Séance publique du 2 juin 2025

L'ARN : un maillon possible dans l'émergence de la vie

Bernard LEBLEU
Professeur Émérite Université de Montpellier
Laboratory of Host Pathogens and Immunity, CNRS/Université Montpellier

MOTS -CLÉS
ARN, information génétique, catalyse, ribozymes, unicité du monde vivant, épissage, ribosomes, chimie prébiotique.

RÉSUMÉ

Une première partie évoque la conservation des mécanismes de la vie chez tous les êtres vivants et les problèmes liés au dogme central de la biologie : l'ADN est le porteur des informations nécessaires à assembler les protéines, mais il faut des protéines pour l'assurer.

L'exposé décrit brièvement quelques propriétés étonnantes des ARNs et s'étend sur la découverte inattendue de l'activité catalytique de certains ARNs appelés ribozymes, propriétés que l'on croyait réservées aux protéines enzymatiques. L'ARN peut être par ailleurs porteur d'information génétique au même titre que l'ADN. Une solution au problème de l'œuf et de la poule apparaissait dont plausible d'autant plus que le ribosome lui-même est un ribozyme. Il est donc possible que les ancêtres (aujourd'hui disparus) des êtres vivants actuels aient été constitués d'ARNs.

Sont ensuite passées en revue quelques expériences qui ont démontré la possibilité de synthétiser les blocs de construction du vivant à partir de substances chimiques très simples dans les conditions prébiotiques des océans il y a quelques milliards d'années.

Pour terminer sont évoqués les chainons manquants dans cette chaine d'évènements qui a mené de la matière inanimée jusqu'aux premiers organismes vivants, dont nous n'avons plus trace malheureusement, puis à la biodiversité que nous observons via les processus d'évolution darwinienne.

Introduction

Depuis la découverte à la fin des années 40 du rôle de l'ADN comme support de l'information génétique, l'attention est restée largement focalisée sur cette molécule avec sa structure en double hélice bien connue.

Le succès des vaccins à ARN dans la pandémie COVID 19 a cependant largement contribué à intéresser le grand public aux ARN et à leurs applications.

L'exposé propose, comme annoncé dans le titre, de faire découvrir quelques-unes des propriétés étonnantes des ARNs et leur rôle possible dans l'émergence de la vie, tout en restant simple et factuel, et avec les excuses de l'auteur pour celles et ceux qui trouveront les explications trop fragmentaires.

Après quelques rappels concernant l'unicité du monde vivant et le rôle des ARNs dans la régulation de l'expression des gènes, l'article décrit la découverte de l'activité

catalytique de certains ARNs. Elle fut à la base du concept de « monde de l'ARN » où information génétique et catalyse des réactions chimiques étaient assurées par l'ARN. Ce monde primordial aurait donné naissance au monde actuel où ces fonctions sont assurées par des entités différentes, en l'occurrence l'ADN pour l'information et les protéines enzymatiques pour la catalyse des réactions chimiques. Est ensuite évoquée l'origine probable des blocs de construction de la matière vivante avant de discuter de problèmes encore mal ou non résolus et en particulier du passage de la chimie à la biologie.

Quelques-unes des propriétés étonnantes des ARNs[1]

La diversité des êtres vivants qui peuplent notre terre et nos océans est illustrée par quelques exemples :

- des organismes unicellulaires comme la bactérie *Escherichia Coli* qui fait partie de notre microbiote intestinal ou la levure *Saccharomyces cerevisiae* utilisée depuis des millénaires pour produire des boissons fermentées
- le nématode *Caenorhabditis elegans*, ce petit ver qui avec ses 959 cellules somatiques est capable d'assurer à peu près les mêmes fonctions que nous alors qu'il nous en faut des milliards
- *Arabidopsis thaliana* ou fausse arabette, une plante dont le génome fut l'un des premiers à avoir été complètement déchiffré
- *Drosophila melanogaster* ou mouche à vinaigre intéressante de par son cycle très court et très utilisée en génétique
- le porc très proche de nous en termes de physiologie
- pour en arriver à *Homo sapiens*

Ces quelques exemples, n'ont pas été choisis au hasard : tous ces organismes ont été et continuent de servir de modèles pour des études de génétique, de physiologie ou de développement embryonnaire, signe de la forte conservation des mécanismes de la vie.

Tous les organismes vivants connus ont en effet en commun d'utiliser l'ADN comme support de l'information génétique**.** Celle-ci doit cependant être décodée en ARN messager pour acheminer jusqu'aux ribosomes, la machine synthétisant les protéines, les informations nécessaires à y assembler les acides aminés en protéines. Ces dernières sont essentielles à la vie de toutes les cellules, en particulier pour y catalyser et réguler de manière très fine les nombreuses réactions chimiques qui en assurent le fonctionnement. Il est important de souligner ici que chacune de nos cellules est une usine chimique très complexe et performante.

Ce flux d'information de l'ADN vers la protéine énoncé par Francis Crick en 1958 est considéré comme le dogme central de la biologie**,** même si le terme de dogme n'est pas le mieux adapté quand on parle de sciences. Chez tous les organismes connus donc, information génétique et catalyse enzymatique, deux fonctions essentielles à la vie, sont assurées par des entités bien distinctes en l'occurrence l'ADN et les protéines.

Remarquable également est le fait que la plupart des molécules cellulaires, appelées biomolécules, sont des polymères assemblés à partir d'éléments simples comme les 4 nucléotides des acides nucléiques, les 20 acides aminés des protéines, les lipides

[1] Les ARN dits non codants, car ne codant pas des protéines comme les ARN messagers, ne sont pas abordés dans cet exposé. Leurs fonctions régulatrices importantes ont été découvertes au cours des deux dernières décennies et un prix Nobel de Physiologie et Médecine vient d'ailleurs d'être attribué en 2024 à Victor Ambros et Gary Ruvkun pour leur découverte des micro ARNs, l'une des familles de ces ARN non codants.

essentiels à la formation des membranes biologiques et quelques autres. Elles constituent la boite à outil du monde vivant. Une fois encore ceci est commun à tous les êtres vivants connus, ce qui a amené François Jacob à l'Institut Pasteur à évoquer la notion d'unicité du monde vivant dans un article paru dans la revue Science en 1977.

Cette unicité vient de ce que tous les êtres vivants se sont diversifiés à partir d'un même ancêtre appelé LUCA (abréviation de Last Universal Common Ancestor) dont nous n'avons plus trace. Cette filiation a été confirmée scientifiquement par des études phylogénétiques et en particulier par l'analyse comparative des séquences des ARN ribosomiques qui sont les constituants essentiels des ribosomes. Cet arbre phylogénétique distingue trois grandes familles : les bactéries et les eucaryotes auxquels nous appartenons et dont nous sommes les petits derniers. Moins connue est la famille des Archées (ou archéobactéries) considérée comme indépendante de celles des bactéries et des eucaryotes à la suite des travaux de Carl Woese en 1977. Ce sont pour une bonne part des organismes dits extrémophiles, car vivant dans des conditions extrêmes comme celles des sources chaudes ou des cheminées hydrothermales océaniques où pourrait avoir émergé la vie.

Cette notion de parenté entre tous les êtres vivants était déjà pressentie par Charles Darwin comme l'atteste une page d'un cahier antérieur à la publication de *l'Origine des espèces*, son œuvre majeure concernant l'évolution.

Revenons un moment à ce dogme central de la biologie évoqué tout à l'heure. L'ADN renferme sous forme d'enchainements des quatre nucléotides A, T, G et C toutes les informations nécessaires à synthétiser les protéines. Ces informations, il faut cependant les déchiffrer (ou décoder**)** de la même manière que les informations encodées dans un CD ou dans un code-barre doivent l'être par un lecteur de CD ou par les lecteurs des caissières de nos supermarchés.

Ce décodage est assuré dans les cellules par des protéines enzymatiques très performantes appelées polymérases, ADN polymérase pour la réplication de l'ADN ou ARN polymérase pour la transcription de l'ADN en ARN messager. Ces protéines doivent cependant être codées par des séquences d'ADN: problème de l'œuf et la poule qui va très tôt préoccuper quelques-uns des biologistes les plus éminents.

Dès 1962, Alexander Rich**,** bien connu pour ses travaux sur la structure des ARNs et pour leur rôle dans la synthèse des protéines émet l'hypothèse que « des ARNs ou des polymères apparentés aux ARNs pourraient avoir une fonction double : assurer le stockage de l'information génétique et organiser la synthèse des protéines ». De même, Francis Crick avance l'hypothèse que « le premier enzyme pourrait être un ARN et qu'un système basé essentiellement sur l'ARN n'est pas impossible ». La formulation d'un « monde de l'ARN » sera proposée par Walter Gilbert en 1986 après la découverte des propriétés catalytiques de certains ARNs.

Les ARNs dans l'expression et la régulation de l'expression des gènes

Épissage des ARN

On savait depuis longtemps que cellules bactériennes et eucaryotes diffèrent dans leur fonctionnement**.** Chez les bactéries, la transcription des gènes en ARN messagers et leur traduction en protéines par les ribosomes ont lieu dans le même compartiment et les deux opérations peuvent d'ailleurs se faire simultanément. Chez les eucaryotes, les deux opérations se font dans des compartiments séparés de la cellule : le noyau pour la transcription et le cytoplasme pour la traduction.

La grande surprise fut cependant la découverte par Richard Roberts et Philip Sharp de différences fondamentales dans l'organisation des gènes entre bactéries et eucaryotes, ce qui allait leur valoir le prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1993. Chez tous les eucaryotes (de la levure jusqu'à l'homme en passant par les plantes), les gènes ont une structure dite en mosaïque et comportent deux types de séquences : les exons et les introns. Le nombre d'exons varie d'un gène à l'autre et peut être de plusieurs dizaines. L'entièreté du gène est transcrite par l'ARN polymérase comme chez les bactéries, mais ce transcrit dit primaire n'est pas fonctionnel. Un mécanisme d'épissage (un terme de marine) va repérer, au nucléotide près, les frontières entre exons et introns, exciser les introns et recoller bout à bout les exons. Cette opération doit être très précise et la machinerie d'épissage maintenant bien connue est très complexe. Se posait donc la question de comprendre quel peut être l'intérêt d'une étape dont se passent les bactéries ? La découverte des épissages alternatifs allait y répondre. Des réassortiments d'exons peuvent se faire par exemple par un mécanisme de saut d'exon. Ceci donne évidemment naissance à des ARN messagers et des protéines apparentées, mais en partie différentes. Les épissages alternatifs sont très fréquents et permettent de générer deux ou plusieurs protéines aux propriétés différentes à partir d'un même gène. Ceci explique pour une large part comment chez l'être humain les quelques 21 000 gènes codant pour des ARN messagers donnent naissance à plusieurs centaines de milliers de protéines. A titre d'exemple, deux modes différents d'épissage du gène CGRP ont lieu dans la thyroïde, où il code l'hormone calcitonine, et dans certains neurones où il donne naissance à un neurotransmetteur.

Le monde de l'ARN

La notion de monde de l'ARN démontre que stockage d'information et activité catalytique peuvent être assurées par une même entité, organisation qui pourrait avoir donné naissance aux êtres vivants actuels.

Comme l'ADN, l'ARN est constitué d'un enchainement de nucléotides et peut donc stocker de l'information génétique : c'est facile à comprendre et il n'est pas nécessaire de s'attarder longuement sur ce point. Comme déjà évoqué, les ARN messagers ont pour rôle de transporter l'information génétique du gène au ribosome, un concept à la définition duquel ont largement contribué François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff, prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1965, puis François Gros à l'Institut Pasteur de Paris.

Dans le même ordre d'idée, l'existence de virus dont le génome est constitué d'ARN a été démontrée dès le début des années 50 avec comme premier exemple celui du virus de la mosaïque du tabac. De nombreux virus à ARN ont depuis été identifiés chez tous les êtres vivants que ce soient les bactéries, les plantes ou l'être humain. Ils sont responsables de nombreuses pathologies et d'épidémies comme la grippe, la poliomyélite (qui fit des ravages dans les années 50) ou plus récemment la pandémie du COVID 19. C'est essentiellement la vaccination qui a permis de limiter l'expansion de ces épidémies. Il n'est pas inutile de le rappeler à un moment où un Secrétaire d'état à la santé adversaire des vaccins vient d'être nommé aux Etats-Unis.

ARNs à fonction catalytique (ou ribozymes)

L'activité de catalyse de certains ARNs est plus surprenante et sa découverte sera décrite plus en détails.

Un bref rappel de quelques différences importantes entre ADN et ARNs est important pour comprendre cette propriété de certains ARNs. Dans le modèle proposé

par Watson et Crick en 1953 puis vérifié expérimentalement, les deux brins d'ADN sont organisés en une double-hélice dans laquelle chaque élément d'un brin est lié à l'autre par les fameux appariements A-T et G-C. Bien que chacune de ces liaisons soit d'énergie faible, leur nombre confère à l'ADN une grande stabilité. L'ARN par contre est organisé en simple brin beaucoup plus souple avec cependant des possibilités de reploiement partiel par appariements entre les bases d'un même brin sur de courtes régions ce qui peut donner lieu à la formation de structures et de fonctions très diverses.

Une autre différence importante se situe à la position 2' du sucre des nucléotides des acides nucléiques. Pour mémoire, un nucléotide est constitué de trois entités : une base azotée (comme par exemple la guanine), un sucre et un groupement phosphate. L'atome d'hydrogène du désoxyribose de l'ADN est remplacé par une fonction hydroxyle (OH) du ribose dans l'ARN. Cette fonction OH peut être beaucoup plus réactive que l'hydrogène dans certaines conditions (après arrachement d'un proton par exemple) et conférer aux ARNs l'activité catalytique des ribozymes.

On doit cette découverte aux travaux de Tom Cech à l'Université de Boulder au Colorado et de Sydney Altman à l'Université de Yale dans le Connecticut, ce qui leur vaudra de partager le prix Nobel de Chimie en 1989. Les prix Nobel récompensent en général des découvertes importantes, mais celle-ci fut vraiment disruptive. On était en effet persuadé jusqu'alors que toutes les réactions chimiques cellulaires utilisent comme catalyseurs des protéines appelées enzymes. Le vocable de ribozymes a été logiquement proposé pour désigner ces ARNs à activité catalytique. La démarche expérimentale suivie par Cech et Altman vaut d'être détaillée…

Tom Cech est un biochimiste qui s'intéressait au mécanisme mal connu à l'époque de l'épissage des introns des ARNs ribosomiques chez le protozoaire cilié *Tetrahymena pyriformis*. Le modèle peut surprendre, mais était particulièrement adéquat pour un travail de biochimie dans la mesure où cet organisme unicellulaire eucaryote est facilement cultivable. De plus et à la différence de la plupart des autres gènes, les gènes codant pour les ARN ribosomiques sont en copies multiples (plusieurs centaines par génome). Le mécanisme d'élimination de l'intron qui sépare les exons 1 et 2 du précurseur de l'ARN ribosomique de la grande sous-unité des ribosomes n'a rien de très particulier avec deux réactions d'attaque dites nucléophiles, par la fonction 2'OH d'un ribose, des jonctions exon-intron. La surprise viendra de la découverte de ce que ces deux réactions ne nécessitent aucune des protéines de la machinerie d'épissage. Tom Cech[2] explique avec beaucoup de clarté et de modestie à quel point il lui fut difficile de se convaincre de la réalité d'observations qu'il était le tout premier à faire et qui remettaient en question les concepts de l'époque. Sa démarche expérimentale fut classique en biochimie : démontrer d'abord que cet épissage peut être réalisé dans un extrait cellulaire, puis progressivement purifier la machinerie d'épissage jusqu'à un stade où seul l'ARN parait être présent dans le milieu réactionnel. Il fallait cependant éliminer la possibilité qu'une protéine difficilement détectable soit restée solidement accrochée à l'ARN. Il a utilisé pour ce faire les outils habituels du biochimiste comme le traitement par des enzymes appelées protéases capables de dégrader non spécifiquement toutes les protéines. Ce sont par exemple les « enzymes gloutons » utilisés dans les lessives pour « laver plus blanc que blanc » comme le disait Coluche dans son fameux sketch. Décrire la somme des contrôles qu'a utilisés Tom Cech pour établir sa démonstration de manière irréfutable sortirait du cadre de cette publication.

[2] L'auteur n'a jamais eu l'occasion de rencontrer Tom Cech et est allé l'écouter sur YouTube.

De manière contemporaine, mais indépendante, Sydney Altman[3] étudiait chez les bactéries la biosynthèse des ARN de transfert (ARNt) eux aussi découpés à partir d'un précurseur de grande taille. L'une des étapes met en jeu une coupure par la RNase P du précurseur libérant ainsi l'extrémité 5' de l'ARNt. Cette nucléase comporte une partie protéique et un ARN appelé M1 dont on pensait qu'il n'était qu'un cofacteur de la nucléase. De manière surprenante ici aussi, l'ARN M1 débarrassé de toutes protéines est encore capable d'assurer la réaction de clivage bien qu'à vitesse plus lente.

Les observations de Sydney Altman venaient donc conforter et surtout compléter celles de Tom Cech. En effet, le ribozyme découvert par T. Cech agit comme un fusil à un coup : la conformation locale de l'ARN ribosomique entraine l'élimination de l'intron et c'est terminé. Par contre, l'ARN M1 caractérisé par Sydney Altman a vraiment les caractéristiques d'une enzyme : il découpe le précurseur de l'ARNt sans être lui-même altéré et pourra donc venir attaquer une autre molécule d'ARN. Les travaux de cette équipe ont démontré la conservation des RNase P dans toutes les espèces étudiées. La place prise par la partie protéique est cependant de plus en plus importante par rapport à celle de l'ARN lorsqu'on passe de la bactérie à l'être humain. De plus, la RNase P humaine débarrassée de ses protéines a perdu toute activité. On voit donc que les protéines prennent une part de plus en plus importante dans l'activité de ce ribozyme, observation intéressante d'un point de vue évolutif.

Nul n'imaginait dans les années 70 que des travaux portant sur une étape du mécanisme de biosynthèse des ARN de transfert allaient déboucher sur une découverte majeure quelques années plus tard. Altman était à l'époque Assistant Professor dans le laboratoire du Professeur Dieter Söll et ne parvint d'ailleurs pas à s'y faire titulariser, car la compétition pour les rares postes permanents était très vive dans ce département.

La découverte des ribozymes était tout à fait inattendue et résultait de recherches fondamentales faites par T. Cech et S. Altman sur la biosynthèse de certains ARNs. Ceci démontre une fois encore à quel point de la recherche fondamentale bien conduite reste indispensable à une époque où les financements à court terme vers des recherches finalisées prédominent de plus en plus.

Les travaux de Cech et Altman allaient évidemment susciter de nombreuses recherches et des ribozymes catalysant des réactions très différentes ont été depuis mis en évidence dans tout le règne vivant ainsi que chez les virus.

Le ribosome est un ribozyme

Une découverte remarquable et elle aussi inattendue est que le ribosome, le site d'assemblage des protéines, est lui aussi un ribozyme. C'est au niveau du ribosome, et plus particulièrement de sa grande sous-unité, que sont reliés les acides aminés par une liaison peptidique. La recherche d'une protéine catalysant cette réaction s'est avérée vaine : aucune des nombreuses protéines du ribosome n'a cette fonction et aucune protéine ne vient s'associer transitoirement au ribosome pour l'assurer. Il faudra attendre d'avoir une image détaillée de la structure des deux sous-unités du ribosome pour résoudre cette énigme. Ceci sera rendu possible par les progrès des techniques d'analyse structurale et en particulier de diffraction des rayons X, opération particulièrement difficile vu la taille et la complexité du ribosome. Chaque sous-unité du ribosome

[3] Pour la petite histoire, Bernard Lebleu a bien connu Sydney Altman qui travaillait comme lui dans le Département de Biologie Moléculaire et Biophysique de l'Université de Yale dans les années 70.

comporte en effet des ARN de grande taille (les ARN ribosomiques) et plusieurs dizaines de protéines différentes.

Le prix Nobel de Chimie a été attribué conjointement pour ce travail en 2009 à Venkatraman Ramakrishnan (un chercheur d'origine indienne travaillant au Medical Research Council à Cambridge, véritable pépinière de prix Nobel en biologie et chimie) pour la détermination de la structure de la petite sous-unité du ribosome, à Tom Steitz (Département de Biologie Moléculaire et Biophysique, Université de Yale) pour celle de la structure de la grande sous-unité et Ada Yonath (Institut Weizmann des Sciences) pour avoir développé les techniques d'analyse structurale et pour d'autres contributions importantes dans ce domaine.

Leurs travaux ont permis d'établir avec précision l'architecture du ribosome. On y voit par exemple que les ARN ribosomiques y occupent plus de place que les protéines ribosomales. La liaison entre les acides aminés se fait au niveau de la région CPT (pour Centre Peptidyl Transférase**)** de la grande sous-unité où vont venir se positionner les deux acides aminés devant être reliés par une liaison peptidique. Cette région CPT ne comporte aucune protéine et est très conservée dans toutes les espèces comme démontré par Ada Yonath et son équipe. Des études ultérieures vont démontrer que c'est bien la conformation de l'ARN ribosomique dans cette région qui est responsable de la formation de la liaison peptidique.

Si ce prix Nobel a été justement attribué à Ada Yonath, plusieurs de ses collaborateurs comme Chen Davidovich, de ses élèves comme Ilana Agmon, maintenant au Technion de Haifa, ou de chercheurs d'autres universités comme T. Kamura (Université de Tokyo) vont jouer un rôle fondamental dans la notion de proto-ribosome comme ancêtre du ribosome actuel avec des travaux qui se poursuivent à l'heure actuelle.

Comme évoqué plus haut, une structure relativement courte de 178 nucléotides (alors que l'ARN ribosomal en compte plus de 5 000) est fortement conservée, signe évident de son rôle essentiel. Dans une publication de 2022 de la revue Nucleic Acids Research, Ada Yonath résume ses travaux démontrant que de courts fragments d'ARN issus de cette fameuse poche sont effectivement capables de catalyser la liaison entre deux acides aminés bien qu'avec une efficacité nettement moindre que celle des ribosomes actuels.

Des étapes importantes de l'expression des gènes comme la biosynthèse de certains ARNs ou la formation de la liaison peptidique peuvent donc être catalysées par des ARNs en l'absence de protéines.

De l'origine probable des briques élémentaires de la vie

Ces briques élémentaires sont les nucléotides des acides nucléiques, les acides aminés des protéines, les coenzymes des réactions d'oxydo-réduction, l'ATP comme source d'énergie et quelques autres composés peu nombreux et très conservés dans l'évolution.

Pour rappel, la terre a à peu près 4,5 milliards d'années et les conditions compatibles avec la vie apparaissent il y a environ 4 milliards d'année, car il a fallu entre autres que la température diminue suffisamment. Les premières traces de vie connues sont celles de fossiles de cyanobactéries, des micro-organismes marins datant d'environ 3,5 milliards d'année. La vie va d'ailleurs rester cantonnée à ces milieux pendant très longtemps et les premiers organismes terrestres n'apparaitront qu'il y a environ 400 millions d'années. Sur une échelle de temps de 24h, *Homo sapiens* n'est apparu que dans la dernière minute.

Comme souvent en sciences, ce qui est maintenant étayé de manière solide a fait l'objet d'hypothèses par des scientifiques visionnaires il y a bien longtemps. C'est le cas

de la notion de « soupe prébiotique » imaginée par Alexander Oparin en URSS et John Haldane en Angleterre dans les années 20. Ils proposent que les molécules essentielles à la vie aient été synthétisées à partir de composés simples dans les conditions appelées prébiotiques prévalant sur terre il y a quelques milliards d'années.

La première démonstration scientifique du concept a été apportée par l'expérience de Stanley Miller à l'Université de Chicago en 1953. Il a reproduit en laboratoire ces conditions prébiotiques de la vie sur terre. Pour se faire, il a enfermé dans un ballon des molécules simples comme du méthane, de l'ammoniac ou de l'hydrogène et y a fait barboter de la vapeur d'eau. Sous l'influence d'arcs électriques simulant des orages et de la chaleur, de nombreux composés organiques simples se sont formés et en particulier des acides aminés. D'autres expériences basées sur des modèles semblables ont permis de synthétiser des nucléotides. Il s'agissait cependant d'un modèle expérimental dont l'adéquation avec les conditions de la vie sur terre a été contestée.

Les travaux plus récents et remarquables de John Sutherland (Medical Research Council, Cambridge) ont depuis démontré que la synthèse chimique de ribonucléotides, d'acides aminés et d'acides gras peut se faire avec la même chimie et des rendements satisfaisants dans des conditions prébiotiques plausibles. Sans nous attarder aux équations, ces synthèses chimiques utilisent comme source essentielle de carbone du cyanure d'hydrogène, composé simple à un atome de carbone et se font sous irradiation UV en conditions réductrices. C'est important, car la présence d'oxygène sur terre est une conséquence de la photosynthèse et donc de la vie. A titre d'exemple, le mélange de cyanure d'hydrogène et d'ammoniac donne naissance à l'adénine, un des constituants des acides nucléiques.

Il est donc maintenant bien établi que les précurseurs des trois grandes familles de composés indispensables à la vie (acides nucléiques, protéines et lipides) peuvent être synthétisés en l'absence de protéines enzymatiques dans des conditions prébiotiques.

Dans quelles éprouvettes autres que celles du chimiste se sont faites ces réactions ? Ceci fait l'objet d'hypothèses différentes, mais pas nécessairement incompatibles. Des conditions compatibles à la mise en œuvre de ces réactions peuvent être réalisées dans les océans au niveau des cheminées hydrothermales (des volcans sous-marins) ou dans des sources chaudes comme on en trouve dans le parc de Yellowstone. Ces sources hydrothermales dans la profondeur des océans protègent des radiations UV très importantes à cette époque. Chaleur, grande diversité et abondance en composés chimiques comme l'hydrogène, le CO ou le méthane créent des conditions favorables à la synthèse des premières biomolécules. S'y ajoute un gradient de protons comme source d'énergie. Enfin, ces structures sont formées de roches se présentant comme des éponges poreuses où ces molécules ont pu se nicher et réagir plutôt que de se diluer.

Ces précurseurs de la vie pourraient aussi avoir une origine extra-terrestre. La présence de nombreux composés organiques dont des acides aminés, des purines et des pyrimidines (constituants des acides nucléiques) ou encore des porphyrines a été détectée dans la météorite de Murchison qui s'est écrasée en Australie en 1969. Ce type de découverte a redonné du crédit à la notion de panspermie qui propose une origine extra-terrestre de la vie. Cette théorie est ancienne puisqu'elle a été formulée par le philosophe grec Anaxagore, abandonnée ensuite puis évoquée à nouveau au 19ème siècle par le grand chimiste suédois Arrhenius. Que la vie ait pu émerger ailleurs que sur la terre est probable et les programmes d'exploration spatiale apporteront sans doute plus de réponses.

Origine terrestre ou extra-terrestre ne fait cependant que déplacer le problème quant à une question centrale et encore mal résolue : comment la vie a-t-elle émergé d'une collection de molécules inanimées ?

En résumé, les molécules du vivant peuvent être synthétisées à partir de composés simples dans des conditions prébiotiques et les ribozymes sont, au même titre que les enzymes, capables de catalyser de nombreuses réactions chimiques dont l'assemblage d'acides aminés. L'association dans une même entité des propriétés de stockage d'information et de catalyse enzymatique apporte donc une réponse au problème de l'œuf et de la poule.

D'autres arguments sont régulièrement avancés en faveur d'un monde primordial basé sur l'ARN et non sur l'ADN. Les constituants de l'ADN (désoxyribonucléotides) sont synthétisés à partir de ceux de l'ARN (ribonucléotides). De nombreux cofacteurs, qui jouent un rôle majeur dans les réactions biochimiques cellulaires, sont des ribonucléotides. Ce sont par exemple le NADH et le FAD des réactions d'oxydo-réduction, l'ATP des réactions nécessitant un apport d'énergie ou le coenzyme A du métabolisme des acides gras

En conclusion, ribozymes et cofacteurs seraient donc des reliques de ce monde de l'ARN. Malheureusement, aucune trace fossilisée de ces premiers organismes vivants vraisemblablement beaucoup plus simples que les êtres vivants actuels, n'est disponible et il n'y a sans doute aucune chance d'en retrouver : nous en sommes donc réduits à émettre des hypothèses quant à leur nature et leur organisation.

Questions encore mal ou non résolues.

Comment se sont reproduits (on dit répliqués) ces ARNs ? Aucun ribozyme naturel catalysant cette réaction n'a été trouvé, mais ils peuvent être générés en laboratoire

Au sein de quelles structures (les ancêtres de nos cellules) se sont faites ces réactions ? Ce sont vraisemblablement des vésicules constituées par l'autoassemblage de lipides à caractère polaire.

Pourquoi et quand ce monde de l'ARN a-t-il disparu pour faire place à notre monde actuel dans lequel le stockage d'information est assuré par l'ADN et la catalyse de la plupart des réactions cellulaires par les protéines ?

De nombreux travaux se poursuivent pour essayer d'y apporter des réponses.

Notons par exemple, que la polymérisation non enzymatique de ribonucléotides se fait dans les conditions des sources hydrothermales citées plus haut et que ces synthèses sont fortement accélérées en présence d'une matière cristalline. Citons aussi les remarquables travaux faits *in vitro* par Jerry Joyce au Salk Institute et par Jack Szostak à l'université de Chicago dont les très intéressantes conférences sur l'origine de la vie sont à écouter sur YouTube. Ils ont entre autres démontré que des ribozymes capables de répliquer des ARNs peuvent être générés à partir de grandes populations (appelées banques) d'ARN de séquences aléatoires. Aucune de ces structures n'approche cependant les performances des polymérases actuelles, les enzymes synthétisant les acides nucléiques. Décrire ces travaux toujours en cours et les technologies dites d'évolution *in vitro* mises en œuvre pourrait faire l'objet d'une publication à part entière.

Pourquoi le monde de l'ARN n'a-t-il pas perduré ?

Les raisons, pour lesquelles ce monde de l'ARN n'a pas perduré et pour lesquelles l'ADN a supplanté l'ARN comme porteur de l'information génétique sont faciles à comprendre.

Les machineries cellulaires actuelles associant ribozymes et protéines sont plus performantes que les ribozymes seuls. A titre d'exemple, les proto-ribosomes sont beaucoup moins efficaces que les ribosomes actuels.

De plus, l'ADN a des propriétés qui en font un support beaucoup mieux adapté au stockage d'information génétique que l'ARN. Ce sont des molécules beaucoup plus

stables que les ARNs et un système de stockage d'information doit idéalement mettre en jeu des structures stables. Cette grande stabilité de l'ADN est d'ailleurs exploitée par la police judiciaire comme par les spécialistes de la paléontologie.

Les ADN polymérases, les enzymes répliquant l'ADN, ont la propriété tout à fait remarquable de pouvoir corriger leurs erreurs et donc d'en limiter le nombre, ce que n'ont pas les ARN polymérases.

Les bactéries comme les cellules eucaryotes ont mis au point des mécanismes sophistiqués et très conservés de détection et d'élimination, on parle de réparation, des altérations de l'ADN engendrées par des agents physiques, rayonnements UV par exemple, ou chimiques comme les carcinogènes

L'ensemble de ces propriétés (rappelons une fois encore que leur description détaillée sortirait du cadre de cet exposé) font de l'ADN le support idéal pour stocker et transmettre l'information génétique.

Ceci explique les raisons pour lesquelles il ne reste que des reliques de ce monde primordial de l'ARN supplanté par le monde actuel où les fonctions de catalyse et de stockage d'information génétique ont été séparées.

De la chimie à la biologie : l'abiogénèse

Reste à comprendre comment les premiers organismes vivants, même très rudimentaires, ont émergé à partir d'une collection de molécules chimiques, ce que l'on appelle l'abiogenèse.

Que ce soit arrivé par chance est quasi impossible en termes de probabilités même si les premiers êtres vivants étaient vraisemblablement beaucoup plus simples que ceux que nous connaissons et si cette transition du non vivant au vivant a eu quelques centaines de millions d'années pour se faire.

On est donc amené à invoquer l'intervention d'un moteur ou d'une force motrice (traduction peu satisfaisante de l'anglais « driving force ») dont la nature reste très largement inconnue et débattue. Contentons-nous ici d'évoquer de nouveaux développements apparus depuis quelques années au sein d'une nouvelle branche de la chimie appelée chimie des systèmes qui s'intéresse aux propriétés particulières des macromolécules.

La chimie des systèmes complexes s'applique tant aux polymères biologiques comme les ARNs qu'à des polymères de synthèse. Ils ont pour propriété de s'assembler spontanément (par interactions entre bases pour les acides nucléiques) pour donner naissance à des structures complexes (on parle d'organisation supramoléculaire) avec émergence de propriétés qui n'existent pas au niveau des constituants pris isolément. C'est le cas des ARNs qui, nous l'avons vu, ont la capacité de s'organiser spontanément pour donner naissance à des fonctions inattendues. Ce sont par exemple, l'activité catalytique des ribozymes ou la capacité qu'ont certains ARNs appelés aptamères à s'associer très spécifiquement à un ligand comme l'ATP par exemple. De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de ces propriétés et des applications dans le domaine du diagnostic ont été développées.

De plus, on a pu démontrer que les ARNs peuvent utiliser des nucléotides activés pour se répliquer de manière non enzymatique par appariement de bases au moins sur de courtes séquences, propriété qui favorise leur persistance.

Ces deux types de propriétés contribuent à expliquer le rôle moteur qu'ont pu jouer les ARNs à l'origine de la vie. Est seulement effleurée ici une démarche très récente (la plupart des publications datent du 21ème siècle) où se sont illustrés des biologistes (comme Jack Szostak cité plus haut ou Robert Pascal à Montpellier), des chimistes des acides

nucléiques comme Piet Herdewijn à l'Université Catholique de Louvain) ou des chimistes des polymères comme Jean-Marie Lehn (prix Nobel de Chimie) à l'Université de Strasbourg.

Conclusion

L'hypothèse d'un monde primordial où stockage de l'information génétique et activité catalytique étaient assurées par des ARNs est plausible même s'il n'en reste que des reliques comme les ribozymes. L'origine des blocs de construction dont la polymérisation a donné naissance aux acides nucléiques et aux protéines dans les conditions prébiotiques est elle aussi raisonnablement bien établie.

L'absence de fossiles de ces organismes amène cependant à rester très humbles, mais c'est le propre de tout scientifique, et à admettre que tout est loin d'être compris sur la nature et le fonctionnement de ces premiers êtres vivants. Loin d'être une frustration, la complexité du fonctionnement des organismes les plus simples reste une source d'émerveillement et une raison de croire à l'importance de la recherche scientifique.