

Sur le rôle du phosphore au cours de l'évolution chimique prébiologique*

Par JOSEPH RABINOWITZ

20, rue Dancet, 1205 Genève (Suisse)

Summary

Phosphoryl derivatives play such a central role in the biological processes of contemporary living organisms, that derivatives of phosphorus must have been also of great importance during the course of chemical evolution.

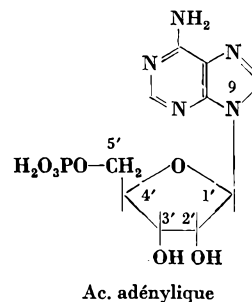
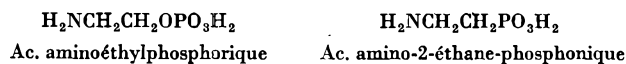
Electric discharge reactions in typical primitive atmospheres $\text{CH}_4\text{-NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ containing phosphine PH_3 , as well as phosphorylation and condensation/polymerization reactions using orthophosphates (in the presence of a possible prebiotic condensing agent) or polyphosphates (linear or cyclic) are reviewed. All these reactions lead to products of biochemical significance.

Although it is still difficult to establish with certainty under which form phosphorus derivatives were available on the primitive earth, inorganic orthophosphates and polyphosphates and eventually phosphine seem to be the most likely candidates in the context of chemical evolution.

L'étude des théories modernes sur l'origine de la vie ainsi que des nombreux travaux y relatifs, fait ressortir que l'on admet généralement qu'une lente évolution abiotique des produits chimiques, une «évolution chimique prébiologique», a précédé l'évolution biologique¹. L'importance considérable que jouent les dérivés phosphorylés dans les processus biologiques des organismes contemporains, suggère que des dérivés du phosphore ont dû occuper un rôle primordial au cours de l'évolution chimique prébiologique.

Dans les organismes actuels, on trouve le phosphore par exemple sous forme d'esters phosphoriques dans les acides nucléiques (composants: nucléotides) et les phospholipides (composants: aminoéthylphosphate et cholinephosphate), et dans certains microorganismes sous forme de polyphosphates et même de dérivés phosphoniques (à liaison C-P) tel que l'acide amino-2-éthane-phosphonique². Les processus biochimiques font intervenir des dérivés phosphorylés «riches en énergie» tels que l'adénosinetriphosphate «ATP» (anhydride), l'acide phosphoénolpyruvique (vinylphosphate), le créatinephosphate (amide), l'acétylphosphate (anhydride mixte), etc. Par exemple, on sait que la biosynthèse des protéines procède par l'intermédiaire d'aminoacyladénylates (anhydrides mixtes obtenus par une réaction enzymatique entre l'ATP et un acide α -aminé avec libération de pyrophosphate)³ et on a même suggéré que dans les organismes primitifs des polyphosphates ou du pyrophosphate jouaient le rôle de l'ATP actuel⁴.

Dans le cadre de cette dernière hypothèse nous examinerons ici les processus de formation abiotique de



composés phosphorylés d'intérêt biologique tels que les nucléotides et les esters d'aminoalcools (aminoéthanol, sérine, etc.) d'une part, ainsi que celle de composés du phosphore «riches en énergie» aptes à promouvoir des réactions de condensation et/ou de polymérisation, comme par exemple la condensation d'acides aminés en peptides, d'autre part, et cela dans des conditions qui auraient pu régner sur la terre primitive.

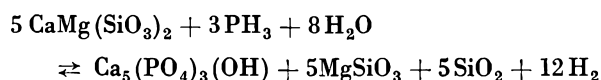
La question cruciale qui se pose est de savoir sous quelle forme le phosphore y était disponible. Dans les roches actuelles, le phosphore se trouve presque exclusivement à la valence +5. Les phosphates représentent un groupe minéral important, et dans ce groupe l'apatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}, \text{F})$ est de loin le membre le plus abondant. Vu la faible solubilité de l'apatite dans l'eau aux pH voisins de 8, la concentration d'orthophosphate dans les océans actuels est très faible (de l'ordre de 10^{-6} M). Si jamais l'océan primitif fut plus alcalin (pH 8 à 10) que l'océan actuel (pH 8) et contient davantage d'ions calcium, cette concentration devait être encore plus faible. Or, il paraît peu probable que les organismes primitifs possédaient déjà un mécanisme leur permettant d'accumuler les phosphates à partir d'un milieu très pauvre en ces derniers (comme le font les algues marines actuelles) ou que des réactions chimiques conduisant à des dérivés phosphorylés d'intérêt biochimique et notamment à des phosphates «riches en énergie» aient pu se produire à pareille dilution. C'est pour cela et d'autant plus que l'on s'accorde à considérer que l'atmosphère de la terre primitive fut réductrice, que GULIK⁵ a proposé l'hypophosphite (H_3PO_2), dont le sel de Ca, $(\text{H}_2\text{PO}_2)_2\text{Ca}$, est soluble dans l'eau, comme source de phosphore dans l'océan primitif. Mais cela représente des invraisemblabilités majeures: tous les dérivés réduits du phosphore sont

* Reçu le 11 avril 1972.

thermodynamiquement instables en présence d'eau et sont transformés en dérivés possédant la valence +5, soit en orthophosphate dans le cas de l'hypophosphite; par ailleurs, les réactions chimiques de l'hypophosphite ne sont pas intéressantes dans le contexte que nous étudions. Par exemple, la réaction entre acide hypophosphoreux et alcool conduit à des dérivés à liaison C-P (et non C-O-P), et ses esters (formés *in vitro* par des méthodes indirectes) sont très labiles dans l'eau. Il est donc douteux que l'hypophosphite ait pu jouer un rôle important au cours de l'évolution chimique pré-biologique.

Bien que l'on ne connaisse pas encore à ce jour des sources naturelles de polyphosphates ou de trimétaphosphate [CaHPO_4 est connu comme minéral mais non $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2$]; par chauffage du dihydrogénophosphate de calcium on obtient des polyphosphates et du trimétaphosphate, alors que par chauffage du monohydrogénophosphate de calcium on obtient uniquement du pyrophosphate], il ne faut pas oublier que l'on utilise des polyphosphates dans l'industrie des détergents pour masquer, «complexer», l'ion calcium en solution aqueuse et empêcher ainsi la précipitation de sels calciques (des acides gras supérieurs de savons, par exemple). Par ailleurs, les sels calciques de mono- ou de diesters phosphoriques sont relativement solubles dans l'eau et il est donc plausible d'admettre la notion que des dérivés du phosphore pentavalent aient pu exister à des concentrations suffisantes dans les océans ou cours d'eau primitifs pour se prêter aux réactions que nous passerons brièvement en revue plus loin.

En ce qui concerne les dérivés réduits du phosphore, la phosphine PH_3 (gazeuse) et les phosphures de métaux pourraient servir de matières de départ très intéressantes. Comme source de phosphine on pourrait envisager les gaz volcaniques primitifs. Dans les roches ignées le phosphore est présent essentiellement sous forme d'apatite, et la fugacité f de la phosphine dans des gaz volcaniques associés à des coulées basaltiques serait contrôlée par des équilibres du type:



Holland⁶ a calculé approximativement la constante d'équilibre de ce système,

$$k = \frac{f_{\text{H}_2}^{12}}{f_{\text{PH}_3}^3 \cdot f_{\text{H}_2\text{O}}^8},$$

aux températures magmatiques (environ 1500 K) et a montré que la stabilité de la phosphine augmente avec l'élévation de la température. A 1500 K,

$$f_{\text{PH}_3} \cong 10^{-9,0} \cdot \frac{f_{\text{H}_2}^4}{f_{\text{H}_2\text{O}}^{8/3}} \text{ atm.}$$

Dans les gaz volcaniques actuels f_{H_2} est beaucoup plus petit que $f_{\text{H}_2\text{O}}$. Au cours de la période de l'évolution chimique prébiologique (atmosphère réductrice) f_{H_2} était probablement du même ordre de grandeur⁶ que $f_{\text{H}_2\text{O}}$. Si toutes deux étaient égales à 1 atm, f_{PH_3} ne serait encore que de l'ordre de 10^{-9} atm. Par conséquent, l'apport de phosphine par les gaz volcaniques aurait toujours été négligeable. Une autre source de phosphine, serait constituée par les météorites ferriques qui contiennent environ 0,13% de phosphore⁷, principalement sous forme de schreibersite qui est un phosphure de fer et de nickel $(\text{Fe, Ni})_3\text{P}$. La perte de substance 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 primitive composée par exemple de $\text{CH}_4\text{-NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ ou de $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{-H}_2\text{O-H}_2$, pour donner nombre de composés organiques et inorganiques du phosphore. Si pour commencer tout le phosphore était transformé en phosphine, la pression partielle de cette dernière dans l'atmosphère pourrait atteindre $1,5 \times 10^{-3}$ atm. Toutefois, la phosphine réagirait avec H_2O pour donner l'acide phosphorique selon l'équation globale: $\text{PH}_3 + 4 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_4 + 4 \text{H}_2$, réaction réversible dont l'équilibre est fortement déplacé en faveur de H_3PO_4 . La phosphine serait donc éliminée progressivement de l'atmosphère. Par conséquent, la pression partielle de la phosphine serait fonction de sa vitesse d'introduction dans l'atmosphère (à partir des météorites) et de celle de son élimination de l'atmosphère. En l'absence de données sur l'importance des chutes météoritiques sur la terre primitive et sur la cinétique de l'élimination de la phosphine, il est difficile de chiffrer la formation de composés du phosphore d'intérêt biochimique par ce processus. On peut toutefois admettre que ces composés auraient pu être produits en quantités significatives au point de vue biochimique. C'est pour cela que nous avons étudié les réactions produites par une décharge électrique dans des atmosphères «primitives» contenant de la phosphine. Nous passerons successivement en revue les produits que nous avons identifiés dans le mélange réactionnel et parmi lesquels se trouvent des ortho- et poly-phosphates, puis le rôle que ces derniers produits ont pu jouer au point de vue de l'évolution chimique prébiologique.

¹ J. RABINOWITZ, *Chimia* 25 (1971) 54.

² F. M. HAROLD, *Bact. Rev.* 30 (1966) 772.

³ W. D. MACELROY, M. DE LUCA et J. TRAVIS, *Science* 157 (1967) 150; *Biological Chemistry*, par H. R. MAHLER et E. H. CORDES, Harper & Row, Publishers, New-York 1966.

⁴ F. LIPMANN, *The Origin of Prebiological Systems* (éditeur: S. W. FOX), Academic Press, Inc., New-York 1965.

⁵ A. GULIK, *Amer. Scientist* 43 (1955) 479.

⁶ H. D. HOLLAND (Princeton University), livre sur ce sujet sous presse.

⁷ J. MASON, *Meteorites*, John Wiley & Sons, New-York 1962.

1. Réactions par décharge électrique dans les systèmes phosphine-eau, phosphine-eau-ammoniac et phosphine-eau-ammoniac-méthane

Comme nous l'avons déjà montré⁸, sous l'effet de la décharge électrique, le système $\text{PH}_3 + \text{H}_2\text{O}$ fournit des polyphosphines (40 à 60% du PH_3 initial) insolubles dans H_2O , et les acides hypophosphoreux, phosphoreux et orthophosphorique. Nous n'avons pas trouvé des polyphosphates et cela est dû probablement au fait que ceux-ci sont facilement scindés en milieu acide, le pH de la solution réactionnelle étant de 1 environ.

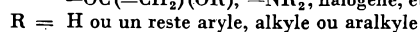
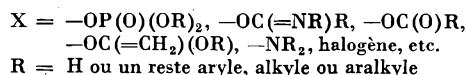
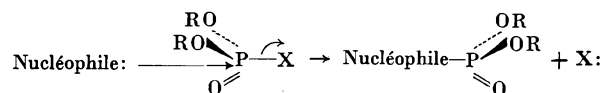
Le système $\text{PH}_3 - \text{H}_2\text{O} - \text{NH}_3$ donne, sous l'effet de décharges électriques, en plus de dérivés précédents, de l'hypophosphate, du pyrophosphate et éventuellement du triphosphate, des polyphosphates et probablement des polyhypophosphates. Le pH de la solution finale est de 7 à 8 environ, et les liaisons $\text{P}-\text{O}-\text{P}$ sont stables dans ce milieu. Si on remplace dans ce système l'eau par une solution aqueuse 0,02 M en glycine, on obtient par décharge électrique la diglycine avec un rendement de 0,4% environ.

Quant au système $\text{PH}_3 - \text{H}_2\text{O} - \text{NH}_3 - \text{CH}_4$, représentant une atmosphère primitive type, la décharge électrique conduit à des mélanges de composés inorganiques et organiques fort complexes. En dehors des dérivés cités plus haut, nous pensons avoir mis en évidence des esters aminoalkylphosphoriques (probablement les acides aminoéthyl- et sérine-phosphoriques), des acides phosphoniques et particulièrement des acides aminoalcanephosphoniques (éventuellement l'acide amino-2-éthane-phosphonique) en dehors des nombreux produits organiques que l'on obtient habituellement dans les réactions par décharge électrique dans le système $\text{CH}_4 - \text{NH}_3 - \text{H}_2\text{O}$. Il semblerait également que le rapport entre la quantité d'acides aminés obtenus après hydrolyse d'une prise aliquote, et celle des acides aminés présents avant hydrolyse, soit plus élevé dans le cas où le système contient de la phosphine ($\text{PH}_3 - \text{CH}_4 - \text{NH}_3 - \text{H}_2\text{O}$) que dans celui sans phosphine ($\text{CH}_4 - \text{NH}_3 - \text{H}_2\text{O}$).

Cette brève description montre que des produits phosphorylés (polyphosphates, monoesters aminoalkylphosphoriques, etc.) d'intérêt biologique sont formés au cours des réactions par décharge électrique dans des systèmes contenant de la phosphine + des atmosphères primitives.

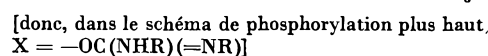
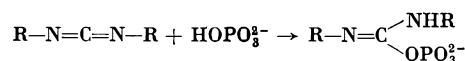
2. Réactions de phosphorylation et de condensation à l'aide d'orthophosphates et de polyphosphates

La réaction de phosphorylation d'alcools et d'autres dérivés organiques a été très étudiée. Elle exige généralement des agents de phosphorylation possédant une liaison $\text{P}-\text{X}$ labile avec X attracteur d'électrons et se fait selon le mécanisme suivant :



déplacement de X ou de son acide conjugué sur le phosphore tétraédrique par un nucléophile.

Dans l'exploration des voies possibles de l'évolution chimique prébiologique, on a utilisé comme agents de phosphorylation en milieu aqueux des polyphosphates linéaires ou cycliques ($\text{X} = -\text{OP}(\text{O})\text{O}^-$, $\text{R} = \text{H}$) ou encore de l'orthophosphate en présence d'agents de condensation prébiotiques tels que les cyanamide, dicyanamide, dicyandiamide, cyanogène, cyanacétylène, etc., corps qui fournissent des agents de phosphorylation très actifs, que nous formulons ici pour le cas des dérivés du type du carbodiimide $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}$ (cyanamide, dicyanamide, dicyandiamide, etc.):



En milieu anhydre ou hypoanhydre, on a utilisé des orthophosphates à des températures allant de 50 à 160°, ainsi que des polyphosphates.

2.1. Phosphorylations en solution aqueuse

2.1.1. Phosphorylation par les polyphosphates linéaires ou cycliques

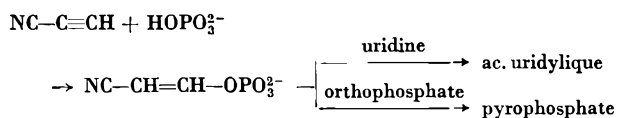
SCHWARTZ et al.⁹ ont montré que l'on pouvait phosphoryler l'adénosine en solution aqueuse à l'aide de polyphosphates supérieurs au pyrophosphate linéaires ou cycliques, les meilleurs rendements étant obtenus à des pH nettement alcalins (NaOH 0,5 N). Le rendement croît avec la longueur de la chaîne des polyphosphates linéaires; il est particulièrement élevé avec le triméthaphosphate (cyclique). La distribution des isomères (5', 3' ou 2') semble dépendre du pH. L'inconvénient de la méthode réside dans le grand excès de polyphosphate et le pH nettement alcalin nécessaires pour que la réaction donne de bons rendements. Toutefois, nous avons réussi à phosphoryler l'aminoéthanol et la sérine, à des pH de 8 à 10 avec de bons rendements, soit avec des polyphosphates linéaires, soit avec des polyphosphates cycliques et notamment le triméthaphosphate¹⁰. Cette méthode mériterait d'être étendue à d'autres alcools d'intérêt biologique tels que les sucres, d'autres nucléosides, etc.

2.1.2. Phosphorylation par les orthophosphates en présence d'agents de condensation prébiotiques

On a obtenu des phosphates organiques d'intérêt biologique (par exemple nucléotides) en faisant réagir l'alcool

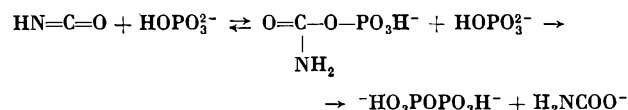
correspondant avec H_3PO_4 en présence de dicyandiamide ou de dicyanamide¹¹, ou encore dans le cas des sucres en présence de cyanogène¹². HALMANN et al.¹² ont montré que dans le cas des sucres, la phosphorylation se fait de préférence en position 1 et ont élucidé le mécanisme de cette réaction.

FERRIS¹³ a obtenu le cyanovinylphosphate en faisant réagir en solution aqueuse du cyanacétylène avec de l'orthophosphate:



Le cyanovinylphosphate réagit avec l'uridine pour donner l'acide uridylique (monoester phosphorique) et avec de l'orthophosphate pour donner du pyrophosphate.

MILLER¹⁴ a obtenu du pyrophosphate en faisant réagir du cyanate avec de l'orthophosphate (suspension d'apatite dans l'eau «emploi d'un tampon» et adjonction de KCNO); il suppose la formation intermédiaire de carbamoylphosphate:



2.2. Phosphorylations en milieu anhydre ou hypoanhydre

En chauffant un mélange intime de nucléoside et d'orthophosphate, à des températures comprises entre 50 et 160° pendant quelques mois à 2 heures, on obtient des nucléotides avec des rendements plus ou moins élevés selon la nature de l'orthophosphate utilisé et de la température et durée de chauffage¹⁵. On peut également procéder par dissolution préalable du nucléoside et de l'orthophosphate dans un minimum d'eau et chauffer ensuite en vase ouvert (évaporation de l'eau). Les rendements obtenus sont les meilleurs avec les dihydrogénophosphates (jusqu'à 15-20%), suivis des monohydrogénophosphates; ils sont presque nuls avec l'orthophosphate trisodique ou tripotassique.

Nous avons examiné le comportement des divers hydrogène orthophosphates utilisés lorsqu'on les chauffe dans les conditions de ces expériences, mais en absence de nucléoside. Nous avons montré qu'à 160°, il se forme très rapidement (quelques minutes) des polyphosphates (jusqu'à des hexaphosphates et même des polyphosphates de degré de condensation encore plus élevé) et que la facilité de formation de ces polyphosphates croît dans l'ordre suivant: $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 < \text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{H}_2\text{O} < \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2, \text{H}_2\text{O}$. Dans le cas des dihydrogénophosphates de calcium et de sodium, on peut détecter la formation de pyrophosphate même à des températures aussi basses que 65°. On peut par conséquent en conclure que

la réaction de phosphorylation se fait très probablement par les liaisons P-O-P formées *in situ* au cours du chauffage, sauf peut-être dans certains cas particuliers¹⁶. Ceci est d'ailleurs corroboré par le fait que si l'on chauffe ces nucléosides directement avec des polyphosphates, les rendements en nucléotides sont nettement plus élevés¹⁶.

De nombreux nucléosides ont été phosphorylés à température ordinaire à l'aide d'acides polyphosphoriques¹⁷; mais nous pensons que l'acide polyphosphorique est un réactif prébiotique extrêmement peu probable à cause de sa forte acidité et de son hydrolysabilité rapide à ces pH fortement acides.

2.3. Réactions de condensation par les polyphosphates linéaires ou cycliques

2.3.1. Formation de polynucléotides

Par chauffage de l'acide cytidylique avec de l'acide polyphosphorique à 65°, on obtient des acides polycytidyliques de faible degré de condensation¹⁸ (~ 5). En chauffant un mélange de nucléotide, d'ester polyphosphorique (obtenu par réaction de P_2O_5 avec de l'éther en milieu chloroformique) et de pyridine à 50°, SCHRAMM et al.¹⁹ obtiennent des polynucléotides de poids moléculaire variant de 15 000 à 50 000. D'après ces auteurs, ces polymères contenaient des liaisons diester phosphorique 3'-5' (qui sont les liaisons des polymères naturels); mais ces résultats furent contestés par la suite.

Lors de la phosphorylation thermique (160°) des nucléosides par des orthophosphates inorganiques, PONNAMPERUMA et MACK¹⁵ semblent avoir identifié de très faibles quantités de di-, tri- et tétra-nucléotides et cela particulièrement dans le cas de l'uridine.

Comme l'ester et l'acide polyphosphoriques sont des réactifs prébiotiques extrêmement peu probables, la question de la formation de polynucléotides en général et particulièrement en solution aqueuse, reste donc grandement ouverte.

⁸ J. RABINOWITZ, FR. WOELLER, J. FLORES et R. KREBSBACH, *Nature* 224 (1969) 796; J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 53.

⁹ A. SCHWARTZ, *Chem. Comm.* 1969, 1393; A. SCHWARTZ et C. PONNAMPERUMA, *Nature* 218 (1968) 443.

¹⁰ J. RABINOWITZ, J. FLORES, R. KREBSBACH et G. ROGERS, *Nature* 224 (1969) 795; J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 52 (1969) 2663.

¹¹ G. STEINMAN, *Protobiochemistry*, Thèse de Doctorat, Université de Californie à Berkeley, 1965.

¹² 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.* 1971, 1459.

¹³ J. P. FERRIS, *J. Amer. Chem. Soc.* 92 (1970) 6598.

¹⁴ S. L. MILLER et M. PARRIS, *Nature* 204 (1964) 1248.

¹⁵ C. PONNAMPERUMA et R. MACK, *Science* 148 (1965) 221; J. RABINOWITZ, S. CHANG et C. PONNAMPERUMA, *Nature* 218 (1968) 442.

¹⁶ S. CHANG, J. A. WILLIAMS, C. PONNAMPERUMA et J. RABINOWITZ, *Space Life Sci.* 2 (1970) 155.

¹⁷ T. V. WAENHELD et S. FOX, *Biochim. Biophys. Acta* 134 (1967) 1.

¹⁸ A. SCHWARTZ et S. FOX, *Biochim. Biophys. Acta* 134 (1967) 9.

¹⁹ G. SCHRAMM et W. POLLMANN, *Angew. Chem. (internat. Ed.)* 2 (1962) 53.

2.3.2. Formation des polypeptides

2.3.2.1. Par les acides polyphosphoriques en milieu anhydre

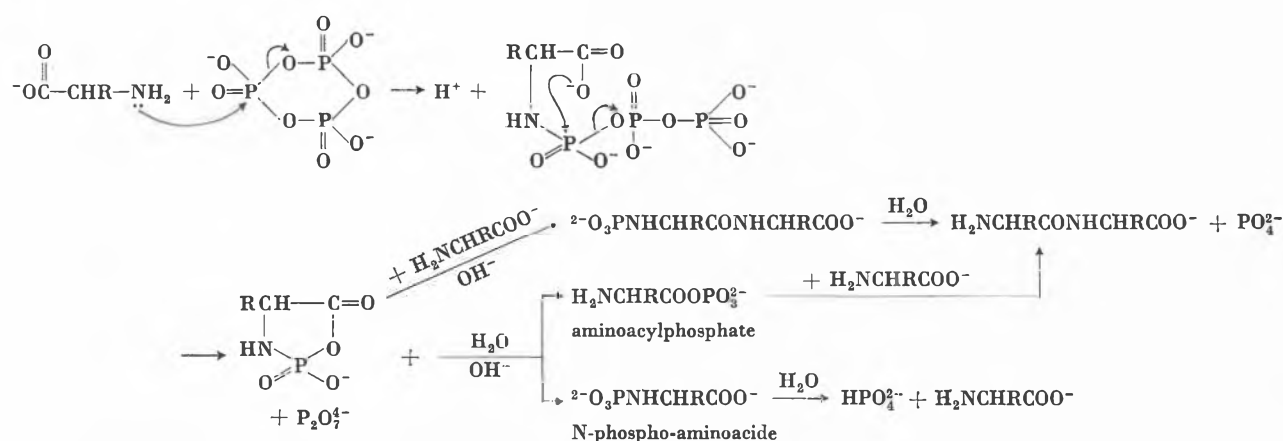
Fox et al.²⁰ ont observé qu'on peut polycondenser par la chaleur un mélange d'acides aminés naturels s'il contient une forte proportion d'acide aspartique et/ou glutamique; cette réaction se faisant généralement à 180–200°. Ils obtiennent des polymères (P.M. de 3600 à 80000) qu'ils appellèrent protéinoïdes. En présence d'acide polyphosphorique cette réaction peut se faire à des températures inférieures à 100°.

2.3.2.2. Par les polyphosphates linéaires ou cycliques en milieu aqueux

Les aminoacylphosphates et les aminoacyladénylates synthétiques, traités en solution aqueuse à des pH supérieurs à 7, fournissent des dipeptides et des polypeptides contenant jusqu'à 20 restes d'acide aminé²¹.

De même, lorsqu'on traite des solutions aqueuses 0,1 à 0,001 M d'acides aminés par des polyphosphates linéaires ou cycliques à des pH voisins de 8 ou plus alcalins, à température ordinaire, on obtient des dipeptides et un peu de tripeptides avec des rendements pouvant aller jusqu'à 40%¹⁰. Avec les polyphosphates linéaires, le rendement augmente avec la longueur de leur chaîne et dans le cas des phosphates cycliques, les meilleurs résultats sont obtenus avec le trimétaphosphate. Le pH optimum de la réaction est d'environ 9,5 ($\text{H}_2\ddot{\text{N}}\text{CHR}\text{COO}^-$) et la réaction se fait convenablement de pH ~ 7,5 à 12 ou au-delà. En milieu acide, on ne note pas la formation de la liaison peptidique. Quant aux acides aminés, les meilleurs rendements sont obtenus avec la glycine, suivi de l'alanine, etc. Avec les acides aminés hydroxylés, comme la sérine, il y a surtout formation de l'ester phosphorique, par exemple de O-sérinephosphate.

Dans le cas du trimétaphosphate (et vraisemblablement des polyphosphates linéaires de degré de condensation élevé, ≥ 3), le mécanisme de la réaction est probablement le suivant²²:



attaque nucléophile de $\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ sur le phosphore cyclique et formation du dérivé N-triphosphorylé de l'acide aminé, suivi de l'attaque nucléophile intramoléculaire de COO^- sur le P fixé sur l'azote, avec élimination de pyrophosphate. L'anhydride mixte cyclique, peut réagir soit avec une molécule d'acide aminé pour donner le dipeptide N-phosphorylé qui par hydrolyse se transforme en dipeptide, soit réagir avec H_2O pour donner ou bien un aminoacylphosphate qui pourra également donner un dipeptide par réaction avec l'acide aminé, ou bien le dérivé N-phosphorylé de l'acide aminé, qui est hydrolysé en orthophosphate et acide aminé de départ.

Le mécanisme de cette réaction impliquant un acylphosphate cyclique intermédiaire a été prouvé dans le cas de la réaction de la glycine avec le trimétaphosphate²³.

Cette méthode permet d'obtenir également des amides mixtes, c'est-à-dire entre acide aminé et amine $\text{R}'\text{NH}_2$:



Nous avons fait des dérivés avec $\text{R} = \text{H}$ et $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3^{2-}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3^{2-}$, etc.²²

Enfin, nous avons remarqué que le rendement en peptide est plus élevé si au lieu de trimétaphosphate (ou polyphosphate linéaire) seul, on utilise un mélange de trimétaphosphate et de cyanure²⁴.

En conclusion, nous pouvons dire que s'il y a peu de doute que des dérivés du phosphore aient joué un rôle important au cours de l'évolution chimique prébiologique, nos connaissances actuelles ne nous permettent pas de préciser la nature exacte de ces dérivés bien que les orthophosphates et les polyphosphates inorganiques et éventuellement la phosphine, se présentent comme les candidats les plus valables.

²⁰ S. FOX et K. HARADA, *Science* 128 (1958) 1214; *Experientia* 15 (1959) 81; *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 3745.

²¹ M. PAECHT-HOROVITZ et A. KATCHALSKY, *Biochim. Biophys. Acta* 90 (1963) 260; *ibid.* 140 (1967) 1, 14 et 24.

²² J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 1350.

²³ N. M. CHUNG, R. LOHRMANN, L. E. ORGEL et J. RABINOWITZ, *Tetrahedron* 27 (1971) 1205.

²⁴ J. RABINOWITZ, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 1483.