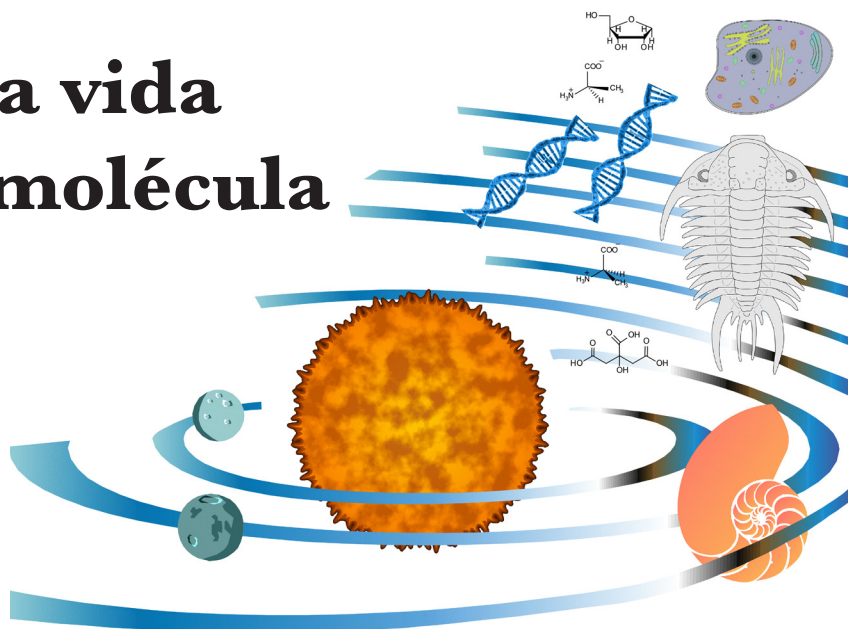


# El origen de la vida y la primera molécula capaz de replicarse a sí misma



Roberto Laos y Steven Benner\*

El origen de la vida en la Tierra es una de las preguntas más difíciles presentadas a la ciencia. En los últimos 60 años, ha habido un progreso considerable en entender cómo moléculas relativamente sencillas, que son relevantes para la vida, pueden ser generadas espontáneamente o pueden llegar a la Tierra desde el espacio. Además, los análisis de la evolución de la historia de ácidos nucleicos, los cuales almacenan la información genética, apuntan a un ancestro común universal ya extinto. Los estudios del origen de la vida ofrecen muchas pistas que apuntan hacia un origen común, quizás no solo en la Tierra sino también en algún otro punto del sistema solar. Debido al largo tiempo transcurrido desde que la Tierra empezó a albergar vida, las pistas más antiguas de los primeros organismos se han perdido. Es muy poco probable encontrar exactamente cómo fue este primer organismo. Sin embargo, en los últimos años la biología sintética ha logrado progresar mucho en la modificación de biomoléculas, en particular, los ácidos nucleicos. Es posible que pronto podamos construir y comprender un sistema minimalista en el cual las moléculas puedan copiarse a sí mismas dentro de una célula rudimentaria. El estudio de un sistema así podría permitirnos develar el origen de los primeros organismos.

Palabras clave: Origen de la vida, biología sintética, química prebiótica, mundo ARN, AEGIS

The origin of life on Earth is one of the most challenging questions in science. In the last 60 years, considerable progress has been made in understanding how simple molecules relevant to life can be generated spontaneously or are known to arrive to Earth from space. Additionally, analysis of the evolution history of nucleic acids, which are the repository of genetic information, points to a now extinct, universal common ancestor for all life on Earth. The studies of the origin of life offer many clues towards a common origin, perhaps not just on Earth but somewhere else in the solar system. However due to the length of time that the Earth has harbored life, the oldest clues of the first organisms are mostly gone. It is unlikely to find exactly what this first organism was like. Nevertheless, in the last few years, synthetic biology has made remarkable progress at modifying biomolecules, particularly nucleic acids. It is possible that soon we will be able to construct and understand a minimalistic system in which molecules can copy themselves in a protocell. The study of such systems could shed light into the origin of the first organisms.

Keywords: Origin of life, synthetic biology, prebiotic chemistry, RNA world, AEGIS

\* Roberto Laos es Magister en Química y Steven Benner es Dr. en Química por la Universidad de Harvard (EE.UU.). Ambos han publicado numerosos artículos científicos en revistas internacionales de reconocido prestigio en el área de la biología molecular. El profesor Benner es, además, el fundador de la Foundation for Applied Molecular Evolution (FFAME), reconocida institución estadounidense situada en Gainesville, Florida, institución a la que pertenecen ambos autores. (e-mail de contacto (Roberto Laos): rlaos@ffame.org)

En 1953 dos artículos sentaron las bases de lo que serían más adelante los estudios en torno al origen de la vida y que nos ayudarían a entender la naturaleza de los seres vivos. Con el paso del tiempo estos artículos se complementarían. Uno de ellos, escrito por Watson y Crick,<sup>1</sup> reportó la estructura del ADN y sus autores finalizaron su artículo en *Nature* señalando que la estructura de doble hélice del ADN podría ser fundamental para la copia y transferencia de información genética. El otro artículo, publicado en *Science*, es el de Stanley Miller. Miller, sometió a descargas eléctricas una mezcla de metano, amoníaco e hidrógeno, simulando lo que los relámpagos harían a estos gases en un planeta Tierra aun primitivo. Miller recuperó una serie de amino ácidos, componentes esenciales de los seres vivos que conocemos.<sup>2</sup>

Ambos descubrimientos abrieron las puertas a una serie de disciplinas. Los estudios de Miller marcan el inicio de los estudios de los orígenes de la vida como una ciencia experimental. Hoy en día, más de sesenta años después de la publicación de estos artículos, es mucho lo que se ha avanzado tanto en química como en biología así como en geología y en la exploración del espacio. Inclusive, han aparecido nuevas disciplinas como la astrobiología y la biología sintética. Esta gran cantidad de conocimiento nos ha ayudado a entender que todos los seres vivos en la Tierra tenemos no solo mucho en común a nivel molecular, sino también el pasado común que compartimos.

Actualmente, se considera que la Tierra ha albergado vida por lo menos durante los últimos 3 500 millones de años (3,5 Ga). Este lapso de tiempo es difícil de imaginar para una persona que, con suerte, vive por 100 años. Es conveniente, entonces, poner en perspectiva este espacio de tiempo utilizando el “*calendario cósmico*” popularizado por Carl Sagan.<sup>3</sup> En este calendario la historia del universo esta condensada en un año. En este calendario los puntos de referencia son el big bang que ocurrió en los primeros instantes del 1 de enero y el tiempo en el que vivimos actualmente, los últimos segundos del 31 de diciembre. De acuerdo a este calendario, la conquista del Imperio Incaico, ocurrió hace un segundo. Nuestras vidas son menos que un abrir y cerrar de ojos en esta gigantesca escala. Siguiendo este calendario, la formación del sistema solar ocurrió en setiembre y la vida en la Tierra apareció en octubre lo cual es relativamente rápido y lo discutiremos más adelante.

A grandes rasgos se puede describir el origen de la vida de la siguiente manera: después del *big bang* las estrellas empezaron a producir elementos más pesados mediante la

fusión de átomos de hidrógeno y helio. Algunas de estas estrellas explotaron como supernovas y formaron elementos más pesados que el hierro. Nuestro sistema solar fue formado hace 10 Ga a partir de materiales que, en promedio, pasaron por tres o cuatro supernovas. La acreción de este material para formar el Sol, la Tierra y los otros planetas en nuestro sistema solar fue iniciada por una estrella cercana, aproximadamente a 25 millones de años luz, la cual explotó como una supernova; la onda expansiva resultante produjo el colapso de los materiales que formarían el sistema solar.

Este planeta Tierra recién formado colisionó con un objeto de tamaño similar a Marte. Producto de esta hecatombe se formó la Luna, nuestro satélite natural. Si hubo vida antes de este impacto es imposible que haya sobrevivido a este y también imposible encontrar algún residuo de esta.

Después de la formación de la Luna, la Tierra se enfrió rápidamente por 600 millones de años. Luego, hace 2,8 Ga, la Tierra y la Luna experimentaron un periodo de bombardeo terminal,\* caracterizado por el impacto de numerosos meteoritos. Las marcas de este bombardeo son los numerosos cráteres que se ven a simple vista en la Luna. No está claro si la vida que

puediese haberse originado rápidamente en la Tierra hubiese sido extinguida por el bombardeo terminal. Lo que sí está claro es que las huellas de los seres vivos, casi ausentes antes del bombardeo, se vuelven reconocibles al poco tiempo de que terminó el bombardeo. Hace 3,5 Ga, podemos decir casi con certeza que la Tierra tenía vida y esta tenía como base las mismas moléculas que encontramos en los seres vivos modernos.

¿Cómo ocurrió esto? En un modelo sugerido por Charles Darwin, es posible que algunas moléculas orgánicas se hayan acumulado en un “*warm little pond*”<sup>\*\*\*</sup> y después, de alguna manera, estas moléculas se unieron entre sí para

formar moléculas capaces de dirigir su propia replicación, donde la replicación es imperfecta y las imperfecciones son también replicables. Estos son los elementos de la evolución Darwiniana, la cual se asume que es la única manera de que emerjan las propiedades relevantes en los seres vivos. Estas moléculas capaces de replicarse a sí mismas fueron luego encapsuladas y así surgieron las primeras células primitivas. Finalmente los primeros organismos aparecieron y en los últimos 3.5 Ga la evolución Darwiniana produjo las diferentes especies que conocemos hoy.

***El estudio del origen de la vida podría dar la impresión de ser una búsqueda idealista que solo serviría para satisfacer nuestra curiosidad natural, sin embargo, hay muchos aspectos prácticos en el estudio de ácidos nucleicos no convencionales, proteínas ancestrales y la exploración espacial.***

\* Adaptado del termino en Inglés: “*Late heavy bombardment*”.

\*\* Así es como lo describe Darwin en una carta personal a Joseph Hooker. La carta está fechada el 1° de febrero de 1871.

1. Watson, J. D. y Crick, F. H. C., *Nature*, **1953**, 171 (4356), 737-738.

2. Miller, S. L., *Science* 1953, 117 (3046), 528-529.

3. Sagan, C., *Natural History* 1975, 84 (10), 70-73.

Figura 1. Fósil de un *Leptomeryx*. Este mamífero rumiante y herbívoro es un ancestro de los venados, jirafas, antílopes y bueyes y vivió en Norteamérica hace 40 millones de años durante el Oligoceno. Fotografía de la colección de uno de los autores (S. A. Benner).



## Una definición de vida

Lo primero que debemos abarcar para entender el origen de la vida o encontrar otras formas de vida es definir qué es lo que buscamos. Una estrategia para definir la vida es hacer una lista de las propiedades de los seres vivos que conocemos. Por ejemplo, Daniel Koshland, editor de la prestigiosa revista *Science*, encontró siete propiedades de los seres vivos que conocemos: “programación”, lo que significa estructuras genéticas; “improvisación”, lo que significa cambiar la estructura cuando cambia el ambiente; “compartimentalización”, lo que significa que la vida está separada de la materia inanimada; “energía”, lo que significa que los seres vivos consumen recursos y que no están en equilibrio termodinámico; “regeneración”, lo que significa que los seres vivos tienen niños; “adaptabilidad”, lo que significa que el sistema tiene la capacidad de responder a los cambios y “reclusión”, lo que significa que los seres vivos mantienen sus reacciones químicas separadas entre ellos.<sup>4</sup>

Esta estrategia de definir la vida haciendo una lista encuentra contraejemplos fácilmente. Por ejemplo, el fuego consume combustible (“energía”), se regenera (tiene hijos) y cambia cuando el ambiente cambia. Sin embargo, sabemos que el fuego no está vivo. Al fuego le falta no solo el “programa” sino también la habilidad de tener hijos diferentes a él y que las diferencias sean pasadas a la siguiente generación.

Una definición alternativa de la vida se enfoca en el mecanismo por el cual los seres vivos se mejoran a sí mismos: al hacer hereditable la variación que es luego seleccionada naturalmente. Esta es la base para una definición de “un sistema químico auto-sostenible capaz de evolución darwiniana”.<sup>5</sup> La mayor parte del concepto está en la frase “evolución darwiniana”. Esto incluye la replicación y que las réplicas no sean exactas debido a alguna mutación. También permite que las mutaciones que lo distinguen a uno de sus hijos sean pasadas a los nietos si es que les otorga alguna ventaja. Este segundo paso es esencial para la evolución darwiniana; es lo que permite al programa genético adaptarse, evolucionar y mejorar con el tiempo.

Pero, inclusive, esta definición tiene problemas. Pri-

4. Koshland, D. E., *Science* **2002**, 295 (5563), 2215-2216.

5. Deamer, D. W.; Fleischaker, G. R., “*Origins of life: The central concepts*”. Jones & Bartlett Publishers, 1994.

6. Mojszsis, S. J.; Arrhenius, G.; McKeegan, K. D.; Harrison, T. M.; Nutman, A. P.; Friend, C. R. L., *Nature* **1996**, 384 (6604), 55-59.

mero, el darwinismo requiere que las mutaciones sean al azar. Fundamentalmente, las mutaciones no pueden anticiparse a las necesidades del futuro. Los mecanismos darwinianos específicamente excluyen la posibilidad de que un organismo pueda crear mutaciones específicas que darían alguna ventaja a sus descendientes.

**... la vida sería definida como “un sistema químico capaz de dirigir su propia reproducción, donde las réplicas son imperfectas y las imperfecciones son también replicables”.**

La tecnología humana ciertamente está debilitando este concepto. Podemos imaginarnos un futuro en el cual aún podríamos dirigir nuestra propia reproducción pero de manera deliberada hacemos nuestras réplicas imperfectas al añadir mutaciones que sabemos ayudarían a nuestros hijos a sobrevivir. Quizás haríamos esto en Marte, donde el ambiente podría requerir genes dramáticamente diferentes. Un proceso así está excluido del darwinismo. Entonces, si insistimos que la vida es “un sistema químico auto-sostenible capaz de evolución darwiniana”, el linaje humano que inventase esta tecnología dejaría de ser vida como por

arte de magia.

En tal caso, una mejor definición reemplaza el concepto de “evolución darwiniana” con sus implicancias. Así, la vida sería definida como “un sistema químico capaz de dirigir su propia reproducción, donde las réplicas son imperfectas y las imperfecciones son también replicables”.

**¿Qué sabemos?  
¿Qué podemos saber?  
¿Qué es lo que nunca podremos saber?**

La historia de la Tierra puede leerse en el registro geológico (rocas y minerales) y el registro fósil. Ambos registros nos ofrecen abundante información pero así mismo ambos tienen sus limitaciones. Todas las rocas en la Tierra son sometidas a un ciclo de erosión y deposición. Como consecuencia de este ciclo, las rocas más antiguas son las más escasas. Ya que la Luna no tiene actividad volcánica y fue alguna vez parte de la Tierra primitiva, este es el lugar en el cual podemos encontrar rocas que son tan antiguas como la Tierra.

El registro fósil es la colección de fósiles, seres vivien-



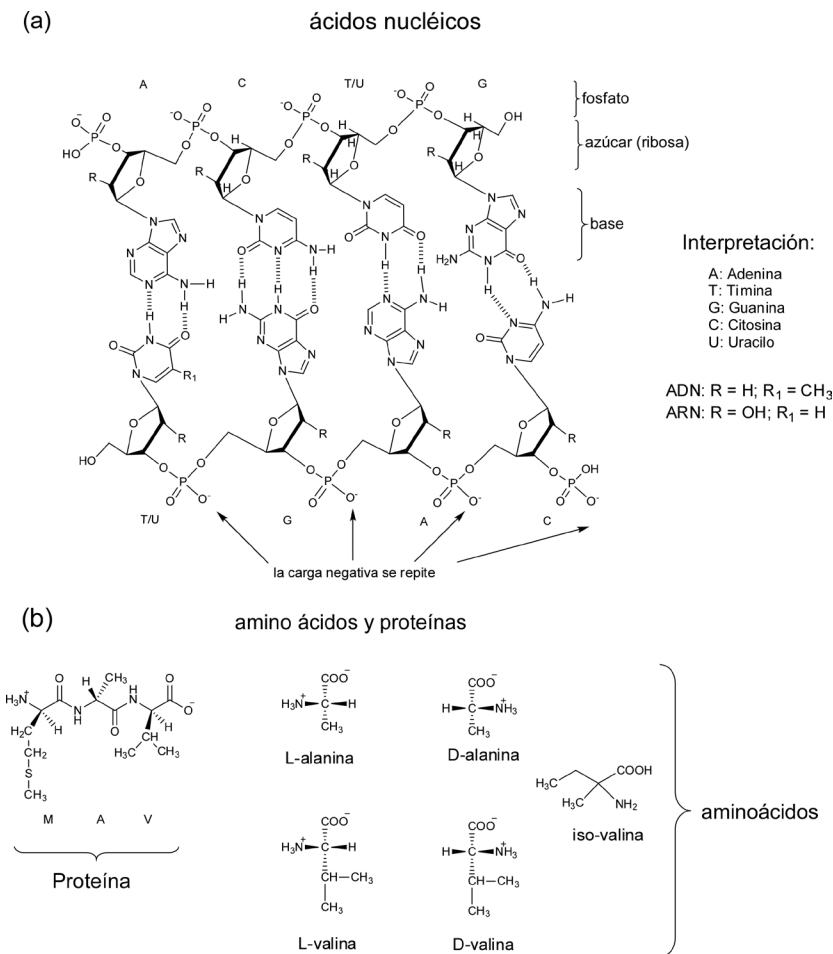


Figura 2. Biomoléculas terrestres. Los ácidos nucleicos, ADN y ARN (a), están formados por tres partes: un grupo fosfato, un azúcar y una base. Las bases forman pares unidos por puentes de hidrógeno (interacciones débiles entre O/N y H). Los pares de bases se forman entre A y T (o U en ARN) y G con C. Esto es observado en todos los seres vivos que se conocen en la Tierra. (b) Cadenas de aminoácidos forman proteínas como la que se muestra: M-A-V. Los aminoácidos son moléculas quirales. Los mismos átomos pueden ser acomodados de diferente manera en el espacio. Algunos de los aminoácidos encontrados en el meteorito de Murchinson (Figura 3) son mostrados aquí: D-alanina, L-alanina, D-valina, L-valina, iso-valina. Sin embargo, solamente L-alanina y L-valina forman parte de las proteínas encontradas en los seres vivos.

tes que fueron sepultados para luego ser desenterrados. Muchas veces sus cuerpos han sido mineralizados dejando rastros de sus formas (Figura 1). La evidencia más antigua de vida en la Tierra viene de unos fósiles encontrados en Cinturón supracortical de Isua (Groenlandia),<sup>6</sup> los cuales tienen, al menos, 3,8 Ga de antigüedad. La vida microbiana puede haber existido desde que se tiene un registro geológico. Esto lleva a pensar que la vida se puede originar con relativa facilidad. Una de las carencias del registro fósil es que no nos da una muestra representativa ya que algunas especies fosilizan mejor que otras, de tal manera que tenemos más fósiles de animales con caparazón dura. Además, tampoco es una muestra representativa geográficamente ya que las condiciones para la fosilización no se encuentran distribuidas de manera uniforme en el planeta. Por ejemplo, la selva peruana no es un buen lugar para encontrar un

fósil ya que un animal muerto es más probable que sea lavado por las lluvias y/o devorado por otro animal o insecto antes de ser enterrado y mineralizado para formar un fósil. De cualquier manera, el registro fósil junto con el registro geológico documentan extinciones masivas que han ocurrido en la Tierra. En estos eventos la gran mayoría de los seres vivos dejaron de existir de manera repentina. Esto es observado por la repentina ausencia de ciertos fósiles. Quizás la extinción masiva más conocida es la que acabó con los dinosaurios y está relacionada con un gran impacto de un meteorito en la península de Yucatán (México).

## La bioquímica en la Tierra es universal

Todos los organismos conocidos a la fecha funcionan de la siguiente manera: la información genética está almacenada en el ADN,\* un polímero conformado por cuatro nucleótidos: A, T, G y C. Este ADN es copiado por una enzima llamada ARN polimerasa la cual produce ARN,\* otro polímero también conformado por cuatro nucleótidos: A, U, G y C. El ARN es llevado a los ribosomas# en donde el ARN es “leído” y la información que lleva es traducida a proteínas (polímeros de 20 aminoácidos distintos, los cuales se pueden representar por las letras M, A, D, E, G, F, L, S, Y, C, W, P, H, Q, R, I, T, N, K y V). Por ejemplo, una secuencia de ADN: ATG GCT GTA es traducida como una proteína con la secuencia: M A V (Figura 2).

Esta transferencia de información del ADN al ARN y de este último a la proteína es conocida como “el dogma central” de la biología debido a que se observa en todos los organismos conocidos. Esta transferencia de información ocurre con gran velocidad y precisión. Incluso el organismo unicelular más sencillo es lo suficientemente complejo como para producir biomoléculas con mejor velocidad y precisión que cualquier laboratorio hecho por el hombre. Lo que es aún más sorprendente es que todos los seres vivos que conocemos utilizan este conjunto de biomoléculas de una gran colección de posibles alternativas (Figura 2). Además, estas biomoléculas poseen una propiedad llamada quiralidad. Dos moléculas son llamadas quirales cuando difieren solamente en la orientación espacial de los átomos que las conforman. Las moléculas quirales son imágenes especulares no superponibles, como la mano derecha y la izquierda. Todas las biomoléculas

\* ADN y ARN son las siglas de ácido desoxiribonucleico y ácido ribonucleico, respectivamente.  
# Los ribosomas están constituidos por ARN y cadenas de aminoácidos (proteínas).



Figura 3. El meteorito de Murchinson es del tipo condrita carbonácea (carbonaceous chondrite). Este meteorito cayó en Australia en 1969. Este tipo de meteoritos se caracterizan por tener un color oscuro debido a los compuestos orgánicos que contienen. Este es uno de los meteoritos más estudiados. De la colección de S. A. Benner, fotografiado por él mismo.

usadas por organismos vivos que conocemos utilizan cierto juego de moléculas que poseen cierto tipo de quiralidad. Esta sorprendente uniformidad de la vida en la Tierra es una evidencia más que apunta a que todos los seres vivos tienen un ancestro común.

## Química pre-biótica

Llamamos química pre-biótica a las reacciones que ocurren en ausencia de seres vivos, en especial aquellas que podrían haber ocurrido en la Tierra primitiva. Algunas de estas reacciones podrían haber ocurrido en algún lugar del cosmos y los productos de estas reacciones podrían haber sido traídos a la Tierra por meteoritos. Estos meteoritos son, en su mayoría, fragmentos de colisiones que ocurren en el cinturón de asteroi-

des. Cuando estos meteoritos ingresan a la atmósfera terrestre la superficie del meteorito se funde pero el interior permanece inalterado. Cierta tipo de meteoritos, conocidos como condritas carbonáceas (*carbonaceous chondrites*), son de especial interés (Figura 3). Estas condritas contienen amino ácidos, algunos de los cuales son idénticos a los encontrados en proteínas terrestres, pero no todos.

Miller es considerado un pionero de la química pre-biótica moderna. Los experimentos de Miller demostraron que muchas de estas moléculas encontradas en la biología moderna, en particular los amino ácidos, pueden ser producidos sin la intervención de organismos vivos. Asumiendo una atmósfera reductora de la Tierra primitiva,<sup>7</sup> Miller expuso a descargas eléctricas una mezcla de  $\text{CH}_4$ ,  $\text{NH}_3$ , y  $\text{H}_2$  (mezcla de gases reductora), recuperando amino ácidos después de hacer una digestión ácida del alquitrán producido por la reacción.

En los años siguientes a estos experimentos, la síntesis de moléculas biológicas de interés obtenidas de una mezcla reductora de gases se convirtió en el interés principal de la química pre-biótica. Oro y Kimble sintetizaron adenina a partir de cianuro de hidrógeno.<sup>8</sup> Sánchez, Ferris y Orgel<sup>9</sup> mostraron que el cianoacetileno es el producto de la descarga eléctrica en una mezcla de metano y nitrógeno. Este cianoacetileno es una fuente posible de las bases uracilo y citosina.

Esta nueva información junto con estudios previos que mostraron que los azúcares se forman a partir de formaldehído por la reacción de Butlerow<sup>10</sup> sugirieron que la primera etapa de la aparición de la vida en la Tierra involucró la formación de una "sopa pre-biótica de biomonomeros" A comienzos de los años 80, la demostración de que la síntesis de péptidos en los ribosomas es una reacción catalizada por una ribozima<sup>11</sup> reforzó la idea de que alguna vez existió un mundo ARN. Esta idea del mundo ARN será discutida en más detalle. Actualmente no hay ninguna reacción completa que produzca ácidos nucleicos (ADN, ARN), los cuales son las moléculas más complicadas al estar formadas por tres subunidades: ribosa (un azúcar); fosfato y una base nitrogenada (Figura 2).

## Un ancestro común para todos

La bioinformática nos ayuda a analizar secuencias de las tres moléculas biológicas fundamentales. Linus Pauling y Emile Zuckerkandl<sup>12</sup> fueron los primeros en proponer que es posible inferir las secuencias de proteínas de organismos extintos comparando las secuencias de sus descendientes. Utilizando las secuencias del ARN del ribosoma es posible construir un árbol filogenético (similar a un árbol familiar) de todos los organismos conocidos. En este árbol todos los organismos vivos son agrupados en tres grupos principales: Arquea, Bacteria y Eucaria. Cada una de las ramas principales proviene de un ancestro que está ya extinto: el último ancestro universal común (LUCA por sus siglas en inglés). El entendimiento de este ancestro común nos daría una buena idea de qué tan diferenciado estaba este organismo de la materia inanimada. La figura 4 muestra una versión simplificada de este árbol filogenético paralelo a una línea del tiempo que indica algunos momentos claves en

7. Oparin, A. I., "The origin of Life". Macmillan: New York, 1938.

8. Oro, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, 2 (6), 407-412.

9. Ferris, J. P.; Sanchez, R. A.; Orgel, L. E., *J. Mol. Biol.* **1968**, 33 (3), 693-704. (☒)

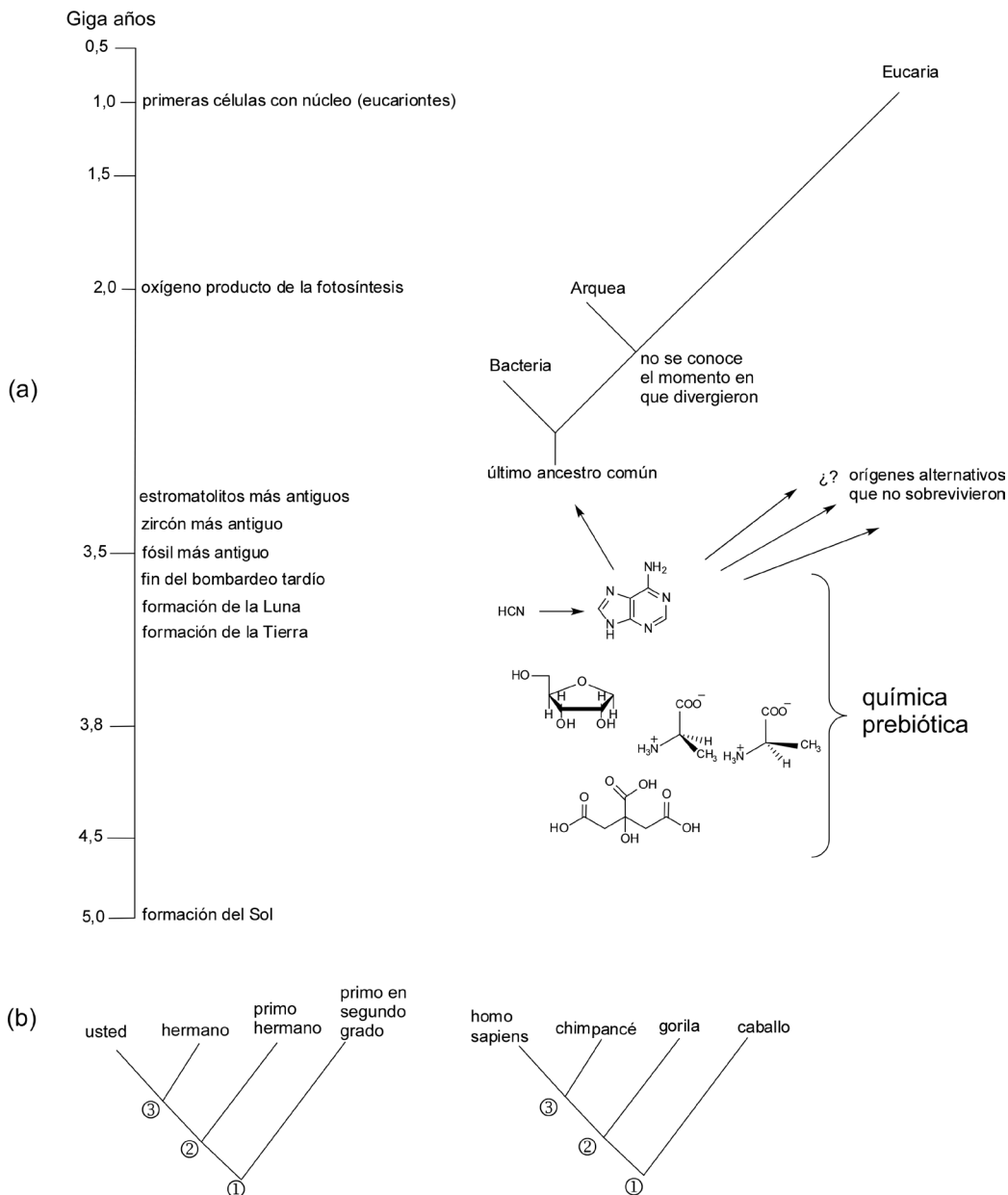
10. (a) Butlerow, A., *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1861**, 53, 145-147; (b) Butlerow, A., *Liebig's Ann. Chem.* **1861**, 120, 295.

11. Cech, T. R.; Zaug, A. J.; Grabowski, P. J.; Brehm, S. L., *Cell Nucleus* **1982**, 10, 171-204.

12. Pauling, L.; Zuckerkandl, E., *Acta Chem. Scand.* **1963**, 17, s9-s16. (☒)

Figura 4. (a): Línea de tiempo con algunos eventos relevantes a la historia de la Tierra. La aparición del último ancestro común y de los eucariontes son conocidas. Sin embargo, el momento en que el dominio Arquea divergió del dominio Bacteria no está claro aún. El estudio del origen de la vida se enfoca en comprender cómo las moléculas sencillas se unieron para formar un sistema capaz de replicarse.

(b): Un árbol filogenético comparado con un árbol familiar. En este ejemplo, viendo su lado paterno, usted y su hermano tienen a su padre como su primer ancestro común (2). Usted y su primo hermano comparten a su abuelo como primer ancestro común (3). Usted y su primo hermano comparten a su abuelo como primer ancestro común (2). El último ancestro común que usted comparte con un primo en segundo grado es su bisabuelo (1).



la historia de la Tierra. La aparición del ancestro común ocurrió al menos 3,5 Ga atrás. La aparición de los eucariontes (células con un núcleo diferenciado) ocurrió hace 1 Ga. Entre los eucariontes están todos los animales y plantas.

### Antes del ancestro común, el mundo ARN

¿Qué hubo antes del LUCA? ¿Qué puede ser más sencillo que el organismo más simple?

Para empezar, el LUCA no era "sencillo" en el sentido químico. Era capaz de hacer tres biopolímeros diferentes y hacerlos interactuar entre sí siguiendo el dogma central de la biología. Cualquier organismo así es demasiado evolucionado y complejo para haber aparecido espontáneamente a partir de reacciones prebióticas. ¿Es posible que alguna de estas moléculas apareciera antes que la otra?

En nuestro sistema bioquímico cada biomolécula cumple un rol determinado. La información genética es almacenada

en el ADN y es transferida al ARN. Las proteínas especializadas llamadas enzimas son las encargadas de catalizar reacciones químicas en los organismos vivos. Entonces, llegamos a una paradoja similar a la del huevo o la gallina: ¿Qué molécula apareció primero, el ADN o las proteínas?

Algunos dirían que son las proteínas ya que Miller demostró que los amino ácidos que son los constituyentes de las proteínas pueden formarse en condiciones pre-bióticas. Otros piensan que el ADN vino primero, ya que la información genética es almacenada aquí primero. Sin embargo, no se conoce una ruta pre-biótica para la formación del ADN. No obstante, el descubrimiento de que el ARN puede actuar como catalizador y como almacén de información genética dio un gran apoyo a la idea de que alguna vez hubo un "mundo ARN" en el cual no existían ni las proteínas ni el ADN. Si bien es cierto que las moléculas no dejan fósiles, hoy en día vemos vestigios del mundo ARN en nuestro metabolismo. Por ejemplo, moléculas como ATP, acetil co-enzima A, FAD, tiamina y NAD<sup>+</sup> contienen fragmentos de ARN que no son esenciales para la reactividad de

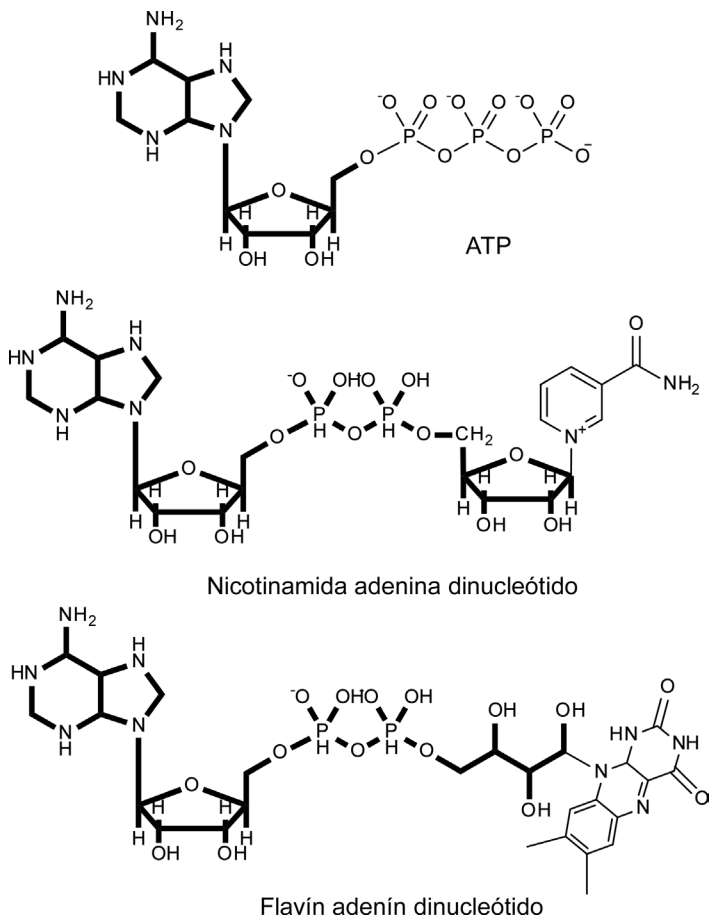


Figura 5. Fósiles moleculares. Cofactores que contienen partes del ARN y que están involucrados en el metabolismo. Las partes mostradas en **negrita** son parte del ARN y están unidas a una porción de la molécula que sí es reactiva. Las porciones de ARN que no participan en el metabolismo se consideran vestigios de un tiempo en el cual los organismos vivos usaban ARN como el único biopolímero.

dichas moléculas. La explicación más sencilla (la cual suele ser la correcta) es que estas moléculas fueron parte de procesos metabólicos en el mundo ARN y el metabolismo moderno es como un palimpsesto\* del mundo ARN y que los remanentes de este mundo ARN pueden aun ser vistos en algunas moléculas<sup>13</sup> (Figura 5).

## ¿Qué es lo que nunca sabremos?

Nunca sabremos con certeza cuál fue la primera molécula capaz de replicarse a sí misma sin que haya una polémica en torno a ella. Tampoco sabremos cuál fue el primer ser vivo

\* Un palimpsesto es un pergamino que ha sido usado para escribir mas de una vez de tal manera que los textos originales, que han sido borrados parcialmente, son aun legibles.

13. Benner, S. A.; Ellington, A. D.; Tauer, A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, *86* (18), 7054-7058.

14. Gaucher, E. A. y col. *Nature* **2003**, *425* (6955), 285-288.

15. Decker, P. S. H. P., R., *J. Chromatog.* **1982**, *244*, 281-291.

16. Breslow, R., *Tetrahedron Lett.* **1959**, *21*, 22-26.

pues quizás hubo más de un origen de la vida en la Tierra pero, si esta ocurrió antes de la colisión que formó la Luna no tenemos como encontrar ni trazas de ella.

## Cuatro estrategias para entender la vida

Podemos ahora revisar cuatro enfoques que nos pueden llevar a entender el origen de la vida. El primero regresa en el tiempo, utilizando biotecnología, a partir de los seres modernos podemos resucitar genes y proteínas de organismos ya extintos para estudiarlos en el laboratorio. El segundo funciona hacia adelante en el tiempo, empezando con moléculas simples que se pueden formar en ausencia de seres vivos para preguntarnos como se ensamblaron estas moléculas para dar origen a los primeros sistemas vivientes. El tercero considera ambientes extraños en el sistema solar, en particular aquellos que se desvían de los ambientes que albergan vida en la Tierra. El último involucra síntesis, donde sistemas darwinianos capaces de replicarse a sí mismos son construidos artificialmente para ver qué propiedades biológicas pueden producir. Juntos estos modelos ponen parámetros a esta "caja negra" que captura el fenómeno de la vida de acuerdo a las teorías reduccionistas para entender el potencial y las limitaciones de estos modelos.

### (1) Regresando en el tiempo: bioinformática

Actualmente, un gran número de secuencias tanto de proteínas como de ácidos nucleicos están disponibles y pueden ser usadas para inferir las secuencias de proteínas de organismos extintos y entender mejor la vida primitiva que alguna vez habitó la Tierra. Estudiar las proteínas de organismos primitivos puede ayudarnos a entender mejor los detalles que estos organismos extintos tenían en común. Estos detalles están enterrados bajo 3,5 Ga de evolución. Por ejemplo, algunas enzimas de bacterias primitivas han sido resucitadas y se ha comprobado que estas enzimas funcionan óptimamente a temperaturas más altas que sus análogos modernos.<sup>14</sup>

### (2) Adelante en el tiempo: química prebiótica

Intentos previos de producir azúcares en condiciones pre-bióticas llevaban a producir mezclas de productos que no se podían procesar. La reacción de Butlerov, también conocida como la reacción de Formosa, produce una mezcla inseparable de azúcares en la cual la ribosa es solamente un producto menor.<sup>15</sup> Aunque es posible escribir un mecanismo consistente con la evidencia experimental para la reacción de formosa,<sup>16</sup> hasta no hace mucho no había sido posible usar la reacción de Butlerov para la síntesis de ningún azúcar en particular. Estos hechos, junto con estudios de velocidades de descomposición de la ribosa y otros azúcares<sup>17</sup> que muestran cuan inestable es la ribosa, inclusive a pH neutro, presentan obstáculos severos para proponer una síntesis pre-biótica del ARN y hacen pensar



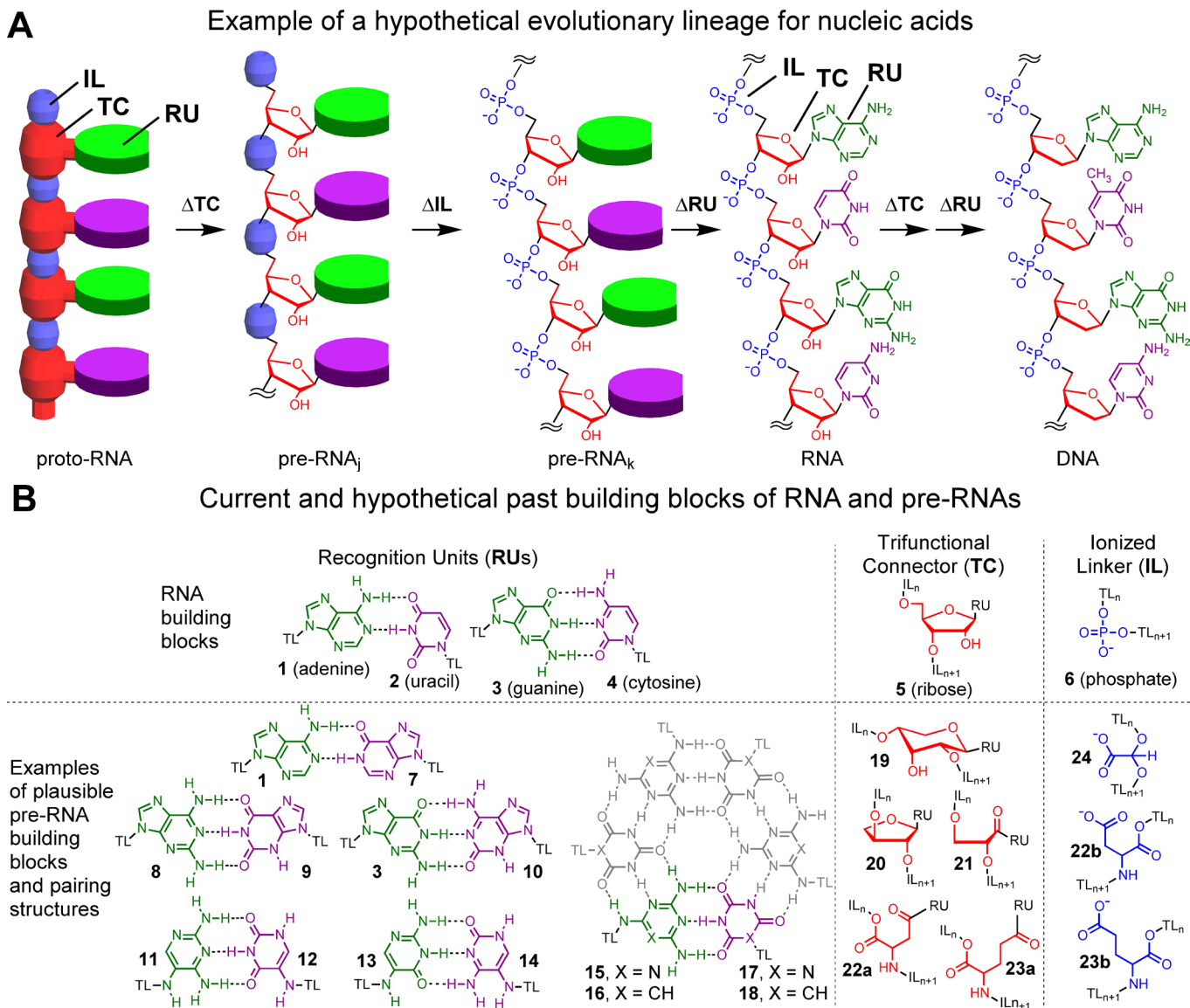


Figura 6. Un posible camino evolutivo hacia los ácidos nucleicos contemporáneos con algunas posibles moléculas que hubiesen formado parte de los pre-ARN. (A) Representación esquemática de una evolución hipotética del linaje de ácidos nucleicos desde proto-ARN hasta ARN y ADN. Los tres componentes del ARN son: las unidades de reconocimiento (RUs), conector tri-funcional (TC) y un conector ionizado (IL). Los intermedios entre proto-ARN y ARN son mostrados por motivos ilustrativos solamente y no implican que los cambios en RUs, TC o IL procedan en el orden descrito. (B) Ejemplos de posibles componentes de pre-ARN (RUs, TC y ILs). Clave para las estructuras: 1, adenina; 2, uracilo; 3, guanina; 4, citosina; 5, ribosa (en forma furanosa); 6, fosfato; 7, hipoxantina; 8, 2,6-diaminopurina; 9, xantina; 10, isoguanina; 11, 2,4,5-triaminopirimidina; 12, 5-aminouracil; 13, 2,5-diaminopirimidin-4(3H)-ona; 14, 4,5-diaminopirimidin-2(1H)-ona; 15, melanina; 16, 2,4,6-triaminopirimidina; 17, ácido cianúrico; 18, ácido barbitúrico; 19, ribosa (en forma piranosa); 20, treosa; 21, glutamina; 22, aspartato (22a como TL; 22b como IL); 23, ácido glicérico; 24 glioxilato. (Imagen proporcionada por N.V. Hud y publicada en Hud, N. V.; Cafferty, B. J.; Krishnamurthy, R.; Williams, L. D., The Origin of RNA and “My Grandfather’s Axe”. *Chem. Biol.* **2013**, *20* (4), 466-474. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.03.012. Reproducida con permiso. (img))

en descartar la ribosa como un componente del primer material genético. Sin embargo, recientemente se ha reportado que las pentosas son estabilizadas por minerales que contienen borato.<sup>18</sup> La presencia de borato es sumamente importante para estos estudios debido a la habilidad de formar complejos estables con 1,2-dioles. La naturaleza negativa de estos complejos inhibe la formación de enolatos que, de otra manera, conducen a la formación de alquitrán.<sup>18</sup>

Recientemente, Nicholas Hud, del Georgia Institute of Technology (EE.UU.), y colaboradores han propuesto que el

ARN no es el producto de procesos abióticos, sino el producto de la evolución molecular (Figura 6A). En lugar de considerar el ARN como el primer polímero capaz de almacenar información, Hud considera que el ARN es el penúltimo miembro de una serie de polímeros, siendo el ADN el más reciente<sup>19</sup> (y el más estable

17. Larralde, R.; Robertson, M. P.; Miller, S. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92* (18), 8158-8160.

18. Ricardo, A. C. y col, *Science* **2004**, *303*, 196.

19. Hud, N. V. y col., *Chem. Biol.* **2013**, *20* (4), 466-474.



para almacenar información genética). La Figura 6B muestra algunas posibles moléculas que podrían ser parte de un ARN más antiguo que el que conocemos. Este año 2014, Hud y colaboradores han presentado una posible reacción, en condiciones prebióticas, donde una base reacciona con ribosa y se ensambla espontáneamente con una de las posibles nucleobases que podrían haber formado parte del un pre-ARN.<sup>20</sup>

En 2013, se descubrió una ribozima capaz de copiar una secuencia más larga que sí misma.<sup>21</sup> Esto ha despertado las esperanzas de encontrar una molécula capaz de copiarse a sí misma. La celularización del material genético es el siguiente paso y un avance considerable se está llevando a cabo en el laboratorio de Jack Szostak en el Massachusetts General Hospital de Boston (EE.UU.); el lector puede referirse a un reciente artículo por Szostak.<sup>22</sup>

### (3) Ambientes extraños

Si pudiésemos encontrar vida fuera de la Tierra, este descubrimiento nos ayudaría a comprender la esencia de la vida más que cualquier otro descubrimiento, especialmente si esta vida extraterrestre fuese diferente a la nuestra a nivel molecular. Esto implicaría que la vida se puede originar y mantener con diferentes alternativas químicas que las que conocemos en la Tierra. Por el contrario, si encontrásemos seres vivientes con la misma biología que conocemos, entonces nos preguntaríamos si la vida se originó espontáneamente en diferentes lugares del cosmos y convergieron en el sistema que conocemos o quizás fue originada en un solo lugar y luego transportada a diferentes planetas (teoría de la panspermia).

Los candidatos más cercanos para encontrar vida extraterrestre son Marte y Europa, ya que estos poseen los elementos (agua líquida) que se consideran esenciales para la vida. Europa es uno de los satélites de Júpiter, descubierto por Galileo Galilei, y se cree que tiene agua líquida debajo de un océano de hielo. Otro punto a considerar es la posibilidad de que la vida extraterrestre (seres vivientes con diferente bioquímica) se encuentre en algún lugar de la Tierra y no haya sido descubierta aún. Esta idea de una biosfera en las sombras considera varios lugares como las fuentes hidrotermales en el fondo del océano las cuales albergan organismos que viven a presiones y temperaturas muy altas.<sup>23</sup>

20. Chen, M. C.; y col, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (15), 5640-5646.

21. Attwater, J.; Wochner, A.; Holliger, P., *Nat. Chem.* **2013**, *5* (12), 1011-1018.

22. Blain, J. C. y Szostak, J. W., *Annu. Rev. Biochem.* **2014**, *83*, 615-40.

23. Martin, W.; Baross, J.; Kelley, D.; Russell, M. J., *Nature Rev. Microbiol.* **2008**, *6* (11), 805-814.

24. Sismour, A. M. y Benner, S. A., *Expert Opin. Biol. Ther.* **2005**, *5* (11), 1409-1414.

25. Benner, S. A., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (10), 784-797.

26. Pinheiro, V. B. et al., *Science* **2012**, *336* (6079), 341-344.

### (4) Biología sintética

El entendimiento de cómo funcionan los organismos vivos puede ser definido como la habilidad de crearlos en el laboratorio. La biología sintética<sup>24</sup> reacomoda las moléculas de los seres vivos para probar y/o cambiar este producto de 3,5 Ga de evolución. Si la vida no es más que un sistema químico capaz de llevar a cabo una evolución darwiniana, entonces deberíamos ser capaces de sintetizar un sistema artificial capaz de realizar esta evolución. Nuestros laboratorios han investigado el efecto de los cambios a nivel molecular en el ADN. Una de las conclusiones más importantes a las que se llega después de alterar sistemáticamente la estructura del ADN es que la carga negativa que lleva el ADN en su esqueleto es fundamental para su capacidad de reconocer la secuencia complementaria (Figura 2).<sup>25</sup>

En los últimos cinco años el campo de la biología sintética ha experimentado un avance significativo. El laboratorio de Phillip Holliger en el Laboratorio de Biología Molecular del MRC (Cambridge, Reino Unido) ha producido una serie de estructuras análogas a los ácidos nucleicos que conocemos y han producido enzimas capaces de copiar esta información entre estos.<sup>26</sup> Recientemente el laboratorio de Romesberg ha producido un sistema en el cual las células de *E. coli* utilizan un alfabeto de seis letras; sin embargo, las dos bases extras no están involucradas en la formación de puentes de hidrógeno.<sup>27</sup>

En nuestra propia investigación en la *Foundation for Applied Molecular Evolution* hemos producido polimerasas de ADN capaces de incorporar bases de ADN con patrones de puente de hidrógeno artificiales. Así, se ha producido ADN que contiene dos nucleótidos adicionales, llamados Z y P. Para lograr esto usamos un sistema llamado CSR (*compartmentalized self-replication system*) en el cual los genes y las enzimas que producen son encapsulados en pequeñísimas gotas de agua que se encuentran en una emulsión de aceite. De esta manera las reacciones que ocurren en una gota no afectan ni son afectadas por lo que ocurra en otras gotas. Con este sistema podemos hacer una selección en el laboratorio entre millones de variantes de la enzima polimerasa. Estas gotas de agua son como una célula rudimentaria que contiene todos los componentes necesarios para amplificar su propio gen. En este caso, la selección es impuesta por nuestro propio diseño experimental. El requisito es que las nuevas enzimas sean capaces de

27. Malyshev, D. A. y col. *Nature* **2014**, *509* (7500), 385-388.

28. Laos, R.; Shaw, R. W. y Benner, S. A., "Engineered DNA Polymerases". En Murakami, K. S. y Trakselis, M. A., Eds. "Nucleic Acid Polymerases", Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2014; Vol. 30, pp 163-187.

29. Sefah, K. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111* (4), 1449-1454.

30. Kratzer, J. T. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111* (10), 3763-3768.

incorporar los dos nucleótidos artificiales con la misma fidelidad que los cuatro nucleótidos naturales. Un resultado muy interesante fue que nuestros experimentos de evolución artificial en el laboratorio han reproducido patrones de evolución observados en la naturaleza.<sup>28</sup> Otra observación interesante es que algunas de las moléculas propuestas por Hud (Figura 6B) tienen el mismo patrón de puentes de hidrogeno que nuestro par artificial Z:P. Quizás algún día encontremos algún ser viviente que tenga este par de nucleótidos.

Actualmente hay interés en crear células primitivas y esto, junto con los hallazgos de moléculas de ARN capaces de copiarse a sí mismas, puede llevarnos a un sistema primitivo similar al que precedió al primer organismo viviente en la Tierra. Aplicaciones de uso práctico

## Aplicaciones de uso práctico

El estudio del origen de la vida podría dar la impresión de ser una búsqueda idealista que solo serviría para satisfacer nuestra curiosidad natural. Sin embargo, hay muchos aspectos prácticos en el estudio de ácidos nucleicos no convencionales, proteínas ancestrales y la exploración espacial. Además de las numerosas tecnologías desarrolladas por la NASA en su esfuerzo por explorar el espacio\*, algunos de los estudios relacionados con el origen de la vida han producido aportes a la medicina. En nuestros laboratorios, por ejemplo, se han desarrollado análogos a los ácidos nucleicos para formar AEGIS (*Artificially Expanded Genetic Information System*). Algunos de estos componentes de AEGIS son usados en medicina para diagnosticar a pacientes que padecen de SIDA y hepatitis. Por ejemplo, estos ácidos nucleicos que contienen seis nucleótidos diferentes han sido usados para detectar células cancerosas.<sup>29</sup> Por otro lado, la reconstrucción de enzimas ancestrales ha contribuido a mejorar el tratamiento del mal de gota.<sup>30</sup>

Para más información visitar: <http://spinoff.nasa.gov/> (📄)

## Visión final

Este artículo hace una revisión de las ideas principales y la información clave necesaria para entender los esfuerzos multidisciplinarios en la búsqueda del origen de la vida. El estudio del origen de la vida, que estuvo alguna vez lleno de problemas insalvables, tiene ahora una serie de estrategias para encontrar posibles soluciones. Aunque nunca conozcamos exactamente la naturaleza del último ancestro común, es posible que en algunos años un sistema artificial capaz de evolución darwiniana sea producido y estudiado en un laboratorio. Esta célula minimalista sería útil para comprender cuál es el límite entre la materia inanimada y un organismo vivo. El entendimiento de los requisitos necesarios para pasar de compuestos abióticos, presentes en la Tierra primitiva, a un posible último ancestro en común nos daría una visión completa del origen de la vida.

Algunos descubrimientos recientes de exo-planetas, muchos de ellos similares a la Tierra están siendo reportados en las noticias. La pregunta “¿de dónde venimos?” está ganando interés público. Inclusive el Vaticano organizó una conferencia de astrobiología en noviembre de 2009, en el aniversario de los 400 años de los descubrimientos astronómicos de Galileo Galilei. Queda claro que el origen de la vida no deja indiferente a nadie.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer al profesor Antonio Lazcano por su ayuda en la traducción de algunos términos del inglés al castellano. Agradecemos al Dr. Nicholas Hud por ofrecer algunas de sus figuras para esta publicación. También deseamos agradecer a la NASA por el financiamiento de nuestros proyectos Exobiology/Astrobiology NNX14AK37G y RSA1371457.

Recibido: 30 julio 2014

Aceptado en forma final: 23 septiembre 2014

### Bibliografía Esencial

Koshland, D. E.: “The seven pillars of life”. *Science* **2002**, *295* (5563), 2215-2216. (📄)

Benner, S. A.: “Understanding nucleic acids using synthetic chemistry”. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (10), 784-797. (📄)

Hud, N. V.; Cafferty, B. J.; Krishnamurthy, R.; Williams, L. D., “The Origin of RNA and “My Grandfather’s Axe””. *Chem. & Biol.*, **2013**, *20*(4), 466-474. (📄)



### ¡Aprovecha todas las ventajas de la versión electrónica!

Descárgate los artículos de la revista y podrás disfrutar de las figuras a todo color y acceder a las fuentes originales de los artículos. Recuerda, cada vez que veas el símbolo 📄 tienes un link disponible.