six atomes de carbone). Enfin, le citrate se divise pour redonner l'acétyl-CoA et l'oxaloacétate, bouclant ainsi le cycle. Cet aspect autocatalytique du cycle est intéressant dans le cadre de la chimie prébiotique car il offre un potentiel de croissance exponentielle des briques élémentaires essentielles à la vie.

Les six premières étapes du cycle inverse de Krebs se retrouvent chez les bactéries et les archées, suggérant que cette partie du cycle pourrait être très ancienne. Cette voie métabolique peut également fonctionner dans le sens opposé : au lieu d'absorber le  $\text{CO}_2$  comme le font certains microorganismes, vous respirez actuellement l'oxygène que vous convertissez en  $\text{CO}_2$ .

#### Angle d'approche...

Grâce aux métaux qu'elles contiennent, les enzymes constituent des catalyseurs aujourd'hui indispensables au métabolisme. Or la Terre primitive n'était probablement pas dotée de molécules aussi complexes dans ses débuts. Pouvons-nous tout de même faire fonctionner certaines voies métaboliques en remplaçant les enzymes par de simples métaux ou minéraux ? Autrement dit, les voies métaboliques actuelles auraient-elles pu exister dans les conditions de la Terre primitive ? Si oui, cela nous éclairerait sur les possibles mécanismes à l'œuvre dans la chimie prébiotique et nous aiderait à comprendre comment et pourquoi cette dernière a évolué vers la biochimie que nous connaissons aujourd'hui.

Dans cet article, nous chercherons donc à imiter le vivant en tentant de reproduire son métabolisme dans des conditions physico-chimiques représentatives de la Terre primitive.

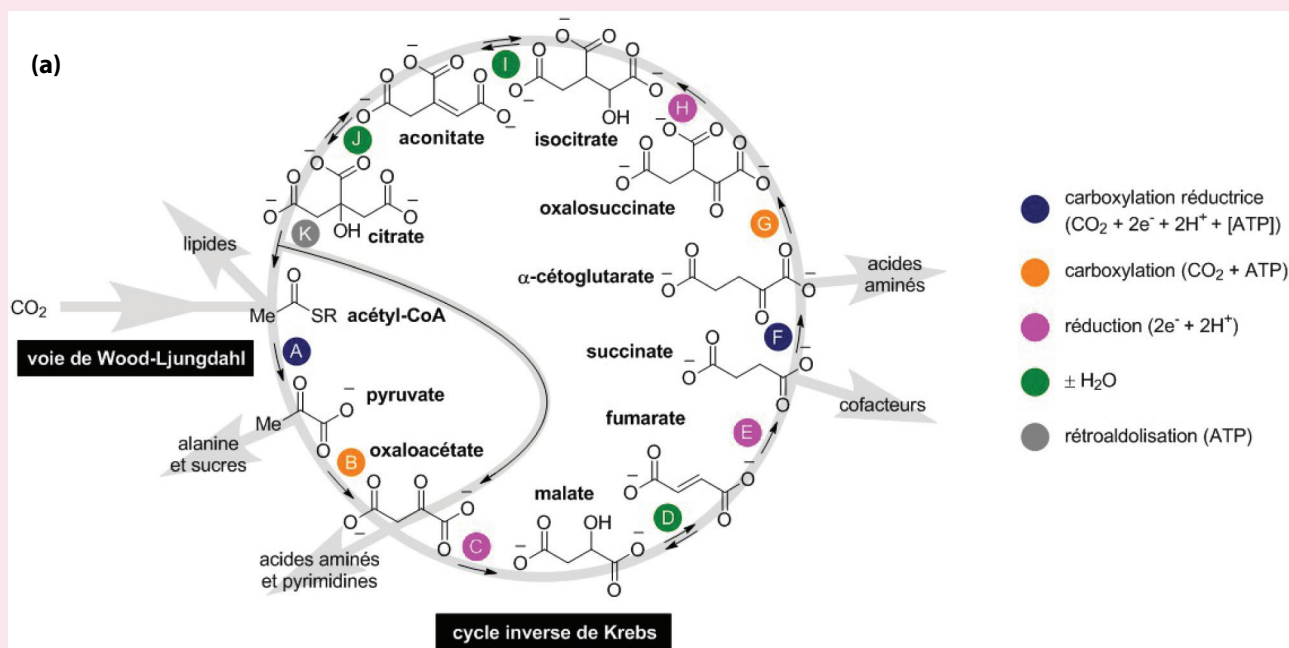
### Imiter le vivant : une ébauche de métabolisme primitif

#### Reproduire la voie de Wood-Ljungdahl

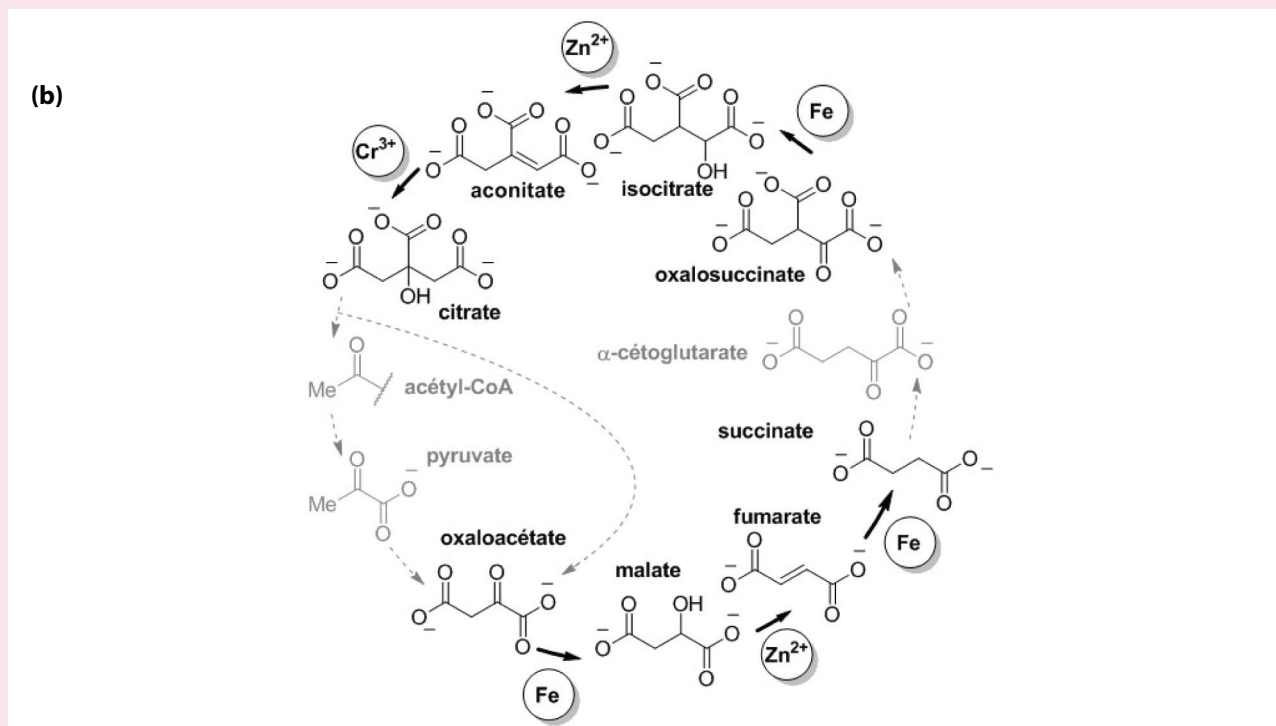
L'objectif est tout d'abord de reproduire la voie de Wood-Ljungdahl [1]. Beaucoup de paramètres expérimentaux doivent être testés, comme la pression de  $\text{CO}_2$ , la température,

## Le cycle inverse de Krebs

(a) Le cycle inverse de Krebs contient différents intermédiaires précurseurs de nombreuses biomolécules essentielles dont des acides aminés, des sucres et des lipides. Il est construit autour de quatre grands types de réactions : la carboxylation (réductrice ou non), la réduction, l'hydratation (ou déshydratation) et la rétroaldolisation. Figure adaptée de [4].



(b) Le cycle inverse de Krebs approché par nos expériences. Les molécules et flèches en gris représentent les étapes nécessitant l'ATP. On peut ainsi diviser le cycle en deux portions indépendantes : la séquence inférieure (de l'oxaloacétate au succinate) et supérieure (de l'oxalosuccinate au citrate). Figure adaptée de [4].



ou encore la nature des métaux à ajouter. En particulier, les métaux choisis correspondent à ceux situés au cœur des enzymes.

Après de nombreuses tentatives, un ensemble de conditions viables a été trouvé. Lorsque du CO<sub>2</sub> est mis en présence d'un mélange d'eau salée (1 M KCl) et de métaux sous leur forme native (particules de Mo, Fe, Ni, Co, Mn et W au niveau 0 de degré d'oxydation), il se forme du formiate et du méthanol,

des intermédiaires de la voie de l'acétyle-CoA. Mais plus intéressant encore, l'acétate est produit à une concentration quasi millimolaire. De plus, certains métaux (Fe, Ni et Co) permettent de synthétiser du pyruvate, le chaînon suivant dans le cycle inverse de Krebs.

Basées sur le fer (métal le plus abondant et important d'un point de vue biochimique), d'autres expériences ont été menées afin de mesurer l'effet de la température et de la

pression de  $\text{CO}_2$  sur les rendements obtenus. À haute température (150 °C), le pyruvate n'est plus présent à cause de sa décarboxylation en acétate. Aux basses températures (< 30 °C), l'acétate et le pyruvate constituent les produits majoritaires. Ce dernier résultat est intéressant car il montre que la voie de Wood-Ljungdahl est imitable, même à des températures inférieures à celles du corps humain. Aussi, quelle que soit la pression de  $\text{CO}_2$  initiale (de 1 à 40 bar), la voie continue de fonctionner.

Au final, reproduire une version simplifiée de la voie de Wood-Ljungdahl ne requiert pas de conditions extrêmes, ce qui démontre son potentiel prébiotique.

### La représentativité comme critère déterminant

Même si ces résultats sont encourageants, leur interprétation reste contestable. En effet, les organismes actuels empruntant la voie de Wood-Ljungdahl pour fixer le  $\text{CO}_2$  ne se servent pas du fer métallique comme source d'électrons, mais plutôt de l'hydrogène. Ces microorganismes vivent généralement dans des cheminées hydrothermales où l'hydrogène est abondant car formé par serpentinisation. De plus, bien que le noyau de la Terre soit constitué d'environ 80 % de fer métallique, ce dernier n'est en réalité pas très abondant dans la croûte terrestre, un des endroits où la vie aurait pu apparaître.

Cependant, les cheminées hydrothermales contiennent certains minéraux à base de fer comme la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), la greigite ( $\text{Fe}_3\text{S}_4$ ) et l'awaruite ( $\text{Ni}_{2,5}\text{Fe}$ ). De nouvelles expériences ont montré que ces composés inorganiques favorisaient tous l'hydrogénation du  $\text{CO}_2$  pour donner les mêmes produits que ceux trouvés précédemment : l'acétate et le pyruvate [2].

Par conséquent, il est raisonnable de penser qu'une version non enzymatique de la voie de Wood-Ljungdahl ait pu exister sur la Terre primitive, mais qu'en est-il du cycle inverse de Krebs ?

### Faire tourner le cycle inverse de Krebs

Le cycle inverse de Krebs peut être résumé en cinq mécanismes distincts (voir encadré) : la carboxylation réductrice (points bleus, A et F), la carboxylation (points orange, B et G), la réduction (points roses, C, E et F) et les hydratations ou déshydratations (points verts, D, I et J). Parmi les onze étapes du cycle, cinq d'entre elles nécessitent de l'ATP.

Les premières tentatives d'imitation du cycle inverse de Krebs sans emploi d'ATP datent en réalité des années 2000. Il a été montré que des minéraux semi-conducteurs comme du sulfure de zinc ( $\text{ZnS}$ ) ou de manganèse ( $\text{MnS}$ ) pouvaient agir comme photocatalyseurs pour deux des réactions de réduction (C et E), en présence de  $\text{H}_2\text{S}$  et sous rayonnement UV [3]. Cependant, les autres réactions du cycle ne se sont pas réalisées.

Pour étudier le cycle, nous pouvons le diviser en deux séquences qui n'impliquent aucune des étapes dépendantes de l'ATP (voir encadré) : l'une comprend la transformation de l'oxaloacétate en succinate (séquence inférieure : C, D et E) et l'autre décrit la transformation de l'oxalosuccinate en citrate (séquence supérieure : H, I et J).

Cinq de ces six réactions sont possibles dans un même ensemble de conditions [4] : du  $\text{CO}_2$  dans une eau légèrement acide et chauffée (70 °C) en présence de métaux ou d'ions métalliques ( $\text{Fe}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  et  $\text{Cr}^{3+}$ ). La séquence inférieure serait même faisable à température ambiante. La sixième réaction (l'hydratation de l'aconitate en citrate) est plus délicate : seul le

chrome trivalent ( $\text{Cr}^{3+}$ ) en solution acide concentrée (1 M HCl) et à haute température (140 °C) permet la réaction.

Ainsi, les six réactions indépendantes de l'ATP du cycle inverse de Krebs peuvent fonctionner à partir d'un seul ensemble de conditions n'utilisant que des métaux simples ou des ions métalliques à la place d'enzymes. Cependant, il reste un problème de taille à surmonter : comment se passer de l'ATP ?

### Un monde avant l'ATP

Dans le cycle inverse de Krebs, les étapes impliquant l'ATP sont importantes car elles permettent la formation de liaisons chimiques carbone-carbone, et donc l'échafaudage de molécules organiques plus complexes.

#### • Peut-on se passer de l'ATP ?

En 2017, l'équipe de Daniel Segrè a abordé la problématique de l'ATP sous un angle différent [5] : à quoi pourrait ressembler le métabolisme si on excluait une fraction des éléments chimiques qu'il utilise aujourd'hui ?

Pour répondre à cette question, ils ont rassemblé et mis en réseau toutes les réactions métaboliques connues. Ils ont ensuite observé comment le réseau se comportait en l'absence de certains éléments. Même en retirant le phosphore, qui constitue un élément clé de l'ATP, le métabolisme reste en partie intact. En particulier, les cinq précurseurs universels du métabolisme sont toujours présents. Parmi les molécules nodales du réseau, deux semblent avoir une place centrale : le pyruvate (impliqué dans le cycle inverse de Krebs) et le glyoxylate (un composé très réactif).

S'il existait un métabolisme pouvant fonctionner sans ATP, il aurait certainement utilisé ces deux molécules. Que se passerait-il si ces composés étaient mis en présence de catalyseurs métalliques ?

#### • L'émergence d'un nouveau réseau

Expérimentalement, lorsque le pyruvate et le glyoxylate sont mélangés aux ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) à 70 °C, de nombreux métabolites sont générés suivant un nouveau réseau de réactions (figure 2) [6]. Ce réseau contient des intermédiaires du cycle inverse de Krebs et les cinq précurseurs universels de la biochimie.

Grâce à un marquage au carbone 13 des réactifs (pyruvate et glyoxylate), il est possible de supputer les mécanismes à l'œuvre au sein de ce nouveau cycle. En particulier, on retrouve les mêmes types de réactions que celles du métabolisme : décarboxylation réductrice, hydratation et déshydratation, réductions et oxydations, aldolisation et rétroaldolisation. De plus, lorsque du fer métallique et de l'hydroxylamine sont ajoutés à la réaction, les cétoacides restants subissent une réaction d'amination réductrice, convertissant le pyruvate en alanine, le glyoxylate en glycine, l' $\alpha$ -cétoglutarate en acide glutamique et l'oxaloacétate en acide aspartique. Ces acides aminés se forment d'une manière similaire en biochimie.

Ainsi, ce réseau, ou au moins certaines de ses parties, aurait pu avoir lieu dans le cadre de la chimie prébiotique. Cependant, nous pensons que des molécules simples et phosphorées (comme le métaphosphate) ont été initialement disponibles ou auraient pu être continuellement produites dans l'environnement de la Terre primitive. Ces précurseurs de l'ATP ont probablement joué un rôle déterminant dans l'émergence de la vie. C'est pourquoi nos futures expériences incluront des composés inorganiques à base de phosphore, un élément

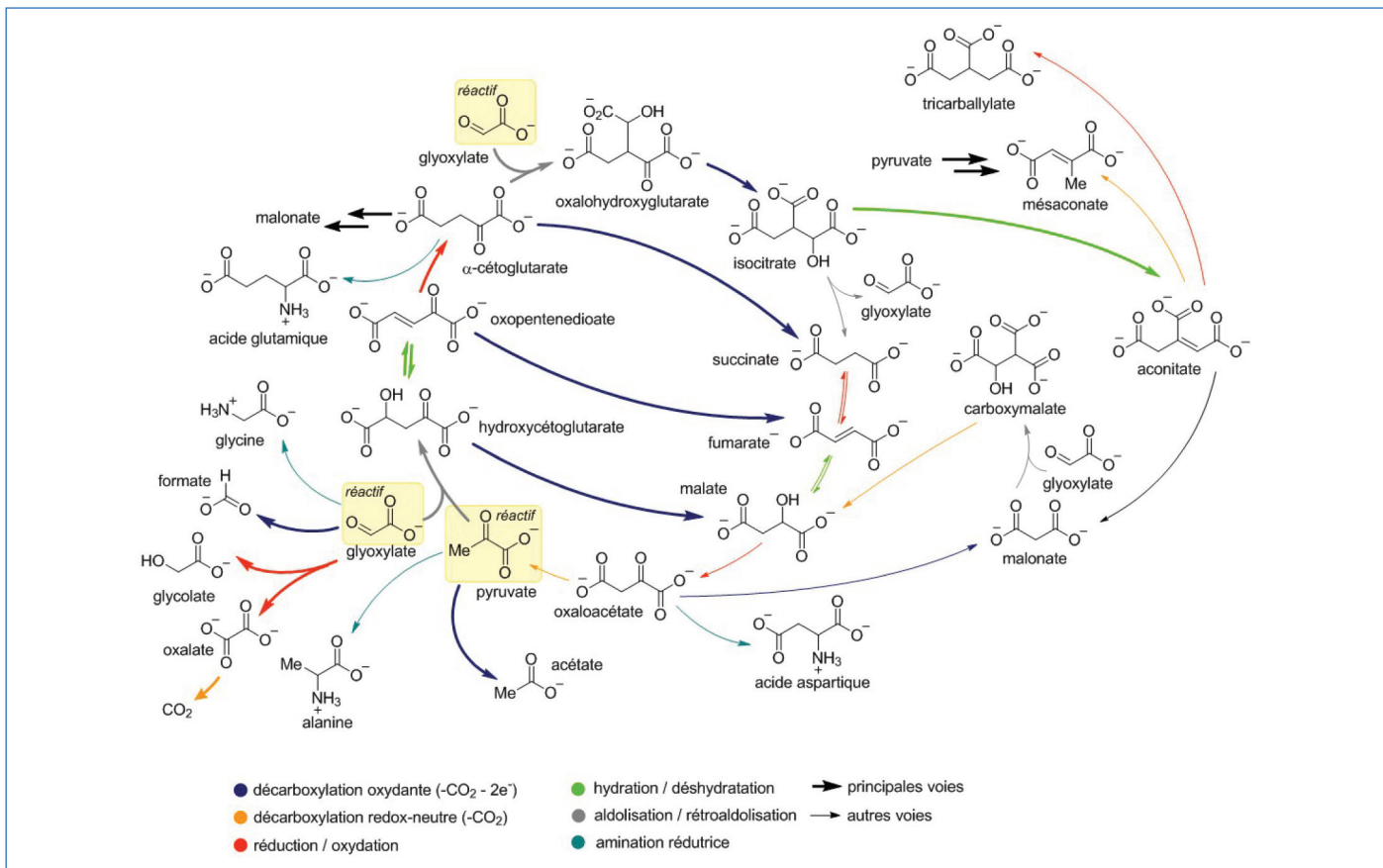


Figure 2 - Un nouveau réseau produit à partir du glyoxylate et du pyruvate. Les transformations observées sont de même nature que celles du métabolisme d'aujourd'hui. Figure adaptée de [6].

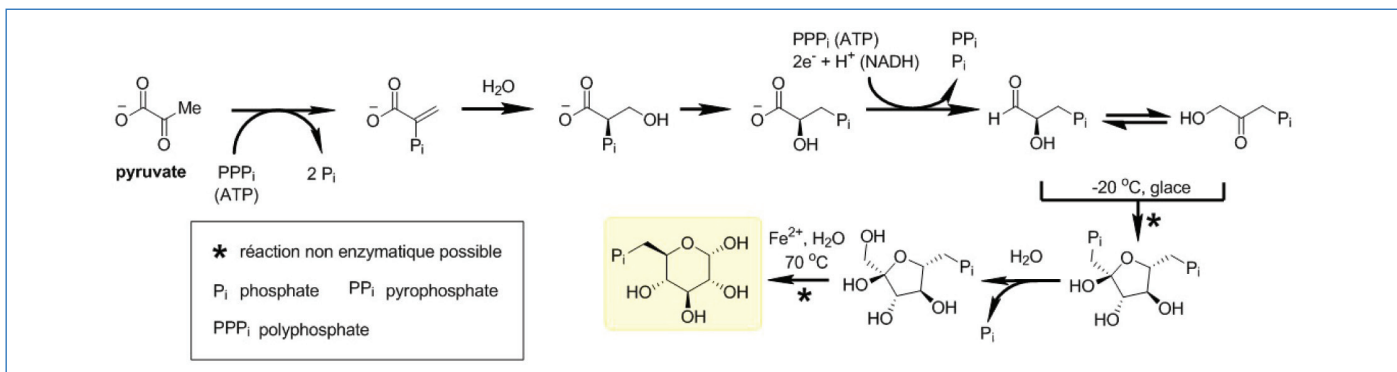


Figure 3 - La gluconéogenèse, voie biochimique empruntée pour la synthèse des sucres. Figure adaptée de [12].

restant indispensable aux édifices porteurs de l'information génétique.

### La question de l'information génétique...

Nous avons montré qu'il était possible d'imiter différentes voies de fixation du CO<sub>2</sub>, mais peut-on aussi reproduire les mécanismes de fabrication des sucres ou même des ribonucléotides, les briques de l'information génétique ?

#### • La synthèse des sucres

Les sucres sont essentiels à la vie car ils composent les molécules génétiques et sont utilisés pour stocker l'énergie. En synthèse organique, ils sont produits par la réaction de formose ou celle de Kiliani-Fischer. Mais les organismes vivants ont une toute autre manière de procéder qu'on appelle la gluconéogenèse, une succession de réactions où chaque intermédiaire contient au moins un groupe phosphate (figure 3). Au total, la gluconéogenèse nécessite dix enzymes, l'ATP comme agent de phosphorylation et le

NADH (nicotinamide adénine dinucléotide) comme réducteur. Si nous remplaçons les enzymes et l'ATP par des composés inorganiques simples, il semble possible de réaliser la plupart des réactions et ce, avec un ensemble de conditions communes.

Dans la nature, la décomposition des sucres est réalisée par la glycolyse et la voie des pentoses phosphates, deux mécanismes qu'il est possible de reproduire sans intervention d'enzymes. Il y a quelques années, l'équipe de Markus Ralser a montré qu'en présence d'ions ferreux (Fe<sup>2+</sup>), certains sucres phosphatés se décomposent selon un mécanisme très proche de la glycolyse (voie biochimique de décomposition des sucres en pyruvate) [7-8]. Ce résultat conforte l'idée que certaines voies métaboliques peuvent fonctionner sans enzymes. Aussi, observe-t-on la formation du ribose-5-phosphate, l'un des principaux intermédiaires impliqués dans la synthèse biologique de l'ARN.

Ainsi, la formation et décomposition des sucres semblent être possibles même sans impliquer d'enzymes. Pouvons-nous

envisager que cela soit aussi le cas pour les ribonucléotides, les éléments de base de l'ARN ?

### • Échafauder les briques de l'information génétique

Il est très probable que l'ARN soit un produit de la chimie prébiotique et ait joué un rôle clé dans l'origine de la vie. Plusieurs expériences ont montré qu'il était possible de synthétiser des ribonucléotides [9-10]. Cependant, ces synthèses passent par des étapes et des opérations peu représentatives des conditions prébiotiques : ajout contrôlé de réactifs non utilisés par le vivant, variations importantes du solvant, du pH et de la température. Bien qu'elles soient impressionnantes à bien des égards, ces transformations s'apparentent davantage à une synthèse totale qu'effectuerait un chimiste dans son laboratoire plutôt qu'à un ensemble d'événements contingents ayant lieu sur la Terre primitive. La synthèse biologique des ribonucléotides passe par de nombreuses étapes (exemple sur la figure 4 avec la synthèse des pyrimidines) impliquant des composés C1 (activés par des acides aminés) et nécessitant l'intervention de molécules complexes dont neuf enzymes différentes, l'ATP, la coenzyme Q (CoQ), ou encore le PRPP (phosphoribosyl

pyrophosphate, une version phosphatée du ribose-5-phosphate). Cependant, à l'instar de la synthèse des sucres, les recherches que nous menons actuellement montrent que ces molécules complexes peuvent être remplacées par des réactifs et catalyseurs inorganiques.

Ce n'est que le début d'un projet ambitieux qui devrait nous aider à mieux appréhender la boîte noire que constitue l'origine du code génétique.

### Du métabolisme à ses balbutiements au métabolisme d'aujourd'hui

Que cela concerne les voies métaboliques de fixation du CO<sub>2</sub>, la gluconéogenèse ou encore la formation des ribonucléotides, l'ensemble de ces transformations biochimiques peut être en partie reproduit en laboratoire sans l'emploi d'enzymes et dans des conditions physico-chimiques représentatives de celles de la Terre primitive. Ces transformations sont d'autant plus intéressantes à étudier qu'elles sont interdépendantes et responsables de la formation des biomolécules les plus importantes de notre métabolisme (figure 5).

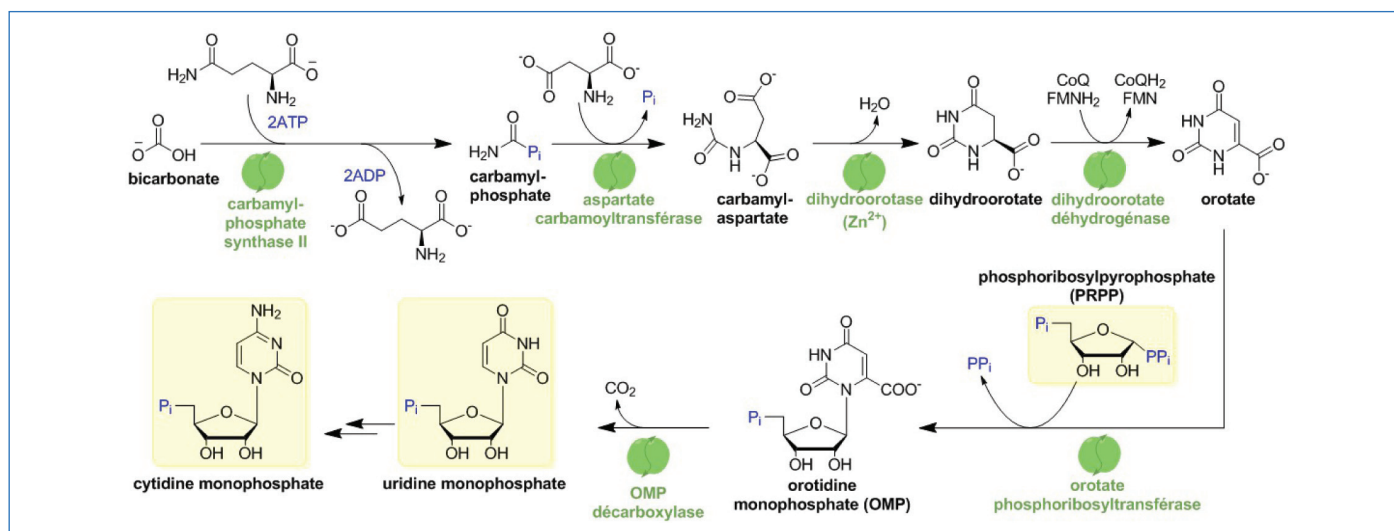


Figure 4 - Synthèse biologique des pyrimidines (une classe de ribonucléotides). Figure adaptée de [12].

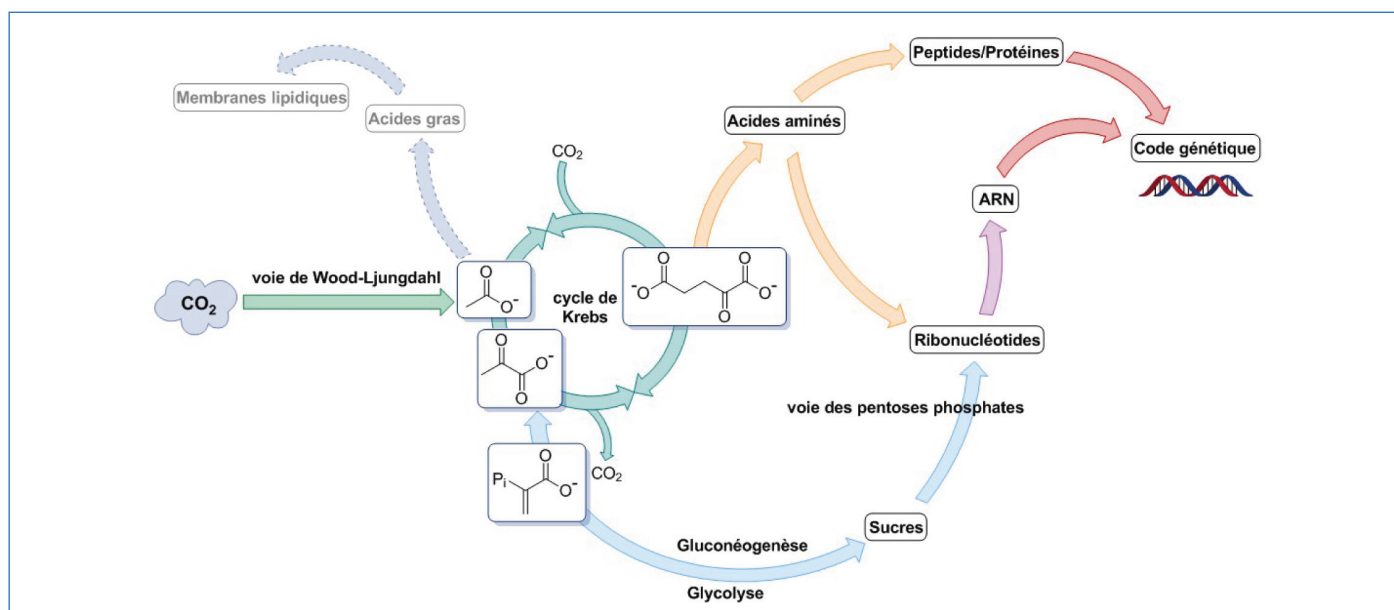


Figure 5 - Schéma simplifié d'une partie du métabolisme, montrant les relations entre les différentes biomolécules et voies présentées dans cet article. Figure adaptée de [12].

Dans une certaine mesure, il est donc possible d'imiter les rouages du métabolisme contemporain, suggérant que ce dernier ait pu exister à l'origine de la vie et dans une forme simplifiée mais non fondamentalement différente. Cependant, de nombreuses voies métaboliques restent à élucider, en particulier celles impliquées dans la formation des biomolécules porteuses de l'information génétique. Bien que certaines étapes réactionnelles semblent plus difficiles à reproduire que d'autres, la plage des conditions expérimentales à tester est large et ce n'est qu'une question de temps avant que nous mettions la main sur les bonnes combinaisons. L'étude de l'origine de la vie sous l'angle du métabolisme ne fait que commencer. Les futures recherches ne nous éclaireront pas seulement sur la manière dont le vivant a pu apparaître sur Terre, mais également sur la nature même de ce que nous appelons la vie et sur les raisons pour lesquelles elle œuvre ainsi.

- [5] J.E. Goldford, H. Hartman, T.F. Smith, D. Segrè, Remnants of an ancient metabolism without phosphate, *Cell*, **2017**, 168, p. 1126-1134.  
 [6] K.B. Muchowska, S.J. Varma, J. Moran, Synthesis and breakdown of universal metabolic precursors promoted by iron, *Nature*, **2019**, 569, p. 104-107.  
 [7] M.A. Keller, A.V. Turchyn, M. Ralser, Non-enzymatic glycolysis and pentose phosphate pathway-like reactions in a plausible Archean ocean, *Mol. Syst. Biol.*, **2014**, 10, 725.  
 [8] M.A. Keller, A. Zylstra, C. Castro, A.V. Turchyn, J.L. Griffin, M. Ralser, Conditional iron and pH-dependent activity of a non-enzymatic glycolysis and pentose phosphate pathway, *Sci. Adv.*, **2016**, 2, e1501235.  
 [9] M.W. Powner, B. Gerland, J.D. Sutherland, Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions, *Nature*, **2009**, 459, p. 239-242.  
 [10] S. Becker *et al.*, Unified prebiotically plausible synthesis of pyrimidine and purine RNA ribonucleotides, *Science*, **2019**, 366, p. 76-82.  
 [11] S.J. Varma, K.B. Muchowska, P. Chatelain, J. Moran, Native iron reduces CO<sub>2</sub> to intermediates and end-products of the acetyl-CoA pathway, *Nat. Ecol. Evol.*, **2018**, 2, p. 1019-1024.  
 [12] K.B. Muchowska, S.J. Varma, J. Moran, Nonenzymatic metabolic reactions and life's origins, *Chem. Rev.*, **2020**, 120, p. 7708-7744.

- [1] S.J. Varma, K.B. Muchowska, P. Chatelain, J. Moran, Native iron reduces CO<sub>2</sub> to intermediates and end-products of the acetyl-CoA pathway, *Nat. Ecol. Evol.*, **2018**, 2, p. 1019-1024.  
 [2] M. Preiner *et al.*, A hydrogen-dependent geochemical analogue of primordial carbon and energy metabolism, *Nat. Ecol. Evol.*, **2020**, 4, p. 534-542.  
 [3] X.V. Zhang, S.T. Martin, Driving parts of Krebs cycle in reverse through mineral photochemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, p. 16032-16033.  
 [4] K.B. Muchowska, S.J. Varma, E. Chevallot-Beroux, L. Lethuillier-Karl, G. Li, J. Moran, Metals promote sequences of the reverse Krebs cycle, *Nat. Ecol. Evol.*, **2017**, 1, p. 1716-1721.

**Robin ISNARD**, docteur et ingénieur chimiste, et **Joseph MORAN**, directeur du Laboratoire de Catalyse Chimique, Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (ISIS) et professeur à l'Université de Strasbourg.

\* robin-isnard@hotmail.fr ; moran@unistra.fr

## Dernière parution de la collection CHIMIE ET...

### Chimie et nouvelles thérapies

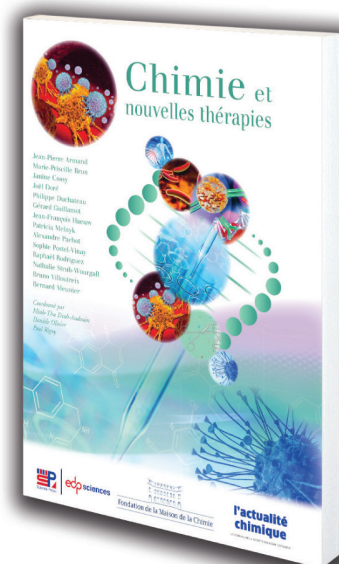
Coordination éditoriale par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny

Acteurs ou bénéficiaires, nous sommes tous spectateurs sidérés de l'ampleur des progrès de la médecine. Ils sont la conséquence des découvertes du XXe siècle, en particulier sur la biologie moléculaire et le génome. La recherche du XXIe siècle a ensuite pu bouleverser nos connaissances sur le fonctionnement du vivant au niveau moléculaire et sur l'extraordinaire ingéniosité des mécanismes moléculaires en jeu.

Des spécialistes présentent et expliquent ces connaissances qui ont permis tant de réalisations thérapeutiques et ouvert tant de perspectives. On verra par exemple comment elles permettent d'identifier et de bloquer les effets nocifs des dysfonctionnements moléculaires, comme ceux qui conduisent à l'apparition de métastases dans les cancers.

Tout ce qui est « molécule » est « chimie », et les collaborations entre biologie, médecine et chimie sont si essentielles que sans elles, rien ne serait arrivé. Cela est vrai pour les nouvelles thérapies, ainsi que pour la recherche pharmaceutique. Les méthodes d'analyse chimique ouvertes par le numérique (le criblage des molécules) lui donnent une efficacité presque inimitable.

La recherche fondamentale se traduit souvent par des innovations industrielles. L'apparition de l'inquiétant coronavirus (Covid-19) jette une lumière spectaculaire sur les besoins en nouvelles thérapies, avec l'objectif de vaccins et de traitements.



ISBN : 978-2-7598-2469-4  
 256 pages couleur  
 Prix : 25 € TTC

Commandez en ligne sur [laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)

edp sciences