

Les origines de la vie : aspects moléculaires

Marie-Christine Maurel* maître de conférences (UPMC), chercheur (Institut Jacques Monod)
Jean-Luc Décout** chargé de recherches (CNRS)

On estime que la Terre s'est formée il y a 4,5 milliards d'années par accréation de matière venant des nébuleuses solaires, processus qui aurait duré quelques centaines de millions d'années.

Les plus anciennes roches sédimentaires actuellement connues contenant des molécules carbonées d'origine biologique ont été trouvées dans l'Ouest du Groenland et sont datées de 3,8 milliards d'années [1]. Les conditions qui régnaient à cette époque à la surface de la planète étaient totalement différentes de celles que nous connaissons aujourd'hui.

En ce qui concerne la composition de l'atmosphère primitive, différents modèles s'appuyant sur des données astrophysiques, géologiques, géochimiques ont été proposés [2]. Le plus célèbre d'entre eux, contesté aujourd'hui, propose une composition en gaz extrêmement hydrogénés comme le méthane, l'ammoniac et la vapeur d'eau. Plusieurs données, provenant entre autres de l'analyse des enclaves gazeuses des roches archéennes et de l'existence de dépôts sédimentaires carbonatés datant de cette époque, permettent de penser que l'atmosphère primitive était beaucoup moins réductrice. On suppose plutôt aujourd'hui qu'une atmosphère dite secondaire se serait formée au cours du refroidissement de la planète à cause du volcanisme et du dégazage progressif de la croûte et du manteau. Les volcans ont dû rejeter de grandes quantités de gaz qui ont contribué à former la première atmosphère faite de gaz carbonique, de vapeur d'eau, de dioxyde de soufre, atmosphère qui pouvait contenir de petites quantités de monoxyde de carbone, de méthane et de diazote, mais pas de dioxygène.

Dès que la température de la croûte s'est trouvée en dessous du point critique de 370 K, de grands volumes d'eau se sont accumulés par condensation pour former les océans. En outre, il y a 4 milliards d'années, le soleil ne dispensait que 75 % de l'énergie actuelle. Ce déficit énergétique aurait dû normalement entraîner une glaciation de la Terre sauf si un effet de serre lié à d'importantes quantités de gaz carbonique a permis le maintien de l'eau à l'état liquide. La chaleur dégagée en

raison de la radioactivité importante à cette époque a, sans doute, contribué au maintien d'une température relativement élevée, en particulier celle produite par décomposition de l'isotope 40 du potassium.

Voici très rapidement brossé le portrait des conditions extrêmes dans lesquelles la vie sur Terre a dû faire ses premiers pas. Les formes de vie actuelles sont par conséquent, telles que nous les connaissons aujourd'hui, le résultat d'une évolution d'à peu près 4 milliards d'années, et n'ont sans doute d'ailleurs qu'une ressemblance superficielle avec les premiers systèmes vivants ; c'est l'une des raisons pour laquelle on en trouve fort peu de traces fossiles.

En géologie et en paléontologie, des avancées importantes sont liées à la datation isotopique du potassium 40 (décomposition en ^{40}Ar avec émission β^-). Les découvertes paléontologiques récentes, dans les terrains précambriens confirment que, pendant 3 milliards d'années, les seuls êtres vivants de notre planète furent des micro-organismes. Les plus simples des micro-fossiles précambriens présentent des similitudes frappantes avec certaines algues actuelles, les cyanobactéries [1]. De nombreux micro-fossiles carbonés ont été découverts dans les parties silicifiées des stromatolithes. Les stromatolithes sont des structures en lamelles formées par certaines bactéries, dont les cyanobactéries actuelles, en produisant par photosynthèse du carbonate de calcium et du dioxygène à partir du gaz carbonique.



Figure 1a - Stromatolithes de la «Baie des requins» (Australie occidentale). Photo : W. Schopf.

* Institut Jacques Monod, tour 43, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 44.27.40.21. Fax : (1) 44.27.59.94.

** LEDSS. 5, Université J. Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex. Tél. : 76.63.58.63. Fax : 76.51.43.82.

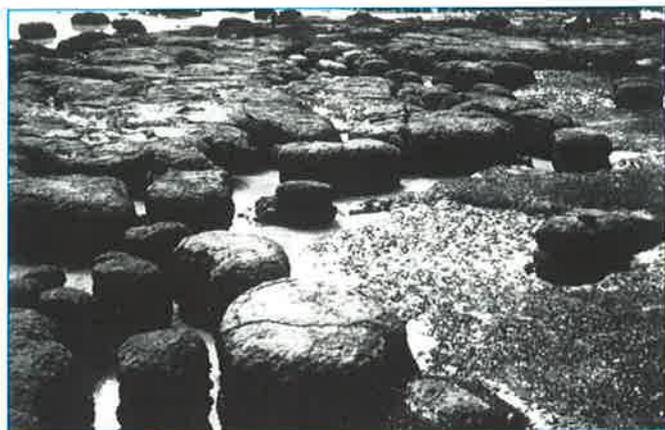


Figure 1b - Stromatolithes fossiles (Transvaal - Afrique du Sud) (Photo W. Schopf).

La photographie de la *figure 1a* montre des stromatolithes modernes ornant la "Baie des Requins" en Australie occidentale et la *figure 1b*, des stromatolithes fossiles localisées dans le Transvaal en Afrique du Sud. Ces dernières ressemblent à des monticules constitués de plusieurs couches empilées qui sont les restes fossilisés des premières formes vivantes. William Schopf, à qui l'on doit d'observer ces images, a décrit récemment des gisements dans lesquels sont associés divers procaryotes photo-autotrophes producteurs de dioxygène vivant il y a environ 3,5 milliards d'années. Ces fossiles ressemblant aux cyanobactéries modernes se sont sans doute formés à partir d'alignements cellulaires (*figure 2*).

Aujourd'hui, tout le monde s'accorde à dire que la vie a pu s'installer sur la Terre primitive environ 800 millions d'années après sa formation.

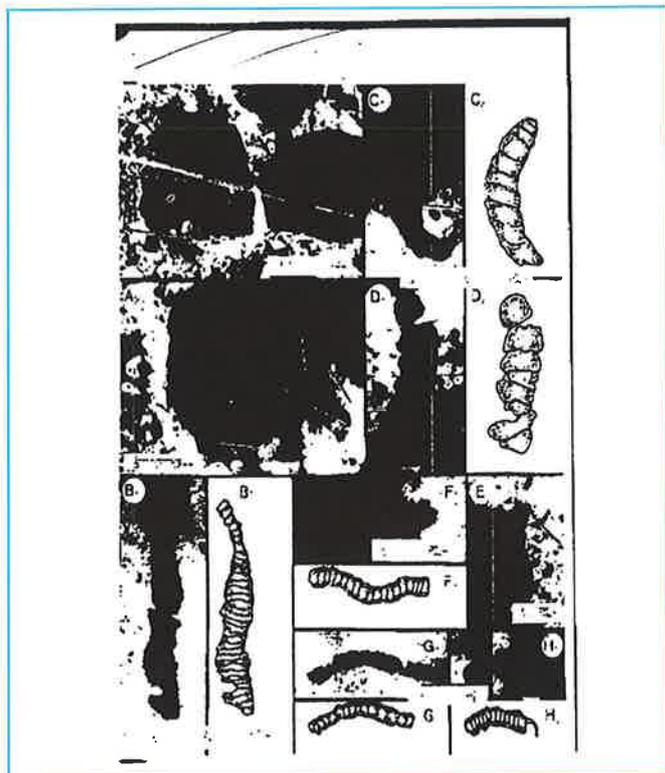


Figure 2 - Les plus anciens fossiles connus (3,4 milliards d'années) (Photo W. Schopf).

La chimie prébiotique

Que s'est-il passé au cours de ce premier milliard d'années de l'histoire de la Terre qui a conduit à l'apparition d'organismes semblables aux bactéries actuelles ? Peut-on reconstituer en laboratoire dans des conditions supposées primitives les étapes de la synthèse des molécules bio-organiques ?

L'évolution chimique a conduit les éléments les plus simples, hydrogène, carbone, azote, oxygène, soufre, phosphore etc. à se combiner pour former des molécules organogènes, méthane, monoxyde de carbone, gaz carbonique et de la vapeur d'eau, molécules qui étaient, comme nous l'avons vu, présentes dans l'atmosphère de la Terre primitive.

Si un mélange gazeux constitué de ces molécules est violemment chauffé puis soumis à une décharge électrique, il se forme alors des composés organiques complexes.

De telles synthèses réalisées en laboratoire à partir de molécules simples dans des conditions supposées proches des conditions terrestres initiales constituent ce que l'on appelle la chimie prébiotique.

Il est intéressant de remarquer que la première synthèse prébiotique a été réalisée en 1828, par le chimiste allemand Friedrich Völher. Il a en effet obtenu une substance organique, l'urée, à partir d'une substance dite minérale, le cyanate d'argent (échange de cation pour préparer le cyanate d'ammonium puis décomposition thermique de celui-ci). Cette date constitue la première étape, celle qui a changé le cours des idées puisqu'il venait d'être montré, pour la première fois, qu'il était possible de franchir la barrière qui sépare la chimie "minérale" de la chimie du vivant.

Cependant, 1828 ne figure pas comme une date marquante dans l'histoire de l'évolution moléculaire, probablement parce que les travaux de Völher n'étaient pas explicitement reliés au problème des origines de la vie. De plus, ces travaux sont antérieurs à la publication de Darwin (1859) sur l'origine des espèces, et, même après 1859, seuls les esprits les plus avancés s'autorisaient à penser que la vie avait évolué à partir de la matière inerte.

L'une des plus importantes réaction prébiotique et l'une des plus simples à réaliser est la formation d'acide cyanhydrique, très soluble dans l'eau. Une autre synthèse prébiotique possible à partir de composés simples à l'état gazeux est la formation de formaldéhyde à partir de méthane et de vapeur d'eau (*figure 3*). Acide cyanhydrique et formaldéhyde sont les précurseurs atmosphériques qui, dissous dans l'eau des océans, des lagunes ou des lacs, ont pu réagir spontanément pour conduire à des composés plus complexes afin de former les briques élémentaires du vivant.

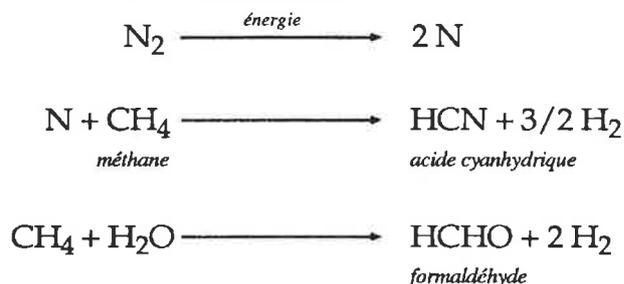


Figure 3 - Deux réactions fondamentales de la chimie prébiotique.

La "soupe" prébiotique

Oparin et Haldane, respectivement en 1924 et 1929, ont proposé que ces composés auraient constitué dans l'eau une soupe primitive [3] où seraient apparues les molécules susceptibles de s'auto-assembler pour donner naissance à la vie telle que nous la connaissons aujourd'hui. Des protocellules ou coacervats auraient puisé dans le bouillon primitif les molécules capables de mettre en place le premier métabolisme hétérotrophe.

Cette hypothèse a été testée expérimentalement. En 1953, Stanley Miller, étudiant dans le laboratoire du chimiste Harold Urey, a cherché à reproduire les conditions de l'atmosphère primitive [4]. Il construit un appareillage, dans lequel il soumet un mélange gazeux, constitué d'eau, d'ammoniac, de méthane et de dihydrogène à l'action d'une décharge électrique (figure 4). Les composés formés se dissolvent dans l'eau qui se condense dans le réfrigérant, et sont recueillis dans le tube en U. Les résultats sont frappants : au bout d'une semaine, Stanley Miller constate que plus de la moitié des 20 acides aminés, trouvés aujourd'hui dans la cellule vivante, sont fabriqués en quantité importante au cours de cette réaction. Ils sont obtenus après formation d'acide cyanhydrique et de formaldéhyde.

Dans les années 1960, à la suite de ce résultat, on s'est aperçu que l'acide cyanhydrique pouvait également conduire dans l'eau aux bases azotées de nos acides nucléiques. Juan Orò, au Texas [5], réussissait en 1961 la synthèse des bases puriques adénine et guanine après tétramérisation de l'acide cyanhydrique (figure 5).

On ne peut résumer en quelques mots la somme considérable des travaux qui ont été réalisés ces quarante dernières années. La simplicité avec laquelle ces réactions se réalisent est un argument très fort pour en faire de très

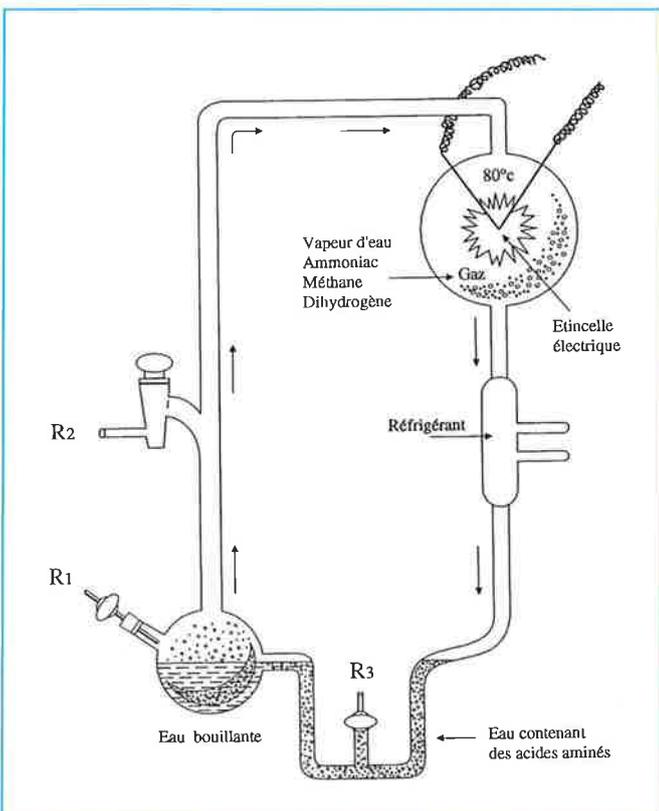


Figure 4 - L'expérience de Stanley Miller [4].

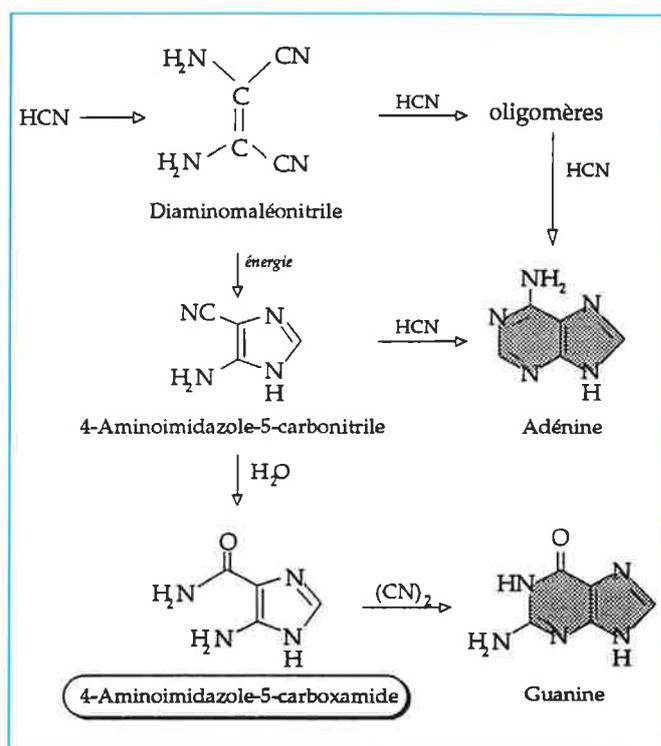


Figure 5 - Synthèse des bases puriques adénine et guanine par polycondensation de l'acide cyanhydrique [5].

bonnes candidates comme source possible des monomères biochimiques.

Cependant, ce scénario, dit de la "soupe" prébiotique, présente un certain nombre de faiblesses. La première concerne la concentration ; on sait en effet que la dispersion des composés organiques dans l'étendue du milieu aqueux est un obstacle à leur rencontre et donc à la synthèse de composés plus élaborés. Le deuxième problème est lié à la présence d'eau comme solvant, c'est le problème de l'hydrolyse des réactifs et des produits de réaction. Le troisième problème est celui de la sélection : dans un bouillon primitif, on a autant de chances d'obtenir des antimétabolites que de bonnes molécules. De nombreuses réactions peuvent parasiter les processus naissants.

La chimie organique interstellaire

D'autres sources de molécules organiques, d'autres milieux ont donc été recherchés. Des évaluations récentes indiquent que des quantités très importantes de matière organique, de provenance météoritique et cométaire, se seraient déposées sur la Terre primitive (à peu près 20 grammes par cm²)...

Il semble que la chimie organique soit très active dans l'espace interstellaire [2]. Ainsi, on a trouvé dans la comète de Halley de l'acide cyanhydrique et des polymères de formaldéhyde. Dix-sept acides aminés, en tout point identiques à ceux fabriqués au cours de l'expérience de Stanley Miller, ont été identifiés dans la météorite de Murchinson tombée en 1969 en Australie.

Étant donné qu'il tombe actuellement plus de cent tonnes de météorites sur notre planète et que "avant", le bombardement était 10 000 fois plus important, on a tout lieu de penser que les météorites ont amené sur la Terre une énorme quantité de molécules organiques.

Les sources hydrothermales

Enfin, il est également possible qu'une partie des composés nécessaires à la vie aient été rejetés par des sources d'eau chaude [6]. Dans les années 1980, la mise au point d'un submersible "Le Nautilus" a permis une découverte tout à fait inattendue, l'existence de sources chaudes à des profondeurs supérieures à 2 600 mètres. Ces événements marins ressemblent à de petits cônes volcaniques dont les parois sont parsemées de fractures à travers lesquelles l'eau de mer peut s'infiltrer puis se réchauffer au contact du basalte chaud. Lorsque cette eau ressort, sa température peut atteindre 400 °C. Elle est, à ce moment là, plus acide, enrichie en sels minéraux et en éléments métalliques. On peut penser que ces événements marins, ces fumeurs noirs, qui rejettent en permanence de grandes quantités de sulfure d'hydrogène, constituent un milieu réducteur comportant tous les ingrédients nécessaires à la chimie prébiotique. Aujourd'hui, autour de ces fumeurs noirs, des communautés vivantes constituant de véritables chaînes alimentaires se développent sans utiliser l'énergie solaire.

Quels sont les arguments tendant à montrer que les sources hydrothermales sont les lieux d'origine du vivant ? John Corliss, qui est le principal défenseur de cette thèse, s'appuie sur la découverte dans des séries géologiques anciennes datant de 3,5 milliards d'années de microfossiles ressemblant aux formes actuelles trouvées dans les zones hydrothermales. Malheureusement, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune preuve chimique, aucun résultat expérimental pour confirmer ce type d'hypothèse. C'est un domaine de recherche neuf, en pleine expansion, qui réserve probablement encore bien des surprises. On a découvert tout récemment, une biosphère bactérienne dans des sédiments de l'Océan Pacifique à des profondeurs supérieures à 500 mètres. Cette découverte non seulement étend considérablement le champ de ce que l'on entendait jusqu'à présent par biosphère (il faut se rappeler que 70 % de la planète est recouverte d'eau) mais laisse supposer que la vie peut se développer dans des conditions géochimiques très particulières peut-être encore inconnues. On peut s'attendre également à la découverte de gisements fossiles et, pourquoi pas, de fossiles moléculaires.

Pour conclure, on voit qu'il existe plusieurs hypothèses plausibles qui permettent de rendre compte de la présence des briques élémentaires du vivant sur la Terre primitive.

Quant à l'origine de la chiralité des molécules du vivant (L-acides aminés et D-ribose), on ne peut actuellement faire que des hypothèses, par exemple l'intervention de minéraux naturels ou une sélection induite par la spécificité de certaines réactions [7a].

Sélection d'une fonction essentielle, l'autoréplication

Comment retrouver à la lumière du fonctionnement cellulaire les étapes clés du développement de la vie originelle ?

Quels sont les rôles respectifs des acides nucléiques et des protéines dans la genèse de la vie ?

Les protéines exercent plusieurs fonctions biologiques dans la cellule. Elles jouent un rôle structural et on les trouve asso-

ciées à d'autres molécules (les graisses ou lipides) pour former la membrane cellulaire. Elles interviennent également dans le transport à l'intérieur de la cellule et dans la transmission d'informations (*sous forme de signaux, par exemple*) entre différentes cellules. La majorité d'entre elles sont des enzymes, les biocatalyseurs des réactions chimiques du monde vivant. Les protéines sont constituées d'un assemblage d'au moins vingt acides aminés, qui possèdent chacun une personnalité chimique distincte. Les enchaînements formés par liaison amide peuvent être linéaires, enroulés ou repliés (en feuillets, en hélices ou en pelotes).

Les acides nucléiques ADN et ARN assurent dans la cellule le stockage et le transfert d'informations. L'information génétique regroupée sous forme de gènes, contenue dans l'ADN de la cellule-mère, doit être conservée sous forme de réplique exacte dans la descendance.

La molécule d'ADN est composée de l'union de deux brins enroulés en hélice. La molécule d'ARN est, quant à elle, généralement une macromolécule en simple brin. De multiples raisons permettent de penser que l'ARN est apparu avant l'ADN, au cours de l'évolution. Parmi celles-ci, on sait que la cellule vivante fabrique les nucléotides de l'ADN à partir des nucléotides constitutifs de l'ARN. La thymine, qui est une base spécifique de l'ADN, est obtenue par transformation de l'uracile qui, elle, est spécifique de l'ARN. De plus, les ARN sont des amorces indispensables lors de la synthèse de l'ADN, alors que la synthèse de l'ARN se fait sans recours à l'ADN.

On peut donc considérer que l'ADN est un ARN qui a été modifié dans le but de lui "confier" un rôle de stockage efficace de l'information génétique.

Enfin, la découverte de la catalyse par les ARN est un argument de plus pour leur attribuer la primauté dans l'évolution (voir paragraphe ARN et catalyse p. 51).

Auto-réplication et modèles expérimentaux

Si la réplique de nos acides nucléiques commence à être bien connue, il n'en va pas de même de la mise en place de ce mécanisme. Lorsqu'ils se répliquent, les deux brins des acides nucléiques se séparent et, par complémentarité, chacun d'eux sert à régénérer le brin manquant. Dans la cellule, ce sont des enzymes très perfectionnées qui accomplissent ce travail ; dans les conditions primitives, on a tout lieu de penser que la réplique a dû se faire sans l'intervention d'enzymes et selon le modèle plus simple de la synthèse dirigée par une matrice.

La synthèse dirigée

Le principe de cette synthèse, étudiée depuis le début des années 1970 dans le laboratoire de Leslie Orgel aux États Unis, est assez simple (*figure 6*) [8]. Des mononucléotides activés sous la forme de 5'-phosphorimidazole se positionnent selon les règles d'appariement de Watson et Crick en face d'une matrice polypyrimidique préformée, et parce qu'ils sont activés, ils sont capables de se lier les uns aux autres pour former le brin complémentaire. Cette chimie est cependant restreinte car on ne peut condenser efficacement des nucléotides en face d'une matrice que si celle-ci est composée de pyrimidines. D'autre part, on ne déclenche la copie de l'original que si les nucléotides sont dextrogyres. D'autres systèmes de réplique

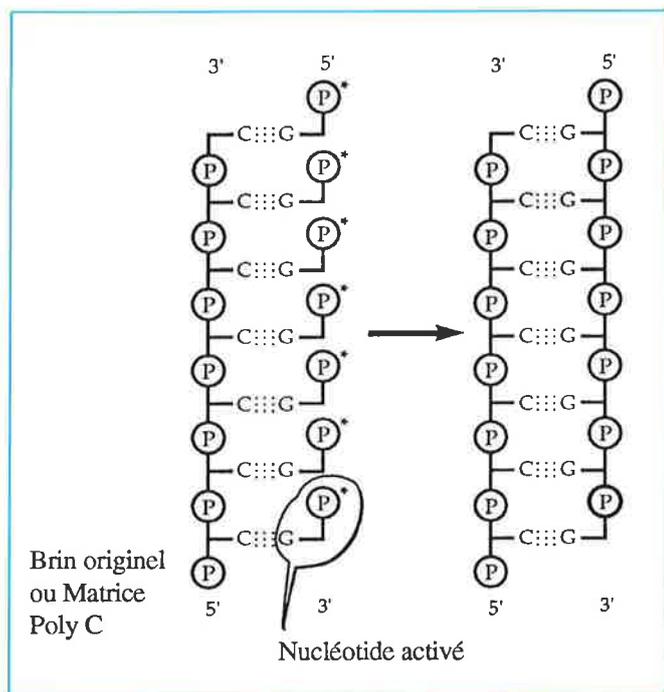


Figure 6 - Principe de la synthèse dirigée (d'après L. E. Orgel [8]).

complètement artificiels ont également été mis au point par les chimistes ; c'est le cas, par exemple, du modèle proposé en 1990 par Julius Rebek [8b].

Le problème de la matrice initiale et du D-ribose

Quand on veut synthétiser de toutes pièces et dans des conditions primitives la première molécule qui peut s'auto-répliquer, la matrice ou un de ses éléments, un nucléoside, on rencontre un certain nombre de difficultés.

Les travaux de Juan Oro ont montré que, dans des conditions prébiotiques, on obtenait facilement des purines, mais plus difficilement des pyrimidines. Lorsque l'on veut fabriquer le sucre de nos acides nucléiques, le ribose, en présence de formaldéhyde et d'un catalyseur minéral, on obtient un mélange complexe dans lequel le ribose est très minoritaire [7a, 8a]. De plus, ce mélange est instable puisqu'il se décompose très rapidement à l'échelle des temps géologiques.

Enfin, lorsque que l'on passe à l'étape suivante qui est la synthèse des nucléosides et que, pour cela, on chauffe un mélange constitué d'une base purique et de D-ribose, on obtient de nombreux nucléosides isomères qui diffèrent par la position de fixation du sucre sur la base, par la position relative des deux cycles et par la configuration du sucre. Dans ce mélange, on obtient peu du β-D-ribonucléoside de nos cellules.

ARN simplifiés ou modifiés

Le squelette ribose-phosphate n'étant pas théoriquement indispensable au transfert de l'information génétique, on peut penser qu'un système de répllication plus simple est apparu avant la molécule d'ARN.

Les travaux s'orientent donc aujourd'hui vers la synthèse et l'étude de molécules pouvant s'autorépliquer, plus simples que l'ARN contemporain, en remplaçant le ribose par des compo-

sés acycliques, comme par exemple le glycérol (figure 7), l'acroléine ou le pentaérythritol.

Les chimistes danois, Ehgolt et Nielsen, ont remplacé le squelette ribophosphate par des liaisons amide similaires à celles des protéines [9]. Ces nouveaux analogues d'acides nucléiques nommés PNA (pour Peptide-Nucleic-Acids) sont capables de s'apparier fortement avec des oligodésoxyribonucléotides selon les règles de Watson et Crick. Plus récemment, Albert Eschenmoser [7 a, b] a proposé une structure alternative, un isomère de l'ARN, le p-RNA, dans lequel le sucre se trouve sous la forme pyranose (figure 8).

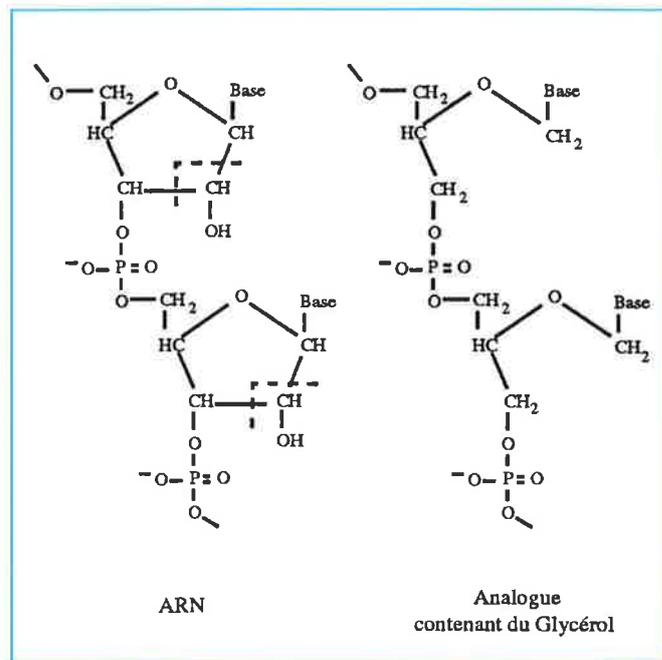


Figure 7 - Une molécule d'ARN et son analogue dans lequel le ribose est remplacé par le glycérol [8].

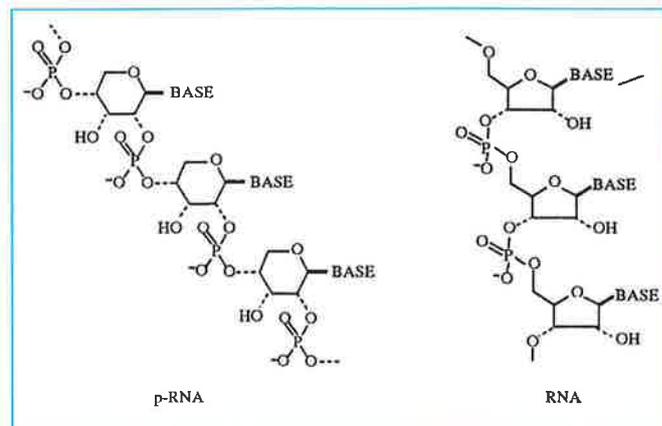


Figure 8 - p-RNA (d'après A. Eschenmoser [7]).

La catalyse primitive

Catalyse homogène ou catalyse hétérogène

Dans le domaine de la catalyse primitive, les travaux se sont développés sur plusieurs fronts. Certains auteurs ont proposé que des argiles ou des petits peptides [10] jouent le rôle de cata-

lyseurs. C'est le cristallographe anglais Desmond Bernal qui, en 1949, a suggéré que l'adsorption de molécules, sur une surface minérale, des argiles par exemple, pourrait faciliter leurs rencontres et leurs polymérisations. Ces minéraux ont une structure lamellaire qui se caractérise par l'alternance de feuillets épais de quelques angströms, chargés positivement ou négativement et empilés comme les pages d'un livre. Des acides aminés ont pu se fixer entre les feuillets d'argile dont la structure, en favorisant le rapprochement, a ainsi facilité leur condensation.

Dans les années 1970, Aharon Katchalsky et Mella Paecht-Horowitz ont réalisé l'illustration expérimentale de cette thèse. Ils ont montré qu'une argile particulière, la montmorillonite, agit comme un mini-réacteur ; elle emmagasine, concentre et positionne des aminoacides adénylates entre ses feuillets et favorise les réactions de polymérisation. De ce point de vue, les argiles peuvent être considérées comme des enzymes primitives. De la même façon, Jim Ferris a réussi à condenser des mononucléotides sur une surface argileuse.

L'idée du rôle des surfaces minérales aux origines de la vie a fait école et s'est développée parallèlement aux travaux plus directement liés à l'hypothèse de la soupe prébiotique.

Ainsi Hyman Hartman, dès 1975, puis Gunter Wächtershäuser, en 1988, réfutent radicalement l'un et l'autre la théorie d'un océan-soupe prébiotique, dans lequel se seraient assemblées les molécules organiques. Ils proposent un métabolisme primordial autotrophique et de surface (figure 9). Wächtershäuser suggère qu'un "organisme de surface", en fait de simples molécules organiques chargées négativement, se fixe sur une surface de pyrite chargée positivement et utilise directement le dioxyde de carbone atmosphérique comme source de carbone, exactement comme le font aujourd'hui les plantes vertes et certaines bactéries. Un tel organisme aurait développé un métabolisme dit "de surface" à l'origine de la vie sur terre.

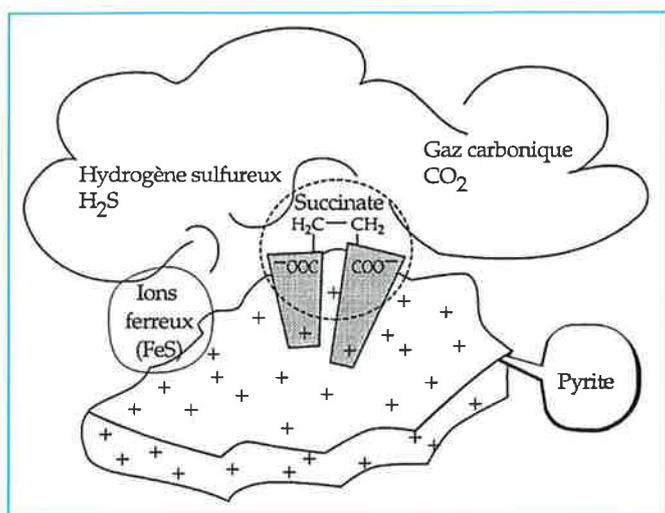


Figure 9 - Le métabolisme de surface (d'après Wächtershäuser [19b]).

ARN et catalyse

Les ribozymes

Pendant longtemps, on a pensé qu'il y avait dans la cellule vivante une séparation complète des rôles entre les acides nucléiques, d'une part, et les protéines d'autre part. Dans les

années 1980, Thomas Cech et Sidney Altman (qui ont obtenu le prix Nobel de chimie en 1989 pour ces travaux) ont montré que certains acides ribonucléiques appelés ribozymes pouvaient exercer des fonctions catalytiques [11].

L'activité catalytique des acides ribonucléiques, dont on parle beaucoup aujourd'hui, est en fait connue depuis plus de 20 ans [12]. L'hypothèse a été émise pour la première fois en 1967 par Carl Woese, puis reprise en 1968 par Francis Crick et Leslie Orgel. Orgel démontrait même le rôle de l'acide polyuridylique au cours de la synthèse d'un petit peptide la glycyl-glycine.

Nos connaissances aujourd'hui nous permettent de distinguer plusieurs propriétés des ribozymes. La première est leur capacité à réaliser les réactions d'auto-épissure. L'épissure, c'est-à-dire la coupure et la mise bout à bout des fragments de la molécule d'ARN qui seront effectivement traduits en protéines, procède par deux réactions de transestérification. C'est également le cas dans l'auto-hydrolyse de nombreux viroïdes ou lorsqu'une molécule d'ARN agit sur une autre molécule d'ARN, la RNase P par exemple, enzyme de maturation des ARN de transfert. Nous remarquons, dans ces différents exemples, que la molécule d'ARN agit toujours sur elle-même. Toutefois, Harry Noller et ses collaborateurs ont montré en 1992 le rôle catalytique possible de l'ARN ribosomal 23 S au cours de la synthèse des protéines. Il se pourrait que la peptidyl-transférase de nos ribosomes ne soit que de l'ARN.

L'existence de ces ARN catalyseurs pose une nouvelle question relative aux catalyseurs primitifs utilisés aux origines de la vie : les premières molécules apparentées à nos acides nucléiques étaient-elles également douées de propriétés catalytiques ?

On voit combien il est intéressant d'explorer le domaine de la catalyse par des acides nucléiques modifiés dans un contexte prébiotique.

Bases mineures et cofacteurs fossiles

Les ARN peuvent acquérir, par modifications chimiques, la majorité des groupes fonctionnels que possèdent les acides aminés dans les protéines. Quand les groupes fonctionnels n'existent pas dans les monomères de départ, les macromolécules peuvent les acquérir, soit par modification post-transcriptionnelle, soit par addition de cofacteurs.

Les ARN de transfert participent à la synthèse protéique en positionnant les acides aminés pour leur permettre de réagir selon l'enchaînement programmé. Ces ARN présentent une structure particulière : ils comportent après modification post-transcriptionnelle, un grand nombre de bases modifiées appelées bases mineures ou rares dont on connaît mal l'importance (79 bases recensées en 1994). On peut trouver sur ces bases un grand nombre de fonctions chimiques différentes et même des acides aminés. Ces bases ont pu remplir le rôle de catalyseurs dans une des étapes de l'évolution tout comme les cofacteurs de nos enzymes actuelles.

En effet, certaines enzymes fonctionnent avec l'aide de petites molécules exogènes qui sont dérivées des vitamines. Ces cofacteurs sont des réactifs naturels tout à fait particulier car leur présence est indispensable au fonctionnement enzymatique. Un grand nombre d'entre eux sont des dérivés d'un ribonucléotide, l'adénosine-5'-phosphate ce qui renforce encore l'idée de primauté d'un ARN doté de propriétés catalytiques.

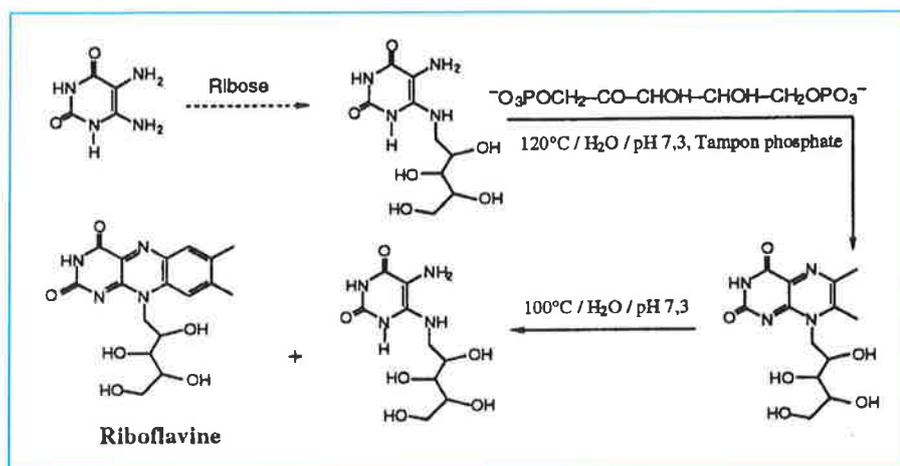


Figure 10 - Synthèse prébiotique possible de la riboflavine [7a].

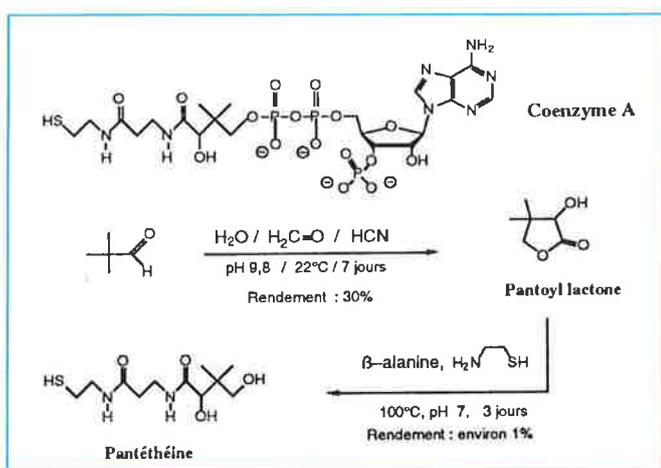


Figure 11 - Synthèse prébiotique possible de la pantothéine, précurseur du coenzyme A [14].

D'autre part, certains éléments de structure de ces cofacteurs ont pu être obtenus dans des conditions supposées prébiotiques. De ce fait, ces composés sont considérés par beaucoup comme des fossiles moléculaires impliqués dans les premières réactions qui ont contribué à la mise en place de la vie [7a, 13]. On peut citer brièvement quelques cofacteurs dont un ou plusieurs éléments ont été obtenus dans des conditions prébiotiques : les dérivés flaviniques (la riboflavine, le FMN, le FAD), les nicotinamides (NAD⁺ et le NADP⁺), la vitamine B₁₂ ou cyanocobalamine...

Par exemple, la riboflavine dont la synthèse met en jeu une série d'étapes enzymatiques complexes a pu être obtenue dans des conditions extraordinairement simples (figure 10) [7a]. Très récemment, la pantothéine, un précurseur du coenzyme A qui est un transporteur de groupes acyle, a été préparée dans des conditions douces pouvant être considérées comme prébiotiques (figure 11) [14].

Le cas de l'histidine

L'histidine est un des acides aminés les plus souvent impliqués au site actif des protéines actuelles. Le noyau imidazole de l'histidine participe au transfert de protons nécessaire à l'hydrolyse d'esters par les estérases, par exemple dans l' α -chymotrypsine, à l'hydrolyse de fonctions amides par les protéases

comme la trypsine et à l'hydrolyse d'acides nucléiques par les ribonucléases. C'est également un ligand du cation zinc au site actif des carboxypeptidases, un ligand du cation cuivre dans l'hémocyanine qui transporte le dioxygène chez certains invertébrés et dans la superoxyde dismutase.... Le noyau imidazole est donc un élément essentiel du monde vivant. L'histidine, à l'opposé d'autres acides aminés, est très difficile à obtenir *in vitro* dans des conditions prébiotiques. Des dérivés comportant le noyau imidazole sont bien formés lors de la polymérisation de l'acide cyanhydrique mais ils réagissent pour donner l'adénine ou la guanine (figure 5).

A partir de ces remarques et de la biosynthèse complexe de l'histidine (figure 12), on peut penser que l'histidine est intervenue tardivement dans la catalyse biologique et que, à l'origine, elle fut précédée par une molécule différente mais apparentée. Pour cela, l'adénine est un bon candidat, le noyau adénine étant dans le métabolisme actuel un des précurseurs de l'histidine sous la forme d'ATP (figure 12). L'adénine, ou un de ces dérivés, aurait pu remplir une partie des fonctions de l'imidazole en catalyse. La partie imidazole du cycle purine pourrait être impliquée dans des transferts de protons dans des conditions de pH différentes de celles dans lesquelles fonctionnent l'imidazole. D'autre part, les propriétés chélatantes des cations métalliques par l'adénine sont connues depuis longtemps, par contre les propriétés catalytiques des complexes formés n'ont pas été étudiées.

On peut souligner le lien entre l'adénine et l'imidazole qui apparaît dans les résultats obtenus récemment sur la réactivité du NAD⁺ [15], un cofacteur enzymatique considéré comme fossile (voir précédemment). La charge positive portée par le noyau pyridinium du NAD⁺ le rend sensible à l'hydrolyse, hydrolyse qui peut se produire à partir d'un ion oxocabénium intermédiaire (figure 13). Chauffé en milieu anhydre, en présence de bromure de sodium, le NADP⁺ est capable de se cycliser pour donner avec un rendement de 28 % l'ADP-ribose cyclique (cADPR) qui est impliqué *in vivo* dans le métabolisme des ions calcium. D'autre part, le cADPR peut aussi réagir dans des conditions abiotiques pour donner un métabolite de l'histidine (figures 12 et 13).

Ce parallèle entre la réactivité *in vitro* du NAD⁺, un cofacteur considéré comme fossile, et la biosynthèse actuelle de l'histidine nous semble troublant. Les conditions de réactions utilisées ici ne peuvent pas, à l'heure actuelle, être considérée comme prébiotique, mais une catalyse pourrait les modifier.

L'adénine et ses dérivés

Dans les nucléotides naturels, les purines sont fixées au ribose par l'atome d'azote 9 du cycle imidazole (voir numérotation sur la figure 12). Des analogues d'ARN dans lesquels le ribose est accroché sur un autre atome d'azote et dans lesquels le cycle imidazole de l'adénine est libre pourraient donc posséder des propriétés particulières. Dans cet esprit, nous avons montré qu'un nucléo-

side simple présumé prébiotique, la N⁶-ribosyl adénine présente un effet catalytique comparable à celui de l'histidine dans la réaction modèle d'hydrolyse du *para*-nitrophényl-acétate [16].

Cette activité catalytique a pu être augmentée fortement en fixant le noyau adénine par son groupement amino en position 6 sur une macromolécule comportant des fonctions amines aliphatiques non protonées. Dans ce micro-environnement favorable, une coopérativité entre le groupement amine et le noyau adénine est sans doute à l'origine de la catalyse [17, 18]. Le comportement cinétique de ces macromolécules, qui est particulier, est en cours de modélisation. Nous étudions également aujourd'hui les propriétés catalytiques de complexes cuivre(II)-adénine dans le but d'explorer un des aspects essentiels de la catalyse primitive par des structures assimilées à des métalloenzymes (J. Vergne *et al*, résultats non publiés).

Enfin, dans le domaine de la réplication originelle, l'utilisation d'analogues nucléotidiques s'est considérablement développée.

En 1988, A. R. Hill et L. Orgel montraient qu'un isomère de l'adénosine-5'-phosphate, la 3-isoadénosine-5'-phosphate était plus facile à polymériser en face d'une matrice d'acide polyuridylique (polyU) que le nucléotide naturel. Un appariement de type Hoogsteen implique ici les positions 6 et 7 de la purine. La même année, en 1988, Wächtershäuser propose des appariements originels purine-purine. Cette hypothèse s'appuie sur la découverte dans de nombreux types cellulaires de N³-ribosyl xanthine, un ribonucléoside purique qui ne possède aucune fonction connue. Ce nucléotide est synthétisé dans la cellule à partir de xanthine grâce à une enzyme, une uridine-pyrophosphorylase, enzyme spécifique des pyrimidines. Cette réaction pourrait être le vestige d'une filiation purine-pyrimidine, les nucléotides puriques étant les précurseurs. Enfin, on remarque que le mode d'appariement laisse libre la partie imidazole de la purine et permet ainsi une éventuelle catalyse.

Un champ d'investigation large s'ouvre donc avec l'étude des propriétés des dérivés N¹, N³ et N⁶ substitués de l'adénine. Ces dérivés ont pu jouer un rôle important dans l'histoire moléculaire qui a mené au développement de la vie.

Conclusion

On ne peut plus parler aujourd'hui des origines de la vie sans évoquer le monde des ARN [19], un monde originel dans lequel un ancêtre de l'ARN, précurseur commun à toutes les formes vivantes, catalysait les réactions nécessaires à sa réplication et à la

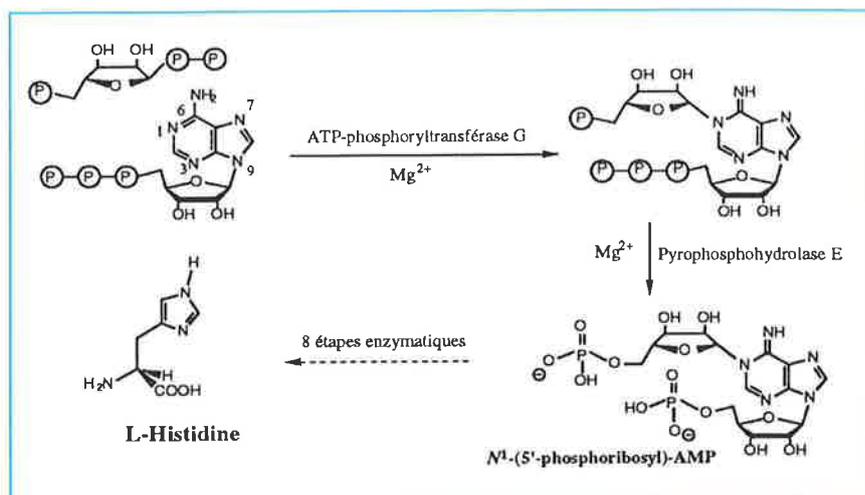


Figure 12 - Premières étapes de la biosynthèse de l'histidine.

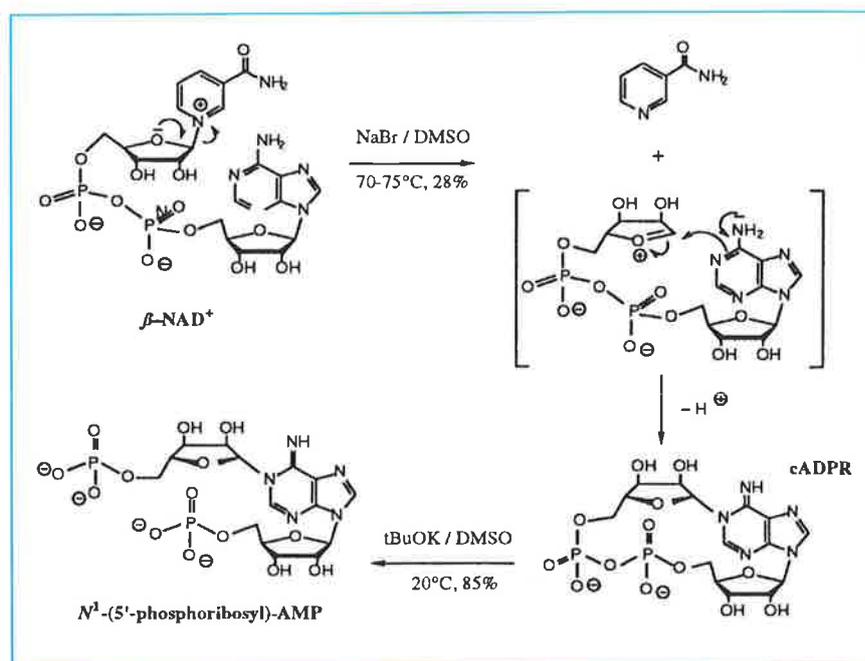


Figure 13 - Réaction de décomposition du β -NAD⁺ [15].

vie. La découverte des ribozymes a montré que l'ARN actuel est doté de propriétés catalytiques. Des ribozymes naturels modifiés par Thomas Cech et Jack Szostack sont également capables d'assembler de courtes séquences d'oligonucléotides.

Récemment, des travaux sur la sélection *in vitro* ont permis d'isoler des ARN appelés aptamères dont la séquence particulière permet la complexation très forte d'acides aminés, d'ATP ou de cofacteurs enzymatiques (cyanocobalamine, FMN, FAD, NADH) [20].

Le domaine d'activité des ARN déjà très large doit donc maintenant être étendu à la catalyse de nouvelles réactions.

Nous avons vu que les nucléotides primitifs n'étaient pas nécessairement limités aux nucléotides rencontrés aujourd'hui. Il est donc important d'étudier toutes les propriétés des analogues d'acides nucléiques dans lesquels non seulement le squelette ribo-phosphate a été modifié mais aussi les bases et en particulier les purines susceptibles de présenter des activités catalytiques [17].

Références

- [1] *Earth's earliest biosphere : its origin and evolution*, Schopf J.W. Ed. , Princeton University Press, **1983**.
- [2] *Exobiology in solar system exploration*, Carle G., Schwartz D., Huntington J. Eds, NASA, **1988**.
- [3] Oparin A., *The origin of life on the earth*, Edimburg, Oliver and Boyd, **1957**.
- [4] Miller S. L., A production of amino acids under possible primitive earth conditions, *Science*, **1953**, *117*, p. 528-529.
- [5] Orò J., Kimball A.P., Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. Adenine fom hydrogen cyanide, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1961**, *94*, p. 217-227.
- [6] Corliss J. B., Baross J.A., Hoffman S. E., Submarine hydrothermal systems : a probable site for the origin of life, *Oceanologica Acta*, **1981**, *4*, p. 59-69.
- [7] a-Eschenmoser A., Loewenthal E., Chemistry of potentially prebiological natural products, *Chem. Soc. Reviews*, **1992**, 1-16. b- Eschenmoser A., Chemistry of potentially prebiological natural products, *Origins of Life*, **1994**, *24*, p. 389-423.
- [8] a-Orgel L. E., L'origine de la vie, *Pour la Science*, **1994**, *206*, p. 80-88. b-Du même auteur, Molecular replication, *Nature*, **1992**, *358*, p. 203-209.
- [9] Egholm M., Buchardt O., Nielsen P. E., Berg R. H., Peptide Nucleic Acids (PNA). Oligonucleotide analogues with an achiral peptide backbone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 1895-1897.
- [10] Brack A., Quelle chimie aux origines de la vie, *La vie des Sciences*, *C. R. Acad. Sciences*, **1994**, *11*, p. 223-242.
- [11] Cech T.R., Zaug A.J., Grabowski P.J., In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor of Tetrahymena : involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence, *Cell*, **1981**, *27*, p. 487-496 et Cech T. R., RNA as an enzyme, *Scientific American*, **1986**, *255*, p. 64-75.
- [12] Orgel L.E., RNA Catalysis and the origins of life, *J. Theor. Biol.*, **1986**, *123*, p. 127-149.
- [13] White H.B., Evolution of coenzymes and the origin of pyridine nucleotides, In *The pyridine nucleotide coenzymes*, Everse J., Anderson B, You K.-S. Eds, Academic Press, New York, **1982**, p. 1-17.
- [14] Keefe A. D., Newton G. L., Miller S. L., A possible prebiotic synthesis of pantetheine, a precursor to coenzyme A, *Nature*, **1995**, *373*, p. 683-685.
- [15] Gu G.-M., Sih C. J., Cyclic ADP-ribose : synthesis and structural assignment, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 7481-7486 et Yamada S., Gu G.-M., Sih C. J., Cyclic ADP-ribose via stereoselective cyclization of β -NAD⁺, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 10787-10788.
- [16] Maurel, M.C, Ninio J., Catalysis by a prebiotic nucleotide analog of histidine, *Biochimie*, **1987**, *69*, p. 551-553.
- [17] Décout, J.L., Maurel M.C., N⁶-substituted adenine derivatives and RNA primitive catalysts, *Origins of Life*, **1993**, *23*, p. 298-306.
- [18] Décout J.L., Vergne J., Maurel M.C., Synthesis and catalytic activity of adenine containing polyamines, *Makromol. Chem.*, **1995**, *196*, p. 2615-2624..
- [19] a- *The RNA world*, Cold Spring Harbor, Laboratory Press, **1993**, R.F. Gesteland, J. F. Hatkins Ed. b-Maurel M.C., *Les origines de la vie*, Éd. Syros, Collection Comprendre, **1994** et références incluses.
- [20] Lauhon C. T., Szostak J. W., RNA aptamers that bind flavin and nicotinamide redox cofactors, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 1246-1257.

A nos lecteurs

La présentation de *L'Actualité Chimique* va légèrement changer

A partir du numéro de janvier-février 1996, *L'Actualité Chimique* vous parviendra avec un texte monocolore (en noir), au lieu du texte bicolore (en noir et bleu) que vous connaissez. La couverture et le nombre de pages resteront inchangés, ainsi que la qualité du papier.

Ces dispositions ont été arrêtées d'un commun accord entre notre Société et l'éditeur Dunod.

Parallèlement, nous intensifierons notre effort de «recentrage», annoncé dans l'éditorial du numéro d'août-septembre 1995, qui vise à faire de *L'Actualité Chimique* non seulement le témoin des grands événements scientifiques, industriels et pédagogiques que vous appréciez, mais aussi un instrument de travail qui apporte à ses lecteurs la documentation qui les aide dans l'exercice quotidien de leurs missions, et le moyen d'échanges qui est de plus en plus nécessaire entre les enseignants (du supérieur et du secondaire), les chercheurs spécialisés dans les différents domaines de la chimie, et les industriels de plus en plus soucieux de coopérer avec le système éducatif et la recherche publique.

Gérard Montel

Rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique*