

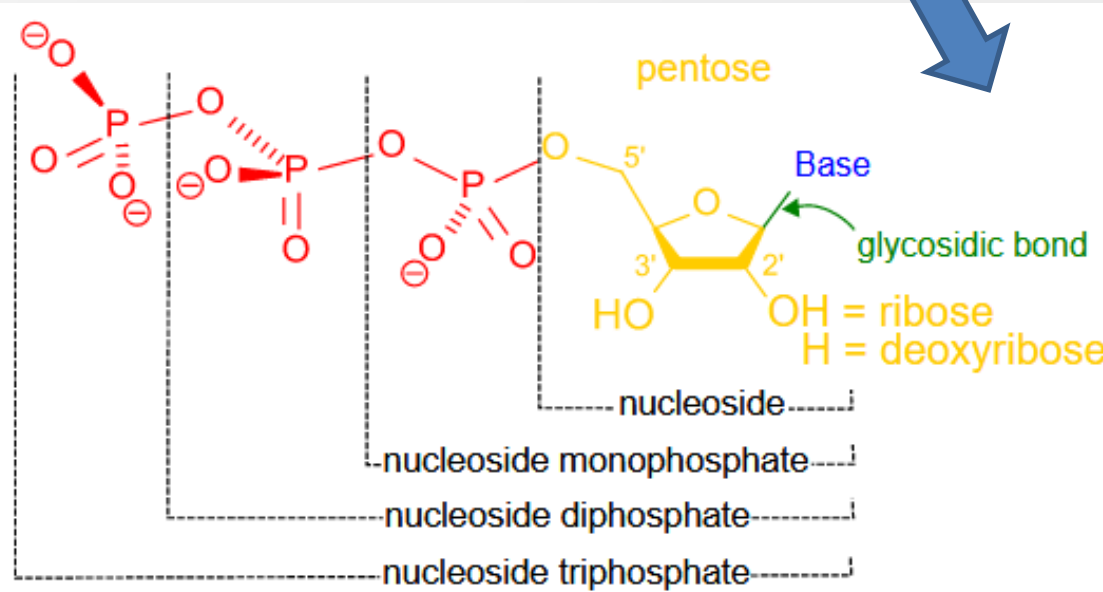
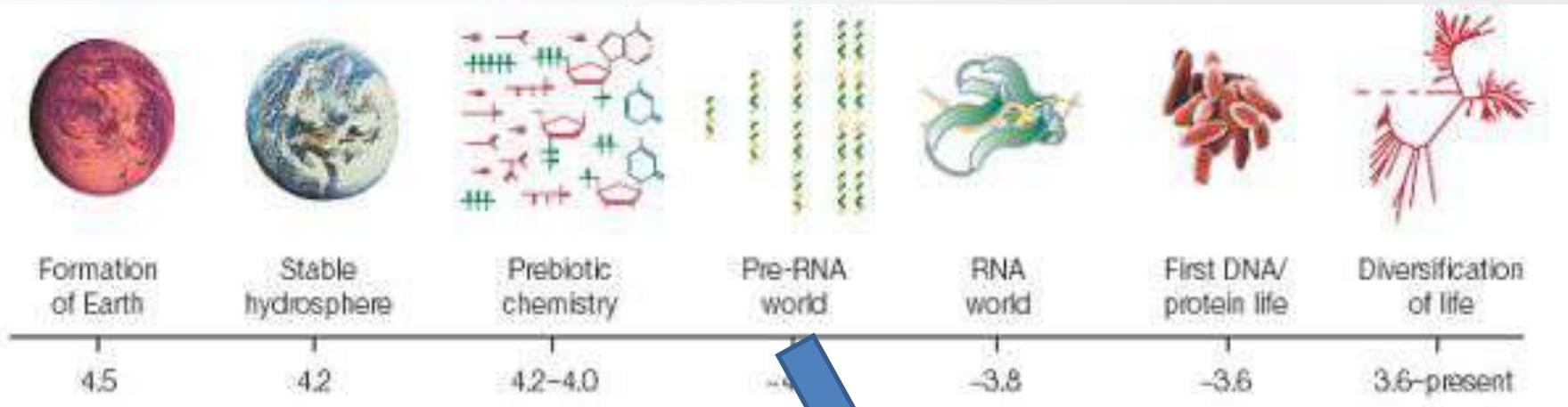


# Emergence du monde ARN – Etude expérimentale et modélisation moléculaire de scénarios prébiotiques en milieu hydrothermal.

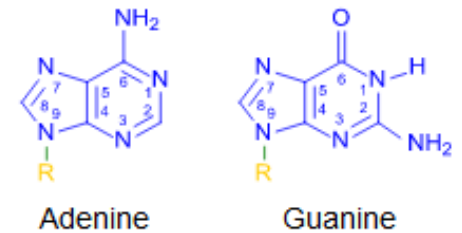
Jean-François Lambert, LRS, Sorbonne Université  
Marco Saitta, Fabio Pietrucci, IMPMC, SU  
Marie-Christine Maurel, ISyEB, MNHN, SU

# Contexte

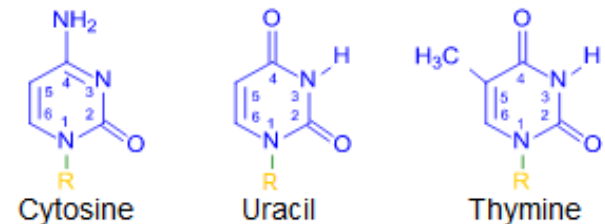
Formation de biomolécules « activées »  
(briques élémentaires),  
Scénarios géochimiques



## Purines



## Pyrimidines



# Une piste d'exploration de la chimie prébiotique:

## Continuité géochimique

des voies métaboliques de la biochimie

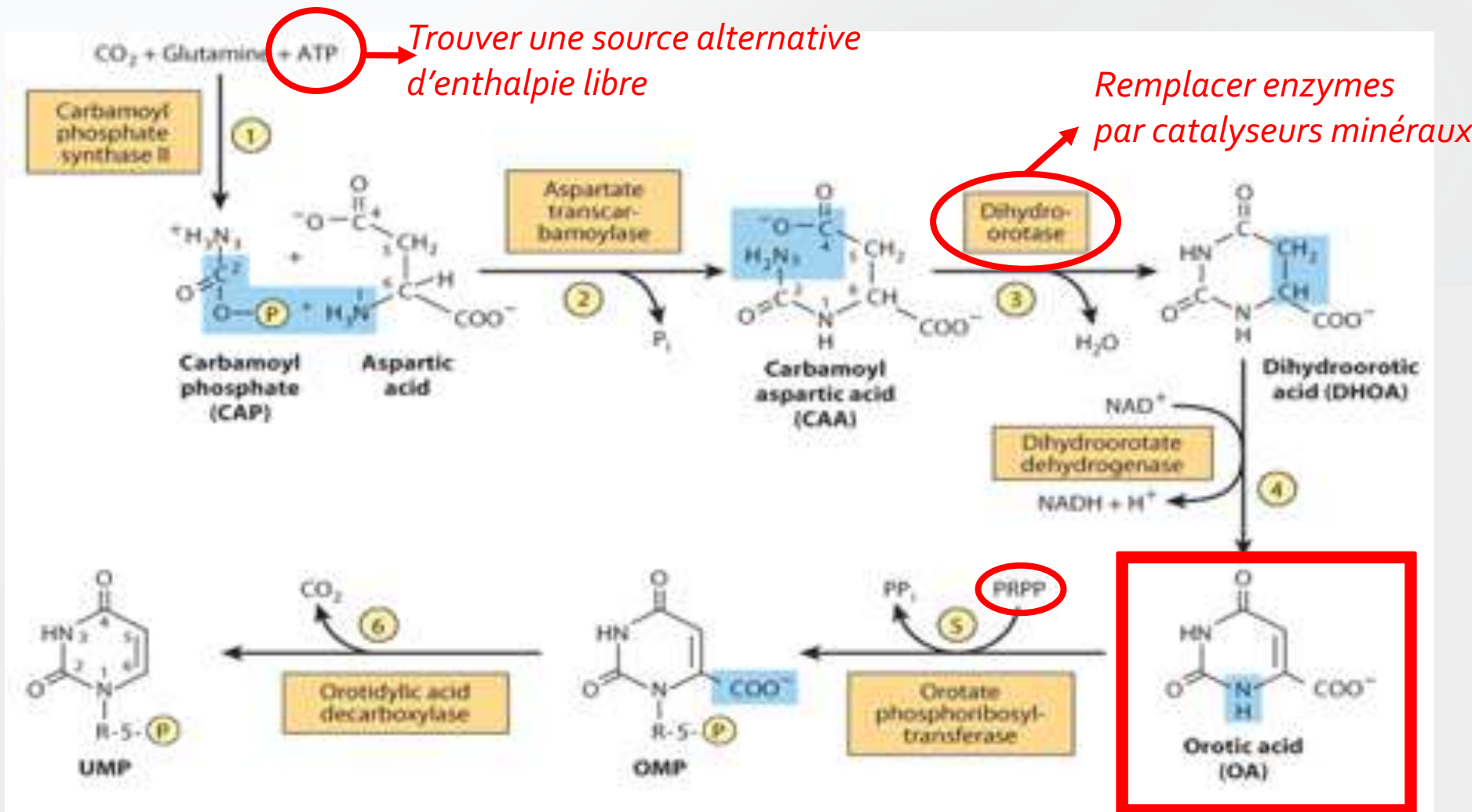
Ce n'est pas la seule possibilité,  
mais elle offre de nombreuses hypothèses testables  
(falsifiables?)

Formulation: les voies métaboliques actuelles récapitulent  
en grande partie des suites de réaction qui ont eu lieu sur  
la Terre primordiale en interaction avec le monde minéral

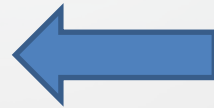
# Application:

## Voies de synthèse *de novo* des nucléotides

### La "voie de l'orotate":



# Scénarios: 1. Scénarios géochimiques de surface

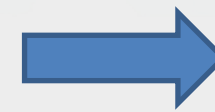
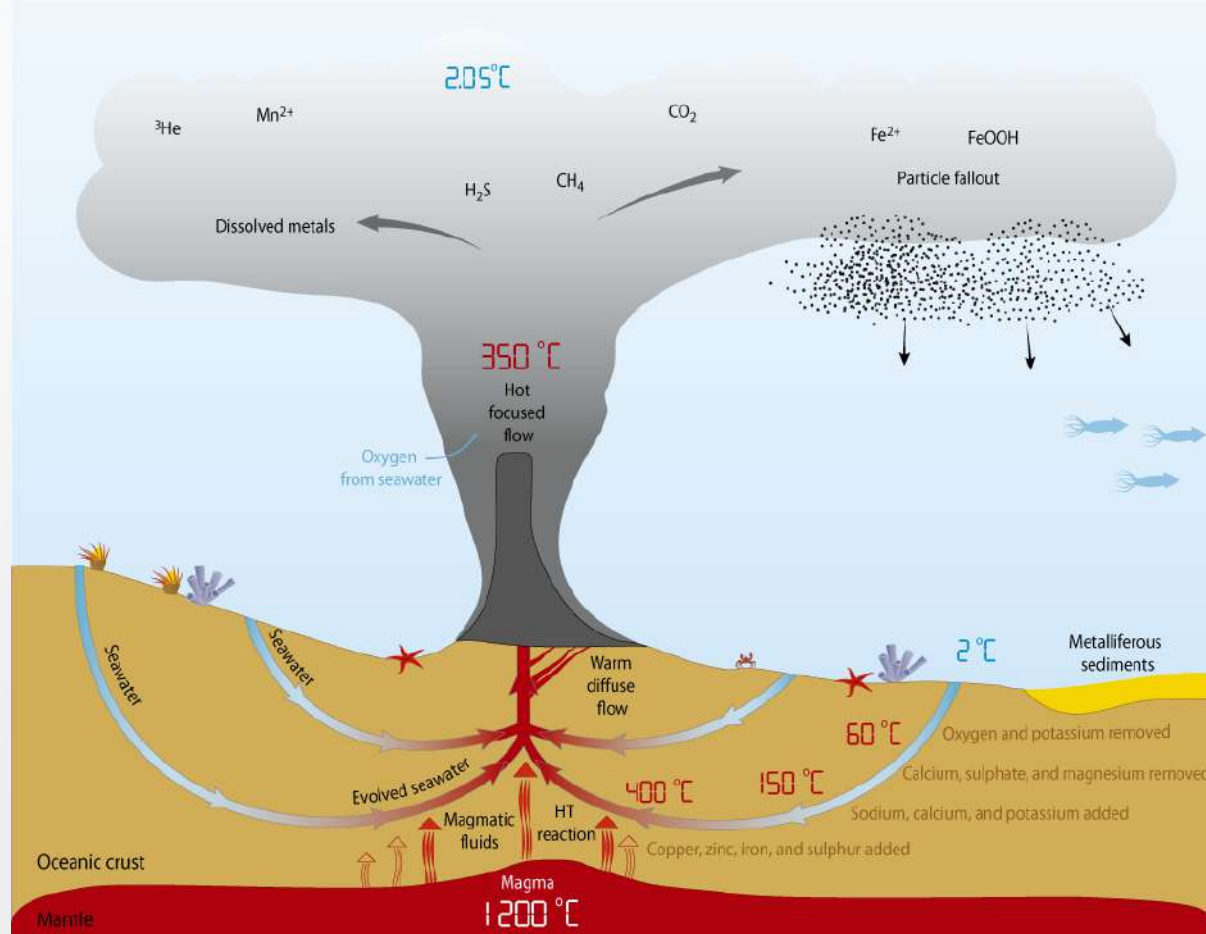


« Incipient wetness  
impregnation » (IWI)  
de petites  
biomolécules sur  
minéraux dispersés  
+ séchage

Lagunes côtières ou mares soumises à  
dessiccations temporaires ,  $P = 10^5 \text{ Pa}$ ,  $T \leq 100^\circ\text{C}$

# 2. Scénarios géochimiques hydrothermaux (“fumeurs noirs”, etc)

Basics of a hydrothermal vent - a Black Smoker



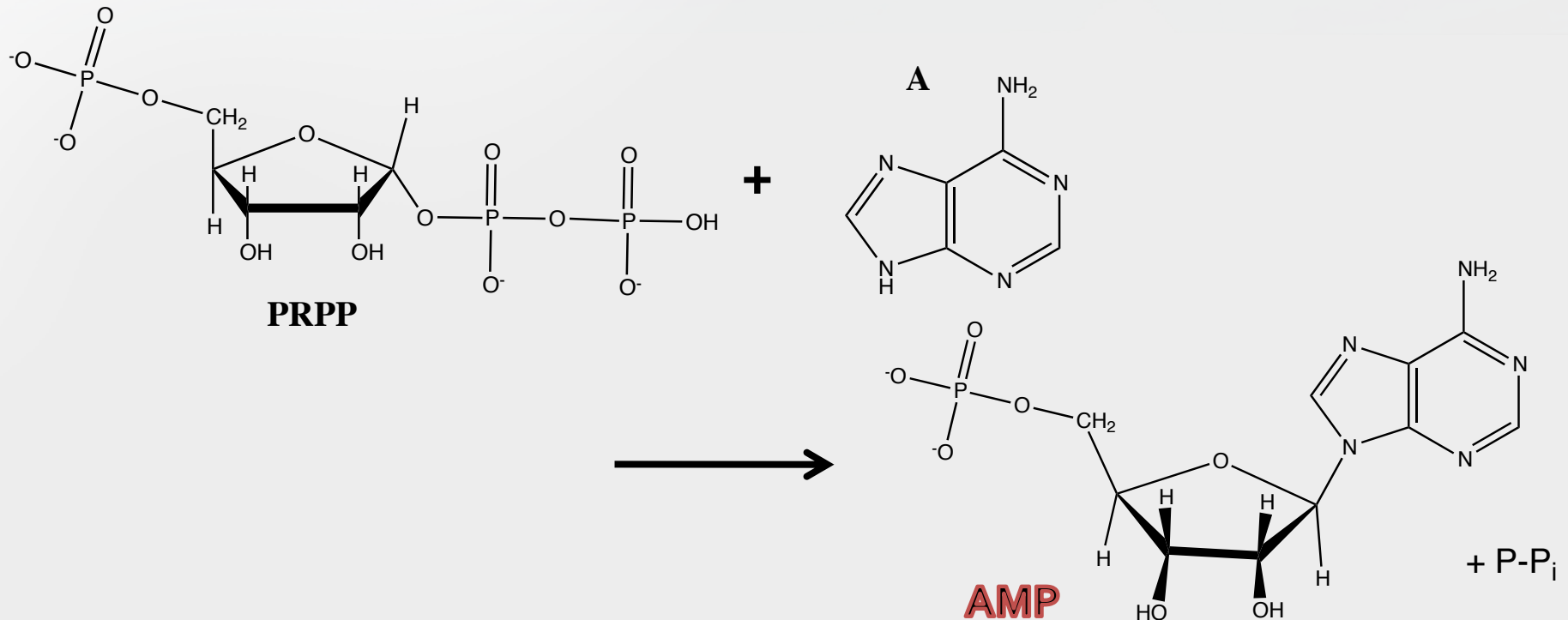
Conditions  
HydroThermales  
(HT)  
T > 373K  
P >> 10<sup>5</sup> Pa  
Solutions  
aqueuses  
Réacteurs  
hydrothermaux

# 1. Glycosylation des nucléobases

- L' hypothèse PRPP

- Dans la biochimie actuelle, la synthèse biochimique de novo des nucléotides implique un intermédiaire PhosphoRibosylPyroPhosphate

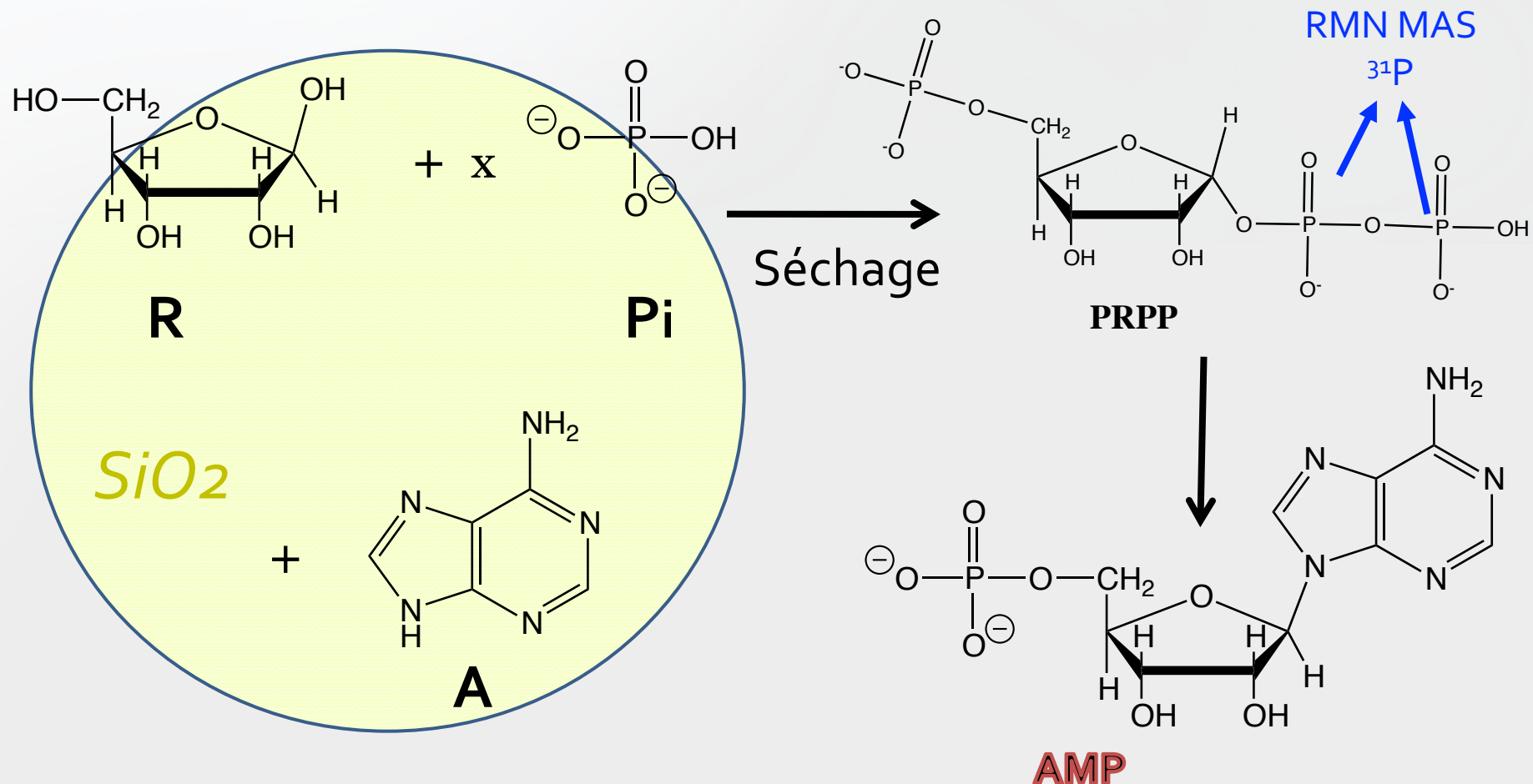
- Pourrait-il s'agir d'un vestige de la chimie prébiotique?



- Premières indications expérimentales:

Mariame Akouche , *Angew. Chem.*, 56, 5920-5923 (2017)

Scénario IWI sur silice (codéposition of A, R, Pi + séchage 70°C)





- La modélisation moléculaire (M. Saitta, F. Pietrucci)

A. Lopes-Villa et al., *J. Phys. Chem. Lett.*, 9, 4981-4987 (2018)

- Techniques d'échantillonnage avancées (métadynamique, « umbrella sampling »)
- Usage de coordonnées topologiques permettant de tracer les changements du réseau de liaisons chimiques.

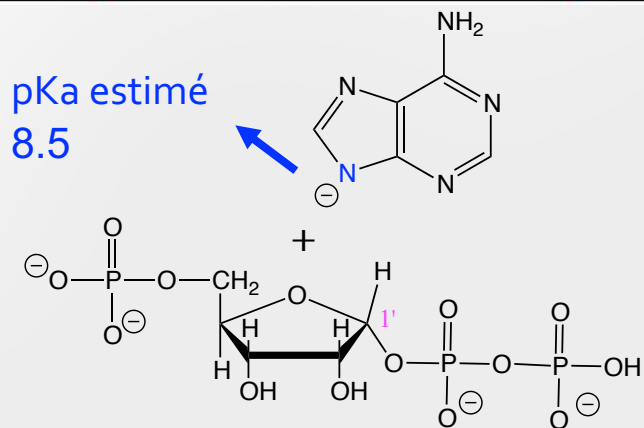
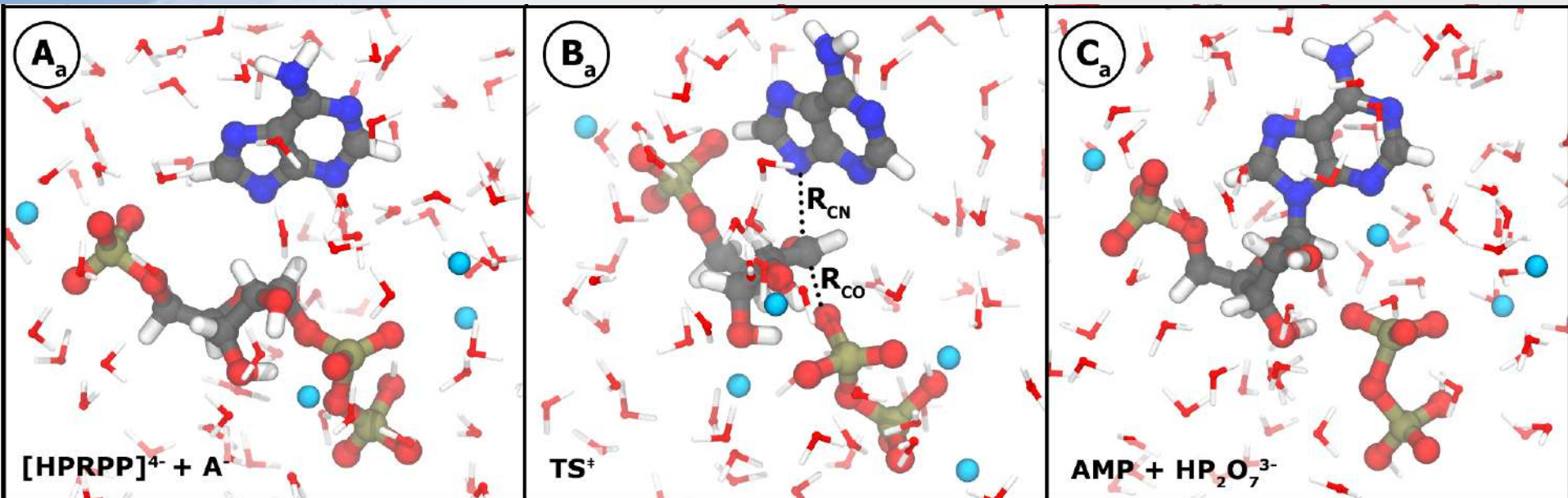
Table S3. Coordination matrix for the

solution of PRPP + A.				
	[C]	[N]	[O']	[H]
C <sup>1'</sup>	0.961	0.000	1.153	0.979
N*	1.916	0.096	0.005	0.812
O <sup>1</sup>	1.538	0.004	0.116	0.087
O <sup>2</sup>	0.000	0.000	0.000	0.007

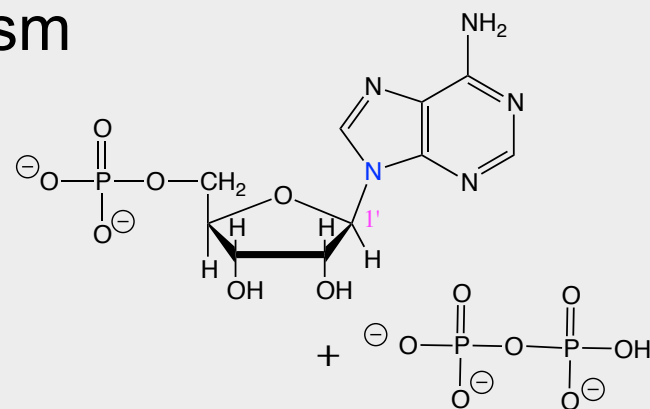
Table S4. Coordination matrix for the

solution of AMP + PP <sub>i</sub> .				
	[C]	[N]	[O']	[H]
C <sup>1'</sup>	1.087	0.849	0.171	0.991
N*	2.841	0.217	0.001	0.140
O <sup>1</sup>	0.473	0.001	0.040	0.321
O <sup>2</sup>	0.051	0.001	0.040	1.011

En conditions HydroThermales? 400 K, Na<sup>+</sup> counterions, jusque 1 ns

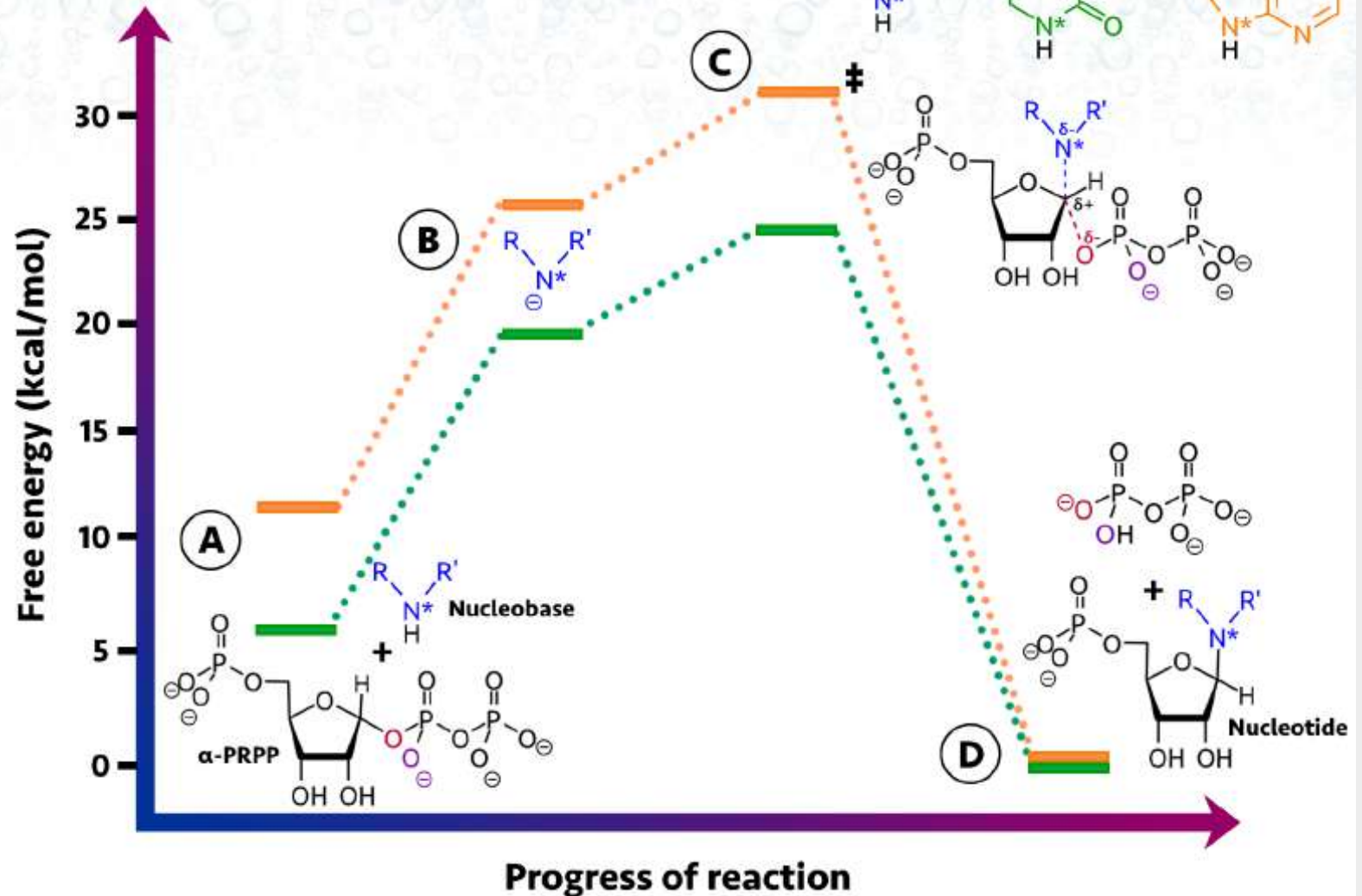


S<sub>N</sub>2 mechanism



# Aspect énergétique

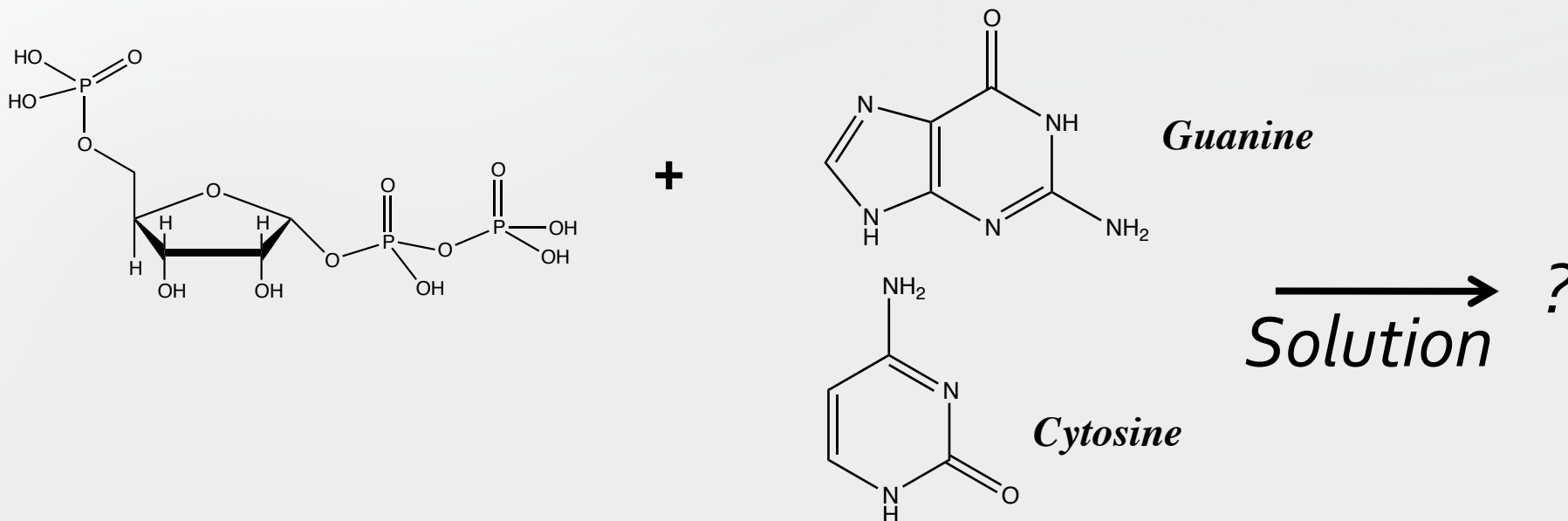
## Hydrothermal conditions, 400 K



## Test expérimental, nucléobase = Adénine

- RMN  $^{31}\text{P}$  (**conditions HT in situ**), ESI, MALDI
- Difficulté expérimentale: pureté du PRPP initial!

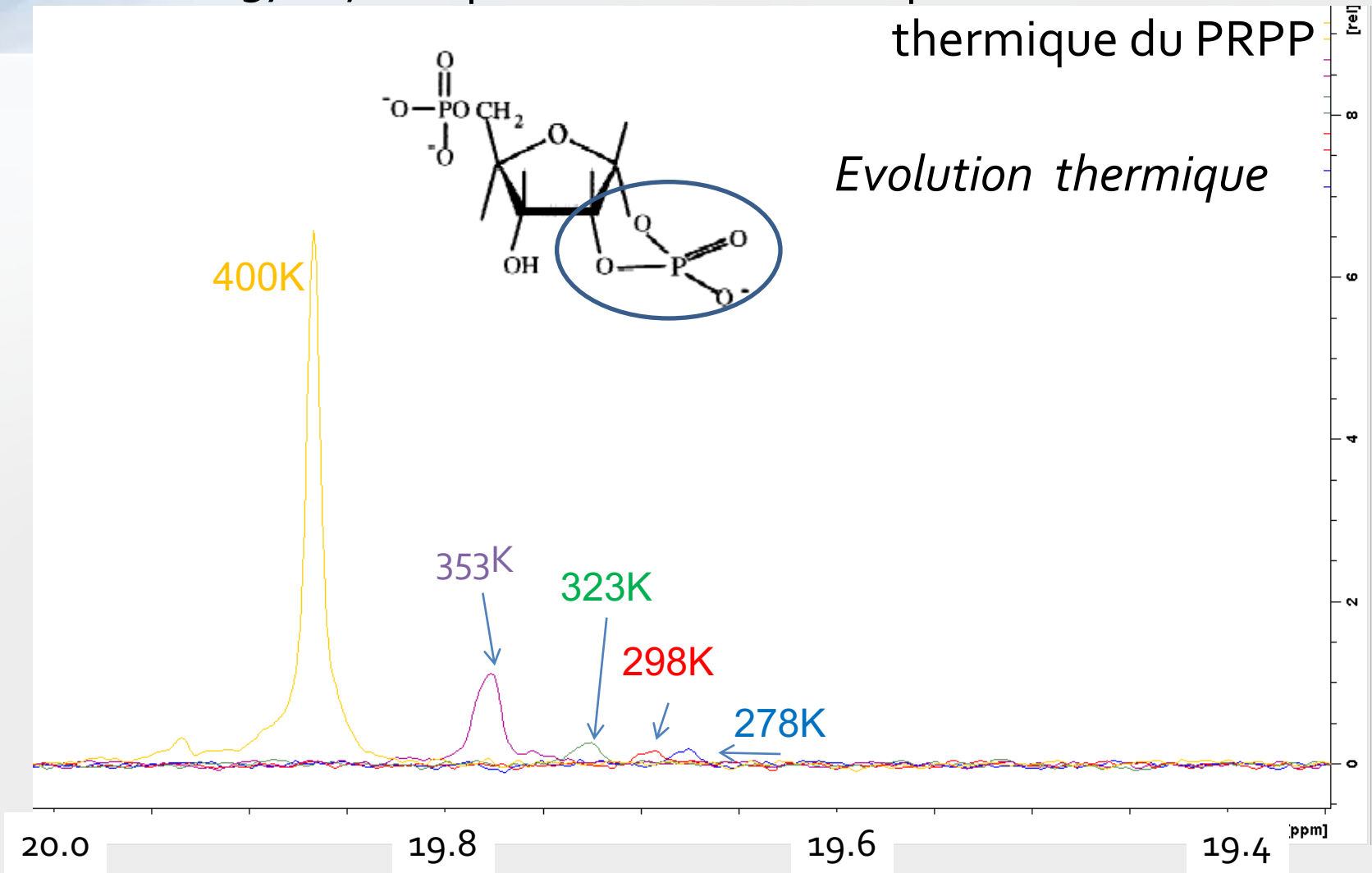
nucléobase = guanine, cytosine



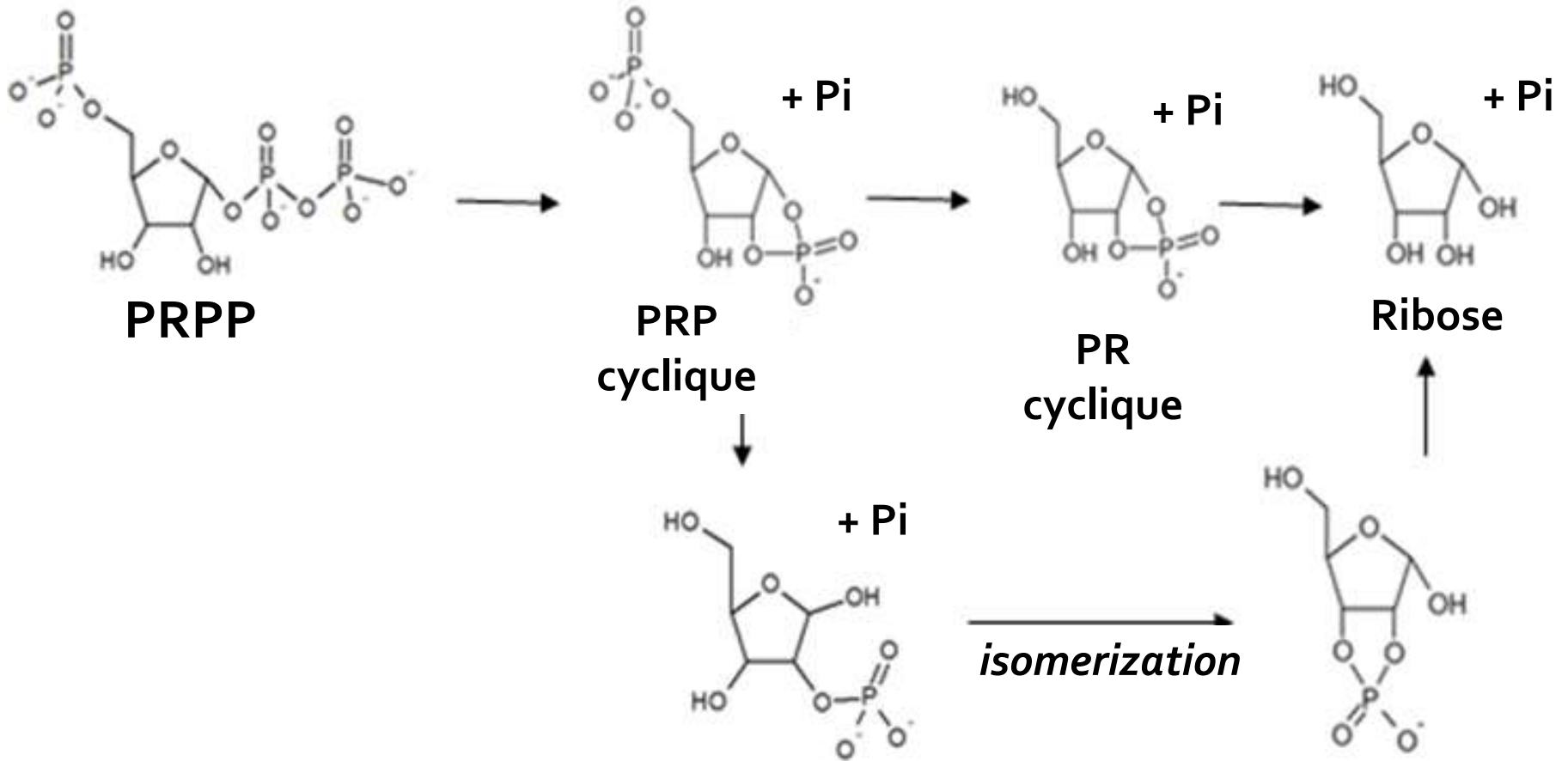
- GMP et AMP sont formé – sans aucun doute, mais faibles rendements!
- RMN  $^{31}\text{P}$ : si  $T > 370\text{K}$ , compétition avec décomposition

thermique du PRPP [rel]

*Evolution thermique*



# Réseau de réactions de dégradation de PRPP:

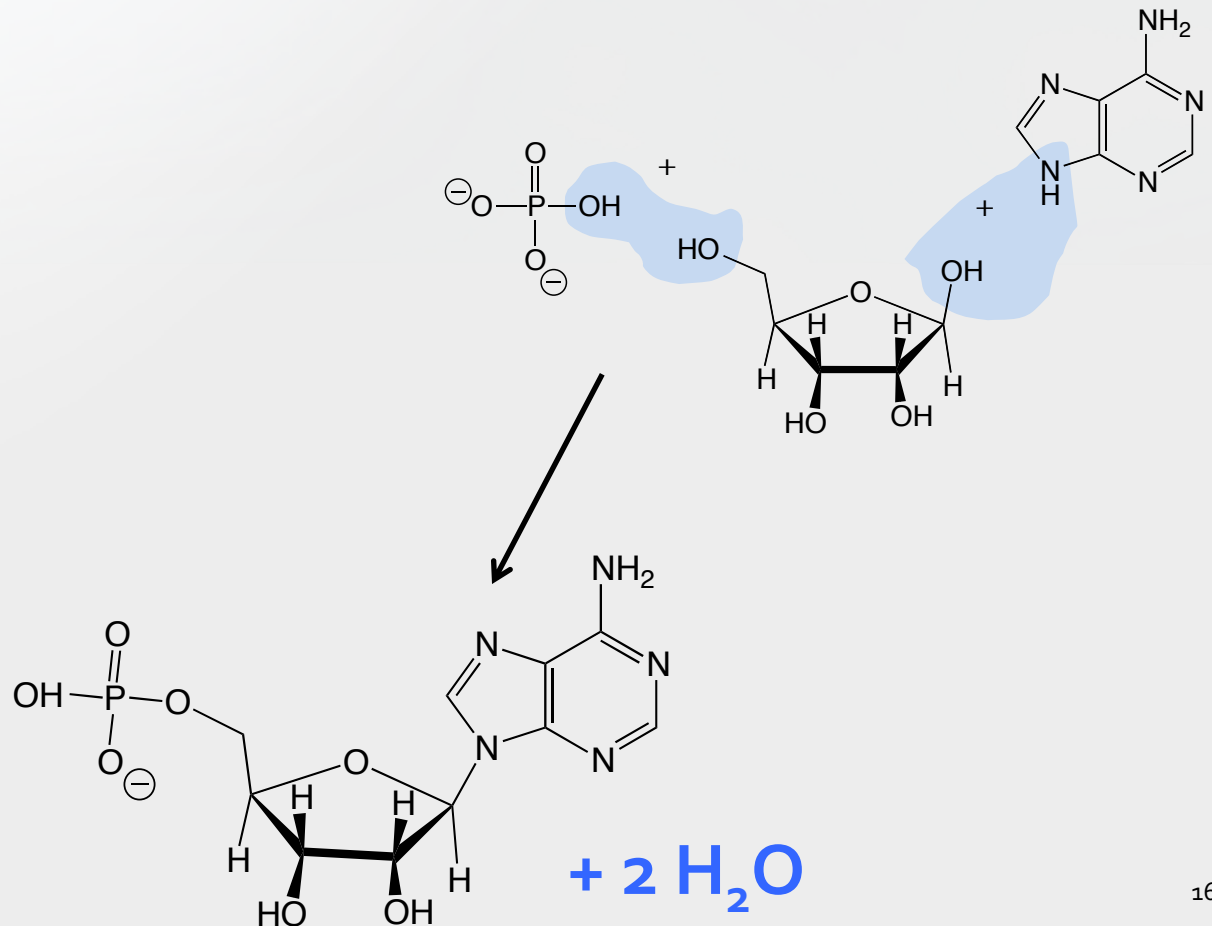


# Conclusions provisoires

- L'expérience confirme la modélisation:  
la glycosylation par réaction de bases nucléiques sur PRPP est
  - thermodynamiquement possible
  - cinétiquement rapide en conditions HT
- Mais la compétition des réactions de dégradation de PRPP rend cette voie peu attractive en conditions HT
- Envisagé: répéter ces réactions en présence de surfaces minérales (MgO, SiO<sub>2</sub>), en conditions IWI et HT

# Généralisation

- Des réactions thermodynamiquement défavorables en solution sont observées dans le scénario «séchage sur silice »





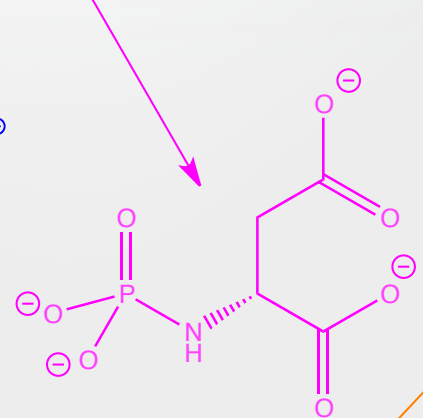
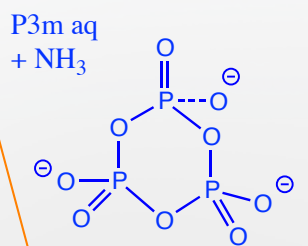
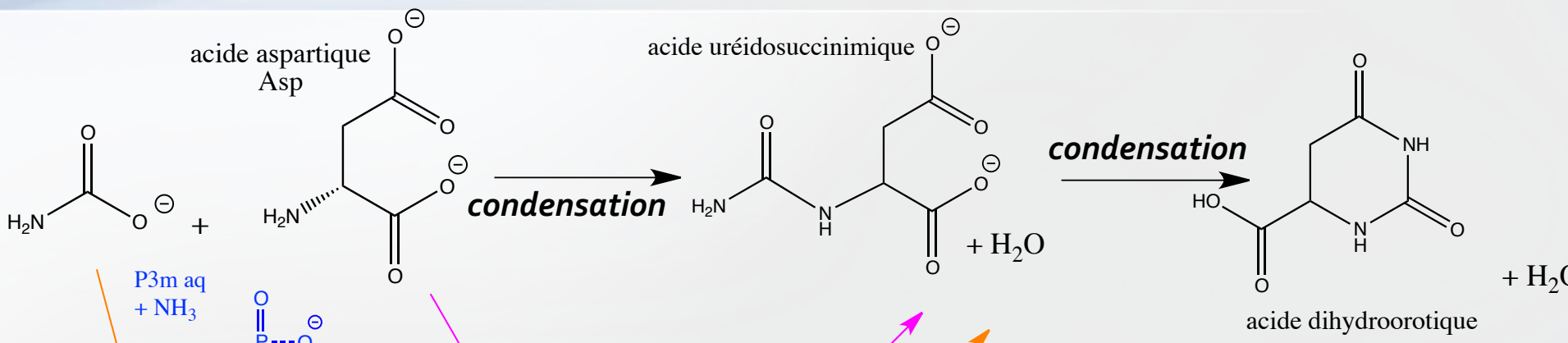
# Condensations avec libération de H<sub>2</sub>O

- Défavorisées en solution aqueuse (Le Châtelier!)
- Favorisées si l'activité de l'eau diminue:
  - séchage
  - conditions HT
- Effet bien connu pour polymérisations
  - des acides aminés (liaisons peptidiques)
  - des nucléotides (liaisons 3'-5')
- Mais aussi...

# 2. Origine des bases pyrimidiques :

## transposition de la synthèse biochimique de novo ?

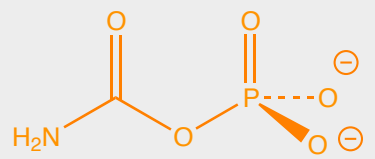
*Voie 1, séchage sur surfaces (source d'enthalpie libre = déséquilibre macroscopique)*



- HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

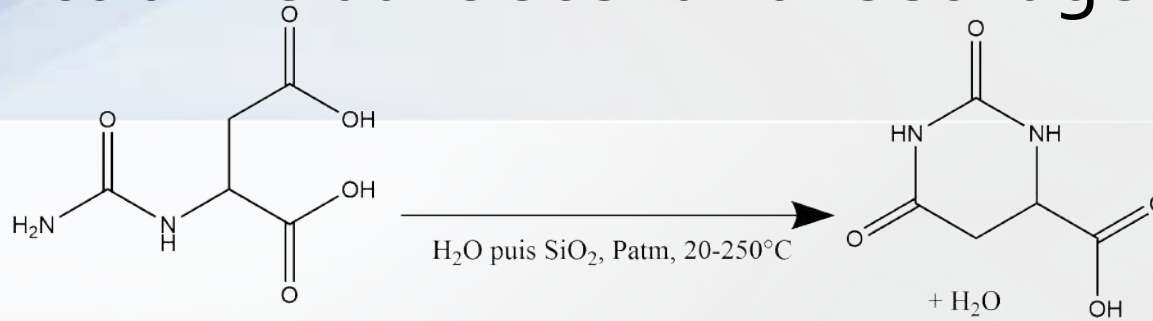
**Voie 2, phosphorylante (conditions HT)**

**Source d'enthalpie libre: molécules activées**

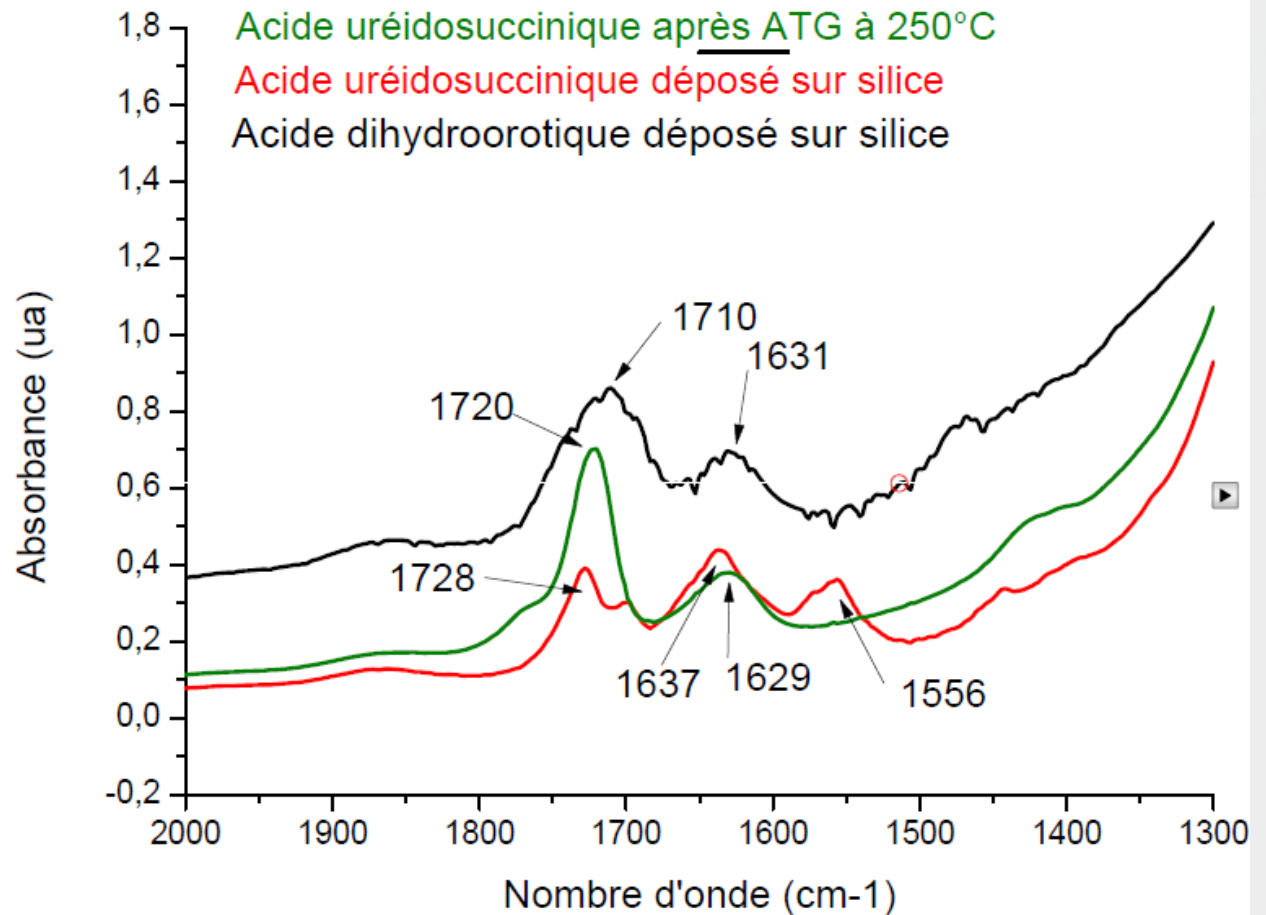


carbam(o)yl phosphate

# Cyclisation de l'acide uréidosuccinique: fonctionne dans scénario "séchage sur silice"

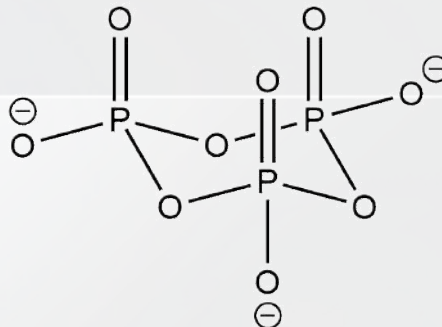


IR solide



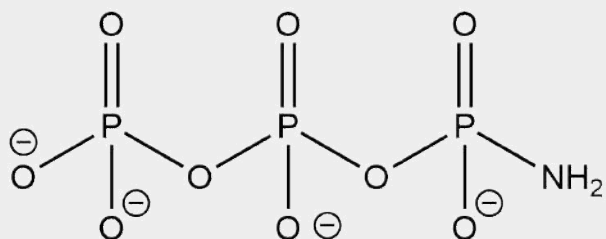
# Evolution des solutions phosphorylantes

("réactif de Krishnamurthy")



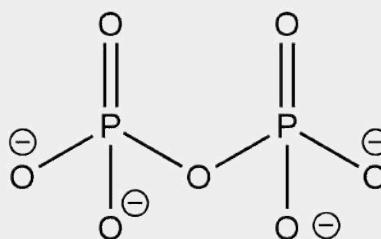
**Ammonolyse**  
(70°C)

Monoamidotriphosphate  
Diamidodiphosphate  
Diamidophosphate  
Monoamidodiphosphate  
Diphosphate  
Phosphate



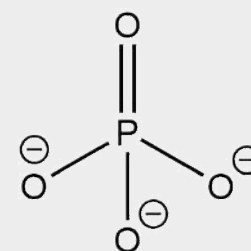
**Hydrolyse**  
(100°C)

Diphosphate  
Phosphate  
Monoamidophosphate



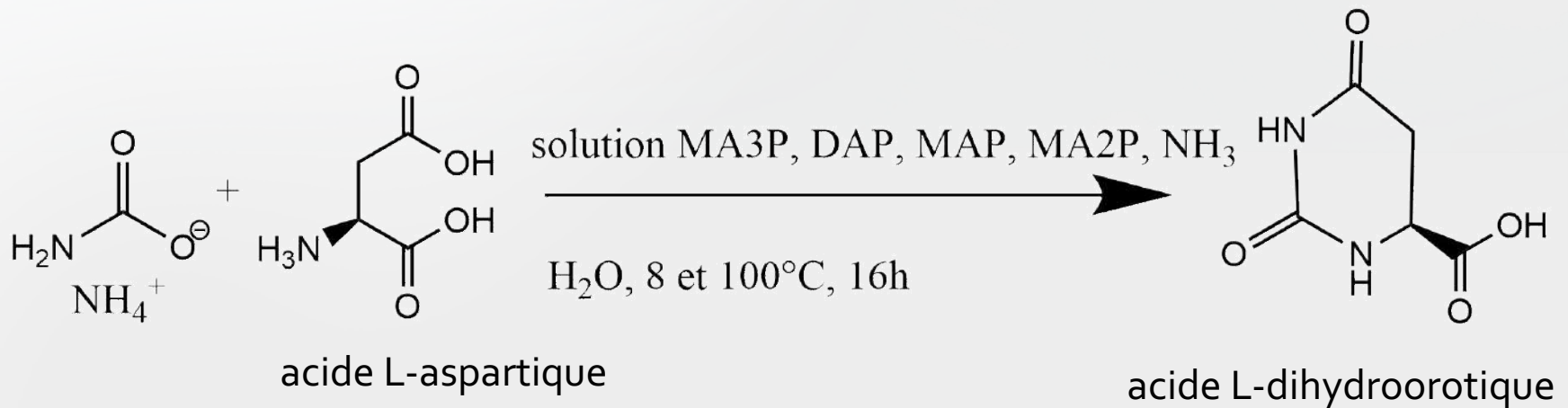
**Dégradation finale**  
(100°C)

Phosphate



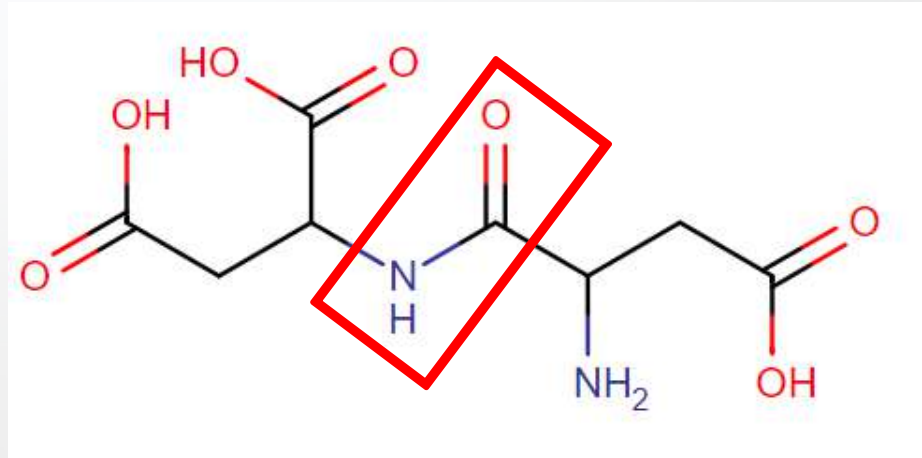
# Réaction de l'acide L-aspartique avec les solutions phosphorylantes?

Réaction attendue:



## Réaction observée:

- Dimérisation de Asp en H-Asp-Asp-OH



- Formation de la liaison peptidique, endergonique en solution aqueuse (app. + 20 kJ/mol)
- Conclusion: les “solutions phosphorylantes de Krishnamurthy” peuvent être utilisées pour la formation de molécules “haute enthalpie libre” – mais pas forcément celles qui étaient souhaitées

# Perspectives

- Intégrer les deux sources d'enthalpie libre:
  - Couplage avec déséquilibres macroscopiques (séchage/réhumidification)
  - Molécules « énergisées », P<sub>3</sub>m et produits d'ammonolyse, conditions HT
- Mieux comprendre l'effet catalytique des surfaces: des voies de synthèse « utiles » peuvent-elles être ouvertes sélectivement?
- Etudier les voies de synthèse des nucléobases pures
- Etudier la polymérisation des nucléotides
- Systèmes ouverts! (réacteur de Kawamura)