

L'évolution chimique prébiologique

Par JOSEPH RABINOWITZ*

Department of Isotopes, The Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel)

En hommage au Professeur Emile Cherbuliez

à l'occasion de son quatre-vingtième anniversaire (22^e janvier 1971)

Les questions relatives à l'origine de la vie ont toujours fasciné l'imagination des hommes et de nombreuses théories ont été développées à ce sujet.

Une question cruciale est de savoir si la vie existait avant la formation de la terre ou si elle a débuté spontanément sur notre planète.

Les philosophes hindous croyaient en un univers infini présentant des cycles de développement et de déclin, chacun de ces cycles – «un jour de Brahma» – durant 4,3 milliards d'années. Les philosophes grecs (p. ex. ANAXAGORAS, 500 a. C.) pensaient que la vie a toujours existé et que des germes d'organismes vivants présents dans le ciel étaient entraînés par la pluie pour féconder la terre. Les hébreux et toutes les religions issues du judaïsme émirent ou acceptèrent le concept de la création spontanée de la vie sur notre planète par une force supra-naturelle. La plupart des théories scientifiques modernes ont retenu ce concept de la création spontanée de la vie, mais essayent de l'expliquer comme étant l'aboutissement fatal de processus chimiques et physiques connus qui se sont déroulés déjà sur la terre primitive.

* Adresse actuelle: 20, rue Dancet, 1205 Genève (Suisse).

Depuis qu'OPARIN¹ et HALDANE² (~1928) émirent l'hypothèse qu'une lente évolution chimique (formation abiotique et accumulation de composés organiques d'intérêt biologique) a précédé l'apparition des premiers organismes vivants sur notre terre, de nombreux travaux³ ont été effectués, dans des conditions simulant celles qui auraient pu exister sur la terre primitive, par des chercheurs qui espéraient obtenir des molécules

¹ A. I. OPARIN, *L'Origine de la vie sur la terre*, Masson & Cie, Paris 1965; *Proiskhozhdeniezhizni* (Izd. Moskovskii Rabochi), Moscou 1924.

² J. B. S. HALDANE, *New Biol.* 16 (1954) 12; *The Origin of Life*, *Rationalist Ann.* 1929, 148.

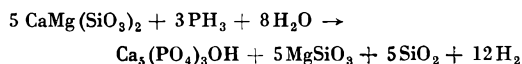
³ Livres et revues traitant ce sujet: M. CALVIN, *Chemical Evolution*, Clarendon Press, Oxford 1969; D. H. KENYON et G. STEINMAN, *Biochemical Predestination*, McGraw-Hill, New-York 1969; S. W. FOX (éditeur), *The Origins of Prebiological Systems and their Molecular Matrices*, Academic Press, New-York 1965; *Proceedings of the 1st, 2nd and 3rd International Symposium on the Origin of Life; La Biogenèse, Physique et Chimie*, Numéro spécial annuel 1967 (Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la ville de Paris); M. HALMANN, *The Origin of Life*, Rehovot, Winter 1969/1970, p. 34 (publié par l'Institut Weizmann, Rehovot, Israël); J. DE ROSNAY, *Ann. Chim.* 2 (1967) 57; S. FOX, K. HARADA, G. KRAMPITZ et G. MULLER, *Chemical Origins of Cells*, *Chem. Eng. News* 1970 (June 22) 80; N. GABEL et C. PONNAMPERUMA, *Space Life Sci.* 1 (1969) 64, *ibid.* 2 (1970) 226; R. M. LEMMON, *Chem. Rev.* 70 (1970) 95.

relativement simples (acides aminés, bases puriques et pyrimidiques, sucres, nucléosides, nucléotides, etc.) et des produits résultant de leur polycondensation (peptides, polynucléotides, etc.), que l'on trouve dans les organismes vivants.

On estime que l'âge de la terre est d'environ 4,6 à 4,7 milliards d'années et il semble que les vestiges les plus anciens d'organismes vivants découverts à ce jour (microfossiles découverts il y a quelques années par E.S. BARGHOORN et J.W. SCHOPF, de Harvard) datent d'environ 3,3 milliards d'années. Un regard en arrière au delà de ces 3,3 milliards d'années est très intéressant et nous fait comprendre que la chimie de l'atmosphère a dû changer considérablement pendant le premier milliard d'années d'existence de notre planète. Or comme l'a si bien dit H. UREY, afin de connaître le développement de l'atmosphère, il est nécessaire de définir un début correct et cela est très difficile. En effet, ni l'étude des météorites (qui furent formés il y a environ 4,6 milliards d'années dans un intervalle de temps ne dépassant pas quelques millions d'années**), ni les limitations imposées par la mécanique de la formation planétaire, ne permettent de définir suffisamment bien le processus de création de la terre (en une étape ou en plusieurs étapes). La proportion infime de gaz rares qui se trouvent dans notre atmosphère par rapport à leur abondance cosmique, suggère que l'atmosphère primitive de la terre a été dissipée, et remplacée par une atmosphère secondaire formée de gaz résiduels et de gaz volcaniques. L'on s'accorde à considérer que cette atmosphère fut réductrice et qu'elle était composée de méthane (CH_4), d'azote (NH_4^+ et NH_4OH dans les océans), d'hydrogène (HS^- dans les océans) et d'eau; l'absence de carbonates ayant pour conséquence un océan à alcalinité quelque peu plus élevée (pH 8 à 10) qu'actuellement (pH 8). L'hypothèse suggérée par ABELSON d'une atmosphère constituée de CO_2 , de N_2 , de H_2O et de H_2 , élimine cette difficulté. Dans la Terre primitive, on admet la présence de métaux – de fer en particulier – à l'état élémentaire. Dès que le fer avait disparu de la surface (par suite de sa densité élevée) et l'hydrogène de l'atmosphère avait été éliminé par diffusion vers l'extérieur (par suite de sa faible densité), le degré d'oxydation des gaz volcaniques commençait à se rapprocher du niveau actuel: le méthane fut remplacé par CO_2 ; H_2S et HS^- , par SO_4^{2-} ; et NH_4^+ et NH_4OH , par N_2 . Il est probable que la vie a commencé avant que cette transformation ne fût complète. Par la suite, l'atmosphère devint de plus en plus oxydante (par dissociation photolytique de H_2O et photosynthèse)⁴.

La concentration des phosphates dans l'océan est extrêmement faible (10^{-6}M) et si jamais l'océan primitif fût plus alcalin que l'océan actuel et contenait davantage d'ions calcium, cette concentration devait être encore

plus faible. Nous avons suggéré l'introduction de phosphine dans les atmosphères «primitives» reconstituées au laboratoire. Mais d'après les calculs de H. HOLLAND (Princeton University), la fugacité de la phosphine dans les gaz volcaniques primitifs serait de l'ordre



de $10^{-9,0}$ à 1500 K. Par conséquent l'apport naturel de phosphine par cette source aurait été toujours négligeable. Toutefois, les météorites ferriques contiennent environ 0,13% de phosphore⁵, la plupart sous forme de schreibersite qui est un phosphure de fer et de nickel $(\text{Fe}, \text{Ni})_3\text{P}$. L'ablation subie par de grands météorites ferriques au cours de leur passage à travers l'atmosphère terrestre peut être très marquée et la schreibersite volatilisée pourrait réagir avec une atmosphère composée de CH_4 – N_2 – H_2 – H_2O , pour donner toute une série de composés, comme nous le verrons plus loin, dont la phosphine et des dérivés organiques du phosphore. Si tout le phosphore était transformé en phosphine, la pression partielle de cette dernière dans l'atmosphère pourrait atteindre $1,5 \times 10^{-3}$ Torr. Mais la phosphine réagirait avec H_2O pour donner l'acide phosphorique selon: $\text{PH}_3 + 4 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_4 + 4 \text{H}_2$, réaction réversible dont l'équilibre est fortement déplacé en faveur de H_3PO_4 . La pression partielle de la phosphine serait donc déterminée par la vitesse d'introduction de ce gaz dans l'atmosphère à partir des météorites et par celle de son élimination de l'atmosphère. En l'absence de données sur la cinétique de l'élimination de la phosphine et sur l'importance des chutes météoritiques sur la terre primitive, il est difficile de chiffrer la formation de composés de phosphore d'intérêt biochimique par ce processus; toutefois, les données disponibles permettent de suggérer que ces composés auraient pu être produits en quantités significatives au point de vue biochimique.

Dans ce mémoire, nous examinerons rapidement des réactions dites prébiotiques ou abiotiques, c'est-à-dire se déroulant dans des atmosphères primitives présumées, mentionnées plus haut, sous l'influence de sources d'énergies disponibles sur la terre primitive (radiations ultraviolettes, ionisantes, etc; décharges électriques, énergie thermique, etc.), ainsi que des réactions conduisant à des composés plus complexes ou à des produits de polycondensation.

1. Synthèses prébiotiques de composés relativement simples

1.1. Acides aminés et acides hydroxylés

L'obtention d'acides aminés a été la réaction la plus étudiée. En soumettant des atmosphères primitives présumées telles que: CH_4 , NH_3 , H_2O ; CH_4 , NH_3 , H_2O , H_2 ;

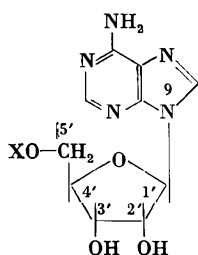
** L'évolution des isotopes du Pb sur la terre suggère que notre planète se serait formée presque en même temps que les météorites.

⁴ H.D. HOLLAND (Princeton University), livre sur ce sujet sous presse.

⁵ J. MASON, *Meteorites*, John Wiley & Sons, New York 1962.

1.4. Nucléosides

SCHRAMM *et al.*¹⁶ obtinrent l'adénosine et la désoxy-2-adénosine avec des rendements convenables en faisant réagir en solution dans du diméthylformamide du ribose et du désoxy-2-ribose avec de l'adénine, en présence de polyphosphates d'éthyle (mélange obtenu par réaction de P_2O_5 avec de l'éther en milieu chloroformique). En milieu aqueux ils purent effectuer cette réaction avec des rendements de l'ordre de 3%, en utilisant des polyphosphates de phényle. En exposant une solution aqueuse d'adénine et de ribose à la lumière ultra-violette, on obtient l'adénosine avec un faible rendement, mais en présence d'orthophosphate ou d'ester polyphosphorique uniquement. En procédant de la même façon avec une solution de désoxy-2-ribose et d'adénine (la réaction se fait ici également en présence de CN^- à la place de phosphate), on obtient une proportion très faible de désoxy-2-adénosine³ et une quantité importante d'un isomère qui ne possède pas la liaison sucre 1' – base 9. D'autres auteurs tentèrent d'obtenir des nucléosides en essayant de construire le cycle pyrimidique sur le sucre ou son ester phosphorique (p. ex. par réaction avec le cyanacétylène et le cyanate ou l'urée) mais ils aboutirent, en partant du ribose-5-phosphate, à l'acide 5'-α-cytidylique et non pas à l'anomère β qui est le produit naturel¹⁷. Par irradiation UV de l'anomère α, on obtient de faibles quantités de l'anomère β. Il n'existe donc pas pour le moment de synthèse abiotique certaine de nucléosides, en particulier de ceux que l'on trouve dans les acides nucléiques.



p. ex. Adénosine

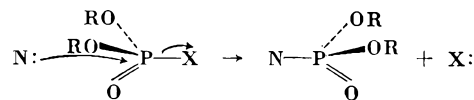
Adénosine-5'-phosphate (AMP)

Aminoacyladénylate

X = –H

X = – PO_3H_2

X = –(O)P(O[–])OCOCH(NH₃⁺)R



X = –OP(O)(OR)₂, –OC(=NR)R, –OCOR, –OC(=CH₂)(OR), –NR₂, halogène, etc.

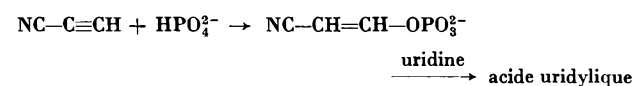
R = H ou un reste aryle, alcoyle ou aralcoyle

En traitant la solution de ribose et d'adénine dans le diméthylformamide avec l'ester polyphosphorique, SCHRAMM *et al.*¹⁶ obtinrent également des adénosine-phosphates. Ceci n'est pas étonnant, puisque l'on sait que les polyphosphates sont des agents de phosphorylation et/ou de condensation.

Un autre procédé prébiotique d'obtention de phosphates organiques d'intérêt biologique, a été de faire réagir l'alcool correspondant avec H_3PO_4 en solution aqueuse en présence de dicyanedi-amide ou, dans quelques cas, en présence de dicyanamide¹⁸, ou encore dans le cas des sucres en présence de cyanogène¹⁹ (la phosphorylation se faisant ici de préférence en position 1).

Des polyphosphates linéaires ou cycliques ont été utilisés pour phosphoryler l'adénosine en solution aqueuse, mais il faut travailler avec un grand excès de polyphosphate. La distribution des divers esters phosphoriques (5', 3' ou 2') semble dépendre principalement du pH²⁰. L'éthanolamine et la sérine ont été phosphorylées avec de bons rendements en solution aqueuse, à pH 8–10, à l'aide de polyphosphates linéaires ou cycliques (trimetaphosphate particulièrement)²¹. Notons également ici que l'acide pyrophosphorique a pu être obtenu à partir de phosphate par réaction entre cyanate et hydroxyapatite avec probablement le carbamylphosphate comme produit intermédiaire²².

En faisant réagir, en solution aqueuse, le cyanacétylène avec l'orthophosphate, FERRIS²³ obtint du cyano-vinylphosphate qui par réaction avec l'uridine, donne l'acide uridylique.



Un autre procédé a été de chauffer un mélange intime d'orthophosphate et de nucléoside à des températures variant de 50 à 160°, les meilleurs rendements étant obtenu avec les dihydrogénophosphates (MH_2PO_4) à 160°.²⁴ Comme nous l'avons suggéré, cette réaction de phosphorylation se fait, dans la plupart des cas, par l'intermédiaire de polyphosphates (P–O–P) formés *in*

¹⁸ G. STEINMAN, *Protobiochemistry*, Thèse de Doctorat, Université de Californie à Berkeley 1965.

¹⁹ M. HALMANN, R. A. SANCHEZ et L. E. ORGEL, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 3702; M. HALMANN et H. L. SCHMIDT, *J. Chem. Soc.* 1970, 1191; CH. DEGANI et M. HALMANN, *J. Chem. Soc.*, sous presse.

²⁰ A. SCHWARTZ, *Chem. Comm.* 1969, 1393; *Nature* 218 (1968) 442.

²¹ J. RABINOWITZ, J. FLORÈS, R. KREBSBACH et G. ROGERS, *Nature* 224 (1969) 795; *Helv. Chim. Acta* 52 (1969) 2663.

²² S. L. MILLER et M. PARRIS, *Nature* 204 (1964) 1248.

²³ J. P. FERRIS, *J. Amer. Chem. Soc.* 92 (1970) 6598.

²⁴ C. PONNAMPERUMA et R. MACK, *Science* 148 (1965) 1221.

¹⁶ G. SCHRAMM et W. POLLMANN, *Angew. Chem. Ed. Intern.* 2 (1962) 53.

¹⁷ A. SANCHEZ et L. ORGEL, *J. Mol. Biol.* 47 (1970) 531.

situ au cours du chauffage²⁵. Lors de réactions par décharges électriques dans des mélanges de $\text{PH}_3 + \text{CH}_4 + \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$, on obtient également des esters phosphoriques⁹.

De nombreux nucléosides ont été phosphorylés à température ordinaire, avec de bons rendements, à l'aide d'acides polyphosphoriques²⁶, mais l'acide polyphosphorique semble être un réactif prébiotique extrêmement peu probable à cause de sa forte acidité***.

2. Synthèses prébiotiques de produits polycondensés

2.1. Polynucléotides

SCHRAMM *et al.*¹⁶ obtinrent des polynucléotides de poids moléculaire variant de 15 000 à 50 000 en chauffant à 50° un mélange de nucléotide, d'ester polyphosphorique et de pyridine. D'après ces auteurs, les polymères obtenus contenaient des liaisons diester 3' à 5' (qui sont les liaisons des polymères naturels), mais ces travaux furent contestés par la suite, d'autant plus que l'ester polyphosphorique est un réactif prébiotique extrêmement peu probable. En chauffant l'acide cytidylique dans de l'acide polyphosphorique à 65°, on obtient des acides polycytidyliques de faible degré de condensation²⁷ (~5). La question de la formation prébiotique de polynucléotides reste donc ouverte.

2.2. Polypeptides

La synthèse de composés peptidiques a connu un développement considérable et les agents de condensation les plus utilisés sont des carbodiimides $\text{RN}=\text{C}=\text{NR}$, la réaction étant effectuée de préférence en milieu non aqueux. Par ailleurs, la biosynthèse des protéines procède par l'intermédiaire d'aminoacyladénylates (acylphosphates) formés par la réaction enzymatique d'adénosinetriphosphate (ATP) avec un acide aminé. Des aminoacylphosphates et des aminoacyladénylates ont été synthétisés. Dans des conditions appropriées, ils se transforment en solution aqueuse en di- et poly-peptides²⁸. Ceci n'est pas surprenant puisque l'on sait que les acylphosphates (anhydrides mixtes) sont des agents acylants de la fonction amino. Des synthèses abiotiques de peptides sont basées sur les propriétés que nous venons de décrire. De plus, par polymérisation et polycondensation de cyanure d'ammonium en solution aqueuse, on obtient également des peptides. Enfin, la condensation thermique des acides aminés a été étudiée en détail et avec beaucoup de succès par Fox et ses collaborateurs³.

*** Il semble opportun de signaler ici les nombreux travaux de phosphorylation et/ou de condensation d'alcools et d'autres dérivés organiques à l'aide d'acides polyphosphoriques effectués par EMILE CHERBULIEZ et ses collaborateurs dès 1946.

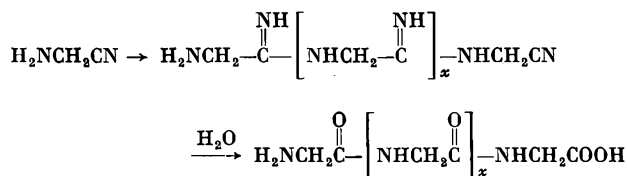
²⁵ J. RABINOWITZ, S. CHANG et C. PONNAMPERUMA, *Nature* 218 (1968) 442; *Space Life Sciences* 2 (1970) 144.

²⁶ T. V. WAENHELD et S. FOX, *Biochim. Biophys. Acta* 134 (1967) 1.

²⁷ A. SCHWARTZ et S. FOX, *Biochim. Biophys. Acta* 134 (1967) 9.

2.2.1. *Condensation thermique d'acides aminés.* Fox *et al.*²⁹ observèrent que si on ajoute à un mélange d'acides aminés à peu près son poids d'acide aspartique et/ou glutamique comme fondant, on peut liquéfier sans forte décomposition ce mélange à des températures variant de 150 à 200°, et si on ajoute encore des acides polyphosphoriques, à des températures inférieures à 100°. En versant la masse fondue dans de l'eau, ils obtinrent un précipité de ce qu'ils appelèrent des «proténoïdes», de poids moléculaire variant de 3600 à 8600. Ces proténoïdes donnent les réactions colorées des protéines, sont hydrolysés bien que lentement par les enzymes protéolytiques et possèdent quelquefois de faibles propriétés catalytiques analogues à celles de certains peptides. Ces auteurs notèrent également que la composition des proténoïdes ne reflétait pas celle du mélange d'acides aminés initial et que par conséquent, la formation de proténoïdes n'était pas une réaction statistique mais qu'une certaine sélectivité intervenait.

2.2.2. *Polymérisation de cyanure d'ammonium en solution aqueuse.* AKABORI³⁰ émit l'idée que l'aminocétonitrile (formé par hydrolyse partielle du trimère de HCN, $\text{NC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CN}$, suivi de décarboxylation) se polymérise en polyglycinimide, qui est hydrolysé en polyglycine. La polyglycine peut réagir avec des aldéhydes pour donner d'autres peptides.



2.2.3. *La glycine et le glycinamide ont été aussi condensés dans de l'ammoniaque concentrée, sous l'action de la chaleur*³¹.

2.2.4. *Utilisation d'agents de condensation du type du carbodiimide en solution aqueuse.* Le cyanamide $\text{H}_2\text{N}-\text{CN} \rightleftharpoons \text{HN}=\text{C}=\text{NH}$, le dicyandiamide $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NHCN})=\text{NH} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}=\text{C}=\text{NH}$ et le dicyanamide $\text{NC}-\text{NH}-\text{CN} \rightleftharpoons \text{NC}-\text{N}=\text{C}=\text{NH}$ ont été utilisés comme agents de condensation en solution aqueuse pour obtenir des polypeptides. Les rendements sont généralement faibles (< 1%) aux pH voisins de la neutralité et plus élevés en milieu acide. On obtient généralement des dipeptides et une faible proportion de tripeptides^{3,18}. Des résultats semblables sont obtenus lorsqu'on utilise le tétramère de HCN comme agent de condensation, mais avec des rendements supérieurs en milieu franchement alcalin.

²⁸ M. PAECHT-HOROVITZ et A. KATCHALSKY, *Biochim. Biophys. Acta* 90 (1963) 260; *ibid.* 140 (1967) 1, 14 et 24.

²⁹ S. FOX et K. HARADA, *Science* 128 (1958) 1214; *Experientia* 15 (1959) 81; *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 3745; etc.

³⁰ S. AKABORI, *Bull. Chem. Soc. Japan* 29 (1956) 608.

³¹ J. ORO et C. L. GUIDRY, *Arch. Biochem. Biophys.* 95 (1961) 166.

2.2.5. *Emploi d'aminoadénylates.* En préparant un mélange d'adénylates d'acides aminés (naturels) et en les traitant en solution aqueuse à pH 9, on obtient des polymères de même grandeur³² que ceux obtenus précédemment par KATCHALSKY avec des aminoadénylates individuels.

2.2.6. *Emploi de polyphosphates linéaires ou cycliques.* En solution aqueuse, des acides aminés ont été condensés en peptides (dipeptides et faibles quantités de tripeptides) en présence de polyphosphates linéaires ou cycliques, à température ordinaire, à des $pH \geq 7$. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le trimétaphosphate et avec les polyphosphates linéaires de degré de condensation élevé²¹. La réaction procède probablement par la formation intermédiaire d'un acylphosphoramide cyclique, qui acyle (comme le font tous les acylphosphates) la fonction amino d'une deuxième molécule d'acide aminé. Le pH optimum de cette réaction est d'environ 9,5 ($H_2NCHRCOO^-$) et la réaction ne se fait pas en milieu acide.

Dans cet exposé sur les tentatives d'expliquer les premiers stades de l'évolution de la vie, l'auteur n'a la prétention ni d'avoir présenté une revue complète de tous les travaux publiés concernant l'évolution chimique prébiotique, ni d'avoir examiné cette évolution à tous les points de vue (aspects géologiques, biologiques, etc.). Il espère cependant avoir montré qu'il est possible de préparer au laboratoire, dans des conditions simulant celles qui auraient pu exister sur la terre primitive, certains des composants importants entrant dans la composition des organismes vivants actuels. Toutefois, il ressort de ce qui précède, que même la synthèse abiotique de divers composés simples présente de grandes difficultés et que les condensations et/ou polymérisations de ces composés en milieu aqueux conduisent à des produits de degré de condensation peu élevé. Il serait par conséquent très dangereux, dans l'état actuel de nos connaissances, de voir ici plus qu'une tentative d'essayer d'expliquer, par des modèles encore très imparfaits, le « miracle » de la création de la vie.

L'auteur remercie sincèrement de leur aide l'Institut Weizmann, le département des isotopes de cet Institut dont il a été l'hôte, ainsi que le Professeur M. HALMANN.

³² G. KRAMPITZ et S. FOX, *Proc. U. S. Nat. Acad. Sci.* 62 (1969) 309.