

« La vie semble être un comportement ordonné et réglementé de la matière, comportement non basé exclusivement sur sa tendance de passer de l'ordre au désordre, mais en partie sur un ordre qui se maintient. »

Erwin Schrödinger, *Qu'est-ce que la vie ?*, 1944.

Quand les ARN peuplaient le monde

Elles sont ubiquistes dans les trois domaines du vivant et leur diversité fonctionnelle ne cesse d'étonner les chercheurs : les molécules d'acide ribonucléique ou ARNs pourraient avoir présidé le métabolisme des toutes premières étapes de la vie. L'hypothèse d'un « monde ARN originel » arrive aujourd'hui en tête dans les scénarios de l'évolution.

Marie-Christine Maurel
est professeur à l'université Pierre-et-Marie Curie, Paris VI, et chercheur à l'Institut Jacques-Monod à Paris.
maurel@ijm.jussieu.fr

Parmi les différentes hypothèses sur les origines de la vie, on a longtemps privilégié celle proposée en 1924 par le biologiste soviétique Alexandre Oparin. On pourrait la résumer ainsi : des molécules formées dans l'atmosphère de la Terre primitive se seraient déposées dans l'eau des océans et auraient constitué une « soupe prébiotique » contenant une grande variété de substances organiques, à partir desquelles la vie cellulaire se serait organisée. Depuis les années 1950, ce scénario extraordinaire a donné lieu à de mul-



ALEXANDRE OPARIN propose en 1924 sa théorie de la « soupe prébiotique ».

©NOVOSTI/SPL/ COSMOS

tiples expériences dont la plus célèbre est celle de Stanley Miller qui, en 1953, a réalisé la synthèse de quatre acides aminés, en tout point semblables aux acides aminés de nos protéines actuelles, en faisant réagir des molécules gazeuses simples (méthane CH₄, hydrogène H₂, ammoniac NH₃, eau H₂O) soumises à une décharge électrique de 60 kilovolts [1]. Des acides aminés se retrouvant dans une solution aqueuse formée en fin de réaction, cela ressemblait beaucoup à la soupe prébiotique d'Oparin ! Mais

cette hypothèse, même « confirmée » expérimentalement, a rencontré de sérieuses oppositions. On a notamment fait remarquer que l'assemblage des petites molécules, que l'on appelle les briques élémentaires du vivant, en macromolécules fonctionnelles, nécessite toujours l'élimination de molécules d'eau, et qu'il est difficile de réaliser une telle réaction de condensation... dans l'eau !

Matrice originelle

Des scénarios alternatifs se sont alors développés, privilégiant le rôle de surfaces minérales telles que les argiles ou les pyrites [11]. La controverse a stimulé l'expérimentation et il faut reconnaître qu'aujourd'hui les

sources de molécules nécessaires à la vie ne constituent plus un très grand mystère. La biomasse présente sur la Terre primitive, qu'elle soit d'origine endogène ou venue de l'espace (théorie dite de l'impact), est quantifiable par les géochimistes. La plupart de ces événements passés sont aujourd'hui reconstitués en laboratoire, où l'on produit aisément molécules et fragments de la chaîne métabolique, dans des conditions dites « prébiotiques » [1,2]. À ce stade, nous devons nous interroger sur la pérennité, la transmission et l'évolution de ces processus. En terme biologique, il est en effet important de savoir jusqu'à quel point une séquence de réactions (un métabolisme) est capable de se développer indépendamment d'un système génétique. Autrement dit, la vie a-t-elle pu s'installer à partir d'un chaos initial de molécules synthétisées dans un océan primitif ? Ne faut-il pas plutôt imaginer l'existence d'une matrice originelle capable d'informer, au sens étymologique du terme *informare*, donner une forme, c'est-à-dire de façonner et de supporter les processus naissants ?

De fait, le métabolisme contemporain met en jeu, au sein de toute cellule vivante, deux grandes catégories de molécules aux structures très différentes, les acides nucléiques et les protéines. Les acides nucléiques, ADN (acide désoxyribonucléique) et ARN (acide ribonucléique) sont composés par l'alternance régulière de quatre motifs, A, T (ou U pour l'ARN), G et C, alors que les protéines sont constituées de 20 acides aminés qui ont tous une personnalité chimique différente. Il est aujourd'hui bien connu que les acides nucléiques portent dans leurs séquences une « information génétique ». Ils servent de matrice lors de la transmission de ces séquences à des molécules-filles (ce que l'on appelle la réplication) ou à des molécules d'ARN (on parle alors de transcription). Les

protéines, quant à elles, sont les actrices qui mettent en œuvre la matière vivante. S'il est délicat d'imaginer l'émergence spontanée et simultanée de ces deux classes de macromolécules si différentes, il est encore plus difficile de concevoir

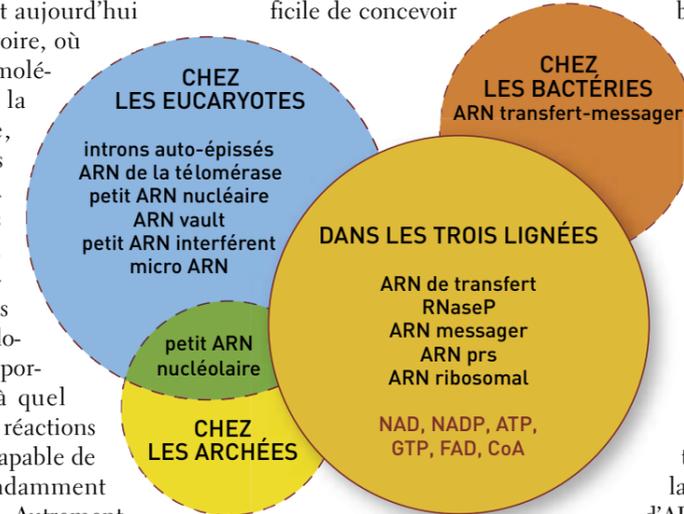


Fig. 1 LES ARNs SONT PARTOUT DANS LES TROIS LIGNÉES DU VIVANT, eucaryotes, bactéries et archées, comme le montre cette répartition (en rouge : les composants ribonucléotidiques). Nombre de ces ARNs accomplissent plusieurs actes métaboliques.

l'émergence spontanée et simultanée d'une relation de codage entre elles. Or, cette relation de codage préside à la synthèse des protéines qui sont les catalyseurs des réactions biochimiques du vivant. Autrement dit, les protéines expriment le « message » que les fragments d'acides nucléiques – les gènes – portent dans leurs séquences.

Un pouvoir catalytique

Comment dès lors envisager la question des origines ? Dans les années 1980, la découverte d'ARN à pouvoir catalytique a ouvert de nouveaux horizons. Ces ARNs catalyseurs, appelés également ribozymes – c'est ainsi qu'ils furent nommés par contraction du ribose contenu dans l'ARN, et du suffixe « zyme », qui

signifie ferment –, sont non seulement capables de véhiculer une information génétique, mais également d'exercer une activité catalytique, à l'instar des protéines. Dès 1986, Walter Gilbert signait, dans la revue *Nature*, un petit article qui rassemblait l'ensemble des observations et des faits conduisant à ce qu'il baptisa le « RNA world » [3].

Comme on peut l'imaginer, l'hypothèse du « monde ARN » est fondée sur l'idée qu'à une certaine étape de l'évolution le métabolisme a reposé essentiellement sur l'activité des molécules d'ARN. Au cours d'une étape précoce, la continuité génétique était alors assurée par la réplication de molécules d'ARN, par le jeu d'interactions faibles et sans intervention d'enzymes protéiques. La catalyse, quant à elle, était assurée par les ribozymes, accompagnés éventuellement par l'activité de petits peptides [4]. Ce scénario s'appuie sur un certain nombre d'observations du métabolisme contemporain interprétées comme étant des traces fossiles de l'activité passée du monde ARN.

Par ailleurs, il suffit d'examiner la distribution phylogénétique des acides ribonucléiques dans les trois domaines du vivant, eucaryotes, bactéries et archées [fig. 1], pour se rendre compte à la fois de leur ubiquité, de leur grand nombre et de leur diversité fonctionnelle. On trouve, à côté des ARNs messager*, des ARNs de transfert* et des ARNs ribosomaux*, de multiples petits ARNs et des cofacteurs de même nature qui accomplissent chacun plusieurs actes métaboliques : des catalyses, des régulations, des contrôles, des rôles dans la défense antivirale, des extinctions de gènes ou des restaurations de génomes ancestraux, ... d'autres ARNs sont multi-spécifiques, c'est le cas des ARNm bactériens qui sont à la fois ARN de transfert et ARN messager...

* Les ARNs messager véhiculent l'information génétique de l'ADN du noyau vers le cytoplasme.

* Les ARNs de transfert participent à la traduction de l'information génétique en tant que lien entre acides nucléiques et protéines.

* Les ARNs ribosomaux sont les constituants structuraux et fonctionnels des ribosomes.

La Recherche a publié

- [1] Entretien avec Stanley Miller, « L'apparition de la vie était inévitable », novembre 2003, n° 369, p. 67.
[11] Entretien avec Günter Washtershäuser, « La première étincelle de vie », novembre 2000, n° 336, p. 25.

[1] M.-C. Maurel et L.E. Orgel, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, 30, 423, 2000.

[2] L. Leman, L.E. Orgel, M.R. Ghadiri, *Science*, 306, 283, 2004.

[3] W. Gilbert, *Nature*, 319, 618, 1986.

[4] M.-C. Maurel et A.L. Haenni, *Lectures in Astrobiology*, Springer Verlag, 2005.



* Les **nucléotides** sont les briques élémentaires des acides nucléiques. Ils sont formés par l'association d'une base azotée, d'un sucre (ribose pour l'ARN, ou désoxyribose pour l'ADN) et d'un acide phosphorique. Associés les uns aux autres, les nucléotides constituent la séquence de l'acide nucléique.

* Un **virus** est un parasite pathogène qui ne contient qu'une seule molécule d'ARN ou d'ADN (jamais les deux) entourée d'une enveloppe protéique. Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le virus de l'influenza, le poliovirus sont tous des virus à ARN.

* Les **viroïdes** sont les plus petits agents pathogènes des plantes. Ils sont constitués d'un ARN circulaire en simple brin et ne comportent pas d'enveloppe.

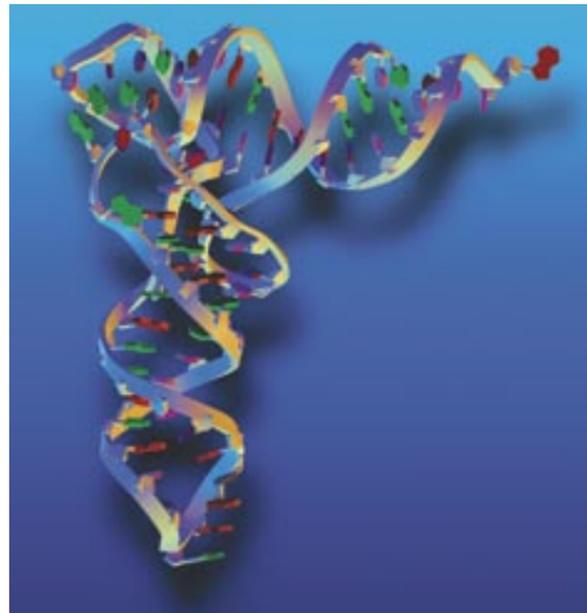
La découverte la plus spectaculaire fut publiée dans la revue *Science* en l'an 2000. Paul Nissen et ses collaborateurs de l'université Yale, dans le Connecticut, y révélaient les bases structurales de l'activité de l'ARN ribosomal capable de former la liaison peptidique entre deux acides aminés. Le ribosome, gros complexe composé d'ARN dit ribosomal et de protéines, est le lieu où se déroule la synthèse des protéines. Le ribosome est un ribozyme, cela signifie que l'ARN ribosomal est seul responsable de la synthèse des protéines ; ce qui constitue évidemment un argument de poids en faveur de l'idée d'un monde ARN originel.

Attardons-nous quelques instants sur un autre ARN, l'ARN de transfert, ou ARNt, qui joue également un rôle crucial lors de la synthèse des protéines. L'ARNt transporte en effet un acide aminé en un site particulier du ribosome afin que s'établisse la liaison avec un autre acide aminé. Le choix de l'ARNt spécifique de l'acide aminé transporté est guidé par le fait qu'il possède trois nucléotides* (anticodons) qui « reconnaissent » trois autres nucléotides (codons) portés par l'ARN messager. L'ARNt fonctionne donc comme un adaptateur – il y a en effet autant d'ARNt dans la cellule que d'acides aminés –, et tout permet de penser que ce type de molécule est apparu très tôt dans l'évolution. Certains spécialistes considèrent même que ce sont des fossiles moléculaires d'un ancien monde ARN.

En effet, au sein de la petite molécule d'ARN de transfert (100 nucléotides de long au maximum), que l'on représente souvent sous forme de feuilles de trèfle, constituée de quatre tiges surmontées de quatre boucles, on trouve de très nombreux nucléotides « exotiques » à qui l'on prête une lointaine origine prébiotique. Cette particularité n'est pas anodine, puisque ces

nucléotides modifiés sont communs aux trois domaines du vivant et prennent une part décisive dans les interactions avec les protéines et dans la fidélité de la traduction du « message » génétique.

Enfin, il est fréquent de rencontrer des virus*, dits virus à ARN, (par exemple, le rétrovirus VIH) ou des viroïdes* portant des motifs qui ressemblent à de l'ARNt [fig. 2a, 2b]. Nancy Maizels et Alan Weiner de Yale University, dans le Connecticut, ont décrit récemment le cas de nombreux virus bactériens



STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE D'UN ARN DE TRANSFERT. Cette molécule joue un rôle crucial dans la synthèse des protéines, et tout laisse penser qu'elle est apparue très tôt dans l'évolution. © ALFRED PASIEKA/SPL/COSMOS

ou de plantes qui seraient des fossiles moléculaires d'un monde ARN. Leurs chromosomes étaient à l'origine constitués de simples brins d'ARN et furent par la suite « rétro-transcrits » en génome à ADN (lire l'interview de Patrick Forterre, p. 39). La présence obligatoire d'ARN pour amorcer la synthèse d'ADN dans toutes les cellules vivantes pourrait d'ailleurs être un vestige de ces premiers génomes à ARN et de leur transcription vers l'ADN. L'initiation de la réplication de tout l'ADN cellulaire pourrait dans

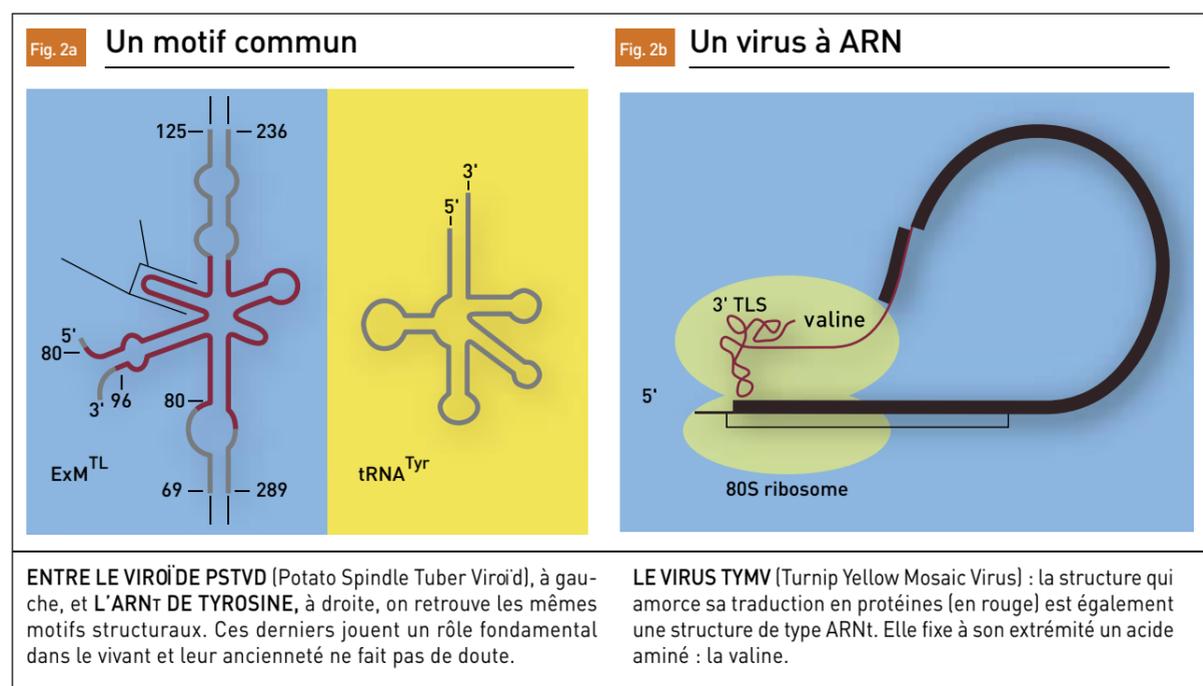
ce cadre n'être qu'une transcription détournée et l'ADN ne serait plus alors qu'un ARN modifié.

Dans leur structure, certains virus à ARN présentent de nombreux motifs d'ARNs catalytiques actifs au cours de la réplication virale. Ces motifs viraux dits en « tête de marteau » ou en « épingle à cheveux » en raison de leur forme, ou le virus de l'hépatite Delta, s'auto-coupent de manière réversible et façonnent ainsi le génome viral. Il est tentant de considérer ces virus à ARN comme les « starters » du monde vivant. Pour prolonger cette hypothèse, il nous reste encore à découvrir d'autres activités démontrant les réelles capacités métaboliques des ribozymes.

Darwin in vitro

Un premier pas en ce sens a été franchi *in vitro*, puisque l'on peut d'ores et déjà orienter l'activité de molécules d'ARN au cours d'expériences d'évolution dirigée. La méthode, mise au point dans les années 1990 par Larry Gold de SomaLogics-Boulder dans le Colorado et Jack Szostak au Massachusetts General Hospital à Boston, consiste à sélectionner à partir d'une grande population de molécules d'ARN toutes différentes, les quelques rares ARNs capables de réaliser un

acte catalytique imposé par l'expérimentateur. Il s'agit d'une sélection non naturelle mimant parfaitement les étapes clés (amplification, mutation, sélection) d'un processus darwinien. Dans ces expériences, des ribozymes capables de lier des nucléotides les uns aux autres, de lier des acides aminés à des ARNs de manière spécifique, d'accomplir des réactions d'oxydo-réductions ou de se lier eux-mêmes à des composants membranaires ont été obtenus avec succès... Reste à comprendre comment sont apparus



ENTRE LE VIROÏDE PSTVD (Potato Spindle Tuber Viroïd), à gauche, et l'ARNt DE TYROSINE, à droite, on retrouve les mêmes motifs structuraux. Ces derniers jouent un rôle fondamental dans le vivant et leur ancienneté ne fait pas de doute.

LE VIRUS TYMV (Turnip Yellow Mosaic Virus) : la structure qui amorce sa traduction en protéines (en rouge) est également une structure de type ARNt. Elle fixe à son extrémité un acide aminé : la valine.

les premiers nucléotides. D'autres expériences sont en cours, mimant différents milieux prébiotiques et mettant en œuvre des systèmes génétiques alternatifs, agencés de manière aléatoire, autrement dit des molécules très semblables aux acides nucléiques et présentant les mêmes propriétés dans le transfert d'information.

Ce qui est réalisable *in vitro* dans nos laboratoires a-t-il pu se produire il y a 3,8 milliards d'années ? Personne ne peut encore l'affirmer, mais il est clair qu'à partir de toutes ces données, on peut aujourd'hui dessiner le contour d'un hypothétique scénario de ce que furent les étapes clés de l'histoire naturelle du vivant. Des viroïdes, ou leurs proches ancêtres, qui ressemblent à des ARNs catalytiques libres et porteurs d'informations, ont été encapsulés dans un environnement spécial, lipidique, membranaire ou cristallin, et c'est ainsi qu'un monde nouveau, compartimenté, a pu émerger à partir de ces structures. Cet ensemble archaïque rassemblait probablement toutes formes de protovirus puis de protocellules capables de mettre en œuvre les débuts d'un métabolisme et de se confronter à une sélection darwi-

nienne. De nouvelles populations évoluèrent vers des cellules à ARN complexes, des ribocytes, capables de déployer une large gamme d'activité préparant la transition vers le monde à ADN moderne [5,6].

Un rôle dans l'hérédité

Étape clé des travaux sur les origines de la vie, le monde de l'ARN constitue-t-il également une étape précoce de l'histoire du vivant ? Les ARNs contemporains sont-ils les fossiles d'anciennes molécules ? Les voies métaboliques primordiales ont-elles été guidées par de petits ARNs ? Le message de dizaines d'années de recherche est maintenant bien clair. Dans nos laboratoires, l'ARN a changé de statut : de simple molécule au rôle transitoire permettant de bâtir des objets plus complexes, il est devenu, au fil des découvertes, une molécule aux multiples fonctions métaboliques. Et contrairement à ce que l'on a longtemps cru, l'hérédité ne repose pas uniquement sur la molécule d'ADN. L'étude des mécanismes épigénétiques* montre que l'ARN intervient lors de la transmission de l'activité des gènes, donc au cours de l'hérédité. Comme le soulignait Axel Kahn

dans un article publié le 15 août 2002 dans *Le Monde*, nous venons d'entrer dans une ère nouvelle de la biologie moléculaire. On venait en effet de découvrir des petits ARN dits « interférents », au mécanisme d'action qualifié d'universel. Ces petits ARNs (21-25 nucléotides de long) ont de multiples fonctions : dans la défense antivirale, la régulation de l'expression des gènes, les réarrangements génétiques ou l'inhibition de la synthèse des protéines. « Une découverte génétique qui révolutionne la science », titrait en une *Le Monde* ! Ce que nous observons à ce jour de l'activité des ARNs pourrait bien n'être que le sommet d'un immense iceberg... ■

M.-C. M.

POUR EN SAVOIR PLUS

- ▷ M.-C. Maurel, *La Naissance de la vie : de l'évolution prébiotique à l'évolution biologique*, 3^e édition revue et augmentée. Dunod, 2003.
- ▷ M.-C. Maurel, *Les Origines de la vie*, Syros, 1994.
- ▷ R. F. Gesteland et al., *The RNA World*, 2^e édition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999.
- ▷ www.larecherche.fr

* L'hérédité épigénétique n'est pas liée exclusivement à l'ADN ; elle s'opère par des réactions biochimiques réversibles et sensibles aux effets environnementaux.

[5] P. Forterre, *Current Opinion in Microbiology*, 5, 525, 2002.
[6] M. Yarus, *Annu. Rev. Genet.*, 36, 125, 2002.