

La química del origen de la vida

César Menor-Salván

Resumen: La biogénesis es una cuestión pendiente de respuesta por la ciencia actual y un tema apasionante por sus derivadas sociales y filosóficas. Dado que la vida tal como la conocemos tiene una base química, ésta ciencia ha jugado un papel esencial en la investigación de cómo los seres vivos surgieron en nuestro planeta. Este viaje a los orígenes ha llevado al nacimiento de nuevas ramas como la química prebiótica y la química de sistemas. En este artículo realizaremos un recorrido histórico y conceptual por la química de los orígenes de la vida.

Palabras clave: Abiogénesis, química prebiótica, química de sistemas, autocatálisis, origen de la vida.

Abstract: How life begun on Earth is one of the frontiers of modern science, with strong social and philosophical implications. In the interdisciplinary approach to the biogenesis issue, the chemistry plays a central role. Also, the research in biogenesis leads to the emergence of the new branches prebiotic chemistry and systems chemistry. In this paper, we briefly review the chemistry involved in the study of the origins of life.

Keywords: Abiogénesis, prebiotic chemistry, systems chemistry, autocatalysis, origins of life.

Introducción

¿Qué es la vida? y ¿Cuál fue su origen? Cuando planteamos estas preguntas, la respuesta que se suele dar a la segunda es: *a)* somos fruto de un *diseño inteligente* o *b)* los avances en química nos han llevado a resolver el problema: moléculas orgánicas en la Tierra primitiva se organizaron de tal modo que la vida emergió. La respuesta *a)* queda fuera del ámbito de la ciencia; la *b)* se ha instaurado, irónicamente, como una creencia popular, a pesar de que carecemos de una teoría sobre el origen de la vida. La obtención de esta teoría constituye un problema epistemológico cuya resolución podría considerarse, siendo optimistas, un trabajo en curso y que nos conecta con mi primera pregunta: ¿Qué es la vida?.

A pesar del avance de la biología molecular y la bioquímica, la vida carece de una definición formal, como ya sugería Wittgenstein,¹ advirtiéndonos de que la definición de la vida desde la propia vida es inaccesible y la resolución de su enigma no compete a las ciencias naturales. Así, el intento de definición de vida se reduce a una mera caracterización fenomenológica que ha ido evolucionando conforme se iban desvelando sus mecanismos moleculares y se iba accediendo a una visión sistémica, que ahora forma parte de las *ciencias de la complejidad*.

Lazcano, una de las autoridades sobre biogénesis, suele referirse a la dificultad de definir la vida citando una frase de Nietzsche: “Hay conceptos que pueden ser definidos, mientras que otros sólo tienen historia”.²

Si citamos la réplica que Krosellek da a Nietzsche un siglo después: “Los conceptos como tales *contienen* historia, pero no *tienen* historia. Sólo pueden envejecer y afirmar algo que ya no sea acertado. Lo que cambia es el contexto”,³ el contexto en el que abordamos el problema de la biogénesis ha ido cambiando y, con él, nuestra estrategia para resolverlo. Así, hemos aprendido que la respuesta a ¿Qué es la vida? no puede expresarse, por lo que tampoco cabe expresar la pregunta, que reformulamos como *¿Qué características se encuentran en un organismo, de las que carece la materia inanimada?*. Dado que no podemos investigar el origen de algo que no podemos definir, la pregunta ¿Cuál fue el origen de la vida? carece de sentido y se transforma en: ¿cómo se asociaron esas características en los objetos que llamamos organismos?.⁴ Como expresó Oparin,⁵ uno de los pioneros en el estudio de la biogénesis, “el problema de la naturaleza de la vida y el problema de su origen se han hecho inseparables”.

Una de las características que posee la vida *tal como la conocemos* es que se trata de *vida química*. Es, entonces, lógico afirmar que la química a nivel experimental juega un papel central en el proceso que nos llevará a obtener un modelo sobre la biogénesis. Este abordaje, que revisaremos en sus puntos fundamentales a nivel histórico, constituye la parte central del programa de investigación de la química prebiótica y la química de sistemas.

Reduccionismo químico

Distribuyendo los fenómenos en niveles jerárquicos, el reduccionismo consiste en tratar de explicar un fenómeno en un nivel superior mediante los fenómenos subyacentes. Una célula viva es un catálogo de moléculas orgánicas, por lo que, bajo el enfoque reduccionista, el estudio del origen de los componentes moleculares de la vida tal vez podría explicarnos la biogénesis. Así, podemos centrar la investigación en la búsqueda de hipótesis comprobables acerca del origen de los precursores orgánicos de la célula y, una vez obtenidos éstos, crear un modelo para su organización.

Para encontrar las raíces de la biogénesis *in situ* mediante procesos químicos, a partir de precursores inorgánicos (*abiogénesis*) como contraposición a ideas creacionistas o basadas



C. Menor-Salván

Centro de Astrobiología (CSIC-INTA)
INTA-Ctra. Torrejón-Ajalvir km 4, 28850, Torrejón de Ardoz
C-e: menorsc@cab.inta-csic.es

Recibido: 30/03/2013. Aceptado 06/06/2013.

en la panspermia, debemos remontarnos al siglo XIX. Darwin propuso que la vida evolucionó partiendo de “una forma simple”, abriendo el concepto del primer ancestro común: la especie celular de la que han evolucionado todas a lo largo de la historia de la Tierra. Sin embargo, nunca abordó la cuestión de cómo surgió esa primera forma simple, delineando la idea del origen químico de la célula en una carta escrita en 1871 al botánico J. Hooker, en la que propone que la acción de fuentes de energía en una solución con precursores inorgánicos, como amoníaco y fosfato, pudo conducir a la primera forma viva.⁶ Fueron los biólogos Haeckel y Huxley quienes comienzan a elaborar esta idea, proponiendo que la célula puede reducirse a una mezcla química, denominada *protoplasma*, que pudo generarse por combinación de derivados orgánicos formados a partir de dióxido de carbono o nitrógeno.⁷ El investigador mexicano Herrera, desde finales del siglo XIX hasta los años 40 del siglo XX, lleva a cabo un abordaje experimental de su teoría de la *plasmogénesis*, primero con emulsiones de hidrocarburos, para modelizar el comportamiento de las estructuras celulares. Después sintetizó materiales poliméricos de color intenso a partir de mezclas de formaldehído y tiocianato amónico, que tomó erróneamente como pigmentos fotosintéticos, sugiriendo que el primer ente biológico pudo ser fotoautótrofo.⁸

Más influyente en el desarrollo de la química de la biogénesis fue el escenario propuesto independientemente por Oparin⁹ y Haldane.¹⁰ Aunque hay algunas diferencias entre los dos planteamientos, la base de este escenario, llamado la *teoría de la sopa prebiótica*, es la síntesis de compuestos orgánicos a partir de una atmósfera reductora. La concentración de estos compuestos orgánicos en agua líquida pudo dar lugar a los *coacervados*, precursores de la primera célula. Esta primera célula sería heterótrofa, es decir, utilizaría los compuestos orgánicos generados abióticamente como primer alimento. Los coacervados son acúmulos con algunos atributos de las células, como la capacidad de crecimiento y la absorción de material orgánico de su entorno. Si bien el planteamiento de la fase final del proceso que conduce de los coacervados al protobionte está poco definido, en coherencia con la época (la propuesta de un primer organismo heterótrofo, por ejemplo, era lógica, dado el limitado conocimiento de la bioquímica de las vías autótrofas) y responde más a un impulso por dar una explicación materialista del origen de la vida que por buscar una verdadera teoría, la fase inicial invita a la experimentación. Esta surgió gracias al modelo de Urey de una atmósfera reducida de la Tierra primitiva, rica en metano, amoníaco e hidrógeno, que motivó el célebre experimento de Miller¹¹ (ver apartado siguiente).

El planteamiento de Oparin-Haldane-Urey-Miller, nos lleva a definir la química prebiótica como una rama de la química orgánica basada en la búsqueda de síntesis robustas de los “ladrillos” moleculares de la célula (aminoácidos, metabolitos simples, lípidos, azúcares, purinas y pirimidinas). Una diferencia importante entre la síntesis orgánica y la química prebiótica es que, en este caso, las reacciones se consideran exitosas aun con rendimientos ínfimos para lo habitual en síntesis y se basan en simulaciones de ambientes *plausibles* desde un punto de vista geoquímico o astroquímico. La química prebiótica nos muestra una sorprendente coincidencia entre los componentes orgánicos obtenidos en diferentes simulaciones

geoquímicas, los que componen nuestro catálogo molecular básico, y los observados en astroquímica y meteoritos ricos en materia orgánica (condritas carbonáceas).¹² En palabras de Eschenmoser,¹³ “la coincidencia apoya fuertemente la noción de una simplicidad intrínseca en la generación de los ladrillos moleculares de la vida”.

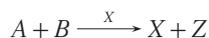
Este material, originado en una variedad de condiciones ambientales, ¿es relevante en el proceso de abiogénesis?, ¿puede implicar que la bioquímica tal como la conocemos es *universal*? o ¿fueron posibles *varios orígenes de la vida* diferenciados? Carecemos de respuesta, lo que implica que el gran problema al que se enfrenta la química prebiótica es el salto entre un sistema multicomponente, en equilibrio o próximo al equilibrio termodinámico, y la bioquímica: un sistema altamente organizado que exhibe procesos de autoorganización molecular, homeostático y en un estado lejos del equilibrio, gracias a una intrincada red de obtención de energía y de regulación.

Observada como sistema químico, las dos características fundamentales de la vida son, primero y en palabras de Bernal, que “la vida contiene un componente diferente de un sistema físico. Un componente *histórico*”.⁴ Este componente histórico, a nivel molecular, requiere de un *replicador*, que transfiera la información del sistema: los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Segundo, que el sistema de replicación está soportado por una red química cooperativa y estable.

La necesidad de replicador nos lleva a una redefinición del concepto de estabilidad. A diferencia de una mezcla de hidrógeno y oxígeno, que es estable cinéticamente de modo *estático*, mientras no exista un factor *externo* que la active y la dirija hacia un estado de equilibrio termodinámico (formación de agua al reaccionar la mezcla de hidrógeno y oxígeno), un sistema vivo mantiene estabilidad cinética en condiciones lejanas al equilibrio termodinámico de modo *dinámico*. La caracterización de la vida como un sistema con *estabilidad cinética dinámica* fue elaborada por Pross,¹⁴ proponiendo que es la renovación de la población de moléculas replicativas la que mantiene la estabilidad cinética del sistema (como una carrera de relevos). En su búsqueda de la raíz molecular de la evolución biológica, Pross sugiere que el proceso evolutivo comienza cuando una entidad replicativa simple (que es posible que nunca identifiquemos) emerge en el mundo prebiótico.¹⁵ Así, el proceso evolutivo se dirige hacia su máxima estabilidad cinética dinámica, ya sea un sistema no vivo (evolución química) o un sistema vivo (evolución darwiniana). La evolución a nivel químico es un proceso divergente en el que hay múltiples caminos para incrementar la estabilidad cinética dinámica del sistema. Esta divergencia conduce al incremento de complejidad, visto como el establecimiento de una red cooperativa de reacciones que mantiene al sistema en un estado estacionario: el metabolismo.¹⁶ Un sistema gobernado termodinámicamente, por el contrario, es convergente y conduce a un estado único que Pross define como *sumidero termodinámico*. Si dividimos la vida en tres subsistemas: el subsistema replicativo (ácidos nucleicos), el subsistema metabólico y el subsistema de celularización (membranas), la idea de la acción cooperativa hacia la máxima estabilidad cinética, convierte en obsoleta la discusión clásica acerca de cuál fue el primer subsistema en establecerse.¹⁷ La única presencia de moléculas replicativas, como ARN, no conduce

a un aumento de complejidad y no evoluciona hacia su mayor estabilidad cinética. Y un sistema de reacciones complejo, sin un sistema de replicación, no puede mantener su estabilidad cinética, entrando en el régimen termodinámico. Este hecho nos introduce en la *diversidad funcional*, subyacente a nivel molecular en una célula viva y que diferencia a un sistema químico con capacidad evolutiva.

En el núcleo de la propuesta de Pross se encuentra el concepto de *autocatálisis*, central para entender el funcionamiento de la vida a nivel químico y, por tanto, para entender su origen. La autocatálisis se puede definir como la catálisis de una reacción mediante uno o más de sus productos:



Se puede experimentar un proceso de este tipo acercando un micrófono a un altavoz en el mismo sistema de sonido. El desagradable chirrido que se produce es resultado de la amplificación autocatalítica. En una célula, la generación de nuevas moléculas replicativas es autocatalítica, así como la reproducción de la membrana. Sin embargo, la autocatálisis no puede mantener estabilidad cinética por sí misma: una molécula de ácido nucleico autorreplicándose conduciría a un aumento parabólico de su concentración, de tener un aporte ilimitado de precursores.¹⁸ Pero estos subsistemas se encuentran integrados en una red autorregulada, que contiene un sistema metabólico cuyo núcleo es un sistema de ciclos de moléculas pequeñas, además de los sistemas formados por los componentes macromoleculares. Algunos son ciclos simples¹⁹ y podemos expresarlos de manera general como:

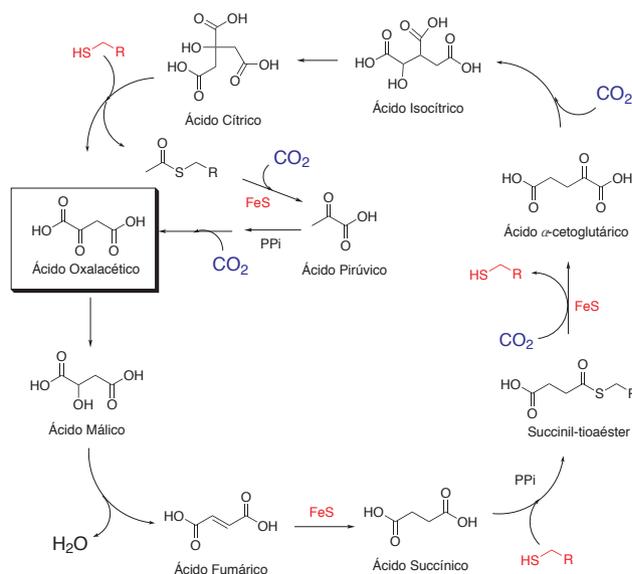


Un ejemplo de ciclo simple es el ciclo de Krebs, en el que X es una molécula de oxalacetato, A es un grupo acetilo (acetil-coenzima A) y B es dióxido de carbono. El ciclo está presente, ya sea de forma cerrada o en forma abierta e incompleta, en todos los organismos vivos. Esta forma incompleta es útil en la generación de intermedios metabólicos y el estudio de la filogenia procarriótica sugiere que pudo estar así presente en los primeros organismos vivos.²⁰ Esto es coherente con la idea que estamos estudiando, ya que para que el sistema se sostenga en estado cinéticamente estable, la estructura metabólica requiere de un núcleo autocatalítico, formado por ciclos que podemos expresar de modo general como:



Un ejemplo de este tipo es el ciclo de Krebs reverso, reductor o ciclo de Arnon, que forma parte del metabolismo *autótrofo* de ciertas bacterias y que pudo estar presente como mecanismo de fijación de carbono desde el primer ancestro común.¹⁹ El ciclo fija el dióxido de carbono (A) como oxalacetato (X) (Esquema 1). La necesidad de un núcleo metabólico autocatalítico está bien establecida y es central en modelos teóricos acerca de la construcción del sistema vivo a nivel molecular, como la teoría del *quimiotón* de Gánti,²¹ la *autopoyesis* de Maturana y Varela,²² y la moderna teoría de *sistemas (M,R)* de Rosen.²³ Los ciclos metabólicos de fijación de CO_2 en nuestro planeta y responsables de toda la biomasa

existente, son seis: el ciclo de Arnon, el ciclo de Calvin-Benson, el ciclo del dicarboxilato/hidroxiacetato, el ciclo del 3-hidroxiacetato, el bi-ciclo del 3-hidroxiacetato y la ruta de Wood-Ljungdahl.²⁴ Es interesante que, salvo el ciclo de Wood-Ljungdahl, el resto son autocatalíticos y todos incluyen pasos o componentes relevantes desde el punto de vista de la química prebiótica.



Esquema 1. Esquema simplificado del ciclo de Arnon o ciclo de Krebs inverso. FeS designa los enzimas que implican *clusters* de hierro-azufre, cuyo papel en la biogénesis pudo ser fundamental. Este ciclo pudo ser el núcleo metabólico primordial en los primeros pasos de la vida.

El proceso evolutivo comienza con el establecimiento de una *red*: un producto de un ciclo autocatalítico se integra en otra reacción sucesiva y esta subred se integra con los subsistemas de replicación o compartimentalización (Figura 1). La aparición de la catálisis cruzada, la retroalimentación y la autocatálisis reflexiva (debida a la red en su conjunto más que debida a reacciones individuales) parecen ser los pasos básicos. Pero ¿cómo tuvo lugar la formación del primer sistema químico con capacidad evolutiva? ¿Qué catalizadores permitieron el nacimiento de una red autocatalítica y cómo se originaron? La bioquímica se sustenta en los enzimas, pero no podemos responder a la cuestión de cómo se llegó a nuestro sistema enzimático. Sin embargo, existen diversas propuestas basadas en la *deconstrucción* de la bioquímica actual. Por ejemplo, llama la atención el hecho de que la *promiscuidad* catalítica de los enzimas implicados en el metabolismo central es mayor que en el metabolismo secundario, considerado un producto biológico.²⁵ Además, el metabolismo central está conservado a lo largo de toda la evolución y para autores como Harold Morowitz, estos hechos nos dan una pista básica acerca de la biogénesis, proponiendo que ciclos como el de Arnon son *fósiles vivientes* que constituyen una prueba en sí mismos de cuál fue el primer paso de la vida. Así, es posible que el metabolismo se inicie en un pequeño repertorio de enzimas sencillas poco específicas y/o dotadas de promiscuidad que dieron lugar al núcleo del sistema.

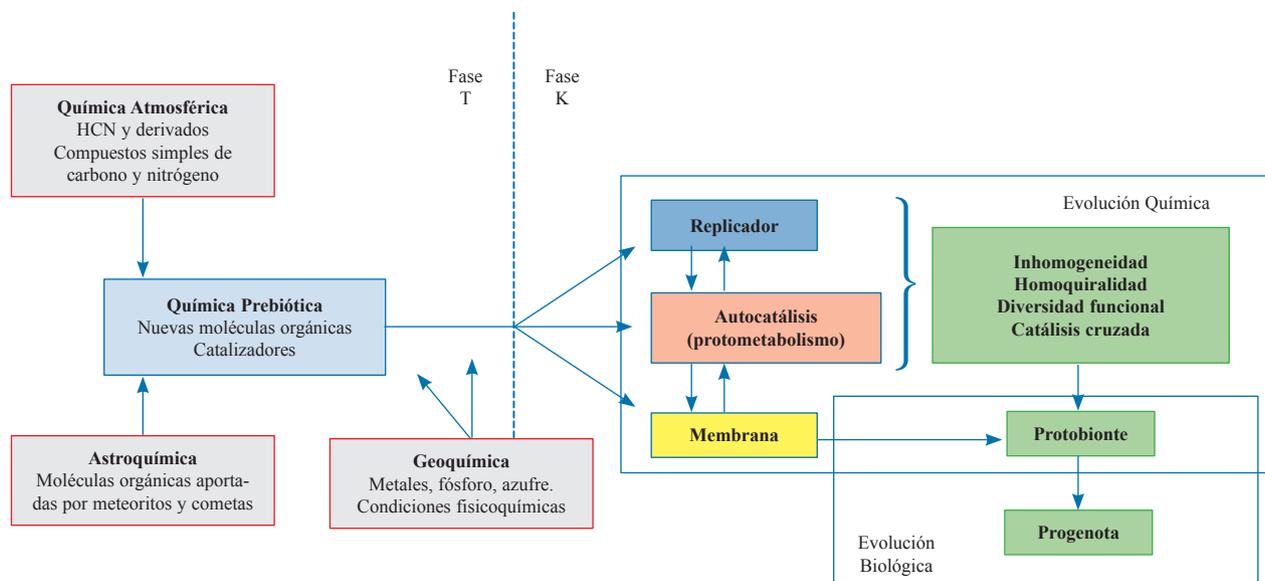


Figura 1. Posibles fases en el origen de la vida celular. La fase T representa la zona de estabilidad termodinámica. En la fase K aparecen los sistemas lejos del equilibrio y se corresponde con la fase de estabilidad cinética dinámica. La gran cuestión pendiente de la abiogénesis es cómo sobrepasar la barrera entre las dos fases: de un sistema de reacciones multicomponente en equilibrio a una red cooperativa lejos del equilibrio.

Análogamente, la importancia de cofactores basados en complejos de metales de transición, cuya existencia prebiótica es plausible, y en heterociclos nitrogenados puede indicar un origen prebiótico para ellos. La conexión entre las estructuras químicas de muchos cofactores heterocíclicos y los nucleótidos con los que se construyen los ácidos nucleicos podría sugerir un escenario común en su origen.²⁶

Hablando sobre las dificultades para definir un modelo sobre el origen de la vida basado en un protometabolismo, Orgel señala que si encontramos un sistema de ciclos análogo a un metabolismo, que pudiera haber operado en la Tierra prebiótica y que pudiera generar nucleótidos, la mayor parte de los obstáculos para la construcción de un modelo sobre la abiogénesis desaparecerían.²⁷

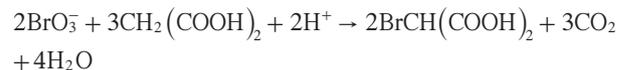
El reduccionismo de la *química prebiótica* y su visión no evolutiva de la abiogénesis, nos ha permitido averiguar cómo se forman los componentes, pero no da pistas para la comprensión de cómo emergen las propiedades del sistema vivo. Para alcanzar una visión holística, surge la *química de sistemas*,²⁸ cuyo objetivo es la búsqueda de los primeros ciclos autocatalíticos prebióticos y la integración de los subsistemas metabólico, replicativo y celular en el origen de la vida, buscar la raíz química de la evolución darwiniana y el origen de las propiedades exclusivas de la vida como sistema químico:

- Estabilidad cinética dinámica y diversidad funcional, sustentadas por una red química autocatalítica.
- Teleonomía, entendida como intencionalidad orientada al mantenimiento de la estabilidad cinética, y, en consecuencia, falta de finalidad del sistema (en términos aristotélicos, presenta causa eficiente pero carece de causa final).
- Ruptura de la simetría enantiomérica (homoquiralidad) y de la simetría espacial (inhomogeneidad física y química).
- Sistema lejos del equilibrio termodinámico.

Dos reacciones químicas inspiradoras

Es curioso que las dos reacciones químicas que revolucionaron el estudio de la abiogénesis, no tengan conexión con la bioquímica y los componentes químicos implicados no tienen relación alguna con la química prebiótica. Sin embargo, posiblemente sean dos de las reacciones químicas más importantes del siglo XX y sin duda han contribuido decisivamente al nacimiento de la moderna química de sistemas y al estudio del origen de la vida: la reacción de Belousov-Zhabotinsky (BZ) y la reacción de Soai.

La primera de ellas, desarrollada por el bioquímico soviético Belousov en 1951²⁹ en su búsqueda de un análogo *in vitro* del ciclo de Krebs, consiste en la oxidación del ácido malónico por bromato, catalizada por cerio:



Esta ecuación es la suma de una red de unas 18 reacciones acopladas con un motor autocatalítico:



Si se lleva a cabo la reacción sin agitar, en una placa Petri y añadiendo un indicador redox (ferroína), rojo en presencia de Ce(IV) y azul en presencia de Ce(III), se observa la formación de un patrón de bandas (Figura 2). Este patrón muestra una ruptura de la simetría espacial: desaparece la homogeneidad química de la disolución, con la aparición espontánea de morfología y cooperatividad a nivel molecular: *orden*. Esta aparente contradicción con la termodinámica del equilibrio se resuelve considerando que el sistema está *lejos del equilibrio* y da lugar a la formación de lo que Prigogine denominó *estructura disipativa*:³⁰ un orden que surge de la fluctuación, temporal, dinámico y que se mantiene mientras *disipa* energía

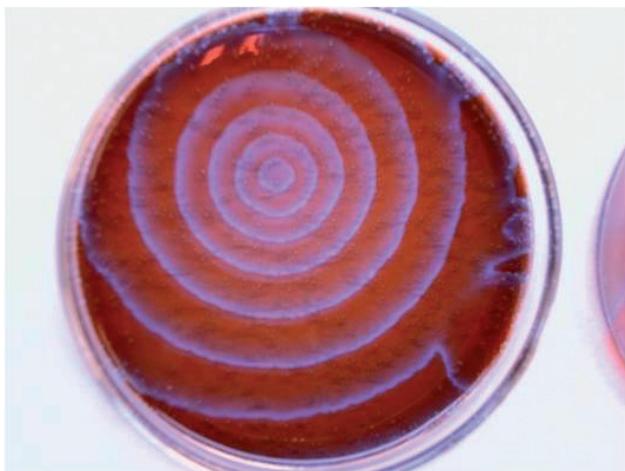
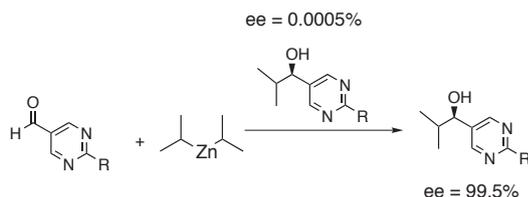


Figura 2. Ruptura espontánea de la homogeneidad: formación de patrones de bandas durante la reacción BZ.

química. ¡La reacción BZ nos estaba mostrando una de las características químicas de la vida!

La segunda reacción fue desarrollada por el grupo del químico japonés Soai en los años 1990.³¹ Consiste en la síntesis autocatalítica de 5-pirimidin-alcenoles por adición de diisopropilzinc a pirimidin-5-carbaldehídos (Esquema 2). Si se inicia utilizando un 5-pirimidil-alcenol quiral con un leve exceso enantiomérico, conduce a un producto prácticamente homoquiral, en un proceso de amplificación de la fluctuación previa. Estamos ante otro caso de ruptura de simetría provocado por un sistema autocatalítico y otra de las características químicas de la vida. Estas reacciones llevaron a pensar que las propiedades de la vida, como la homoquiralidad, la teleonomía o la diversidad son *propiedades emergentes*: propiedades que surgen asociadas a la complejidad del sistema.



Esquema 2. Reacción de Soai. Amplificación autocatalítica de un pequeño exceso enantiomérico (ee) previo del producto.

Sin embargo, no tenemos evidencias experimentales que expliquen el origen de la homoquiralidad biológica y aún tenemos que encontrar pruebas que de que la vida es una propiedad emergente, es decir, que pueda surgir de un sistema químico complejo basado en la autocatálisis.

Química prebiótica: la química del triple enlace del carbono

La química prebiótica comenzó como tal en el año 1953, cuando Miller simuló la que, según los modelos de la época, era la atmósfera terrestre antes del origen de la vida, hace más de 4000 millones de años: una mezcla de metano, amoníaco, hidrógeno y vapor de agua. Sometió la atmósfera a descargas

eléctricas (Figura 3), simulando las tormentas, obteniendo una abundante cantidad de materia orgánica. La mayor parte de la materia orgánica obtenida de este modo es un material macromolecular, muy variable, estable químicamente, llamado *tholin*.³² Sin embargo, Miller separó por cromatografía en capa fina una serie de aminoácidos, sobre todo glicina y alanina.

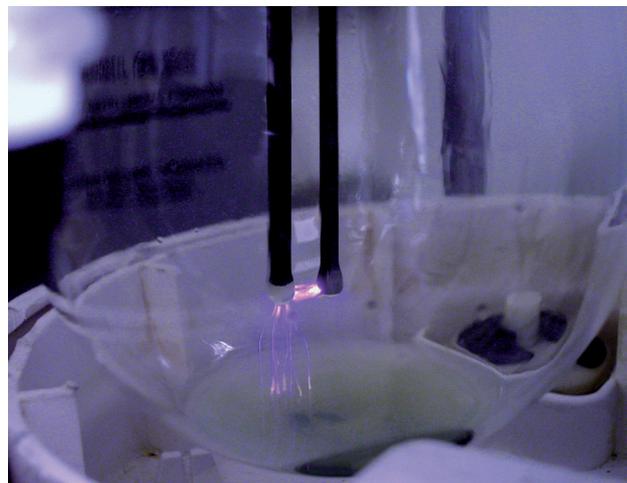
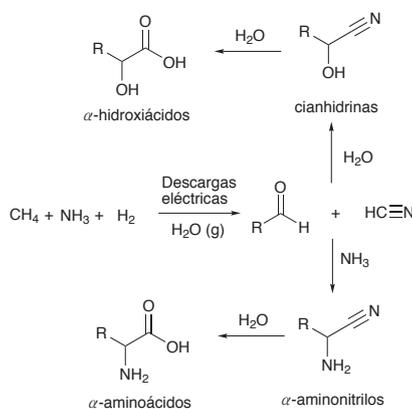


Figura 3. Experimento de Miller modificado. Las descargas a través de la “atmósfera” hacia el “mar” provocan la acumulación de materia orgánica en el agua.

Análisis realizados con medios modernos muestran que en los experimentos basados en el diseño de Miller se genera una nutrida biblioteca de aminoácidos e hidroxiaácidos. La clave de la reacción es el cianuro de hidrógeno (HCN), producido en gran cantidad en las atmósferas ricas en metano y nitrógeno. La formación de los aminoácidos e hidroxiaácidos tiene lugar por la síntesis de Strecker y la vía de la cianhidrina (Esquema 3).³³

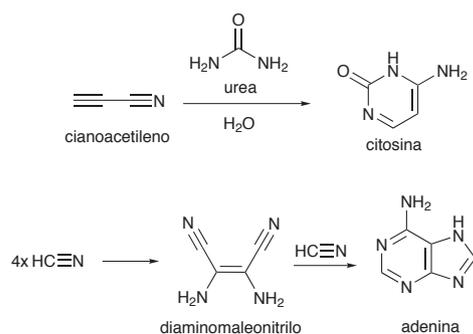


Esquema 3. Síntesis de Miller de aminoácidos e hidroxiaácidos.

Poco tiempo después, en la década de 1960, tres experimentos demostraron que el origen prebiótico de las bases nitrogenadas del ARN también es plausible: la síntesis de adenina de Oró y Kimball³⁴ a partir de cianuro amónico, la síntesis de Ferris-Orge³⁵ de adenina por polimerización de HCN inducida por rayos ultravioletas, y la reacción de Ferris, Sanchez

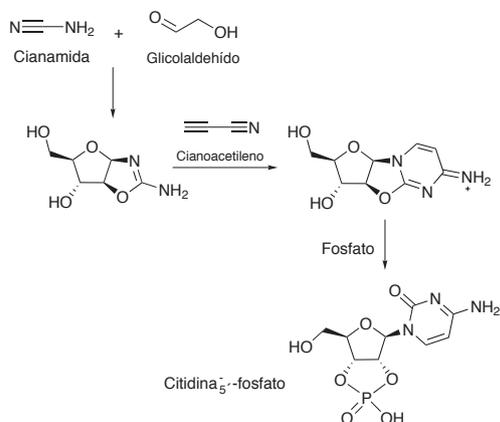
y Orgel,³⁶ entre cianoacetileno (posiblemente presente en la atmósfera primitiva) y urea para producir citosina (Esquema 4).

Estas reacciones dieron un papel esencial al HCN en el estudio de la biogénesis, a pesar de las críticas a este tipo de experimentos, centradas en la dificultad geoquímica para lograr suficiente concentración de los reactivos y en acceder a la fase cinética de la biogénesis (Figura 1). Gran parte del esfuerzo posterior se centró en superar las dificultades conceptuales y extender las posibilidades sintéticas del cianuro. Su interés sigue vigente, tanto desde el punto de vista de la biogénesis como el de la química de objetos del Sistema Solar, gracias a trabajos recientes, como el del grupo de Saladino y Di Mauro, en el que demuestran que la formamida, que se puede generar por hidrólisis del HCN, es un precursor prebiótico de nucleobases y aminoácidos, en especial con el concurso de catalizadores minerales.³⁷



Esquema 4. Síntesis de citosina de Ferris, Sánchez y Orgel y síntesis de Oró y Ferris-Orgel de adenina por polimerización de HCN.

En el español Centro de Astrobiología,³⁸ demostramos que la urea, que puede generarse en importantes cantidades a partir de los *tholines*,³⁹ es un eficaz precursor de purinas y pirimidinas en hielos bajo atmósferas ricas en metano. La síntesis prebiótica de las bases nitrogenadas estaba superada, pero la dificultad, sostenida 40 años, para encontrar la síntesis de los primeros nucleótidos, hizo surgir la necesidad de revisar la idea de un origen prebiótico para los ácidos nucleicos. Idea, sin embargo, revitalizada gracias a un experimento publicado en 2009 por el grupo de Sutherland,⁴⁰ en el que obtienen directamente un nucleótido, la citidina-5'-fosfato, a partir de precursores prebióticos sencillos (Esquema 5).

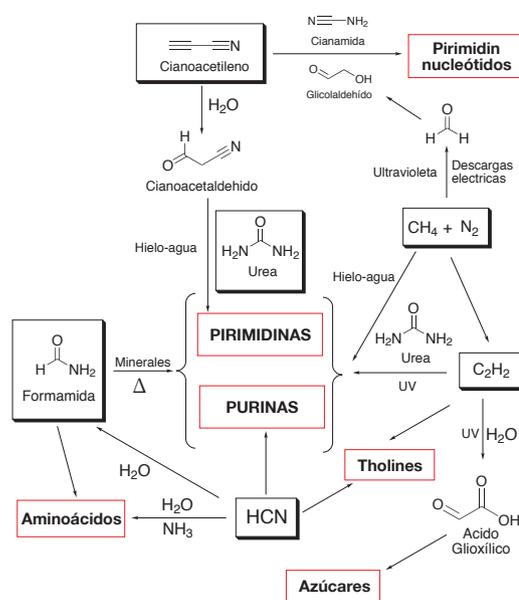


Esquema 5. Síntesis prebiótica de un nucleótido de citosina.

La relevancia del triple enlace $C\equiv N$ ha sido demostrada y sigue vigente, sobre todo gracias al papel del HCN en astroquímica. Sin embargo, el enlace $C\equiv C$ ha tenido un papel secundario en la química prebiótica. Moléculas altamente insaturadas, como el acetileno, se producen por irradiación de atmósferas con metano y nuestro grupo ha demostrado que, mediante irradiación ultravioleta, el acetileno puede ser un eficiente precursor de purinas y pirimidinas, en un ambiente a baja temperatura.⁴¹ Este modelo de baja temperatura es relevante para entender la química presente en Titán, una de las lunas de Saturno, y el satélite joviano Europa, lugares en los que parece claro que coexisten el agua líquida y el hielo. También pudo ser clave en un posible periodo frío de la Tierra primitiva, durante el Hadeano (hace unos 4000 millones de años), según algunas hipótesis, que sugieren que la vida tuvo que surgir en un momento lo suficientemente frío como para asegurar la estabilidad de los recién formados ARN y membranas. Uno de los productos formados por irradiación ultravioleta de acetileno es el ácido glioxílico. Esta molécula puede ser un precursor prebiótico importante, como Eschenmoser propone en su "escenario del glioxilato". En este escenario (Esquema 6) el glioxilato y su dímero, el dihidroxifumarato, pueden ser los precursores de azúcares, aminoácidos, bases nitrogenadas y componentes del metabolismo intermediario, bajo una clave conceptual que sobrepasa la química prebiótica clásica: constituir el primer paso en el origen del primer sistema bioquímico.

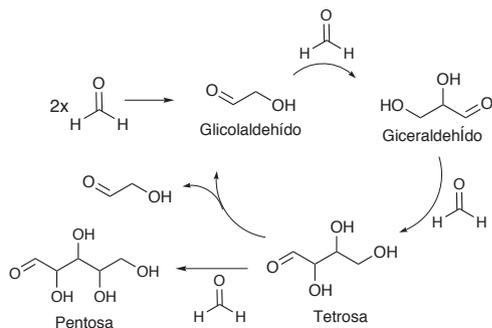
En busca del origen de la bioquímica

Durante más de un siglo, el único ciclo experimental abiótico y autocatalítico en el estudio de la biogénesis fue la síntesis de Butlerov o reacción de la formosa,⁴² que consiste en la polimerización del formaldehído a pH básico para formar azúcares (Esquema 7). La reacción es autocatalítica en su primer paso, la formación de glicolaldehído, que actúa como activador y catalizador.



Esquema 6. Mapa de las rutas principales de la química prebiótica basada en el triple enlace del carbono.

Esta reacción fue descubierta casualmente por Butlerov a finales del siglo XIX, debido a que utilizó formaldehído impuro en un experimento sobre la reacción de Cannizzaro; la presencia fortuita de glicolaldehído derivó en una serie de tetrasas, aldopentosas y hexosas, entre otros compuestos. Al llevar a cabo la reacción en solución acuosa, la degradación de los azúcares es muy rápida, dando lugar a hidroxiacidos y un rendimiento muy bajo en pentosas y hexosas. Sin embargo, en un interesante experimento llevado a cabo por el grupo de Davis,⁴³ se demuestra que si llevamos a cabo la reacción de Butlerov encapsulada en liposomas, en los que la difusión de los azúcares a través de la membrana (previa formación de complejo con borato) actúa como regulador, el rendimiento en la formación de aldopentosas aumenta significativamente. Este experimento tiene dos lecturas: ejemplifica la fuerza de la unión de un núcleo autocatalítico con un medio de control y un sistema de encapsulamiento y, por otro lado, muestra una interesante preferencia por las pentosas. ¿Es posible que el papel de la ribosa (una pentosa) del ARN sea jugado por ésta debido a la preferencia en su síntesis prebiótica?



Esquema 7. Reacción clásica de la Formosa o de Butlerow.

Morowitz⁴⁴ sugiere que el encapsulamiento (celularización) debe ser un paso temprano en el origen de la vida y es posible que, previamente a la primera célula, no hubiera un sistema protometabólico aislado ni una molécula replicadora sin los otros subsistemas, sino una *protocélula*.

La capacidad de auto-reproducción de las vesículas lipídicas fue puesta de manifiesto por el grupo de Luisi con un experimento sencillo:⁴⁵ la hidrólisis de anhídridos de ácidos grasos, como los de los ácidos caproico u oleico, es muy lenta debido a su insolubilidad; pero si se hidroliza el anhídrido en presencia de vesículas formadas por su ácido, la hidrólisis es muy rápida y tiene lugar el auto-ensamblado y la replicación de las vesículas siguiendo un mecanismo autocatalítico.

Este resultado llevó a sugerir que una primera protocélula con capacidad reproductiva se puede conseguir con una maquinaria de síntesis de precursores de la membrana, encapsulada en vesículas lipídicas. Así, surge un nuevo programa de investigación en biogénesis destinado a crear células artificiales y modelos de protocélulas que han ido mostrando resultados prometedores⁴⁶ y que se integra en la *biología sintética*.

¿Cuál pudo ser el motor autocatalítico en torno al cual se organiza el sistema bioquímico? Para Morowitz,⁴⁷ el metabolismo intermediario transporta en sí mismo una información que debería poderse trazar hasta el protometabolismo: un

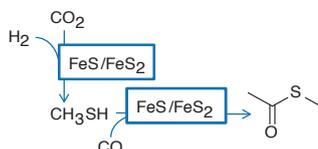
sistema metabólico autótrofo basado en el ciclo de Krebs inverso y en la energía química aportada por el pirofosfato. La paradoja es que se requieren enzimas para producir el sistema metabólico y, a su vez, se requiere éste para producir los enzimas. Esta paradoja podría resolverse utilizando como catalizadores a complejos de metales de transición junto con catalizadores orgánicos de baja especificidad. Esta aproximación, basada en la bioquímica comparada, se conecta con la de De Duve,⁴⁸ que propone un *metabolismo preparatorio* o protometabolismo, basado en la formación de los *multimeros*, estructuras poliméricas de naturaleza peptídica y baja especificidad, como catalizadores en un sistema dominado por la química de los tioésteres, (fundamentales en el metabolismo, como el acetil coenzima A), en una forma primordial del ciclo de Krebs. Sin embargo, para De Duve, el proceso evolutivo comienza con la formación del RNA, con lo que el metabolismo preparatorio debe ser robusto en las condiciones ambientales originarias. Esta idea es interesante desde el punto de vista de la universalidad bioquímica: el metabolismo preparatorio de De Duve no da lugar a catalizadores ni a un núcleo metabólico concreto entre muchos caminos divergentes, sino que está constreñido por las limitaciones de las reglas químicas, con lo que las estructuras peptídicas, el metabolismo central y los primeros ácidos nucleicos son la única alternativa químicamente viable.

Durante la última década, la hipótesis de un origen quimioautotrófico del metabolismo, elaborada por Wächtershäuser⁴⁹ ha ganado interés. Influida por la filosofía de la ciencia de Popper, de quien fue alumno, Wächtershäuser observó que el planteamiento epistemológico de la química prebiótica era erróneo y no podría conducir a enunciar una teoría de la abiogénesis, sino a una mera acumulación de síntesis de aminoácidos y otras moléculas, basadas en justificaciones geoquímicas y astroquímicas. Como alternativa, plantea una hipótesis según la cual el protometabolismo se inicia mediante la fijación reductiva del carbono en superficies de sulfuros metálicos en un entorno hidrotermal, asociado a actividad volcánica. El impulso energético y reductor podría haber sido la reacción de formación de pirita:



Los sulfuros de hierro favorecerían la formación de metanotiol a partir de CO o CO₂. La carbonilación del metanotiol produciría el metiltioacetato, el análogo más simple de la acetil coenzima A, que alimentaría una forma primitiva del ciclo de Krebs inverso (Esquema 8). Las ideas de Wächtershäuser se consideraron provocativas; sin embargo, poco a poco las evidencias experimentales han mostrado que su propuesta es plausible, aunque el paso primordial de reducción de CO₂ no ha podido demostrarse. Wächtershäuser cierra el círculo, posteriormente, incorporando el HCN en el conjunto de su modelo, en forma de complejos con metales de transición (Co y Ni), como fuente de carbono. Propone que las metaloenzimas de la bioquímica actual son reminiscencias del pasado prebiótico, en el que su papel lo jugaban complejos metálicos, que incluían complejos cianurados y complejos organometálicos, en superficies de minerales. La formación de catalizadores formados por complejos organometálicos lleva a un proceso autocatalítico denominado *aceleración de ligandos*

que conlleva la expansión del sistema orgánico.⁵⁰ Así, un medio hidrotermal rico en metales de transición y usando como nutrientes de un carbono a los óxidos de carbono, COS, HCN, y CH₃SH podría haber sido el escenario del origen del metabolismo celular.



Esquema 8. Propuesta inicial de Wächtershauser, comprobada experimentalmente. El tioéster podría servir de puerta de entrada al protometabolismo.

Si el papel del sulfuro de hierro fue visto por Wächtershäuser por deconstrucción de la bioquímica, el modelo quimioautótrofo que Russell comenzó a elaborar en los años 1990⁵¹ observa al sulfuro de hierro, además, bajo una perspectiva químico-física e incorpora un sistema de celularización y de generación de gradientes, esencial en el mantenimiento de una estructura disipativa y, por tanto, de un sistema metabólico. El contacto entre un fluido de una surgencia hidrotermal submarina, a pH elevado y rico en sulfuro y otras moléculas reducidas, con el agua de mar, a pH bajo, rica en hierro y otros metales lleva a la precipitación de la mackinawita (sulfuro ferroso). El precipitado, coloidal o membranoso contiene complejos metálicos y clústers Fe-S similares a los que se encuentran en metaloproteínas actuales, en particular a las ferredoxinas. En este medio, propone Russell, es donde tiene lugar la reducción de CO₂ por una vía análoga a la ruta de Wood-Ljungdahl, gracias a la energía proporcionada por la disipación del gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana. Las *proto-ferredoxinas*, complejos solubles hierro-azufre estabilizados con ligandos orgánicos, como tioles alquílicos, podrían promover reacciones clave en el desarrollo de un sistema proto-metabólico, como por ejemplo la fijación de carbono mediante carboxilación reductiva. Si bien se discute la viabilidad geoquímica del modelo de Russell, constituye un sistema prometedor si consigue acumular evidencias experimentales de que pueden alcanzarse condiciones lejos del equilibrio, procesos de autoorganización y expansión de la diversidad de moléculas orgánicas a partir de CO₂. El posible papel de los sulfuros metálicos en el origen del metabolismo ha inspirado diversas aproximaciones experimentales, cuyos resultados invitan a seguir explorando esta vía. Actualmente, nuestro grupo de investigación estudia el potencial de sulfuros de hierro reducidos naturales (como la pirrotita) para promover reacciones relevantes en el protometabolismo y sabemos que puede inducir la carboxilación reductiva de un tioéster (como análogo prebiótico del acetil-Coenzima A) a piruvato, actuando como una *proto-ferredoxina*.⁵²

La lucha por entender el origen del subsistema metabólico se une al trabajo realizado para entender el origen de los componentes macromoleculares de la célula, como péptidos y ácidos nucleicos, aún en un estado temprano de desarrollo experimental y cuyo tratamiento excede el propósito del presente trabajo.

A pesar de los avances expuestos, apenas podemos responder a la mayor parte de las preguntas en torno a la biogénesis, como por ejemplo cuál fue el papel del fosfato, cómo se originaron las primeras membranas lipídicas, cuál es el origen de la homociralidad biológica o si el primer metabolismo fue quimioautótrofo, fotoautótrofo o heterótrofo. ¿Es posible que la química experimental pueda acercarnos a la respuesta al misterio de la biogénesis? No por sí sola, pero aún necesitamos trabajar más para saber si la respuesta se halla dentro del laboratorio.

Conclusiones

Es una posibilidad a considerar que la comprensión del origen de la vida no sea accesible a través de la química experimental y ya tenemos claro que la resolución de esta cuestión pasa por abandonar el reduccionismo y dirigirnos hacia un enfoque *sistémico* y *transdisciplinar* que engloba múltiples campos. A pesar de esta limitación, la investigación de la abiogénesis nos ha permitido obtener una perspectiva global de la base química que sustenta la célula viva, modelar nuestra visión filosófica de la vida, comprender la naturaleza de la vida como fenómeno, nos permite entender mejor la química de lugares fuera de la Tierra y ha dado lugar al nacimiento de nuevas ramas, como la química de sistemas. El problema de la vida y su origen pone a prueba los límites de nuestra metodología de pensamiento científico y es en el viaje hacia su resolución donde encontramos su mayor aporte para el pensamiento humano, independientemente de dónde o cuando se encuentre ésta.

Agradecimientos

A Isabel Robledo, por su asistencia en la preparación del manuscrito y a los revisores anónimos, cuyos interesantes comentarios invitan a escribir más. Sería justo agradecer al SEPE (Servicio Público de Empleo Estatal) su subsidio de desempleo, sin el que no habría sido posible este trabajo.

Nota del editor

Este artículo ha sido galardonado con el Premio Senent 2013 concedido por el Grupo de Didáctica e Historia de las Reales Sociedades Españolas de Física y de Química

Bibliografía

1. L. Wittgenstein, *Tractatus Logico-Philosophicus*, Alianza Universidad, Madrid, 1997.
2. A. Lazcano, *Chem. Biodivers.* **2007**, *5*, 1–15.
3. R. Koselleck, *Begriffsgeschichtliche Probleme der Verfassungsgeschichtsschreibung*, en *Der Staat Beiheft 6*, 1983.
4. S. Tirard, M. Morange, A. Lazcano, *Astrobiology*, **2010**, *10*, 1003–1009.
5. A. Oparin, *Genesis and Evolutionary Development of Life*, Academic Press, New York, 1968.
6. “if (and oh! what a big if!) we could conceive in some warm little pond, with all sorts of ammonia and phosphoric salts, light, heat, electricity, etc., that a proteine compound was chemically formed ready to undergo still more complex changes.”

7. a) E. Haeckel, *The Wonders of Life*, Watts, London, **1905**.
b) T. H. Huxley, *Fortnightly Review* **1869**, *5*, 129–45.
8. a) L. Perezgasa, E. Silva, A. Lazcano, A. Negrón-Mendoza, *Int. J. Astrobiol.* **2003**, *2*, 1–6. b) A. L. Herrera, *Science* **1942**, *96*, 14–15.
9. a) A. Oparin, *The Origin of Life*, Macmillan, New York, **1938**.
b) A. I. Oparin, *The Origin of Life*, Dover, New York, **1952**.
c) A. I. Oparin, *Origen de la vida sobre la Tierra*, Tecnos, Madrid.
10. J. Haldane, *Rationalist Annual* **1929**, 148–153
11. S. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528–531.
12. a) A. S. Burton, J. C. Stern, J. E. Elsilá, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5459–5472. b) M. P. Callahan, K. E. Smith, H. J. Cleaves, J. Ruzicka, J. C. Stern, D. P. Glavin, C. H. House. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2011**, *108*, 13995–13998.
13. A. Eschenmoser, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12821–12844.
14. A. Pross, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1905–1921.
15. A. Pross, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8374–8371.
16. A. Pross, *J. Syst. Chem.* **2011**, *2*, 1–10.
17. J. Peretó, *Int. Microbiol.* **2005**, *8*, 23–31.
18. A. Luther, R. Brandsch, G. von Kiedrowski, *Nature* **1998**, *396*, 245–248.
19. J. Peretó, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5394–5403.
20. M. Huynen, T. Dandekar, P. Bork, *Trends Microbiol.* **1999**, *7*, 281–291.
21. T. Ganti, *The Principles of Life*, Oxford University Press, Oxford, **2003**.
22. P. L. Luisi, *Naturwissenschaften* **2003**, *90*, 49–59.
23. R. Rosen, *Life Itself: a Comprehensive Inquiry into the Nature, Origin and Fabrication of Life*, Columbia University Press, New York, **1991**.
24. G. Fuchs, *Annu. Rev. Microbiol.* **2011**, *65*, 631–658.
25. P. Carbonell, G. Lecointre, J. L. Faulon, *J. Biol. Chem.* **2012**, *286*, 43994–44004.
26. a) A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 5–39.
b) A. D. Ellington, *Chem. Biodiv.* **2007**, 633–655.
27. L. E. Orgel, *PLoS Biol.* **2008**, *6*, e18.
28. G. von Kiedrowski, S. Otto, P. Herdewijn, *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 1.
29. N. Shanks, *Found. Chem.* **2001**, *3*, 33–53.
30. I. Prigogine, *¿Tan sólo una ilusión? Metatemas Tusquets*, Barcelona, **2009**
31. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **1995**, *378*, 767–768.
32. M. Ruiz Bermejo, C. Menor-Salván, *Anales Quim.* **2007**, *103*, 14–22.
33. J. L. Bada, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2186–2196.
34. J. Oró, P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1962**, *96*, 293–313.
35. J. Ferris, L. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4976–4977.
36. J. Ferris R. A. Sanchez, L. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, *33*, 693–704.
37. R. Saladino, G. Botta, S. Pino, G. Costanzo, E. Di Mauro, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5526–5565.
38. C. Menor-Salván, M. R. Marín Yaseli, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5404–5415.
39. F. Raulin, C. Brassé, O. Poch, P. Coll, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5380–5393.
40. M. W. Powner, B. Gerland, J. D. Sutherland, *Nature* **2009**, *459*, 239–242.
41. C. Menor-Salván, M. R. Marín Yaseli, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6488–6497.
42. L. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 99–123.
43. P. M. Gardner, K. Winzer, B. G. Davis, *Nature Chem.* **2009**, 377–383.
44. H. Morowitz, *Beginnings of Cellular Life*, Yale University Press, New Haven, **1992**.
45. a) S. Lonchin, P. L. Luisi, P. Walde, B. H. Robinson, *J. Phys. Chem. B.* **1999**, *103*, 10910–10916. b) P. L. Luisi, P. Walde, T. Oberholzer, *Curr. Op. Colloid Interface Sci.* **1999**, *4*, 33–39.
46. P. Walde, *BioEssays* **2010**, *32*, 296–303.
47. H. Morowitz, J. D. Kostelnik, J. Yang, G. D. Cody, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 7704–8.
48. I. Fry, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2011**, *41*, 3–16.
49. G. Wächtershäuser, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 200–204.
50. C. Huber, F. Kraus, M. Hanzlik, W. Eisenreich, G. Wächtershäuser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2063–80.
51. R. E. Mielke, K. J. Robinson, L. M. White, S. E. Mcglynn, K. Mceachern, R. Bhartia, I. Kanik, M. Russell, *Astrobiology* **2011**, *11*, 933–950.
52. A. López Ibáñez de Aldecoa, F. Velasco, C. Menor-Salván, *Life*, **2013**, en prensa, DOI: 10.3390/life3020365.

