A origem da informação genética

André Brack a)

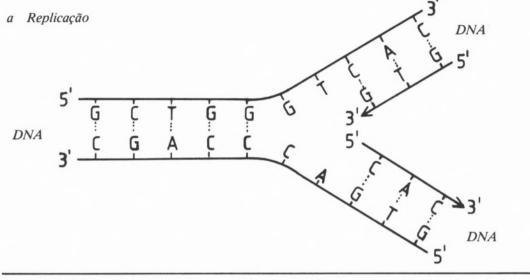
Caracterizar, definir a vida é tarefa difícil, e este problema já suscitou numerosas polémicas. É no entanto possível considerar as três características seguintes como sendo comuns aos organismos vivos contemporâneos: capacidade de transmitir uma dada informação com uma certa margem de erro de forma a permitir a evolução do sistema, conversão de energia e de matéria para formar estruturas complexas e, finalmente, circunscrição do fenómeno a volumes finitos. A maioria dos investigadores está assim de acordo em considerar que a vida teve a sua origem nos primeiros sistemas que surgiram na sopa primitiva com capacidade para conservar e amplificar uma informação particular. O problema situa-se pois a dois níveis: encontrar o tipo de informação e o seu suporte e encontrar um mecanismo de transferência dessa informação. Nos organismos vivos, todas as sínteses são rigorosamente controladas e obedecem a uma programação que resulta, mais ou menos directamente, da informação contida no ácido desoxirribonucleico (DNA) dos genes. As moléculas de DNA são algo semelhantes a intermináveis palavras escritas com apenas quatro letras que são os quatro nucleótidos, o monofosfato de desoxiadenosina (A), de desoxitimidina (T), de desoxiguanosina (G) e de desoxicitidina (C). A ordem sequancial destas letras não é arbitrária e é precisamente a sua sequência que constitui o potencial informativo. Graças ao emparalhamento (associação) das bases A...T e G...C (fig. 1), o DNA adopta uma conformação estável em dupla hélice e é capaz de conservar e amplificar a informação

com a ribose para dar origem aos ácidos ribonucleicos (RNA): é o processo de transcrição. Alguns RNAs, os RNAs mensageiros, vão em seguida traduzir a informação em termos de sequências proteicas: é o processo de tradução. No DNA, cada proteína é codificada por uma zona que lhe é própria, o seu gene. Cada aminoácido tem correspondência com um grupo de três bases consecutivas que constituem o codão. Assim, o T-T-G, transcrito em U-U-C no RNA mensageiro, vai posicionar a fenilalanina através de um intermediário suplementar, o RNA de transferência ou t-ARN. Este RNA de transferência associa-se selectivamente à fenilalanina previamente fixada por uma enzima altamente específica, a sintetase do t-RNA, e reconhece selectivamente a sequência U-U-C do mensageiro através do seu segmento anticodónico A-A-G (fig. 2). O quadro I mostra a correspondência entre os aminoácidos codificados e os respectivos codões. Dado que os aminoácidos têm correspondência com mais do que um codão, diz-se que o código é degenerado. Os genes começam quase sempre por um codão ATG ou GTG. Os erros de tradução são da ordem de um por dez mil. A tradução pára quando a leitura chega a UAA, UAG ou UGA que são designados por codões terminais, ou não-significantes. Salvo raras excepções, o código genético é o mesmo para todos os organismos vivos (ver quadro I). Para que a figura 2 esteja completa é preciso acrescentar que também os RNAs são capazes de se replicar através da intervenção das replicases do RNA. É o que se passa em particular no caso dos vírus.

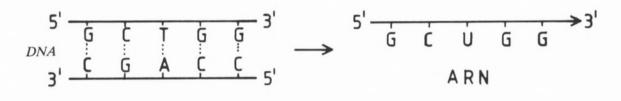
Figura 1
Emparelhamento das bases na estrutura do DNA. Os resíduos de açúcar são derivados da 2-desoxirribose

das suas sequências autoduplicando-se: é o processo de réplica. A informação contida no DNA pode também induzir a polimerização dos nucleótidos A, U, G, C

a) Centre de Biophysique Moléculaire, C.N.R.S., 1A Avenue de la Recherche Scientifique, 45045 Orleans Cedex, France



b Transcrição



c Tradução

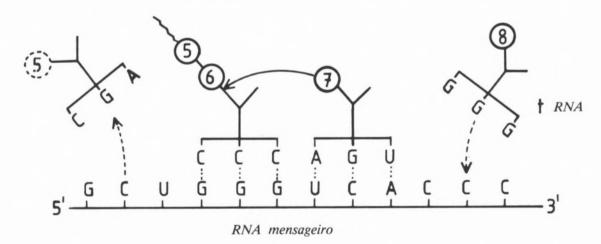


Figura 2

Os diferentes modos de transferência de informação nos organismos vivos: a) replicação do DNA em dupla hélice por acção de um sistema enzimático (replicase); b) formação de um RNA mensageiro a partir do DNA graças à acção da transcritase. No RNA mensageiro a timina é substituída pelo uracilo; c) biossíntese de uma sequência de aminoácidos sobre o ribossoma. A síntese faz intervir RNAs de transferência específicos a cada aminoácido, posicionados no RNA mensageiro graças à complementaridade de codão-anticodão

Como é que sistemas tão aperfeiçoados como o código genético puderam surgir ao longo da evolução química? Existe uma literatura abundante consagrada a este problema. A maior parte das hipóteses partem do código actual e procuram explicar a sua origem através de uma espécie de retro-extrapolação. Os cálculos teóricos de Eigen^{1,2} e da sua escola ilustram bem as limitações deste método. Este limita-se a demonstrar-nos, recorrendo a longos cálculos, que a probabilidade de aparição do código genético, a partir de pedaços de RNA relativamente longos (uma centena de nucleóti-

cos) previamente formados numa sopa primitiva, e postulando sucessivamente a auto-replicação dos pedaços de RNA, a retroacção dos péptidos traduzidos e a compartimentação, limita-se como dizíamos a demonstrar que essa probabilidade não é nula. Ora isso já nós sabíamos!

Outro método consiste em esquecer o código genético actual e procurar encontrar formas primitivas de transferência de informação. Estes dois métodos serão discutidos em seguida.

Segunda Letra

		U		C		A		G	
Primeira Letra	U	UUU	Fenilalanina	UCU UCC UCA UCG	Serina	UAU	Tirosina	UGU UGC	Cisteina
		UUA UUG	Leucina			UAA UAG	Terminação	UGA ^c UGG	Terminação Triptofano
	С	CUU ^a CUC ^a CUA ^a CUG ^a	Leucina	CCU CCC CCA CCG	Prolina	CAU CAC CAA CAG	Histidina Glutamina	CGU CGC CGA CGG ^d	Arginina
A	A	AUU ^b AUC AUA ^b AUG	Isoleucina Metionina	ACU ACC ACA ACG	Treonina	AAU AAC AAA AAG	Asparagina Lisina	AGU AGG AGA ^e AGG ^e	Serina Arginina
	G	GUU GUC GUA GUG	Valina	GCU GCC GCA GCG	Alanina	GAU GAC GAA GAG	Ácido aspártico Ácido glutâmico	GGU GGC GGA GCG	Glicina

QUADRO I

O código genético. Observam-se as seguintes excepções: a) codificam a treonina nas mitocôndrias de levedura; b) sinal de iniciação de cadeia nas mitocôndrias de mamíferos; c) codifica o triptofano nas mitocôndrias (mamíferos, leveduras e cogumelos); d) codifica o triptofano nas mitocôndrias dos mamíferos

A - Origem do código genético

A maioria dos trabalhos teóricos consagrados à origem do código genético são na realidade tentativas de desmontagem do mecanismo de codificação:

- porque razão existe uma correspondência entre um aminoácido e o seu codão?
- porquê codões com 3 nucleótidos e não 2,4 ou mais?
- porquê apenas 20 aminoácidos são codificados?
- porque razão a terceira base do código é degenerada?
- porque é que a serina é codificada por codões tão diferentes como UCU e AGU?
- porque é que os aminoácidos hidrofóbicos se encontram na primeira coluna do quadro I?

A propósito destes problemas foram propostas diversas teorias de que é difícil fazer um inventário completo:

Hipótese estereoquímica

De acordo com esta hipótese, o rigor da codificação genética resulta de uma relação esteroquímica, de uma correspondência configuracional, entre o aminoácido codificado e uma ou várias sequências nucleotídicas implicadas nesta codificação. Esta complementaridade pode estabelecer-se entre os aminoácidos e os seus codões³⁻⁷, entre os aminoácidos e o segmento do anticodão correspondente ⁸⁻¹³, entre o aminoácido e o complexo codão-anticodão ¹⁴ ou ainda entre polipéptidos e polinucleótidos. O estudo comparado dos polinucleótidos e dos polipeptidos revela uma congruência unívoca entre a poliglicina e a poliguanosina, por exemplo ^{15,16}.

A hipótese estereoquímica foi reforçada por todas as experiências realizadas para elucidar a especificidade das interacções entre proteínas e ácidos nucleicos ¹⁷.

Que diz a experiência? As interacções entre proteínas e ácidos nucleicos regem a maioria dos mecanismos de regulação fina do mundo vivo. Não foi no entanto possível evidenciar, do ponto de vista experimental, interacções específicas entre aminoácidos livres e nucleótidos 18,19. Detectam-se especificidades quando se colocam em presença péptidos com determinadas sequências de ácidos nucleicos, mas até hoje não foi possível descortinar qualquer código geral. A principal crítica formulada contra a hipótese estereoquímica é que ela apela para uma situação inicial demasiado privilegiada: a pré-existência de quatro bases que se associam duas a duas, seguida do reconhecimento espontâneo de um aminoácido entre vinte, é um acaso demasiado feliz para ser plausível.

Hipótese do aparecimento aleatório (frozen accident)

De acordo com esta hipótese, não existem afinidades estereoquímicas entre os aminoácidos e as sequências nucleótidicas. As primeiras correspondências terão surgido por acaso, e em seguida o sistema ter-se-á aperfeiçoado substituindo ou acrescentando aminoácidos por etapas sucessivas, cada etapa traduzindo-se na aquisição de benefícios no processo de selecção. Finalmente, o processo de formação do código terá parado nos 20 aminoácidos pois qualquer nova adição se tornaria letal ^{20,21}.

Minimização dos erros de reconhecimento codão-anticodão

Um certo número de autores ²²⁻²⁶ considera que o código genético evoluiu de forma a reduzir os erros na leitura codão-anticodão. No início essa leitura seria muito imprecisa, ou aproximada, e ter-se-á posteriormente aperfeiçoado progressivamente.

Resistências às mutações

Para Sonnerborn²⁷ e Labouygues²⁸, o código evoluiu de forma a minimizar o efeito das mutações, consideradas como sendo na sua maioria letais, agrupando os aminoácidos quimicamente semelhantes.

Código genético e enrolamento das proteínas

Jurka ²⁹ e Wolfenden *et al.* ³⁰ mostram que a repartição dos aminoácidos entre a superfície e o interior das proteínas globulares está estreitamente relacionada com o código genético.

Co-evolução do código e da biossíntese dos aminoácidos

Nesta teoria sugere-se uma correspondência entre a evolução do código genético e a biossíntese dos aminoácidos ^{31,32}. Inicialmente, o código apenas se referiria aos aminoácidos mais abundantes. A partir do momento em que se terá estabelecido um processo permitindo a síntese de um novo aminoácido a partir de outro já existente, o novo aminoácido usurparia o codão ao aminoácido inicial.

Outra forma de encarar o problema consiste em tentar imaginar como terá podido funcionar um sistema de tradução primitivo. Orgel³³ e Brack³⁴ pensam que existia à partida uma correspondência entre RNA com alternância de purinas e pirimidinas e polipéptidos com resíduos hidrofílicos alternados. Com efeito, os aminoácidos especificados por codões tendo U como letra central são todos hidrofóbicos, ao passo que os que são especificados por codões tendo A como letra central são hidrofílicos:

— (pirimidina-purina-pirimidina — purina-pirimidina-purina), —

- (aminoácido hidrofílico - aminoácido hidrofóbico), -

Foi por outro lado demonstrado que os polipéptidos com resíduos hidrofílicos e hidrofóbicos alternados formam superfícies termostáveis altamente assimétricas que são selectivas aos dois tipos de enantiómeros e não toleram alguns aminoácidos não naturais. Esta ideia foi retomada por Malborough³⁵.

Kuhn³⁶ propõe um modelo muito geral. Parte de um RNA capaz de auto-replicação, e introduz em seguida um código simplificado codificando apenas quatro aminoácidos. Este código primitivo teria tido como papel essencial o de reduzir a probabilidade de erro na replicação do RNA inicial.

Ninio ³⁷ sugere que no início não havia propriamente uma codificação mas simplesmente um acoplamento (relação) entre a acção catalítica de um dado oligonucleótido e a adição de um determinado aminoácido à cadeia peptídica em crescimento. Se o processo se torna repetitivo, então surge o código:

Woese 38 por seu lado descreve a evolução do aparelho de tradução partindo de uma família de RNAs de transferência primitivos capazes de reconhecer especificamente um dado aminoácido através de um segmento que se tornará posteriormente o segmento do anticodão. Este aminoácido seria em seguida transferido para uma posição catalítica do mesmo t-RNA e aí se efectuaria o acoplamento peptídico. Posteriormente a síntese complicar-se-ia devido à presença simultânea de vários t-RNAs.

Para Crick ³⁹ a síntese das proteínas poderá ter começado com um t-RNA primitivo capaz de adoptar duas conformações diferentes e reconhecendo o RNA mensageiro através de cinco nucleótidos em vez de três. Isto implica que o número de sequências no RNA mensageiro primitivo era reduzido. Ele só podia codificar face à glicina, a serina, o ácido aspártico e a asparagina.

Eis um resumo sumário de apenas uma parte da enorme quantidade de literatura consagrada à origem do código genético. Qual é a situação do ponto de vista experimental? É necessário explicitar que até hoje não foi obtido nenhum resultado convincente susceptível de reforçar perferencialmente qualquer das hipóteses atrás referidas. Será que a metodologia utilizada, que consiste em partir do código genético actual, é uma má metodologia? Em seguida serão descritos outros métodos que consistem em deixar de lado o código actual e em procurar transferências de informação a níveis mais elementares.

B — Transferências elementares de informação

Modelo não-enzimático da polimerase do RNA

Numa longa série de trabalhos brilhantes sobre a replicação prebiótica dos ácidos ribonucleicos, Orgel 40 mostrou que matrizes polinucleotídicas contendo citidina como componente maioritário facilitam a síntese de oligonucleótidos a partir de uma mistura de nucleótidos activados. Um dado nucleótido só é incorporado se o seu complemento estiver incorporado na matriz. Esta reacção é perfeitamente reprodutível e produz cadeias contendo 8 a 10 resíduos.

Estas experiências não resolvem no entanto o problema da formação da matéria inicial, problema esse que continua por resolver. Por outro lado, a transferência de informação baseada no emparelhamento dos nucleótidos só poderá ter sido utilizada na sopa primitiva se o complexo "matriz/oligonucleótido codificado" se dissociar para permitir a repetição do processo. Ainda não foi possível realizar esta dissociação no laboratório e é nesta via que actualmente se orientam os trabalhos de investigação.

Sistema replicativo mineral

O cristal é um objecto que se replica dado que cresce conservando indefinidamente o mesmo arranjo dos átomos. Quando se parte, os fragmentos continuam a crescer e os defeitos, se existirem, também se propagam. Cairns-Smith^{41,42} pensa que as argilas foram sistemas replicativos de uma "vida" primitiva mineral. Sabemos com efeito que os defeitos presentes em certas folhas de argila se transmitem às folhas vizinhas e Weiss⁴³ mostrou que argilas como a montmorilonite são capazes de auto-replicação.

Estamos evidentemente longe dos compostos biológicos mas as argilas constituem um terreno privilegiado para as reacções prebióticas o que nos leva a associá-

-las à origem da vida. A ideia de evolução por usurpação (take-over) desenvolvida por Cairns-Smith é sedutora: apela para uma vida primitiva radicalmente diferente que teria elaborado, progressivamente, os constituintes da vida contemporânea.

Informações contidas nos péptidos

Dadas as possibilidades de dispersão física dos percursores dos biopolímeros no meio prebiótico e dado o número gigantesco das suas combinações químicas possíveis (divergência química) podemos perguntar-nos se não será necessário introduzir o conceito de transferência de informação muito cedo na evolução química, logo a partir da formação dos constituintes simples. Nesta óptica, os péptidos são melhores candidatos do que os oligonucleótidos dado que:

 os aminoácidos são produzidos mais facilmente do que os nucleótidos nas experiências de laboratório;

— os aminoácidos são mais estáveis do que os nucleótidos e portanto puderam acumular-se mais facilmente;

— a condensação dos aminoácidos só apresenta ambiguidades no caso de alguns aminoácidos trifuncionais como os ácidos aspártico e glutâmico, a ornitina e a lisina. Nos nucleótidos, cada açúcar contém quatro funções hidróxilo o que complica consideravelmente as coisas.

Existem dois tipos de compostos peptídicos que foram objecto de investigações experimentais. Fox 44 obteve policondensados a que chamou proteinóides aquecendo a 130°C misturas de aminoácidos no estado sólido. Na presença de polifosfatos uma temperatura de 60°C pode ser suficiente. Quando estes proteinóides são aquecidos em água a 130-180°C, agregam-se espontaneamente em microesferas de 1 a 2 μ que apresentam uma interface semelhante às membranas das células vivas. Em condições apropriadas, as microesferas crescem, rebentam e dividem-se como bactérias. As microesferas catalisam a decomposição da glucose e possuem uma actividade esterásica e peroxidásica. Homopolinucleótidos (contendo apenas um único tipo de nucleótido) sintéticos foram combinados com os proteinóides para formar micropartículas. Uma dada micropartícula incorpora preferencialmente o aminoácido cujo codão corresponde ao homopolinucleótido utilizado 45. Pelo contrário, ao estudar a formação selectiva de micropartículas a partir de homonucleótidos e de proteinóides enriquecidos num aminoácido particular, Fox encontra uma relação de anticodonicidade 46.

As partículas de Fox possuem uma interface e apresentam as características dos sistemas fechados. Possuem uma grande variedade de sequências e de estruturas que podem manifestar-se globalmente. Quando surge uma propriedade interessante, torna-se impossível localizá-la e conhecer o seu mecanismo de acção ao nível molecular. Os resultados obtidos até hoje não permitem resolver o delicado problema da origem do código genético.

No nosso laboratório em Orléans adoptámos uma metodologia baseada na utilização de péptidos bem definidos ⁴⁷. Mostrámos que é possível condensar selectivamente os aminoácidos proteicos em detrimento dos aminoácidos não naturais que também se formam nas experiências de Miller. Para além disso, os aminoácidos trifuncionais são condensados sem ramificações tal como acontece nas proteínas. Isto permite reduzir consideravelmente a divergência química. Mostrámos por outro lado a possibilidade de auto-organização de péptidos simples contendo simultaneamente sequências com resíduos hidrofílicos e hidrofóbicos alternados e sequências aleatórias 48. As sequências alternadas associam-se em folhas-B, concentram assim a sua informação e reduzem a dispersão física. As folhas-β são termostáveis e altamente estereo-específicas dado que não toleram os dois enantiómeros L e D simultanea-mente 49. São de facto muito semelhantes às folhas-β encontradas nas proteínas. Estão actualmente em curso trabalhos com o objectivo de mostrar que estas superfícies são capazes de dirigir a polimerização de aminoácidos ou de nucleótidos de acordo com o esquema da figura 3.

CONCLUSÕES

No esquema geral que descreve os grandes acontecimentos que marcaram o aparecimento da vida na Terra primitiva, admite-se geralmente que a primeira etapa consistiu na formação dos biomonómeros (aminoácidos, nucleótidos, açúcares). Estes compostos terse-iam em seguida condensado em oligómeros e depois em polímeros susceptíveis de interagir entre si para dar origem ao primeiro sistema replicativo eficaz. Um grande número de experiências mostrou que as duas primeiras etapas são possíveis nas condições supostas da Terra primitiva. No que diz respeito ao aparecimento de um sistema replicativo, parece pouco provável que uma organização molecular de tradução tão sofisticada como a do código genético da biossíntese das

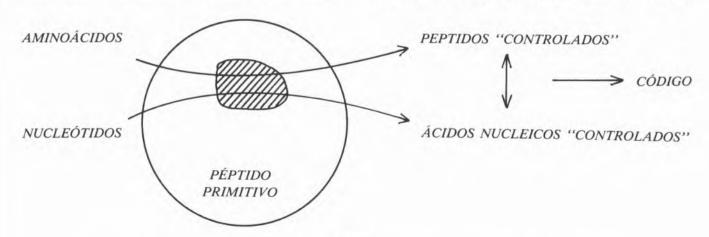


Figura 3

proteínas possa ter surgido por acaso. Formularam-se numerosas hipóteses tendentes a explicar a origem do código a partir do código genético actual. Nenhuma experiência conclusiva veio até hoje confirmar qualquer dessas hipóteses.

Do nosso ponto de vista é preferível imaginar, e experimentar no laboratório, modos de transferência de informação mais simples, mais primitivos, que podem no limite não ter nada de comum com o código genético actual. As argilas de Cairns-Smith surgem como bons candidatos, o mesmo acontecendo com os péptidos prebióticos. Aos proteinóides de Fox, cuja complexidade impede qualquer análise detalhada, preferimos os péptidos simples com folhas-β. Estes péptidos ter-se-iam agregado na Terra primitiva para formar superficies catalíticas capazes de dirigir a síntese de novas sequências mais sofisticadas. Estas sequências sofisticadas poderão então ter dado origem a um sistema de codificação mais elaborado, próximo da codificação genética tal como a conhecemos hoje. Isto não é mais do que um cenário. Resta-nos demonstrar, no laboratório, que as superfícies- β têm de facto as propriedades que lhe atribuimos!

REFERÊNCIAS

Obras de carácter geral

- DE ROSNAY, J. (1966) Les Origines de la Vie, Ed. du Seuil, Paris. Edição portuguesa Livraria Almedina (Coimbra).
- WOESE, C.R. (1969) The Genetic Code, Harper, New-York.
- YCAS, M. (1969) The Biological Code, North-Holland, Amsterdam. MILLER, S.L. et ORGEL, L.E. (1974) The Origins of Life on the Earth, Prentice-Hall.
- NINIO, J. (1979) Approches moléculaires de l'évolution, Masson, Paris.
- EIGEN, M., GARDINER, W., SCHUSTER, P. et WINKLER-OSWATITSCH, R. (1981). Scientific American 244, n.º 4, pp. 88-118. The Origin of Genetic information. Prour la Science' (1981) n.º 44, pp. 102-122.
- LACEY, J.C. et MULLINS, D.W. (1983). Origins of Life 13, pp. 3-42. Experimental studies related to the origin of the genetic code and the process of protein synthesis.

Artigos

- 1. EIGEN, M., GARDINER, W., SCHUSTER, P. et WINKLER--OSWATITSCHR. (1981) atrás citados.
- 2. EIGEN, M. et Schuster, P. (1982) J. Mol. Evol. 19 pp 19-47.
- 3. Pelc, S.R. et Welton, M.G.E. (1966) Nature 209 pp 868-870.
- 4. LESK, A. (1970) J. Theoret. Biol. 27 pp 171-173.
- 5. BLACK, S. (1973) Adv. Enzymol. 38 pp 193-234.
- 6. REIN, R., GARDUNO, R., EGAN, J.T. et COLUMBANO, S. (1977) Biosystems 9 pp 131-137.
- 7. HENDRY, L.B. BRANSOME, E.D., HUTSON, M.S. et CAMPBELL, L.K. (1981) Proc. Natl. Acad. Sci USA 78 pp 7440-7444.

- 8. DUNNILL, P. (1966) Nature 210 pp 1267-1268.
- 9. MELCHER, G. (1974) J. Mol. Evol. 3 pp 121-140.
- 10. LESTIENNE, P. (1978) J. Theor. Biol. 73 pp 159-180.
- 11. BALASUBRAMANIAN, R., SEETHARAMULU, P. et RAGHUNATHAN, G. (1980) Origins of Life 10 pp 15-30.
- 12. SHIMIZU, M. (1981) Origin of Life, Y. WOLMAN (ed.) Reidel, pp 423-430.
- 13. LACEY, J.C. et MULLINS, D.W. (1983) atrás citados.
- 14. THOMAS, B.R. (1970) Biochem. Biophys. Res. Commun. 40 pp 1289-1296.
- 15. LACEY, J.C. et PRUITT, K.M. (1969) Nature 223 pp 799-804.
- 16. LEJEUNE, J. (1977) Comptes-Rendus Acad. Sci., série D, 285 pp 249-252.
- 17. HELENE, C. et MAURIZOT, J.C. (1981) CRC Critical Reviews in Biochem. 10 pp 213-258.
- 18. SAXINGER, C. et PONNAMPERUMA, C. (1971) J. Mol. Evol. 1 pp 63-73.
- 19. RASZA, M. et MANDEL, M. (1972) J. Mol. Evol. 2 pp 38-43.
- 20. CRICK, F.H.C. (1968) J. Mol. Biol. 38 pp 367-379.
- 21. EIGEN, M. (1971) Naturwissenschaften 58 pp 465-523.
- 22. Woese, C.R. (1967) anteriormente citado.
- 23. CLAVERIE, P. (1971) J. Mol. Biol. 56 pp 75-82.
- 24. NINIO, J. (1971) J. Mol. Biol. 56 pp 63-74.
- 25. JUKES, T.H. (1973) Nature 246 pp 22-26.
- 26. BARRICELLI, N.A. (1977) J. Theoret. Biol. 67 pp 85-109.
- 27. SONNEBORN, R.M. (1965) em "Evolving genes and Proteins" (V. Bryson et H. Vogel, eds.) Academic Press pp 377-397.
- 28. CULLMANN, G. et LABOUYGUES, J.M. (1983) Biosystems 16 pp 9-29.
- 29. JURKA, J.W. (1977) J. Theoret. Biol. 68 pp 515-520.
- 30. WOLFENDEN, R.V. CULLIS, P.M. et SOUTHGATE, C.C.F. (1979) Science 206 pp 575-577.
- 31. DILLON, L.S. (1973) Botanical Rev. 39 pp 301-345.
- J.T. (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73 pp 2336-2340.
- 33. ORGEL, L.E. (1968) Isr. J. Chem. 10 pp 287-292.
- BRACK, A. et ORGEL, L.E. (1975) Nature 256 pp 383-387.
 MALBOROUGH, D.J. (1980) Origins of Life 10 pp 3-14.
- 36. Kuhn, H. (1972) Angew. Chem. Internat. edit. 11 pp 798-820.
- 37. NINIO, J. (1973) Progress in Nucleic Acids Res. Mol. Biol. 13 pp 301-337. 38. Woese, C.R. (1973) Naturwissenshaften **60** pp 447-459.
- CRICK, F.H.C., BRENNER, S., KLUG, A. et PIECZNIK, G. (1976) Origins of Life 7 pp 389-397.
- 40. INOUE, T. et ORGEL, L.E. (1983) Science 219 pp 859-862.
- 41. CAIRNS-SMITH, A.G. (1977) Biosystems 9 pp 105-109.
- 42. CAIRNS-SMITH, A.G. (1982) in "Genetic takeover", Cambridge Univ. Press.
- 43. Weiss, A. (1982) Angew. Chem. Int. Ed. 20 pp 850-860. 44. Fox, S.W. et Dose, K. (1977) in "Molecular Evolution of the Origin of Life", Marcel Dekker, New-York.
- 45. NAKASHIMA, T. et Fox, S.W. (1972) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69 pp 106-108.
- 46. LACEY, J.C., STEPHENS, D.P. et FOX, S.W. (1979) Biosystems 11 pp 9-17.
- 47. Brack, A. et Spach, G (1981) in "Origin of Life" Y. Wolman (ed), Reidel, pp 487-493.
- 48. Brack, A. et Spach, G. (1981) J. Amer. Chem. Soc. 103 pp 6319-6323.
- 49. Brack, A. et Spach, G. (1980) J. Mol. Evol. 15 pp 231-238.