

Introduction

Ernesto DI MAURO

Institut de biologie et de pathologie moléculaire, CNR, Rome, Italie

L'étude de l'origine de la vie constitue un champ actif dont les limites sont peu définies. Cela nous permet d'aborder ce problème avec liberté intellectuelle, en dehors des limitations imposées par des disciplines sclérisées. Cet ouvrage propose un survol de ce large territoire et un regard en profondeur et précis des opinions et résultats obtenus par quelques-uns des contributeurs actifs de ce problème fascinant et qui fait profondément réfléchir. Les sujets sont présentés comme d'habitude dans un ordre ascendant : l'habitabilité de l'univers, la logique derrière une chimie prébiotique significative, les cadres chimiques prébiotiques possibles et probables, le problème de la chiralité, le rôle des minéraux dans la biogenèse, les environnements biogéniques fertiles, le problème de l'intermittence tel qu'il est résolu par la physique des vésicules, la voie des codes, LUCA et les protométabolismes, la signification des biomorphes biologiques complexes (lire : viroïdes). L'évolution de l'information et de la complexité est le scénario d'arrière-plan qui accompagne tout ce raisonnement.

Un simple ouvrage de taille standard ne fournit qu'un espace limité, et dans ce contexte, dix chapitres ne représentent pas grand-chose. Il y aurait pu y avoir beaucoup plus de contributeurs pertinents. Ceci explique l'effort réalisé par chacun des auteurs pour élargir le champ de leurs descriptions, essayant de tenir compte de la complexité de cette science dynamique et à multiples facettes.

Connecter la cosmologie avec la biologie moléculaire peut paraître arrogant, mais ce n'est pas le cas. La longueur de la route indique précisément que nous sommes confrontés à un problème énorme qui ne peut être adressé qu'avec humilité. L'entreprise

Les premiers pas de la vie,

coordonné par Ernesto DI MAURO. © ISTE Editions 2024.

ambitieuse est d'essayer d'unifier sous la même perspective des sujets et des découvertes réalisées dans des domaines très différents, souvent rédigés dans des langages parfois difficiles à réconcilier. Finalement, le lecteur réalisera qu'une synthèse solide manque encore, mais qu'en même temps, le fil connectant le Big Bang à notre existence commence à devenir traçable.

Un autre message important que communiquent les pages de cet ouvrage est que l'approche de l'origine de la vie devrait être aussi dépourvue que possible d'anthropocentrisme. L'univers ne se soucie pas vraiment que les feuilles de l'arbre de mon jardin vont tomber au moment venu et que « je » vais mourir. Mais en même temps, l'univers prend en considération que la vie existe, que la vie est l'une de ses épiphanies. Ici, sur cette planète, et d'autant que l'on en sache, la vie est un processus continu, ininterrompu et interconnecté de l'intérieur. La vie est un genre de phénomène qui peut être interprété seulement s'il est observé avec le détachement nécessaire.

Pour émerger, la vie a besoin de stabilité, de simplicité et de réactivité. Elle implique aussi de la complexité. La reconnaissance de la nécessité de ces propriétés est nécessairement accompagnée d'une série de points d'interrogation.

Stabilité

« Quelque chose est venu du rien parce que ce quelque chose était plus stable que le rien » (Stenger 2006). La vérité sans controverse contenue dans cet aphorisme de Victor Stenger s'applique à l'évolution de l'organisation de la matière dans tout l'univers qui, pour ce qui nous concerne ici, provient du Big Bang. Ce concept s'applique en particulier, et même encore plus, à la vie. Les polymères, qui la plupart du temps sont une stabilisation des monomères qui les composent, en sont un exemple parlant.

Comme effet secondaire de cette tendance forcée et dirigée à la stabilité, des structures intérieurement répétitives sont produites et sont donc capables d'élaborer une information. Elles le font en introduisant et en sélectionnant de petites variations. Ce processus, en termes biologiques, est surnommé « évolution ». S'agit-il d'une propriété intrinsèque des polymères ? Cela est-il le cas seulement pour certains d'entre eux, et dans ce cas, lesquels ? Seulement ceux qui subissent des cycles répétés de synthèse/dégradation ? Les variations se produisent généralement et typiquement au sein d'une même classe de molécules : un acide aminé en un autre acide aminé dans une chaîne peptidique, et une base nucléique en une autre base nucléique dans l'ARN ou dans l'ADN. L'évolution est l'évolution de l'information.

Un type de variations à court terme sont celles qui se produisent dans ce que l'on appelle les « cycles métaboliques ». Pour rester dans les exemples classiques et dans l'engrenage central de la machinerie (le cycle de Krebs), un composé, disons le citrate, « change » sous l'effet de l'environnement et devient cis-aconitate, qui devient D-isocitrate, qui devient alfa-ketoglutarate, puis succinyl-CoA, et succinate, fumarate, L-malate, oxaloacetate, qui redevient citrate. Mais pendant ce temps, par le biais de l'interaction avec l'environnement et avec des molécules ancillaires, quelque chose de « vital » s'est produit et, en fonction de la direction de la rotation du cycle, le transfert d'énergie ou de carbone s'est incorporé de manière ordonnée au système. La valence prébiotique, la détermination des emplacements de ces cycles et la possibilité de leur reconstruction sont en train de devenir des réalités à expérimenter (Muchowska *et al.* 2019 ; Isnard et Moran 2020 ; Preiner *et al.* 2020 ; Yadav *et al.* 2022).

Un débat de longue date a dominé la scène de l'étude de l'origine de la vie : « génétique d'abord » ou « métabolisme d'abord » ? Occasionnellement, « membrane d'abord » a aussi pu être un parti. Les réponses à ces questions initialement raisonnables ont trouvé leurs défenseurs bien fondés, mais il est peu à peu devenu clair qu'une véritable distinction n'était pas possible, et que sans un système permettant d'exploiter et de contrôler l'énergie (un système qui est l'une des incarnations du concept de « phénotype »), aucune répllication et transmission du génotype n'aurait pu être possible. Sans génotype, le phénotype aurait succombé aux lois du désordre et à la domination par les conditions locales. De là vient la nécessité de l'évolution concomitante, simultanée et coopérative à la fois du phénotype et du génotype, des acides nucléiques et des protéines, et des acides carboxyliques, le tout contenu dans des espaces définis par une membrane, où peuvent avoir lieu des concentrations et des sélections. La chimie prébiotique impliquée était donc nécessairement de large spectre, et aucune synthèse solitaire, sélective et fastidieuse n'aurait eu aucune chance de gagner cette course.

L'histoire de l'évolution de l'interaction du monde de l'ARN avec le monde des protéines traverse des chapitres attrayants et élégamment résolus. La structure de l'énorme machinerie ribosomale, telle que déterminée par les lauréats du Nobel 2009 Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz et Ada E. Yonath, conserve encore dans son cœur central d'ARN les signes de sa fonction initiale de créateur de liens peptides. L'histoire de l'évolution des ribosomes (Belousoff *et al.* 2010 ; Yonath 2010 ; Petrov *et al.* 2014 ; Bose *et al.* 2022) montre comment les protéines ont peu à peu remplacé structurellement et fonctionnellement les ARN. La présence subsistante et universelle d'enzymes protéiques possède la même histoire évolutive, qui consiste en la substitution des fonctions qui initialement étaient accomplies par des catalyseurs ARN. L'omniprésence de ribocofacteurs comme NAD est là pour nous le rappeler. Une grande partie de cette histoire reste inconnue. La capacité des protéines à acquérir une indépendance des codes

nucléiques est bien résumée dans l'ouvrage de Foden *et al.* (2020) (voir aussi (Muchowska et Moran 2020)).

Nous avons écrit ci-dessus le mot « information ». Rien ne peut être plus dangereux. Le mot « information » est polysémique, comme « richesse », « démocratie » ou « beauté ». Son sens dépend du lecteur et du contexte. Dire que « l'information est énergie » n'aide pas beaucoup, pas plus que de dire que la théorie de l'information est une science hautement développée, qui part de George Boole et traverse tout le chemin allant jusqu'à l'intelligence artificielle (IA). Et citer en passant que Claude Shannon a obtenu son doctorat (PhD) dans le Cold Spring Harbor Laboratory, le temple de la biologie moléculaire américaine, avec une thèse sur « Une algèbre pour la génétique théorique », n'aide pas non plus.

Dans cet univers, tout est information. Si notre but est de définir la vie et de trouver les limites entre le vivant et le non-vivant, nous devons atténuer cette énigme en nous concentrant sur une partie choisie du problème. L'information fournie par les organismes qui subsistent sur cette planète inclut, par exemple, l'épigénétique et la topologie, qui sont des propriétés émergentes encastrées dans l'information linéaire de nos polymères fondateurs. L'épigénétique multiplie goulûment l'information génétique et inscrit sur l'ADN l'histoire qu'il traverse ; le superenroulement (une propriété typiquement topologique) est une manière de multiplier et de moduler l'information pour réguler et diriger l'expression génétique et la réplication ; certaines molécules peuvent le supporter, d'autres non. L'épigénétique et la topologie sont-elles seulement une partie de la thermodynamique, où sont-elles des propriétés élaborées et hautement évoluées des entités vivantes ? La réponse du scientifique laïque est la suivante : les deux sont des propriétés émergentes des entités vivantes. La vie implique donc une superposition des niveaux d'information, ce qui est une des clefs du processus évolutif.

La question « combien de la vie peut être considéré comme une propriété émergente ? » est donc justifiée. Si l'on essaye de retracer les premiers pas de la vie, cette question doit être claire à l'esprit.

Si l'on garde l'approche conservatrice d'appeler « vie » seulement l'ensemble des structures et interactions des phénomènes que l'on connaît grâce à notre expérience terrestre, les classes de molécules qui sont intéressantes pour nous sont celles que nous avons sous les yeux : ADN, ARN, protéines, acides carboxyliques et chaînes aliphatiques. Ces molécules sont chacune dotées de leurs propres propriétés caractéristiques et, en même temps, sont fonctionnellement interconnectées. Leurs connexions mutuelles engendrent des cycles, conçus sous la forme de topologie vivante qui doit beaucoup à Eörs Szathmari (2000). Depuis cette perspective, la vie est l'interaction de multiples cycles, dont les

roues tournent en fonction de l'information sédimentée par leur histoire et par les environnements qu'elles ont traversé. Le rhizome de la vie est un réseau de cycles, comme l'ont intitulé Deleuze et Guattari (1980). La vie est un phénomène unitaire, une propriété qui généralement échappe à notre attention. Mais la vie est aussi multiforme, et l'intérêt pour ses détails nous fait souvent oublier la vue d'ensemble.

Selon Deleuze et Guattari, un rhizome suit les principes suivants :

1) et 2) principes de connexion et d'hétérogénéité : chaque point d'un rhizome peut et doit être connecté à tous les autres ;

3) principe de multiplicité : c'est seulement lorsque le multiple est effectivement traité comme un nom, « multiplicité », qu'il cesse d'avoir toute relation avec l'un ;

4) principe de non-importance des cassures : un rhizome peut être interrompu, mais il repartira de l'une de ses anciennes lignes ou de nouvelles lignes ;

5) et 6) principes de cartographie et décalcomanie : on ne peut retracer l'histoire d'un rhizome à aucun modèle structurel ou générateur ; il s'agit d'une carte et non d'un chemin.

Le pouvoir évocateur de ces principes, exprimés d'une manière quelque peu hétérodoxe, est intéressant. Selon ces métaphores, le monde du vivant est un réseau entièrement connecté dans lequel chaque organisme est l'incarnation d'un génotype spécifique qui commence sa vie à un moment donné déterminé par la réplication/recombinaison de ses matériaux génétiques parentaux, et terminé au moment de la dissolution de son propre génome spécifique. Chaque génotype est connecté avec les génotypes dont il est dérivé et avec ceux qui pourraient dériver de lui, il est informationnellement connecté avec eux. Le réseau vivant est une unité encadrée dans l'espace-temps et dans l'espace génétique qui s'étend, avec potentiellement plusieurs racines, jusqu'au dernier ancêtre commun universel. Avant celui-ci, par définition, il n'y avait que des entités immergées dans le marécage de la biochimie combinatoire, et un seul survivant.

Notre corps est composé de bases nucléiques, d'acides aminés, d'acides carboxyliques et de chaînes aliphatiques. Le fait que certaines classes de molécules (par exemple les alcools aminés) ne s'organisent pas en cycles est particulièrement intéressant et aide à indiquer les propriétés qui permettent de nommer d'autres classes de molécules « biogéniques ». Pourquoi ? Parce que la vie est une interaction entre des polymères, et les polymères interagissent en fonction de leurs propres propriétés structurelles et fonctionnelles. L'environnement physicochimique dans lequel elles se produisent détermine qui restera et qui partira, et décide si ces propriétés permettent à l'information de se former et d'être transmise.

L'interaction entre les macromolécules établit des cycles. Ces cycles n'ont d'autre but que de se maintenir eux-mêmes : une propriété mécaniste, et certainement pas finaliste. Il n'existe aucune mémoire de cycles qui ne s'automaintiennent pas. Il peut sembler que les entités vivantes, « nous », sommes ces cycles codés et transmis, des macrocycles apparents constitués de vie et de mort. C'est seulement superficiellement et partiellement vrai : la mort existe pour chaque individu ; c'est une propriété intrinsèque de chaque amas spécifique et individuel de cycles métaboliques. Mais la vie, par définition, n'a jamais été interrompue depuis son commencement. La vie et la mort n'appartiennent pas à la même catégorie de phénomènes.

La stabilité est la propriété sous-jacente à tout cela. Les limites de la vie sont les limites de la stabilité de ses composants et de la stabilité de l'information qui les organise.

Simplicité

Les matériaux dont la vie est faite sont simples et peu chers dans le marché de cet univers. Avec du temps et de l'énergie, les atomes se combinent et, pour autant que l'on en sache, leurs réactions suivent les mêmes lois dans tout l'univers, jusqu'à ses bords mal définis. L'hydrogène, le carbone et l'azote s'associent pour donner du cyanure d'hydrogène (HCN). Selon les observations bien définies de l'espace inter- et circumstellaire (Millar 2015), ce composé est la plus abondante molécule faite de trois atomes et contenant un atome de carbone ; les molécules à trois atomes sont déjà considérées comme des molécules ayant un niveau initial informatif important. D'autres molécules différentes à trois composants sont possibles, mais elles existent en plus faibles quantités ou pas du tout.

L'HCN est très réactif. La molécule à trois atomes ne contenant pas de carbone la plus abondante est l'eau (H₂O) (notons que le quatrième atome le plus abondant (O) fait ici son entrée dans le jeu combinatoire) (Millar 2015). La réaction d'HCN avec H₂O donne le formamide NH₂COH. Le formamide est donc l'une des formes possibles de stabilisation de l'énergie contenue dans HCN. Le formamide est une source hautement versatile de potentiels composés biogéniques (Saladino *et al.* 2001, 2012a, 2012b) et ouvre une voie facile vers des niveaux plus avancés de complexité chimique.

Les voies chimiques parallèles à celles du formamide sont, parmi tant d'autres, celles qui reposent sur l'HCN, le formaldéhyde CH₂O, le méthanol CH₃OH, le formiate d'ammonium NH₄⁺ HCOO⁻ et, surtout, sur l'acide formique HCOOH (Mohammadi *et al.* 2020). Leur pertinence pour de potentiels scénarios prébiotiques dépend de l'attention dédiée à des parties particulières de la scène (c'est-à-dire la chimie des sucres,

des composés aliphatiques et des protéines) et de l'attention donnée à des environnements et lots de conditions physicochimiques particuliers. La formation de formamide à partir d'acide formique et d'ammoniaque, par exemple, dépend de la température (Kröcher *et al.* 2009) ; ces composés 1C-atome s'interconvertissent facilement.

De fait, le formamide semble être le plus versatile et le plus capable de s'adapter à une grande variété d'environnements, en particulier ceux qui sont plausibles sur le plan prébiotique. Dans l'expérience Urey-Miller, en plus d'acides aminés et d'acide formique (Miller 1953), du formamide est produit dans le récipient de verre de borosilicate (Criado *et al.* 2021), comme espéré (Saitta et Saija 2014). La possibilité de transformer chacun de ces composés en un autre est facile : elle dépend, dans le jeu sans fin des réactions qui se produisent dans le ciel et sur Terre, d'où et de quand nous regardons. Ce qui est pertinent de remarquer, c'est que notre corps est fait de H, C, N et O, qui sont les quatre éléments les plus abondants.

La chimie de HCN est très fertile. Des observations initiales de la synthèse d'adénine (Oró 1961) jusqu'à des rapports plus récents ((Powner *et al.* 2009 ; Sutherland 2016, 2017) et références contenues dans lesdits ouvrages), montrent sa valeur prébiotique, tant pour l'émergence de polymères génétiques que pour des protométabolismes (Yadav *et al.* 2022).

Personnellement, nous ne considérons pas que HCN soit une alternative à la chimie du formamide, et ne voyons pas non plus ces deux chimies comme s'excluant mutuellement. Cela dépend du cadre de référence avec lequel on les considère. En fin de compte, cela dépend du scénario prébiotique dans lequel s'est formé le *pool* prébiotique. Darwin (1871), il y a 150 ans, était le premier à évoquer un petit bassin chaud comme le sanctuaire de toutes les biochimies, mais il n'en a pas détaillé la composition, il n'avait simplement pas de données permettant d'élaborer plus en profondeur son intuition.

Le fait que le formamide semble être le plus versatile et le plus adaptable à une grande variété d'environnements, qu'il fonctionne comme agent stabilisateur de HCN au moment de son interaction avec l'eau, qu'il soit liquide entre 4 et 210 °C, qu'il réagisse avec toute sorte de potentiels catalyseurs, produisant des mélanges larges et complexes de composés prébiotiques avec toute sorte de sources d'énergie (Saladino *et al.* 2001, 2012a, 2012b) suggère la potentielle universalité de sa fonction et sa présence dans le bassin imaginaire de Darwin. La versatilité du formamide, acceptant comme catalyseur chaque minéral testé, depuis les oxydes terrestres les plus communs à une large variété de météorites, étend l'intérêt de la fonction des minéraux dans la chimie prébiotique. Le rôle pivot de l'acide borique (H_3BO_3) dans la chimie prébiotique de la moitié pentose a été démontrée (Prieur 2001).

À propos d'une définition de la vie

Cet ouvrage n'a pas la présomption de décrire la vie dans tous ses aspects pertinents. Cependant, nous devrions au moins avoir une idée précise de ce dont nous parlons. Définir la vie est très difficile, elle peut être décrite de manière très exacte, mais sa définition formelle est évasive. Le point de commencement ne peut être que la définition de Schrödinger (1992) qui considérait la vie comme ce qui « évite le déclin vers l'équilibre ».

Edward Trifonov a déduit cette définition consensuelle de ce qu'est la vie : « La vie c'est la reproduction avec des variations. » Cette définition n'établit pas ce qu'est la vie, mais fournit la définition consensuelle acceptée par la science contemporaine. La définition a été obtenue en effectuant une analyse comparative des 123 définitions existantes du mot « vie » (Trifonov 2011), commençant par la considération que certains mots sont plus représentés que d'autres, permettant donc possiblement d'atteindre un consensus. La méthode structuraliste employée consiste en une analyse grammaticale initiale, suivie d'un groupement et d'une analyse de fréquence.

Une autre bonne définition, bien que moins rigoureusement obtenue, est : la vie est un système chimique autonome capable de subir une évolution darwinienne (Joyce 1994). Cette définition n'a pas rencontré d'objections majeures depuis sa formulation en 1994, même si une analyse formelle révèle certaines incertitudes. La vie ne se soutient pas elle-même, puisqu'elle absorbe et traite de l'énergie provenant de l'extérieure ; il ne s'agit pas d'un système, mais plutôt d'un processus ; et définir un processus non pour ce qu'il est, mais pour le fait qu'il puisse changer (c'est-à-dire évoluer : « évolution darwinienne ») est, en termes de logique, une faiblesse. De plus, on peut imaginer un environnement dans lequel il n'y aurait pas de bonnes variations (c'est-à-dire dans lequel les changements à partir d'un *statu quo* optimisé ne peuvent qu'être nocives) ; ou dans lequel les variations sont cycliques et à très hautes fréquences, ou qu'elles se produisent dans une échelle de temps qui ne corresponde pas de manière commensurable à l'échelle de temps de l'entité vivante qu'elle reçoit et supporte. Dans de tels environnements, l'évolution ne pourrait pas être une propriété catégorique.

Une définition qui vaut la peine d'être citée est celle d'Emile Cioran : « La vie est le kitsch de la matière, [...] elle est rupture, hérésie, dérogation aux lois de la matière » (Cioran 1960). Sans être un raisonnement scientifique, cette définition souligne par *reductio ad absurdum* un aspect important du problème : la vie n'est pas une propriété émergente de la matière, la vie fonctionne avec ses propres règles. Comment ne pas apprécier ces mots ? Un cristal parfait, un diamant par exemple, ne s'écarte pas de ses élégantes règles de symétrie, mais ne vit pas. La vie est complexité, une application de règles intriquées et codifiées.

Notre préférence va à la définition de Trifonov parce qu'elle définit clairement le consensus de ce que la science dans son ensemble pense être la vie. Les autres formulations aspirent à être des définitions absolues, mais chacune n'est qu'une parmi les autres 122 options.

Réactivité

Pour que la vie émerge, un équilibre entre réactivité et stabilité est nécessaire. Un exemple clair du besoin de cet équilibre se trouve à l'intérieur de nous : l'ARN. Notre génome de plus de 4 milliards de nucléotides est fait d'ADN, qui est un lot de molécules très complexe. Il n'est pas arrivé à cette complexité magiquement et abruptement ; il a été dérivé de la molécule apparentée plus simple, plus réactive et plus instable qu'est l'ARN. Dans tout le monde biologique, l'ADN et l'ARN sont en ce moment même fabriqués par des lots d'enzymes elles-mêmes codifiés par l'ARN ou l'ADN, qui sont des molécules plus complexes que leurs produits. Mais cela ne peut pas avoir toujours été le cas. À un moment, la génération abiotique (la vie n'existait pas encore) non enzymatique (les enzymes n'existaient pas encore) et spontanée d'ARN a dû se produire. Cela peut être retracé, bien que non en détail, du moins en principe.

La polymérisation non enzymatique de monomères de ribonucléotides est observée lorsque les précurseurs sont activés comme phosphorimidazolides ou comme nucléotides triphosphates (comme examiné dans (Dorr *et al.* 2012)), ou se trouvent sous la forme cyclique 2', 3' ou 3', 5' (Costanzo *et al.* 2009, 2021 ; Wunnava *et al.* 2021). Il est peu probable que les phosphorimidazolides et les nucléotides triphosphates soient des composés prébiotiques abondants, en raison de la complexité de leur synthèse et de leur haute réactivité et, par conséquent, instabilité. Cependant, ils ont été très utiles pour la caractérisation des réactions de polymérisation abiotiques. Les synthèses non enzymatiques d'ARN présentent un niveau élevé de résultats, menant à la compréhension des propriétés et des capacités évolutives de cette molécule. Des points d'entrée appropriée dans la vaste littérature de ce sujet sont mentionnés dans quelques-unes des études précédentes (Mariani *et al.* 2018 ; Walton *et al.* 2019 ; Kristoffersen *et al.* 2022).

Concentrons notre attention sur les composés cycliques : les nucléotides cycliques 3', 5' possèdent une stabilité suffisante pour supporter les conditions extrêmes qui étaient très probablement présentes sur la Terre primitive. Le 3', 5' cGMP en particulier, possède une agrégation unique de propriétés qui mène à la formation de séquences oligonucléotidiques ((Costanzo *et al.* 2009, 2021 ; Šponer *et al.* 2021) et références citées dans ces ouvrages), même dans des conditions acides (Wunnava *et al.* 2021). Les nucléotides qui contiennent une liaison phosphodiester confinée dans un cycle tendu à cinq membres sont stables dans certaines conditions et instables dans d'autres ; elles n'ont

besoin que d'une activation modérée pour subir une réaction d'ouverture de cycle et de polymérisation. Le prérequis basique pour la polymérisation est la formation au préalable d'une structure ordonnée, et ces formes cycliques semblent être faites exprès pour cela. Le CMP cyclique supporte des oligonucléotides très courts (Costanzo *et al.* 2017). Les formes cycliques des autres nucléotides potentiellement pertinentes pour le plan prébiotique le font dans une moindre mesure (en particulier le cAMP 3', 5').

L'ARN macromoléculaire qui en résulte est le parfait compromis entre la stabilité et la réactivité de ses précurseurs. Ceux-ci ont la bonne structure pour s'ordonner eux-mêmes (Chwang et Sundaralingam 1974) et le polymère qui en résulte a la capacité d'établir un équilibre ordre/désordre en fonction de l'environnement.

Le polymère d'ARN est un compromis entre stabilité et réactivité. Son O en 2' est présent pour permettre la recombinaison et l'évolution de la séquence, mais il est aussi là pour déterminer une demi-vie et la susceptibilité hydrolytique qui laisse la molécule à la merci de l'environnement. D'où l'évolution des séquences d'ARN par recombinaison interne et externe, d'où la perte évolutive de 2' O, aboutissant à l'apparition de génomes stabilisés faits de (2'-desoxy) ADN.

Le principe de stabilité s'applique bien aux polymères que nous connaissons. Pourquoi l'ADN ? Parce qu'il est stable. Un exemple récent de la stabilité dans laquelle l'information génétique est inscrite : dans un ancien palais construit par le roi Hérode le Grand au premier siècle av. J.-C., des graines de dattes ont été trouvées. À partir d'elles, Sarah Sallon et ses collègues ont réussi à faire pousser sept dattiers (*Phoenix dactylifera*) dans le Louis L. Borick Natural Medicine Research Center de Jérusalem (Sallon *et al.* 2020). Cela n'aurait pas été possible si le matériel génétique était de l'ARN.

Les propriétés réactives de l'ARN sont à la base de sa capacité à donner lieu à des séquences complexes (Guerrier-Takada *et al.* 1983 ; Zaug *et al.* 1983 ; Cech 1987 ; Zaug et Cech 1996), comme l'ont découvert les observations révolutionnaires d'Altman et Cech. Il est intéressant de noter que même une séquence simple et courte de ribonucléotides générés spontanément présente la propriété de recombinaison (Pino *et al.* 2013 ; Stadlbauer *et al.* 2015 ; Costanzo *et al.* 2021). On observe cette capacité intrinsèque en marche chez les ribozymes actuels ((Kaddour *et al.* 2021) et ses références), ce qui indique de potentielles connexions avec des mécanismes basiques à l'origine de l'information biogénique. Les propriétés réactives de l'ARN permettent sa ligature non enzymatique (Usher et McHale 1976 ; Pino *et al.* 2008, 2011) et la formation de structures complexes sans modèles (Wu *et al.* 2022).

L'examen consciencieux des systèmes vivants nous apprend que tout est relatif, même les concepts et les systèmes qui à première vue paraissent être une voie univoque,

comme a longuement été considéré le code génétique. Par conséquent, il faut toujours se demander « pourquoi et comment ? ». Pourquoi et comment existe-t-il ces codes pour les machineries qui font tourner la machine ? La réponse est que, encore une fois, il s'agit d'un équilibre entre un hasard combinatoire et une nécessité thermodynamique.

Le code génétique : des codes alternatifs sont-ils possibles ? Oui. Tant par chance que par nécessité. Une *Lettre à Nature* de Hall (1979) fut le premier commentaire à des différences découvertes par rapport au code standard. Maintenant, cela paraît une réalité bien établie et répandue (Shulgina et Eddy 2022). Le code n'est ni universel ni unique, des alternatives sont possibles. Dans le jeu entre la chance et la nécessité, les hasards et leur histoire ont un rôle important. Nous savons maintenant que le code gagnant aurait pu être différent. Et nous savons que nous sommes ici tels que nous sommes tant par chance que par nécessité.

Il a été proposé, et largement accepté, que les acides aminés composant les protéines qui existent aujourd'hui, n'ont pas été 20 dès le tout début (Jukes 1963 ; Crick 1966, 1968 ; Trifonov 2000, 2001 ; Travers 2006). Le monde protéique initial était plus simple et initialement fait d'une première génération d'acides aminés, à savoir la glycine, l'alanine, la proline et l'arginine (Travers 2006). Les codons de ces quatre acides aminés sont les suivants :

- glycine : GGU GGC GGA GGG ;
- alanine : GCU GCC GCA GCG ;
- proline : CCU CCC CCA CCG ;
- arginine : AGA AGG.

Dans ces codons, les deux premières lettres importantes sont des G ou des C. On suppose que la troisième lettre, celle qui est bancaire, est arrivée plus tard, au moment de l'expansion du code en sa forme actuelle. Les acides aminés générés au moment de l'irradiation de formamide avec un rayon mimant celui du soleil sont exactement glycine, arginine, proline et guanidine (qui est un possible composant de l'arginine) (Saladino *et al.* 2015) ; comme pour les acides aminés en tant que classe, une petite quantité est formée dans ces conditions expérimentales. Cela vaut aussi la peine de rappeler ce qui a été mentionné plus haut : que les nucléotides qui se basent sur G sont ceux qui s'oligomérisent spontanément, et dont les oligos font des échanges de terminaux avec les oligos qui se basent sur C. Bien que ces raisonnements sur l'origine de code et ces observations expérimentales ne soient que de simples corrélations, la possibilité que la chimie de la guanine et ses propriétés aient joué un rôle au tout début du code est toutefois évocatrice.

Le tournant vers la complexité

La vie peut être vue comme le développement des codes et de leurs interactions. Les propriétés des acides nucléiques inondent les domaines de la chimie, de la structure, de la topologie et les étendent jusqu'à de hauts niveaux de raffinement et de variété. Mais les acides nucléiques peuvent aller au-delà de leurs limites intrinsèques. C'est aussi le cas pour les protéines, les chaînes aliphatiques et les acides carboxyliques. Mais si une classe de molécules, disons les acides nucléiques, parviennent à programmer et contrôler la composition d'une autre classe de molécules, disons des protéines, et apprennent comment les guider vers des actions spécifiques, les limites sont alors contournées et les propriétés de chaque classe non seulement additionnent, mais multiplient même les possibilités. À ce moment-là, la coévolution commence. Nous sommes aujourd'hui témoin de l'extrême sophistication que ces interactions guidées et que la coévolution ont atteint. Les autres classes de molécules que les acides nucléiques et les protéines ne peuvent pas être seulement considérés comme des acteurs ancillaires de ce jeu évolutif, même si elles dépendent, utilisent, exploitent et permettent l'existence des codes qui contrôlent le cœur de la pièce.

La génération du code génétique implique la programmation par des acides nucléiques de structures protéiques définies. Celles-ci sont créées avec un objectif dont l'aboutissement vaut la peine qu'il soit codé et conservé. L'objectif est de reproduire le code et ainsi de générer encore et encore de manière ordonnée des cycles qui exploitent de l'énergie et se régénèrent eux-mêmes et le système.

Ce qui nous intéresse ici, c'est la multiplication des possibilités, qui est la première conséquence de l'interaction intriquée de codant et du codé. Ces possibilités sont chimiques, structurelles et topologiques. Si l'on considère que les propriétés des acides nucléiques sont largement différentes de celles des protéines, et que grâce au processus de codification, les acides nucléiques maîtrisent pour leurs propres objectifs les propriétés de cette autre classe de molécules, le pouvoir multiplicateur de cette sorte de double engrenage devient évident.

L'ARN polymérase a évolué pour mieux transcrire ce qu'elle doit transcrire, aux bons endroits, moments, en bonne quantité et avec la vitesse et la fréquence nécessaire. D'autres exemples des résultats de l'extension des propriétés à travers les codes emplissent les cahiers de la biologie moléculaire, agissant tant autour du cœur ADN du système et dans sa périphérie.

La codification des protéines par les acides nucléiques unifie différentes chimies, aboutissant, sans aucun finalisme, à la vie. Les codes épigénétiques et neuraux, qui se basent sur des mécanismes complètement différents, incarnent la possibilité de connecter

le comportement et le flux de la vie avec le code génétique. La complexité de la vie dépend de la capacité de coordination des codes.

Une longue série d'événements sépare l'origine de l'univers et la formation des atomes de nous et d'autres formes de vie que nous n'avons pas encore rencontrées. Il s'agit d'un domaine d'étude qui a sa propre validité, et n'est pas déterminé par ce qui est arrivé avant dans l'espace biogénique, ni par ce qui arrivera plus tard. Les aspects spécifiques de cette série d'événements peuvent, et doivent être étudiés indépendamment, comme des chapitres uniques. Attribuer une valeur particulière à chacun d'entre eux, ou à des parties de chacun, les considérant seulement dans la perspective de leur possible biogénicité nous empêcherait de les évaluer dans leur essence, et cela risque d'être une opération sinon dénuée de sens, du moins fortement déformée.

Un résumé, que tout lecteur est de toute façon invité à faire, est encore prématuré. Dans cette perspective, il aurait été approprié de suivre dans la présentation des arguments une direction descendante et non la direction ascendante qui est généralement suivie dans les compilations prébiotiques, et qui est aussi celle que nous respectons ici. La raison en est qu'aucun finalisme n'est rationnellement concevable, que les choix qui ont été faits parmi les nombreux choix possibles dans le domaine de la complexité ne peuvent être compris qu'*a posteriori*.

Le darwinisme moléculaire est la seule logique appropriée pour comprendre ces choix et saisir ce qu'est la vie.

Échelles de temps

Une étude récente (Steele *et al.* 2022) a détecté et caractérisé les produits de synthèse organique associés à la serpentinisation et la carbonatation sur Mars primitif. L'étude a été réalisée sur la météorite martienne Allan Hills 84001 (ALH84001) formée au cours du Noachien, avec un âge de cristallisation igné de ~ 4,09 milliards d'années. Du matériel organique réfractaire complexe a été trouvé associé avec des assemblages de minéraux formés par des réactions de carbonatation et de serpentinisation de minéraux. La serpentinisation est la dissolution aqueuse d'olivines (Sleep *et al.* 2004). C'est-à-dire que le Noachien (il y a 3,9 à 4,1 milliards d'années) était caractérisé par des interactions eau-roche et des synthèses organiques abiotiques sur Mars. Si l'unique météorite analysée pour des traces de synthèse organique a produit des résultats positifs, le pari facile serait de dire qu'il ne s'agit pas d'un hasard, que les synthèses organiques liées à la serpentinisation étaient communes.

La planète Terre subissait-elle le même processus de serpentinisation et de synthèses organiques potentiellement biogéniques durant la même période ? Le fait que la serpentinisation était répandue au cours des premiers milliards d'années de cette planète est bien établi (comme discuté par Garcia-Ruiz *et al.* (2000)), et de fait, elle se produit toujours dans des lieux comme Cascade Range et Rift Valley (Saladino *et al.* 2016).

Les synthèses prébiotiques réalisées dans des conditions liées à la serpentinisation, utilisant le formamide comme précurseur, produisaient un panel extrêmement riche de composés potentiellement biogéniques, incluant acides aminés, bases nucléiques, chaînes aliphatiques et acides carboxyliques (Saladino *et al.* 2016, 2019). Cela implique que les synthèses organiques prébiotiques étaient des réactions à échelle globale au cours des âges planétaires primitifs, tant sur Mars que, par inférence, sur Terre.

Ces résultats suggèrent que les conditions requises pour la synthèse des briques moléculaires à partir desquelles la vie elle-même s'assemble, plutôt que locales et bizarres, seraient universelles et géologiquement conventionnelles. Ils mènent aussi à la conclusion que les réactions qui potentiellement permettent la formation de précurseurs biogéniques sont limitées à une première période relativement courte. Cette période est difficile à définir précisément, mais se limite probablement sur cette planète aux premières 200 à 300 millions d'années. Après cela, les conditions ont changé et les interactions codées complexes et la prébiologie ont pris le relais.

L'autre conclusion est que le temps de la chimie et celui de la biologie sont différents. Le temps pour la chimie prébiotique sur cette planète était court, mais suffisant. Les réactions chimiques sont bien définies : elles sont une boîte d'événements fortement déterministes qui ont lieu si les bonnes conditions sont présentes, elles sont rapides et n'ont pas besoin de beaucoup de temps.

Le temps pour la biologie est un sujet totalement différent : une fois qu'il a commencé, il n'a pas de limites, ses combinaisons sont un système ouvert, l'évolution peut continuer jusqu'à la fin des temps, à son propre rythme local et spécifique. Ses processus complexes s'adaptent, se spécialisent, se modifient en fonction des modifications de l'environnement, développent des codes fonctionnels et les changent lorsque c'est nécessaire. À la différence de la chimie, qui est intrinsèquement limitée et répétitive, la vie invente des variantes sans fin.

Cet ouvrage cherche à explorer les limites, qui se chevauchent, entre les deux catégories de phénomènes.

Bibliographie

- Belousoff, M.J., Davidovich, C., Zimmerman, E., Caspi, Y., Wekselman, I., Rozenszajn, L., Shapira, T., Sade-Falk, O., Taha, L., Bashan, A. *et al.* (2010). Ancient machinery embedded in the contemporary ribosome. *Biochemical Society Transactions*, 38, 422–427.
- Bose, T., Fridkin, G., Davidovich, C., Krupkin, M., Dinger, N., Falkovich, A.H., Peleg, Y., Agmon, I., Bashan, A., Yonath, A. (2022). Origin of life: Protoribosome forms peptide bonds and links RNA and protein dominated worlds. *Nucleic Acids Research*, 50, 1815–1828.
- Cech, T.R. (1987). The chemistry of self-splicing RNA and RNA enzymes. *Science*, 236, 1532–1539.
- Chwang, A.K. and Sundaralingam, M. (1974). The crystal and molecular structure of guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cyclic GMP) sodium tetrahydrate. *Acta Crystallographica*, B(30), 1233–1240.
- Cioran, E. (1960). *Histoire et utopie*. Éditions Gallimard, Paris.
- Costanzo, G., Pino, S., Ciciriello, F., Di Mauro, E. (2009). Generation of long RNA chains in water. *Journal of Biological Chemistry*, 284, 33206–33216.
- Costanzo, G., Giorgi, A., Scipioni, A., Timperio, A.M., Mancone, C., Tripodi, M., Kapralov, M., Krasavin, E., Kruse, H., Šponer, J. *et al.* (2017). Non-enzymatic oligomerization of 3'-5' cyclic CMP induced by proton- and UV-irradiation hints at a non-fastidious origin of RNA. *ChemBioChem*, 18, 1535–1543.
- Costanzo, G., Cirigliano, A., Pino, S., Giorgi, A., Sedo, O., Zdrahal, Z., Stadlbauer, P., Šponer, J., Šponer, J.E., Di Mauro, E. (2021a). Primitive RNA-catalysis with guanine-rich oligonucleotide sequences – The case of a (GGC)₃ nonamer. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2020.05.04.075614.
- Costanzo, G., Šponer, J.E., Šponer, J., Cirigliano, A., Benedetti, P., Giliberti, G., Polito, R., Di Mauro, E. (2021b). Sustainability and chaos in the abiotic polymerization of 3',5' cyclic guanosine monophosphate: The role of aggregation. *ChemSystemsChem*, 1(3), e2000057.
- Criado-Reyes, J., Bizzarri, B.M., García-Ruiz, J.M., Saladino, R., Di Mauro, E. (2021). The role of borosilicate glass in Miller–Urey experiment. *Scientific Reports*, 11, 21009.
- Crick, F.H.C. (1966). Codon-anticodon pairing: The wobble hypothesis. *Journal of Molecular Biology*, 19, 548–555.

- Crick, F.H.C. (1968). The origin of the genetic code. *Journal of Molecular Biology*, 38, 367–379.
- Darwin, C. (2022). Letters from Darwin, C. to Hooker, J. D. (1 Feb. 1871). Letter, Darwin Correspondence Project/letter/DCP LETT 7471. University of Cambridge, Cambridge.
- Deleuze, G. and Guattari, F. (1980). *Capitalisme et schizophrénie. Mille plateaux*. Les Éditions de Minuit, Paris.
- Dorr, M., Löffler, P.M.G.L., Monnard, P.A. (2012). Non-enzymatic polymerization of nucleic acids from monomers: Monomer self-condensation and template-directed reactions. *Current Organic Synthesis*, 9, 735–763.
- Foden, C.S., Islam, S., Fernández-García, C., Maugeri, L., Sheppard, T.D., Powner, M.W. (2020). Prebiotic synthesis of cysteine peptides that catalyze peptide ligation in neutral water. *Science*, 370(6518), 865–869.
- Garcia-Ruiz, J.M. (2000). *Carbonate Sedimentation and Diagenesis in the Evolving Precambrian World*, volume 67. SEPM Society for Sedimentary Geology, Tulsa.
- Guerrier-Takada, C., Gardner, K., Marsh, T., Pace, N., Altman, S. (1983). The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell*, 35, 849–857.
- Hall, B.D. (1979). Mitochondria spring surprises. *Nature*, 282, 129.
- Isnard, R. and Moran, J. (2020). À l'origine de la vie : les premières formes de métabolismes sur Terre. *L'Actualité chimique*, 455, 24–30.
- Joyce, J. (1994). The foreword. In *Origins of Life: The Central Concepts*, Deamer, D.W. and Fleischaker, G.R. (eds). Jones and Bartlett, Boston.
- Jukes, T.H. (1963). Observations on the possible nature of the genetic code. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 10, 155–159.
- Kaddour, H., Lucchi, H., Hervé, G., Vergne, J., Maurel, M.-C. (2021). Kinetic study of the avocado sunblotch viroid self-cleavage reaction reveals compensatory effects between high-pressure and high-temperature: Implications for origins of life on earth. *Biology*, 10(8), 720.
- Kristoffersen, E.L., Burman, M., Noy, A., Holliger, P. (2022). Rolling circle RNA synthesis catalysed by RNA. *eLife*, 11, e75186.
- Kröcher, O., Elsener, M., Jacob, E. (2009). A model gas study of ammonium formate, methanamide and guanidinium formate as alternative ammonia precursor compounds for the selective catalytic reduction of nitrogen oxides in diesel exhaust gas. *Applied Catalysis B: Environmental*, 88, 66–82.

- Mariani, A., Russell, D.A., Javelle, T., Sutherland, J.A. (2018). Light-releasable potentially prebiotic nucleotide activating agent. *Journal of American Chemical Society*, 140, 8657–8661.
- Millar, T.J. (2015). Astrochemistry. *Plasma Sources Sci. Technol.*, 24, 043001.
- Miller, S.L. (1953). A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science*, 117, 528–529.
- Mohammadi, E., Petera, L., Saeidfirozeh, H., Knížek, A., Kubelík, P., Dudžák, R., Krůs, M., Juha, L., Civiš, S., Coulon, R. *et al.* (2020). Formic acid, a ubiquitous but overlooked component of the early earth atmosphere. *Chemistry, a European Journal*, 26, 12075–12080.
- Muchowska, K.B. and Moran, J. (2020). Peptide synthesis at the origin of life. *Science*, 370, 767–768.
- Muchowska, K.B., Varma, S.J., Moran, J. (2019). Synthesis and breakdown of universal metabolic precursors promoted by iron. *Nature*, 569, 104–107.
- Oró, J. (1961). Mechanism of synthesis of adenine from hydrogen cyanide under possible primitive earth conditions. *Nature*, 191, 1193–1194.
- Petrov, A.S., Bernier, C.R., Hsiao, C., Norris, A.S., Kovacs, N.A., Waterbury, C.C., Stepanov, V.G., Harvey, S.C., Fox, G.E., Wartell, R.M. *et al.* (2014). Evolution of the ribosome at atomic resolution. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 111(28), 10251–10256.
- Pino, S., Ciriello, F., Costanzo, G., Di Mauro, E. (2008). Nonenzymatic RNA ligation in water. *Journal of Biological Chemistry*, 283, 36494–36503.
- Pino, S., Costanzo, G., Giorgi, A., Di Mauro, E. (2011). Sequence complementarity-driven nonenzymatic ligation of RNA. *Biochemistry*, 50, 2994–3003.
- Pino, S., Costanzo, G., Giorgi, A., Šponer, J., Šponer, J.E., Di Mauro, E. (2013). Ribozyme activity of RNA non-enzymatically polymerized from 3', 5'-cyclic GMP. *Entropy*, 15, 5362–5383.
- Powner, M.W., Gerland, B., Sutherland, J.D. (2009). Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions. *Nature*, 459, 239–242.
- Preiner, M., Igarashi, K., Muchowska, K.B., Yu, M., Varma, S.J., Kleinermanns, K., Nobu, M.K., Kamagata, Y., Tüysüz, H., Moran, J.M. *et al.* (2020). A hydrogen dependent geochemical analogue of primordial carbon and energy metabolism. *Nature Ecol. Evol.*, 4, 534–542.
- Prieur, B.F. (2001). Étude de l'activité prébiotique potentielle de l'acide borique. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – Series IIC – Chemistry*, 4, 667–670.

- Saitta, A.M. and Saija, F. (2014). Miller experiments in atomistic computer simulations. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 111, 13768–13773.
- Saladino, R., Crestini, C., Costanzo, G., Negri, R., Di Mauro, E. (2001). A possible prebiotic synthesis of purine, adenine, cytosine, and 4 (3H)-pyrimidinone from formamide: Implications for the origin of life. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 1249–1253.
- Saladino, R., Crestini, C., Pino, S., Costanzo, G., Di Mauro, E. (2012a). Formamide and the origin of life. *Physics of Life Reviews*, 9, 84–104.
- Saladino, R., Botta, G., Pino, S., Costanzo, G., Di Mauro, E. (2012b). Genetics first or metabolism first? The formamide clue. *Chemical Society Reviews*, 41, 5526–5565.
- Saladino, R., Carota, E., Botta, G., Kapralov, M., Timoshenko, G.N., Rozanov, A.Y., Krasavin, E., Di Mauro, E. (2015). Meteorite-catalyzed syntheses of nucleosides and of other prebiotic compounds from formamide under proton irradiation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, E2746–E2755.
- Saladino, R., Botta, G., Bizzarri, B.M., Di Mauro, E., Garcia Ruiz, J.M. (2016). A global scale scenario for prebiotic chemistry: Silica-based self-assembled mineral structures and formamide. *Biochemistry*, 55, 2806–2811.
- Saladino, R., Di Mauro, E., Garcia-Ruiz, J.M. (2019). A universal geochemical scenario for formamide condensation and prebiotic chemistry. *Chemistry – A European Journal*, 25, 3181–3189.
- Sallon, S., Cherif, E., Soloway, L., Gross-Balthazar, M., Ivorra, S., Terral, J.-F., Egliand, M., Aberlenc, F. (2020). Origins and insights into the historic Judean date palm based on genetic analysis of germinated ancient seeds and morphometric studies. *Science Advances*, 6. doi: 10.1126/sciadv.aax0384.
- Schrödinger E. (1992). *What is Life? With Mind and Matter and Autobiographical Sketches*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Shulgina, Y. and Eddy, S.R. (2021). A computational screen for alternative genetic codes in over 250,000 genomes. *Computational and Systems Biology, Genetics and Genomes, eLife*, 10. doi: 10.7554/eLife.71402.
- Sleep, N.H., Meibom, A., Fridriksson, T.H., Coleman, R.G., Bird, D.K. (2004). H₂-rich fluids from serpentinization: Geochemical and biotic implications. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 101, 12818–12822.
- Šponer, J.E., Šponer, J., Vyravský, J., Sedo, O., Zdrahal, Z., Costanzo, G., Di Mauro, E., Wunnava S., Braun, D., Matyasek, R. *et al.* (2021). Non-enzymatic, template-free polymerization of 3',5' cyclic guanosine monophosphate on mineral surfaces. *Chem Systems Chem*, 3(6), 1–8. doi: 10.1002/syst.202100017.

- Stadlbauer, P., Šponer, J., Costanzo, G., Di Mauro, E., Pino, S., Šponer, J.E. (2015). Tetraloop-like geometries could form the basis of the catalytic activity of the most ancient ribo-oligonucleotides. *Chemistry: A European Journal*, 21, 2–11.
- Steele, A., Benning, L.G., Wirth, R., Schreiber, A., Araki, T., McCubbin, F.M., Fries, M.D., Nittler, L.R., Wang, J., Hallis, L.J. *et al.* (2022). Organic synthesis associated with serpentinization and carbonation on early Mars. *Science*, 375, 172–177.
- Stenger, V.J. (2006). *The Comprehensible Cosmos: Where Do the Laws of Physics Come From?* Prometheus Amherst, New York.
- Sutherland, J.D. (2016). The origin of life – Out of the blue. *Angewandte Chemie, International Edition*, 55, 104–121.
- Sutherland, J.D. (2017). Studies on the origin of life – The end of the beginning. *Nature Reviews*, 1, 1–7.
- Szathmary, E. (2000). The evolution of replicators. *Philosophical Transactions Royal Society, London B. Biological Science*, 355, 1669–1676.
- Travers, A. (2006). The evolution of the genetic code revisited. *Origins of Life and the Evolution of the Biosphere*, 36, 549–555.
- Travers, A. (2022). *Why DNA?* Cambridge University Press, Cambridge.
- Trifonov, E.N. (2000). Consensus temporal order of amino acids and evolution of the triplet code. *Gene*, 261, 139–151.
- Trifonov, E.N. (2011). Vocabulary of definitions of life suggests a definition. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 29, 259–266.
- Trifonov, E.N., Kirzhner, A., Kirzhner, V.M., Berezovsky, I. (2001). Distinct stages of protein evolution as suggested by protein sequence analysis. *Journal of Molecular Evolution*, 53, 394–401.
- Usher, D.A. and McHale, A.H. (1976). Nonenzymic joining of oligoadenylates on a polyuridylic acid template. *Science*, 192, 53–54.
- Walton, T., Zhang, W., Li, L., Tam, C.P., Szostak, J.W. (2019). The mechanism of nonenzymatic template copying with imidazole-activated nucleotides. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(32), 10812–10819.
- Wu, L.-F., Liu, Z., Roberts, S.J., Su, M., Szostak, J.W., Sutherland, J.D. (2022). Template-free assembly of functional RNAs by loop-closing ligation. *Journal of American Chemical Society*, 144(30), 13920–13927.
- Wunnava, S., Dirscherl, C.F., Výravský, J., Kovařík, A., Matyášek, R., Šponer, J., Braun, D., Šponer, J.E. (2021). Acid-catalysed RNA oligomerization from 3',5'-cGMP. *Chemistry – A European Journal*, 27, 17581–17585.

- Yadav, M., Pulletikurti, S.R., Yerabolu, J.R., Krishnamurthy, R. (2022). Cyanide as a primordial reductant enables a protometabolic reductive glyoxylate pathway. *Nature Chemistry*, 14, 170–178.
- Yonath, A. (2010). Hibernating bears, antibiotics, and the evolving ribosome (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 4341–4354.
- Zaug, A.J. and Cech, T.R. (1996). The intervening sequence RNA of Tetrahymena is an enzyme. *Science*, 231, 470–475.
- Zaug, A.J., Grabowski, P.J., Cech, T.R. (1983). Autocatalytic cyclization of an excised intervening sequence RNA is a cleavage-ligation reaction. *Nature*, 301, 578–583.